

生物学的製剤を中心とした治療と副作用対策

司会 山本 一彦（東京大学医学部アレルギー・リウマチ内科）

三森 経世（京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学）

篠原 聡（栃木リウマチ科クリニック（宇都宮市））

平林 泰彦（光ヶ丘スペルマン病院リウマチ膠原病内科（仙台市））

仲地真一郎（日本赤十字社医療センターアレルギー・リウマチ科）

（発言順）

平成23年7月8日（金）収録

山本 本日は「生物学的製剤を中心とした治療と副作用対策」の座談会ということで、4人の先生方にご出席いただきお話をうかがいたいと思います。今回ご出席いただきました先生方は、毎日、膠原病・リウマチ性疾患の診療に携わっている先生方ですのでお話が専門的になりますが、この座談会は実地医家の先生方にも役立つというか、こういうことを知っていたいて、患者さんが膠原病専門医以外の先生方のところに行ったときに注意していただく点とか、そういうことを中心にお話をいただきたいと思っています。

特に、関節リウマチを中心としたリウマチ性疾患は全身の病気ですので、全身にいろいろな症状が出てきて、いろいろな領域の先生のところを受診されると思いますので、膠原病・リウマチ性疾患の治療が、今こういうように動いているということを知っていただきたいと思います。

関節リウマチ治療の進歩

山本 今回の雑誌の特集は膠原病・リウマチ性疾患の治療全体でございまして、ステロイドから免疫抑制薬、それから最近の生物学的製剤、ほとんどすべてに関して特集を組んでいるわけですが、今回は特に関節リウマチに対する生物学的製剤を中心とした治療の現状を皆さんに知っていただくことと同時に、副作用対策についてお話頂きたいと思います。実際に実地医家の先生方の前に関節リウマチの患者さんが来たときに、こういう症状を呈したときにどう考えるかというようなことを中心にお話を頂けたらと思います。

それでは、まず治療の分野で目ざましく進歩している分野のひとつと言われている、関節リウマチ治療の現状についてですが、歴史的なことを含めて、生物学的製剤が出る前と、出たここ2003年から、どのように関節リウマチの治療

Discussion Meeting on Treatment of rheumatoid arthritis with biologics and their side effects.

Kazuhiko Yamamoto: Department of Allergy and Rheumatology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Japan.

Tsuneyo Mimori: Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan.

Satoshi Shinohara: Tochigi Rheumatology Clinic, Japan.

Yasuhiko Hirabayashi: Department of Rheumatology, Hikarigaoka Spellman Hospital, Japan.

Shinichiro Nakachi: Department of Allergy and Rheumatic Diseases, Japanese Red Cross Medical Center, Japan.

が変わってきたのかということについて、京都大学の三森先生、お話しいただけますでしょうか。

三森 私が医学部を卒業した30年前の1980年前後には、関節リウマチの治療は専ら非ステロイド抗炎症薬(NSAID)と、少量ステロイド、注射用金製剤のシオゾールくらいしかありませんでした。シオゾールは、確かに効きますが副作用が多く、またエスケープが多いことから当時は治療の中心にはなり得なかったと記憶しております。

その後、D-ペニシラミンやブシラミンといった新しい抗リウマチ薬が開発されてきた中で、最初の関節リウマチ治療のエポックメイキングは、メトトレキサート(MTX)の登場でした。1980年代からアメリカを中心に、MTXの少量間欠投与が関節リウマチによく効くという多くの報告が出ており、わが国でも保険適応が通る前から一部の専門医の間では使われて非常に効果が高いことを実感していました。それがようやく1999年、わが国でも保険適応が認められ、本格的に使用されるようになりましたが、まだまだ十分なリウマチ治療にはほど遠い状態でした。

その頃から、1990年代に入って、生物学的製剤の開発が始まりました。まずTNF阻害薬である、エタネルセプトとインフリキシマブがそれぞれ1998年と1999年にアメリカで認可され、非常に有効であったことから、わが国でも治験が進められて、2003年にインフリキシマブで最初の適応が通りました。その後、5剤の生物学的製剤が認可されています。この生物学的製剤の登場によって、関節リウマチの治療戦略は非常に大きく変化したと言われております。

それまで、生物学的製剤が出る前の治療は、欧米ではMTXが中心ですが、わが国でも様々な抗リウマチ薬にNSAIDや少量ステロイドを加えて使うことが主流で、なるべく副作用の少ないものから順次使って、徐々に強いものにしてい

くという、ピラミッド型治療が昔は関節リウマチの治療として考えられていました。しかし、生物学的製剤の登場によって、臨床的な効果だけではなく、関節リウマチの関節破壊をほぼ完全に抑えるというエビデンスが明らかとなり、強力な治療をできるだけ早期から行えば、骨破壊出現を抑制して、その後の機能障害を防げるという考えが出てきたわけです。

欧米を中心に、定期的に活動性を測定しながら、寛解をめざしてタイトコントロールを行うという考えが最近では主流となり、ガイドラインにも反映され、Treat-to-Target(T2T、目標達成に向けた治療)などという概念も提唱されています。このように、生物学的製剤の出る前と後では、関節リウマチの治療戦略は激変したと言えます。

山本 Treat-to-Targetについて少しお話しできませんか。

三森 Treat-to-Targetは、糖尿病や高血圧ではHbA1cや血圧といった数値による治療目標を設定して厳格な治療(tight control)を行っておりますが、関節リウマチにおいても定期的(少なくとも3カ月毎)に活動性を評価し「臨床的寛解(少なくとも低疾患活動性)」という治療目標を目指して強力な治療でtight controlを行うとする治療戦略です。T2Tの理念と内容はエビデンスと国際的専門家のコンセンサスに基づく推奨に要約されています(表)。

山本 ありがとうございます。三森先生は、大学病院の立場からお話しいただきましたが、実際に実地医家でいらっしゃる篠原先生はどんな感想をお持ちでしょうか。

篠原 現場の人間として、かつてはDMARD(抗リウマチ薬)を取り替えながらリウマチの治療を行っておりました。あるDMARDを使ってみて効果はあるけれどもコントロール不十分な例の場合に、以前はすぐにその薬を諦めてしまうということとはなかなかできませんでした。そ

表. Treat-to-Targetにおける基本原則と推奨

基本原則

- A. 関節リウマチの治療は、患者とリウマチ医の合意に基づいて行われるべきである。
- B. 関節リウマチの主要な治療ゴールは症状のコントロール、関節破壊などの構造的変化の抑制、身体機能の正常化、社会活動への参加を通じて患者の長期的QOLを最大限まで改善することである。
- C. 炎症を取り除くことが治療ゴールを達成するためにもっとも重要である。
- D. 疾患活動性の評価とそれに基づく治療の適正化による目標達成に向けた治療は関節リウマチのアウトカム改善にもっとも効果的である。

10 糸の推奨（エビデンスと専門家の意見に基づく目標に向けた関節リウマチの治療に関する）

1. 関節リウマチ治療の目標は、まず臨床的寛解を達成することである。
2. 臨床的寛解とは、疾患活動性による臨床症状・徴候が消失した状態と定義する。
3. 寛解を明確な治療目標とすべきであるが、現時点では、進行した患者や長期罹患患者は、低疾患活動性が当面の目標となりうる。
4. 治療目標が達成されるまで、薬物治療は少なくとも3ヵ月ごとに見直すべきである。
5. 疾患活動性の評価は、中～高疾患活動性の患者では毎月、低疾患活動性または寛解が維持されている患者では3～6ヵ月ごとに、定期的の実施し記録しなければならない。
6. 日常診療における治療方針の決定には、関節所見を含む総合的疾患活動性指標を用いて評価する必要がある。
7. 治療方針の決定には、総合的疾患活動性の評価に加えて、関節破壊などの構造的変化と身体機能障害も併せて考慮すべきである。
8. 設定した治療目標は、疾病の全経過を通じて維持すべきである。
9. 疾患活動性指標の選択や治療目標値の設定には、合併症、患者要因、薬剤関連リスクなどを考慮する。
10. 患者は、リウマチ医の指導のもとに、目標達成に向けた治療について適切に説明を受けるべきである。

