医療法人社団松緑会 松野リウマチ整形外科

基礎研究の最前線から臨床の現場へ 医師主導型治験 JaSTAR Studyで 新たな治療オプションを模索

松野リウマチ整形外科の外観

はじめに

富山市呉羽町にある2005（平成17）年開院の松野リウマチ整形外科は，関節リウマチ（RA）の治療を中心に関節疾患，腰痛，スポーツ障害などの各種整形外科疾患の治療に特化した専門クリニックである．JR呉羽駅発のコミュニティバスに乗って数分の場所に立地し，生物学的製剤を投与する上で必要な検査機器，点滴室に加え，リハビリテーション施設を備えたRAの総合診療を可能にしている．

今回は松野博明院長に同院開設までの経緯と診療の現状を伺い，さらに現在進行中の医師主導型臨床試験「JaSTAR Study」の概要をご紹介いただいた．RA患者のケアについては，看護師の中村理恵さん，事務員の菅原優子さんにお話を伺った．

整形外科医としてRAの基礎研究に

1984（昭和59）年，若き日の松野博明院長は，近畿大学医学部を卒業後，千葉大学医学部附属病院で臨床実習に携わったが，専門領域を決定する上で内科系を選ぶか，外科系を選ぶかで大いに悩んだという．結局，最先端の研究に関わりたいとの気持ちはあったものの，手術室で味わった独特の緊張感を捨て去ることはできず，整形外科領域に進むことを決意した．外科の中でも整形外科を選んだのは，自分の行った手術によって患者が元気になり，喜んで自宅に帰っていく姿を見られることこそが医師の醍醐味だと感じていたからだった．レジデントの期間を終え，富山医科薬科大学（現 富山大学医学部）附属病院整形外科に入局したのは1988（昭和63）年である．

松野博明 院長

整形外科領域の中で骨腫瘍とRAの治療だけは趣を異にしていた．当時のRA治療においては，膝や股関節の人工関節置換術は行われていた．しかし，その都度の手術で関節は動くようにはなっても，関節破壊の進行を止めることは到底不可能だった．このようなRA治療に対し当時の関心はそれほど高くなかった松野院長だったが，1989年の中部日本整形外科災害外科学会に参加したことで，その考えは一変した．

「医師になってしばらくした頃，たまたま聴講した学会のリウマチセッションで，病理の先生がRAの原因となる炎症性サイトカインのIL-6やTNFについての紹介をされていました．これらのサイトカインが初めてクローニングされたのは1980年代に入ってからです．もちろん私は学生時代に習ったことはなく，全く初めての情報に目を瞠りました．リンパ球の中で，現在ではCD8やCD20などと呼ばれるヘルパーT細胞，サプレッサーT細胞などの存在が画像として明らかにされていました．私が医学生の頃，RAの薬物治療といえば，NSAIDsかステロイドしかありませんでした．しかし，ここまで原因が究明されているのなら，RAを完治させる薬剤を作ることも不可能ではないなと研究に対する興味が大いに湧いたのです」．

大学に戻った松野院長は，早速サイトカインに関する論文を抄読会で取り上げたが，整形外科の同僚の反応はあまりはかばかしいものではなかった．しかし，当時の整形外科教授の辻陽雄氏が，「君の説明してくれた理論はとても面白い」と理解を示し，当時高額だったリンパ球測定装置（FACSスキャン）の購入が決まったという．松野院長のRAと免疫学の研究はこの時から本格的にスタートすることになった．.

生物学的製剤開発に重要な実験系を作成

1990年代に入り，松野院長は研究論文を次々に発表していったが，その中でも注目されたのは，ヒトのRAの組織をそのままマウスに移植したRAモデル動物の作製だった．このモデルはヒト化させた抗体医薬品の効果を動物実験において検証できる技術として，世界中の研究者から高く評価され，現在汎用されているいくつかの生物学的製剤の開発時の基礎研究においても利用された．当時を振り返り松野院長は，「この実験系は，実際のRA患者の手術中に摘出した細胞を移植することから整形外科医ならではのアイデアだったと思う」と述懐した．

松野院長のところには，複数の海外の研究者からの誘いがあり，米国リウマチ学会（ACR）トラベリングフェローとしてカルフォルニア大学，ハーバード大学，レノックス病院整形外科を訪問し，英国のロンドン大学リウマチ科には，Panayi教授と共同研究のため，文部省短期在外研究員・日本リウマチ財団交換留学生の資格で留学した．

