

Japan Rheumatism Foundation News

日本リウマチ財団ニュース

no. 166

2021年5月号

令和3年5月1日発行

発行 公益財団法人 日本リウマチ財団
〒105-0004 東京都港区新橋5丁目8番11号 新橋エンタービル11階
TEL.03-6452-9030 FAX.03-6452-9031

※リウマチ財団ニュースは財団登録医を対象に発行しています。本紙の購読料は、財団登録医の登録料に含まれています。
編集・制作 株式会社ファーマ インターナショナル (担当 遠藤昭範・森れいこ)

166号の主な内容

- 川合氏インタビュー: 令和3年度リウマチ月間リウマチ講演会 開催迫る
● 特別寄稿: リウマチ性疾患患者における新型コロナウイルス感染症の状況
● 対談: JAK阻害薬の作用機序と位置づけ
● 日本リウマチ財団登録医取得の勧め

日本リウマチ財団ホームページ https://www.rheuma-net.or.jp/

令和3年度リウマチ月間リウマチ講演会 開催迫る

毎年恒例であった「リウマチ月間リウマチ講演会」が、昨年は新型コロナウイルス感染症(COVID-19)蔓延防止のために開催中止となりました。今年初めての試みとして、どこからでもアクセス可能なWeb形式にて開催されます。一般・患者・医療関係者が自由に閲覧できるプログラムはリウマチ月間中の6月1日(火)から6月30日(水)まで公開、参加申込をした医療関係者のみ閲覧できるプログラムは6月12日(土)から6月20日(日)まで公開されます。今年の実行委員会委員長、川合眞一氏に講演会への熱い思いをうかがいました。

川合眞一氏/日本リウマチ財団 理事 東邦大学医学部炎症・疼痛制御学講座 教授



「リウマチ講演会」はリウマチ医療にかかわる全職種に向けた研修の一環

今年の「リウマチ講演会」のテーマと企画のねらいを教えてください。

開催中止となった昨年のテーマが以下の主旨で決まったことから、今年のテーマはそれを受け継ぎました。しかし、皆さんの関心が高い新型コロナウイルス感染症(COVID-19)などについても加えるなど、最新の内容になっていることは言うまでもありません。

リウマチ医療は医師だけでなく、看護師、薬剤師、理学療法士、作業療法士など、多くのメディカルスタッフが支えています。日本リウマチ財団はそうした方々の登録制度をつくってそれぞれのエキスパートを育成しているため、年に一度の「リウマチ月間」の講演会をリウマチ医療にかかわる全職種に向けた研修の一環と位置づけています。そこで、今回のテーマとして「多職種エキスパートによるリウマチ医療」を取り上げました。

今年のトピックスは COVID-19、骨粗鬆症、脊椎関節炎

今年の注目のプログラムは何でしょうか。

まずは、6月12日(土)からオンデマンドで配信される「COVID-19とリウマチ性疾患」が挙げられます。日本でもやっとCOVID-19のワクチンが使用できるようになりましたが、この間、リウマチ領域におけるコロナ関連情報がまとまってきましたので、リウマチ医療に携わる医療関係者が知っておくべきことについて、慶應義塾大学の竹内勤先生に講演いただきます。

次に、「多職種連携による二次骨折予防」を取り上げました。脆弱性骨折をすると次の骨折へのリスクが高まります。このような骨折の連鎖を「二次骨折」と呼びますが、この予防には近年大きく進歩した多様な治療薬に加えて、多職種の連携による綿密な患者対応が望まれています。生活様式が大きく変わったコロナ禍での対策を含め、新潟リハビリテーション病院の山本智章

先生に講演をお願いします。

もう1つ、脊椎関節炎について共催セミナーで取り上げていただきました。6月19日(土)のライブ配信で、順天堂大学の田村直人先生が「脊椎関節炎のマネージメント」について講演されます。脊椎関節炎は脊椎や股関節などの体軸関節が障害され、リウマトイド因子が陰性であるなど、関節リウマチとは異なる特徴があります。奏効する生物学的製剤も異なるので、脊椎関節炎に特有の生物学的製剤の使い方や管理の仕方を学んでいただきたいと思います。

そのほかにはどのようなトピックスがありますか。

共催セミナー3で取り上げた超音波検査ですね。従来、関節病変はレントゲンで見えてきましたが、超音波検査は関節病変、特に滑膜の状態を見るのに適しています。MRIに比べて安価で、レントゲンと違って被曝もありません。また、ここに紹介できなかった他の共催セミナーも最新のリウマチ医療の情報がいっぱいです。対面開催

と異なり同時刻に重なることなく全てを視聴可能なので、皆さんにはこれを機会にぜひ多くを学んでいただきたいと思います。

関節リウマチと全身性エリテマトーデスの標準治療を紹介

シンポジウムとパネルディスカッションについてお聞かせください。

シンポジウムのテーマは「リウマチ性疾患の標準治療と個別対応の実践」です。関節リウマチ診療ガイドラインが7年ぶりに改訂されますので、かかわっていらした京都府立医科大学の川人豊先生に改訂を踏まえた標準治療のポイントを紹介していただく予定です。また、2019年10月に発表された全身性エリテマトーデスのガイドラインを北海道大学の渥美達也先生に、そして標準治療を考えるとときに問題になる小児から成人への移行期医療を東京医科大学の森雅亮先生に紹介していただきます。いずれもケアに直結する話ですので、皆さんに役立つと思います。

パネルディスカッションは「患者さんとともにリウマチ・チーム医療へ均てん化から最適化ケアへ」というテーマで、司会は桑名市総合医療センターの松本美富士先生、パネリストとして看護師、薬剤師、作業療法士、そして日本リウマチ友の会の方も登壇されます。患者さんも含めた「ワンチーム」として、リウマチのチーム医療をどう進めていくかを話し合います。

今回の「リウマチ講演会」では、演者と座長を第一線で活躍されている超一流の皆様をお願いすることができました。非常に勉強となる会になるだろうと、私も今から大変楽しみにしています。

日程と演題・演者一覧

1. ホームページ掲載【対象:一般・患者・医療関係者】

配信方法:日本リウマチ財団ホームページで公開(自由閲覧)

Table with 3 columns: 日程, 演題, 演者. Includes details for the award ceremony and symposium on COVID-19 and rheumatic diseases.

2. 参加申込者限定Web配信【対象:医療関係者のみ】

配信方法:財団セミナーとシンポジウムはオンデマンド、共催セミナーはライブ配信

Table with 3 columns: 日程, 演題, 演者. Details for the live-streamed seminars and symposium for medical professionals.

