

1 関節リウマチ治療における手術の位置づけ

関節リウマチは遺伝要因 (HLA-DRB1, *PADI4* など) と環境要因 (喫煙や歯周病など) の双方が発症に関与し、免疫寛容が破綻することで生じる自己免疫疾患である¹⁾。標的組織は関節滑膜であり関節破壊を引き起こすが、全身性の疾患であり治療の基本は薬物療法となる。近年、関節リウマチの薬物療法は大きく進歩した。その背景にあるのは、1つはメトトレキサート (MTX) と生物学的製剤や JAK 阻害薬などの分子標的薬の登場である。これらの強力な抗リウマチ薬が使用可能となり、徐々に使用率が拡大していったことで治療成績は大きく向上した **図 1**。

さらに、治療薬の進歩に合わせて治療戦略が体系化され、寛解の導入と維持を目指した治療が国際的に標準化されたことも、関節リウマチの薬物療法における治療成

績の著しい改善に寄与した **図 2**³⁾。抗リウマチ薬の進歩と治療体系の整備によって、2000 年には 8% だった寛解率が 2012 年には 50% を超えるほどになり、わずかな年数で驚くべき変化を遂げた **図 3**。

疾患活動性の抑制とはつまり、関節破壊の原因となる関節滑膜の炎症の鎮静化である。関節リウマチは関節滑膜が病変の主座であり、持続する滑膜炎によって軟骨破壊や骨破壊をきたした結果として関節破壊を生じる。その修復には手術が必要となるが、疾患活動性の抑制とともに関節破壊が生じるリスクは低下し、同時に手術件数も低下した。2002~2008 年の間に患者あたりの手術件数が半減したこと (59.5 件/1000 人年→31.1 件/1000 人年) を東京女子医科大学 (東京女子医大) から報告している **図 4**^{4,5)}。

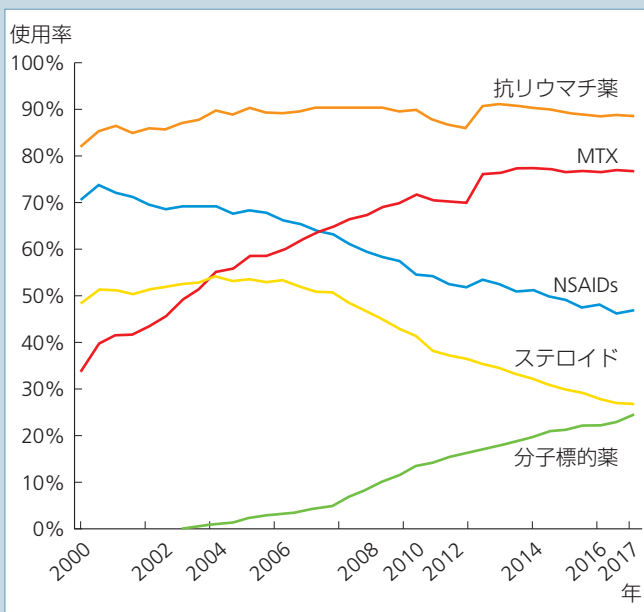


図 1 IORRA における薬物使用の変遷 (Yamanaka H, et al. Mod Rheumatol. 2013; 23: 1-7²⁾より)
 IORRA とは、2000 年 10 月に J-ARAMIS (Japanese Arthritis Rheumatism and Aging Medical Information System) として開始し、2006 年 4 月に IORRA (Institute of Rheumatology, Rheumatoid Arthritis) と改称。東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センターで実施中の関節リウマチ患者に対する前向き観察研究である。患者情報・医師評価・臨床検査値に基づくデータベースを構築している。2000 年 10 月に開始し、年 2 回施行しており、現在まで継続中 (2018 年現在) である。毎回約 5,000 名の関節リウマチ患者の情報を集積中で回収率は 98% 以上を誇っている。これまでに 100 編を超える英語論文を発表した。

