

◆ さらに増えた選択肢— 関節リウマチに適応のある生物学的製剤—

いつもIORRA 調査にご協力いただきありがとうございます。

皆様に年2回御協力いただいておりますIORRA 調査から、参加していただいているリウマチ患者さんの疾患活動性の推移とリウマチ治療薬の変化をお示しします。IORRA 調査が開始された2000年以降、活動性が抑えられている方の割合が年々増えています(図1)。リウマチ治療薬では、メトトレキサート(リウマトレックス® など)や生物学的製剤で加療されている方の割合が年々増えてきています(図2)。関節リウマチ治療が改善した大きな理由の一つに、この病気の勢いを強力に抑える生物学的製剤が登場したことが挙げられます。関節リウマチの治療に用いられる生物学的製剤とは、関節リウマチの炎症で非常に重要な、例えばTNF-αやIL-6 と呼ばれる重要な分子を標的として阻害するお薬です。

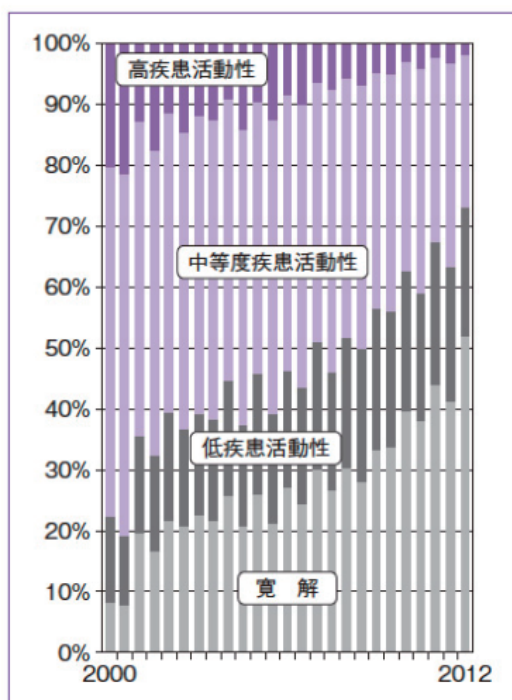


図1 関節リウマチの疾患活動性の変化

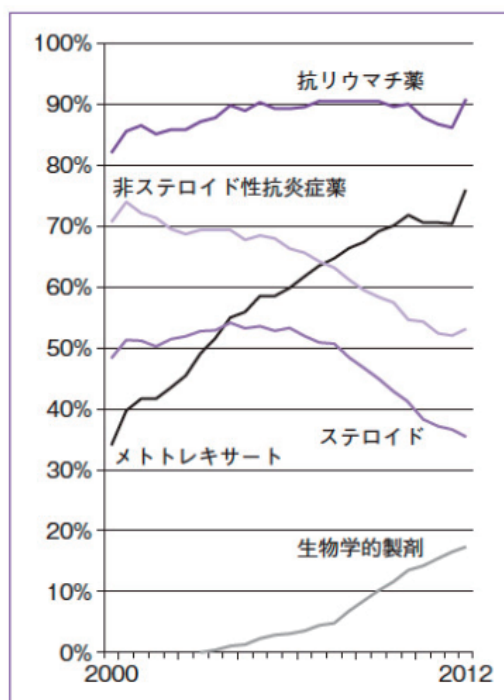


図2 薬剤使用頻度の変化

● 生物学的製剤の選択肢が増えました

まず、本邦で関節リウマチ治療において、すでに使用されていた6種類の生物学的製剤(発売順に、レミケード®、エンブレル®、ヒュミラ®、アクテムラ®、オレンシア®、シンボニー®)に加えて、新たにシムジア®という薬が2013年3月に発売されました。レミケード®、エンブレル®、ヒュミラ®、シンボニー®と同じく、TNF-αという炎症物質を阻害する薬です。基本的には2週間に1回の皮下注射ですが、治療により症状が安定した患者さんにおいては4週間毎に投与間隔を空けることも可能です(ただし、1回に2本注射することになります)。

次に、これまで点滴のみでしか使用できなかったア クテムラ® に皮下注射製剤（2013 年5 月に発売、2 週間に1 回の皮下注射）ができ、さらに、同じくこれまで点滴のみの投与方法であったオレンシア® も皮下注射製剤として使用することが可能になりました（1 週間に1 回の皮下注射、2013 年8 月に発売）。アクトテムラ® とオレンシア® については、点滴でも皮下注射でも、それぞれ効果や副作用は同じ程度とされています。さらにエンブレル® については、従来のシリンジ製剤に加えて、取り扱いがより簡単なペン型製剤が2013 年6 月に発売となりました（ただし、50mg 製剤のみ）。

●生物学的製剤— どれが一番私に合うのかしら？

このように治療の選択肢が増えるのは基本的には好ましいことと思われませんが、どの薬を選ぶべきなのか、患者さんもお悩みになるでしょうが、実は医師も少なからず悩めます。当施設ではすべての製剤を取り扱っています。どの薬が効果・副作用の観点から最もすぐれているのか、あるいは個々の患者さんにとって最適なのか、患者さんはお知りになりたいと想像しますが、実はそれは非常に難しい問題です。さまざまな手法で、投与前にどの薬がその患者さんに最適なのか予測する方法が研究されていますが、残念ながら現時点では明らかではありません。

