

生物学的製剤の投与間隔を延ばす事は可能か？

関節リウマチの治療薬として生物学的製剤が使われるようになって14年が経過しました。この間、全部で8種類（レミケード[®]、エンブレル[®]、アクテムラ[®]、ヒュミラ[®]、オレンシア[®]、シンポニー[®]、シムジア[®]、インフリキシマブBS「NK」）の薬剤が使われるようになり、2016年10月の時点で、当センターでは22.9%の患者さんが生物学的製剤を使われています。

この14年の間に、多くの患者さんに生物学的製剤を投与し、その使い方ではいろいろなことがわかってきました。

どの生物学的製剤も、効果も安全性もだいたい同じ。およそ7割の人に有効ですが、患者さんによって効果に差があり、また副作用の起こる人と起こらない人がいます。

最近の話題は、「生物学的製剤を減らしたり、中止したりすることができるかどうか」です。

生物学的製剤は有効な薬剤ですが、薬価が高く、経済的負担も大きいと思います。できれば中止したい、中止できなくても減らしたい、と思っている人は多いはずで。

まず初めに確認したいことは、減らしたり中止したりできる可能性がある人は、生物学的製剤で十分な効果が得られ、関節炎がなくなって、寛解になった人だということです。少し効果はあるが、関節に腫れが残っていると、X線検査で骨破壊が進んでいるとかいう人は治療の手を緩めるわけにはいかず、減量や中止はできません。

では、十分に効果があり、寛解になった人が止められるかどうか。私たちの研究を含め、多くの研究から、次のことが言えます。

「生物学的製剤が有効で、寛解状態が6か月以上続いた人に対して、生物学的製剤を中止すると、半分の患者さんは1年後も寛解が続くが、残りの半分の患者さんは再燃して、また生物学的製剤を再開することになる」

あの痛みやつらさは嫌だから生物学的製剤を使っているのに、再燃してしまっては困ります。

そこで、最近、私が推奨しているのは、生物学的製剤の投与間隔を少しずつ延ばす、という方法です。

例えばエンブレル[®]50mgを週1回皮下注射している人で、寛解状態が6か月以上続いたら、注射間隔を週1回（7日ごと）から10日ごとに延ばしてみる、それでも大丈夫なら14日ごとに延ばしてみる。もし関節に痛みや腫れが出てきたら、それ以上は延ばさない方が良く、といった具合です。これはすべての皮下注射製剤に応用できます。

アクテムラ[®]などの点滴でも可能です。4週ごとに点滴していき、寛解が6か月以上続いたら5週ごとにする、それでも大丈夫なら6週ごとにするといった具合です。ただし、レミケード[®]はあまり間隔を空けると抗体ができて有効性がなくなる可能性があるため、本来の8週ごとを守るのが基本です。

このような注射間隔を空ける方法は、実際に当センターでも多くの患者さんで行われています。ただし、MTX製剤（リウマトレックス[®]、メトレート[®]など）を服用している場合は減量しやすく、服用していない場合は減量しにくいこともわかっています。

最近の論文で、このような減量を検討できる患者さんの条件が書かれていましたので紹介します。

以下の患者さんではDMARD 減量を考慮できる。

- ・寛解基準を満たす（DAS28<2.6）こと
- ・6か月以上寛解が維持されていること
- ・6か月以上、投薬内容が変わっていないこと
- ・ステロイド剤（プレドニン[®]など）が中止できていること

寛解であるかどうかは、IORRA調査の結果としてお渡ししている報告書に「寛解」スタンプが押されているかどうかで、すぐわかります。それが2回続けば減量できる可能性があるということになります。

もちろん患者さんの状態は個々に異なりますし、うまくいかない場合もあります。特に、関節の腫れが続くとその関節は壊れて変形していきます。減量して、症状が出てきているのに我慢していると、関節は壊れる可能性があります。

したがって、症状が継続的に抑えられていることが減量できる条件であることを、十分に理解していただきたいと思います。

具体的には、主治医の先生とよくご相談下さい。自分勝手に注射間隔を空けたり、縮めたりしないように、それは是非ともお願いします。

参考文献

Yamanaka H, et al. Mod Rheumatol. 2016 Sep; 26(5): 651-61

Schett G, et al. Ann Rheum Dis. 2016 Aug; 75(8): 1428-37

（膠原病リウマチ痛風センター 所長 山中 寿）

関節リウマチ患者さんの疼痛とその対処法

関節リウマチの治療の進歩はまさに日進月歩であり、今や半数を超える患者さんが臨床的寛解という病勢がとても落ち着いた状態にあることがIORRA調査の結果からわかっています。その結果、関節破壊の進行停止、身体機能の維持、さらには生命予後の改善（余命の延長）といった以前は達成が困難だった長期的な目標が十分視野に入るようになりました。一方でいまだに関節痛を強く訴える患者さんがまれではないこともわかっており、リウマチ友の会の調査でも依然として痛みを緩和を第一に望む患者さんが少なくないことが報告されています。これは疾患活動性が抑えられていない患者さんに限った話ではなく、DAS28という疾患活動性評価で臨床的寛解を達成している患者さんでも1/3はPain VAS（疼痛を測るスケール、100が満点）で10を超えており、他の指標に比べ疼痛緩和が不十分と考えられています。数年前には「医師による全般評価」と「患者

