

松井法におけるドラッグフリー寛解の達成率と リウマトイド因子減少率の関係

(サイトカインストーム発症前の症例における研究)

医療法人 松井整形外科医院
松井 英司

第64回日本リウマチ学会学会総会・学術集会
(WEB開催)

利益相反なし

ドラッグフリー寛解を目標とする治療法（松井法）

松井法は**早期RA（サイトカインストーム未発症）**症例において**ドラッグフリー寛解**(以下DF寛解と略す)を目指す治療法です。

JCRガイドラインの治療目標は**臨床的寛解**の達成であり、目標設定が異なるため、**松井法**はJCRガイドラインを遵守しない治療法です。

これまでの研究で、**DF寛解達成可能な症例**の条件は、

- ▶ 1) RA発症からの罹病期間が6ヶ月以内であること
- ▶ 2) 疾患活動性を示すDAS28-CRP値が4.5を超えたことがないこと
- ▶ 3) 抗リウマチ薬の使用歴がないこと

この3項目を満たす症例に限定されます。

この1)～3)の条件を満たす症例群は**JCRガイドラインの phase 1**に該当する症例です。

演者の過去の研究では、**JCRガイドラインの phase 2 以降**の症例を松井法で治療した結果、DF寛解を達成できた症例は**10%未満**でした。

さらにDF寛解が達成されるためには

- ▶ 4) 松井法で治療開始後、3ヶ月以内に**深い寛解** ($\text{DAS28-CRP} \leq 1.98$) に導入されること
が必要条件です。

松井法では、phase 1の症例に「TNF阻害薬の抗体製剤（ADA, GLM, IFX）」と「MTX（6～8mg/w）」を同時投与開始し、12ヶ月間継続します。

早期RA症例に対してDF寛解を目指す治療法（松井法） の治療成績

はじめに全体の治療成績を供覧する。

- ▶ 2020年3月までに松井法で治療された早期RA症例：55例
- ▶ 治療開始時の平均年齢：60.7±14.1歳
- ▶ 性別：男 10例(18.2%)、女 45例(81.8%)
- ▶ 治療開始までの罹病期間の平均値：4.87±6.69 カ月
- ▶ 治療前のDAS28-CRPの平均値：3.43±0.71
- ▶ 松井法開始前のバイオ製剤の治療歴：全例無し。
- ▶ 深い寛解を9か月間維持してDF寛解達成症例：55例中52例(94.5%)
- ▶ DF寛解達成後に再発した症例：52例中10例（19.2%）
- ▶ 再発後、GLM50mg/2週の12か月投与によりDF寛解再達成症例：10例中4例（40%）

最終的に、DF寛解達成症例数：55例中46例（83.6%）

リウマトイド因子（RF）と松井法の治療成績の関連性を調査する研究

松井法による55症例の治療成績において、DF寛解非達成症例と再発症例にリウマトイド因子（以下RFと略す）が高値に留まった症例が多いことに気づき、RFの値とDF非達成率・再発率の関係を検討した。

[方法]

松井法で治療した55症例を次の3群に分類する。

- 1) 治療前にRFが陰性の群
- 2) 治療前にRFが陽性で、休薬前にRFが正常域内に減少した群
- 3) 治療前にRFが陽性で、休薬時にRFが高値に留まった群

この3群において、RFの値と「DF寛解非達成率」・「RAの再発率」の関係を検討する。

結果

松井法で治療した早期RAの55症例の ドラッグフリー寛解達成率とリウマトイド因子減少率の関係

- ▶ (1) 治療前にRFが陰性の群： **21症例**
 - ▶ DF寛解非達成例 1例 (5%)
 - ▶ 再発例 20症例中1例 (5%)
- ▶ (2) 治療前にRFが陽性・休薬前にRFが正常域に減少した群： **17症例**
 - ▶ DF寛解非達成例 1例 (6%)
 - ▶ 再発例 16症例中2例 (13%)
- ▶ (3) 治療前にRFが陽性・休薬前にRFが高値に留まった群： **17症例**
 - ▶ DF寛解非達成例 2例 (12%)
 - ▶ 再発例 15症例中7例 (47%)

