

## JAK (ヤヌスキナーゼ) 阻害薬について

### ● はじめに

関節リウマチ（RA）に対する治療の中心なお薬は現在でもメトトレキサート（リウマトレックス®など）ですが、このお薬だけでは十分な治療効果が得られない患者さんもいらっしゃいます。近年、特定の物質を標的にする治療薬（分子標的薬）が登場しRAの治療は格段に進歩をとげました。分子標的薬は、当初は注射薬（生物学的製剤）だけでしたが、最近では内服薬も使用できるようになりました。この内服できるタイプの分子標的薬は現時点ですべてJanus kinase（ヤヌスキナーゼ：JAK）という物質の働きを阻害することから、JAK阻害薬（ジャックそがいやく）と呼ばれます。JAK阻害薬は生物学的製剤と比較して、RAに対して遜色ない効果が得られることが多くの国内外の臨床試験にて示されています。また、いくつかの生物学的製剤の効果が十分でないようなRA患者さんにも有効性が期待されている薬剤です。今回はこのJAK阻害薬についてお話をします。

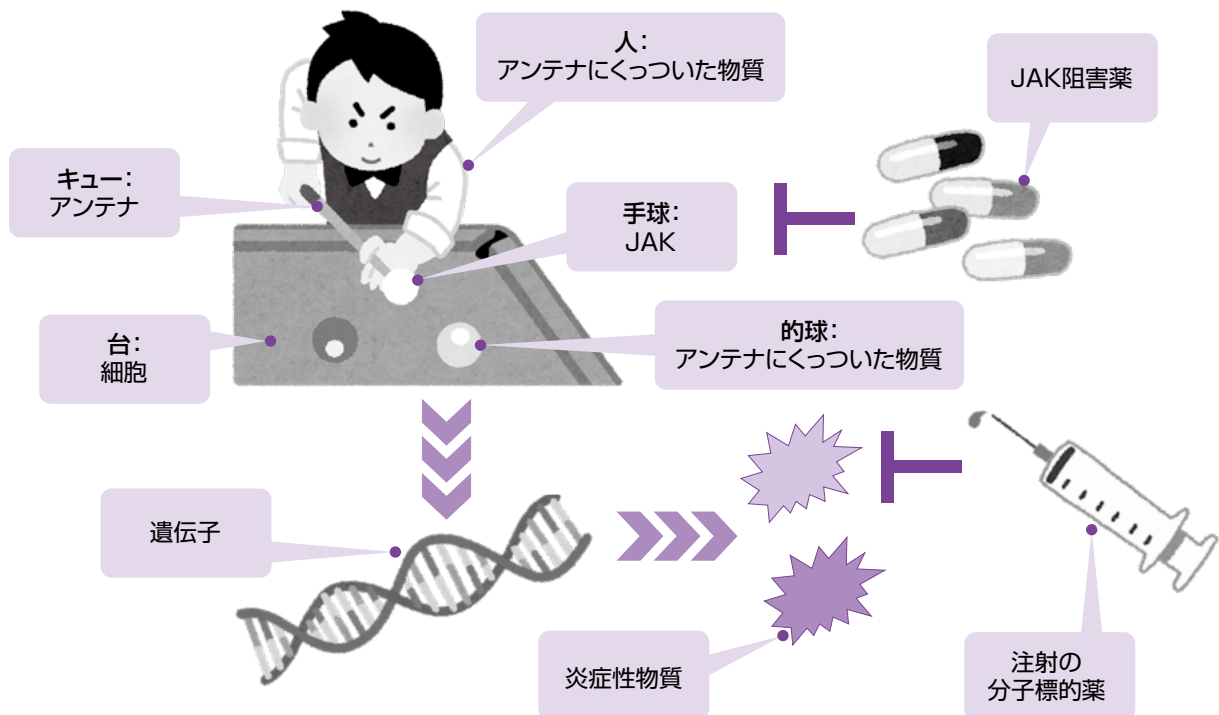
### ● JAKとは

私達の細胞はいろいろなアンテナ（受容体、図ではキュー）を出しています（図）。このアンテナに物質が結合すると、まるでビリヤードの玉が次々にぶつかるように、細胞の中でさまざまな物質が順番に働いて情報（シグナル）を伝え、最後は遺伝子に情報がとどいて、炎症性物質を作るように命令がくだされます。JAKはアンテナにくっついているのでビリヤードでたとえるなら手球（白い球）になるでしょう。この最初にキューで撞く手球の働きを抑えるので、いままでの生物学的製剤と比べてさまざまな種類の炎症性物質を抑え込めると考えられています。JAKにはJAK1、JAK2、JAK3、TYK2と4種類ありそれぞれ異なる炎症性物質と関わっています。現在、RAに対するJAK阻害薬はゼルヤンツ®、オルミエント®、スマイラフ®、リンヴォック®、ジセレカ®と5種類あり、これらの薬は4種類のJAKのうち1つあるいは複数のJAKの働きを抑えるという違いがあります（表）。

