

# 膠原病の分類

## ● 抗核抗体関連抗原病

- SLE
- 全身性硬化症 (SSc)
- シェーグレン症候群 (SS)
- 皮膚筋炎・多発性筋炎 (DM/PM)
- 混合性結合組織疾患 (MCTD)

## ● 脊椎関節炎

- 強直性脊椎炎 (AS)
- 反応性関節炎 (ReA)
- 腸炎関連脊椎関節炎
- 乾癬性関節炎 (PsA)
- 分類不能型脊椎関節炎

## ● 自己炎症性疾患

## ● 結晶性関節炎 (痛風・偽痛風)

## ● 血管炎

- 肉芽腫性多発血管炎 (GPA : WG)
- 好酸球性肉芽腫性多発血管炎 (EGPA)
- 顕微鏡的多発血管炎 (MPA)
- 結節性多発動脈炎 (PAN)
- 高安病 (大動脈炎症候群)
- 巨細胞性動脈炎
- IgA血管炎 (or HSP)
- グッドパスチャー症候群 (GPS)
- 一次性中枢神経血管炎 (PACNS)
- コーガン症候群

## ● 関節リウマチ (RA)

## ● リウマチ性多発筋痛症 (PMR)

## ● ベーチェット病 (BD)

## ● 成人スティル病 (ASD)

## ● IgG<sub>4</sub>関連疾患

## ● サルコイドーシス

関節リュウマチ

# 2010年 ACR/EULAR RA分類基準



# メトトレキサート (MTX)



- 世界中でRA患者に最も使われているお薬で効果と副作用のバランスが良い
- 効果1～2カ月で明らかに
- 100人に数人以下の確率で薬剤性肺炎（過敏性）が起きる
  - 普通の肺炎と違って先に風邪のような症状なく、急に発熱、空咳、呼吸困難、胸痛などが起きたら薬剤中止してすぐに連絡
  - 葉酸服用しても予防できない
- 2週間で血液検査、その後しばらくは月1回検査

# 葉酸で予防できる副作用

## 予防できる

- 粘膜（口内炎） ・ 胃腸障害
- 肝機能障害
- 骨髄抑制

## 予防できない

- 間質性肺炎
- 頭痛



# MTX用量調節

## 副作用危険因子 (+)

- ・高齢者
- ・低体重
- ・腎機能低下
- ・肺病変 (+)
- ・アルコール常飲
- ・NSAID など複数薬物の内服

2~4 mg/週で開始し、  
慎重に漸増

適宜、葉酸併用  
最大投与量は少なめに設定

## 通常

6~8 mg/週で開始  
適宜、葉酸併用

治療目標達成

継続

治療目標達成

継続

効果不十分  
であれば  
4週ごとに  
週 2 mg 増量

10~12 mg/週  
まで増量  
葉酸併用

効果不十分

漸増

16 mg/週

## 予後不良因子 (+) 非高齢者

- ・高活動性
- ・血清反応\* (高値\*\*) 陽性
- ・骨びらん
- ・身体機能制限

8 mg/週で  
開始、適宜、  
葉酸併用

効果不十分であれば  
2週ごとに週 2 mg  
あるいは  
4週ごとに週 4 mg 増量

MTX を  
アンカー  
とした  
併用療法

csDMARD 併用

生物学的製剤  
併用

トファシチニブ  
併用\*\*\*

## MTX lung injury 危険因子

- Retrospective Case-Control study
  - RA taking MTX 111patients
    - 年齢: OR 5.1 (1.2~21)
    - 糖尿病: OR 35.6 (1.3~∞)
    - リウマチ性肺疾患(from history): OR 7.1(1.1~45)
    - MTX以外のDMARDs使用: OR 5.6(1.2~27)
    - 低Alb血症: OR 19.5(3.5~109)

