当クリニックでの関節リウマチ患者さんへのDMARDs併用療法の検討

あいき整形外科クリニック　相木一秀

Key word: combination therapy, Rheumatoid arthritis, Methotrexate

「はじめに」DMARDs併用療法は、比較的高い効果があるというエビデンスの集積と生物学的治療のコストの問題から現在、再注目されている。昨年のACRのrecommendationでも、また本年6月にEULARにて発表された新しいrecommendationでもphases Ⅰ、ⅡでMTXを中心とした併用療法を行う事が推奨されている

「対象」当院に通院中のRA患者のうちDMARDs併用療法を行った患者さんを対象とし、併用理由投与時、1ヵ月後、3ヵ月後の疾患活動性と改善度を調査し、併用療法の可能性を検討した

「結果」DMARDs併用療法を行った患者は32症例あり、生物学的製剤使用中の併用療法と3カ月の観察期間を満たさないものを除くと22例であった。22例中7例が複数回併用を行っており全部で30回の併用療法が行われていた。22例は男3例女19例、年齢は平均64.5歳、平均罹病期間54カ月、併用開始時の平均の疾患活動性はDAS28CRP(以下DAS)3.24,SDAI13.43と中疾患活動性であった。併用理由としては、一次効果不十分が15例、DMARDsの2次無効（いわゆるエスケープ）が7例であった。併用薬剤は、TAC,SASP,IGR,MZRPの2剤やMTX,SASP,BUCの3剤併用も含まれていた

22例中、併用1回の15例中12例は併用療法を継続、1例は併用療法を止め、もとのの単独療法に戻れていた。しかし2例は効果不十分で生物学的製剤に移行していた。再併用を行った7例中の6例は併用療法を継続、1例は生物学的製剤に移行、再々併用の1例は生物学的製剤に移行していた。全体では22例中18例（81.8%）生物学的製剤の導入には至っておらず、一定の臨床効果があることを示していた。

活動性の変化をDAS,SDAI,CDAIの変化でみると、DASは平均3.24から1か月目2.86、3カ月目2.56と有意に改善してした。また、SDAI,CDAIもそれぞれ、13.43、13.05から1ヶ月目9.93、9.7,
3ヶ月目8.15、7.96と有意に改善していた。平均の活動性はどの指標でも中疾患活動性から低疾患活動性に推移していた（LOCF法)。

それぞれの指標の変化も検討した。ただし腫脹関節数と疼痛関節数はDASで評価する28関節に足関節と足趾を加えた40関節の評価とした。腫脹関節数、CRP値は1ヶ月目から有意に改善しており、疼痛関節数は3ヶ月目で有意に改善した　HAQは変化しなかった　これはestablish RAにおいてはHAQ値は炎症よりも破壊による不都合を反映した可能性も考えられた

DAS28の併用前の活動性は、高疾患活動性4例、中疾患活動性12例、低疾患活動性2例、寛解4例であった。これが3ヵ月後には、中疾患活動性8例、低疾患活動性5例、寛解9例と改善し、低疾患活動性以下は22例中6例(27.3%)から14例（63.6%）へと改善していた。EULARの改善評価でgoodはなくmod 13例、poor 6例、反応なし3例でありModerate以上の改善率は59.1%であった

症例の多かったTACの追加併用16例では、平均でみると3ヵ月後にはDAS,SDAIとも有意な改善を得たが、最終的に10例は継続していたが4例は生物学的製剤に移行し2例は副作用中止で他の併用療法に移行していた。また、MTX+SASP+BUCの3剤併用は5例あったが3例が継続しており、新しい併用療法としての可能性が考えられた。

「考察」DMARDs 併用療法では、SASP,BUC と MTX は比較的古くから行われ、2 重盲検試験の文献も散見される。TAC については、神埼らの MTX の治療効果不十分例に対する追加併用効果や塚野らの MTX の 2 次無効次例の追加併用効果、竹内らの PMS　3267 例をまとめた有効性と安全性の報告など、データが集積されてきており、現時点で有用な選択枝と考えられている。

海外では、MT+SASP+HQQ の併用療法は以前から行われており、recommendation にも示されている。最近では　3 剤とエタネルセプトとの比較である TEAR trial, インフリキシマブとの比較の swefot trial などが行われ、関節破壊抑制効果効果は生物学的製剤には及ばないものの、疾患活動性については同等であるとの報告もあり、ACR,EULAR の recommendation もうけますます使用されると考えられる

日本では、日本臨床リウマチ医会を中心に MTX、SASP,BUC の 3 剤併用療法と MTX＋TNF 製剤の比較検討の他施設共同研究が行われ、昨年の臨床リウマチ学会、今年の日本リウマチ学会や EULAR で結果が報告されており、当院の症例でも一定の成績を得た。

併用療法は、一次効果不十分例や MTX2 次無効例で一定の効果を示す。またコストの問題だけでなく、当院では 2 例がそうであったが　別の malignancy を発症した為に生物学的製剤が使用困難な例など、用途は広がってゆくと考えられる。しかし MTX 以外の併用療法の報告が少なく今後の検討が待たれるところである。

今回の検討では、併用療法を行った時代がバラバラなため、MTX の使用量や併用薬剤が異なってしまった事や　構造的検討を行っていない事は問題であった。今後、症例を増やして再検討を行いたい。