### ● 副作用について

JAK阻害薬には肝臓で分解されやすいものと腎臓で排出されやすいものがあります。このためそれぞれの臓器の働きが低下している患者さんでは、減量もしくは中止する必要があります。

図 JAK の働きをビリヤードに置き換えた図



があります (表)。臓器の働きが低下すると副作用が出やすくなるため、定期的な採血で、臓器の働きに変化がないかをチェックします。

また、アジア諸国、特に日本と韓国のRA患者さんがJAK阻害薬を使用した場合、帯状疱疹の発症率が約2～4倍程度高くなることが知られています。もし、JAK阻害薬を使用中にピリピリとした痛痒さを伴う赤いぶつぶつが出た場合は要注意です。早めに近所の皮膚科に相談しましょう。最近テレビで宣伝されている帯状疱疹ワクチンには、生ワクチン（ウイルスを弱らせて作ったワクチン）と遺伝子組み換えワクチン（免疫獲得に必要なウイルスの一部分のみを含んだワクチン）があります。RA患者さんを含む免疫抑制治療中の方は遺伝子組換えワクチンを使用します。ワクチンは全額自己負担で、女子医大病院では1回33,000円（2回投与します）と少々値段が高いですが、効果は数年間持続します。気になる方は一度主治医の先生と相談しましょう。

JAK阻害薬使用患者さんの悪性腫瘍、下肢静脈血栓症や肺塞栓症などの血栓症、心血管障害（心筋梗塞、狭心症、脳卒中など）のリスクに関してはまだ長期の報告がないため、一定の見解が得られていません。定期健康診断などで悪性腫瘍のチェックを定期的に行うことをお勧めします。また、下肢静脈血栓症や肺塞栓症については、血栓症のリスク（高齢、肥満、喫煙、高血圧、糖尿病、下肢静脈血栓症/肺塞栓症の既往など）を有する患者さんや手術を受ける患者さんは注意が必要とされています。過去に血栓症と診断されたことのある方や、今後手術を受ける予定の方は主治医の先生に伝えるようにしましょう。RAの方は心血管障害のリスクが通常の方の1.5倍程度高くなるため、生活習慣病を

表 現在使用できる JAK 阻害薬について

| 製品名    | ゼルヤンツ <sup>®</sup> | オルミエント <sup>®</sup> | スマイラフ <sup>®</sup> | リンヴォック <sup>®</sup> | ジセレカ <sup>®</sup>           |
|--------|--------------------|---------------------|--------------------|---------------------|-----------------------------|
| 一般名    | トファシチニブ            | バリシチニブ              | ペフィシチニブ            | ウバダシチニブ             | フィルゴチニブ                     |
| JAK選択性 | JAK1/3             | JAK1/2              | JAK1/2/3           | JAK1                | JAK1                        |
| 用法     | 1日2回               | 1日1回                | 1日1回               | 1日1回                | 1日1回                        |
| 禁忌     | 重度肝障害              | 重度腎障害<br>(eGFR<30)  | 重度肝障害              | 重度肝障害               | 重度肝障害<br>重度腎障害<br>(eGFR<15) |

合併している方はしっかりと治療しましょう。

### ● まとめ

JAK 阻害薬は注射が苦手な方、注射部位の疼痛で悩まれていた方にはとてもよいお薬です。一方、帯状疱疹には注意が必要であり、さらに発売されてからの期間が短いお薬ですので、長期的な安全性について情報を集める必要があるお薬です。私達もIORRAを通して情報を集めていますので、引き続き調査にご協力ください。このニュースに関連する詳しい内容（英文）は以下のURLから読めます。

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32681420/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32174196/>

(文責 本田 卓)

