

早期RAをDrug free寛解に導く松井法 で有効な2nd methodを探索する試み

医療法人 松井整形外科医院
松井 英司

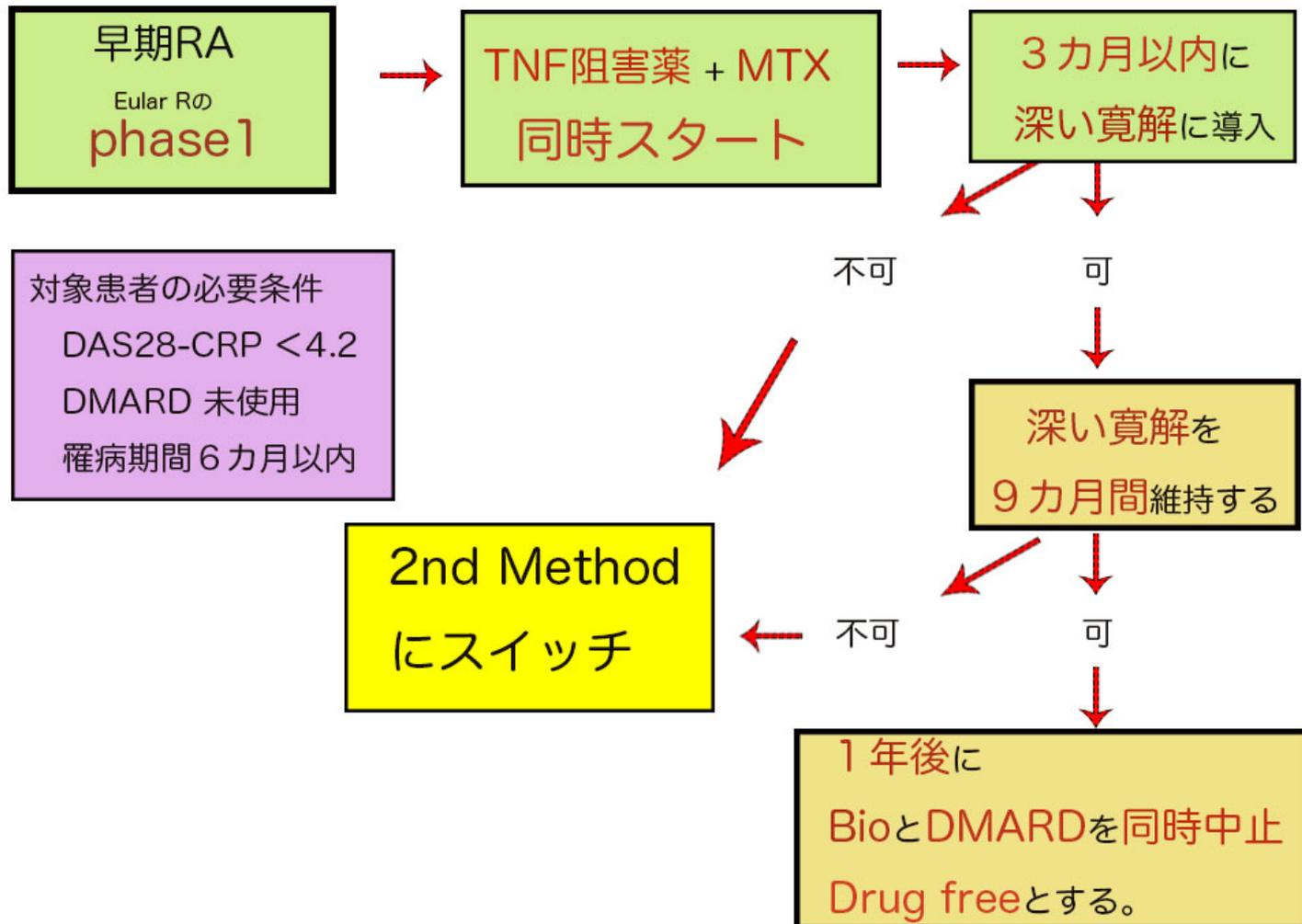
第33回日本臨床リウマチ学会

2018.11.25

虎ノ門ヒルズフォーラム (東京)

