

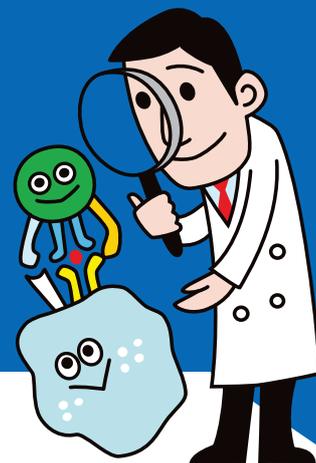
膠原病・リウマチの最新治療

神戸市立医療センター中央市民病院 膠原病・リウマチ内科
住友 秀次

利益相反の有無：有
講演料：旭化成ファーマ株式会社

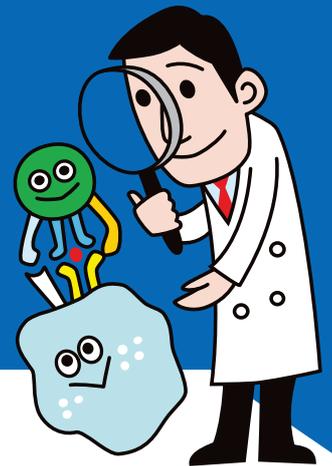
本日の内容

1. 関節リウマチ の最新治療
2. 全身性エリテマトーデス の最新治療
3. ANCA関連血管炎 の最新治療
4. その他の膠原病 の最新治療
5. 研究段階の治療



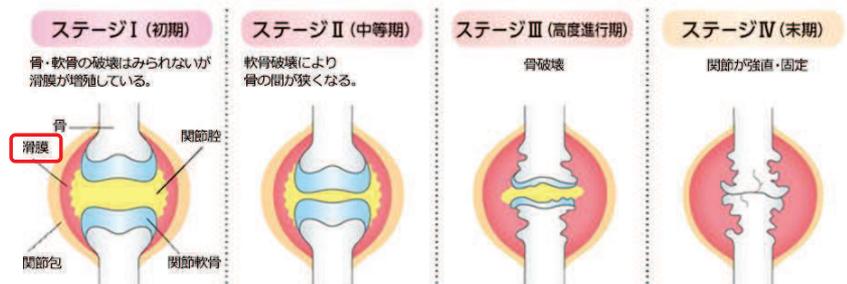
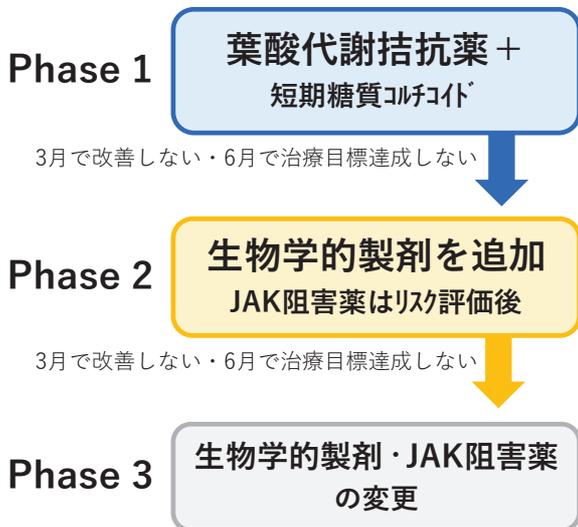
本日の内容

1. 関節リウマチ の最新治療
2. 全身性エリテマトーデス の最新治療
3. ANCA関連血管炎 の最新治療
4. その他の膠原病 の最新治療
5. 研究段階の治療



関節リウマチの治療方針

治療目標：**寛解/低疾患活動性**を維持し関節破壊を回避する



- **滑膜の増殖**が病気の本態であり治療対象
- **発症2年以内**に関節破壊が進むため、診断後できるだけ早く治療した方がいい。

[EULAR 関節リウマチ診療推奨2022より]

関節リウマチの治療薬

非ステロイド性
抗炎症薬
(NSAID)

糖質コルチコイド
(ステロイド薬)



合成抗リウマチ薬 (内服薬)

従来型

葉酸代謝拮抗薬

他の抗リウマチ薬

分子標的型

JAK 阻害薬

★★★★

生物学的製剤 (注射製剤)

TNF- α 阻害薬

★★★★
★★★

IL-6 阻害薬

★★

CTLA4-Ig
共分子阻害薬



関節リウマチの治療薬

非

糖質
(ステロイド薬)



合成抗リウマチ薬 (内服薬)

従来型

葉酸代謝拮抗薬

他の抗リウマチ薬

分子標的型

JAK 阻害薬

★★★★

生物学的製剤 (注射製剤)

