

原 著

関節リウマチ薬物療法の変化
—生物学的製剤導入による非専門医の役割—

衛 藤 義 人*

はじめに

関節リウマチ治療に携わって30年以上になる。当時は唯一の抗リウマチ剤 (DMARD) が金剤 (シオゾール) で、シオゾールが効かなければ関節の痛みをとる対症療法に専念せざるを得ず、臨床医として、ただゆっくと悪化してゆく患者の姿を眺めているしかないのが現実であった。しかし、この30年の間に関節リウマチに対する DMARDs が数多く出現し、人工関節治療も発達し、2002年には、アメリカリウマチ学会 (ACR) の治療ガイドラインが発表され、メソトレキサート (MTX) がアンカードラッグとなり、生物学的製剤使用法の道筋が確立された。さらに2003年には、日本においても生物学的製剤の臨床応用が始まり、その効果の鋭さは、関節破壊予防も可能といわれるほどに関節リウマチの治療法を大きく変えてきた。それに加えて、2005年には日本リウマチ学会の日本の RA 治療ガイドラインが作成された。しかし、現実には、現在の関節リウマチ治療は情報の氾濫と関節リウマチ取り巻く人々の意識の混乱の中にあり、Credo (信条) を持って、治療できない状況にある。この急速なりウマチ治療の変革にたいして、リウマチ専門医と非専門医との間に治療方針の乖離が生じている。この溝を埋めることが関節リウマチ治療にとって、重要な要因となっているという認識を持つ必要性があり、それが新たなパラダイムシフトを生むことになるであろう。

当院の現状

国立病院機構名古屋医療センターは、明治11年の創設から約120年の歴史を持ち、国立名古屋病院として60年以上にわたり地域医療の中心的な役割を果たして来た。2004年4月から独立行政法人国立病院機構名古屋医療センターとして生まれ変わり、研究施設として臨床研究センターを併設する高度な医療を提供する施設として存続している。

当院における関節リウマチの診療は整形外科医師8人と膠原病内科医2人により行われており通院患者は1000人以上である。

関節リウマチの治療方針

従来の関節リウマチ治療は痛みをとること、機能障害を回復させることが中心であったが、現在は病気の進行を抑えること、さらにレントゲンの寛解を目指すことになってきている。治療法としては薬物療法が主であり、それに手術療法・リハビリテーションを追加する。

関節リウマチという病気の認識変化

Kalden¹⁾は関節リウマチ患者の QOL や平均寿命低下の要因は単に関節破壊によるものだけではなく、機能障害や通常の就業が出来ないという労働障害や治療による副作用や心理的なダメージや呼吸器や腎臓や造血器に生ずる合併症という複合的な要因により生ずると述べている。

リウマチ治療の最近のポイントとして、Windows of opportunity という言葉があり、一般には「治療機会の窓」と約されている。これは正確

*NHO 名古屋医療センター
整形外科部長、リウマチ科医長
(えとう よしひと)

な診断の後、早期に確実に治療を行うことが肝要であるという意味である。丁度、「稲穂の刈り入れ時」というような意味である。

インターネットで検索すると、Windows of opportunity で次のような表現が出てきた。

「Life is filled with these "windows of opportunity. "If you go to the store on the day after a sale event ends, that two dollar item that was on sale for fifty cents is going to cost you two dollars—you missed the "sale window." If you wait too long to apply for that job opening, you will miss the "application window.」

Evidence of significant radiographic damage in RA within 2 yrs of the disease²⁾によると、従来の関節破壊に対する考えは発症後10年以上してから手術療法が必要な状態になると考えられていたが、実際には発症後2年以内に骨破壊は急速に進行し、その後徐々に進行するというショッキングなデータがあり、早期リウマチ治療の重要性が再認識される。

Kirwan³⁾によれば、関節リウマチは経年的に炎症値は納まってはいくもののレントゲン変化と機能障害は徐々に増強してゆくことを示している。

最近のリウマチ治療

そのようなくつつかのEBMから、最近のリウマチ治療は

1. 早期に治して、変形をおこさない
2. 早期は合併症をおこしにくい
3. 早期ほど、薬の効果がでる
4. 早期で治れば、普通に働ける
5. 早期寛解により働けば、税金も払える
6. 早期治療は医療経済にも貢献する
7. アンカードラッグのMTXを使用