早期RA症例に対する治療法（松井法）

松井法のT2T : Drug free寛解



Slide 1

初めに松井法のstrategyを述べる。

Targetは「Drug free寛解」である。

対象患者は、「DAS28-CRPが4.2以下、DMARD未使用、罹病期間が6カ月以内」の症例であり、

「EULAR recommendation phase 1」の症例である。

この対象患者に「TNF阻害薬の抗体製剤とMTX」を同時にスタートする。

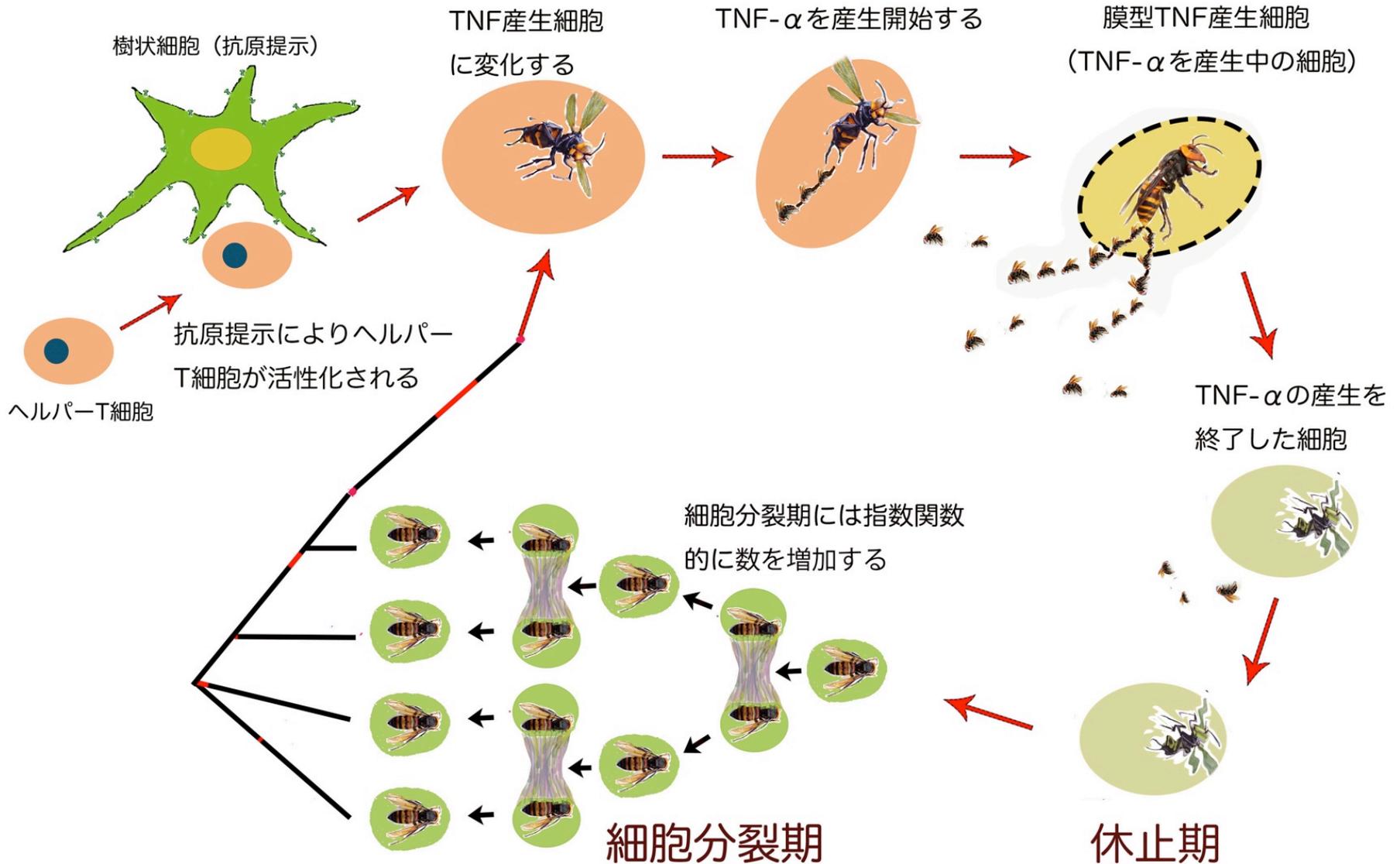
3カ月以内に「深い寛解」に導入させる。

その後、9カ月間「深い寛解」を維持する。

1年後にBioとMTXを同時に終了してDrug freeとする。

3カ月以内に深い寛解に導入できなければ 2nd method にSwitchする。

TNF産生細胞の動態



Slide 2

TNF産生細胞の動態を示す。

ヘルパーT細胞に樹状細胞が結合して抗原提示を受けると、ヘルパーT細胞は活性化されてTNF産生細胞に変化し、TNF- α の産生を開始する。

TNF- α を産生中の細胞が「膜型TNF産生細胞」である。

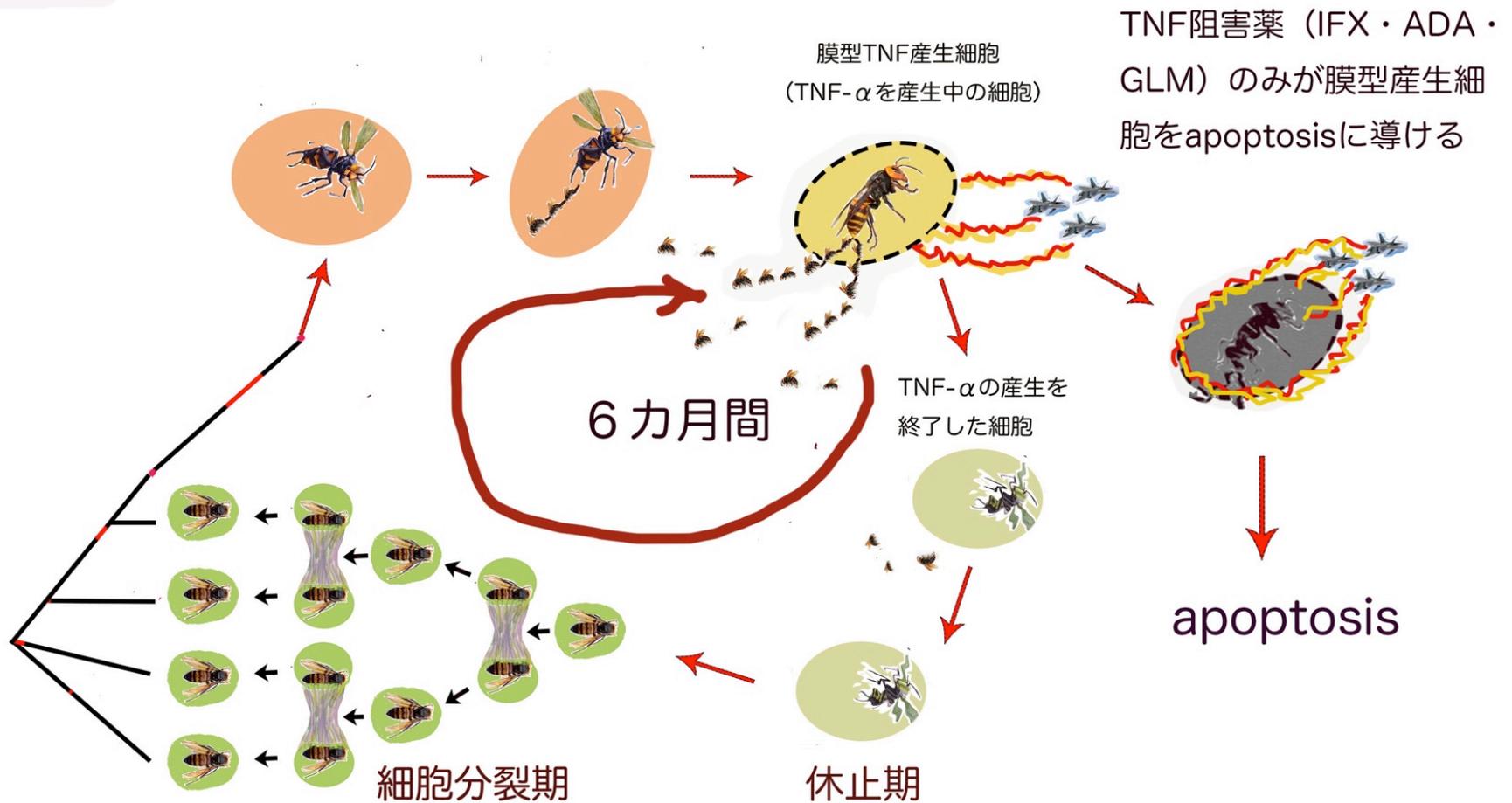
TNF- α の産生を終了すると休止期に入る。

その次は細胞分裂期に入り、指数関数的に数が増加する。

