

平成22年12月11日(土曜日)



# 香芝旭ヶ丘病院医療講演会

## 関節リウマチ治療の進歩と注意点

---

香芝旭ヶ丘病院  
内科・リウマチ科  
新名直樹(シンミョウナオキ)



# 本日の内容

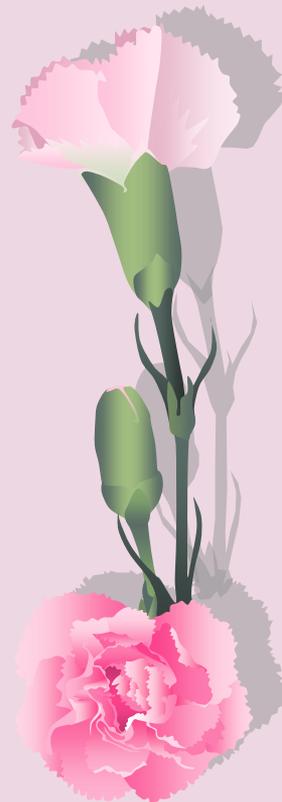
1. 治療の進歩
2. 関節リウマチの一般的な概説
3. 治療薬の説明(抗リウマチ薬, 生物学的製剤)
4. 関節リウマチの方が, 健康に  
長生きするための一般的な注意点
5. ご質問



# 関節が腫れて、痛い...



From the Clinical Slide Collection on the Rheumatic Diseases, 1991,  
American College of Rheumatology



# 関節の変形...

手指の尺側変位



スワンネック変形



オペラグラス変形  
(ムチランス型) 



厚生労働省：平成17年リウマチ・アレルギー相談員養成研修会テキスト：153-167.

日常生活に支障

寝たきり



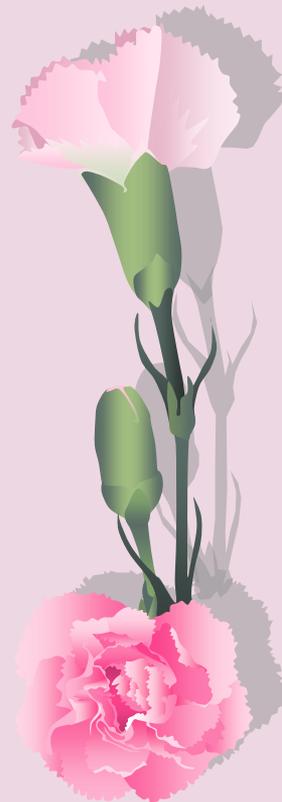


# 治療の進歩とともに、病名も変更.

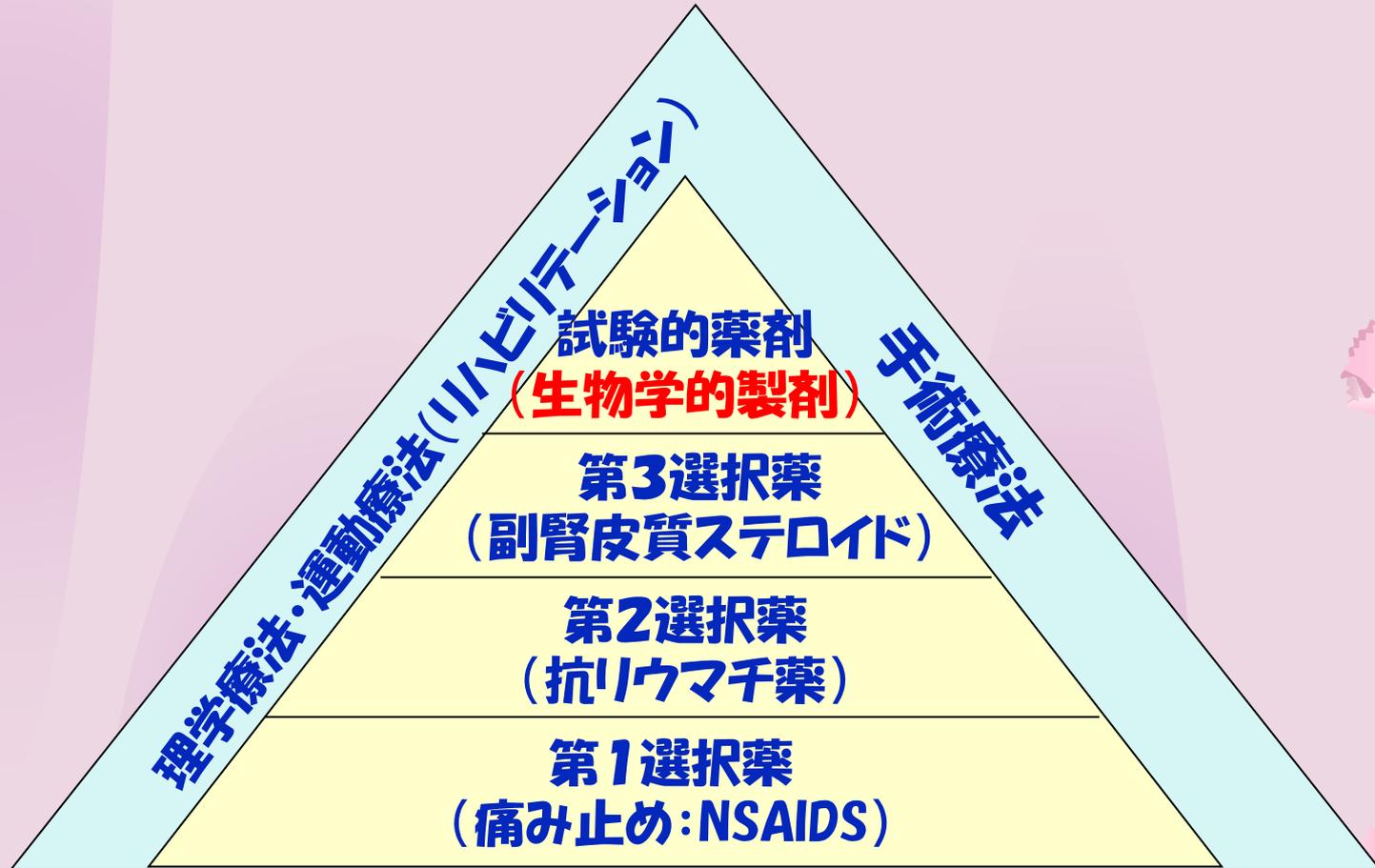
2002年まで ~~慢性~~関節リウマチ



2002年から 新しい病名  
関節リウマチ



# 従来のピラミッド方式のリュウマチ治療



# 目標達成に向けた治療戦略 (EULAR recommendation 2009 Treat to target 2010 要約)

1999年に認可された  
リウマトレックスなどの  
抗リウマチ薬

2003年以降の  
生物学的製剤



活動性  
関節リウマチ

発症早期の方

寛解

3-6ヶ月以内に

長期罹患の方

低疾患活動性

1-3か月毎に  
疾患活動性を評価し  
治療を見直す

寛解または  
低疾患活動性を  
維持する



**より早期に診断し、治療を開始できるように！**

**23年ぶりに分類・診断基準も変更。**



**1987年の分類・診断  
基準**

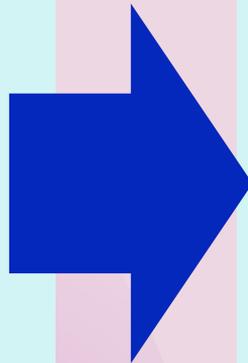
**3か所以上の関節炎  
対称性関節炎**

**レントゲン異常  
手関節炎**

**リウマチ結節**

**朝のこわばり**

**リウマチ因子陽性**



**2010年の分類・診断基準**

**1か所以上の腫脹関節**

**他の関節炎を除外**

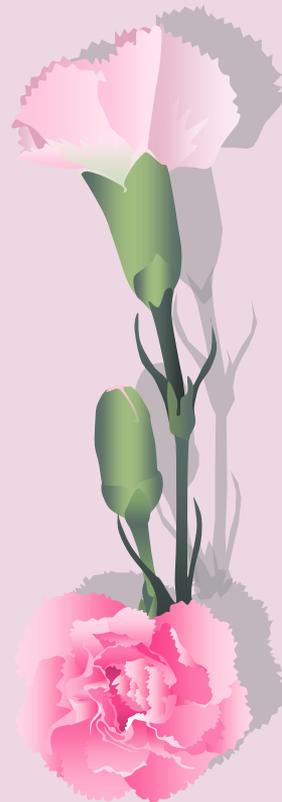
**レントゲンにて関節リウマチに  
典型的な骨びらん**

**( 関節腫脹や圧痛  
リウマチ因子, 抗CCP抗体  
罹患期間  
CRP, 血沈異常 )**



# 治療の進歩により

- ① 病名変更
- ② 治療戦略変更
- ③ 診断基準変更



一般のかた向けにテレビ番組も。

NHK

○名医にQ

「リウマチ・関節痛」

○生活ほっとモーニング

「リウマチ医療最前線」

○今日の健康

「ここまで進んだ！

関節リウマチ 治療の最前線」



# 本日の内容

1. 治療の進歩
2. 関節リウマチの一般的な概説
3. 治療薬の説明(抗リウマチ薬, 生物学的製剤)
4. 関節リウマチの方が, 健康に長生きするための一般的な注意点
5. ご質問



