Drug free寛解の達成においてTNF阻害薬投与の最適な時期を探求する研究

医療法人　松井整形外科医院
松井　英司

第４回ベーシックリサーチカンファレンス
東京都千代田区　2017.10.13

緒言

Bio free寛解を達成する理論で提唱されているのは田中良哉教授（産業医大）の「Sustained deep remission(SDR)法」のみである。

SDR法では「深い寛解が6ヶ月間維持できれば55%の患者で1年間以上のBioの休薬が可能」としている。

「深い寛解」に導入するためには血液中のTNF-αが全て中和されている状態を維持する必要がある。そのためにはTNF産生細胞を全てアポトーシスに導いてTNF-αが産生されない状況を維持する必要がある。

「TNF阻害薬（IFX、ADA、GLM）がTNF産生細胞をapoptosisに導ける」という報告は、堀内孝彦先生（九州大学）の「膜型TNF理論」のみである。しかし堀内理論でapoptosisに導けるのは膜型TNF産生細胞のみであり、残りの非膜型TNF産生細胞は導けない。

そこで「非膜型細胞」が「膜型細胞」に変化する時期を待ってBioを作用させることを発案した。

これを可能にするBioの投与方法を理論的に導き出すことが本研究の目的である。

Sustained deep remission法から導かれるBioの投与時期

竹内勤教授（慶応大）と田中栄教授（東大）のご講演によれば

バイオ投与後のDAS28-CRPの減少幅は平均2.2ポイントである

田中良哉教授のSDR法によれば、

深い寛解の上限値がIFX 2.26、ADA 2.16であるため、これらに2.2を加算して

