

関節リウマチにおいて  
drug free寛解を達成する法則の発見と  
高率にdrug free寛解を達成できる治療法  
(松井法) の確立

医療法人松井整形外科医院

松井 英司

2018年6月28日

ファイザー製薬京都事業所 社内講演会

# Drug free寛解を達成する法則

この法則は2014年に世界で初めて私(松井)が発見した。

Drug free寛解は、「治療開始から3ヶ月以内に深い寛解に導入し、深い寛解を9ヶ月間維持する」ことで達成できる。

深い寛解とは、1) Boolean寛解、2) エコー寛解、3) 田中良哉教授の提唱する寛解(DAS28-CRPが、IFXでは2.14以下、ADAでは1.98以下)のいずれでも良い。

3ヶ月以内に深い寛解に導入できれば、その治療法を(減量や投与期間の延長を行わずに)9ヶ月間継続すればDrug free寛解は達成できる。

一方、3ヶ月以内に深い寛解に導入できなければDrug free寛解は達成できない。

Drug free寛解達成の可否は、「3ヶ月以内に深い寛解に導入できるか否か」で決まる。

# 「Drug free寛解の法則」から「Drug freeを高率に達成できる治療法」を開発した。

## (1) 3ヶ月以内に深い寛解に導く方法の確立

IFXの“BeSt 試験”、ADAの“Hopeful2 試験”で早期RA症例にバイオとMTXを同時投与すると深い寛解に導入できることから

対象患者を以下の3条件を満たす症例のみに限定した。

- 1) 罹病期間が6ヶ月以内
- 2) MTXが未使用
- 3) DAS28-CRP < 4.2

この3条件を満たす症例はEULARリコメンデーションではフェーズ1に相当する。EULARやJCRのガイドラインではフェーズ1でのバイオ製剤やJAK阻害薬の使用を禁止している。これまでDrug free寛解が達成できなかった理由はフェーズ1でのバイオ使用を学会が禁止しているためである。

