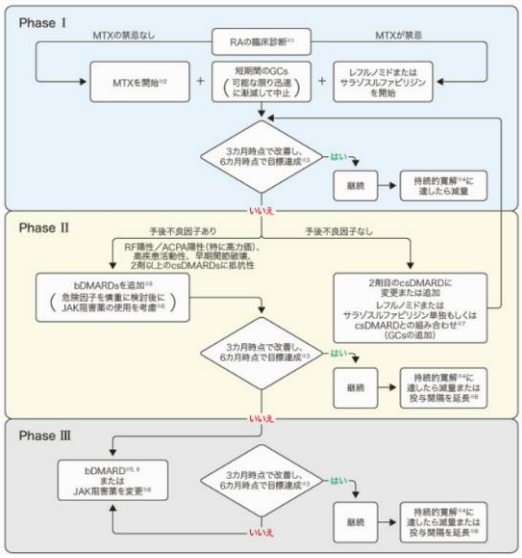
リウマチ治療の到達点は？　-リウマチ治療のアンメットニーズ-

第１９０回城北リウマチ教室
2023.10.5

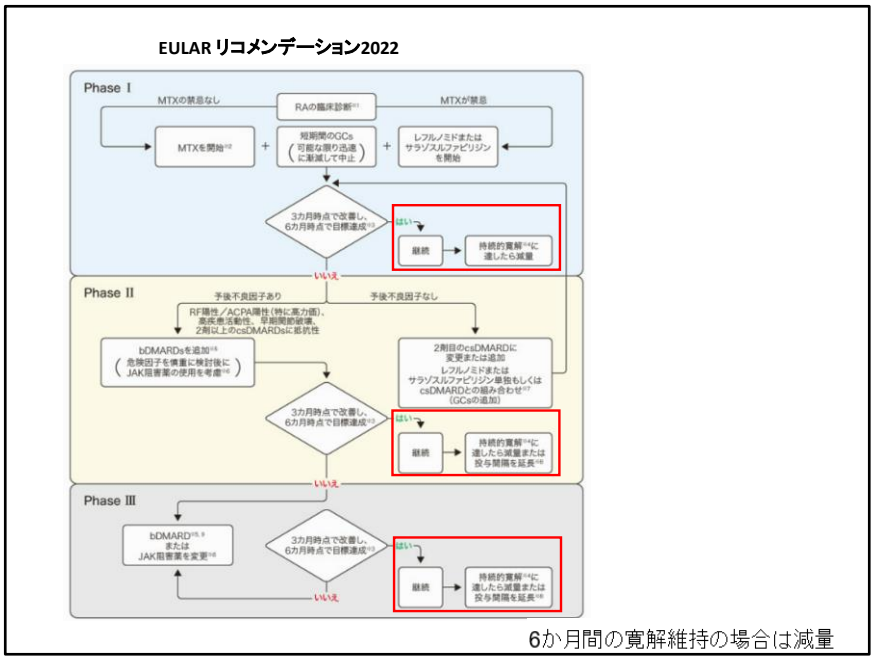
http://www.jouhoku-rheumatism.com
リウマチ教室の予定とこれまでの講義
内容が収録されています

城北病院リウマチ科
村山　隆司

EULAR リコメンデーション2022



EULAR（ヨーロッパリウマチ学会）で2020年に公表されたRA治療のリコメンデーション（推奨）です。基本的には2022年に公表された日本リウマチ学会（JCR）のガイドラインと同様に、関節リウマチと診断されたらMTXなどの古典的合成抗リウマチ薬（疾患修飾性抗リウマチ薬）を使用し、効果がなければ生物学的製剤あるいはJAK阻害薬を使用することが推奨されています。