結論

松井法においては

1群の結果から

治療前にRF陰性症例であれば、**90%**（21例中19例）がD F寛解を達成できて再発しない。

1群と2群を合計すると

休薬前にRFが陰性化すれば、**84%**（38例中32例）がD F寛解を達成して再発しない。

3群の結果から

休薬時にRFが陰性化しなければ、**53%**（17例中9例）がD F寛解を非達成かまたは再発する。

これらの結論から

「RFが陰性化することがD F寛解の達成に強い関連性がある」ことが判明した。

治療前のRF値が高値の2群・3群のRF値の推移

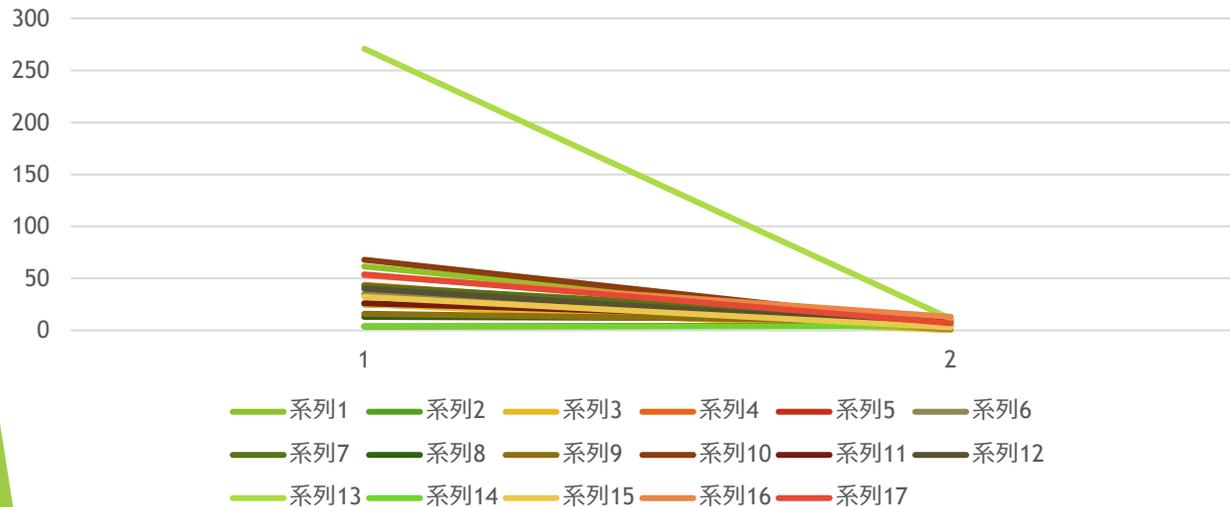
2群では休薬時のRF値は全例が15以下の正常域内に減少している。

3群では休薬時のRF値が22.3~485.2の範囲内であり、全例高値に留まっている。

3群では治療前RF値が格段に高く、100以上の症例が多い。一方、2群では80以下の症例が多い。

即ち、治療前のRF値が100以上であると最終的に正常域内に減少しにくい。

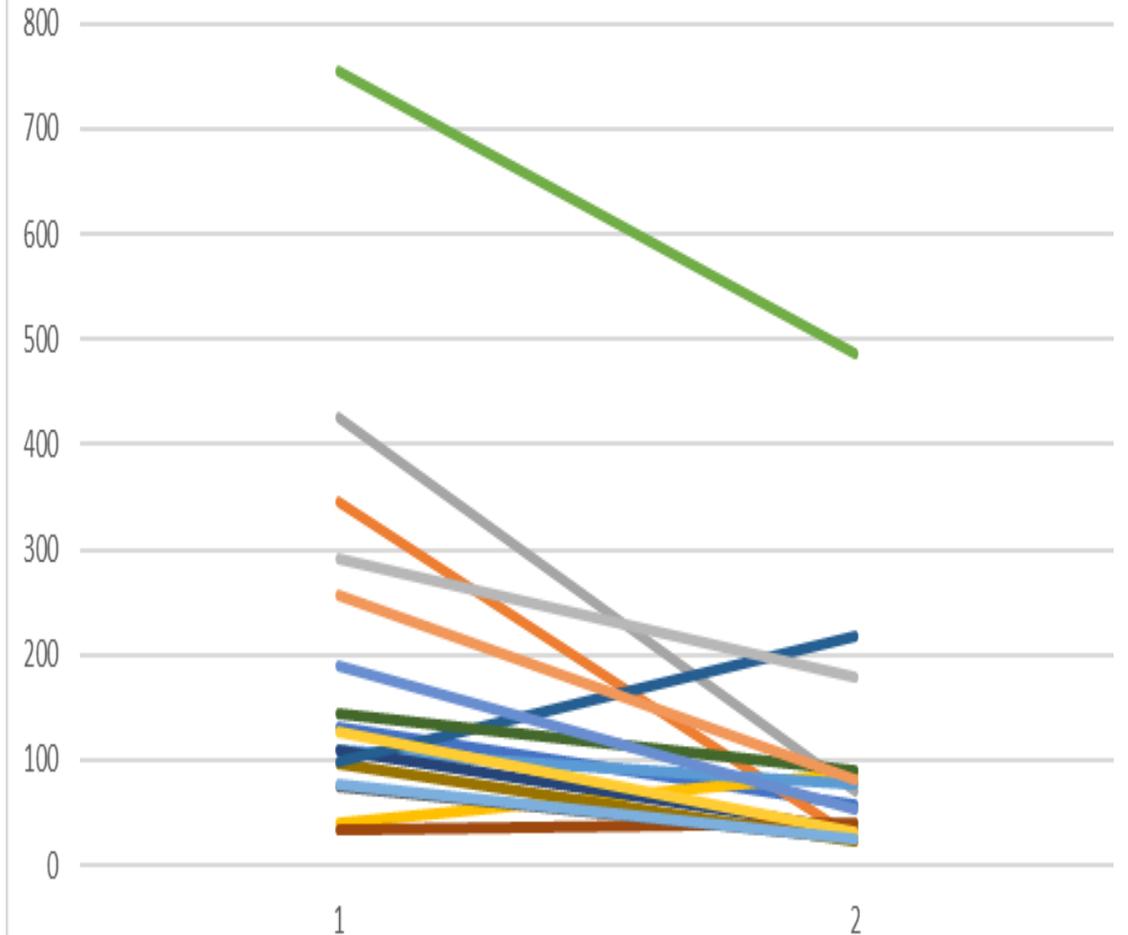
2群のRF値の推移



1) 治療前のRF値

2) 休薬時のRF値

3群のRF値の推移



系列1 系列2 系列3 系列4 系列5 系列6
系列7 系列8 系列9 系列10 系列11 系列12
系列13 系列14 系列15 系列16 系列17

DF寛解達成後に再発した症例の検討

初診時にRFが陽性の症例（2群と3群）は34例である。この内、3例がDF非達成であった。

DF寛解達成した31症例において、再発した症例(9例)と再発なく治癒した症例(22例)を比較した。

	再発症例(9例)	再発なしの治癒症例(22例)
平均年齢：	51.2±12.1歳	63.6±15.0歳
性別：	男1例(11%)、女8例(89%)	男5例(23%)、女17例(77%)
罹病期間：	4.3±3.3ヶ月	4.0±4.1ヶ月
初診時DAS28-CRP：	3.75±0.69	3.33±0.74
治療開始後3ヶ月のDAS28-CRP：	1.62±0.67	1.24±0.36
DF直前のDAS28-CRP：	1.49±0.49	1.18±0.31
初診時RF：	218.6±232.0	90.2±85.9
DF直前のRF：	94.4±141.1	36.1±56.7

