医療法人社団　ヤマナ会
東広島記念病院　広報誌
Vo1.12　No.1
発行日　2019年　3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（STONE PARK YAMANA）
この庭園は山名会長が趣味人生の集大成として 20 年の歳月をかけて企画、設計、施工しました。
6,000 坪の回遊形式の庭園は、その後も質量共に内容を充実させ現在では日本最大級の石庭となっています。
是非一度ご来園下さい。(カーナビ目的地設定：東広島市高屋町高屋堀 1398)

Contents

■特集
全身性エリテマトーデスにおける治療の進歩
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

■入職医師紹介
東広島記念病院　リウマチ・膠原病センター　　医　師　三好　俊太郎

特集

全身性エリテマトーデスにおける治療の進歩

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

生物学的製剤が関節リウマチの治療に使われるようになりその治療が大きく進歩したように、その他の膠原病の治療も進歩しています。

全身性エリテマトーデス（SLE）をはじめとするいわゆる膠原病の治療薬は、欧米では標準治療薬ですが、日本での保険適用がなかったため、かなり以前から専門医の間では適応外使用で使用されてきていました。2011 年にはシクロフォスファミド（エンドキサン）、アザチオプリン（アザニン、イムラン）が承認されました。その後、2015 年にはミコフェノレートモフェチル（セルセプト）、ヒドロキシクロロキン（プラケニル）、が承認されました。

これらの承認は欧米との治療法の差（drug lag）を埋めるという公知申請が行われたもの、欧米の標準薬を医師主導型で治験したものなどであり、正確には治療の進歩ではありませんが、日本における診療の幅が広がっているのは確かです。

特にヒドロキシクロロキンについては長らく欧米との治療の差として認識されていた治療薬であり、その使用が承認された事は大きな進歩です。海外の標準薬が国内で承認されていない事は大きな問題であり、当院でも過去には海外で発症してヒドロキシクロロキンを使用していた患者さんは個人輸入での使用継続をせねばならなかったり、海外でミコフェノレートモフェチルを使用開始されていた重症 SLE 患者さんで継続使用していたら高額の査定を受け、再審査でも不可とされたりした時は閉口したものでした。薬剤の高額化と人々の生活のグローバル化の進んだ世の中では、その面でもますます drug lag の解消が重要となってきています。

その後、2017 年にはついに SLE で初の生物学的製剤の承認がありました。ベリムマブです。これは BAFF（B cell activating factor belonging to the tumor necrosis factor family）という分子に対する抗体製剤ですが、抗 DNA 抗体などが高値を示す SLE の維持療法として期待が持てる薬剤です。これまでもいくつかの生物学的製剤で SLE での治験を行ってこられましたが、病勢の評価法の問題、副作用などからうまくいっていませんでした。その意味でも価値ある薬剤と言えます。

ここでは、ヒドロキシクロロキンについて私見を書きたいと思います。

世界標準の SLE、関節リウマチ治療薬であるヒドロキシクロロキンが、なぜ日本で使用できない事態になっていたかはネットなどを見ればわかりますので、ここでは割愛させていただきます。この分野においてフェイクニュースは少ないと思います。

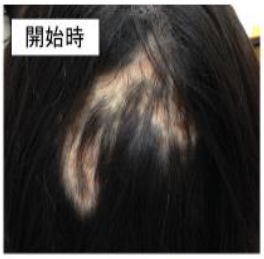
作用機序は、自然免疫に関与する TLR(toll like receptor)9 への作用によるインターフェロン産生の抑制、細胞内リソソーム内の pH の上昇による抗原提示細胞の機能抑制、などが言われているようです。興味深いところです。

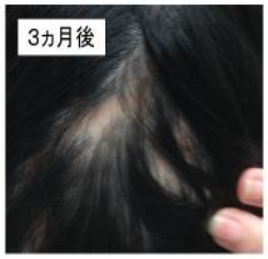
個人的には皮膚病変、関節症状への効果を期待していましたが、文献的には SLE 全体における再燃予防効果、糖尿病予防効果、血清脂質の異常改善効果、感染症予防効果、血栓症予防効果、ひいては生命予後改善効果なども言われており、欧米のガイドラインでは全例に投与すべきとの方向になっていくようです。日本のガイドラインもそれに右に倣えとなる予定といった話を講演会で聞きました。言われているような効果が明らかなのであれば、確かに積極的に使用すべき薬剤と思います。しかし、症例選択上のバイアスの存在もあると考えられるため、天邪鬼な自分としてはその効果を実感しながら使用としていきたいところです。