6か月間の寛解維持の場合は減量

Phase　Ⅰ、Ⅱ、Ⅲのいずれの段階でも治療目標（寛解あるいは低疾患活動性）が達成でき、6日月間維持できた場合には減量を試みるとされています。

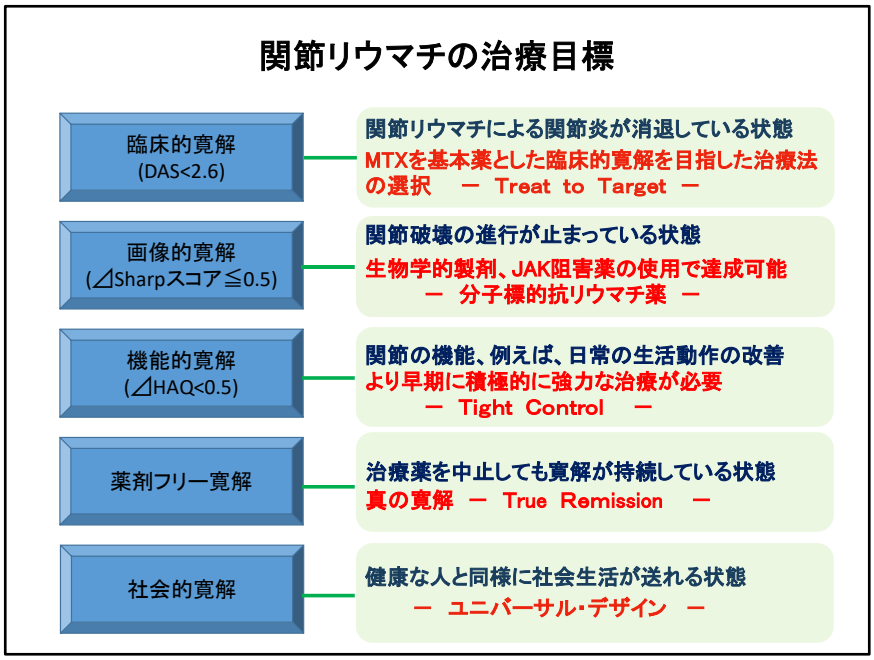
寛解とは

病気が完治しているかは不明であるが、病気の勢いが完全に抑えられている状態をいう。

（例）白血病
治療で白血病細胞がおとなしくしてくれていて、全く病気が進行していない状態ということになります。

関節リウマチの場合は
臨床的寛解
構造的寛解
機能的寛解
薬剤依存性寛解
薬剤非依存的寛解

寛解とは
病気が治癒したという状態は、病気を起こした原因がなくなることを意味します。
しかし、
関節リウマチのような原因が特定できない疾患では、病気が完治しているかどうかは不明です。症状が落ち着いており進行が見られない状態を寛解といいます。
関節リウマチの場合でも様々な寛解状態（臨床的、構造的、機能的・・・・）があります。



関節リウマチの治療目標と治療手段
寛解といってもいろいろな寛解があります。下段にいくほど理想的な寛解といえます。
臨床的寛解とは、関節リウマチによる関節炎（滑膜炎）が消退している状態を示し、Treat to Target(目標を達成に向けた治療）で示されているように、早期に寛解あるいは低疾患活動性に到達できるよう、メトトレキサート（MTX)をはじめとするDMARDs(疾患修飾性抗リウマチ薬）や分子標的抗リウマチ薬（生物学的製剤、JAK阻害薬）を使用します。
画像的寛解とは、関節破壊の進行が止まっている状態をさします。生物学的製剤やJAK阻害薬は関節破壊の進行を阻止する能力のある薬剤です。
機能的寛解とは、関節の機能、例えば、日常の生活動作が改善、あるいは、悪化が見られない状態を指します。そのためには、発症早期から積極的な治療が必要です。
薬剤フリー寛解とは、リウマチ治療薬を中止しても、上記3つの寛解が維持されている状態です。本当の意味での寛解ということが言えます（True Remission)。薬剤フリー寛解を得るためには、発症早期に生物学的製剤にて治療することによって可能となります。
最後に、関節リウマチが寛解しても、健常人と同様に社会生活が送れることが重要です。社会的寛解です。社会的寛解を得るためには、広義のリハビリテーション、ユニバーサルデザイン社会の実現が重要です。

