

## 1. JaSTAR Studyの成績 (中間報告)

松野博明氏  
松野リウマチ整形外科院長



### ●DMARD3剤併用群とTNF阻害薬群を比較

JaSTAR Study (Japanese Strategic Treatment of Aggressive RA) のデータ集積は全例終了し、現在解析中である。松野氏はJaSTAR Studyの最新の成績について報告した。

JaSTAR Studyは診断後3年未満の早期RAで、メトトレキサート(MTX)、サラゾスルファピリジン(SASP)、ブシラミン(BUC)の単剤もしくは2剤併用治療でコントロール不能(DAS28>3.2)とされた症例を対象とし、MTX、SASP、BUCの3剤併用群と、MTXとTNF阻害薬の併用(TNF阻害薬群)を比較した試験で、32施設で実施された。

臨床研究登録例は115例3剤併用群72例、TNF阻害薬群43例で、12ヵ月後には3剤併用群が54例、TNF阻害薬群が30例となった。患者背景は疾患活動性(CDAI、DAS28)には差はなかったが、治療法の選択は主治医に一

任しているため、両群間で差がみられた項目があり、年齢は3剤併用群が57歳、TNF阻害薬群が52歳と、高齢者には3剤併用を選び、またESR、CRP、MMP-3が高い例にはTNF阻害薬の併用を選択する傾向が強かったという。

### ●DMARD3剤併用は疾患活動性が高い例にも有効

DAS28はいずれの治療においても治療後は治療前と比較して6ヵ月目、12ヵ月目に有意に改善していたが、治療法による有意差はみられなかった。DAS28<2.6の臨床的寛解達成率も3剤併用群・TNF阻害薬群ともに治療前と比較して6ヵ月目、12ヵ月目とも有意に改善したが、治療法の違いによる寛解達成率には有意差はみられなかった(図1)。同様にCDAI<2.8の臨床的寛解達成率も治療前と比較して3剤併用群・TNF阻害薬群ともに6ヵ月目、12ヵ月目で有意に改善したが、治療法の違いによる寛解達成率には有意差はみられなかった。

背景因子のESR、CRP、MMP-3は、いずれも治療前はTNF阻害薬群のほうが有意に高かったが、12ヵ月後には両群ともほぼ正常値に近づいたため、両群間の差はなくなり、また両群ともいずれの因子も12ヵ月後には有意

な改善がみられた。

さらに継続率については、1年後3剤併用群が85.5%、TNF群阻害薬が78.1%と、3剤併用群のほうが良好であった。

以上の結果から、疾患活動性が少々高くてもDMARD3剤で治療するという選択肢は十分検討の余地があり、患者にとって経済面や安全面でも良い治療法の1つとなりうるのではないかと同氏は結んだ。

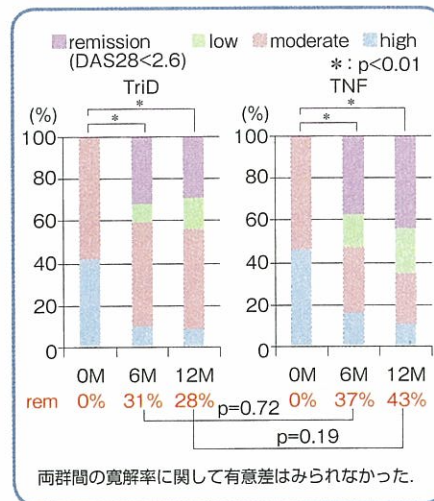


図1 治療6、12ヵ月目の臨床的寛解達成率

## 2. DMARD併用療法

岡田正人氏  
聖路加国際病院アレルギー・膠原病科(SLE、関節リウマチ、小児リウマチ)部長



### ●EULAR2013の推奨治療

岡田氏はまずEULAR2013推奨治療を紹介した。診断とともにDMARDを開始し、1〜3ヵ月ごとに疾患活動性を評価して、6ヵ月で治療目標(寛解もしくは低疾患活動性)を達成するようにする。MTXは活動性RAの第一段階の治療に含まれるべきであり、必要であれば低用量ステロイド短期間使用も考慮する。DMARD療法にて目標が達成されなければ、予後不良因子の有無によりDMARD併用療法もしくは生物学的製剤の追加を考慮する。ステロイド減量中止後に寛解が維持されていれば、DMARDと併用している生物学的製剤の減量や中止を考慮し、さらに長期の寛解症例ではDMARDの減量も検討するとなっている。