2003（平成15）年，松野院長は日本赤十字社

医療センターに新たに創設されるリウマチ科の責任者として招聘されたことから，富山医科薬科大学を離れることを決意し，同時に桐蔭横浜大学先端医用工学センター教授として研究面での活動を続けることになった．日赤医療センターには２年間籍を置き，臨床試験参画事業にも取り組み，リウマチ科もリウマチセンターと改称し軌道に乗ったところで，自身の基盤がある富山県に戻り，生物学的製剤を使いこなせるRA専門クリニックを実現しようと決意した．

松野リウマチ整形外科における RA治療方針

地元・富山県で臨床の第一線に立つことになった松野院長だったが，松野リウマチ整形外科を開設して既に８年以上の歳月が流れた．同院は診療科目としてリウマチ科，整形外科，リハビリテーション科を標榜し，RA以外にも四肢や体幹の疼痛性疾患全般に対応している（図1）．スタッフ構成は，医師（松野院長），看護師４名，柔道整復師１名，事務員３名となる．

RA治療の早期診断に有用なデジタルレントゲン装置，関節エコー装置を備え，リハビリテーション室には，痛みを緩和することで患者が日常生活動作を獲得できるよう筋力増強機器，温熱療法治療器，寒冷療法治療器，光線療法治療器が設置されている．RA患者には女性が多いことから国家資格を持った柔道整復師は特に女性を採用し，リラクゼーションも含めた患者重視のリハビリが実践されている．

同院を受診するRA患者はおよそ1,200人，そのうち生物学的製剤治療を行っている患者は200人程度だという．同院におけるRA治療は，アンカードラッグであるメトトレキサート（MTX）投与が基本となるが，寛解をゴールとする現在の世界的なRA診断・治療基準に則り，適切な生物学的製剤への移行も同時に検討される．その際，できるだけ早期に最も有効性の高い生物学的製剤を見つけ出すことが，医師と患者が１対１対応することの多い診療所で信頼関係を保つためには大切であると松野院長は考える．

生物学的製剤適正使用については，血液検査が重要な位置を占め，同院では血小板数，リウマトイド因子，抗CCP抗体，抗Ro抗体などの結果を総合的に判断してその患者に最も適していると考えられる製剤を選択する[1]．また生物学的製剤の経過観察において，初期病変や軽微な変化はレントゲンだけでは不十分なことから，やはり関節エコーによる評価も重要であるという．

生物学的製剤治療中の共通の副作用として，感染症発生の予測・認識後の対応には特に注意が必要となる．同院には，炎症マーカーであるCRP値の自動計測器が備えられており，当日の患者のCRP値を測定することで，感染症疑い症例に対する迅速な対応を可能にしている．またCRP値には，非炎症性関節炎との初診時鑑別や治療経過観察時の有効性評価にも一定の有用性が示されている．いったん副作用発現が認められれば，適切な処置と同時に，全身管理が可能な総合病院へすぐ紹介される．

点滴の生物学的製剤投与中に起こり得るインフュージョン・リアクションの発生に対しては，最低限の緊急処置ができるようバックアップ体制が敷かれている．救急カート，酸素ボンベ，自動体外除細動器（AED）が設置され，点滴中には心電図，血圧，呼吸，SpO_2，パルスオキシメーターで患者をモニターし，全身状態が管理されている．

このように生物学的製剤治療には，点滴時の対応・緊急処置，継続治療中の計画など，看護師の関わる部分が大きく，チーム医療体制の構築が必要とされるが，同院ではリウマチケア看護師資格取得のためのトレーニングも行っている．

受付

診察室

処置室

待合室

リハビリテーション室

点滴室

図１　松野リウマチ整形外科の施設

医師主導臨床試験 JaSTAR Studyの結果に期待

松野院長が開業後に認識したのは，画期的な効果が期待できる生物学的製剤であっても，高額となる治療費によってその恩恵を受けられない患者が少なからず存在するという事実だった．もちろん同院では，生物学的製剤の処方検討時には，松野院長のみならず事務員からも高額医療費助成制度などの説明がなされ，患者が安心して長期の継続が可能となる治療プランが立てられる．しかし，定年退職した患者がこれまでの生物学的製剤の継続投与を断念するケースもよく見られるようになったことから，生物学的製剤以外の新たな治療オプションの必要性を松野院長は強く感じていた．