## メトトレキサートの皮下注射製剤について

### ● 関節リウマチ治療は進歩しました

近年、とりわけこの20年間の薬物治療の急速な発展により、関節リウマチ（RA）の治療は大きく進歩しました。最近では、症状がほぼ完全にコントロールされ病気の進行が防止できている状態である“寛解（かんかい）”を目指せるようになってきました。当センターで行っているIORRA調査の結果をみても、2000年当時は、寛解といわれる良い状態であった患者さんの割合は10%以下であったものが、2021年には60%以上にまで増加しています。そこに大きく貢献しているのが、抗リウマチ薬の中心であるメトトレキサート（商品名：リウマトレックス<sup>®</sup>、メトトレキサート<sup>®</sup>など）や生物学的製剤です。

### ● メトトレキサートはRA治療の中心的存在です


抗リウマチ薬の中でも、メトトレキサート（MTX）はRA治療の中心的存在です。MTXは優れた免疫抑制作用を持ち、全世界で最も頻用されている抗リウマチ薬であり、日本では1999年に抗リウマチ薬として使用することが出来るようになりました。RAと診断されたら、まずは全ての患者さんにおいて投与が考慮されるべき第1選択薬とされる薬剤です。RAの発症早期からMTXを中心に積極的な加療を行うことにより、まずは寛解を目指すというのが、現在の世界共通の治療戦略になっています。ただし、腎障害や高度の間質性肺炎などの肺疾患を有している場合は、使用することが出来ません。また、拳児希望の妊活中の患者さん、妊娠中、母乳栄養中の患者さんにも使用することが出来ないため、適応には注意が必要です。IORRA調査の結果をみても、この20年でMTXを服用されている患者さんの割合は増加傾向にあり、通院されている患者さんの約70%が服用しています。MTXは毎週1回、曜日を決めて内服するのが一般的です。1つが2mgのカプセルまたは錠剤であり、IORRA調査における日本人の平均服用用量は、1週間あたり8～10mg程度となっています。日本人の服用用量は、最大で1週間あたり16mgまで増量することが可能です。ただし、副作用などのために増量したいけれども増量出来ない患者さんもおられます。

### ● MTXの副作用

MTXの副作用で比較的頻度の高いものとしては、胃腸障害（嘔気、食欲不振、むかつきなど）・口内炎・脱毛・肝機能障害・全身倦怠感などがあります。これらの副作用は葉酸（商品名：フォリアミン<sup>®</sup>）を併用することである程度、コントロールすることが可能とされていますが一方で、胃腸障害や口内炎のためにMTXを増量服用できない患者さんや、服用そのものできない患者さんもおられます。また、免疫抑制剤であるため、本来、自分を守るために働いている免疫も低下させることで感染症になりやすい、なかなか感染症が治りづらい、重症化しやすいなどのデメリットもあります。そのためマスクの着用、手洗いやうがい、

打てるワクチン（インフルエンザワクチン、肺炎球菌ワクチン、コロナワクチンなど）は打ち、しっかりと感染症を予防することなどが大事になります。また、体調の悪い時や、感染症が強く疑われるときには、MTXを一時的に思い切って休薬することを徹底することが、感染症を重症化させないための重要な対策です。さらに、頻度は低いですが、骨髄障害（高度の白血球減少症、貧血、血小板減少症など）・薬剤性の間質性肺炎・リンパ増殖性疾患（リンパ腫）などはMTXの重篤な副作用として知られています。副作用への対策として重要なことは、採血検査や胸部X線検査などによる定期的なモニタリングを行うことです。

### ● MTXの皮下注射製剤が日本でも使用できるようになりました

MTX注射製剤であるメトジェクト®（）が、日本でも使用できるようになりました。メトジェクト®はRAの治療薬として海外で承認されてから、すでに世界50カ国以上で承認されています（2022年11月現在）。内服薬であるMTX経口製剤と同様に、週1回の皮下注射を行います（太ももやお腹などに）。在宅での自己注射も可能です。メトジェクト®の用量は、1回7.5mg、10mg、12.5mg、15mgの4種類があります。MTX経口製剤からメトジェクト®へ切り替える場合は、表に示す用量を参考に切り替えることになります。

国内外の臨床試験にて、皮下注射製剤であるメトジェクト®は、MTX経口製剤と比べて、胃腸障害や口内炎の頻度が低いという結果が示されています。したがって、メトジェクト®は、内服薬のMTXを胃腸障害や口内炎のために、増量服用できない患者さんや、服用できない患者さんにとって期待されている薬剤なのです。この皮下注射製剤の使用を考慮される場合は、担当医に是非、ご相談ください。