目標達成に向けた治療 （Treat to Target, T2T）

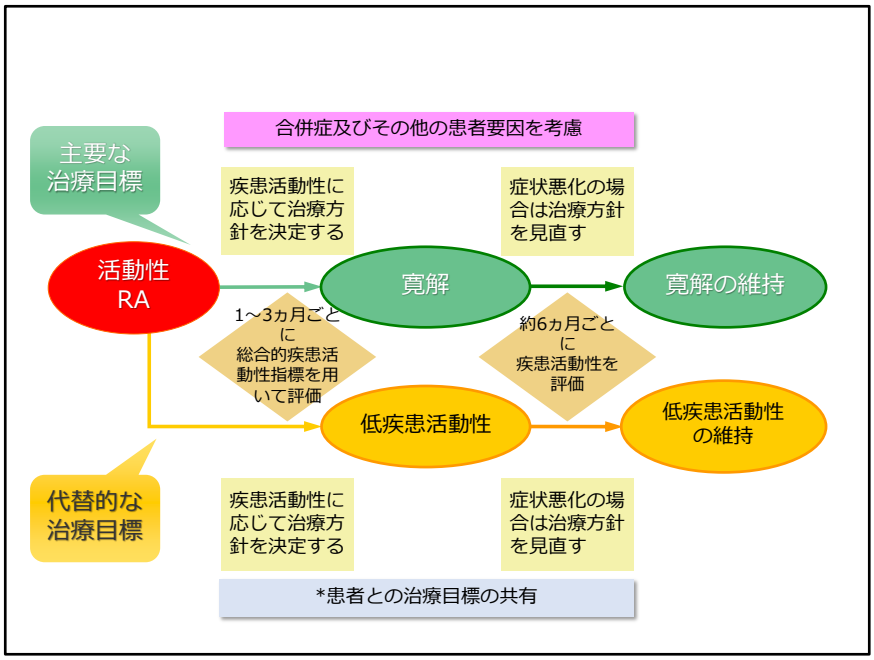
糖尿病、高血圧、関節リウマチに共通する臨床的特徴

- 慢性疾患
- コントロール不良の場合、重篤な合併症や身体障害に至る可能性がある
- 合併症はしばしば疾患の重篤化および早死の原因になる

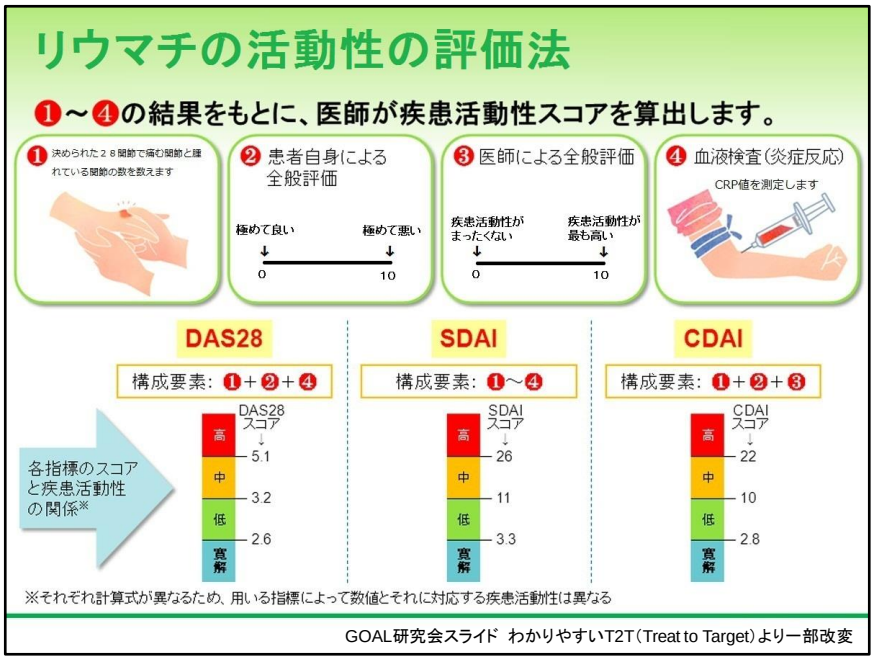
治療目標

糖尿病	HbA1c　7% 未満
高血圧	血圧：140/90（75歳未満では130/80） LDLコレステロール価：心血管系イベントの発生率を低下させるための目標は70mg/dl
関節リウマチ	寛解～低疾患活動性

目標達成に向けた治療
例えば、糖尿病、高血圧は慢性疾患であり、コントロールを十分に行わないと重篤な合併症の併発や身体障害になる恐れがあり、その結果、生命予後が悪化する可能性のある疾患です。そのため、これら疾患では、治療目標を明確にし、目標達成に向けた治療法が提唱されています。関節リウマチでも目標達成を寛解あるいは低疾患活動性において治療が行われています。



治療目標を寛解（長期罹患患者については代替的な治療目標として低疾患活動性）と定義し、T2Tリコメンデーションの治療アルゴリズムが示されました。疾患活動性に応じて治療方針を決定し、目標達成までは定期的なフォローアップとして1～3ヵ月毎に総合的指標を用いて疾患活動性を評価します。その後は3～6ヵ月毎に疾患活動性を評価し、症状の悪化がみられた場合には治療方針を見直しながら目標を維持していくことが推奨されています。



リウマチの活動性の評価法

関節リウマチの活動性を評価するためには、関節の圧痛関節数、腫脹関節痛、患者自身による全般評価、医師による全般評価、血液検査による炎症反応などを組み合わせて行います。

評価する関節は、手指PIP関節（先から2番目の関節）、MCP関節（先から3番目の関節）、手、肘、肩、足趾MTP関節（指の付け根の関節）、足、膝関節の28関節が主に利用されます。

患者による全般評価は、その患者が今までに経験したリウマチが最悪の状態を10として、それから見た現在の状態を記録します。

それぞれどの項目を利用するかによってDAS28,SDAI,CDAIなど様々な評価法が利用されています。

最も厳しい寛解基準（臨床研究の基準）

新Boolean寛解基準

●圧痛関節数・・・1ヵ所以下

●腫脹関節数・・・1ヵ所以下

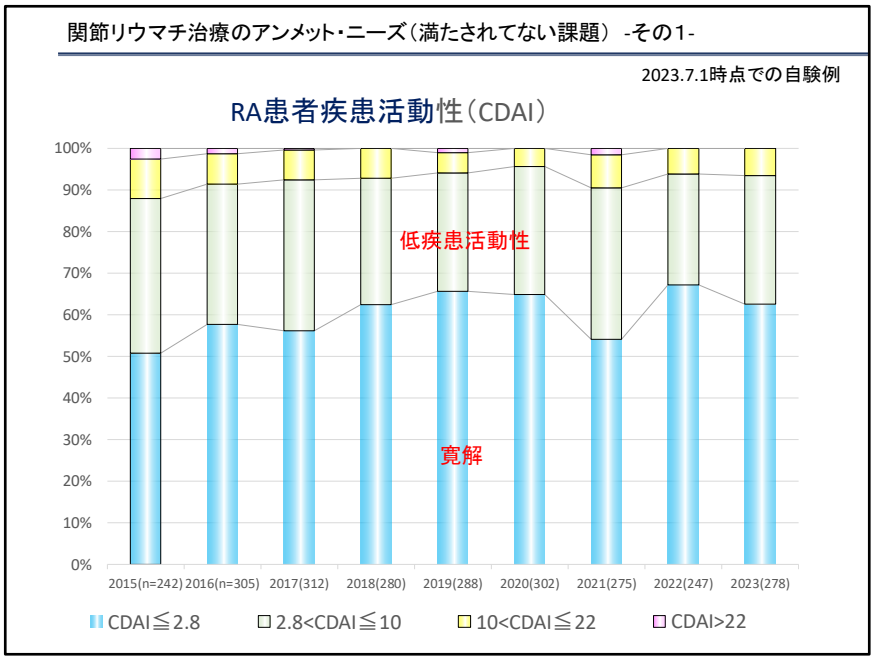
●患者疾患活動性全般評価（VASで0～10cm）・・・2㎝以下

●CRP（mg/dl）・・・1 mg/dl以下

SDAI＝圧痛関節数 ＋ 腫脹関節数 ＋患者による全般的評価（10cmVAS）＋医師による全般的評価（10cmのVAS）＋CRP(mg/dl)

