
リウマチ科診療所における
インフリキシマブの使用経験を通じて
リウマチ科診療所のあり方を考える

野 口 修

リウマチ科 第42巻第4号 別刷
2009年10月発行

東京都千代田区神田司町 2-10-8

科学評論社

電話 03(3252)7741 (代表)



リウマチ科診療所におけるインフリキシマブの使用経験 を通じてリウマチ科診療所のあり方を考える*

野 口 修**

Key Words : rheumatology clinic, specialist physician,
family physician, infliximab, body weight

はじめに

今日, 病院勤務医の疲弊の原因の一つは患者が過度に病院に集中することが指摘されている¹⁾. 病院勤務医の負担を軽減するためにはそれゆえ, 診療所は軽症例だけでなく, ある程度病状の重い症例をも担うことが求められるということを, 暗に示唆する表現がいろいろの文献・文書に散見される^{2)~7)}. 診療所としての役割分担の中身が今日より厳しく問われているといえる. 診療所は従来の外来医療を見直すとともに, 在宅医療担当能力を含め, その潜在能力をより高め, 従来は担いきれないとした病状を示す症例をも治療・管理することが今日必要となった. 病院勤務医の疲弊に対してわれわれ開業医の支援にもおのずと限界があるが, 病院信仰を生み出す土壌をわれわれが変わることで改善してゆく努力も必要であろう.

当院では関節リウマチ(以下, RA)のインフリキシマブ(以下, IF)による治療に取り組む中で必然的にリスクの高い医療を担うこととなった. そこでその取り組みの経験をまとめたので報告する. この取り組みはより近くのリウマチ専門医でリウマチ専門医療を受けたいという患者の

ニーズにも合致するものである⁸⁾⁹⁾. リウマチ治療のトレンドが新しい時代へと突入した¹⁰⁾中で, わが国の医療制度の近未来の変革とからめてリウマチ科診療所のあり方を考えてみたい.

対 象

2005年1月より2006年8月までIFの適用基準¹¹⁾を原則満たし, 市販後全例調査に登録した全症例17例の中から分析可能な16例を選定した(表1). 性別は男4例, 女12例, 平均年齢66.5歳, 平均罹病期間は8年9か月, ステージはIII, IVで11例を占め, ステージの進んだ者が多かった.

メトトレキサート(以下, MTX)用量は週あたり平均8.28mgであった. IF導入時のMTXが6mg以下であった例は, ①MTX無効例にIF投与を前提としてMTXを開始した例, ②肝障害や全身倦怠などでMTXの増量が困難であった例, ③IFの強力な抗リウマチ作用を予測してMTXを減らした例などである. また, IF投与直前のCRPが0.1mg/dlでDAS-28低度活動性であった例はMTX 13mg/週投与中にもかかわらず強い炎症がたびたび再燃したため経過を踏まえて敢えてIF投与に踏み切った例である.

* Policies for rheumatology clinics based on experience with our use of infliximab. (Received 26 June, 2009; accepted 13 July, 2009)

** Osamu NOGUCHI, M.D.: 元の気クリニックリウマチ科[〒399-4431 伊那市西春近2680-1]; Department of Rheumatology, Gennoki Clinic, Ina 399-4431, JAPAN

表 1-a インフリキシマブ投与症例の一覧(各数値は導入時のもの)

ID	性	年齢	罹病期間	ステージ	クラス	肺間質性病変	ツ反	血沈	CRP	MMP-3	MTX 投与量	効果	有害事象 (※)
①	男	49	7 か月	I	3	—	—	ND	ND	ND	8	有	—
②	女	52	12年	II	2	—	+	43	1.3	575	8	有	—
③	女	60	10年	IV	2	—	—	13	2.3	232	2	有	—
④	女	62	18年7 か月	IV	3	—	+	8	1.0	ND	8	有	+
⑤	男	63	27年	IV	2	+	—	ND	1.3	68	13	有	+
⑥	男	63	1年7 か月	III	2	—	—	28	4.2	530	6	有	+
⑦	女	64	12年	III	2	—	+	8	0.6	88	18	有	—
⑧	女	64	7年5 か月	III	3	+	—	75	6.2	875	6	有	+
⑨	女	65	2年7 か月	III	2	—	+	20	0.1	81.2	13	やや有	—
⑩	女	70	7年11か月	III	3	—	—	45	2.3	388	6	有	+
⑪	女	70	22年	IV	3	—	—	23	7.2	41	6	有	+
⑫	男	74	2年10か月	II	2	—	—	38	4.4	514	10.5	有	—
⑬	女	75	1年	II	2	—	—	28	1.3	491	8	有	—
⑭	女	76	9年3 か月	III	2	+	—	11	0.8	ND	8	やや有	+
⑮	女	78	1年10か月	I	1	—	—	4	2.6	148	8	やや有	—
⑯	女	80	4年	III	2	—	—	60	4.0	302	4	有	—
平均		66.5±						28.8±	2.6±	333.32±	8.28±		
SD		8.6						20.4	2.0	244.3	3.73		

