

RA 診療ガイドライン 2024 の改訂ポイント

京都府立医科大学 膠原病・リウマチ・アレルギー科 (免疫内科学)

川人 豊

(2025 年 第 24 回博多リウマチセミナー)

はじめに

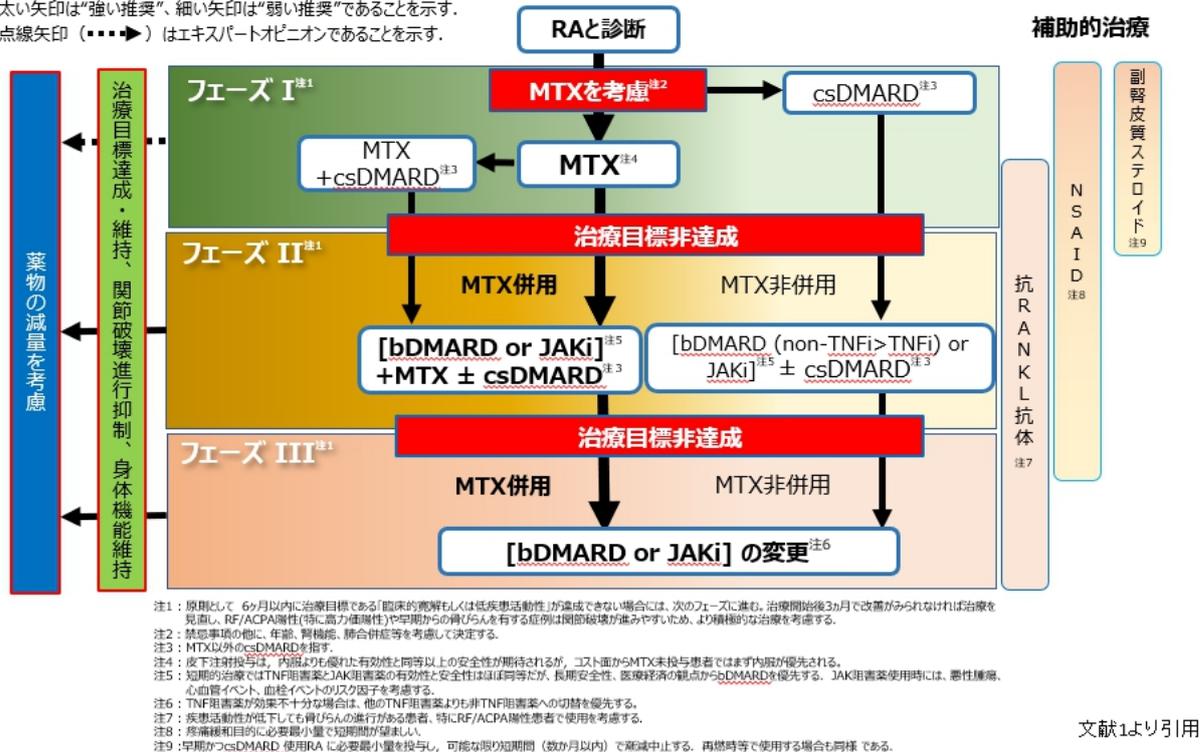
関節リウマチ(RA)治療は、近年多くの生物学的製剤やヤヌスキナーゼ(JAK)阻害薬などの分子標的治療薬を含めた治療手段の多様化している状況で、各医師による治療方法に違いが生じて治療成績に差が生じないために、日常臨床の治療を平均化するための包括的な診療指針として、日本リウマチ学会から関節リウマチ診療ガイドライン 2024 が公表された。2020 版からの主な変更点として、MTX 皮下注製剤、バイオシミラーを含む新規生物学的製剤、JAK 阻害薬の推奨に加え、小児、成人、高齢者、妊娠・授乳期のライフステージ別の指針もアップデートされており、27 ヶの新たな推奨が作成された。合併症・手術・リハビリテーション治療は、重要な臨床課題であるが、2020 版以降でのエビデンスに大きな変化はないため今回の改訂には含めず、次のガイドライン作成時に改訂に委ねることになった。本講演では、診療ガイドライン 2024 の成人と高齢 RA の薬物治療の改訂部分を中心に概説する¹⁾。

