

第39回 当院の関節リウマチへの生物学的製剤による治療の現状

当院では関節リウマチに対して日本リウマチ学会のガイドラインに基づいた適切な治療を心がけています。現在200名を超えるリウマチ患者さんを診療させていただいており、疾患活動性が高く、関節破壊が進行すると考えられる場合には、非常に効果が高い生物学的製剤を使用しています。現時点で70名を超える患者さんに生物学的製剤による治療を実施しており、非常に高い効果が得られています。この治療により、劇的に関節の痛みや腫脹が改善し、日常生活のQOLが向上しています。今回は当院でのリウマチ治療の現況につきご報告したいと思います。

1. 関節リウマチの治療の流れと、当院での生物学的製剤の治療状況

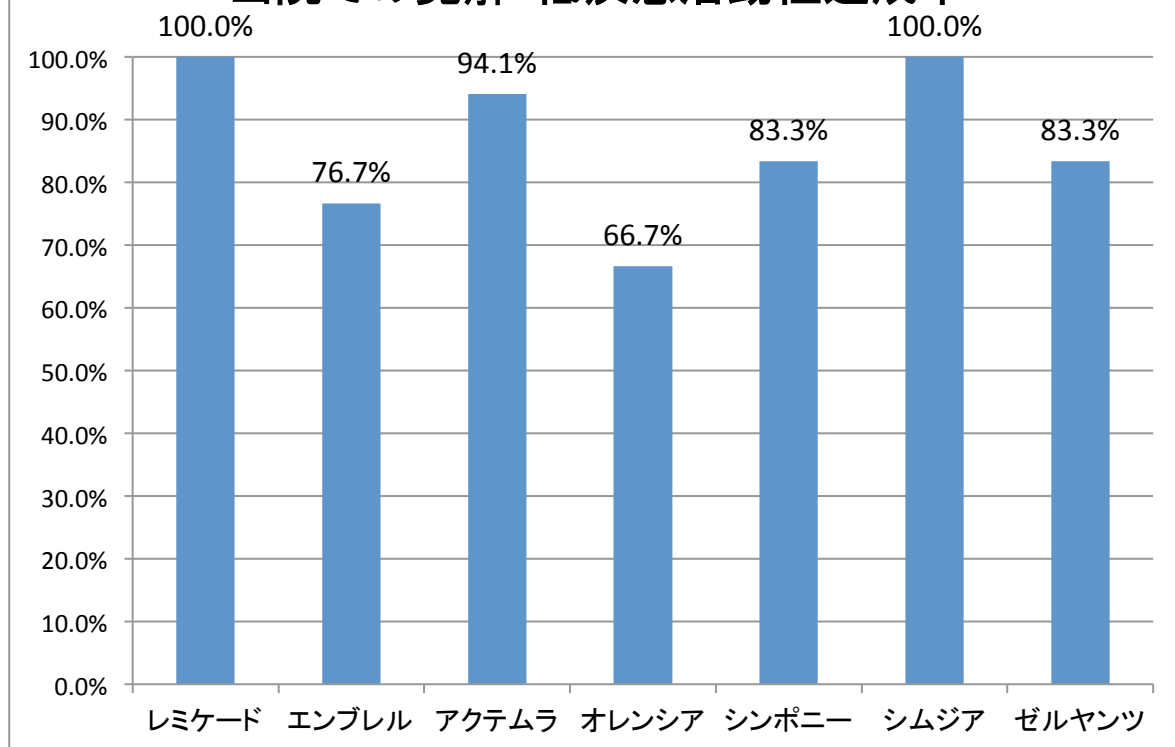
2014年の日本リウマチ学会による関節リウマチ診療ガイドラインでは、リウマチの診断が確定したら、なるべくMTX（メトトレキサート）による治療を速やかに開始することになっています。その際、必要に応じて少量のステロイド薬を短期間併用することは許可されます。その後6ヶ月経過して寛解が得られない場合は、予後不良因子が無い場合には他の経口抗リウマチ薬への変更または併用します。予後不良因子がある場合は生物学的製剤を追加併用します。予後不良因子とは、①リウマチ因子あるいは抗CCP抗体が陽性 ②リウマチの活動性が高い ③早期から関節破壊がみられる のいずれかを満たす場合です。