治療薬は「TNF阻害薬 (ADA、IFX、GLM) とMTXの同時投与」。

2016年からIFXとGLMはMTXの先行投与が必須となり、ADAのみが保険適用可能。

# Drug free寛解を達成する理論 (松井の仮説)

Drug free寛解を達成する法則の発見によりその理論を考察した。

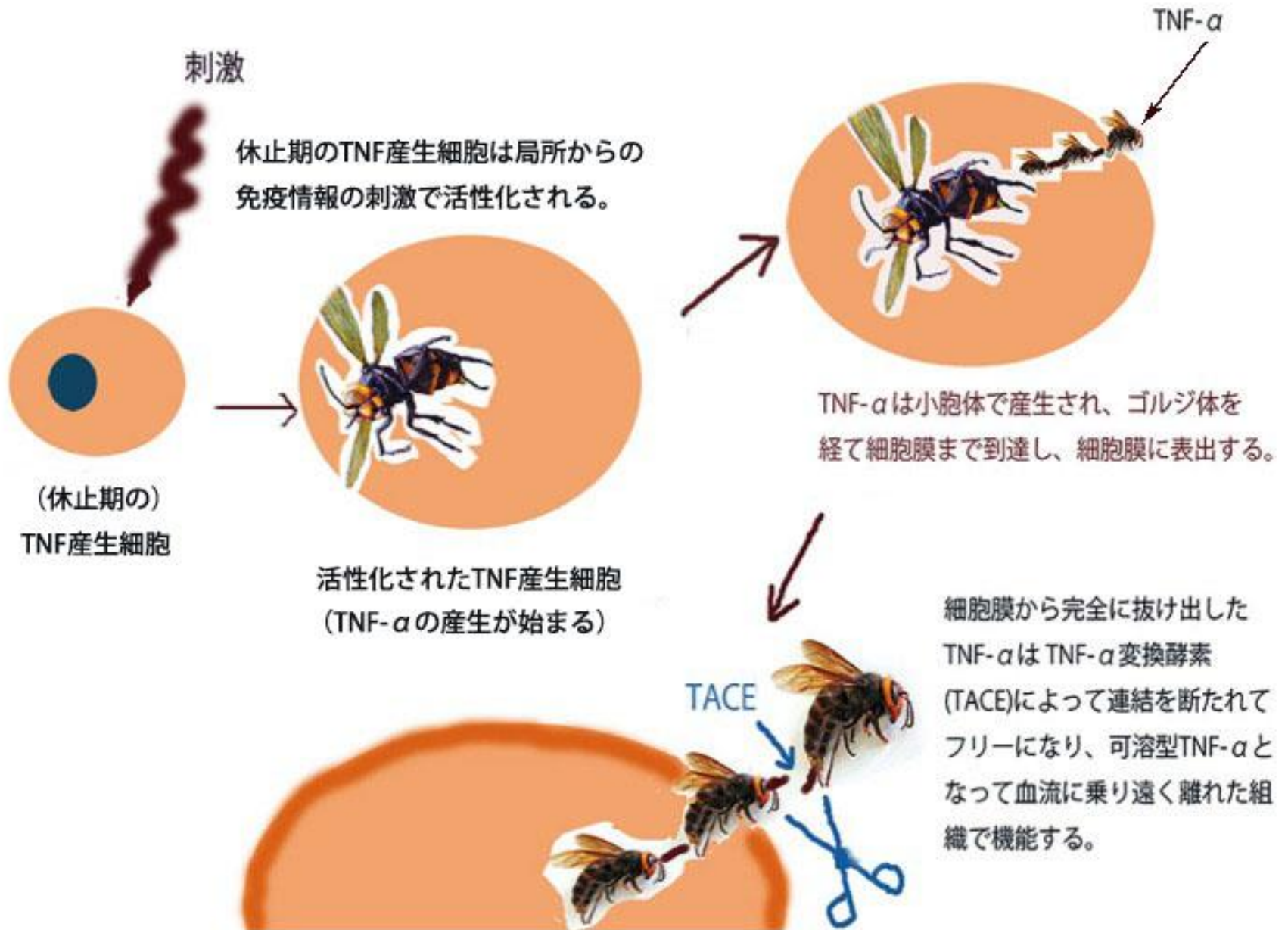
TNF阻害薬の抗体製剤(IFX、ADA、GLM)のみがDrug free寛解を達成できることから、  
「Drug free寛解を達成するためにはTNF産生細胞の全てを細胞死に導けば達成できる。」-----松井の仮説  
と推察した。

「TNF阻害薬により膜型TNF産生細胞を殺傷できる」ことは堀内孝彦先生(九州大学)の「膜型TNF理論」で実証されている。

全てのTNF産生細胞を殺傷するためには「非膜型TNF産生細胞を殺傷する方法」を考案する必要がある。

非膜型TNF産生細胞をも殺傷する方法が松井法である。

# TNF産生細胞からのTNF- $\alpha$ 放出



# 膜型TNF産生細胞とは？

堀内孝彦先生(九州大学)の理論



TNF- $\alpha$

TNF- $\alpha$  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。



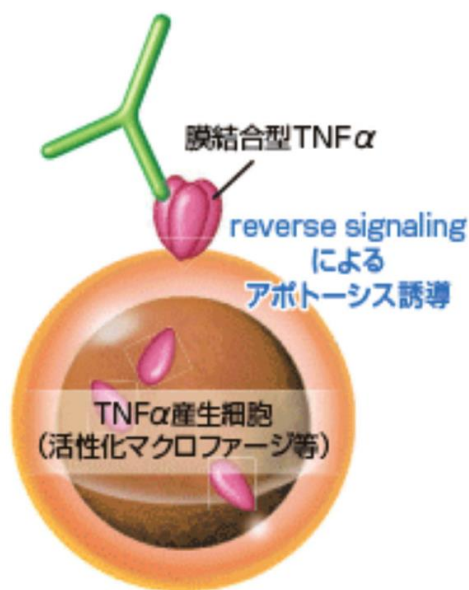
# 膜型TNF産生細胞へのapoptosis誘導作用(堀内理論)

