



The 19th International Rheumatology Symposium
第19回国際リウマチシンポジウム

The 54th Annual General Assembly and Scientific Meeting of Japan College of Rheumatology

MW ConferenceWatch

日本リウマチ学会総会 学術集会

2010年4月22日～25日 第54回日本リウマチ学会総会・学術集会および第19回国際リウマチシンポジウム(会長:塩沢俊一教授)が、神戸ポートピアホテルにて開催された。アイスランドの火山噴火の影響で、特別講演の山中伸弥教授の欧州からの帰国が遅れ、急ぎょ代行講演となるなどハプニングもあったが、飛躍的に進歩するリウマチ治療における最新の情報が集結する会場は終始熱気に包まれた。本紙ではいくつかのトピックスを紹介する。

最新治療セミナー(効果)

最適な関節リウマチ治療に向けて —エタネルセプトのデータから—

石黒直樹
名古屋大学大学院 医学研究科 整形外科 TBC参加施設

インフリキシマブを用いたRA寛解導入と中止後寛解維持の戦略

亀田秀人
慶應義塾大学医学部 内科学教室 リウマチ内科

特別講演

iPS細胞の可能性と課題

京都大学 iPS細胞研究所
(代講) 沖田圭介

特別企画 RAの新しい診断基準

早期関節炎コホートからみたRA予備診断基準の検証

川上 純 他
長崎大学大学院 歯歯薬学総合研究科 展開医療科学講座(第一内科)

ポスター

質問紙調査による関節リウマチ患者の治療の現状と薬についての認識

青木昭子 他
横浜市立大学附属病院 臨床研修センター

ワークショップ RA診断・新診断基準

ACR/EULARの新分類基準を用いた邦人関節症患者の診断

山前正臣 他
聖マリアンナ医科大学 横浜市西部病院 リウマチ・膠原病内科

各生物学的製剤中止理由とその転帰

舟橋恵子 他
松原メイフラワー病院 臨床検査部

最新治療セミナー（効果）

最適な関節リウマチ治療に向けて — エタネルセプトのデータから —

石黒直樹

名古屋大学大学院 医学研究科 整形外科 TBC 参加施設



治療の継続性が重要

治療の継続性は高い有効性と安全性の積分値である。治療を継続することは患者へ満足感と安心を提供できる。これに対して、薬剤を切り替えることにはリスクがある。すなわち、切り替え後の薬剤のほうが有効性や安全性に優れるという保証はない。1つの薬剤を継続することにより、安定的な病状の実現が可能である。

ネットワークメタアナリシス：Cochrane オーバービュー

Singh¹⁾らは、関節リウマチ患者において、生物学的製剤6剤について効果および安全性を比較するネットワークメタアナリシスを行った。臨床上重要な ACR50 改善効果を得るための治療必要数 (NNT) は 4 例 (95% CI 4 ~ 6) であった。しかし、これは無作為化対照試験の結果であり、実地臨床では治療目標という概念を導入し、各薬剤の特徴をよく考えたうえで選択するので、NNT をさらに減らすことができるはずである。

間接比較という条件下では、アナキンラはアダリムマブやエタネルセプトよりも有効性が低く、エタネルセプトはアダリムマブ、アナキンラ、インフリキシマブよりも安全性が高かった (図 1)。ただし、試験間で対象集団の特徴に差異があるため、これらの知見を解釈するにあたっては注意を要する。

