

関節リウマチの治療



膠原病・リウマチ勉強会 at 6西

膠原病・リウマチ内科 岡秀樹

2022年11月18日

関節リウマチの治療 ①

- 抗リウマチ薬の用語と種類
- 関節リウマチの自然経過と治療目標
- ガイドライン (JCR, ACR, EULAR)

●抗リウマチ薬の用語と種類

用語の整理

- 抗リウマチ薬は, DMARDs (disease-modifying anti rheumatic drugs, ディーマーズ) という疾患修飾性抗リウマチ薬と呼ばれる.
- DMARDは製造方法で, synthetic DMARDs (sDMARDs, 合成型) と biological DMARDs (bDMARDs, 生物学的製剤) に大別.
- sDMARDsは, conventional synthetic DMARDs (csDMARDs, 従来型) と targeted synthetic DMARDs (tsDMARDs, 分子標的型) とさらに分かれる.
- bDMARDsは, オリジナルの biological DMARDs (boDMARDs) と biosimilar DMARDs (bsDMARDs) に分かれる.

DMARDs

sDMARDs

csDMARDs

- ✓ リウマトレックス (MTX)
- ✓ アザルフィジン (SASP)
- ✓ ケアラム (IGU)
- ✓ リマチル (BUC)
- ✓ タクロリムス (Tac)

tsDMARDs

(JAK阻害薬)

- ゼルヤンツ
- オルミエント
- スマイラフ
- リンヴォック
- ジセレカ

bDMARDs

boDMARDs

(生物学的製剤)

- ◆ レミケード
- ◆ エンブレル
- ◆ ヒュミラ
- ◆ シンポニー
- ◆ シムジア

- ◆ アクテムラ
- ◆ ケブザラ
- ◆ オレンシア

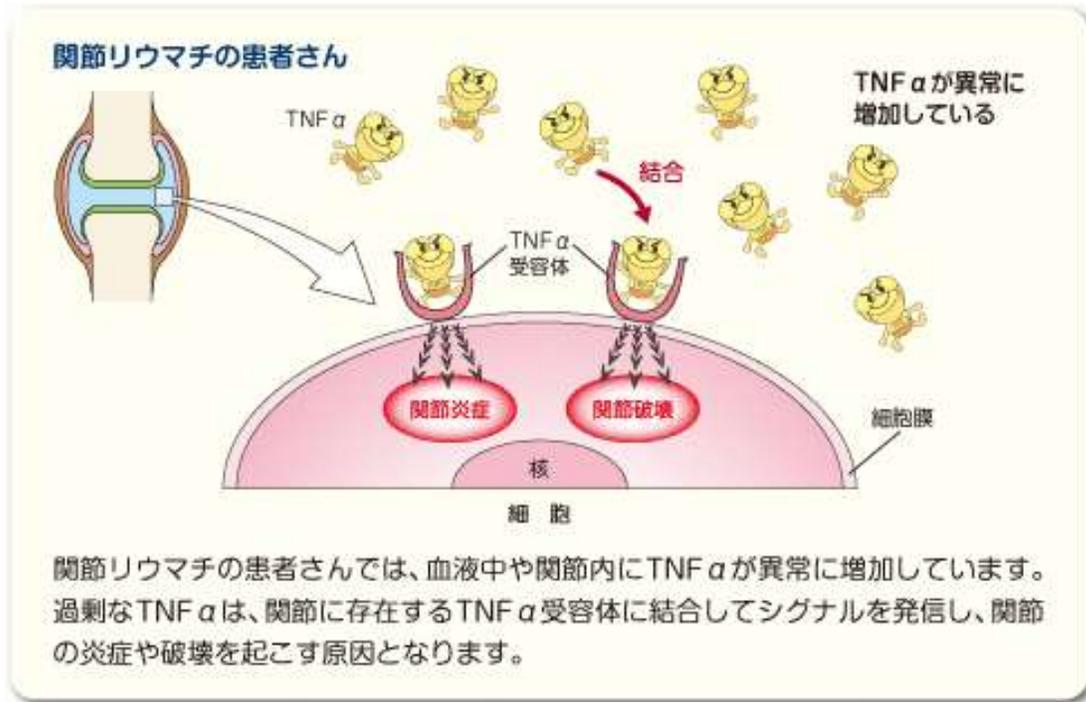
bsDMARDs

(生物学的製剤の後発品のイメージ)