再発症例では治療前のRF値が平均218.6と高値であり、110以上の症例が多かった。一方、治癒症例のRF値は平均90.2であったことから、「治療前のRF値が110以上であれば再発しやすい」と結論づけられた。RF値はTNF阻害薬の継続投与により減少するが、「休薬時にRF値が57以上の症例に再発が多かった。」

松井法の原理

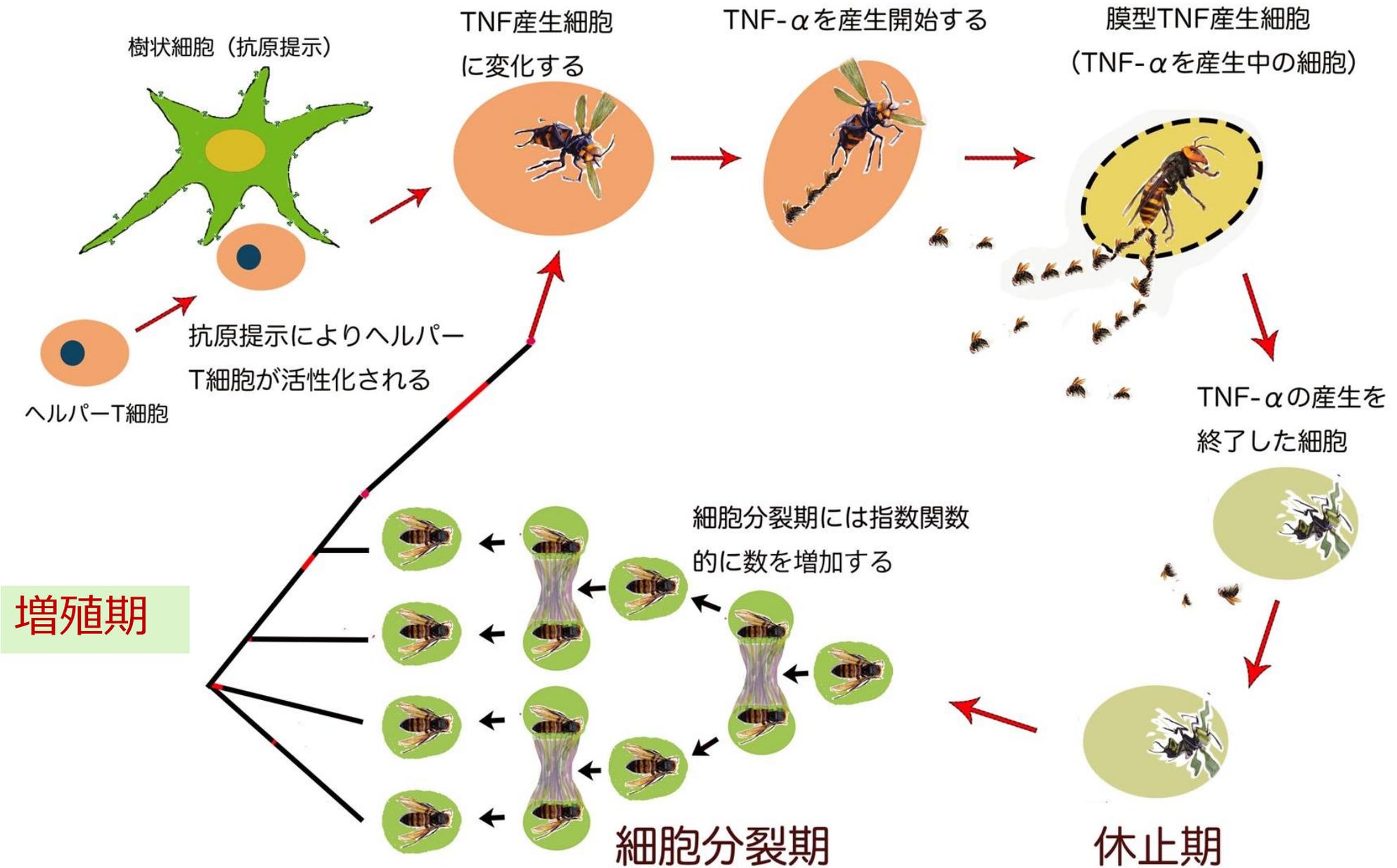
DF寛解達成するためには、**全てのTNF産生細胞を殺傷する**必要がある。

TNF阻害薬の抗体製剤（ADA, GLM, IFX）は、TNF産生細胞のうち **TNF- α を産生中の膜型細胞**のみをアポトーシスに誘導することができる。
[堀内孝彦先生（九大）の報告]