Table with 4 columns: 6月12日(土), 6月13日(日), 6月19日(土), 6月20日(日). Details for the live-streamed seminars on various topics like COVID-19, osteoporosis, and spondyloarthritis.

(注) オンデマンド配信は6月12日(土)9:00~6月20日(日)17:30までの間は複数回視聴が可能ですが、ライブ配信はライブの時間帯のみ視聴可能ですのでご注意ください。

令和3年度リウマチ月間リウマチ講演会 WEB配信 多職種エキスパートによるリウマチ医療を目指して. Includes event details, QR code, and contact information.

特別寄稿

リウマチ性疾患患者における 新型コロナウイルス感染症の状況

土橋浩章氏／香川大学医学部附属病院 膠原病・リウマチ内科 病院教授

はじめに

2019年後半より中国・武漢から広がったとされる新型コロナウイルス感染症(coronavirus disease 2019:COVID-19)のパンデミックは、中国全土から欧米を経て全世界に広がり、莫大な感染者を出すとともに、私たちを含め人類全体の日常および経済生活に大きな影響を及ぼしており、いまだ終息の兆しが窺えていない。健康人にはもちろんであるが、さまざまな疾病をもった患者にはさらに大きな影響を及ぼしていることは周知の事実である。中でもリウマチ性疾患は、根底にある免疫異常と治療戦略に用いる薬剤との関連によりCOVID-19の影響が懸念される。最近のリウマチ性疾患診療は、炎症性サイトカインやそのシグナル伝達を阻害する薬剤の開発によって飛躍的な進歩を遂げた。しかしながらその免疫抑制作用により、細菌性、真菌性およびウイルス性などさまざまな感染症の頻度が増加することがCOVID-19パンデミック以前でも問題となっていた。当然のごとくCOVID-19も感染症であるため、リウマチ性

疾患患者において疾患自体の特性や治療介入が感染のリスク因子になる可能性がある。加えて、免疫抑制療法を受けているリウマチ性疾患患者は重症化のリスクを有している可能性がある。これらの問題点について十分なエビデンスのあるデータは存在しないが、日々膨大なCOVID-19に関連する論文が発表されているため、リウマチ専門医は状況を的確に把握しリウマチ性疾患患者に伝える必要がある。本稿ではリウマチ性疾患におけるCOVID-19の状況などについて概説するが、今後短期間の間にさらに確からしい情報が発表されることも十分に考えられ、本紙が発行された際には本稿の内容が必ずしも正確ではないものになっている可能性があることにご留意いただきたい。

リウマチ性疾患とCOVID-19の状況

リウマチ性疾患におけるCOVID-19の状況は、さまざまなデータベースより解析されエビデンスとして報告されている。質の高いエビデンスを構築するためにはリウマチ性疾患にお

けるCOVID-19の良質な疾患レジストリが重要である。現在主要なレジストリはEULAR COVID-19 Database (https://www.eular.org/eular_covid19_database.cfm)やThe COVID-19 Global Rheumatology Alliance international physician registry (<https://rheum-covid.org>)がある。本邦でも日本リウマチ学会の堀内孝彦副理事長を中心にCOVID-19レジストリ (<https://www.ryumachi-jp.com/information/etc/covid-19-registry/>)が策定されており、日本人のエビデンスを創出するためにも是非とも皆様のご協力が必要である。

新型コロナウイルス感染とCOVID-19の頻度とは異なる。新型コロナウイルスに感染しても多くは無症候または軽症で治癒することが知られている。よって、リウマチ性疾患患者や健康人における新型コロナウイルス感染の頻度については現時点で十分なデータは存在しない。しかしながら、COVID-19の頻度およびCOVID-19重症化リスクについてはさまざまなレジストリやシステムティック・レビューで解析されている。Akiyamaら¹⁾は、リウマチ性疾患におけるCOVID-19の有病率について62論文、重症

化(入院と死亡)について65論文、11の症例対照研究のデータを加えてシステムティック・レビューを行い明らかにしている。COVID-19の有病率のリスク因子は、COVID-19のリスクに関連する可能性のある変数についてメタ回帰分析を行ったところ、リウマチ性疾患におけるグルココルチコイド使用の割合が高い研究では、COVID-19の有病率が高かった[回帰係数: 0.020、95%信頼区間(CI): 0.001-0.040、 $p=0.042$]が、年齢、男性の割合、高血圧、糖尿病、およびcsDMARDsとb/tsDMARDsを含む治療法は、COVID-19の有病率リスクに寄与していなかった(表1)。

入院率と死亡率は、それぞれ0.35(95% CI: 0.23-0.50)、0.066(95% CI: 0.036-0.12)であり、高年齢や高血圧、肥満、糖尿病等の合併症がリスク因子として抽出されている。また、治療内容についてはグルココルチコイド、csDMARDsおよびb/tsDMARDsとcsDMARDsの併用療法は、これらの転帰のリスクを増加させたが、b/tsDMARDsの単剤療法、特に抗腫瘍壊死因子製剤は、入院および死亡のリスクを低下させていたと報告している(表2)。これは前述した

表1 COVID-19の有病率関連因子のメタ解析結果

関連因子	研究数	回帰係数	SE	95% CI 下限値	95% CI 上限値	z値	p値
年齢(平均/中央値)	42	0.043	0.024	-0.003	0.089	1.82	0.069
男性(%)	44	-0.018	0.011	-0.040	0.004	-1.64	0.101
高血圧(%)	12	0.025	0.029	-0.031	0.081	0.88	0.377
糖尿病(%)	13	0.060	0.099	-0.134	0.253	0.60	0.546
肥満(%)	<10	NA	NA	NA	NA	NA	NA
併存疾患(≥1)(%)	<10	NA	NA	NA	NA	NA	NA
グルココルチコイド(%)	26	0.020	0.010	0.001	0.040	2.04	0.042
csDMARDs(%)	24	0.005	0.010	-0.015	0.025	0.47	0.637
b/tsDMARDs(%、単剤)	31	-0.006	0.008	-0.021	0.010	-0.72	0.469
b/tsDMARDs(%、併用)	<10	NA	NA	NA	NA	NA	NA
b/tsDMARDs(%、単剤/併用)	34	-0.004	0.007	-0.019	0.010	-0.56	0.574
TNF阻害薬(%、単剤/併用)	30	-0.020	0.013	-0.045	0.004	-1.63	0.104
非TNF阻害薬(%、単剤/併用)	29	-0.006	0.012	-0.029	0.018	-0.47	0.614