わが国の多施設共同研究における継続率

多施設共同研究において生物学的製剤登録症例 1,185 例中 1,075 例を解析した。開始時平均年齢は 56.3 歳、平均

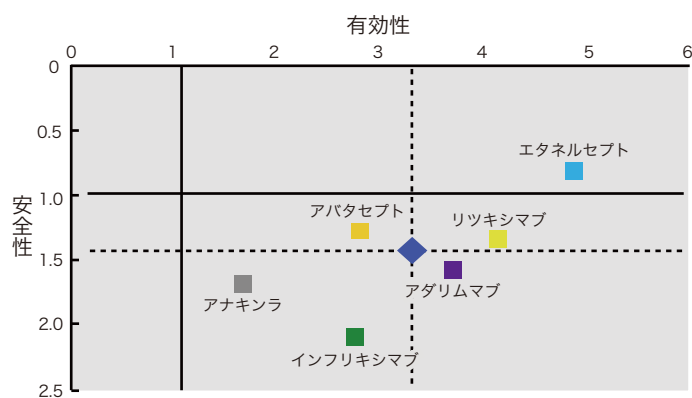


図1 Singh JA, et al. Canadian Med AJ. 181(11): 787-796, 2009 より作図

図1 Cochrane オーバービュー

RA 患者に対する生物学的製剤の無作為化対照試験のネットワークメタ解析

罹病期間は 11.1 年であった。1 剤目の製剤の 4 年継続率は全体では 5 割弱であった。個別にみると、エタネルセプトで約 6 割であり、インフリキシマブよりも高かった (図 2)。インフリキシマブは 3 mg/kg 8 週間間隔投与という制約があるため、今後、増量や投与間隔の短縮が可能になればさらに改善される可能性がある。TEMPO 試験²⁾ではエタネルセプトの 3 年継続率は、MTX と併用群で約 6 割、単独群で約 5 割であった。わが国の研究では、MTX 投与量が少ないことや罹病期間がより長いことを考慮すると、TEMPO 試験を凌駕する結果といえる。

次に、第 2 生物学的製剤としてアダリムマブを使用した症例のなかで第 1 製剤がインフリキシマブあるいはエタネルセプトであった症例において、アダリムマブに変更してもなお無効であった割合は、インフリキシマブ群 19% に対してエタネルセプト群 53% であった。2 剤目の切り替え効果が不良に終わることが多いことから、エタネルセプトは抗 TNF 治療薬としてカバーする範囲が広いことが示唆された。

エタネルセプトの特徴

エタネルセプトの最大の特徴は継続率の高さにあり、これは高い有効性と安全性のバランスに優れていることに起因する。インフリキシマブは、3 mg/kg 8 週のレジメンでは、本剤のポテンシャルが生かされていないと考える。エタネルセプトによる治療は失敗が少なく、医療者と患者にとって結果的に満足度が高い。

参考文献

- 1) Singh JA, et al. Canadian Med AJ. 181(11): 787-796, 2009
- 2) van der Heijde D, et al. Arthritis & Rheumatism. 56(12): 3928-3939, 2007