生物学的製剤は

- TNF（腫瘍壊死因子）阻害薬・・・レミケード、エンブレル、ヒュミラ、シンポニー、シムジア
- 非TNF製剤・・・アクテムラ（IL-6を阻害）、オレンシア（T細胞の免疫応答を阻害）

に分けられ、更に最近、分子標的薬（Jak阻害薬）である内服薬のゼルヤンツも使用可能となり、合計8種類となりました。全ての薬剤はMTXと併用すると最大限の効果を発揮しますが、肺疾患や腎疾患などでMTXを使用できない場合は、レミケード以外は単独でも使用可能です。患者さんの希望により、点滴（レミケード、アクテムラ、オレンシア）、在宅での自己注射（エンブレル、ヒュミラ、シムジア、アクテムラ、オレンシア）、内服薬（ゼルヤンツ）を選んでいただいています。過去に重篤な感染症の既往がある場合はオレンシアが推奨されています。メラノーマ（悪性黒色腫）以外の皮膚の悪性腫瘍や悪性リンパ腫の既往がある場合はアクテムラ、オレンシアが推奨されています。メラノーマの既往がある場合はTNF阻害薬が推奨されています。（下の図）は、当院で現在、生物学的製剤を使用している患者さんの有効率をみたものです。（有効率＝DAS28(CRP)で臨床的寛解＋低疾患活動性（2.7以下）を達成した患者さんの割合）

当院での寛解+低疾患活動性達成率



現時点では、レミケード5名、エンブレル30名、アクテムラ17名、オレンシア6名、シンポニー6名、シムジア1名、ゼルヤンツ6名の患者さんに治療させていただいています。この人数を分母として上記の有効率を計算したのが上の図です。薬剤毎に患者さんの背景が異なるため、達成率が高い薬剤ほど有効であるとは必ずしも言えません。適切に使用すると、どの薬剤も同等な効果があると考えられます。全体では83.1% (59/71人) の患者さんのリウマチが低活動性あるいは寛解になりました。これは、生物学的製剤の登場前（2003年以前）には考えられなかった良好な成績です。ここ10年でリウマチの治療成績は、まさに革命的な向上を遂げました。

生物学的製剤を使用しても低疾患活動性を達成できない理由を調べてみると、罹病期間が長く、生物学的製剤を開始した時には既にリウマチが進行しており、関節の変形が強い場合が殆どです。ある程度以上変形・破壊が進んだ関節は、たとえ生物学的製剤を使用しても元には戻らず痛みも持続します。従って、生物学的製剤の最大限の効果を得るためには、なるべく早期からの使用が望まれます。