同氏もDMARDを開始し、6ヵ月経過しても効果が十分でなければ、生物学的製剤を使

うが、それまでもリリーバーとしてステロイドやNSAIDを使用し、できるだけ炎症性サイトカイン産生を抑え、一次無効がないようにしているようだ。

### ●DMARD3剤併用療法の効果

現在最も新しい治療がDMARD3剤併用だといひ、BeSt試験はDMARD単独群、DMARDステップアップ併用群、DMARD+大量ステロイドによるステップダウン併用群、生物学的製剤併用群があるが、4年後までのデータを見ると生物学的製剤を不要な症例に使えば中止できるという当たり前のデータであることを示した。同氏は経験上、切替えよりも足すことを基本としており、ステップアップ療法のほうが、生物学的製剤が必要になる症例が少ないことを示した。併用療法をすると副作用が増えるといわれるのは、一方の薬で副作用が出ないことを確かめずに、同時に始めるからだと指摘した。

抗リウマチ薬の選択に関して同氏は一般的に、若年女性や高齢者でMTXを避けたほうがよい症例は、SASPとBUCから開始し、効果不十分であればMTXを、あるいはMTXが使用できない間質性肺炎例などにはタクロリ

ムス(TAC)を追加している。一方、活動性が高くMTXを特に避ける理由がない症例はMTXから開始し、効果不十分であればSASPとBUCを2週間空けて追加している(表1)。

生物学的製剤の効果は確かだが、生物学的製剤を使用せずDMARDの3剤併用療法でも同等の効果が得られる症例が多数報告されていることが、BeSt試験以外でも示されている。実際ドイツでは2000年に生物学的製剤が登場したことで、RAは寛解を目指す、それならDMARDをしっかり使おうとDMARDによる治療を強化したことによって、低疾患活動性例や寛解例が増え、高疾患活動性例が減っている。生物学的製剤は重要な薬剤だが、DMARD併用療法も有効であると強調した。

表1 抗リウマチ薬の選択例

- SASP + BUC → MTX・TAC 追加→生物学的製剤  
-若年女性、高齢者などでMTXの服用を可能であれば避ける症例など
- MTX・TAC → SASP+BUC 追加→生物学的製剤  
-活動性が高く、MTXを特に避ける理由のない症例など
- MTX・TAC →生物学的製剤  
-治療開始が遅れ、関節破壊の危険が迫っている症例など
- 3ヵ月ごとの評価でステップアップ

# 知っておきたいワンポイント

## メトトレキサート(MTX)治療で 注意が必要な副作用

松野博明

松野リウマチ整形外科院長

メトトレキサート(MTX)使用時の最近の留意点としては、2012年7月に結核患者への投与に関する記載が添付文書に追加され、投与前のスクリーニングと予防投与の重要性が示されたことである<sup>1)</sup>。また、2011年2月にMTXの用量は16mg/週まで承認され、それ以降MTXの副作用について改めて見直す時期にきたといえる。参考としてすでにMTX高用量治療の歴史を有する欧米での解析データを紹介する<sup>2)</sup>。それによると、最も発現頻度が高い副作用は胃腸障害(30.8%)で肝毒性(18.5%)がそれに次いでいる。血球減少は5.2%(汎血球減少は、0.96~1.4%)に発症する。感染症は3年以上使用した患者の8.3%で発現し、その79%が使用開始から2年以内に発症する。また、リンパ増殖性症状は、DMARD無治療の関節リウマチ(RA)での発現が100,000例中、55.9件であるのに対してMTXの単独治療例では97.8件と高率となることも記されている。リンパ増殖性症状についてはMTXによるEBウイルス活性化が原因と考えられ、MTXを中止することで回復することが多い。しかし、国内報告にもあるようにMTX中止で十分な回復が望めない場合もあり、今後、十分な注意が必要な副作用の1つと考えられる<sup>3)</sup>。

国内のMTXによる重篤な副作用の発現は、リウマトレックス<sup>®</sup>適正使用情報 vol.19改訂版(図1)によると2000年から2004年まで急速に増加しているが、これは発症件数を示したものであり、RAにおけるアンカードラッグとしてMTXが広く普及したため必然的に副作用件数も増加した可能性がある。また感染症関連の副作用として2003年以降には敗血