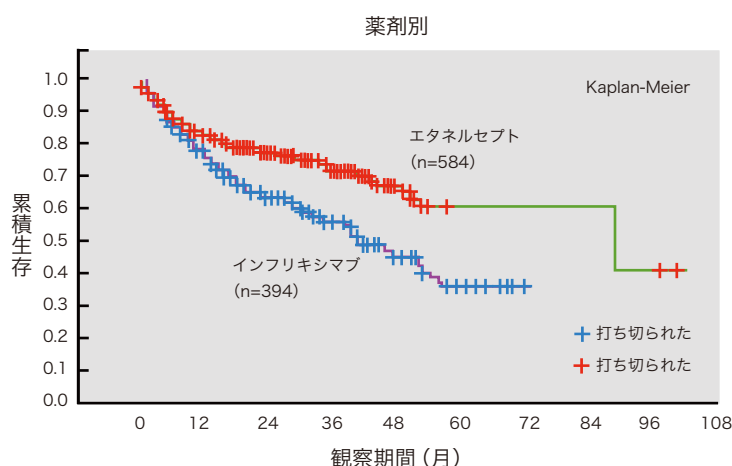


図2 一剤目生物学的製剤の継続率

インフリキシマブを用いた RA 寛解導入と中止後寛解維持の戦略

亀田秀人

慶應義塾大学医学部内科学教室 リウマチ内科



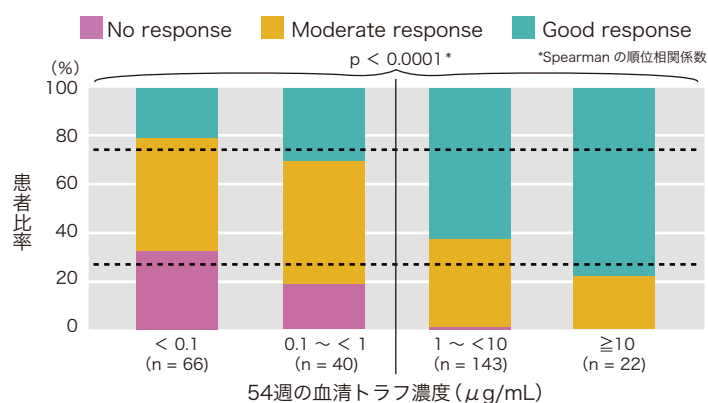
治療強度決定に際しては疾患活動性を考慮すべき

関節リウマチ治療の強さ（薬剤の種類、投与量など）は、患者の容量（体の大きさ / 年齢・肝腎などの機能）と活動性（臓器障害の時間微分値・進行速度）により決まる。生物学的製剤の投与量決定に際しては容量よりも活動性のほうが重要であり、同じ量のインフリキシマブを投与した場合、中和すべき TNF が多い患者では血清トラフ濃度が低くなる。RISING 試験では、54 週後血清トラフ濃度が高いほど、有効（EULAR 改善）患者比率が高いことが示された（図 1）。Good response の割合は血清トラフ濃度が 1 $\mu\text{g/mL}$ を超えると急に増加するようであった。トラフ濃度 $\geq 10 \mu\text{g/mL}$ の群では X 線スコアの進行もほとんどなかった。一次無効患者の間では 3 mg/kg から 6 mg/kg へ増量しても 35% の患者はなお no response であったことから、増量するのであれば早期に十分量を投与し、無効であれば薬剤切り替えを考慮すべきことが示唆された。

したがって、インフリキシマブの有効性を高めるには TNF 阻害薬と MTX を十分量投与すべきであり、必要であればステロイドを one-shot で投与する。安全性に関しては、感染リスク以外においてはインフリキシマブ血中濃度を positive に維持することが最重要であり、血中濃度が低くても寛解を維持できる患者が中止可能な患者である。

薬剤フリー寛解の可能性

寛解は関節リウマチ治療における到達目標である。臨床的寛解、画像的寛解、機能的寛解は現実的な目標であり、その先に免疫学的寛解がある。免疫学的寛解が成立すれば、発症時と同種の trigger が生じて発症しないかもし



1 年後の寛解にはインフリキシマブ依存性と非依存性があり、前者はインフリキシマブの減量すら不可、後者は中止のチャンスが十分ある。

図1 インフリキシマブの血清濃度と臨床効果の関係

れない。

RRR 試験において、インフリキシマブで低疾患活動性（LDA : DAS28 < 3.2）が 24 週以上続いている場合に IFN を中止したところ、休薬した患者の 55% が 1 年後も LDA を維持した。これら患者の平均罹病期間は 4.8 年、インフリキシマブ休薬後の ΔmTSS は 0.3 であった。LDA を維持したグループは、維持できなかったグループと比較して年齢が若く、mTSS が小さく、RRR 開始時の DAS28 が低かった。

BuSHIDO 試験ではインフリキシマブ中止後の寛解維持におけるブシラミンの有用性を検討した。再燃率はブシラミンを少なくとも一度投与された患者で 25.0%、MTX のみ投与された患者で 53.6% と有意差があった（図 2）。ロジスティック回帰分析によると、再燃に関与する因子として Class、ブシラミン投与、インフリキシマブ中止時活動性が抽出された。

まとめ

MTX のみならず、インフリキシマブの投与量においても迅速な titration の考え方が必要であると思われる。十分な寛解導入後にはインフリキシマブの投与中止を考慮してもよい。また、抗リウマチ薬の併用は、インフリキシマブ導入前のみならず中止後にも考慮できる。

RRR: Remission induction by Remicade in RA

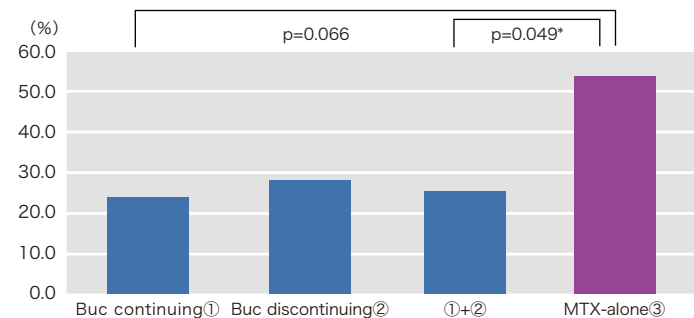
mTTS: Modified total sharp score

BuSHIDO: Bucillamine study of holding remission after infliximab dose-off

		例 (%)			
合計		17	7	24	28
再燃	なし	13(76.5)	5(71.4)	18(75.0)	13(46.4)
	あり	4(23.5)	2(28.6)	6(25.0)	15(53.6)