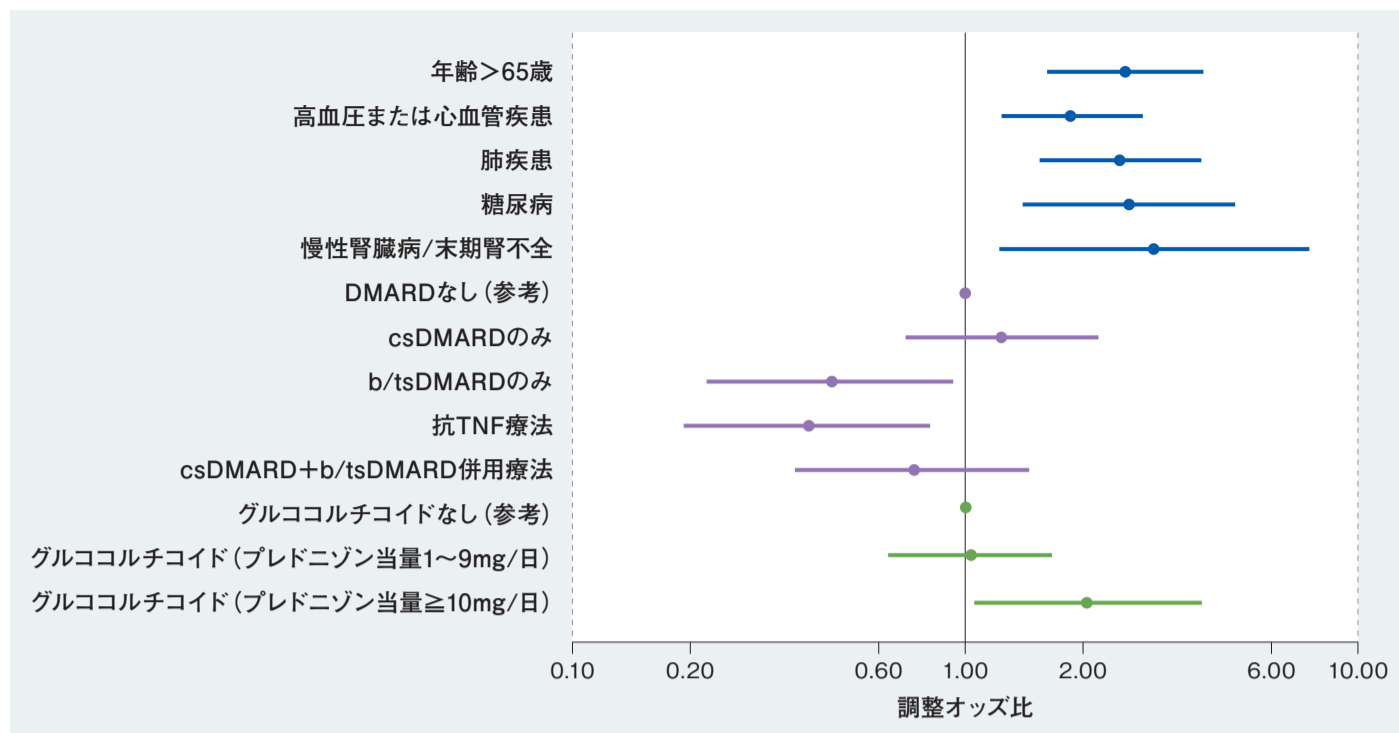
Akiyama S, et al.: Ann Rheum Dis. 80(3): 384-391, 2021より引用

表2 COVID-19による入院関連因子のメタ解析結果

関連因子	研究数	回帰係数	SE	95% CI 下限値	95% CI 上限値	z値	p値
年齢(平均/中央値)	50	0.070	0.013	0.046	0.095	5.61	<0.001
男性(%)	50	-0.012	0.008	-0.028	0.004	-1.52	0.129
高血圧(%)	38	0.017	0.008	0.002	0.032	2.26	0.024
糖尿病(%)	36	0.024	0.014	-0.004	0.052	1.67	0.095
肥満(%)	24	0.012	0.009	-0.006	0.030	1.32	0.187
併存疾患(≥1)(%)	27	0.024	0.008	0.007	0.040	2.85	0.004
グルココルチコイド(%)	44	0.011	0.006	-0.0003	0.022	1.91	0.056
csDMARDs(%)	40	0.014	0.005	0.005	0.023	2.94	0.003
b/tsDMARDs(%、単剤)	49	-0.014	0.004	-0.022	-0.005	-3.13	0.002
b/tsDMARDs(%、併用)	26	0.016	0.007	0.001	0.030	2.11	0.035
b/tsDMARDs(%、単剤/併用)	49	-0.005	0.004	-0.013	0.003	-1.18	0.237
TNF阻害薬(%、単剤)	44	-0.019	0.007	-0.032	-0.005	-2.66	0.008
TNF阻害薬(%、併用)	22	0.028	0.017	-0.006	0.062	1.59	0.111
TNF阻害薬(%、単剤/併用)	46	-0.015	0.007	-0.027	-0.002	-2.24	0.025
非TNF阻害薬(%、単剤)	44	-0.012	0.008	-0.027	0.002	-1.64	0.102
非TNF阻害薬(%、併用)	21	0.039	0.019	0.003	0.076	2.09	0.036
非TNF阻害薬(%、単剤/併用)	47	-0.002	0.007	-0.015	0.011	-0.33	0.739

Akiyama S, et al.: Ann Rheum Dis. 80(3): 384-391, 2021より引用

図1 COVID-19による入院に関連する要因



Hyrich KL, et al.: Nat Rev Rheumatol. 17(2): 71-72, 2021より引用

The COVID-19 Global Rheumatology Alliance international physician registryに2020年3月24日～4月20日に登録されたデータベースを用いた解析によりGianfrancescoら²⁾が報告した重症化リスク因子と同様の結果となっている。このデータはNature Reviews Rheumatology³⁾にも紹介されている(図1)。

注目のリウマチ治療薬

リウマチ性疾患に用いられる治療薬がCOVID-19重症化予防に有用である可能性が期待され、いくつかの臨床試験が行われ、その有効性が検証されている。また、基礎的な検討から新型コロナウイルスの感染を制御することが期待されている薬剤も存在するが、そのエビデンスはまだ十分ではない。

①バリシチニブ:「新型コロナウイルス感染症(COVID-19)診療の手引き・第4.2版」にも記載されている。米国では緊急使用許可に基づき、酸素投与、侵襲的人工呼吸器、または体外式膜型人工肺(ECMO: extracorporeal membrane oxygenation)を必要とする、COVID-19の疑いのある、または検査でCOVID-19と確定した入院中の成人患者および2歳以上の小児患者に対するレムデシビルとの併用で使用が許可されて

