城北リウマチ教室　春の総集編　2018

スケジュール

10:00	開会あいさつ	看護師　金尾　由佳
10:05	事務局からのお知らせ	看護師　金森　圭史
10:10	講演「関節リウマチの薬物療法ーその到達点」	医　師　村山　隆司
11:10	リウマチQ&A	医　師　村山　隆司
11:50	閉会あいさつ	看護師　河原　政子

Q&A コーナーの質問を随時、受け付けています。
日頃、疑問に思っていること、知りたいこと、など
お手元の質問用紙に簡潔に記入されてスタッフに手渡しお願いします。

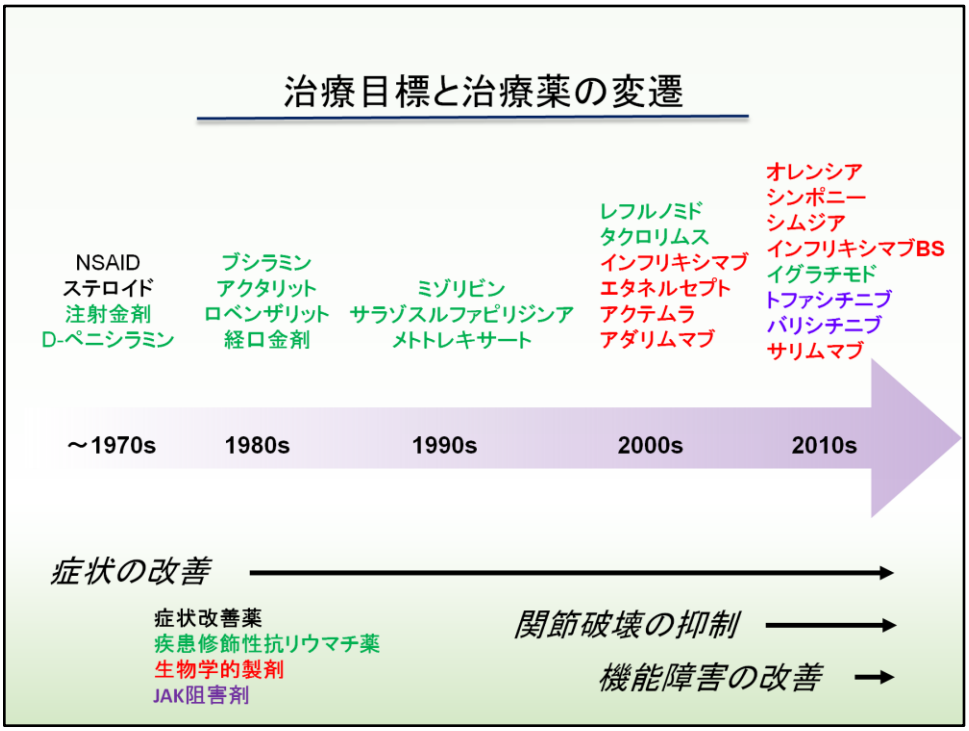
関節リウマチの薬物療法
―その到達点―

第１５６回城北リウマチ教室
春の総集編
１８．５．２７

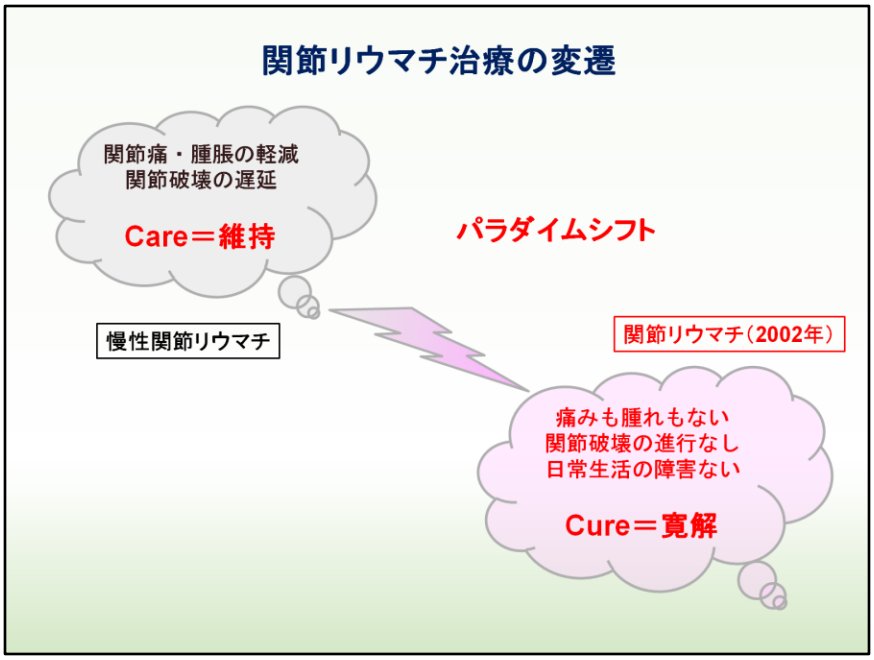
http://www.jouhoku-rheumatism.com

リウマチ教室の予定とこれまでの講義内容が収録されています

城北病院リウマチ科
村山　隆司

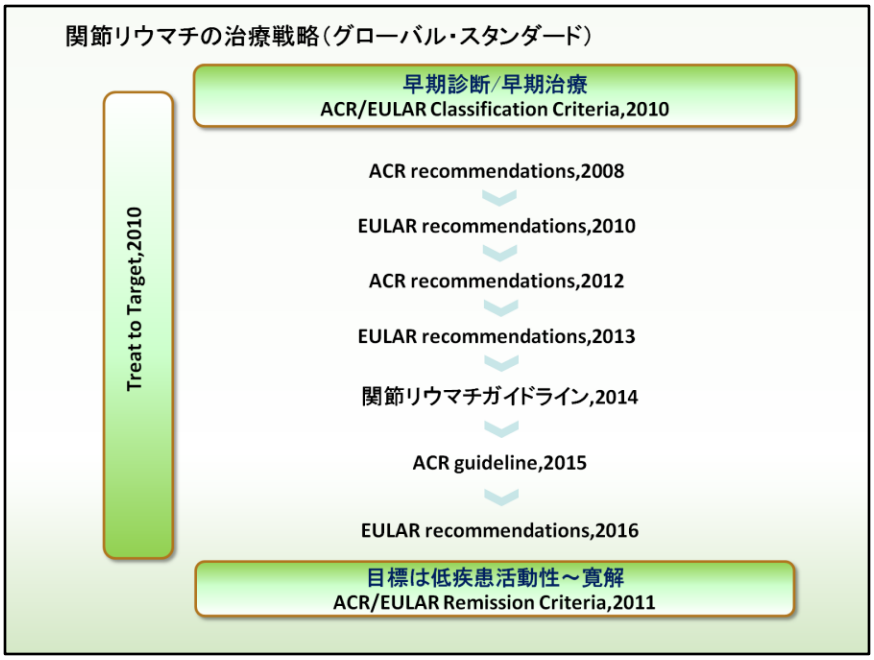


1970年代は関節リウマチによる関節痛を軽減させるだけの本当に、非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs)だけの治療でした。
1980年代は疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARDs）と呼ばれる薬剤が使用できるようになり、関節リウマチの進行を少しでも遅らせることが可能となってきました。治療目標は日常生活を何とか自立できるように維持することでした。日本でも金剤、ブシラミン、サラゾスルファピリジンなど多数の薬剤が使用できました。
1999年に現在も関節リウマチ治療のアンカードラッグとして使用されているメトトレキサート（MTX)が使用可能となり、2003年には生物学的製剤が開始され健康人と同じ生活を送ることが可能となりました。

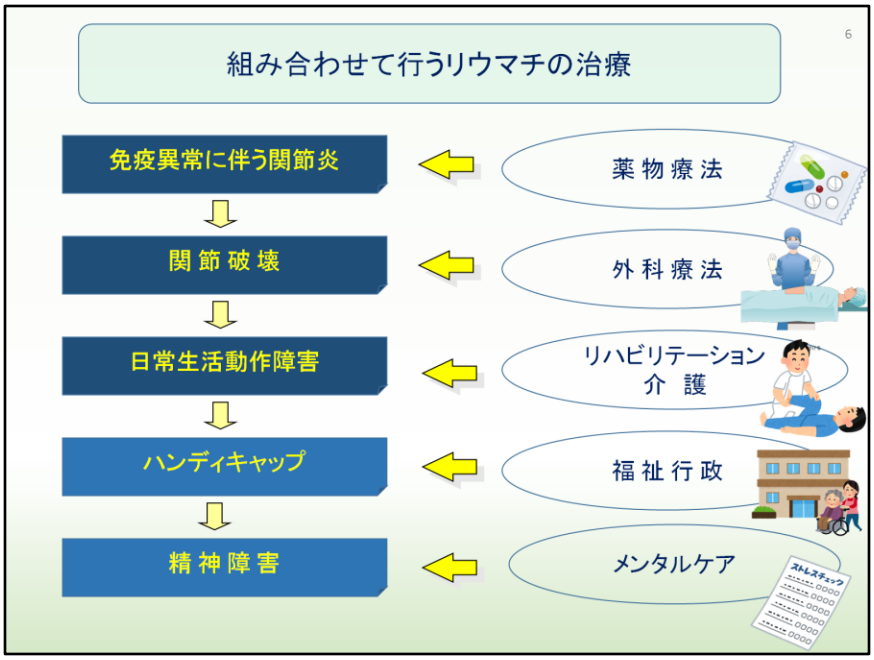


関節リウマチ治療のパラダイムシフト
関節リウマチ治療に生物学的製剤が導入される以前、20世紀の関節リウマチ治療の目標は、関節痛を軽減し少しでも関節破壊の進行を遅らせようとするものでした。つまり、ケアを
主眼に置いた治療にとどまっていました。
2013年に関節リウマチの治療に生物学的製剤が導入され、関節リウマチの治療目標は関節破壊の進行を阻止し日常生活の障害のない状態、キュア（治癒、寛解）が可能となってきました。
つまり、関節リウマチ治療にパラダイムシフトが起こったと言われています。
その象徴的な出来事が、それまで「慢性関節リウマチ」と呼ばれていましたが、2002年には「慢性」が取れて「関節リウマチ」と呼ばれるようになりました。

パラダイムシフト（英: *paradigm shift*）*とは*、その時代や分野において当然のことと考えられていた認識や思想、社会全体の価値観などが革命的にもしくは劇的に変化することをいいます。

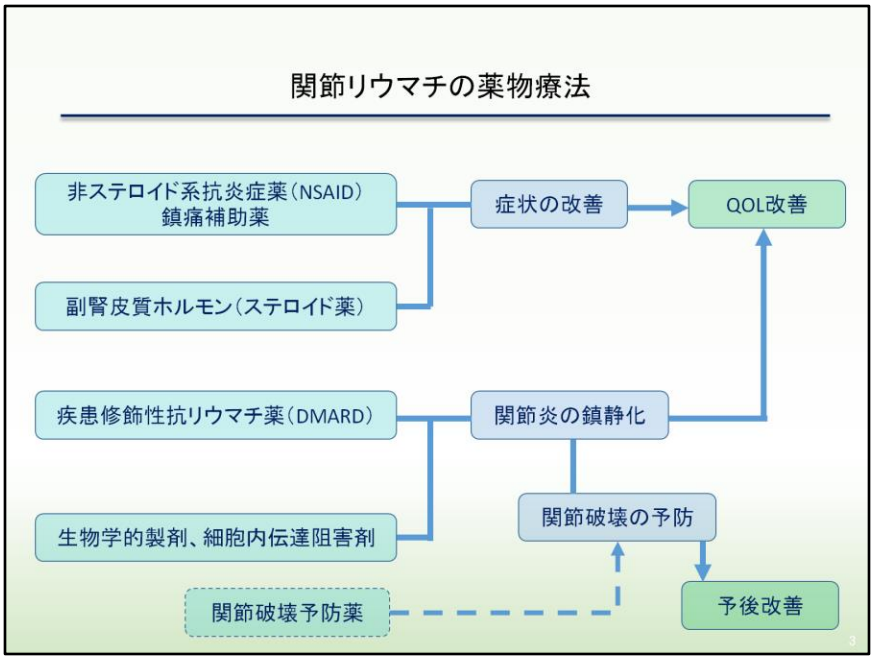


世界中で認められている関節リウマチの治療戦略は、関節リウマチを早期に発見し治療を開始する基準として2010年にアメリカリウマチ学会（ACR)とヨーロッパリウマチ学会（EULAR)が共同で発表した分類基準（Classification Criteria)が使用されています。また、治療目標としては、やはりACRとEULARが共同で発表した寛解基準（Remission　Criteria)が使用されています。さらに、治療目標を達成するために使用する薬剤使用基準（Recommendation,guideline)が2008年よりほぼ、2年毎に新しい薬剤の開発に合わせて発表されています。
リウマチの治療法が世界的に統一され、どこのリウマチ医療機関を受診してもRecommendation(推奨）やガイドラインに基づいた治療法が受けられるようになりました。