TNF- α 阻害薬

★★★★
★★★

IL-6 阻害薬

★★

CTLA4-Ig
共分子阻害薬



葉酸拮抗薬



疼痛あり	疼痛なし
消化器症状が 少ない	消化器症状が みられる
有効性は同じ	有効性は同じ

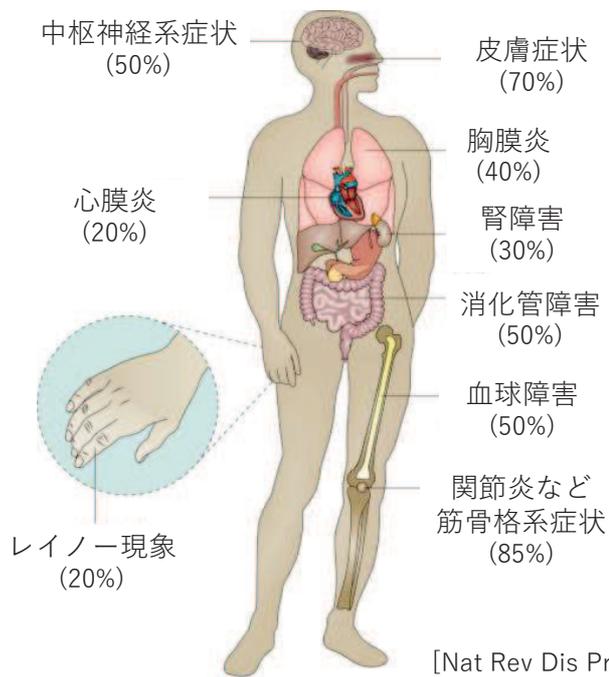
- 関節リウマチ治療の第一選択薬
- 海外では皮下注射は広く流通している（皮下注射：経口＝1：1）
- 日本では経口製剤のみ販売されていたが、皮下注射も販売された。
- 皮下注射の利点：継続率が高い、消化器症状が少ない。
- 有効性・その他の副作用は同等。

本日の内容

1. 関節リウマチ の最新治療
2. 全身性エリテマトーデス の最新治療
3. ANCA関連血管炎 の最新治療
4. その他の膠原病 の最新治療
5. 研究段階の治療



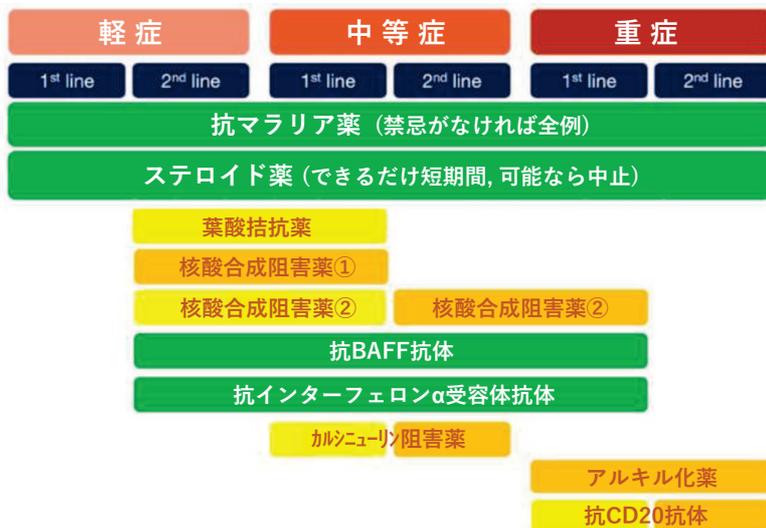
全身性エリテマトーデス（SLE）とは



- 若年女性に多く発症する, 代表的な自己免疫疾患.
- 腎臓・中枢神経・血球・皮膚・関節・消化管など, 多彩な症状を及ぼす.
- ステロイドや免疫抑制剤の治療合併症も問題になる.

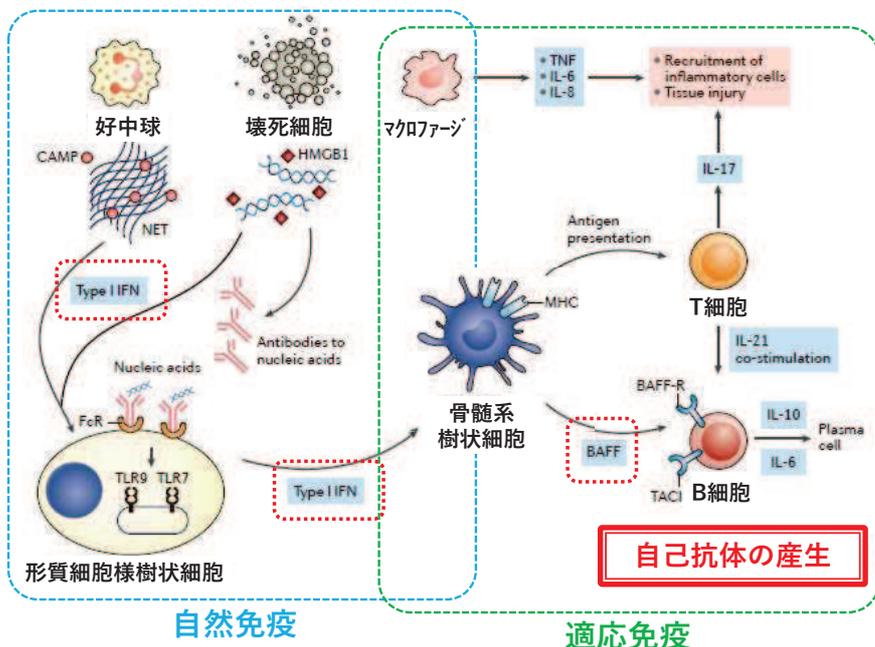
ヨーロッパリウマチ学会の治療推奨 (腎以外)

