

DMARDs3剤併用療法(JaSTAR study)からの提言



演者
松野リウマチ整形外科 院長
松野 博明 先生

諸外国の生物学的製剤使用状況

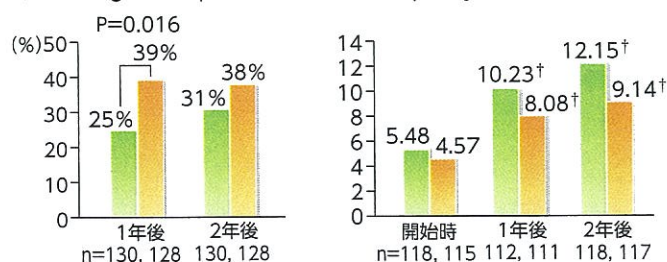
欧米では生物学的製剤の使用について、日本より厳しく規定されている。例えば、英国のNICEガイダンスの場合、MTXを含むDMARDsの併用療法を十分に行い、さらに、短期間副腎皮質ステロイドを併用しても高活動性の場合に限り、TNF阻害薬またはTCZを用いてもよいとされている。一方、わが国では既存のDMARDsで効果が不十分であれば、医師の判断で生物学的製剤を使用できるが、一部の患者を除く薬剤費自己負担額は諸外国より高く、同剤使用の障壁となっている。

DMARDs3剤併用療法は生物学的製剤に匹敵するか？

DMARDs治療を駆使すれば、生物学的製剤を使用しなくても済むのか？ その疑問に答える検討を紹介する。発症3年未満のMTX未使用の早期RAを対象に、TNF阻害薬(ETN)+MTX群と、DMARDs3剤(SASP、MTX、ヒドロキシクロロキン(HCQ)^{注)}併用群を比較したTEAR Study¹⁾では、3剤併用開始群とETN+MTX開始群ではDAS28の変化量などに差はなかった。Swefot Study²⁾では、発症1年未満の早期RAを対象にMTX単剤で開始し、効果不十分例にSASPとHCQを加えたDMARDs3剤併用群とインフリキシマブ(IFX)を加えたMTX+IFX群を比較している。1年後はMTX+IFX群のほうが有効であったが、2年後には両群間に有意差はみられなくなった。関節破壊の指標であるSharp-Heijdeスコアの増加量は両群で差があったが、その差は年間平均進行度(ΔTSS)で1~2点程度であった(図1)^{2,3)}。TEAR Studyと同様の条件で、多国籍の患者を対象にした試験でも、48週時点で低疾患活動性達成率や寛解の達成率、ACRのコアセット、ΔTSSの全てで有意差がみられなかった⁴⁾。これらの試験から、発症早期で高

(図1) Swefot Study

A) EULAR good response達成率 B) Sharp-Heijdeスコア (平均値)



活動性のRAに対し、DMARDs3剤併用は生物学的製剤にも劣らない治療法であることが示唆された。

- 1) Moreland LW et al. Univ. of Pittsburgh, ACR 75, 2009
 - 2) van Vollenhoven RF. Lancet 374, 2009
 - 3) 松野博明: レジデントノート2012, 14: 1938
 - 4) James R O'dell et al. ACR, 2012
- 注) HCQは本邦未承認

日本での3剤併用療法の試み

日本ではエビデンスが報告されているMTXとBUCの併用を除き、DMARDs併用効果は疑問視されている。そこで、我々は日本リウマチ実地医会を中心としたグループで、発症3年未満のコントロール不良RAを対象に、MTX、SASP、BUCの3剤併用とTNF阻害薬+MTX併用とを比較したJaSTAR Study⁵⁾を実施している。6ヵ月時点の中間解析データではDAS28(図2)、DAS28<2.6の達成率、さらに欧州リウマチ学会(EULAR)の薬効判定において、DMARDs3剤併用群とTNF阻害薬群に有意差はみられなかった。1年以上経過した症例における3剤併用の継続率は、12ヵ月の時点で89.3%であった。

なお、本試験の各薬剤の使用量は主治医に一任していたが、BUC(最大用量1日300mg)は1日100mg、SASP(最大用量1000mg)は1日500mgが最も多く、低用量投与であった。3剤併用群のMTX使用量の中央値は週6mgで、TNF阻害薬群の週8mgより低かった。また、共同研究者の安倍により3剤併用群のサイトカインの経時的変化を解析した結果、TNF、IL-6、IL-1の全てが抑えられており、DMARDs3剤を併用することでサイトカインシグナルを広く抑制する可能性が示唆された。

- 5) Matsuno H. Innovative Rheumatology 2013 : 165
<http://www.intechopen.com/books/innovative-rheumatology/small-molecule-dmard-therapy-and-its-position-in-ra-treatment>

DMARDs3剤併用療法Studyからの提言

高活動性RAにおける生物学的製剤治療が有益であることに疑う余地はないが、活動性RAであってもDMARDsによる治療を駆使することで、治療目標を達成できる症例も多い。患者の薬剤費負担や医療経済を考えると、生物学的製剤導入前には、必ずDMARDs併用療法を考慮すべきであろう。特に、MTX、SASP、BUCの3剤併用療法は、従来DMARDsを活用した新戦略になると考える。

(図2) JaSTAR Study治療開始時および6ヵ月目のDAS28