深い寛解に導入するにはバイオ投与前のDAS28-CRPが

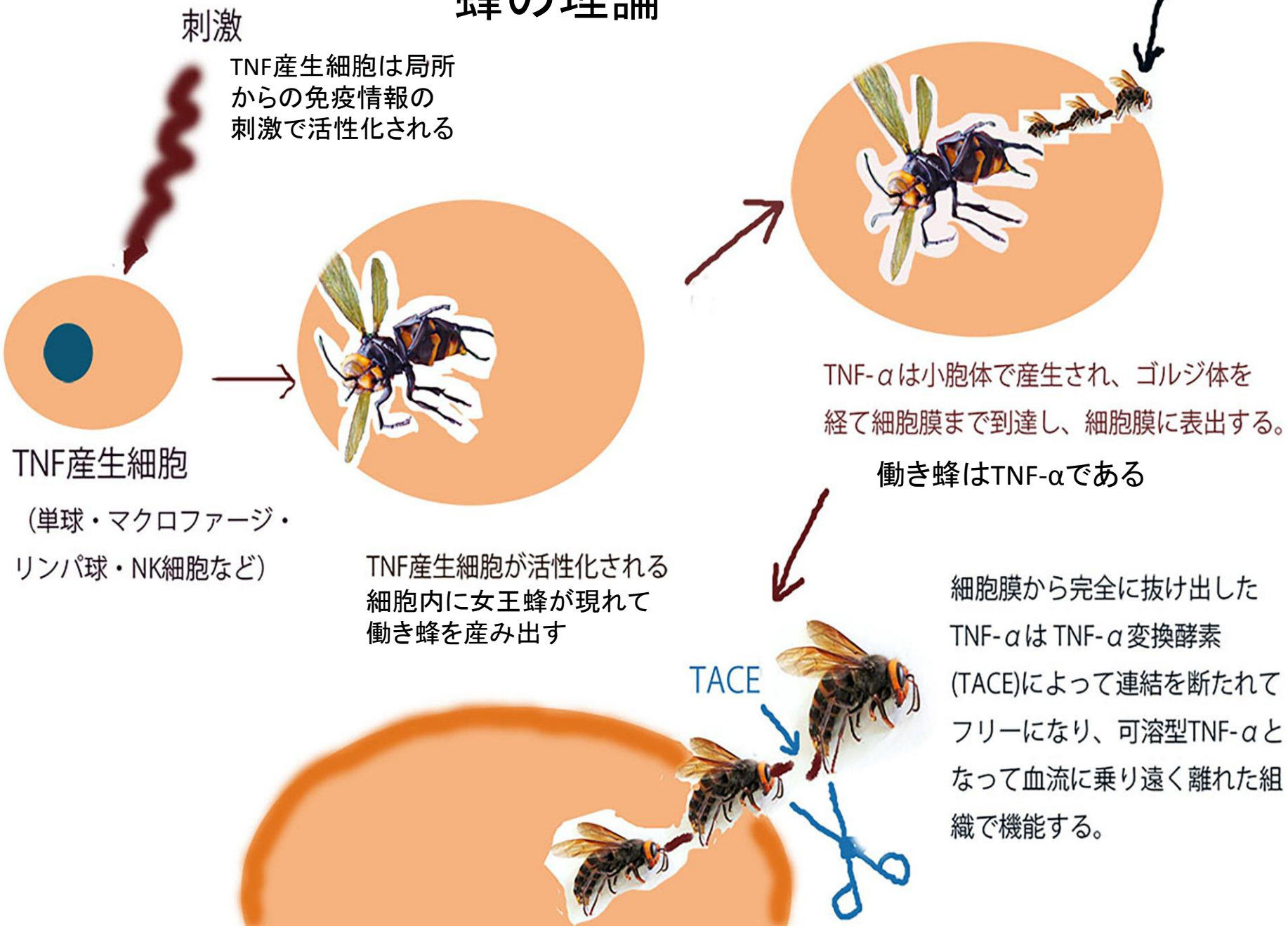
IFXでは4.46以下、

ADAでは4.36以下

でなければならない。

即ち、Drug free寛解が得られる患者の疾患活動性は低疾患活動性と中疾患活動性の一部のみである。

蜂の理論


刺激
TNF産生細胞は局所からの免疫情報の刺激で活性化される
TNF産生細胞
（単球・マクロファージ・リンパ球・NK細胞など）
TNF産生細胞が活性化される
細胞内に女王蜂が現れて働き蜂を産み出す
TNF-α
TNF-αは小胞体で産生され、ゴルジ体を経て細胞膜まで到達し、細胞膜に表出する。
働き蜂はTNF-αである
TACE
細胞膜から完全に抜け出したTNF-αはTNF-α変換酵素(TACE)によって連結を断たれてフリーになり、可溶型TNF-αとなって血流に乗り遠く離れた組織で機能する。

Drug free寛解に関する「蜂の理論」

「TNF産生細胞」を「女王蜂」に、「可溶型TNF-α」を「働き蜂」に例えた意味は、

「働き蜂を全滅させても女王蜂が生き残っていれば働き蜂は再生産されるので蜂被害は無くならない」

同様に、

「可溶型TNF-αを全滅させてもTNF産生細胞が生き残っていればTNF-αは再生産されるのでRAの関節炎は再燃する」

即ち、

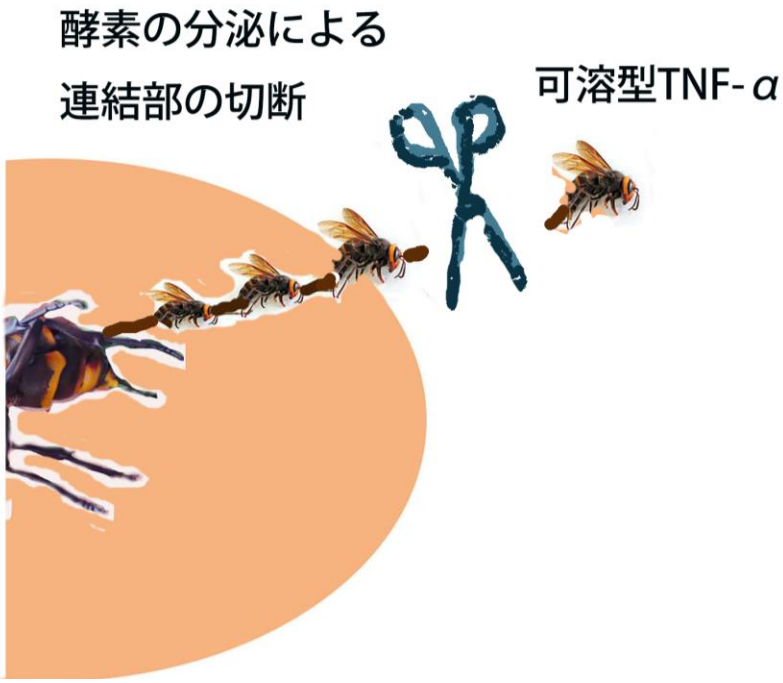
「Drug free寛解を達成するためには全てのTNF産生細胞をアポトーシスに導かなければならない」

