

Lancet. 2013 Mar 16;381(9870):918-29. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61811-X. Epub 2013 Jan 17.

**Maintenance, reduction, or withdrawal of etanercept after treatment with etanercept and methotrexate in patients with moderate rheumatoid arthritis (PRESERVE): a randomised controlled trial.**

Smolen JS<sup>1</sup>, Nash P, Durez P, Hall S, Illanova E, Irazoque-Palazuelos F, Miranda P, Park MC, Pavelka K, Pedersen R, Szumski A, Hammond C, Koenig AS, Vlahos B.

# トピックス：関節リウマチ、生物学的製剤、寛解



発表者：研修医 古屋 直人

コメントーター：整形外科 佐久間 陸友

# 関節リウマチの疫学

- 日本推定RA患者数: **70~80**万人(有病率約0.5%)
- 山梨県内RA患者数: 約**4000**人
- 好発年齢:**30~50**代での発症が多い
- 女性: 男性 = **7:3**程度

## リウマチと診断された年齢



# 日本における関節リウマチ診療の歴史

1970年

1990年

2000年

2010年

治療目標:

痛みをとる治療

関節破壊進行を遅らせる治療

寛解を目指す治療

治療薬:

- NSAIDs (鎮痛剤)
- 1980年ころからステロイドによる治療の開始

- 1980年ころからDMARDs(抗リウマチ薬)による治療の開始
- 1999年メトトレキサート(MTX)日本で承認

生物学的製剤(Bio)の登場

レムケード承認(インフリキシマブ)

2003

エンブレル承認(エタネルセプト)

2005

アクテムラ承認(トシリズマブ)

2008

ヒュミラ承認(アダリムマブ)

2008

オレンシア承認(アバタセプト)

2010

シンボニー承認(ゴリムマブ)

2011

シムジア承認(セルトリズマブペゴル)

