

早期関節リウマチにおいてDrug free寛解に
導くためのTNF阻害薬の最適な投与時期は
「J C Rガイドラインのフェーズ1に相当
する時期」である

医療法人 松井整形外科医院

松井 英司

第63回日本リウマチ学会総会・学術集会 (2019. 4. 16)

高率にDrug free寛解を達成する治療法 (松井法)

2008年11月、「未治療の早期RA症例に対して**TNF阻害薬とMTXの併用**を第一選択薬とする治療」を開始。

2018年までに48症例を治療してきた。

その結果、Drug free寛解が高率に達成できることが判明した。

今回、治療成績を報告する。

JCRガイドラインの phase 1 で MTXとTNF阻害薬の併用を第一選択薬 とする治療法の治療成績

対象症例：48例

2008年～2013年までの 22例：

抗リウマチ薬未使用のRA症例にTNF阻害薬の抗体製剤（IFX、ADA、GLM）とMTXを同時投与し、1年以上治療を継続して寛解になればDrug freeとする。

2014年～2018年までの 26例：

「罹病期間6か月以内、DAS28-CRP $\leq$ 4.5

、抗リウマチ薬未使用」の3条件を満たす早期関節リウマチ症例のみを対象とし、TNF阻害薬の抗体製剤（IFX、ADA、GLM）とMTX（6～8mg/w）を同時投与し、3ヶ月以内に深い寛解に導入し、深い寛解を9か月間維持した後、Drug freeとする。（松井法）

早期RAの診断法：2010年ACR/EULAR分類基準 (ACPA (-) ・ RF (-) の症例は独自の变法を適用)

【 RAの診断】 「2010アメリカ・ヨーロッパ/リウマチ分類基準」を使用した。

この基準では『大関節発症の症例』と『ACPAとRFの両者が陰性の症例』は全例 RAと診断できないので一部変更を加えた。

『抗CCP抗体 (-) ・ リウマトイド因子 (-) 』の症例に限定した変更項目

(1) 腫脹関節数

0	0
1～2 大関節	1
3以上 大関節	2
1～3 小関節	2
4～10 小関節	3
10以上 大・小問わず	5

(5) DAS28-ESR 値

0～2.8	0
2.9～4.2	2
4.3以上	3

早期RA48症例の内容

開始時年齢 : 平均 61 $\pm$ 12.9歳 (28~85歳)

性別 : 男性10例、女性38例 (79.2%)

治療開始までの罹病期間 : 平均 6.0 $\pm$ 8.6ヶ月 (1~36ヶ月)

治療前のDAS28-ESR : 平均 4.38 $\pm$ 0.87 (2.39~6.21)

治療前のDAS28-CRP : 平均 3.40 $\pm$ 0.71 (2.19~5.18)

治療前の stage		grade (Larsen分類)	
(SteinbrockerのX線分類)		O	0 (0%)
I	22 (45.8%)	I	27 (56.3%)
II	11 (22.9%)	II	11 (22.9%)
III	13 (27.1%)	III	8 (16.7%)
IV	2 (4.2%)	IV	2 (4.2%)
Class分類 : 全例が Class 1 (100%)		V	0 (0%)

ACPA・RF陽性率 使用したBioとDMARDの種類

☆抗CCP抗体 : 陰性 28例、陽性 11例、強陽性 9例 (陽性率 42%)

リウマトイド因子 : 陰性 21例、陽性 17例、強陽性 10例 (陽性率 56%)

両者ともに陰性 : 17例 (35%)

☆Bioの種類 : IFX 単剤 9例 (18.8%)

ADA 単剤 24例 (50.0%)

GLM 単剤 3例 (6.3%)

TCZ 単剤 1例 (2.1%)

2剤以上 11例 (22.9%) (IFX, ADA, GLM, CER-PG, TCZ, ETN)

☆DMARDの種類 : MTX (6mg/W) 32例 (66.7%)

MTX (8mg/W) 6例 (12.5%)

MTX →TAC 10例 (20.8%)