●生物学的製剤の選択— 患者さんと担当医と一緒に選びましょう

多くの生物学的製剤はありますが、大まかに言って一般的な有効性は、どの生物学的製剤もほぼ同等と考えられます。安全性については、多少の違いがある可能性がありますが、顕著なものではなく、生物学的製剤の使用にあたっては共通の副作用予防対策を行うことが大切です。しかし、投与方法や薬剤費は薬ごとに明らかな違いがありますので、その点からは患者さんや医療施設に応じた使い分けが可能と考えられます。また、リウマトレックス® の併用ができるかできないか、以前にどのような生物学的製剤を使用していたかも、薬剤を選択するうえで重要な決め手になります。担当医は一人ひとりの患者さんのご要望やリスクなどを考慮していくつかの生物学的製剤をご提示いたしますので、患者さんの立場としては、ご自身の好みやライフスタイルをお考えに入れながら、どの薬を選ぶのか相談されるのがよろしいかと思います。

生物学的製剤の選択肢が広がったことが、皆様のリウマチの病気の活動性の抑制につながることを期待されます。

(勝又 康弘)

◆ 関節リウマチにおいて関節破壊の進行と関連する因子について

●はじめに

関節リウマチという病気になって日々困ることは関節の炎症に伴う痛みや腫れですが、長期的な問題の多くは関節破壊（関節の軟骨、骨、周囲の軟部組織の破壊）の進行により生じます。関節破壊が進行すると日常生活動作が大きく制限されることになり、その後に関節リウマチの炎症を抑えられても関節変形そのものにより関節の痛みが生じることとなります。また関節変形による美容上の問題も無視できません。かつては関節破壊の進行を阻止することは難しく、関節の痛みを対症的に抑えることが関節リウマチの治療目標でしたが、メトトレキサート（リウマトレックス®）や各種生物学的製剤（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®）の登場、さらには治療戦略の整備によって関節破壊の進行を阻止することも治療目標として考えることが可能になってきました。

●関節破壊の進行には個人差があります

治療薬を適切に使用して疾患活動性を抑えれば明らかに関節破壊が進行しにくいことがこれまでのさまざまな研究で分かっています。しかし同時に関節の破壊の進行にはかなりの個人差があることも分かってきました。関節破壊の進行と関連する因子が解明出来れば、どういう患者さんがより積極的な治療を受けるべきかが分かることとなります。そこでIORRAに登録された患者さんのレントゲン情報を用いて、関節破壊の進行と関連する因子を調査しました。

●どのような患者さんの関節破壊が進行しやすいのでしょうか？

関節リウマチ発症5年時の手のレントゲンが得られた865名の患者さんで検討しました。平均年齢は54歳、女性が85%で88%の患者さんが抗シトルリン化ペプチド抗体（抗CCP抗体、関節リウマチの診断時の検査で最も使用されている自己抗体）陽性でした。検討した因子は抗CCP抗体、リウマトイド因子、喫煙、性、発症年齢、さらにDNAを用いて関節リウマチの発症と関係するとされている遺伝子の型の検討も行いました（DNAの提供に同意いただいた患者さんのみが解析の対象で、どの患者さんの情報かは分からないように匿名化して解析を行います）。

●発症年齢の若い女性の患者さんでは関節破壊が進行しやすいことが分かりました

その結果、抗CCP抗体陽性をもっとも強く関節破壊の進行と関連していることが分かりました。次いで関節リウマチの発症と強い関連のあるとされる特定の遺伝子の型を有すること、女性、発症年齢が若いことが関節破壊の進行と関連していることが分かりました。現時点では遺伝子の型の検査は保険適応でないため日常診療で検査できませんので、少なくとも若年発症（具体的には40歳までに発症）の女性で抗CCP抗体陽性の患者さんは、そうでない患者さんに比べ関節破壊がより進行しやすいと言えます。若年発症の患者さんは当然これからの余命も長いいため、炎症が続くと関節破壊が蓄積しやすいことが懸念されます。この調査を行った時期より現在では治療薬が格段に進歩しています。該当する患者さんには是非積極的な治療を受けていただいて、関節リウマチの疾患活動性をしっかり抑え、関節破壊を最小限にすることをめざしていただけたら幸いです。

こちらから英語論文のダウンロードが可能です。

<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0061045>

(猪狩 勝則)

◆ 関節リウマチ患者さんのインフルエンザワクチン接種とその有効性

● はじめに

いつもIORRA 調査に御協力いただきありがとうございます。今回のIORRAニュースでは、皆様にご回答いただいて明らかとなった「関節リウマチ患者さんにおけるインフルエンザワクチン接種の現状とその有効性」について2001年、2002年、2003年、2007年春のIORRA 調査を解析した結果を報告したいと思います。