そして増殖した細胞群は再びTNF産生細胞に変化し、膜型細胞となって多量のTNF- α を血液中に放出する。

このサイクルが1回転する毎に、膜型細胞は4倍の数に増加し、TNF- α の産生量も4倍に増加する。

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。

Slide 3

TNF阻害薬の抗体製剤が膜型TNF産生細胞をアポトーシスに導けることは九州大学の堀内孝彦先生によって発見された。

Bio は膜型TNF産生細胞だけを殺傷できる。
それ以外の非膜型細胞は殺傷できない。

休止期に入った非膜型細胞が再び膜型細胞に変化するには6カ月間を要する。

Drug free寛解を達成するには膜型だけでなく非膜型細胞も全て殺傷しなければならない。

深い寛解 (Deep remission) の概念

TNF anti-body
inhibitor 投与前

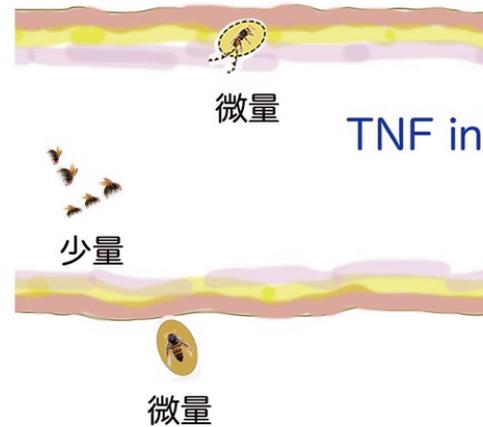
TNF anti-body
inhibitor 投与翌日

Phase 1

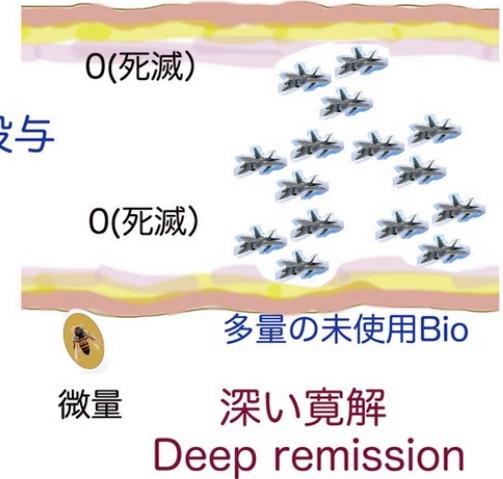
膜型TNF産生細胞

TNF- α

非膜型TNF産生細胞



TNF inhibitor投与

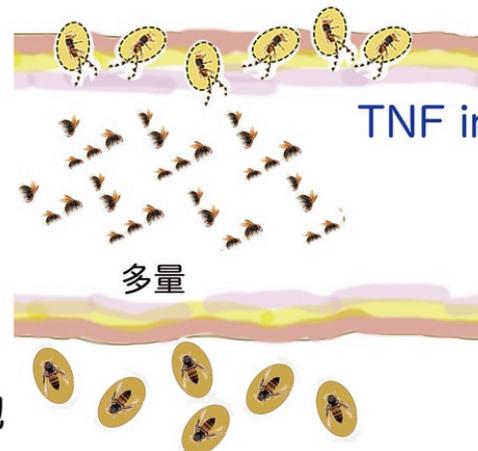


Phase 2
(or later)