表 MTX 経口製剤からメトジェクト®へ切り替える場合の参考用量

| 1週間あたりのMTX経口製剤の投与量 | メトジェクト®の用量    |
|--------------------|---------------|
| 6mg                | 7.5mg         |
| 8～10mg             | 7.5mgまたは10mg  |
| 12～16mg            | 10mgまたは12.5mg |

図. メトジェクト® 皮下注 7.5mg シリンジ



（文責 田中 栄一）

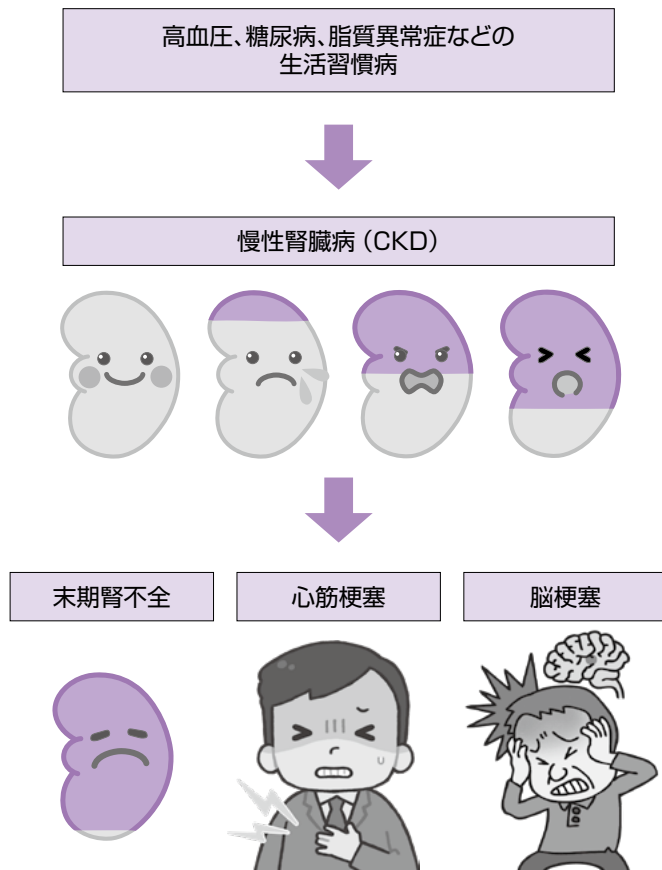
## 関節リウマチと慢性腎臓病

### ● 慢性腎臓病とは

腎臓は左右にひとつずつある、そらまめのような形をした握りこぶしくらいの大きさの臓器です。腎臓のおもな働きは、血液をろ過して必要なものは取り込み、老廃物などの不要なものは尿として排出することです。少々腎臓が悪くても症状はありませんが、さらに腎臓が悪くなると、疲れやすくなったり、全身がむくんだりします。末期腎不全になってしまうと、体にたまった水分や老廃物を体の外に出せなくなり、透析や腎臓移植が必要になります。それだけでなく、腎臓が悪い方は心筋梗塞・脳梗塞(心血管イベント)などの合併症を起こしやすい

ことが知られています。そこで、腎臓の機能(腎機能)が悪い状態や、たんぱく尿が続いている状態が続くことを「慢性腎臓病」と定義し、末期腎不全になったり、さまざまな合併症を併発したりするリスクがあることが呼びかけられるようになりました。日本には慢性腎臓病の方が1,330万人いると言われ、国民病のひとつと言ってもいいくらいですが、腎機能は年齢を重ねるにつれ落ちてきますので、今後高齢化が進むとさらに増えることが予想されています。この年齢が高いこと以外の慢性腎臓病のリスクとしては、高血圧、糖尿病、脂質異常症などの生活習慣病が知られています。腎機能は、血液検査のクレアチニン値などをもとに計算した腎機能の推定値(糸球体濾過量(eGFR))を指標とします。eGFRは通常の血液検査結果に書いてありますが、eGFRが60より少なければ慢性腎臓病の可能性があります。ただし、当てはまらない場合もありますので、主治医に確認してください。慢性腎臓病についてさらに詳しいことが知りたい方は、関連サイト(MPO法人日本腎臓病協会:慢性腎臓病(CKD)の普及、啓発 <https://j-ka.or.jp/ckd/about.php>)などをご覧ください。

