

第44回 関節リウマチの医療費を抑えるためには

関節リウマチの治療法は最近の15年で大きな進歩を遂げ、痛みの無い(少ない)生活を送ることも可能となってきました。一方、その原動力となっている生物学的製剤は医療費が高く(医療保険の3割負担でも1カ月に約2円~4万円かかります)、治療は長期間にわたることから、患者さんにとっても医療者にとっても、いかに医療費を抑えるかが重要となってきています。

1) 費用の安い経口内服薬を十分量使用する

リウマチの治療は、まず費用が安い内服薬から開始します。その主役はMTX(メトトレキサート)です。様々な臨床試験の結果から、MTX単独の使用でも1年後の臨床的寛解は15-30%、レントゲンで関節破壊が進行しない構造的寛解は40-60%で得られるとされています。最初は少ない量から開始し、徐々に増量するに従い効果が増強します。最大16mg/週(8錠/週)まで増量可能です。痛みが強い場合は、治療開始後の短期間ステロイド内服を併用することも奨励されています。もし事情によりMTXが使用できない場合、他の経口抗リウマチ薬を使用します。プロgraf、ケアラム(コルベット)は、MTXに追加併用することで効果が増強することが報告されています。アザルフィジン、リマチル、アラバも第一線で使用されている経口抗リウマチ薬です。経口薬だけでリウマチの活動性をコントロールできる患者さんは当院では約70%おられ、これであれば医療費は比較的安価で済みます。

2) 生物学的製剤を減量する

経口内服薬で十分な効果が得られない場合、生物学的製剤を使用します。現在のリウマチ治療での生物学的製剤の使用率は患者さん全体の20%程度(東京女子医科大学の関節リウマチIORRAデータベース)とされています。ちなみに当院では全体の約30%の使用率です。

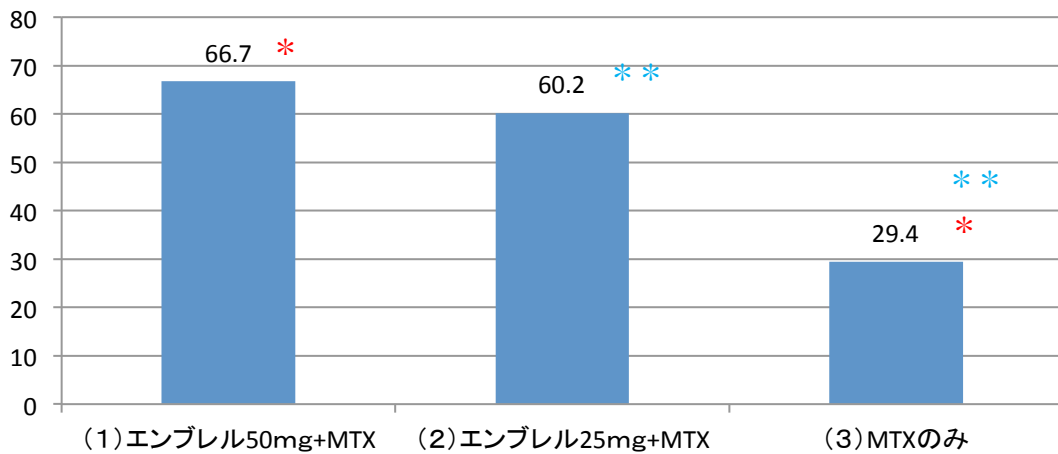
エンブレルを例にとり、減量によっても治療効果が維持されることをお示しします。下記は海外で実施されたPRESERVE試験からの引用です(Smolens JS et al. :Lancet 381(9870):918, 2013)。治療費を約半分にできるという研究です。

中等度の活動性がある患者さん834名にエンブレル50mg/週 + MTX(メトトレキサート)15-25mg/週 で36週間治療を受けていただきます。36週時点で低活動性となった患者さんを無作為に3つの治療群に分けて、更に52週間治療を継続します。

- (1群) エンブレル50mg/週 + MTX・・・を継続する
- (2群) エンブレル25mg/週 + MTX・・・エンブレルを半分に減量して継続する
- (3群) MTXのみ継続する

最終時点(最初から88週目)で臨床的寛解を達成できた患者さんの割合を(下図)に示します。低活動性を達成後にエンブレルを半分の25mgに減量しても、50mgのまま継続した群と同等の寛解率でした。最初の9ヶ月間で低活動性となれば、その後はエンブレルを半減しても効果は変わらないことを示しています。すなわち、医療費を約1/2に減らすことが可能となります。