組み合わせて行う関節リウマチの治療

関節リウマチの治療は①薬物療法，②外科療法，③リハビリテーション，④介護から成り立っています．残念ながら関節リウマチは，いまのところ有効な治療法の限られた病気です．そのため，関節リウマチの免疫異常や関節の機能障害の程度に応じて，これら治療法を組み合わせて行います．関節リウマチは免疫異常を基盤に多発性関節炎として発症します．その結果，関節破壊が生じ，日常生活を送るにも困難な状態になってしまいます．免疫異常に伴う関節炎に対しては疾患修飾性抗リウマチ剤や免疫抑制剤，生物学的製剤による薬物療法が行われます．また，一旦，関節破壊が生じると元に戻すことは不可能であるため，関節機能障害を改善させるためには人工関節全置換術などによる外科療法に頼る必要があります．さらに，関節破壊により日常生活が障害されるとリハビリテーションや介護が必要になります．障害をもった人が社会生活していくためには福祉行政の援助やメンタル・ケアが重要です．



関節リウマチの薬物療法

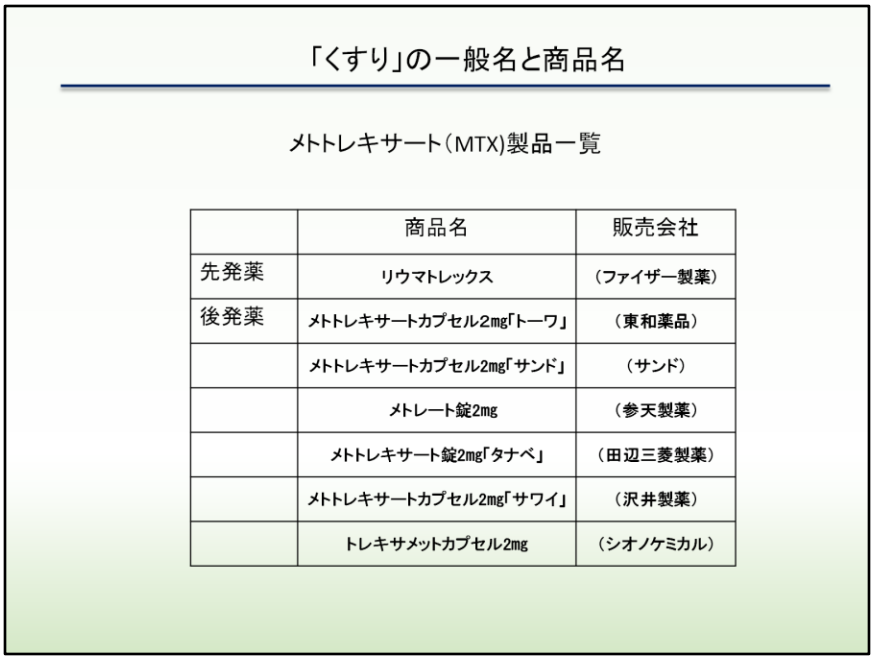
関節リウマチの薬物療法は作用機序からみて4種類に分類できます．第一は，一般的に炎症を抑制する非ステロイド系抗炎症薬です。いわゆる消炎鎮痛薬です．関節痛，関節の炎症症状に対する対症療法薬で，関節リウマチの経過を変える薬剤ではありませんが、疼痛緩和により日常生活が楽に暮らすことができます。最近では非ステロイド性抗炎症薬　は腎障害や胃腸障害のある患者には使用できないため、鎮痛補助薬も使用され始めています。

第二は副腎皮質ホルモンです。強力な抗炎症作用を有し、症状を改善させますが、長期使用による多数の副作用が出現するため短期間の使用が望まれます。

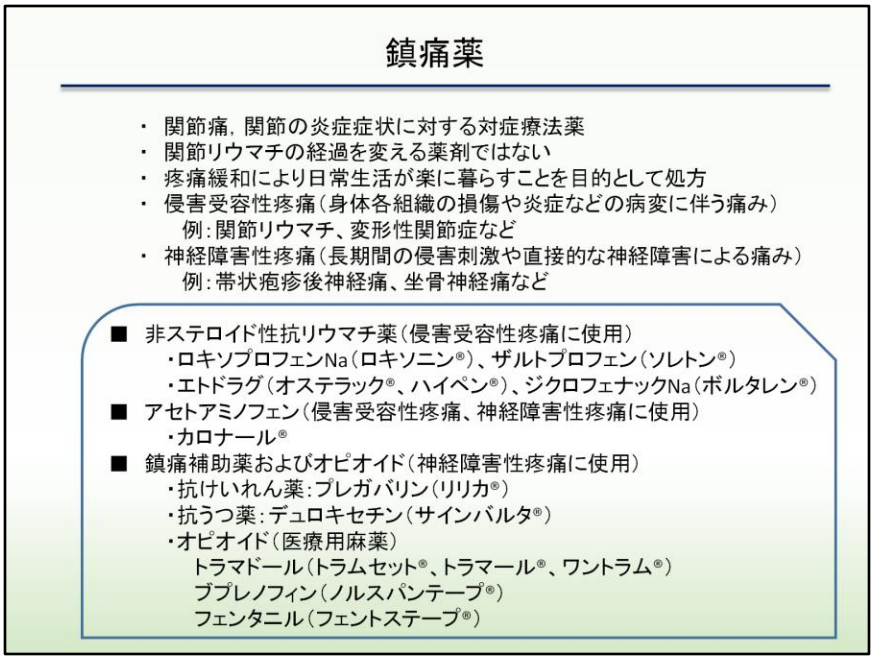
第三は，作用機序にやや不明な点がありますが関節リウマチに特異的に作用し，効果を発揮する疾患修飾性抗リウマチ薬です．この中には作用機序が比較的はっきりしていて効果も確実なメトトレキサートを含む免疫抑制剤があります。

第四は，最近新しく関節リウマチの治療に使用されるようになった，特異的に炎症性サイトカインを抑制する生物学的製剤や免疫担当細胞内での情報伝達を特異的に阻害する細胞内伝達阻害剤（JAK阻害剤）です。これらは、関節炎を強力に鎮静化し関節破壊を予防し寛解状態にもっていける薬剤です。

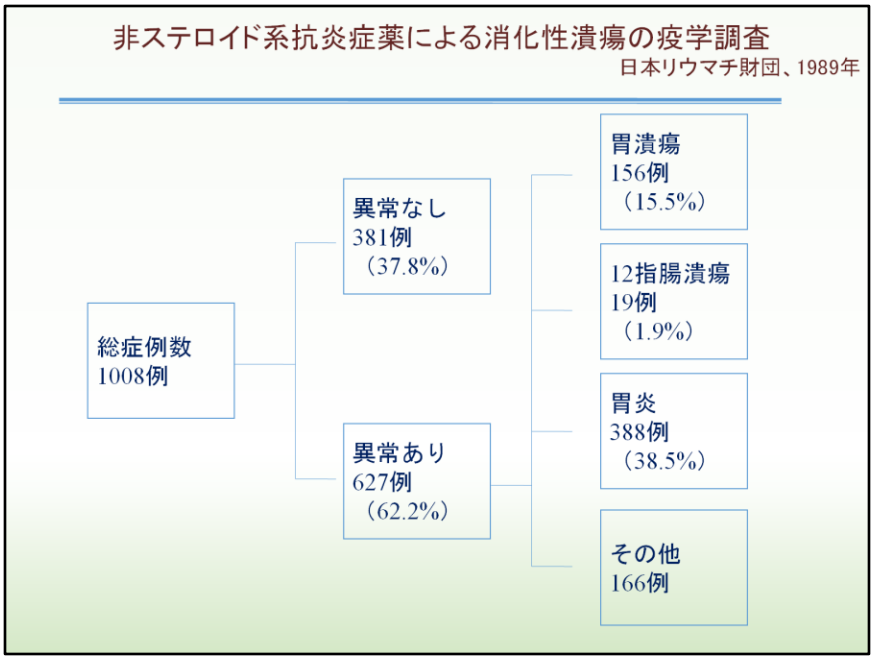
また、関節リウマチの炎症反応は抑制しませんが関節リウマチの関節破壊の予防作用があるプラリア®（骨粗鬆症治療薬）も認可されています。



「くすり」には一般名と商品名があるのはご存知ですか？
処方せんには「商品名」で薬が書かれている場合と、「一般名」で書かれている場合があります。
商品名とは、一つひとつの薬に製薬企業が名前をつけたもので、一般名とは、くすりの主成分のことを言います。
たとえば、一般名のメトトレキサートは1999年にリウマトレックスがファーザー製薬より発売され、その後、特許期間が終了後、スライドの各社より後発品が販売されています。
後発医薬品（ジェネリック医薬品）はこれまで有効性や安全性が実証されてきた新薬と同等と認められた低価格な薬です。

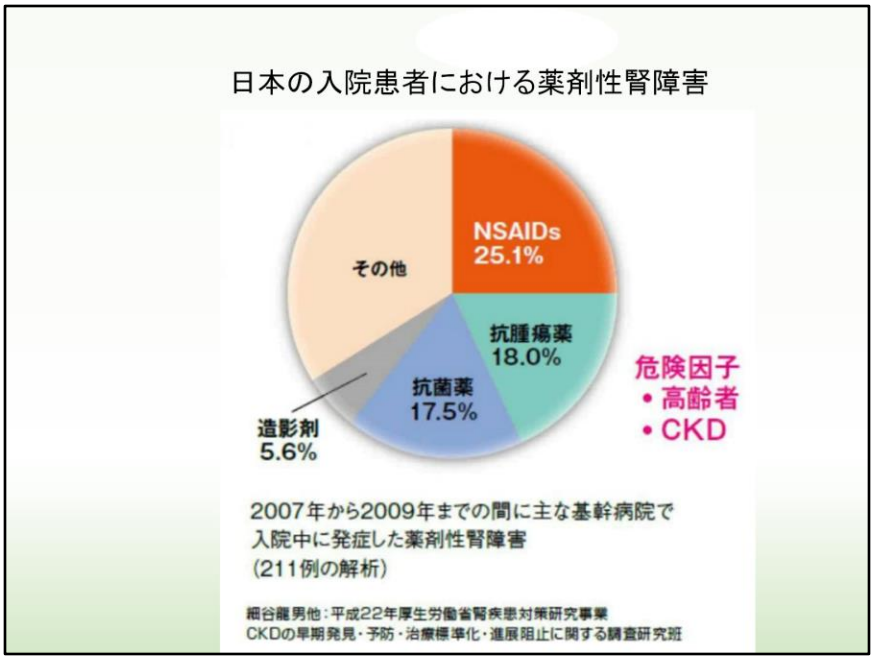


鎮痛薬は、関節リウマチの治療薬ではありません。日常生活に影響するほどの疼痛がある場合に使用します。
昔は、非ステロイド性抗炎症薬が使われていましたが、腎機能障害や胃腸障害のある患者には使用ができないため、アセトアミノフェンや鎮痛補助薬、オピオイドが使用されることが多くなりました。オピオイドは医療用麻薬で覚せい剤とは違い習慣性の低い特徴があります。