治療成績

A群 ; Drug free寛解非達成例 : 3例 (6.3%)

B群 ; Drug free寛解達成例 : 45例 (93.8%)

C群 ; B群の45例中の再燃例 : 9例 (20.0%)

D群 ; C群の9例中2nd methodで再度Drug free達成例 : 6例 (67%)

E群 ; C群の9例中最最終的にDrug free寛解を非達成例 : 3例 (33%)

即ち、48症例において最終的に

I) Drug free達成例 : 42例 (87.5%)

II) Drug free非達成例 : 6例 (12.5%)

Drug free寛解非達成例（3例）と 達成後再燃した（9例）の検討

DF非達成例（3例）に共通する事象：

（1）「Bio投与開始後 **3ヶ月以内に深い寛解**に導入されていない」

DF非達成 3例のDAS28-CRP：平均 **2.43**±0.20 (2.15~2.60)

DF達成 45例のDAS28-CRP：平均 **1.33**±0.44 (0.97~2.90)

（2）**IFXの8週間毎**の投与法では全例が**深い寛解**に導入不能。

レミケードは8週間隔投与の4例は全例深い寛解に導入できなかった。

Drug free達成後の再燃例（9例） に特徴的な事象

- （１）「発症からBio導入までの罹病期間が7ヶ月以上」に再燃が多い。

再燃有り（9例）の罹病期間（月）：7.67±9.93（1～34）

再燃無し（36例）の罹病期間（月）：3.09±1.93（1～7）

罹病期間7ヶ月以上の9例中、再燃が4例（44.4%）

罹病期間6ヶ月以下の36例中、再燃が5例（11.9%）

- （２）「深い寛解の維持期間が8ヶ月以下」に再燃が多い。

再燃した9例中4例（44.4%）が7ヶ月以下。（3～7ヶ月）

- （３）Bio投与前の DAS28-CRP $\geq$ 4.3 である。

4.3以上の6例中1例（4.85）のみが再燃した。 DAS28-CRP $\leq$ 4.7まで許容。

48症例の治療成績(まとめ)

松井法で治療した早期RA48症例の内、45症例 **(93.7%)** が1年後にDrug free寛解を達成した。

Drug free寛解を達成した45症例の内、9症例**(20%)**が再燃した。DF寛解から再燃までの期間： 10.8 ± 7.4 (月)

