

A 膠原病

1. 関節リウマチ

ステロイド治療の心構え

- ▶ ADLが制限されている症例に限り、ステロイドを短期的に使用します。
- ▶ ステロイドは抗リウマチ薬 (DMARDs) の効果が発現するまでのつなぎの治療であり、3カ月間の投与にとどめます。
- ▶ 関節以外の臓器病変がある場合は、ステロイドを長期使用することがあります。

1 疾患の概要

- 関節リウマチは慢性多関節炎を起こす自己免疫疾患です。
- 自己反応性T細胞, B細胞, 抗CCP抗体などの自己抗体, マクロファージ, 滑膜線維芽細胞, 好中球, TNF- α ・IL-6などの炎症性サイトカインが病態に関与していると考えられています。
- 炎症が慢性化すると不可逆的な軟骨・関節破壊を引き起こします。
- 一部の症例では, 間質性肺炎, 血管炎などの関節外病変を合併します。
- 治療の目標は, 炎症を抑え, 自己免疫反応を抑制することで不可逆的な軟骨・関節破壊, 臓器障害を防ぐことです。

2 どういうときにステロイドを使うか？

- 全例にステロイドを使う必要はありません。
- 関節炎によりADLが制限されている症例では, 抗リウマチ薬 (DMARDs) が効いてくるまでの橋渡し治療 (bridging therapy) としてステロイドを使うことを考慮します。
- 間質性肺炎, 血管炎などの関節外病変がある場合は, ステロイドの投与を検討します。

MEMO

- ▶ DMARDsは一般的に遅効性であり、効果発現に1カ月、最大効果が得られるまで約半年かかります。
- ▶ 「非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) で改善しない関節痛」が初診時の主訴になることも多く、その場合はDMARDsの効果を得られるまでステロイドを投与することを検討します。

3 ステロイドの根拠は？

- ステロイドとプラセボを比べた無作為化比較対照試験はありません。
- 初期に大量ステロイドをDMARDsと併用することは、早期の疾患コントロールと骨破壊抑制につながる事が証明されていますが¹⁾、副作用の観点から短期の使用にとどめるようにガイドライン・リコメンデーションには書かれていません(表1)^{2, 3)}。
- 重要な点は、ステロイドはDMARDsが効いてくるまでの一時的な治療であり、決して単剤では使用しないことです(表1)^{2, 3)}。

表1 各リウマチ学会(日・米・欧)のガイドライン・リコメンデーションにおけるステロイドの推奨

	European League Against Rheumatism (2019)	American College of Rheumatology (2020)	日本リウマチ学会 (2020)
ステロイドの推奨	<ul style="list-style-type: none"> • csDMARDs (従来型合成抗リウマチ薬)を開始したり変更する際には、患者およびリウマチ医に応じて異なる用量および投与経路で短期間ステロイドを併用することを考慮すべきであるが、臨牀的に可能な限り早期(3カ月以内)に減量すべきである 	<ul style="list-style-type: none"> • 中等度～高疾患活動性に csDMARDs (従来型抗リウマチ薬)の治療を開始する際にステロイドを使用しないことを条件付きで推奨する。しかし、csDMARDs の効果が発現する前に症状緩和目的でステロイドが必要となることは多くの専門家が認めている。その際は必要最低限の量を必要最低限の期間(3カ月以内)にとどめるべきである 	<ul style="list-style-type: none"> • 疾患活動性を有する早期RA患者に csDMARDs (従来型抗リウマチ薬)に短期間の副腎皮質ステロイド投与の併用を推奨する(条件付き) • 長期的には重症感染症, 重篤有害事象, 死亡のリスクとなる • csDMARDs 治療の最適化を行い, 可能な限り短期間(数カ月以内)で漸減中止することが望ましい

(文献2,3をもとに作成)