CDAI＝圧痛関節数 ＋ 腫脹関節数 ＋患者による全般的評価（10cmのVAS）＋医師による全般的評価（10cmのVAS）

様々な寛解基準が提唱されていますが、最も厳しい寛解基準は、新Boolean寛解基準、SDAI≦3.3、CDAI≦2.8です。
医師が関節を圧迫して痛みを感じる関節が1以下、腫れを認める関節が1以下、患者さんの評価が最高に悪い状態から1/10以下、炎症反応の指標であるCRP値が1mg/dl以下を寛解と定義しています。
このような基準は、関節リウマチの臨床試験の際に用いられる基準で、真の臨床的寛解は、腫れている関節がない状態が本当の寛解だと思います。



私の外来に通っておられる患者さんの関節リウマチ活動性の状況です。
約9割の患者さんは治療目標の寛解あるいは低疾患活動性を達成されておられますが、残り1割の患者さんでは残念ながら様々な理由により治療目標を達成することができておりません。

EULAR definition of difficult-to-treat rheumatoid arthritis（D2T RA）

Nagy G, *et al*. *Ann Rheum Dis* 2020;**0**:1–5. doi:10.1136/annrheumdis-2020-217344

1. Treatment according to European League Against Rheumatism recommendation and failure of ≥2 b/tsDMARDs (with different mechanisms of action)* after failing csDMARD therapy (unless contraindicated).†
2. Signs suggestive of active/progressive disease, defined as ≥1 of:
   a. At least moderate disease activity (according to validated composite measures including joint counts, for example, DAS28-ESR>3.2 or CDAI>10).
   b. Signs (including acute phase reactants and imaging) and/or symptoms suggestive of active disease (joint related or other).
   c. Inability to taper glucocorticoid treatment (below 7.5 mg/day prednisone or equivalent).
   d. Rapid radiographic progression (with or without signs of active disease).‡
   e. Well-controlled disease according to above standards, but still having RA symptoms that are causing a reduction in quality of life.
3. The management of signs and/or symptoms is perceived as problematic by the rheumatologist and/or the patient.

All three criteria need to be present in D2T RA.
b, biological; CDAI, clinical disease activity index; cs, conventional synthetic; DAS28-ESR, disease activity score assessing 28 joints using erythrocyte sedimentation rate; DMARD, disease-modifying antirheumatic drug; mg, milligram; RA, rheumatoid arthritis; ts, targeted synthetic.
*Unless restricted by access to treatment due to socioeconomic factors.
†If csDMARD treatment is contraindicated, failure of ≥2 b/tsDMARDs with different mechanisms of action is sufficient.
‡Rapid radiographic progression: change in van der Heijde-modified Sharp score ≥5 points at 1 year.[16]

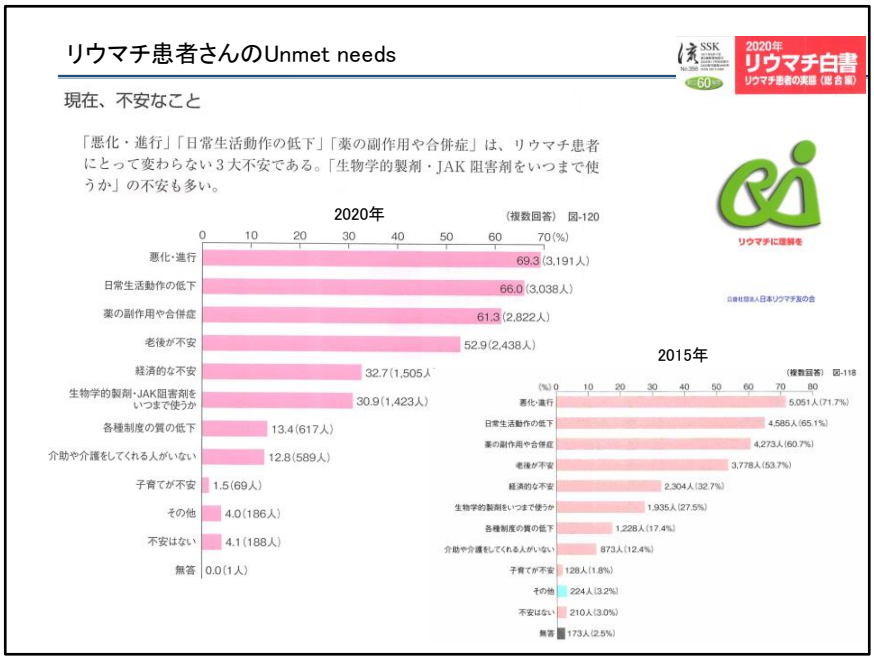
1．EULARリコメンデーションに沿った治療を行い、csDMARD治療後作用機序の異なった2種類以上のb/tsDMARDsによる治療の不応性