注) MTX-alone には、妊婦希望による MTX 中止例 3 例を含まない

*Fisher 直接確率法



再燃率は Buc を一度でも投与した患者（①+②）では 25.0%、MTX のみでは 53.6% と、両群間に有意差がみられた。

図2 ブシラミン投与状況と再燃率

早期関節炎コホートからみた RA 予備診断基準の検証

川上 純 他

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 展開医療科学講座（第一内科）



はじめに

疾患活動性を十分に制御するためには早期診断が重要であることから、関節リウマチ (RA) 診断基準が改訂された。RA に進展する診断未確定関節炎 (UA) は関節破壊を来しやすい。新基準ではこのタイプを RA ととらえ、臨床指標で抽出する。US 症例における ACR/EULAR 新基準の正確性を評価した。

対象と解析方法

1987 年 ACR RA 分類基準を満たさない UA129 例に対して、2009 年 ACR/EULAR 診断基準を適用した。1 年後、1987 年 ACR 診断基準を満たす RA を抽出し、新基準が 1 年後の RA をどれだけ正確に診断できるかを評価した。また、1.5 年～2 年後、単純 X 線上骨侵食を来した関節炎を抽出し、新基準が骨侵食性関節炎の進展をどれだけ判定できるかを検討した。

結果

登録期間に関節腫脹が明らかでなく非 RA と分類された 44 例のうち 14 例が、1 年後 1987 年 ACR 基準を満たす RA に進展した。腫脹関節があったが単純骨 X 線で骨侵食がなかった 85 例はスコアリング評価へ進み、61 症例が 1 年後 1987 年 ACR 基準 RA に進展した。

「1987 年 ACR 診断基準を満たす RA」をアウトカムとした場合、2009 年 ACR/EULAR 診断基準は感度 62.7%、特異度 77.8%、陽性的中率 79.7%、陰性的中率 60.0%、診断確度 69.0% で予測した。スコア中央値は RA 進展群 7 に

対して、RA 非進展群 5.5 であった ($p = 0.00031$)。

全体では、小関節炎 (圧痛) は中大関節炎 (圧痛) よりも RA に特異的であり、抗体スコアと炎症反応スコアの分布も RA に特異的であった。

血清学的陰性 (リウマトイド因子と抗 CCP 抗体ともに陰性) UA 症例 ($n = 62$) における新基準の感度は 30.8%、特異度 77.8%、陽性的中率 50.0%、陰性的中率 60.9%、診断確度 58.1% であり、血清学的陽性 (リウマトイド因子あるいは抗 CCP 抗体陽性) UA 症例 ($n = 67$) における新基準の感度は 77.6%、特異度 77.8%、陽性的中率 90.5%、陰性的中率 56.0%、診断確度 77.6% であった。

1 年後 RA と診断された 75 例のうち、フォローアップデータがあった 56 例中 17 例に X 線関節破壊進展が生じた。これら 56 例のロジスティック回帰分析は、登録時 MRI での骨髄浮腫が X 線関節破壊進展に対する唯一の有意な予測因子であることを示した。超早期から治療介入した UA13 症例の 12 カ月の経過を表に示す。DMARDs 治療は非常に有効で、MRI 画像評価は、骨髄浮腫の有意な軽減を示した。骨髄浮腫スコアが 1/3 以下まで改善した群 ($n = 8$) で骨破壊の進展はなかったが、改善しなかった群 ($n = 5$) で骨破壊の進展を認めた。

考察

2009 年 ACR/EULAR 診断基準は、RA の特徴をとらえた完成度が高い診断基準と考えられた。

この新基準を満たした場合、早期から MTX をはじめとする DMARDs 治療を導入する効果は非常に高いと示唆される。

ACR/EULAR の新分類基準を用いた邦人関節症患者の診断

山前正臣 他

聖マリアンナ医科大学 横浜市西部病院 リウマチ・膠原病内科



目的

2009年に発表された ACR/EULAR Classification Criteria for RA（新分類基準）が当院の関節炎患者の診断に有用かどうかを検討した。

対象

2009年4月1日から同年8月21日までに当院リウマチ・膠原病内科を受診した初診患者 155 例。

方法

レトロスペクティブに、全例に新分類基準を適用し診断を行った。この新分類基準で関節リウマチ (RA) と診断できなかった症例についてはその後も引き続き経過観察を行い、「骨びらん」が出現した時点で RA と診断することとした。

