

# 関節リウマチ治療の最新の流れについて

あずまリウマチ・内科クリニック  
院長 東孝典

2015/10/24



# 骨髓内での炎症反応

図4A

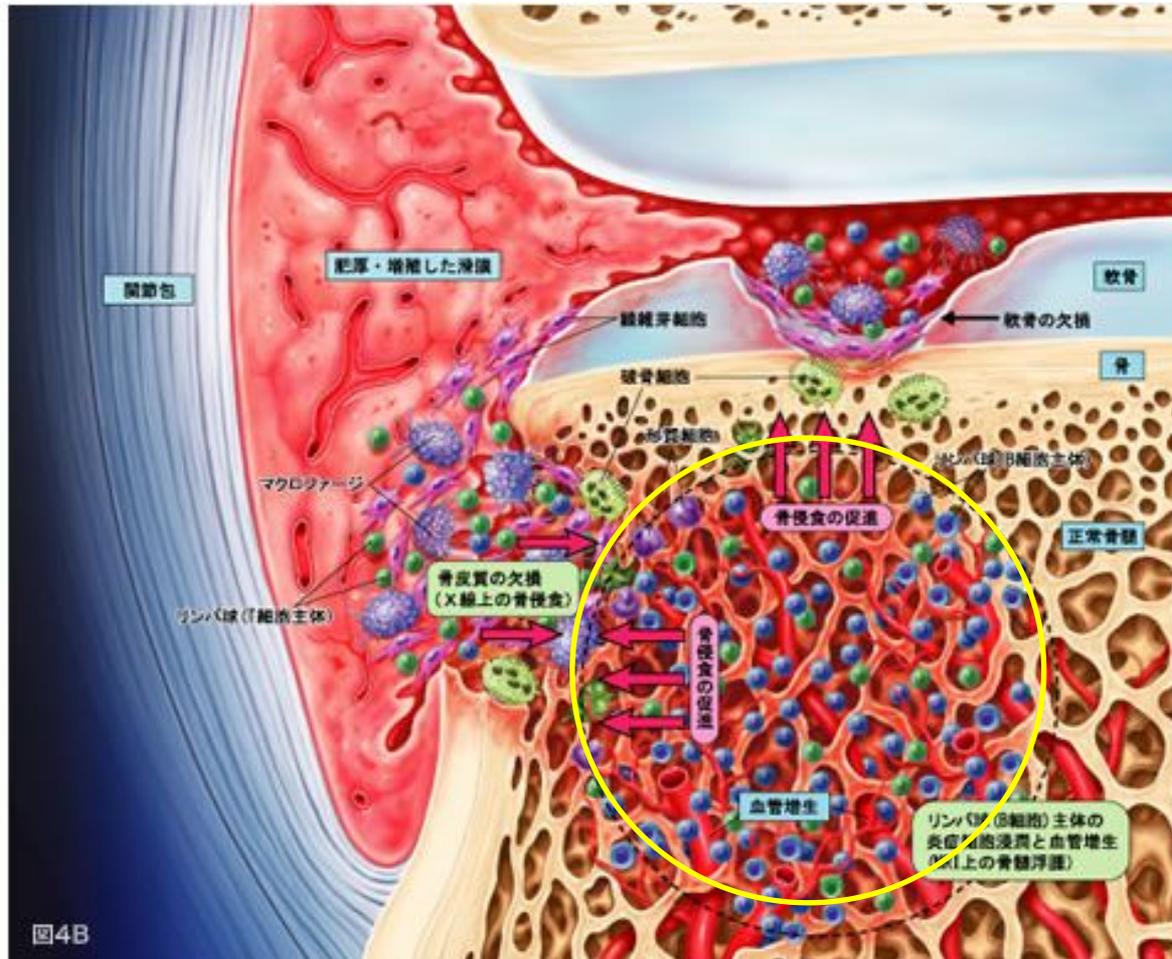


図4B

# リウマチに関係する環境因子

- 腸内細菌 口腔内細菌(歯周病) *P.gingivalis*
- タバコ
- 遺伝的背景

- 関節炎(滑膜炎)      滑膜細胞サイトカイン
- 骨・軟骨破壊      破骨細胞

# RA治療の寛解これが基準

## Boolean Based Definition (ブーリアン)

- 圧痛関節数  $\leq 1$
- 腫脹関節数  $\leq 1$
- CRP  $\leq 1$  mg/dL
- PGA  $\leq 10$  (0-100 scale)

すべてを満たす

例: 糖尿病 Hba1c 6.0以下

# クリニックでの寛解は

- どこも痛くなくて 腫れてない
- 検査は全て正常
- 動きすぎちゃう
- 薬も注射も忘れちゃう(これはどないしようか  
考え中)

言ってみれば寛解ってこんなこと



とっても気持ちいい〜♪♪

# 関節リウマチ治療の進化

治療目標

症状改善  
炎症制御

関節破壊  
進展抑制

臨床的  
寛解

構造的  
寛解

機能的  
寛解

バイオ  
フリー  
寛解

薬剤中止  
寛解

治療薬

NSAIDs

痛み止め  
ステロイド

抗リウマチ薬

MTX  
1999

生物学的製剤  
2003

指針

ACR criteria  
(1987)

ACR guideline  
(2003)

JCR guideline  
(2003)

ACR recommendation  
(2008)

JCR guideline  
(2006)

EULAR  
recommendation  
(2009)

ACR/EULAR  
criteria  
(2009)

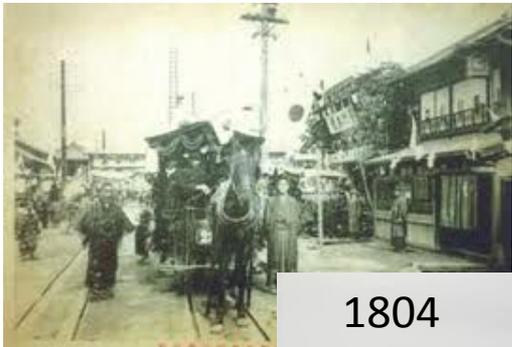
1990

2000

2010<sup>9</sup>



# 鉄道 1800-2015



1804



1960年代?



