

リウマチライフを生き活きと！
—最新の治療から穏やかな暮らしまで—

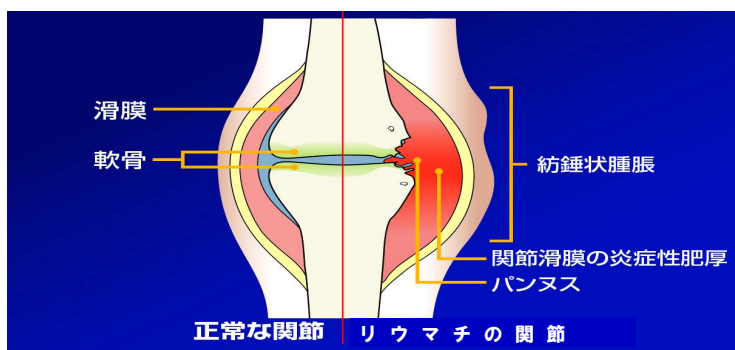
倉敷広済病院 理事長 江澤和彦

関節リウマチについて

関節リウマチ（以下、関節リウマチ）は、滑膜の炎症を伴う進行性の関節炎を主体とする原因不明の全身性疾患です。わが国の患者数は、約70万人と推定され、200人に1人程度であり、患者の7～8割が女性です。好発年齢は、40～60歳ですが、早い方は10歳代で発症し、遅い方は70歳以上になって発症します。

リウマチを発症すると、関節の腫れや痛みが長く続き、進行すると関節の変形をきたして日常生活に支障をきたします。全身のあらゆる関節に腫れや痛みが起きる可能性があります。手の指の第2関節や手の指の付け根、手首の関節、足の指の付け根の関節などが症状の出やすいところです。その他、肘、肩、足首、膝、股関節といった大きな関節も、リウマチの症状が出やすく、首の1番上の関節に炎症を起こすこともあります。また、朝の目覚めに手や体などがむくんでぎこちなく感じる「こわばり」などもよくみられる症状です。リウマチの炎症が続く場合には、微熱や貧血を伴うこともあります。その他、関節リウマチは膠原病に含まれるため、症状の中心は関節症状ですが、血管の炎症に関連した症状を伴うことがあり、全身の病気という認識が必要です。また、長年リウマチを患っている患者さんでは、目や口が乾燥するシェーグレン症候群やアミロイドという蛋白が組織に沈着して起こる消化器障害などを合併することがあります。

スライド1:リウマチの関節

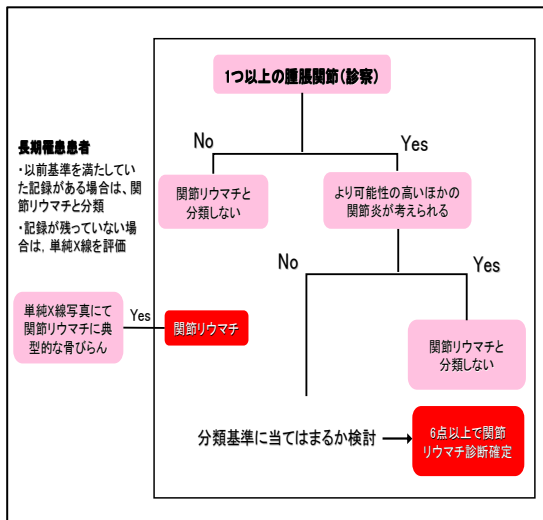


「スライド1」は、向かって左側が正常な関節、右側がリウマチの関節を表しています。正常な関節は、滑膜という薄い膜組織に覆われていますが、リウマチになると滑膜が炎症を起こして増殖することにより腫れてきます。さらに、炎症が慢性的に続くと増殖した滑膜が活発に骨や軟骨に侵入し関節破壊をきたします。同時に、関節に集まってきた自分自身の炎症を起こす細胞が自分の関節を異物や敵とみなして直接骨を破壊します。これが、自己免疫疾患と言われる所以です。

