

関節リウマチにおけるDMARD併用療法の可能性

松野リウマチ整形外科

東京医大医学総合研究所 松野博明

近年、関節リウマチ（RA）の治療に関しては新たな治療薬の開発や世界各国における診断基準・治療体系の見直しなどにより寛解をゴールとした治療、すなわち機能的・構造的な側面から見た長期予後の改善が現実的なものとして治療が実施されるようになってきた。こうした一連の動きの中で2000年代より相次いで登場してきたTNF阻害剤をはじめとする生物学的製剤の貢献が大きいことは疑いのない事実である。しかし、この画期的とも思われた生物学的製剤も高額な治療費や重篤な副作用のリスクおよび治療反応性がない患者が少なからず存在するなど多くの課題を残している。このことから、治療のオプションを求めて新薬の開発やオーダーメイド治療を含めた治療の適正化が求められているのも事実である。本稿では生物学的製剤による治療のオプションとしての経口のDMARDの3剤併用治療の可能性について紹介するとともに、本邦独自のDMARDの3剤併用治療の可能性について解説する。

最新のガイドライン、ガイダンスの中での3剤併用療法の位置づけ

American College of Rheumatology（米国リウマチ学会）のRAにおけるDMARDおよびBiologics使用に関するrecommendation（2008年、2012年改定）：RAの発症から6か月以上の罹病歴を有するestablish RAでは予後不良因子を持つ高活動性のRA患者を含め生物学的製剤による治療を開始する前に経口DMARDの併用治療を実施することを推奨。

National Institute for Health and Clinical Excellence（NICE；英国立健康と臨床研究所）の成人RAの治療に関するガイダンス（2009年）：RAの診断後ただちにDMARD併用治療を開始し、高用量まで併用治療を実施したのちに高活動性が維持される患者のみに生物学的製剤を処方するよう指導。

RAの治療に関するEULARの推奨2013年改定：MTXで治療可能な患者のFirst-lineとして3剤併用治療を含むDMARD併用治療が選択肢として推奨に追加。

サラゾスルファピリジン（SASP）、メトトレキサート（MTX）およびヒドロキシクロロキン（HCQ）の3剤併用に関するエビデンス

TEAR trial（W.Moreland et al. Arthritis Rheum 2013）：全米で実施されTNF阻害生物学的製剤としてエタネルセプトを使用。3剤併用療法は、2年間の疾患活動性、mHAQスコアには差がなかったものの、シャープスコアによる骨破壊の進行は生物学的製剤による治療が優れていた。しかし、この差も進行が極端に進んだ数例による影響が大きいとし、生物学的製剤による治療の優位性を明確にはできていないとしている（図1）。

SWEFOT study（RF. van Vollen hoven et.al. Lancet 2012）：スウェーデンで実施されTNF阻害生物学的製剤としてインフリキシマブを使用。疾患活動性に対する効果は1年目には両治療群間に有意差が見られたが2年目に差はなくなった。2年間のシャープスコアによる骨破壊の進行に関する有意差は Δ TSS=1.2に過ぎなかった。この骨破壊に対する効果は、経済的負担に見合うだけの明確な優位性はないと結論（図1）。