ND: データなし

表 1-b (※)有害事象のリスト

	ID	事象名	年齢	対処	治療	転帰
(1)	④	深部静脈血栓症	62	自院(外来)	ウロキナーゼ	治癒
(2)	⑤	急性間質性肺炎	63	入院	パルス療法	治癒
(3)	⑥	多発性殿部フルンケル	63	自院(外来)	抗生剤	治癒
(4)	⑧	細菌性肺炎	64	自院(外来)	抗生剤	治癒
(5)	⑩	急性股関節炎	70	自院(往診)	抗生剤	治癒
(6)	⑪	TKA部の関節炎	70	自院(外来)	抗生剤	治癒
(7)	⑭	急性間質性肺炎	76	入院	パルス療法	治癒

方 法

CRPおよび圧痛・腫脹関節数で示した関節所見はIF投与直前、投与後2週、6週、14週、30週、54週、78週、102週、126週の時点で調査し、各時点でACR%改善率、DAS28-CRPを算出するとともにプレドニゾロンとMTXの用量推移を検討した。なお、14週以降の各時点は3か月、6か月、1年、1.5年、2年、2.5年とそれぞれ読み替えた。IF不応例でその後有効例に転じた症例を提示する。有害事象は全投与期間で抽出した。統計学的処理はt検定とフィッシャーの直接確率計算法を用い、有意水準は5%とした¹²⁾。

結 果

CRPの推移(図1)は、IF投与2週後にほとん

どの症例が明らかなCRPの低下を示した後、3か月から6か月で軽度の再上昇(1.0~2.0)を認め、1年半から2年の時点で基準値内へ再び低下する傾向がみられた。

関節所見の推移(図2)は、2週後の疼痛関節数および腫脹関節数の急速な減少、3か月後の増加傾向、1.5年以降の確実な減少傾向を示した。ACR%改善率(図3)はやはり3か月の時点でACR50が最大とはなるものの、改善なし例も最大数となり、ACR70は皆無である。しかし、1.5年以降には改善なし例は皆無となった。

DAS28-CRP¹³⁾によるIFの効果をみると(図4)、3か月でいったん上昇するがその後漸減して、1.5年から2年の間で寛解基準の2.3未満となっていた($P<0.01$)。他方、症例数でみると2週後に急速に減少した高度活動性の症例数が6週から3