- インフリキシマブBS
- エタネルセプトBS
- アダリムマブBS

リツキシマブ, アラバ, プラケニルもあるが
出会う機会は少ない

TNF阻害薬とnon-TNF阻害薬



引用：[シンポニー®の成分と働き | 関節リウマチの患者さん・ご家族の方へ | シンポニー.jp \(simponi.jp\)](http://simponi.jp)

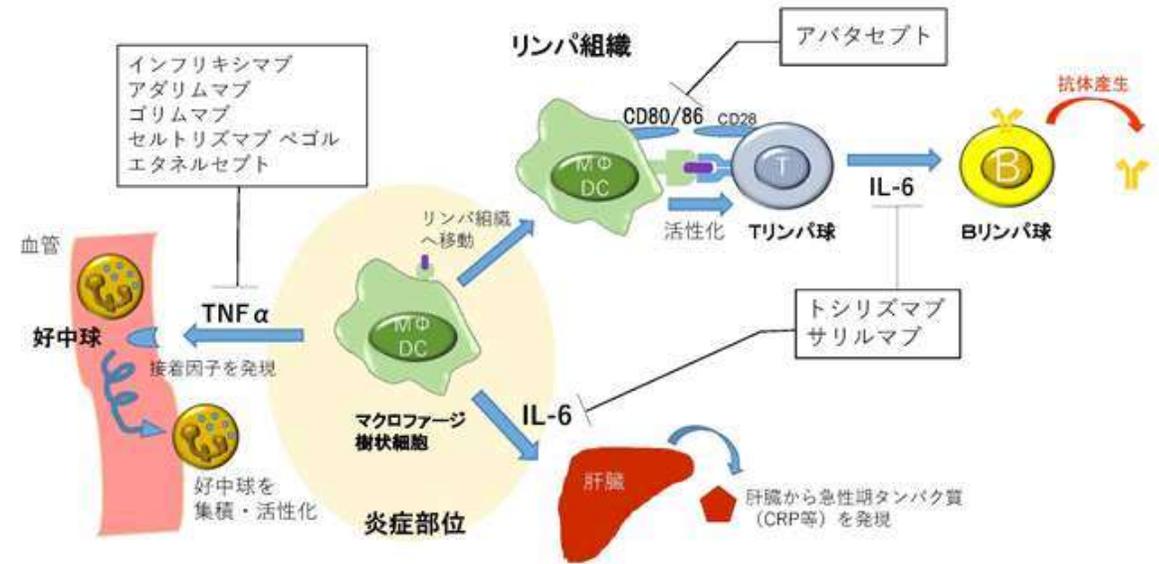


図1. 関節リウマチの病態と薬剤の作用機序

引用:[関節リウマチのお薬 生物学的製剤について | 公益財団法人日本リウマチ財団 \(rheuma-net.or.jp\)](http://rheuma-net.or.jp)

