

生物学的製剤使用の有効性と他の併用薬の服用状況について

●はじめに

日本で関節リウマチ治療薬として生物学的製剤が使われるようになったのは2003年です。

それから15年が経過しました。最初は1つしかなかった生物学的製剤の種類も、今では8種類（レミケード[®]、エンブレル[®]、アクテムラ[®]、ヒュミラ[®]、オレンシア[®]、シンポニー[®]、シムジア[®]、インフリキシマブBS）の薬剤が使われるようになり、2016年10月の時点で、当センターでは通院されている関節リウマチ患者さんの22.9%が生物学的製剤を使用しています。

●生物学的製剤使用の有効性と生物学的製剤使用前後のメトトレキサート、ステロイドの服用状況について調査しました

今回、私たちは2008年4月から2010年3月までに4種類の生物学的製剤（レミケード[®]、エンブレル[®]、ヒュミラ[®]、アクテムラ[®]）で新規に治療を開始した関節リウマチ患者さんにおいて、各生物学的製剤の投与開始から最初の2年間で疾患活動性（関節リウマチの病気の勢い）がどのように改善したのか、また、併用しているメトトレキサート（リウマトレックス[®]やメトレート[®]など）やステロイド（プレドニン[®]やプレドニゾロンなど）の服用割合がどのように変化したのかについて調べました。

●それぞれの生物学的製剤を開始した患者さんの背景について

それぞれの生物学的製剤を導入する直前の患者さんの背景などを表に示しました。各生物学的製剤を投与された患者さんは平均50～55歳、関節リウマチになってからの期間（平均罹病期間）は10年程度でした。生物学的製剤を開始する直前での関節リウマチの病気の勢い（疾患活動性）は、DAS28では4.2～4.6であり、これは中等度疾患活動性がある状態に相当します。服用していたメトトレキサートは、どの生物学的製剤でも8～9mg/週程度であり、また、ステロイドは、半数以上の患者さんで服用しており、その平均の服用量は5mg/日程度でした。過去に他の生物学的製剤を使った経験がある患者さんの割合は、レミケード[®]使用の患者さんでは3%と最も低く、

	レミケード®	エンブレル®	ヒュミラ®	アクテムラ®
発売年	2003年	2005年	2008年	2008年
患者数 (人)	98	181	101	90
平均DAS28	4.5	4.3	4.2	4.6
メトトレキサート服用割合 (%)	89.8	76.2	83.2	78.9
メトトレキサート平均服用量 (mg/週)	9.1	9.4	8.8	8.3
プレドニゾロン服用割合 (%)	55.1	59.1	53.5	68.9
プレドニゾロン平均服用量 (mg/日)	4.6	4.6	5.4	5.4
過去に他の生物学的製剤を使用した経験がある患者割合 (%)	3.0	7.5	28.2	59.8

表 2008～2010年に新たに各生物学的製剤を導入する直前における関節リウマチ患者さんの背景

最初に使用した生物学的製剤であった患者さんが多かったのに対し、アクテムラ®を導入した患者さんの59.8%はすでに他の生物学的製剤を使用していたことがわかりました。

●それぞれの生物学的製剤で同じような有効性があることがわかりました

各生物学的製剤導入前後のDAS28による寛解にいたった患者さんの割合の経時的な変化を図1に示します。DAS28とは、関節リウマチの病気の勢いを示す指標のことで、毎回、調査後にお渡しするIORRA調査報告書に記載されている数字になります。今回、検討を行った4つの生物学的製剤において、その導入前はDAS28による寛解の患者さんは10%未満でしたが、導入開始後6か月目の時点から有効性が認められ、導入開始2年後まで維持されていることがわかりました。

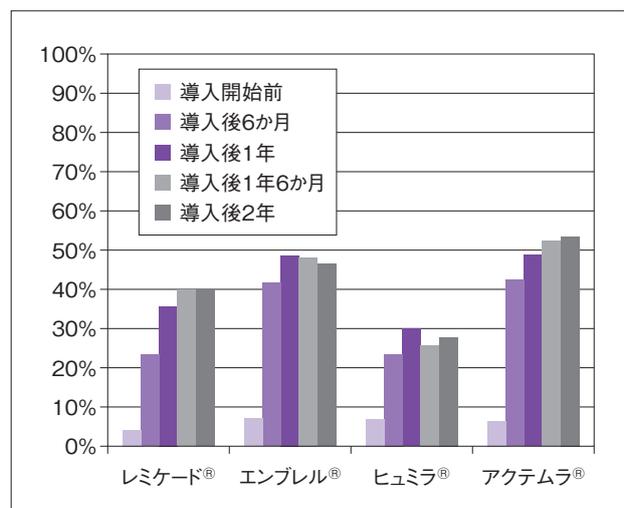


図1 各生物学的製剤導入前後のDAS28による寛解にいたった患者さんの割合の経時的変化

●各生物学的製剤の導入前後のメトトレキサートとステロイドを服用している患者さんの割合の経時的変化

各生物学的製剤の導入前後のメトトレキサート及びステロイドを服用している患者さんの割合の経時的な変化を図2、3にそれぞれ示します。

メトトレキサートを服用している患者さんの割合は、レミケード®ではメトトレキ

サートの併用が必須であるために投与開始後に増加し、ヒュミラ[®]ではほぼ横ばい、エンブレル[®]とアクテムラ[®]では低下しているなど、生物学的製剤ごとにそれぞれメトトレキサートの使用が調整されていることがわかりました。一方、ステロイドを服用している患者さんの割合は、生物学的製剤4種類のすべてにおいて、生物学的製剤導入後より低下していることがわかりました。このことは、生物学的製剤の投与により、関節リウマチの病気の勢いが抑えられた結果、ステロイド内服の必要性が減少したためと考えられます。しかしながら、生物学的製剤投与による有効性にもかか