と結論づけた。

膜型TNF産生細胞とは？

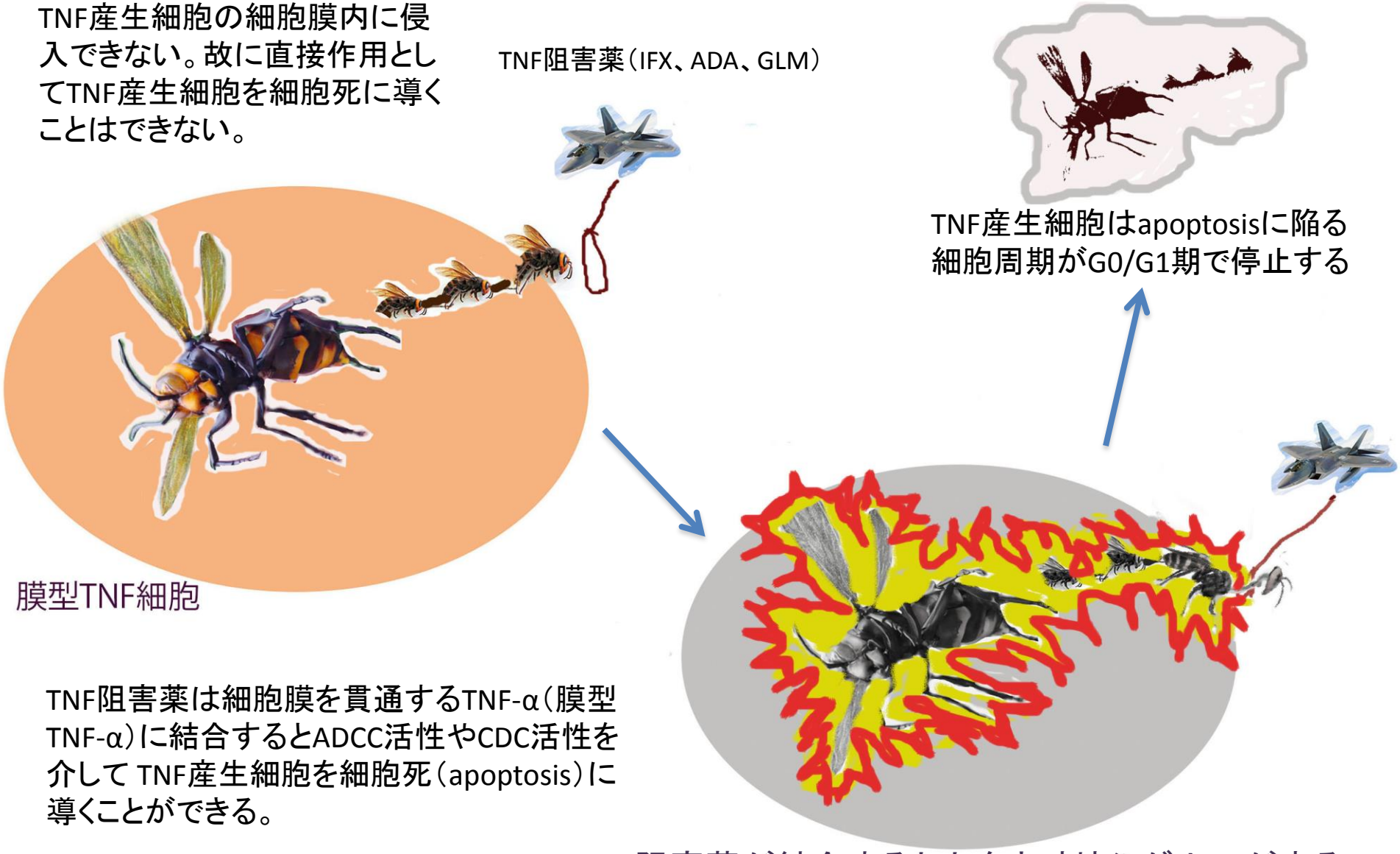
堀内孝彦先生（九州大学）の理論

TNF-αがTNF産生細胞の細胞膜を貫通して
膜の外側に一部が脱出し、一部が内側に
残っている細胞が**膜型TNF産生細胞**である。



TNF阻害薬がTNF産生細胞に及ぼす影響

TNF阻害薬は高分子のためTNF産生細胞の細胞膜内に侵入できない。故に直接作用としてTNF産生細胞を細胞死に導くことはできない。



TNF阻害薬は細胞膜を貫通するTNF-α（膜型TNF-α）に結合するとADCC活性やCDC活性を介して TNF産生細胞を細胞死（apoptosis）に導くことができる。

Bio投与下でのTNF産生細胞の動態の仮想モデルによる考察

【研究方法】

Bio投与後の「非膜型TNF産生細胞の数、TNF-αの数、余ったBioの数」を時期別に計測したいが、計測する手段がないので仮想simulation modelを作成してこれを考察することにより「TNF阻害薬投与の最適な時期」を理論的に探求する。

Bio投与下のTNF産生細胞の動態をsimulationする理論的モデル

体内にマクロファージが1000個ある。これが免疫情報を受け取って活性化されるとTNF産生細胞になる。

活性化したTNF産生細胞の数は、超早期では10個、早期では100個、進行期では200個、末期では400個とする。

TNF産生細胞の内、膜型細胞が20%、非膜型細胞が80%の比率であるとする。

１個のTNF産生細胞は２週間で５個（４週間で10個、８週間で20個）のTNF-αを産生して血液中に放出する。

MTXは全ての体細胞の葉酸代謝を阻害して細胞活性を不活化する。
（このモデルではTNF産生細胞のTNF-α産生数を減少させる。）