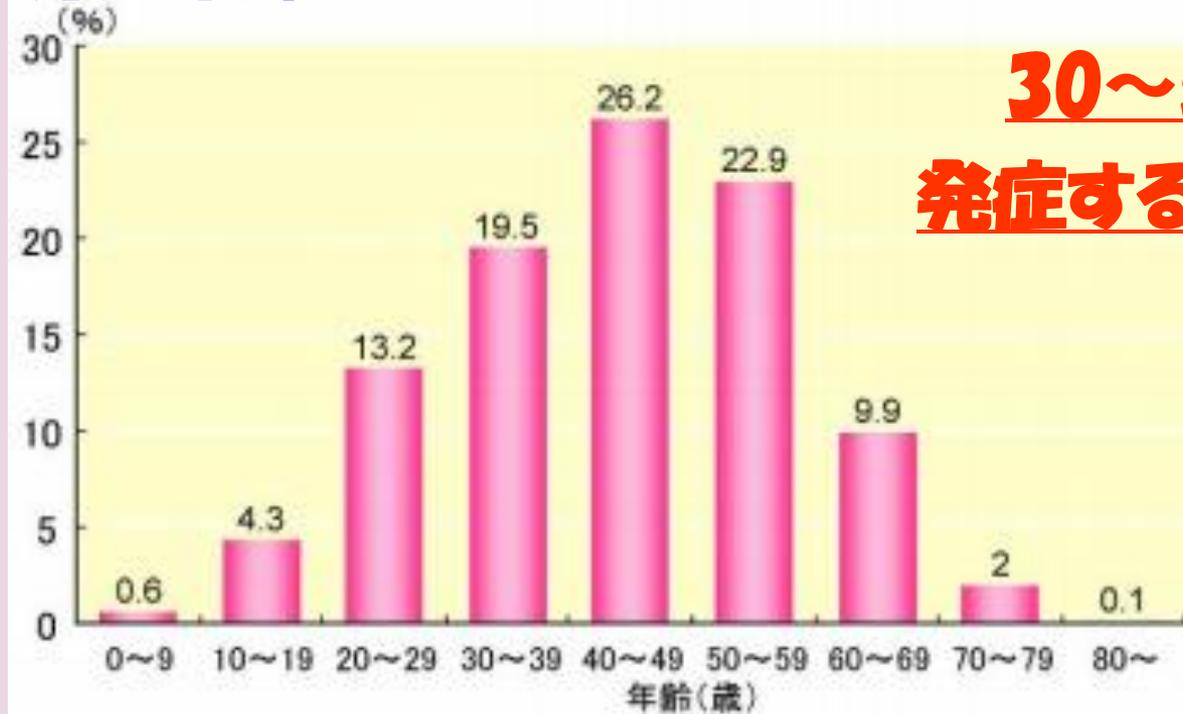
# 関節リウマチとは？

「関節リウマチ」の患者さんは…

**男 1:女 4**  
**女性に多い!**

日本で  
**約70万人**

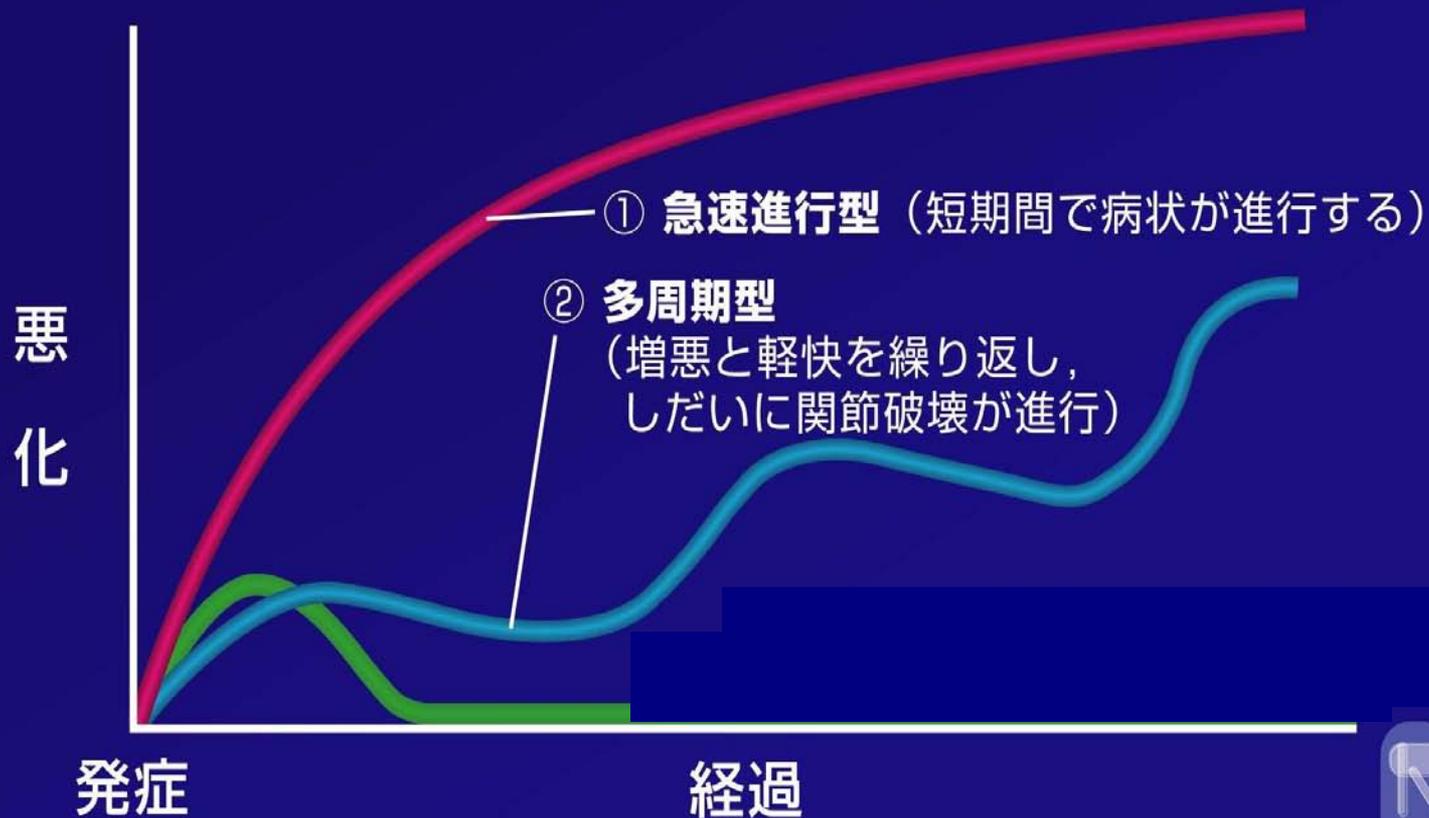
## 発症年齢



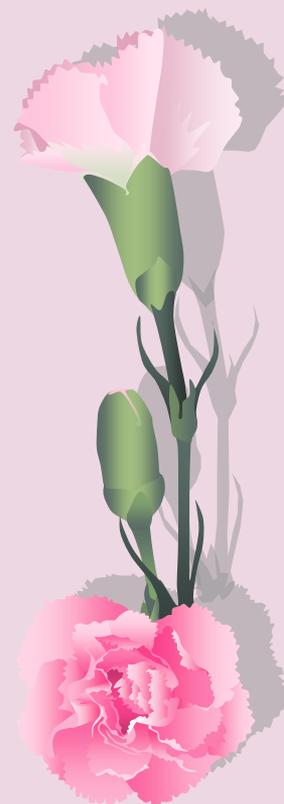
**30~50歳代に  
発症することが多い!**



# 関節リウマチの経過



川合眞一監修：慢性関節リウマチ，医薬ジャーナル社，大阪，2001改変



# 関節リウマチの原因 - 1

遺伝的要因に環境要因が作用して発症



## 遺伝的要因

疾患感受性遺伝子 PADI4・HLA-DRB・SLC22A・RUNX1

## 環境要因

感染症(EBウイルス・パルボウイルスなど)

妊娠

喫煙



# 関節リウマチの原因-2

自己免疫疾患.

