

第53回

The 53rd Annual General Assembly and Scientific Meeting of Japan College of Rheumatology
第18回国際リウマチシンポジウム The 18th International Rheumatology Symposium

日本リウマチ学会総会 学術集会

心をひとつに ～治癒への確信～ 故 井上和彦 会長を偲んで
Let's unify our hearts, confidence in healing.

2009年4月23日～26日 第53回日本リウマチ学会総会・学術総会および第18回国際リウマチシンポジウムが、東京にて開催された。会長として開催準備を進めてこられた井上和彦教授の逝去により、小池隆夫理事長が会長代行を務めた。井上教授の遺志を継ぎ「心をひとつに～治癒への確信～」のテーマの下、本学会は全国から5,440名と過去最多の参加者を得た。本ニューズレターでは、いくつかのトピックスを紹介する。



国際シンポジウム New era for early diagnosis and treatment in RA

Maintenance of Clinical Remission

Daniel Aletaha
Medical University of Vienna, Vienna, Austria

シンポジウム

TNF α 阻害療法最新エビデンス

関節リウマチの新たな治療目標 —インフリキシマブがもたらしたもの—

田中良哉
産業医科大学医学部 第一内科学講座

わが国におけるアダリムマブの安全性 全例製造販売後使用成績調査結果中間報告

針谷正祥
東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科 薬害監視学

TNF α 阻害療法の効果 —整形外科の立場から—

小嶋俊久
名古屋大学大学院医学系研究科 整形外科

ポスター

関節リウマチの骨障害におけるTNF α 阻害療法の役割

名和田雅夫 他
産業医科大学医学部 第一内科学講座

高齢関節リウマチ患者に対する生物学的製剤投与

松橋めぐみ 他
時計台記念病院 リウマチ膠原病センター

生物学的製剤スイッチ症例の検討

斉藤 究 他
独立行政法人 国立病院機構 名古屋医療センター 整形外科リウマチ科

臨床的寛解の維持 Maintenance of Clinical Remission

Daniel Aletaha, MD, MSc

Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine 3, Medical University of Vienna, Vienna, Austria



疾患活動性の評価

寛解の定義にはかなりのバラツキがある。臨床における寛解率を検討したプロスペクティブなコホート研究¹⁾において、連続2回の受診のうち1回でも寛解に達していた患者の割合を4つの疾患活動性評価法で算出した。それによると、CDAI (Clinical Disease Activity Index) および SDAI (Simplified Disease Activity Index) による評価ではそれぞれ 33.5%, DAS28 で 42.7%, modified ACR で 38.6% であり、連続2回の受診で寛解が持続していた患者の割合はきわめて低かった (16.7 ~ 19.6%)。DAS28 で寛解とされた患者の 30% では腫脹関節が少なくとも1個認められ、中には6個以上認められる患者がいるのに対して、CDAI や SDAI で寛解とされた患者の 85% は腫脹関節が認められず、また、2個以上の腫脹関節を有する患者はいなかった²⁾。以上から、CDAI や SDAI は、DAS28 よりも明確で厳格な基準であるといえる。

疾患活動性レベルとアウトカム

疾患活動の持続は機能的進行と X 線の進行をもたらすが、疾患活動性の曲線下面積 (AUC) は疾患アウトカムに重要である。同じ程度の反応性 (ベースラインからの変化) が達せられても、到達する疾患活動性レベルによって、機能的および X 線的なアウトカムは異なる³⁾。QOL (SF-36 身体的要素スコア) や WPAI (Work Productivity and Activity Impairment) についても、疾患活動性が低い患者ほど良好である⁴⁾。

TNF 阻害薬をいつ中止するか

EULAR/ACR は、RA 臨床試験では寛解とその持続を報告するよう勧告している⁵⁾。PREMIER 試験* では、寛解期間が長い患者ほど X 線的進行が抑制されていることが示された⁶⁾。BeST 試験** では、ある受診時点から3ヵ月後の受診時まで DAS ≤ 2.4 (低疾患活動性) が維持される確率を算出した⁷⁾。結果、ある時点で DAS ≤ 2.4 が達せられた場合に次の受診時までそれが維持される確率は 75%, 連続2回の受診で DAS ≤ 2.4 が達せられた場合は 85% であった。さらに連続2回の受診で DAS ≤ 1.6 が達せられた場合は、98% の確率で低疾患活動性が維持された。この試験期間中、低疾患活動性患者の 52% で再燃が起

