

第25回日本臨床リウマチ学会

RA治療のベストプラクティス探る

近年、関節リウマチ(RA)に対して生物学的製剤が使用できるようになり、RA治療は大きく転換(パラダイムシフト)したとされる。その一方で、副作用や費用の面も考慮して、同製剤一辺倒となるのではなく、従来の抗リウマチ薬(DMARDs)をうまく使いこなしていく必要性も指摘されている。東京都で開かれた第25回日本臨床リウマチ学会[会長=佐川昭リウマチクリニック(北海道)・佐川昭院長]のシンポジウム「実地医によるRA寛解導入の実態と今後の治療ベストプラクティスの方向性」[座長=安倍内科医院(東京都)・安倍千之院長、佐川会長]では、5人の実地医が自身の診療経験や海外の試験成績を基に編み出した治療方針などを紹介した。

個人開業医にも使いやすい 臨床的寛解基準と機能的寛解基準

座長の安倍院長はRA寛解の定義について解説し、「疾患活動性の指標であるdisease activity score(DAS)28などの臨床的寛解基準およびHAQ変法(mHAQ)を用いた機能的寛解基準は個人開業医にも使いやすいが、総Sharpスコア変法(mTSS)を用いた構造的寛解の評価には複数の医師の読影が必要なため、可能な医療機関は限定される」と述べた。

昨年、より厳格な寛解基準が提唱

RAの寛解は、①臨床的寛解②構造的寛解③機能的寛解の3つの基準で評価される。

1981年に発表された米国リウマチ学会(ACR)の臨床的寛解基準では、6項目中5項目が2カ月以上持続した場合に寛解と定義。感度72%、特異度90%と優れた基準だった。

1996年にはDASで28関節を評価するDAS28が登場。同基準では2.6未満で臨床的寛解と判定される。なお、DAS28には赤血球沈降速度(ESR)1時間値を使うDAS28ESRと、C反応性蛋白(CRP)値を用いるDAS28CRPがあるが、生物学的製剤使用ではCRPが強く抑制されるため、同剤投与患者でDAS28CRPを評価する際は2.3未満を寛解基準とすることを東京女子医科大学の山中寿教授らが提唱しているという。

2005年、患者と医師それぞれの全般的評価、圧痛関節数、腫脹関節数、CRP値により評価するsimplified disease activity index(SDAI)と、SDAIからCRP値を省いたclinical disease activity index(CDAI)が臨床的寛解基準として示された(SDAIは3.3未満、CDAIは2.8未満で寛解)。

さらに昨年、ACRおよび欧州リウ

マチ学会(EULAR)からBoole式(二者択一型)で判定する寛解基準が提唱された。臨床試験では圧痛関節数・腫脹関節数・患者の全般的評価・CRP値のすべてが1以下なら寛解とする。実臨床用には、急性期反応物質CRPを除いた基準も提示された。安倍院長は「圧痛関節数も腫脹関節数も1個以下といった非常に厳しい寛解基準になっている」と説明。Boole式を採用しない場合は、指數判定を行い、SDAI 3.3以下、CDAI 2.8以下(前述で「未満」だったものを「以下」に変更)が寛解基準として提案されているという。

構造的寛解は複数医師の読影必要

構造的寛解に関しては、1996年に出されたmTSSが現在も利用されている。骨びらんスコアや関節裂隙狭小化スコアを算出し、mTSSの年間増加スコアが0.5以下なら構造的寛解と定義されている。ただし、これは専門医2人以上が同一症例のX線を評価しなければならないため、評価できる医療機関は限られる。

機能的寛解基準は当初、日常生活の身体機能に関する8群20項目で評価するHAQが発表され、その後、項目を8つに減らしたmHAQが登場。mHAQは各項目を0~3点で患者に評価してもらい、総和を8で割った値が0.5以下なら寛解となる。このmHAQを正しく理解して日常臨床に役立てることが大事だといふ。