(Smolen J : Ann Rheum Dis 69 : 631-637, 2010 より引用)

の次のDMARDに変更したところでより効果があるという保証がないので、簡単に諦めてしまうと後で使う薬がなくなってしまうという意識がどこかにあったと思うんですね。効果不十分ながらも効いているのであればなるべく使おうとしていたと思います。

ところが、今お話のあったMTXや生物学的製剤が登場したことで、これまでの「後がない」という意識がだいぶ変わってきて、むしろ有効な薬を早くから使うようになってきたと思います。具体的にはMTXをできるだけ早期に使う。それもTreat-to-Targetと言われているように、定期的に疾患活動性を評価して効果不十分例はそのまめにせず、しっかりした量まで増量して、それでも効果不十分であれば生物学的製剤を併用するというように意識が大きく変わってきたと思います。

あとグッと現場的な感覚でいうと、生物学的製剤が登場したことによってマスコミの取り上げ方も大きく変わりましたので、これが患者さ

んにものすごく教育効果があったと感じています。これまではどうしても新薬というて尻込みしてしまう方が多かったのですが、実際に非常によく効いている例をその目で見てからクリニックに来ていただくと、説明もしやすいし、治療に乗りやすいという、そういう変化もあったと思います。

山本 そうですね。実際の患者さんでも、いままではわりと保守的だった方が、周りの方が生物学的製剤を始めたことによって、私もやりたいという方が増えてきたということも事実ですよね。

ひとつだけ三森先生、MTXに関して、今年少し使い方が変わったということを含めて、実地医家の方がご自分が処方しなくても、注意すべき点というか、MTXを服用している方が、たとえばリウマチ専門ではない一般医家の方に来たときにどう注意したらよいかという点をお願いします。

三森 MTXは、欧米では抗リウマチ薬のなか

でも第一選択薬として位置づけられて、最初から有効な十分量を使うというやり方が主流であります。しかし、わが国では1999年に関節リウマチに認可された時点から、最高用量が週8mgまでと低く抑えられていたのと、第一選択ではなく他の抗リウマチ薬の無効例に用いるという制限がありました。しかし最近、日本リウマチ学会を中心に適応と用量改訂を求める動きがありまして、公知申請により、今年の2月からわが国においても、MTXの最高用量は16mg/週までの増量が認められ、第一選択薬としての抗リウマチ薬の位置づけが認められました。これは関節リウマチの治療を行う上で、非常に重要なことであります。

ただ、必ずしも用量が増えたからといって、副作用がそれに比例して増えるというわけではありませんが、やはりMTX特有の重篤な副作用の懸念がありますので、それに対して十分な知識と注意を払って使うことが必要になります。特に、間質性肺炎（MTX肺炎）の誘発、骨髄抑制、感染症、肝機能障害には十分に注意を払うべきです。MTXのトキシックな副作用（消化器症状、口内炎、肝機能障害、骨髄障害）は、葉酸の補充療法によって、ある程度予防することができますので、リスクのある患者さんには、葉酸の予防投与を行うことが勧められています。

山本 肝障害が出たり、骨髄抑制、血球減少をお持ちの方が一般医家の先生方のところに行ったときに、MTXをどうするかと迷われるかもしれませんが、そのときには、その週はとにかくMTXを飲まないように指導して、必要に応じてなるべく早くリウマチの専門医のところへ送るというのが基本ですね。

三森 基本は、早期発見して適切に対処すれば決して怖いものではないということです。それだけに、たとえば間質性肺炎の初期症状として、空咳や息切れが出たら、すぐに服用を中止して来院することを、患者さんにも伝えておく



山本一彦氏

ことが大切です。

どういうときに生物学的製剤を使うか

山本 MTXについては、そういうことが今年のトピックスになっておりますので少し知っていただきながら、それでは次に、生物学的製剤をまた話の中心に戻したいと思いますけれども、関節リウマチの患者さんでどういうときにこの生物学的製剤を使っているかということについて、平林先生お願いします。

平林 いま保険診療上は、何らかの抗リウマチ薬（DMARD）1剤を、3カ月以上使用してもコントロール不良で、一定の活動性を有する場合に使うというようになっていると思います。リウマチ学会で出されているガイドラインでは、疼痛関節が6関節以上、腫脹関節が6関節以上、CRPが2.0mg/dlもしくは血沈が28mm/hr以上となっていて、あとそれに関わらず進行性の骨びらんを認めるとか、DAS28（ESR）が3.2以上であれば使用を考慮するという記載になっています。

山本 DASとかDAS28を簡単にご説明いただけますか。

座談会



三森経世氏

平林 ガイドラインでは腫脹・疼痛関節が6関節で、血沈 28 mm, VAS(visual analogue scale : 患者による全般的評価、100 mmの直線の左端を「痛みがなく普通の状態」、右端を「これ以上ないくらい痛くて具合が悪い状態」として、現在の全身状態が直線上のどの位置に相当するかを被験者に示してもらい、その位置を左端からの長さmmで示したものを仮にゼロとしてもDAS28ESR (定義された28関節中の腫脹関節数および疼痛関節数、血沈、患者による全般的評価の4項目を用い、計算式に基づいて疾患活動性を数値化したもの、<2.6 寛解、<3.2 低活動性、3.2~5.1 中活動性、>5.1 高活動性)で4.39以上が使用対象になります。ただ、「この基準を満たさなくてもDAS28ESRが3.2以上で考慮する」と後に書かれているので、ガイドラインとしても少しハードルを下げて、使いやすくなってきているのかなと感じております。

日常臨床のなかでどうしても感じることは、ガイドラインと患者さんのニーズの間のズレです。DMARDの大きな欠点は、皆様ご存じのように、ノンレスポnderを予測できないということで、運の悪い方は1剤使って不応性で、もう1剤やってもだめというように、どんどん効かないまま時間が過ぎてしまっていて、骨破壊が進行し

ていってしまう点です。

私が仙台にいたこともあって、今回の大震災で感じたことは、「生物学的製剤に切り替えて寛解していたから津波から走って逃げられた」という三陸沿岸の患者さんがいらっちゃって、また「寛解していたからこそ避難所生活に何とか耐えられている」という患者さんもいらっちゃって、いかに早く患者さんを元通りの生活にしてあげられるかというのがいちばん大事じゃないかと思います。今のガイドラインには反するかもしれないですけども、生物学的製剤を最初から使っていくというのも今後、考えていく必要があるのではないかと。それは、ちょうどMTXが第一選択薬として使われるようになったのと似ているように、近い将来、生物学的製剤からというのがもっと許される風潮になるといいかなと感じております。

山本 平林先生はリウマチの専門医で、今回、仙台にいらして東日本大震災に被災されたので、その実体験からおっしゃっていただきました。実際に世界的にも、早期から投与するという方向になりつつありますけれども、そここのところの世界的に統一された意見というのはまだないという状態だと思います。三森先生、どうでしょうか。

