

早期RAにおいて高率にDrug free寛解 を達成する治療法(松井法)の 有用性

(Bio free寛解を目指す治療法との比較)

松井法開発の経緯

深い寛解を**6ヶ月間以上**維持すればBio free寛解が**50%以上**に達成できる。——”Sustained deep remission (SDR)法”(産業医大 田中良哉教授)

松井法はSDR法改良して考案され、深い寛解が確実に達成できる症例のみを対象とした。

- 1) **罹病期間6ヶ月以内**
- 2) **抗リウマチ薬が未使用**
- 3) **DAS28-CRP < 4.2**

上記の3条件を満たす**早期RA**症例に対して**TNF- α 阻害薬**(IFX, ADA, GLM)と**MTX**を同時に投与する。

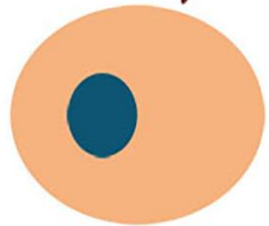
Bioを最大限増量して速やかに深い寛解に導き、深い寛解を**9ヶ月間以上**持続させる。

投薬期間は**1年間**とし、その後はDrug freeとし、定期的に血液検査を行って1年間follow upする。

Drug free達成の理論

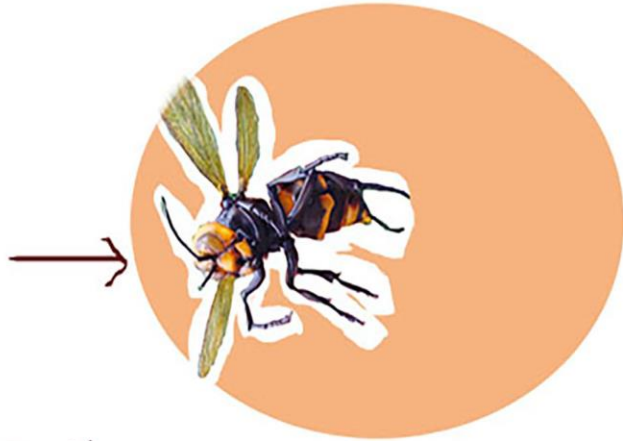
刺激

TNF産生細胞は局所からの免疫情報の刺激で活性化される



TNF産生細胞

(単球・マクロファージ・リンパ球・NK細胞など)



TNF産生細胞が活性化される細胞内に女王蜂が現れて働き蜂を産み出す



TNF-αは小胞体で産生され、ゴルジ体を経て細胞膜まで到達し、細胞膜に表出する。

働き蜂はTNF-αである

TNF-α

細胞膜から完全に抜け出したTNF-αはTNF-α変換酵素(TACE)によって連結を断たれてフリーになり、可溶型TNF-αとなって血流に乗り遠く離れた組織で機能する。