異物（自分以外のもの：細菌やウイルスなど）を攻撃するはずの免疫システム、血液成分が、自分の組織、特に軟骨や骨などを攻撃してしまう。

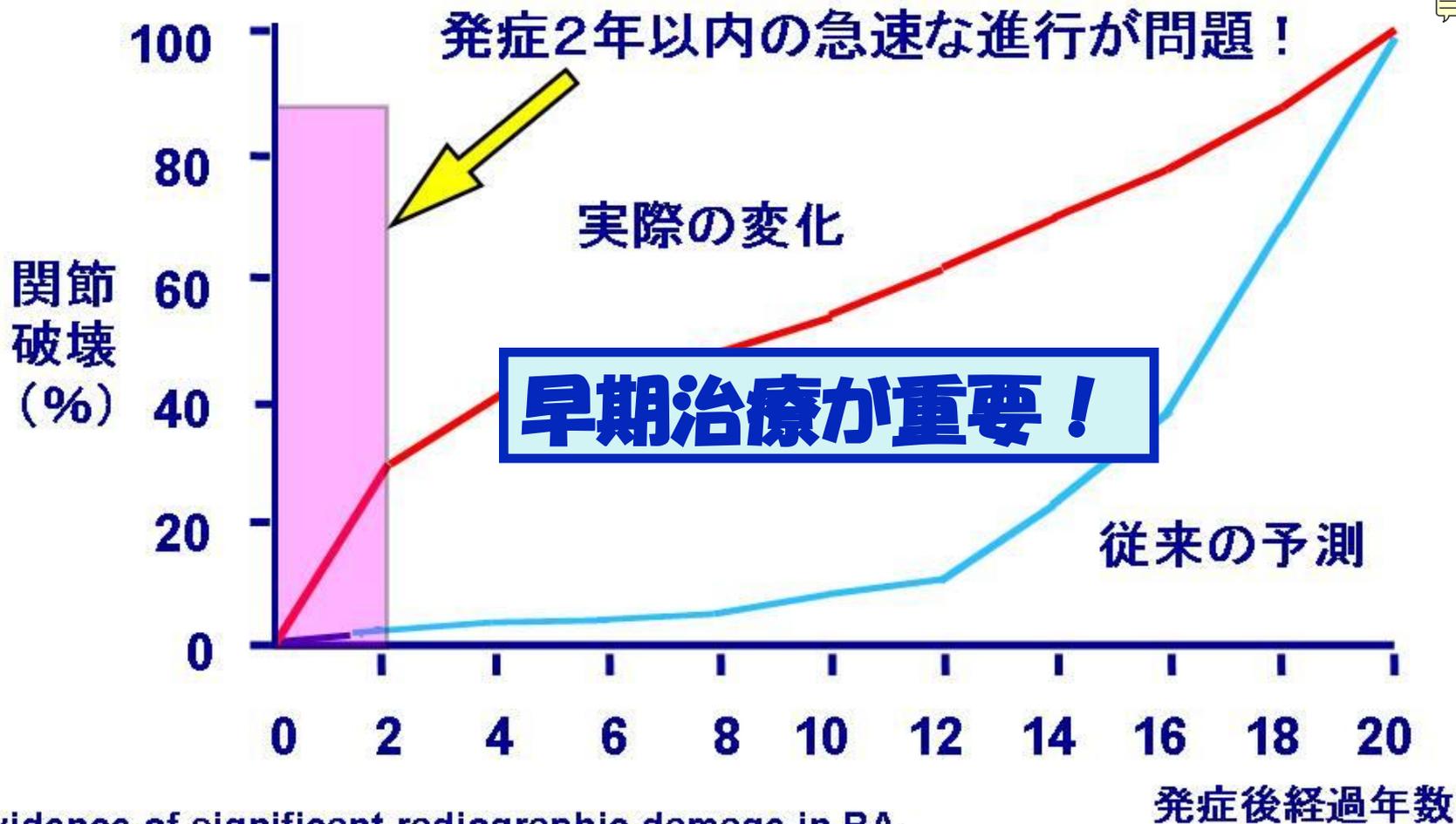
腫れ・痛み

破壊

変形



# 関節リウマチにおける関節破壊



Evidence of significant radiographic damage in RA within 2 yrs of the disease. (JR 16:585,1989.)



# 本日の内容

1. 治療の進歩
2. 関節リウマチの一般的な概説
3. 治療薬の説明(抗リウマチ薬, 生物学的製剤)
4. 関節リウマチの方が, 健康に  
長生きするための一般的な注意点
5. ご質問



# 治療薬の種類

主に鎮痛目的。  
出来れば減量を。

1. 痛み止め(NSAIDs)：ロキソニン、インフリー、モービック、セレコックスなど

2. 副腎皮質ステロイド：プレドニンなど

3. 抗リウマチ薬：リウマトレックス、アザルフィジン、リマキルなど

4. 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

骨を守る。  
大事！！



# 関節リウマチ治療薬の進歩

1996年 アザルフィジン

1999年 リウマトレックス

2003年 レミケード (TNF阻害薬) 点滴  
アラバ

2004年 LCAP (白血球除去療法)

2005年 エンブレル (TNF阻害薬) 皮下注射  
フログラフ (T細胞抑制) 内服

2008年 アクテムラ (IL-6阻害薬) 点滴  
ヒュミラ (TNF阻害薬) 皮下注射

2010年9月 オレンシア (T細胞系抑制) 点滴

青字：内服薬

赤字：注射製剤



# 抗リウマチ薬(内服)

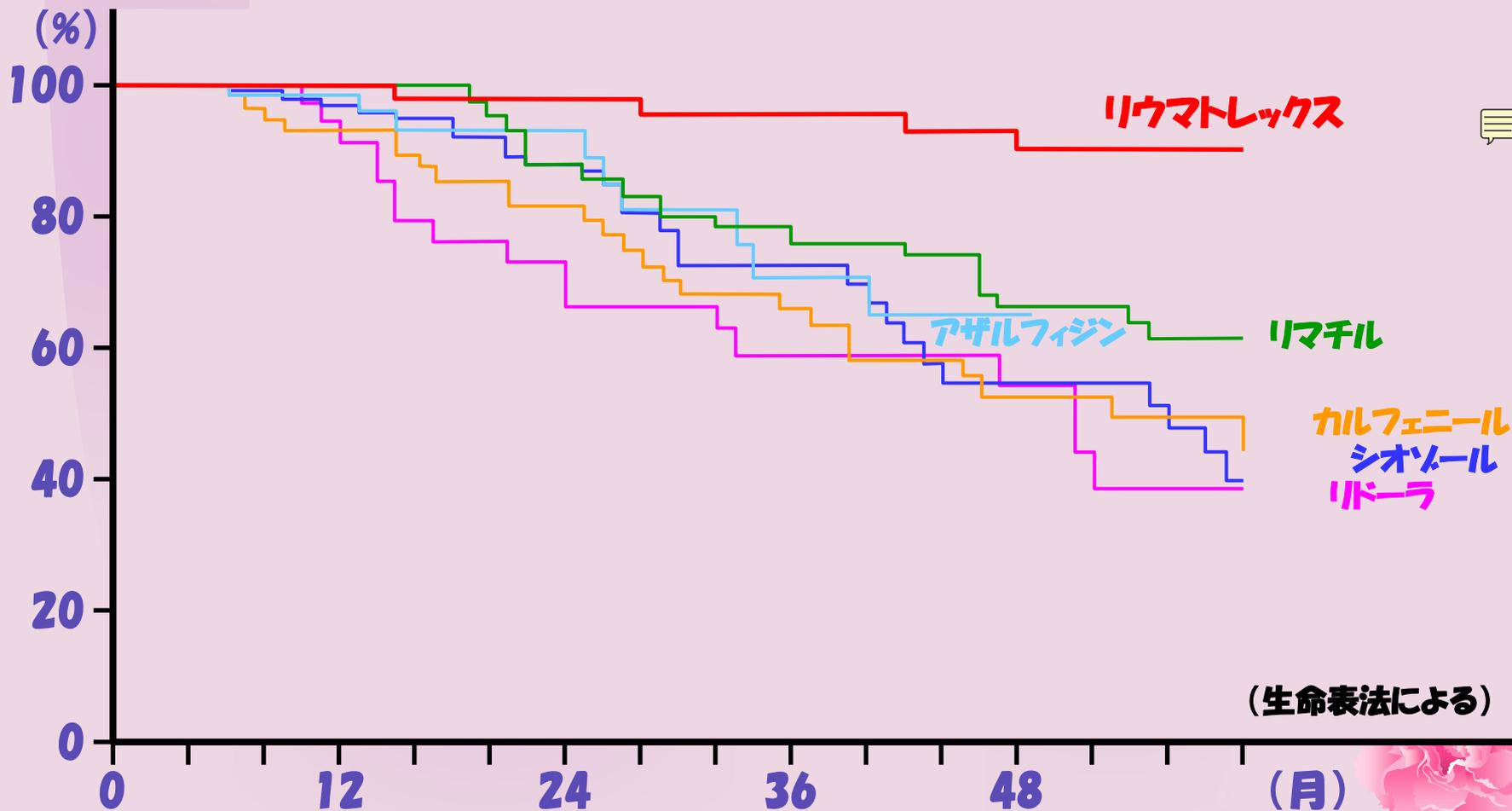


分類	商品名	効果発現	骨破壊進行 抑制効果	本邦ガイドライン 推奨度
Strong DMARDs	リマチル	中	○	A
	リウマトレックス	速	◎	A
	アザルフィジンEN	速～中	◎	A