2．以下の項目で活動性/進行性疾患の所見が1つ以上あること
- a，少なくとも中疾患活動性（DAS28-ESR>3.2またはCDAD>10など）
- b，活動性疾患の所見（炎症反応および画像）または症状（関節など）
- c，ステロイドの減量困難（PSL7.5mg/dayまたは同量以下）
- d，画像上の急速な進行（活動性疾患の所見の有無にかかわらず）
- e，上記基準において疾患コントロールが良好でも、生活の質を低下させるRA症状が存在

3．リウマチ専門医または患者が、所見と症状が問題と認識

D2RAでは上記3つの項目が存在することが必要

リウマチ治療のアンメットニーズの主要要因として治療困難な関節リウマチ患者がいることです。
スライドの3項目が存在した場合に治療困難な関節リウマチ（D2TRA)と定義します。
第1は、作用機序の異なる2種類以上の生物学的製剤、JAK阻害薬（b/tsDMARDs)を使用しても治療目標に達せいしない場合。
第2は、現在も活動性の関節リウマチが存在すること。
第3は、リウマチ専門医または患者さんが満足してないこと。
この3項目が揃った場合、D2TRAと定義します。



スライドは、日本リウマチ友の会のアンケート調査結果です。リウマチ患者さんが現在、不安に思っていることアンケート調査です。
2015年の調査と2020年の調査でも、この間、リウマチ治療が飛躍的に進歩しても患者さんが抱えている不安には変化がありません。

RA患者のアンメット・ニーズ

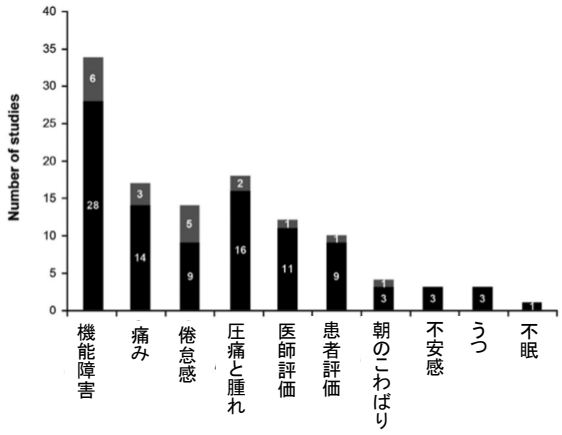
Arthritis Care & Research
Vol. 73, No. 11, November 2021, pp 1606–1616
DOI 10.1002/acr.24599
© 2020 Lilly and Company. Arthritis Care & Research published by Wiley Periodicals LLC on behalf of American College of Rheumatology. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

AMERICAN COLLEGE of RHEUMATOLOGY
Answering Rheumatology Professional

Systematic Literature Review of Residual Symptoms and an Unmet Need in Patients With Rheumatoid Arthritis

Kaleb Michaud,[1] Janet Pope,[2] Mart van de Laar,[3] Jeffrey R. Curtis,[4] Carol Kannowski,[5] Sarah Mitchell,[6] Judith Bell,[4] Jennifer Workman,[7] Jim Paik,[8] Anabela Cardoso,[3] and Peter C. Taylor[9]

寛解、低疾患活動性を達成した後に
残る患者の症状



薬物療法にて寛解あるいは低疾患活動性を達成しても、患者さんに残存する症状としては関節破壊による関節の機能障害、痛みと倦怠感などです。
現在の薬物療法の限界とも言えます。

患者評価と医師評価の乖離

図2 PGA、EGAの規定因子

目　　的：RAの疾患活動性はPGA、EGAにより定量化されるが、患者と医師の間で疾患活動性に対する認識が異なることは多い。本研究では、この不一致の程度や理由について検討することを目的とした。

方　　法：大学外来においてMTXによる治療を開始したRA患者におけるPGAとEGAの分散成分を特定した。これらの測定値（PGA−EGA）、および変化量（PGA変化量−EGA変化量）の不一致を規定する因子について解析した。

結　　果：RA患者646例を特定した。このうち、PGAのばらつきの77.4%、EGAのばらつきの66.7%が説明可能であった。PGAの主な規定因子は疼痛（75.6%）、機能（1.3%:HAQによる評価）、腫脹関節数（0.5%）であり、EGAでは腫脹関節数（60.9%）、疼痛（4.5%）、機能（0.6%）、C反応性蛋白（0.4%）、圧痛関節数（0.3%）であった。疼痛が強くなると患者側の認識が悪化し、腫脹関節数が多いと医師側の認識が悪化するという乖離が生じ、これらはPGAとEGAの間の不一致の65%を説明していた。同様に、疼痛スコアおよび腫脹関節数の変化がRA疾患活動性の変化の主な規定因子であり、それぞれ34.6%、12.5%を説明していた。

結　　論：横断的、縦断的なPGAとEGAの乖離の最も重要な規定因子はそれぞれ疼痛と腫脹関節であった。疾患活動性に対する認識の不一致を理解することは、RA管理におけるSDMを推進する助けとなる。

解析計画：Pearsonの相関係数を用いて、ベースライン時におけるコアセット指標、朝のこわばり、リウマチ因子とPGA、EGAとの関連について検討した。次に、線形ステップワイズ多変量回帰モデルを用いて、単変量解析で有意差が認められた変数のPGA、EGAへの寄与度を算出した。