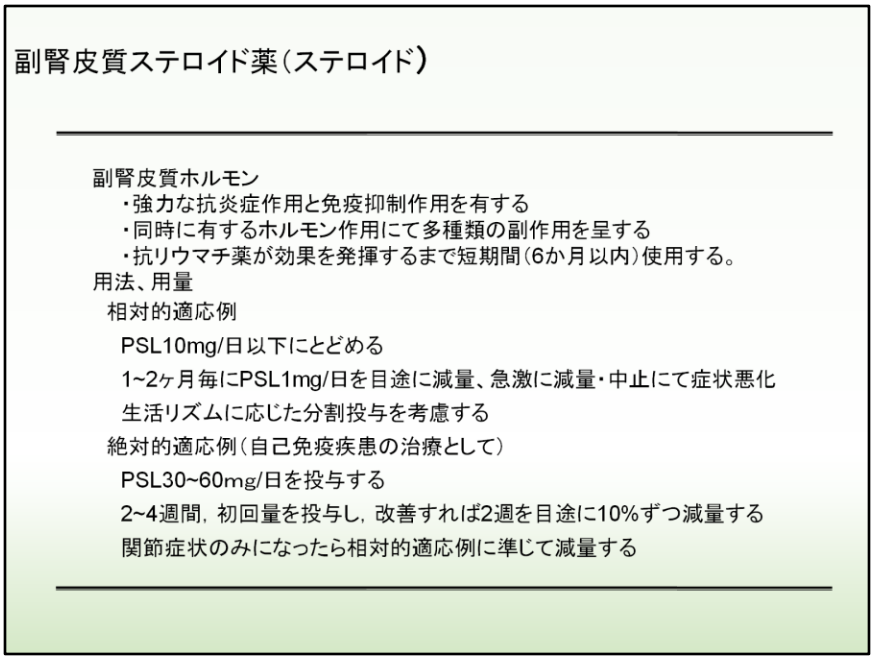


非ステロイド系抗炎症薬による消化性潰瘍の疫学調査

1989年に日本リウマチ財団では，非ステロイド系抗炎症薬（NSAIDs）を服用している患者さんを対象に胃内視鏡による消化性潰瘍の疫学調査を実施しました．結果は62.2%になんらかの異常を認め，15.5%の方に胃潰瘍が発見されました．NSAIDsを服用している患者さんの20人に3人が胃潰瘍を併発しており，その内，約半数が無症状でした．



このスライドは、薬剤性腎障害で入院した患者の原因別統計です。
非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）によるものが25%も占めています。



副腎皮質ホルモン薬（ステロイド薬）

副腎皮質ステロイド薬，略して，ステロイドと呼ばれています．副腎皮質から作られるホルモンで身体に対する様々なストレスに対処しており，生きていくうえで大変，重要な働きをするホルモンです．このホルモンのうち，糖質コルチコイドという成分は強力な抗炎症作用と大量使用にて免疫抑制作用を有します。これを化学合成したものをステロイド薬と呼んでいます．関節リウマチだけでなく，喘息やアレルギー疾患，膠原病，自己免疫疾患など幅広く使用されています。

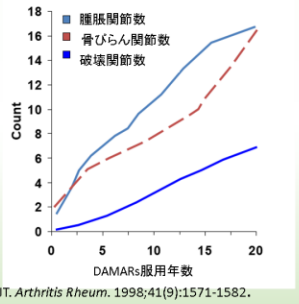
ステロイド薬の副作用

ステロイドを大量，あるいは長期に投与しますと，様々な副腎皮質ホルモン作用による副作用が出現します．しかし，薬剤性のアレルギーやアナフィラキシーはほとんどおこりません．また，造血器障害，肝障害，呼吸器障害，腎障害などがこないので，このような臓器障害のある方にも使用が可能です．また，短期的にはほとんど副作用が出現しないのもステロイド薬の特徴です．投与が必要な場合は，副作用の出現を恐れるあまり，投与機会を逸しないようにしましょう．しかし，長期間の服薬にて，易感染，糖尿病，骨粗鬆症などの重篤な副作用が出現します。また，副腎機能の低下を引き起こし，減量中止が困難になります。症状が安定すれば漫然と投与を継続することなく減量するように心がけましょう．

疾患修飾性抗リウマチ薬
Disease Modifying Anti– Rheumatic Drugs：DMARDs

- 遅効性である。
- 非特異的抗炎症作用はほとんどない。
- 免疫異常を是正する。
- 寛解は稀だが関節破壊の進行を遅らせる可能性がある。
- 副作用は少なくない。

DMARDsの種類
注射金剤（シオゾール®）
ブシラミン（リマチル®）
サラゾスルファピリジン（アザルフィジンEN®）
ミゾリビン（ブレディニン®）
メトトレキサート（リウマトレックス®）
タクロリムス（プログラフ®）
イグラチモド（ケアラム®）
など



Wolfe F and Sharp JT. *Arthritis Rheum*. 1998;41(9):1571-1582.

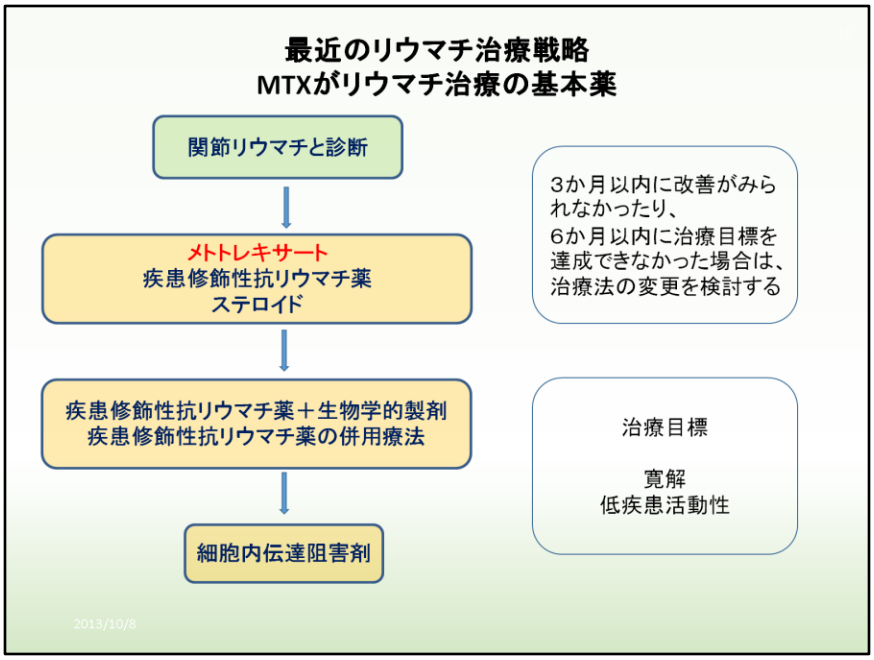
疾患修飾性抗リウマチ薬は1970～2000年に盛んに使用されてきました。その頃の関節リウマチ治療薬の主流でした。
しかし、生物学的製剤に比べて効果が弱く、DMARDsで治療しても関節破壊の進行を遅らせる程度で、現在では、メトトレキサート、タクロリムスがRA治療の第一選択薬となり、これらが不十分の場合、生物学的製剤やJAK阻害剤と併用して使用されることが多くなりました。
また、生物学的製剤やJAK阻害剤が使用困難な場合は、DMARDsの併用療法がおこなわれます。

リウマチ治療の基本薬、メトトレキサート（MTX）

メトトレキサート（MTX)製品一覧

	商品名	販売会社
先発薬	リウマトレックス	（ファイザー製薬）
後発薬	メトトレキサートカプセル2mg「トーワ」	（東和薬品）
	メトトレキサートカプセル2mg「サンド」	（サンド）
	メトレート錠2mg	（参天製薬）
	メトトレキサート錠2mg「タナベ」	（田辺三菱製薬）
	メトトレキサートカプセル2mg「サワイ」	（沢井製薬）
	トレキサメットカプセル2mg	（シオノケミカル）

メトトレキサートは1999年にリウマトレックスがファーザー製薬より発売され、その後、特許期間が終了後、スライドの各社より後発品が販売されています。
後発医薬品（ジェネリック医薬品）はこれまで有効性や安全性が実証されてきた新薬と同等と認められた低価格な薬です。

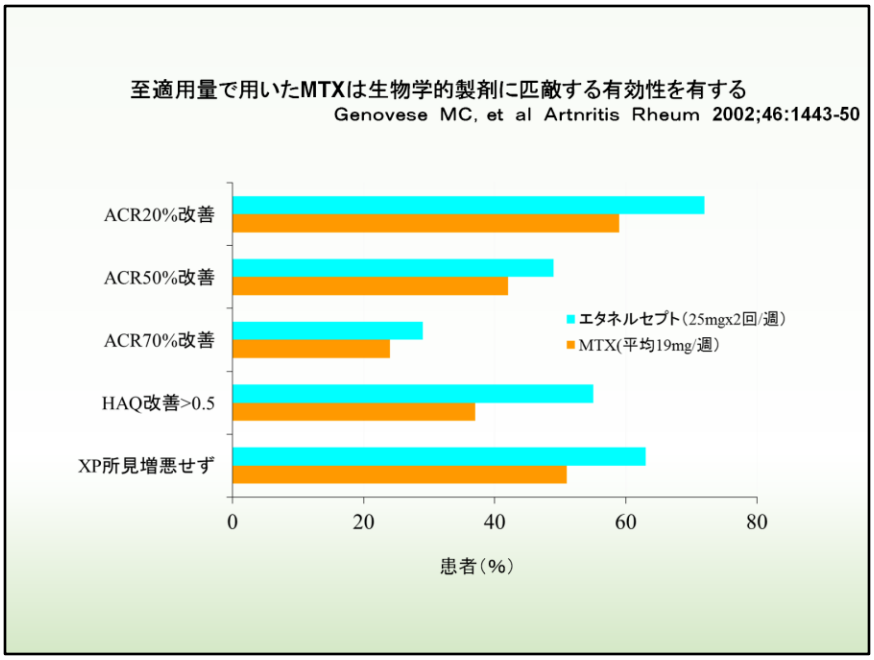


世界的に認められているリウマチの治療戦略は、関節リウマチと診断でき、炎症反応が高度であったり、リウマトイド因子や抗CCP抗体が高値、早期から関節破壊が出現しているなど、予後不良因子がある患者には、早急にメトトレキサート（MTX)をはじめとする疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）を投与します。関節症状が強い場合には短期間の少量ステロイドを併用することもあります。

この治療でも3か月以内に改善がみられなかったり、治療目標を達成できなかった場合は、生物学的製剤を追加併用するかDMARDを複数薬剤を併用治療を行います。それでも寛解あるいは低疾患活動性に至らない場合には、新しく使用可能になった細胞内伝達阻害剤（JAK阻害剤）が使用されます。

治療目標は、早期の関節リウマチ患者では寛解、進行した関節リウマチ患者では低疾患活動性とします。

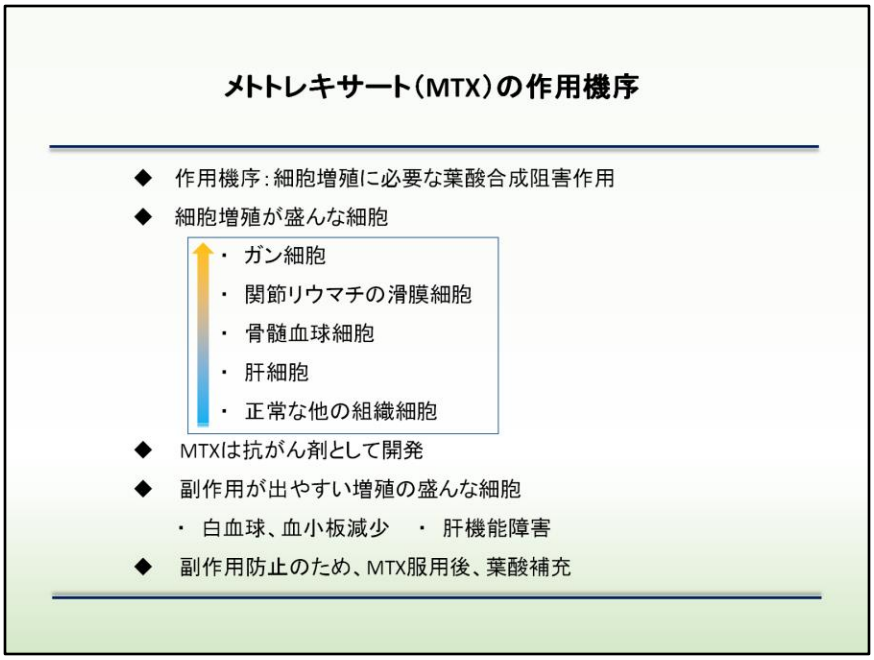
メトトレキサートは関節リウマチ治療において最初に使用する薬剤であり、他の抗リウマチ薬と併用して利用されるリウマチ治療の基本薬（アンカー・ドラッグ）です。