# 抗リウマチ薬の継続率

副作用が少なく、治療効果の減弱が少ない。  
→ 継続率が高い



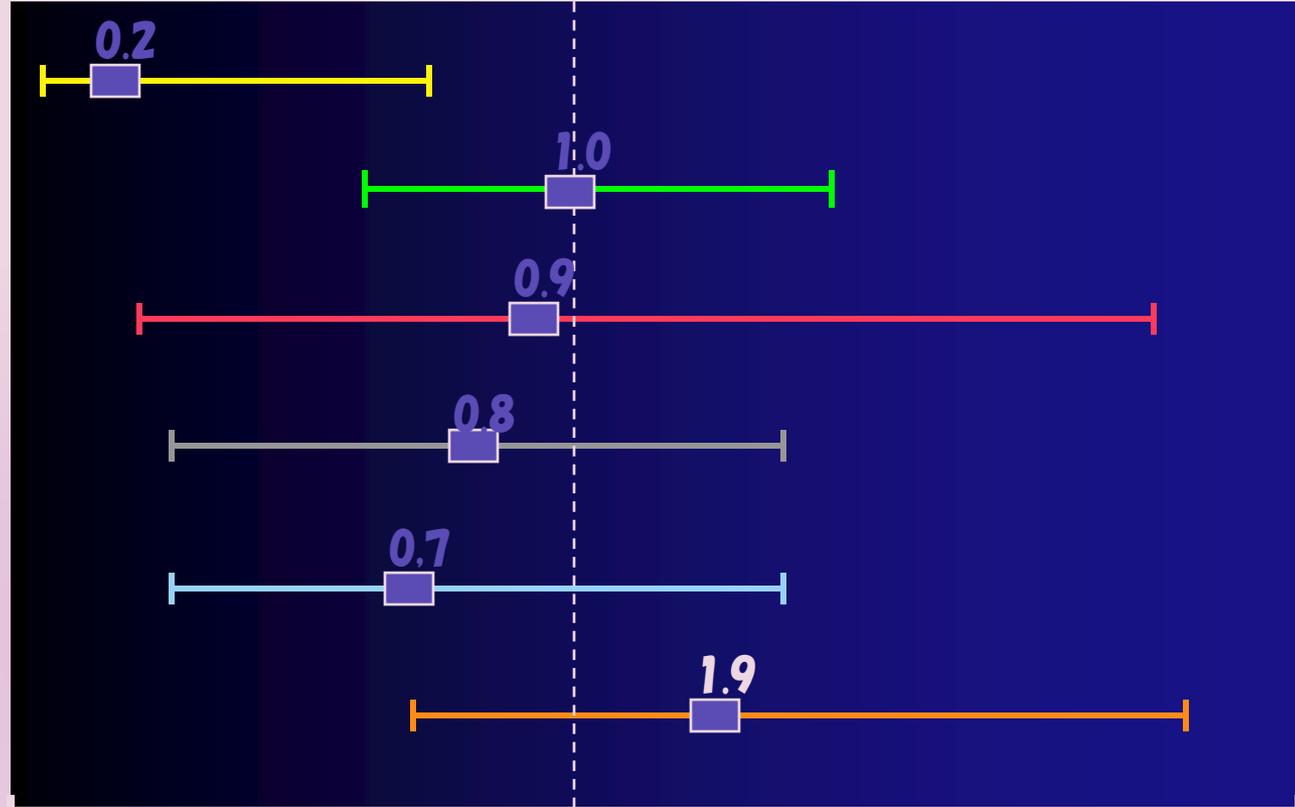
# ●リウマトレックス内服群にて生命予後が改善.

## 生命予後の改善



リウマトレックスの成績が良く、世界的に、リウマチ治療の標準薬内服では、最も信頼されている。

- リウマトレックス
- その他の抗リウマチ薬
- アザルフィジン
- D-ペニシラミン
- HCQ
- シオゾール



1.0 [Lancet .359,1173-1172:2002]

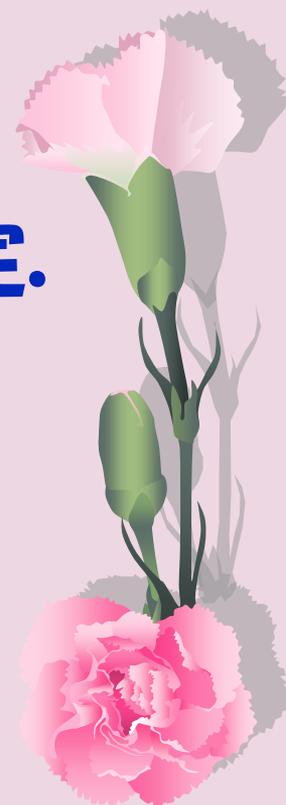


**リウマトレックスは世界の標準薬  
有効性 生命予後を改善.**

**簡便性 経口薬で簡便. 値段も安い.**

**現在週に4錠まで,  
2011年初めには週8錠まで追加承認予定.**

**安全性 副作用の頻度高, 重篤あり.**



# リウマトレックス

**副作用**

**肝障害**

**口内炎**

**脱毛**

**主な症状**

**倦怠感**

**必要な検査**

**血液検査**

**骨髄抑制**

(**貧血  
白血球減少  
血小板減少**)

**倦怠感**

**発熱など**

**血液検査**

**薬剤性肺炎**

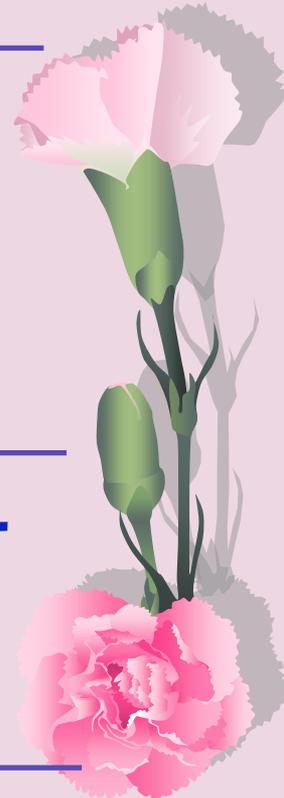
(**間質性肺炎**)

**咳**

**息切れ**

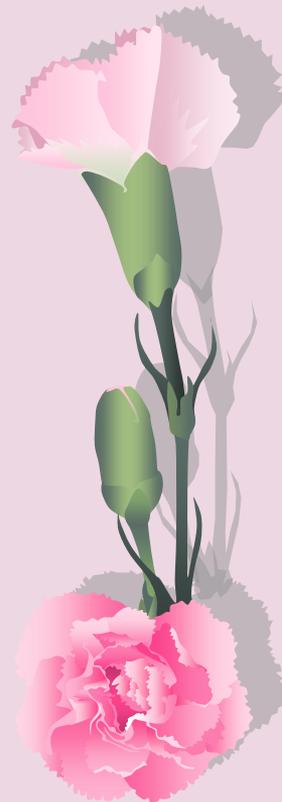
**胸部レントゲン, CT**

**血液検査KL-6**



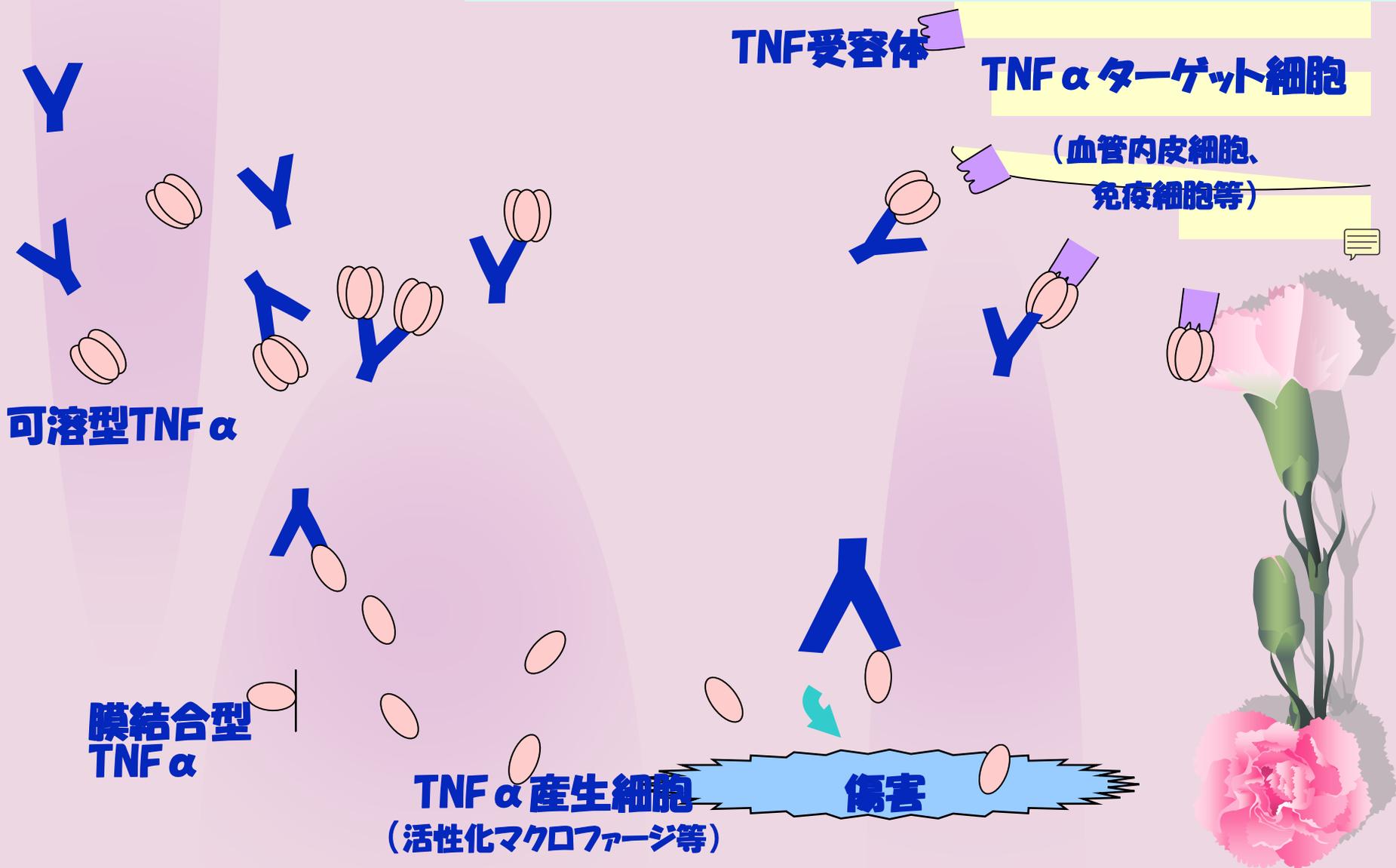
# 関節リウマチ治療薬の進歩 (注射薬：生物学的製剤)