治療目標：寛解もしくは低疾患活動性 (ステロイド 5mg以下)



- SLEでは多様な臓器病変を呈するが, 治療方針は重症度によって決められる.
- 免疫抑制剤・免疫調整薬・生物学的製剤を併用することで, 可能な限りステロイドを減量, 中止する方針となっている.

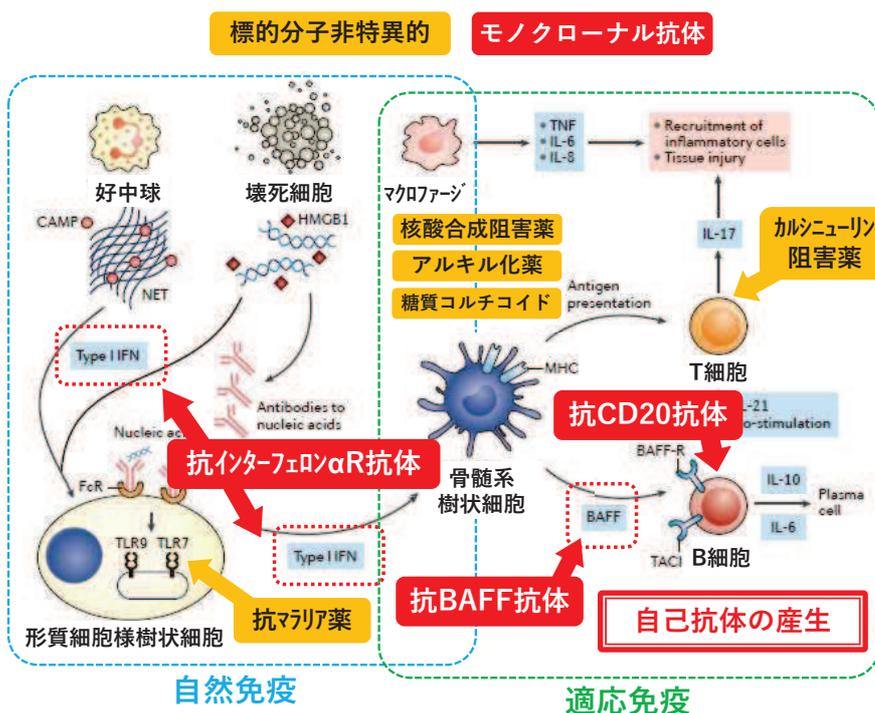
SLEの病態と治療



- SLEでは、**B細胞が自己に対する抗体を産生し**,最終的に臓器障害される。
- **自然免疫**：自己抗原を樹状細胞が取り込み, 1型インターフェロンを産生する。
- **適応免疫**：抗原提示細胞がT細胞・B細胞に働きかけ自己抗体を産生する。

[Nat Rev Rheumatol. 2016;12:716-730.]

