

リウマチ調査からみた薬剤使用と疾患活動性の傾向

●はじめに

リウマチ調査は2000年10月から開始し、6か月毎で1年に2回の調査を行っております。当センターに通院されている関節リウマチ患者さんの多大なるご協力のもと、調査を続けて18年間に経過しました。その間に、関節リウマチを取り巻く医療の状況は大きく変化してきましたが、リウマチ調査の結果からみられる最近の傾向についてまとめてみました。

●リウマチ調査での薬剤の使用の傾向

関節リウマチは、手や足など全身の関節の炎症のために、関節に腫れや痛みの症状がでてくる疾患です。この関節の炎症が続くと骨や関節の破壊や変形が進行して、身体の機能が低下し、日常生活のさまざまな場面で困難を生じることが問題となります。

関節リウマチは40代～50代の女性に最も好発する疾患ですが、家事が困難になること、子育てに支障をきたすことが大きな問題となります。男性に発症すると、休職や失職を余儀なくされるなど、家庭の大黒柱として多大な損失をきたすこととなります。

この18年間でリウマチ治療にもたらされた変化として、関節リウマチをより早期の段階で診断することが可能となったことがあります。血液検査や画像検査（関節超音波など）による診断の技術が進歩してきたことがその大きな要因です。

また治療についても、メトトレキサート（リウマトレックス®など）や生物学的製剤といった有用な薬剤がたくさん開発されて、それらをできるだけ早くに使用することで関節の炎症を早くに抑えて、関節の変形が進行しないようにする治療手段が普及してきました。

図1に示すように、リウマチ調査の開始当初2000年頃は、メトトレキサートは約30%の患者さんが使用している状況でした。一方で、ステロイドやNSAIDなどの対症療法的な治療薬を使用している方は、それぞれ約50%、70%ぐらい多くいらっしゃる状況でした。

その後、2003年より関節リウマチの治療薬として、生物学的製剤がレミケード®の発売開始とともに使用されるようになり、その使用の割合は年々増加してきています。現在では大きく7種類の生物学的製剤があり、点滴にするか皮下注射にするか、また院内で注射をするか、在宅で注射にするかといった選択肢も豊

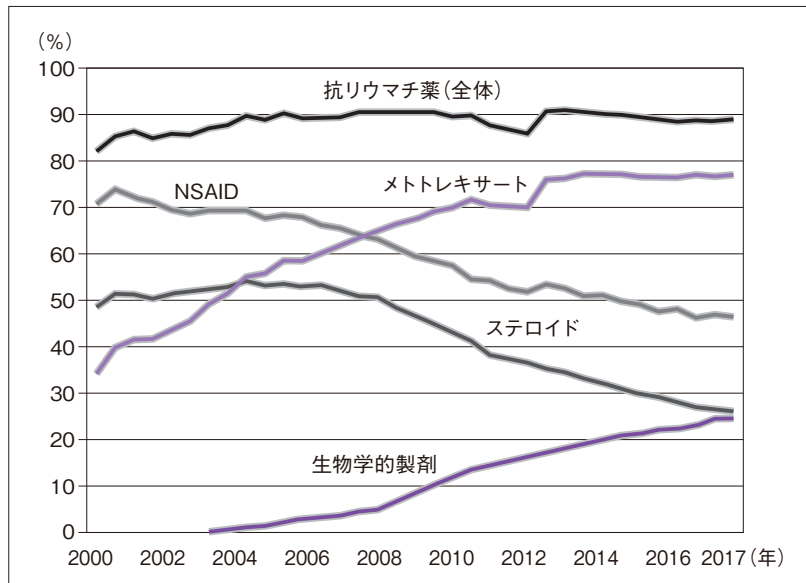


図1 リウマチ調査での薬剤使用の傾向

富にあります。生物学的製剤は高価であることが大きな問題の1つですが、最近では後発医薬品といって、注射の主要成分は同じ薬剤で、薬剤費が低額となっているものも発売されるようになってきています。

メトトレキサートと生物学的製剤は、リウマチ治療の言わば双壁と呼べる治療薬ですが、この2つの薬剤の使用はいずれも右肩上がりに増加して、メトトレキサートを使用している患者さんは、現在では約80%いらっしゃる状況です。そして生物学的製剤は25%、つまりおよそ4人に1人の方が使用しているという状況となっています。