三森 基本的には、平林先生が言われた通りですけども、生物学的製剤の高い有効性の一方で、やはりいくつかの問題点があります。それは、重篤な感染症を誘発する可能性があるということと、薬価が非常に高いことなんですね。ですから、必ずしもすべての患者さんに使える薬ではありません。もっと薬価が安くなって誰でも使えるようになれば、おそらく関節リウマチという診断がなされたときから使うことが可能になるかと思いますが、わが国でも海外でも、早期から生物学的製剤を使おうという動きはあるものの、まだ必ずしも現実的にはなっていないと考えられます。

山本 では、平林先生もどういうときに生物学的製剤を使うかということで、ガイドラインに言及していただきましたが、平林先生がおっしゃっていただいたのは、日本リウマチ学会が出している生物学的製剤のガイドラインですが、世界的なガイドラインもいくつかあると思います。仲地先生、リウマチの専門医としていま研修を始めている立場として、世界のガイドライン、どんなガイドラインを使われているのでしょうか。

生物学的製剤のガイドライン

仲地 世界のガイドラインとしては、アメリカリウマチ学会（ACR）とヨーロッパのリウマチ学会（EULAR）の2つが挙げられます。アメリカリウマチ学会から2008年にリコメンデーションズが出されました。これは現在、できるだけ早期からタイトコントロールを行っていきましょうという意識で現在用いられています。

アメリカリウマチ学会によるリコメンデーションズでの生物学的製剤の使用について具体的に述べますと、関節リウマチ発症から3カ月未満であっても高活動性で予後不良因子がある場合、3～6カ月経っても高活動性を認める場合、また6カ月以上罹患している方では、MTXのみの使用で中活動性プラス予後不良因子を認める、もしくは高疾患活動性の場合、MTXとDMARDを両方使っていても6カ月以上罹患していて中等度以上の活動性を認める場合、これらが具体的な指針として出されています。

ヨーロッパリウマチ学会では、細かく何カ月未満という期間を設けてはいませんが、MTXで効果不十分ならば、MTX併用のもとと生物学的製剤-抗TNF α 阻害薬を開始すべきであるとか、予後不良因子をもったDMARD未使用の患者ではMTXと生物学的製剤の併用療法の考慮される、といったことが推奨されています。



篠原 聡氏

山本 ありがとうございます。それで、アメリカリウマチ学会のガイドラインも、それからヨーロッパリウマチ学会のガイドラインも、予後不良因子という言葉が出てきています。これはちょっとリウマチの専門の先生以外だと難しいかもしれませんが、関節リウマチでもどんどん進むタイプとあまり進まないタイプがあります。この予後不良因子ということは、ある意味でいうと専門医が決めなければいけないのですが、どんなファクターが予後不良因子になるのでしょうか。

仲地 抗CCP抗体が陽性、リウマチ因子が陽性、早期の関節破壊がX線でみられる、関節外症状がある、HAQ（health assessment questionnaire）スコアが高い、疾患活動性が高い、といったことが挙げられています。

山本 そうですね。それでは、実際にいまの現状では、予後が悪いと専門医が判断した患者さんに対しては、MTXをなるべく早期に投与して、反応性が十分でなければ機を逸せず生物学的製剤、抗TNF阻害薬に行こうというのが気運だと思いますが、そのなかでTNF阻害薬と呼ばれているものにはどんなものがあるか、簡単に仲地先生、お願いします。

座談会



平林泰彦氏

TNF阻害薬の種類と副作用

仲地 TNF阻害薬としましては、日本で使われているのがいまのところ3つです。1つ目がインフリキシマブです。これは、TNF α に対する特異的なマウスの可変領域と、ヒトIgG1の定常領域からなるキメラ型の抗TNF α モノクローナル抗体です。次にアダリムマブ、これは完全ヒト型抗TNF α モノクローナル抗体です。また、エタネルセプト、こちらは受容体タンパクでありまして、ヒトIgG1のFc部分に可溶性のTNF α 受容体タンパクを結合させた、ヒト型の可溶性TNF α 受容体制剤です。

山本 これにごく最近、ゴリムマブという、アダリムマブに非常に似た薬が認可されて、そろそろ秋から出てくるということになりますし、それからPEG化製剤が認可を待っているという状態だと聞いています。ここしばらくTNF阻害薬が主流ですので、それについての副作用についてお聞きしたいと思いますが、篠原先生、まずはこのTNF阻害薬の副作用を簡単に言うと、どんな副作用があるでしょうか。

篠原 頻度の多いものとしては、点滴製剤で

あればインフュージョン反応、皮下注製剤であれば注射部位反応があります。重篤なものとして、特に重要なものは結核、細菌性肺炎、ニューモシスチス肺炎を含めた呼吸器感染症、蜂窩織炎のような皮膚や軟部組織の感染症、あと間質性肺炎などが挙げられます。それから、頻度は低くなりますけれども、ループス様症候群や脱髄疾患も知られています。あと、これは副作用とはちょっと異なると思いますけれども、重度の心不全や悪性腫瘍では使うこと自体が禁忌になっています。

山本 一応、心不全を増悪させる可能性があるし、悪性腫瘍に対してはそれを助長する可能性があるかと。

篠原 ええ、投与禁忌なので副作用といっているのかどうか、ちょっとわかりませんけれども。

山本 このぐらいの副作用があるということですが、それでは少し個々の副作用についてお話しをいただきたいと思いますが、平林先生、インフュージョン反応というのは、簡単にいうとどのようなものですか。

インフュージョン反応と注射部位反応

平林 インフュージョン反応というのは、抗体製剤で時々見られるもので、抗体製剤だけではないですけれども、薬物投与から24時間以内に現れる有害事象の総称とされております。そのなかには、重篤なアナフィラキシー反応から軽度のものまで含まれます。免疫の機序をとった激しいものから、そうでない一時的な血圧上昇や体温の上昇の軽度のものまで含まれていると思います。生物学的製剤の場合、初回で発生することもありますけれども、多くは2回目から数回目までのところで発生することが多いのではないかと思います。

山本 特に、抗体製剤に対する抗体ができる

ということが、ひとつの因子かもしれないと言われているが、必ずしもそれだけではないと言われているね。先生方は、実際にお測りになっていらっしゃるのでしょうか。

平林 異常が出ればメーカーさんに頼んで、測れるものは測るようにしておりますけれども。

山本 実際の日常臨床では、測れるものではないのでしょうか。

平林 なかなか測れるものではないと思います。

山本 篠原先生、注射部位反応というのはどういう反応でしょうか。

篠原 注射部位反応は皮下注製剤で起こる反応で、注射した部位に痒みや腫れ、痛みをともなう発赤が出現するものです。基本的には注射後、24時間程度で発現して、数日程度で消失するものとされています。

山本 あまり重篤でないことが多いと。

篠原 インフュージョン反応に比べて、軽度なものが多いと思います。

山本 見た目にはかなりひどくなることがあるので、実地医家の先生のところへ慌てて来ることあるかもしれませんが、様子を見ながら、経過を見ていただければよろしいことがほとんどで、もし問題があればリウマチ専門医のほうにご相談いただくということですね。

それでは実際に患者さんに投与するときに、先ほど篠原先生は結核と言われましたが、結核に対する対応というのは非常に重要だと思います。どうして結核がTNF阻害薬では多いのでしょうか。

結核に対する対策

篠原 潜在性結核をお持ちの方にTNF阻害薬を投与した場合に、その活動性を引き起こしてしまうということが、これまでの国内外の市販後調査で判明しています。もともとまったく結