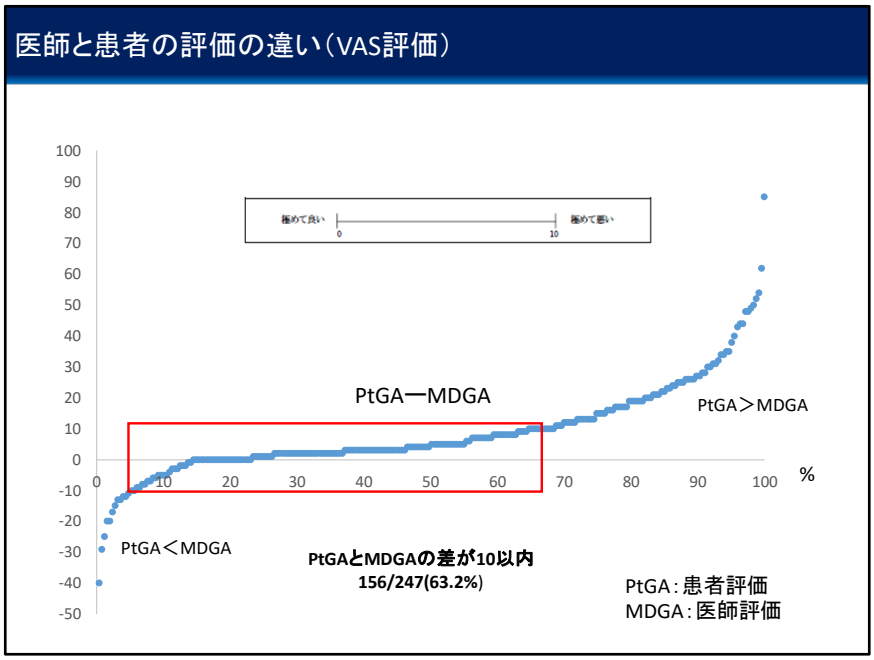
研究の限界：PGAの意味に関する説明により評価が変わる可能性がある。対象患者はトルコ、バルカン諸国、東欧出身者が多かった点が、他の民族集団への一般化可能性に影響を及ぼす可能性がある。

PGA：患者評価
EGA：医師評価

Studenic P, et al. Arthritis Rheum. 2012; 64(9): 2814-2823.

旭化成ファーマ、サノフィ株式会社パンフレット2023.2

このスライドは関節リウマチの評価に関して、患者さんと医師がどんなところを評価して、リウマチが「良くなった」とか「悪くなった」とかを評価しているのを調べた結果です。
患者さんは痛みでリウマチの評価をしているのに対して医師は関節腫脹で評価しており、患者さんと医師では評価の対象が異なっています。



関節リウマチを評価する際には、医師による評価と患者さんによる評価を10cmのスケールで評価しています。
一番望ましいのは患者評価と医師評価が一致すればいいのですが・・・
私の外来に通院している患者さんで調べてみたら、医師評価と患者評価の差が10mm以内を一致していると仮定すると、63.2%は一致していましたが、36.8%は両者間で乖離しており、その多くは患者評価のほうが医師評価よりも悪いという評価結果でした。

関節リウマチ治療のアンメット・ニーズ（満たされてない課題） －その2－

EULAR definition of difficult-to-treat rheumatoid arthritis（D2T RA）

1. EULARリコメンデーションに沿った治療を行い、csDMARD治療後
作用機序の異なった2種類以上のbDMARDsによる治療の不応性

2. 以下の項目で活動性/進行性疾患の所見が1つ以上あること
a. 少なくとも中疾患活動性（DAS28-ESR>3.2またはCDAI>10など）
b. 活動性疾患の所見（炎症反応および画像）または症状（関節など）
c. ステロイドの減量困難（PSL7.5mg/dayまたは同量以下）
d. 画像上の急速な進行（活動性疾患の所見の有無にかかわらず）
e. 上記基準において疾患コントロールが良好でも、生活の質を低下
させるRA症状が存在