9症例全てにBioとMTX(またはTAC)の同時投与が再開された。その結果、6症例**(67%)**が1年後に再びDrug free寛解に戻った。

即ち、最終的には48症例中、42症例 **(87.5%)** が**Drug free寛解**を達成した。

対象者を松井法に限定（36例）

DAS28-CRP $\leq$ 4.7、罹病期間6ヶ月以内、深い寛解を9ヶ月間維持
（JCRガイドラインの phase 1の時期に相当）

A群；Drug free寛解非達成例：2例（5.6%）

B群；Drug free寛解達成例：34例（94.4%）

C群；B群の45例中の再燃例：2例（5.6%）

D群；C群の9例中2nd methodで再度Drug free達成例：0例（0%）

E群；C群の9例中最終的にDrug free寛解を非達成例：2例（100%）

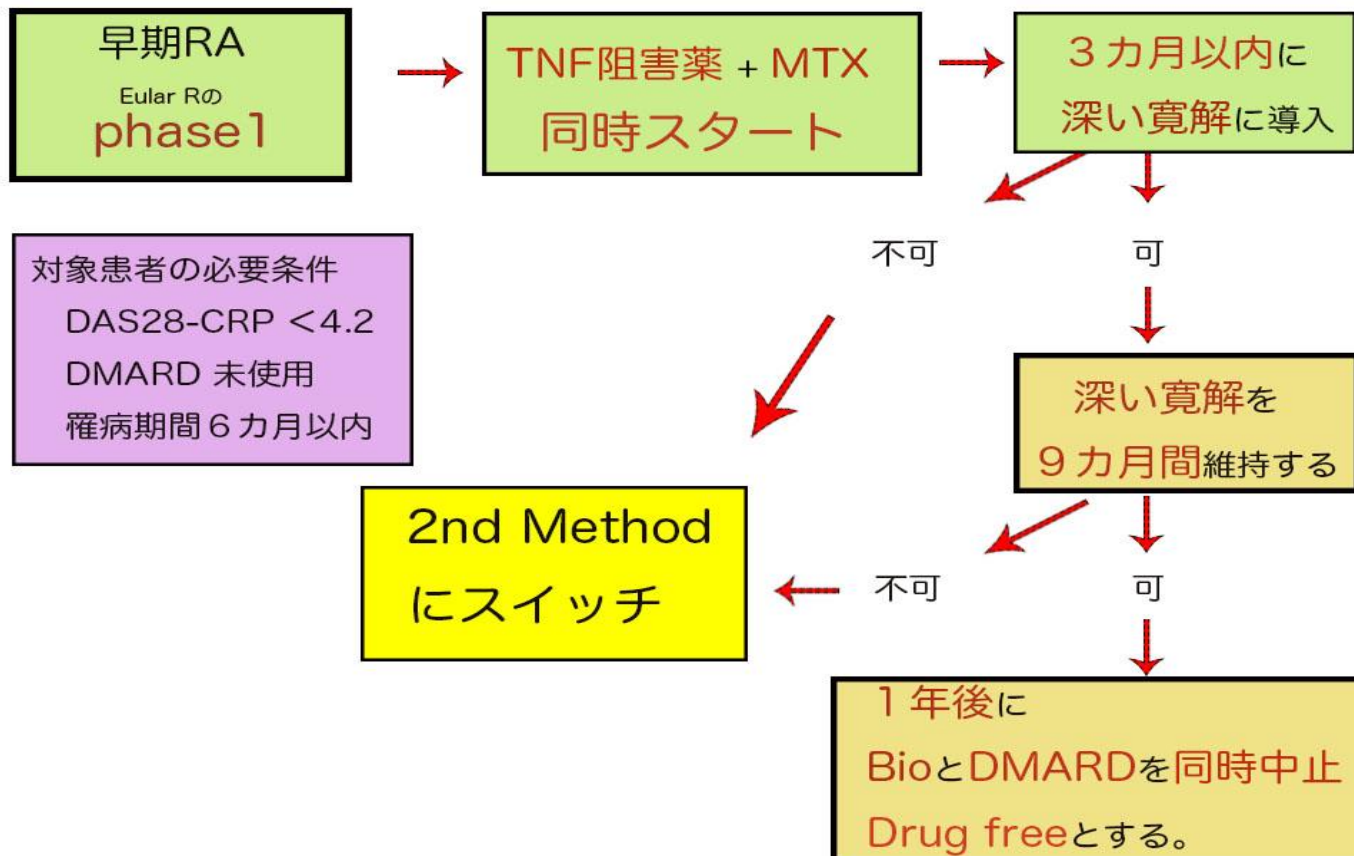
即ち、36症例において最終的に

I）Drug free達成例：34例（94.4%）

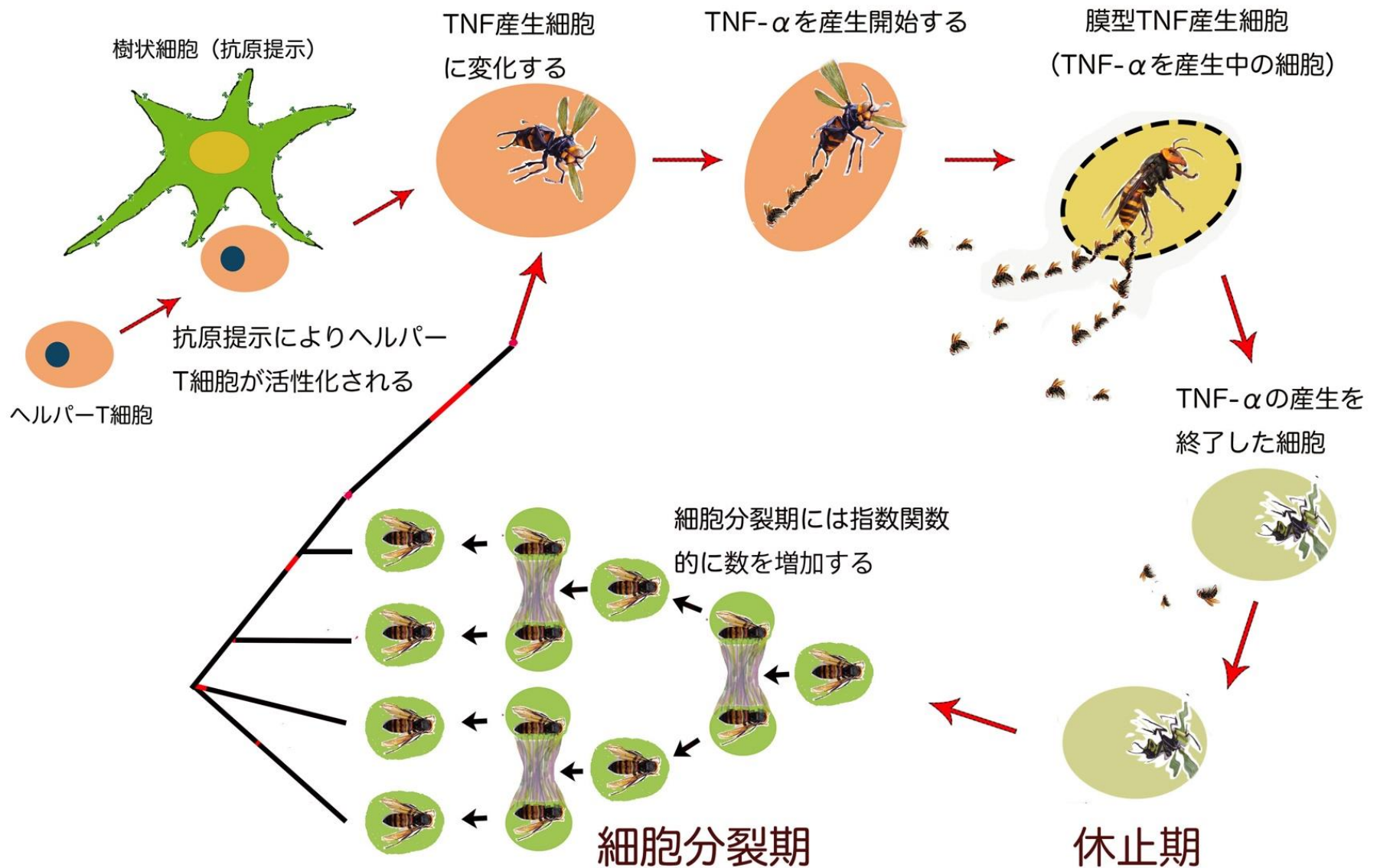
II）Drug free非達成例：2例（5.6%）

早期RA症例に対する治療法（松井法）