## サラゾスルファピリジン (SASP)



- 1日1回朝500mg (大きい粒で飲みにくい人250mg錠)
  - 1~2週間でアレルギーが数%に出る
    - 発熱、湿疹、倦怠感、黄疸あればすぐに薬剤中止して連絡
  - 最初毎月CBC、肝機能チェック
  - 尿や汗が黄色になることがあるが薬の成分
- 2週後副作用なければ500mg 1日2回  
(欧米では40mg/kg/日)
- 効果6~8週で明らかに
- 妊娠希望例では葉酸を併用 (男性では乏精子)



## ブシラミン (BUC)



- 通常は1日1回100mg 必要なら1日2回まで増量
- 蛋白尿 (Pro/Cr) チェック  
(開始前、その後はじめは毎月)
  - すぐに中止すれば可逆性だが時に約30~40%は  
蛋白尿消失するまで半年以上かかる
- その他副作用
  - 3%で黄色爪
- 効果6~8週で明らかに



# イグラチモド



- NFκBの活性化を抑制
  - IgGの産生抑制するが細胞増殖はあまり抑制しない
- 抗炎症鎮痛作用あり
  - もともとCOX阻害薬として開発
- 効果・用量 25mg 1錠1回4週間、その後2回
  - SASPとの比較試験で非劣性
  - MTX効果不十分例でMTXと併用し効果増強
- 注意（副作用）
  - ワーファリンとの併用禁忌
  - 消化性潰瘍注意
  - 肝機能障害
  - 間質性肺炎
  - 腎障害では慎重投与
  - 催奇形性



NSAIDsの様に使用出来る

# タクロリムス

- 3mg夕食後が原則（TAC/AZA/CyAは妊娠有益性投与）
- 血糖は環界型の人ではHbA1c上昇することが多く注意
- 血圧、腎機能に注意、尿NAGなども測定
- グレープフルーツジュース、マクロライド系など併用注意が多いので、風邪などで他院にかかることがあれば服用を伝えるように指導
- 頻回に臨床検査（クレアチニン、BUN、血清カリウム、空腹時血糖、アミラーゼ、尿糖、クレアチニンクリアランス、尿中NAG、尿中 $\beta_2$ ミクログロブリンなど）
- 心電図、心エコー、胸部X線検査、定期的に血圧測定