3. リウマチ専門医または患者が、所見と症状が問題と認識

D2RAでは 上記3つの項目が存在することが必要

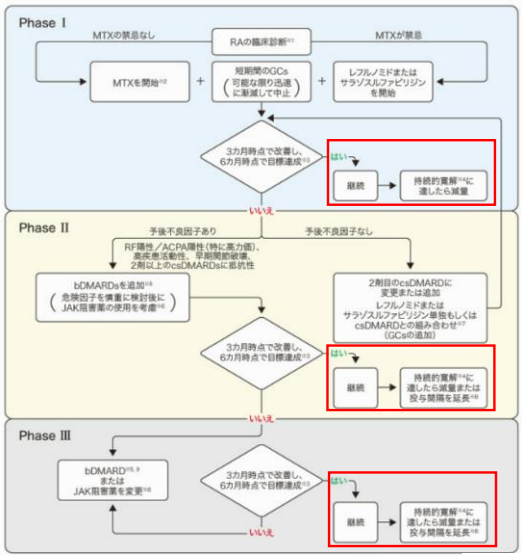
持続的炎症状態による
難治性関節リウマチ

非炎症状態による
難治性関節リウマチ
2次性変形性関節症
関節機能低下
慢性疼痛、線維筋痛症

関節炎が落ち着いて腫脹や疼痛がなくなっても
倦怠感や不定愁訴が残る状態

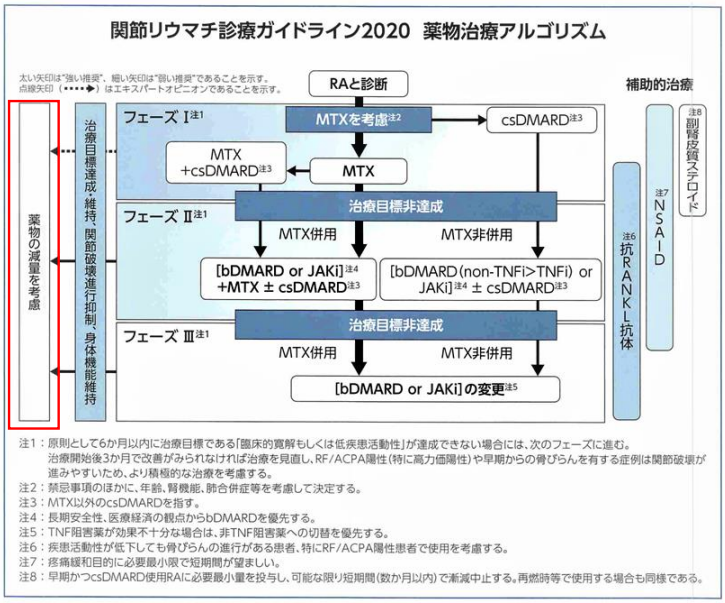
治療困難な関節リウマチには2種類があります。
第1は、作用機序の異なる2種類以上の生物学的製剤やJAK阻害薬を使用しても依然として炎症状態が持続する難治性の関節リウマチです。
第2には、関節炎が落ち着いているにもかかわらず、持続的炎症による関節破壊による関節機能の低下による疼痛やこれまでのリウマチによる持続的な疼痛により疼痛にかかわる神経の興奮状態が持続する慢性疼痛や線維筋痛症の存在。その他倦怠感や不定愁訴が残るD2TRAがあります。
これらが、今後、関節リウマチ治療に残された課題です。

EULAR リコメンデーション2022

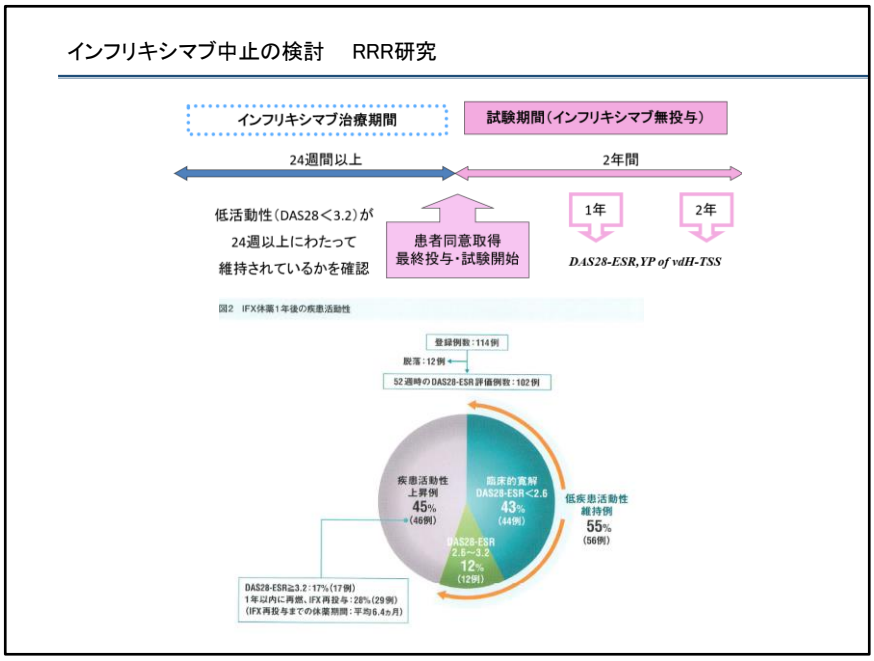


6か月間の寛解維持の場合は減量

Phase　Ⅰ、Ⅱ、Ⅲのいずれの段階でも治療目標（寛解あるいは低疾患活動性）が達成でき、6日月間維持できた場合には減量を試みるとされています。



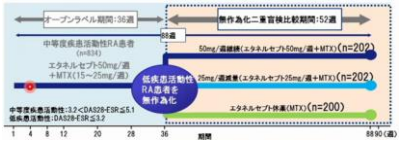
日本リウマチ学会の診療ガイドラインでも、治療目標達成・維持、関節破壊進行抑制、身体機能維持ができれば薬物の減量を考慮するとされています。



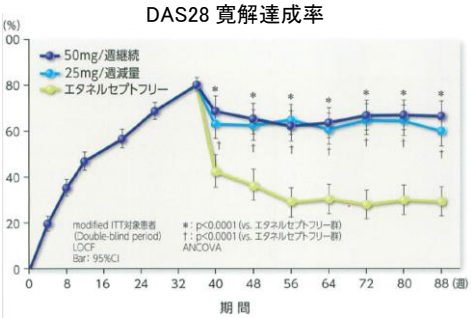
生物学的製剤であるインフリキシマブ（レミケード®）が24週以上に渡って低疾患活動性が維持されているRA患者において、インフリキシマブを中止した際の再燃率を調べた私見です。インフリキシマブを中止して1年後、約半数（55%）の方が低疾患活動性を維持されていました。
また、中止後再燃された方の平均休薬期間は6.4か月でした。再燃された方でも6か月間は休薬することができました。