● 関節リウマチ患者さんにおけるインフルエンザワクチン接種とインフルエンザ罹患の現状

2000～01年、2001～02年、2002～03年、そして2006～07年の4回の冬のシーズンの季節性インフルエンザについて解析しました。各シーズンの調査に参加して下さったそれぞれ3,529人中430人(12.2%)、4,518人中763人(16.9%)、4,816人中987人(20.5%)、4,872人中1,885人(38.7%)の方々がインフルエンザワクチンを接種したと報告なさいました。インフルエンザワクチンを接種した方の割合は年々増えているようです。インフルエンザに罹患した方は、それぞれのシーズンで10.4%、8.5%、7.1%、3.6%でした。インフルエンザワクチンの接種割合が高くなるに従いインフルエンザに罹患した方の割合が減少していました。このようにワクチンの接種割合が高いほど罹患割合が低くなる傾向は、日本全体でも世界でも認められています。

● 関節リウマチ患者さんではインフルエンザワクチン接種はどの程度発症を予防しているのでしょうか

図3の■はインフルエンザワクチンを接種した方でインフルエンザに罹患したと申告した方の割合、■はワクチンの接種をしなかった方でインフルエンザに罹患したと申告した方の割合を示します。いずれのシーズンにおいても、ワクチン接種をした方のほうがしなかった方よりインフルエンザに罹患した割合は低いことがわかります。統計学的な解析を行うと、ワクチンを接種しなかった方は接種した方より1.2倍インフルエンザに罹患していたことがわかりました。

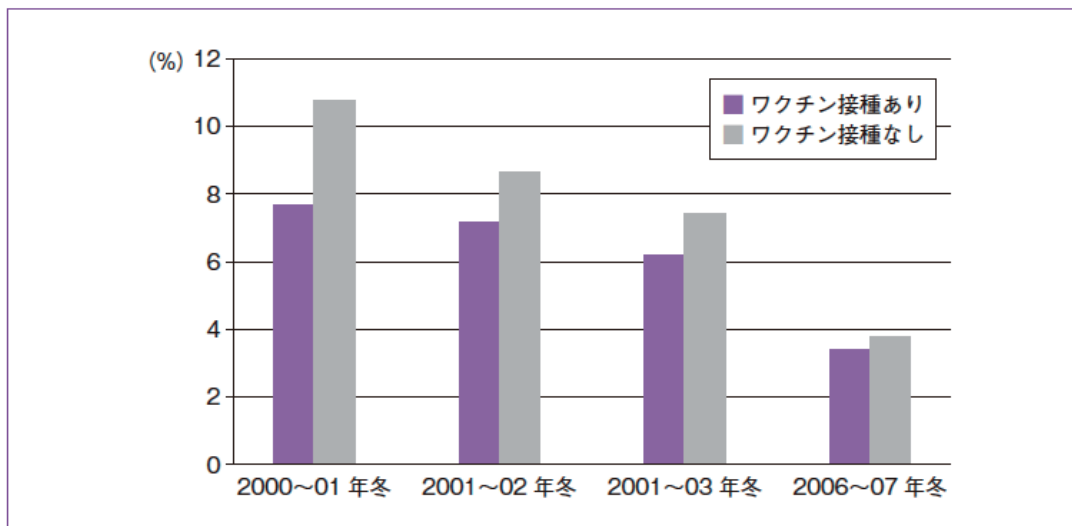


図3 インフルエンザワクチン接種割合とワクチン接種有無別インフルエンザ罹患割合

● どのような関節リウマチ患者さんがインフルエンザにかかったのでしょうか

女性に比べて男性、年齢が高い方、ワクチン接種をしなかった方が、インフルエンザに罹患していたことがわかりました。関節リウマチの疾患活動性やステロイド（プレドニン®）やメトトレキサート（リウマトレックス®）などの薬剤の服用は、インフルエンザの罹患には関連していませんでした。ただし、この検討は生物学的製剤を使用できる以前の時期の調査が中心です。生物学的製剤の使用がインフルエンザ罹患にどのように影響するかは現在検討中です。

● インフルエンザ対策を心がけましょう

関節リウマチ患者さんは、感染症に対する抵抗力がないのではないかと心配なさる一方、ワクチン接種をしてもワクチンが有効に効かないのではないかと懸念されていることと思います。また、インフルエンザワクチンは毎年流行る型を予測して作成されますが、そのシーズンにより、あまりあたらないシーズンもあります。ですが、IORRA 調査からはインフルエンザワクチンは関節リウマチ患者さんにおいても有効であることがわかりました。残念ながら、卵アレルギーのある患者さんはワクチンをお受けいただけませんし、病気の状態によっては見合わせた方がいい時期もあります。インフルエンザはつらい病気ですし、余病を併発することもあります。担当医とご相談の上、この冬もインフルエンザにかからない対策を講じていきましょう。

（小橋川 剛）



皆さまの状態が少しでも良くなりますようお祈り申し上げますとともに、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 ニュースをご覧ください。
いつでもアクセスしてください。