いる。治療薬としてはFDAに承認されておらず、緊急使用許可を受けている。そのため緊急使用許可を妥当とする事態の宣言期間中のみ許可され、許可が早期に中止または取り消される可能性もある。その根拠となったのはACTT-2試験で、Kalilら⁴⁾が報告している。この検討では入院中の成人COVID-19患者を対象に、バリシチニブとレムデシビルの併用療法を評価する二重盲検無作為化プラセボ対照試験を実施した。1033名の患者が無作為化を受けた(併用群515名、対照群518名)。バリシチニブを投与された患者の回復までの期間(中央値)は7日(95% CI: 6-8)であり、対照群の8日(95% CI: 7-9)と比較して(回復率比1.16、95% CI: 1.01-1.32、p=0.03)、15日目の臨床状態が改善するオッズが30%高かった(オッズ比1.3、95% CI: 1.0-1.6)。登録時に高流量酸素または非侵襲的人工呼吸を行っていた患者の回復までの期間は、併用群10日、対照群18日であった(回復率比1.51、95% CI: 1.10-2.08)(図2)。バリシチニブとレムデシビルの併用は、高流量酸素または非侵襲的人工呼吸を受けている患者を中心に患者の回復期間を短縮し、臨床状態の改善を促進する上でレムデシビル単独よりも優れていた。また、この併用療法は重篤な有害事象が少なかった。

②トシリズマブ:「新型コロナウイルス感染症(COVID-19)診療の手引き・第4.2版」にも

記載されている。国際共同臨床試験であるREMAP-CAP⁵⁾では、集中治療室(ICU)で臓器補助を開始してから24時間以内のCOVID-19の成人患者を、トシリズマブ(8mg/kg)、サリルマブ(400mg)、標準治療(対照)のいずれかに

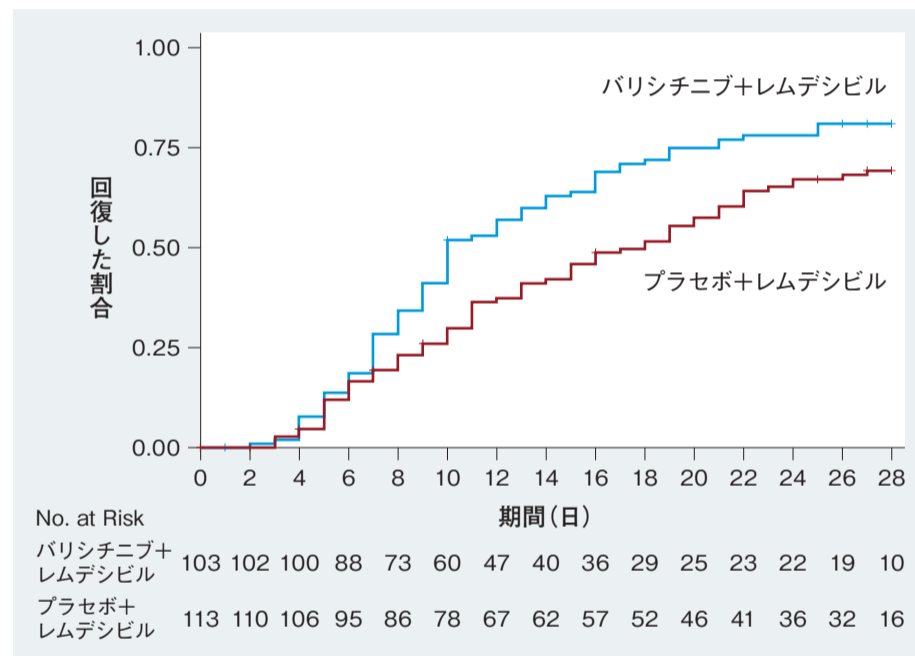
無作為に割り付け、トシリズマブとサリルマブを投与した。353名がトシリズマブ群、48名がサリルマブ群、402名が対照群に割り付けられた。臓器サポートなしの日数の中央値は、トシリズマブ群10日[四分位範囲(IQR): -1-16]、サリルマブ群11日(IQR: 0-16)、対照群0日(IQR: -1-15)であった(表3)。中間調整済み累積オッズ比は対照群と比較してトシリズマブ群で1.64[95%信用区間(CrI): 1.25-2.14]、サリルマブ群で1.76(95% CrI: 1.17-2.91)であり、対照群に対する優越性の事後確率はそれぞれ99.9%超、99.5%であった。

おわりに

本稿でご紹介したCOVID-19の状況は欧米からの報告である。現時点では十分な質の高いエビデンスがあるとは言い難く、今後のデータの集積により更新されることが重要である。加えて本邦におけるエビデンスの創出が望まれる。前述の日本リウマチ学会を中心としたリウマチ性疾患のCOVID-19レジストリからの今後の報告を期待されたい。

- 1) Akiyama S, et al.: Ann Rheum Dis. 80(3): 384-391, 2021
- 2) Gianfrancesco M, et al.: Ann Rheum Dis. 79(7): 859-866, 2020
- 3) Hyrich KL, et al.: Nat Rev Rheumatol. 17(2): 71-72, 2021
- 4) Kalil AC, et al.: N Engl J Med. 384(9): 795-807, 2021
- 5) Gordon AC, et al.: medRxiv. <https://doi.org/10.1101/2021.01.07.21249390>

図2 高流量酸素または非侵襲的人工呼吸を受けている患者の回復期間



Kalil AC, et al.: N Engl J Med. 384(9): 795-807, 2021より引用

表3 免疫調整療法による一次アウトカム

	トシリズマブ群 (353名)	サリルマブ群 (48名)	対照群 (402名)
臓器サポートなしの日数(OSFDs)			
中央値(IQR)	10(-1-16)	11(0-16)	0(-1-15)
調整オッズ比:平均(SD)	1.65(0.23)	1.83(0.44)	1
調整オッズ比:中央値(95% CrI)	1.64(1.25-2.14)	1.76(1.17-2.91)	1
対照群に対する優越性の事後確率:%	>99.9	99.5	-
Subcomponents of OSFDs			
病院内での死亡:人数(%)	98/350(28.0)	10/45(22.2)	142/397(35.8)
生存者におけるOSFDs:中央値(IQR)	14(7-17)	15(6.5-17)	13(4-17)
入院生存			
調整オッズ比:平均(SD)	1.66(0.31)	2.25(0.96)	1
調整オッズ比:中央値(95% CrI)	1.64(1.14-2.35)	2.01(1.18-4.71)	1
対照群に対する優越性の事後確率:%	99.6	99.5	-