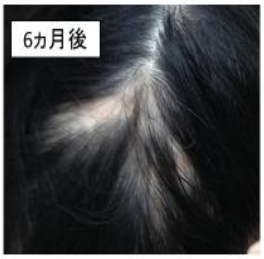
そこで、当院での使用経験から考えてみました。対象は、当院へ通院中の SLE188 例のうち、市販後から 2018 年 8 月までにヒドロキシクロロキンが投与された 38 例（男性 3 例、女性 35 例）です。平均罹病期間は 10.8 年、平均年齢は 41.5 歳でした。投与開始理由は、皮疹：12 例、関節炎：6 例、血小板減少：4 例、脱毛：4 例、蛋白尿：1 例、筋痛：1 例、寛解導入療法への併用：1 例、低補体、抗 DNA 抗体高値：9 例でした。開始時点で他の免疫抑制剤を使用されていたのは 22 例、平均観察期間は 21.5 ヶ月でした。

臨床症状の改善が認められた、または 10%以上のステ

ロイドの減量ができた例は 15 例(41.6%)でした。脱毛や皮疹に関しては確かに有効性を実感できており、期待を裏切らないものでした。







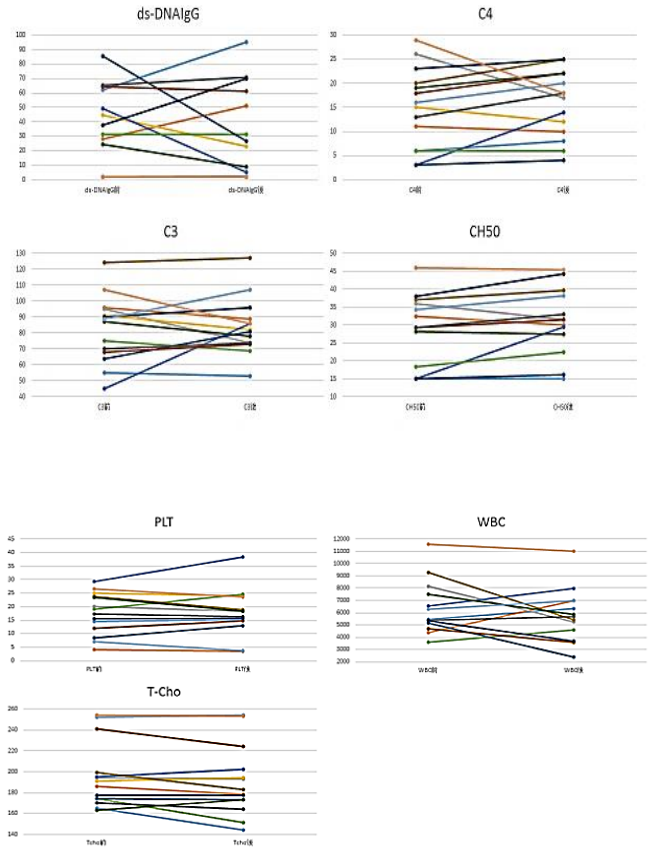
プレドニゾロン15mgへ減量してきたところで出現してきた脱毛、外用剤にも抵抗性で、ヒドロキシクロロキン使用その後プレドニゾロン10mgまで減量している。

一方、中止例は 10 例、副作用中止が 6 例(15.8%)、内訳は皮疹 3 例、頭痛 1 例、空腹感(低血糖疑い)1 例、下痢 1 例で、市販後調査での言われている内容に近いものでした。寛解導入療法への併用による各種の合併症予防効果への期待、という欧米の考え方から言うと無効中止と言う概念は存在しない薬剤かもしれませんが、3 か月以上の使用で当初の目的に改善傾向さえもみられない 4 例(血小板減少 2 例、関節痛 1 例、SLE 悪化 1 例)において投与が中止されました。

投与開始後に帯状疱疹を起こした例もあり、きちんと感冒にもかかり、肺炎もあり、当たり前ですが感染症の予防効果も 100%ではないようです。それまで血栓症の既往が無かった 2 例で、心筋梗塞、脳梗塞と痙攣を認めたりもしたので、血栓症の予防効果も当然 100%ではないでしょう。寛解導入療法へ併用を行った場合、併用するステロイド、免疫抑制剤の効果が圧倒的であり、ヒドロキシクロロキンの効果を判断する事はまず不可能となります。その作用自体は 100%に認められるであろう制酸剤(胃内pH が変化する。)、抗血小板剤(出血時間が延長する。)などと同等に投与を継続する薬剤と考えて良いものかには疑問があります。10%に見られる薬疹も問題でしょう。「海外で PSL30 mg 開始と同時にヒドロキシクロロキンが開始され、帰国後個人輸入で継続、承認後も使用継続 PSL5 mgとなったところで、皮疹出現、発症当時の皮疹と違うとの訴えからヒドロキシクロロキンを中止したところ皮疹消失、さらにステロイド減量可能となった。」という注意すべき症例の経験もあり、寛解導入時からの全例への使用にはやはり抵抗があります。