TACE



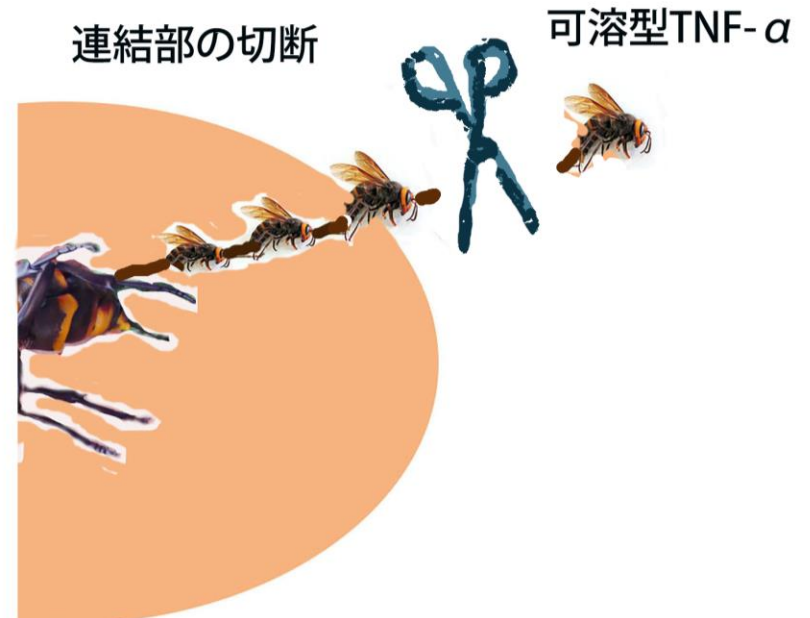
膜型TNF産生細胞とは？

堀内孝彦先生(九州大学)の理論



TNF- α 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。

酵素の分泌による
連結部の切断



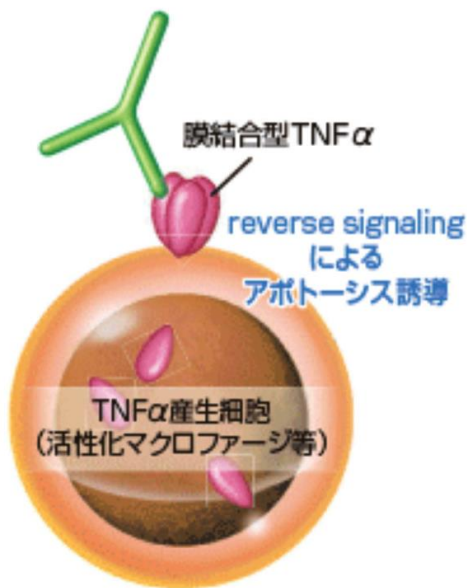
膜型TNF産生細胞へのapoptosis誘導作用(堀内理論)

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。

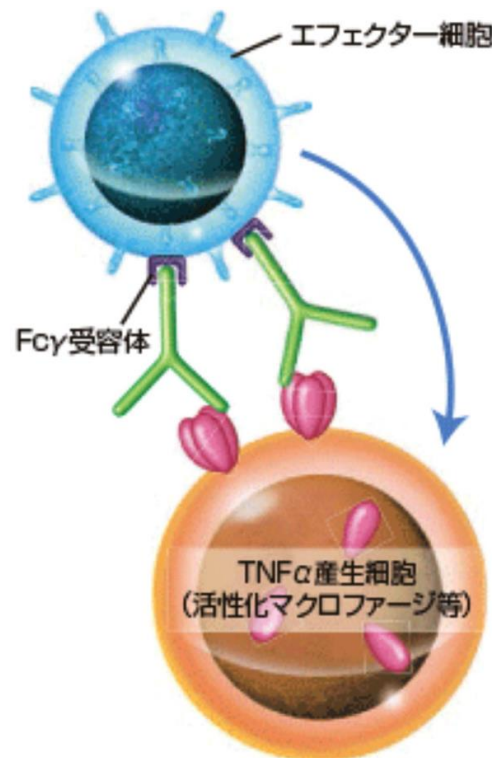
(膜型細胞の前駆体である)非膜型TNF産生細胞に対しては何の傷害効果も発揮できない。

TNF α 産生細胞へのアポトーシス誘導・細胞傷害

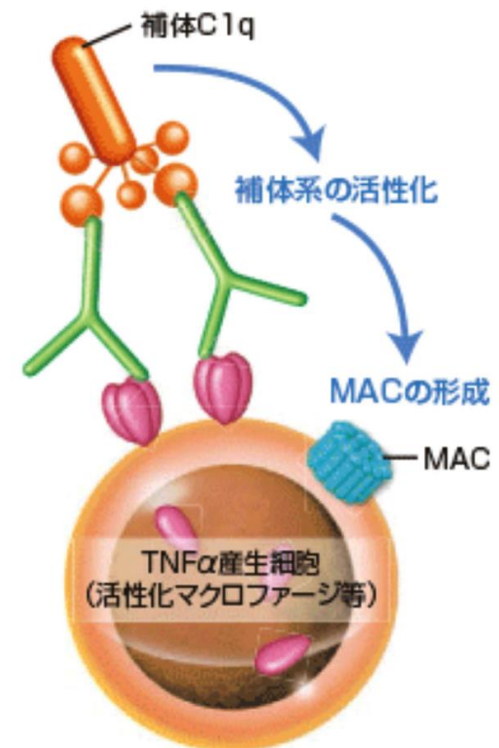
1. アポトーシスの誘導



2. 抗体依存性細胞傷害(ADCC)