Gordon AC, et al.: medRxiv. <https://doi.org/10.1101/2021.01.07.21249390>より引用

対談

JAK阻害薬の作用機序と位置づけ

話し手：川畑仁人氏

聖マリアンナ医科大学 リウマチ・膠原病・アレルギー内科 教授

聞き手：山村昌弘氏

岡山済生会総合病院 特任副院長/リウマチ・膠原病センター長

JAK阻害薬がリウマチ医療の現場に登場してから約7年半が経過しました。この間の使用経験の積み重ねによって、現在、JAK阻害薬は生物学的製剤と並ぶ重要な位置を占めています。有効性や安全性の面で依然、未解明の部分が残されていますが、その優れた臨床的特性を評価する現場の声は高まっています。5つのJAK阻害薬が使用できるようになった今、リウマチ治療にJAK阻害薬をどのように活用すべきなのか、日本のリウマチ医療をリードする二人の専門医に話し合っていました。(編集部)

EULARリコメンデーション2019から
JAK阻害薬と生物学的製剤が同等の扱いに

山村 きょうは、リウマチの基礎と臨床の両面に精通された川畑先生から、本紙読者の先生方のお役に立つお話が伺えるものと前々から楽しみにしておりました。

早速、本日のテーマであるJAK阻害薬について、まず、最近のリウマチ治療におけるその位置づけの変化ということからお伺いしたいと思います。

川畑 はい。では始めに、現時点で国内外を通じて最も新しい関節リウマチ(RA)の治療指針であるEULAR(欧州リウマチ学会)リコメンデーションの2019年版について、これが、一つ前の2016年版と比べてどのように変わったのかという点からご紹介します。

第1点目は、まさにJAK阻害薬に関することです。JAK阻害薬の使用については、2016年版でもすでに、予後不良因子を有する患者のメトトレキサート(MTX)効果不十分例に対して生物学的製剤またはJAK阻害薬を使用することになっていましたが、その文言を詳細にみると、生物学的製剤のほうがやや優先順位が高いと読める表現になっていました。それが2019年版では、文言の上でも両者の扱いが同等になりました。

2点目は、作用機序の異なる複数の薬剤を揃えておくことの重要性が強調されていることです。これはおそらく、RAの病態の多様性と、治療標的の多様性を念頭に置いてのことと思われる。そのことが、包括的原則においてもリコメンデーションにおいても反映されています。この根底にある考え方にJAK阻害薬を置いてみると、今までの生物学的製剤にはなかった多様な治療標的をもつ薬という意味で、JAK阻害薬の重要性が改めて浮き彫りになってくるように思われます。

山村 現時点でのリウマチ標準治療では、MTX

が奏効しない場合の次の選択肢として、生物学的製剤とJAK阻害薬が同等に位置づけられていることが分かりました。

川畑先生ご自身はそのような場合、生物学的製剤とJAK阻害薬をどのように使い分けておられますか。

川畑 今のところ、MTX効果不十分例で、特に予後不良因子がある場合には、EULARリコメンデーションでは生物学的製剤もしくはJAK阻害薬となっていますが、実際にJAK阻害薬を最初に用いることはほとんどありません。しかし、内服薬であり、保管性が良く、任意の時間に使えることなど、JAK阻害薬には製剤上の特徴があるほか、生物学的製剤を複数使用しても効果不十分でようやくJAK阻害薬で一定の効果を認める人は、本来は生物学的製剤よりもJAK阻害薬を優先的に使用していたら効果が早く得られたのだと思いますが、現状ではそのような治療反応性を予測する方法がありません。患者さんにはMTX以降の治療開始に当たって、二つの優れた選択肢が存在することは必ずお話しするようにしています。今後、JAK阻害薬の使用経験や臨床研究の積み重ねにより、治療におけるウェイトも大きくなると思います。

JAK阻害薬とはどんな薬なのか

山村 次に、順番が前後しますが、JAK阻害薬とはどんな薬なのかということをご説明いただけますでしょうか。

川畑 ご存知のとおり、RAでは炎症性サイトカインが重要な役割を担っています。サイトカインには非常に多くの種類があり、これらが細胞表面にあるそれぞれの種類に固有の受容体に結合します。サイトカイン受容体に細胞内で結合しているヤヌスキナーゼ(Janus kinase: JAK)が



新型コロナウイルス感染症予防のためオンライン対談で語る川畑仁人氏。

活性化(リン酸化)され、受容体のリン酸化も生じ、そこへ結合した転写因子STAT*のリン酸化も誘導されます。リン酸化されたSTATは二量体を形成して核内に移行し標的遺伝子の転写を制御する——このようにして細胞内シグナルが伝達されていきます(図1)。このプロセスの中で重要な位置を占めているのがJAKであり、JAK阻害薬はJAKのATP結合部位に結合し、JAKのリン酸化を阻害して、それ以降のシグナル伝達を遮断するというのがJAK阻害薬の働きです。

山村 サイトカインには多くの種類があり、それに応じて受容体も多様であるとする、JAKのリン酸化以降のシグナル伝達のプロセスもさまざまということですね。

川畑 おっしゃるとおりです。現在、JAKにはJAK1、JAK2、JAK3、TYK2という4つのサブタイプが同定されていますが、結合したサイトカインの種類に応じて、これらのサブタイプがさまざまに組み合わせられ、それぞれ異なるシグナルを伝達しています(図2)。