最後に、安倍院長は「生物学的製剤が寛解基準の需要を招いた」と指摘し、構造的寛解基準を利用できる医療機関は限定されるが、臨床的寛解基準と機能的寛解基準は個人開業医にも使いやすいとの考えを示した。

ブシラミンやGST、MTXで治療開始し、 関節破壊進めばMTX增量や生物学的製剤を

新横浜山前クリニックの山前邦臣院長は、自身の経験を基にしたRA寛解導入戦略を紹介。3カ月以内の早期に診断し、ブシラミンや注射金剤(GST)、メトトレキサート(MTX)で治療を開始、関節破壊の進行を止

められない場合はMTX增量や生物学的製剤併用を考慮することとした。

CRP正常でも関節破壊進む例も

山前院長は、2010年に発表されたACR/EULARのRA分類基準の問題

として、腫脹「または」圧痛のある関節数とされている点を指摘。圧痛は変形関節症でも見られるため、腫脹「および」圧痛のある関節数としなければ、特異度が低下するという。

また、同基準でX線所見が必須となっていないことも問題視。欧州を中心にエコーやMRIによる評価が主流になっているためと考えられるが、同院長は「乳腺撮影用のフィルム、カセットを使って手足の高解像度X線写真を撮る方法があり、評価に十分な写真が撮れる」と述べた。

さらに、同基準で分類スコアとして設けられている血清学的因子や急性期反応物質も「当てにならない」と強調。CRPが正常でも関節破壊が進行する症例はかなり存在するし、CRP正常・抗CCP抗体陰性・リウマトイド因子陰性でも活動性RAという症例が見られるのもその理由だ。

聖マリアンナ医科大学西部病院の山前正臣副部長の研究でも、診断に当たって関節X線が有用だった症例はスコアリングの血清学的因子が低い傾向が見られたことから、「血液検査に頼る診断は避けた方がよい」と山前院長は指摘。加えて、他の膠原病や骨関節疾患、感染症、悪性腫瘍などを鑑別診断することも非常に重要なと述べた。

同院長はRA患者の3割にGSTを行っているが、うち14%がGST単独で2年以上の長期寛解を維持している。変形が全く見られないRA患者の3分の1がGST症例(他剤併用含む)だ。

ブシラミンとMTXも、それぞれ単剤に比べて併用で骨破壊が有意に

抑制されることが報告されている。さらに最近、「関節破壊抑制効果に関するDMARDs、ステロイド、生物学的製剤は同等」とするメタ解析論文が海外で発表された。

MTX增量で寛解導入できる例も

日本リウマチ学会では「関節リウマチ(RA)に対するTNF阻害療法施行ガイドライン」改訂版を2010年に出版しているが、山前院長によると、重要なポイントは「基準を満たさなくとも、画像検査で進行性の骨びらんが認められたら、生物学的製剤の使用を考慮する」と記されていること。ただし、経済的問題で同製剤が使えなかった患者にMTX增量で対応し寛解導入できた経験もあることから、「直ちに生物学的製剤を併用するよりMTX增量の考慮を」と述べた。間質性肺炎合併RAには免疫抑制薬アザチオプリンの少量投与が有効であったことも紹介した。

同院長はRA寛解導入戦略として、①発症3カ月以内の早期に高解像度X線写真を利用して診断し、ブシラミンまたはGSTおよび/またはMTXを使う②それでも関節破壊を止められない場合はMTX+生物学的製剤を投与する③同製剤変更時は臨床症状と関節破壊進行の画像所見を基準に決定する④間質性肺炎などの合併症でMTXや同製剤が使用不可の場合はサラゾスルファピリジン(SASP)および/またはアザチオプリン少量を使うを示し、一時的にステロイド關注を行うのもよいとした。

さらに、ドラッグフリー(すべての薬剤から離脱できた状態)になっても、9割が1年内にフレア・アップ(急激な増悪)を来すため、患者には「良くなても治療をやめない」よう教育・指導していると結んだ。

