

関節リウマチの 生物学的製剤に よる治療

山中 内科・リウマチ科クリニック

山中健次郎

高崎芳成

はじめに

- 関節リウマチ(RA)は、原因不明の免疫異常によって引き起こされる激しい関節の炎症を特徴とする病気です。
- 関節の炎症を放置すると、骨や軟骨が破壊されて関節が動かしくくなります。
- また、関節ばかりではなく肺、腎臓、皮膚などにも病変を伴うことがある全身性の炎症性疾患です。
- 炎症はリンパ球やマクロファージなどの免疫細胞が産生するTNF α やIL 6といったサイトカインと呼ばれる物質が関係することがわかっています。
- これらの作用により関節破壊は発症から1-2年の間に急速に進行します。
- その結果、関節が動かせなくなり、日常の動作の著しい制限を受け、日々の生活を正常に営むことが困難になる可能性があります。

生物学的製剤を始める理由

- RAの治療を適切に行うために日本リウマチ学会から診療のガイドラインが提唱されています。
- このガイドラインによれば、患者さんがRAと診断されたらまず抗リウマチ薬のなかでもメトレキサート(MTX)による治療を開始することが強く推奨されています。
- しかし、このMTXや他の抗リウマチ薬を併用しても6か月以内に期待される効果が得られなければ、次の段階として生物学的製剤による治療が推奨されています。
- 現在のあなたのRAの状態が、まだ炎症が続いており、治療により十分な改善が得られなければ、関節の痛みや腫れとともに骨や軟骨の破壊を抑えるため、生物学的製剤を開始することをお勧めします。

生物学的製剤とはどのような薬剤か

- 通常の薬剤が化学合成によって作られるのに対し、生物学的製剤とは培養細胞などを利用して生物学的手法によって作成される、抗体などの蛋白質からなる薬剤です。
- 現在、わが国でRA治療に使われている生物学的製剤は、その作用からTNF α やIL 6などのサイトカインの働きを抑制する薬剤と、免疫細胞の1つであるTリンパ球の働きを抑える薬剤の2種類に大別されます。
- これらの製剤はMTXに比較してより強い炎症を止める効果と骨破壊を効果的に抑制する力を有し、効果の発現もより早く、骨が破壊される前に用いると関節の機能が維持され、より快適な生活を送ることができるようになります。
- ただし、すべての患者さんに有効なわけではなく、効果の程度にも個人差があり、投与を始めて3-6か月程度様子を見て、効果が不十分であれば別の種類の生物学的製剤に切り替えることがあります。