2. ゼルヤンツの臨床効果

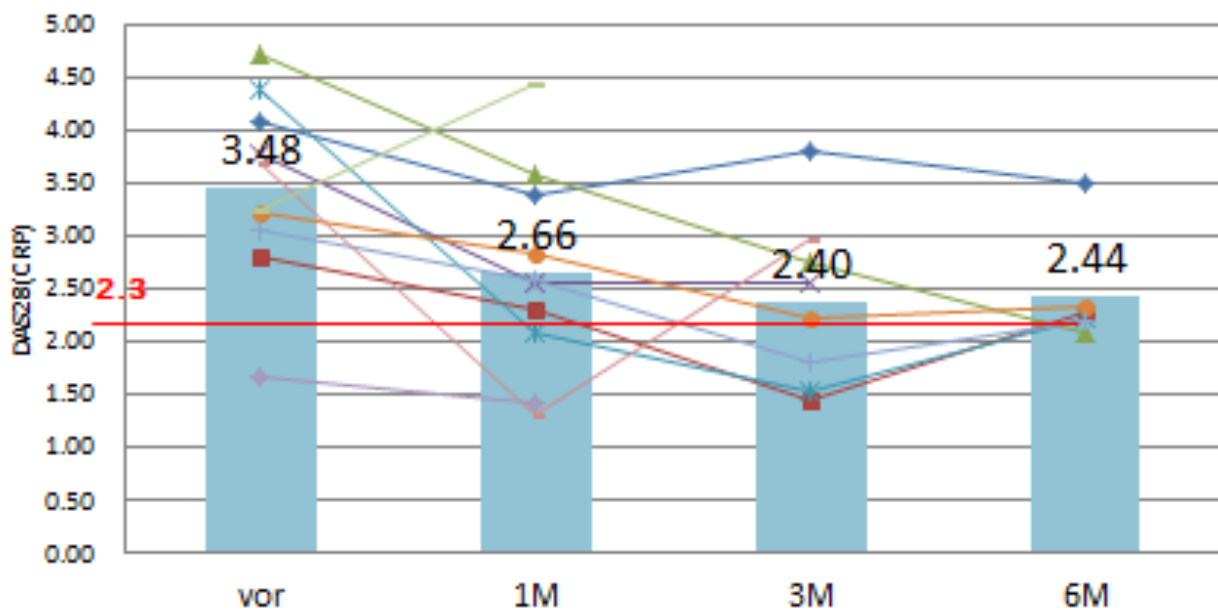
以前の「平田クリニックかわら版」でお伝えしたゼルヤンツは、細胞内に存在する「ヤヌスキナーゼ」(JAK) という酵素を阻害することで炎症を抑制する新機序のリウマチ治療薬で、ヤヌスキナーゼ阻害薬 (JAK 阻害薬) と呼ばれています。細胞内に存在する JAK は、リウマチにおける炎症性サイトカインの産生に深く関与しています。ゼルヤンツはこの JAK が関与する細胞内のシグナル伝達経路を阻害し、抗炎症作用を発揮します。阻害するサイトカインは、IL-2 (インターロイキン2)、IL-4、IL-6、IL-7、IL-9、IL-15、IL-21、インターフェロン I 型など多岐にわたります。これらのサイトカインはリンパ球の活性化、増殖などに不可欠で、これらのサイトカインの減少により免疫反応を様々な形で抑制すると考えられています。

この薬剤の効果は注射の生物学的製剤と同等で、使用しやすい経口薬ということもあり、当院でも内服している患者さんが増加傾向です。通常は1日2回の内服 (10mg/日) ですが、薬剤が高価であるこ

と、薬剤による副作用は用量が増えると増加する傾向があることから、当院では、1日1回(5mg/日)で開始することが殆どです(1日1回なら、他の生物学的製剤より費用は安価です)。11名の患者さんに使用を開始し、経過を観察していますが、現時点では帯状疱疹(体の半身に帯状に出現する、水痘の再発型で、これは他の生物学的製剤と比べて、ゼルヤンツに多く発生する傾向があります)や重篤な感染症は発生しておりません。治療開始後6ヶ月までの経過を(下の図)にお示しします。

ゼルヤンツの臨床効果の推移

ゼルヤンツの効果 DAS28(CRP)



DAS28寛解率50%(5/10名)

上の図では、各患者さんのDAS28スコアの推移が折れ線グラフで示されています(数値が大きいほど活動性が高い)。棒グラフとその上の数値は、患者さん全体のDAS28の平均値を表しています。横軸は治療開始前、1カ月、3カ月、6ヶ月の観察ポイントです。