といった認識を持つことが必要であり、さらには関節破壊予防のためには早期症例に対するサイトカイン治療も重要であろう。

2005年のNEJM⁴⁾で関節リウマチ治療の目的は画像的寛解をめざすことが述べられ、事実、当院の症例においても骨のerosionが改善した例を経

験している。

すなわち現在の関節リウマチの薬物療法の考え方は、炎症、疼痛治療から免疫異常を是正する治療へと移行していること、早期から(DMARDs)を積極的に使用する戦略で、治療ゴールは関節破壊をおこさないことであり、運動機能を保持し、日常活動動作障害を長期抑制し、寛解導入の後、生命予後を改善することにある。

2002年に発表されたACRのガイドラインは、今までの関節リウマチ治療を180度転換させたものである。早期診断・早期治療が医師に要求され、発病3カ月以内にDMARD治療を開始すること、中心となる薬剤はMTXであること、用量は米国では平均使用量が15mg/W以上であること、基本的にはステロイドは有害であること、投与後3カ月でDMARD(MTX)効果不十分である場合には、生物学的製剤の投与を考慮する必要があることなどである。現在、日本においても、Infliximab(レミケード)、Etanercept(エンブレル)が発売許可され、2年以上が経過した。いずれも高い有効性が認められ、継続率も高かった。実際の使用についても、当院では評価・教育入院パスの導入により安全にスムーズに使用できるツールが作成されており、現在のところ、医師・コ・メディカル・患者に十分な教育がなされているため、有害事象は早期発見により重症化を回避しているシステムが有効に働いており、安全にサイトカイン製剤を投与出来たという点については一定の評価をしている。関節リウマチの薬剤治療は、MTXがアンカードラッグとして確固たる地位を占め、サイトカイン使用の治療体系は大幅に整理され、更に、2005年には日本リウマチ学会により日本のRA治療ガイドラインも作成された。この間に、米国・ヨーロッパでは、これらの治療を支持する根拠として、ヴァンデル・ハイジのModified Sharp Score(図1)によるレントゲンの寛解が報告され、早期に治療を積極的治療を行わないことは、罪悪であるという意識付けも行われているのが現状であろう。このような事態の中で、日本のリウマチ医と一般臨床医がどのような態度で向

