

第13回

日本リウマチ実地医会

第13回日本リウマチ実地医会が静岡市で開催され、当番世話人は三宅整形外科医院の三宅信昌氏が務めた。最初の講演でJaSTAR Studyなどの最新の話題が提供され、続くパネルディスカッションではマルチアナライザーを使用し、症例ベースで治療法選択に関して会場参加型のディスカッションが行われた。シンポジウムでは医療経済をテーマに取り上げ、特別講演ではRA診療の問題点が提起されるなど、日常臨床に役立つさまざまな情報が取り上げられた会となった。



日時：平成26年11月2日（日）
13：00～18：45
場所：日本平ホテル
共催：日本リウマチ実地医会
参天製薬株式会社

当番世話人・
三宅信昌氏



講演 1

SNPs解析 リウマチ治療への応用



松原 司氏
松原メイフラワー病院院長

● SNPs アルゴリズムで最適な 生物学的製剤を予測

松原氏らは10年程前から遺伝子一塩基多型 (SNPs) 解析による生物学的製剤のテーラーメイド治療、およびRA 関節破壊進行や間質性肺炎リスクの予測に取り組んできた。

生物学的製剤で治療をしても半数はノンレスポnderであり、大きな経済的ロスが生じていると推測されることから、効果の予測は非常に重要となる。同氏は生物学的製剤の使い分けに関して、全国11施設と共同でSARABA (SNP Analysis of Responsiveness and Adverse Events of Biologic Agents) を実施した。

DAS28 (CRP) で2.3未満を寛解とし、一次および二次コホート 212例におけるインフリキシマブ (INF) 寛解例と強く相関する10種類のSNPsを選択し、寛解群で頻度の高いアレル (対立遺伝子) をホモで持つ例は1点、ヘテロで持つ例は0点、非寛解群で頻度の高いアレルをホモでもつ例は-1点として、その総和を算出した。寛解群 39症例中 36例 (92.3%) では合計が2点以上、

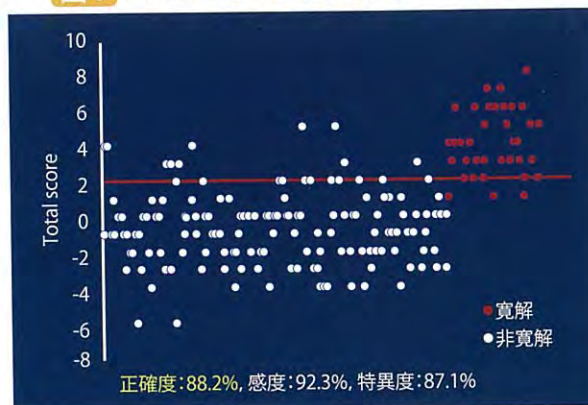
非寛解群 147例中 28例 (87.1%) では合計が1点以下となった。ボーダーラインを2点とし一次、二次コホートを検証すると、正確度88.2%、感度92.3%、特異度87.1%であった (図1)。同様にINFによる低疾患活動性と強く相関する10種類のSNPsの合計点は、低疾患活動性群 43例中 35例 (81.4%) では0点以上、非低疾患活動性群 143例中 123例では-1点以下であった。0点をボーダーラインとすると、正確度85.0%、感度81.4%、特異度86.0%となった。

上記のSNPsアルゴリズムで寛解または低疾患活動性と判断された例が、実際に治療半年後に寛解または低疾患活動性に到達した場合を的中とすると、三次コホートにおける的中率は88.9%であった。同様に検討したエタネルセプト (ETN) は的中率76.7%であった。

● 関節破壊進行や間質性肺炎リスクを 遺伝子多型で予測

関節破壊進行についても、11施設の124例について検討している。対象患者の平均年齢は54.8歳、罹病年数は3.2年で、女性が約8割であった。狭小化とびらんは相関性が認められた ($r = 0.44$)。1年あたりのSharp scoreは50未満が101例、50以上は23例であったことから、15～20%程度の患者は1年間の関節破壊進行が早いということである。

図1 Infliximab寛解とSNPs (一次、二次コホート)



そこで、Sharp score 年単位と強く相関する 10 種類の SNPs に対してバリデーションを行うと、Sharp score 50 以上群 23 例中 22 例 (95.7%) は -4 点以上、50 以下群 101 例中 94 例 (93.1%) は -5 点以下であった。一次コホートでは -4 点がボーダーラインで、正確度が 93.5% であった。疾患活動性が高ければ関節破壊は強くなるが、疾患活動性が低くても関節破壊のみが進行する例もあり、その予測は RA 治療のストラテジーを考える上で非常に重要だと指摘した。

