



2021年11月18日放送

関節リウマチ診療ガイドライン 2020

東京女子医科大学 膠原病リウマチ内科
教授・基幹部門長 針谷 正祥

これから、関節リウマチ診療ガイドライン 2020 についてお話しします。全国の関節リウマチ (RA : rheumatoid arthritis)の専門家の先生方とこのガイドラインを纏めさせていただきました。

ガイドライン改訂理由

では初めに、今回のガイドライン改訂理由について説明します。わが国の RA 患者数は 82 万 5 千人と推定されています。女性が 76%、10 代から 85 歳以上まで幅広く患者は分布し、65 歳以上が全体の 6 割を占めています。RA の治療成績はメトトレキサート MTX と生物学的製剤の登場により飛躍的に向上し、近年ヤヌスキナーゼ阻害薬 JAK 阻害薬が治療薬として承認され、さらに改善してきました。しかし現在の医療では、RA が完治する可能性は低いため、成人移行期、成人、妊娠・周産期、高齢者などの様々なライフステージでの RA 治療が必要となります。さらに、RA 診療における一般医療機関と専門医療機関の連携、地域間の医療格差、医療費の問題、患者との協働的意思決定のあり方など多くの課題が出て参りました。これらの点を踏まえて、2014 年版のガイドラインを改訂し、関節リウマチ診療ガイドライン 2020 として発表いたしました。

ガイドライン作成方法

次に、本診療ガイドラインの作成方法について説明します。厚生労働省補助金事業による我が国の関節リウマチ診療の標準化に関する臨床疫学研究班が原案を作成し、一般社団法人日本リウマチ学会が審議し、同学会の診療ガイドラインとして 2021 年 4 月に出版されました。本診療ガイドラインの作成には、the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation system、GRADE システムを用いました。GRADE システムは標準的な診療ガイドライン作成方法として世界中で広く用いられています。

ガイドラインの構成

3番目は、この診療ガイドラインの構成ですが、巻頭にクイックレファレンスとして、専門医以外の方が本書を読まれる際のガイドを記載してあります。本文に入ると、第1章は本診療ガイドラインの全体的な説明、第2章は作成手順について記載してあります。第3章には治療の全体像を示す二つの治療アルゴリズム、すなわち、薬物治療アルゴリズムと非薬物治療・外科的治療アルゴリズム、そして55個の推奨文が示されています。さらに第4章には先程申し上げた、様々な問題に対処するための解説が7項目掲載されています。

薬物治療のアルゴリズム

今日のお話の4番目として、薬物治療のアルゴリズムについて述べます。本診療ガイドラインの第3章に掲載した薬物治療のアルゴリズムは、リウマチ専門医と患者代表が作成した薬物治療に関する36の推奨文をもとに作成されたものです。

治療は3つのフェーズで構成されます。RAの治療は関節症状がほぼ消失した臨床的寛解と呼ばれる状態の達成を目指します。様々な理由により臨床的寛解の達成が難しい場合は、多少の関節症状が残るけれども大きな支障はない低疾患活動性と呼ばれる状態の達成を目指します。これらの活動性評価には、例えばSimplified Disease Activity Indexなどの複合的活動性指標と呼ばれる指標を用います。具体的には、1~3か月ごとに疾患活動性を評価し、治療開始後3か月で改善がみられなければ治療を見直します。治療開始から6か月以内にこれらの治療目標が達成できない場合には、次のフェーズに進みます。リウマトイド因子あるいは抗シトルリン化ペプチド抗体が高値陽性や早期からの骨びらんを有する症例は関節破壊が進みやすいため、より積極的な治療を考慮します。

RAと診断後は速やかに、フェーズIでまずメトトレキサートMTXの使用を検討し、全てのフェーズにおいてMTXを基本的な薬剤として考慮します。先程述べましたように、わが国のRA患者は高齢者が多く、また海外と比較しリンパ増殖性疾患や間質性肺炎の合併頻度が高いという特徴があります。したがって、MTXの禁忌事項のほかに、年齢、腎機能、肺合併症等を考慮してMTXの適応の有無と開始量を判断します。MTX使用が難しいもしくは不可の場合、MTX以外の従来型抗リウマチ薬を使用します。また、MTX単剤使用で効果が不十分な場合は、他の従来型抗リウマチ薬を追加して併用療法を検討します。欧米で使用されていないわが国独自の従来型抗リウマチ薬として、ブシラミン、イグラチモド、タクロリムスなどがあり、併用で治療効果の増強が期待できます。フェーズIで治療目標非達成の場合フェーズIIに進みます。