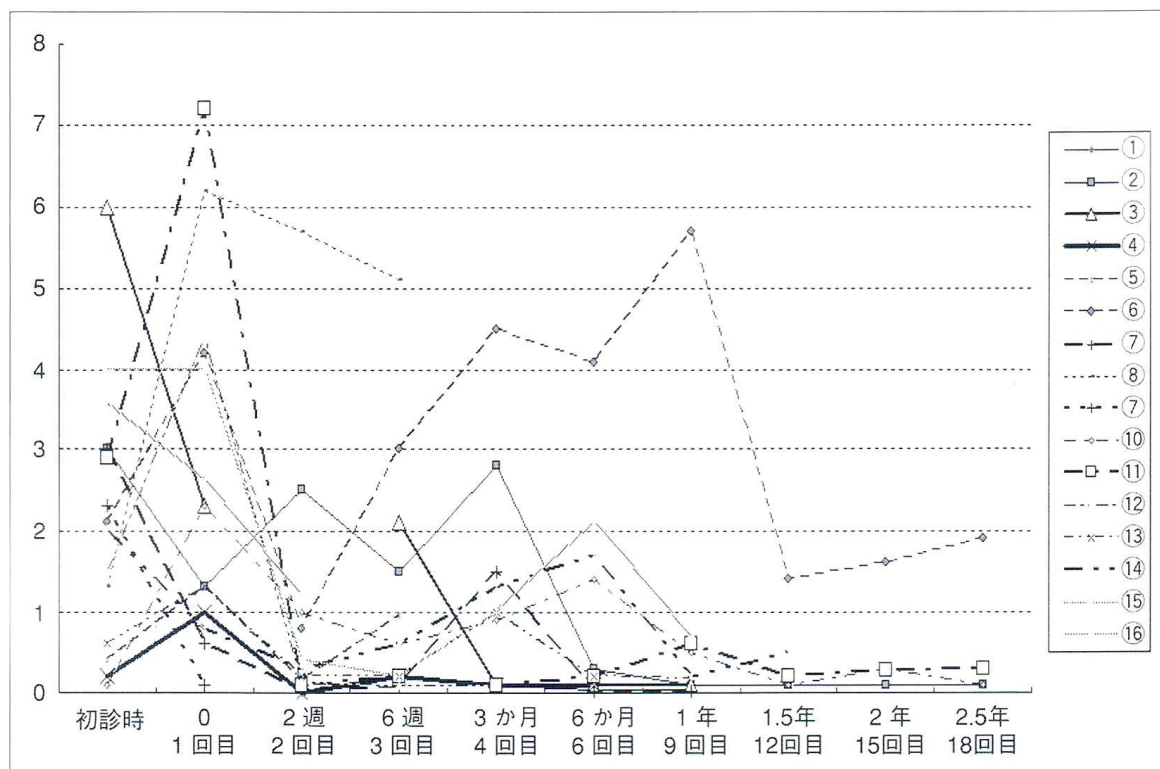


図 1 CRPの推移

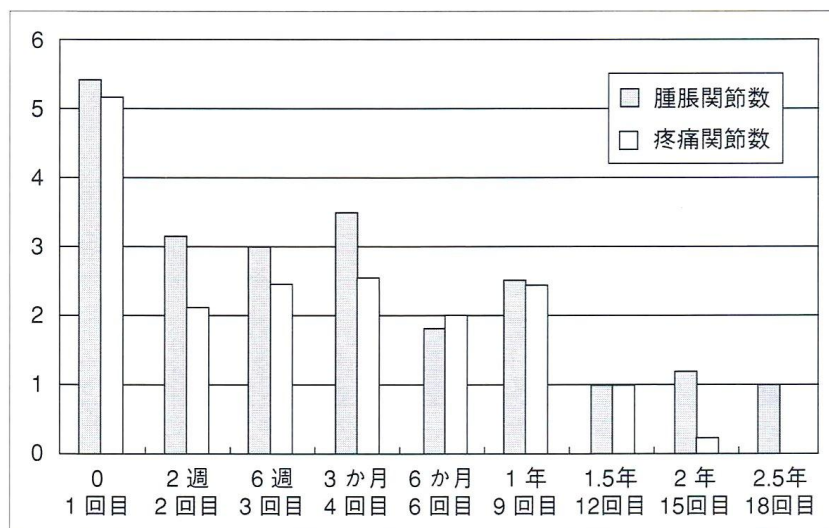


図 2 関節所見の推移

か月にかけて漸増し3か月から6か月でピークをなし、寛解の症例数も3か月でトラフを形成していた。

次に、インフリキシマブに当初不応であった例が反応例へ転換した症例を概述する(図5)。この例は投与2週後にいったん活動性は低下したものの、その後著しく上昇し、投与11か月後

の時点でステロイドパルス療法を4回実施した。その後急速に活動性が低下し、以後は再燃をみなかった。パルス以前は頻回のステロイド関節内注射を必要としたが以後は皆無となった。