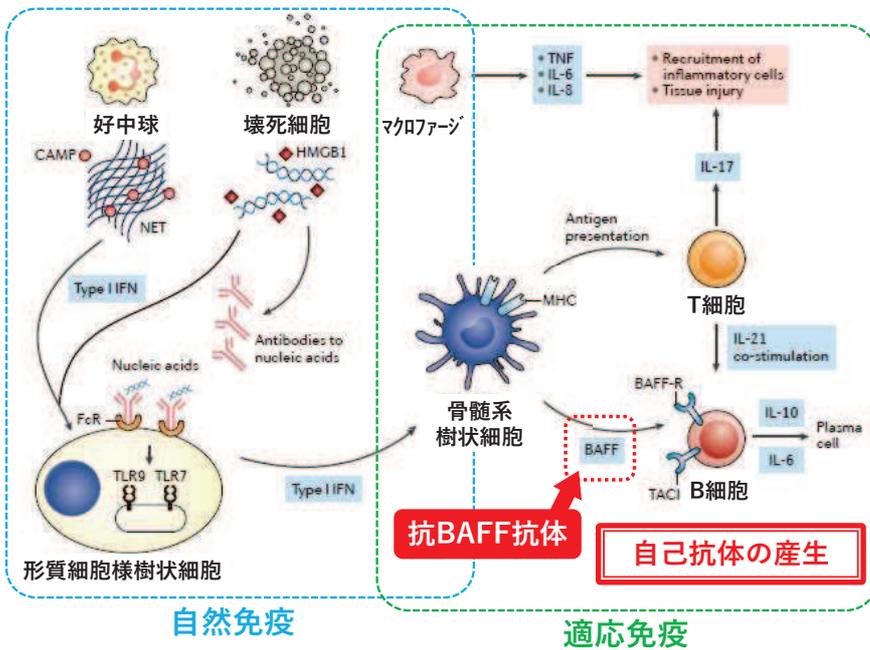
SLEの病態と治療



- SLEでは、**B細胞が自己に対する抗体を産生し**,最終的に臓器障害される。
- **自然免疫**：自己抗原を樹状細胞が取り込み, 1型インターフェロンを産生する。
- **適応免疫**：抗原提示細胞がT細胞・B細胞に働きかけ自己抗体を産生する。

[Nat Rev Rheumatol. 2016;12:716-730.]

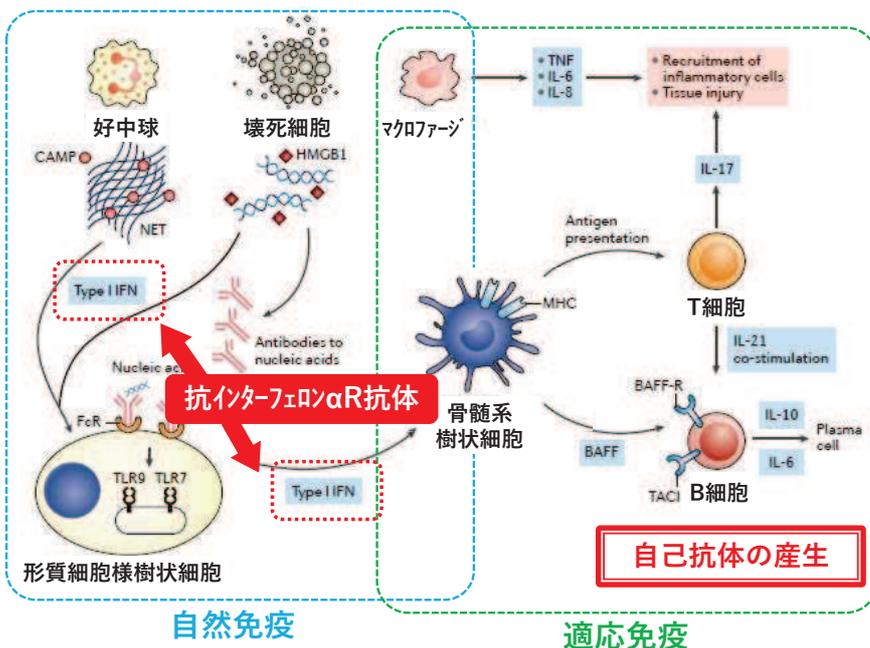
抗BAFF抗体



- BAFFはB細胞の生存・分化に重要なサイトカインで、SLEで産生が亢進している。
- 抗BAFF抗体は、疾患活動性を抑制し、再燃を防ぐ (BLISS試験)。
- ループス腎炎に対しても有効性が示されている (BLISS-LN試験)。

[Nat Rev Rheumatol. 2016;12:716-730.]