# 関節リウマチに対する生物学的製剤(国内承認)

投与法・投与間隔・MTX併用条件に違い

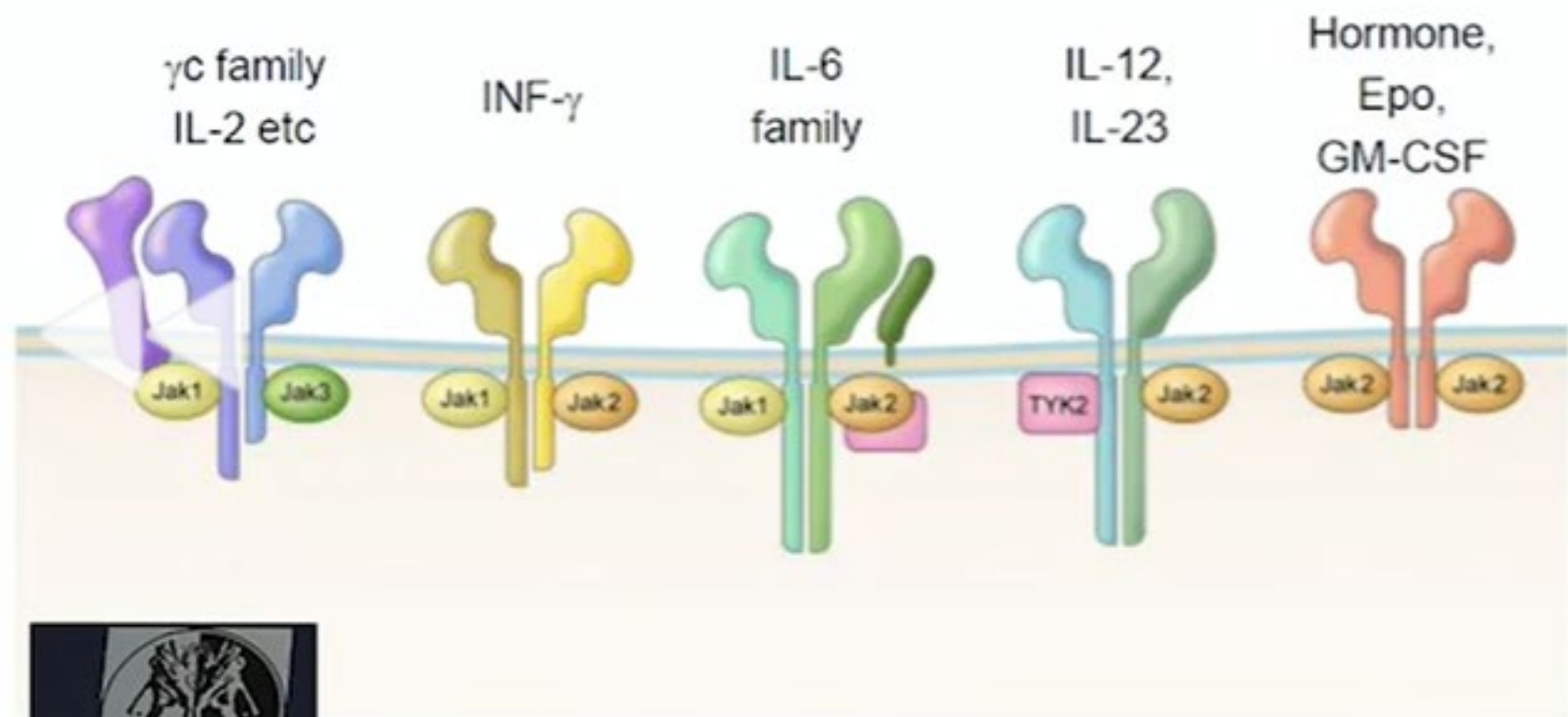
2020年12月現在

一般名	インフリキシマブ	エタネルセプト	アダリムマブ	ゴリムマブ	セルトリズムマブ ・ベゴル	トシリズマブ	サリルマブ	アバタセプト
構造	抗TNFヒト/マウス・キメラ抗体	TNF受容体:IgG1融合蛋白	完全ヒト型抗TNF抗体	ヒト型抗TNF抗体	ペグ化抗TNF抗体	ヒト化抗ヒトIL-6受容体抗体	ヒト型抗ヒトIL-6受容体抗体	IgG1:Fc+CTLA-4
標的	TNF $\alpha$	TNF $\alpha$ ,LT $\alpha$	TNF $\alpha$	TNF $\alpha$	TNF $\alpha$	膜型・可溶性IL-6受容体	膜型・可溶性IL-6受容体	抗原提示細胞CD 80/CD 86
半減期	8~10日	3~5.5日	~14日	11.9~12.6日	14日	5.5~10日	2.34~3.49日	10日
投与法	点滴静注	皮下注	皮下注	皮下注	皮下注	点滴静注 皮下注*	皮下注	点滴静注 皮下注**
用量・投与間隔	3(~10)mg/kg (4~)8週毎	(10~) 25mg 週2回/ 50mg 週1回	40mg/80mg 2週毎	50mg/100mg 4週毎	400mg 0・2・4週 200mg 2週毎 /400mg 4週毎	8mg/kg 4週毎 162mg 2(~1)週 毎	200mg/150mg 2 週毎	0.5g/0.75g/1g 4週毎 125mg 1週毎
MTX	併用	併用/単独	併用/単独	併用/単独	併用/単独	併用/単独	併用/単独	併用/単独
適応認可 (米国)	2003年7月 (1999年)	2005年3月 (1998年)	2008年6月 (2002年)	2011年9月 (2009年)	2012年12月 (2009年)	2008年4月 (2010年)	2017年7月 (2017年)	2010年9月 (2005年)
RA以外の 適応	ベーチェット病による難治性ブドウ膜炎、腸管型、神経型、血管型/乾癬/乾癬性関節炎/強直性脊椎炎/クローン病/潰瘍性大腸炎/川崎病急性期	若年性特発性関節炎 (多関節型)	乾癬/乾癬性関節炎/ 若年性特発性関節炎(多 関節型)/強直性脊椎炎/ クローン病/潰瘍性大腸 炎/腸管ベーチェット病/ 非感染性ブドウ膜炎/ 化膿性汗腺炎/ 壊疽性膿皮症	潰瘍性大腸炎	乾癬/ 乾癬性関節炎	キャッスルマン 病/若年性特発 性関節炎(全身 型・多関節型)/ 高安動脈炎/巨 細胞性動脈炎/ 成人スチル病	若年性特発性 関節炎 (多関節型)	