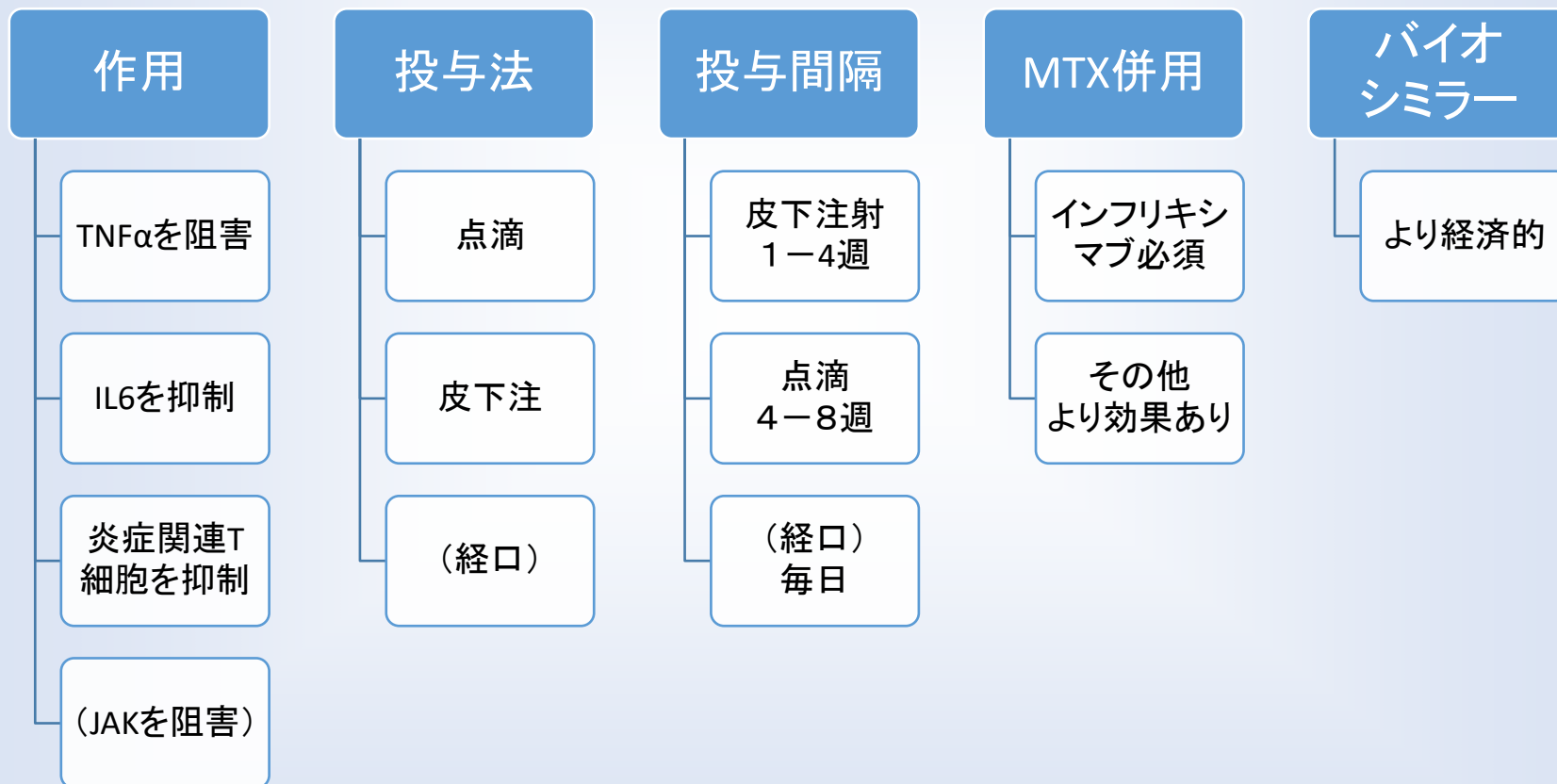
主な生物学的製剤

	TNF阻害薬					IL-6 阻害薬	T細胞 阻害薬
商品名	レミケード	エンブレル	ヒュミラ	シンポニー	シムジア	アクテムラ ケブザラ	オレンシア
一般名	インフリキシマブ	エタネルセプト	アダリムマブ	ゴリムマブ	セトリスマブ ペゴール	トリスマブ サルマブ	アバタセプト
発売日	2003年7月	2005年3月	2008年7月	2011年9月	2013年3月	2008年4月 2018年12月	2010年9月
構造	抗TNF α キメラ抗体	TNF α 受容体タンパク	完全ヒト型抗ヒト TNF α 抗体	完全ヒト型抗ヒト TNF α 抗体	ペグ化ヒト化 抗TNF α 抗体	ヒト化抗IL-6 受容体抗体	CTLA4 融合タンパク
投与方法	0, 2, 6週, 8週毎点滴、 短縮・増量 あり	週1回 または2回 皮下注射	隔週1回 皮下注射	4週に1回 皮下注射	0, 2, 4週その 後2週または 4週皮下注射	月1回点滴 または 2週毎の 皮下注射	0, 2, 4週, 4週 毎の点滴注射 または 週1回の 皮下注射
その他	MTX併用必 須	自己注射可	自己注射可	自己注射可	自己注射可	皮下注射の 場合自己注射 可	皮下注射の 場合自己注射 可

物学的製剤の種類と投与方法、選択

- 作用の仕方から、TNF α を阻害する薬剤、IL 6を抑制する薬剤、炎症に関与するTリンパ球の働きを抑える薬剤に分けられます。
- 投与方は点滴と皮下注射に分けられます。
- 投与の間隔は薬剤によって異なりますが、一般に点滴薬は1-2か月間隔。皮下注射薬は、1週間、2週間、4週間となります。
- 皮下注射製剤では患者さんが自分で注射を行う自己注射が可能になっています。
- 治療効果はMTXを併用する限りどの薬剤でもそ大差はないとされ、ガイドラインではどの製剤から治療を開始しても良いことになっています。インフリキシマブではMTXの併用が必須となっています。
- どの薬剤を選ぶかは通院の間隔や自己注射が可能かどうか、またMTXを併用可能かどうかなど、個々の患者さんによって異なるので、ご相談の上で決定したいと思います。また、バイオシミラーと呼ばれる後続薬は価格が安く設定されています