わらず、生物学的製剤導入開始2年後においても、約半数の関節リウマチ患者さんが、依然としてステロイドの服用を継続していることもわかりました。ステロイドは長期の投与に伴い、易感染性や骨粗しょう症などが問題となることがありますので、関節リウマチの状態が良くなれば、可能な限り減量することが勧められます。

生物学的製剤投与によって関節リウマチが良くなった後の、メトトレキサートやステロイドを徐々に減らしていくことが可能かどうかについては、担当医とよく相談してください。
(清水陽子)

こちらから英語論文の抄録が読めます。

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28880684>

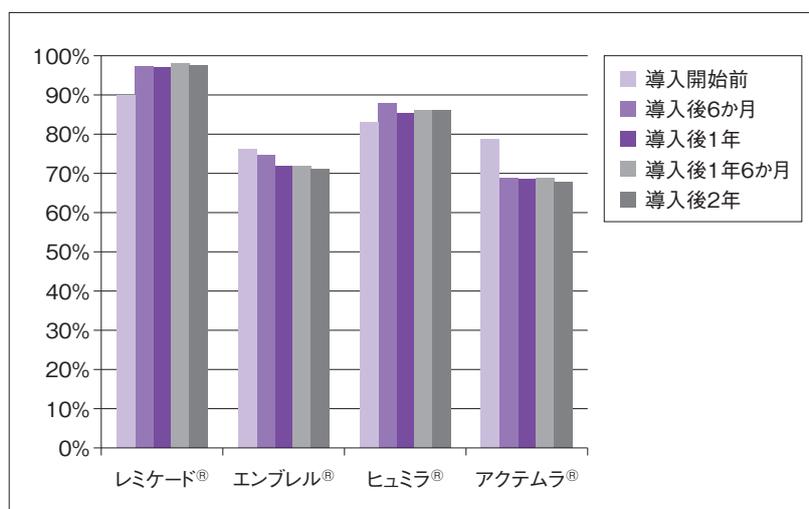


図2 各生物学的製剤導入前後のメトトレキサートを服用している患者さんの割合の経時的変化

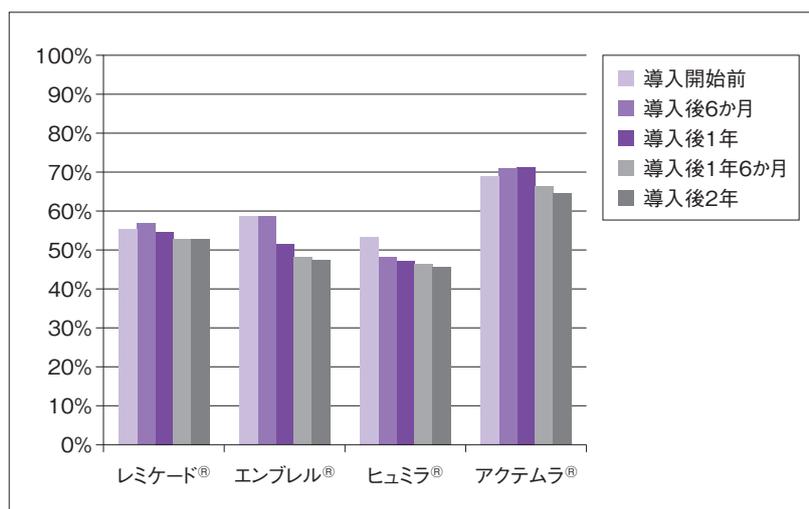


図3 各生物学的製剤導入前後のステロイドを服用している患者さんの割合の経時的変化

関節リウマチ患者さんの合併症について

●関節リウマチ患者さんと合併症

関節リウマチは、手や足など全身の関節に腫れや痛みの症状を生じて、進行してくと関節の変形をきたし、生活の質が著しく損なわれる疾患です。一方で、関節リウマチはしばしば関節以外にも様々な合併症を伴う疾患であることが以前から言われています。これらの合併症の種類には、循環器系、呼吸器系、消化器系、血液系など多岐にわたるものがあります。

近年、関節リウマチの治療は様々な抗リウマチ薬や生物学的製剤などの有用な薬剤の普及により、着実な進歩を遂げてきていますが、治療が強力になる一方で、易感染性などからの合併症も問題になることがあります。関節リウマチ治療の長い経過において、このような合併症の状況が重要な要素となることが様々なかたちで報告されてきています。