Non-Bio単独寛解例の半数強は 罹病期間6カ月未満

実地診療における生物学的製剤以外のDMARDs(Non-Bio)による寛解導入の実態について検討した片山整形外科リウマチ科クリニック(北海道)の片山耕院長は、Non-Bio単独寛解例の特徴として罹病期間6カ月未満が半数強を占めたことなどを紹介し、早期症例での積極的なNon-Bioによる介入が必要だと指摘した。

併用はMTX+ブシラミンが多い

2007年以降に新規登録されたRA患者555例のうち、生物学的製剤使用や治療開始前DAS28ESRが3.2以下の症例を除外した499例から、連続してDAS28ESRが2回以上2.6未満を満たした84例(Non-Bio単独55例、併用29例)を解析対象とした。単独例はNon-Bio処方時から、併用例はMTX無効例に併用薬を追加した時点から解析した。

単独寛解例は女性が多く、罹病期間は1年以下の早期例が4分の3を占めた。越智分類でもLES(軽症病型)が多かった。薬剤はSASPが20例と最も多く、MTXおよびブシラミンが17例ずつ使用されていた。また、比較的少量でも寛解となっている症例があることも分かった。DAS28は4.67→1.87、CRPは1.71→0.12、ESRは32.0→7.1、全身68関節における圧痛関節数は5.3→0.8、腫脹関節数は8.2→3.7、Visual Analogue Scale(VAS)は64.5→13.0に低下していた。罹病期間が長いほど寛解に要する期間も長いことが示された。

一方、併用寛解例は男女半々で、罹病期間が1年以内は4割と、単独寛解例に比べて少なかった。越智分類でも併用寛解例では単独寛解例に比べて重症病型が多かった。併用開

次ページへ続く

第25回日本臨床リウマチ学会

前ページから続く

始時の薬剤は、MTX+ブシラミンが半数を占め、次いでMTX+レフルノミドが3割弱、MTX+タクロリムスが2割など。DAS28は4.70→1.91、CRPは2.15→0.29、ESRは27.4→4.76、圧痛関節数は6.83→1.79、腫脹関節数は10.30→4.17、VASは62.7→18.7に低下していた。寛解までの所要期間は、レフルノミドで短く、タクロリムスとブシラミンで長かった。

片山院長は、RA発症早期患者に対するブシラミンの有用性を前向きに検討した佐川会長らの報告(2010年の日本リウマチ学会)を紹介。寛解率は1年後27%、2年後36%、3年後では67%で、寛解症例では有意にステージが低下していた。片山院長は「われわれの今回の検討は後ろ向きだが、佐川会長らの報告とほぼ同じ傾向が認められた」と述べた。

T2Tで対処、厳格な寛解基準も

片山院長は、Non-Bio単独寛解例の特徴として①罹病期間6カ月未満が53%と早期例が多い②越智分類LES(軽症病型)が多い③臨床症状のわりにはCRPやマトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)-3が比較的低

値である④使用薬剤は必ずしもfull doseを必要としないーとまとめた。

同様に、Non-Bio併用寛解例の特徴は①MTX+ブシラミン群は併用時の罹病期間が短くリウマトイド因子値が高い傾向にある②MTX+タクロリムス群は併用時の年齢が高い傾向にある③MTX+レフルノミド群は併用時の年齢が低く、罹病期間が長く、X線所見陽性率やMMP-3値が高い傾向にあり、3群の中で最も寛解までの所要期間が短かったーことだとした。

同院長は「今回の対象では寛解までの期間が15カ月前後と長く、これでは関節破壊が進行して機能的寛解基準HAQが影響を受けやすいため、目標達成に向けた治療(Treat to Target:T2T)で早め早めに対処していく姿勢が重要だ」と強調。また、腫脹関節が3~4個残存しており、関節破壊が進行する恐れがあることから、より厳格な寛解基準を用いたり、Sharp変法による関節破壊評価を行う必要があると指摘した。