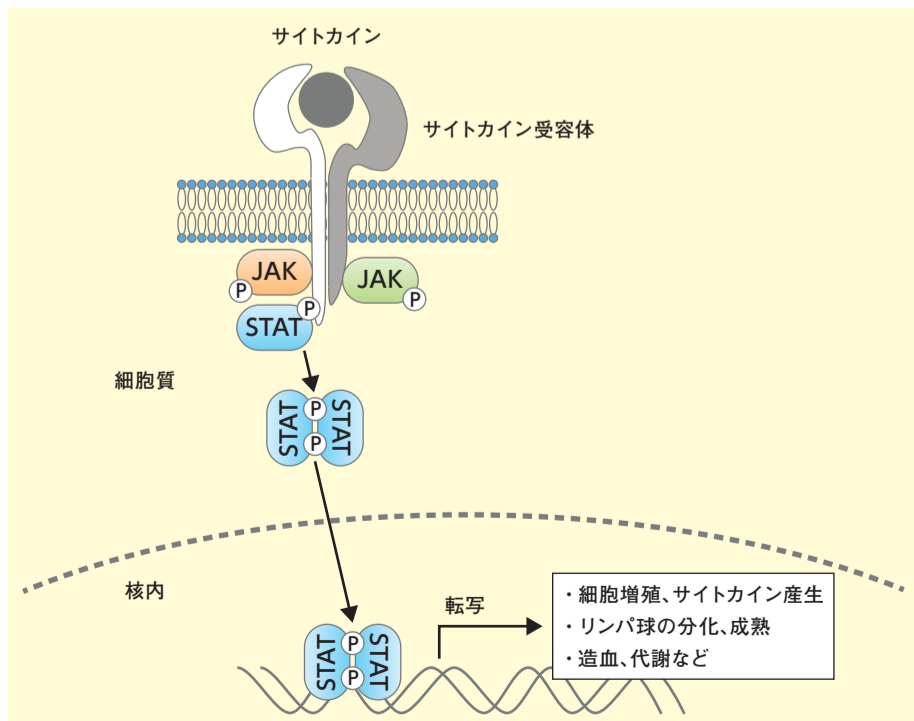
5種類のJAK阻害薬を
どう使い分けるべきか

山村 現在、国内で5種類のJAK阻害薬が使用可能で(表)、このうちトファシチニブ、バリシチニブ、ペフィシチニブは複数のJAKを阻害するタイプ、ウバダシチニブとフィルゴチニブはJAK1を選択的に阻害するタイプと、標的分子の違いから大まかに分類されていますが、この観点から、例えば5つの薬剤の使い分けを考えると可能でしょうか。

川畑 JAK阻害薬はそのように分類されることもありますが、標的サブタイプの違いが臨床効果にどの程度、影響を及ぼしているのかは不明です。5剤の作用点を実際にそれほどはっきり違うものなのかどうかとも定かではありません。例えば、各薬剤の阻害するサブタイプを個々に

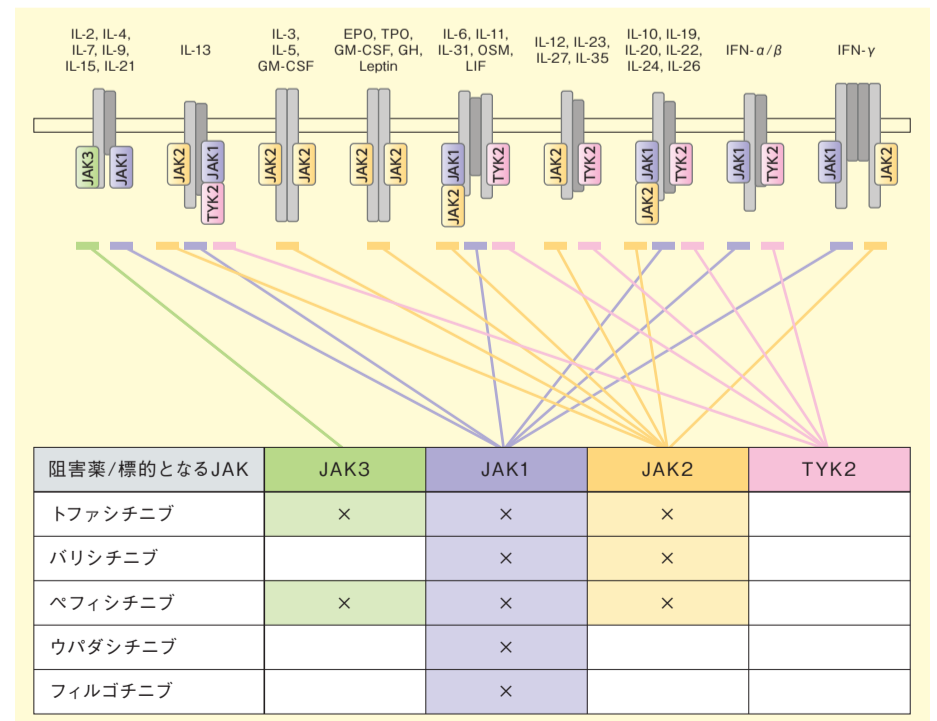
*STAT: Signal Transduction and Activator of Transcription (シグナル伝達兼転写活性化因子)

図1 サイトカイン-JAK-STATによる細胞内シグナル伝達の仕組み



Nakayama S, et al.: Clin Rheumatol Rel Res. 31 (2): 162-168, 2019より引用

図2 サイトカインにより活性化されるJAKとJAK阻害薬の作用点



Nakayama S, et al.: Clin Rheumatol Rel Res. 31 (2): 162-168, 2019より引用

調べた研究の結果では、JAK1を選択的に阻害するとされるウパダシチニブはJAK2も阻害しているのではないと思われるデータもあります。一方で、フィルゴチニブについては、JAK1が関与しないIL-12、IL-23、EPO、TPOなどのサイトカインに対する抑制作用が他の4つのJAK阻害薬に比べて弱いことが知られており、このことからフィルゴチニブは5剤の中ではJAK1に対する選択性が強い薬であるということはいえるかもしれません。しかし、そのような特性がリウマチ治療の上でどういう意味をもつのかは依然不明です。

したがって、JAK阻害薬の使い分けを考える場合、5剤の有効性や安全性、JAK選択性の効果を比較した研究結果やエビデンスの乏しい現状では、薬物代謝や薬物相互作用の観点から重要と考えます。

JAK阻害薬の使用上の注意点

山村 では、今ご提示いただいた副作用の問題も含め、JAK阻害薬の使用に当たって注意すべきポイントをご教示ください。

川畑 副作用としては、他のリウマチ治療薬と同様に、やはり感染症への注意が必要です。

具体的には、呼吸器、腎・泌尿器、皮膚、消化管の感染症のほか、結核、ニューモシスチス肺炎(PCP)、肝炎ウイルスの再活性化にも常に注意を払わなければなりません。

感染症以外の副作用としては、腸管穿孔があります。生物学的製剤の抗IL-6受容体抗体で知られている副作用ですが、JAK阻害薬もIL-6阻害作用を有するので、抗IL-6受容体抗体における頻度よりも低いですが注意が必要です。特に腸管憩室のある方は注意が必要となります。

間質性肺炎も、JAK阻害薬で特に多いわけではありませんが、やはり一定の注意が必要だと思います。そのほか、挙児希望のある方や妊婦さんには投与できないこと、静脈血栓塞栓症や悪性腫瘍には注意が必要です。

山村 腎機能や肝機能に障害のある患者さんに投薬する場合、腎排泄の薬か、肝代謝の薬かが問題になると思いますが、先生はどのようにしていらっしゃいますか。

川畑 おっしゃるとおりで、薬剤選択に際しては薬の代謝経路が重要ですので、それを考慮して選ぶようにしています。例えば、腎機能障害のある患者さんにはペフィシチニブ、またはウパダシチニブを検討します。