●関節リウマチ患者さんはどのような合併症のために入院しているか

それでは、具体的に関節リウマチ患者さんはどのような合併症をもっていることが多いのでしょうか。一口に合併症と言いましても、その程度は様々であり、自覚症状を伴わずに検査で指摘されても、経過をみるだけで十分なものから、日常生活もままならないぐらいの激しい症状を伴い、ときには生命に関わってくるようなものまで幅広くあります。

第19回（2009年10月）から第21回（2010年10月）のIORRA調査に参加された関節リウマチ患者さんの回答をもとに、当センターに通院中の関節リウマチ患者さんで入院が必要となった合併症の状況について集計を行いました。入院を必要としたという点は、合併症の程度が比較的強いものであったために、精密検査や治療を必要としたものであったということが言えます。

集計を行ったところ表に示すような結果で、関節リウマチ患者さん100人が1年間通院をするなかで、およそ8人の方が何らかの合併症のために入院をしたという結果でした。合併症の原因別でみた内訳では、最も多かった原因は感染症で、関節リウマチ患者さん100人が1年間通院をするなかで、およそ1.5人の方が何らかの感染症のために入院をしていました。次に多かった原因は骨折（関節リウマチ患者さん100人が1年間通院する間におよそ0.8人）などの整形外科的な合併症であり、悪性腫瘍（肺癌、悪性リンパ腫など）や循環器系疾患（虚血性心疾患、心不全など）がこれに続きました。

悪性腫瘍や循環器系疾患は、日本人一般での死亡の原因としても1番目、2番目に多いものです。関節リウマチ患者さんにおいても、これらの合併症に注意を払うことはもちろん大切ですが、とりわけ悪性リンパ腫（リンパ腺の腫れや発熱などの症状）や虚血性心疾患（心筋梗塞や狭心症など激しい胸痛で発症する心疾患）は、関節リウマチ患者さんにおいて罹患頻度が高いことが様々な研究で報告されており、日頃より注意が必要な合併症であると言えます。

●感染症にかからないように注意しておきたいこと

合併症による入院の原因として最も多かった感染症

では、とくに呼吸器系の感染症（肺炎や気管支炎など）が多く、およそ半分ほどにみられました。関節リウマチ患者さんでは、疾患に伴う全身状態の消耗、あるいは治療薬による免疫の低下のために感染症に罹患しやすいことが以前から言われていました。今回の調査では感染症による入院を起こしやすい関節リウマチ患者さんの特徴として、ご高齢の方、アルブミンという血液の栄養成分が低い方、そしてステロイド製剤を比較的多めに内服されている方、の3つが挙げられました。

感染症で入院をしたために筋力が低下してしまうこと、あるいは認知症を発症してしまうようなこともしばしばみられることです。うがいの習慣、マスクの着用、寒さを避けるなど、日常生活で感染症の予防に努めていただくこと、バランスよく食事を摂り、十分な休養をとること、またご高齢の方にはとくにワクチン接種（インフルエンザや肺炎球菌）で予防をすることも推奨されます。感冒症状があるときには、メト

合併症による入院の原因	合併症による入院の件数 (100人・年あたり)
合併症全体	8.2
感染症	1.5
呼吸器系	0.8
消化器系	0.4
皮膚	0.1
腎・尿路系	0.1
関節	0.1
整形外科的疾患	1.1
骨折	0.8
悪性腫瘍	1.0
肺癌	0.2
悪性リンパ腫	0.2
循環器系疾患	0.8
虚血性心疾患	0.3
心不全	0.1
関節リウマチの関節外症状 (血管炎や間質性肺炎など)	0.8

表 2009年10月～2010年10月のIORRA調査に参加された関節リウマチ患者さんの合併症による入院についての状況 (100人・年あたり)

Sugimoto N, et al.: Rheumatol Int. 2017; 37: 1871-1878. より改変

トレキサートなどの抗リウマチ薬の内服、あるいは生物学的製剤の注射を一時的に休薬してみるほうが良い場合がありますので、担当医に一度ご相談をされてみると良いでしょう。

●おわりに

日頃の通院治療をされるなかで、関節リウマチの症状以外にも何か気になることがある場合には主治医にご相談いただき、必要に応じてそれぞれの専門科への受診や紹介などもお考えいただくと良いでしょう。関節リウマチの治療は年々進歩し、多くの患者さんがその恩恵を受けることが可能となってきたなかで、様々な合併症にも注意をしながら、トータルで健康な毎日を送れるように、全身の健康管理に努めていきましょう。
(杉本直樹)

こちらから英語論文の抄録が読めます。

<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00296-017-3811-5>



皆さまの状態が少しでも良くなりますよう、私ども職員一同も力を尽くす所存です。

東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センターでは、IORRAで皆さまからいただいた調査結果を、日本の、世界のリウマチ患者さんがよりよい医療を受けられるための資料にしようと考えております。今後とも引き続き、皆さまのご協力をお願いいたします。
IORRA委員会

東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター
ホームページ <http://www.twmu.ac.jp/IOR> 上で
過去のIORRAニュースをご覧いただけます。
いつでもアクセスしてください。