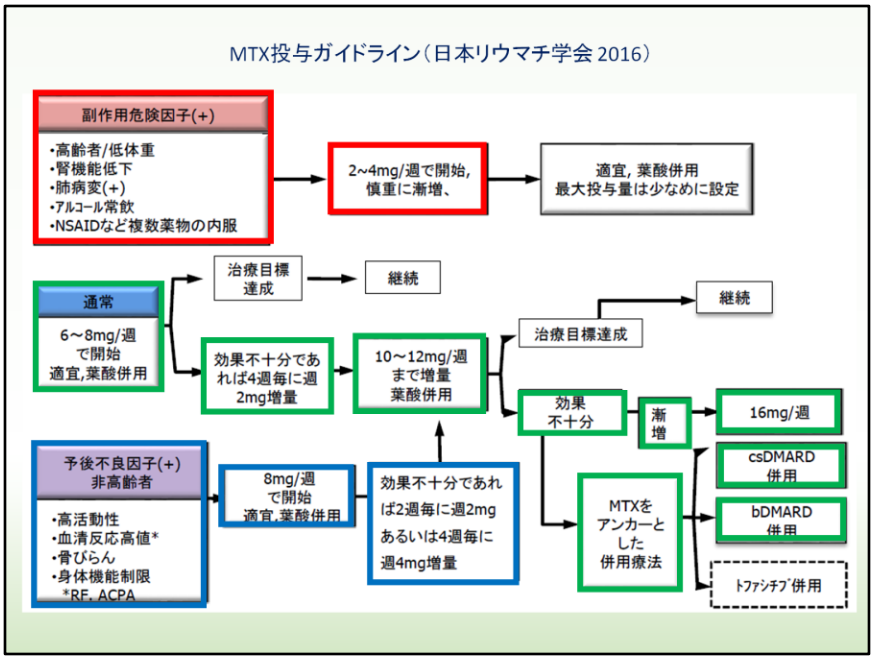
至適用量で用いたMTXは生物学的製剤に匹敵する有効性を有する

現在、日本ではメトトレキサート(リウマトレックス,MTX)は8mg/週と低用量に設定されていますが、MTXを8mg/週以上使用すると生物学的製剤、例えば、エンブレルの単剤投与と同程度の有効性を発揮します。

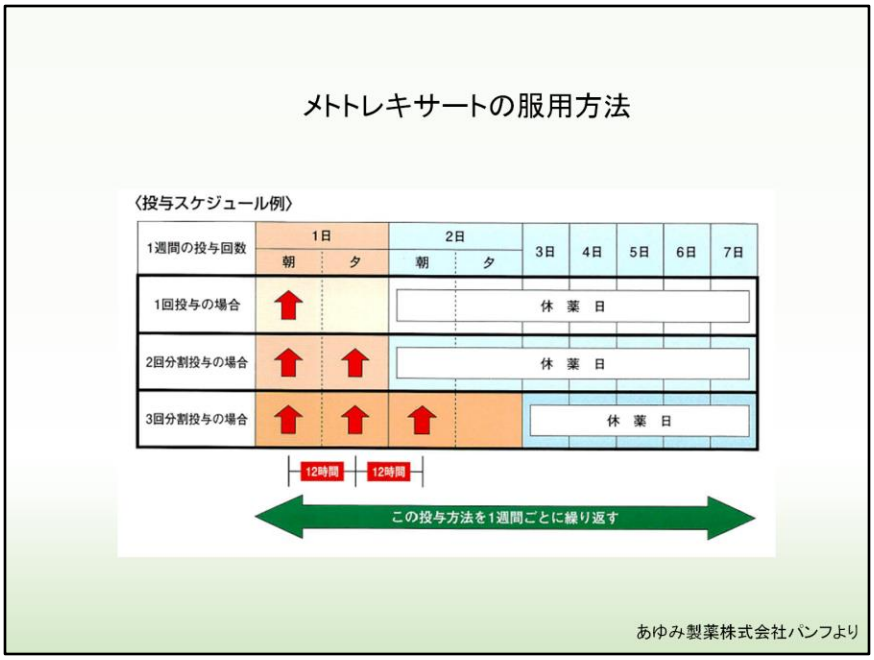
ACR20%,50%,70%改善は臨床症状がそれぞれの割合で改善する患者さんの割合を示しています。HAQ改善とは日常生活動作の改善を示しています。



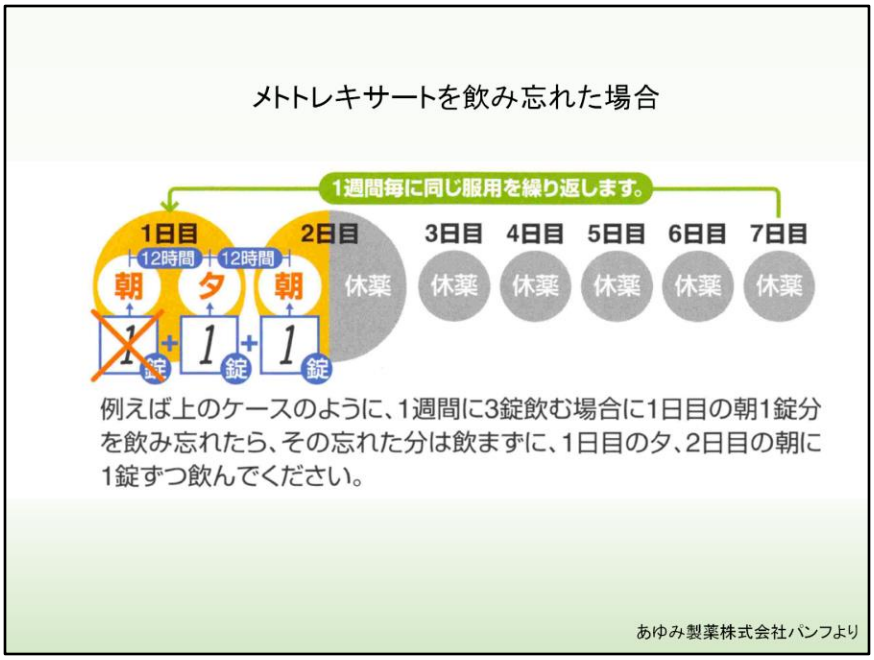
メトトレキサート(MTX)の作用機序
MTXは細胞増殖に必要な葉酸の合成を阻害する作用を持っています。関節リウマチは滑膜細胞が病的に増殖し、関節炎を起こしています。MTXは滑膜細胞の増殖を抑制する働きがありますが、効きすぎると細胞増殖の盛んな骨髄細胞や肝細胞の増殖を阻害して副作用が出現します。



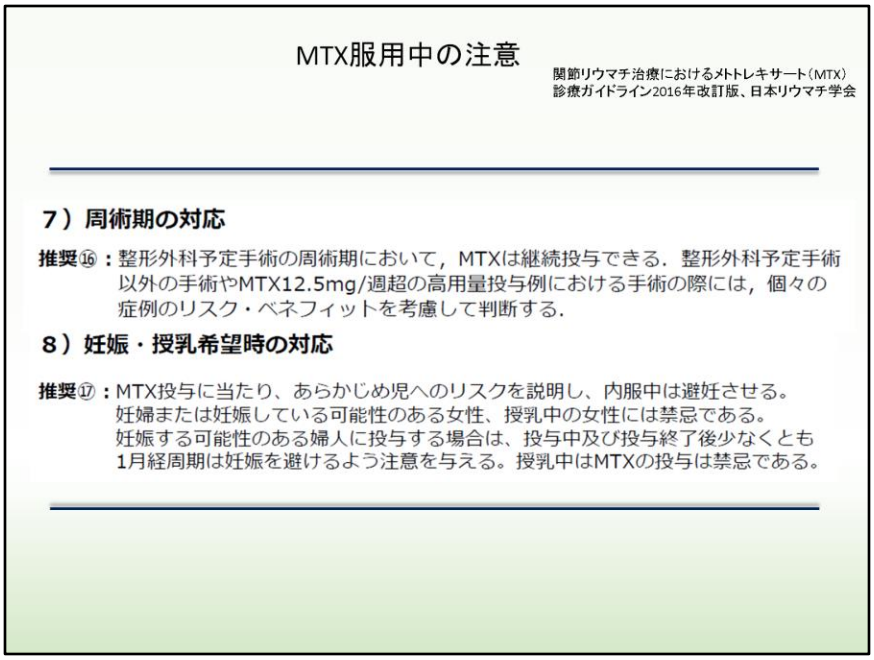
日本リウマチ学会が2016年に発表したメトトレキサート（MTX)投与ガイドラインでは、通常は6～8mg/週で開始し4週毎に週2mg増量する。10～12mg/週まで増量しても目標達成しない場合は生物学的製剤（bDMARD)を併用するか疾患修飾性抗リウマチ薬（csDMARD)を併用、あるいはMTX16mg/週まで増量します。
予後不良因子がある患者では8mg/週より開始しできるだけ早く10~12mg/週まで増量します。
副作用危険因子がある患者では2~4mg/週で開始し慎重に増量します。



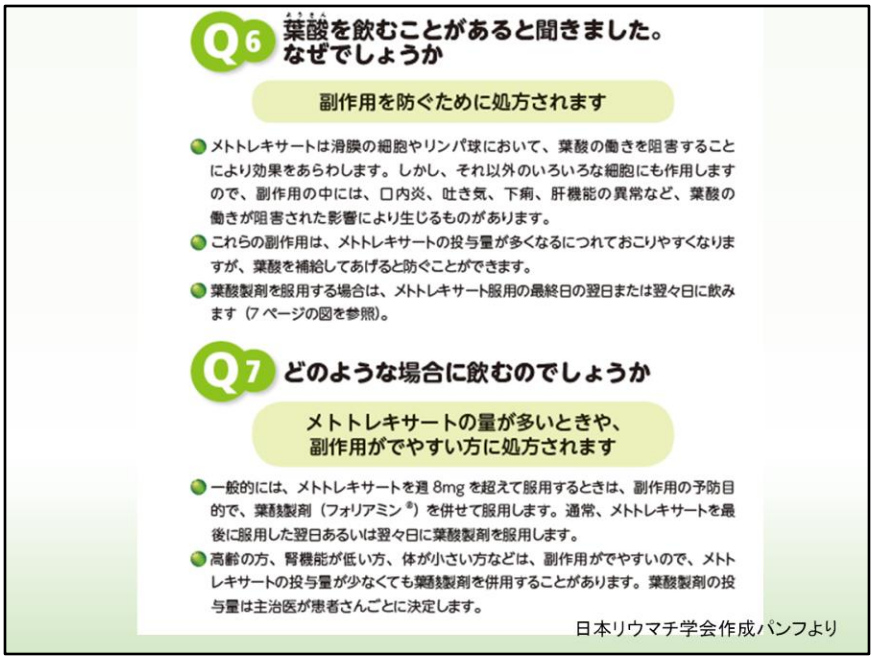
MTXの服用方法
この薬は、1週間の内決められた日に決められた量を服用してください。
基本的には週3回、12時間毎に服用します。その後、24時間から48時間後に副作用防止のため葉酸を服用します。



MTXを飲み忘れた場合
飲み忘れた分は飲まずに飛ばして、次の決められた時間に決められた量を服用してください。



メトトレキサート（MTX)は免疫抑制剤であるため、手術時の創治癒の遷延や易感染が、妊娠・授乳への影響が問題になります。



Q6 葉酸を飲むことがあると聞きました。なぜでしょうか

副作用を防ぐために処方されます

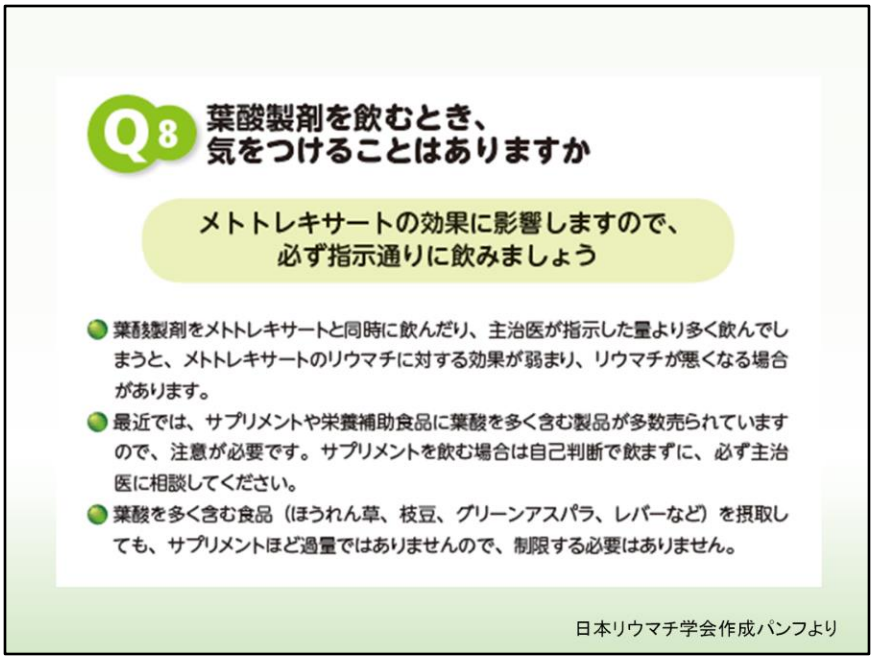
- メトトレキサートは滑膜の細胞やリンパ球において、葉酸の働きを阻害することにより効果をあらわします。しかし、それ以外のいろいろな細胞にも作用しますので、副作用の中には、口内炎、吐き気、下痢、肝機能の異常など、葉酸の働きが阻害された影響により生じるものがあります。
- これらの副作用は、メトトレキサートの投与量が多くなるにつれておこりやすくなりますが、葉酸を補給してあげると防ぐことができます。
- 葉酸製剤を服用する場合は、メトトレキサート服用の最終日の翌日または翌々日に飲みます（7 ページの図を参照）。