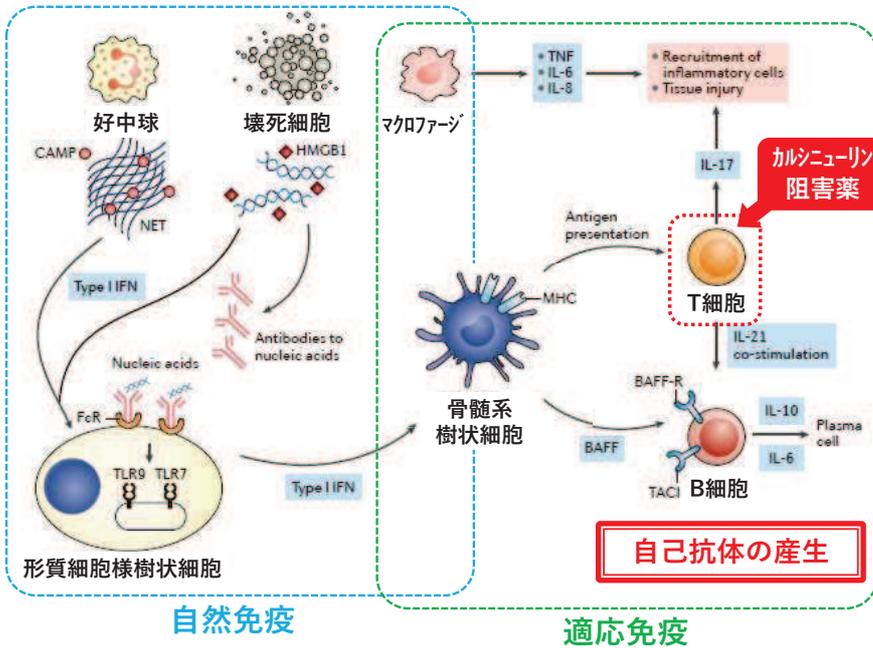
抗インターフェロン α 受容体抗体



- 1型インターフェロンは、自然免疫・適応免疫に関わる重要なサイトカイン。
- SLEで発現が高く、発症・疾患活動性と関連する。
- 抗インターフェロン α 受容体抗体は、疾患活動性を抑え、ステロイドを減らす (TULIP試験)。

[Nat Rev Rheumatol. 2016;12:716-730.]

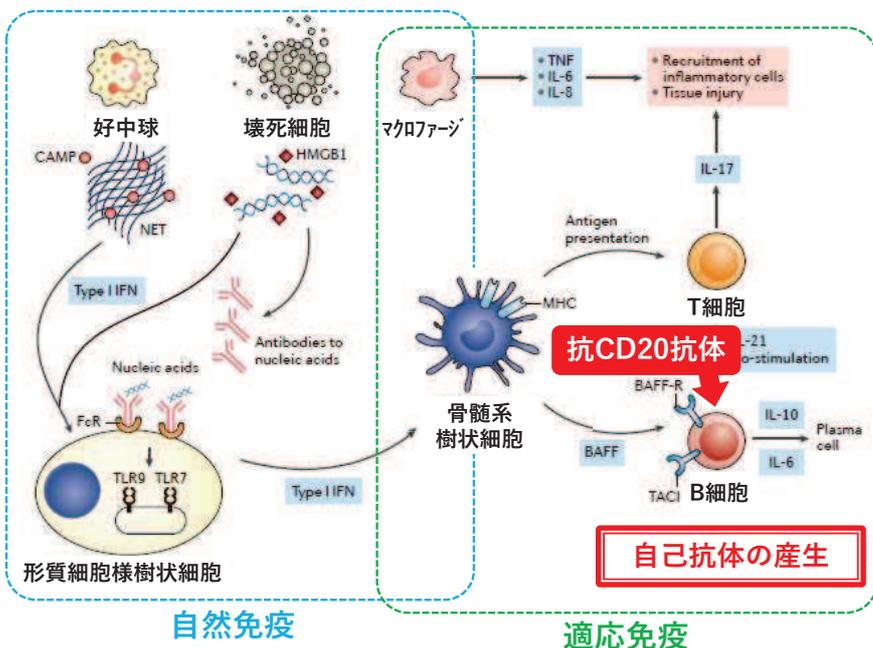
カルシニューリン阻害薬



- T細胞の活性化を抑制することで薬効を発揮する。
- 核酸合成阻害薬と併用でループス腎炎が改善する。
- 新しいカルシニューリン阻害薬が開発された (AURORA試験)。

[Nat Rev Rheumatol. 2016;12:716-730.]

抗CD20抗体

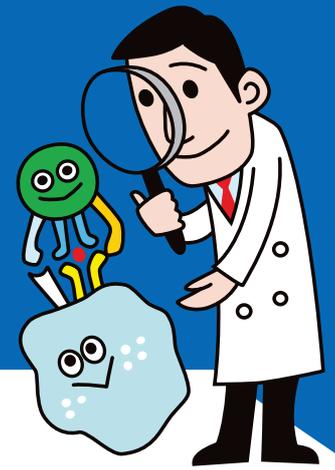


- B細胞を除去することで薬効を発揮する。
- 難治性の腎炎や中枢神経病変に対して考慮される。
- 既存治療で効果不十分なループス腎炎に保険適応 (2023年3月)。

[Nat Rev Rheumatol. 2016;12:716-730.]