こり (DAS > 2.4), そのほとんどは3ヵ月以内に起こった。一方、低疾患活動性が2 ~ 3ヵ月持続すれば、再燃の確率は低下した。

TNF 阻害薬をいつ中止するかの決断はむずかしい。Brocq⁸⁾によると、寛解が半年間継続した患者において TNF 阻害療法を中止したところ、寛解率は4ヵ月後 50%, 1年後には 20% にまで低下した。

寛解を達成・維持するためのアルゴリズム

われわれは寛解を達成・維持するためのアルゴリズムを用いている (図)。第1期と第2期に分け、第1期ではまず低疾患活動性 (CDAI ≤ 10) を目指す。治療開始後3 ~ 6ヵ月間は、毎月 CDAI により疾患活動性を評価し、CDAI ≤ 10 を達成できるよう治療を調節する。

第2期の目標は寛解 (CDAI ≤ 2.8) の達成である。達成できなければ、疾患活動性が高い理由を検討し、疼痛のみで腫脹がなければ疼痛管理を行う。(文責: 編集部)

*PREMIER = A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab (Humira™) plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment

**BeST = Behandel Strategieën study

参考文献

- 1) Mierau M et al. Rheumatology. 46, 2007
- 2) Aletaha D et al. Arthritis Rheum. 2005
- 3) Aletaha D et al. Arthritis Rheum. 2008
- 4) Radner H et al. EULAR 2009
- 5) Aletaha D et al. Ann Rheum Dis 2008/Arthritis Rheum.2008
- 6) Aletaha D et al. Arthritis Rheum.2009
- 7) Van der Kooij SM et al. Ann Rheum Dis.2008
- 8) Brocq O et al. Joint Bone Spine.2009

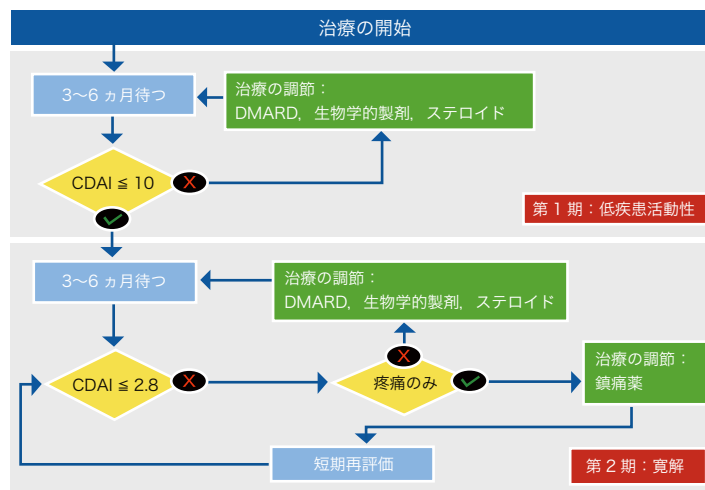


図 寛解を達成・維持するための治療アルゴリズム

関節リウマチの新たな治療目標 —インフリキシマブがもたらしたもの—

田中良哉

産業医科大学医学部 第一内科学講座



関節リウマチの治療目標の進化

インフリキシマブの導入により、関節リウマチ (RA) の治療目標として「臨床的寛解」¹⁾から「構造的寛解」²⁾, さらに「機能的寛解」³⁾を目指すようになってきた。機能的障害を残さないためには、早期に介入する必要があることが BeSt 試験で示されている。

さらに寛解率を高めるために

インフリキシマブ 3mg/kg を 8 週間隔で投与すると、次の投与まで効果が持続しないことがある。MTX 抵抗性の RA 患者を対象にインフリキシマブを 3,6,10mg/kg の 3 用量で投与した RISING 試験において、54 週後の血清トラフ濃度は、非寛解群 (n = 182) 1.0 μ g/mL 寛解群 (n = 89) 3.1 μ g/mL であった。1.0 μ g/mL を超えると no response はほとんどなくなり (図 1), 血清トラフ濃度 1.0 μ g/mL が重要な閾値になる可能性が示唆された。54 週後インフリキシマブ血清濃度は、3mg/kg 群 0.4 μ g/mL, 6mg/kg 群 2.3 μ g/mL, 10mg/kg 群 5.5 μ g/mL であった。ACR70 改善率は、3mg/kg 群で悪化と改善をくり返したが、6mg/kg 群と 10mg/kg 群では効果を持続することができた。したがって、増量することにより、寛解率を高めることは可能かもしれない。