- 2003年 レミケード (TNF阻害薬) 点滴
- 2005年 エンスレル (TNF阻害薬) 皮下注射
- 2008年 アクテムラ (IL-6阻害薬) 点滴  
ヒュミラ (TNF阻害薬) 皮下注射
- 2009年 7月 レミケード増量・期間短縮
- 2010年9月 オレンシア (T細胞系抑制) 点滴
- 2010年 10月 エンスレル50mg製剤



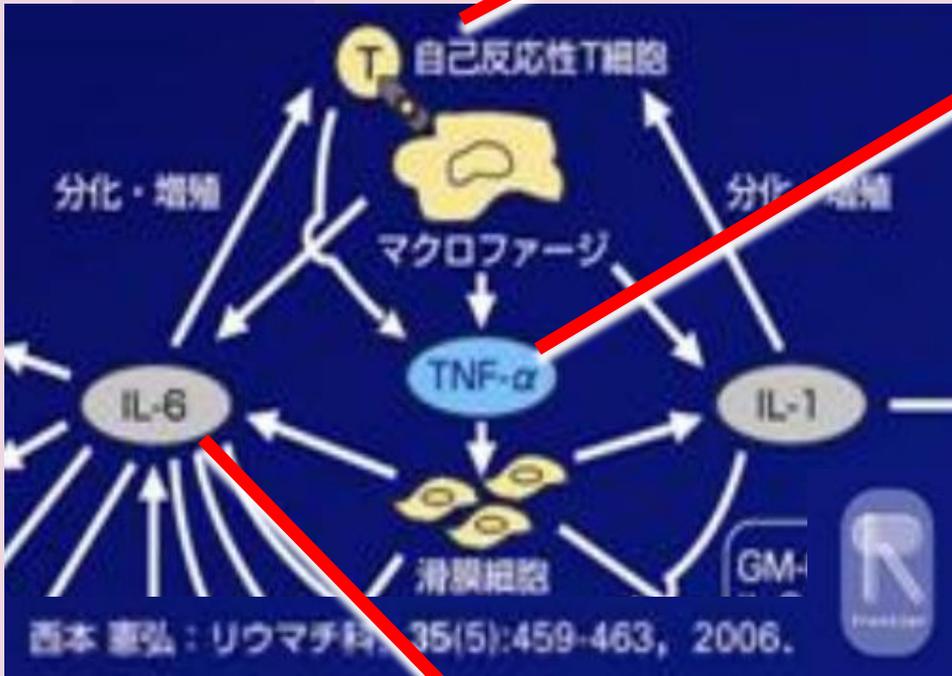
# 作用機序

バイオテクノロジーの技術を駆使して作製されるため、  
生物学的製剤(バイオ製剤)と言われます。



# 作用機序

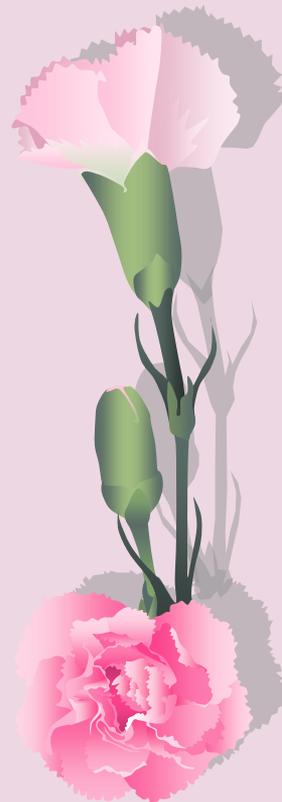
オレンシア



レミケード

エンブレル  
ヒュミラ

アクテムラ



# 生物学的製剤の特徴



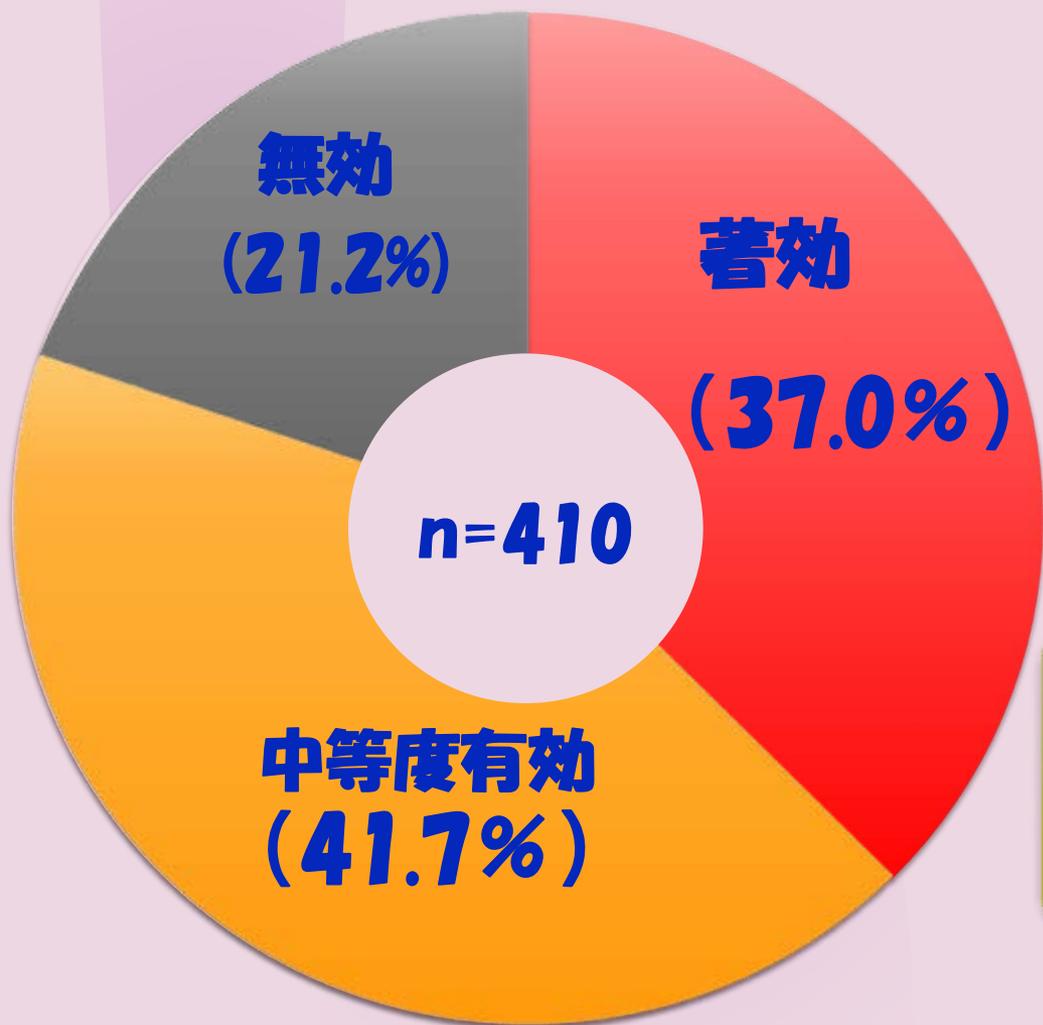
	レミケード	エンブレル	ヒュミラ	アクテムラ	オレンシア
標的分子	TNF			IL-6	T細胞系
投与ルート					
点滴時間	2時間	家で自己注射 病院で注射		1時間	30分
投与間隔	1-2ヶ月に 1回	1週間に 1-2回	2週間に 1回	1ヶ月に 1回	1ヶ月に 1回

# 生物学的製剤の特徴

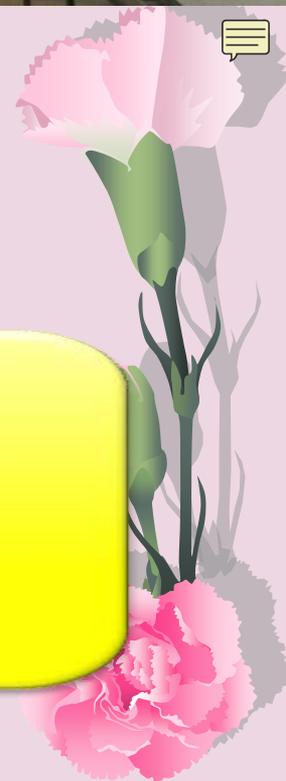


	レミケード	エンブレル	ヒュミラ	アクテムラ	オレンシア
リウマトレックスの併用	必須	どちらでもよい。 併用した方が効果は高い。			
認可	2003年	2005年	2008年	2008年	2010年
特徴	<ul style="list-style-type: none"><li>●くすりに対する中和抗体は、レミケード、ヒュミラで産生されやすい傾向があり、二次無効や投与時反応に注意が必要。</li><li>●レミケードでは、バイオフィリーのエビデンスがある。</li><li>●肺病変のある方には、エンブレル、ヒュミラなど作用時間の短い薬が適している。</li><li>●アクテムラでは、CRP産生、発熱が抑制されるため、肺炎などになっても発見が遅れる可能性もあり、注意必要。</li></ul>				