●リウマチ調査での疾患活動性の傾向

このように、関節リウマチ患者さんの治療薬剤の状況が変化してきたなかで、その治療の成果はどのように推移してきているのでしょうか。それは、ひとつには「疾患活動性」をみることで分かります。これは、皆さまにお渡ししていますリウマチ調査の報告書で、「リウマチ活動性」と書かれている数値にあたるもので、リウマチによる関節の腫れや痛み、炎症の程度、およびご自身の身体の状態をもとに算出され、いまリウマチがどれくらい暴れているのか、あるいは落ち着いているのか、ということを示す指標です。一般にリウマチが暴れている方は、疾患活動性が「重（高疾患活動性）」あるいは「中（中疾患活動性）」という状態にあり、逆にリウマチが落ち着いている方は「軽（低疾患活動性）」で表わされ、さらに状態が良いと「寛解」という状態にあります。図2でみられるように、リウマチ調査の開始当初2000年頃は、リウマチがよく落ち着いている、低疾患活動性や寛解の患者さんは合わせて約20%の方でしかみら

れませんでした。約80%の患者さんは、中疾患活動性あるいは高疾患活動性にあり、リウマチが暴れて病状が進行する状態にあったのです。

その後、先ほどお示しした治療薬の進歩や改善とともに、現在ではおよそ80%弱の患者さんが、低疾患活動性や寛解にまでリウマチの病状が落ち着き、逆に中疾患活動性

あるいは高疾患活動性でリウマチが暴れている方は約20%にまで減少してきています。この18年間で、リウマチ患者さん全体の治療の成果（落ち着いているのか、暴れているのか）は全く逆転した状態にまで改善してきた、ということが言えます。

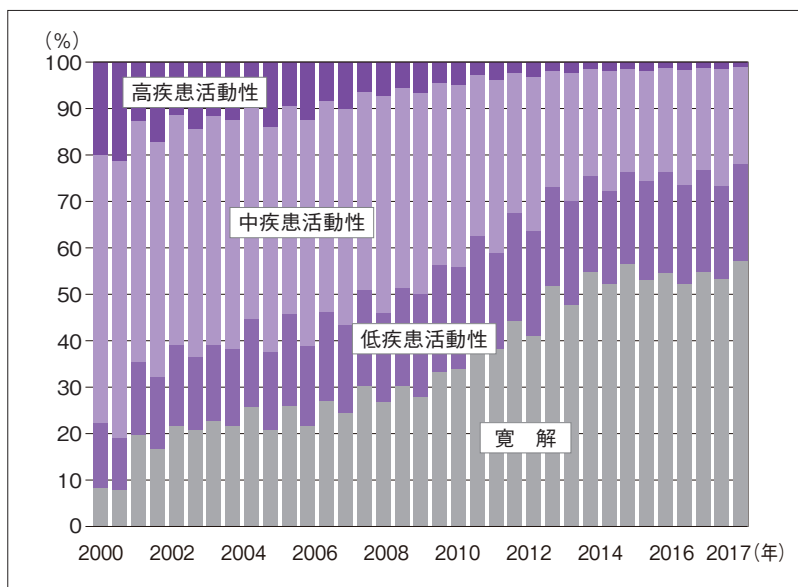


図2 リウマチ調査での疾患活動性の傾向

●最近数年間の傾向

このようにリウマチ治療の進歩に伴って、多くの患者さんでリウマチの病状は年々改善がみられてきたのですが、2014年以降ぐらいから最近数年間の傾向にはやや変化があります。薬剤の使用ではメトトレキサート製剤を使用している患者さんが80%弱に一定化しつつあり、そして疾患活動性においては、低疾患活動性や寛解の患者さんは80%弱で横ばいとなっている状況がみられているのです。

この状況をみると「リウマチ治療は頭打ちになってきたのか？」と、いくらか残念な印象を抱いてしまうかも知れません。しかしながら、必ずしもそうとは言えない他の変化や傾向も見て取ることができます。