結果

155 例の対象患者（男性 30 例，女性 125 例）の平均年齢は 54.1 歳であり，罹病期間は 6 週未満が 51 例，6 週以上が 104 例であった。116 例に関節腫脹があり，この 116 例が次の鑑別診断のステップに進んだ。病歴，診察から鑑別できた RA 以外の疾患は，膠原病や骨関節疾患が多かったが，感染症や悪性腫瘍もあった。

他の診断のつかなかった症例 88 例について関節のレントゲン写真を撮ったところ，びらんありが 60 例，なしが 28 例であった。びらんのある患者が多かったのは平均罹病期間が若干長かったためであると思われる。また，骨びらは読影する医師によって差が出る可能性があり，読影者間不一致については今後の問題になり得ると考えられた。

びらんのなかった 28 例に対してスコアリングシステムを適用した。6 点以上は 10 例，6 点未満が 18 例あった。初診時 6 点以上の患者 10 例中 1 例はパルボウイルス感染症であった。6 点未満の患者でその後経過をみていくと，骨びらんが出現してきて RA に分類された症例が 5 例あった。

初診時に 6 点以上のスコアで RA と診断された患者と，初診時は 6 点未満であったが経過中に骨びらんが出てきて RA と診断できた患者 5 例の間で臨床的所見を比較すると，罹患関節数，滑膜炎の期間，急性期反応に有意差は

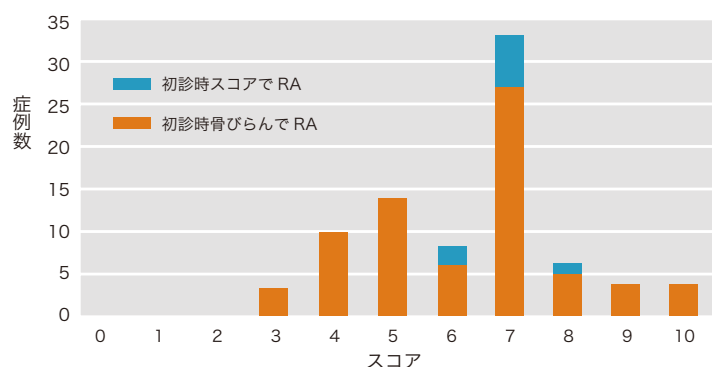
なく，血清マーカーのみ 6 点以上 RA 群において 6 点未満 RA 群よりも有意に高かった ($p = 0.014$)。初診時骨びらんで RA と診断されたがスコアは低かった患者が多く存在した (図)。

考察・結語

鑑別診断は膠原病や骨関節疾患にとどまらず，感染症，悪性腫瘍を含めて多岐にわたる (表)。

また，関節 X 線における骨びらんの有無は，典型例を除き読影する医師により偏りがでる可能性がある。初診時に RA と診断できた症例 (初診時 6 点以上) と経過中に骨びらんが出現して RA と診断できた症例 (初診時 6 点未満) では，血清学的マーカーのみに差を認めた。

新分類基準を用いるためには，丁寧な病歴聴取，身体診察，X 線読影および幅広い観点からの鑑別診断が要求されると考えられる。新分類基準の目的である「将来関節破壊を起こし得る症例の予測」に関する有用性を評価するには，実際の転帰との相関性を検討しなければならない。



医療機関の特性や規模により結果が異なってくることが予想される (演者注)

図 初診時に RA と診断された症例の分布

表 病歴，診察から RA 以外に鑑別できた疾患

疾患名	n	疾患名	n
全身性エリテマトーデス	5	混合性結合組織病	1
変形性関節症	3	側頭動脈炎	1
偽痛風	3	リウマチ性多発筋痛症	1
SAPHO 症候群	2	RS3PE 症候群	1
成人発症スチル病	2	線維筋痛症	1
強皮症	1	反応性関節炎	1
皮膚筋炎	1	アレルギー性紫斑病	1
多発性筋炎	1	ウイルス感染症	1
		腫瘍随伴症候群	1

※膠原病，骨・関節疾患以外に感染症，悪性腫瘍も鑑別する必要がある

医療機関の特性や規模により結果が異なってくることが予想される (演者注)