① 成人 RA の薬物治療

薬物治療の新規の推奨として、フェーズ I ではメトトレキサート(MTX)の皮下注射製剤が経口製剤と同等に推奨された。経口 MTX は小腸での吸収を担うトランスポーターである proton-coupled folate transporter(PCFT)が飽和することで、吸収率が低下する。皮下注 MTX はこの PCFT の飽和度に依存せず、投与量の増加とともに血中濃度が増加する。また、消化管への直接作用がなく、消化管吸収から門脈経路を介さず、Tmax、T1/2 が経口投与より短く血中濃度の AUC も増加するため、有効性が高く嘔気や下痢、肝機能障害などの消化管障害少ない²⁾。ただし、長期投与では MTX がグルタメート化されることによる蓄積の影響もあり、効果も増強するが副作用にも注意する必要がある。正常 BMI の日本人では、経口 MTX は 50% の患者で 12 mg/週の内服が可能で、52 週 の DAS-ESR 寛解率は 36.9% とのエビデンスがあるが³⁾、皮下注 MTX では、67% の患者で 15mg/週 の投与が可能で、52 週 DAS-ESR 寛解率が 45.5% と増加する⁴⁾。経口 MTX より皮下注 MTX への変更により、MTX のアドヒランスが向上し疾患活動性が改善することが海外では示されている⁵⁾。このように疾患活動性を有する RA 患者への MTX 皮下注射は、MTX 内服よりも優れた有効性と同等以上の安全性が期待されるが、日本人は経口薬を好む患者が多く、ガイドラインの推奨では、コスト面からも MTX 未投与患者ではまず内服が優先するとされた(図 1)。本邦での皮下注 MTX の普及が進めば、早期 RA 患者での使用で寛解率が高まり、フェーズ II に移行する患者が低下して、医療経済的にも好影響が期待される。

関節リウマチ診療ガイドライン2024 薬物治療アルゴリズム

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。



(図1 関節リウマチ診療ガイドライン2024 薬物治療アルゴリズム)

フェーズ II では生物学的製剤では、6 剤目の TNF 阻害薬であるオゾラリズマブのエビデンスが追加され、TNF 阻害薬が 2020 版と同様に強い推奨として示された。リンパ球の膜表面上の抗原 CD20 に対する抗体であるリツキシマブも、フェーズ II と III で推奨されたが、フェーズ II では、MTX 併用下で効果と安全性のバランスからリツキシマブより TNF 阻害薬が推奨され、Phase III でもリツキシマブを除く 1 剤以上の生物学的製剤に不応または不耐の場合、MTX 併用下でリツキシマブよりは他の生物学的製剤の使用が推奨された。本邦では、リツキシマブは RA での臨床治験中で保険適用外であるが、海外ではおもに既存の生物学的製剤で効果不十分な症例に使用され、ACR のガイドラインでもリンパ増殖性疾患の既往のある患者には条件付きで推奨されている⁶⁾。リンパ増殖性疾患の既往のある患者や作用機序の異なる複数の抗リウマチ薬に不耐または効果不十分な患者などに限定して使用を検討することが望ましい。JAK 阻害薬は、新規承認薬剤のエビデンスが追加解析され、フェーズ II で MTX 併用下 1 年以内の短期使用では TNF 阻害薬と同等に推奨された。長期使用では安全性、医療経済の観点から TNF 阻害薬の使用がより推奨され、JAK 阻害薬使用時には、悪性腫瘍、心血管イベント、血栓イベントのリスク因子について注意喚起された(図 2)。この推奨は、各群約 1500 症例の患者数の RCT 試験である Oral surveillance 試験がもとになっている⁷⁾。平均年齢 60 歳で、高血圧 66%、喫煙または喫煙歴 48.2%、糖尿病 17.4% など併存症リスクの高い患者背景ではあったが、TNF 阻害薬との比較では安全で非劣性を示されなかった。本邦の高齢発症 RA の LORIS レジストリでは、平均年齢 75 歳ではあるが、併存症として高血圧 50%、喫煙または喫煙歴 40.6%、糖尿病 23.4% であり⁸⁾、高齢化する日本の RA 患者では、これらリスクを考慮した使用を検討することが推奨される。フェーズ III では、生物学的製剤と JAK 阻害薬の使用は同等に推奨された。これらリツキシマブと JAK 阻害薬の推奨はいずれも条件付きの弱い推奨である。

