

# RA 診療における血液検査によるリスクマネジメント

国家公務員共済組合連合会 新小倉病院 リウマチ科

塚本 浩

(2025 年 第 24 回博多リウマチセミナー)

## はじめに

関節リウマチ (Rheumatoid arthritis: RA) 診療においては、診断後治療開始前に合併症の評価を実施し、治療開始後は合併症の進行や新たな合併症の出現、治療効果不十分、治療薬の副作用出現などに対処する必要がある。これらの RA 診療によるリスクマネジメントにおいては、問診と身体所見に加え、血液検査、尿検査、画像検査などを行うが、本稿では血液検査を中心に概説する。

## 1. RA に対する治療開始前

RA と診断し従来型合成疾患修飾性抗リウマチ薬 (conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: csDMARDs) による治療を開始するにあたって、合併症の評価として、以下の検査を施行する。csDMARDs のうち、MTX など免疫抑制薬に分類される薬剤については治療前の肝炎ウイルス検査と結核検査を行う。

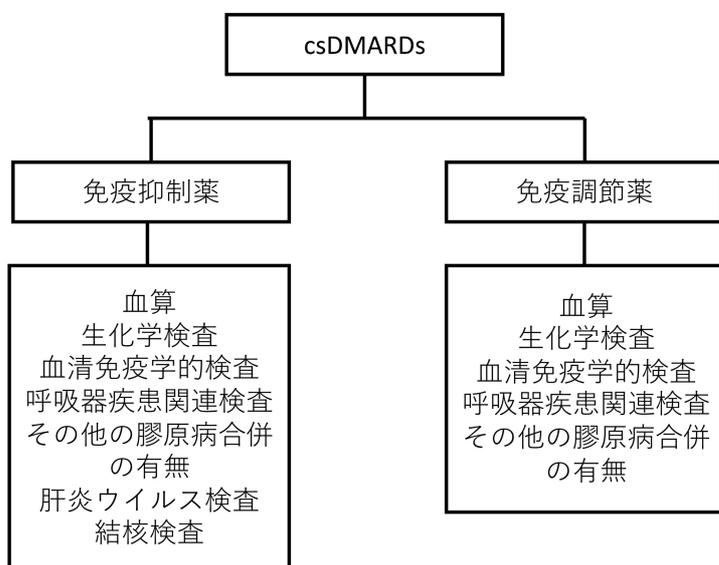


図 1. RA 治療開始前の検査

### 1) 血算

血算において白血球数 $<3000/\text{mm}^3$ または血小板数 $<50,000/\text{mm}^3$ はメトトレキサート (methotrexate: MTX) の投与禁忌であり、白血球数 $<4000/\text{mm}^3$ または血小板数 $<100,000/\text{mm}^3$ は慎重投与である<sup>1)</sup>。

## 2) 生化学検査

低アルブミン血症(目安として $<3.0\text{g/dL}$ )は血漿中で遊離 MTX 濃度を高めて作用を増強するため、汎血球減少などの容量依存性副作用を生じやすくし、間質性肺疾患 (MTX 肺炎) のリスクともなるため、MTX の減量投与を考慮する<sup>1)</sup>。

腎機能について血清クレアチニンより、推定糸球体濾過量 (estimated glomerular filtration rate: eGFR) を算出できる。慢性腎臓病では  $\text{eGFR}<60\text{ml/分/1.73m}^2$  である。腎機能低下時には安全性に注意する必要がある、特に MTX の投与量を慎重に検討する。MTX は  $\text{eGFR}<30\text{ml/分/1.73m}^2$  で投与禁忌であり、 $30\text{ml/分/1.73m}^2 \leq \text{eGFR}<60\text{ml/分/1.73m}^2$  では慎重投与である。ブシラミンは  $\text{eGFR}<60\text{ml/分/1.73m}^2$  では投与禁忌である。筋肉量が低下している高齢者では血清シスタチン C から算出した eGFR が有用な事がある<sup>2)</sup>。

肝機能障害の有無については、AST、ALT、ALP、 $\gamma$ -GTP などを確認する。肝炎ウイルスが陰性にもかかわらず、MTX 等投与前の AST、ALT 値が基準値上限の 2 倍を超える場合は原因を精査し、投与可能か判断する。投与する場合は低用量から開始する<sup>1)</sup>。