懸案であった網膜症は、クロロキンに比較してリスクは非常に低いとはいえ、日本人での評価を確定するにはまだ期間が短く、眼科での初期評価、フォローはほぼ義務付けられており、総量依存性にリスクは高くなるとされている事から考えても、ステロイド減量が困難になりそうだと判断された時に開始しても良いのではないかと考えたりもします。用量、病態により効果の十分、不十分はあるにしても単剤の効果発現率が 100%に近いステロイド、制酸剤、抗凝固剤、抗血小板剤のようなものでなければ原則全例投与という扱いは出来ないのではないかと思います。

そこで、単剤の効果を検討するために 6 か月以上投与され、観察期間中にステロイドを含め治療内容が変化しなかった 14 例について検討したところ次の図のような結果でした。各種パラメータをみても、有効例も、無効例も、悪化例もある、という内容でした。ステロイド以外の免疫抑制剤を駆使しての治療がすでに行われている状況、スタチンなどで合併症のコントロールが行われている状況においては、追加の効果は限定的なのかもしれません。



ヒドロキシクロロキンの使用が全例で推奨される理由の最大のものとしては生命予後の改善効果への期待があると考えますが、これまでヒドロキシクロロキンを使用してい

なかった日本の SLE 患者さんの長期生存率が欧米に比して本当に低いのかも知りたいところです。

査読もないので、つらつらと言いたい事を書きましたが、内容には責任を持ちたいと思います。円盤状ループスなど、生命予後に関与しにくい、しかし患者さんにとっては死にも勝る苦悩を与える皮膚病変主体の SLE 患者さんにとって、ステロイドの使用量を減らしてくれるであろうヒドロキシクロロキンは待望の薬剤であった事は紛れもない事実です。注意して大切に使っていきたいと思うと同時に、折角今まで使用してこなかった環境が存在する日本において、様々な副次的効果を検証、実証しつつ実感を持って使用していければ、と思う今日この頃です。

最後に、日本での適用承認に尽力されたヒドロキシクロロキン研究会の先生方に心からの敬意を表すると共に感謝いたします。

追伸：ベリムマブに関しても治験症例での経験をふまえ記載しようと考えていましたが、データが近く論文化されるとの事で、治験期間中のデータを除いた経過表（3例のみ）すらも掲載禁止とメーカーに言われましたので、ヒドロキシクロロキンのみのデータとなりました。残念です。

□ 入職医師紹介

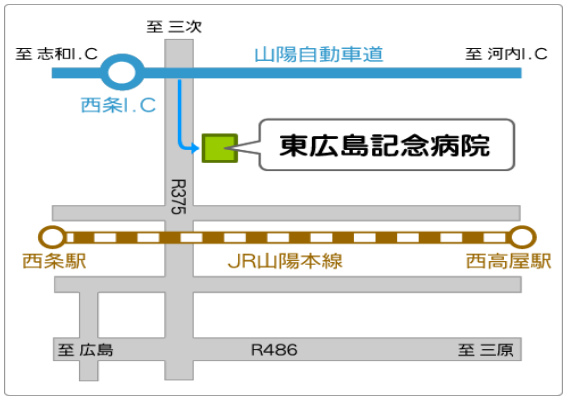
東広島記念病院　リウマチ・膠原病センター
三好　俊太郎

三好　俊太郎

平成 30 年 4 月より東広島記念病院 リウマチ・膠原病センターで勤務させていただくことになりました三好 俊太郎と申します。

昨年度までは、広島市の県立広島病院で働いており、呼吸器内科を含めてリウマチ・膠原病の治療にあたっていました。リウマチ患者さんなどで、息切れなどある方はご相談下さい。よろしくお願いいたします。

周辺地図



ヤマナ会 関連施設

東広島記念病院 リウマチ・膠原病センター
〒739-0002 東広島市西条町吉行 2214
TEL 082-423-6661

リウマチ・内科銀山町クリニック
〒730-0016 広島市中区幟町 13-4 広島マツダビル 5F
TEL 082-228-6661

広島生活習慣病・がん健診センター 東広島
〒739-0002 東広島市西条町吉行 2214
TEL 082-423-6662

広島生活習慣病・がん健診センター 幟町
〒730-0016 広島市中区幟町 13-4 広島マツダビル 4F・5F
TEL 082-224-6661

広島生活習慣病・がん健診センター 大野
〒739-0422 廿日市市大野早時 3406-5
TEL 0829-56-5505

東広島整形外科クリニック
〒739-0024 東広島市西条町御薗宇 4281-1 東広島クリニックビル 1F
TEL 082-431-3500

さくら MRI クリニック
〒730-0016 広島市中区幟町 13-4 広島マツダビル B1F
TEL 082-224-6610

発行 広報委員会
〒739-0002 東広島市西条町吉行 2214 医療法人社団 ヤマナ会 東広島記念病院 リウマチ・膠原病センター
TEL 082-423-6661 FAX 082-423-7710 E-mail izika@hmh.or.jp http://www.hmh.or.jp/