添付文書より作成



# Different Cytokine Receptors Use Different Jaks



ローマ神話の  
出入り口と扉の神

O'Shea JJ and Plenge, R *Immunity* 2012



# JAKi: 重要な特定されたリスク (IR)

	フィルゴチニブ	トファシチニブ	バリシチニブ	ヘフィシチニブ	ウバダシチニブ
IR	重篤な感染症 (結核、肺炎、ニューモシスチス肺炎、敗血症、日和見感染症を含む)	重篤な感染症 (結核、肺炎、ニューモシスチス肺炎、敗血症、日和見感染症を含む)	重篤な感染症 (結核、肺炎、ニューモシスチス肺炎、敗血症、日和見感染症を含む)	重篤な感染症 (結核、肺炎、ニューモシスチス肺炎、敗血症、日和見感染症を含む)	重篤な感染症 (結核、肺炎、ニューモシスチス肺炎、敗血症、日和見感染症を含む)
	带状疱疹	带状疱疹	带状疱疹	带状疱疹	带状疱疹
	静脈血栓塞栓症	静脈血栓塞栓症	静脈血栓塞栓症		静脈血栓塞栓症
	消化管穿孔	消化管穿孔	消化管穿孔	消化管穿孔	消化管穿孔
	肝機能障害	肝機能障害	肝機能障害	肝機能障害	肝機能障害
	間質性肺炎	間質性肺炎	間質性肺炎	間質性肺炎	間質性肺炎
	好中球数減少、リンパ球数減少、ヘモグロビン値減少	好中球減少、リンパ球数減少、ヘモグロビン値減少	好中球減少、リンパ球数減少、ヘモグロビン値減少	好中球減少、リンパ球数減少、ヘモグロビン値減少	好中球減少、リンパ球数減少、ヘモグロビン値減少
	B型肝炎ウイルスの再活性化	B型肝炎ウイルスの再活性化	B型肝炎ウイルスの再活性化	B型肝炎ウイルスの再活性化	B型肝炎ウイルスの再活性化
代謝排泄 (主)	腎臓	肝臓	腎臓	肝臓	肝臓
腎障害減	必要		必要		

# 生物製剤でみられる感染症

- 上気道炎などの重篤でない感染症※
- 重篤な感染症（肺炎、手術の創部感染、化膿性関節炎）
- ヘルペス属※  
帯状疱疹 とくにJAK阻害薬
- 結核※ / 非定型抗酸菌症
- リステリア、レジオネラ
- 憩室炎や腸管穿孔（IL6阻害薬やJAK阻害薬）
- B型肝炎の再活性化（HBV既往感染では1～3カ月ごとにPCR☑）
- まれな感染症（PCP、PML、真菌、ヒストプラズマ）



# 生物学的製剤、JAK阻害薬投与中における発熱、咳、呼吸困難に対するフローチャート



# 生物学的製剤投与前検査

	before	1 month	3 months	6 months	12 months
PPD	○				
QFT or T SPOT (IGRA)	○				○
肺炎球菌ワクチン	○				
年齢相応 悪性腫瘍スクリーニング	○				○
Chest X ray	○	○	○	○	○
KL-6 β-Dグルカン	○		○	○	○
IgG, リンパ球数>1,000	○				
HBsAg, HCVAb, HBsAb, HBcAbスクリーニング	○				
SDAI/CDAI	○	○	○	○	○
手足X ray	○			○	○