IF投与後のプレドニゾロンとMTXの用量推移(図6)は前者については有意に減量し得たが(1.5年の時点で $P<0.02$)後者の用量については有意の

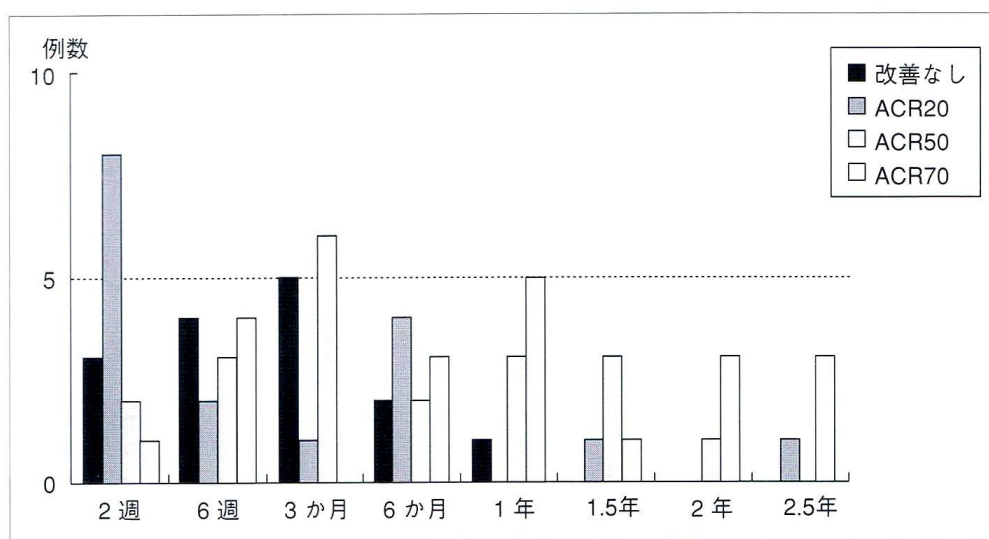


図3 インフリキシマブ投与後のACR%改善率の推移

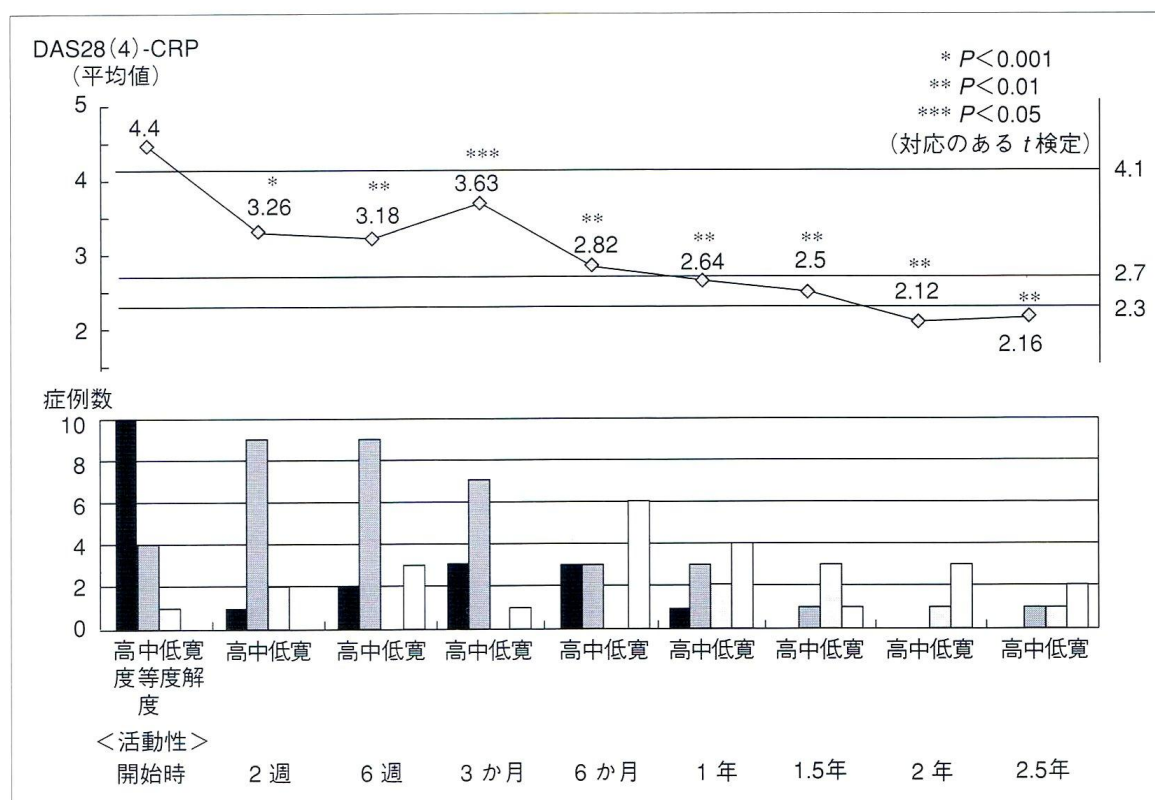


図4 DAS28-CRPよりみたインフリキシマブの効果

減量はなし得なかった。体重はIF投与後着実に増加した(1年の時点で $P < 0.02$) (図7)。

有害事象は、7例(44%)に出現し(表1)、内2例が急性間質性肺炎で入院加療を選択したが他の症例は外来ないし往診で対処しえた。急性間質性肺炎の2例はともに投与前のX線検査で肺

間質性病変があった。一方、肺間質性病変の有無で有害事象をみると有群(3例)全例で有害事象がみられ無群では13例中4例(30%)のみであった。年齢との関連では62歳未満では有害事象はみられず、罹病期間との関連では3年以上で10例中6例にみられたが、3年未満では6例中1

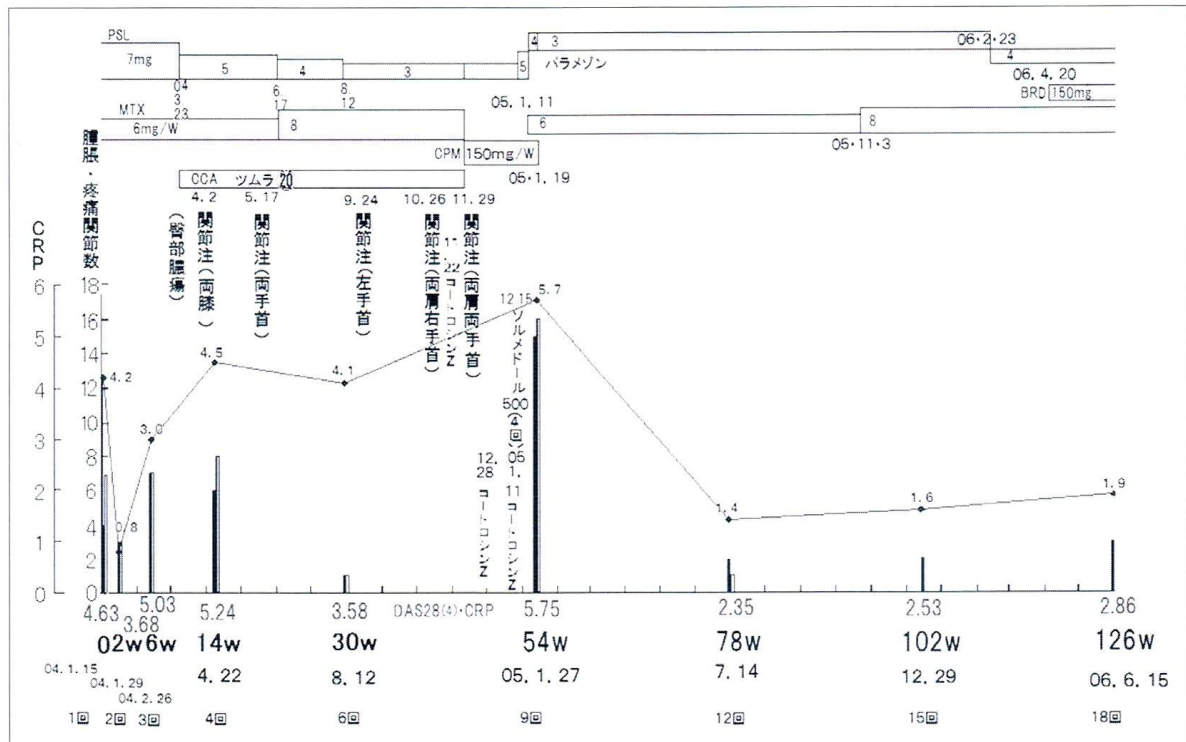


図5 インフリキシマブ不応例への対応(63歳, 男性)

