

リウマチ・膠原病だより

東広島記念病院 リウマチ・膠原病センター

広島生活習慣病健診センター

医療法人（社団）ヤマナ会

東広島記念病院 広報誌

Vol. 3 No. 3

発行日 2010年 12月1日

創刊日 2008年 4月21日



理念

1. 私共は医道を尊び、規律を守り社会的責務にこたえます。
2. 私共は常に研鑽し信頼される病院を創ります。
3. 私共は安全な医療を提供出来る病院をめざします。

患者憲章

1. 尊厳を保つ医療を受ける権利を有します。
2. 納得出来る説明と情報を受ける権利を有します。
3. 十分な情報提供下で治療方針を選択する権利を有します。
4. 医療機関を自由に選択出来る権利を有します。



仙石庭園：この庭園は山名理事長が趣味人生の集大成として5年の歳月をかけて企画、設計、施工しました。2000坪の回廊形式の庭園内で全国各地の銘石が楽しめる石庭です。

Contents

■特集

オレンシアについて

東広島記念病院 リウマチ・膠原病センター

副院長 山名 二郎

■リウマチ・膠原病情報

関節リウマチ治療の近未来

東広島記念病院 リウマチ・膠原病センター

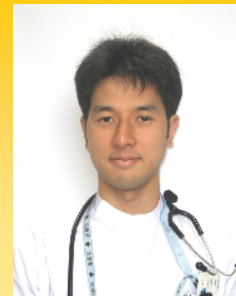
院長 岩橋 充啓

■部署紹介

放射線科 飯倉 啓晶

オレンシアについて

東広島記念病院
リウマチ・膠原病センター
副院長 山名 二郎



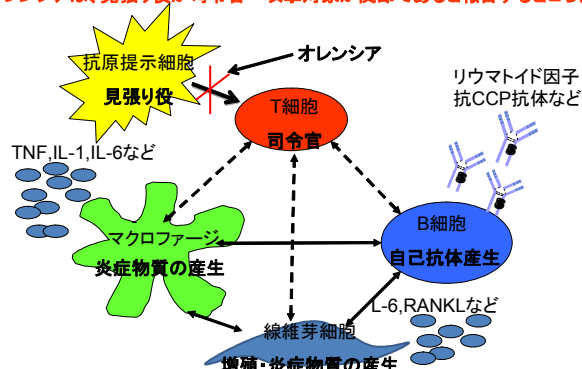
オレンシアという新しい関節リウマチ治療薬が 保険適応となりました。

関節リウマチの治療は、ここ十数年間で劇的に変化し、その変化の中心を成しているのが、生物学的製剤です。これまで日本で関節リウマチに対して保険適応となっている生物学的製剤は4種類でしたが、今回5つ目のオレンシアという薬が保険適応となりましたので紹介いたします。

オレンシアは、他の生物学的製剤と同様にバイオテクノロジーの最先端技術を用いて作られた薬です。しかし、これまでの生物学的製剤とは全く異なる働き方で関節リウマチの治療を行います。これまでの生物学的製剤は、関節の炎症（腫れ・痛み）を起こしているサイトカインという物質に直接くっつくことによりその働きを抑え、痛み、腫れを抑えていくというものでした。一方、オレンシアは、関節リウマチの炎症を起こしている免疫システムの司令官であるT細胞の働きを抑え、サイトカインの産生をおさえて関節リウマチを良くしようという薬です（図1）。

図1 関節リウマチの免疫異常

自分を守るための免疫システムが、自分の関節を攻撃する病氣。
オレンシアは、見張り役が司令官へ攻撃対象が関節であると報告するところを抑える。



本来、ウイルスや細菌といった外敵と戦うためのシステムである免疫システムが、自分の関節を間違えて攻撃するようになるのが関節リウマチの本質とされており、その点ではオレンシアはこれまでの薬剤よりも本質に近いところをターゲットにした薬と言えます。実際の治療は体重によって決められた用量を初めの4週間は2週間ごと、その後は4週間に1回点滴で投与するというものです。他の点滴の薬に比べて点滴時間は30分と短く設定されています。