「生物学的製剤は確かに優れた薬剤ですが，すべてのRA患者さんに投与できるものではありません．だから生物学的製剤が使用できない場合の治療オプションの開発は，私たち実地臨床に携わる医師にとって急務となっていたのです．実はこの問題は世界的にも共通したテーマです．米国ACRや英国国立医療技術評価機構（NICE）では，早期RAでは高活動性の患者を除き，疾患修飾抗リウマチ薬（DMARD）2剤あるいは3剤療法が，生物学的製剤よりも先に推奨されています．ただし欧米でエビデンスが示された経口DMARD 3剤療法の中の1剤は日本ではRAの適応を取得していないため使用できません．そこで私たちは，わが国で使用できるDMARDの中から1剤を選び，日本独自の3剤併用療法の組み合わせを創出し，その治療効果を検証したいと考えたのです」．

こうして松野院長も世話人を務める日本リウマチ実地医会の主導によって，全国のRA専門クリニック32施設が参加した医師主導型臨床試験が実施された．MTXを含む経口DMARD 3剤と生物学的製剤（TNF阻害薬）の効果が比較検討されることになった．本試験はJaSTAR Studyと呼ばれ，既に6カ月の中間報告（解析対象119例）がなされている[2,3]．その結果，治療前および治療6カ月後の疾患活動性（DAS28による）の分布に関して経口DMARD 3剤併用群とTNF阻害薬投与群で有意差はなく，寛解率でも有意差は認められなかった（図2）．プロファイルの異なる3剤の併用で，RAへの関与が深い3つのサイトカイン（TNF，IL-6，IL-18）を同時に抑制させたことが抗リウマチ効果につながったのではないかとの考察がなされた．

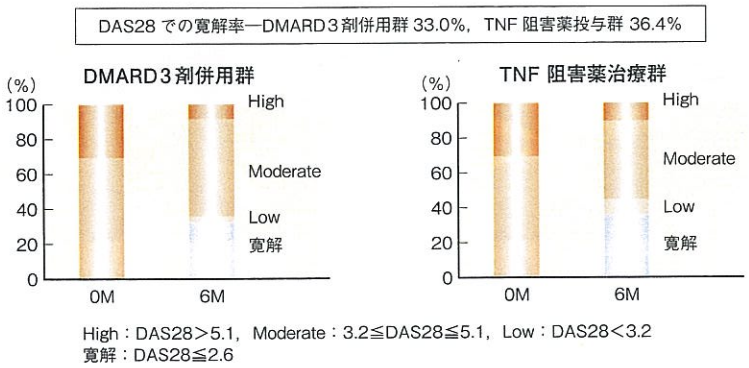

図2　JaSTAR Studyの中間報告（寛解率）〔文献2）より改変〕

松野院長はRA治療における経口DMARD 3剤併用療法の位置づけを次のように語ってくれた．

「生物学的製剤と同等の治療オプションを手にすることは，私たち実地医家のRA治療戦略にとって大きな力になります．MTXのみですぐ効果が出ない場合でもすぐに生物学的製剤に移行しないでよくなりますし，生物学的製剤の治療反応性が低下した場合のレスキュー薬としての役割も期待できます．バイオフリーを試みる場合には，3剤併用に切り替えて，その後1剤ずつ減薬していくことで，再燃するリスクを大幅に回避できる可能性もあります．JaSTAR Studyは現在も継続中ですが，安全性も含めた適正な3剤併用療法が確立されることで，RA治療のさらなる進歩に貢献したいと考えています．この新しい治療オプションは生物学的製剤を安全に使用する上でも非常に有益な治療選択肢の1つになるものと期待しています」．

精神面と経済面での相談・サポートの重要性

先述のように生物学的製剤治療の施行にあたっては，多くの注意点が存在し，そのすべてをカバーするためには看護師や事務員を含めたチーム医療が不可欠であると松野院長は考えている．

看護師は，採血や検査，あるいは会計の前後の時間に患者と会話することで大切な情報を得るよう心掛けているという．そこで，日本リウマチ財団のリウマチケア看護師の資格を持つ看護師の中村理恵さんに，日々の診療で注意している点について伺った．