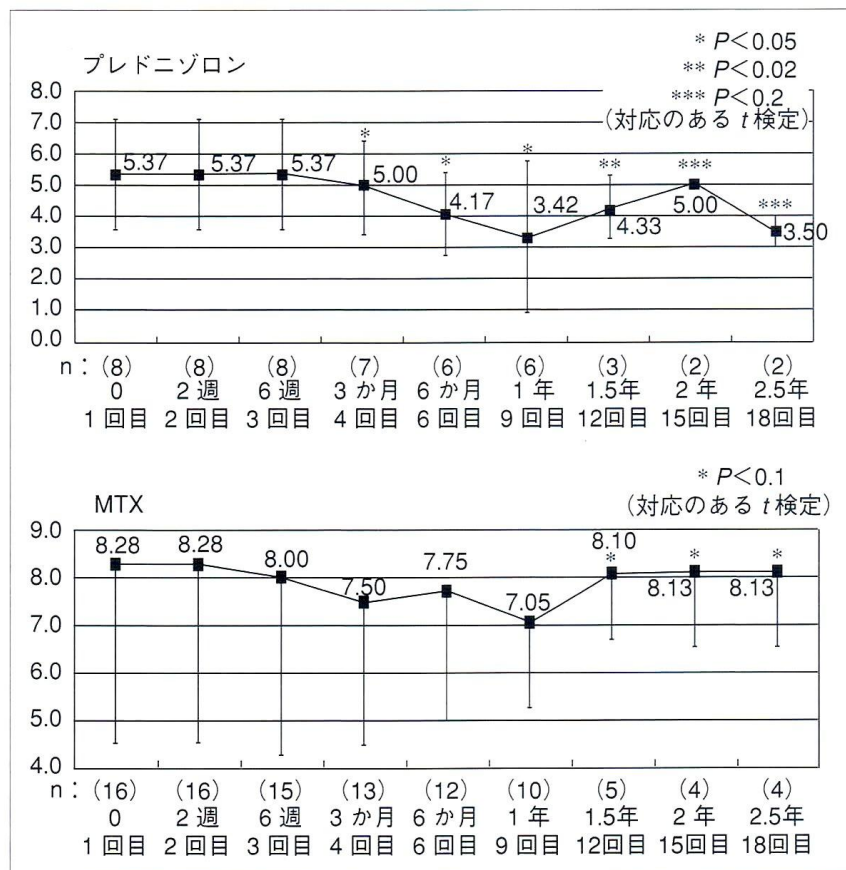


図6 プレドニゾロンとMTXの用量推移

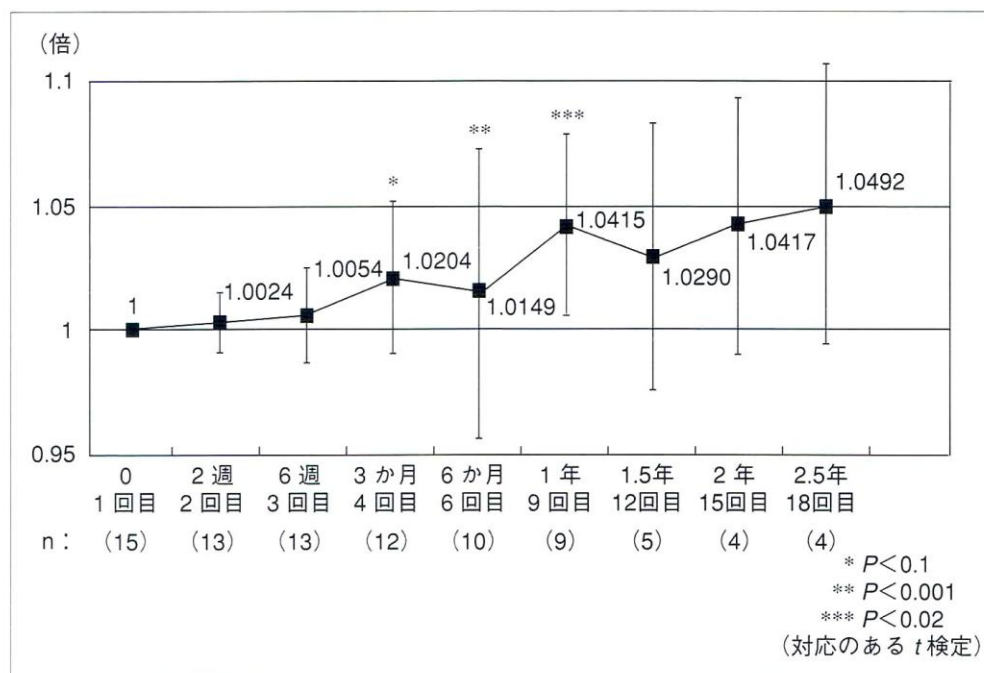


図7 体重の変化率

例のみ(17%)であった。しかし、いずれも有意差はなかった。

考 察

少数例の検討ではあるが、IF投与によるRAの活動性推移は投与2週後に著明な改善を示すものの3か月後に軽度の活動性の再上昇がみられた。これはわが国で行われたIFの後期第2相試験¹⁴⁾やMaini RNらの無作為第III相試験の成績¹⁵⁾と同様であった。その後活動性は徐々に低下しDAS28-CRPでの寛解が1.5年超2年頃に多くの例でみられることが示された。これはIFの投与期間あるいは中止時期を考える上で参考となるであろう。

