

実地医における生物学的製剤適正使用の工夫

松野博明 牧村奈実
中村理恵 寺垣真子
村田真由美

臨床リウマチ（日本臨床リウマチ学会雑誌）別刷

平成25年3月発行

Vol. 25/No. 1

誌上ワークショップ

実地医における生物学的製剤適正使用の工夫

Key words: clinic,
biologic agents,
rheumatoid arthritis,
treatment

松野リウマチ整形外科

松野 博明 牧村 奈実
中村 理恵 寺垣 真子
村田 真由美

要 旨

関節リウマチ (RA) の治療成績は生物学的製剤 (バイオ) の登場により飛躍的に向上した。RA 治療の最前線に立つ実地医においても RA 患者の苦痛を解放し、生活の質 (QOL) を改善するためにバイオ治療はなくてはならないものになってきている。しかし、機関病院と異なり人員や機材に制限のある実地医ならではの工夫も必要である。取り分けバイオにより引き起こされるかもしれない重篤な副作用は自院だけで対応することは困難で、機関病院との病診連携が必須となる。また常日頃から副作用については、発現しないよう十分注意を払うべきである。また我が国ではバイオ治療の診療報酬が世界最低水準に抑えられており、加えて2010年から施行された新薬創出加算により薬価差が減少したことからバイオ治療における個人診療所の利益は大幅に抑制された。このような厳しい環境下の中に実地医がどのように適正にバイオ治療を継続すべきかにつき概説する。

患者の心理状態と対応

バイオ治療中の患者がどのように感じているかを調査する目的で2011年7月の1ヶ月間において当院を受診した RA 患者297名を対象に看護研究として患者の満足度を無記名アンケートにより調査した(図1)。内服治療患者群は、2月以上の来院間隔が大半であるため1ヶ月の調査ではかなりもれてしまっているが代表例として比較対照とした。その結果、いずれの治療においても9割以上の患者は満足しており不満をいさぐ例はなかった。しかし、現状の不安については内服のみでは9割以上に不安がないのに対し、バイオ群の37.4%が不安をいざいでいた。その内わけは副作用・将来の生活への漠然とし

た不安・効果のもと減弱・医療費による経済面であった。バイオの医療費は高額⁶⁾で将来の不安材料になっているのではないかと予想されたがとその比率は2.2%と低かった。この理由として当院ではバイオ開始前に医師ならびに看護師により期待される効果・副作用・経費について説明を受けていたためと思われる。平成22年より日本リウマチ財団登録リウマチケア看護師制度が開始されたが、バイオ治療に関する説明が看護師によってもなされるようになり、患者の安心感と良好なコミュニケーションが十分保たれるようになった。人員制限のある診療所においてリウマチケア看護師の存在意義は今後一層高まるものと思われる。

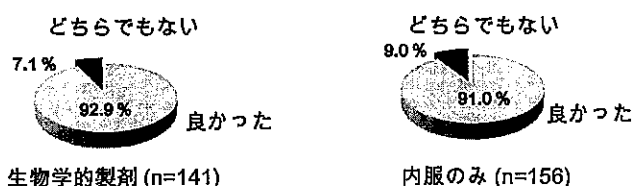
Biologic treatments for rheumatoid arthritis in rheumatic clinic.

Hiroaki Matsuno, Nami Makimura, Rie Nakamura, Mako Teragaki, Mayumi Murata.

Matsuno Clinic for Rheumatic Disease.

(2012.12.27 受付, 2013.2.4 受理)

Q: 治療を開始してよかったですか？



Q: 何か不安はありますか？

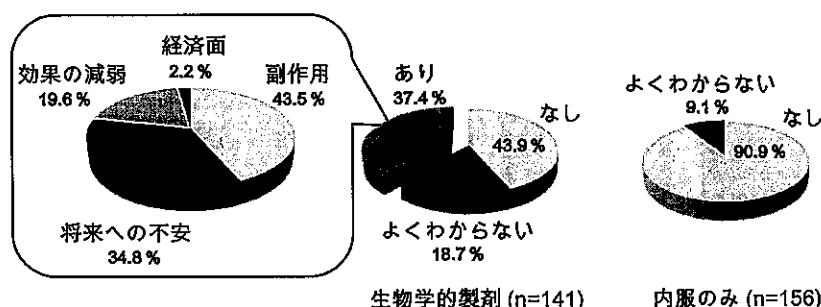


図1 関節リウマチ患者のアンケート調査結果 (院内看護研究から)