症や結核がみられるようになってきているが、MTXは2003年以降に発売された生物学的製剤の併用薬として使用されていた可能性も高く、副作用の発現に生物学的製剤の影響を受けた可能性も否定できない。2004年以降、重篤な副作用の発現が一段落しているが、これはMTXの副作用が広く注意喚起されたこと、またそれに伴い予防対策として葉酸の併用が一般化されたことによると思われる。重篤な副作用は高用量使用が承認された2012年とそれ以前の比較で明らかな差はなく高用量により重篤な副作用が増加するというエビデンスはない。しかし、高用量承認以降の期間は短くさらなる継続したデータの解析が必要である。

実際、2012年と2011年の副作用発現頻度の比較(図2)では、血液障害と感染症の発現が10mg/週以上の高用量で増加している。MTX承認から2012年11月までにMTXの関連を否定できない死亡例は511例を数え、その内訳は血液障害34.2%(汎血球減少症103例・骨髓抑制41例・白血球減少11例など)、肺障害27.0%(間質性肺炎127例など)、感染症18.6%(PCP28例・肺炎26例・敗血症11例など)、新生物14.3%(リンパ腫41例など)、肝障害2.7%(劇症肝炎5例など)、その他3.1%である。このことから高用量MTX治療においては血液障害・感染症を中心に、より一層の注意が必要である。

### References

- 1) 一般社団法人日本リウマチ学会HP (<http://www.ryumachi-jp.com/info/news120806.html>)
- 2) Salliot C et al : Ann Rheum Dis 68 : 1100-1104, 2009
- 3) 得平道英ほか : 血液内科 65 : 425-434, 2012

図1 器官別重篤な副作用

※ 副作用は「発現年」で集計。2013年以降も2012年発現の副作用情報を収集することがあるため、今後の集計で増加する可能性がある。  
(リウマトレックス<sup>®</sup> 適正使用情報 vol.19改訂版より引用)

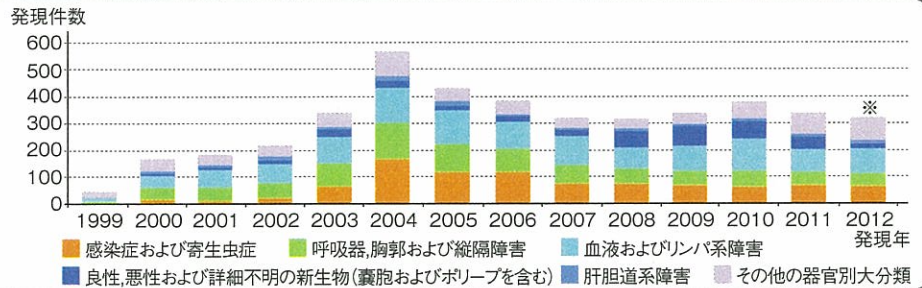
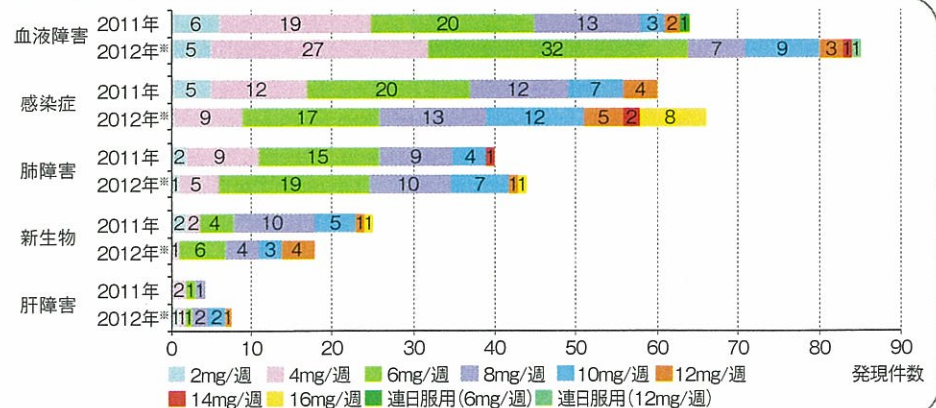


図2 高用量投与の影響に関する検討

10mg/週以上の高用量で血液障害・感染症の増加がみられた。

※ 副作用は「発現年」で集計。2013年以降も2012年発現の副作用情報を収集することがあるため、今後の集計で増加する可能性がある。  
(リウマトレックス<sup>®</sup> 適正使用情報 vol.19改訂版より引用)



表紙写真/ゲイツンリザ・ラディアンズ©南アフリカのケープ南西部を中心に分布するアヤメ科の球根植物。茎球は固い木質の外皮に覆われている。開花期は2月下旬から4月上旬。(写真提供=富山 稔/ネイチャー・プロダクション)