図1でみられるように、リウマチ治療として対症療法的に使用されるステロイドやNSAIDの使用は年々減少し続けています。とくに好ましいのはステロイドの使用が減少し続けていることです。以前から言われていることですが、ステロイドは一時的には関節の炎症を抑えて、腫れや痛みをとり、患者さんの自覚症状を改善する薬剤ですが、長期的には関節の破壊や変形を抑える作用には乏しいのです。つまり、見た目ではリウマチの炎症や暴れ具合（疾患活動性）を抑えているのですが、ステロイドを使用している状況での低疾患活動性や寛解は、リウマチの状態が非常に安定し

ているとまではなかなか言い切れないということです。リウマチ調査で最近のステロイドの使用が減ってきている状況においても、疾患活動性の推移が良好な状態で維持されているということは、いわば「質の良い」低疾患活動性や寛解の状態にあるリウマチ患者さんが増えてきている、と考えることができます。この

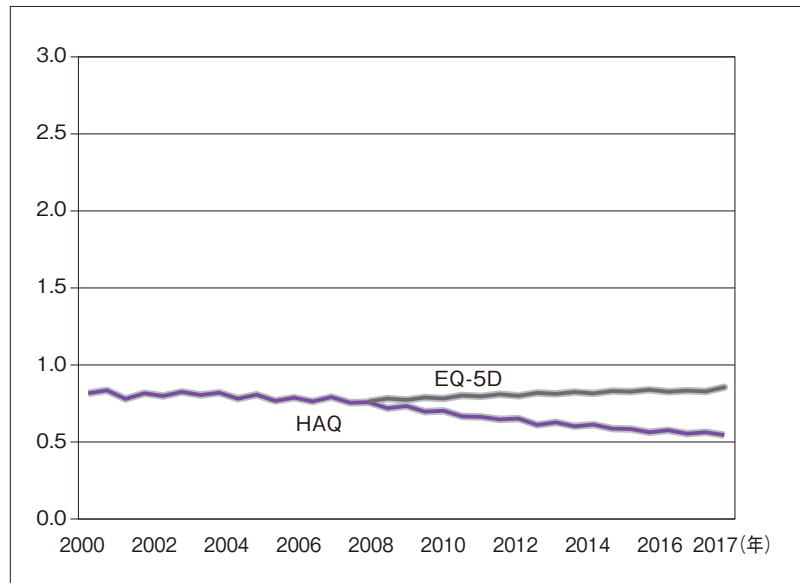


図3 リウマチ調査での身体機能障害と生活の質

一端が示唆されるのが図3です。HAQは身体の機能障害の程度をみる指標で、数値が低いほど身体機能障害の程度が低いことを示しています。EQ-5Dは生活の質（QOL）をみる指標で、数値が高いほどQOLが良いことを示しています。リウマチ調査での身体機能障害の程度やQOLは、現在もまだ改善が続いているのがみられます。

これからもステロイドの使用はできるだけ減らして、メトトレキサート製剤をはじめとした抗リウマチ薬や生物学的製剤などを使用して、リウマチの疾患活動性を良好にコントロールしていけば、リウマチの病状が改善されていく余地はまだあります。生物学的製剤が高価でなかなか使用に踏み切れなかった患者さんには、後発医薬品を使用できる機会も増えてくるであろうと思います。

●今後のリウマチ調査について

膠原病リウマチ痛風センターは、長らく東京女子医科大学の附属施設として、診療を行ってまいりましたが、今年の5月からは東京女子医科大学病院の一診療科に統合となりました。診療の場所が移動しただけではなく、診療のシステムも含めて大きく変更させていただいたため、患者のみなさまにはたいへんなご負担をおかけしたものと存じます。しかしながら、関節リウマチ患者さんの医療の発展にこれからも貢献し続けていくことを肝に銘じて、職員一同ともども励んでまいりますので、リウマチ調査に引き続きご協力をくださいますよう、どうぞよろしくお願い申し上げます。

(杉本直樹)