さて、薬剤の用量は必要にして十分な用量が臨床経過の中で常に考慮されるべきである。その観点からプレドニゾロンとMTXの用量推移はIFの強力な抗リウマチ作用を背景として、用量減量に対する臨床努力の結果とみることができ。結果が示すことはプレドニゾロンは減量が可能であるもののMTXはその用量水準を下げることは困難であると思われた。これはIF治療中のプレドニゾロンとMTXの役割の重みの違いを示唆していると思われ、また、MTXの初期用量

が平均8.28mgと国際的にみて少ないことも関係しているであろう。一方、プレドニゾロンは有意の減量が達成されたがこの間体重は徐々に増加傾向を示しており、プレドニゾロン減量による体重減少を打ち消すほどの体重増加作用をIFはもっていることが示唆される。

一方、不応例も存在しその対処方法の一つとしてステロイドパルス療法が試みる価値のある併用療法であることがパルス療法で不応例から有効例に転じた症例が示唆している。本不応例は高熱と著しいCRP上昇を伴っていたことからこのような例にステロイドパルス療法が有効である可能性がある。

最終的な主治医判定は全例で有効としたが、有害事象による脱落例3例を除くと有効率は81%であった。有害事象は7例(44%)に出現し、内2例は急性間質性肺炎であり、2例ともに投与前の胸部X線で肺間質性病変がみられたことは、今後IF投与前に肺間質性病変を有する例ではリウマチ専門医のもとで投与し、後方病院と十分な連携をとることが重要であろう。

さて、次にリウマチ科診療所のあり方について考えてみたい。1963年の「実地医家のための会」の設立、1978年の日本プライマリ・ケア学会の

設立、そして1987年の日本医師会生涯教育制度の発足など、もともと日本の診療所医(いわゆる開業医)は地域に根ざすかかりつけ医としてon the jobで総合診療に取り組み内科を中心に多科にわたる住民のニーズに対応してきたという歴史がある^{16)~18)}。しかし、今日新たに「総合診療医」という概念が診療所医のあるべき方向性として提唱されてきた¹⁹⁾背景には何があるのだろうか。病院が外来機能を縮小させ、入院期間を短縮させる中で、その受け皿として診療所の外来機能の強化だけでなく、在宅医療をも含めた診療所医療全体の機能強化を図りたいという政策意図を敢えて明確化させる^{20)~22)}のはなぜであろうか。それは国民健康保険中央会が提示した「かかりつけ医」の概念の中にある²³⁾。医療費抑制政策の一環として患者が複数医受診することを原則認めない。つまり、いわゆるフリーアクセスの抑制であると考えられる。

たしかに、総合医を育てることは重要である。今日、内科系・外科系の専門分化は進み各専門医は専門以外の病態には対応しようとしないう傾向が広がっている。一方、2007年5月の標榜科からリウマチ科をはずそうとしたこと²⁴⁾が象徴するように開業医には専門科を認めないという指向が当局にはあるようである。そこで専門医と総合医を分断することはどういう意味をもつか考えてみたい。一言でいえば、専門医には狭い領域の病態に精通すれば良いという社会的免罪符を与え、逆に総合医は浅く広いレベルの医療に留まれば良いというスタンスを許容することを意味する。開業医はいわば「トリアージ医」で良いということである。

日本医師会や東京都医師会の文書でも開業医一人ひとりの専門医機能については驚くほどに言及がなく、総合医としての連携や紹介機能ばかりが強調されている²⁵⁾。連携や紹介機能は総合医であれ専門医であれ、医師であれば持つべき当然の機能である。こうなると少しでもリスクのある患者は病院へ躊躇せず紹介するという動きが広まり、病院外来の混雑や病院ベット数の不足が社会問題化しないだろうか。病院勤務医は今以上に多忙となり疲弊する可能性がある。患者の側も最後までかかりつけ医がみてくれな

いという状況は困るのではないか。また、こういった状況が病院信仰を再生産しないだろうか。私は大学病院などで行われてきた専門医を生み出してきた日本の医師教育の歴史を踏まえて改革することが自然であり、世界に比類のない上級な医療システムを作り上げる道であると考え。すなわち、病院においてもたとえば内科系・外科系を問わず医師は専門医であると同時に全人的医療を行う総合医としてのスタンスをもって修業するように誘導するのである。たとえば、受け持ち患者何%以上は総合医として担当することを専門医資格の要件にするのである。処方権や治療方針の最終判断は独りですることが全人的医療判断の中で尊重されるという制度である。これは院内の医師不足対策にもなりうるし、全身を管理する中で専門性も磨かれ、より優れた専門医が生まれるのではないだろうか。日本の臨床医学の発展・深化にも繋がることである。さらに、各専門医が将来開業しても専門医であると同時に全人的医療を行うことができる、潰しが利く総合医としても当然在宅医療も含めて地域に貢献できるのである。