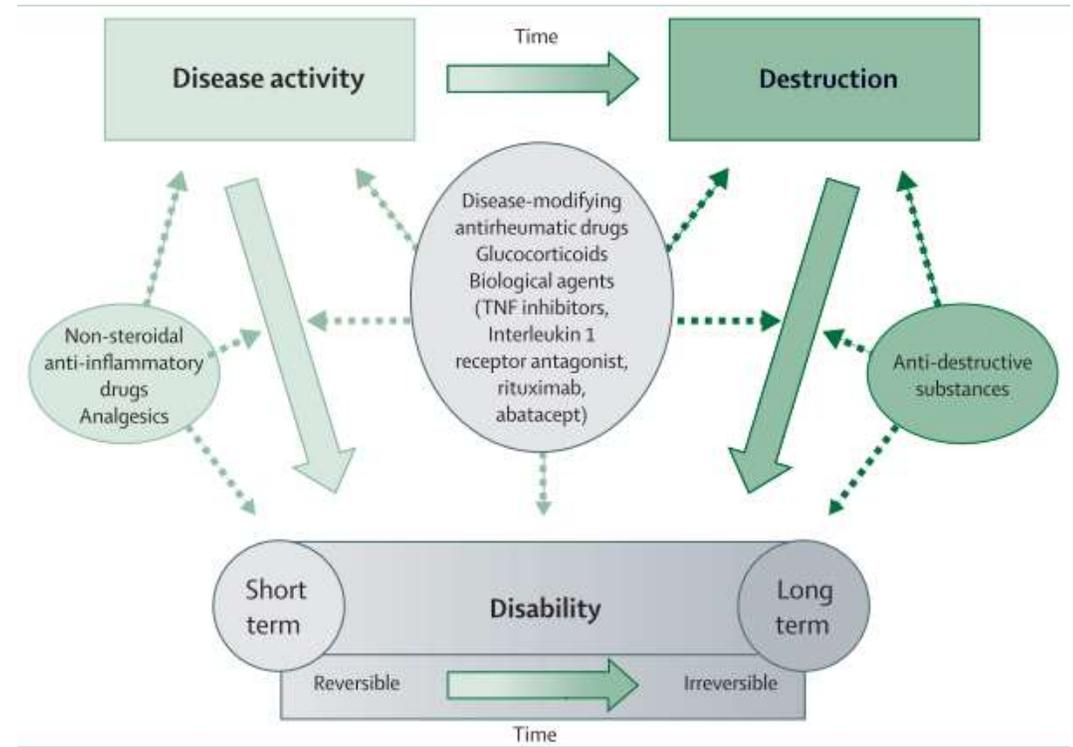
- TNF- α を阻害するのが抗TNF阻害薬（レミケード，エンブレル，ヒュミラ，シンポニー，シムジア）
- それ以外を阻害するのがnon-TNF阻害薬（アクテムラ，ケブザラ，オレンシア，リツキシマブ）