関節リウマチ患者におけるビタミンD値低下の関連因子

●はじめに

関節リウマチでは、血液中のビタミンD値が低いと骨折や心血管病のリスクが増加し、その病勢も悪化する可能性があると報告されています。われわれは、IORRAを用いて行った先行研究において、関節リウマチ患者さんの約7割はビタミンD欠乏症であり、女性、若年齢、身体機能障害、痛み止め薬の使用がビタミンD欠乏と有意に関連していることを発表しました。血液中のビタミンD値は、季節（一般に日光にあたることが多い夏は高く、冬は低い）、食事内容、薬剤によって変動します。関節リウマチ患者さんにおいて、どのような特徴があると将来ビタミンD値の低下や欠乏になりやすいのかは、これまでわかっていませんでした。そこで今回、IORRAを用いて調べることにしました。

●対象と方法

IORRA患者調査に2011年春と2013年春の両方で参加いただき、2回とも血中のビタミンD濃度を測定することのできた2,534人が本研究の対象です。この方々について、2011年と2013年の間におけるビタミンD値の変化と、性別、年齢、疾患活動性、身体機能障害、血液検査値、内服薬剤などとの関連について統計学的な解析を行いました。ビタミンD欠乏症は、血清ビタミンD値が20 ng/mL未満の場合と定義しました。

●結果と考察

血清ビタミンD値の平均値は、2011年15.8 ng/mL、2013年17.3 ng/mLと2013年の方が有意に高い結果でした。ビタミンD欠乏者は、2011年は女性の76%、男性の58%でしたが、2013年は女性の72%、男性の48%となり、男女とも2年間でビタミンD値の改善が認められました(図)。この理由はいくつか推測ですが、医師がビタミンD

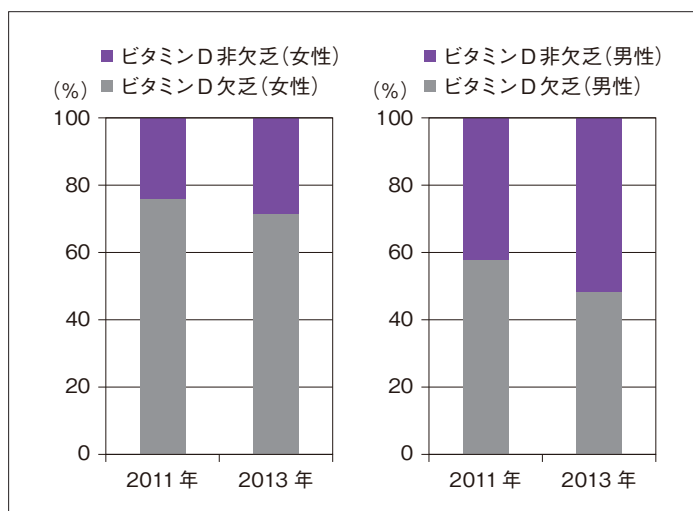


図 関節リウマチ患者におけるビタミンD欠乏者の割合

欠乏者に対して、ビタミンDの多い魚類などの摂取や、日光浴、ビタミンDサプリメントの内服などを勧め、患者さんもそのアドバイスに従って努力した結果ではないかと考えられました。

一方、2011年と比べて2013年に血液中のビタミンD値が5 ng/mLより多く減少したのは8.8% (224名) でした。ビタミンD値低下につながる因子を統計学的に検討したところ、患者さん全体では「女性」、「年齢が若い」、骨粗鬆症治療薬である「ビスホスホネート製剤を服用していない」ことが有意に関連していました。また、女性だけで解析を行ったところ、「年齢が若い」、「身体機能障害が強い」、「痛い関節数が多い」、「ビスホスホネート製剤を服用していない」、「活性型ビタミンD₃製剤を服用していない」ことが有意に関連していました。これらの因子が複数ある場合は、血液中のビタミンD値が減少しやすいと予想されますので、ビタミンDの多い魚類などの摂取量を増やし、日光浴（冬30分程度、春秋15分程度、夏5分程度）を積極的に行い、場合によってはビタミンDサプリメントの内服が望まれます。

このような検討はこれまでなく、関節リウマチにおけるビタミンD欠乏を考える上で、本研究は大変有意義なものと思われまます。御協力いただいたみなさまにこの場を借りて感謝します。

(中山政憲、古谷武文)

こちらから英語論文の抄録が読めます

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29799293>



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。