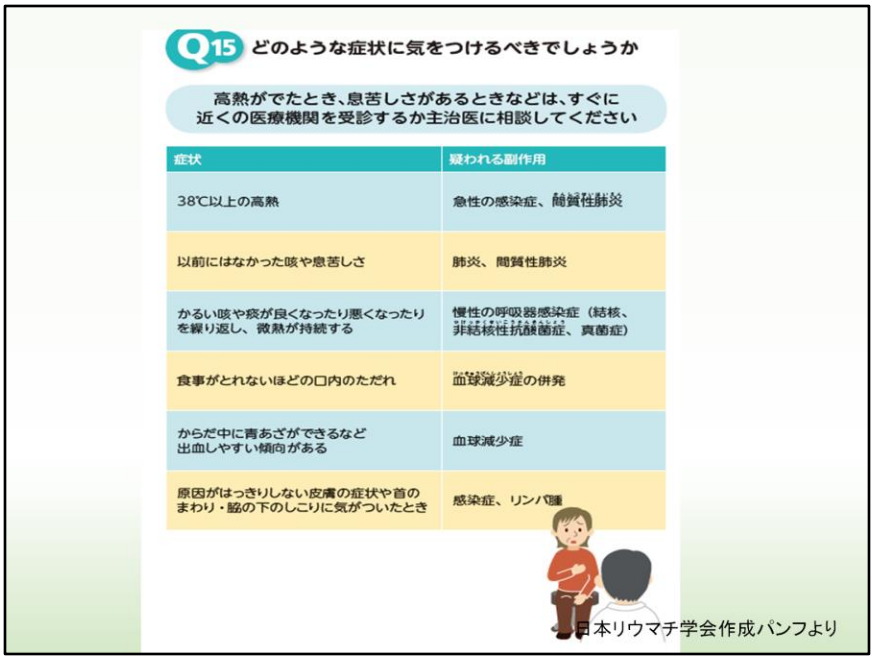
Q7 どのような場合に飲むのでしょうか

メトトレキサートの量が多いときや、副作用がでやすい方に処方されます

- 一般的には、メトトレキサートを週 8mg を超えて服用するときは、副作用の予防目的で、葉酸製剤（フォリアミン®）を併せて服用します。通常、メトトレキサートを最後に服用した翌日あるいは翌々日に葉酸製剤を服用します。
- 高齢の方、腎機能が低い方、体が小さい方などは、副作用がでやすいので、メトトレキサートの投与量が少なくても葉酸製剤を併用することがあります。葉酸製剤の投与量は主治医が患者さんごとに決定します。

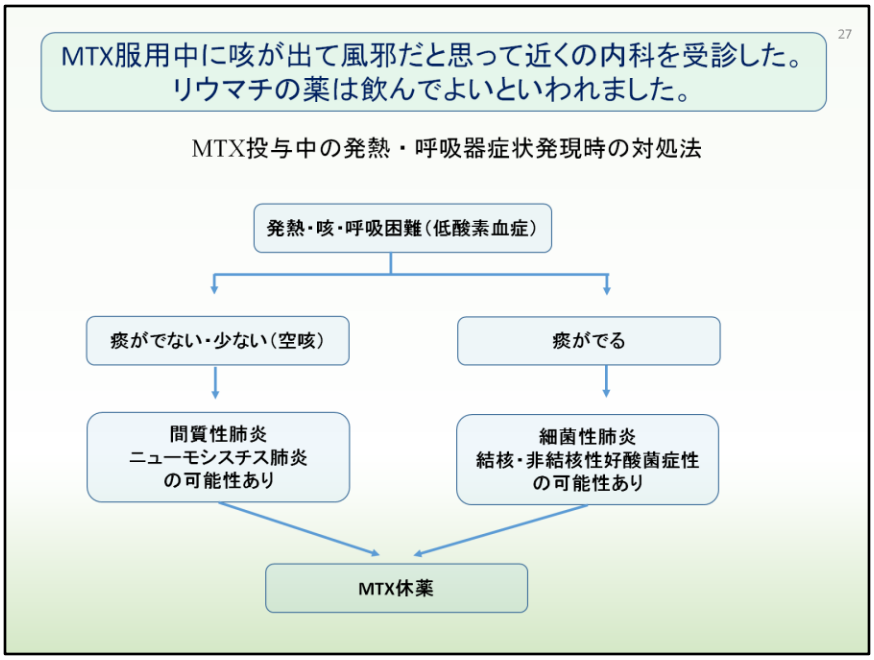
日本リウマチ学会作成パンフより


Q8
葉酸製剤を飲むとき、
気をつけることはありますか
メトトレキサートの効果に影響しますので、
必ず指示通りに飲みましょう
葉酸製剤をメトトレキサートと同時に飲んだり、主治医が指示した量より多く飲んでしまうと、メトトレキサートのリウマチに対する効果が弱まり、リウマチが悪くなる場合があります。
最近では、サプリメントや栄養補助食品に葉酸を多く含む製品が多数売られていますので、注意が必要です。サプリメントを飲む場合は自己判断で飲まずに、必ず主治医に相談してください。
葉酸を多く含む食品（ほうれん草、枝豆、グリーンアスパラ、レバーなど）を摂取しても、サプリメントほど過量ではありませんので、制限する必要はありません。
日本リウマチ学会作成パンフより



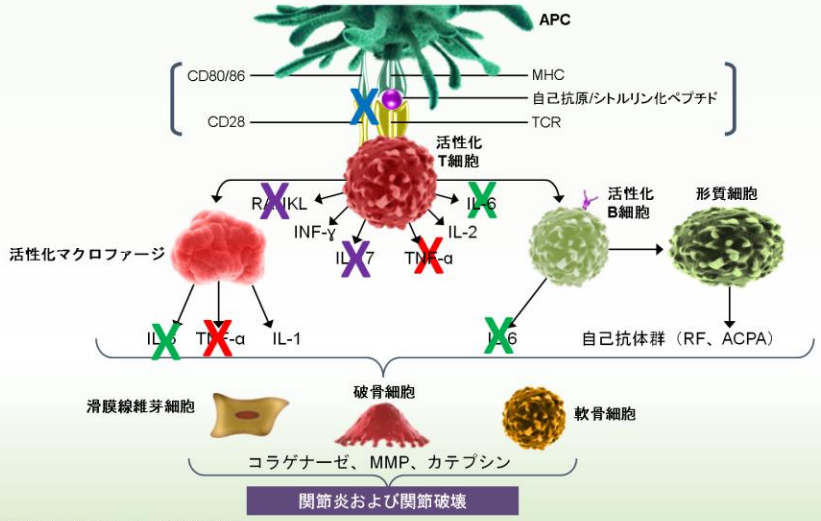
メトトレキサート（MTX）の重篤な副作用として、
①間質性肺炎、②呼吸器感染症、③造血器障害、④リンパ増殖性疾患などがあります。
体調不良が生じ、他の医療機関を受診しようと思ったときは、先ずリウマチ主治医にご相談ください。

「風邪ひきました」・・・・診察室でこのように言われる患者さんがたくさんおられます。
「風邪」とは感冒のことです。咳、鼻水、のどの痛み、痰などは風邪の症状ですが、
・鼻水だけの場合は、アレルギー性鼻炎（花粉症）
・鼻水、咳、痰の場合は、副鼻腔炎（蓄膿症）
・咳、痰、発熱の場合は、肺炎や気管支炎
・咳だけの場合は、気管支喘息
これだけではありません。もっと怖いのは、結核や肺癌、リウマチ治療薬や関節リウマチそのものによる間質性肺炎などもあります。
「風邪」という診断名ではなく、どのような症状が出ているのか医師に報告するようにお願いします。



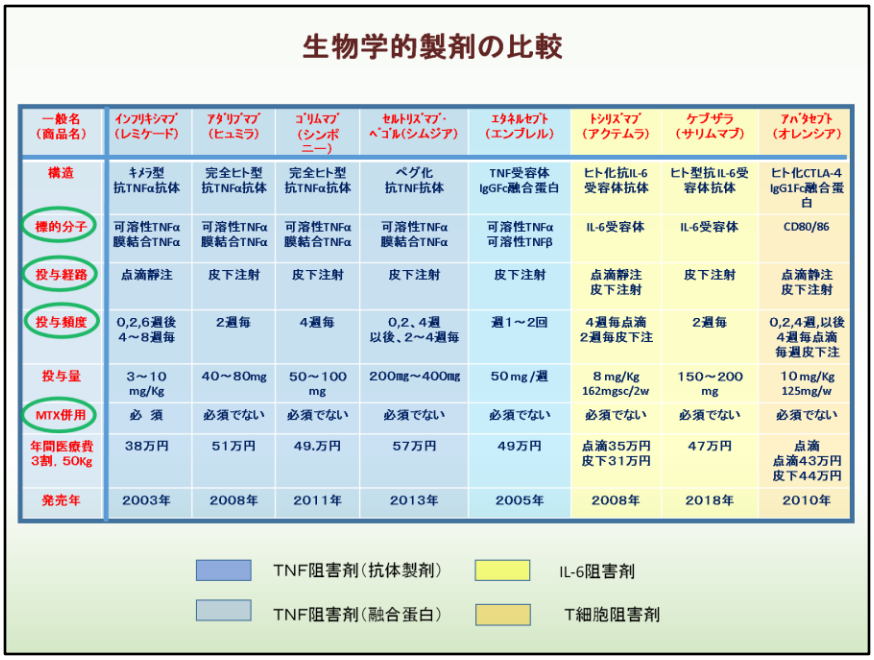
メトトレキサート（MTX）投与中に、発熱、咳、呼吸困難などの症状が出現した場合は、MTXによる副作用や、重篤な感染症に罹患している可能性があります。
できるだけ早くリウマチの主治医に連絡して対応の仕方を聞いてください。主治医と連絡がすぐに取れない場合は、MTXを中止してください。また、かかりつけ医にはMTXを服用していることや症状が重ければ胸のレントゲン検査を依頼しましょう。

関節リウマチ（RA）の病態と自己抗体産生



MMP = 細胞外マトリックス分解酵素

Choy EH, Panayi GS. : N Engl J Med. 344(12): 907-916, 2001
Choy E. Rheumatology (Oxford). 51(Suppl 5): v3-11, 2012