以上を踏まえて、同院長は「実地臨床でRA寛解導入におけるNon-Bioの単独・併用療法の効果が後ろ向きに確認された」と締めくくった。

～SNP解析によるアルゴリズム～ 生物学的製剤投与患者における 臨床的寛解・副作用を高精度に予測

生物学的製剤による治療の前に臨床的寛解あるいは副作用発現を予測できれば、テーラーメード治療が実現可能だ。松原メイフラワー病院(兵庫県)の松原司院長は、ゲノムワイドの一塩基多型(SNP)解析により、同製剤投与患者の臨床的寛解と副作用発現を高精度に予測できるアルゴリズムを作成したことを報告した。

強く相関するSNP 10個で計算

これは、SARABA(SNP Analysis of Responsiveness and Adverse Events of Biologic Agents)と名付けられた遺伝子共同研究で、全国12施設が参加。腫瘍壞死因子(TNF)阻害薬であるインフリキシマブとエタネルセプトの有効性は、EULAR基準に基づき、初回投与後24~30週のDAS28(CRP)によって判定。2.3未満なら臨床的寛解とした。また、インターロイキン(IL)-6阻害薬のトリソリズマブに関しては、DAS28による評価ではばらつきがあり信頼性に欠けるため、CDAI評価による低疾患活動性以下のものを有効とした。

総計28万5,548個のSNPと臨床的寛解や副作用発現との相関を χ^2 検定により解析し、1次集団、2次集団の両解析で $P < 0.02$ の相関が見られた10個のSNPを選択した。

次に、各SNP部位に関して、寛解を達成した群あるいは副作用が発現した群で頻度の高いアレルをホモで

持つ患者を+1点、ヘテロで持つ患者を0点、非寛解群あるいは副作用非発現群で頻度が高いアレルをホモで持つ患者を-1点とし、計10個のSNPでの合計点を算出した。

インフリキシマブ使用での寛解と強く相関するSNP 10個について、各患者の点数を付け合計点を求めるとき、寛解39例中36例(92.3%)が2点以上、非寛解147例中126例(85.7%)が2点未満となった。2点をボーダーラインとすると、感度92.3%、特異度85.7%、正確度87.1%という良好な結果が得られた(図)。同薬の副作用発現と強く相関するSNP 10個についても算出。ボーダーラインは2点で、感度89.3%、特異度82.5%、正確度87.3%となった。

テーラーメード治療確立に寄与

エタネルセプトについても同様の解析を行い、寛解のボーダーラインは2点で、感度92.6%、特異度84.3%、正確度87.0%、副作用のボーダーラインは-2点で、それぞれ85.3%、76.3%、83.4%と高い精度で推測できることが明らかとなった。

一方、トリソリズマブは-3点が有効性(寛解+低疾患活動性)のボーダーラインで、感度86.4%、特異度81.9%、正確度84.0%。副作用も-3点で区切ると感度86.3%、特異度90.1%、正確度89.2%となった。

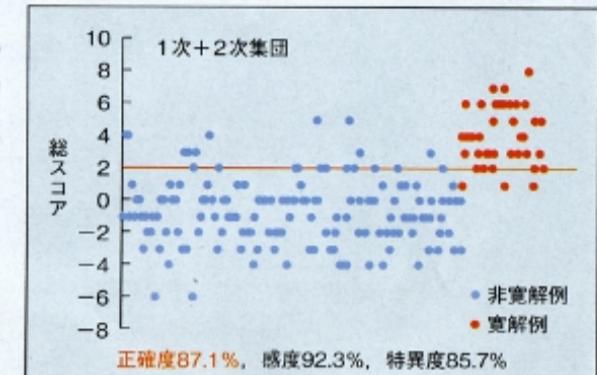
なお、TNF阻害薬の1つ、アダリ

ムマブは症例の蓄積がまだ十分でないため解析は行っていないという。

松原院長は「このSNP解析によるアルゴリズムは、生物学的製剤を使う治療の前に、その有効性や臨床的寛解、副作用発現を高精度で予測できる可能性がある。もし予測できれば、同製剤のテーラーメード治療が可能になり、現在早期で50%程度の寛解導入率をさらに上げられる」とまとめ、同アルゴリズムが生物学的