特別講演

iPS 細胞の可能性と課題

沖田圭介

京都大学 iPS 細胞研究所



はじめに

胚性幹細胞 (ES) 細胞は、体を構成するすべての細胞になれるという分化多能性と高い増殖能という特性があるため、再生医学の切り札として期待されている。しかし、ES 細胞は自分の細胞ではないため拒絶反応が起こり得るし倫理的な問題がつきまとう。

多能性を誘導する因子

これらの問題を解決する 1 つの方法は、患者自身の体細胞を ES 細胞に似た多能性幹細胞に変えることである。核移植により体細胞クローン動物が誕生したことは、卵子の中に体細胞を初期化する因子が存在することを意味している。また、体細胞と ES 細胞の融合によって体細胞核が初期化することから、ES 細胞の中にも初期化因子は存在することが示唆される。これら初期化因子群を同定できれば、患者自身の体細胞を人工的に多能性幹細胞に作り変えることが可能になる。我々は、ES 細胞に存在する多能性誘導因子は ES 細胞の多能性を維持する因子と考え、その候補遺伝子を探索した。既知の因子に加え、ES 細胞に特異的に発現し、体細胞では発現していない遺伝子を ECAT (ES cell associated transcript) と名付け、機能解析を進めた。その結果、ECAT4 (Nanog) は ES 細胞の分化多能性に必須な因子であること、ECAT5 (ERas) は増殖能力に重要な因子であることがわかった。このようにして、ES 細胞の特性維持に特に重要な働きを果たす遺伝子、または機能は不明であるが発現が ES 細胞特異的である遺伝子から成る 24 因子を初期化因子の候補とした。その結果、4 つの遺伝子 Oct3/4, Sox2, Klf4, c-Myc が多能性を誘導するのに必須の遺伝子であることを見出した。さらに、これら 4 つの遺伝子をレトロウイルスベクターを用いて体細胞に導入することにより ES 類似細胞を作ることができた。これを我々は iPS (induced pluripotent stem cell) 細胞と呼んでいる。

ヒト iPS 細胞の作成

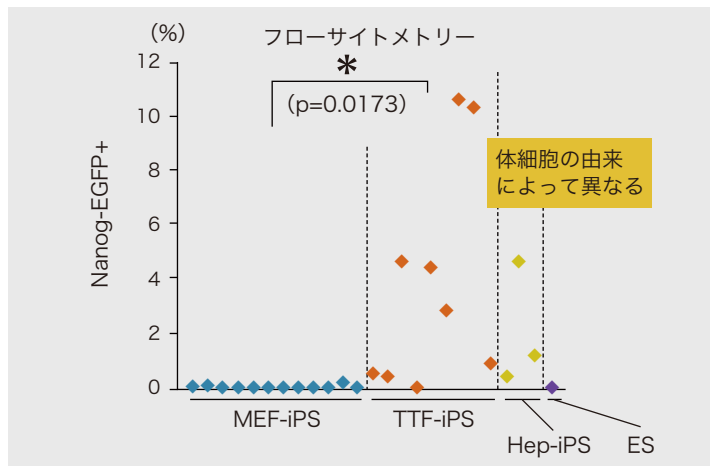
iPS 細胞は、あらゆる人種、年齢、性別のヒトの体細胞から作成できる。胎児～81歳の日本人、欧米人、黒人の男女 25 人の皮膚由来線維芽細胞を用い、レトロウイルス法により遺伝子を導入したところ、どの細胞からもヒト ES 細胞と遺伝子発現が非常によく似ている iPS 細胞が樹立された。さらに、これらの iPS 細胞を免疫不全マウスの皮

下または腎臓被膜下に移植して形成させた奇形腫 (テラトーマ) は軟骨、神経、筋肉、消化管構造などさまざまな組織を含んでいた。このことからいずれの iPS 細胞も三胚葉系への分化能力があることが明らかになった。また、染色体末端部のテロメアは、由来細胞の持ち主の年齢に関係なく ES 細胞とほぼ同じ長さに伸長した。