薬剤フリー寛解は可能か

患者の同意を得てインフリキシマブを休薬した 39 例のうち、5 例が薬剤フリーとなった当科の経験に基づき、

多施設共同の RRR (Remission induction by Remicade in RA) 試験を行った。インフリキシマブ投与により 24 週間以上にわたり低疾患活動性 (DAS28 < 3.2) が維持され、患者の同意が得られた場合にインフリキシマブを休薬し、疾患活動性と関節破壊の進行について 2 年間追跡した。52 週目時点で 47 例 (53%) が低疾患活動性を、34 例 (39%) が寛解基準 (DAS28 < 2.6) を満たした。その後再燃した全例に対してインフリキシマブを再投与したところ、大部分の患者で疾患活動性が速やかに改善した。インフリキシマブを休薬しても構造的寛解を 1 年間維持できた。

インフリキシマブ休薬を 1 年間維持する条件を検討するため、単純ロジスティック回帰分析を行ったところ、52 週後の低疾患活動性 (DAS28 < 3.2) を 50% の確率で維持するには、休薬期間に入る時点の DAS28 が 2.16 以下、75% の確率で維持するには 1.20 以下でなければならないという厳しい要件が示された (図 2)。以上の結果から、薬剤フリー寛解を目指すためには、MTX と TNF 阻害薬を用いたタイトコントロールによって、より高い寛解率でより深い臨床的寛解を得ることが重要課題であると考ええる。

- 注) 1) 臨床的寛解: 炎症と症状の改善
2) 構造的寛解: 関節破壊抑制
3) 機能的寛解: 身体機能の維持

RISING 試験: インフリキシマブ血清濃度と臨床効果

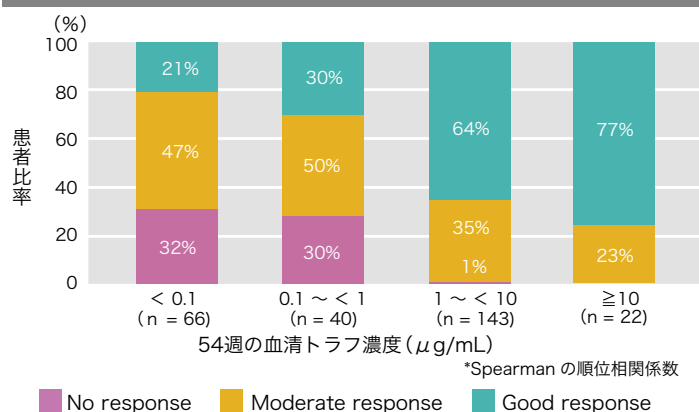


図1 MTX 抵抗性 RA に対するインフリキシマブの効果

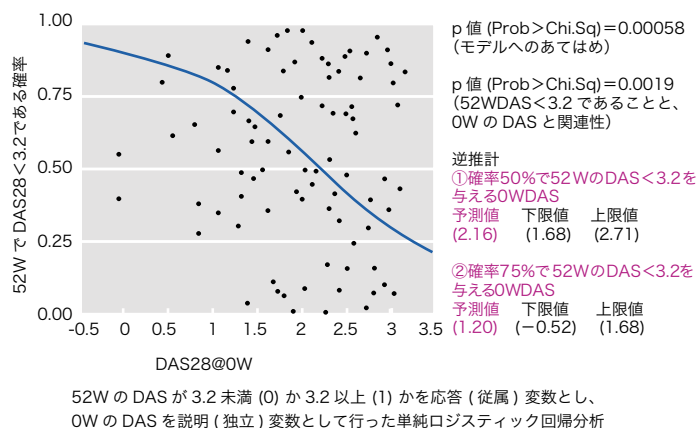


図2 RRR 試験: インフリキシマブ休薬を 1 年間維持するには?

わが国におけるアダリムマブの安全性 全例製造販売後使用成績調査結果中間報告

針谷正祥

東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科 薬害監視学



アダリムマブの全例製造販売後使用成績調査(全例 PMS)

アダリムマブは2008年4月に関節リウマチ(RA)治療薬として承認され、6月18日の発売開始と同時に全例PMSがスタートし、現在も実施中である。今回の中間解析では、登録開始から2009年2月までに登録票が固定された2,491例の登録時データ、および、投与開始順の初期300例のデータを解析した。