- 関節リウマチの自然経過と治療目標

関節リウマチの疾患経過と治療目標



竹内 勤. 日本内科学会雑誌101:2815-2817, 2012

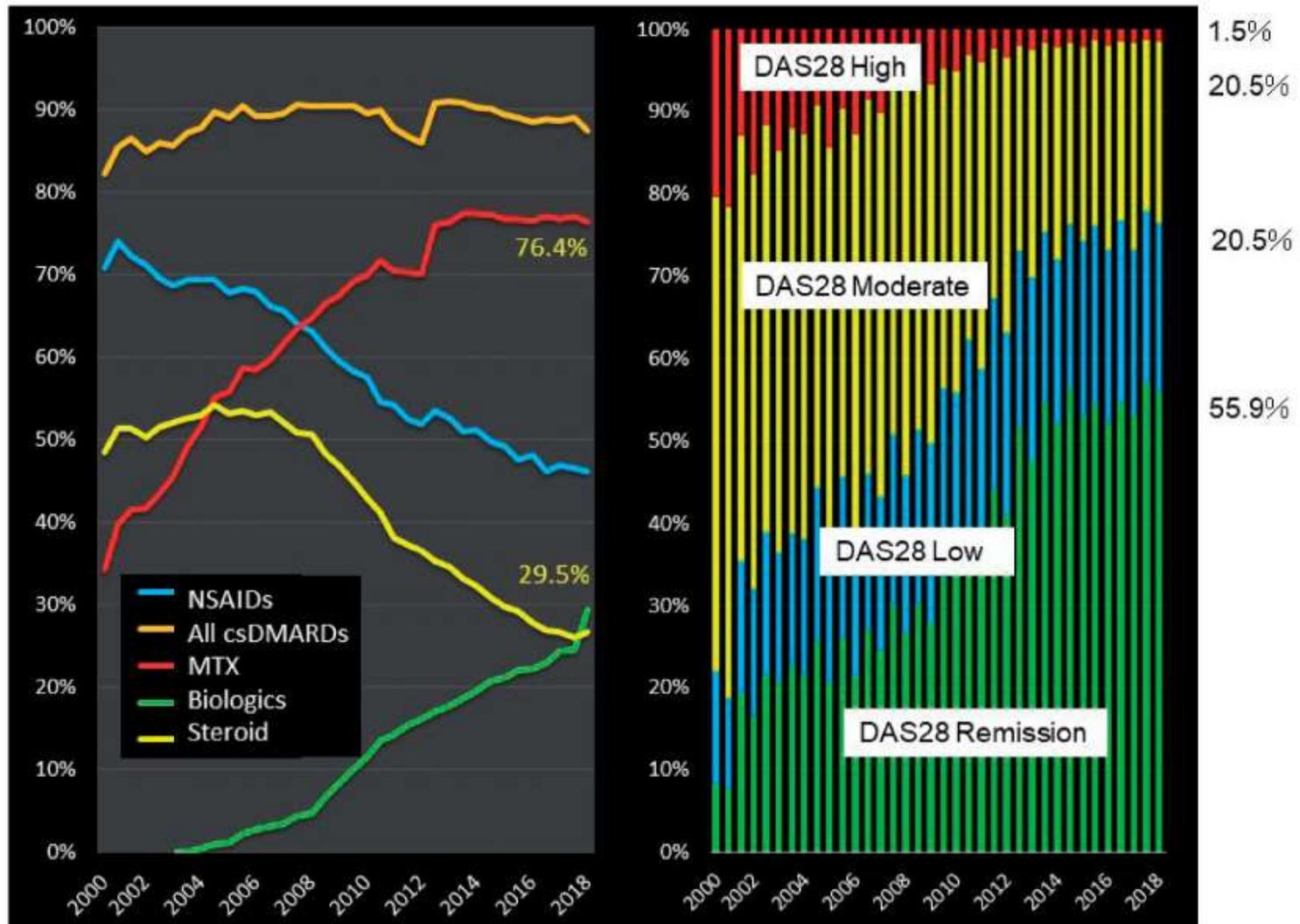


Lancet 2007 Dec 1;370(9602):1861-74.

関節の炎症を止めて、臨床的寛解を目指す(T2T).