同様に間質性肺炎についても検討してお

り、罹病年数が約 10 年、生物製剤開始前の CT 像で間質性肺炎が認められた例が 41 例、認められない例が 174 例であった。間質性肺炎と強く関係する 10 種類の SNPs のアルゴリズムを作成し合計点数を算出したところ、82% の間質性肺炎群は -1 点以上、93.8% の非間質性肺炎群は -2 点以下であった。-1 点がボーダーラインで、正確度 91.6% となった。これらの結果から、治療前予測がある程度可能ではないかと言う。

同氏は RA 遺伝子クラブを創設し、希望患者に SNPs 解析を実施して生物学的製剤

選択についてのカウンセリングを行っている。現時点では的中率が 93% である。ランダムに生物学的製剤を使っても約 5 割は的中するが、SNPs 解析を用いることで 9 割程度にまで上げて医療効率の向上が可能になると同氏は考える。そして「オールドコンセプトに SARABA を告げ、ニューコンセプトであるテーラーメイド医療へのパラダイムシフトをスローガンに掲げ、遺伝子解析を続けている」と結んだ。

講演 2

DMARD 併用療法の有用性 JaSTAR Study から



松野博明氏
松野リウマチ整形外科院長

●海外における DMARD の 3 剤併用療法の有用性

早期 RA に対するブシラミン (BUC)、メトトレキサート (MTX)、サラゾスルファピリジン (SASP) の 3 剤併用療法を検討した JaSTAR Study (Japanese Strategic Treatment of Aggressive RA) の 1 年目の結果を松野氏は報告した。

欧米のリコメンデーションなどには、生物学的製剤開始前の選択肢として MTX または DMARD の併用療法、特に MTX、SASP、ヒドロキシクロロキン (HCQ) の 3 剤併用療法という記載がある。しかし、日本のガイドラインでは DMARD が無効、または DMARD 未使用でも活動性が高ければ、生物学的製剤を導入してよいとなっている。ただ、生物学的製剤には副作用、高額な治療費という問題点があることから、DMARD の可能性を信じることも必要ではないかと同氏は言う。

MTX は PROMPT Study で診断未確定 RA の関節炎発症をプラセボよりも遅延させることが示されており、最初にチャレンジすべき DMARD である。日本では MTX 8mg よりも多く投与されているのは患者全体の 20% 弱、生物学的製剤投与例の 20% 強で、その比率に変化はない。2011 年 2 月に極量が 16mg となり、平均使用量は一旦増加したが、翌年には低下した。MTX の国内

副作用状況は年間約 40 例の死亡例、約 300 例の重篤な副作用であるが、副作用が大幅に増加したのは INF 承認以降のみで、MTX 増量承認時以降に変化はない。

早期 RA に対する MTX、SASP、HCQ の 3 剤併用療法は、米国の TEAR Study では 48 週後の臨床症状の改善度と X 線破壊の抑制程度はエタネルセプト (ETN) と有意差がないことが 2013 年に示された。また、2013 年に Lancet に報告された INF と比較した試験では、臨床効果は 1 年目までは

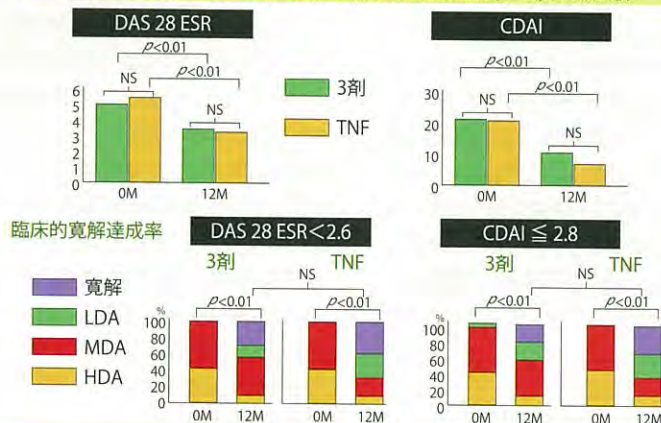
INF が勝っていたが、2 年目には有意差が消失した。

2013 年の JAMA には、労働損益は INF と 3 剤併用療法に 21 カ月間差がないことが示されている。サブ解析で、完全に健康な状態で過ごす 1 年間 (1 QALY) を獲得するために必要な経費や平均生産性損失も INF のほうが高いことなどが明らかにされ、INF を使う経済的な有益性はないと結論付けている。

さらに、RA1 人当たりの医療費も、生物

図2 JASTAR study: (Japanese Strategic Treatment of Aggressive RA) オープンラベル前向き比較試験 (1年)

対象: 診断後3年未満の RA
 ・sDMARD治療によりコントロール不能良 (DAS28>3.2: 中疾患活動性以上) な例
 ・sDMARD3剤: MTX, SASP, Buc (n=54), と TNF阻害薬治療 (n=30) の比較試験