山村 もう一点、先ほど少し触れていたいただいた間質性肺炎に関連して、呼吸器の検査はどの



JAK阻害薬について興味深く質問する山村昌弘氏。

ように行うのがよいでしょうか。

川畑 生物学的製剤を使用する前に間質性肺炎のスクリーニングを行うように、JAK阻害薬の場合もやはり胸部の画像検査は重要だと思います。間質性肺炎がある場合は肺傷害のリスクが少なく獲得免疫系に作用する抗リウマチ薬、例えばアバタセプトがファーストラインの治療薬になります。また慢性に進行する間質性肺炎に対して抗線維化薬が使えるようになってきま

した。間質性肺炎のフォローでは症状や呼吸機能検査、胸部画像検査などを含めた定期的な検査を行っていきます。

山村 わかりました。やはり、間質性肺炎の管理は大切ですね。

川畑先生、きょうは答えにくい質問にも丁寧に、わかりやすくお答えくださり、また、随所で基礎レベルに踏み込んだ詳しい解説をしていただき、ありがとうございました。

表 関節リウマチに対する5種類のJAK阻害薬 (2021年4月現在)

一般名	製品名	販売開始年	用法・用量(関節リウマチ)	作用機序	臓器機能に関する禁忌
トファシチニブ	ゼルヤンツ	2013年	1日2回経口投与	JAK1、JAK2、JAK3を阻害	重度の肝機能障害
バリシチニブ	オルミエント	2017年	1日1回経口投与	JAK1、JAK2を阻害	重度の腎機能障害
ペフィシチニブ	スマイラフ	2019年	1日1回経口投与	JAK1、JAK2、JAK3を阻害	重度の肝機能障害
ウパダシチニブ	リンヴォック	2020年	1日1回経口投与	JAK1を阻害	重度の肝機能障害
フィルゴチニブ	ジセレカ	2020年	1日1回経口投与	JAK1を阻害	末期腎不全、重度の肝機能障害

日本リウマチ財団登録医取得の勧め



岡田正人氏/聖路加国際病院 Immuno-Rheumatology Center センター長

リウマチ膠原病疾患をもつ患者さんの診療を行う上で、最新の情報にアクセスできること、ガイドラインなどの一般的な治療法に精通していることは、個別化医療を行うために必要なことであり、医師、医療従事者のみならず患者さんやその家族にとっても認知されている事実である。

「日本リウマチ学会リウマチ専門医」や「日本整形外科学会認定リウマチ医」などの専門医資格はリウマチ膠原病疾患を診療する専門医としての公式な資格であるが、本邦では欧米に比して患者数に対する専門医数は十分ではなく、実臨床においては専門医への受診が地

理的に困難な状況に置かれている患者さんの存在が認知されている。日本リウマチ財団のリウマチ登録医制度は、整形外科医が薬物療法を含む専門的な関節リウマチ診療を行うことと同様に、本邦のリウマチ診療の高いレベルを維持してきた制度であり、専門医取得に必要な研修期間の確保が困難でも、一定の専門的な知識を維持しながら診療に当たる医師を認定する制度である。


日本リウマチ財団登録医は、初期研修を終えた上でリウマチ膠原病疾患の症例の経験を提出し標準治療を行える能力があることが認定された資格であり、up-to-dateな情報を入手

する講習の履修などで卒後教育単位も十分に取得していることが認定された資格である(表)。

日本リウマチ財団登録医制度は、専門医資格取得の困難な実地医のみならず、数年後に

専門医資格の取得を予定している若手医師が実地診療を行う上での重要な最新情報の収集が確保される制度として、今後も重要な役割を果たしていくと考えられる。

表「日本リウマチ財団登録医」と「米国リウマチ学会(ACR)会員」の資格取得条件および入手できる情報

	日本リウマチ財団登録医	米国リウマチ学会(ACR)会員
臨床経験	3年以上	3年以上
実臨床における情報紙誌	日本リウマチ財団ニュース 海外学会情報 実臨床情報 	The Rheumatologist 学会情報 実臨床情報 
必要条件	症例書類審査、CME取得などを満たしていることが必要	会員の推薦

令和3年度リウマチ財団登録医

申請受付期間 令和3年3月1日～5月31日

■新規登録医募集 資格(要件)

- 申請時に3年以上の臨床経験が有り、現在に至るまで通算1年以上リウマチ性疾患の診療に関わっている。なお、平成16年以降医師資格取得者は初期臨床研修修了者であること。
 - 直近の5年間において
 - リウマチ性疾患診療患者名簿……………10例
 - リウマチ性疾患診療記録(上記名簿のうち)……………5例
 - 財団が主催し又は認定する教育研修会に出席し、教育研修単位20単位以上(治験等教育研修単位に充当できる単位があります。)→「COVID-19(新型コロナウイルス感染症)による申請単位不足に関する特例措置について」財団ホームページをご覧ください。
- 審査料(申請時)……………1万円 登録料(審査に合格後)……………2万円
登録有効期間……………5年間

■資格再審査・更新手続き

令和3年度資格更新該当者は、下記年度にリウマチ財団登録医を取得された方です。昭和62年度、平成2、5、8、11、14、17、20、23、28年度

規則を必ずお読みください。

詳しい申請方法、申請書類等は財団ホームページをご覧ください。



令和3年2月 企画運営委員会議事録

令和3年2月開催企画運営委員会の審議概要を下記のとおり報告します。

企画運営委員会委員長 西岡久寿樹

日時:令和3年2月9日(火)18:00~19:00

【報告事項】

1. 委員会の開催について
医療情報委員会(1月18日)
財団ニュースについて、今後の掲載内容、座談会企画等について検討したことを報告。
2. 令和3年度リウマチ月間リウマチ講演会について
式典、授賞式、受賞記念講演、パネルディスカッションはリウマチ月間として6月1日から6月30日の1か月間、オンデマンドで配信、財団企画のセミナーとシンポジウムについては、6月12日から6月20日までの2週間オンデマンド配信とすることを報告。
3. 新型コロナウイルス感染症対策の現状について
日本リウマチ学会における対策事業の報告並びに緊急事態宣言発令中の日本リウマチ財団事務局の勤務体制等について報告。