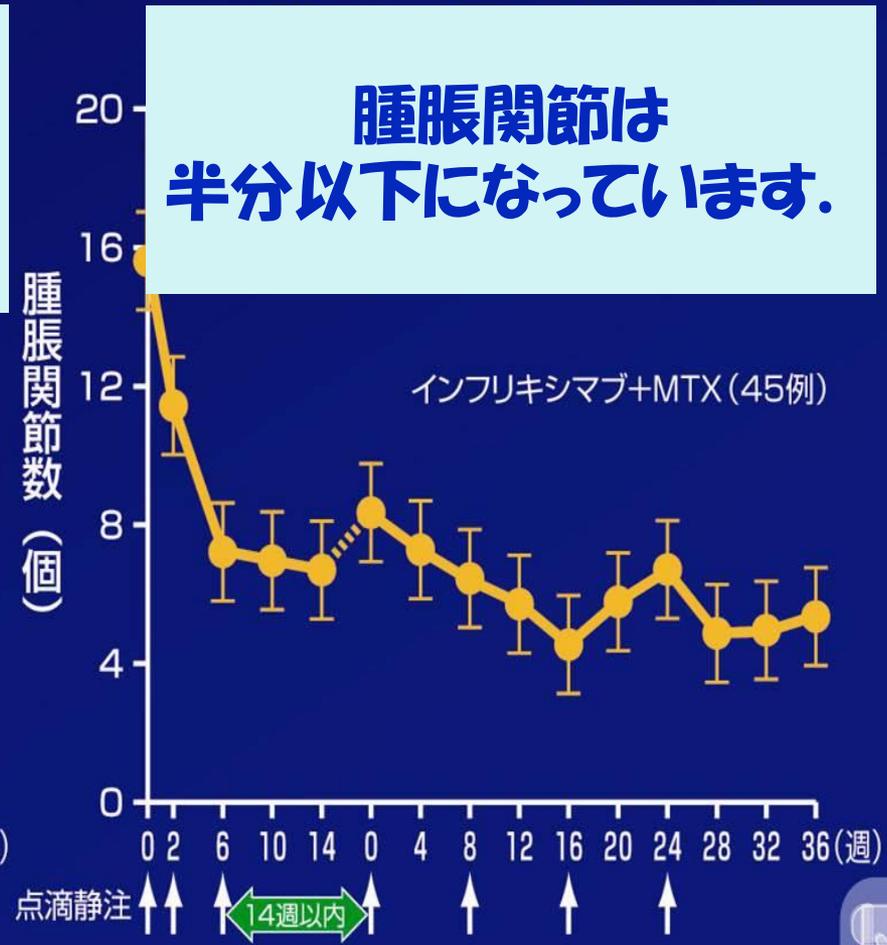
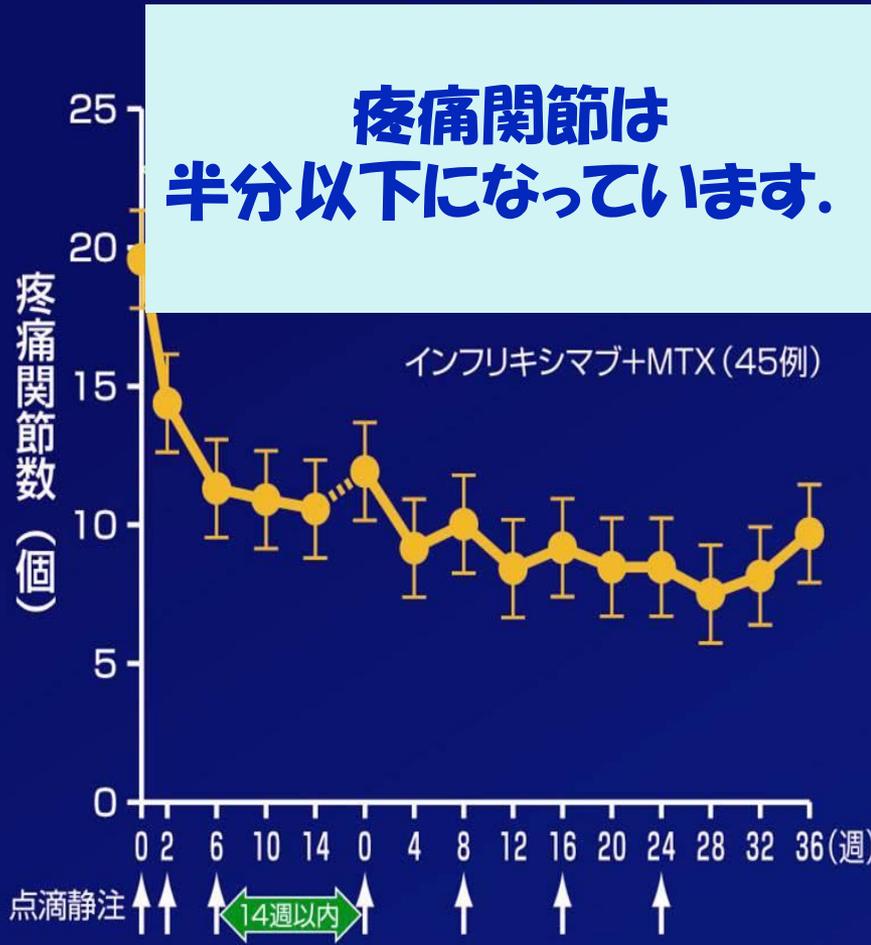
# シミケードの有効率