リウマチ治療 2000-2015



# 最近5年間の新薬

- 2010 オレンシア
- 2011 シンポニー
- 2012 ケアラム
- 2013 シムジア・ゼルヤンツ

# 治療の目的

診断後

2-3週間

1ヶ月-2年

2年-10年

10年以上

超早期

早期

中期

長期

治癒を目指して

痛みをなくす

身体・生活の障害を軽くする

# 治療の目的達成のためには

診断後

2-3週間

1ヶ月-2年

2年-10年

10年以上

超早期

早期

中期

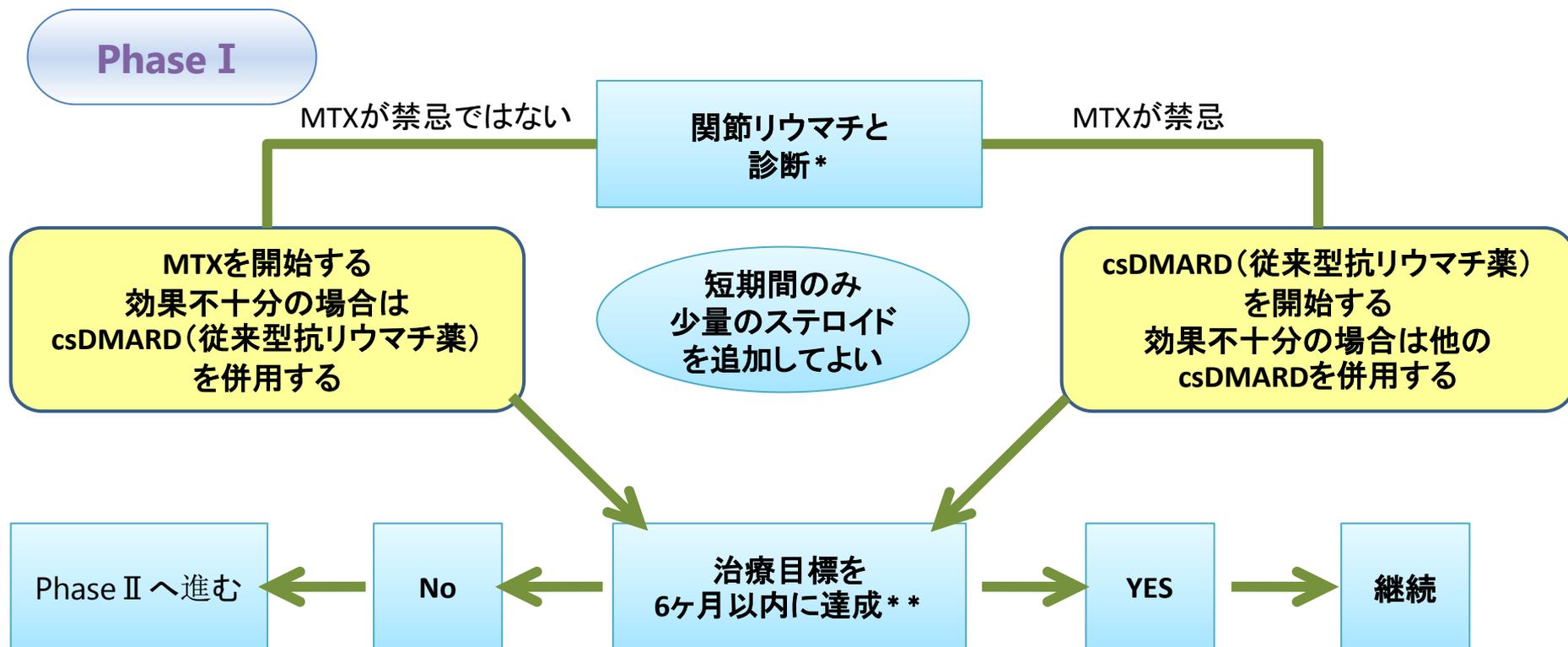
長期

関節炎を抑える

# 関節リウマチ診療ガイドライン 2014 日本リウマチ学会

## <ポイント>

RAと診断され、MTXが禁忌でない症例は、まずMTXの開始が推奨される。  
MTXが禁忌であれば、他の従来型抗リウマチ薬 (csDMARD) が推奨される。



\* 早期診断には2010 ACR/EULAR分類基準が有用である

\*\* 治療目標は臨床的寛解であるが、達成できない場合でも低疾患活動性を目指す。  
治療目標は少なくとも6ヶ月で達成することを目指し、3ヶ月で改善がみられなければ治療を見直す必要がある。

