

## 第48回 当院での関節リウマチ治療の状況について

かわら版では定期的に関節リウマチを取り上げています。ご存知の如く関節リウマチの治療は日進月歩で、過去15年で飛躍的な予後の改善が得られています。当院での経験を含め改めてご報告したいと思います。

### 1. 関節リウマチ治療の流れ

全世界で広く受け入れられている欧州リウマチ学会(2016年)の治療ガイドラインでは、関節リウマチの診断が決まれば、まずメトトレキサート(MTX)で治療を開始することとなります。もしMTXが使用不可の場合はスルファサラジン(商品名アザルフィジン)等の抗リウマチ薬を使用します。抗リウマチ薬とステロイド薬の短期間併用も効果が高く費用が安いいため推奨されています(抗リウマチ薬と生物学的製剤との併用と同等の効果あり)。薬剤開始後6ヶ月以内に治療目標(寛解ないし低疾患活動性)が達成できない場合で、しかもリウマチの予後不良因子(リウマチ因子や抗CCP抗体が高値、高い疾患活動性、早期の関節破壊、2剤以上の抗リウマチ薬治療で無効)があれば生物学的製剤あるいはゼルヤンツ/オルミエント等のJAK阻害薬を使用します。医療経済的な理由で、初回治療に高価な生物学的製剤やJAK阻害薬は使用しないことが明記されています。

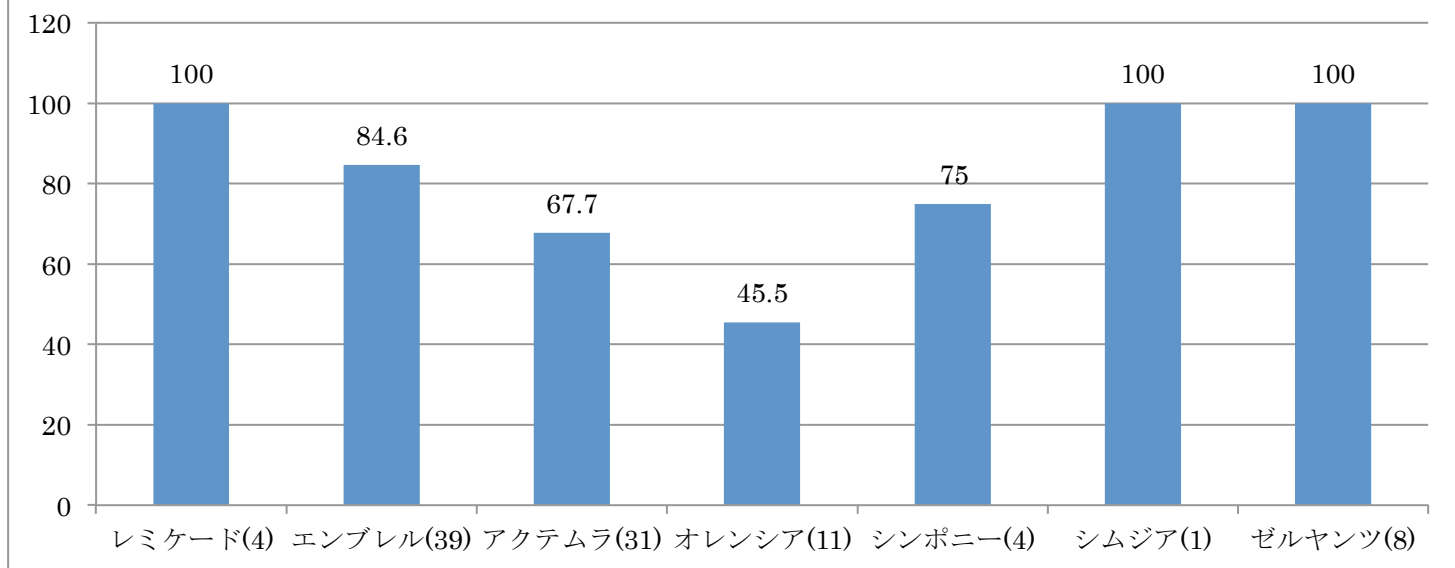
寛解が持続する場合はまずステロイド薬を中止し、次に生物学的製剤を減量(中止)、さらに長期に寛解が持続する場合は抗リウマチ薬(MTXなど)を減量可能、と述べています。リウマチ治療に当たっては患者さんの経済的な負担に常に注意して最良の選択をすることが求められています。