患者背景

解析対象となった2,491例のうち83.4%が女性であり、平均年齢60.0 $\pm$ 12.7歳、平均罹病期間11.0 $\pm$ 9.5年(2年未満12.8%)であった。合併症が49.4%、既往歴が31.0%に認められた。調査票が回収できた初期300例の投与前の結核スクリーニングでは、ツベルクリン反応検査実施率88.9%、胸部画像検査実施率98.5%で、27.3%が化学予防を受けていた。

それら300例の解析では、57.7%に他の生物学的製剤の使用経験があり、58.3%でMTX併用、65.0%でステロイド併用が行われていた。

有害事象・副作用発現状況

2,491例中での有害事象の報告は535件(うち重篤89件)あり、副作用と認められたのは488件(うち重篤63件)であった。

調査票が回収できた初期300例(観察期間24週間)の解析では、有害事象の発現数は96件(32.0%)、重篤有害事象は7件(2.3%)、副作用は89件(29.7%)、重篤副作用は5件(1.7%)であり、インフリキシマブ、エタネルセプトとほぼ同程度であった。他の生物学的製剤の使用歴やDMARD併用有無別の副作用の発現率はほぼ同程度であった(図1)。器官分類別の副作用発現頻度(重篤な副作用の発現頻度)は全身障害14%(0.3%)、感染症4.3%(1%)、呼吸器障害3.3%(0.3%)、皮膚障害13.7%であった。最も注意すべき重篤副作用は、他のTNF阻害薬と同様に重篤感染症で、呼吸器が44.4%、皮膚が19.4%を占めた。

肺炎を発症したのは16例(うち重篤12例)であり、発現までの投与日数は59.0日(7~149日)であった。このうち13例(95.8%)が回復・軽快している。

日和見感染症として、リンパ節結核1例、ニューモシス

チス肺炎(PCP)3例を認め、このうち2例が死亡の転帰をたどった。

疾患活動性の推移

疾患活動性(DAS28-4/ESR)は、24週間で平均5.34から3.45まで低下した(図2)。有効性に関しては、より多くの症例を収集後にEULAR反応率等を含む解析を行う予定であり、まだ結論づけることはできない。

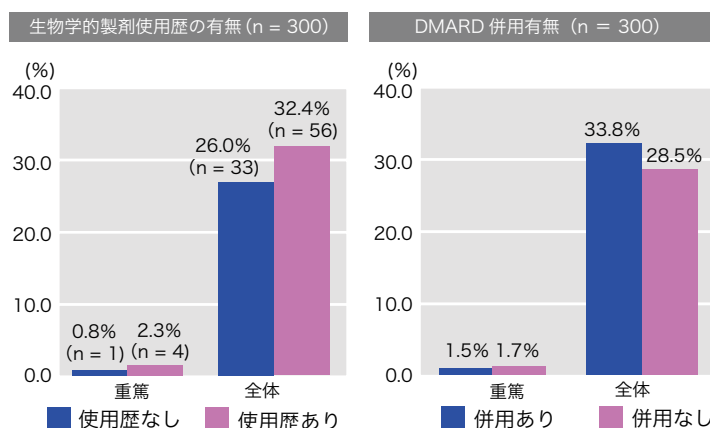


図1 生物学的製剤既治療・併用DMARDの有無と安全性

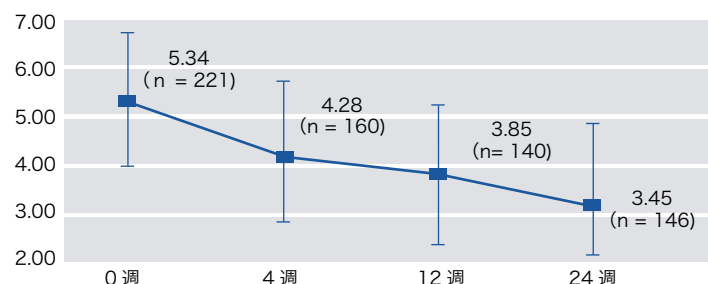


図2 疾患活動性(DAS28-4/ESR)の推移

TNF α 阻害療法の効果 —整形外科の立場から—

小嶋俊久

名古屋大学大学院医学系研究科 整形外科

大関節(膝, 頸椎)からみた TNF α 阻害療法の効果

近年, 強力な抗炎症作用と関節破壊抑制効果を有する生物学的製剤の登場により, リウマチ治療は大きく変わりつつある。しかしながら, 患者の日常生活動作の多くに影響を及ぼす大関節への治療評価はまだ十分ではない。