4 ステロイドの初期用量は？

- 米国リウマチ学会や欧州リウマチ学会の推奨では症状緩和のために「必要最低限の量」と記載されています(表1)^{2,3)}。
- かつて欧州リウマチ学会ではPSL 7.5mg/日以下を目安としていましたが、より高用量のステロイドが早期の寛解導入に有効であることを示唆したCareRA trial⁴⁾を受けて、2016年から欧州リウマチ学会の推奨では目安となる用量の上限を撤廃しました⁵⁾(表1)^{2,3)}。
- 実臨床でも、入院を要するほどADLが強く制限されている高疾患活動性の症例ではPSL 10mg/日では効果が不十分であることが多く、PSL 30mg/日程度を初期用量とすることがあります。
- 入院を要しない程度であれば、PSL 7.5～15mg/日(15～30mg/隔日)程度で十分であることが多いです。
- 血管炎や間質性肺炎に対しては、PSL 0.5～1mg/kg/日を初期用量の目安とします。
- 間質性肺炎の急性増悪に対しては、mPSL 1g/日、3日間のステロイドパルス療法を行います。

MEMO

- ▶ 関節炎のみであれば、経口ステロイドは隔日投与がお勧めです。副腎抑制のリスクを回避して3カ月以内にステロイドを中止するためです。
- ▶ 隔日投与であれば副腎抑制を起こさないのが、連日投与より早期に中止できて、感染症も少なかったとする報告があります⁶⁾。
- ▶ 特定部位の関節炎がADL制限の原因となっている場合は、トリアムシノロン(ケナコルト-A[®])の関節腔内注射が有効です。

5 治療への反応性は？

- 関節痛は投与した日に軽減します。
- 隔日投与では、投与初期には内服日と非内服日で効果に差が出ますが、DMARDsの効果が出る頃にはその差も消失します。
- 血管炎や間質性肺炎の場合、2週間以内に改善を認めることが多いですが、間

質性肺炎急性増悪の場合はステロイド治療が無効であることもあります。

6 寛解導入療法はステロイド単剤でよいか？

- 関節炎に対してステロイド単剤で治療することは基本的にありません。必ずDMARDsを併用します。
- DMARDsは禁忌(表2)⁷⁾がなければ、メトトレキサート(MTX)を第一選択とします。
- MTXが禁忌であれば、他の従来型合成抗リウマチ薬(csDMARDs)を選択します(表3)。
- MTXや他のcsDMARDsの効果が不十分であれば、生物学的抗リウマチ薬(bDMARDs)や分子標的型合成抗リウマチ薬(tsDMARDs, JAK阻害薬)を追加します(表4, 表5)。

表2 メトトレキサートの投与禁忌患者

1. 妊婦または妊娠している可能性やその計画のある患者, 授乳中の患者
2. 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
3. 重症感染症を有する患者
4. 重大な血液・リンパ系障害を有する患者 <ul style="list-style-type: none"> ① 骨髄異形成症候群, 再生不良性貧血, 赤芽球癆の病歴のある場合 ② 過去5年以内のリンパ増殖性疾患の診断あるいは治療歴のある場合 ③ 著しい白血球減少あるいは血小板減少 上記の判定には以下の基準を目安とするが, 合併症の有無などを考慮して判断する <ul style="list-style-type: none"> ① 白血球数<3,000/μL ② 血小板数<5万/μL
5. 肝障害を有する患者 <ul style="list-style-type: none"> ① B型またはC型の急性・慢性活動性ウイルス性肝炎を合併している場合 ② 肝硬変と診断された場合 ③ その他の重大な肝障害を有する場合
6. 高度な腎障害を有する患者(判定には, 以下の基準を参考とする) ➔ 透析患者や腎糸球体濾過量(GFR)<30mL/分/1.73m ² に相当する腎機能障害
7. 胸水, 腹水が存在する患者
8. 高度な呼吸器障害を有する患者(判定には, 以下の基準を参考とする) <ul style="list-style-type: none"> ① 低酸素血症の存在(室内気でPaO₂<70Torr) ② 呼吸機能検査で%VC<80%の拘束性障害 ③ 胸部画像検査で高度の肺線維症の存在