# 関節リウマチ診療ガイドライン 2014 日本リウマチ学会

## <ポイント>

MTXなどの投与を中心とするPhase I が奏効しない(または忍容性が無い)場合、  
予後不良因子を有する症例にはbDMARD(生物学的製剤)が推奨される。

## Phase II

10%血清学的陰性

予後不良因子を有する

RF/ACPA陽性,特に高値  
非常に疾患活動性が高い,  
早期からの関節破壊

Phase I が  
効果不十分または副作用で  
継続できず

予後不良因子がない

bDMARD(生物学的製剤)を  
追加投与する  
TNF阻害薬またはトシリズマブ  
またはアバタセプト

No

治療目標を  
6ヶ月以内に達成\*\*

次のcsDMARD(従来型抗リウマチ薬)  
を選択する  
(1剤または複数)  
(ステロイドとの併用も可能)

Phase IIIへ進む

No

治療目標を  
6ヶ月以内に達成\*\*

YES

継続

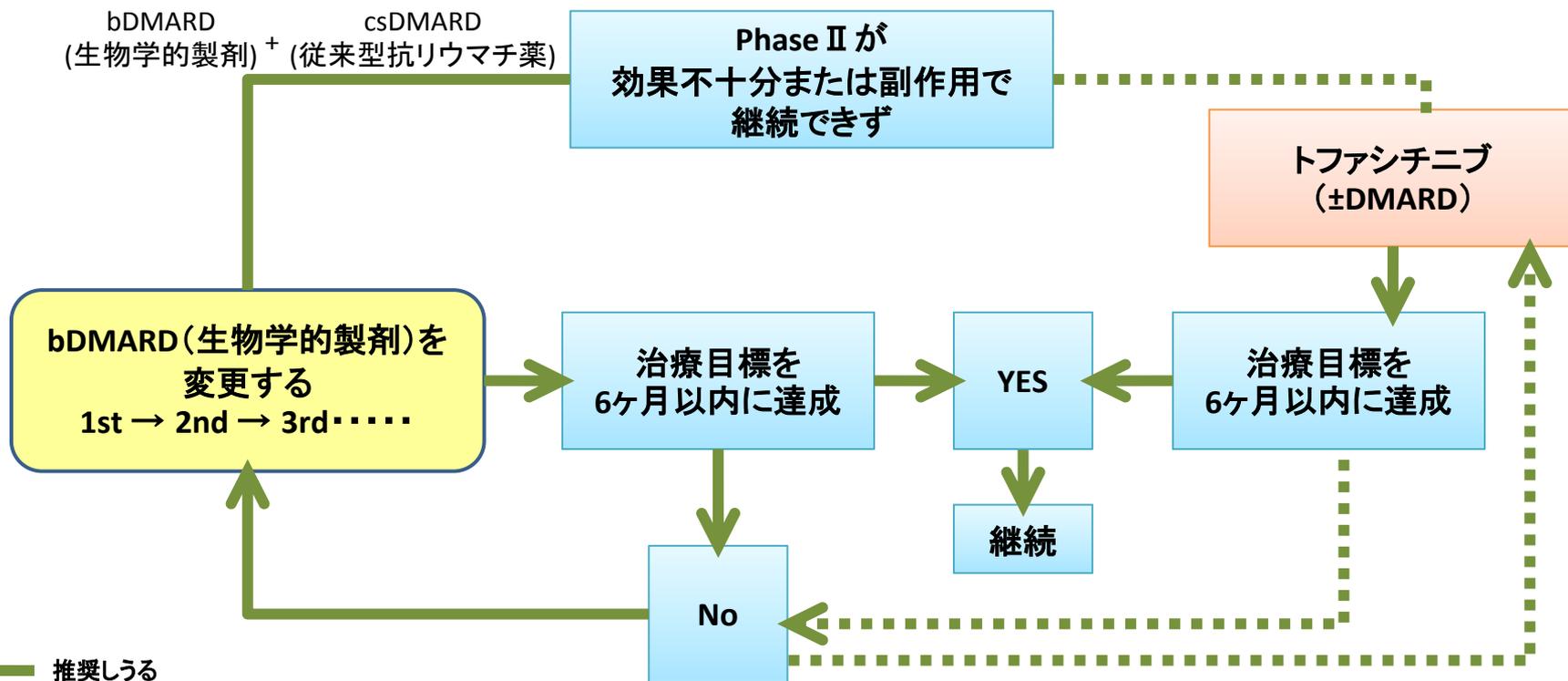
\*\* 治療目標は臨床的寛解であるが、達成できない場合でも低疾患活動性を目指す。  
治療目標は少なくとも6ヶ月で達成することを目指し、3ヶ月で改善がみられなければ治療を見直す必要がある。  
RF/ACPA: リウマトイド因子/抗シトルリ化ペプチド抗体