血液検査では、関節リウマチの炎症が続くことによって、炎症反応（CRP・血沈）が高くなり、貧血をきたしやすく、血小板数も増えたりします。ただし、手指などの小さな関節が炎症を起こしていても、血液の炎症反応が異常値をきたさない場合もあるので注意が必要です。リウマチ反応と呼ばれるリウマトイド因子は、リウマチの患者さんの8割が陽性となりますが、2割の患者さんはリウマチであっても陰性です。最近では、リウマトイド因子より感度・特異度の優れた抗CCP抗体が用いられ、早期診断に役立っています。滑膜炎の程度を反映するMMRP-3もリウマチの活動性の指標として重要です。

「スライド2」は、2010年に改定された新しい関節リウマチの分類基準です。関節リウマチを疑わせる1つ以上の腫れた関節がある場合に、「スライド3」の項目で6点以上を満たせば確定診断とするものです。この分類基準は、リウマチ専門医が使用することが望ましく、一般医との連携が重要とされます。

スライド2:ACR/EULAR 関節リウマチ 分類基準2010



スライド3:ACR/EULAR 関節リウマチ 分類基準2010

腫脹関節は5個以上ある関節数(診察、MRI、US)		小関節:MCP, PIP, 第1IP 2~5MIP, 手首
大関節の1か所	0	●中 大関節:肩、肘、膝、股、足首 ●OAIとの鑑別がICDIP, 第1MCP, 第1MIP「は除外」
大関節の2~10か所	1	●最低1つの小関節を含む11関節以上は、 頸関節、肩関節、肘関節、膝関節なども含めることができる
小関節の1~3か所	2	
小関節の4~10か所	3	
最低1つの小関節を含む11か所以上	5	
血清反応		陽性基準は最低2つの正常値を越える場合
リウマトイド因子、抗CCP抗体の両方が陰性	0	●低感度値は正常上限から正常上限の対半まで
リウマトイド因子、抗CCP抗体のいずれかが低感度陽性	2	●高感度値は正常値上限の対半を超える場合
リウマトイド因子、抗CCP抗体のいずれかが高感度陽性	3	●国際基準ユニットができれば変更予定
罹患期間		
6週未満	0	●詳細な定義は付録に示す罹患期間のうち、患者が報告する罹患期間
6週以上	1	
炎症反応		陽性基準は最低2つの正常値を越える場合
CRP、ESRの両方が正常	0	●スコアリングは最低1つの血清反応、最低1つの炎症反応の陽性が必要
CRP、もしくはESRのいずれかが異常高値	1	

関節リウマチの治療の考え方

関節リウマチの治療は、出来るだけ早く診断を行い、適切な治療を早期に開始することが大切です。関節リウマチの初期に適切な治療を施すと、関節の変形を防止できる割合が高く、一部の症例では治癒してしまう可能性を秘めています。一方で、既に関節の破壊が進行していても、症状の寛解や骨破壊を抑えることも可能となってきました。「炎症の強さ」×「炎症の持続期間」＝「関節破壊の程度」となりますので、治療のポイントは、症状の悪い時期を如何に短期間に抑えるかということになります。

「スライド4」にリウマチ治療の目標を示しています。治療の目標は、明確に「寛解」となりました。即ち、症状が消失し、骨破壊の進行が止まりことにより、生活機能を高めて生活の質を改善することです。まだ、難しい状況ではありますが、薬物治療の最終目標は、全ての薬を止めても、症状がなく、骨の破壊が進行しないことです。

スライド4:リウマチ治療の目指すところ

- 臨床的寛解:症状がなくなること
 - 画像的寛解:骨破壊が進まないこと
 - 機能的寛解:日常生活に支障がないこと(支障を極力減らすこと)
 - 完全寛解:この3つの寛解を全て満たすこと
 - 薬物治療の目標
 - ステロイドを止めること
 - 生物学的製剤を止めること
 - 抗リウマチ薬を止めること
 - 全ての薬を止めること
- ※飲み薬や坐薬の痛み止め(非ステロイド系)も適宜中止する