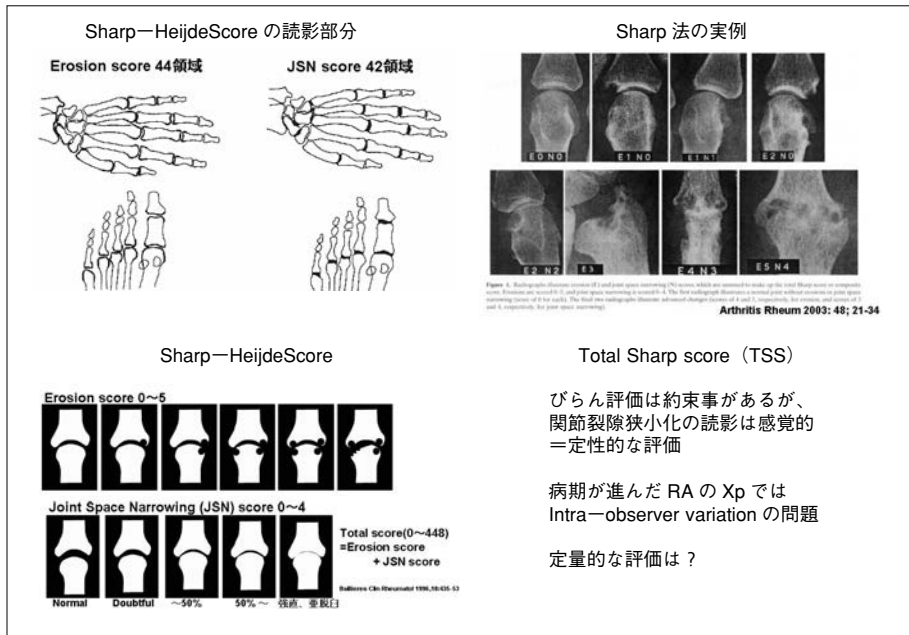


図1 Modified Sharp Score の問題点

かって言ったらよいかを考えてみたい。

生物学的製剤は現在、Etanercept(エンブレル)とInfliximab(レミケード)が使用可能である。今年末か来年には完全人型抗TNF- α 製剤のAdalimumab(ヒューミラ)と大阪大学で開発された抗IL-6製剤であるトシリズマブ(アクテムラ)が発売され、さらにB-Cell Lymphomaに適用のあるRituximabやAbataceptなどが治験段階であり、次々と生物学的製剤が発売されてゆくのが現状であろう。

当院において、2007年の3月までに使用された生物学的製剤使用症例はInfliximab(レミケード)が76例でそのうち継続例は60例、中止例は16例であった。中止例の内訳は一次無効例が3例、二次無効例(効果減弱例)が9例、治験例で重篤なinfusion reaction起こした1例、悪性腫瘍例が2例、重篤な肝機能障害が1例であった。Etanercept(エンブレル)は79例に使用されておりそのうち継続例は63例、中止例は13例であった。中止例の内訳は一次無効例が5例、二次無効例(効果減弱例)が2例、感染症関連が3例、全身薬疹1例、肝機能障害(三桁)1例、妊娠による中止

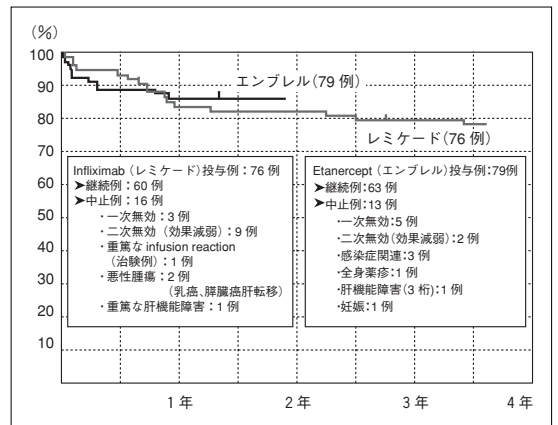


図2 名古屋医療センターの生物学的製剤の継続率 (2007年3月末)

希望者1例であった(図2)。

生物製剤を投与するまでの検査手順として、結核の感染を否定することが大切であり、まず、問診、胸部X線検査(場合によってはHRCT)、ツベルクリン皮内反応、クオンテフェロンなどの検査を遵守する。そしてリスク評価を行い、結核リスクが低いと判断されれば生物学的製剤の投与開始となる。ツベルクリン反応で20mm以上の発赤が認

められたならば、INHの予防投与を行う。投与前に当院では呼吸器内科の評価を受け、投与の適否・リスクの有無についてのコメントをもらう。

生物学的製剤を使用する際には、医師のみならず、看護師・薬剤師・リハビリスタッフの協力により、正確な患者評価と教育による患者自身のスキル獲得が必要となる。すなわち、患者自身が生物学的製剤の功罪を知りつつ、使いこなすサイトカイン製剤の達人とならなければならない。発売当初、入院にてエンブレル自己注射指導を通して、医師とコ・メディカルの協力により正確な薬剤知識と自己注射手技の獲得ができた。

現在、日本におけるエンブレル自己注射移行率は57.7%であり、米国がほぼ100%、当院が97%であることに比較するとはるかに低い。なぜ当院が、米国並みの自己注射率を獲得できたかを検討するため、当院のクリニカルパスを提示して検討をおこなった。

名古屋医療センターでのエンブレル教育入院導入までの経緯については以下のごとくである。名古屋医療センター整形外科病棟において、2005年5月からエンブレル教育入院開始をした。限られた期間内での指導になるので、目標設定や指導内容を工夫した効果的なクリニカルパスを作成した。患者自身の自己注射の、不安感や恐怖心をなくすため患者の自己注射受け入れのための工夫として、生理食塩水による注射練習を実施した。また、自宅での注射に安心感を与えるため、家族に対しても指導をおこない生物学的製剤の理解を深めるため、自己注射の練習参加を促して、出来る限り家族とともに行うこととした。