### 2. 現時点で治療中の患者さんの状況

当院では生物学的製剤の使用率は約35%です(大規模専門病院である東京女子医科大学膠原病リウマチ痛風センターでは約25%とのことです(IORRA ニュース No.35 2018年10月))。従って当院では65%の関節リウマチ患者さんは高価な薬剤を使用することなく過ごされていらっしゃいます。

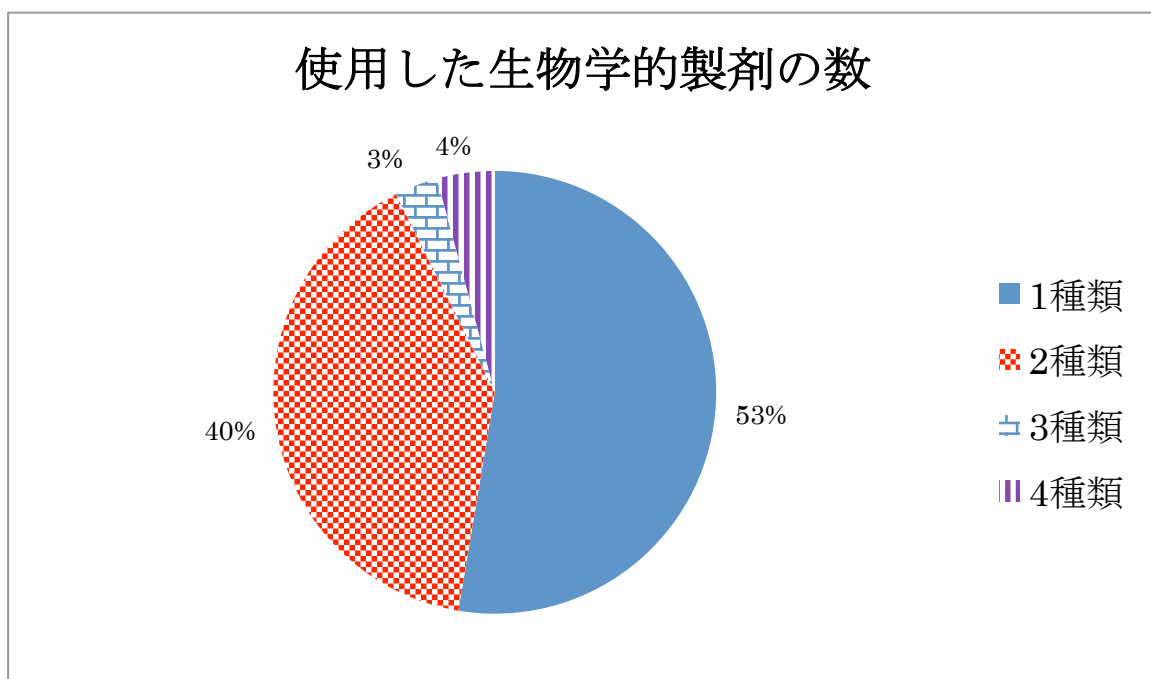
(下図)は、当院通院中の患者さんのうち生物学的製剤およびJAK阻害薬ゼルヤンツで3か月以上治療中の方の現時点(2018年10月)での状況をお示しします。ここで、臨床的寛解+低疾患活動性とは、疼痛・腫脹関節数、炎症反応の程度、患者さんの自覚する症状から計算されるDAS28(CRP)スコアで2.7以下を達成する事を指します。低疾患活動性とは、概ね「リウマチが落ち着いている」ことで、臨床的寛解とは、概ね「痛い関節が1つ程度で日常生活がほぼ差し支えない」ことです。図中、薬剤名の右の数字は治療を受けて頂いている患者さんの人数です。患者さん全体では臨床的寛解+低疾患活動性の達成率は76.5%で、薬剤毎の達成率は下図に示されています。前述の東京女子医大からの報告でもこの比率は80%弱とのことですから、現在の薬物療法の効果は非常に高いことがわかります。