膜型TNF産生細胞

TNF- α

非膜型TNF産生細胞



TNF inhibitor投与



Slide 4

「深い寛解」の概念を述べる。

Phase 1 においては、血液中の膜型細胞は微量で、TNF- α は少量である。非膜型細胞はさらに微量しか存在しない。

この状態に Bio を投与すると、膜型細胞とTNF- α は全て死滅して0個となる。

一方、微量の非膜型細胞だけは殺傷されずに残る。

血管内には多量の未使用の Bio のみが存在している。

この状態が「深い寛解」である。

一方、Phase 2 以降で Bio を投与しても、膜型細胞とTNF- α を0個に死滅させることはできない。

従って、「深い寛解」にはならない。

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。

Slide 5

Drug free寛解達成の原理

Drug free寛解は、膜型細胞と非膜型細胞の全てを殺傷すれば達成される。

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。

「深い寛解」とは「血液中にTNF- α が存在せず、多量の未使用Bio 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。

松井法の治療成績と2nd methodの探索

現在までに48症例を松井法で治療し、42症例（88%）がDrug free寛解を達成した。

寛解を達成できなかった6症例（12%）に加えて、1st Bioに他のBioを使用して寛解を達成できなかった6症例（合計12症例）に対して2nd methodを試みた。

- 1) IFX-BS 10mg/kg（4週毎） + MTX 8mg/w
- 2) ADA 80mg（2週毎） 単独
- 3) GLM 100mg（4週毎） + MTX 8mg/w
- 4) GLM 50mg（2週毎） + MTX 8mg/w

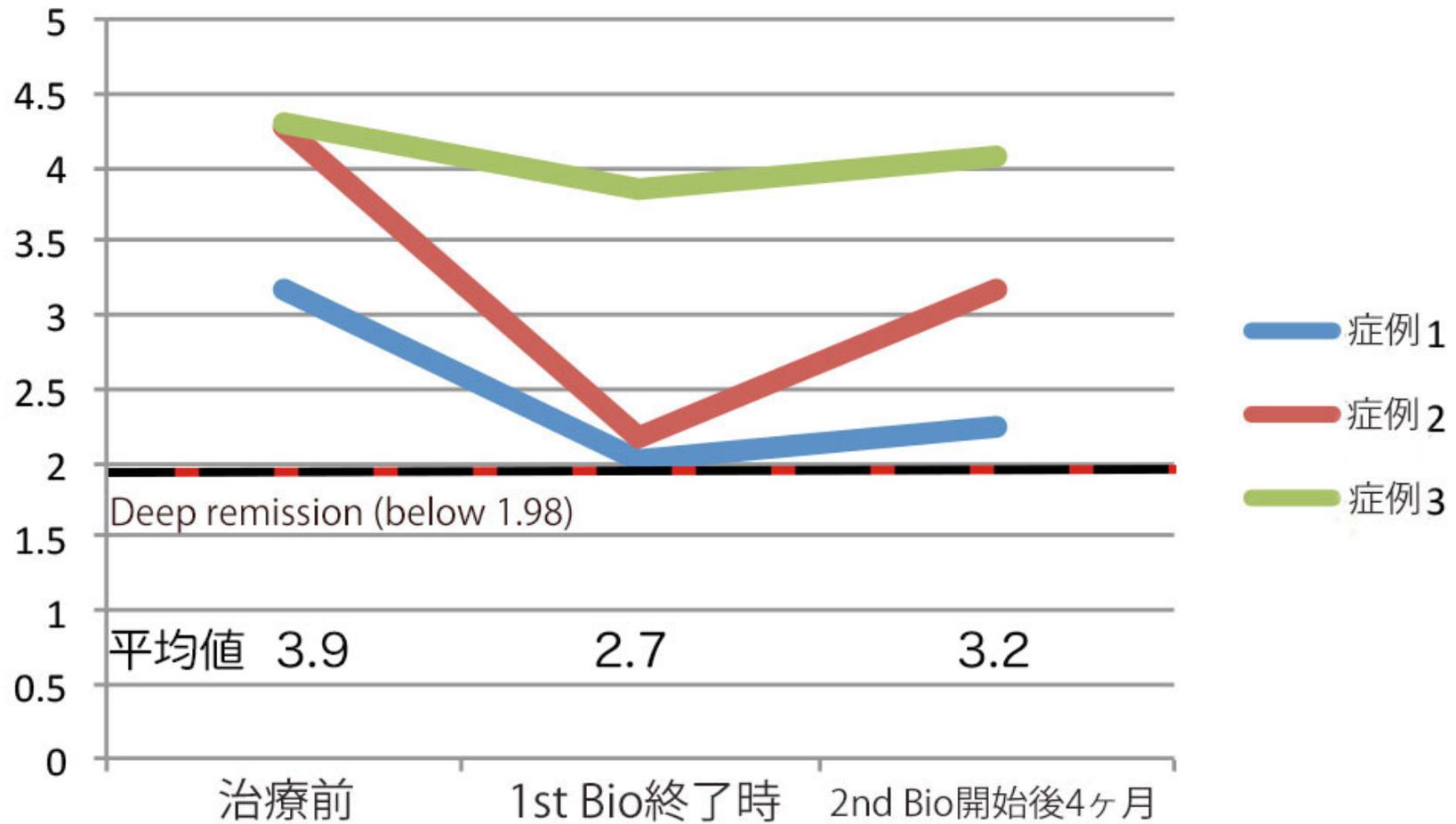
Slide 6

現在までに48症例を松井法で治療し、42症例(88%)がDrug free寛解を達成した。

寛解を達成できなかった6症例に加えて、1st Bio に他の Bio を使用して深い寛解を達成できなかった6症例(合計12症例)に対して 2nd method を試みた。