リウマチ膠原病分野は内科系各分野の中で総合診療的色彩の強い分野であり²⁶⁾、リウマチ科開業医は専門分野と全人的医療の両者をバランスよく実践できる可能性が高いことは指摘しても良いことかもしれない。しかし、その逆は必ずしも成立しないであろう。

リウマチ科標榜廃止未遂事件²⁴⁾が示すように国が今進めようとしていることは専門医を開業医には認めないという方向、ないしはとりあえず認めてもそれと引き換えに総合診療科を導入する方向と思われる。その方向は穿って考えれば、開業医になっても専門医としてはモチベーションが高まらず結局、総合医としての道を選ばせる方向とも思われ、これを経済的に誘導する方法はいくらでも考えられる。もしその方向になればリウマチ患者に限らずあらゆる患者は身近に専門医を求めることは能わず、遠方の病院へ送致ないし通院を余儀なくされるが全人的医療を必ずしも受けられず臓器別の科を彷徨うことになりかねない。今求められているのは専門医が専門医としてのスタンスを持ちつつ全人的医療を行うことである。私は日

本独自の開業医の歴史を踏まえて各専門性を堅持しさらに高めるとともに、専門医が総合診療をも一緒にこなすことが解決の道であると考え、アメリカにおいて国民のニーズが家庭医から専門医へシフトしていることが判明し²⁷⁾²⁸⁾、専門医と家庭医を分断することが国民のニーズに合っていないという医療制度上の根幹にかかわる部分での矛盾が噴出しはじめていることは銘記すべきである。イギリスやドイツの家庭医制度が紹介されているが³⁾⁶⁾、それを導入しても所詮模倣であり世界へ輸出できる日本独自の制度にはなり得ない。みずからの歴史・風土の問題点を探り分析し、そこから日本独自のものを発展的に生み出していくという政策立案のプロセスこそを尊重するという社会になってほしいと願わずにはいられない。

文 献

- 1) 辻 哲夫. 第4章医師不足問題と人を診る医療・歯科医療・看護. 「病院医療」への偏り. 日本の医療制度改革がめざすもの. 東京:時事通信社;2008. p. 156.
- 2) 辻 哲夫. 病院とかかりつけ医(開業医)の役割分担. 日本の医療制度改革がめざすもの. 東京:時事通信社;2008. p. 146.
- 3) 葛西龍樹, 富塚太郎. プライマリ・ケア再考—英国家庭医制度から学ぶ①プライマリ・ケア診療の質追求. 日本医事新報 2008; 4372: 1.
- 4) 平成16・17年度勤務委員会答申「医療環境変革期における勤務医の役割」. 平成17年12月日本医師会勤務医委員会. IV. 勤務医の意識改革(1)病院の診療の担い手として. Available from: URL: <http://www.med.or.jp/kinmu/kinmu17.html>.
- 5) 折茂 肇. わが国の医療危機を救うためには国民的議論が必要. メディカル・シンポジウム記録集 医療の未来, 日本の未来「なぜ日本では高度先端医療が遅れているのか?」. 東京:医療法人財団「こころとからだの元気プラザ」, 健康事業総合財団[財団法人東京顕微鏡院]. 2007. p. 4. Available from: URL: <http://www.genkiplaza.or.jp/>, <http://www.kenko-kenbi.or.jp/>.
- 6) 南 和友. 日本とドイツの医療システムの違い. メディカル・シンポジウム記録集 医療の未来, 日本の未来「なぜ日本では高度先端医療が遅れているのか?」. 東京:医療法人財団「こころとからだの元気プラザ」, 健康事業総合財団[財団法人東京顕微鏡院]. 2007. p. 10. Available from: URL: <http://www.genkiplaza.or.jp/>, <http://www.kenko-kenbi.or.jp/>.
- 7) 小森 貴. 勤務医の抱える諸問題の解決に向けて—開業医と勤務医の団結のために—. 日医ニュース 2008; 1127: 8.
- 8) 平成16・17年度勤務医委員会答申「医療環境変革期における勤務医の役割」. 平成17年12月日本医師会勤務医委員会. II. 望ましい医療環境の変革と勤務医の役割. 3. より良き医療環境の構築をめざして. Available from: URL: <http://www.med.or.jp/kinmu/kinmu17.html>.
- 9) 近藤正一. 開業医からの視点. リウマチ専門クリニックの必要性. NEWS LETTER リウマチ 2008; 18: 6.
- 10) 竹内 勤. 日本における関節リウマチに対する生物学的製剤の現状と問題点. 日本内科学会雑誌 2009; 98: 171.
- 11) Miyasaka N, Takeuchi T, Eguchi K. Official Japanese guidelines for the use of infliximab for rheumatoid arthritis. Mod Rheumatol 2005; 15: 4.
- 12) 田中恒男. 新・統計のまとめ方つかい方. 第1版. 東京:医歯薬出版株式会社;1975.
- 13) DAS28-CRP値の計算. Available from: URL: http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/med3/lab_2/page4/page4-4.html.
- 14) Abe T, Takeuchi T, Miyasaka N, et al. A multicenter, double-blind, placebo controlled trial of infliximab combined with low dose methotrexate in Japanese patients with rheumatoid arthritis. J Rheum 2006; 33: 37.
- 15) Maini RN, St Clair EW, Breedveld FC, et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor α monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomized phase III trial. Lancet 1999; 354: 1932.
- 16) 永井友二郎. 総合診療をめぐる諸問題. 総合診療に対する考え. 日本医師会雑誌 1994; 112: 1862.
- 17) 瀬田勝之. 医師の生涯教育について考えるVII. 病診連携を軸に生涯研修. 日本医師会雑誌 1990; 104:

1767.

- 18) 橋本信也, 福井次矢. 総合診療をめぐる諸問題. 総合診療のあるべき姿と将来に向けて. 日本医師会雑誌 1994 ; 112 : 1865.
- 19) これからの医療提供体制と健保組合の役割(提言). 平成19年 6 月14日 健康保険組合連合会. Available from : URL : <http://www.kenporen.com/press/pdf/20070614202855-0.pdf>.
- 20) 平成20年度厚生労働科学特別研究事業. 医療における安心・希望確保のための専門医・家庭医(医師後期臨床研修制度)のあり方に関する研究 総括研究報告書. 平成21年 3 月25日. Available from : URL : http://medtrain.umin.jp/record/pdf_doc/20090325_sokatsu_kosshi.pdf.
- 21) 今後の医療政策について～医療構造改革の目指すもの～. 平成19年 4 月17日. Available from : URL : <http://www.mhlw.go.jp/bunya/shakaihoshou/iryouseido01/pdf/04-1a.pdf>.
- 22) 医療政策の経緯, 現状及び今後の課題について(計画作成に当たる都道府県職員向け参考資料). Available from : URL : <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/04/dl/s0423-9f.pdf>.
- 23) 高齢社会における医療報酬体系のあり方に関する研究会報告書. 平成18年12月 国民健康保険中央会. Available from : URL : http://www.kokuho.or.jp/intra/html/shiryuu/lib/kenkyuu_houkoku2_20061226_2.pdf.
- 24) 第1回 医道審議会医道分科会診療科名標榜部会 議事次第. 平成19年 5 月21日. Available from : URL : <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/05/s0521-13.html>.
- 25) 東京都医師会. かかりつけ医機能ハンドブック 2009. 第3版. 東京: 社団法人東京都医師会; 2009. p. 6～14, p. 24～35.
- 26) 三森明夫. 初版まえがき. 膠原病診療ノート. 第2版. 東京: 日本医事新報社; 2003.
- 27) Valderas JM, Starfield B, Forrest CB, et al. Ambulatory care provided by office-based specialists in the United States. Ann Fam Med 2009 ; 7 : 104.
- 28) Coben D, Coco A. Declining trends in the provision of prenatal care visits by family physicians. Ann Fam Med 2009 ; 7 : 128.

<Abstract>

**Policies for rheumatology clinics based on
experience with our use of infliximab.**

by

Osamu NOGUCHI, M.D.

from

Department of Rheumatology, Gennoki Clinic, Ina,
JAPAN

Background : As agents for treating rheumatoid arthritis covered by Japanese health insurance, methotrexate was introduced in 1999, and the first biological product, infliximab, was introduced in 2003. As there have been marked changes in the situation with respect to the prognoses of patients with rheumatoid arthritis, the roles of rheumatology clinics are now being debated. There is also much talk about hospital staff physicians being overworked.

Objectives : The aim is to present the current status of, and potential for, the most up-to-date treatment of rheumatoid arthritis at rheumatology clinics run by single physicians, and to discuss the roles of specialist physicians in primary, general treatment.

Methods : Evidence for the outcome of infliximab treatment at the clinic level is presented. The direction that specialized clinic must take was discussed on the basis of these findings.

Results : The results of infliximab treatment at our clinic are similar to those in Japanese double-blind comparative studies, with a slight decrease in efficacy after administration for 3 months. That tended to be followed by remission after treatment for 1.5 to 2 years, during which the prednisolone dose could be significantly decreased, and the body weight increased significantly. The methotrexate dose, on the other hand, was not changed significantly. Some serious adverse events were treated on the basis of cooperation between hospital and clinic, but all other problems were dealt with by primary treatment, including home visits from this clinic.

Conclusions : Rheumatology clinics can be expected to offer the most up-to-date treatment for rheumatoid

arthritis under the condition including general treatment with the aim of minimizing cooperation between hospital and clinic, and this approach means that rheumatology clinics will probably continue to survive. Other types of specialist clinic should similarly be able to provide general treatment. As a result, the requirement for patients to be transferred to, and concentrated in, hospitals will be limited. This also means that people in

provincial will tend to consult their family physicians, and their requirements for specialist medical treatment will be met in this manner. It is considered that the best approach to making effective use of specialist medicine within the Japanese medical system is to include skills relating to general medical treatment in the conditions for obtaining and/or renewing qualifications by specialist physicians.

* * *