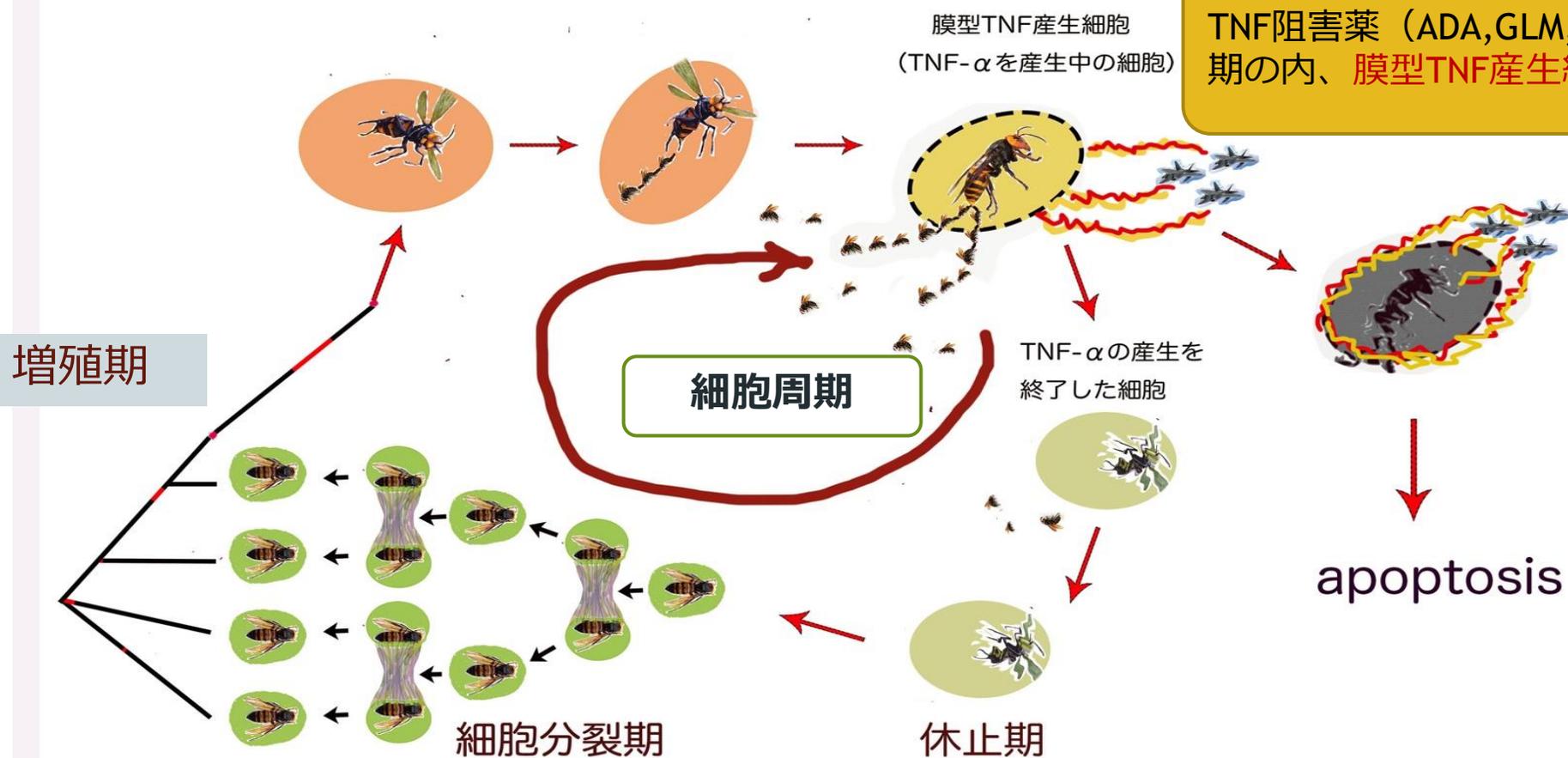
即ち、休止期・細胞分裂期・増殖期の産生細胞は殺傷できない。

そこでTNF産生細胞が膜型細胞に変化する時期を待って、**全ての膜型細胞を次々に殺傷する方法を考案した。**

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.）



全てのTNF産生細胞を殺傷するためには、TNF阻害薬を血液中に大量に貯留させてBoolean寛解状態を維持して、TNF産生細胞が次々と膜型細胞に変化した時点で一斉に襲撃する態勢を維持する必要がある。

全ての膜型産生細胞を殺傷する方法

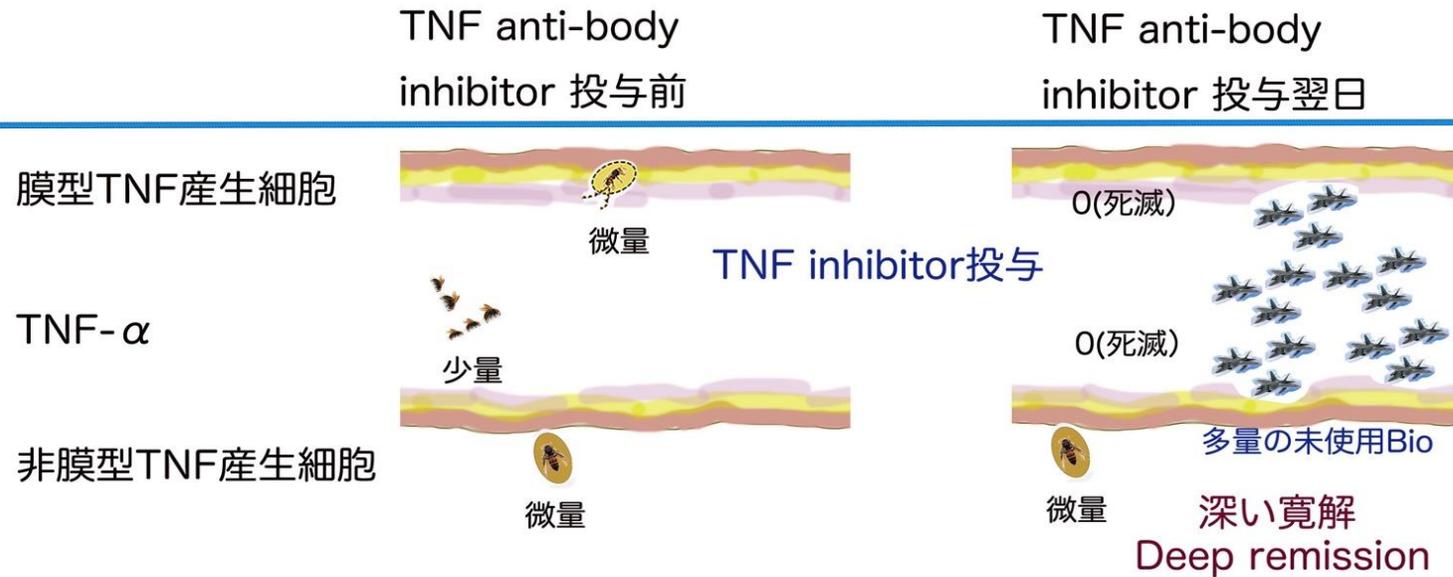
- 1) まず、**TNF阻害薬 (Bio)** を投与して患者体内の**膜型TNF産生細胞**を全て殺傷し、**TNF- α** を全て中和して両者を0個にする。
- 2) さらにBioを追加投与して、血管内に多量の**未使用Bio**のみが貯留された状態を創り出す。
- 3) 定期的に**Bio**を投与してこの状態を長期間維持する。
- 4) 産生細胞が、休止期・細胞分裂期・増殖期を経て、再び**膜型細胞**に変化した時に、体内に蓄積された未使用のBioが一斉に膜型細胞に襲い掛かって殺傷する。
- 5) 全てのTNF産生細胞が死滅するまでBioの補充投与を継続し、完了すれば全ての投薬を中止して**ドラッグフリー**とする。