仲地真一郎氏

核のない人が新規に結核を発症するとか、活動性結核の患者さんにTNF阻害薬を投与してしまつて結核を悪化させるというよりは、潜在的に結核に感染している患者さんにTNF阻害薬を投与することによって再活性化が起こるということだと思います。

山本 TNFは腫瘍壊死因子と言いますがこのサイトカインが、もともとマクロファージが結核菌を閉じこめるときの肉芽をつくるときに重要な作用があるということで、それをブロックすることによって、もともと閉じこめられていた結核が出てくるという可能性があるということですね。

三森 肺外結核が比較的多いのもひとつの特徴ですね。

山本 実地医家の先生にもそれは知っておいていただいて、実際に投与されている方が、何かわからない感染症を含めた症状が出たときに、肺以外の結核があるかもしれないということを頭の隅に入れておくことが重要かもしれないということですね。なかなか肺外結核の診断は難しいですが、それを考えないとまったく診断できないということになります。

それでは、潜在的な結核感染症をお持ちの方

座談会

かどうかを見分けることは結構難しいと思いますけれども、仲地先生、実際の臨床ではどういうことで診断しているのでしょうか。

仲地 まず、問診が大事になります。結核の既往歴を聞き、結核感染者への曝露の曝露歴を聞きます。また、画像検索として胸部X線、胸部CTを撮影して、陳旧性の結核性の肺病変の有無を見ます。具体的には、5 mm以上の石灰化影、胸膜の肥厚や索条影といったものがありますが、こちらは専門である呼吸器内科もしくは放射線科に読影を依頼することが奨められています。また、ツベルクリン反応検査を行っております。日本リウマチ学会では強陽性、長径 20 mm以上、あるいは硬結を基準としていますけれども、感度や特異度は高くはないので、クオンティフェロンの検査が追加で必要になります。

山本 クオンティフェロンというのは、どんな検査でしょうか。

仲地 日本人はBCGを接種している方が非常に多いのですが、クオンティフェロンはそのBCG接種に影響されない潜在性結核を見つけることができます。結核の抗原とリンパ球を培養して、そこからインターフェロンが出てくるかどうかを検出するという検査です。

山本 そうですね。試験管のなかで検査することですね。なかなかきちっと結核にかかっているかどうかを確定することは難しいにしても、少なくとも生物学的製剤を始める前にきちっと胸のレントゲンが読めるドクター、またはCTの読めるドクターに一度、目を通して見てもらうことが必要で、我々がもし自信がなければ、必ずそういうところに相談するということが重要だと思います。

それでは、このLTBI-潜在性結核をお持ちという場合には、生物学的製剤を始める前にどういう対応をしたらよろしいでしょうか。

仲地 生物学的製剤を投与する3週間前より、イソニアジド 300 mg/dayないしは 5 mg/kg/day

を内服いたします。6~9 カ月間継続します。イソニアジドは肝障害を起こしやすいので、禁酒を強く患者さんに促します。また、ビタミンB6の欠乏による末梢神経障害や視神経萎縮予防のために、ピドキサールを内服することもあります。イソニアジドで肝障害が出てしまった場合には、リファンピシン 450 mg/dayを代替として使うこともありますけれども、リファンピシンは肝代謝酵素のCYP3A4の活性を高めるので、ステロイドやタクロリムスなどの血中濃度が低下して活動性が上がってしまい、リウマチの再燃が引き起こされてしまうこともあるので注意すべきことだと思います。

平林 前から思っていたのですが、イソニアジドの予防投与を6 カ月から9 カ月って、本当にいいのかなという疑問がありまして。先ほど先生もおっしゃいましたように、TNFがマクロファージを抑制してしまうということで、結核に曝露しやすいような医療職の方の場合は、継続したほうがいいのかとも考えるのですが、皆様いかがなさってますでしょうか。

三森 イソニアジドは、予防投与というよりも、潜在性結核に対する治療と位置づけられています。潜んでいる結核菌はイソニアジドを6 カ月から9 カ月使えば死滅して再活性化を防げるということが、エビデンスとなっています。したがって、それ以上使うことはあまり意味がないと考えられています。

山本 ただ、これも考え方によってですが、別な生物学的製剤を始めるときに、また始めることもいいだろうと。要するに、まったくゼロにはならないので、長くやる分にはいいという専門家もいます。ただし、延々と続けるのもよくないということです。

三森 実はLTBIという潜在性の結核と、完全に治癒した後の陳旧性結核は、本当は区別が難しいとされています。それはクオンティフェロンでもツベルクリン反応でもわからないんです

よね。だけど、一応これまでそういう症状なりX線上の所見があって、クオンティフェロンかつ反陽性であって、治療した既往がないということであれば、LTBIと見なしてイソニアジドの予防投与をするというのが、いまの考え方ではないかと思います。

山本 本当は必要ないかもしれないということですね。

三森 ただ、わが国では、インフリキシマブの市販後全例調査のデータがあります。インフリキシマブが認可されてから5,000例の全例調査が行われましたが、最初の2,000例までに11人の結核が発症しました。その内訳を見ると、陈旧性結核病変があったかつ反が陽性なのに予防投与をやってないか、あるいはツ反自体を行っていなかったという症例でした。それを警告として通知し、その後は危険因子を持つ人にイソニアジドの予防投与を徹底したら、あとの3,000例では3人まで激減しました。ですから、やはりイソニアジド予防投与は必要だと思います。

山本 そのくらい結核についてのコンセンサスはなかなか難しいということですが、それでは実際に生物学的製剤で治療されている方が実地医家の先生のところにも、肺炎を中心とした感染症でかかれるかもしれませんので、三森先生、実際に最も多い肺炎がどんなものがあるかということをお願いします。

生物学的製剤と肺炎

三森 生物学的製剤で誘発される重篤な感染症のなかで、いちばん多く報告されているのが肺炎です。ニューモシスチス肺炎(PCP)やウイルス性肺炎など様々な肺炎を含みますけれども、多くは細菌性肺炎です。このリスクファクターが知られておりまして、高齢者、既存の肺病変(リウマチ肺など)のある方、それから糖

尿病患者、ステロイドの使用がリスクとなります。これらのハイリスク患者は十分に注意した上で治療する必要がありますが、特に高齢者には肺炎球菌ワクチンの接種を勧めること、インフルエンザの流行時期には積極的にインフルエンザワクチンの接種を勧めるということも必要です。

山本 それでは、その肺炎のなかでも生物学的製剤を使っている方に頻度が多いのではないかとされているものに、ニューモシスチス肺炎があると思いますが、どんな症状で来られるかを、仲地先生お願いいたします。

仲地 症状としましては、発熱を呈したり、咳が出たり、労作時の息切れが重要になってきます。

山本 特に低酸素血症を呈することが多いので、息切れで来られる。レントゲンを撮ってみると、どんなレントゲンになるのでしょうか。

仲地 びまん性両側性のすりガラス影です。

山本 むしろ下肺野でなくて、中肺野の間質性肺炎であるということによろしいですかね。MTXを使ってらっしゃる方の、MTX肺炎との区別等が難しいときもありますけれども、疑ったら両方対策をとるということだと思いますが、PCPはどんな検査結果が出てくるのでしょうか。

仲地 β -Dグルカンが高値になることが多いのですが、陰性のことも稀にあると言われております。また、かなり間質性肺炎と酷似するタイプもありKL-6、LDHも上昇することがあるので、区別はなかなか難しいと思います。