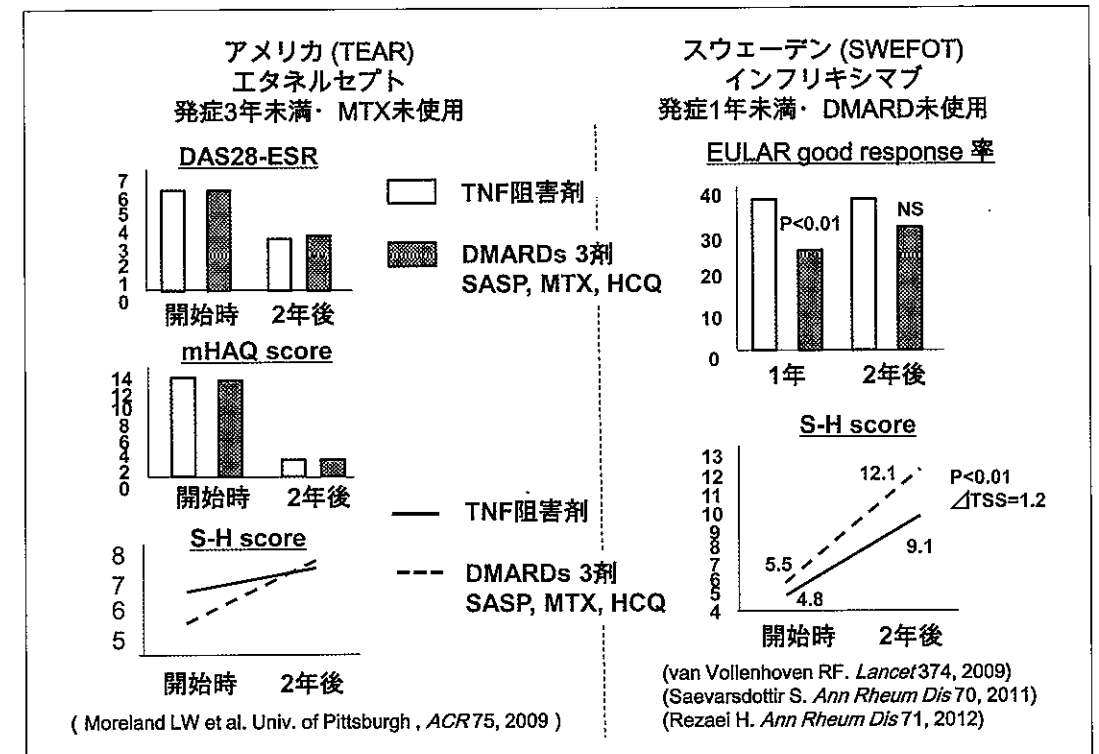


図1

RACAT trial（JR. O'Dell et. Al. NEJM2013）TEAR trialグループにより実施されたより日常的診療に近いプロトコールによる臨床研究。生物学的製剤による治療に先立って

DMARDの3剤併用治療を半年間行った場合、長期予後を含めた治療面での不利益は存在せず、むしろ医療経済面では高い有益性があることを示した。

SWEFOT trial追加解析 (JK. Eriksson et. Al. JAMA2013) DMARD3剤併用治療による効用は臨床評価に関する数字上だけのものではなく、就業上の欠勤日数の変化などにみられる社会活動的な側面から見ても生物学的製剤のオプションとして有用であることを報告。

本邦におけるDMARD3剤併用治療の可能性

本邦においてはHCQが眼毒性のために関節リウマチへの適応が承認されておらず、上記で紹介された3剤併用治療は現実的には使用できない治療オプションである。そこで、日本実地医学会のメンバーが中心となり、本邦で最も使用頻度の高いDMARDの一つであり、MTXとの相乗的な併用効果のエビデンスもあるブシラミン (BUC) をHCQと置き換えた日本独自のDMARDの3剤併用治療の可能性について臨床研究により検証を行った (JaSTAR study)。これまで中間報告データ (試験期間1年のうちの6か月目) として回収した対象データの集計の結果、治療開始前の平均DAS28および治療開始6か月後の平均DAS28値については両群間に有意差はなく、寛解率についても両群間の有意差はなかった (図2)。しかも、使用されていたDMARDsの量は中央値でBuc.が100mg・日 (78.5%)、SASPが500mg・日 (62.0%)、MTXが7mg・週 (18%) であり各薬剤とも承認用量の極量を下回っていたことから、副作用も出現しにくいと考えられた。以上のように中間成績

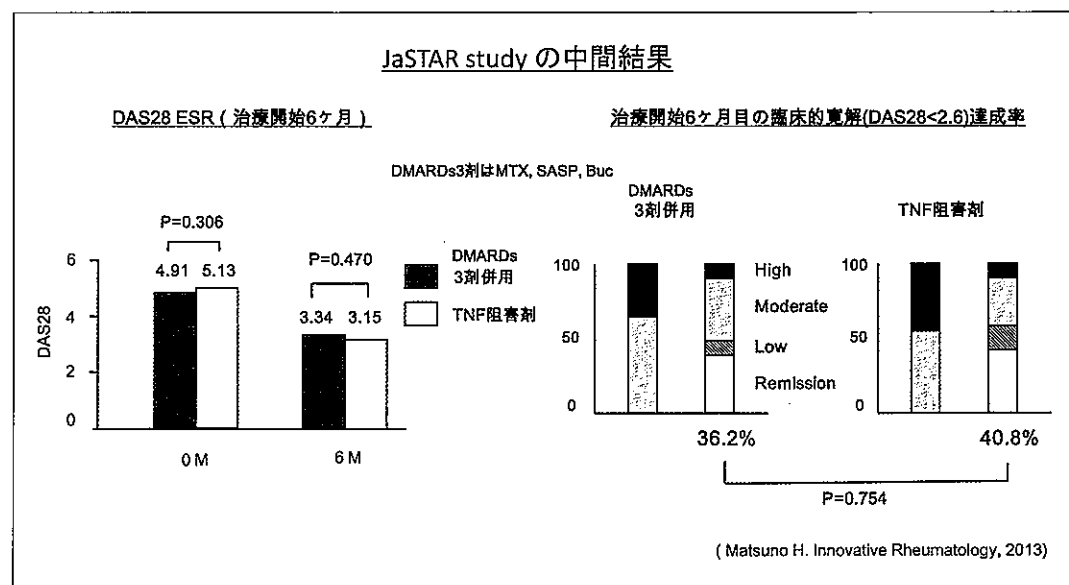


図2

では、日本独自の3剤併用治療に関しても生物学的製剤のオプションとしての可能性を感じさせる結果を得ている。