バイオ治療時の副作用ケアと対策

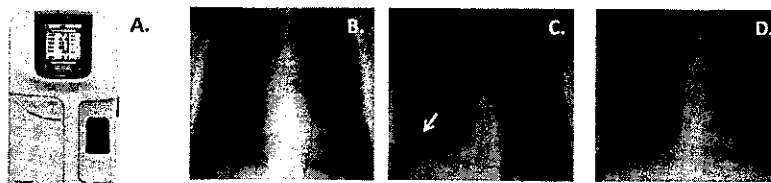
バイオ治療による副作用発症は患者自身も不安に感じているところであるが、治療する医師側にとっても重大な関心事である。特に感染症の発生はその比率が上がる¹⁰⁾ためケアが必要である。どのバイオで感染症が起これにくいかについて Cochrane database で検証しても1年毎に結果が異なる¹⁰⁾ことから感染症は全てのバイオ治療共通の副作用として認識すべきである。要は如何に早く感染症の発生を予測・認識し、対応するかにかかっている。診療所において血液検査は外注されることも多いが、血算・CRP だけでも計測時間約4分の自動計測機 (図2 ; フクダ電子 LC-667) を用いて測定しておけば感染症疑い症例に対しての迅速対応が可能となる。また当日のCRPを知ることでより非炎症性関節炎との初診時鑑別や、治療経過観察時の有効性 (DAS28-CRP も含む) 評価ならびに平均赤血球容積 (MCV) 判定によるMTX (メトトレキサート) の毒性評価¹²⁾もある程度可能となる。しかし、アクテムラ治療中はCRPの値が必ずしもあてにならないことも認識しておくべきである (図2-II, 図3)。

感染症の中でも結核は一旦発症すれば時に長期の隔離を必要とする難病である。治療開始前

にはツベルクリン反応や胸部XPの施行は勿論のこと危険性のある例にはクオンティフェロン (TB-2G) 検査やイソニアジドの予防投与を行う。選択するバイオはTB発症率の低いアクテムラ⁴⁾や、TNF抑制剤の場合マクロファージへの影響の少ないタンパク融合製剤であるエンブレルが抗体製剤より推奨される²⁾。

近年のよりヒト化した製剤で発現することは激減したが、点滴のバイオ製剤ではインフュージョン・リアクションの発生に注意しなければならない。発症時には実地医といえども最低限の緊急処置が出来るようなバックアップ体制が必要で、救急カート・酸素ボンベ・自動体外除細動器 (AED) の常設が望まれる。また点滴中は、心電図・血圧・呼吸・SpO₂・パルスオキシメーターをモニターし点滴治療中の全身状態を管理する。精密自動点滴装置は点滴中の安全確保と必要な管理人員の削減に寄与する。その他、入院施設がなく外来で点滴治療を行う診療所では専用の点滴室やリクライニングチェアなどの設備が必要となる。点滴時の対応・緊急処置や継続治療中の計画などのスタッフ教育の一環としてはリウマチケア看護師制度が有益である。

I.



II.

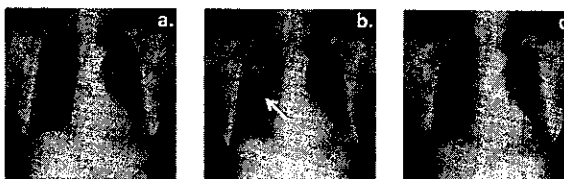


図2 (I) 自動血球計測 CRP 測定装置(A), エンブレル25 mg/週と MTX 8 mg/週で治療中肺炎を併発した57歳女性。エンブレル治療により CRP 2.4 mg/dl が0.0 mg/dl まで改善, WBC 8700/ μ l, 治療直前の胸部 XP (B), 治療 8 ヶ月目咳嗽と37.9度の熱発で来院, WBC 12700/ μ l, CRP 3.8 mg/dl, 胸部 XP で肺炎が見られる(C), 抗生剤点滴 1 週後, WBC 6400/ μ l, CRP 0.1 mg/dl (D), (II) アクテムラ治療中肺炎を併発した47歳女性。治療前(a), 6 回治療終了 1 週目, 全身倦怠感・軽い鼻水と痰のため近医で風邪薬処方, 体温36.9度・CRP 0.2 mg/dl, ESR 28 mm/hr, 喀痰培養で黄色ブドウ球菌(b), 抗生剤点滴 1 週後(c)