TNF阻害薬(IFX, ADA, GLM)は3つの作用により膜型TNF産生細胞を強力に細胞死に導くことができる。

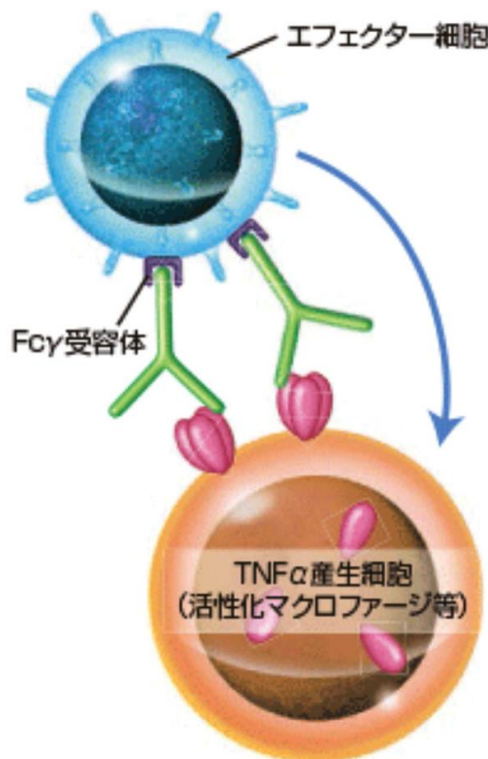
一方、非膜型TNF産生細胞に対しては何の傷害効果も発揮できない。

## TNF $\alpha$ 産生細胞へのアポトーシス誘導・細胞傷害

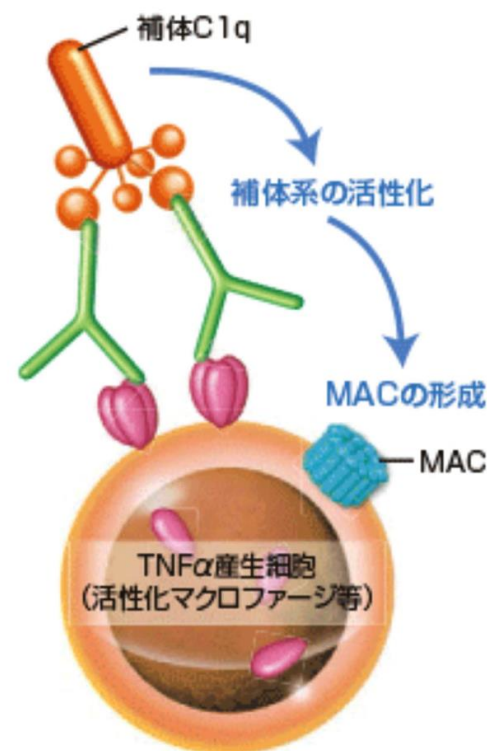
### 1. アポトーシスの誘導



### 2. 抗体依存性細胞傷害(ADCC)



### 3. 