

Ⅲ. リウマチ性疾患と骨免疫学

2. 分子標的薬による関節リウマチ治療

Treatment of rheumatoid arthritis with molecular targeting drugs

山岡 邦宏

Kunibiro Yamaoka (准教授) / 慶應義塾大学医学部リウマチ膠原病内科

関節リウマチ (RA)の分子標的治療の有用性は生物学的製剤による細胞外分子の特異的阻害により明確となり、多くの製剤が開発され、わが国では7製剤が承認されている。その高い治療効果によりRA治療にパラダイムシフトをもたらしたが、中止することで多くの症例で再燃することから減量が推奨されている。最近では、細胞内分子を標的とした低分子化合物が大きな変革をもたらす可能性がある。JAK, Btk, Sykを標的とした化合物が開発されているが、JAK阻害薬では生物学的製剤と類似または上回る効果が示されており、作用機序が異なる点からも今後のRA治療で重要な位置付けとなる。

key words

生物学的製剤
低分子化合物
JAK阻害薬
Btk阻害薬

はじめに

関節リウマチ (rheumatoid arthritis: RA)は疾患の集合体であるリウマチ性疾患(膠原病)の中心に位置する疾患であり、原因不明の自己の免疫異常により異常な炎症が関節に発症することで関節の変形のみならず、臓器病変をきたすこともある全身性疾患である。つまり、自己免疫に基づく炎症が本態であり、炎症と免疫の双方の制御がよりよい疾患制御、さらには治癒を目指すには必要である。消炎鎮痛薬や効果も副作用も緩やかな抗リウマチ薬では変形に至った関節や障害臓器の変化は不可逆的であることから、可能な限り早期に診断し、早期より効果の高い薬剤を用いて不可逆的変化を防ぎ、

生活の質を維持する治療形態へと変化してきた。治療効果の高い薬剤の中心的役割を担っているのが、経口抗リウマチ薬のメトトレキサートと炎症性サイトカインや細胞表面分子を標的とする生物学的製剤である。近年、サイトカインにより細胞内で活性化される分子を標的とした低分子化合物が高い治療効果を示している。関節破壊は劇的に抑制されるようになり、RA治療は目的を果たしたとの見方もある。しかし、疾患活動性が全くない「寛解」に至るのは3割程度であり、休薬することで少なくとも半数程度の症例で再燃をきたすため、抗リウマチ薬の減量が推奨されている。また、治療目標である寛解や低疾患活動性を維持できていても関節破壊は徐々に進行することから、最新

の治療によりRAの自然歴を大きく変えることは可能となったが、いまだ不治の病であることには変わりはなく、新たな治療薬の開発が必要である。RAの治癒に向けた模索の重要性は、疾患の克服という観点だけでなく、自己免疫と炎症の病態を程よく併せ持った疾患の克服という点にある。RA以外の膠原病は、炎症に偏った疾患(炎症性腸疾患、脊椎関節炎など)と自己免疫に偏った疾患(全身性エリテマトーデス、シェーグレン症候群、強皮症など)に大きく分けられ、前者はRAでの生物学的製剤での経験に基づき飛躍的に治療が進展しているが、後者はいまだに承認されている薬剤が少なく、病態評価の難しさも手伝って治療発展に繋がる薬剤がまだ現れていないのが現状であ