臨床的寛解を目指すことで、関節破壊や身体機能障害を防ぎ、生命予後まで改善する。

IORRAコホート（東京女子医科大学）



約6000人, 日本のRA患者の約1%のコホート

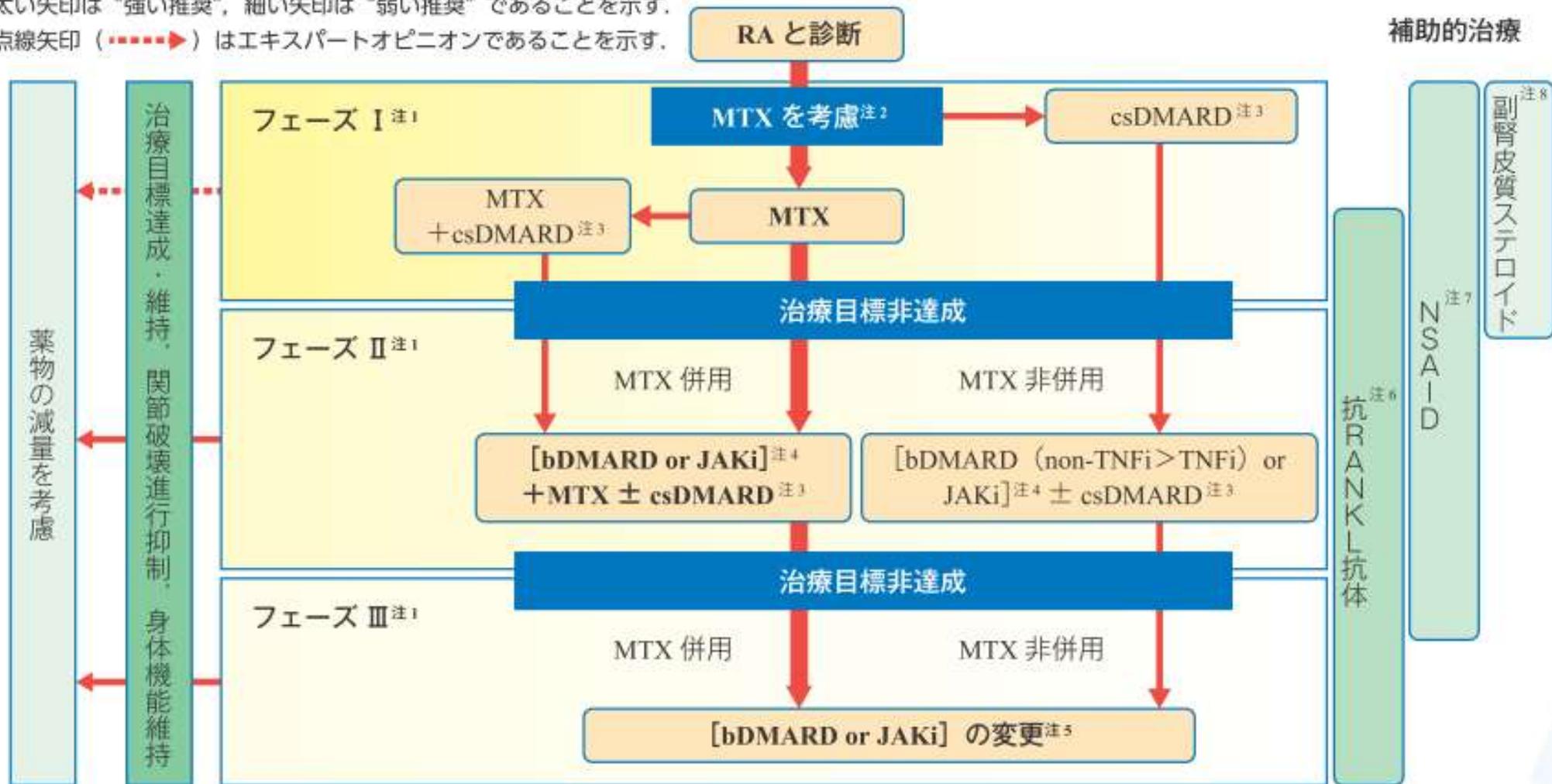
- ガイドライン (JCR, ACR, EULAR)

関節リウマチ診療ガイドライン2020 (日本)

太い矢印は“強い推奨”，細い矢印は“弱い推奨”であることを示す。
 点線矢印 (----->) はエキスパートオピニオンであることを示す。

リスク評価を行い、
MTXが第1選択薬

MTXで活動性を抑え込めなければ
Bio or JAKを考慮
(長期安全性・医療経済の観点から
bDMARDを優先)