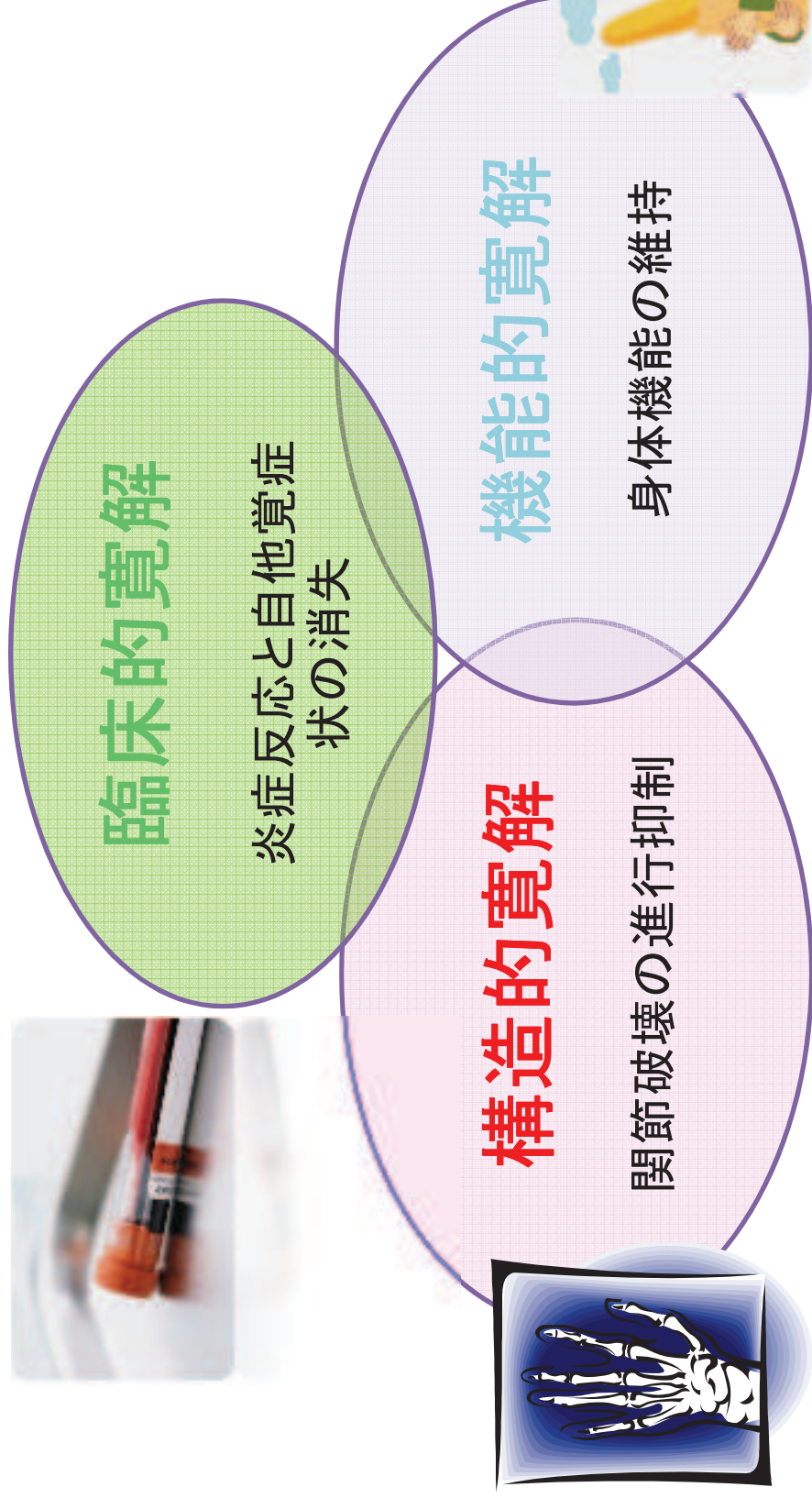
2013

ゼルヤンツ承認(トファシチニブ)

2013

# 目標達成に向けた治療 (Treat to Target; T2T)

関節リウマチの主要な治療ゴールは、**症状のコントロール**、**関節破壊などの構造的変化の抑制**、**身体機能の正常化**、社会活動への参加を通じて、患者の長期的 QOL を最大限まで改善することである。



# 臨床評価 DAS28

## DAS28の 計算方法

$$\text{DAS28ESR} = 0.555 \times \sqrt{(A)} + 0.284 \times \sqrt{(B)} + 0.7 \times \text{LN}(C) + 0.0142 \times (D)$$

$$\text{DAS28CRP} = 0.555 \times \sqrt{(A)} + 0.284 \times \sqrt{(B)} + 0.36 \times \text{LN}((E) * 10 + 1) + 0.0142 \times (D) + 0.96$$

## 関節の検査 (A)疼痛関節 (B)腫脹関節

## 血液検査 痛みの訴え Visual analogue scale

《関節評価》

**右**

肩	疼痛	腫脹
	有 <input type="checkbox"/>	有 <input type="checkbox"/>
肘	疼痛	腫脹
	有 <input type="checkbox"/>	有 <input type="checkbox"/>
手首	疼痛	腫脹
	有 <input type="checkbox"/>	有 <input type="checkbox"/>

**左**

肩	疼痛	腫脹
	有 <input type="checkbox"/>	有 <input type="checkbox"/>
肘	疼痛	腫脹
	有 <input type="checkbox"/>	有 <input type="checkbox"/>
手首	疼痛	腫脹
	有 <input type="checkbox"/>	有 <input type="checkbox"/>