TNF α 阻害療法を受けている RA 患者 145 例で, 開始時の膝関節症状の有無と膝関節の予後について検討したところ, 開始時に症状がなかった膝関節で人工関節に至ったものはなかった。一方, 約 3 年の平均経過観察期間中, 開始時に症状があった 132 膝関節のうち, Larsen グレード III-IV の破壊進行例 (64 膝) では治療反応性に関わらず約 30% (20 膝), グレード 0-II (68 膝) でも約 10% (6 膝) が人工関節置換術を受けた(図)。

関節リウマチ (RA) は, 関節炎を主症状として, 炎症におけるさまざまな刺激により骨や軟骨の破壊をきたす。多くの開発治験で手足指においては, 骨びらんは改善がみられるが, 軟骨の修復は期待できない。関節軟骨ダメージは変形性関節症の危険因子であり, 関節破壊評価において関節軟骨の評価は必須である。精密な画像評価により定量的に行うことが重要であり, われわれは, 軟骨基質分解産物をマーカーにし, レントゲン検査と併せて評価する試みを進めている。

良好な関節機能は無痛性, 可動性, 安定性により得られ, RA 患者における関節不安定性の大きな原因は, 炎症による靱帯弛緩と考えられている。RA では頸椎環軸関節の不安定性が特徴的である。RA 患者 33 例に対してインフリキシマブ 1 年以上継続投与後, 頸椎機能撮影により評価したところ, 14 例 (42%) で頸椎病変の進行が認められた。また, 1 年後血中 MMP3 値は, 非進行群では低下していたが, 進行群ではあまり低下しなかった。DAS28-ESR 評価で good response 群のほうが moderate response 群よりも有意に進行が抑制されていた。

精神的機能評価と身体的機能評価

RA 治療において, 高い QOL の獲得と維持は大きな目標であり, 身体的要素だけでなく, 精神的要素も考慮する必要がある。

生物学的製剤治療を行った患者の身体的機能と精神的機能(抑うつ)を評価した。身体的機能については, 上肢機能評価(DASH)と日常生活動作に関する指標(MHAQ)はよく相関し, 就労者と非就労者との間で MHAQ に差はなかったが, DASH は就労者で有意に良好であった。また, 調査開始時, 炎症はかなり抑制されていたが, 精神的機能については抑うつ度はまだ高く, 抑うつ群において身体的機能障害と上肢機能障害は大きかった。就労者が抑うつを感じない身体, 上肢機能はかなり高い水準であることがわかった。患者状態把握のためには, 精神的機能評価も有意義であり, 就労状況も含めた QOL 維持を目指して個々の患者にあわせた治療タイミングを考える必要がある。

膝症状あり：人工膝関節置換術 26 膝 / 132 膝

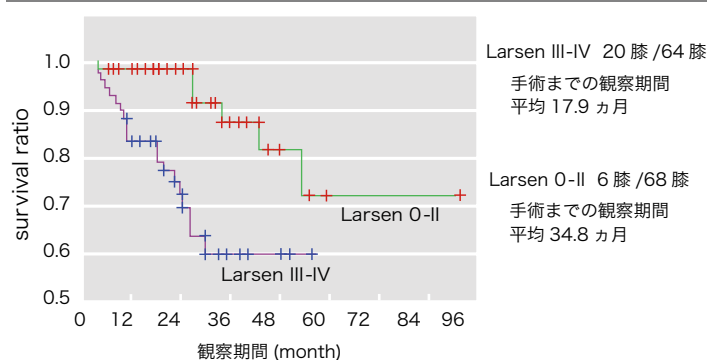


図 膝症状のある RA 患者の人工膝関節置換術における生存解析

ポスター

関節リウマチの骨障害における TNF α 阻害療法の役割

名和田雅夫 他

産業医科大学医学部 第一内科学講座

背景・目的

関節リウマチ (RA) の滑膜炎組織では、リンパ球集積、TNF α 産生亢進、破骨細胞成熟亢進に伴う骨破壊が認められる。RA 患者において、腰椎や大腿骨の骨密度は健常人と同等であるが、骨吸収マーカーである尿中 NTx 値は有意に高い。さらに、RA 滑膜組織には組織学的にも破骨細胞周囲に骨芽細胞が存在せず、骨芽細胞非依存性の破骨細胞成熟と骨びらん形成が認められ、RA に伴う骨破壊は「破骨細胞成熟のみが亢進した状態」である。