病院運営上の問題として、生物学的製剤導入はコ・メディカルは新たな問題を抱えることになった。それは製剤の溶解・注射に要する多大な労力と時間である。患者に正確な注射の知識を得てもらい、自立した意識を持ったリウマチ患者として自己注射をすることにより、知識のあるリウマチ患者となることが出来、それが看護の負担を減らすこととなる方法としてエンブレル教育入院は大きな意味を持つことになった。現在、当院では

200名を越える患者が生物学的製剤を使用しており、利益率の少ない本剤のクリニカルパスを達成することにより、病院の経費負担の軽減を図ることができている。

これがエンブレル入院クリニカルパスである。このパスチャートは入院で得た知識を外来でさらに肉付けをして完成させ、在宅自己注射へと移行させるための病棟で教えたこと、確認できたことに関するチャートである（図3）。

実際にどの程度に生物学的製剤クリニカルパスが達成されたかを評価するため、平成18年11月～12月の間にエンブレル教育入院を行った49名にアンケート形式での質問を行った。

リウマチ治療薬「エンブレル」の自己注射に関するアンケートは

【問1】エンブレル自己注射の用意について

- 1) 主に注射に必要なものの準備をし、清潔部分が見えるようになる操作についてはいかがですか？

【問2】エンブレル自己注射について

- 1) 注射器の先端にコネクターの注射器側を取り付けられるようになる操作についてはいかがですか？
- 2) バイアルに注射器のついたコネクターを取り付けられるようになる操作はいかがですか？（主にEステーション使用）
- 3) 内筒をゆっくりと押し下げ、注射用水をバイアルに入れられるようになる操作についていかがですか？
- 4) 薬をゆっくりと溶かし、薬が完全に溶けたことを確認できる操作についてはいかがですか？
- 5) 注射器をコネクターから外し、注射針を注射器に取り付けられる操作についてはいかがですか？

【問3】エンブレルを実際に注射するときについて

- 1) 針キャップを安全に外す操作についてはいかがですか？（主にEステーション使用）

患者氏名:	主治医:				担当看護師:					
	曜日	入院日	/ (月)			/ (火)		/ (水)		/ (金)
入院時検査チェック	6時	10時	14時	18時	6時	10時	14時	18時	6時	
問診表 (ACRコアセットDAS28)	アウトカム	説明を聞き、理解することができる。	精神的に落ち込んで治療が受け入れられる異常が報告できる。			アウトカム	自己注射の方法がイメージできる。	不明な点を確認することができる。		自己注射の汚れをきれいし、実際に自己にて注射することができる。
採血	体温				体温					
エンブレル注射前セット	脈拍				脈拍					
血清保存	血圧				血圧					
ソベルグリン反応 (発赤、 <small>mm x mm</small>)	倦怠感				倦怠感					
胸部CT	嘔気・嘔吐				嘔気・嘔吐					
レントゲン (胸部・両手・両足)	胸部不快				胸部不快					
呼吸器科受診	嗅覚				嗅覚					
骨密度	発疹				発疹					
(薬性・大経過)	注射部位の異常				注射部位の異常					
エンブレル同意書取得	全身関節痛				全身関節痛					
後体保存同意書取得	腫脹				腫脹					
24-Cr	しびれ				しびれ					
上肢MRI	特記事項	5号機記載 有・無	5号機記載 有・無		特記事項	5号機記載 有・無	5号機記載 有・無	5号機記載 有・無	5号機記載 有・無	
入院時	検査	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		検査	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
身長	内服注射		□エンブレル投与(医師により施行)		内服注射	□エンブレル自己注射セット・生薬20mg処方	□道院処方	□エンブレル投与(見せ下で自己にて投与)指導		
体重	栄養	主食:昼()夜()	朝()昼()夜()		栄養	朝()昼()夜()	朝()昼()夜()	朝()	朝()	
握力 右	排泄	□24-Cr留置開始	11時~11時		排泄					
左	リハビリ	□作業療法	□作業療法		リハビリ	□作業療法	□作業療法			
	活動	安静度 □フリー			活動					
	清潔		□旅行前に入浴		清潔			□旅行後に入浴不可		
	教育・指導	□高度聴取(医師・看護師)	□自己注射の指導(指導内容:別紙参照)指導		教育・指導	□自己注射の指導(指導内容:別紙参照)指導	□薬剤指導	□薬剤指導		
		□問診表チェック					□自己注射の指導(指導内容:別紙参照)指導	□X線整理		
		□外来での検査項目確認						□道院時予約		
		□同意書の確認						□看護サマリー		
		(外来カルテ確認)						□外来サマリー		
		□入院治療計画書								
		□術前治療計画書								
		□転院スコアシート								
		□24-Cr留置説明								
		□薬剤指導依頼								
	バランス	無・有()	無・有()		バランス	無・有()	無・有()	無・有()		
	サイン	●/○/△/	●/○/△/		サイン	●/○/△/	●/○/△/	●/○/△/		