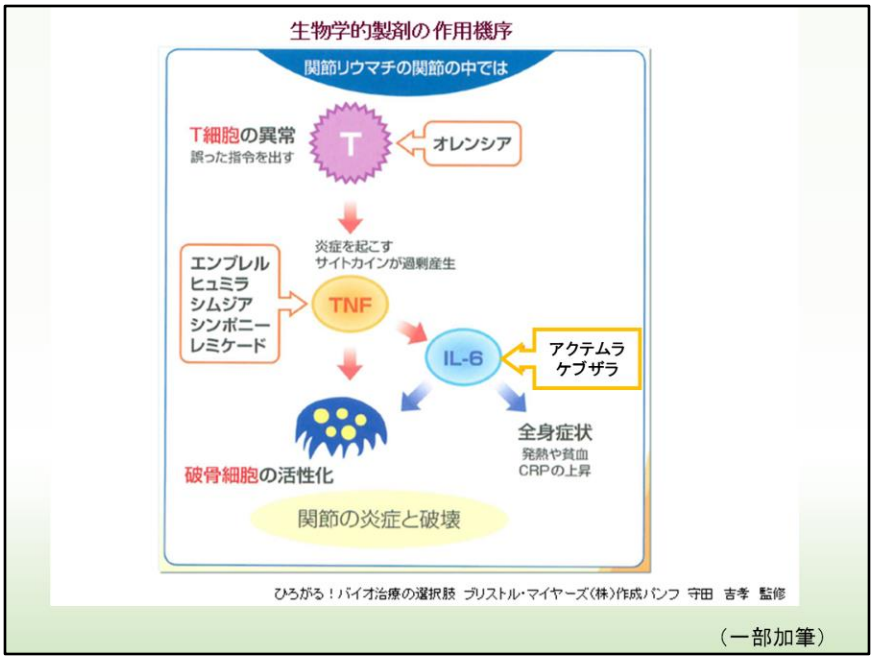


生物学的製剤の比較

生物学的製剤は現在、8剤とインフリキシマブのバイオシミラーの1剤が使用可能です。

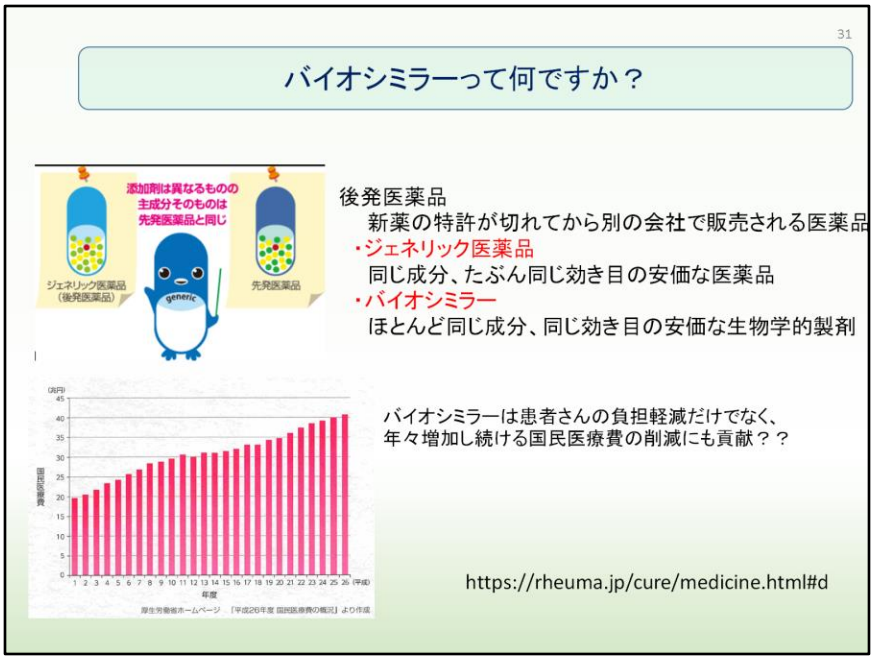
生物学的製剤は大きく分けてTNF阻害剤（抗体製剤と、融合蛋白製剤）、IL-6阻害剤、T細胞阻害剤に分類されます。

それぞれ8剤とも関節リウマチに著効しますが，阻害するサイトカインの種類，投与経路，投与間隔，メトトレキサート（MTX)との併用の有無などに違いがあります。有効性，有害事象においては同等と考えられます。1剤無効例に対して他の生物学的製剤にスイッチしても多くの症例で有効であることが示されています。いずれも高価な薬剤には違いありませんが，生物学的製剤の選択肢が広がったのは間違いありません。



生物学的製剤の作用機序

関節リウマチの原因は不明ですが、関節リウマチの関節の中では、リンパ球の一つであるT細胞の異常により、関節内で炎症を起こすサイトカインという物質（TNFやIL-6）が過剰産生されています。これら炎症性サイトカインは発熱や貧血などの全身症状と関節の炎症と破壊をもたらします。生物学的製剤は、これら関節リウマチの悪化をおこす因子を抑制します。アバタセプト（オレンシア®）はT細胞を、エタネルセプト（エンブレル®）、アダリムマブ（ヒュミラ®）、セルトリズマブ・ペゴル（シムジア®）、ゴリムマブ（シンポニー®）、インフリキシマブ（レミケード®）はTNFを、トシリズマブ（アクテムラ®）、シルクマブ（ケブザラ□）はIL-6の働きを阻害することによって、関節リウマチの病状を抑えます。

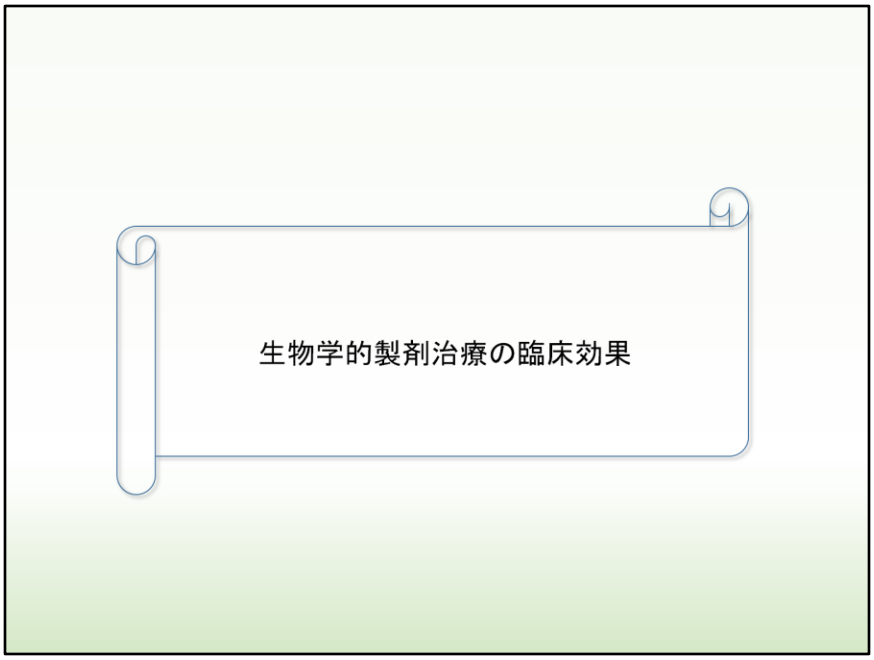


ある医薬品が開発・上市された後は、特許期間が満了すれば別の製造業者による類似医薬品の製造・販売が可能となります。化学合成される先行品と同一の低分子化合物は「ジェネリック（後発）医薬品」と呼ばれます。一方、バイオテクノロジーを応用して作成された先行品と同等/同質の品質、安全性、有効性を有する医薬品を「バイオシミラー（バイオ後続品）と呼ばれます。有効性、安全性、先行品からの切り替えも懸念がないことが証明されています。バイオシミラーの薬価は先行品の70%程度であり、高額な医療費抑制が期待されています。

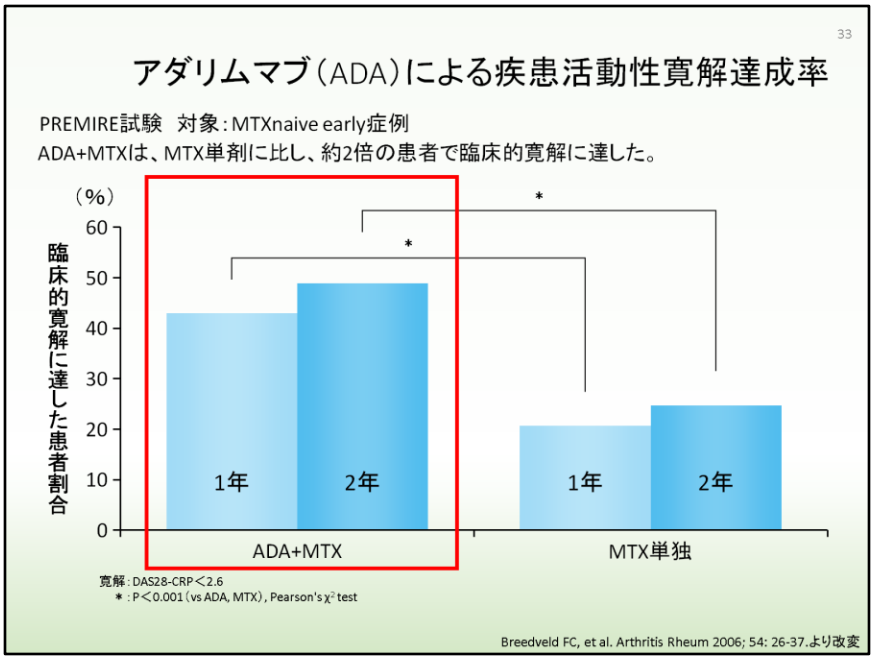
ジェネリック医薬品は同じ成分が含まれているのでたぶん効果は同じだろうと考え臨床試験は省かれています。一方、バイオシミラーは化学構造が先発品と少し異なっているため臨床試験が行われており効果が同じであることが証明されています。

今後、インフリキシマブ（レミケード®）、エタネルセプト(エンブレル®)、アダリムマブ（ヒュミラ®）、そして次々とバイオシミラーが上市されてくるものと思われます。

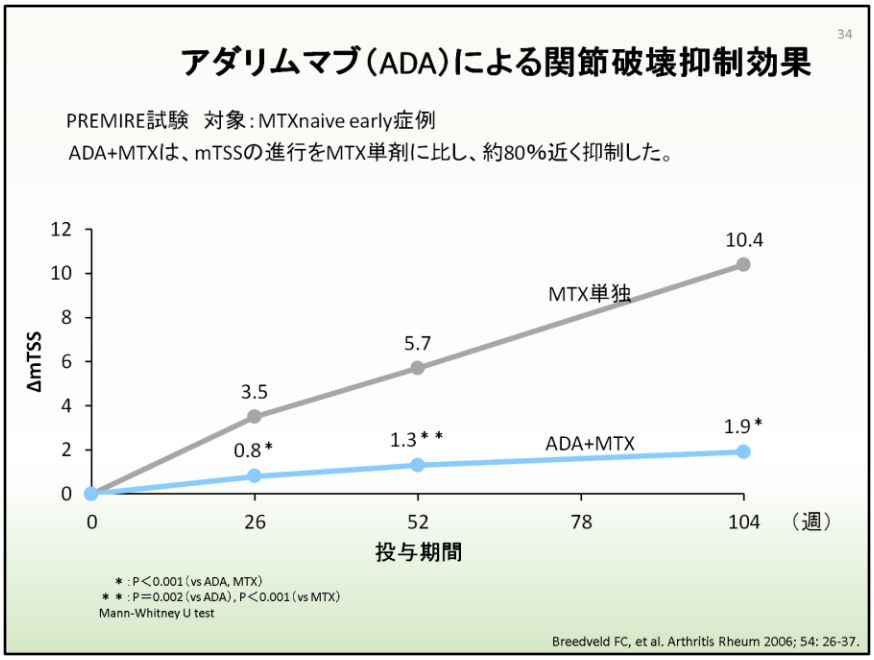
バイオシミラーは患者さんの負担軽減だけでなく、年々増加し続ける国民医療費の削減にも貢献することになります。