- 1) インフリキシマブ・バイオシミラー10mg・4週おき、プラス MTX
- 2) アダリムマブ 80mg 2週おきの Mono therapy
- 3) ゴリムマブ 100mg、4週おきプラス MTX
- 4) ゴリムマブ 50mg、2週おきプラス MTX

IFX-BS10mg/kg/4w + MTX 8mg/w

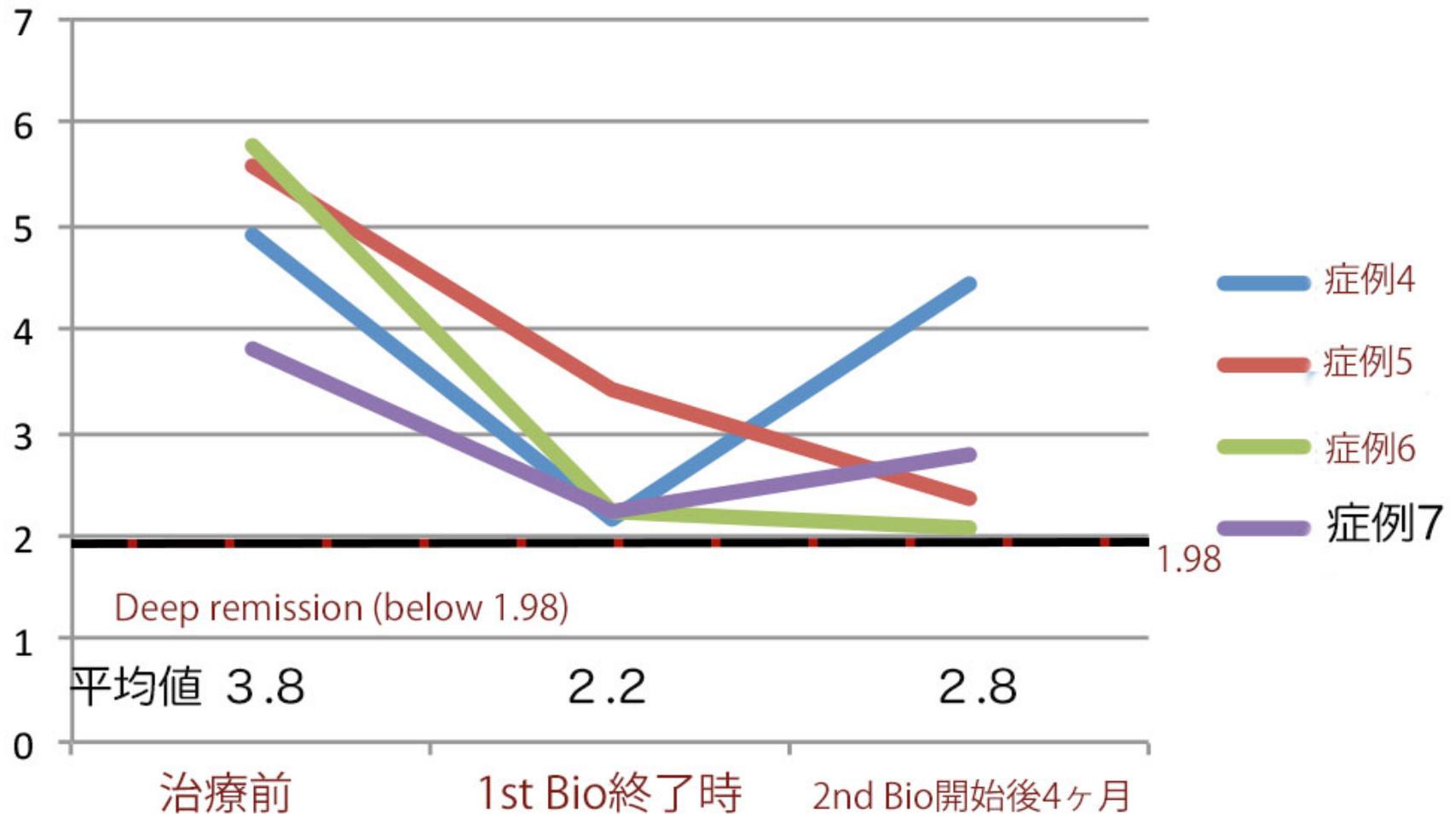


Slide 7

インフリキシマブ・バイオシミラー 10mg

1st Bio 終了時に DAS28が 2,7 であったが、投与4カ月後には 3.2 と上昇したため無効と判定した。

ADA80mg/2w(no DMARD)