「スライド5」には、「目標達成に向けた治療」即ち、日常診療において治療目標を明確にし、戦略的に治療アプローチを展開していくという最近の国際的に推奨されている概念を表しています。治療は、患者さんとリウマチ医の合意に基づいて行われ、治療ゴールは、患者の長

期的QOL（生活の質）を最大限まで改善することであり、炎症を取り除き、疾患活動性の評価に基づく治療の適正化による「目標達成に向けた治療」を行うことが最も効果的であるという基本的な考え方が示されています。そのためには、できるだけ早期に症状が消失する寛解を目指した治療が必須であり、1～3カ月ごとに現状に応じた治療となっているか、3～6カ月ごとに今の治療を継続するか中止するかについて評価することが大切です。

スライド5:「目標達成に向けた治療(Treat to Target, T2T)の基本的な考え方(Overarching Principles)

A	関節リウマチの治療は、患者とリウマチ医の合意に基づいて行われるべきである
B	関節リウマチの主要な治療ゴールは、症状のコントロール、関節破壊などの構造的変化の抑制、身体機能の正常化、社会活動への参加を通じて、患者の長期的QOLを最大限まで改善することである
C	炎症を取り除くことが、治療ゴールを達成するために最も重要である
D	疾患活動性の評価とそれに基づく治療の適正化による「目標達成に向けた治療(Treat to Target:T2T)」は、関節リウマチのアウトカム改善に最も効果的である

Smolen JS, et al. Ann Rheum Dis.2010

関節リウマチの評価

臨床評価として、腫れや圧痛をきたしている関節数、患者さんや医師による疾患活動性の全般評価（VAS：左右10cmの直線上に評価時の状況をマーキングするもの）などを診察時に行い、ACRコアセット、DASスコアというツールで関節リウマチの活動性の評価を行っています。参考までに、米国リウマチ学会と欧州リウマチ学会による新しい寛解基準を「スライド6」に示します。これらは、従来の評価ツールより簡略化されたもので、CDAIは2.8以下、SDAIは3.3以下がそれぞれ寛解基準となります。

スライド6:新しい寛解基準

CDAI: 2.8以下
 CDAI=腫脹関節数+圧痛関節数+患者の全般評価+医師の全般評価

SDAI: 3.3以下
 SDAI=腫脹関節数+圧痛関節数+患者の全般評価+医師の全般評価+CRP(mg/dl)

※全般評価は、いずれもVAS(0~10cm)による測定値
 ※VASを用いた測定とは、10cmの直線の上に、その時点の評価について、直線の左端(0cm)を最善、右端(10cm)を最悪としてチェックし、0cmからの距離を計測する方法

画像評価は、全身の関節のX線検査、超音波検査、MRI検査により行われます。X線評価には、従来からステージ分類などがありますが、最近では、手と足の関節X線における骨破壊の程度を指数化した「シャープスコア」が国際的にも共通の評価ツールとして頻繁に用いられています。ただし、手と足以外の肘、肩、膝といった大きな関節は評価に含まれていないので、大関節は別に評価する必要があります。超音波検査では、滑膜の炎症の詳細な情報が得られ、MRIでは、X線写真や超音波では写らない病変を観察し、早期診断にも有用性を発揮しています。

生活機能評価は、「スライド7」の質問に対して、「スライド8」の表の患者評価を指数化したものなどを用いますが、低い点数ほど生活機能が維持されていることを表します。日常生活機能を保つには関節の変形を生じないことが前提となりますが、関節破壊が進んだ後でも、こ

関節リウマチの薬物療法

関節リウマチの薬物治療は、リウマチの進行を抑える免疫調節剤・免疫抑制剤、強力に炎症を抑える生物学的製剤が中心となります。その他、状況に応じて、痛み止めの薬（非ステロイド系消炎鎮痛剤・ステロイドホルモン剤）を併用することもあります。