## 寛解+低疾患活動性を達成した割合（％）



生物学的製剤は、最初に使用する場合（バイオナীবと呼ばれます）には薬剤間で効果に差は無いと報告されています。しかし2番目以降の使用となると、バイオナীবの場合より効果は低下する傾向にあります。（上図）でレミケード（バイオナীব 100%）、ゼルヤンツ（バイオナীব 87.5%）で治療成績が良好なのは、バイオナীব患者さんの比率が高いためと考えられます。アクテムラでやや達成率が低いのは、他剤で効果不十分な患者さんの多くがアクテムラにスイッチして使用されていることが一因と考えられます。オレンシアでやや達成率が低いのは、MTXが使用できない患者さん、高齢で感染症のリスクが高い患者さんが多く含まれることが一因と考えられます。このように各薬剤で患者さんの背景が異なるため、薬剤そのものの効果が上のグラフで比較できるものではありません。

### 3. 患者さん毎の生物学的製剤の使用数



1つの生物学的製剤を使用して効果が持続する場合はこれを継続しますが、効果不十分の時、途中から効果が低下した時、副作用で中止せざるを得ない時には2つ目の薬剤にスイッチします。当院で治療させて頂いている関節リウマチ患者さんの生物学的製剤使用歴を調べてみました（上図）。

現在市販されている生物学的製剤は7種類、JAK阻害薬が2種類で合計9薬剤しかなく、いざという時にスイッチできる薬剤を温存するため、なるべく少ない薬剤数で安定した状態を保つことが重要です。当院では約90%の患者さんが1剤あるいは2剤の使用で安定した状態に入られています。一方、7%の方が3剤以上の使用となっていますが、重症のため薬剤が効果十分で他剤にスイッチを繰り返したことが大部分です。