山本 正式には、グルコット染色でニューモシスチスの菌体を検出するということですが、わが国ではなかなかそれができないこともあって、喀痰のPCRでニューモシスチスを検出するということで診断している。その後に、疑わしいものについてはST合剤を投与することによって、それで治癒したということで、PCPであった

座談会

ということ診断するということだと思いますが、外国に比べてニューモシスチス肺炎の頻度は高いということも含めて、ひょっとしたらわが国では外国よりも多い合併症かもしれないということがありますので、実地医家の先生方も気をつけていただきたいと思います。

それから、IL-6のところでもたお話しいただきますが、肺炎だけでなく、その他のところの感染症も重要であるということは考えておかなければいけないと思います。

それでは次に、副作用として少し頻度は落ちますが、悪性腫瘍が大きな問題になってきますが、仲地先生、そのあたりについていまのコンセンサスはどのようなものがあるでしょうか。

悪性腫瘍

仲地 TNF α 阻害薬では、悪性腫瘍が一般的に増加しないということが示されておりますけれども、以前には皮膚腫瘍が増加するといった文献も見られてはおります。また、関節リウマチではリンパ腫の発生頻度が上がるという報告もありますが、特にTNF α 阻害薬で有意な発現頻度の増加というのは見られていないとの報告もあります。

山本 これについて、コンセンサスはどうですか。

三森 これには、いろいろな論文があるものの、必ずしも一致したデータがないようです。

山本 そうですね。だから、一致してないからコンセンサスでないのかもしれないけれども、リンパ腫については若干、増えるかもしれない。もともと関節リウマチの方はリンパ腫が健常の方に比べて多いので、それについてそれを減らすことはなくて、むしろちょっと増やすかもしれない。

三森 MTXでも実はそうで、MTXの副作用のひとつにリンパ増殖性疾患の誘発が言われてい

ますが、本当にMTXを使っている関節リウマチ患者で増えるのかというはっきりしたエビデンスはないんですね。もともと関節リウマチは、一般人口に比べてリンパ腫の発生が多いというデータがありますので。ただし、MTXのリンパ腫の特徴は、EBウイルスの再活性化が認められることが多く、すべてではないにせよMTXの中止によって自然寛解する例があることが特徴と考えられています。

山本 それと、リンパ腫と違って一般の固形がんについては、少し増えるというデータと増えないというデータが拮抗しています。そんなところが現在の状況かもしれません。TNFは腫瘍壊死因子ですので、ですから腫瘍に対する生物学的な作用がある可能性は十分にあると考えなくてははいけません。

三森 アメリカでも認可されてまだ13年ですから、さらに長い追跡が必要なのかもしれませんね。

抗核抗体、脱髄疾患など

山本 それで、もう少しまた実際の問題としては、TNF阻害薬を投与している患者さんで抗核抗体が増えてくるという現象が、これは少し頻度は高いと思いますが、抗核抗体の大専門家がいらっしゃいますので、三森先生、どう考えたらよろしいのでしょうか。

三森 TNF製剤を使うと抗核抗体の陽性率や抗体価が上昇し、時には抗DNA抗体が陽性になることがあります。血清の補体価が下がるということも時々経験いたします。ループス様症候群と呼んでいますが、必ずしも臨床的にSLEの症状を呈する例というのは多くありません。

ただ、どうもそういう方のなかに、治療の無効例や二次無効例が多いのではないかという報告もあります。なぜ、TNFを阻害することによって新たな自己免疫現象あるいは自己免疫疾患が

起こるのかということについてのメカニズムはよくわかっておりません。

山本 それと軌を一にするかどうかはわかりませんが、脱髄疾患の方には増悪する可能性があるということがあって、脱髄疾患というのは多発性硬化症が代表的疾患ですので、関節リウマチ以外の自己免疫疾患のいくつかを助長する可能性もあるということだと思います。関節リウマチの患者さんで抗核抗体をもともとお持ちの方も少なからずおりますので、ですからこのへんはお持ちの方については、投与しないという方向もありますけれども、低ければ投与してもいいと思いますが、注意深く見ていくことが必要ですね。

三森 関節リウマチの抗核抗体の陽性率はけっこう高く、半数近くが、低値ですが陽性とあります。しかし、TNF阻害薬を使っていると、抗体価が上昇することがしばしばあり、そういうなかに二次無効例が出てくることも経験しています。

IL-6 阻害薬

山本 それでは、いままでTNF阻害薬の副作用について中心にお話いただきましたが、それ以外では、まずわが国発のIL-6 阻害薬があります。IL-6 阻害薬の効果も含めて、特に副作用について、平林先生お願いします。

平林 効果につきましてはいろいろなスタディが成されていて、まずはMTXと単剤で比較して、初めてMTXより優位性が証明された唯一の薬剤であるというのが大きなポイントだと思います。それから、もちろん骨破壊の抑制もきちんとできるというのがスタディで示されております。これもやはり大きなポイントで、添付文書にも、骨破壊抑制を目的として使うということが明記されています。

山本 骨破壊については、おそらくTNFとは

違うメカニズムで破骨細胞をブロックすることによってということで、メトトレキサートが必ずしもなくても骨破壊を抑制できる可能性があるということですね。これは、IL-6 阻害薬の違う点だと思います。

平林 実際に、きちんと患者さんの合併症等をスクリーニングして、患者さんがリウマチ以外に悪いところがないという状態にしてからIL-6 阻害薬(トシリズマブ)を投与しますと、いままでは私のところでは、一次無効、二次無効を経験していません。全体のスタディの結果とはちょっとズレるかもしれませんが、IL-6 を阻害することによってぜんぶの患者さんに効いているという、非常に有効率が高い薬剤だと思います。

それは、全体のスタディでも一次無効例が、SAMURAI studyだと思いますが、2% ぐらいと言われております。TNF阻害薬ですと15% ぐらいどうしても一次無効例が出ていますので、それよりも低いです。また、反応性も、TNF阻害薬ですとグッドレスポンスが3割程度に留まるのに対して、トシリズマブでは7割に達すると報告されておりますので、単剤同士で比較すると、たぶんトシリズマブがいちばん効果が強いのではないかと考えられます。

山本 欧米では、TNFが先に開発されたということもあって、TNF阻害薬の無効例の患者さんにIL-6 阻害薬を使おうという動きがありますけれども、わが国発のIL-6 阻害薬は、ひょっとしたらまずIL-6 を先に使ったほうがいいのかもしれないと、平林先生のところは、積極的に使われている病院でいらっしゃると思います。実際に、いい効果が出てきているというデータが続々と出てきている現状だと思いますが、一方で副作用についてはどうでしょうか。

平林 副作用も、因果関係があるものとないに分けますと、因果関係のある直接的な副作用として経験したことは、投与中に一過性に

座談会

背中からとか、腰、仙骨部にかけて痛みとか違和感を訴える患者さんが何人かいらっしゃいました。投与中、数分間から10分間ぐらいの間、そういう症状を訴えられる方がいて、そのうち消えてしまいました。そういう方のトシリズマブに対する抗体とかを調べても特にそういうものではなく、またバイタルサインも特に変化せず、いつの間にか出なくなってしまうというのを経験しております。これは、明らかに直接的なものかなと感じております。

それから、直接、因果関係があるかないかわからないような有害事象として、やはりいちばん多いものは感染症ではないかと思っておりますので、感染症の対策をしっかりすることは重要です。逆に、MTXとかブシラミンとかいう低分子化合物ですと、その薬剤自身が持っている毒性というものは避けられない部分があって、いくら気をつけていても間質性肺炎になってしまうとか、ネフローゼになってしまうということがありますが、感染症に関しては、きちんとスクリーニングして患者さんを教育することによって、リスクをどんどん下げることができるという意味で、他の有害事象とは大きな違いがあると考えて、患者さんに対してかなり積極的に介入して、感染予防の教育をしております。