それまでの飲み薬は基本的にはそのまま続行しますが、飲み薬の一部を中止したりしてオレンシアの投与を始める事もあります。特にタクロリムスや、シクロスポリンといった薬との併用はデータが存在しないため現時点では併用を控えるようにされています。生物学的製剤は治療費が高い事が問題ですが、この薬はこれまでの薬の中では比較的低い費用になっています。

効果に関しては TNF 阻害剤に比較してゆっくり効く印象ですが、効果が出る確率、効果が持続する確率どれも非常に高いものとなっています。当院も参加した国内の臨床試験では、1年半経過したところでは44%と半分近くの方が寛解状態（関節の痛み、腫れがほとんど無い状態）に至ったとの結果が出ています。

最も注目すべき点は1年半の時点での継続率（重い副作用が出たり、効果が無くなったりせず治療が続けられた率）が93%と非常に高い確率であったことです。実際に当院でも数名の患者さんに試験にご協力いただきましたが、全員が試験の期間中（約4年）継続できました。当院での長期試験の

結果（7名）をお示ししますが、効果は4週目あたりから出現してきており、60週たったところで半分以上の方が低疾患活動性以下となりました（図2）。1名、高疾患活動性のままの方がおられましたが、最終的には全員に効果があり、3年の経過で半分以上の方が寛解に近い状態となりました（図3）。また、全員に併用のステロイド薬の減量ことができました（平均5.3mg/日→2.4mg/日）。

図2 オレンシアの効果(60週まで)

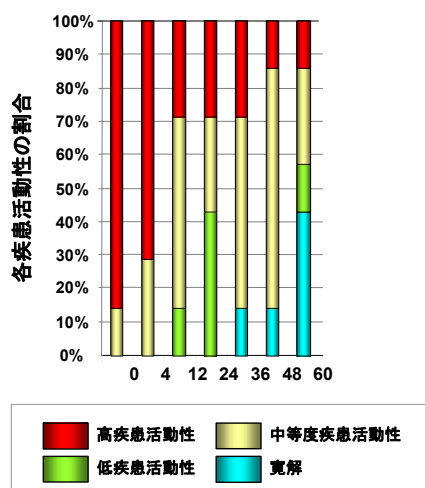
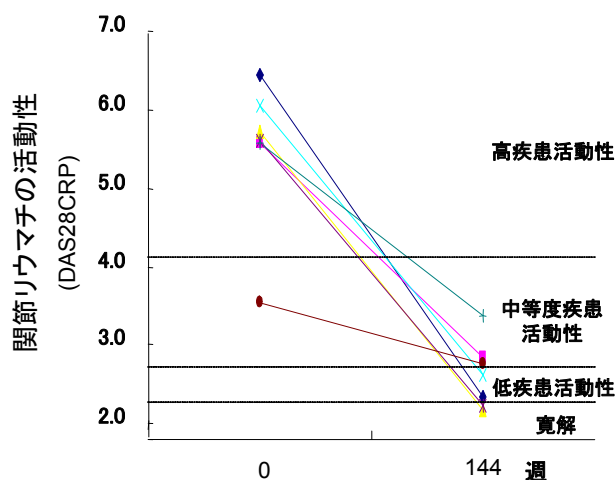


図3 オレンシアの効果(144週後)



この事は、この治療薬の4年間における副作用の少なさと持続的な効果を示しています。副作用に関しては免疫を抑える薬剤であるため、やはり細菌感染、ウイルス感染といった感染症に対する注意が必要です。治験中は確かに重大な感染症は少なかった

たのですが、中には感染症を繰り返した方もおられました。慢性気管支炎、間質性肺炎、肺気腫などの肺合併症やウイルス性肝炎などを合併されている方には、他の生物学的製剤と同様に使用を控えるようにとされています。ただ、他の生物学的製剤と比較すると、合併症のある患者さんへの治療の1つの選択肢となりうる薬剤ではないかと期待しています。

また、他の生物学的製剤と同様にこの薬剤も免疫を抑えることによる悪性腫瘍の発現が危惧されています。海外での使用経験は最長6年程度ですが、これまでのところ他の治療薬で治療されている関節リウマチ患者さんと比べて悪性腫瘍が増えたというような報告はないようです。しかし、さらなる長期使用においても注意していく必要があります。関節リウマチの有無には関係なく定期的のがん検診などで検査をすることが大切でしょう。