2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis

Table 2. Disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) initiation*

Recommendations	Certainty of evidence	Based on the evidence report(s) of the following PICO(s)†	Evidence table(s), in Supp. App. 2
Initiation of treatment in DMARD-naive patients with moderate-to-high disease activity			
<u>Methotrexate monotherapy is strongly recommended over:</u>			
Hydroxychloroquine or sulfasalazine bDMARD or tsDMARD monotherapy	Very low/low‡ Very low/moderate	PICO 2a.C1/C2 PICO 5a.C1–4/C5§	p. 14–5 p. 61–78
Combination of methotrexate and tsDMARD¶			
Methotrexate monotherapy is strongly recommended over:			
Leflunomide			
Dual or triple csDMARD therapy			
Combination of methotrexate and csDMARD			
Initiation of a csDMARD without longer-term glucocorticoids is conditionally recommended over initiation of a csDMARD with short-term glucocorticoids.			
Initiation of a csDMARD without longer-term (≥3 months) glucocorticoids is strongly recommended over initiation of a csDMARD with longer-term glucocorticoids.	Moderate	PICO 8a	p. 170
Initiation of treatment in DMARD-naive patients with low disease activity			
Hydroxychloroquine is conditionally recommended over other csDMARDs.	Very low	PICO 1a.C1–4	p. 1–6
Sulfasalazine is conditionally recommended over methotrexate.	Very low	PICO 1a.C2	p. 2
<u>Methotrexate is conditionally recommended over leflunomide.</u>	Very low	PICO 1a.C3	p. 5
Initiation of treatment in csDMARD-treated, but methotrexate-naive, patients with moderate-to-high disease activity#			
Methotrexate monotherapy is conditionally recommended over the combination of methotrexate plus a bDMARD or tsDMARD.**	Moderate/very low	PICO 6b.C1–4/C5§	p. 136–56

- 中～高疾患活動性ならまずはMTX単剤での治療を強く推奨
- 低疾患活動性ならSASP > MTX

2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis

Table 4. Treatment modification*

Recommendations	Certainty of evidence	Based on the evidence report(s) of the following PICO(s)	Evidence table(s), in Supp. App. 2
A TTT approach is strongly recommended for patients who have been previously treated with bDMARD or tsDMARD and have had an inadequate response to csDMARDs.			
A TTT approach is conditionally recommended for patients who have had an inadequate response to csDMARDs.			
A minimal initial treatment goal of low disease activity is recommended over a goal of remission.			
Addition of a bDMARD or tsDMARD is recommended over continuation of csDMARD therapy for patients taking maximally tolerated csDMARDs who are not at target.			
Switching to a bDMARD or tsDMARD of a different class is recommended over switching to a bDMARD or tsDMARD belonging to the same class for patients taking a bDMARD or tsDMARD who are not at target.			
Addition of/switching to DMARDs is conditionally recommended over continuation of glucocorticoids for patients taking glucocorticoids to remain at target.	Very low	PICO 23	p. 292
Addition of/switching to DMARDs (with or without IA glucocorticoids) is conditionally recommended over the use of IA glucocorticoids alone for patients taking DMARDs who are not at target.	Very low	PICO 28.C1–C2	p. 339–40

- MTXで治療目標に達しなければ, bDMARD or tsDMARDの追加を推奨 (csDMARDsの追加は推奨せず)
- bDMARD or tsDMARDで治療目標に達しなければ, 異なった種類のbDMARD or tsDMARDに変更