約8割の方に  
有効です。



# シミケードの治療効果

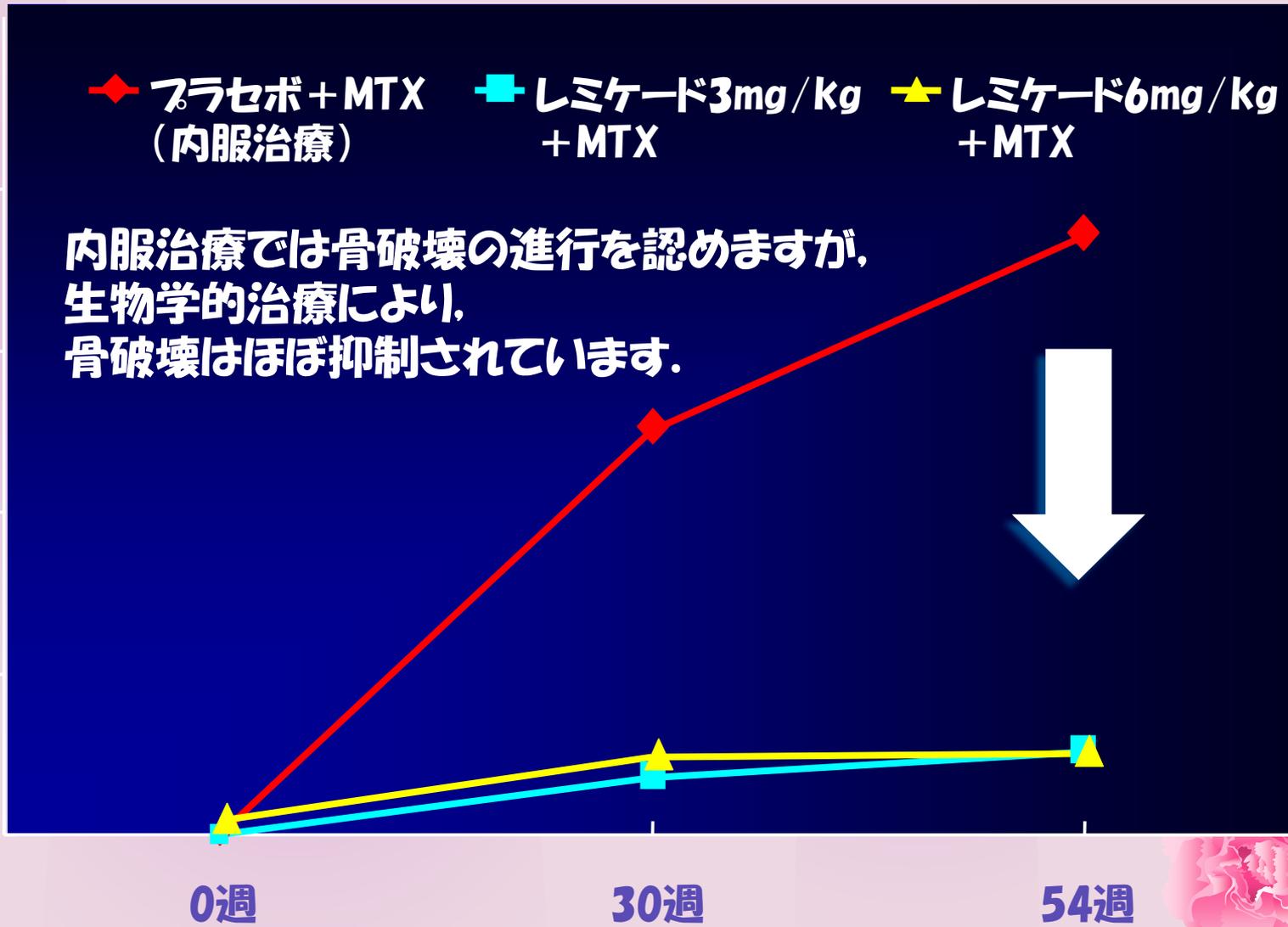


# ASPIRE試験：X線スコアの推移

【早期関節リウマチ(平均罹病期間0.9年)の方を対象に行った二重盲検比較試験】



骨破壊の進行



# 生物学的製剤により、 骨破壊が修復されることもあります。



治療前



2000年9月

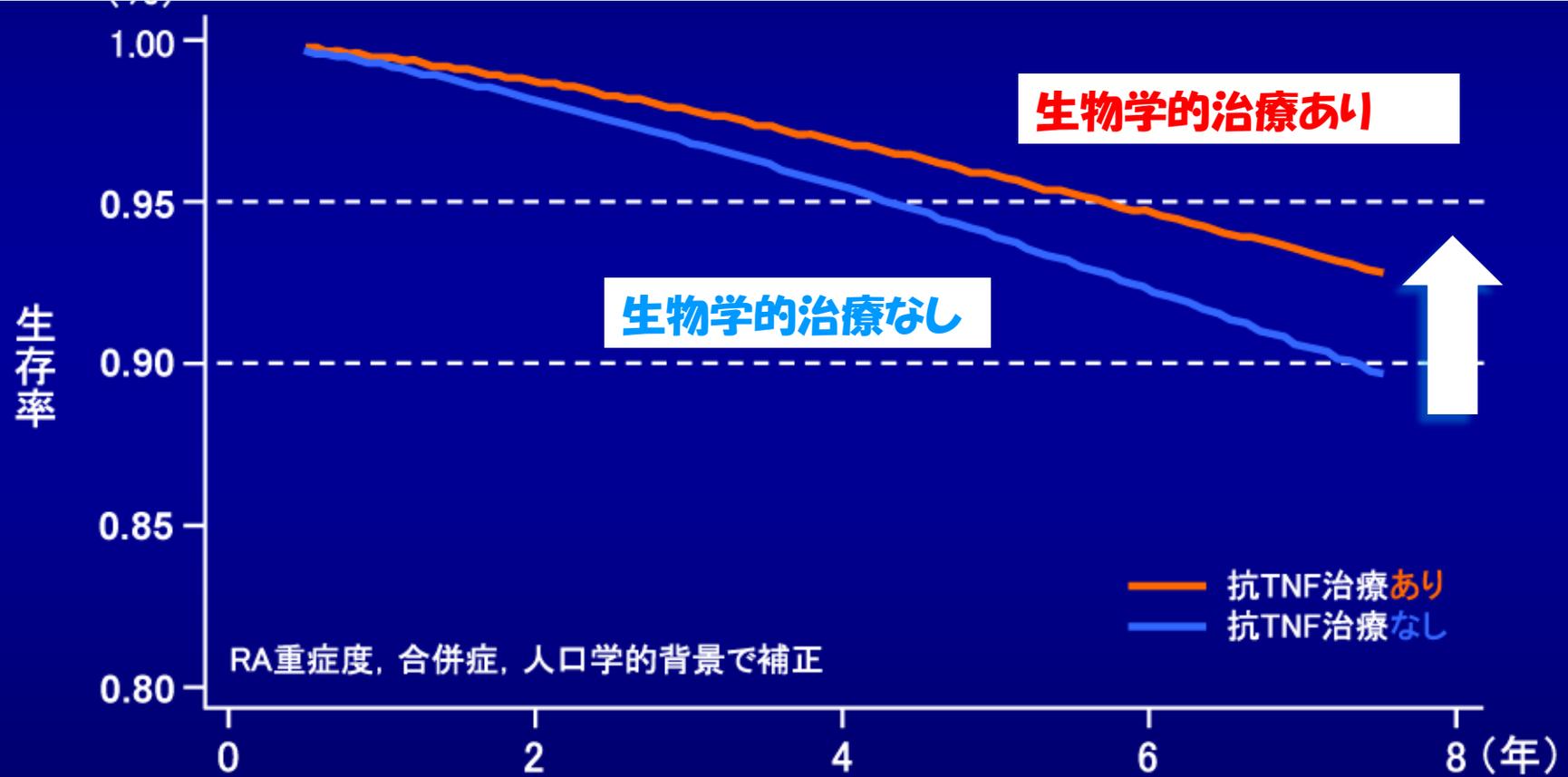
治療後



2007年5月

山中 寿(東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 教授)

# 生物学的製剤使用により，生存率に向上を認めています。



対象と方法：米国のRA患者 22,545例を1998—2005年まで追跡 (85,691患者-年)

# どんなことに気をつけて使うと 良いでしょうか？



**必要性があるか.**

**内服薬で十分に効いている.**

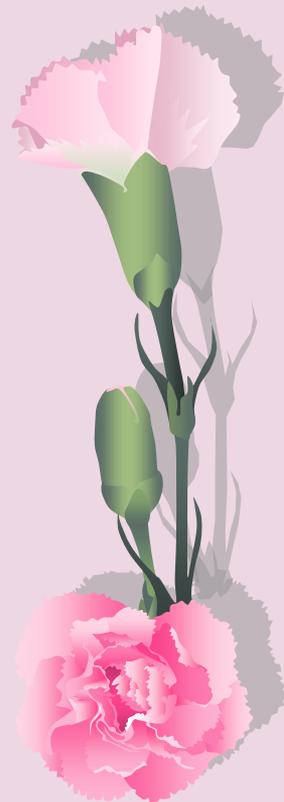
**痛みも腫れもない.**

**安全性は大丈夫か.**

**高齢の方, 合併症がある.**

**肺炎, B・C型肝炎.**

**癌の治療中など.**



# 関節リウマチに対する生物製剤使用ガイドライン

(日本リウマチ学会)

投与前には、必ず検査が必要になります。

## ①血液検査

安全性：日和見感染症の危険性が低い

1. 末梢血白血球  $\geq 4000/\text{mm}^3$
2. 末梢血リンパ球  $\geq 1000/\text{mm}^3$
3. 血中 $\beta$ -D-グルカン陰性

## ②胸部レントゲン、(胸部CT)

## ③ツベルクリン反応 皮内注射をして、48時間後に来院・判定

使用禁忌および慎重投与

1. 活動性結核を含む感染症  
(B型・C型肝炎、非結核性抗酸菌症など)を有している
2. 肺結核の既往があれば、必要性和リスクを考慮して。
3. うっ血性心不全を有している。
4. 悪性腫瘍、脱髄疾患を有している。



# 本日の内容

1. 治療の進歩
2. 関節リウマチの一般的な概説
3. 治療薬の説明(抗リウマチ薬, 生物学的製剤)
4. 関節リウマチの方が, 健康に長生きするための一般的な注意点
5. ご質問

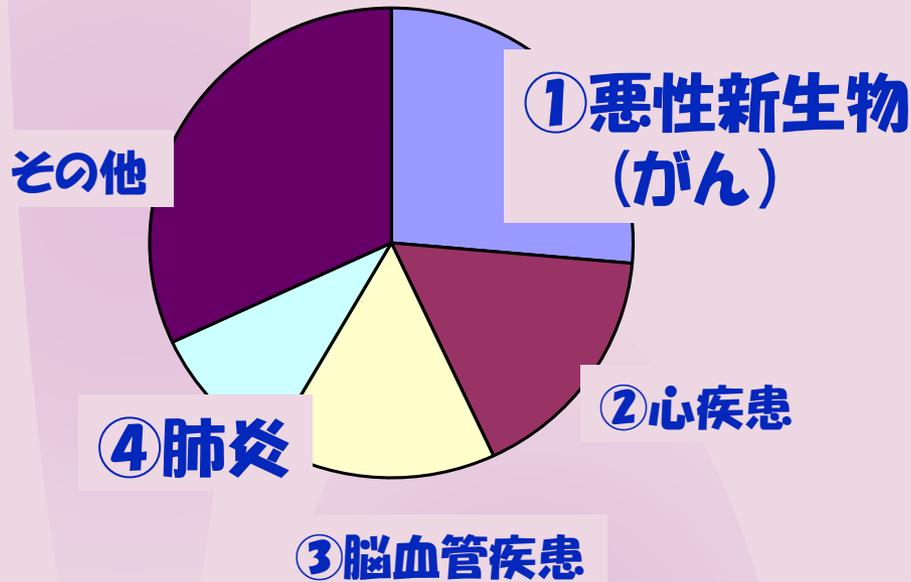


# 4大死因の比較

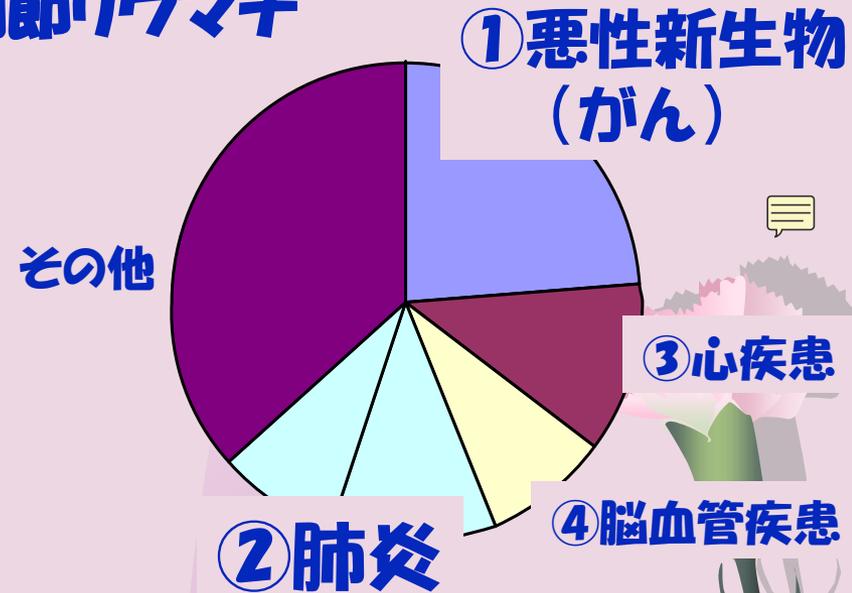
(東京女子医大中島亜矢子先生 約8000人5年間の追跡289例死亡)