フェーズIIでは、MTX併用・非併用のいずれの場合も生物学的製剤またはヤヌスキナーゼ阻害薬JAK阻害薬の使用を検討します。MTXを使用可能な場合は、できるだけMTXを併用します。生物学的製剤とJAK阻害薬の優先順位については、現時点では、長期安全性、医療経済的な観点から生物学的製剤の使用を優先します。生物学的製剤にはTNF阻害薬、IL-6

阻害薬、T細胞共刺激分子阻害薬の3種類があります。MTX非併用の場合の生物学的製剤としては、TNF阻害薬よりもIL-6阻害薬を優先します。また、MTX非併用の場合は、生物学的製剤 またはJAK阻害薬の単剤療法も選択可能です。

フェーズ II で治療目標非達成の場合は、さらにフェーズ III に進みます。フェーズ II で生物学的製剤または JAK 阻害薬を使用しても効果不十分である場合、フェーズ III では他の生物学的製剤または JAK 阻害薬の変更を検討します。変更に際して、TNF 阻害薬が効果不十分な場合は、非 TNF 阻害薬すなわち IL-6 阻害薬または T 細胞共刺激分子阻害薬への切り替えを優先します。それ以外の薬剤で効果不十分な場合はエビデンス不足のため推奨を作成していません。

治療目標達成・維持、関節破壊進行抑制、身体機能維持ができた場合に、薬物の減量を考慮します。フェーズ I における MTX を含む従来型抗リウマチ薬の減量はエキスパートオピニオンであり、エビデンスはありません。フェーズ II、 III における生物学的製剤、JAK 阻害薬の減量にある程度のエビデンスがありますが、再燃するリスクがあるため慎重に検討すべきであると推奨文には記載しています。

フェーズ I から III の補助的治療薬として、副腎皮質ステロイド（以下、ステロイドと呼びます）と非ステロイド系消炎鎮痛薬 NSAIDs、抗 RANKL 抗体を位置づけました。ステロイドは、早期の RA 患者で少量短期間の使用にとどめます。抗リウマチ薬の効果が出てきたら減量し、フェーズ I 期間内に可能な限り中止します。NSAIDs は長期使用での消化管障害や腎障害などの副作用を考慮し、疼痛緩和目的に必要な最小量で短期間の使用が望ましいとしました。抗 RANKL 抗体は、破骨細胞を誘導する RANKL という分子に対するモノクローナル抗体です。骨破壊抑制効果があり、RA の疾患活動性が低下しても骨びらの進行がある患者、特にリウマトイド因子あるいは抗シトルリン化ペプチド抗体陽性患者で使用を考慮します。RA の疾患活動性改善効果や軟骨破壊抑制効果はありません。

最後に、生物学的製剤の後続品と高齢者の治療、合併症のある患者の治療に関して説明します。生物学的製剤の後続品はバイオ後続品と呼ばれ、わが国でも数種類が RA の治療に使用可能となっております。これらは、先行バイオ医薬品と同等の有効性と安全性を示すエビデンスがあり、安価で患者のみならず社会的な経済的負担軽減につながります。したがって、既存治療で効果不十分な活動性 RA 患者に対して先行バイオ医薬品と同様にバイオ後続品を推奨しました。高齢者の治療については 3 つの推奨文を作成しました。高齢 RA 患者に対する MTX の投与、生物学的製剤または JAK 阻害薬の投与、ステロイドの投与を条件付きでそれぞれ推奨しています。いずれも安全性に十分に配慮して使用することとなっております。

RA では間質性肺炎、虚血性心疾患、脳血管疾患、腎機能障害、悪性腫瘍、ウイルス性肝炎など様々な合併症が経過中にみられます。エビデンスは限られていますが、これらの合併症を有する患者の治療は RA の日常診療で最も問題になる事項です。本診療ガイドラインでは 8 つの推奨文を作成して、各合併症を有する患者への対処方針を示しました。

以上少々駆け足でしたが、関節リウマチ診療ガイドライン2020の要点をご説明しました。本診療ガイドライン示されている治療アルゴリズムと推奨をふまえた RA 治療が実践されることで、治療の標準化が一層進み、RA 患者の大きなメリットにつながることを期待しています。リスナーの皆様には是非本診療ガイドラインを手にとって、ご一読いただければ幸いです。