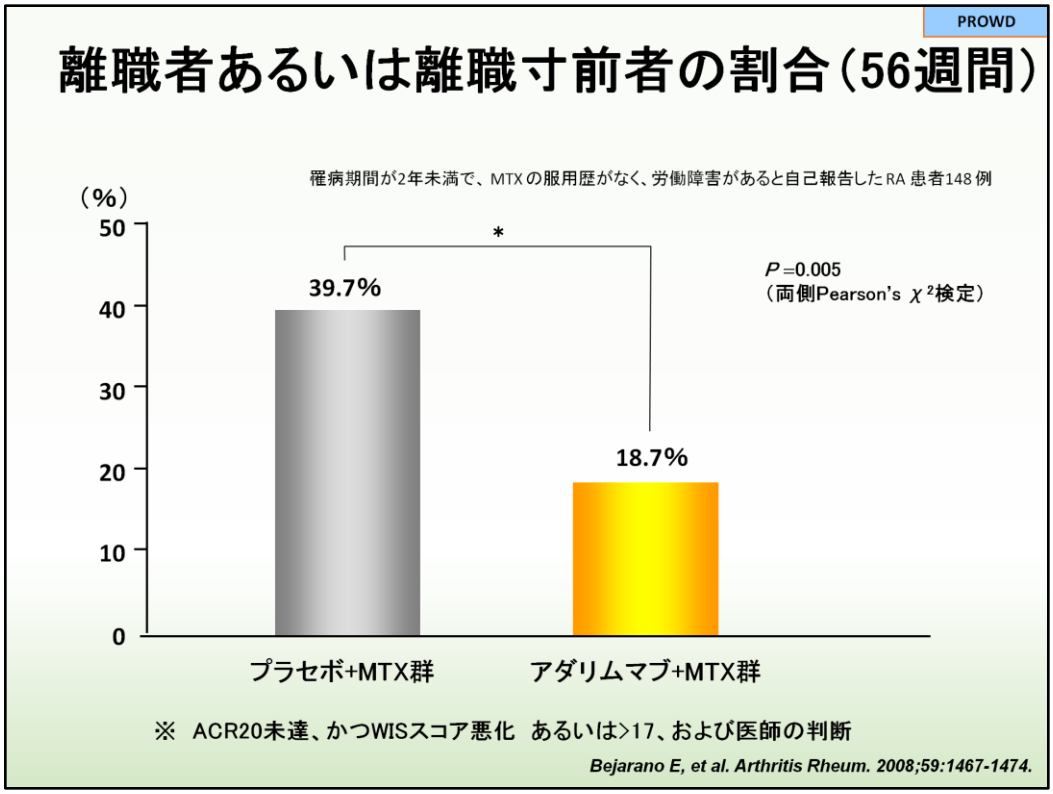
それでは、生物学的製剤治療の効果をみてみましょう。
8剤ある生物学的製剤の臨床効果はいずれも同じような効果を示しますのでアダリムマブ（ヒュミラ®）でみてみましょう。



この試験は、メトトレキサート（MTX)を使用したことのないMTX naïveの早期RA患者にアダリムマブをMTXと併用した臨床効果結果です。
MTX単独例に比べてアダリムマブ併用群では有意に臨床的寛解（治った状態）に達した患者が多く1～2年で約半数の方が寛解に達しています。
従来の疾患修飾性抗リウマチ薬の中でも強力なMTXでは20%ぐらいであったのに比べると素晴らしい臨床効果です。



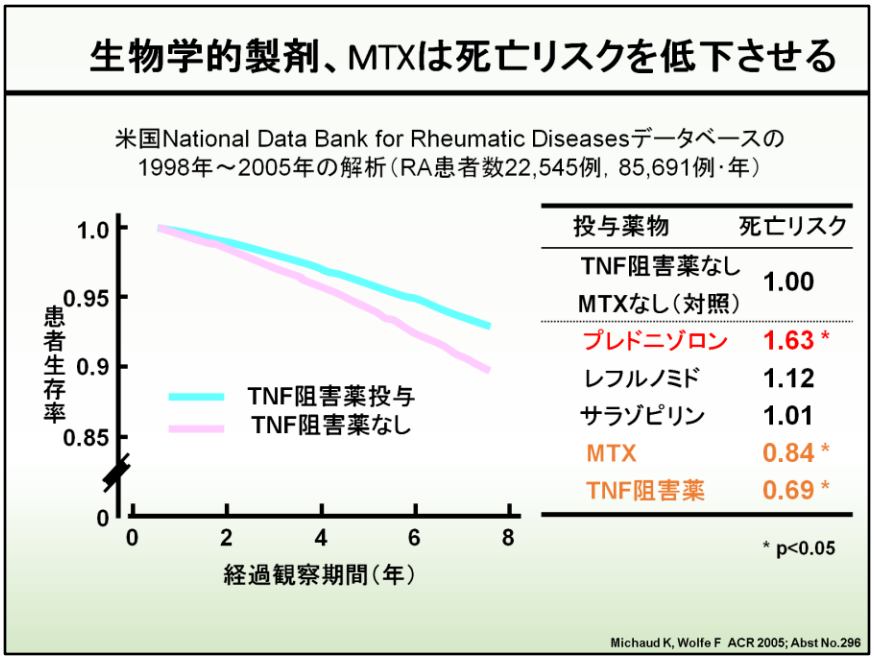
前のページと同じ試験で関節破壊の抑制効果をみてみますと、104週（2年）でMTX単独群では右肩上がりに関節破壊が進行し続けていますが、アダリムマブ群では肝s手う破壊の進行が抑制されているのがわかります。



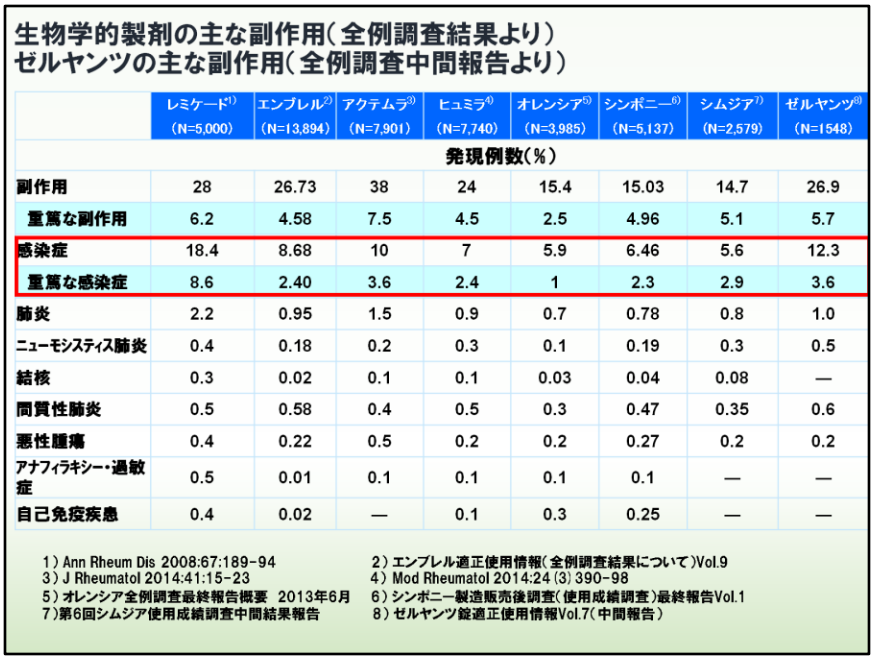
離職者あるいは離職寸前者の割合

早期RA患者における就労障害と離職に関する研究で、生物学的製剤であるアダリムマブを早期から使用すると、関節リウマチのために職を失う患者さんを生み出す確率が低下するのが理解できると思います。これは、他の生物学的製剤でも同様の結果が得られると考えられます。

関節リウマチ患者さんは10年で約半数の患者さんが職を失うというデータもあり、高額な生物学的製剤治療ではありますが、失職の事態を防げることができると考えると、結果的には経済的にも有用な治療法と言えます。



米国での報告ですが、TNF阻害剤やメトトレキサート（MTX)を使用していない関節リウマチ患者の死亡リスクを1とした場合、ステロイド（プレドニゾロン）で加療されていた患者の死亡リスクは上昇しますが、MTX、特にTNF阻害剤で加療されていた患者の死亡リスクは低下しています。ステロイドを服用している患者は、もともと、全身状態が悪かったという背景因子もあるかと思いますが、MTXや生物学的製剤による積極的な治療が関節リウマチ患者の生命予後を改善させるという調査報告です。

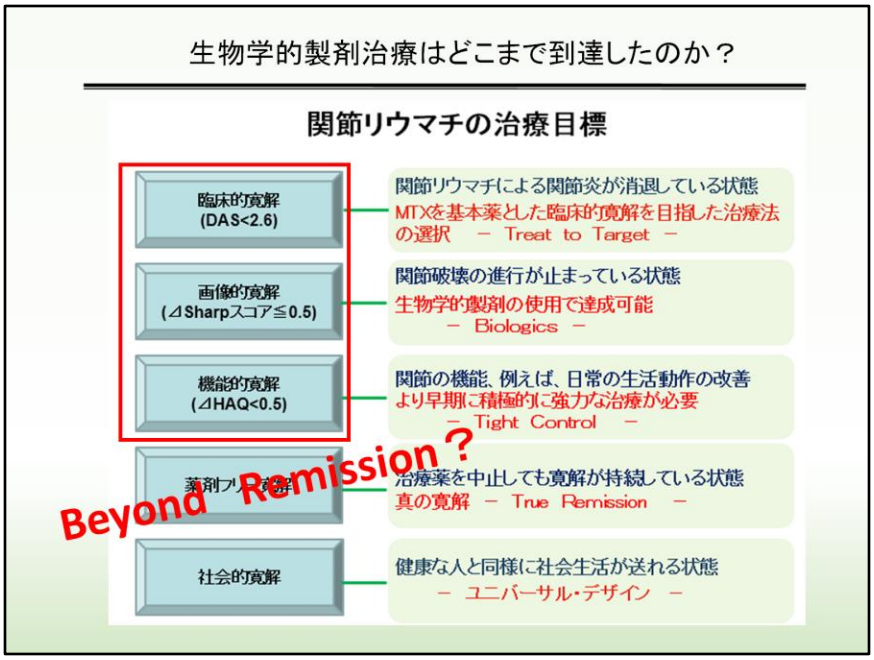


生物学的製剤の主な副作用（全例調査結果より）
ゼルヤンツの主な副作用（全例調査中間報告より）

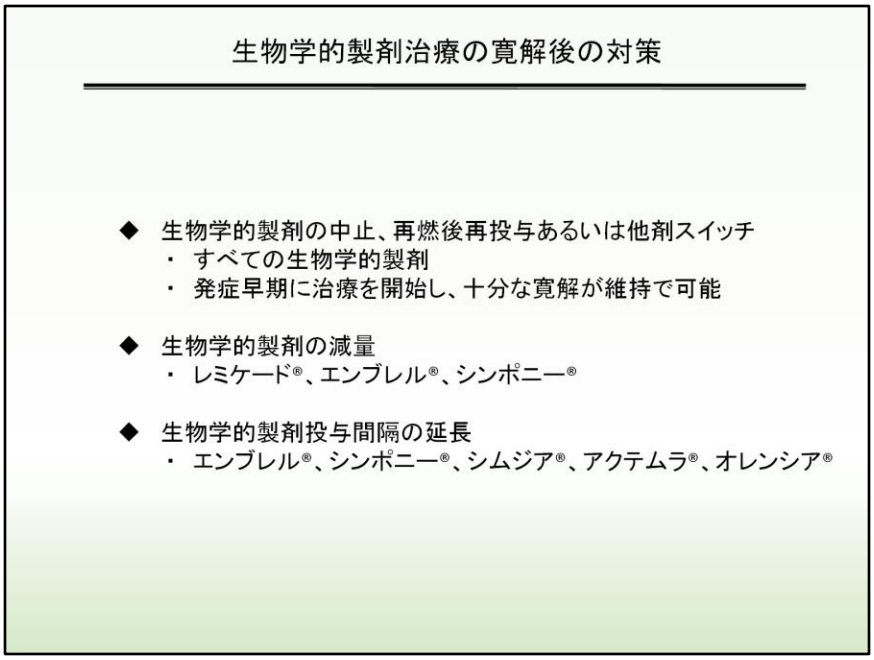
	レミケード[1]（N=5,000）	エンブレル[2]（N=13,894）	アクテムラ[3]（N=7,901）	ヒュミラ[4]（N=7,740）	オレンシア[5]（N=3,985）	シンポニー[6]（N=5,137）	シムジア[7]（N=2,579）	ゼルヤンツ[8]（N=1548）
	発現例数（%）							
副作用	28	26.73	38	24	15.4	15.03	14.7	26.9
重篤な副作用	6.2	4.58	7.5	4.5	2.5	4.96	5.1	5.7
感染症	18.4	8.68	10	7	5.9	6.46	5.6	12.3
重篤な感染症	8.6	2.40	3.6	2.4	1	2.3	2.9	3.6
肺炎	2.2	0.95	1.5	0.9	0.7	0.78	0.8	1.0
ニューモシスティス肺炎	0.4	0.18	0.2	0.3	0.1	0.19	0.3	0.5
結核	0.3	0.02	0.1	0.1	0.03	0.04	0.08	—
間質性肺炎	0.5	0.58	0.4	0.5	0.3	0.47	0.35	0.6
悪性腫瘍	0.4	0.22	0.5	0.2	0.2	0.27	0.2	0.2
アナフィラキシー・過敏症	0.5	0.01	0.1	0.1	0.1	0.1	—	—
自己免疫疾患	0.4	0.02	—	0.1	0.3	0.25	—	—