88週時点でのDAS28寛解率(%)



治療開始36週目で低活動性となった患者さんを対象として、(1) エンブレルはそのまま50mg使用する (2) エンブレルを半分の25mgにする (3) エンブレルを中止してMTXだけにする の3群に分けて更に52週間観察しました。1群と2群は寛解率が同等です。つまり、エンブレルを半分に減らしても、効果は変わらず維持されました。

* ** p<0.0001 (1群と3群、2群と3群には寛解率の有意差があります)

次に当院でのエンブレルの治療状況につきご紹介します。当院でも医療費削減に努めています。現時点で33名の患者さんがエンブレルを使用されていますが、上記の研究の様に当院でも症状が軽快した患者さんはエンブレルの注射間隔を延長することにより減量しています。その結果、現時点で50mg/週(常用量)は8名、25-35mgは14名、12.5-17.5mgは9名、0mg(寛解ないし中止)は2名で、約76%(25/33名)の患者さんがエンブレルの減量に成功しています。このことは、

エンブレル：25-35mg・・・注射費は50-70%に減少(全体の42%の患者さんで達成)

エンブレル：12.5-17.5mg・・・注射費は25-30%に減少(全体の27%の患者さんで達成)

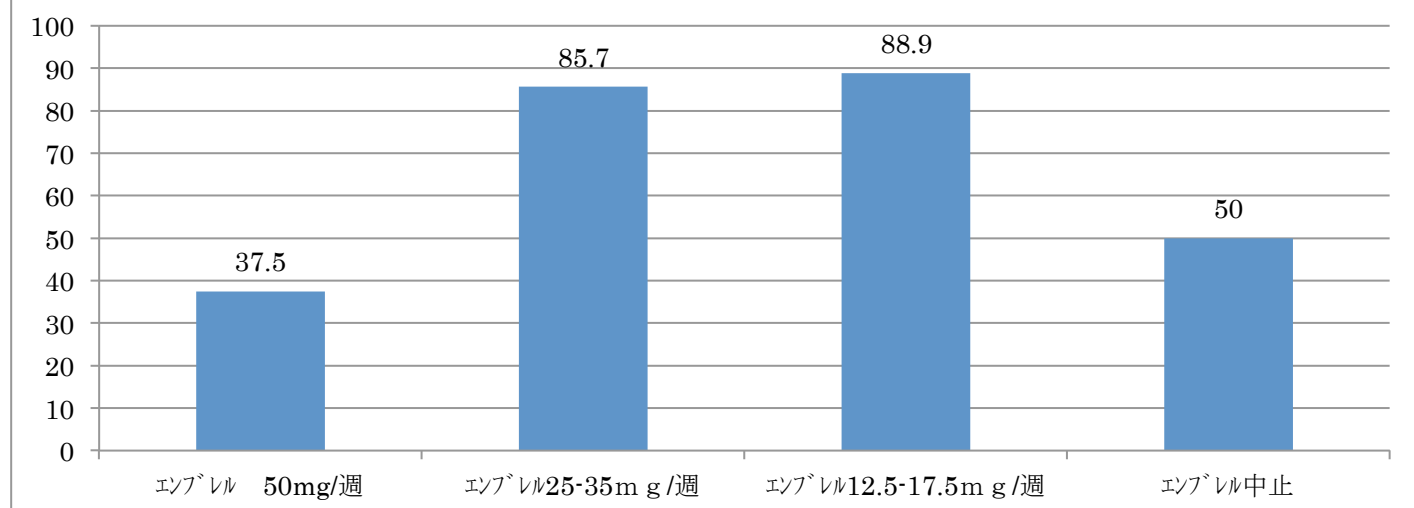
エンブレル：0mg・・・注射費は0(タダ)になった(全体の6%の患者さんで達成)

ということになります。(下図)には、当院でのエンブレルの用量毎の治療効果をお示ししています。「寛解+低活動性」というのは、DAS28(CRP)が2.7以下であることを意味します。エンブレル50mgの患者さん群でこの達成率が低いのは、病気の活動性が高いため、エンブレルを減量できないことを意味しています。疾患活動性が低くなればエンブレルを減量できるため、25-35mgの患者さん群と12.5-17.5mgの患者さん群では達成率が非常に良好となります。