非ステロイド系の痛み止めの薬は、関節リウマチの痛みが辛い時に用います。関節リウマチが寛解となり、症状がない時には服用する必要がありません。坐薬の方が内服薬よりも効き目は強いですが、坐薬にも胃腸障害の副作用がありうることは知っておくべきことです。腎臓や肝臓の働きに応じた服薬量とすることも大切です。高齢者などで内臓の働きが若いころより低下している場合には、内服量を減らします。たとえば、1日朝昼夜3回服用するところを朝と夜の2回で十分な場合があります。なお、最近の非ステロイド系の痛み止めは、昔に比べて副作用の少ないものも多く、中でも胃腸障害の副作用を減らすことを目的として開発された痛み止めも販売されています。

ステロイド薬は、炎症を速やかに強力に抑えますが、長期間使用すると副作用も伴う薬剤であり、リウマチ治療の根本治療ではなく、対症療法の薬として位置付けられています。したがって、関節リウマチの根本治療である免疫抑制剤や生物学的製剤が効いてくると、最初に止めるべき薬がステロイド剤ということになります。ステロイド薬は、リウマチ治療の領域で肺炎リスク・入院リスクは最も高い薬です。関節リウマチの痛みでステロイド剤を使う場合は、1日あたり5～10mg程度を使用することが多く、リウマチ治療が上手くいって、関節症状がなくなり、血液の炎症反応も認めなくなるとゆっくりとステロイドを減らしていきます。短期間に急速に減量することは危険です。代表的な副作用としては、骨粗鬆症、糖尿病、消化性潰瘍などがあります。特に、ステロイド薬の服用開始と同時に骨粗鬆症の治療薬（ビスフォスフォネート剤）を併用することも推奨されています。

関節リウマチの進行を止める標準治療薬の第一選択は、メトトレキサートという成分の免疫抑制剤です。他の免疫調節剤などよりも、3～6週間程度と効果が早く現れ、効き目が長続きします。メトトレキサートは、6～16mgを週に1～3回（分割の場合は12時間間隔で服用）で服用します。ビタミンの葉酸を摂りすぎるとメトトレキサートの効き目が落ちるので注意が必要です。副作用には、服用量に依存的なものとして、吐き気、肝機能異常、骨髄抑制（白血球数低下）などがあり、しばしば、これらの予防に葉酸を週1回1錠（5mg）服用します。服用量と関係ないものには、間質性肺炎などがあり、症状として、痰を伴わない咳が続くことがあります。参考までに、「スライド12」にわが国で使用されている抗リウマチ薬の一覧を示します。

スライド12: 現在わが国で使用されている抗リウマチ薬

	薬剤	主な商品名	作用	主な副作用の症状
免疫調節薬	金チオリンゴ酸ナトリウム	シオソール	中	皮膚の湿疹、尿に蛋白が出る、など
	オーノフィン	リドーラ	弱	下痢、軟便、など
	D-ペニシラミン	メタルカプターゼ	中	皮膚の湿疹、尿に蛋白が出る、疲れやすい、出血が止まりにくい、肝障害、他の自己免疫疾患が発現する、など
	サラズスルファピリジン	アザルフィジンEN	中	皮膚の湿疹など
	ピシラミン	リマチル	中	皮膚の湿疹、尿蛋白、など
	ロベンザリット	カルフェニール	弱	尿量が減る、むくみ、など
	アクタリット	オークル、モーパー	弱	皮膚の湿疹、など
免疫抑制薬	メトトレキサート	リウマトレックス	強	発熱、咳、息苦しさ、出血しやすい、体がだるい、顔色が変わる、など
	ミゾリピン	プレティニン	弱	尿酸値が高くなる
	レフルノミド	アラバ	強	出血しやすい、体がだるい、顔色が変わる、発熱、下痢、嘔、息苦しさ、など
	アザチオプリン	イムラン、アザニン	弱	体がだるい、顔色が変わる、発熱、など
	シクロフォスファミド	エンドキサン	弱	出血しやすい、体がだるい、顔色が変わる、発熱、血尿、など
	シクロスポリン	サンディミュン、ネオニラル	中	尿量が減る、むくみ、高血圧、のどの渇き、など
タクロリムス	プログラフ	中	尿量が減る、むくみ、高血圧、頭痛、のどの渇き、など	