MTX(6～8mg/週)ではTNF-α産生数を40%に減少させる。
MTX(10～16mg/週)ではTNF-α産生数を20%に減少させる。

Bioの１回投与数は
ADAでは500個、
IFXでは、「3mg/kg（４週毎）」では 500個、
「6mg/kg（４週毎）」では1000個
とする。

「血液中のTNF-α」と「膜型細胞」はそれぞれ「１個のBio」が結合することにより死滅するとする。

このモデルで観察するのは、Bio投与翌日の「非膜型細胞数」と「使用されずに余ったBioの数」の関係である。

ADA 超早期

罹病期間	超早期（3ヶ月以内）
DAS28-CRP	2.6～3.2
活性化TNF産生細胞数	10
膜型TNF産生細胞数　（20%）	2
非膜型TNF産生細胞数（80%）	8
血液中TNF-α の数	50
MTX(6～8mg）投与後のTNF-αの数	20
Bioの投与数	500

Bio投与の翌日に残ったTNF産生細胞と余ったBioの数

膜型TNF産生細胞数	0
非膜型TNF産生細胞数	8
血液中TNF-α の数	0
余ったBioの数	478

ADA投与の翌日の状態

血液中のTNF-αが0個、非膜型細胞が8個、余ったBioが478個であり、８個の非膜型細胞を478個のBioが監視している。膜型細胞に変化した途端に478個のBioによりapoptosisに導かれるためもはや血液中にTNF-αは放出されない状態である。

この状態が田中良哉教授の提唱する「深い寛解」である。

即ち、「深い寛解」とは「非膜型TNF産生細胞は残存しているが、血液中にTNF-αが存在しない状態」である。

田中のSDR法では「深い寛解」の維持期間を6ヶ月としているが、さらに延長することによって全ての非膜型細胞をapoptosisに導けると考えられる。全ての活性化TNF産生細胞を細胞死に導けば、Drug free寛解が達成できるはずである。