## 3) 血清免疫学的検査

免疫グロブリン及び MMP-3、リウマトイド因子 (RF)、抗 CCP 抗体などを測定する<sup>3)</sup>。免疫グロブリン低値の場合、感染症のリスクが高くなる。MMP-3 高値の場合、関節破壊の進行が早いことが予想される。また疾患活動性と相関するため、治療前に測定する。RF、抗 CCP 抗体は RA の診断において重要であるとともに、予後不良因子でもある。近年 Difficult-to-treat RA(D2T-RA)の予測因子の一つは RF 高値と報告された<sup>4)5)</sup>。

## 4) 肝炎ウイルス検査

B 型肝炎ウイルス (Hepatitis B virus: HBV) 感染のスクリーニング検査として HBs 抗原を測定し、陽性であれば肝臓専門医との連携を開始する。HBV キャリアにおいても有効な抗ウイルス薬が存在するため、csDMARDs による治療は可能と考えられる。MTX などの免疫抑制薬で治療を行う場合には抗ウイルス薬による治療を開始する。HBs 抗原陰性であれば、抗 HBs 抗体と抗 HBc 抗体を測定する。いずれかが陽性の場合既感染者であり、HBV-DNA を測定する。HBV-DNA が陽性の場合肝臓専門医と連携を開始し、 $20\text{IU/ml}$  以上であれば、抗ウイルス薬投与を開始する<sup>6)</sup>。

C 型肝炎ウイルス (Hepatitis C virus: HCV) 感染のスクリーニング検査で抗 HCV 抗体陽性の場合、C 型肝炎ウイルスに現在感染しているか、過去に感染した事があるかを示す。抗 HCV 抗体陽性の場合、HCV-RNA を測定し、陽性であれば現在の感染を、陰性であれば過去の感染を示す。HCV 感染者については、現在 C 型肝炎の治療は進歩しているので、肝臓専門医との連携を行い、適切な対応をとることが望ましい。HCV 感染者において RA に対する抗リウマチ薬投与は有効であり、有害事象に関して肝逸脱酵素上昇や HCV-RNA 量の増加に大きな影響を与えない。したがって、肝機能に注意しながら通常の RA 治療を行うことは可能である<sup>6)</sup>。HCV 既感染者に対しても通常の RA 治療を行う。

## 5) 結核検査

結核に関しては、結核に関する問診、胸部単純 X 線検査、ツベルクリン反応検査または血液検査としてインターフェロン $\gamma$ 遊離試験 (interferon gamma release assay: IGRA) を行い、適宜、胸部 CT 検査等を施行することにより結核感染の有無を確認する。IGRA としてクオンティフェロン<sup>®</sup>TB ゴールドプラス(QFT-4G)と T スポット<sup>®</sup> TB (T-SPOT)が保険適用になっている。両者の診断特性に大きな違いはなく、適用も基本的に同様と考えられている<sup>1)</sup>。画像検査や IGRA により潜在性結核感染症が強く疑われる患者では、一般的にはイソニアジド 5mg/kg/日(最大 300mg/日)を 6 ヶ月または 9 ヶ月投与する。

## 6) 呼吸器疾患関連検査

間質性肺疾患の評価は胸部単純 X 線及び CT 検査、呼吸機能検査などで行う。治療前の KL-6 を測定しておく。画像にて深在性真菌症が疑われるときは、 $\beta$ -D-グルカンやアスペルギルス抗原などの測定を考慮する。非結核性抗酸菌症が疑われる場合、起病菌として多くの割合を占める Mycobacterium avium complex (MAC)に関しては、血清抗 MAC-GPL core IgA 抗体(キャピリア MAC 抗体 ELISA)の測定が補助的診断に役立つ事がある<sup>1)</sup>。

## 7) その他の膠原病の合併の有無

その他の膠原病の合併の有無については問診や身体所見に加え、抗核抗体の測定がスクリーニングになる。対応抗原が細胞質のみに局在する事がある抗 SS-A 抗体の測定も勧められる。抗核抗体が高力価陽性(160 倍以上)の場合、RA 以外の膠原病が合併している可能性を考え、染色型に応じた疾患特異的自己抗体を測定する<sup>3)</sup>。疾患特異的自己抗体が陽性のときは関連する膠原病について精査を進める。