現在、治験で寛解に至った方の中でオレンシアを中止して寛解を内服薬だけで維持できるかどうかの試験が行われており、成果が待たれるところです。

今回のオレンシアの承認で関節リウマチの治療選択肢は更に増え、合併症がなければ何らかの形で病気の勢いを抑えることが出来るようになってきています。しかし、免疫を抑える薬剤であることに変わりはありません。また、病気が良くなった後で中止できる治療法はまだ確立していません。より良い効果を得るためには、長期間、安全に効いている薬剤を使用していく必要があります。そのときに重要となるのは、うがい、手洗い、歯周病の予防といった感染症対策であり、肺の状態を悪くしないための禁煙（喫煙は関節リウマチの発症、増悪因子とされています）、体調を保つための睡眠、栄養の確保、手、手指への荷重を避けるための生活術（袋は肩にかけるなど）、足趾の変形予防策（靴の中敷）、住民検診などでがん検診を受ける、など生活の中での自分へのケアが大切です。



リウマチ・膠原病情報

関節リウマチ治療の近未来

東広島記念病院
リウマチ・膠原病センター
院長 岩橋 充啓



はじめに

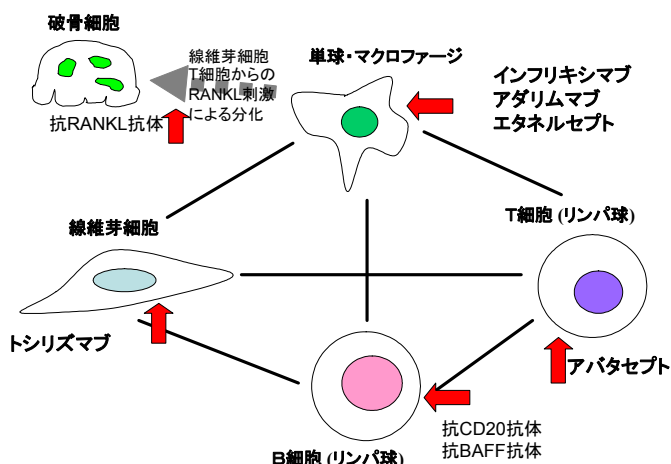
ACR/EULAR 2010 新分類基準(図 1)により関節リウマチの早期診断が可能となった。それに加え日本で承認された生物学的製剤はすでに 5 剤となり、リウマチ治療はすでに道具(薬剤)は豊富にそろいあとは我々医師がどのように使いこなすかにかかっている。慢性肝炎、間質性肺炎、副鼻腔炎、糖尿病などの合併症がない症例において関節リウマチを寛解に導くことは容易な時代になったといえる。ただし患者の経済負担を無視すればの仮定であるが。今回は 5 剤の生物学的製剤の使い分けと各薬剤の問題点、また今後に期待がかかる新規薬剤について概説する。

図1 関節リウマチの新しい分類基準 ACR/EULAR 2010

関節病変	
大関節に1つ以下の腫脹または疼痛関節あり	0点
大関節に2～10個の腫脹または疼痛関節あり	1点
小関節に1～3個の腫脹または疼痛関節あり	2点
小関節に4～10個の腫脹または疼痛関節あり	3点
少なくとも1つ以上の小関節領域に10個を超える腫脹または疼痛関節あり	5点
血清学的因子	
RF, ACPAともに陰性	0点
RF, ACPAの少なくとも1つが陽性で低力価	2点
RF, ACPAの少なくとも1つが陽性で高力価	3点
滑膜炎持続期間	
< 6週	0点
≥ 6週	1点
急性炎症蛋白	
CRP, ESRともに正常	0点
CRP, ESRのいずれかが異常	1点

各項目の加算が6以上を関節リウマチと診断

図2 関節リウマチの病態と治療



現在承認済の生物学的製剤

関節リウマチの病態に關与する主な細胞は図 2 に示す通りである。不思議なことにこれらのいずれかの細胞の活性化やサイトカインを抑制することにより関節リウマチの活動性は抑制される。であるからリウマチの病態にはどの細胞が主役というわけではなく各細胞がクロスネットワークをもって關与しており、主役脇役の区別はない。しかし TNF 阻害薬が無効で IL-6 阻害薬や CTLA4-Ig が有効な症例やその逆のケースもあることから、個々の症例や病期により中心的役割を果たす細胞は異なるのであろう。もちろん個々の病態の主役が何であるかを投与前に予測できれば良いが現時点では困難である。