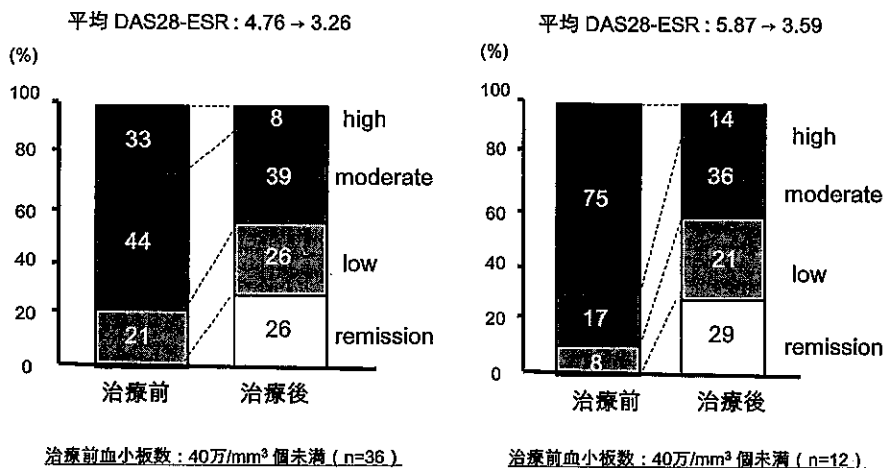


図3 治療前血小板数によるアクテムラの反応性の違い：治療前血小板数の多い RA 症例では活動性が高いが治療後の成績は同等である (文献 8)より引用)

バイオの選択

出来るだけ早い時期に患者に最も有効性の高いバイオ製剤を見つけ出すことは、医師と患者が1対1対応することの多い診療所では特に患者との信頼関係を保つためにも重要なことである。TNF の中でヒュミラを選択する時は10 mg/週以上の MTX 投与症例が治療継続率も

高く推奨される¹³⁾。現時点で国内未発売であるがこのヒュミラと同等の効果を示すのがオレンシアの皮下注射製剤と MTX の併用療法である¹⁴⁾。ヒュミラが十分な薬効を示すには MTX との併用が必要であるが、ヒュミラとアクテムラの MTX 非併用治療を比較した場合効果は有意にアクテムラが優れている⁹⁾。すなわち MTX が何らかの理由で使用できない症例にお

いては、MTX との併用が必須のレミケードやヒュミラよりはアクテムラや他の TNF 製剤を選択すべきである。

サイトカイン共通の働きとして異なるサイトカインが共通の作用を示すいわゆる redundancy (重複)がある。TNF と IL-6 がともに作用する滑膜増殖・リンパ球活性化や関節軟骨破壊はまさにこの redundancy による。しかし、サイトカイン特有の作用を調べることにより、より有効な治療法が選択出来るとも考えられる。骨髄巨核球を刺激して血小板を増加させる作用は TNF にはない IL-6 の作用である。そこで治療前血小板数高値例は、IL-6 優位の RA ではないかと考え血小板数によるアクテムラの反応性を検証した⁶⁾。結果、治療前血小板数高値例の活動性は高かったにもかかわらず薬剤の反応性は良好であることが確認された。すなわち治療前血小板の高い症例におけるバイオの第 1 選択剤としてアクテムラが推奨出来ると考えられた。

またリウマトイド因子や抗 CCP 抗体高値例⁹⁾や抗 Ro 抗体陽性例⁹⁾では、TNF でも抗体製剤の効きが悪く、タンパク融合製剤であるエンブレルにはこの効果減弱作用がないことから治療前のこれら血液検査の数値はバイオ選択の指標になると思われる。

バイオの治療費は高額で(表 1)、患者の経済状態によっては治療の開始や継続が困難なことも多い⁶⁾。しかしバイオの中でエンブレルは半量でも十分効果を発揮することもあり^{6,7)}この場合医療費も半分に抑えられるので治療出来る患者の選択は広まる。

バイオ治療効果が減弱した場合や不十分な場合には、他剤への変更も考慮されるが、ヒトとの相違を少なくした抗体製剤であるシンポニーは他剤 TNF からの切り替えでも安定した継続率を示すエビデンスを持つ¹¹⁾。