製剤のテーラーメード治療に大きな役割を果たすだろうと展望した。

〈図〉 インフリキシマブ使用での寛解とSNP



(松原司氏提供)

DMARDs併用による治療を見直すべき

生物学的製剤は高価なため、経済的理由で治療を諦めざるをえない患者も少なくない。松野リウマチ整形外科(富山県)の松野博明院長は、DMARDs 3剤併用で生物学的製剤と同等の成績が示された海外の臨床試験などを紹介。DMARDsによる治療がいま一度見直されてもよいのではないかとの考えを示した。

どの治療法でも長期的に差なし

松野院長は、生物学的製剤の問題点として①副作用②高額な医療費③効果不十分例への対応ーを挙げ、これらを解決するために、基本的な薬剤選択の基準とその優先順位を考え直す時期に来ているとした。

2008年のACR勧告は、罹病期間(6カ月未満、6カ月以上12カ月未満、12カ月以上)で大別し、さらに疾患活動性の高低や予後不良因子の有無で分け、それぞれに望ましい治療薬(単独・併用)を示している。

しかし、これをそのままわが国で使用することはできない。DMARDsに関しては、わが国の非承認薬(例えばhydroxychloroquine: HCQ)が含まれている一方で、わが国でのみ承認されている薬剤もあるからだ。MTXの承認用量も欧米では25mgに対し、わが国では8 mgと大きく異なる。さらに、生物学的製剤はわが国の場合、患者自己負担額が年40万~50万円と高く、これがネックとなって高疾患活動性でありながら同製剤を使えない患者もいるのが現実だ。

ACR勧告に従うと、MTXが効果不十分の場合、まず增量していくことになるが、わが国では少量のMTXが無効の段階で直ちに生物学的製剤治療に移行するという発想になりやすい。同院長はこうした“バイオフリーク”が正しいのかどうかを検証するため、Best試験を振り返った。

同試験では、①単剤療法(MTXで開始)②ステップアップ(MTX単剤で開始し段階的に併用)③ステップダウン(MTX含む3剤併用で開始し併用薬を減らしていく)④生物学的製剤(インフリキシマブ+MTXで開始)ーの4群に割り付けられた。

同院長は、開始時のMTXが①群と②群は15mg、③群は7.5mgに対し、④群は25mgと群間で異なり、生物学的製剤群に有利な薬剤選択になっている点が問題だと指摘した。

1年後の成績では、①群、②群に比べて③群、④群では関節破壊が有意に抑制されていた。しかし、4年後には、ドラッグフリー率、ドロップアウト率ともに4群間で差はないことが判明。さらに、昨秋開催のACRでは7年後の成績が発表されたが、低疾患活動性が維持された割合、寛解導入率、ドラッグフリー率のいずれも初期治療法による差はないという衝撃的なデータであった。

同院長は「生物学的製剤の使用が増えるほど医療費は高額になる。ステップアップしていった②群とステップダウンしていった③群ではインフリキシマブへの移行率は極めて少ないが、7年後で群間に差がないのなら、②群と③群の治療法をもう一度見直してもよいのでは」と述べた。

MTX無効確認後でも遅くはない

FIN-RACo試験では、MTX+SASP+HCQの併用療法と単剤療法を比較。11年後という長期成績で、併用群の関節破壊が単剤群の半分以下に抑制されていることが分かった。

TEAR試験では、MTX+エタネルセプト群とDMARDs 3剤併用群の成績は、DAS28、mHAQともに同等であった。また、MTX単剤を6カ月間投与後に他剤を追加した2群とその他の2群で成績に差はなかったことから、MTX単剤無効を6カ月後に確認してからでも積極的治療は遅くないことが示唆されるという。

現在、わが国独自の3剤療法の有効性を確立するため、①DMARDs 3剤(MTX+SASP+ブシラミン)併用で開始②MTXで開始し途中からSASPとブシラミンを追加③MTXで開始しTNF阻害薬を追加ーの3群を比較する多施設共同研究Japanese Strategic Treatment of Aggressive RA(JaSTAR)が進行中だ。2011年の同学会で結果発表予定という。