

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：関節リウマチの「ドラッグホリデー」と関節破壊「ゼロ」を目指す治療法の確立に関する研究
2. 研究開発代表者：田中良哉（産業医科大学医学部第1内科学講座 教授）
3. 研究開発の成果

約100万人を数える関節リウマチ(RA)患者に必発する関節破壊は、長期に亘る生活の質の低下による社会的損失を生じてきた。本研究では、発症早期から保険診療内の強化療法により関節破壊を『ゼロ』にする治療の実用化を目指したガイドラインの研究開発を進める(ZERO-J 試験)。一方、生物学的製剤の長期連用による安全性や経済性は国内外で喫緊の課題であるが、治療薬の減量や中止に関するガイドラインは国内外共に存在しない。本研究では、「ドラッグホリデー」を目指す治療ガイドラインの確立と検証を目的とした研究開発を進める(FREE-J 試験)。

①RA患者の「ドラッグホリデー」を目指す治療ガイドラインの確立と検証(“FREE-J”試験)

2015年度には、MTXと生物学的製剤で治療してDAS28寛解を2回連続満たした症例を、治療継続、MTX半減、MTX中止、生物学的製剤減量、生物学的製剤中止の5群に分けて登録した。目標登録症例数は当初200例であったが、統計的検討などから約450例に大幅に増加した。これまで296例が登録された(目標の66%)。登録患者の平均年齢は59歳、女性78%、平均罹病期間約9年、平均MTX投与量11mg/週、平均生物学的製剤投与期間38ヶ月、平均寛解維持期間22ヶ月で、80%がTNF阻害薬であった。5群のうちMTX半減が最も多く、逆にMTX中止が最も少なかった。2016年度も継続してMTXや生物学的製剤の減量や中止を検証するとともに、疾患活動性スコア、バイオマーカーや高度画像技術による探索的研究により、ドラッグホリデーを可能とする患者の識別を試みる。

②RA患者の関節破壊を『ゼロ』にできる治療ガイドラインの確立と検証(“ZERO-J”試験)

2015年度には、早期RA患者162例が登録され、開始1年後に於ける総Sharpスコアで関節破壊の進行(Δ mTSS)を評価し、十分量のMTXに高反応性を示して関節破壊がない高反応性群、生物学的製剤なしでは関節破壊が制御できない治療抵抗性群を選別すべく検討した。162例の平均罹病期間は7.4ヶ月、MTX治療開始時点の疾患活動性は、DAS28は4.8、SDAIは20.4であった。治療開始3か月後にMTXは12.0mg/週まで増量され、DAS28:3.7、SDAI:12.2まで改善し、87例は高反応性HR群、TNF治療T群35例、MTX併用M群29例に振り分けられた。振り分け1年後の判定時点133例(LOCF; HR群82名、T群29名、M群22)では、DAS28とSDAIは群間に有意差がなかったが、0-15ヶ月での関節破壊の進行を示す Δ mTSSは各々0.54, 0.95, 0.74と群間に有意差を認め、 Δ mTSS \leq 0.5(構造的寛解)はそれぞれ86%, 65%, 74%であった。以上より、約6割のRA患者は十分量のMTXに高反応性を示して臨床的にも構造的にも良好な経過を示し、治療開始前に疾患活動性が低～中等度の患者はMTXで関節破壊を制御し得た。しかし、MTX治療3ヶ月にても中～高疾患活動性の患者では、生物学的製剤を使用しても関節破壊が進行した症例が認められた。さらに、多変量解析によりMTX-高反応性を示す症例の背景因子として、治療前の疾患活動性が低い程、MTXに高反応する事が抽出された。また、治療開始15ヶ月後の構造的寛解達成に及ばず背景因子として、MTX治療3ヶ月後の疾患活動性が低い事が示された。以上より、関節破壊「ゼロ」を目指すためには下記の3点が重要であることが示された。① 早期RA患者の6割はMTXで臨床的にも構造的にも制御可能である。② 治療前の疾患活動性が低～中等度の患者はMTXのみでコントロールできる。③ MTX治療3ヶ月に中～高疾患活動性の患者は関節破壊が進行する可能性が高く、生物学的製剤の選択を考慮すべきである。