TNF α 阻害薬インフリキシマブ (IFX) の疾患制御効果・関節破壊抑制効果は海外のみならず、わが国でも RECONFIRM-2J 試験にて証明された。また、海外の臨床研究や RECONFIRM-2J 試験において、IFX 投与 1 年後の総 Sharp スコア (TSS) の yearly progression で著明な改善が認められているが、1 年という短期間での関節破壊抑制効果の作用機序については不明である。

当科における IFX 投与症例において、臨床関連データおよび尿中 NTx・骨型 ALP・DEXA など骨代謝関連データの解析を行い、RA の骨障害に及ぼす TNF α 阻害療法の作用機序について検討を行った。

対象と方法

RA 症例を MTX 単独群 (n = 19) と MTX + IFX 併用群 (n = 130) に分け、骨代謝マーカーを評価した。

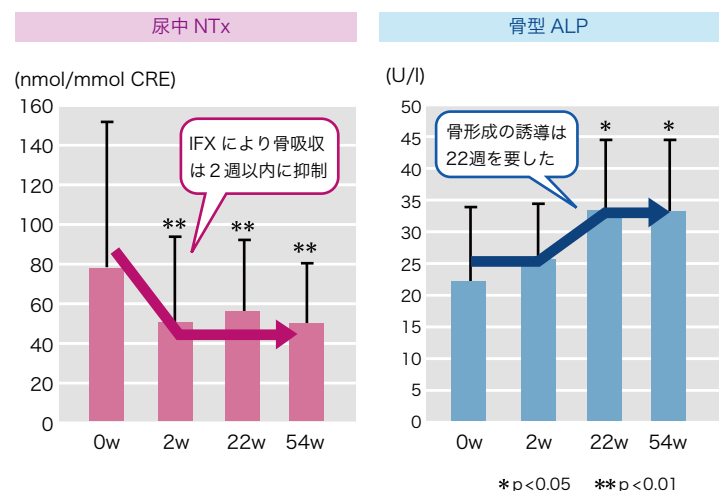


図1 インフリキシマブ投与 54 週後の骨代謝動態 (n = 90)

結果

患者の症例背景および骨代謝病態に異常所見はなかった。骨吸収マーカーである尿中 1 型コラーゲン架橋 N-ペプチド (NTx) は、治療前著明に上昇していたが、IFX 投与 2 週間後、有意に低下した。一方、骨形成マーカーである骨型 ALP は不変であった。投与 54 週後までに、尿中 NTx は 2 週後の有意な低下が持続した。一方、骨型 ALP は 22 週後に有意に上昇し、その後も持続した (図 1)。

IFX 投与 2 週間後の尿中 NTx の変化率と 54 週間後の尿中 NTx の変化率は、きわめて高い相関を示した (p < 0.0001)。IFX による骨吸収抑制は、投与 2 週間後の変化で規定される可能性が示唆された (図 2)。

結論

TNF α 阻害薬の投与により示された TSS の yearly progression の 1 年間の短期での著明な低下は、当科の骨代謝の検討の結果、本薬剤の 2 週間での著明な骨吸収抑制作用と、22 週間後からの骨形成促進作用による可能性が示唆された。

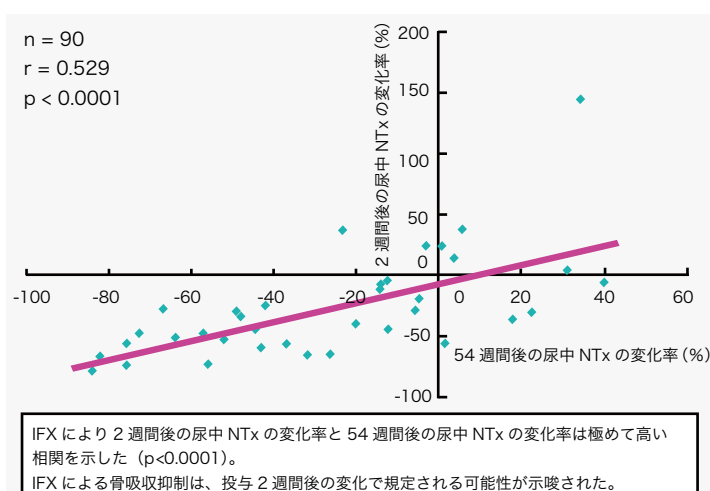


図2 2週間後と54週間後の尿中NTxの変化率

ポスター

高齢関節リウマチ患者に対する生物学的製剤投与

松橋めぐみ 他

時計台記念病院 リウマチ膠原病センター

目的

当センターで加療中の関節リウマチ (RA) 患者約 1,400 人のうち, 65 歳以上の高齢者は約 570 人である。2006 年 1 月～2008 年 12 月の間に生物学的製剤を投与された高齢 RA 患者は 100 人であり, 高齢 RA 患者全体の 17.5% を占めた。これら 100 例に対する投与状況, 安全性について検討した。