# 関節リウマチ診療ガイドライン 2014 日本リウマチ学会

## <ポイント>

生物学的製剤の投与を含むPhase IIが奏効しない(または忍容性が無い)場合、生物学的製剤の変更が推奨される。

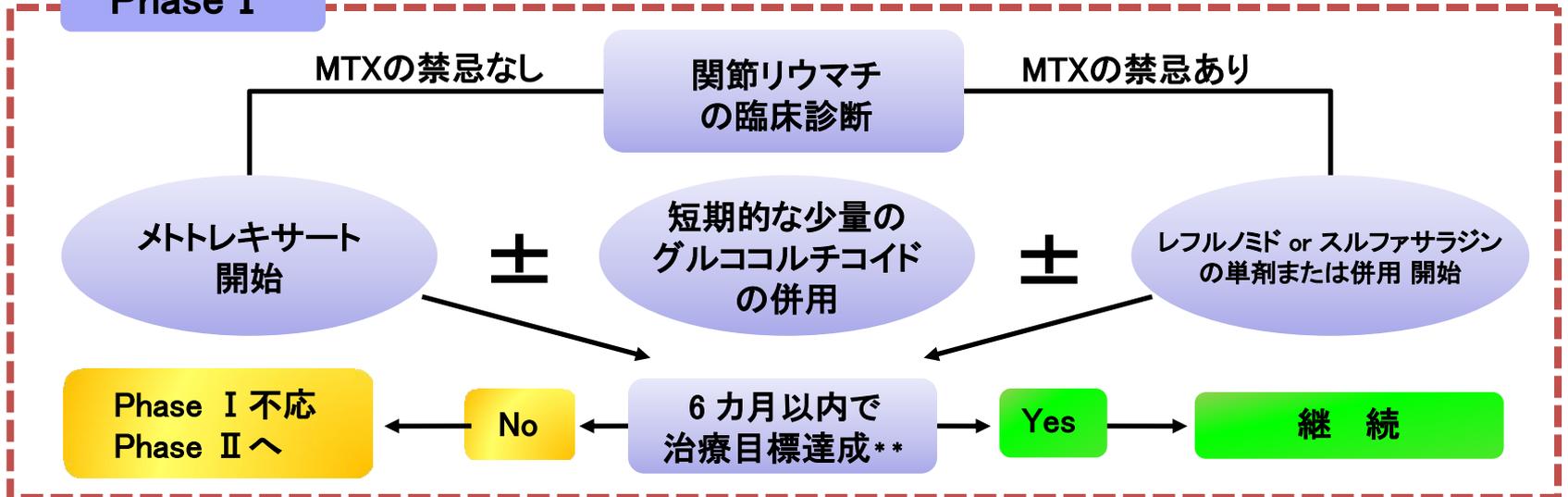
## Phase III



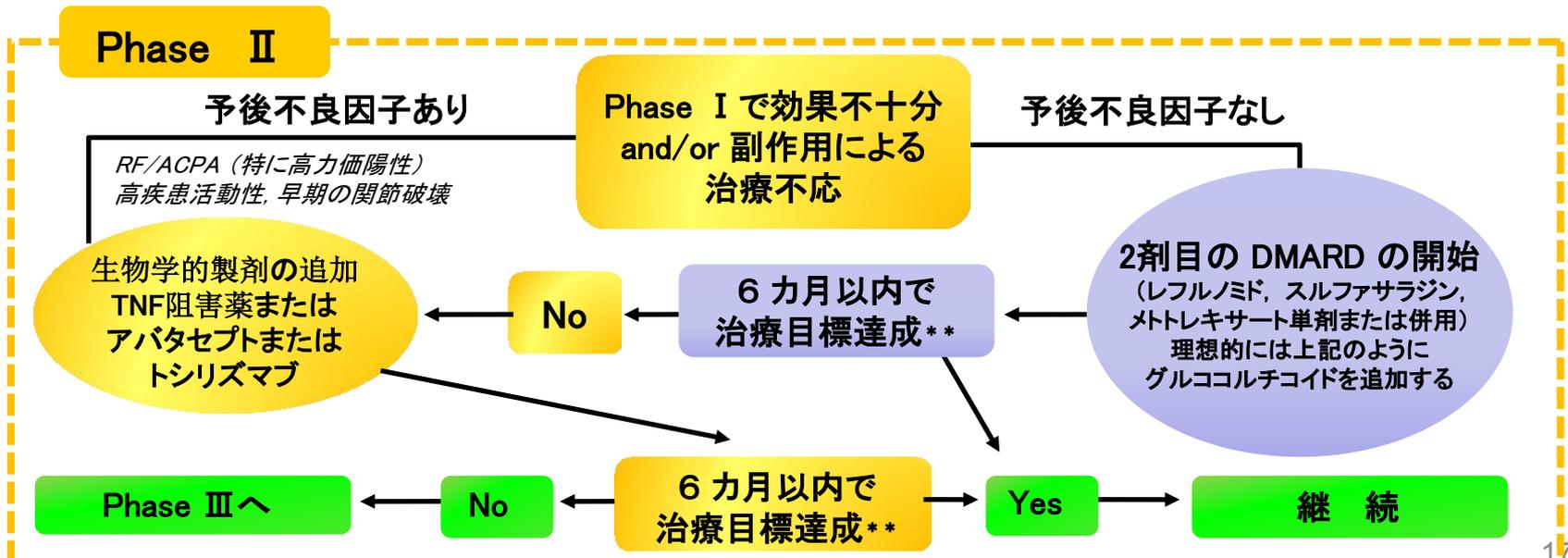
..... 現在日本で対照群をおいた全例市販後調査が実施中である。JCRガイドラインを参照のこと。  
bDMARD(生物学的製剤)無効例に対するトファシチニブの有効性、安全性は日本人で確認されていない。  
トファシチニブ無効例に対するbDMARD(生物学的製剤)の有効性、安全性は日本人で確認されていない。

# 2013 EULAR リコメンデーション

## Phase I



## Phase II



# 2013 EULAR リコメンデーション

## Phase III

他の生物学的製剤+従来型DMARDs

Phase II で効果不十分  
and/or副作用による  
治療不応例

トファチチニブへ  
切り替え  
(±DMARDs)

生物学的製剤への変更:  
1<sup>st</sup>生物学的製剤から  
2<sup>nd</sup>生物学的製剤への切り替え  
アバタセプトまたは  
リツキシマブまたは  
(2<sup>nd</sup>)TNF阻害薬または  
トシリズマブ