全般評価」との間に乖離があり、患者さんが疼痛を重視するのに対し医師は腫脹関節数をより重視して全般評価を決定しているというデータが報告され、医師は患者さんの痛みにもっと目を向けるべきだという議論も起こりました。関節リウマチは自己免疫反応の結果として関節に炎症を生じる病気で、炎症は疼痛、腫脹、発赤、熱感を特徴としますから、まずは適切な抗リウマチ薬によって過剰な自己免疫反応を抑えて、その結果として疼痛を抑えることが望ましいのは言うまでもありません。特に生物学的製剤を使用している場合には、使用していない場合に比べ、同じ疾患活動性であっても疼痛が抑制できていることも分かっています。しかし疼痛以外の指標（例えば腫脹関節数やCRP値、赤沈値など）が十分に抑えられているにもかかわらず強く疼痛が残る場合には、治療オプションとしての疼痛コントロールが必要となり、例えば鎮痛薬による薬物療法（関節内注射を含む）、手術、リハビリなどが選択肢となります。

●薬物療法

プレドニン[®]、プレドニゾロンをはじめとする経口ステロイド剤は抗炎症作用がとても強く、鎮痛効果が非常に高いことが知られています。しかし中長期的に服用を続けていると様々な副作用の危険が高まりますから、鎮痛のみを目的とした投与は薦められません。ステロイド剤による強い抗炎症作用が不要になり次第、減量中止の方向で検討することが望ましいと考えられています。炎症を起こしている関節に直接ステロイドを投与する関節注射も効果的な鎮痛方法です。単回投与のため経口剤による全身的な副作用の懸念も少なく、炎症を起こしている部位に直接的に作用するためはっきりとした効果が得られやすい投与方法です。しかし多数の関節で痛みを生じている場合には適切な投与方法とは言えず、また同じ関節に頻回に投与すると高度な関節破壊をきたしてしまうことがあるため、連続投与もできません。

NSAIDs（エヌセイズ）と呼ばれる非ステロイド性抗炎症薬（ロキソニン[®]、セレコックス[®]、ボルタレン[®]など）も鎮痛効果を期待して処方されるお薬です。一定の抗炎症作用も有しますが、関節リウマチに伴う炎症を抑えるには不十分です。後述するアセトアミノフェンより鎮痛効果が高いことが知られており、IORRA調査では現在約半数の患者さんに処方されていることが分かっています。しかし副作用も知られていて、特に胃十二指腸潰瘍を始めとする消化器系の副作用と腎障害には注意が必要です。胃十二指腸潰瘍はPPIという強力な胃薬（ネキシウム[®]、タケキャブ[®]、タケプロン[®]、パリエット[®]など）を併用することでその発生をかなり抑えられることが分かっていますが、PPIの長期投与に伴う副作用も知られているため、胃十二指腸潰瘍の既往がない患者さんが単にNSAIDsの胃十二指腸潰瘍の副作用を抑える目的で併用することは推奨されていません。また腎臓の血流量を抑制するために腎障害をきたすことがあります。関節リウマチの治療では腎障害を副作用に持つ薬を使うことも少なくなく、併用ではさらに注意が必要になります。腎機能は年齢とともに低下しますので、特に高齢者は服用に際しては注意が必要です。副作用を避けるためには連用よりも痛みに応じて頓用とする服用方法が望ましいです。

アセトアミノフェンは数年前に高用量が投与可能になり、高用量の製剤（500mg錠）も発売されたことで、成人でも鎮痛効果が期待できるようになりました。比較的安全な薬で、大量投与（1日4,000mg超）さえ避ければ注意が必要な副作用も肝機能障害がある場合などに限られます。

残念ながら鎮痛効果はNSAIDsよりも劣るため、高齢者や腎障害のある患者さんでは第一選択になりませんが、そうでない場合には使用が限定されています。

数年前からトラムセット®やトラマール®といった弱オピオイドと呼ばれる鎮痛薬が慢性疼痛に対して使用可能となりました。このタイプの薬は中枢に作用する鎮痛薬で、痛みを感じにくくするだけで抗炎症作用は持ちません。一定の鎮痛効果が期待できますが、抗炎症作用がないため抗リウマチ薬による治療が必須です。また中枢に作用する薬に特徴的な副作用として、吐き気、眠気、便秘などを高頻度で生じます。

●外科的治療（手術）

手術は痛みの原因となっている関節に直接アプローチできるため、有用な治療オプションとなります。局所に関しては高い鎮痛効果が期待できますし、同時に変形と機能障害が解決できます。ただしメスを入れる必要があり侵襲の大きな治療となるため、痛みの治療でいきなり選択されることはありません。またその効果は基本的には局所に限られるため、多くの関節が痛む場合には単独でそれらを解決できるものでもありません。

●リハビリ

リハビリにも除痛効果があることが知られています。関節周囲の筋肉量を増やすことは関節の安定化につながり、関節痛の抑制が図れます。また関節変形の予防効果も期待できます。関節リウマチの患者さんは筋肉量が落ちがちですから、長期的な予後を改善するためにも是非家庭で日常的にリハビリに取り組むようにしてください。

繰り返しになりますが、関節リウマチに伴う痛みの治療の第一選択は抗リウマチ薬による関節リウマチそのものの治療です。リハビリは日常的に行って損はありませんが、鎮痛薬の使用は抗リウマチ薬による治療を十分に行っても痛みが残る場合や、抗リウマチ薬による治療初期で十分な効果が得られるまでの間に行うものと理解してください。また手術を考えている場合は気軽に整形外科の医師の予約を取って相談してください。（猪狩勝則）



皆さまの状態が少しでも良くなりますよう、私ども職員一同も力を尽くす所存です。

東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センターでは、IORRAで皆さまからいただいた調査結果を、日本の、世界のリウマチ患者さんがよりよい医療を受けられるための資料にしようと考えております。今後とも引き続き、皆さまのご協力をお願いいたします。 IORRA委員会

東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター
ホームページ <http://www.twmu.ac.jp/IOR> 上で
過去のIORRAニュースをご覧いただけます。
いつでもアクセスしてください。