

特別企画

第58回日本リウマチ学会総会・学術集会ランチョンセミナー

# DMARDを駆使したT2T治療戦略の実際

関節リウマチ(RA)治療は、メトトレキサート(MTX)や生物学的製剤の登場により飛躍的に進歩し、目標達成に向けた治療(Treat to Target; T2T)の考え方にに基づき行われるようになった。一方、生物学的製剤は高額な患者負担などから必ずしも全ての患者に導入可能となるわけではない。そうした現状を踏まえた上で、抗リウマチ薬(DMARD)をいかに活用しT2Tを実践すべきか。2014年4月に開催された第58回日本リウマチ学会総会・学術集会において、DMARDを駆使したT2T治療戦略に関するランチョンセミナーが開催された。座長は松原メイフラワー病院院長の松原司氏が務めた。

## DMARD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



岡田氏は、米国リウマチ学会(ACR)ならびに欧州リウマチ学会(EULAR)のRA治療推奨を踏まえ、DMARDを駆使したRA治療戦略について解説した。

### MTXを中心としたDMARD治療を基本に、寛解導入時にはステロイドも活用

ACRやEULARの治療推奨の考え方は日本でも広く取り入れられており、MTXを中心としたDMARDを治療早期に開始し、寛解もしくは低疾患活動性を目指すことが基本となる。ACRでは疾患活動性、予後不良因子別に治療法を推奨。予後不良例にはDMARD併用(2剤、3剤)を、高疾患活動性例にはTNF阻害薬も選択肢に挙げている。一方、EULARでは、DMARD併用療法に抵抗性が予後不良因子を持つ難治例では生物学的製剤導入を考慮している。岡田氏は、予後不良の解釈について高疾患活動性、抗CCP抗体高値陽性、早期関節破壊のうち2つ以上ある場合に生物学的製剤の導入を考慮すべきとの見解を示すとともに、治療法の調整時期については、患者が効果を感じていれば3カ月時点で治療薬を変更する必要はなく、追加併用や増量で調整し、6カ月での目標達成を目指すべきだと述べた。

また、EULARでは初期治療に低用量ステロイド薬の併用を推奨している。同氏も寛解導入のリリーパーとして同薬は重要とし、隔日投与を行うことで、副作用を回避しながら効果が得られ、6カ月以内に中止が可能だという。

### DMARDを駆使した個別化医療を実践し、早期の寛解導入と維持を図る

早期RA患者を対象にDMARD単剤または併用療法や生物学的製剤併用療法を比較したBeSt試験によると、早期から強力な治療が必要な患者の存在が示唆される一方で、どの治療群においても関節破壊が進行しない例が存在することが明らかになった。また、DMARD 3剤併用療法の有効性を示す報告は多く、実際に英国ではDMARD 3剤併用療法の実施率が上昇している。

岡田氏はそうした知見を踏まえ、自院でのT2Tに基づくDMARDの使い方を紹介した(図)。サラゾスルファピリジン(SASP)とブシラミン(BUC)は、いずれもMTXとの併用のエビデンスが報告されており、作用機序が異なるため、MTX併用薬として適している。同氏は、可能であればMTXを避けたい患者にはSASPを500mg/日から開始し、2週間後に1,000mg/日に増量すると同時にBUCを追加。3カ月後に効果不十分な場合にMTXを追加している。SASPは薬剤アレルギーに注意すべきであるが、この低用量からの漸増法で軽減できている。BUCは蛋白尿に留意する必要があるが、尿検査を毎月実施し早期に対応すれば、通常は可逆的だという。

同氏は患者の希望や背景を考慮した上で、効果と安全性を見ながら治療のステップアップを行って早期の寛解導入を図り、寛解達成後は最低限の薬物療法により確実な寛解維持を図る治療戦略が重要だとまとめた。

### 図 DMARDの選択例

- MTXを可能であれば避けたい症例(若年女性、高齢者など)  
SASP+BUC → MTX(TAC)追加 → 生物学的製剤
  - 疾患活動性が高く、MTXを特に避ける理由のない症例  
MTX(TAC) → SASP+BUC追加 → 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  
MTX(TAC) → 生物学的製剤 → 3カ月ごとの評価でステップアップ
- SASP: サラゾスルファピリジン    BUC: ブシラミン  
MTX: メトトレキサート            TAC: タクロリムス