6 カ月以内に  
治療目標達成\*\*

6 カ月以内に  
治療目標達成\*\*

Yes

継続

No

他の生物学的製剤±従来型DMARDs

キナーゼ阻害剤±従来型DMARDs

- 生物学的製剤治療不応後の代替療法(推奨)
- ..... トファチチニブ治療不応後の生物学的製剤による治療はまだ研究されていない
- - - - TNF阻害薬以外の生物学的製剤治療不応後のトファチチニブは研究されていない

# 薬物療法

## ● 関節リウマチのおもな治療薬

### リウマチ治療薬



#### 非ステロイド性消炎鎮痛薬 (NSAIDs)

腫れや痛みをやわらげ、熱を下げる。

#### 副腎皮質ホルモン (ステロイド薬)

炎症を抑える。免疫を抑える作用もある。  
一時的な使用に限定される。

#### 抗リウマチ薬 (DMARDs)

異常な免疫機能に作用したり、免疫を抑えることで、病気の活動性を抑える。

#### 生物学的製剤

関節リウマチの原因となる炎症性サイトカインなどの働きを直接抑える。

# DMARDsの分類

DMARDs リウマチ薬

Non-Biologic DMARDs  
(低分子化合物)

Biologic DMARDs  
(高分子化合物)

免疫調節薬

免疫抑制薬

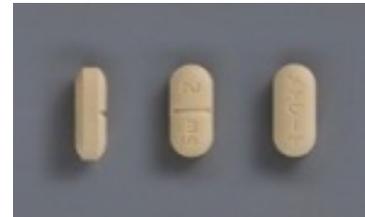
JAK阻害薬

# 新しい治療方法と工夫した治療

- MTX
- 抗リウマチ薬の多剤併用
- ケアラム
- 生物学的製剤
- ゼルヤンツ
- プラリアの併用
- LCAP

# 1種類の飲み薬でリウマチと戦う

- 可能であれば第1選択薬はMTX！  
リウマトレックス・メトレート



# MTXでの臨床的寛解

MTX単剤で寛解を達成できる可能性は

**30%**

# MTX

- 16mg/週まで増量できる 多いほど効果があるわけではない
- 10～12mg/週が日本人の最大量
- 寛解になったら減量しよう！

# 抗リウマチ薬の多剤併用

- MTX+プログラフ
- MTX+ブレディニン
- MTX+ケアラム
- MTX+リマチル+アザルフィジン
- MTX+ケアラム+リマチルorアザルフィジン
  
- などなど

# ケアラム

- MTXと併用する
- 胃潰瘍・12指腸潰瘍になりやすい
- 肝機能障害になりやすい
- 2週間毎に肝機能検査
- 効果出る人には単剤でも可能

# 生物学的製剤について

- レミケード
- インフリキシマブBS点滴静注用100mg「NK」
- ヒュミラ
- シンポニー
- エンブレル
- アクテムラ
- オレンシア

# TNFを抑えるもの

- レミケード
- インフリキシマブBS点滴静注用100mg「NK」
- ヒュミラ
- シンポニー
- エンブレル

# IL-6を抑えるもの

- アクテムラ

# 即効性が期待できるのは(私見)

- レミケード
- インフリキシマブBS点滴静注用100mg「NK」
- シムジア

# 寛解になりやすいのは(私見)

- レミケード
- インフリキシマブBS点滴静注用100mg「NK」
- エンブレル
- ヒュミラ
- シンポニー
- シムジア
- アクテムラ
- オレンシア

# 高齢の方にも比較的安心（私見）

- エンブレル
- シンポニー
- アクテムラ
- オレンシア

# 投与量や間隔を調整できるのは

- レミケード
- インフリキシマブBS点滴静注用100mg「NK」
- エンブレル
- ヒュミラ
- シンポニー
- シムジア
- アクテムラ
- オレンシア

# 肺合併症の方に使いやすい(私見)

- オレンシア

# やめやすいのは？（私見）

- レミケード
- インフリキシマブBS点滴静注用100mg「NK」
- オレンシア

# 飲み薬がいらないのは (バイオだけで治療する)

- エンブレル
- ヒュミラ
- シンポニー
- シムジア
- アクテムラ
- オレンシア

# すぐに開始できるのは

- ヒュミラ
- シムジア

# RF・抗CCP抗体とともに陰性るとき（私見）

- レミケード
- インフリキシマブBS点滴静注用100mg「NK」
- エンブレル
- ヒュミラ
- シンポニー
- シムジア

# RFあるいは抗CCP抗体が高いとき

- オレンジア

# ゼルヤンツ

- 細胞内の信号伝達をカット
- 生物学的製剤に匹敵する
- 癌に注意
- IL-6を主に抑える
- MTXと併用できる

# プラリアの併用

- 骨粗しょう症の薬
- 半年に1回皮下注射
- 破骨細胞を抑えて、骨びらんをとめる
- 痛み・腫れは止められない

# LCAPの適応

- バイオがよく効いていたが途中で効かなくなったとき

(バイオの変更しないで済む)

- 副作用・合併症のためで抗リウマチ薬飲めない・バイオ使えないとき

(安全:副作用がほとんどない)