## 2. 生物学的製剤導入時

スクリーニング検査は MTX 導入時と同様であるが、白血球数 $\geq 4000 \text{ mm}^3$ に加えリンパ球数 $\geq 1000 \text{ mm}^3$ 及び $\beta$ -D-グルカン陰性が望ましいとされている<sup>7)</sup>。

TNF 阻害薬は NYHA 分類 III 度以上のうっ血性心不全患者は投与禁忌、II 度は慎重投与である<sup>7)</sup>。導入前の検査として、心電図と心臓超音波検査、胸部単純 X 線に加え、血液検査における BNP または NT-proBNP の測定が補助診断となる。以上の検査でうっ血性心不全が疑われる場合には循環器専門医との連携を行う。

TNF 阻害薬の二次無効と治療開始前の抗核抗体高力価陽性(160 倍以上)及び治療開始後の抗核抗体価の上昇との関連が指摘されている<sup>8)9)</sup>。二次無効は抗製剤抗体の出現と関連している。治療開始前の抗核抗体が高力価陽性の場合には、TNF 阻害薬による治療開始後、抗製剤抗体が出現し二次無効になる可能性が高いことを考慮し、薬剤を選択すべきである。また抗 SS-A 抗体陽性例において、同様に TNF 阻害薬の二次無効との関連が報告されている<sup>10)</sup>。他の生物学的製剤ではこのような関連は報告されていない。

またアダリムマブ (Adalimumab: ADA) とセルトリズマブ・ペゴル (Certolizumab・Pegol: CZP) の有効性と安全性を比較した EXXELERATE 試験のサブ解析において、RF が高値 (RF $\geq$ 204IU/mL) の群ではアダリムマブの血中濃度が低下し、効果も減弱したが、Fc を有しない CZP 群ではそのような傾向はなかったと報告された<sup>11)</sup>。その他の Fc を有する TNF 阻害薬でも同様の報告がなされている<sup>12) 13)</sup>。機序として RF が抗体製剤の Fc 領域に結合し、抗体製剤を中和する事や、血中から除去される事が想定されている。

以上を踏まえ、生物学的製剤開始前に抗核抗体と RF を測定する事が勧められる。

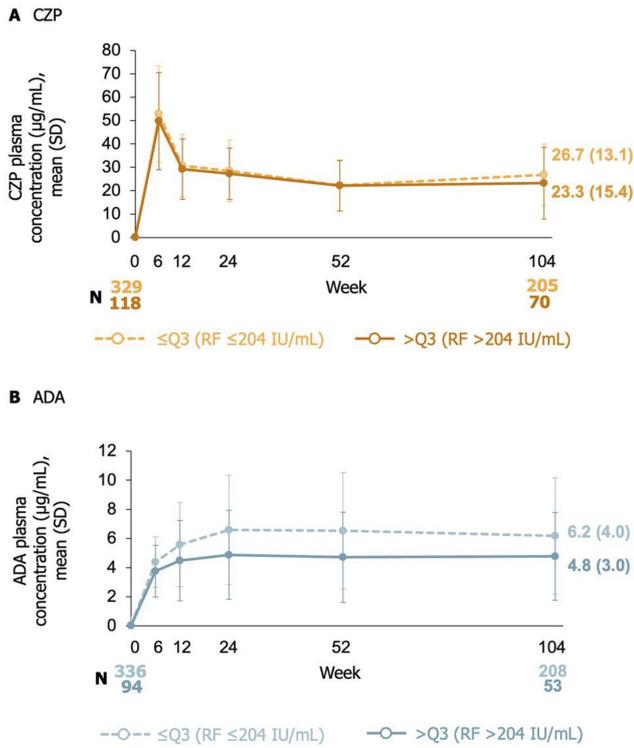


図 2. A. RF $\leq$ 204 IU/mL 群と RF>204IU/mL 群における血漿中 CZP 濃度  
両群の CZP 濃度は同等  
B. RF $\leq$ 204 IU/mL 群と RF>204IU/mL 群における血漿中 ADA 濃度  
RF>204IU/mL 群において ADA 濃度が低下 (文献 12)