松井法の原理の解説

- 1) Bio製剤の投与により「**膜型産生細胞**と**TNF- α** を0個」にできるのは、体内にあるTNF産生細胞の数が微量である早期RA症例に限られる。これは**サイトカインストーム未発症**の症例である。「**膜型産生細胞**と**TNF- α** が0個」になると**Boolean寛解**に導入される。
- 2) **ドラッグフリー寛解**を達成するためにはBio製剤投与開始後、**3ヶ月以内にBoolean寛解**に導入されることが必要条件である。
- 3) **Boolean寛解**に導入された状態でさらにBio製剤を投与することで、血管内に多量の**未使用Bio**のみが貯留された状態を創り出す。
- 4) **Boolean寛解**で、血管内に多量の**未使用Bio**のみが貯留された状態にある状況で、膜型細胞が出現すると多量の**未使用Bio**が膜型産生細胞に襲い掛かって直ちに殺傷してしまう。(堀内孝彦 理論)
- 5) 全てのTNF産生細胞が細胞周期の中で**膜型細胞**に変化するのを待ち続ける必要があるため、**Boolean寛解**を**9ヶ月間以上維持**する必要がある。

深い寛解 (Deep remission) の概念

Phase 1
(サイトカインストーム未発症)



サイトカインストーム未発症の早期RA症例にTNF阻害薬を投与すると、簡単にBoolean寛解を導入することができる。

Boolean寛解の状態とは、体内にTNF- α が0個、膜型TNF産生細胞が0個の状態、血管内には未使用のTNF inhibitorが大量に補充され続けている状態です。(微量の非膜型TNF産生細胞は残存している。)

まとめ

- ▶ 松井法の最終的な**DF寛解達成症例数**は **83.6%**（55例中46例）である。
- ▶ 治療前にRF陰性症例であれば、**90%**（21例中19例）がD F 寛解を達成できて再発しない。
- ▶ 休薬前にRFが陰性化すれば、**84%**（38例中32例）がD F 寛解を達成して再発しない。
- ▶ 休薬時にRFが陰性化しなければ、**53%**（17例中9例）がD F 寛解を非達成かまたは再発する。
- ▶ 治療前のRF値が **100以上**であると最終的に正常域内に減少しにくい。
- ▶ 治療前のRF値が **80以下**であると最終的に正常域内に減少する。
- ▶ 治療前のRF値が **110以上**であればDF寛解達成後に再発しやすい。
- ▶ 休薬時のRF値が **57以上**であればDF寛解達成後に再発しやすい。
- ▶ 松井法の対象症例は**サイトカインストーム未発症**の早期RA症例に限定される。