ADA 早期

罹病期間	早期（3~6ヶ月）
DAS28-CRP	3.2～4.4
活性化TNF産生細胞数	100
膜型TNF産生細胞数　（20%）	20
非膜型TNF産生細胞数（80%）	80
血液中TNF-α の数	500
MTX(6～8mg）投与後のTNF-αの数	200
Bioの投与数	500
Bio投与の翌日に残ったTNF産生細胞と余ったBioの数	
膜型TNF産生細胞数	0
非膜型TNF産生細胞数	80
血液中TNF-α の数	0
余ったBioの数	280

ADA投与の翌日の状態

血液中のTNF-αが0個、非膜型細胞が80個、余ったBioが280個であり、80個の非膜型細胞を280個のBioが監視している。

この状況でも、余ったBioの数が非膜型細胞の数を大きく上回るため、非膜型細胞が膜型細胞に変化した途端にBioが結合して細胞死に陥る。

即ち、血液中にTNF-αは存在せず、深い寛解に入っている状態である。

尚、田中のSDR法では、ADAの深い寛解は「DAS28-CRP＜2.16」とされている。

ADA 進行期

			MTXを増量
罹病期間	進行期（6～24ヶ月）		
DAS28-CRP	4.4～5.1		
活性化TNF産生細胞数		200	
膜型TNF産生細胞数	（20%）	40	40
非膜型TNF産生細胞数	（80%）	160	160
血液中TNF-α の数		1000	
MTX(6～8mg）投与後のTNF-αの数		400	
MTX(10～16mg）投与後のTNF-αの数			200
Bioの投与数		500	500
Bio投与の翌日に残ったTNF産生細胞と余ったBioの数			
膜型TNF産生細胞数		0	
非膜型TNF産生細胞数		160	160
血液中TNF-α の数		0	
余ったBioの数		60	260

ADA投与の翌日の状態

血液中のTNF-αが0個、非膜型細胞が160個、余ったBioが60個であり、160個の非膜型細胞を60個のBioが監視している。

この状況では、非膜型細胞が膜型細胞に変化した時にBioが足らず、100個の膜型細胞から400個のTNF-αが血液中に放出される。

血液中にTNF-αが存在するため「深い寛解」は達成できない。

MTXを増量した時の状態

血液中のTNF-αが0個、非膜型細胞が160個、余ったBioが260個であり、160個の非膜型細胞を260個のBioが監視している。

非膜型細胞の数よりもBioの数が上回るため「深い寛解」を達成できる可能性がある。

しかしMTXを増量するとTNF-αの産生数が減少するため、なかなか膜型細胞に変化しないため全ての非膜型細胞をapoptosisに導くためにはBioの投与期間を延長する必要がある。

ADA 末期

罹病期間	末期（2年以上）	
DAS28-CRP	5.1以上	
		MTXを増量
活性化TNF産生細胞数	400	
膜型TNF産生細胞数　（20%）	80	80
非膜型TNF産生細胞数（80%）	320	320
血液中TNF-α の数	2000	
MTX(6～8mg）投与後のTNF-αの数	800	
MTX(10～16mg）投与後のTNF-αの数		400
Bioの投与数	500	500