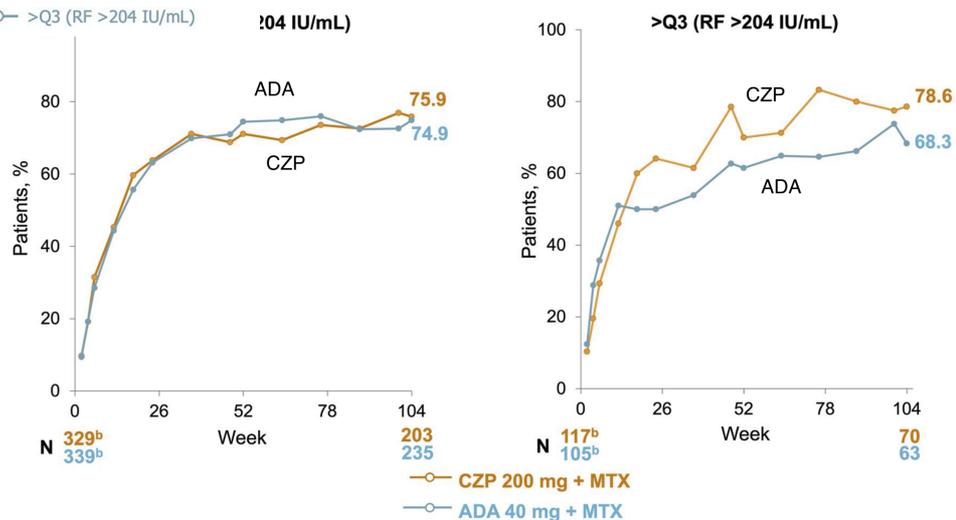


図 3. RF $\leq$ 204 IU/mL 群(左)と RF>204IU/mL 群(右)における CDAI が低疾患活動性になった症例の割合 RF>204IU/mL 群では ADA 群で低疾患活動性の割合が CZP 群に比べ低下(文献 12)

### 3. JAK 阻害薬導入時

スクリーニング検査は生物学的製剤導入時と同様であるが、血球数に基づく投与禁忌がある。トファシチニブ、ペフィシチニブ、バリシチニブでは好中球数 $<500/\text{mm}^3$ 、リンパ球数 $<500/\text{mm}^3$ 、ヘモグロビン $<8\text{g/dl}$ のいずれか、ウパダシチニブ、フィルゴチニブでは好中球数 $<1000/\text{mm}^3$ 、リンパ球数 $<500/\text{mm}^3$ 、ヘモグロビン $<8\text{g/dl}$ のいずれかが投与禁忌である<sup>14-18</sup>。またトファシチニブ、ペフィシチニブ、ウパダシチニブでは重度の肝機能障害を有する場合、投与禁忌である。また腎機能についてバリシチニブでは  $\text{eGFR}<60\text{ml/分}/1.73\text{m}^2$  で減量が必要となり、 $\text{eGFR}<30\text{ml/分}/1.73\text{m}^2$  は投与禁忌である。フィルゴチニブでは  $\text{eGFR}<60\text{ml/分}/1.73\text{m}^2$  で減量が必要となり、 $\text{eGFR}<15\text{ml/分}/1.73\text{m}^2$  は投与禁忌である。治療中に間質性肺疾患を合併する可能性があるため、画像評価に加え、治療前の KL-6 を測定しておく。

### 4. 治療中のモニタリング

安全性モニタリングで重要なのは、重篤になりやすい、または頻度が高い副作用への対応である。血液・尿検査は csDMARDs による治療開始後、または生物学的製剤や JAK 阻害薬導入後、3ヶ月以内は 2~4 週ごとに施行することが望ましい。病態が安定した後は、検査間隔を 4~12 週ごとに延長することも可能であるが、その際は慎重に決定する<sup>1)</sup>。