① TNF 阻害薬

TNF 阻害薬は効果発現が早いことが長所であり投与開始数日で関節痛の軽減が認められる場合も少なくない。TNF 阻害薬は抗 TNF α 抗体であるインフリキシマブ(レミケード)、アダリムマブ(ヒュミラ)と可溶性 TNF 受容体であるエタネルセプト(エンブレル)に分けることができる。抗体製剤は分泌された TNF α に結合し活性を中和するのみでなく膜型の TNF α にも作用し TNF 産生細胞を傷害(細胞を壊す)する働きがある。これは炎症細胞を根本から抑制する作用といえ寛解導入さらには生物学的製剤からの離脱を目指すことができる。残念ながらその確率は高くなく、当院でのインフリキシマブ投与約 100 例中寛解離脱例は 6 例のみである。インフリキシマブは昨年投与量の増量が承認されたため今後は投与量を適切に調整し寛解離脱例が増えることが我々の治療目標である。一方エタネルセプトは半減期が短く、TNF 産生細胞を傷害しないため抗体製剤より安全性が高く当院での使用経験の中でも感染症発現率は最も低い薬剤である。以上から合併症がなく比較的若い症例には抗体製剤(インフリキシマブ、アダリムマブ)を、合併症を有するまたは高齢者にはエタネルセプトをすすめている。

② IL-6 阻害薬

トシリズマブは日本で開発されすでに世界の多くの国々で承認されている薬剤であり、最大の長所は MTX の

併用なしでも有効率が非常に高いことである。効果発現は TNF 阻害薬と比較して遅く 1-3 ヶ月を要するケースもあるが寛解導入率や寛解維持率が非常に高い。MTX が嘔気や脱毛で服用困難な症例や CRP が 5.0mg/dl を越えるような高疾患活動性の症例ではトシリズマブを first line に考える必要がある。問題点は IL-6 を阻害することにより CRP を陰性化し、発熱もマスクしてしまう(熱が出なくなる)ことである。感染症を併発した場合早期発見が難しくなるため、咳・痰・倦怠感など軽微な症状でも受診することを理解してもらう患者教育が重要である。

③ CTLA-4Ig

アバタセプトは今年 7 月に承認された T 細胞選択的共刺激調節剤、つまり活性化した T リンパ球をなだめる薬剤である。当院は中四国地域でただ一つこの薬剤の治験に参加した施設であり、今までの投与経験から安全性と継続率にすぐれた薬剤といえる。有効率は非常に高いが深い寛解にまで到達できるのか、T リンパ球を抑制し続けることによりウイルス感染や悪性腫瘍の発現に影響しないかが今後の課題である。アバタセプトの詳細は山名二郎先生の特集を参照いただきたい。

現在承認されている 5 剤の生物学的製剤の投与方法を図 3 に示した。薬剤選択時にはどの投与方法がライフスタイルに合うかを考える必要がある。

図3 生物学的製剤の種類

	標的分子	MTX
インフリキシマブ (レミケード)	TNF α	必須
3 mg/kg 点滴(約2時間) 4回目以降投与間隔の短縮や増量可 0 2 6 14 22週		
エタネルセプト (エンブレル)	TNF α	なしでも可
50mg/body 皮下注射(1-2回/週) 0 12 24週		
アダリムマブ (ヒュミラ)	TNF α	なしでも可
40-80mg/body 1回/2週 皮下注射 0 12 24週		
トシリズマブ (アクテムラ)	IL-6	なしでも可
8 mg/kg 点滴(約1時間) 0 12 24週		
アバタセプト (オレンシア)	CD80/86	なしでも可
500-750mg/body 点滴(約30分) 0 2 4 8 12 24週		

* エンブレル、ヒュミラ、オレンシアはMTX併用により有効性が高くなるため併用が望ましい

今後期待される薬剤

① 新たな TNF 阻害薬

ゴリムマブは 1/月の皮下注射薬剤であり、点滴による長時間の拘束が不要かつ投与が 4 週間隔であることがメリットである。セルトリズマブペゴルは 1-2/月の皮下注射薬剤で Fc 部分を PEG 化することにより血中半減期を延長し抗体製剤であるが細胞傷害性をなくしている。有効性や副作用は現在の TNF 阻害薬と同様と考えられる。