Bio投与の翌日に残ったTNF産生細胞と余ったBioの数

膜型TNF産生細胞数	80	0
非膜型TNF産生細胞数	320	320
血液中TNF-α の数	300	0
余ったBioの数	0	20

ADA投与の翌日の状態

血液中のTNF-αが300個、非膜型細胞が320個、余ったBioが0個であり、320個の非膜型細胞を0個のBioが監視している。

この状況では、血液中にTNF-αが存在するため「深い寛解」は達成できない。

MTXを増量した時の状態

血液中のTNF-αが0個、非膜型細胞が320個、余ったBioが20個であり、320個の非膜型細胞を20個のBioが監視している。

非膜型細胞の数よりもBioの数が下回るため血液中に300個のTNF-αが新たに放出される。

故に、深い寛解も浅い寛解も達成できない。

インフリキシマブのmodel

IFXの標準投与法は「3mg/kg、８週毎」であるが増量が認められている。

１）投与間隔が8週間の場合、１回投与量は「6mg/kg」と「10mg/kg」に増量できる。

２）投与間隔が４週間の場合、１回投与量は「3mg/kg」と「6mg/kg」の２種類である。

「１個のTNF産生細胞」は「２週間に5個のTNF-αを産生する」ので、「４週間では10個のTNF-αを産生する」、「８週間では20個のTNF-αを産生する」ことになる。

ADAは2週間毎の投与であり、次回の投与日には「１個のTNF産生細胞」から「５個のTNF-α」が血液中に放出されるのに対して、IFXの８週間毎の投与では4倍の「20個のTNF-α」が放出される。

このため「IFXの８週間毎の投与」で「深い寛解」に導入することはほぼ不可能である。

IFX投与でよく経験する「レミ切れ現象」はまさに「血液中のTNF-αの数が増加して起こる現象」であり、「レミケードが枯渇したことを示す現象」ではないと考えられる。

実際の臨床例でも「IFXの８週間毎の投与」でDrug free寛解を達成した症例は皆無であり、本研究では「投与間隔が4週間の場合」のみを検討する。

IFX 超早期

罹病期間	超早期（3ヶ月以内）
DAS28-CRP	2.6～3.2
活性化TNF産生細胞数	10
膜型TNF産生細胞数　（20%）	2
非膜型TNF産生細胞数（80%）	8
血液中TNF-α の数　：（4週間で）100個	
MTX(6～8mg）投与後のTNF-αの数	40
Bioの投与数（3mg/kg、4週毎）	500

Bio投与の翌日に残ったTNF産生細胞と余ったBioの数

膜型TNF産生細胞数	0
非膜型TNF産生細胞数	8
血液中TNF-α の数	0
余ったBioの数	458

IFX投与の翌日の状態

血液中のTNF-αが0個、非膜型細胞が8個、余ったBioが458個であり、8個の非膜型細胞を458個のBioが監視している。膜型細胞に変化した途端に458個のBioによりapoptosisに導かれるためもはや血液中にTNF-αは放出されない状態である。

即ち、血液中にTNF-αは存在せず、非膜型細胞が次々に細胞死に導かれていて、深い寛解に入っている状態である。

このまま12ヶ月、IFXの投与を継続すればDrug free寛解になると予想される。

従って、「6mg/kg」に増量する必要はない。

尚、田中のSDR法では、IFXの深い寛解は「DAS28-CRP＜2.26」とされている。

IFX 早期

罹病期間	早期（3~6ヶ月）		
DAS28-CRP	3.2～4.4		
		MTXを増量	Bioを増量
活性化TNF産生細胞数	100	100	100
膜型TNF産生細胞数　（20%）	20	20	20
非膜型TNF産生細胞数（80%）	80	80	80
血液中TNF-α の数：(4週間で）1000個			
MTX(6～8mg）投与後のTNF-αの数	200		200
MTX(10～16mg)投与後のTNF-αの数		100	
Bioの投与数（3mg/kg、4週毎)	500	500	
Bioの投与数（6mg/kg、4週毎）			1000