3. 補体依存性細胞傷害(CDC)



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 reserch canfarence 2017 で発表)

このsimulation modelの結果から、

- 1) Drug free寛解は、膜型細胞と非膜型細胞の全てを細胞死に導けば達成できる。
- 2) 「深い寛解」とは、「血液中にTNF- α が存在せず、非膜型細胞が膜型細胞に変化した途端に次々に細胞死に導かれている状態」である。
- 3) 全ての非膜型細胞を細胞死に導くには「深い寛解」を長期間(9ヶ月間以上)持続させれば達成できる。
- 4) Drug free寛解の達成には活性化されたTNF産生細胞数が微量または少量の時期にbio製剤を投与しなければならない。
- 5) MTXはTNF- α 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を早期に単独投与すると疾患活動性(DAS28-CRP値)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製剤の投入時期を遅らせてしまう。
- 6) Drug free寛解を目指す治療ではMTXの単独投与は禁忌である。

「Drug free寛解」を達成する理論（松井法）

「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。

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堀内の「**膜型TNF理論**」で証明されている。

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。

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。

「**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)

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-ESR：4.24 (2.39～6.21)
治療前のDAS28-CRP：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%)

治療期間中のSteroidの併用: 4例 (10%) (全例が関節腔内注射)

治療期間中のNSAIDsの併用: 3例 (8%)

【治療成績】

A群; Drug free寛解達成例 : 37例 (93%)

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

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: Bioとcs-DMARDの併用投与で寛解を達成した後、Bioのみを休薬してcs-DMARD、NSAIDs、Steroidなどの抗リウマチ薬やリハビリ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状態

DF寛解: Bioとcs-DMARDの併用投与で寛解を達成した後、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

2) 寛解を達成する理論

BF寛解: 高率に達成できるとする理論は確立されていない。

「深い寛解を6ヶ月間維持できれば55%がBio free寛解を達成できる」

田中良哉教授の”Sustained deep remission法“が唯一の理論である。

DF寛解: 非膜型細胞が膜型細胞に変化する時にTNF阻害薬(IFX, ADA, GLM)を作用させて全ての「活性化されたTNF産生細胞」を細胞死に導くことができればDrug free寛解が達成できる。(松井法)

Bio free寛解とDrug free寛解の比較

3) 寛解達成率

BF寛解： JCR2017の報告では23%、40%、55%という報告が見られる。

DF寛解： 松井法の最新の集計では40症例中35症例（88%）が達成した。

4) 再発率

BF寛解： MTXをアンカードラッグとして先行投与した後にBioを追加する方法ではほとんどが再燃し、最終的にはBio holidayになる。

DF寛解： BioとMTXを同時に投与する松井法では、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

5) 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

6) 現職への復帰の可否(社会的寛解)

BF寛解: 発病早期にcs-DMARDを単独投与し、治療効果不十分で高疾患活動性になってからBioを開始するため、Bio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寛解が得られてもその後の再燃が多く、**現職への復帰は困難。**

DF寛解: Bioを一番初めに投与するため**不可逆的な関節破壊は起こらない。**初診時の関節炎を抑えるにはSteroidよりもTNF阻害薬の方が圧倒的に有効であり、疾患活動性の低い早期RA症例では速やかに「深い寛解」に導入できる。治療期間12ヶ月の内、9ヶ月間は**Boolean寛解**であり**休職する必要がない。**

約90%の症例が現職へ復帰可能。