補体依存性細胞傷害(CDC)



# 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。

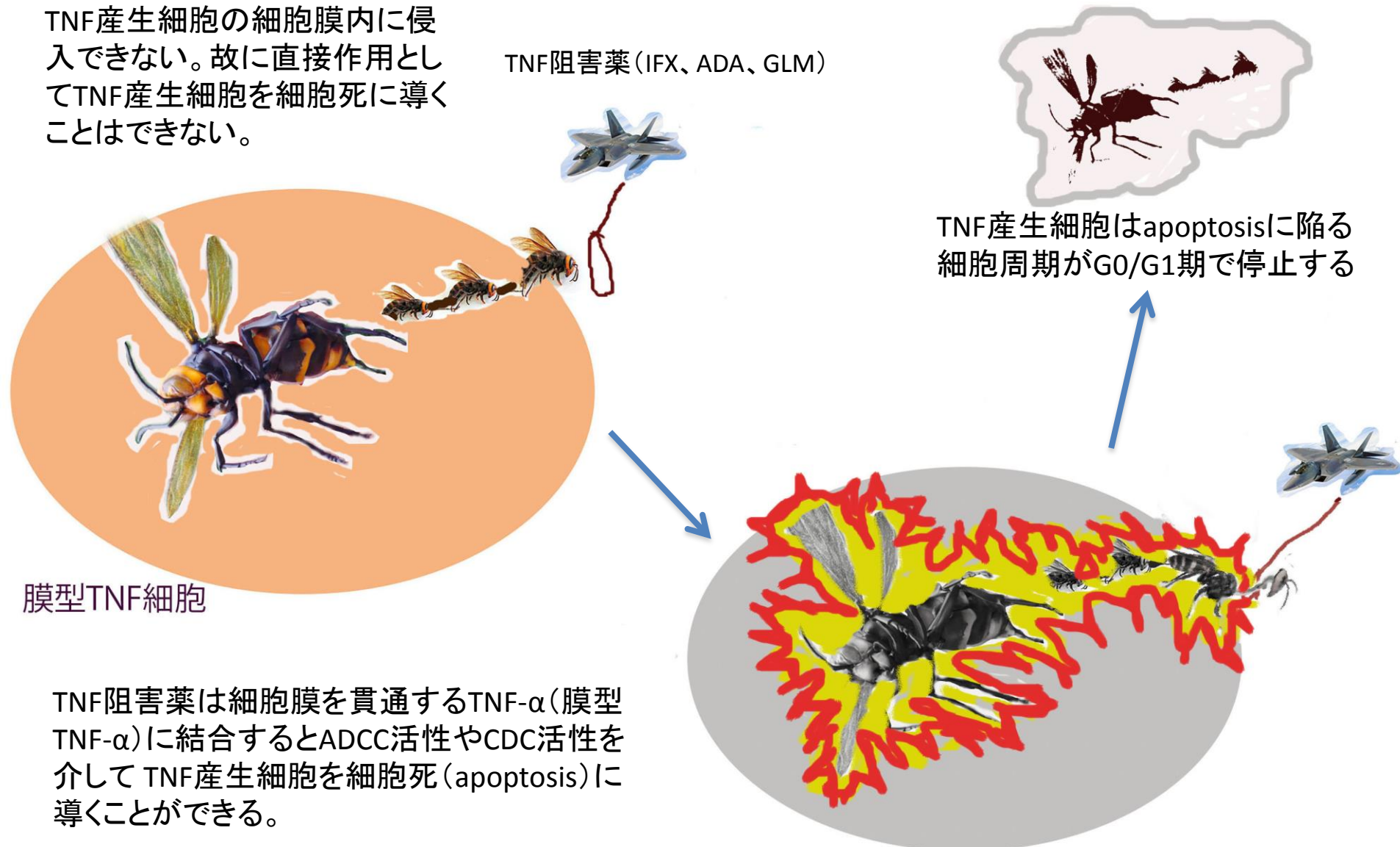
TNF阻害薬 (IFX、ADA、GLM)

TNF産生細胞はapoptosisに陥る  
細胞周期がG0/G1期で停止する

膜型TNF細胞

TNF阻害薬は細胞膜を貫通するTNF- $\alpha$  (膜型TNF- $\alpha$ ) 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。