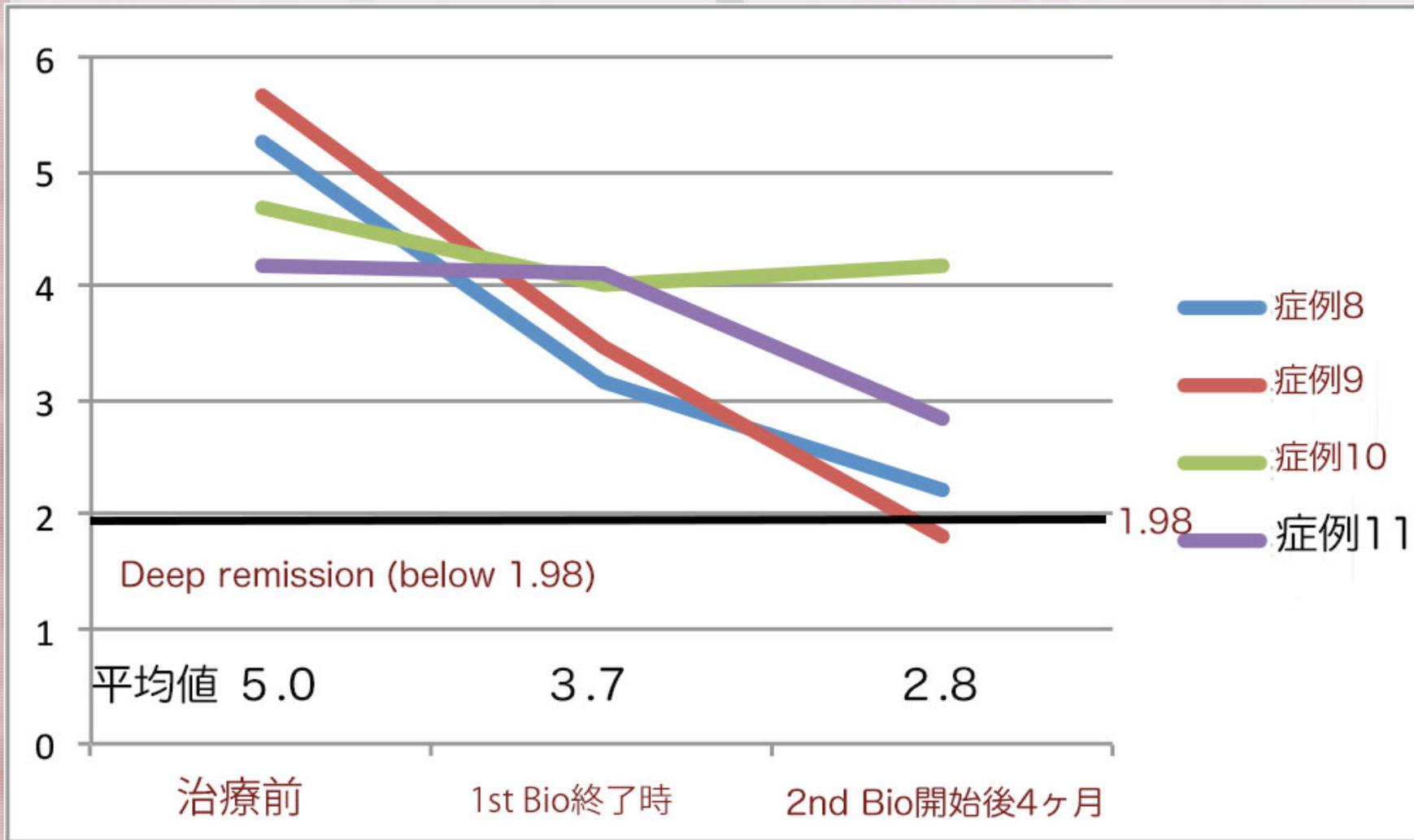
Slide 8

アダリムマブ 80mg は DMARD の併用が認められていない。

1st Bio で DAS28 が 2.2 まで下がっていたが、スイッチした4カ月後には 2.8 と上昇した。

MTXが無いため増量効果が得られず、無効である。

GLM 100mg/4w + MTX 8mg/w

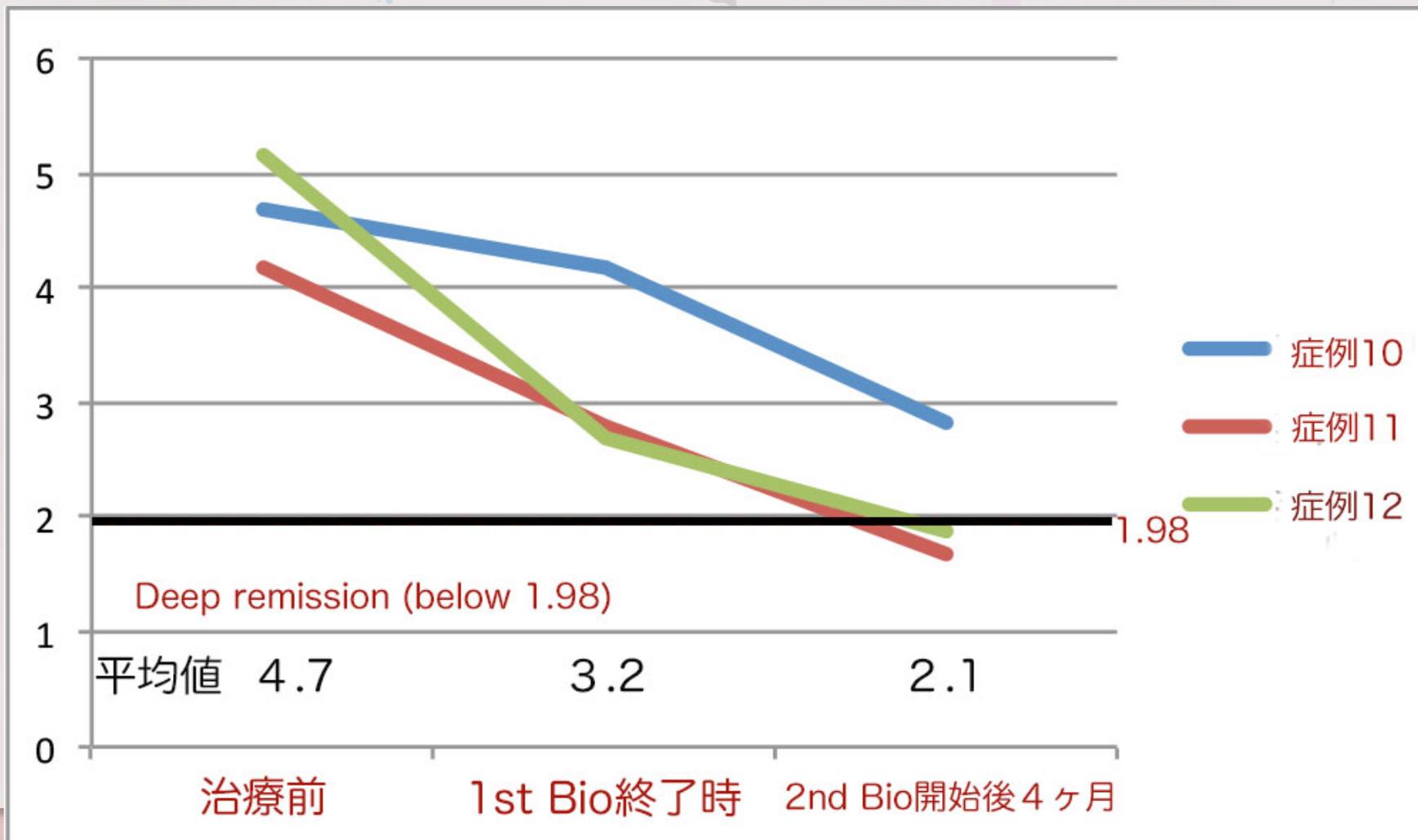


Slide 9

ゴリムマブ 100mg、4週おき