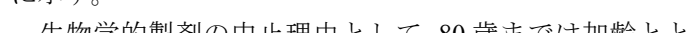
患者背景

100 例の患者の平均年齢は 72.5 歳 (男性 28 人, 女性 72 人) であり, Steinbrocker の病期分類および機能分類の分布は, Stage I/II/III/IV が 1/17/32/50%, class I/II/III/IV が 4/51/33/12% であった。

成績

生物学的製剤投与の年齢分布をみると, 74 歳まではインフリキシマブ (IFX)・エタネルセプト (ETN)・トシリズマブ (TCZ) と同程度に投与され, 75 歳以上は ETN が多く投与されていた。生物学的製剤の継続状況を検討したところ, IFX は 48.4%, ETN は 60.5% の患者で中止されていたが, TCZ の中止率 (10.5%) は有意に少なかった。投与量別の ETN 中止率は, 週 1 回投与 (n = 14) で 71.4%, 週 2 回投与 (n = 29) で 58.9% であり, 投与量と中止例との関連性は認められなかった。さらに感染症による ETN 中止率は, 週 1 回投与で 14.3%, 週 2 回投与で 6.9% であり, 週 1 回投与・週 2 回投与と感染症による中止例との関連性は認められなかった。

IFX 投与 33 例, ETN 投与 43 例, TCZ 投与 19 例にお

ける有害事象の発生率はそれぞれ 12 例 (36.4%), 13 例 (30.2%), 5 例 (26.2%) であり, 死亡例はそれぞれ 1 例, 5 例, 0 例であった (有意差なし)。死亡原因は感染症が 49% を占めていた。薬剤別および年齢別の有害事象の発現を  に示す。

生物学的製剤の中止理由として, 80 歳までは加齢とともに感染症が増加していたこと。また, 80 歳以上では, 転院, 無効, 自己中止などが多く挙げられた。薬剤別に中止理由をみると, IFX では投与時反応, 感染症, 無効が多かった。ETN では, 転院を含め, 注射すること自体を継続できないための中止が多かった。中止例 (44 例) の患者背景との関連を検討すると, 中止症例では副腎皮質ホルモン投与量が有意に多く, 約 6 mg/日以上での投与で中止例が多くなると示唆された。有害事象のうち, 感染症例, 死亡例は, 副腎皮質ホルモン量 5 mg/日以上投与例が 90% 以上を占めていた。

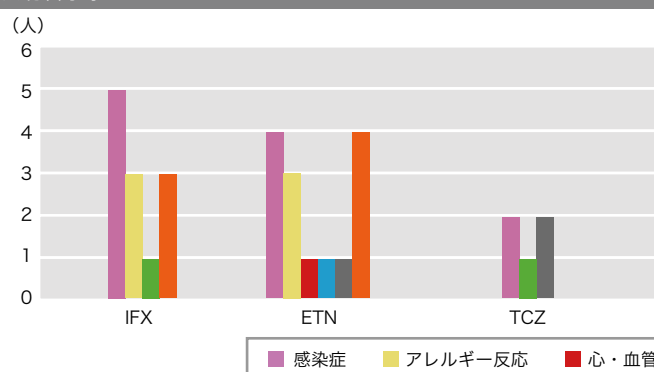
結果

75 歳未満の患者は, 非高齢者と変わりなく, 生物学的製剤の投与を受けていた。中止例は, 高齢になるほど有害事象以外の理由が多かった。有害事象による中止例では, 感染症が多い傾向があり, 副腎皮質ホルモンの投与量が中止例に影響していた。

結語

- ・75 歳未満では, 生物学的製剤は副腎皮質ホルモンの用量と安全性に配慮しながら投与することが望ましい。
- ・75 歳以上では, 転院等がありえることを考慮する必要がある。