② B 細胞を標的とした薬剤

欧米では B リンパ球を標的とした薬剤がリウマチ治療に承認されているが、日本では未承認である。細胞表面上の CD20 を標的とした薬剤は B リンパ球を体内から除去するものであり日和見感染症の発生率が高く臨床開発中止となった。今後は B リンパ球の分化因子 (BAFF, APRIL) に対する抗体や受容体制剤が B 細胞の分化、抗体産生を抑制しリウマチや SLE への有効性が期待されている。この作用機序は抗 CD20 抗体より有効性・安全性ともマイルドであると考えられる。

③ 抗 RANKL 抗体

関節リウマチの骨破壊に中心的役割をはたすのは破骨細胞であり、破骨細胞分化に必須である RANKL は滑膜組織中の線維芽細胞や T 細胞(Th17)に強く発現している。この RANKL 刺激を中和するデノスマブを 1 回/6 ヶ月投与することにより、骨破壊を防止できることが明らかになった。残念ながらこの薬剤は関節腫脹や疼痛を改善する効果はなくリウマチ治療における補助的な位置づけになると思われるが、免疫抑制作用を持たないため合併症により生物学的製剤が投与できない症例の ADL 低下を防止できるであろう。ステロイド骨粗鬆症を予防する効果もあり一石二鳥の薬剤といえる。

④ 低分子化合物

上記の生物学的製剤の作用は強力である一方、定期的な注射が必要でありまた医療コストが高いなど問題点がある。その問題点を解決する切り札として期待されるのが低分子化合物である。JAK 阻害薬は IL-2, 4, 7, 9, 15, 21 など様々なサイトカインからの JAK-STAT シグナルを阻害することにより免疫抑制作用を有し、関節リウマチへの高い有効性が確認されている。また Fc レセプターを介したシグナル伝達に重要な役割を担う Syk を阻害する薬剤にも期待が集まる。

関節リウマチ治療の近未来

- ・ ACR/EULAR2010 新分類基準により発症当日に診断
- ・ 早期治療により抗リウマチ薬の有効性が高まる
- ・ 抗リウマチ薬の効果発現までに抗 RANKL 抗体の投与により骨破壊の防止
- ・ 遺伝子研究の進歩により生物学的製剤や低分子化合物の有効性・安全性の予測可能に！

上記のような診断・治療が可能となり関節リウマチにより苦しむ人がいなくなる時代もすぐそこまで来ています。

部署紹介

放射線科

東広島記念病院
リウマチ・膠原病センター
放射線科 飯倉 啓晶



X線撮影について

X線は物質を透過することができます。X線を人体にあてることで通り抜けてきたX線を画像にしています。X線が通り抜けるあいだに、骨や臓器それぞれの組織でX線の強さに差ができるため、画像にしたとき骨や臓器を見分けることができます。

当院では外傷に対してはもちろんですが、関節リウマチかどうかの鑑別、関節リウマチによる骨の破壊の進行度合いを判断するなど多様な目的で撮影を行っています。骨や関節は体の表面から見ることはできません。そのためX線を使って写真を取り、診断に利用します。

病気や傷のある場所、範囲、状態を医師に正確に伝え適切な治療を行っていただくために、有用なX線撮影を行っています。



胸部のX線画像



手のX線画像



周辺地図



ヤマナ会 関連施設

広島生活習慣病健診センター

〒739-0002 東広島市西条町吉行2214

TEL 082-423-6662

通所リハビリテーション

〒739-0002 東広島市西条町吉行2214

TEL 082-423-6661 (担当 上田)

銀山町リウマチ内科クリニック

〒730-0016 広島市中区鞆町14-14 広島教販ビル2F

TEL 082-228-6661

東広島整形外科クリニック

〒739-0024 東広島市西条町御園宇428-1 1F

TEL 082-431-3500

発行 広報委員会

〒739-0002 東広島市西条町吉行 2214

TEL 082-423-6661 FAX 082-423-7710

<http://www.hmh.or.jp>

E-mail izika@hmh.or.jp