

ランチョンセミナー

# 世界動向と実地臨床からDMARDs治療考察

第28回日本臨床リウマチ学会で2013年12月1日、関節リウマチ(RA)に対する抗リウマチ薬(DMARDs)治療を、世界的な動向と国内実地臨床の視点から考察するランチョンセミナー(参天製薬共催)が開かれた。聖路加国際病院アレルギー膠原病科の岡田正人氏は「DMARDs治療の世界的潮流—グローバルRecommendationから—」、松野リウマチ整形外科の松野博明氏は「実地医によるDMARDs新治療戦略—JaSTAR Studyから—」をテーマにそれぞれ講演。座長は埼玉医科大学リウマチ膠原病科の三村俊英氏が務めた。

DMARDs 治療の世界的潮流—グローバルRecommendation から—

聖路加国際病院 アレルギー膠原病科 岡田 正人氏



## 患者に合わせたDMARDs治療戦略を構築

岡田氏は欧州リウマチ学会が昨年提唱した治療推奨から、「Treat to Target (T2T)」の考え方を取り上げ、寛解もしくは低疾患活動性を目指して治療を行い、3カ月で疾患活動性の改善が認められなければ治療法を調整し、6カ月で目標達成を目指す点に言及した。その解釈として、3カ月時点で目標が未達でも、患者が十分な効果を感じているなら薬剤を変更する必要はなく、追加併用や増量で調整し、6カ月での治療目標の達成を目指すべきとの見解を示した。

薬物療法については治療推奨から、DMARDs単剤で目標が達成されない場合、予後不良因子がなければ他のDMARDs、あれば生物学的製剤の追加を検討するよう提示。予後不良因子には、リウマトイド因子(RF)/抗シトルニン化ペプチド抗体(ACPA)高値、高疾患活動性、早期

関節破壊などが挙げられるという。さらにBeSt試験<sup>1)</sup>を例に挙げ、具体的な治療戦略を説明した。同試験では早期RAを対象に、①メトトレキサート(MTX)単剤で治療を始め他DMARDsへ切り替えるDMARD単剤療法群②MTX単剤で始め他DMARDsを追加するDMARDステップアップ療法群③MTX+サラゾスルファピリジン(SASP)+高用量ステロイドで開始するDMARDステップダウン療法群④インフリキシマブ(IFX)+MTXで治療を開始する生物学的製剤併用群—の4つの薬物療法を比較し、いずれの群もDAS>2.4の例は次のステップに移行するT2T治療を行っている。

治療4年後の関節破壊進行度と累積確率の関係を見ると、いずれの治療でも進行を抑制できている患者は多く、生物学的製剤が必要な患者ばかりでないことが判明した。一方、

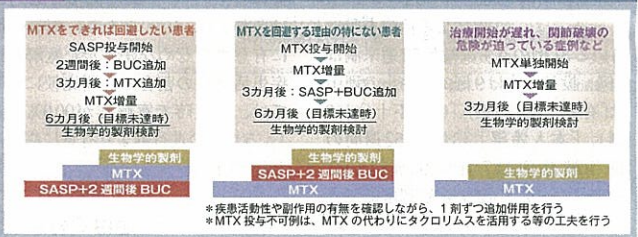
関節破壊が大きく進行した患者の数は④が最も少なく、③→②→①の順に多くなり、早期から強力な治療を行うべき患者が存在することも示唆された。岡田氏はこれらの結果を踏まえ、患者に応じてDMARDs単剤、DMARDs 3剤併用、生物学的製剤とステップアップしていく治療戦略が適合する患者が多いとの見解を示した。

また自施設の抗リウマチ薬選択例

(参考)として、通常の早期例では、SASPとブシラミン(BUC)から開始し、MTXを追加、もしくはMTXから開始しSASP、BUCを追加。治療が遅れ関節破壊の危険が迫っている患者や、家計を支えており治療に時間をかけられない患者にはMTX投与後、早めに生物学的製剤を導入する方針をとっているとした。

1)van der Kooij SM et al. Ann Rheum Dis 2009; 68:914-921.