薬剤別有害事象



年齢別有害事象

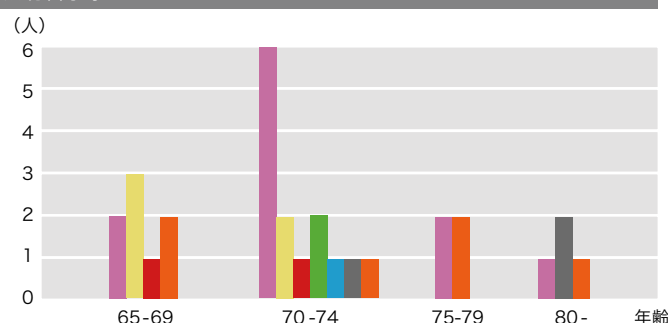


図 当センターにおける生物学的製剤の有害事象 (薬剤別・年齢別)

ポスター

生物学的製剤スイッチ症例の検討

齊藤 究 他

独立行政法人 国立病院機構 名古屋医療センター 整形外科リウマチ科

目的

海外では TNF 阻害薬から他の TNF 阻害薬への変更例のエビデンスが多数報告されている。わが国では現在、生物学的製剤 4 剤の使用が可能であるが、今回、トシリズマブを含むこれら生物学的製剤 4 剤間のスイッチ症例について検討した。

方法

スイッチ後 3 カ月以上経過した症例における第 2 の生物学的製剤の有効性を評価した。第 2 の生物学的製剤の薬剤継続率を、Kaplan-Meier 法を用いて調べた。

結果

1) インフリキシマブ (IFX) からの変更

エタネルセプト (ETN) への変更群 (二次無効 16 例、一次無効 2 例) において、最終投与時 (平均 17.3 カ月後) に 88.9% (IFX 一次無効の 2 例を含む) が EULAR 改善基準で moderate response 以上の改善を示し、継続率も高かった (図)。

アダリムマブ (ADA) への変更群 (二次無効 5 例) では、最終投与時 (平均 5 カ月後) に 1 例で good response, 2 例で moderate response が得られ、no response は 2 例であった。継続率は現時点で 100% である。

トシリズマブ (TCZ) への変更 1 例 (二次無効) では、mHAQ は 7 → 3 に改善し、投与継続中である。

2) エタネルセプト (ETN) からの変更

TCZ への変更群 (二次無効 6 例、一次無効 5 例、前医投薬のため評価不能 1 例) において、最終投与時 (平均 6.4 カ月後) に 83.3% が改善傾向を示した。

ADA への変更群 (二次無効 4 例、副作用中止 2 例) では、最終投与時 (平均 5 カ月後) に 3 例が moderate response を示した。MTX 非併用 ETN から MTX 非併用 ADA への変更が多かった。

IFX へ変更した 4 症例は全例が半年～1年半以内に IFX 中止となった。3 症例が第 3 の生物学的製剤 TCZ へ

と変更した。ETN から IFX や ADA への変更は成績不良であったため、現在 TCZ 単剤への変更が普及している。

全体的には「第 2 生物学的製剤としてどれを選択するか」より、第 1 の生物学的製剤が IFX の場合には継続率が高く、ETN では低いことが示された。

考察

IFX → ETN で効果が高かったが、その理由として以下のことが考えられた：① HACA (human anti-chimeric antibody) の存在、② ETN が TNF α だけでなく、LT α (TNF β) もブロックする (若林, 関節病学会誌 2009)、③ ETN は、成人 RA に比し若年性 RA でより重要な役割を果たす LT α を抑制するため、若年性 RA は ETN によく反応するが IFX の効果は小さい (Haraoui B, J Rheumatol, 2004)。

結語

IFX 無効の場合、一次無効、二次無効に関わらず ETN への変更が有効である。ETN 無効の場合、IFX への変更は効果が得にくく、TCZ への変更が有効である。

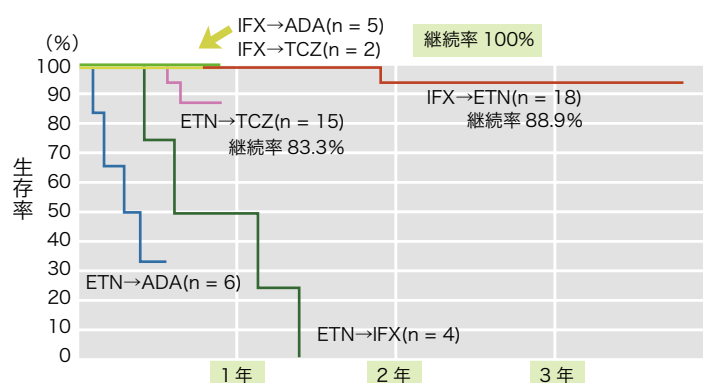


図 第 2 生物学的製剤の継続率