山本 平林先生、IL-6阻害薬を投与している患者さんとそれ以外の患者さんで、感染症にかかれるときの違いというか、CRP(C-reactive protein)も含めてですけれども、そのへんの特徴をお話したいかと思います。

平林 トシリズマブは、直接的にCRPやSAA(血清アミロイド蛋白)の産生を遺伝子発現のレベルで抑制することになりますので、肺炎をたとえ起こしていてもCRPがゼロ、SAAがゼロということがございます。ただ、局所症状および全身症状はやはり出てきますので、実地臨床医としてはそこを見逃さずに、一段オーバーなぐらいの対応をしているほうが安全だと思います

し、自覚症状も軽減されてしまう傾向がありますので、患者さんには、「軽いと思って引き籠もらないように」というように話をして、「とにかく寒気とか悪寒とか異常な倦怠感を感じたら連絡をください」というようにお話を申し上げてあります。

山本 CRPの上昇のもととなるのがIL-6ですので、そのIL-6を阻害することによって、実際に感染症になっていてもCRPが上がらないという現象があるということだけは、実地医家の先生方に知っておいていただきたいと思います。

三森 白血球は増えますよね。白血球、特に好中球増多が重要なサインになると思います。

山本 そのへんを見逃さずにということですね。プロカルシトニンはどうでしょうか。

三森 これは、敗血症じゃないとなかなか高値にはなりません。

山本 そうですね。それから、IL-6に特有の副作用として、頻度は低いけれども消化管穿孔がありますが、これについてはどうでしょうか。

平林 トシリズマブで消化管穿孔の報告がいくつあって調べてみますと、ロシュ社が約4,000例調査したものでは、26例の上下部の消化管穿孔の報告があったということです。イベントにすると2.8 events/1,000 patient yearsということになります。比較としてステロイドを使っている患者さんでは3.9となっておりますので、統計学的には、ステロイド使用より多いということではないということと、あと下部消化管穿孔18例中16例がもともと憩室を持っていたということです。それにNSAID、MTXとステロイドの併用をしている方がほとんどであったということです。トシリズマブ単独で消化管穿孔が増えるかということに関しては、まだ結論が出ないのではないかと思います。対策としてはとにかく、患者さんに便秘しているかどうかを聞いて、便秘しないようにするというのがひとつの対応と考えております。

山本 便秘されている患者さんには、積極的に緩下剤を投与するというのがよろしいということですね。これは平林先生が前から言っただけのことですね。

仲地 スクリーニングとしては、どこまで行っていらっしゃるのでしょうか。大腸内視鏡も行って憩室がひとつでもあったら投与しないという方針になるのでしょうか。

平林 現実的に、大腸憩室のスクリーニングは行っておりません。さすがに、全員の患者さんにするのは無理ですし、トシリズマブだけで起きるわけでもないで、そうするとステロイドを使う場合も患者さん全員の検査をしなければいけないと、ちょっと無理かなと。

篠原 便潜血などはどうですか。

平林 患者さんには、住民検診など基本的ながん検診は受けていただくようにしているので、そのなかのひとつとして便潜血も受けていただいています。基本的には生物学的製剤を始める方を含めて患者さんには全員がん検診はとにかく受けてくださいとお話しています。

山本 それは重要なことですね。

平林 あと、禁煙ですね。

山本 三森先生、生物学的製剤の方に、がん検診、禁煙指導をやっているのでしょうか。

三森 いや、特には。禁煙は全員に勧めていますけれども。

篠原 喫煙している関節リウマチの方には、一応全員に禁煙を勧めていますね。

山本 リウマチ発症の危険因子が喫煙ですから、そうですね。

平林 あと、トシリズマブに関しては、感染症とかは経時的に増加しているものではないと報告されております。

山本 投与すればするほど増加するものではないということですね。

平林 また、結核のリスクに関しては、それを助長するものではないと報告されています。

山本 TNFとは違う作用であるということですね。TNF、IL-6を含めてお話ししましたが、どちらにしても感染症はきちっと考えておかなければいけないことになります。肺炎に次いで多いものは皮膚の感染症ということなので、場合によると皮膚の感染症について、放っておかないできちっとケアをすることも重要だということも言われていますので、そのへんも実地医家の先生に知っていただきたいと思います。

それでは、それ以外の生物学的製剤がまた出てきておりますが、三森先生、このTNF阻害薬、IL-6阻害薬に次いで、別な生物学的製剤についてお話しをいただきたいと思います。

新しい作用の生物学的製剤

三森 これまでお話があった生物学的製剤に次いで、わが国では5番目の生物学的製剤として認可されたのがアバタセプトです。これはT細胞の表面分子で、T細胞の活性化を抑制するCTLA4という分子があるんですが、その可溶性分子をヒトIgGのFc部分に2分子、遺伝子工学的に結合した融合蛋白であります。この作用機序としては、T細胞の活性化を抑制する薬剤ということになります。昨年7月にわが国で認可され、市販後全例調査中でありまして、これまでのTNFα阻害薬やIL-6レセプター阻害薬に匹敵する臨床的有効性が証明されています。

副作用に関しては、大まかな副作用のプロフィールは変わらないと言われておりますが、感染症の誘発といった重篤な副作用が少ないのではないかという説もあります。しかし、これはわが国でのはっきりしたエビデンス、全例調査の結果を待った上でないと、あまり強調すべきではないと思います。

それから、先ほど山本先生が言われましたが、本年7月に認可された6番目の生物学的製剤と

座談会

してゴリムマブがございます。これは、完全ヒト型抗TNF α モノクローナル抗体で、TNF阻害薬としては4番目となります。4週間に1回、50mgまたは100mgを皮下注射する製剤でありまして、すでに欧米ではシンボニーという名前で使われています。わが国での臨床治験では、これまでの抗TNF製剤に匹敵する有効性が証明されています。

また、セルトリズマブという、PEG化抗体もあります。ヒト化抗TNF α 抗体ですが、これは1価の抗体分子にポリエチレングリコール(PEG)を結合した分子であり、欧米ではシムジアとよばれて、使われています。わが国では現在、まだ治験中の段階です。

それからもうひとつ、欧米で使われていてわが国で使われていない生物学的製剤に、リツキシマブがあります。製品名をリツキサンといい、もともとB細胞リンパ腫に対する治療薬として開発されたものであります。B細胞表面のCD20抗原に結合して、B細胞を体の中からなくしてしまうB細胞デブリーションセラピーに使われていますが、関節リウマチをはじめとする様々な自己免疫疾患にも有効であるという報告があります。欧米では関節リウマチに対する適応をもっていますが、わが国ではリンパ腫に対する適応はあるけれども、残念ながらリウマチに対しては使われないというのが現状です。

山本 ありがとうございます。それでは、アバタセプトの副作用などで、平林先生、何か情報はございますでしょうか。

平林 先ほど三森先生がおっしゃっていましたように、当初、感染症が比較的少ないかもしれないというお話があって、やはり全例調査が始まって、市販後例数が4,000例近くに増えてきますと、PCP肺炎が3、4例報告がありますし、その他、腎盂腎炎、肺炎と報告があがってきており、よって他の生物学的製剤と比べて多いというわけでもないけれども、少ないというイメー