イムラン（アザチオプリン）、エンドキサン、サンディミュン：健康保険上は使用できない。

生物学的製剤治療について

関節リウマチの画期的治療薬として注目されている生物学的製剤は、関節リウマチの炎症を引き起こしている物質、即ち、炎症性サイトカイン（TNF- α ・IL-6など）を狙い撃ちするようにデザインされた治療薬です。最新のバイオテクノロジーの技術を駆使して開発されたもので、生物が作り出したタンパク質を利用して作られていることより、生物学的製剤と呼ばれ、化学的に合成された他の多くの薬剤よりも体になじみやすいものといえます。「スライド13」、「スライド14」に日本で発売されている生物学的製剤を示します。

スライド13: 日本で発売されている 生物学的製剤

- レミケード
→投与量: 体重(キログラム) × 3~10mg
→点滴: 0, 2, 6週、以後8週又は4週毎
※4週毎: 投与量6mg/kg以下
→メトトレキサートと必ず併用する
- エンブレル
→投与量: 週1回10~50mg → 50mgが標準
→皮下注射: 1週間に1回(又は2回)、自己注射が認められている
→メトトレキサートと併用した方が効果高い
- ヒュミラ
→投与量: 週1回40又は80mg → 40mg + メトトレキサートが標準
→ヒュミラ+プログラフの併用療法も選択肢
→皮下注射: 2週間に1回、自己注射が認められている
→メトトレキサートと併用した方が効果高い

スライド14: 日本で発売されている 生物学的製剤

- アクテムラ
→投与量: 体重(キログラム) × 8mg
→点滴: 4週毎
→メトトレキサートを併用しなくても効果高い
→メトトレキサートを併用した方が効果高い可能性
→見かけ上CRPが低下することに注意
- オレンシア
→投与量: 60kg未満 500mg
60kg以上100kg以下 750mg
100kgを超える 1000mg
→点滴: 0, 2, 4週、以後4週毎
→メトトレキサートを併用した方が望ましい

これらは、関節リウマチの早期でも進行期でも、従来の抗リウマチ薬に比べてリウマチの炎症を抑える効果が強く、関節の痛みや腫れを劇的に改善すると共に、骨破壊の進行を抑える特徴があります。当院の治療成績でも、生物学的製剤による治療を1年間続けると、疾患活動性が高いリウマチ患者の40%が症状の消失または、症状のほとんどない寛解状態に至っています。特に、従来の治療では困難であった関節の骨破壊を抑える効果では、すばらしい治療成績をあげています。当院では、1年間の生物学的製剤治療の継続によって、関節破壊の進行を認めなかったリウマチ患者が60~80%に達し、15%の症例では、破壊された骨の一部が修復されて、治療前よりも関節の骨破壊の改善を認めています。

生物学的製剤は、今までの治療で不十分なリウマチ、関節破壊の進んでいくリウマチなどに使用しますが、生物学的製剤による治療の導入に問題がないかを個々の患者さんごとに必ず事前に検査等で判定をします。どの種類の生物学的製剤を選択するかについては、事前に主治医とよく相談しましょう。

わが国で行われた安全性調査により、ほとんどのリウマチの患者さんが安全に治療を受けることができることが証明されましたが、気をつけるべきは、若干の免疫力低下による肺炎等の感染症です。生物学的製剤の治療中は、感染症を併発しても症状がマスクされてわかりにくいことがあるので注意が必要です。感染リスクの高いリウマチの患者さんには、生物学的製剤の治療前から感染症の予防対策を講じることもあります。患者さん自身も手洗いなど感染症の予防に努める必要があります。大切なことは、定期的に主治医の診察を受け、体調に異変などがあれば、次回の診察予定日を待たず、迷わずすぐに相談することです。