移植治療における安全性

iPS 細胞はその誘導プロトコール (c-Myc 導入の有無、樹立時のマーカー選択、体細胞の由来) により様々な種類がある。胎仔線維芽細胞 MEF、成体尾線維芽細胞 TTF、成体肝細胞 Hep、成体胃上皮細胞 Stm に由来するマウス iPS 細胞 36 クローンから、胚様体 (embryoid body : EB) を作り、サイトカインで刺激し、神経前駆細胞に富むニューロスフェア (neurosphere) を作成した。これを NOD/SCID マウス線条体に移植したところ、多数のマウスに腫瘍が発生した。腫瘍内には様々な組織が認められ、テラトーマであることがわかった。テラトーマは TTF > Hep > MEF ≒ ES の順に多く出現した。Stm 由来 iPS 細胞については、調べたのは 2 クローンのみであったが、マウスはすべて健康であった。テラトーマができる理由としては、分化させたニューロスフェアの中に未分化なままの細胞が残存していることが考えられた (図)。したがって、由来細胞を厳格に選ぶことが重要であり、この実験からは胎仔線維芽細胞や胃上皮由来細胞が比較的良く、肝細胞由来細胞がその中間で、成体の尾線維芽細胞由来のものは好ましくないことが示唆された。

初期化因子を導入するのにレトロウイルスを使う場合、導入遺伝子がゲノム DNA に組み込まれる。たいてい



Nature Biotechnology 27; 744, 2009

図 ニューロスフェア中の Nanog-EGFP 陽性未分化細胞

は遺伝子のプロモータ近辺に組み込まれ、内在性の遺伝子の活性化やプロウイルス再活性化の危険がある。特に、初期化遺伝子の1つには癌原遺伝子 **c-Myc** が入っているため危惧されている。実際、レトロウイルスを用いて作成した iPS 細胞を使って作ったキメラマウスの予後調べたところ、非常に高い腫瘍形成率と死亡率を示した。腫瘍の遺伝子発現を RT-PCR 法で調べると、**c-Myc** のプロウイルス由来の発現が非常に高くなっていた。このことから、**c-Myc** のプロウイルスの再活性化が4因子で作ったマウスの高い腫瘍発生と死亡率の大きな原因になっていると考えられた。

初期化遺伝子をゲノムに組み込まない方法には DNA ベースの方法や蛋白質ベースの方法があり、我々はプラスミドを用いてゲノム挿入のないマウス iPS 細胞を作成した。この iPS 細胞で作ったキメラマウスの累積死亡率は約1年目までは野生型とほぼ同じであったが、その後差を生じた。その理由の1つとして、一過性の遺伝子導入は

初期化(分化多能性の獲得)が不完全である可能性が考えられた。

今後の課題

iPS 細胞は移植療法への応用だけでなく、治療に有効な薬剤のスクリーニングや病態の解析にも用いることができる。そのためには、分化能力や安全性に関する質やコストをしっかりと評価した上で、具体的用途に応じた段階的目標を設定していく必要がある。移植医療に用いる場合、理想的には患者一人ひとりに iPS 細胞を樹立することが望ましいが、それには時間とコストがかかるので我々は iPS 細胞バンクを考えている。そこでは最適な体細胞種を用いて最適な方法で iPS 細胞を樹立し、厳格な品質管理を行う。50 種類の HLA のホモ iPS 細胞を作成できれば、約 90% の日本人にマッチすると計算される。

ポスター

質問紙調査による関節リウマチ患者の治療の現状と薬についての認識

青木昭子 他 横浜市立大学附属病院 臨床研修センター

目的

関節リウマチ(RA)患者の治療の現状と薬に対する患者の姿勢「思い」を調べ、患者満足度と患者の薬に対する姿勢との関係を検討した。

方法

日本リウマチ友の会総会、第49回全国大会(2009年)に参加した関節リウマチ患者500名に自記入式質問紙(無記名)を配布し、当日または郵送にて回収した。

結果

382人(女性347人、男性22人、不明13人)から回答を得た(回答率76.4%)。70.7%の患者が60歳以上で、罹病期間20年以上の患者が58%を占めた。

現在使用中のDMARDで最も多かったのはMTXで、73.4%が現在使用中であった。49.7%の患者が副腎皮質ホルモン(プレドニゾロン)を現在使用中であった。37.4%が生物学的製剤を使用中で、その半数をエンブレルが占めた。

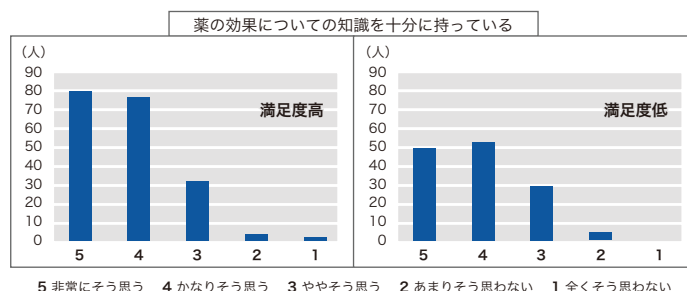
63%の患者が副作用を経験しており、15%が最近半年以内に経験していた。副作用の経験率は70歳代の患者で60歳代以下の患者よりも低かった。