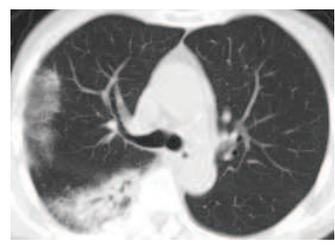
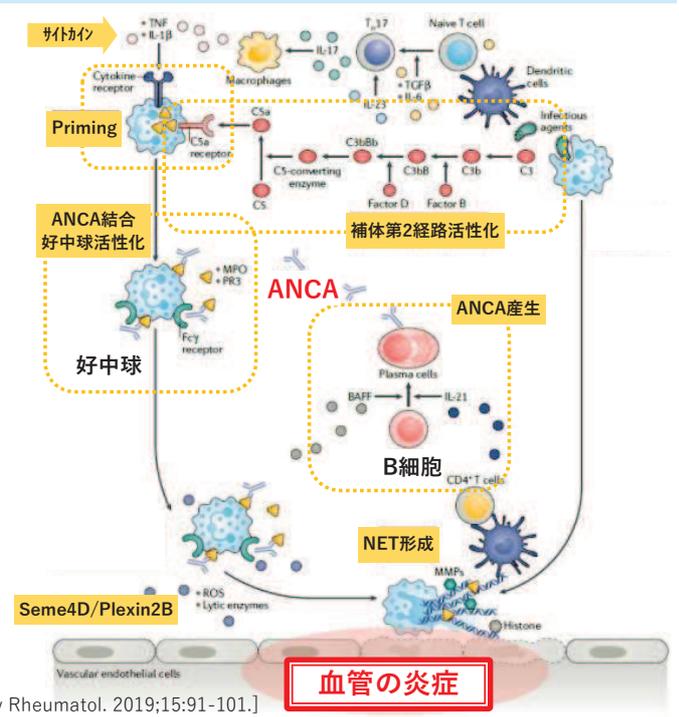
本日の内容

- 1. 関節リウマチ の最新治療
- 2. 全身性エリテマトーデス の最新治療
- 3. ANCA関連血管炎 の最新治療
- 4. その他の膠原病 の最新治療
- 5. 研究段階の治療

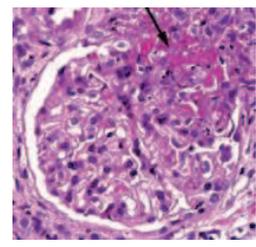


ANCA関連血管炎とは

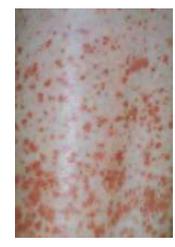
- **ANCA = 好中球**に対する自己抗体
(Anti-neutrophil cytoplasmic antibody)
- 小血管に炎症がおきることで、
さまざまな臓器に病変がみられる。



肺胞出血



糸球体腎炎



紫斑

[Nat Rev Rheumatol. 2019;15:91-101.]

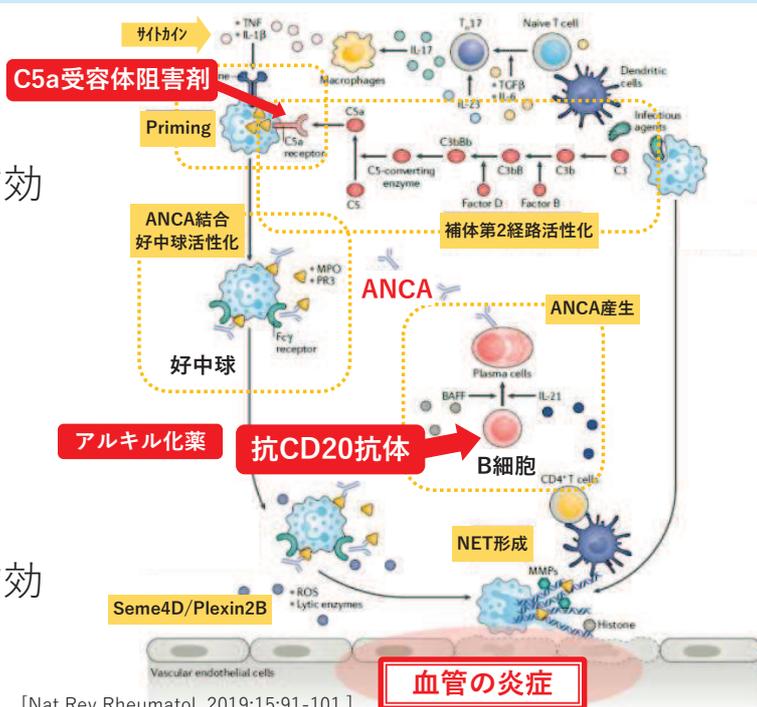
ANCA関連血管炎の治療

抗CD20抗体

- B細胞（抗体産生）の除去
- アルキル化薬と同じく寛解導入に有効 (RAVE試験).
- 腎炎にも有効 (RITUXIVAS試験).
- 寛解維持にも有効 (MAINRITSAN試験).
- 標準治療となっている.