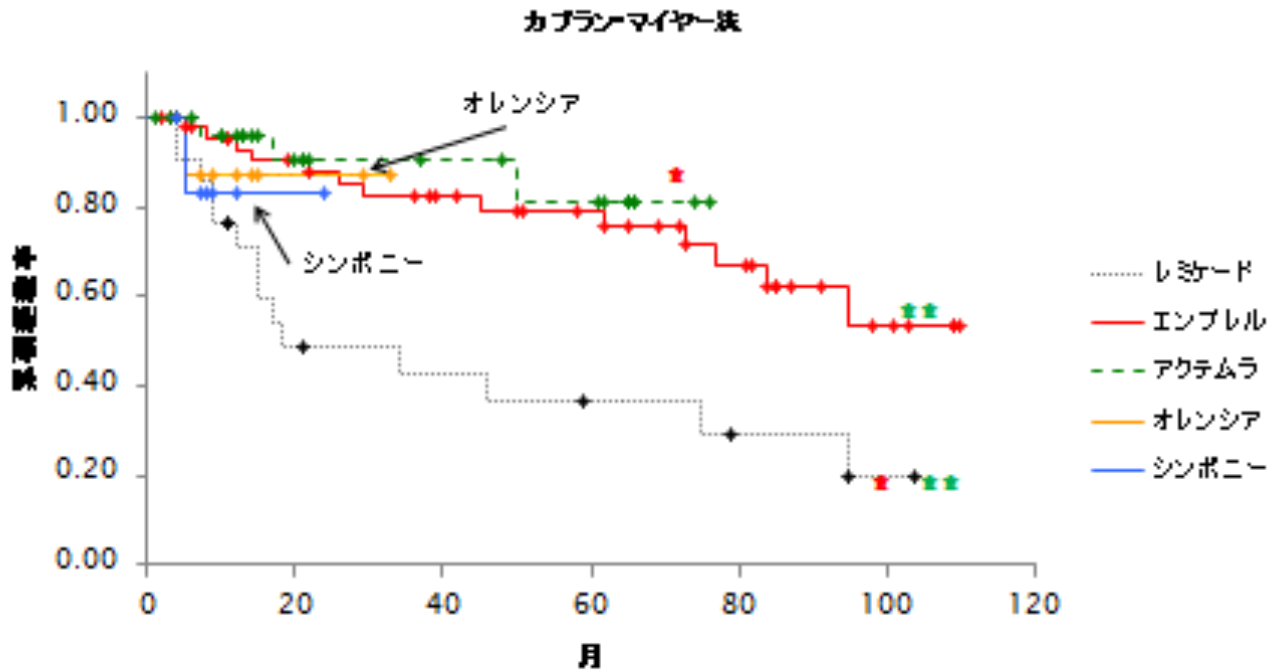
多くの患者さんが1日1回の内服ですが、治療開始後、順調にDAS28の数値が改善しており、最終観察時点での臨床的寛解(DAS28 ≤ 2.3)を達成できた割合は50%に達し、他の生物学的製剤と同等の効果でした。

3. 生物学的製剤の継続率

各薬剤は、臨床効果は同等ですが、継続率には差がみられます。当院での各薬剤の継続率を観察した結果が(下の図)です。副作用および効果不十分による薬剤の中止の推移を示しています。治療開始時が1.0(グラフの縦軸)で、その後、中止が見られる毎に継続率がゼロに近づいてゆきます。グラフの横軸は時間(月)を表し、100か月超の観察期間です。現時点で継続率が良好な薬剤はアクテムラ、エンブレルで、オレンシアやシンポニーも同等の良好な継続率です。ちなみに、他の施設の継続率を拝見しますと、産業医科大学の報告ではアクテムラ、エンブレルの5年継続率は約70%とのこと。当院のこれらの薬剤の5年継続率は約80%で、ほぼ同等の結果です。

継続率が良いということは、薬剤の効果が良いことに加えて、薬剤の副作用が少ない、ということも意味します。これらの薬剤は、薬自体の副作用（アレルギー反応など）が少なく、薬剤の効果が途中から低下する（2次無効）ことも少ないため、結果的に継続率が高くなります。

生物学的製剤の継続率1 (副作用・効果不十分による中止)



寛解中止、転居は継続とみなしている

★ ★★★ $P < 0.01$ (log rank test)

生物学的製剤は、効果は非常に高いですが、医療費も高価です。この生物学的製剤は一生続けなければいけないのでしょうか？当院では10年以上患者さんにこの薬剤を使用していますが、臨床的寛解が得られ、病状が安定した場合、生物学的製剤を休薬することも試みています。現時点では、エンブレルは4.4%（2名）、アクテムラは13.0%（3名）、レミケードは9.5%（2名）で休薬に成功しています。休薬できれば、大幅な医療費の削減が可能です。また、完全な休薬まで達成できなくても、注射の間隔を延ばすことは比較的容易です。臨床的寛解が得られた場合に、当院では、注射間隔の延長を試みています。これにより、医療費の節約が可能です。リウマチの治療は非常に長期にわたるため、医療費をいかに安くするか、ということは非常に重要であると考えています。