生物学的製剤の選択



生物学的製剤投与前に必要な検査

- 生物学的製剤は、感染症や心不全などが現在ある場合には使用することができません。
- そのため、事前に血液検査、結核の検査、肝炎ウイルス検査や胸部X線ならびにCT検査などを行います。
- もし過去の結核が疑われる場合は、治療前から予防的に結核に対する治療薬を一定期間内服していただく場合もあります。
- また、感染のリスクが高いと判断される場合には、ニューモシチス肺炎という感染症の予防を行うことがあります。
- B型肝炎に対する抗体検査が陽性の場合には、ウイルスDNAの検査を追加して判断します。

生物学的製剤事前検査

- 関節リウマチの評価
 - 圧痛（圧迫で痛む）関節数
 - 腫脹（腫れている）関節数
 - 患者さんによる全般的評価（x/100）
 - CRP
 - 赤沈
 - 抗CCP抗体（治療薬の選択のため）
 - レントゲン（関節）
- 免疫能
 - 白血球数
 - リンパ球
 - 血中 β -Dグルカン（ニューモシスチス肺炎）
- 肝炎
 - B型肝炎
 - HBs抗原、HBs抗体、HBc抗体
 - 上記抗体陽性の場合HBV-DNA定量
 - C型肝炎
 - HCV抗体
- 肺結核
 - 胸部レントゲン・CT
 - ツベルクリン反応
 - T-Spot（採血検査）
- 間質性肺炎
 - 胸部レントゲン・CT
 - KL-6
- 慢性心不全
 - 胸部レントゲン
 - BNP
- 他の膠原病の合併
 - 抗核抗体など

治療中・治療後に起こりうる主な合併症とその対処法

- 免疫の働きを抑える薬剤ですので肺炎や結核などの感染症が一番の問題になります。
- また、蛋白質でできていますのでアレルギー反応を起こすことがあり、注意が必要です。
- 点滴製剤ではまれに強いアレルギー反応がみられることがあります。
- 使用中・使用後に発疹、発熱、寒気、息切れ、痰、胸痛、腹痛などの症状が出たらすぐに病院に連絡してください。
- 生物学的製剤の投与開始後は、定期的に血液や胸部X線検査を実施しますので医師の指示に従ってください。
- また、生物学的製剤治療中も妊娠は可能ですが、妊娠を希望される場合には必ず医師にあらかじめご相談ください。

治療を受けなかった場合に考えられる結果

- MTXやその他の抗リウマチ薬の治療が無効あるいは不十分な場合には、関節破壊が進行することが予想されます。
- 破壊された関節はその後には修復することはできません。その結果、変形などにより関節がうまく働かなくなり、日常生活に支節をきたす可能性が高くなります。

生物学的製剤を使用する期間について

- 生物学的製剤は、基本的には長期間に使用する薬剤です。
- 開始後にRAが寛解の状態となり、それが長期間持続する場合には、やめることを検討する場合があります。
- しかし、中止後にRAが悪化することもあるため、慎重に行います。
- また、薬剤によっては投与量を減らしたり、投与間隔を長くしたりすることができる場合もあります。

本治療法以外の治療について

- 生物学的製剤と同等の効果を有する薬剤として分子標的抗リウマチ薬と呼ばれる薬剤があります。
- これは生物学的製剤と異なり化学的に合成される薬剤で、経口で投与されます。
- これはJAK阻害薬とも呼ばれIL 6など複数のサイトカインによる刺激を遮断することによって、生物学製剤と同じような効果をもたらします。
- この薬剤は、副作用も生物学的製剤に類似するため、生物学的製剤が使用できない患者さんには使えない場合もあります。
- 生物学的製剤やJAK阻害薬が使用できない場合には、従来からあるその他の抗リウマチ薬を追加するか切り替えることになりますが、薬剤の効果は生物学的製剤と比べるとかなり弱くなります。
- また、炎症に対してステロイド薬が使用されることがありますが、長期の投与は感染症や骨粗鬆症をはじめとする副作用の面から推奨されていません。

治療にかかる費用

- 薬剤によって価格は異なりますが3割負担であれば年間20～50万円の治療費が必要になります。しかし、12級の身体障害者手帳を持っている方、母子家庭の方、また生活保護を受けている方は全額もしくは一部が公費負担となります。
- また、疾患や加入されている健康保険の種類によって負担額は異なります。
- 高額療養費制度などを利用することで負担を軽減できることもあるため、主治医に相談するようにしてください。