1）Ann Rheum Dis 2008;67:189-94
2）エンブレル適正使用情報（全例調査結果について）Vol.9
3）J Rheumatol 2014;41:15-23
4）Mod Rheumatol 2014;24（3）390-98
5）オレンシア全例調査最終報告概要　2013年6月
6）シンポニー製造販売後調査（使用成績調査）最終報告Vol.1
7）第6回シムジア使用成績調査中間結果報告
8）ゼルヤンツ錠適正使用情報Vol.7（中間報告）

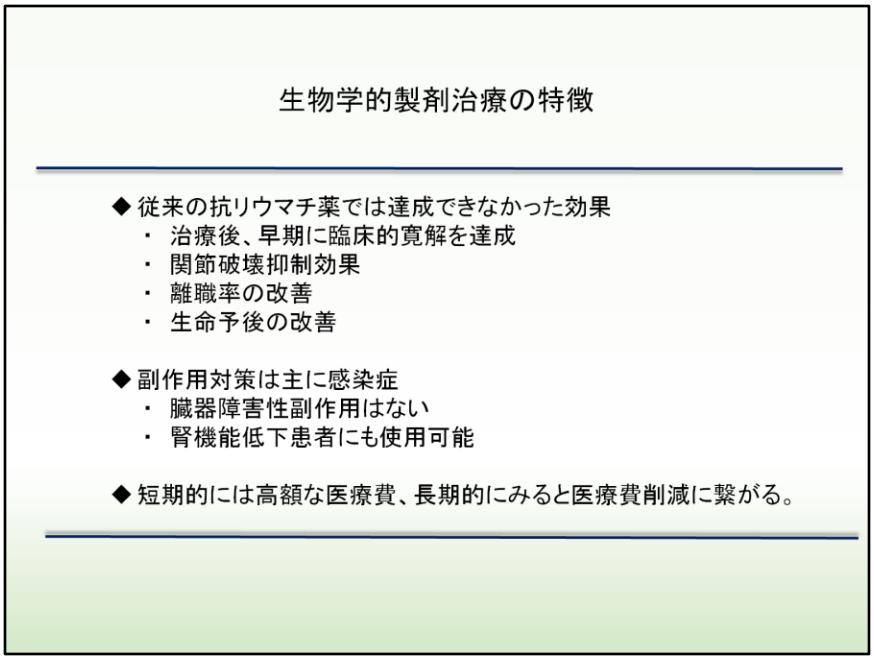
生物学的製剤の有効性はご理解できたと思いますが、このような強い効果を発揮する薬剤は副作用も多く出るのではないかと心配されるでしょう。
このスライドは、生物学的製剤やJAK阻害剤であるゼルヤンツが日本で発売された際に実施した全例調査の結果から副作用を検討したものです。
副作用の種類はほとんどが感染症であることがわかります。合成の化学薬剤である疾患修飾性抗リウマチ薬や非ステロイド性抗炎症薬でみられる血液障害、肝機能障害、腎機能障害などの重篤な副作用が少ないことがみられます。
本来、体内にある抗体製剤である生物学的製剤ではこのような臓器障害はほとんど認めません。
つまり感染症に中止して使用すればよいということになり、合併症などによる多臓器障害をもつ高齢者にも使用しやす薬剤といえます。



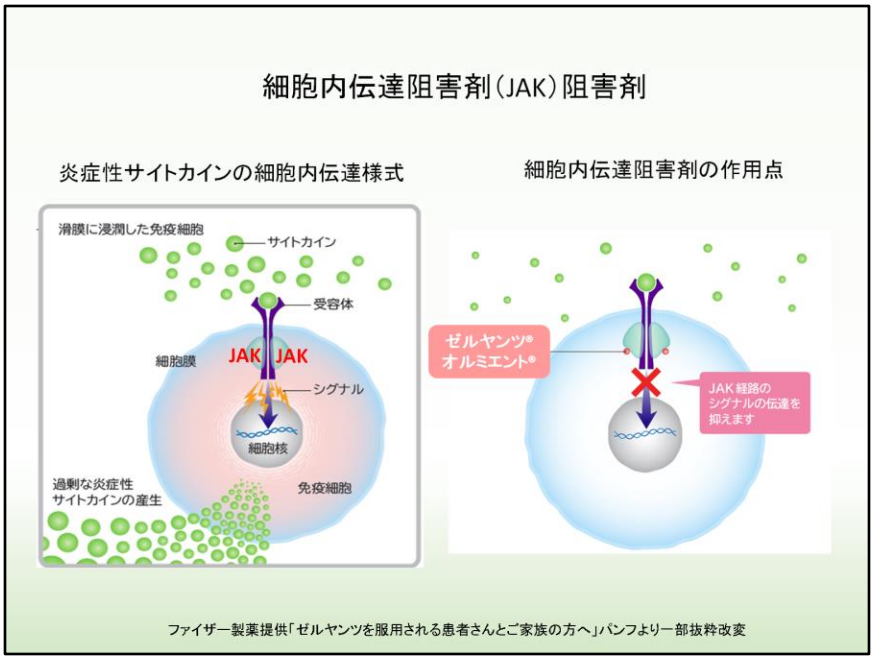
関節リウマチに生物学的製剤が導入されて、従来では達成できなかった臨床的寛解、画像駅寛解、機能的寛解が実現できるようになりました。
今後の課題（Beyond Remission）は生物学的製剤治療を中止できるか？ということです。



生物学的製剤投与にて寛解を達成した後、いつまで生物学的製剤を使用するのか？患者さんからよく質問されます。
発症早期から生物学的製剤などで十分に深い寛解を達成している患者さんほど生物学的製剤の中止が可能にあるようです。中止後再燃した場合でも再投与あるいは他の生物学的製剤に切り替えても再度、寛解を得ることができます。
また、生物学的製剤の種類によっては投与量の減量、投与間隔の延長も可能です。



生物学的製剤の特徴としては、従来の抗リウマチ薬にない治療効果があげられます。これまでの治療では多くの患者が四肢の機能障害を防ぐことはできずに、障害を持ちながら日常生活を維持することがやっとでした。しかし、生物学的製剤治療のお蔭で多くの患者さんが健康な方と同様の生活を送ることが可能になりました。
また、副作用に関しても化学的に合成された薬剤でないため臓器障害を起こすような副作用は少なく、免疫低下作用による感染症リスクの増加のみです。つまり副作用対策が簡単になりました。生物学的製剤の薬剤費は高いですが、上記のような効果が得られるため結果的には医療費削減になります。

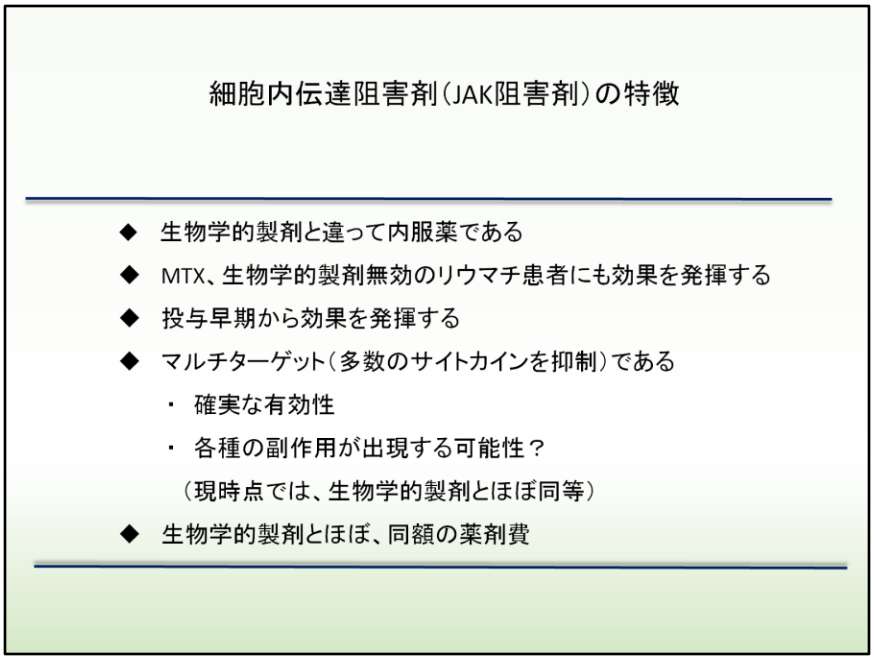


左図：炎症性サイトカインは免疫細胞の表面にある受容体に付着し、細胞内にあるJAK（ヤヌスキナーゼ）を活性化し情報を核内に伝達します。その結果、過剰な炎症性サイトカインが産生され関節炎の悪化が生じます。
右図：JAK阻害剤であるトファシチニブ（ゼルヤンツ®）やバリシチニブ（オルミエント®）はJAKのATP結合部位に結合することによりJAK経路の情報伝達を抑制します。

細胞内伝達阻害剤（JAK阻害剤）

一般名	商品名	主なJAK阻害	用法	主な代謝経路
トファシチニブ	ゼルヤンツ	JAK1,JAK2,JAK3	5mgを1日2回	肝臓
バリシチニブ	オルミエント	JAK1,JAK2	4mgを1日1回	腎臓

トファシチニブ（TOF)とバリシチニブ（BAR）のRAに対する効果の違いについてはまだよくわかっていません。
阻害するJAKに少し違いがあるのと用法、代謝経路に違いがある程度です。

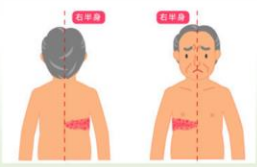


JAK阻害剤の特徴としては、
生物学的製剤は注射剤ですが、内服薬であること。そして生物学的製剤無効例にも効果を発揮します。
まだ発売して間もないので長期的な安全性については未定です。
今後、多数のJAK阻害剤が開発されています。

トファシチニブ（ゼルヤンツ®）投与と帯状疱疹

・一般的な日本人の発生率[1]：　0.4/100人・年
・トファシチニブ投与日本人の発生率[2]：　7.4/100人・年
（全集団：4.3/100人・年）
・トシリズマブ投与患者[3]　2.3/100人・年
・エタネルセプト投与患者[4]　2.9/100人・年

1) Toyama N,et al. J Med Virol 81(12):2053,2009
2) Nakajima A,et al. Mod Rheumatol 25(4):558,2015
3) Wollenhaupt,et al. J Rheumatol 41(5):837,2014
4) Nishimoto N,et al. Mod Rheumatol 20(3):222,2010
5) Takeuchi T,et al. Mod Rheumatol 25(2):173,2015



http://healthil.jp/32774

出典：http://signora-k-honkan.c.blog.so-net.ne.jp

トファシチニブ（、TOF,ゼルヤンツ®）の副作用として帯状疱疹があげられます。
一般人口に比較してTOFの投与を受けている日本人は帯状疱疹に罹患しやすいと言われています。世界的にみても日本人、韓国人に帯状疱疹の罹患率が高い傾向にあります。理由はわかっていません。
この傾向は、トシリズマブ（アクテムラ®）やエタネルセプト（エンブレル®）にも同様の傾向がみられますが、TOFはさらに罹患する確率が高そうです。
バリシチニブ（オルミエント®）も同様の発生率を示しています。

お願い。。。です。

診察時の着衣について（診察をスムーズに行い、待ち時間を少なくするためです。）
- 関節を触診しやすい薄着にて入室ください。
- 湿布やサポーター類は事前に外しておいてください。
- 裸足にて診察室にご入室ください。
  感染防止の観点から、診療所ではスリッパを準備いたしません。
  ご自分のスリッパをご持参願います。
  ご自分で衣服、靴下などを脱げない方は、ご遠慮なく看護師にお申し付けください。

リウマチ科診療当日、他科を併進される場合、
- リウマチ科の指示がない限り、リウマチ科を先に受診ください。
- 他科から事前検査（血液・尿・レントゲン検査など）があった場合でもリウマチ科を先に受診ください。

リウマチ科受診の前に他科検査を実施されますとリウマチ科でも検査が必要な場合、二重に採血など検査を受けることになる場合があります。

途中で体調を崩されて他の医療機関を受診される場合、
- 事前にリウマチ科外来までご連絡ください。
- 時間外、休日などで連絡ができない場合は、事後でもなるべく早くご連絡ください。
  体調をくずされた原因が、リウマチあるいは治療薬による場合があるからです。
  また、リウマチ治療薬の休薬の必要性、休薬した場合、再開日などご相談する必要があります。

診察終了後、処方箋の確認を
- 会計でお渡しする処方箋をお受けになった時に、処方内容、処方日数など、ご確認ください。
  この時点でご不明な点があれば、御申しつけ頂くと訂正が簡単にできます。