図：慢性腎臓病とは



## ● 関節リウマチと慢性腎臓病について

慢性腎臓病（CKD）はさまざまな問題を引き起こすことが知られていますが、CKDを合併した関節リウマチ（RA）患者さんではリウマチに対する治療が十分に有効か、また、さまざまな合併症を起こすリスクが上がるのかどうかははっきりとわかっていません。そこで、2012年にIORRA調査に参加したRA患者さんのうち5,103人を対象に、CKDを合併していた方がそうでない方と比べて、5年間で寛解（RAの活動性がほとんど落ち着いている状態）を達成しにくくなるかどうか、また、死亡、入院が必要な感染症、心筋梗塞や脳梗塞の発症リスクが高いかどうかについて、解析を行いました。5,103人のうち、CKDを合併していた方は686名（13.4%）で、8人に1人くらいの方がCKDにおかかりでした。このCKDを合併していた方は、そうでない方と比べてステロイドを服用する割合が高く、また、生物学的製剤を使用する割合が減る傾向がありました（表）。この結果については、腎臓が悪いために抗リウマチ薬や生物学的製剤による治療を避け、その分、副作用も多いステロイドが使われた方が多かったためだと考えられました。腎臓が悪いことで使える抗リウマチ薬や生物学的製剤の種類が少なくなり、治療の幅が狭まってしまうからです。データを解析した結果については、CKDを合併していた方はそうでない方と比べ、寛解を達成しにくく、また、入院が必要な感染症にかかるリスクが高いことがわかりました。

表 腎機能ごとの患者さんの特徴

|                                  | 慢性腎臓病(CKD)なし<br>(4,417名) | 慢性腎臓病(CKD)あり<br>(686名) |
|----------------------------------|--------------------------|------------------------|
| 女性割合(%)                          | 86.1                     | 80.0                   |
| 年齢中央値(歳)                         | 61.3 (50.9–68.7)         | 71.9 (65.4–77.8)       |
| 罹病期間(年)                          | 12 (7–19)                | 16 (9–25)              |
| DAS28-ESR <sup>※1</sup>          | 2.5 (1.9–3.2)            | 2.8 (2.2–3.4)          |
| J-HAQ <sup>※2</sup>              | 0.8 (0.4–1.3)            | 1.0 (0.5–1.8)          |
| メトトレキサート服用割合(%)                  | 79.2                     | 68.1                   |
| MTX服用量(mg/週)                     | 8.0 (6.0–10.0)           | 6.0 (4.0–8.0)          |
| 生物学的製剤使用割合(%)                    | 18.9                     | 8.9                    |
| ステロイド服用割合(%)                     | 33.9                     | 43.0                   |
| eGFR(ml/min/1.73m <sup>2</sup> ) | 76.3 (67.4–86.3)         | 51.3 (43.8–55.9)       |

表の数字は、割合（%）または中央値（四分位範囲）で表しています

※1 DAS28-ESR：28関節を評価して得られた関節リウマチの疾患活動性スコア

※2 J-HAQ：身体機能障害の程度（日常生活における不自由さ）を表す指標

## ● CKDを合併したRAの方が合併症を起こすリスクを下げるために

腎機能が悪くなればなるほど合併症を起こすリスクが高いことが知られていますので、それ以上腎臓を悪くしないようにすることが必要です。そのためには、生活習慣を見直すことと、おかかりの生活習慣病の治療をしっかりと行うことが重要です。生活習慣の見直しについては、肥満であれば適正体重まで減量すること、また、塩分を摂り過ぎているようであれば減塩をすることは、どのような方でも心がけていただきたいポイントです。また、今回の解析で分かったことに、CKDを合併したRAの患者さんは重い感染症にかかるリスクが高いことがあります。季節性インフルエンザ、肺炎球菌性肺炎、带状疱疹など、いくつかの病気についてはワクチンで予防することが可能です。もちろん副反応が起こることもありますので、その点も理解した上でワクチンによる予防をご検討ください。

## ● おわりに

腎臓が悪い方にどのような治療がふさわしいか、まだまだ解明しなければならない点はたくさんあります。今後も調査を進めてまいりますので、IORRA調査へのご協力をどうかよろしく願いいたします。今回の研究結果は日本リウマチ学会の学会誌である、Modern Rheumatologyに掲載されました。以下のURLから英文抄録が読めます。

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34751783/>

(文責 樋口 智昭)



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。