エタネルセプト（エンブレル®）は効果が出てきたら少量維持療法が可能

PRESERVE試験：無作為化二重盲検比較期間



DAS28 寛解達成率



Smolen, J. S. et al.: Lancet 381 (9870): 918, 2013 [L20130322018]

エタネルセプト（エンブレル®）は効果が出てきたら少量維持療法も可能
エンブレル（ETN）50mg/wとメトトレキサート（MTX)の併用療法を開始後36週後、低疾患活動性を達成した患者をそのまま継続治療群、ETN25mg/週＋MTX群、ETN中止しMTXの単独投与群の3群にわけ88週後の臨床症状の改善を見ています。
ETN25mgに減量した群は50mg継続群とほぼ、同等の改善を維持しています。しかし、エンブレルを中止しMTXのみの群では再燃率が高くなっています。

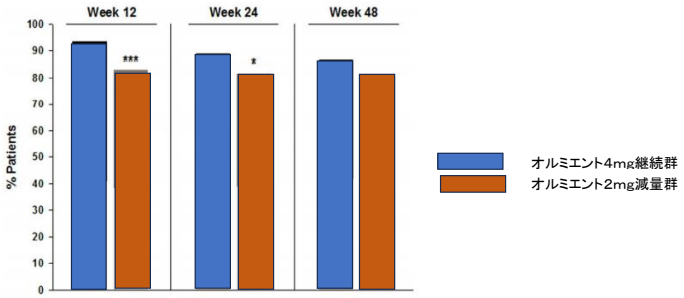
オルミエント®の減量

Dose reduction of baricitinib in patients with rheumatoid arthritis achieving sustained disease control: results of a prospective study

Tsutomu Takeuchi,[1] Mark C Genovese,[2] Boulos Haraoui,[3] Zhanguo Li,[4] Li Xie,[5] Rena Klar,[6] Ana Pinto-Correia,[5] Susan Otawa,[5] Pedro Lopez-Romero,[5] Inmaculada de la Torre,[5] William Macias,[5] Terence P Rooney,[5] Josef S Smolen[7]

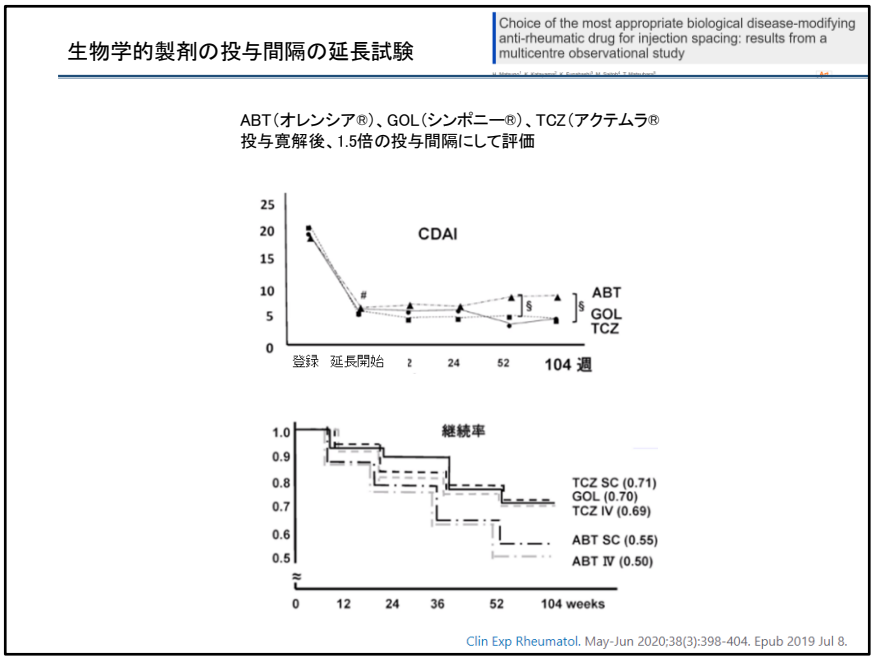
オルミエント4mgを15か月以上投与を受け
低疾患活動性（CDAI≦10）、寛解(CDAI≦2.8）に達したRA患者
BAR4mgから2mgに減量

CDAIによる低疾患活動性の割合



Takeuchi T, *et al*. *Ann Rheum Dis* 2019;**78**:171–178. doi:10.1136/annrheumdis-2018-213271

JAK阻害薬であるオルミエント®の投与を受けたRA患者が低疾患活動性か寛解に到達後、4mg継続群と2mgに減量した群の2群に分け48週間比較した試験です。4mg維持群のほうが2mg減量群より効果が持続しているようですが48週後にはその差は統計学的に有意の差ではなくなっています。



生物製剤を投与し寛解の後、既定の投与間隔を1.5倍に延長して104週後まで経過をみますと、CDAI（RA活動性指標）、投与継続率に関してどの薬剤も投与間隔の延長を可能にしています。
生物学的製剤のような高分子蛋白では生物学的製剤に対する抗体（抗薬物抗体）が出現し効果を減弱させることが知られています。
ABT,GOL,TCZは抗薬物抗体ができにくい薬剤であるため投与間隔の延長が可能です。しかし、インフリキシマブやアダリムマブは抗薬物抗体ができやすい薬剤であるため投与間隔延長は難しい薬剤と言えます。

次回の予告です

１１月２日（木）PM　２時～３時

テーマ

リウマチ患者さんの感染症対策

- ワクチンについて-