ジでもないのではないかと。たぶん、当初少なめだったのは、皆さんやはりかなり慎重に使われていたのがあるのかなと感じております。

三森 あるいは、これまでハイリスクの患者さんで生物学的製剤を使えなかった人に、これならもしかしてということで使って、副作用が出ているという可能性もあるのではないかと思いますね。

山本 動物実験のレベルですけれども、TNF阻害薬では確実に結核感染で死亡するのに、アバタセプトでは死亡が増えなかったというデータもあるので、結核については少しTNFよりはアバタセプトのほうが安全かもしれないという期待感はあるということですね。

篠原 アバタセプトの効果判定というか、効き目が遅いという話もありますよね。いつ効果判定したらよいのでしょうか。

山本 3カ月から4カ月ぐらいいいんじゃないでしょうかね。TNFはもう、翌日から効いてる方もいらっしゃるし、IL-6は少し遅い、それに対してアバタセプトはもう少し遅い。しかしながら、1年目よりも2年目のほうがもっと効いてるというのが現状だということだと思います。

篠原 見極めが難しくなるというか。

山本 まさしくそうだと思います。そのへんは少し、リウマチ専門医が問題にしなければいけないところかもしれませんが、それぞれの生物学的製剤によって効くスピードが違うかもしれないということを、篠原先生から提起していただきました。

今日のメインの生物学的製剤を中心とした治療と副作用対策について、だいたいお話しいただきましたが、まとめるにあたって、これらの新しい生物学的製剤を含めたリウマチの診療の上で、実際の実地医家の先生がいま患者さんを治療されていて、実地医家のクリニックでできることと、どこからは病診連携を含めて病院に

お願いしたほうがいいかというところについて、現状をお話したいだと思います。

クリニックでできるリウマチ診療

篠原 生物学的製剤ということで考えると、生物学的製剤の導入前の検査として基本的な一般検査や関節評価の他に胸部X線、ツベルクリン反応、クオンティフェロン、HbA1c、 β -Dグルカンといった血液検査などを行ないますが、これらは診療所レベルでもできますし、胸部CTは連携先で撮って放射線科の先生に読影してもらっています。基本的には大学病院の外来と同じようなことが、いまや外注の検査機関を使えばできてしまいます。

ただし、生物学的製剤に限らず治療中のモニターについては、大学病院であれば患者さんに予約時間の1時間前に来て採血採尿をしていたら、診察の時には特殊検査以外は結果が出ているのでそれを見て判断することが可能ですが、クリニックではまだそこまでは難しいのが現状です。通常は翌朝にインターネットを介して送られてきたデータを見て判断して、問題があれば電話再診という形で患者さんに連絡しています。それから何よりクリニックのいちばん大きな問題点は、病棟がないということです。特に副作用で重症例が出た場合に、自分のところでは対応しきれないという難しさがあります。

生物学的製剤からは少し離れますが、関節リウマチの疾患活動性のモニターに関しては、関節所見を人形図にチェックしてCRPや血沈値、VASを入力すればそのままDAS28や、SDAI、CDAIが計算されてグラフ表示されるソフトウェアがありますので、大変重宝しています。診療ツールの導入に関しては小回りの効くクリニックのほうが進んでいるのかもしれませんが、皮下注製剤の自己注射導入時の患者の指導なども、いつも慣れた看護師が説明してその後のフォロー

も行いますので、スムーズに導入することができますし、その後も患者さんが気軽にいろいろと相談することもできます。そういったところは実地医家の得意とするところですね。

それから、うちのクリニックの場合いつも私が外来診療をしているわけですから、大きな病院と違って毎日主治医が外来をしていて連絡が取りやすいというのもメリットだと思います。ただし、先ほど申し上げましたように、重症例が出たときには、やはり病棟を持っている病院にお願いするしかありませんし、日頃からそういうところと連携をとっていくというのは非常に重要だと思います。

山本 先生のところは、いくつかの病院とどのように連絡をとりあっているのでしょうか。

篠原 生物学的製剤導入に関しては、必ずしも患者を連携先に紹介して導入するというものではありません。基本的には、うちで導入してうちで診ています。ただ、連携先の大学病院で生物学的製剤を導入された方が紹介受診されて、普段はうちで生物学的製剤を投与して数カ月に一度経過を書いた診療情報提供書を持って大学病院を受診していただき、併診で診ている方もいます。大学病院も、導入後のすべての症例は診きれませんので、地元のクリニックということでご紹介いただいた方については大学病院の負担軽減のためにも協力したいと考えています。

病診連携に関しては、県内の2つの大学病院と市内の4つの市中病院と病診連携を行っています。病診連携室の方が間に入って調整して下さることも多く、以前に比べたら病診連携の絆は強まっていると思います。最近はこの病院も稼働率が上がり慢性的にベッドが不足していて急変時に入院の受け入れをしてもらえない可能性がありますので、そこがいつも心配な点ではあります。

山本 そういう状態の患者さんが、また他の

座談会

実地医家の先生方のところに診療に訪れるかもしれないということで、この現状を知っていたきたいというように思います。

篠原 その他気をつけている点として、生物学的製剤投与中に肺炎を発症する症例をうちでも経験しますけれども、そういう時にはなるべく早く連絡をいただく様に患者さんをお願いしていることが挙げられます。これはものすごく大切で、特に冬場に「風邪かもしれない」ということで電話を受けたときに、なるべくその日に受診していただくように患者さんにお話ししていますし、電話を受けた職員にもそのように対応するように徹底して教育しています。患者さんが遠慮されて、「このぐらいでお騒がせしたら悪いかな」と思って時間がたってしまうと、重症の肺炎になってしまうことがありますので、常に気をつけています。起炎菌検索としては肺炎球菌やレジオネラの尿中抗原迅速検査キットも使用していますし、抗菌薬投与前に誘発してでも喀痰検査を提出するようにしています。そうすることで肺炎患者を早期に見つけて、できるだけ外来で治す様に心がけています。入院となった例でも、当院の喀痰検査の結果をお知らせすることで入院先での抗菌薬のde-escalationに繋がった例もあります。

あと、やはりクリニックレベルでは多臓器に疾患を抱えている方の場合には難しいことがありますので、いくつもの診療科に亘る疾患をお持ちの場合は、施設と診療科の整った病院で診ていただけたらありがたいと思っています。

市中病院でのリウマチ診療

山本 それでは今度は、市中病院で特にリウマチ・膠原病科でリウマチ患者さんをたくさん診ていらっしゃる、平林先生の立場からいうと、病診連携という意味でどうでしょうか。

平林 いまの病院は150床ぐらいで総合病院

ではないということで、私が勤務医のサンプルとして正しいのかどうかちょっとわかりませんが、呼吸器の先生が4人もいらっしゃるってリウマチ診療のバックアップをしていただくのは非常にありがたく思っています。あと、東北は非常にリウマチ専門医が少ないという事情もございまして、一般病院ではありながら、かなり遠いところからも患者さんがいらっしゃるのが実情で、それは東北大学病院ともあまり変わらない実情でございます。患者さんとしては、痛風も含めて関節炎の方がやはりかなり多いです。

病診連携ですが、遠くからいらっしゃるのなるべく近くの先生に、リウマチ専門の先生でなくても、とにかく風邪をひいたとか、そういう有害事象にまず速やかに対応していただく意味で、お願いして連携して診るということになりますが、リウマチそのものの治療はやはり私のところで行うことが多いのが実情です。

それからあと、篠原先生とちょうど立場が逆になるとと思いますが、入院設備がありますので、入院設備のないクリニックからのご依頼で、ハイリスクな肺病変がある方とか、そういう方がいつでも入院できるという体制で診ております。