Bio投与の翌日に残ったTNF産生細胞と余ったBioの数

膜型TNF産生細胞数	0	0	0
非膜型TNF産生細胞数	80	80	80
血液中TNF-α の数	0	0	0
余ったBioの数	280	380	780

IFX投与の翌日の状態

血液中のTNF-αが0個、非膜型細胞が80個、余ったBioが280個であり、80個の非膜型細胞を280個のBioが監視している。

この状況でも、余ったBioの数が非膜型細胞の数を大きく上回るため、非膜型細胞が膜型細胞に変化した途端にBioが結合して細胞死に陥る。

即ち、血液中にTNF-αは存在せず、非膜型細胞が次々に細胞死に導かれていて深い寛解に入っている状態である。

一方、MTXの投与量を「10～16mg/週」に増量すると

血液中のTNF-αが0個、非膜型細胞が80個、余ったBioが380個であり、80個の非膜型細胞を380個のBioが監視している。

IFXの投与量を「6mg/kg」に増量すると

血液中のTNF-αが0個、非膜型細胞が80個、余ったBioが780個であり、80個の非膜型細胞を780個のBioが監視している。

両者ともにDrug free寛解の達成率をさらに向上する。

IFX 進行期

罹病期間	進行期（6～24ヶ月）		
DAS28-CRP	4.4～5.1		
		MTXを増量	Bioを増量
活性化TNF産生細胞数	200		
膜型TNF産生細胞数　（20%）	40	40	40
非膜型TNF産生細胞数（80%）	160	160	160
血液中TNF-α の数：（4週間で）2000個			
MTX(6～8mg）投与後のTNF-αの数	400		400
MTX(10～16mg）投与後のTNF-αの数		200	
Bioの投与数	500	500	
Bioの投与数 (2倍に増量）			1000

Bio投与の翌日に残ったTNF産生細胞と余ったBioの数

膜型TNF産生細胞数	0	0	0
非膜型TNF産生細胞数	160	160	160
血液中TNF-α の数	0	0	0
余ったBioの数	60	160	560

IFX投与の翌日の状態

血液中のTNF-αが0個、非膜型細胞が160個、余ったBioが60個であり、160個の非膜型細胞を60個のBioが監視している。

余ったBioの数が非膜型細胞の数を下回るため、もはや全てのTNF産生細胞を細胞死に導けない。そのため深い寛解を達成できない状態である。

一方、MTXの投与量を「10～16mg/週」に増量すると

血液中のTNF-αが0個、非膜型細胞が160個、余ったBioが160個であり、160個の非膜型細胞を160個のBioが監視している。

IFXの投与量を「6mg/kg」に増量すると

血液中のTNF-αが0個、非膜型細胞が160個、余ったBioが560個であり、160個の非膜型細胞を560個のBioが監視している。

MTX増量では、両者が同数であり、Bioの数が自然に半減期で減少することを考えれば全ての非膜型細胞をアポトーシスには導けないため、深い寛解には導入できない。

IFXの増量では、余ったBioの数が多いので深い寛解に導ける症例もあると考えられる。

IFX 末期

罹病期間	末期（2年以上）		
DAS28-CRP	5.1以上		
		MTXを増量	Bioを増量
活性化TNF産生細胞数	400		
膜型TNF産生細胞数　（20%）	80	80	80
非膜型TNF産生細胞数（80%）	320	320	320
血液中TNF-α の数（4週間に4000個産生される）			
MTX(6～8mg）投与後のTNF-αの数	800		800
MTX(10～16mg）投与後のTNF-αの数		400	
Bioの投与数 (3mg/kg、4週毎)	500	500	
Bioの増量投与（6mg/kg、4週毎）			1000