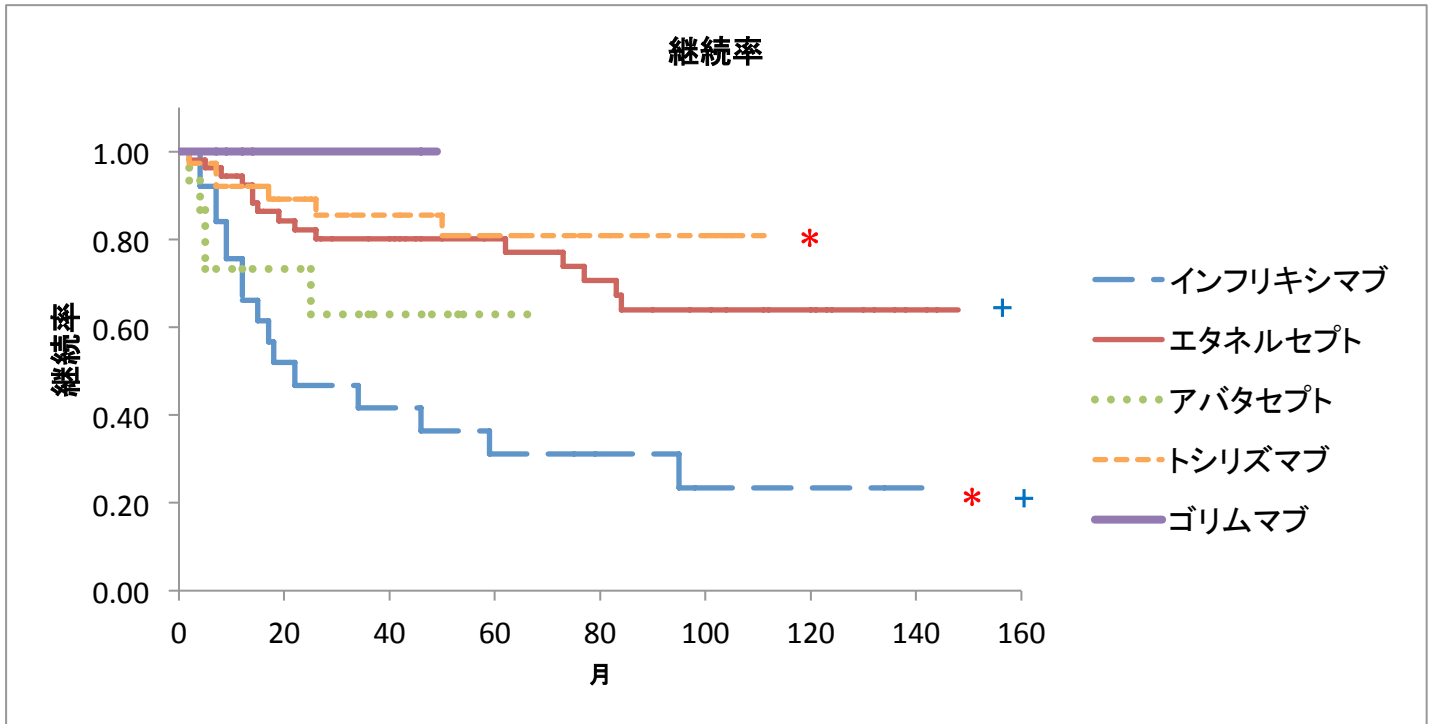
#### 4. 生物学的製剤の継続率

バイオナインブの患者さんでは、どの薬剤でも治療効果は同等です。しかし、感染症や薬剤に対するアレルギー反応、途中から効果が低下する2次無効などの理由により、薬剤の継続率にはある程度の差が見られます。(下図)は薬物に対する抗体の出現率の一覧で、MTX非併用と併用に分けて示しています。MTX併用により抗薬物抗体の出現を抑えることができます。抗薬物抗体の出現率が高いほど2次無効やアレルギー反応が多く見られる傾向があり、従って継続率も低くなります。