山本 ありがとうございます。生物学的製剤を中心とした関節リウマチの治療は、なるべく専門医がコントロールすべきであるということですが、現実には専門医の数が十分でないことを含めて、専門医がときどき診つづも、いつもはかかりつけ医が診るというような状態で、病診連携を含めて適切にやっていかなければいけないと思います。そのなかで、実地医家の先生にもこういうことを知っていただいて、リウマチ診療に協力していただきたいという面があるということだと思います。

これからのリウマチ診療

山本 最後ですが、これからのリウマチ診療

といっても、実際にこれをお読みの方たちは実地医家の、リウマチの専門以外の先生方も多いと思いますので、リウマチ診療の立場に立っていらっしゃるそれぞれの先生方が、リウマチ以外の先生方へのメッセージも含めて、少しこんな形のリウマチ診療になりますよというのをお話ししたいと思っています。仲地先生、どうでしょうか。

仲地 リウマチ専門以外の先生方へのメッセージとしては、まずは診断が本当に関節リウマチなのかどうか、ということから始まると思います。より強力な、有効な薬として生物学的製剤が出てきておりますけれども、その適応はしっかりしなければいけない。それには、まず診断をつけることが大事だと思うので、関節炎の鑑別を適切に行う必要があります。

山本 そこは専門医に診てほしいということですね。そこだけは専門医が診て、その後は病診連携でかかりつけの先生も診ていただくということですね。なかなかいい点をお話ししてきました。篠原先生、どうでしょうか。

篠原 私は開業医ですが、基本的にはリウマチ・膠原病の専門クリニックで、一般内科のみの患者は診ていないという状況です。その立場からすると、開業医の一般内科の先生とか整形外科の先生もいろいろな方がいらっしゃって、関節炎を疑った段階ですすぐにご紹介いただく場合もあれば、MTXまで使われた上で生物学的製剤の適応があるとのことでご紹介いただく場合もあります。リウマチかなと思ってリウマチ専門医の目を通したいという時に診断のために送っていただいても良いですし、ご自分のところで診断・治療をした後にコントロール不十分の症例のみ送ってもらっていただいても良いと思います。リウマチの治療だけこちらに任せて高血圧や脂質異常症の様なリウマチ以外の内科疾患は紹介元の先生に診ていただくという形でよいですし、他の内科疾患も含めてうちで

フォローする形でもかまいません。どの段階でもいいからリウマチ科の医者を使っていただきたいと思っています。

あと極端なことをいえば、医者という枠を超えて整体師とか鍼灸師の方々にも、腫れている関節に施術をしてもよくならない時に「一度リウマチ科に行ってみたら」と言っていただけるようになったら、関節リウマチの患者さんがもっと早期にリウマチ医のもとにたどり着けるのではないかと考えています。

山本 整体師の方たちがこれを読んでくれるかどうか分かりませんが、要するに国民の皆さんに関節炎の診断は重要だということを知ってもらおうということですね。とにかく、腫れているからといって抱え込まないで、まずは専門家に一度は見せるという姿勢が重要だということです。先ほどの仲地先生の、診断が重要だということと同じだと思いますけれども、平林先生、どうでしょうか。

平林 これからのということも含めて、まず基本的なことですが、徹底的な合併症とか感染症のスクリーニング、これはリウマチ医に限らないと思いますが、そこが基本だと思いますし、そこがきっちりされていると診断の精度も上がり、薬の効きも公表されているデータより意外といいなということも実感いたします。患者さんに指導するときも、なぜタバコを吸ってはいけないか、それはリウマチの薬が効かなくなるからという、直接動機付けをして教育していくことが重要と感じております。

これからのという意味では、経済的な問題を別とすれば、現在のリウマチ薬をぜんぶ自由に使えば、新規発症例に対してTreat-to-Targetを達成するのは難しくない時代に入ったのではないかと思います。さらに、これからJAK阻害薬などが登場しますと、薬物療法が激変してくる可能性もあるのではないかと感じておりますので、患者さんをより早く寛解に導入できる時

座談会

代が整ってくると思われます。

山本 ありがとうございます。では、最後に三森先生、特に実地医家の先生方、リウマチ専門以外の方に対するメッセージを含めて、お願いします。

三森 いちばん最初に話したように、関節リウマチの治療戦略は激変しました。パラダイムシフトなどと称される通り、数年前とまったく治療の考え方と方針が大きく変化したことは重要です。それは、生物学的製剤を含めた強力な抗リウマチ療法が揃ってきたことがいちばんの理由ですけれども、ようやく寛解と骨破壊の阻止を目標にできるようになったことが非常に大きいですね。

しかし、寛解といっても、ひとつの生物学的製剤でDAS28の寛解の定義を達成できるのはせいぜい3割から4割です。いくつかの治療を組み合わせたり、あるいは次々に変えていくことによって、さらに寛解率は上がっていくけれども、100%の患者さんに寛解をといるところにはまだまだ難しいように思います。

ですから、まず寛解よりも少しレベルの低い、低活動性を当面の目標にしようというのが、現在のTreat-to-Targetの推奨になっています。それでもやはり実地臨床において、それを完全に達成するには、まだいろいろな工夫が必要だろうと思います。新しい治療のターゲットとして現在も開発中のものがまだたくさんありますし、先ほど平林先生が言われたような生物学的製剤に匹敵する非常に強力な低分子の抗リウマチ薬であるJAK阻害薬-トファシチニブなどが現在、治験中です。いろいろな分子標的薬が実際の治療に使われるようになると、さらに関節リウマチの治療選択が増えて、より高率に寛解を達成できる可能性は今後増えていくものと思われます。そうすると、今度はハードルをさらに上げ、寛解の定義も昨年、ACRとEULARが提唱したように、これまでのDAS28よりも高い目標を

設定するようになります。逆にいえばそれだけ高い目標に到達できるための治療法を、我々がいま手にしつつあるということでもあります。これは患者さんにとって非常に大きな福音でしょう。

山本 それが全国的に、すべての一般の医家の先生方が同じように認識していない点かもしれません。

三森 どのレベルでも、どんなところでも同じような治療が等しく受けられるということが、おそらく今後の大きな課題になろうかと思われます。

山本 関節リウマチかもしれない。それから、関節リウマチの活動性があるかもしれないと思われた患者さんについては、ご自分で治療できなければ一度は専門医のところに送っていただいて、今後どのようにするかということをコンサルトして、その意見を取り入れながら診療方針を決めていただきたいということですね。

三森 そうですね。ただ、すべてのリウマチ患者さんを専門医がぜんぶカバーすることはできませんので、治療方針が決まった患者さんは逆紹介でお戻りいただいて、また問題があれば紹介していただくという、そういう緊密な連携を一般医家と専門医との間に築くことが、今後のリウマチの診療に求められる大きな体制ではないかと思います。

山本 そういう方向性のデシジョンは、専門医に任せる。しかしながら、それ以外でもかかりつけ医の先生方にやっていただくことはたくさんある。副作用の対策も含めてあるということだと思いますが、そのへんをメッセージにして本日の座談会を終えたいと思います。どうもありがとうございました。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：山本一彦：株式利益 (イムノフューチャー)、研究費・助成金 (参天製薬)、寄付金 (アステラス製薬、田辺三菱製薬、中外製薬)、三森経世：

講演料(ファイザー), 寄付金(アボットジャパン, エーザイ, 彦; 講演料 (中外製薬)
田辺三菱製薬, 中外製薬, プリストル・マイヤーズ), 平林泰