(岡田正人氏提供)

## 発症早期関節リウマチに対する生物学的製剤と経口DMARD併用療法の比較—多施設共同研究JaSTAR Studyによる解析—

松野リウマチ整形外科 松野 博明 氏



松野氏は、DMARD 3剤併用療法について海外の知見を紹介するとともに、JaSTAR Studyの解析から、日本におけるDMARD 3剤併用療法の位置付けについて提言した。

### DMARD 3剤併用療法に関する海外での知見を紹介

生物学的製剤治療は有効性が高く、関節破壊抑制効果などの報告がある一方で、患者の自己負担額は従来のDMARD治療の20倍以上になることもある。松野氏は「平成9年以降、日本の平均所得額は年々減少傾向にある。高額な薬価がRA患者の家計を圧迫しており、実临床上、看過しがたい現状だ」と述べた。同氏は、患者が希望するRA治療の自己負担額は月1万円程度が最も多く、月4万円以上の自己負担が可能な期間は1年未満と回答しているという。

さらに同氏は、人種的に似ているノルウェーとフィンランドのRA専門クリニックデータベースから両国のRA治療の費用効果を比較検討した成績を示した。それによると、生物学的製剤使用率とステロイド薬使用率が高く、患者1人当たりの年間医療費が約70万円のノルウェーに比べ、MTX使用率とSASP使用率、DMARD 3剤併用率が高く、同医療費が約40万円のフィンランドの方が平均DAS28値や寛解率、mHAQの値が良好であったという。

同氏は、DMARD 3剤併用療法と

生物学的製剤を比較したRACAT試験やSwefot試験とそのサブ解析など海外での臨床成績を紹介し(図)、治療目標に到達する上で全てのRA患者に生物学的製剤は必ずしも不可欠ではなく、DMARD 3剤併用療法で到達可能な患者も多いと述べた。費用効果を加味した観点から、EULAR、ACR、英国国立臨床技術評価機構(NICE)のいずれも治療推奨において、まずはMTXを中心としたDMARD、さらには併用療法を行い、これに抵抗性の難治例に限り生物学的製剤を導入するとしている。

### 生物学的製剤導入前にDMARD 3剤併用療法を行うべき

こうした海外での知見を踏まえ、松野氏は、日本では未承認薬であるヒドロキシクロロキン(HCQ)をBUCに代え、日本で可能なDMARD 3剤併用療法の有効性を検証する「JaSTAR Study」を実施している。全国26施設が参加、診断後3年未満、DMARD治療によりコントロール不良、生物学的製剤治療経験なしのRA患者を対象に、MTX+SASP+BUC群とMTX+TNF阻害薬群に割り付けたオープンラベル前向き比較試験だ。同氏によると、12カ月後のDAS28-ESR、CDAIと

両指標による臨床的寛解達成率、mTSSの変化量、治療継続率において、両群に差がないことが示されている。以上から、松野氏は「MTX+SASP+BUCのDMARD 3剤併用療法には、MTX+TNF阻害薬と同等の効果が認められる。生物学的製剤を導入する前に行うべきだ」と提言した。

### 図 DMARD 3剤併用療法(MTX+SASP+HCQ)に関する海外での臨床成績

- エタネルセプト+MTX vs DMARD 3剤併用療法(RACAT試験)  
対象 MTX(15~25mg/週) 12週以上の治療歴のあるRA患者  
→ 48週後の臨床症状の改善度・X線破壊の抑制程度に有意差なし (O'Dell JR, et al. N Engl J Med 2013; 369: 307-318)
- インフリキシマブ+MTX vs DMARD 3剤併用療法(Swefot試験)  
対象 MTX不応の発症1年未満のRA患者  
→ 臨床的には1年時点までの有意差は2年で消失  
→ mTSSは2年後も有意差あり(ΔTSS=1.5) (van Vollenhoven RF, et al. Lancet 2012; 379: 1712-1720)  
→ 労働損失は21週まで同等 (Eriksson JK, et al. JAMA Intern Med 2013; 173: 1407-1414)

(松野博明氏提供)

本ページは参天製薬株式会社の提供です