(文献7をもとに作成)

- MTXを含めた csDMARDs を 3 剤併用する治療 (csDMARDs triple therapy) では長期的には bDMARDs と同等の効果であったことが示されており^{8,9)}, 経済的理由で bDMARDs, tsDMARDs が導入できない症例では csDMARDs triple therapy を行います。

表3 本邦で承認されている主な従来型合成抗リウマチ薬 (csDMARDs)

一般名	商品名	免疫抑制作用
免疫抑制系		
メトトレキサート	リウマトレックス [®]	+
タクロリムス	プロGRAF [®]	+
非免疫抑制系		
サラゾスルファピリジン	アザルフィジン [®] EN	—
ブシラミン	リマチル [®]	—
イグラチモド	ケアラム [®] コルベット [®]	—

表4 生物学的抗リウマチ薬 (bDMARDs)

一般名	商品名	免疫抑制作用
TNF 阻害薬		
インフリキシマブ	レミケード [®] インフリキシマブBS	+
エタネルセプト	エンブレル [®] エタネルセプトBS	+
アダリムマブ	ヒュミラ [®]	+
ゴリムマブ	シンポニー [®]	+
セルトリスマブ ペゴル	シムジア [®]	+
IL-6 受容体阻害薬		
トシズマブ	アクテムラ [®]	+
サリルマブ	ケブザラ [®]	+
T 細胞共刺激阻害薬		
アバタセプト	オレンシア [®]	+

表5 分子標的型合成抗リウマチ薬 (tsDMARDs)

一般名	商品名	免疫抑制作用
トファシチニブ	ゼルヤンツ [®]	+
バリシチニブ	オルミエント [®]	+
ペフィシチニブ	スマイラフ [®]	+
ウバダシチニブ	リンヴォック [®]	+
フィルゴチニブ	ジセレカ [®]	+

- 血管炎、間質性肺炎の場合は、原発性に準じて免疫抑制薬を投与します。

MEMO

- ▶ 間質性肺炎の場合は、原則的にMTXの投与は行いませんが、器質化肺炎の場合は例外的にMTXの投与を行います¹⁰⁾。

7 寛解維持療法としてsteroid sparing agentは何かあるか？

- 通常は寛解導入療法に用いたDMARDsをそのまま継続します。

8 ステロイド減量のスピードは？

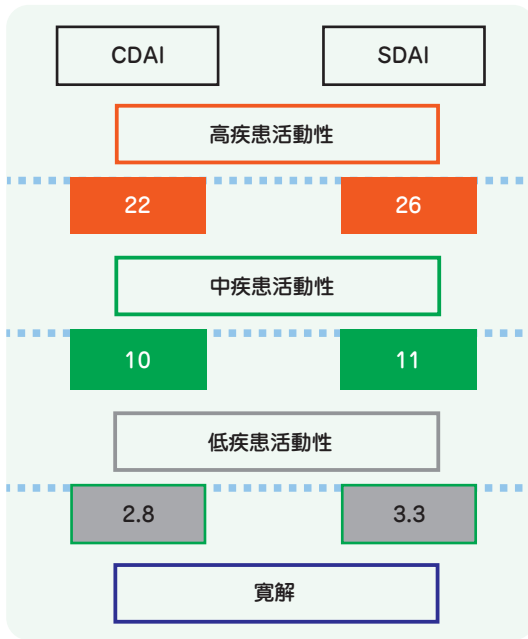
- PSL 15～30mg/隔日で開始した場合は、2～4週ごとに5～10mg/隔日ずつ減量します。
- 入院を要するほど疾患活動性が高くPSL 30mg/日で開始した場合は、1～2週ごとに5～10mg/日ずつ減量します。
- 血管炎、間質性肺炎の場合は、原発性に準じて免疫抑制薬を使用しながら減量を行います。