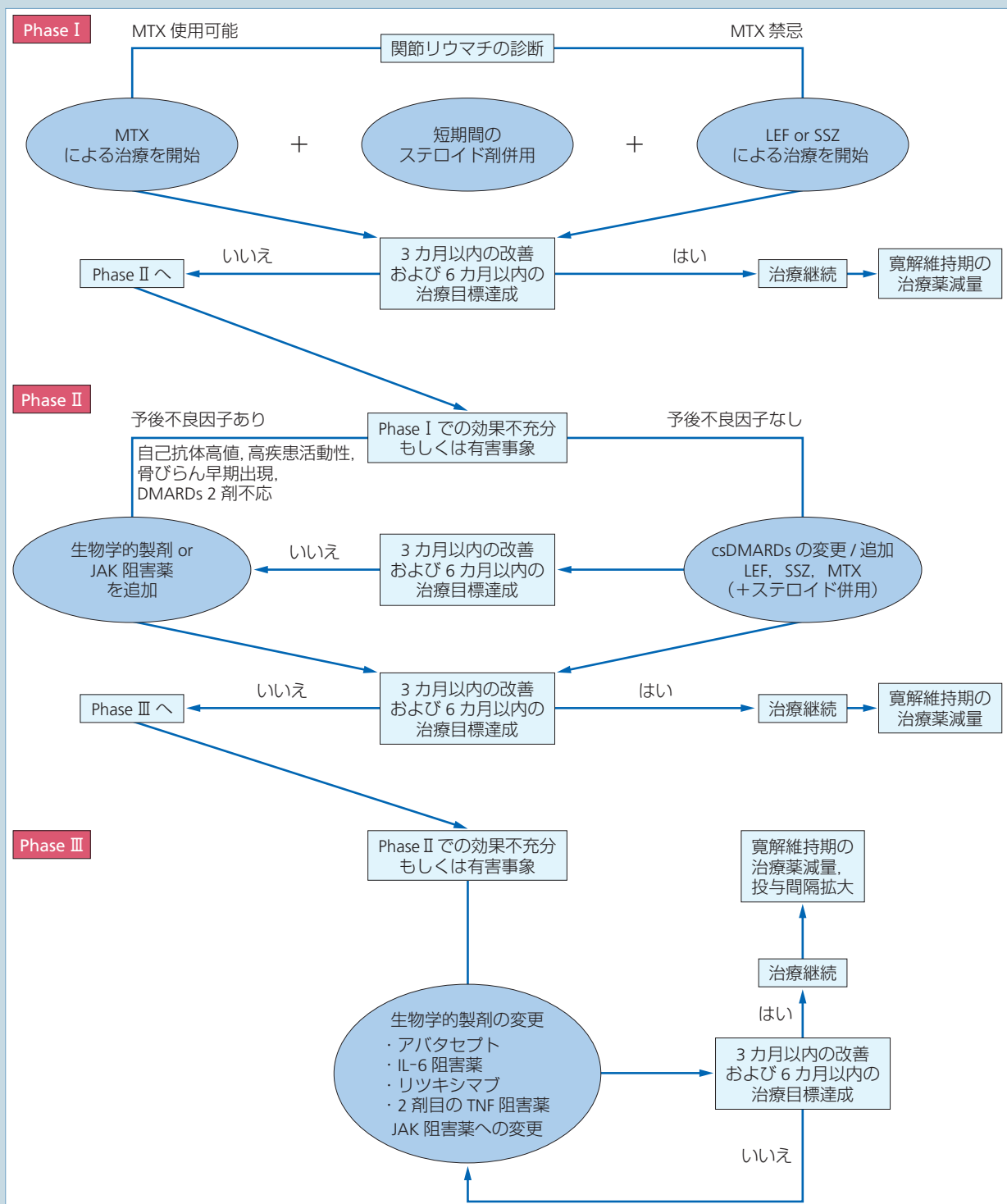


図2 EULAR リコメンデーション (Smolen JS, et al. Ann Rheum Dis. 2017; 76: 960-77³⁾より)
 MTX: メトトレキサート, LEF: レフルノミド, SSZ: サラゾルスルファピリジン, DMARDs: 疾患修飾性抗リウマチ薬,
 JAK: ヤヌスキナーゼ阻害薬, csDMARDs: 従来型低分子型疾患修飾性抗リウマチ薬, IL-6 阻害薬: インターロイキン-6 阻害薬,
 TNF 阻害薬: tumor necrosis factor 阻害薬.