#### 1) 血算

白血球数や分画、貧血の有無などを確認する。白血球数、好中球数、リンパ球数、ヘモグロビン、血小板数などが投与禁忌に該当する場合は投与薬剤を休止または変更する。

#### 2) 生化学検査

総ビリルビン、AST、ALT、ALP、 $\gamma$ -GTP、LDH、アルブミン、Cr、e-GFR、BUN を定期的に測定する。MTX、ブシラミン、バリシチニブ、フィルゴチニブ投与中の場合は、eGFR の低下による減量や中止が必要でないか注意する。

肝酵素(AST、ALT)の上昇は特に MTX 治療中に高頻度に見られる検査値異常の一つである。肝酵素値が持続的に高値を示す症例では、薬剤性肝障害のほかに、非アルコール性脂肪肝炎やアルコール性肝障害などの慢性肝疾患の存在が疑われる。肝炎ウイルス非感染患者で MTX 等投与中の AST または ALT が基準値上限の 3 倍以内に上昇した場合には、薬剤の投与量を調整する。MTX 投与中の場合は葉酸製剤の増量を考慮する。MTX 等投与中の AST または ALT が基準値上限の 3 倍を超えて上昇した場合には、薬剤を一時中止もしくは減量する<sup>1)</sup>。MTX 投与中の場合は葉酸製剤の増量を行う。それでも肝機能が改善しない場合には肝臓専門医との連携を考慮する。

#### 3) 血清免疫学的検査

RA の活動性把握のため、MMP-3 は 3ヶ月に 1 回程度、RF は 6ヶ月に 1 回程度測定する。

#### 4) B 型肝炎ウイルス検査

HBV 既感染者の場合、MTX 等治療開始後 6 ヶ月以内は月 1 回の HBV-DNA のモニタリングを行うことが望ましい。6 ヶ月後以降は治療内容を考慮して間隔を検討するが、3 ヶ月ごとの HBV-DNA 測定が推奨される。HBV-DNA が陽性化したら、抗リウマチ薬の投与は継続しつつ、肝臓専門医との連携を開始し、20IU/ml 以上であれば、抗ウイルス薬投与を開始する。

#### 5) 呼吸器疾患関連検査

RA 治療中に発熱、咳、呼吸困難などの症状が出現し、胸部単純 X 線や胸部 CT で間質性の陰影を認めた場合、血中β-D-グルカンを測定し、陽性であればニューモシスチス肺炎として治療を開始する。陰性であれば、薬剤性肺炎やニューモシスチス肺炎以外の非定型肺炎として対処する。

乾性咳嗽や労作時呼吸困難など間質性肺疾患の新たな合併や進行を疑う場合には画像評価に加え、KL-6 を測定し治療前と比較すると参考になる。

#### 6) RA 関連リンパ増殖性疾患 (Lymphoproliferative disorders: LPD)

RA 患者で原因不明の発熱、寝汗、体重減少、リンパ節腫大、皮下腫瘤、持続性・難治性咽頭痛、肝脾腫、リンパ球減少、貧血、血小板減少、高 LDH 血症などを認めた場合、また RA の活動性が落ち着いているのに CRP 高値の場合は LPD の可能性を考えて精査を行う<sup>19)</sup>。問診、身体所見、画像所見に加え、血液検査では可溶性 IL-2 受容体の測定が診断の補助となる。その結果、LPD が疑われる場合、免疫抑制薬、生物学的製剤、JAK 阻害薬は中止し、血液内科との連携を開始する。

### おわりに

RA 診療におけるリスクマネジメントについて血液検査を中心に概説した。問診、身体所見や画像所見と併せて血液検査を活用し、合併症や治療の副作用の早期発見に努めることが大切である。また D2T-RA となるリスクを減らすため、治療効果予測も重要と思われる。

### 文献

- 1) 関節リウマチにおけるメトトレキサート(MTX)使用と診療の手引き 2023 年版(改訂第 3 版)日本リウマチ学会 MTX 診療ガイドライン小委員会/編, 羊土社, 2023
- 2) 真野洋彰、内田嘉雄、西川卓治. 腎機能障害を合併した関節リウマチに対する薬物療法. 日関病誌 2021; 40: 398-405.
- 3) リウマチ病学テキスト (改訂第 3 版) 日本リウマチ財団教育研修委員会・日本リウマチ学会生涯教育委員会編, 南江堂, 2022.
- 4) Watanabe R, Hashimoto M, Murata K, et al. Prevalence and predictive factors of difficult-to-treat rheumatoid arthritis: the KURAMA cohort. Immunol Med. 2022; 45: 35-44.