学的製剤使用率も高いノルウェーよりも、DMARD 3剤併用療法の率が高いフィンランドのほうが、アウトカムが優れているという報告もある。

●日本独自の3剤併用療法は

TNF阻害薬と差がない

日本ではHCQは未認可であるため、BUCに替えた日本独自の3剤併用療法について、診断後3年未満のRAを対象にTNF阻害薬と比較するJaSTAR Studyが実施されている。1年後の寛解達成と治療効果は両群ともに認められたが、治療間の差はなかった(図2)。また、骨破壊や臨床的改善も両群間に有意差はなく、TNF阻害薬と比較しても早期からDMARD 3剤をしっかり使え

ば差が出ないことが国内においても認められたわけである。

使用されたDMARD量は極量より少なく、MTXは中央値で7mg/週で、むしろTNF阻害薬群のほうが多かった。Kaplan-Meier曲線の継続率も3剤群のほうが有意差はないものの、TNF阻害薬群よりも高かった。

HCQの歴史は古く1955年に日米で同時に承認された。ところが、1958年に日本では腎炎、ネフローゼ症候群に適応となったため、高用量の乱用があり、クロロキン網膜症が連発し、1974年に製造中止となった。RAに対するHCQの効果は、過去の報告をみるとD-ペニシラミン、注射金剤、経口金剤よ

りも寛解率は低いが、安全性は高いことが示されている。またSASPとの1年間の比較で、関節指数もCRPも劣ることが報告されている。メタ解析で骨関節破壊抑制効果はMTX、SASPにあるが、HCQにはないことも明らかになっており、HCQは消炎鎮痛効果のみの弱いDMARDではないかと推測される。また基礎データで、HCQが抑制できるサイトカインはINF- γ のみであるが、BUCはIL-6とINF- γ も抑制する。MTX、SASPは同じであることから、BUCを使った3剤併用療法は、HCQを使った3剤併用療法よりも、今後よりよい効果を出していく可能性があるのではないかと同氏は期待する。

パネルディスカッション

関節リウマチの チーム医療における課題

山前邦臣

新横浜山前クリニック名誉院長

三宅信昌

三宅整形外科医院院長

粥川由佳

国立病院機構名古屋医療センター
副看護師長

看護師から、医師が知り得ない情報を提供されることがある。そこで医師と看護師が情報を共有して患者に適切な薬剤選択をするという趣旨でパネルディスカッションが行われた。提示された症例に対する治療プランを会場がマルチアナライザーで回答するというアンケート形式がとられた。同アンケートは2013年11月の東海リウマチ看護師ネットワークのセミナーでも実施され、その結果も合わせて紹介された。司会の一人である山前氏は「チーム医療では知識・情報の共有が最も重要で、その情報をもとに互いのコンセンサスをいかに構築していくかであり、今回症例を通じて情報の共有やコンセンサスの大切さが伝われば」と挨拶した。

●発症早期の若年症例

まず32歳、女性、専業主婦で子ども2人、4



三宅信昌氏

粥川由佳氏

山前邦臣氏

か月前に発症、中等度活動性で、子育てに支障があるという症例の治療プランが問われた。会場の回答はMTXが47名と最も多く、SASPやBUCが22名と続いた。看護師ネットワークのセミナーでは、子育てに支障が出てきているため、早く炎症を沈静化させたほうがよいという考えと、発症早期の比較的若年者であるため将来を考慮した治療が必要だという考えがあり、治療費のサポートや、子育てのサポートなどの確認が必要であることが示された。会場からは、経口のDMARDで効果不十分な場合に生物学的製剤を投与するのがガイドラインに沿った治療であり、日本全体の医療費の問題も考慮して、まずはDMARDだという指摘があった。その際、MTXはファーストラインで使えるが、感染症を除外するまで投与できないため、まずはSASP、BUCを開始し、その後併用療法とするのがよいとした。それに対して、まず生物学的製剤で骨破壊を抑制し、1年後に生物学的製剤を中止してDMARDを投与するという意見が三宅氏から出された。

●発症10年後の58歳症例

58歳、女性、夫と2人暮らし、兼業農家。10年前に発症し、BUCでコントロール良好だったが、最近種々の関節の痛み、腫れが出てきた症例に対して、会場の回答はMTXへの変更が圧倒的に多く、次いで生物学的製剤への変更だった。BUCとMTXの併用も1つの方法で、3カ月ほどで効果がなければ、生物学的製剤も考えるという意見もあった。セミナーでも同様にMTXに変更が多く、発症から時間が経ち、疾患活動性も高いため、新しい治療選択を勧める人が多いのではないかとのことであった。会場からは生物学的製剤は経済的負担が大きいため、ステロイド関節注射で経過を見て、活動性が高ければMTXを加えるという案が出された。また、10年後に増悪というような場合には、生物学的製剤を考慮した感染症のスクリーニングを行うなど、プランを立てて評価することが大事ではないかという問題の提起もあった。山前氏は「生物学的製剤の使用は医療人も患者も相当な覚悟が必要であり、医師だけで情報収集す