文献1より引用

RA CQ27

MTX で効果不十分で中等度以上の疾患活動性を有するRA患者に、長期的治療において MTXとJAK阻害薬の併用は、MTXとTNF阻害薬の併用に比べ有用か？

推奨文: MTXで効果不十分で中等度以上の疾患活動性を有するRA患者に、長期的治療において、MTXとJAK阻害薬の併用より、MTXとTNF阻害薬の併用を推奨する(条件付き)。特に高齢、現在または過去の喫煙、悪性腫瘍リスク因子、心血管疾患リスク因子、血栓塞栓症リスク因子を有する患者では、JAK阻害薬使用中の有害事象に注意が必要である。

推奨の強さ **弱い** エビデンスの確実性 **低** パネルメンバーの同意度 **8.50**

サマリー: 採用論文は、TOFに関するORAL Surveillanceの1件のみである。これは、心血管イベントのリスクをもち、MTXで効果不十分な50歳以上のRA患者を対象とした試験で、安全性の検証を主たる目的とした臨床試験である。中央値4年の観察期間において、MTXとJAK阻害薬の併用は、MTXとTNF阻害薬の併用に比べて、望ましい効果は様々で、望ましくない効果は小さく増加した。リサーチエビデンスを総合的に判断して、長期的には、まずMTXとTNF阻害薬の併用が、MTXとJAK阻害薬の併用より優先される。

注記: 本試験の結果からJAK阻害薬の安全性は世界的な議論の途上であり、注意喚起がなされている。また、わが国の全例FMSの正式な最終結果が出揃っていない。JAK阻害薬使用時には、感染症、悪性腫瘍、心血管イベント、静脈血栓症などに注意する。

文献より引用

(図2 関節リウマチ診療ガイドライン2024 RA推奨27)

② 高齢者RAの薬物治療

高齢者の推奨で、MTXと副腎皮質ステロイドについては2020版の推奨と大きな変化がないが、分子標的薬を生物学的製剤とJAK阻害薬に分けて安全性に配慮した使用が推奨され、JAK阻害薬では非高齢者と同様に特に長期安全性への注意が示された。また、LORISレジストリ研究より、高齢発症RAの薬物治療についてのコンセンサスステートメントが公表されており⁹⁾、本ガイドラインに収載された(図3)。この中に、エビデンスに基づくものではなく今後の検証が必要とされているステートメントとして、“血清反応陰性的高齢発症RA初期治療ではMTX以外のcsDMARDを考慮して良い”、また、“副腎皮質ステロイドは可能な限り6ヶ月で中止すべきである”が記載され、成人RAの薬物療法よりも踏みこんだ内容になっている。