- 5) Watanabe R, Ebina K, Gon T, et al. Predictive factors and treatment outcomes associated with difficult-to-treat rheumatoid arthritis conditions: the ANSWER cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2024; 63: 2418-26.
- 6) 日本リウマチ学会 関節リウマチ診療ガイドライン 2024 改訂—若年性特発性関節炎 少関節炎型・多関節炎型診療ガイドラインを含む. 日本リウマチ学会編, 診断と治療社, 2024.
- 7) 関節リウマチに対する TNF 阻害薬使用の手引き (2024 年 7 月 7 日改訂版) [https://www.ryumachi-jp.com/pdf/tebiki\\_tnf\\_240710.pdf](https://www.ryumachi-jp.com/pdf/tebiki_tnf_240710.pdf)
- 8) Yukawa N, Fujii T, Kondo-Ishikawa S, et al: Correlation of antinuclear antibody and anti-double-stranded DNA antibody with clinical response to infliximab in patients with rheumatoid arthritis: a retrospective clinical study. *Arthritis Res Ther* 2011; 13: R213.
- 9) Mori A, Saito T, Takahashi M, et al. Presence of anti-nuclear antibodies is a risk factor for the appearance of anti-drug antibodies during infliximab or adalimumab therapy in patients with rheumatoid arthritis. *PLoS One* 2020;15: e0243729.
- 10) Hagiwara S, Tsuboi H, Honda F, et al. Association of anti-Ro/SSA antibody with response to biologics in patients with rheumatoid arthritis. *Mod rheumatol* 2016;26: 857-62.
- 11) Smolen JS, Taylor PC, Tanaka Y, et al. Impact of high rheumatoid factor levels on treatment outcomes with certolizumab pegol and adalimumab in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2024; 63: 3015-24.
- 12) Plasencia-Rodríguez C, Martínez-Feito A, et al. Influence of rheumatoid factor levels and TNF inhibitor structure on secondary nonresponse in rheumatoid arthritis patients. *Front Med (Lausanne)*. 2024; 11: 1461396.
- 13) López-Medina C, Calvo-Gutiérrez J, Ábalos-Aguilera MC, et al. Exploring the influence of baseline rheumatoid factor levels on TNF inhibitor retention rate in patients with rheumatoid arthritis: a multicentre and retrospective study. *RMD Open*. 2024; 10: e003975.
- 14) 関節リウマチに対するトファシチニブ使用の手引き [https://www.ryumachi-jp.com/pdf/guideline\\_tofacitinib\\_230323.pdf](https://www.ryumachi-jp.com/pdf/guideline_tofacitinib_230323.pdf)
- 15) 全例市販後調査のためのペフィシチニブ適正使用ガイド [https://www.ryumachi-jp.com/pdf/guide\\_pecificitinib\\_240710.pdf](https://www.ryumachi-jp.com/pdf/guide_pecificitinib_240710.pdf)
- 16) 全例市販後調査のためのバリシチニブ適正使用ガイド [https://www.ryumachi-jp.com/publish/guide/guideline\\_barishichinibu/](https://www.ryumachi-jp.com/publish/guide/guideline_barishichinibu/)
- 17) 全例市販後調査のためのウパダシチニブ適正使用ガイド [https://www.ryumachi-jp.com/pdf/guide\\_upadacitinib\\_240710.pdf](https://www.ryumachi-jp.com/pdf/guide_upadacitinib_240710.pdf)
- 18) 全例市販後調査のためのフィルゴチニブ適正使用ガイド [https://www.ryumachi-jp.com/pdf/guide\\_filgotinib\\_240710.pdf](https://www.ryumachi-jp.com/pdf/guide_filgotinib_240710.pdf)
- 19) 関節リウマチ関連リンパ増殖性疾患の診断と管理の手引き. 3学会合同 RA 関連 LPD ワーキンググループ

編,羊土社, 2022