画像による骨・関節の評価

バイオ治療中の経過観察として臨床症状や血液検査値が行われるが、画像検査としてはレントゲン評価が一般的である。しかし、初期病変や軽微な画像所見の変化はレントゲンだけでは不十分なこともありこの場合には CT, MRI やエコーによる検査が有用である¹⁾。この中でもエコーは、価格ならびに診療スペースから考えてクリニックにおける補助画像診断として有力なものと思われる。

文 献

- 1) Brown, A.K., Conaghan, P.G., Karim, Z., et al.: An explanation for the apparent dissociation between clinical remission and continued structural deterioration in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 58: 2958-2967, 2008.
- 2) Dixon, W.G., Hyrich, K.L., Watson, K.D., et al.: Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Ann. Rheum. Dis.*, 69: 522-

表 1 標準体重における生物学的製剤の価格 (2012・4～)

	3 割負担 (月額)	3 割負担 (年額)	薬価
エンブレル (25 mg)	18,371	23万8,820	15,309/25 mg
アクテムラ (400 mg)	26,428	34万3,567	88,094/400 mg
レミケード (2 年目)	30,162	36万1,940	100,539/100 mg
オレンシア (2 年目)	32,080	41万7,043	53,767/250 mg
エンブレル (50 mg)	36,247	47万1,214	30,206/50 mg
シンポニー (50 mg)	42,655	55万4,518	142,184/50 mg
ヒュミラ (40 mg)	42,658	55万4,557	71,097/40 mg

- 528, 2010.
- 3) Gabay, D.C., Emery, P., van Vollenhoven, R., et al. : Tocilizumab (TCZ) monotherapy is superior to adalimumab (ADA) monotherapy in reducing disease activity in patients with rheumatoid arthritis (ra) : 24-week data from the phase 4 ADACTA trial. *Ann. Rheum. Dis.*, 71 : 152, 2012.
 - 4) Koike, T., Harigai, M., Inokuma, S., et al. : Postmarketing surveillance of tocilizumab for rheumatoid arthritis in Japan : interim analysis of 3881 patients. *Ann. Rheum. Dis.*, 70 : 2148-2151, 2011.
 - 5) Matsudaira, R., Tamura, N., Sekiya, F., et al. : Anti-Ro/SSA antibodies are an independent factor associated with an insufficient response to tumor necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 38 : 2346-2354, 2011.
 - 6) 松野博明 : 生物学的製剤治療における診療報酬. *Clin. Rheumatol.*, 21 : 416-423, 2009.
 - 7) Matsuno, H. : Etanercept response in patients with rheumatoid arthritis after secondary loss of efficacy of infliximab. *Mod. Rheumatol.*, 20 : 561-565, 2010.
 - 8) Matsuno, H. : Treatment of rheumatoid arthritis with biological agents. (Matsuno H. ed.) Croatia. In Tech, 2013 (in press).
 - 9) Potter, C., Hyrich, K.L., Tracey, A., et al. : Association of rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide positivity, but not carriage of shared epitope or PTPN22 susceptibility variants, with anti-tumour necrosis factor response in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 68 : 69-74, 2009.
 - 10) Singh, J.A., Wells, G.A., Christensen, R., et al. : Adverse effects of biologics : a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 16 : 1-82, 2011.
 - 11) Smolen, J.S., Kay, J., Landewé, R.B., et al. : Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis who have previous experience with tumour necrosis factor inhibitors : results of a long-term extension of the randomised, double-blind, placebo-controlled GO-AFTER study through week 160. *Ann. Rheum. Dis.*, 71 : 1671-1679, 2012.
 - 12) Weinblatt, M.E., Fraser, P. : Elevated mean corpuscular volume as a predictor of hematologic toxicity due to methotrexate therapy. *Arthritis Rheum.*, 32 : 1592-1596., 1989.
 - 13) Weinblatt, M.E., Keystone, E.C., Furst, D.E., et al. : Long term efficacy and safety of adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis : ARMADA 4 year extended study. *Ann. Rheum. Dis.*, 65 : 753-759, 2006.
 - 14) Weinblatt, M.E., Schiff, M., Valente, R., et al. : Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum.*, 20 : [Epub ahead of print], 2012.