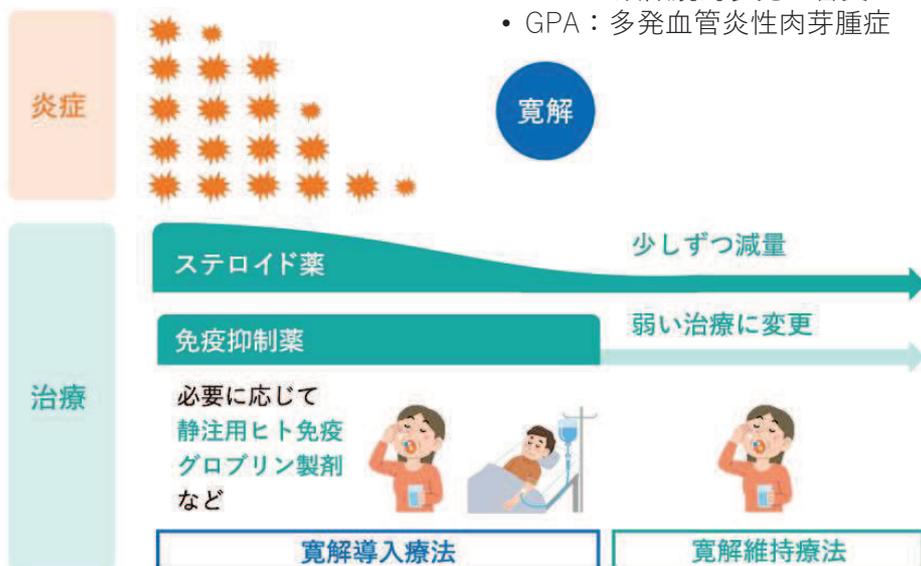
C5a受容体阻害剤

- ステロイドと同じく寛解導入時に有効 (ADVOCATE試験).



ANCA関連血管炎（MPA, GPA）の治療

- MPA：顕微鏡的多発血管炎
- GPA：多発血管炎性肉芽腫症



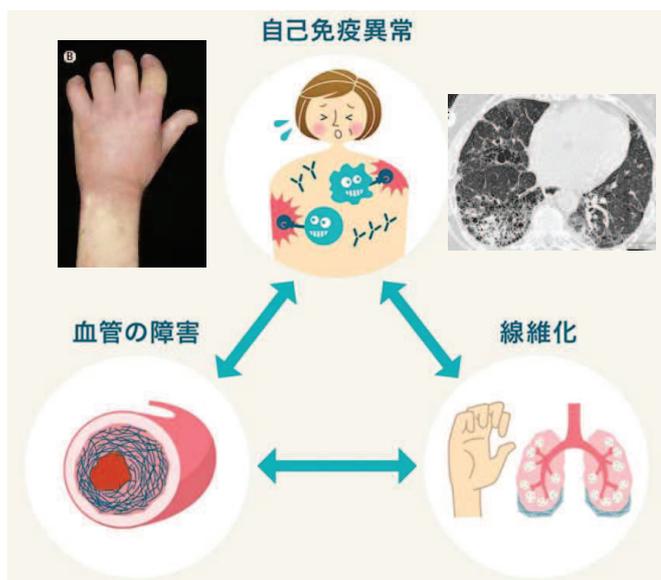
- 寛解導入：大量のステロイド薬に加えて、抗CD20抗体もしくはアルキル化薬を用いる.
- ステロイド薬は減量プロトコールでも有効.
- 寛解維持：抗CD20抗体や免疫抑制剤を併用しステロイド薬を漸減.
- 補体(C5a)受容体阻害剤を使用することもある.

本日の内容

1. 関節リウマチ の最新治療
2. 全身性エリテマトーデス の最新治療
3. ANCA関連血管炎 の最新治療
4. その他の膠原病 の最新治療
5. 研究段階の治療



全身性強皮症に対する新しい治療



自己免疫異常によって、皮膚・肺をはじめとする全身の線維化と硬化が進行する。

代謝拮抗薬

- 肺活量の低下と皮膚の硬化を改善する (SLS II試験)
- 2024年 公知申請が認められ保険適応。

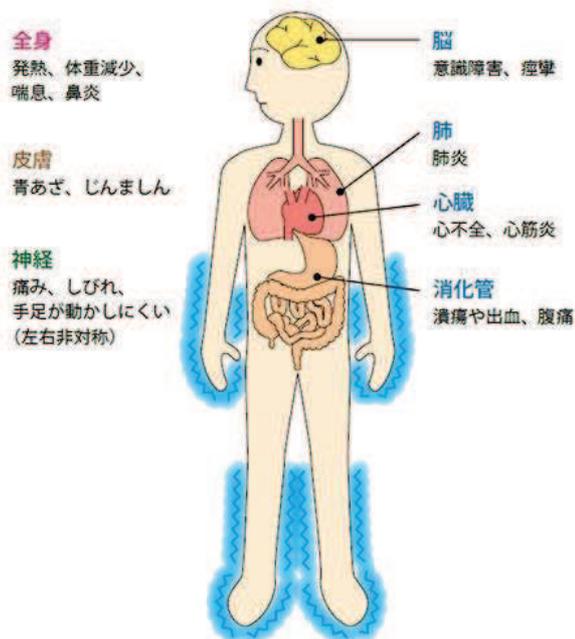
抗CD20抗体

- 皮膚硬化と呼吸機能を改善 (DESIRE試験)
- 2021年 保険適応。

線維化抑制薬

- 肺活量低下を軽減させる (SENSCIS試験) .
- 全身性強皮症に伴う間質性肺炎に適応。

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症に対する新しい治療



好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の症状

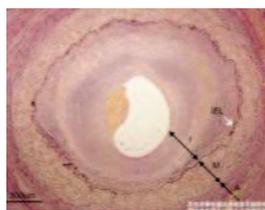
好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (EGPA)