【審議事項】

1. 令和3年度事業計画及び収支予算について
新型コロナウイルス感染症の拡大防止に配慮した法人運営を行うとした事業計画(案)並びに収支予算(案)について審議し承認。
2. 就業規則の一部改正について
現行規則は制定から15年経過したため見直しが必要として(案)について審議し承認。
3. 令和2年度リウマチ性疾患調査・研究助成及び塩川美奈子・膠原病研究奨励賞受賞者の選考について
優れた内容の応募が多かった中で学術助成委員会が審査した結果について審議し、評点の高い上位の3名に助成することを承認。
4. 令和3年度リウマチ福祉賞受賞者の選考について
日本リウマチ友の会から推薦のあったMSWについて審議し承認。
5. 令和3年度リウマチ専門職表彰の選考について
リウマチ専門職委員会で審査した内容について審議したが、高得点で同点の者がいること等について議論となり、この選定は審査したリウマチ専門職委員会に差し戻し決定することとされた。
6. 国際学会におけるリウマチ性疾患調査・研究発表に対する助成要綱の一部改定について
新型コロナ感染が全世界で広がり、国際学会がWeb開催となり、現地に赴かない学会参加が生じていることから、それに対応する要綱の改定(案)について審議し承認。

日本リウマチ財団ホームページ

ホームページURL変更のお知らせ

日本リウマチ財団ホームページのURLを下記のとおり変更いたしました。

変更前: <http://www.rheuma-net.or.jp/>



変更後: <https://www.rheuma-net.or.jp/>

※「ブックマーク」などに登録していただいている場合は、設定の変更をお願いいたします。
なお、従来の[http]にアクセスした場合でも、自動的に[https]に切り替わります。

<https://www.rheuma-net.or.jp/>

リウマチ財団

検索



事業計画、予算書

財団ホームページ「情報公開」に掲載しています。



ノバルティス・リウマチ医学賞、 日本リウマチ財団リウマチ福祉賞

『リウマチ月間リウマチ講演会』で授賞式及び記念講演を配信します。

ノバルティス・リウマチ医学賞は、ノバルティス ファーマ社の協力により平成2年度から実施している制度で、リウマチ性疾患の病因、発生機序、あるいは画期的治療等、リウマチ研究の発展、進歩に大きく寄与する可能性のある独創的な研究を顕彰しています。

【ノバルティス・リウマチ医学賞受賞者】

中村 幸男

信州大学 医学部運動機能学教室 准教授

『Wntシグナルを基盤にした関節リウマチの新たな治療戦略』

日本リウマチ財団リウマチ福祉賞は、長年にわたる社会的救済活動を通じ福祉向上に著しく貢献した人に贈られるものです。

【日本リウマチ財団リウマチ福祉賞受賞者】

土屋 暁子

JA静岡厚生連リハビリテーション中伊豆温泉病院 医療ソーシャルワーカー

※所属・肩書は申請当時

塩川美奈子・膠原病研究奨励賞、 リウマチ性疾患調査・研究助成

18名の応募者の中から3名(塩川美奈子・膠原病研究奨励賞1名:『リウマチ月間リウマチ講演会』で授賞式及び記念講演を配信します)が選ばれました。

【塩川美奈子・膠原病研究奨励賞受賞者】

本賞は、膠原病と闘い、膠原病に苦しみ、薬石効なく亡くなられた故塩川美奈子様ご本人およびご遺族の意向により創設されました。

三苫 弘喜/九州大学病院 免疫・膠原病・感染症内科 助教

『全身性硬化症における血管内皮前駆細胞の量的・質的解析と新規治療への応用』

【リウマチ性疾患調査・研究助成受賞者】

浅野 澄恵/川崎医科大学 リウマチ・膠原病学 助教

『骨細胞様細胞と炎症に着目した血管石灰化の病態解析～石灰化退縮を目指す新規治療戦略の探索～』

茂久田 翔/広島大学病院 リウマチ・膠原病科 研究員

『関節滑膜のアポトーシスを制御しうるイントロン型マイクロRNA・宿主遺伝子の機能的協調性の解析と核酸医薬への展開』

※所属・肩書は申請当時

日本リウマチ財団リウマチ専門職表彰

リウマチ性疾患に関わるリウマチ専門職が継続的にリウマチ性疾患に対する医療・ケアの向上に大きく貢献した者を讃え、その功績を積極的に社会・国民に発信することを目的に発足しました。

『リウマチ月間リウマチ講演会』で授賞式及び記念講演を配信します。

【表彰者】

看護師:永井 薫 名古屋大学医学部附属病院

薬剤師:舟橋 恵子 松原メイフラワー病院

作業療法士:村川 美幸 山形大学医学部附属病院

※所属・肩書は申請当時

国際学会におけるリウマチ性疾患調査・研究発表に 対する助成要綱を一部改定しました。

※詳細については財団ホームページをご覧ください。



日本リウマチ財団研修会

※詳細については財団ホームページをご覧ください。



編集後記

わが国で新型コロナウイルス感染症(COVID-19)に関連した肺炎患者の発生が初めて確認されたのは2020年1月14日で、その後、感染爆発を起こし、4月7日には「緊急事態宣言」が発出された。しかし、このような規制の合間を縫って、感染者は波状的に増加し、2021年4月時点で感染者は50万人を超えたことが報道されている。現在、変異株の急拡大もあり、感染状況は第4波に突入した

と認識されている。ワクチン接種の迅速な普及による感染の予防効果と集団免疫の獲得に期待したい。

COVID-19蔓延防止のため昨年は中止となったリウマチ月間リウマチ講演会が、今年Web開催されることになった。今月の財団ニュースで、実行委員会委員長として企画を担当された川合眞一理事が、その充実した内容の一端を紹介されている。是非、多くの医療関係者の方々のご参加をお願いしたい。特別寄稿では、香川大学の土橋浩章先生により、リウマチ性疾患患者におけるCOVID-19感染

症の欧米における状況が紹介されている。高年齢以外に、高血圧・心血管疾患、肺疾患、糖尿病、腎臓病・腎不全などの基礎疾患合併患者では重症化リスクが高いようである。治療薬に関しては、ステロイドでは予想通り有病率を増加させるが、一方でb/tsDMARDsの単独療法、特に抗TNF α 阻害薬は、入院・死亡リスクを低下させることが報告されており、興味深い。tsDMARDsは現在5つのJAK阻害薬が使用できるようになり、その恩恵を受けている患者が増加している。対談では、聖マリアンナ医科大学の川畑仁人教授に

JAK阻害薬の分子機序と、その適切な使用と注意が必要な副作用について簡潔に解説していただいた。

ニュースの最後に、岡田正人編集員が日本リウマチ財団登録医取得の意義とその資格認定について紹介されている。リウマチ性疾患の診療に携わる多くの先生方に財団登録医制度をご利用いただければ幸甚である。

山村昌弘

岡山済生会総合病院 特任副院長 /
リウマチ・膠原病センター長