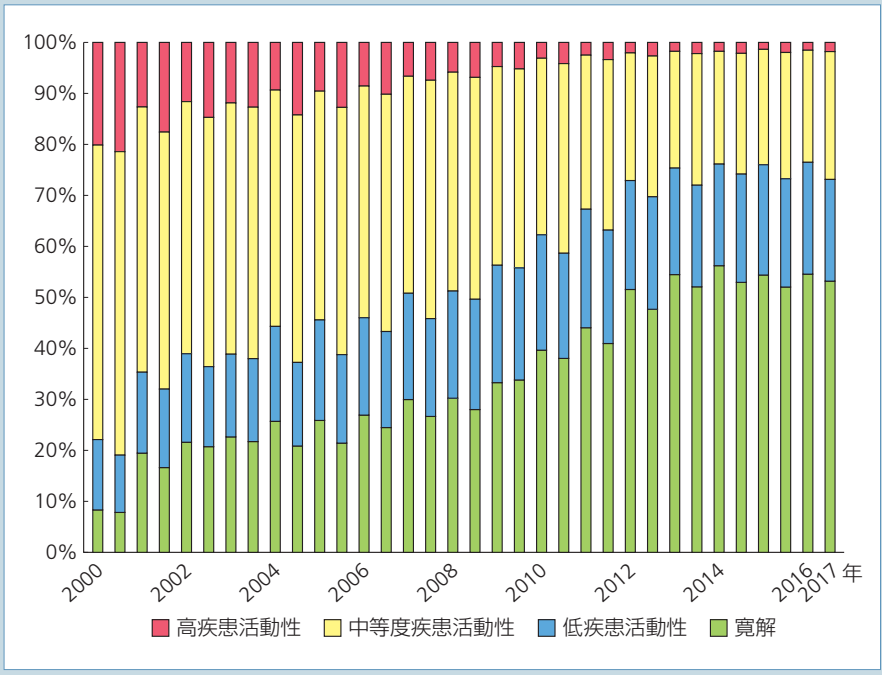


図3 IORRAにおける疾患活動性の
変遷 (Yamanaka H, et al. Mod
Rheumatol. 2013; 23: 1-7²⁾
より)

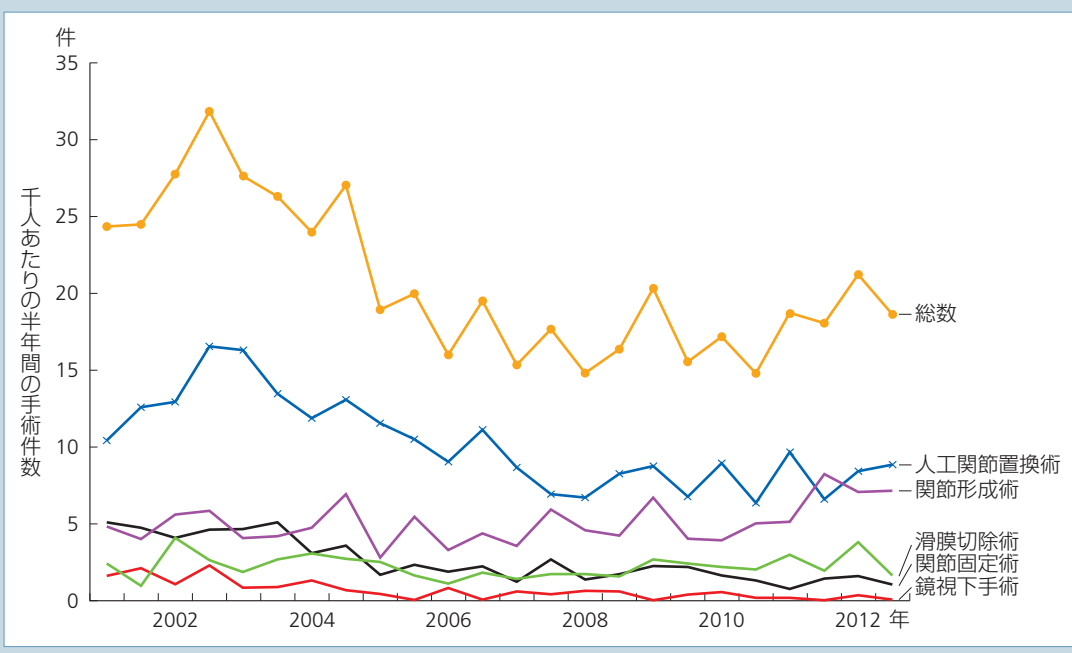


図4 IORRAにおける手
術件数の変遷
(Momohara S, et al.
J Rheumatol. 2014;
41: 862-6⁵⁾より)

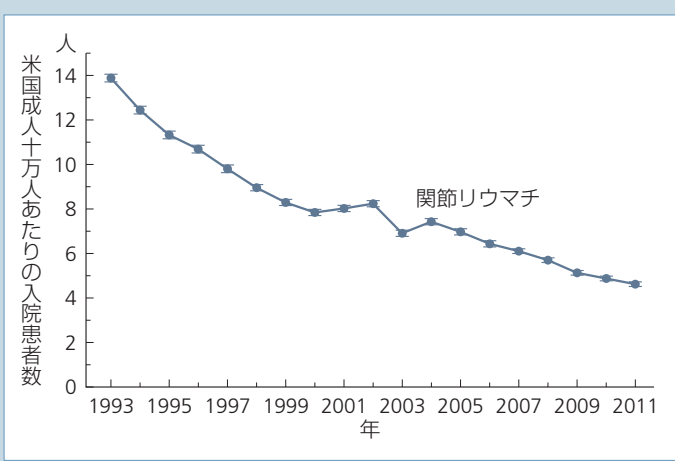


図5 関節リウマチの入院率の変遷
(Lim SY, et al. JAMA. 2016;
315: 2345-7⁶⁾より)