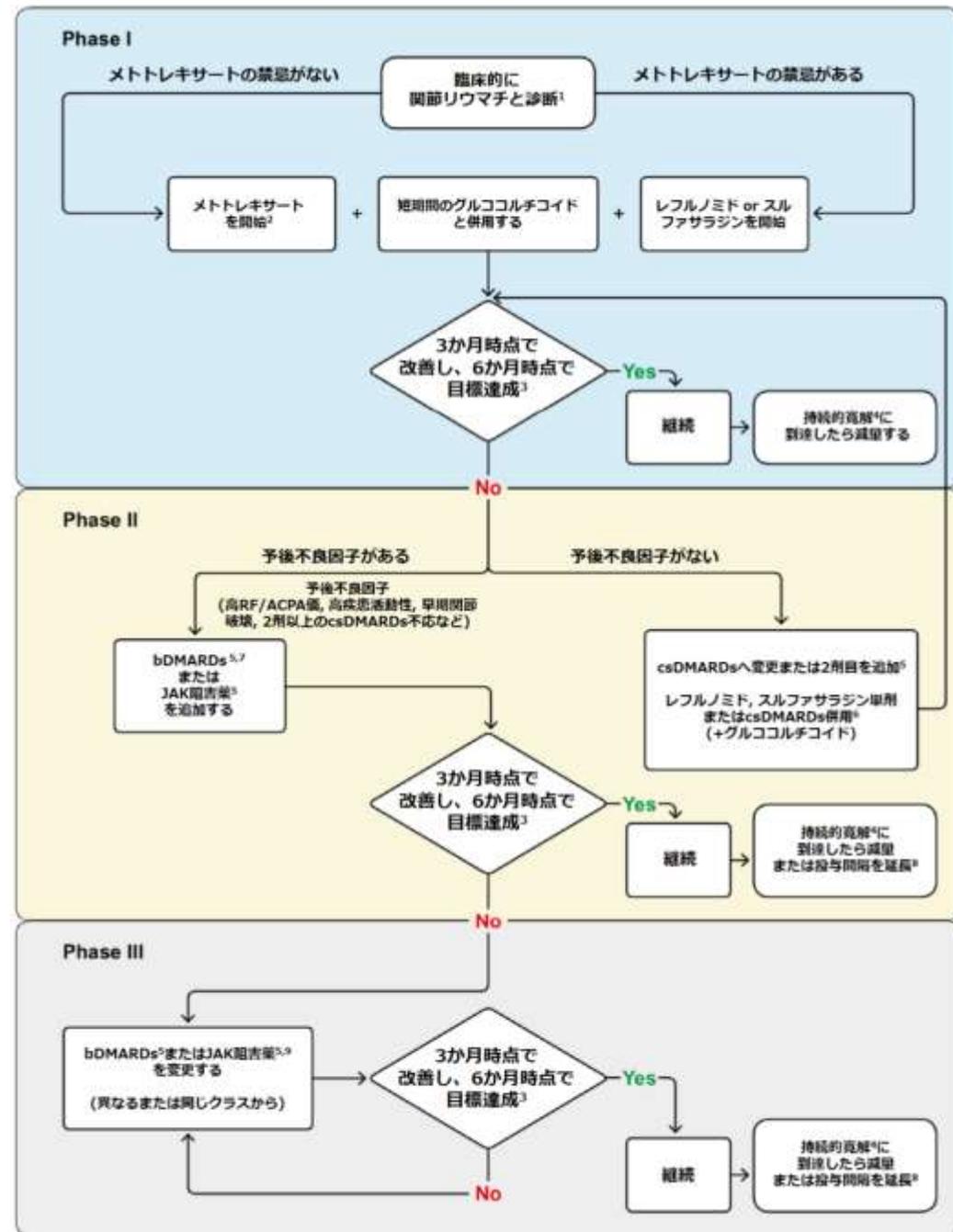
EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update

ガイドライン (欧州, 2019)

- 禁忌がなければまずはMTXを開始
- 治療目標に達しなければ, 予後不良因子があれば bDMARD or tsDMARDを追加
- それでも治療目標に達しなければ異なるbDMARD or tsDMARDに変更

■ 予後不良因子

- csDMARD投与しても中~高疾患活動性が持続
- 炎症反応が高い
- 腫脹関節が多い
- RF/抗CCP抗体価が高い
- 早期から骨びらんあり
- 2種類以上のcsDMARDで治療失敗



治療アルゴリズムのまとめ

- 基本的に禁忌がなければまずは, MTXを開始.
- よほど軽症であればSASPだけで経過を見ることもある.
- MTX開始後, 3ヵ月での治療目標に達しなければbDMARD or tsDMARDを追加
(どれを選んでも良いことになっているがbDMARD > tsDMARDが実情)
- bDMARDを追加するほどでない場合は, SASP or IGU or BUCを追加する.
- 最近では, 市販後調査ORAL surveillanceの影響でtsDMARDは避けられる傾向にある (悪性腫瘍, 血栓, 心血管イベントのリスク上昇).
- bDMARDはMTX併用の有無, 合併症 (間質性肺炎), リンパ腫や心不全の既往, 費用, 妊娠などでTNF or non-TNFで区別する.