「患者さんが当院にいらっしゃる間の時間を有効に使って，私たちは極力声がけをさせてもらうようにしています．顔色や声の調子などにも注意していますが，そちらは松野院長も診られますので，主に精神面に気をつけるようにしています．他愛のない話の中でも注意することで，ちょっとした変化に気づくこともできます．当院に来られるすべての患者さんについては私たち4人の看護師は同じように把握しており，全員でサポートしていこうという感覚を持っています．特にRA患者さんは不安が強くて余裕がない場合が多いので，スタッフ全員が見守っているという雰囲気を作ることは重要だと思います」．

中村理恵 看護師

特に生物学的製剤治療中の患者に対しては，肺炎などの感染症の罹患に注意する必要があることから，咳や発熱などがないかどうか，「何か気になることがあったらすぐに教えてください」と何度も声がけを繰り返しているそうである．

中村さんはリウマチケア看護師の専門講習会には県外であっても積極的に参加し，そこで得た情報をできるだけ院内スタッフや患者さんに還元したいと考えている．院内の勉強会は随時行われており，その際には院内の全スタッフが参加するという．

受付事務を担当する菅原優子さんにもお話を伺った．

「やはりRAの患者さんには痛みがある分，神経質で不安が大きいという一面はあります．特に初診の時の患者さんは不安を抱えて当院を訪ねてきますので，最初に応対させていただく私たちはできるだけやさしく笑顔を忘れないよう心掛けています．生物学的製剤を使用するようになった患者さんは，先々の医療費の不安は切

実です．松野院長から治療方針の説明のあった段階で，なるべくその日のうちに患者さんの相談に乗り，具体的な金額を患者さんに提示するようにしています．高額医療費の公的補助制度の適用が可能な患者さんにはその情報も必ずお知らせします．当院はすべて院外処方ですが，薬剤の量が増えている場合は，かならず松野院長に確認を取るようにしています．高価な薬剤ですので，やはり複数のチェックは必要です．当院の受付を担当してもう8年になりますが，リウマチ治療の進歩はすごいと感じています．ですから決して昔ほど怖い病気ではなくなったということを患者さんには伝えていきたいですね」．

菅原優子さん

お二人のお話から，スタッフの皆さん（図3）が患者の不安をできる限り少なくしようという意識を持つことで，院内全体の雰囲気が温かいものになり，それが患者のケア向上につながっている様子がはっきりと感じられた．

寛解というゴールを目指して，現時点でできること

最後に松野院長に今後のRA治療に展望について伺った．

「繰り返しますが，現在の日本の地域医療においては，生物学的製剤をすべての患者さんに使用することはできません．しかし，使用する際にはその患者さんにとって最善の生物学的製剤を選択して寛解というゴールに導いていく必要があります．生物学的製剤治療はいまや診療所の医師が主体となって行う治療になりました．ただしそのためには，治療時の緊急対応や副作用対策など，医療連携とチーム医療が不可欠です．それらの条件が揃いRAの総合診療が可能になった時，はじめて寛解のゴールが見えてくるのだと思います．治療オプションとしてDMARD 3剤療法を検討しているのもその治療目標を達成するためにほかなりません．現時点での完治とは，薬剤を継続した上での寛解であると私は考えています」．

若い日からRA治療に対する熱い想いを持って取り組んだきた松野院長の展望には，現実を見据え，確かなエビデンスと臨床経験を積み重ねていこうとする着実な姿勢が強く印象付けられた．医師主導型治験JaSTAR Studyの最終結果が待たれるが，この取り組みは日本のRA治療全体のレベルアップにつながるものと期待される．

そして何より生物学的製剤治療はスタッフ全員参加のチーム医療があってこそ実現する医療であることが改めて実感できた取材だった．

図3　松野リウマチ整形外科のスタッフの皆さん
（前列左より）中村理恵看護師，松野博明院長，菅原優子さん，牧村奈実看護師
（後列左より）横井沙紀さん，寺垣真子看護師，丸繁佳奈子看護師，浅川里紗さん，柳瀬恵美さん

文　献

1) 松野博明ほか：実地医における生物学的製剤適正使用の工夫．臨床リウマチ　25：70-74, 2013
2) Matsuno H：Small Molecule DMARD Therapy and Its Position in RA Treatment, Innovative Rheumatology, (Matsuno H ed.), p.165-188, Cratia, InTech, 2013. Available from：http://www.intechopen.com/books/innovativerheumatology/small-molecule-dmard-therapy-and-its-position-in-ra-treatment.
3) 松野博明：生物学的製剤の治療オプションとして経口DMARDの3剤併用療法の欧米での位置づけと本邦における可能性．臨床リウマチ　25：213-219, 2013