# 関節リウマチに対する白血球除去療法



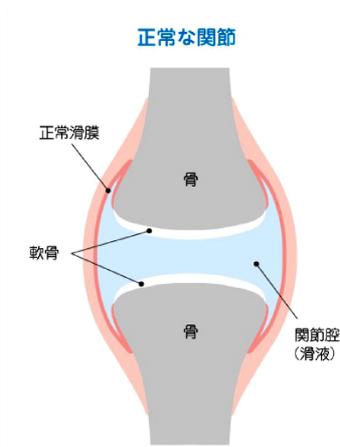
セルソーバ

## 白血球除去療法(LCAP)とは

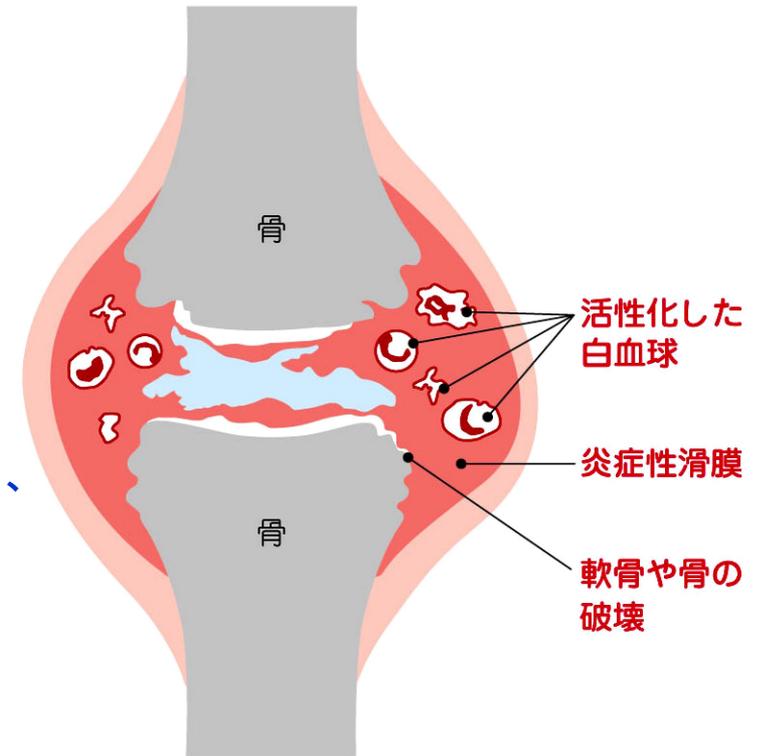
LCAPは血液を浄化する治療法でフィルター(セルソーバ)を用いて血液中から関節の炎症を引き起こす活性化した白血球を取り除きます。

薬剤による十分な効果が得られない、また、薬剤による副作用のために薬物療法に支障が生じた患者さまの治療にこれまでの薬物療法や手術とは全く異なる新しい治療法である白血球除去療法(LCAP)が2004年4月1日より保険適用となりました。

# 関節リウマチに関わる白血球について



## 炎症を起こした関節 (関節炎)



関節リウマチとは何らかの理由で全身の関節に炎症が起こり、痛みや腫れ、変形を引き起こす病気です。

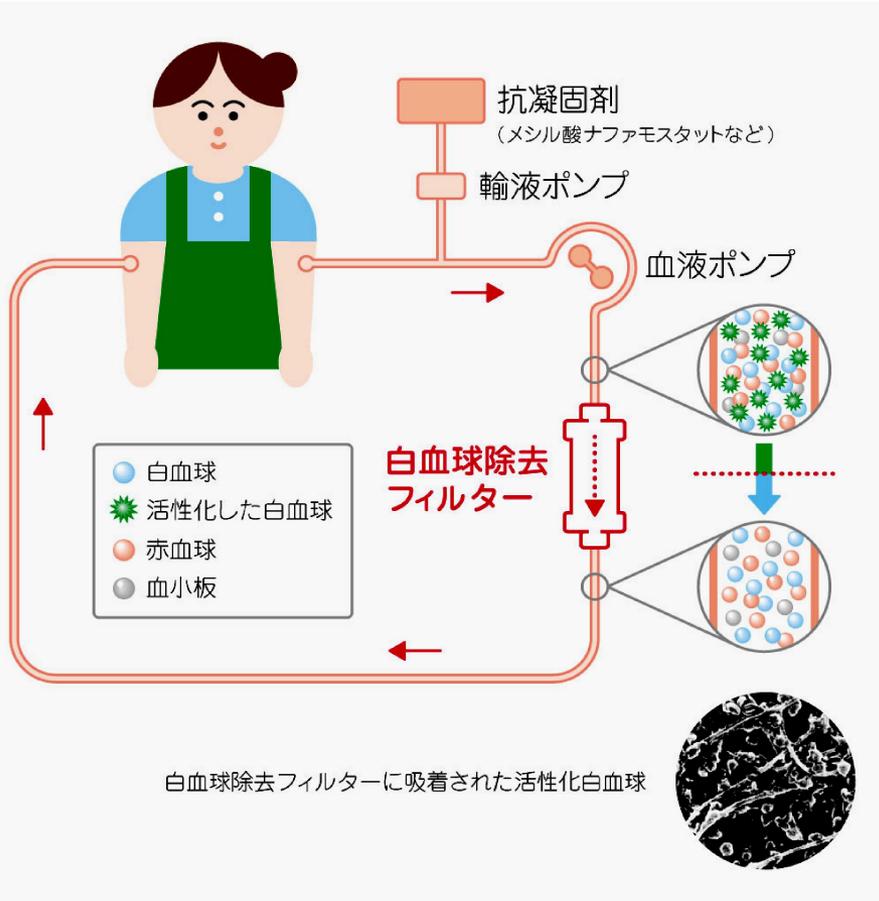
関節の炎症の原因には炎症を引き起こす物質を放出する活性化した白血球が関与しています。