ピットフォール

- ▶ ステロイド減量中に疾患が再燃した場合は、ステロイドを長期投与するのではなく、DMARDsによる治療を強化します。

9 減量は何を指標にすればよいか？

- Clinical Disease Activity Index (CDAI), Simple Disease Activity Index (SDAI)などの疾患活動性を指標とします(図1)。
- Disease Activity Score 28 (DAS28)は計算式が複雑であることや、DAS28での寛解が必ずしも骨破壊の抑制と相関するとは限らないため実診療には向いていません。
- 治療目標は寛解を基本とし、困難な場合は疾患活動性を低くすることを目標と



CDAI: 腫脹関節数+圧痛関節数+医師による全般的評価 (10cm VAS) + 患者による全般的評価 (10cm VAS)
 SDAI: 腫脹関節数+圧痛関節数+医師による全般的評価 (10cm VAS) + 患者による全般的評価 (10cm VAS) + CRP (mg/dL)

図1 CDAI, SDAIによる疾患活動性指標

します。

- 寛解や疾患活動性が低くなるまでステロイド減量を待つ必要はなく、抗リウマチ薬を増量・追加しながらステロイドは減量していきます。

10 ステロイドは中止できるか？ 投与期間は？

- ステロイドは全例で中止をめざします。
- ステロイドの投与期間は、DMARDsの効果が十分に得られるまでの3カ月以内となります。
- その間に疾患活動性がコントロールできるように、DMARDsをmaximizeすることがステロイド中止のために最も重要なことです。関節炎のコントロールのためにステロイドを長期使用することは、現在のガイドラインやリコメンデーションでは推奨されていません。
- 血管炎、間質性肺炎の場合は、PSL 5mg/日 (0.1mg/kg/日) 以下を維持量として長期継続することがあります (中止できる症例もあります)。

11 モデル症例

症例：来院9カ月前から両肩、手首の痛みが出現、手指、両膝にも痛みが広がってきたため紹介受診（38歳女性）

①慢性多関節炎、抗CCP抗体陽性（RFは陰性）、炎症反応高値より関節リウマチと診断した。CDAIは20.4と中疾患活動性であった。



②MTX 8mg/週を開始し、ADL制限を認めることからPSL 15mg/隔日を併用した。



③治療開始2週後にCDAI 17.4となり、MTX 12mg/週に増量し、PSL 10mg/隔日に減量した。



④治療開始4週後にCDAI 10.1となり、サラズスルファピリジン0.5g/日を追加し、PSL 5mg/隔日とした。



⑤治療開始8週後にサラズスルファピリジンを1g/日に増量した。



⑥治療開始12週後にCDAI 1.4となり、寛解導入に成功した。PSLは中止し、ブシラミン100mg/日を追加してcsDMARDs triple therapyとした。

文献

- 1) Goekoop-Ruiterman YP, et al:Ann Intern Med. 2007;146(6):406-15.
- 2) Fraenkel L, et al:Arthritis Care Res (Hoboken). 2021;73(7): 924-39.
- 3) Smolen JS, et al:Ann Rheum Dis. 2020;79(6):685-99.
- 4) Verschueren P, et al:Ann Rheum Dis. 2015;74(1):27-34.
- 5) Smolen JS, et al:Ann Rheum Dis. 2017;76(6):960-77.
- 6) Suda M, et al:Clin Rheumatol. 2018;37(8):2027-34.
- 7) 日本リウマチ学会 MTX 診療ガイドライン策定小委員会：関節リウマチ治療におけるメトトレキサート（MTX）診療ガイドライン．2016年改訂版．羊土社，2016．
- 8) O' Dell JR, et al:N Engl J Med. 2013;369(4):307-18.
- 9) Matsuno H, et al:Mod Rheumatol. 2016;26(1):51-6.
- 10) Mori S, et al:Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med. 2015;9(Suppl 1):69-80.

（岩波慶一）