生物学的製剤の課題は、「治療が効かない患者さんがいる」、「治療途中で効かなくなることがある」、「治療を中止するとリウマチが再燃する」などです。1つの生物学的製剤が効かない場合には、投与量変更を要する薬剤について量の調節を行ったり、他の種類に切り替えたりします。生物学的製剤の治療は、決して一生続けて行うものではありませんが、治療を中止するとリウマチが悪化する患者さんが比較的多いのも現実です。リウマチ学会などでも生物学的製剤の休薬のタイミングや可能性については課題として研究が進められていますが、寛解に至っていない場合の休薬は困難と考えられます。また、現在、数多くの生物学的製剤が開発中であ

り、将来的には、治療の選択肢は相当増えるものと予測されます。もう一つの課題は、高額な治療費です。「スライド15」に示すように、生物学的製剤の治療を受けるには、自己負担3割で1ヶ月に約4万円前後もかかります。すばらしい治療効果のある反面、たいへんな経済的負担を強いることとなり、今後、リウマチ患者が少しでも安価に治療を受けることができるよう私たちが強く願っているところです。

スライド15: 生物学的製剤の種類・料金表

注射総料金 3割負担 1割負担

薬の種類	商品名	剤形・用量	標準価格	用法・用量	注射総料金						
					3割負担	1割負担	1割負担				
TNF-α阻害薬	レミケード	レミケード 100mg	¥100,285	体重1kgにつき、3mgを点滴静注します。初回投与の後、その2週間後、6週間後に再び投与し、以後は通常約8週間隔で継続投与します。	~66kg(2瓶)	¥208,140	¥62,440	¥20,810			
		生食	¥170		66kg~(3瓶)	¥308,425	¥92,530	¥30,840			
		点滴手技料	¥950								
	外来化学療法加算	¥6,450									
	エンブレル	エンブレル 25mg	¥15,309		1回25mgを2週間隔で皮下注射します。	月平均9回	¥139,410	¥41,850	¥13,950		
		注射手技料	¥180								
エンブレル 50mg		¥30,206									
	注射手技料	¥180	1回50mgを1週間隔で皮下注射します。	月平均4回	¥121,560	¥36,470	¥12,160				
ヒュミラ	ヒュミラ 40mg	¥71,097	1回40mgもしくは80mgを1/2週間隔で皮下注射します。	月平均2回(1瓶)	¥142,554	¥42,770	¥14,260				
	注射手技料	¥180						月平均2回(2瓶)	¥284,748	¥85,440	¥28,480
IL-6受容体抗体	アクテムラ	アクテムラ 400mg	¥117,459	体重1kgにつき、8mgを点滴静注します。初回投与の後、4週間隔で継続投与します。	36~40kg	¥101,974	¥30,590	¥10,200			
		アクテムラ 200mg	¥59,380		41~45kg	¥113,152	¥33,950	¥11,320			
		アクテムラ 80mg	¥24,101		46~50kg	¥123,029	¥36,910	¥12,300			
		生食	¥100		51~55kg	¥137,253	¥41,180	¥13,730			
		点滴手技料	¥470		56~60kg	¥147,130	¥44,140	¥14,710			
		外来化学療法加算	¥6,450		61~65kg	¥161,354	¥48,410	¥16,140			
					66~70kg	¥171,231	¥51,370	¥17,120			
					71~75kg	¥182,409	¥54,720	¥18,240			
					76~80kg	¥195,332	¥58,600	¥19,530			
					81~85kg	¥206,510	¥61,950	¥20,650			
					86~90kg	¥219,433	¥65,830	¥21,940			
							~60kg(2瓶)	¥107,510	¥32,250	¥10,750	
T細胞選択的共刺激調節薬	オレンシア	オレンシア 250mg	¥53,467	体重が60kg未満は500mg、60kg以上100kg以下は750mg、100kgを超える場合は1000mgを投与します。初回投与の後、その2週間後、4週間後に再び投与し、以後は4週間隔で継続投与します。	80~100kg(3瓶)	¥180,970	¥48,290	¥16,100			
		生食	¥100		100kg~(4瓶)	¥214,440	¥64,330	¥21,440			
		点滴手技料	¥470								