DAS28 が 3.7 から 2.8 に減少し有効性は認めしたが、深い寛解の 1.98 には届かなかったので 2nd method には成り得ない。

GLM50mg/2w + MTX 8mg/w



Slide 10

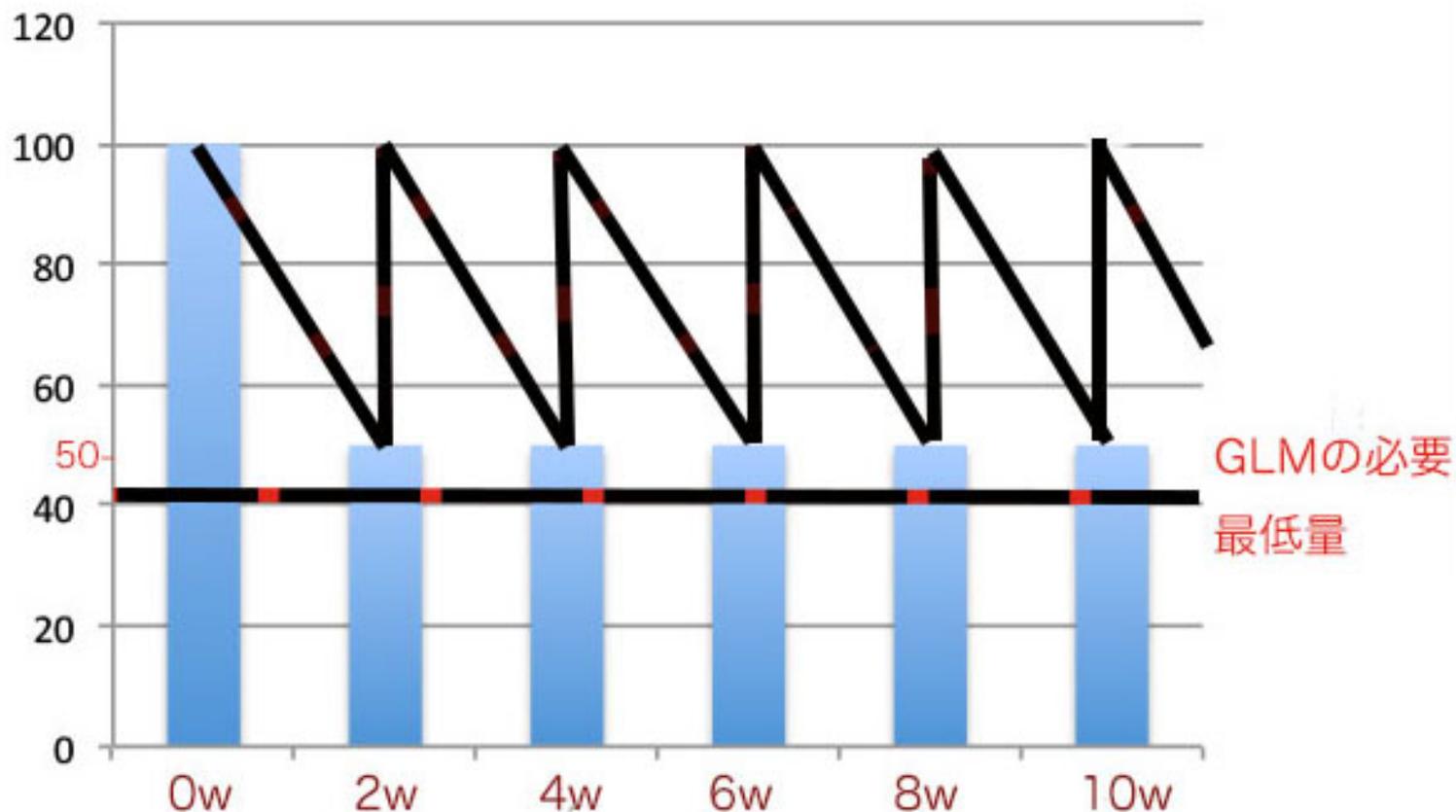
ゴリムマブ 50mg、2週おき

DAS28 が 3.2 から 2.1 へ減少し、2症例では 1.98 を下回った。

この方法のみが 2nd method として有効と判定した。

体内のBioの量：GLM50mg/2w
(GLMの半減期：2週間)