2008年 日本リウマチ学会

## 日本人全体



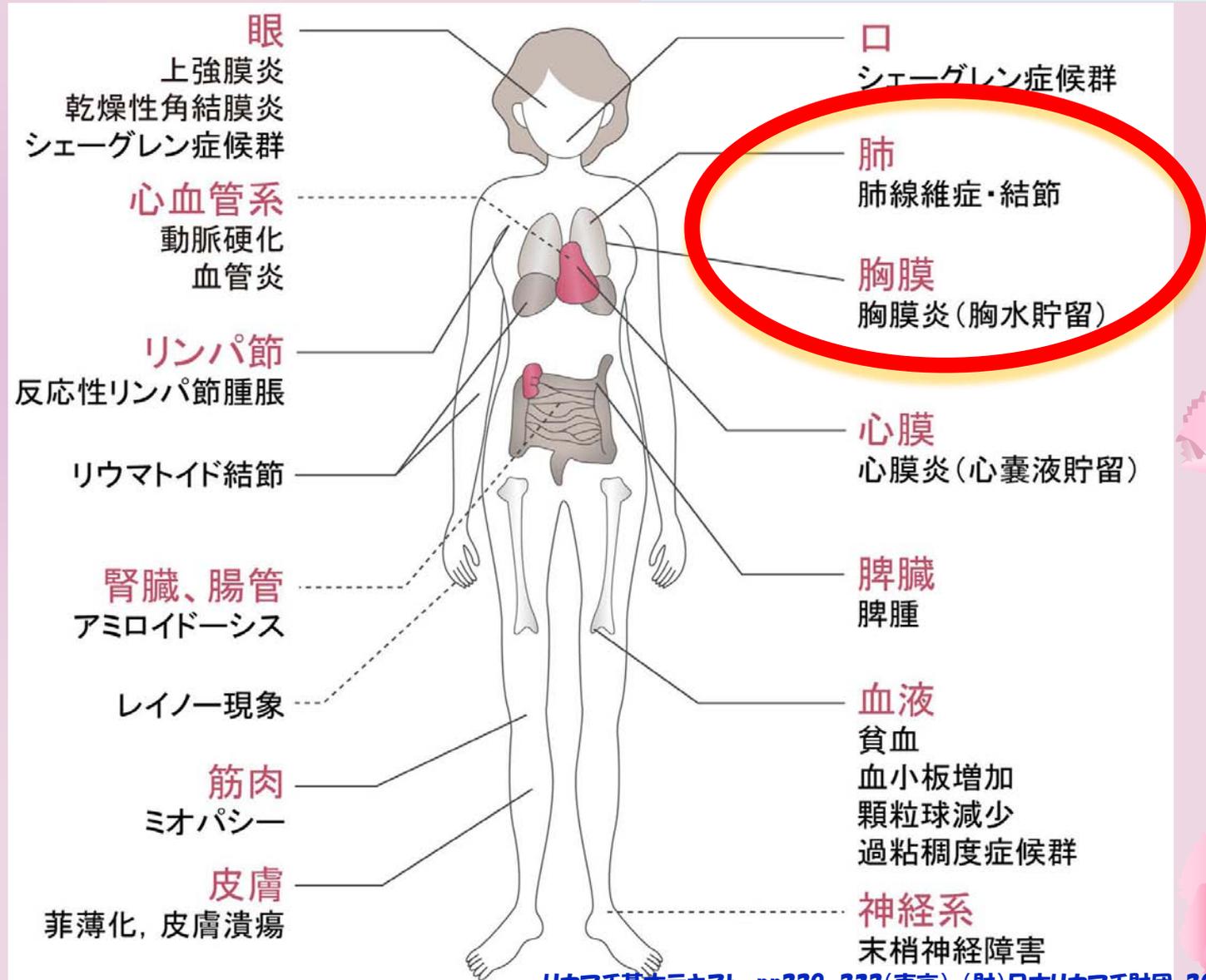
## 関節リウマチ



①リウマチの方は特に肺炎に注意が必要。  
②リウマチの方に特徴的に多いわけではありませんが、一般的に、がんにも注意を。

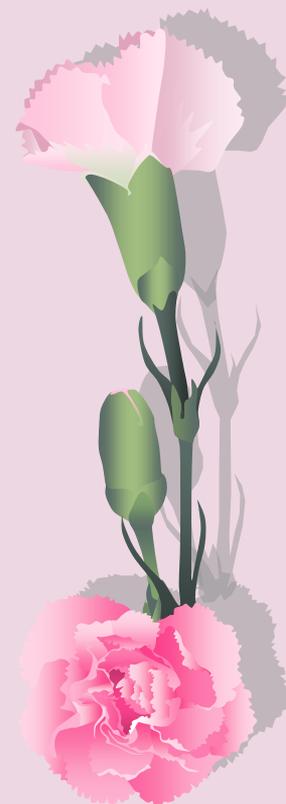
# RAの症状[関節外]

自己免疫の異常で、  
全身に影響あり。



# リウマチに関連する肺病変

- ① リウマチ性間質性肺炎
- ② 薬剤性間質性肺炎
- ③ 慢性細気管支炎
- ④ 胸膜炎



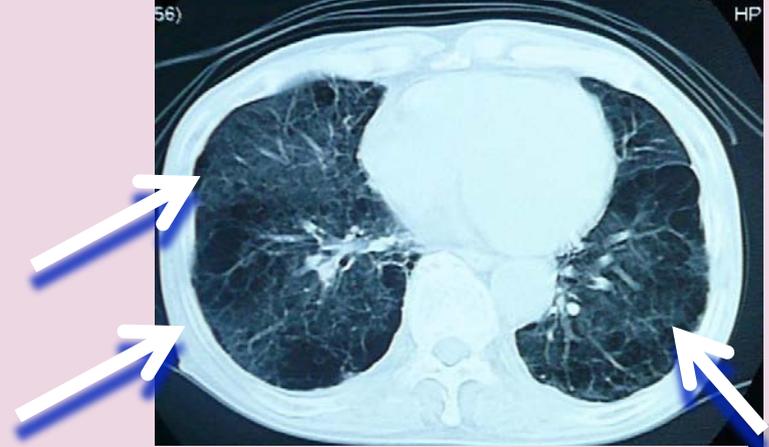
# リウマチ性間質性肺炎



正常像



胸部CT



①スリガラス状の変化



③通常の細菌性肺炎と  
同じような変化



②蜂の巣状の変化

①リウマチの方は、元々、リウマチ性の肺病変があることも多いため、  
薬剤性や感染性の肺炎の合併に  
注意が必要です。  
咳や痰が多い時は、主治医に相談を。  
年に1回程度、肺のレントゲンを。

②感染性の肺炎予防にワクチン接種を！  
インフルエンザワクチン（毎年1回）  
肺炎球菌ワクチン（5年間有効）

③禁煙は絶対！



# リウマチ治療の変化

痛みや関節変形はしようがない。



痛みのない状態を。

日常生活がうまくおくれるようにしよう。

早期から、適切な治療を行い、関節を守ろう。



●痛みのあるときは安静に！！

杖や車椅子，家屋改造も！！

関節に負担のかけない生活を！！

●手術療法の成績は安定して良い成績です！！



人工関節手術や滑膜切除術など，適切な時期に！！

●身体的，精神的なケアが必要．御家族のご理解・協力も大切！！

●リウマチ友の会などで，情報交換・収集も！！

物療法

リハビリテーション

術療法

ケア

基礎療法

気になることがあれば、  
お気軽に、ご相談を♡♡♡♡♡♡



**明日からの健康管理に役立てば幸いです。  
皆様の健康を祈念しておきます。**

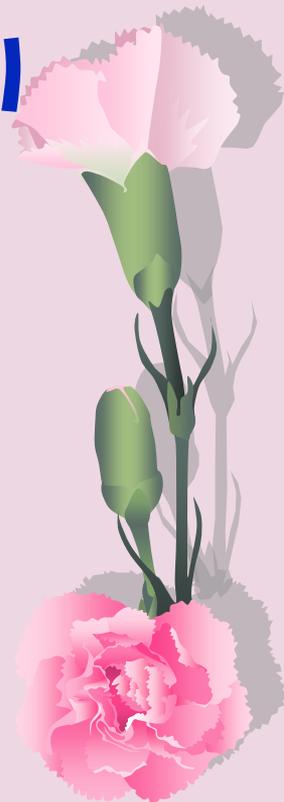


## よくある質問

**Q1. 抗リウマチ薬は一生服用しないといけない  
ませんか？**

**A1. 途中で内服薬も中止に出来る方があり  
ます.**

**症状や検査結果を参考に検討すること  
になります.**



## よくある質問

**Q2. 生物学的製剤は、一度始めるとやめられませんか？**

**A2. 症状、検査結果などを検討し、良好な経過であれば、中止することが可能です。**



## よくある質問

**Q3. 生物学的製剤を使用しても、抗リウマチ薬はのみ続けるのでしょうか？**

**A3. 抗リウマチ薬も併用した方が、生物学的製剤の効果も高いことが分かっています。  
内服の副作用に問題がなければ、基本的には内服も継続します。**



## よくある質問

**Q4. 生物学的製剤の費用は高いでしょうか？**

**A4. 年間最大で3割負担の方で、約40万円かかいますが、治療の頻度により、半分程度で済む方もかないおられます。**

**身体障害者手帳2級以上で医療費の補助が  
大体の市町村で受けられます。**



## よくある質問

**Q5. 皮下注射は病院でするのでしょうか？**

**A5. 自己注射も簡単に可能です。多くの方は、説明の後、自己注射が可能となっています。注射の苦手な方には、病院で皮下注射をしておきます。遠慮なく言ってください。**