- 気管支喘息やアレルギー性鼻炎が先行
- 好酸球増多，好酸球性肉芽腫，小～中型血管の壊死性血管炎を呈する。
- IL-5：好酸球の分化・成熟に重要なサイトカイン

抗IL-5抗体

- 寛解率が高くなり，再燃率を抑制し，ステロイドを減量できる (MIRRA試験)

巨細胞性動脈炎に対する新しい治療



内弾性板の断裂，中膜における巨細胞を含む肉芽腫性炎



[Lancet. 2019;10169:P349.]

巨細胞性動脈炎 (側頭動脈炎)

- 大血管とその枝に巨細胞が浸潤し肉芽腫を形成する動脈炎。
- 高齢者に好発する。
- 高用量ステロイド，免疫抑制剤で治療。

抗IL-6受容体抗体

- 寛解率を高め，ステロイド総投与量を減らす (GiACTA試験)

本日の内容

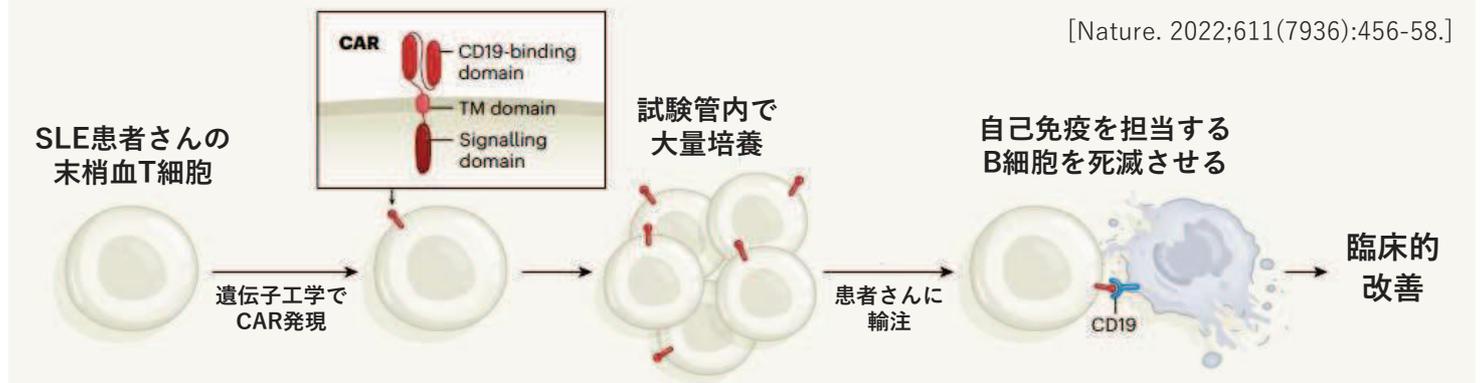
1. 関節リウマチ の最新治療
2. 全身性エリテマトーデス の最新治療
3. ANCA関連血管炎 の最新治療
4. その他の膠原病 の最新治療
5. 研究段階の治療



研究段階の治療

- 新規薬剤（第2相試験）の報告は数多い。
 - 関節リウマチ に対する 共分子アゴニスト抗体
 - シェーグレン症候群 に対する 抗共分子抗体
 - 全身性エリテマトーデス に対する BAFF/APRIL阻害剤
etc.
- ステロイド薬をより減量する検討が多く行われている。
- ある疾患で有効な薬剤を、他の疾患で検討する研究も多い。

CAR-T療法



- CAR：キメラ抗原受容体.
- CAR-T療法は、現在 難治性血液腫瘍に対して行われている。
- CD19に結合する分子をT細胞に発現させ (CAR-T), B細胞を攻撃する。
- SLEなどの自己免疫疾患に対する有効性が報告されている。

まとめ

- 膠原病・リウマチ性疾患に対する新しい治療は次々と開発され、使用されています。
- 主に生物学的製剤や、分子標的型薬剤の開発が進んでいます。
- 研究段階の治療法も開発されており、そのうちいくつかは実用化される見込みです。
- 従来の大量ステロイドを基本とした治療から、副作用が少なく、かつ病気をしっかり制御できる治療が目指されています。