2005年6月作成

図3 名古屋医療センター エンブレル投与入院 クリニカルパス

- 2) 注射器内の気泡(空気)を抜くことができる操作についていかがですか?
(多少の空気が残っていてもさしつかえない)
- 3) 教えてもらった方法で注射針を刺す操作についていかがですか?
- 4) 教えてもらった方法で内筒を押す(シリンジを押して溶解液を注入する)操作についていかがですか?
- 5) シリンジを押して溶解液を注入する時のことを教えてください。
- 6) 教えてもらった方法で、注射した部位から針を抜く操作についていかがですか?
- 7) 注射する部位を上腕、腹部、太もも、など毎回変えて注射することについていかがですか?

か?

【問4】エンブレル自己注射器具の廃棄について

- 1) 使用済みの注射針や注射器などの器具は、医療機関の指示された方法に従って処分する(病院に持参するもの)についてはいかがですか?

【問5】エンブレル手帳について

- 1) 注射後、患者手帳に注射の記録をすることについてはいかがですか?
指のピンチ力により自己注射率に差があるかどうかを検討するための検討を行った。

アンケートの回収率は100%でありました。内訳は男性12名、女性35名であり、平均年齢は56歳、RA 平均罹病期間は10.3年であった。その結果、90%以上の患者に十分な理解と自己注射が実現できていることがわかった。

エンブレル教育入院の利点として

1. リウマチ患者の個性（年齢、理解力、手指の変形、握力など）に配慮した指導を実施することにより、自己注射に対する患者の理解が高まった。
2. 限られた期間内での指導になるため、目標設定や指導内容を工夫したクリニカルパスを作成。
3. 患者の自己注射受け入れのための工夫として、生理食塩水による注射練習を実施。
4. 自宅での注射に安心感を与えるため、家族に対し指導への参加を呼びかけた。

おわりに

日本においても関節リウマチ治療は大きく変わっており、MTX の投与（高容量投与15mg/W まで必要であろう）と生物学的製剤の使用により関節破壊を予防できる時代となっているが、そのことが専門病院では当たり前になっている、関節

リウマチを専門としない医家や、たとえ専門医クリニックであっても、慎重に投与を考えたほうが良いという保守的な考えをもつ医師がいる中で、リウマチ専門病院の連携パスを用いて、地道に関節リウマチ治療のあり方を変えてゆくことは意義のあることでもあり、重要なことでもあろう。そのため、レミケード・エンブレル注射の理解・信頼を得るため、患者と医療スタッフの協力・学習を行い、患者教育・指導は当院で、実際の治療はクリニックで行う連携パス実施し、患者の安全性と利便性を考慮したエンブレル地域連携パスを推進してゆく予定である。

〔文 献〕

- 1) Kalden J R: How Do the Biologics Fit into the Current DMARD Armamentarium? J Rheumatol, 28, suppl62:27-35 : 2001
- 2) Fuchs H A. et al: Evidence of significant radiographic damage in RA within 2 yrs of the disease. J Rheumatol, 16 : 585 : 1989
- 3) Kirwan J R: Links Between Radiological Change, Disability, and Pathology in RA. Rheumatol, 28, : 881-886 : 2001
- 4) Jonathan Kay et al: A60-Year-Old Man with Skin Lesions and Renal Insufficiency. N.Engl.J.Med. 353. 15 : 1605-1613 : 2005