北米からの報告でも関節リウマチ患者の入院が半減していることが示されており、その主要な原因として手術数の減少があげられている **図5**^{6,7)}。これは以前ほど関節破壊を生じる患者が少なくなってきたことを間接的に裏づけている。欧州からも手術件数低下の報告がされており、関節リウマチ患者に対する手術が減少しているのは日本だけではなく、先進国を中心とした世界的な傾向であることは間違いない。

手術は局所治療であり、あくまでも関節リウマチの治療におけるオプションの1つという位置づけである。病

変の主座は関節滑膜だが、免疫異常によって引き起こされている疾患である以上、治療の主役は全身治療である薬物療法である。その進歩に伴い局所症状である関節の破壊が起こりにくくなれば当然手術は減っていく。かつては薬物療法によって十分な疾患活動性の制御ができなかったために、手術を行うことで疾患活動性の制御を図ろうと試みていた。つまり、本来の役割を超えて全身治療の一環として滑膜切除術を行わざるを得なかったということもあった。近年ではその数が著しく減少していることも手術数の減少につながっていると考えられる⁴⁾。

2 関節リウマチにおける手術の今後

関節リウマチ患者に対する手術はこの15年で半減したが、筆者は関節リウマチの手術がほとんど行われなくなる日がくるとは考えていない。今後どこまで手術件数が減少していくかはわからないが、少なくともここ数年は手術件数の減少傾向は一段落ついているようにみえる。その原因として大きく2つ考えている。1つは依然として関節リウマチ患者の関節破壊を完全に制御することができていないためであり、もう1つは手術適応や術式に変化が生じ、手術に対する新たな需要が創出されているためである【表1】。以下、それぞれについて説明を加える。

関節リウマチ患者の関節破壊を完全に制御することができていない

数年あるいはそれ以上にわたって関節破壊が進行しない患者は以前から存在していたが、近年の薬物療法の進歩によってその数は著しく増加した。しかし、関節破壊の制御がすべての患者で等しく得られているわけではなく、以下のような理由により、関節破壊の停止が得られない患者群が存在する。

診断、治療開始の遅れ

新分類基準の整備などによって関節リウマチの診断に至るまでに時間は短くなっているものの、一定以上の時間がかかってしまう患者も依然として存在しており、治療開始が遅くなればそれだけ関節破壊のリスクは上昇する。また、なかには関節リウマチの診断が確定もしくは

強く疑われるにもかかわらず副作用などに対する不安感から薬物治療を拒否する患者もいる。十分な薬物療法を行わなければ関節破壊リスクは上昇する。

治療最適化の遅れ

関節リウマチ治療における第一選択薬であり、アンカードラッグとも言われるメトトレキサート (MTX) は奏効する量や副作用が出現する量が個人によって大きく異なり、また、効果発現までに一定の時間がかかる。副作用がコントロール可能な範囲で疾患活動性を制御できる量が適切な投与量だが、個人差が大きいために適切な投与量に達するまでに時間がかかってしまい、その間に関節破壊リスクにさらされるという問題がある。この解決のため、有効量により早く到達する rapid dose escalation という手法が普及しつつある⁸⁾。MTX が効かない場合には第二選択薬である生物学的製剤や JAK 阻害薬などの分子標的薬を使用する。分子標的薬は MTX 不応例においても強力な効果を発揮するが、現状では各種分子標的薬のうちのどれが副作用が少なく最も有効かをあらかじめ予測することはできない。そのため、分子標的薬を使用しても十分な効果が得られないことも少なくなく、十分に効くのは2人に1人に満たないことが多くの治験データで示されている。TNF 阻害薬を使用すると疾患活動性が十分に抑制されなくても関節破壊が抑えられることが少なくないことが報告されており、その点は関節破壊のリスクという観点からは安心材料だが、なかには分子標的薬を使用しても急速に関節破壊 (rapid radiographic progression) をきたす患者も存在する。有効な分子標的薬にたどり着くまでに2剤以上の投与を必要とする患者は少なくなく、効果が得られるまでの期間は関節破壊リスクが上昇することになる。さらには、現在市販されている抗リウマチ薬では十分に奏効しない、効く薬がないという不幸な患者も残念ながら一定数存在しており、当然強い関節破壊のリスクに曝されることになる。また、なかには薬物治療は拒否しないものの、ある程度症状がコントロールできれば満足し、関節破壊のリスクを負ったとしても十分な最適化を望まない患者

表1 関節リウマチの手術がなくなる理由

関節リウマチ患者の関節破壊を完全に制御することができていない

- 診断、治療開始の遅れ
- 治療最適化の遅れ
- 十分な治療が困難
- 既存の関節破壊が存在
- 現行の寛解基準では関節破壊の停止は困難

手術に対する新たな需要の創出

- 手や足の手術が増加
- 局所治療としての有用性