GLM50mg/2w



Slide 11

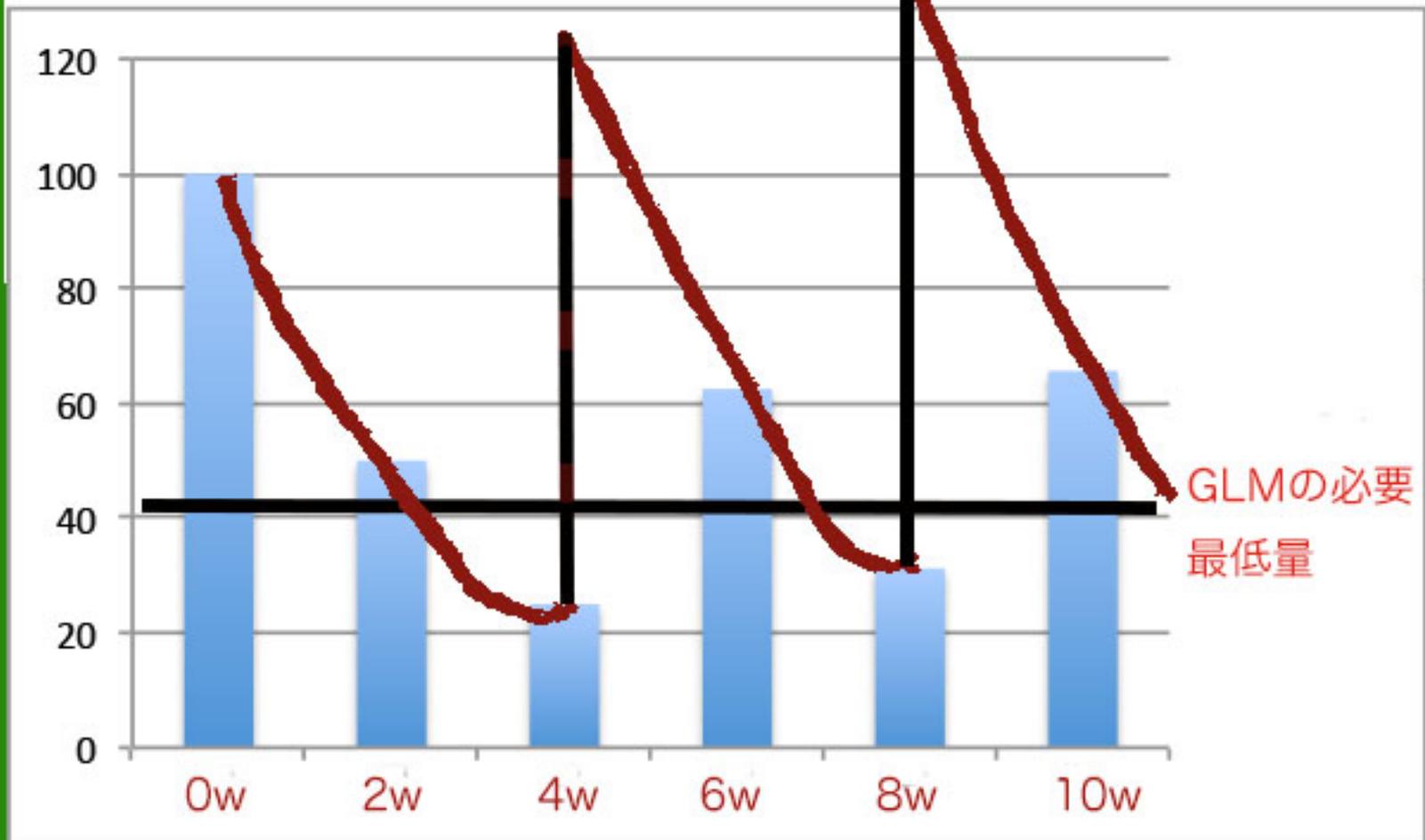
ゴリムマブの半減期は2週間である。

0週のみ 100mg を投与し、以後2週おきに 50mg を投与すると、体内のゴリムマブの量は、0週では 100mg であり、2週後には 50mg に半減するが、ここで 50mg を追加投与するため 100mg に上昇する。

このように 100mg と 50mg の間の値を推移するため「必要最低量」を下回ることが無い。

体内のBioの量：GLM100mg/4w
(GLMの半減期：2週間)

GLM100mg/4w



Slide 12

一方、「ゴリムマブ 100mg、4週おき」では、0週で 100mg を投与すると、2週で 50mg に、4週で 25mg になる。

すると3週から4週の間でゴリムマブの必要最低量を下回る。

この時期に膜型細胞を殺傷できず休止期へ逃がしてしまう。

まとめ

- 松井法では12%がDrug free寛解を達成できない。
- 寛解を達成できない症例では「3カ月以内に深い寛解に導入できなかった」。
- 3カ月以内に深い寛解を達成できなければ2nd methodにSwitchする必要がある。
- 2nd methodとして有効なのは「GLM 50mg(2週毎)+MTX 8mg/w」のみであった。

Slide 13

まとめ

松井法では 12%が Drug free寛解を達成できない。

寛解を達成できない症例では、「3カ月以内に深い寛解に導入できなかった。」

この場合、2nd method にスイッチする必要がある。

2nd method として有効なのは「ゴリムマブ 50mg、2週おき プラス MTX」のみであった。