74%の患者が「これ以上悪くならないければ今の薬を変えたくない」と思っていたが、36%は「現在の薬より良い

薬がある」と答えた。「点滴や自己注射など飲み薬以外の治療は望ましくない」と答えた患者は18%であったが、それでも34%の患者は「新しい薬は値段が高いので費用の負担が難しい」と回答した。

自分の知識に対する評価は、RAについて>薬の効果について>副作用について>薬以外の治療についての順に十分な知識があると回答した患者の割合が大きかった。

58%の患者は診察に満足していた。満足度が高い群のほうで、「関節リウマチについて十分な知識をもっている」、「薬の効果についての知識を十分にもっている」、「薬の副作用についての知識を十分にもっている」、「薬以外の治療法についての知識を十分にもっている」と自己評価している可能性が高かった(すべて $p < 0.01$) (図)。年齢に関わらず大部分の患者が病気や薬の情報を積極的に集めたいと回答した。



満足度が高い群のほうで

関節リウマチについて十分な知識を持っている $p < 0.01$

薬の効果についての知識を十分に持っている $p < 0.01$

薬の副作用についての知識を十分に持っている $p < 0.01$

薬以外の治療法についての知識を十分に持っている $p < 0.01$

図 患者満足度が高い群と低い群の知識についての自己評価の差

各生物学的製剤中止理由とその転帰

舟橋恵子 他 松原メイフラワー病院 臨床研究部

目的

当院では生物学的製剤の延べ投与患者数は400症例を超えるが、患者が有する合併症や社会的背景により中止に至ることも少なくない。今回、各薬剤の特徴を把握し、よりの確な薬剤選択の一助にするため、生物学的製剤の中止理由と転帰について検討した。

方法

インフリキシマブ、エタネルセプト、トシリズマブ、アダリムマブを導入された患者を対象として、各生物学的製剤の中止理由、継続率、中止後の転帰、副作用、副作用による中止後の転帰を検討した。

結果

4つの生物学的製剤の継続率は、トシリズマブ、エタネルセプト、インフリキシマブ、アダリムマブの順に高かった(図)。中止理由で最も多かったのは、インフリキシマブで効果不十分、エタネルセプトで自己都合、トシリズマブとアダリムマブで副作用であった。寛解状態による中止はトシリズマブで24%であったが、他の製剤で10%以下であった。効果不十分で中止した症例では、ほとんどが他の生物学的製剤へ移行していた。ただし、副作用発現により中止した場合は、アダリムマブで38.5%が他の生物学的製剤へ移行していたのを除いて、他の生物学的製剤へ移行する率は低かった。

考察・結語

投与後約半年で10～40%以上の患者が中止に至っていたことから、最初の薬剤選択をより重要視する必要がある。当院では薬剤選択の一助として遺伝子検査も視野に入れて検討を始めている。作用機序の異なる薬剤が今後出てくることを考えると、オーダーメイド治療はますます重要であると考えられる。

使用期間

平均中止期間(月)	インフリキシマブ	エタネルセプト	トシリズマブ	アダリムマブ
効果不十分例	28.7	17.8	10.5	17.4
副作用	15.2	12.2	20.3	20.8
寛解	26.5	7.5	46.2	49.5

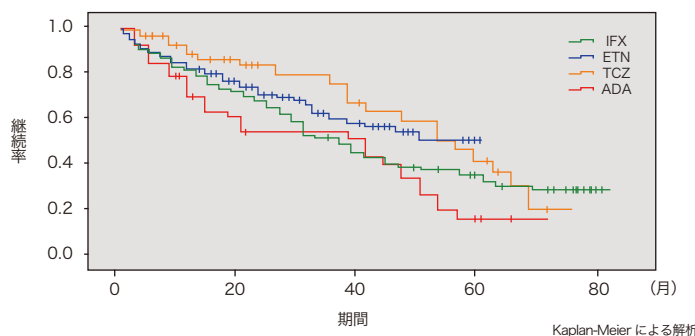


図 各薬剤の継続率