TNF阻害薬が結合すると内向き破壊シグナルが走る





# 非膜型TNF産生細胞の殺傷方法

非膜型TNF産生細胞は2種類ある。

1) **幼若細胞**: 産生されたTNF- $\alpha$ が一度も細胞膜を貫通していない状態。1ヶ月以内に膜型細胞に変化する。

2) **休止期の細胞**: 一度膜型細胞になってTNF- $\alpha$ を産生し終えて休止期に入った細胞。

**休止期の細胞**は続いて細胞分裂期を迎えて増殖する。この増殖したマクロファージが再び活性化されてTNF- $\alpha$ を産生するまでには**6ヶ月以上**要すると考えられる。

非膜型細胞が膜型細胞に変化した時にバイオ製剤を作用させてTNF産生細胞を殺傷することを狙っているが、休止期の細胞が膜型に変化するのに6ヶ月以上かかるため、**深い寛解の維持期間は9ヶ月間必要**となる。

# 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- $\alpha$ 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- $\alpha$ 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- $\alpha$ 産生数を減少させる。)

MTX(6～8mg/週)ではTNF- $\alpha$ 産生数を40%に減少させる。

MTX(10～16mg/週)ではTNF- $\alpha$ 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- $\alpha$ 」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- $\alpha$  の数 50  
MTX(6~8mg) 投与  
後のTNF- $\alpha$ 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- $\alpha$  の数 0  
余ったBioの数 478

## ADA投与の翌日の状態

血液中のTNF- $\alpha$ 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- $\alpha$ 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- $\alpha$ 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<br>DAS28-CRP                | 早期(3~6ヶ月)<br>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- $\alpha$ の数              | 500                  |
| MTX(6~8mg)投与後のTNF- $\alpha$ の数   | 200                  |
| Bioの投与数                          | 500                  |
| Bio投与の翌日に残ったTNF<br>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- $\alpha$ の数              | 0                    |
| 余ったBioの数                         | 280                  |

## ADA投与の翌日の状態

血液中のTNF- $\alpha$ 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- $\alpha$ 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<1.98」とされている。



# ADA 進行期

|                                   |             |        |  |
|-----------------------------------|-------------|--------|--|
| 罹病期間                              | 進行期(6~24ヶ月) |        |  |
| DAS28-CRP                         | 4.4~5.1     |        |  |
|                                   |             | MTXを増量 |  |
| 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- $\alpha$ の数               | 1000        |        |  |
| MTX(6~8mg) 投与後のTNF- $\alpha$ の数   | 400         |        |  |
| MTX(10~16mg) 投与後のTNF- $\alpha$ の数 |             | 200    |  |
| Bioの投与数                           | 500         | 500    |  |
| Bio投与の翌日に残ったTNF<br>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- $\alpha$ 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- $\alpha$ 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が不足し、100個の膜型細胞から400個のTNF- $\alpha$ が血液中に放出される。

血液中にTNF- $\alpha$ 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- $\alpha$ 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- $\alpha$ 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<br>DAS28-CRP                 | 末期(2年以上)<br>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- $\alpha$ の数               | 2000              |        |
| MTX(6~8mg) 投与後のTNF- $\alpha$ の数   | 800               |        |
| MTX(10~16mg) 投与後のTNF- $\alpha$ の数 |                   | 400    |
| Bioの投与数                           | 500               | 500    |
| Bio投与の翌日に残ったTNF<br>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- $\alpha$ 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- $\alpha$ 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- $\alpha$ 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- $\alpha$ 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- $\alpha$ 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。

# Bio投与下でのTNF産生細胞動態の理論的モデル による考察 (JCR Basic research conference 2017 で発表)

## 結論

- 1)「深い寛解」とは、「血液中にTNF- $\alpha$ が存在せず、非膜型細胞が膜型細胞に変化した途端に(体内に残留した未使用のバイオにより)次々に細胞死に導かれている状態」である。
- 2)Drug free寛解の達成にはTNF産生細胞数が微量または少量の時期にバイオ製剤を投与しなければならない。
- 3)MTXはTNF- $\alpha$ 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を早期単独投与すると疾患活動性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製剤の投入時期が遅れる。
- 4)Drug free寛解を目指す治療ではMTXの先行単独投与は禁忌である。