高齢発症RAの治療に関するコンセンサスステートメント

LORISレジストリ研究

③ 高齢発症RAの薬物治療に関するエキスパートオピニオン*		同意度
1	高齢発症RAの初期治療では、安全性に十分配慮しながらMTXを開始し、必要量まで増量することが望ましい	8.47
2	血清反応陰性で低疾患活動性的高齢発症RAの初期治療では、MTX以外のcsDMARDを考慮してもよい	8.21
3	MTXで治療目標未達成の高齢発症RAでは、安全性に十分配慮しながら、MTXにbDMARDを追加することが望ましい	8.47
4	安全性の理由でMTX以外のcsDMARDを開始し、治療目標未達成の高齢発症RAでは、安全性に十分配慮しながらbDMARDを追加またはbDMARDに変更することを考慮してもよい	8.58
5	csDMARDで治療目標未達成の高齢発症RAでは、安全性に十分配慮しながらJAK阻害薬の使用を考慮してもよい	8.16
6	高齢発症RAの初期治療では、副腎皮質ステロイドの使用を必要最小量とし、可能な限り6か月以内で中止すべきである	8.37

*現段階ではエビデンスが十分ではなく、レジストリデータでの検証が必要なもの

Kojima M, et al. Mod Rheumatol. 2024 Feb 28;roae011.

文献より引用

(図3 LORISレジストリ研究 高齢発症RAの治療に関するコンセンサスステートメント)

③ バイオ後続品

バイオ後続品についての推奨も、新たなエビデンスを加えて再評価された。バイオ後続品は先行バイオ医薬品と同等の有効性と安全性を有し、医療資源量を大きく減少させ医療経済的な負担軽減に大きな影響を及ぼすため、その使用が推奨された。先行バイオ医薬品からの切り替えについては、疾患活動性が寛解または低疾患活動性で安定しており、患者の希望がある場合に考慮して良いとされた。バイオ後続品の使用による不安から生じる効果減弱や副作用などの *nocebo* 効果が知られているので、使用時には十分な説明と同意が必要となる。

おわりに

関節リウマチ診療ガイドライン 2024 改訂版では、新規薬剤を加えた成人の RA の薬物治療、高齢者、若年性特発性関節炎と成人移行期、妊娠・授乳期などのライフステージ別の RA の診療についての推奨を改訂した。成人 RA の薬物療法では、MTX 皮下注射、JAK 阻害薬、リツキシマブ、バイオ後続品が新規の推奨がアップデートされた我が国の医療環境を加味した本診療ガイドラインが、RA の日常診療に応用され、疾患活動性の低下および関節破壊の進行抑制を介して、長期予後の改善、特に QOL の最大化と生命予後のさらなる改善につながることを期待される。

文献

- 1) 関節リウマチ診療ガイドライン 2024 改訂. 一般財団法人日本リウマチ学会編. 診断と治療社, 東京, PP1-270, 2024.
- 2) Li D, Yang Z, Kang P, et al. Subcutaneous administration of methotrexate at high doses makes a better performance in the treatment of rheumatoid arthritis compared with oral administration of methotrexate: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 45(6):656-62, 2016.
- 3) Atsumi T, Yamamoto K, Takeuchi T, et al. The first double-blind, randomised, parallel-group certolizumab pegol study in methotrexate-naive early rheumatoid arthritis patients with poor prognostic factors, C-OPERA, shows inhibition of radiographic progression. *Ann Rheum Dis* 75:75–83, 2016.
- 4) Tanaka Y, Okuda K, Takeuchi Y, et al. Efficacy and tolerability of subcutaneously administered methotrexate including dose escalation in long-term treatment of rheumatoid arthritis in a Japanese population. 33(4):680-689,2023.
- 5) Braun J, Kästner P, Flaxenberg P, et al. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. *Arthritis Rheum.* 58(1):73-81,2008
- 6) Fraenkel L, Bathon JM, England BR, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 73(7):1108-1123,2021.
- 7) Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, et al. Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis, *N Engl J Med.* 386(4):316-326,2022.
- 8) 小嶋雅代, 石川肇, 阿部麻美, ほか. 高齢発症関節リウマチに関する多施設共同レジストリ研究 (LORIS Study) 登録症例の臨床的特徴, *JCR2024 ワークショップ* 73-2
- 9) Kojima M, Sugihara T, Kawahito Y, et al. Consensus statement on the management of late-onset rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 34(6):1095-1102,2024