参考 抗リウマチ薬の選択例



参考資料：岡田正人氏提供

実地医によるDMARDs 新治療戦略—JaSTAR Study から—

医療法人松緑会 松野リウマチ整形外科 松野 博明氏



## JaSTAR Study 生物製剤の前にDMARDs 3剤併用

生物学的製剤は副作用や高額な治療費といった問題が伴うこともあり、欧米の治療推奨では生物学的製剤開始前にDMARDs併用療法を行うよう明記されていると松野氏は説明。また経済的負担の大きさを背景に、海外ではDMARDs併用療法と生物学的製剤の比較試験が行われているとし、その一部を紹介した。

RACAT試験<sup>1)</sup>ではMTX単剤無効の早期RAを対象に、エタネルセプト+MTXとSASP+ヒドロキシクロロキン(HCQ)<sup>2)</sup>+MTXを比較。48週後の臨床症状の改善度や、X線上の関節破壊抑制において、両群間に有意差は認められなかった。SWEFOT試験のサブ解析<sup>3)</sup>では、MTX不応で発症1年未満の患者に対し労働損失を算出。IFX併用とDMARDs 3剤併用の労働損失は同

程度だったことが分かった。松野氏はDMARDs 3剤療法を経て生物学的製剤を検討する治療戦略を、日本国内でも検証すべきと考え、実地医によるオープンラベル前向き比較試験「JaSTAR Study」<sup>3)</sup>を実施。セミナーでは主要評価項目である12カ月後の臨床評価を報告した。

同試験には全国の26施設が参画。診断後3年未満のRA、DMARDs治療によりコントロール不良(DAS28-ESR>3.2)、生物学的製剤の治療経験なし—を満す患者を対象とし、患者の意思によりMTX+SASP+BUCの3剤併用群(72例)とMTX+TNF阻害薬のTNF群(43例)に割り付けた。患者背景では、ESR、CRP、MMP-3はTNF群で有意に高く、年齢はTNF群で有意に低かったが、罹病期間、DAS28-ESR、CDAIなどで有意差はなかった(検定)。

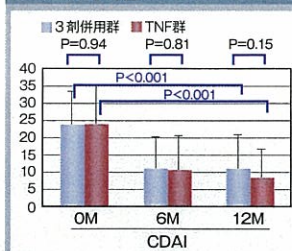
治療継続率(Kaplan-Meier法)は投与後12カ月で3剤併用群85.5%、TNF群78.1%だった。CDAIの平均値は、それぞれベースラインより有意に改善したが、両群間に有意差を認めなかった(図)。臨床的寛解(CDAI<2.8)の達成率は24%、31%で、両群ともベースラインの0%から有意に上昇したが、群間差はな

かった。DAS28-ESRによる検討でも両群間の差は見られなかった。実際に使われたDMARDsの用量(中央値)は、BUCは約100mg/日、SASPは約500mg/日と少なく、MTXは3剤併用群7mg/週、TNF群8mg/週であった。3剤併用療法は低用量の組み合わせで十分であることが示唆された。

松野氏はこれらの結果から、「DMARDs 3剤併用はMTX+TNF阻害薬と同等の効果が認められており、生物学的製剤を投与する前に行うべき」と明言。また海外で用いられているHCQをBUCに置き替えても、同様の効果が得られるとの考えを示した。

注)HCQは本邦未承認です。

図 治療開始時および6、12カ月目のCDAI平均値



第28回日本臨床リウマチ学会ランチョンセミナー 松野博明氏提供

1)O'Dell JR et al. N Engl J Med. 2013;369:307-18.  
2)Eriksson JK et al. JAMA Intern Med. 2013; 173:1407-14.  
3)松野博明. 臨床リウマチ 2013;25:213-219.