# 「Drug free寛解」を達成する理論

- 1)「Drug free寛解」は、**活性化されたTNF産生細胞**を全て**細胞死**に陥らせることで達成できる。
- 2) TNF産生細胞の内、「**膜型(TNF産生)細胞**」はIFX、ADA、GLMの投与により細胞死に導けることは「**膜型TNF理論**」で証明されている。
- 3)残りの「**非膜型(TNF産生)細胞**」を全て細胞死に導けば「Drug free寛解」が達成できる。
- 4)それには「**非膜型細胞**」が「**膜型細胞**」に変化する時期を待つてBioを作用させれば良い。これが可能になるのは「**深い寛解**」を達成している時期である。
- 5)「**深い寛解**」を長期間維持すれば非膜型細胞は少しずつ細胞死に導かれる。(松井法の理論)

# 松井法の治療成績

- \* 罹病期間6ヶ月以内、MTX未使用、DAS28-CRP<4.2の3条件を満たす**早期RA 40症例**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。

# 松井法による早期RA患者40症例の治療成績

- 開始時年齢：平均 61.1歳（28～85歳）
- 性別：男性 8例、女性32例
- 治療開始までの罹病期間：平均 7.5ヶ月（1～60ヶ月）
- 治療前のDAS28-CRP：平均 3.36（1.84～5.18）
- Bioの種類： IFX 単剤 10例
  - ADA単剤 18例
  - GLM単剤 2 例
  - 2剤以上 10例（IFX, ADA, GLM, CER-PG, TCZ, ETN）
- DMARDの種類： MTX(6mg/W) 24例
  - MTX(8mg/W) 6例
  - MTX→TAC 10例



# 患者背景

抗CCP抗体 : 陰性 23例、陽性 7例、強陽性 10例 (陽性 43%)

リウマトイド因子: 陰性 18例、陽性 17例、強陽性 5例 (陽性 55%)

両者ともに陰性: 15例 (38%)

## 【治療成績】

Drug free寛解達成例 (A群): 37例 (93%)

Drug free寛解非達成例 (B群): 3例 (7%) (現在もBio継続中)

Bio投与開始後3ヶ月以内に「深い寛解」達成した症例:

A群: 37例 (100%)、 B群: 0例 (0%)

# 40症例の治療成績(まとめ)

松井法で治療した早期RA40症例の内、37症例(93%)が1年後にDrug free寛解を達成した。

Drug free寛解を達成した37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。

即ち、最終的には40症例中、35症例(88%)がDrug free寛解を達成した。

# Bio free寛解とDrug free寛解の比較

## 1) 寛解の定義

BF寛解: cs-DMARDの先行投与の後、Bioを追加投与して寛解に導入し、6ヶ月間寛解を維持した後にBioのみを休薬してcs-DMARD、NSAIDs、Steroidを駆使して寛解または低疾患活動性を維持する寛解。――RAは未だ治癒していない

DF寛解: Bioとcs-DMARDの併用投与で深い寛解を達成した後、9ヶ月間深い寛解を維持し、全ての抗リウマチ薬の投与を中止しても寛解が維持されて再燃しない寛解。――RAは完全治癒

# Bio free寛解とDrug free寛解の比較

## 2)再発率

BF寛解： MTXを先行投与した後にBioを追加する方法では、寛解達成後に  
ほとんどが再燃し、最終的にはBio holidayになる。

DF寛解： BioとMTXを同時に開始する松井法では、Drug free寛解を達成した37例中4例(11%)が再燃し、4例中2例は治療を再開して1年後にDrug free寛解に戻った。

最終的な再発率は37例中2例(5%)である。

# Bio free寛解とDrug free寛解の比較

## 3) 合併症の発生

BF寛解: **MTX**に起因: (De Novo肝炎、血球減少症、悪性リンパ腫、脱毛)