## 抗薬物抗体出現率

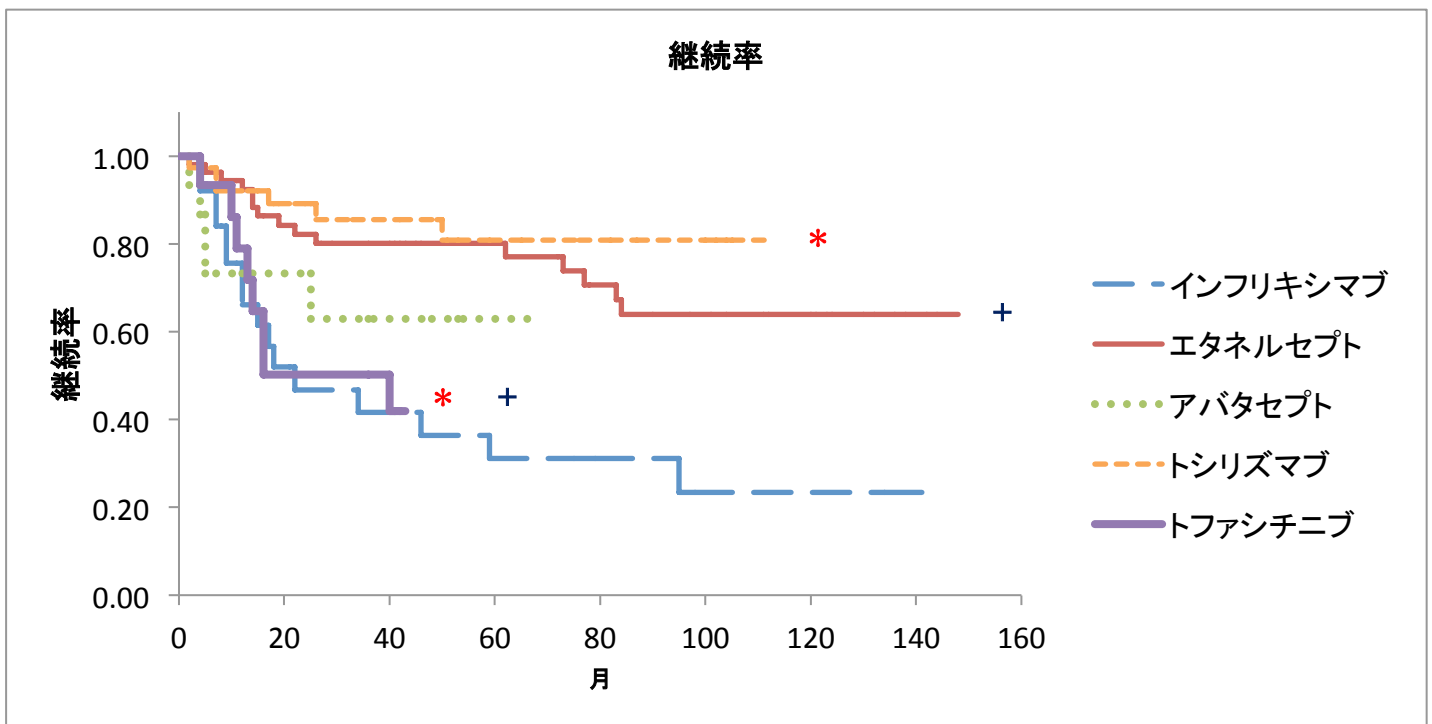
	MTX非併用	MTX併用	出典
レミケード		3mg:27.3% 6mg:23.1% 10mg:12.5%	添付文書(日本)
エンブレル		3.4%	第III相試験(海外)
ヒュミラ	44%	19.3%	添付文書(日本)
シンボニー	3.9%(100mg)	0%	添付文書(日本)
アクテムラ	0.7~2.0%	1.3~1.4% (csDMARD併用)	Burmester GR, Ann Rheum Dis 2017; 27(6): 1078
オレンシア	1.4%	2.3%	Haggerty HG, J Rheumatol 2007; 34(2): 365
シムジア	15.5%	1.2%	J-RAPID/HIKARI試験

(下図)はレミケード(インフリキシマブ)、エンブレル(エタネルセプト)、オレンシア(アバタセプト)、アクテムラ(トシリズマブ)、シンボニー(ゴリムマブ)の当院における継続率を約150ヶ月にわたり調べたものです。レミケードに対してエンブレル、アクテムラが有意に良好な継続率でした。エンブレルやアクテムラは抗薬物抗体が出来にくいこと、レミケードは注射時のアレルギー反応が起きて中止となったことが時にみられたことが一因と考えられます。エンブレルは他のTNF阻害薬と比較して体内での半減期が短く感染症が少ない傾向があることも良好な継続率の一因です。オレンシアは細菌等に対する自然免疫(貪食細胞やナチュラルキラー細胞など)を抑制せず、感染症が他剤と比較して少ないことも良好な継続率の一因とされています。



\*+ p < 0.01

(下図) は前の図のシンポニーの代わりに JAK 阻害薬ゼルヤンツ (トファシチニブ) が示されています。ゼルヤンツに対してエンブレル、アクテムラが有意に良好な継続率でした。当院ではゼルヤンツは開始時に常用量の 1/2 から開始することが殆どです。理由として薬剤費が高価であること、他の生物学的製剤と比較して常用量での帯状疱疹の出現率が高いことです (ゼルヤンツによる帯状疱疹の出現率は、白人や黒人よりアジア人に多い傾向があります)。そのため当初の使用量で効果不十分な患者さんが中止となることがあるため、継続率がやや低くなると考えています。しかし、当院での経験ではゼルヤンツは 1/2 の量でも有効な場合が多く、約半数の患者さんが 1/2 の量で治療継続できています。



\*+ p < 0.01