Bio投与の翌日に残ったTNF産生細胞と余ったBioの数

膜型TNF産生細胞数	80	0	0
非膜型TNF産生細胞数	320	320	320
血液中TNF-α の数	300	0	0
余ったBioの数	0	20	120

IFX投与の翌日の状態

血液中のTNF-αが300個、非膜型細胞が320個、膜型細胞が80個、余ったBioが 0個であり、320個の非膜型細胞を 0個のBioが監視している。

余ったBioの数が 0個で非膜型細胞の数を下回るため、もはや全てのTNF産生細胞を細胞死に導けない。そのため寛解も低疾患活動性も達成できない状態である。

一方、MTXの投与量を「10～16mg/週」に増量すると

血液中のTNF-αが0個、非膜型細胞が320個、余ったBioが20個であり、320個の非膜型細胞を20個のBioが監視している。

IFXの投与量を「6mg/kg」に増量すると

血液中のTNF-αが0個、非膜型細胞が320個、余ったBioが120個であり、320個の非膜型細胞を120個のBioが監視している。

以上の結果により、末期では「MTXの増量」・「IFXの増量」ともに非膜型細胞を細胞死に導けないため深い寛解を達成できない。

結論

このsimulation modelの結果から、

１）Drug free寛解は、膜型細胞と非膜型細胞の全てを細胞死に導けば達成できる。

２）「深い寛解」とは、「血液中にTNF-αが存在せず、非膜型細胞が膜型細胞に変化した途端に次々に細胞死に導かれている状態」である。

３）全ての非膜型細胞を細胞死に導くには「深い寛解」を長期間持続させれば達成できる。

４）Drug free寛解を達成するためには活性化されたTNF産生細胞数が微量または少量の時期にbio製剤を投与しなければならない。

５）投与時期が早いほどDrug free寛解の達成率が上昇する。

６）MTXはTNF-αの産生数を減らすことはできるが産生細胞を細胞死に導く作用はない。MTXを早期に単独投与すると疾患活動性(DAS28-CRP値)が低下するため産生細胞が増殖していることを隠蔽する。そのためBio製剤の投入時期を遅らせてしまう。

７）Drug free寛解を目指す治療ではMTXの単独投与は禁忌である。

８）「深い寛解」の維持期間は「6ヶ月間」では不十分であり、「12ヶ月間」が適当である。

本研究の臨床応用

本研究の結果を基に、Drug free寛解を高率に達成する方法「松井法」を考案した。

【対象症例】: 罹病期間6ヶ月以内、MTX未使用、DAS28-CRP＜4.46の3条件を満たす早期RA 33症例。　これに対して「松井法」で治療を行なった。

【治療方法】 早期RAの診断確定後、直ちにTNF阻害薬 (IFX, ADA, GLM)とMTXを同時に投与する。速やかに深い寛解に導くためBioは最大限増量して投与する。

* MTXは「6mg/W」または「8mg/W」とする。
* 深い寛解を達成できたらその投与量のBioを減量することなく1年間継続投与する。
* 1年後に深い寛解が維持できていればBioとMTXを同時に中止してDrug freeとする。
* 次の1年間は投薬は行わず、血液検査を月1回行う。深い寛解が1年間維持できていれば治癒であり、治療は終了する。
* 経過観察期間中に再燃した時はTNF阻害薬とMTXの投与を再開する。

松井法の治療成績

松井法で治療した早期RA33症例の内、30症例（91%）がDrug free寛解を達成した。

「深い寛解」に導入できなかった3症例はDrug free寛解が達成されず現在もBioを継続中である。

Drug free寛解を達成した30症例の内、4症例が再燃した。4症例全てにBioとMTXの同時投与が再開された。その結果、2症例が1年後に再びDrug free寛解に戻った。残りの2症例は寛解が得られず、現在も治療中である。

治療開始後3ヶ月以内に深い寛解に導入された30症例は全員Drug free寛解を達成したが、導入できなかった3症例は全員Drug free寛解が達成できなかった。 即ち、

Drug free寛解を達成するためには、治療開始後3ヶ月以内に「深い寛解」に導入することが必要十分条件であると結論した。

松井法の普及でRA患者数が減少する可能性

学会のガイドラインでは医療費の枯渇を避けるために生物学的製剤の乱用を禁止し、MTXをanchor drugとして第一に使用することを推奨している。

松井法は1年間限定の治療期間で91%の患者にdrug free寛解が得られ、社会的寛解を達成できるため、医療経済的観点から最も優れた治療法である。

早期にバイオ製剤を投与するため関節破壊は軽微にとどまり、現職に完全復帰することが可能である。しかも合併症の発生頻度が非常に低いため、患者の治療結果に対する満足度は非常に高い。

松井法の対象となる早期RAの患者数は、現在国内にいるRA患者総数75万人のうち1万人以下と推測される。従って対象患者全員に松井法を行っても我が国の医療費が直ちに枯渇することはない。残りの74万人に対しては現在のガイドラインを継続すべきと考えている。

松井法は現在のRA患者の1%程度にしか適応がないが、今後新たに発症するRA患者では全員が対象患者となるため、早期RAの治療に松井法が導入されれば50年後にはRA患者数が激減することが予想される。