関節の局所注射について

「関節の水を抜くと癖になる」と言われることが時にありますが、たとえば、リウマチの炎症によって関節液が溜まる場合には、薬物療法などで炎症を抑えないと関節液は減りにくく、日常生活に支障をきたすぐらい多い量が溜まっている時は、関節液（関節の水）を抜いたほうがよいと思います。関節液を抜く際には、炎症を抑えるために、しばしばステロイド剤を関節内に注入します。ただし、ステロイド剤の関節や腱への注射を頻回に行うことは、ステロイド剤を常用していることになるため避けるべきです。関節内は無菌状態であるため、関節注射後約1日間は、注射部位を濡らさないなど清潔保持には気をつけることが大切です。

リウマチの患者さんの生活

なるべく普通の暮らしを心がけましょう。食事は、バランス良く栄養を摂ることが肝心で、骨粗鬆症対策にカルシウム、ビタミンDはしっかりと摂ることを考慮します。入浴は、長風呂であれば、ぬるま湯にゆっくり浸かってください。ただし、炎症を起こしている関節に熱を与えることは控えてください。

適度な運動やリハビリを生活に取り入れることも必要です。リウマチの炎症が完全に治まっている関節は、作業や運動をしても翌日に腫れることはありませんが、炎症が残っていると、その程度に応じて作業の翌日などに関節が腫れることがあるので、作業量の調節が必要となります。リウマチの炎症が強い時は、安静が原則です。

リウマチの患者さんの心がけについて

リウマチではない私がリウマチの患者さんの心がけについて述べることは、甚だ失礼なこと

と存じますが、長年リウマチ専門医を続けてきた経験から感じていることを中心に考えてみたいと思います。

リウマチに罹ってしまったことは、とても辛い現実ですが、たった一度の人生を如何に有意義に過ごすかを前向きに考えていく必要があります。リウマチと共にある人生、即ち、リウマチライフを生き活きと過ごすためには、心構えが大切になります。

リウマチのように慢性的に痛みを伴う病気に罹ると、誰もが憂鬱な気分になることと思います。しかし、滅入ってばかりいては次の世界は開けません。日常生活の身の回りのことは、出来る限り自分で行う事が自律につながります。福祉制度なども積極的に活用すべきですが、あくまで自分の人生の支えとなる補助的なものです。ハンディキャップがあっても気持ちは対等に持つことで社会参加の多くは可能となります。

心の底から笑っている時や何かに夢中になっている時には、多幸感を促す脳内ホルモンの影響もあり、不思議と痛みを感じないものです。調子のよい時には、色々と積極的にお出かけをしたり、趣味に興じたりすることも必要です。治療が上手くいって調子のよい時は、人生を楽しむことです。

リウマチの患者さんの友の会や医療機関のリウマチの集いなども、リウマチを抱えたご本人や家族との出会いがあります。リウマチになったからこそその出会いです。心から共感できることで、少しでも痛みがやわらぐかもしれません。日々、自分らしく生き活きと生活することを心がけましょう。私達も出来る限りサポートしてまいりたいと思っています。生き活きとしたリウマチライフのために、あせらず、ゆっくりと、そして一歩一歩着実に、歩いていきましょう。

リウマチの専門的治療の流れは、臨床症状の寛解、関節破壊の抑制から将来的にはリウマチの治癒を目指して飛躍的に進歩を遂げています。リウマチの患者さんにとって大きな福音となることを心より祈念しています。