**Steroid**に起因: (間質性肺炎、骨粗鬆症、骨折、感染症)

**NSAIDs**に起因: (腎障害、出血性胃潰瘍)

DF寛解: **Steroid**と**NSAIDs**は使用しない。

**MTX**は**6mg/週**または**8mg/週**の少量投与であり、投与期間は12ヶ月間。

このため**BF寛解**で発生する合併症がほとんど発症しない。

# Bio free寛解とDrug free寛解の比較

## 4) 現職への復帰の可否(社会的寛解)

BF寛解: 高疾患活動性になってからBioを投与するため、投与前にすでに不可逆的な関節破壊が存在する。またBio free寛解は再燃することが多い。

現職への復帰は困難。

DF寛解: Bioを最初に投与するため不可逆的な関節破壊は起こらない。

治療期間1年間の内、9ヶ月間はBoolean寛解であり休職する必要がある。

約90%の症例が現職へ復帰可能。

## 5) 併用する薬剤の種類

BF寛解: MTX、cs-DMARD、Bio製剤、Steroid、NSAIDs、胃薬、フォリアミン、  
イスコチン

DF寛解: MTX(6~8mg/週)またはタクロリムス、Bio製剤(IFX, ADA, GLM)、  
フォリアミン、イスコチン

# 松井法の利点

- 1) 1年間で薬物治療が終了してDrug free寛解が高率に達成できるため、RA治療にかかる生涯医療費の総額を大幅に減少させられる。
- 2) 発病早期からTNF阻害薬を投与するため関節破壊が最小限に抑えられ、その結果労働生産性を維持できる。即ち社会的寛解が高率に達成できる。
- 3) Bioの投与期間が1年間で終了するため医療費の総額が治療前に把握でき、患者の経済的不安を解消させやすい。
- 4) 治療開始後、4ヶ月目にはDrug free寛解が達成可能か否か判定できるため、達成不能の場合は松井法を中止してJCRの治療法に戻すことができる。
- 5) MTXを中等量(6~8mg/W)で併用し、投与期間も1年間で終了させられる。このためMTX関連の副作用が発生しない。



# 松井法の利点

- 6) **ステロイド**の内服薬は使用しないため**間質性肺炎**の併発を抑えられる。
- 7) **NSAID**は使用しないため**出血性胃潰瘍・腎障害**の併発を抑えられる。
- 8) **MTX**は中等量の短期間投与であり、**de Novo肝炎・悪性リンパ腫・白血球減少症・脱毛・間質性肺炎**などの合併症の発症を減少させられる。
- 9) 1年間の治療期間中、大半の時期は**ブーリアン寛解**にあり関節痛がないため仕事もスポーツも通常通り継続できる。
- 10) 使用する薬剤は、**TNF阻害剤・MTX・イスコチン**の3種類のみであり、開始後3ヶ月以内に**ブーリアン寛解**を達成する症例が多いので、呼吸器内科の専門医がいない医院でも対応可能である。

# 松井法とJCRガイドラインの比較

## 1) T2Tの目標

松井法：Drug free寛解、社会的寛解

JCR-GL：寛解または低疾患活動性の維持

（両者は目標が異なるので治療開始時に選択する必要あり）

## 2) 治療時期

松井法：JCRガイドラインのphase 1に相当する時期に限定。

JCR-GL：全ての時期をカバーする。phase 1ではバイオ製剤やJAK

阻害薬の使用を禁じている。（医療経済的観点から）

## 3) 個別患者の生涯医療費の比較

松井法：1年間の投薬でDrug free寛解・社会的寛解となる。

JCR-GL：DMARDを生涯に渡って投与し続ける。

（松井法の方が医療経済的に優れている。）

リウマチ専門医の先生方には、ご自身やご家族がRAに罹患された時は松井法を選択されることを強くお勧めします。（ADAとMTXの組み合わせは保険適用です。）