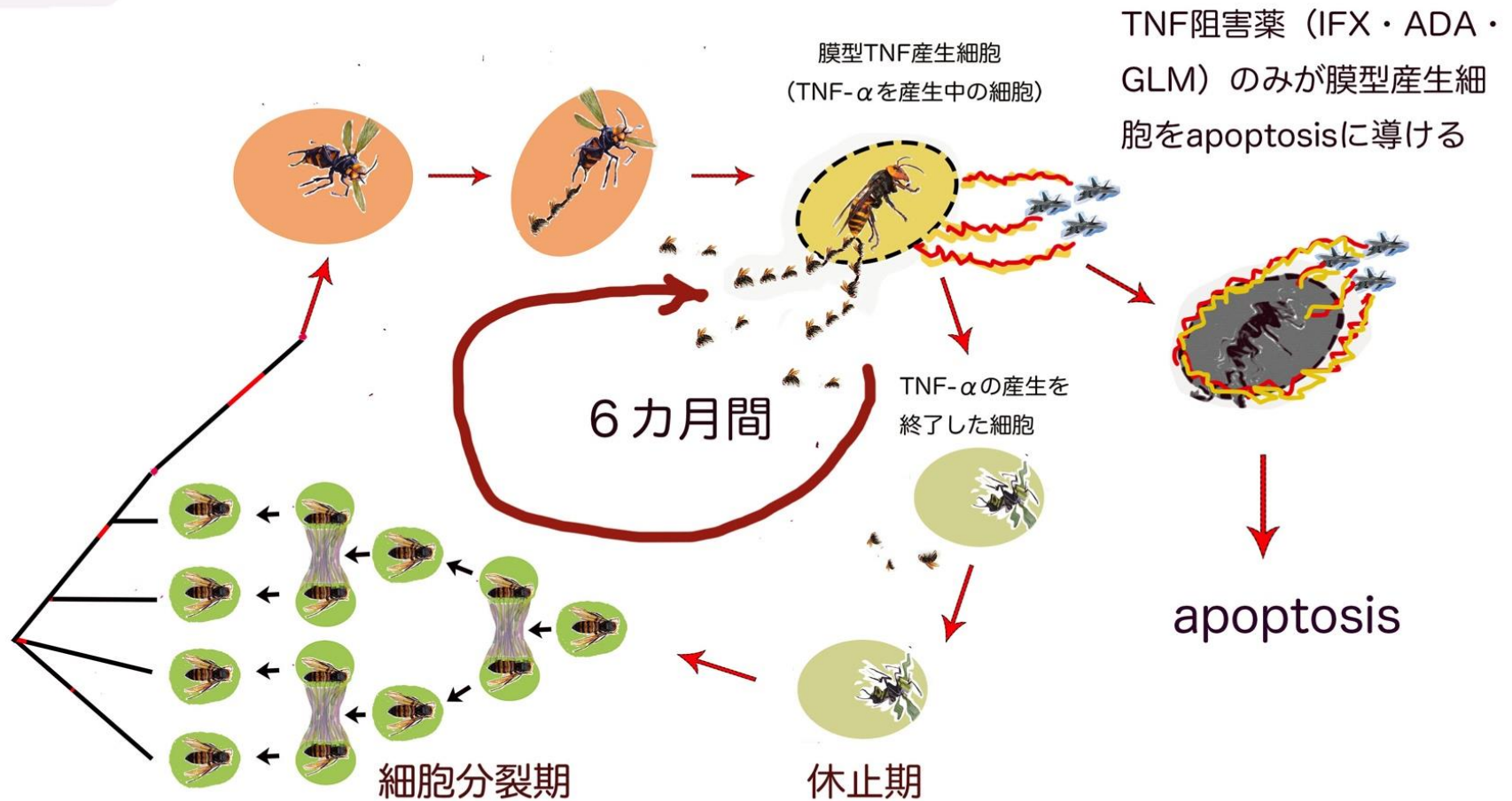
松井法のT2T : Drug free寛解



TNF産生細胞の動態

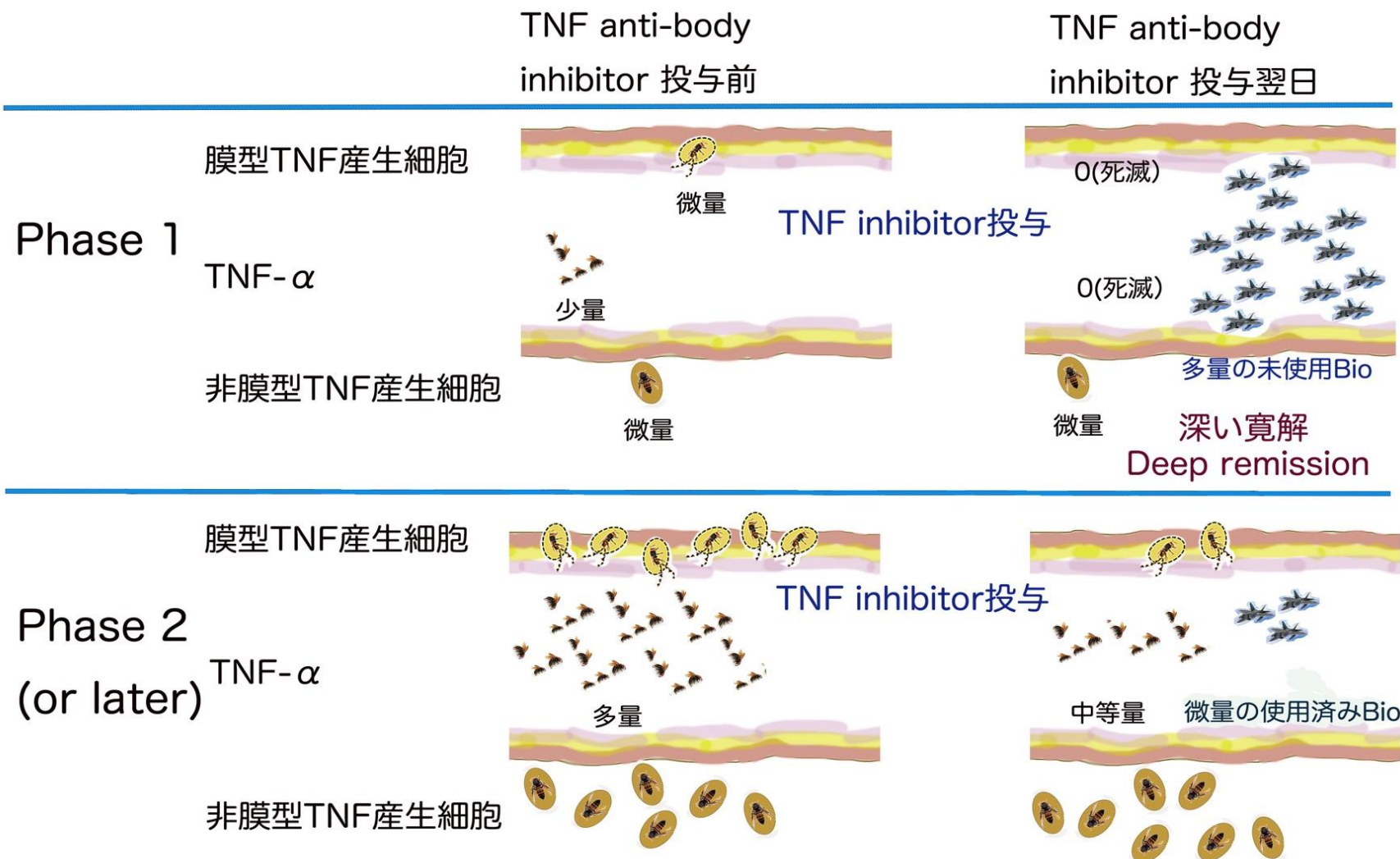


TNF阻害薬（IFX・ADA・GLM）による膜型TNF産生細胞の殺傷理論（九大 堀内孝彦 et al.）



休止期に入った細胞が細胞分裂期を経て再び膜型TNF産生細胞に変化するのに約6カ月かかる。

深い寛解 (Deep remission) の概念



Drug free寛解達成の原理

- ▶ 1) Drug free寛解は、膜型TNF産生細胞と非膜型TNF産生細胞の全てを殺傷すれば達成される。
- ▶ 2) Bioは膜型細胞のみを殺傷できる。非膜型細胞を殺傷するには、深い寛解を長期間維持して、非膜型細胞が膜型細胞に変化するのを待って殺傷する。
- ▶ 3) 「深い寛解」とは、「血液中にTNF- α が存在せず、多量の未使用バイオが補充され続けている状態で、非膜型細胞が膜型細胞に変化した途端に次々に殺傷されている状態」である。
- ▶ 松井法の原理は、深い寛解状態を創り出し、長期間かけて全てのTNF産生細胞を殺傷する方法である。