エンブレルの場合は当院では76%の患者さんが医療費の削減に成功しており、約70%の患者さん(23/33名)が注射の費用を50%以下に削減できています。

それでは他の生物学的製剤の減量はどうでしょうか。当院の場合をお示しします。

当院でのエンブレルによるDAS28(CRP) 寛解+低活動性率 (%)



アクテムラ（IL-6 受容体モノクローナル抗体）の場合・・・通常は4週間毎に点滴しますが、当院では病状が寛解したら点滴間隔を延長します。治療頂いている3名の方のうち、2名の方は5週毎、1名の方は6週毎（医療費は3分の2）の点滴で十分な効果が得られています。アクテムラは皮下注射もでき、この場合通常は2週間毎の注射ですが、病状の安定により3週間毎の注射でも十分な効果が得られる場合があります（この場合医療費が3分の2になります）。

オレンシア（CTLA4-Ig 融合蛋白）点滴の場合・・・通常は4週間毎の点滴ですが、当院では治療頂いている2名の方のうち1名の方は5週毎、あと1名の方は6週毎（医療費が3分の2）に間隔を延長しても十分な効果を得ています。更に、オレンシアは1回の点滴量を3分の2程度に減量することも可能です。

レミケード（抗 TNF α モノクローナル抗体）・・・通常は8週間毎の点滴ですが、当院では治療頂いている3名の方のうち1名の方は10週間毎（医療費は5分の4）に間隔を延長できています。但しレミケードは、間隔延長や減量を極端に行うと、レミケードに対する中和抗体（薬理作用を打ち消してしまいます）が出現するため、十分な注意が必要です。

シンボニー（抗 TNF α モノクローナル抗体）・・・通常は4週間毎の皮下注射ですが、上記と同様に寛解達成後に5～6週毎に延長可能です。

ゼルヤンツ（JAK 阻害薬）・・・通常は10mg/日（1日2錠・・・医療保険3割負担で1カ月47000円）内服ですが、中等症の患者さんや体重が軽い患者さんの場合、5mg/日（1日1錠・・・3割負担で23500円）でも十分有効な場合があります。現在治療頂いている8名の方のうち5名の方は5mg/日、つまり医療費を半分にできています。その5名のうち3名（60%）が臨床的寛解（DAS28CRP \leq 2.3）を達成されています。すなわち、ゼルヤンツを内服される患者さんのうち、37.5%（3名/8名）は半分の医療費で臨床的寛解を達成できたことになります。

3) 生物学的製剤を休薬する

強力な薬剤である生物学的製剤は、他方では非常に高価であるため、臨床症状が寛解となった場合に休薬することが世界的に検討されています。患者さんの負担や医療経済への圧迫が大きいからです。リウマチの活動性が高い場合、MTXなどの抗リウマチ薬 + ステロイド薬 + 生物学的製剤で治療効果が得られれば、まずステロイド薬を中止し、次に生物学的製剤を休薬する、という順番です。（下図）には代表的な研究が示されています。（田中良哉先生 リウマチ科 56（1）：32-37, 2016 を改変）

研究名	発表年	薬剤名	休薬率（%）
RRR	2010	レミケード	休薬1年後に55%の患者さんが低活動性を維持した
HONOR	2012	ヒュミラ	休薬1年後に48%の患者さんが寛解を維持した
PRESERVE	2013	エンブレル	休薬1年後に42.6%の患者さんが低活動性を維持した
ACT-RAY	2013	アクテムラ	休薬1年後の再発率は86%だった
ORION	2015	オレンシア	寛解を達成し休薬1年後に64.7%の患者さんが休薬のまま維持できた
C-OPERA	2017	シムジア	休薬1年後に68.5%の患者さんが休薬のまま維持できた

当院でも休薬を試みっていますが、いずれ再燃する人が多い印象です。現在までエンブレルは2名、レミケードは2名、アクテムラは3名の方で休薬に成功しましたが、その中で現時点でも休薬を継続できている方は2名のみです。しかし、休薬できている期間は経済的負担が大幅に軽くなるため、今後も休薬を目指した診療が重要と考えています。治療の過程で、病状が安定しているときは高価な治療は休止し（ドラッグホリデーとも呼ばれています）、不安定な期間は十分な治療を受けて頂く、という方法です。