炎症を引き起こす活性化した白血球が関節内に入り込むと、関節内で炎症が起こります。

炎症により滑膜が厚くなり、関節液が増えるために関節が腫れてきます。

活性化した白血球は関節内にとどまり炎症を長引かせるため、やがては関節内の軟骨や骨の破壊を引き起こします。

# 活性化した白血球を取り除くLCAP療法とは



白血球除去療法 (LCAP療法)とは血液中の活性化した白血球を取り除き、炎症をすみやかに鎮める治療法です。つまり、活性化した白血球が関節内にとどまり炎症を長引かせたり、軟骨や骨の破壊をはじめめる前に除去してしまうものです。

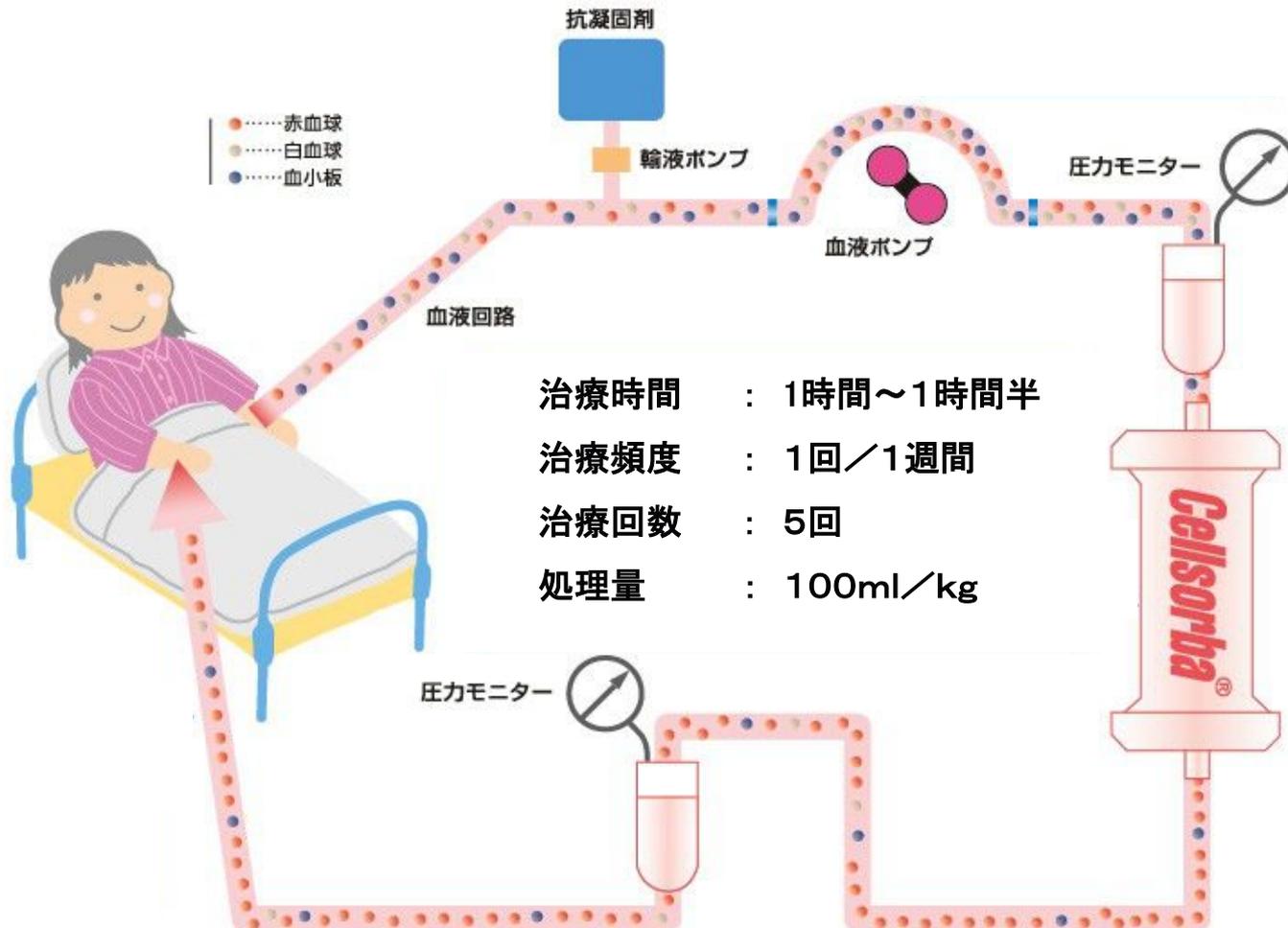
LCAP療法は血液を一度体の外に出し、白血球を除去するフィルターを用いて血液中から関節の炎症を引き起こす活性化した白血球を取り除き、浄化された血液を体に戻します。

LCAP療法とは:

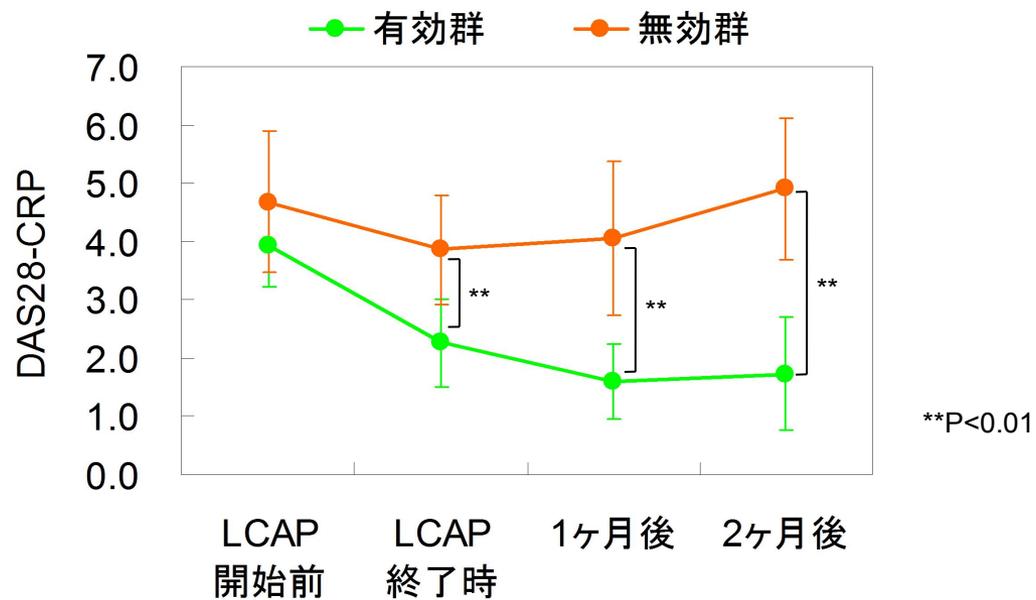
白血球除去療法: leukocytapheresisの略です。「エルキヤップ療法」と呼ばれています。

# 白血球除去療法 (LCAP) の方法

## 体外循環治療フロー図

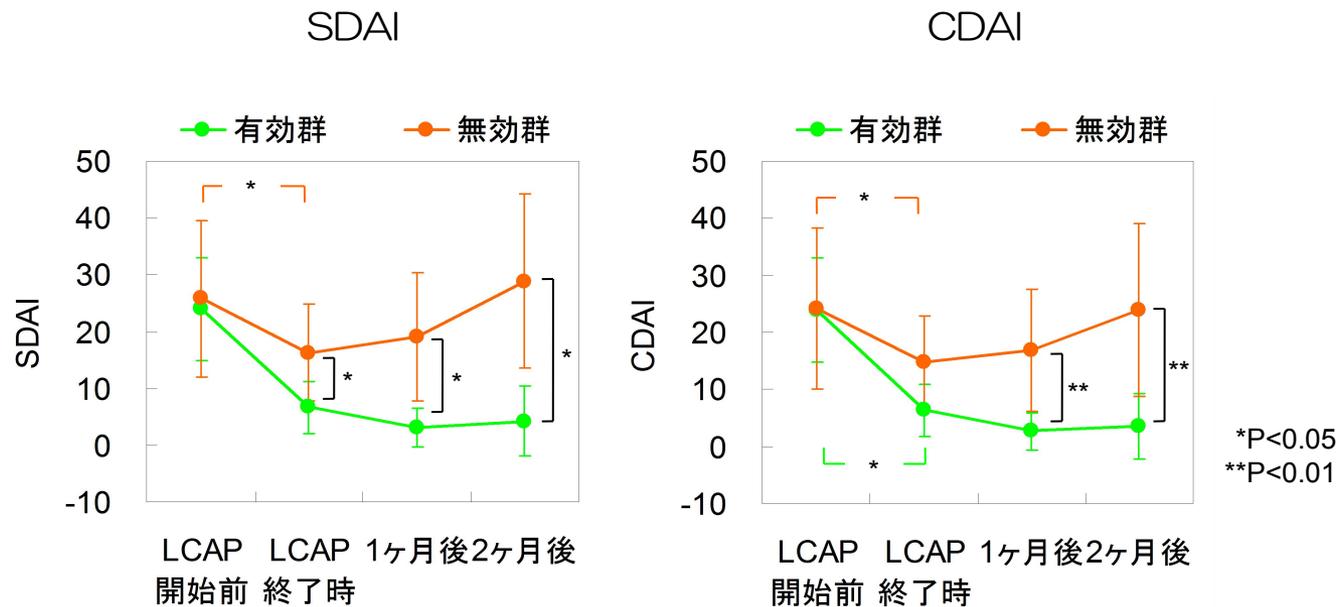


## 【結果】DAS28-CRPの推移(有効群、無効群)



有効群 (n=6) : good/moderate response (LCAP2ヶ月後)  
無効群 (n=9) : non response (LCAP2ヶ月後)

## 【結果】SDAI、CDAIの推移(有効群、無効群)



有効群 (n=6) : good/moderate response (LCAP2ヶ月後)  
 無効群 (n=9) : non response (LCAP2ヶ月後)



# T2T リコメンデーション

## <ポイント>

Treat to Target (T2T)をすすめるにあたり、4項目の「基本的な考え方」と、10項目の「リコメンデーション」が提言されている。

- 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カ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カ月ごとに、定期的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、総合的疾患活動性指標の評価に加えて関節破壊などの構造的変化及び身体機能障害もあわ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 (T2T)」について適切に説明を受けるべきである。

# リウマチの治療は日々進む！

- 一人ひとりに合った個別化治療
- 関節炎・骨破壊・骨粗しょう症を抑える
- ほぼ毎年新しい治療方法が出てくる

# こんなときどうする

- これからどうなるのだろうか
- 今の治療でいいの？
- バイオが効かない
- リウマチは治らないといわれた
- 痛みが取れない
- 薬飲みたくない
- こんな体調のときどうすれば？
- 骨粗しょう症は
- 転んだ
- 風邪ひいた、下痢した
- これだけしか治療してなくていいの？
- 妊娠子育てはできるの？
- リハビリはどこでする
- 身体障害の申請はどうすれば
- 値段が高すぎて治療できない
- 先生とそりが合わない

スタッフと話しましょう。

# 皆さんを支えるスタッフです