疼痛	腫脹	疼痛	腫脹
有 <input type="checkbox"/>	有 <input type="checkbox"/>	有 <input type="checkbox"/>	有 <input type="checkbox"/>
有 <input type="checkbox"/>	有 <input type="checkbox"/>	有 <input type="checkbox"/>	有 <input type="checkbox"/>
有 <input type="checkbox"/>	有 <input type="checkbox"/>	有 <input type="checkbox"/>	有 <input type="checkbox"/>
有 <input type="checkbox"/>	有 <input type="checkbox"/>	有 <input type="checkbox"/>	有 <input type="checkbox"/>

疼痛	腫脹	疼痛	腫脹
有 <input type="checkbox"/>	有 <input type="checkbox"/>	有 <input type="checkbox"/>	有 <input type="checkbox"/>
有 <input type="checkbox"/>	有 <input type="checkbox"/>	有 <input type="checkbox"/>	有 <input type="checkbox"/>
有 <input type="checkbox"/>	有 <input type="checkbox"/>	有 <input type="checkbox"/>	有 <input type="checkbox"/>
有 <input type="checkbox"/>	有 <input type="checkbox"/>	有 <input type="checkbox"/>	有 <input type="checkbox"/>

疼痛	腫脹	疼痛	腫脹
有 <input type="checkbox"/>	有 <input type="checkbox"/>	有 <input type="checkbox"/>	有 <input type="checkbox"/>
有 <input type="checkbox"/>	有 <input type="checkbox"/>	有 <input type="checkbox"/>	有 <input type="checkbox"/>
有 <input type="checkbox"/>	有 <input type="checkbox"/>	有 <input type="checkbox"/>	有 <input type="checkbox"/>
有 <input type="checkbox"/>	有 <input type="checkbox"/>	有 <input type="checkbox"/>	有 <input type="checkbox"/>

※外科的治療（人工関節、関節形成術、関節固定術等）が施行されている関節は評価は不要です。有無欄に斜線を記入してください。

**評価結果**

疼痛関節数、腫脹関節数は、それぞれ上記の“有

ESR (赤沈)	<b>(C)</b>	CRP**	<b>(E)</b>
	mm/1 時間		mg/dL
VAS (アンケート用紙から転記)	<b>(D)</b>	朝のこわばり持続時間 (アンケート用紙から転記)	時間 分
	mm		

DAS28	4 / ESR
	3 / ESR
	4 / CRP**
	3 / CRP**

\* DAS28/CRP を計算する場合は、DAS ホームページに基づき、「mg/L」の値で実施してください。  
(例: 2.3 mg/dL → 23 mg/L)

# 臨床評価 DAS28

DAS28の値	病気の勢いの程度
5.1以上	高疾患活動性 (病気の勢いがかなり強い)
3.2以上5.1未満	中疾患活動性 (病気の勢いが強い)
2.6以上3.2未満	低疾患活動性 (病気の勢いが落ち着いている)
2.6未満	寛解(病気の勢いが完全に落ち着いて、関節リウマチの進行が止まっている状態)

リウマチは寛解可能  
.....だけと治癒しない

生物学的製剤の問題点

- 医療経済的側面
- 長期安全性





**寛解に向けた治療 (Toward Remission) から寛解の先の医療 (Beyond Remission) を考える時代を迎えています。**  
残念ながら現時点では、治療はずっと必要だと考えざるを得ませんが、寛解に入った患者さんは、良い状態が続けば薬剤を減らすことが可能な場合があります。ステロイドを減らす、MTXの服用量を減らす、生物学的製剤をお使いの患者さんは投与間隔を空ける、などの手段も考えられます。寛解が維持できていることが条件ですが、薬剤の服用量を減らすことができれば、副作用の確率も減りまし、医療費も減らすことができます。なによりも患者さんの心の負担が減ることにつながると思います。

Maintenance, reduction, or withdrawal of  
etanercept after treatment with etanercept and  
methotrexate in patients with moderate

rheumatoid arthritis(PRESERVE)

エタネルセプト, MTXによる治療後の  
中疾患活動性関節リウマチ患者では  
エタネルセプトの減量が可能か

*Lancet Vol.381 March 16, 2013*

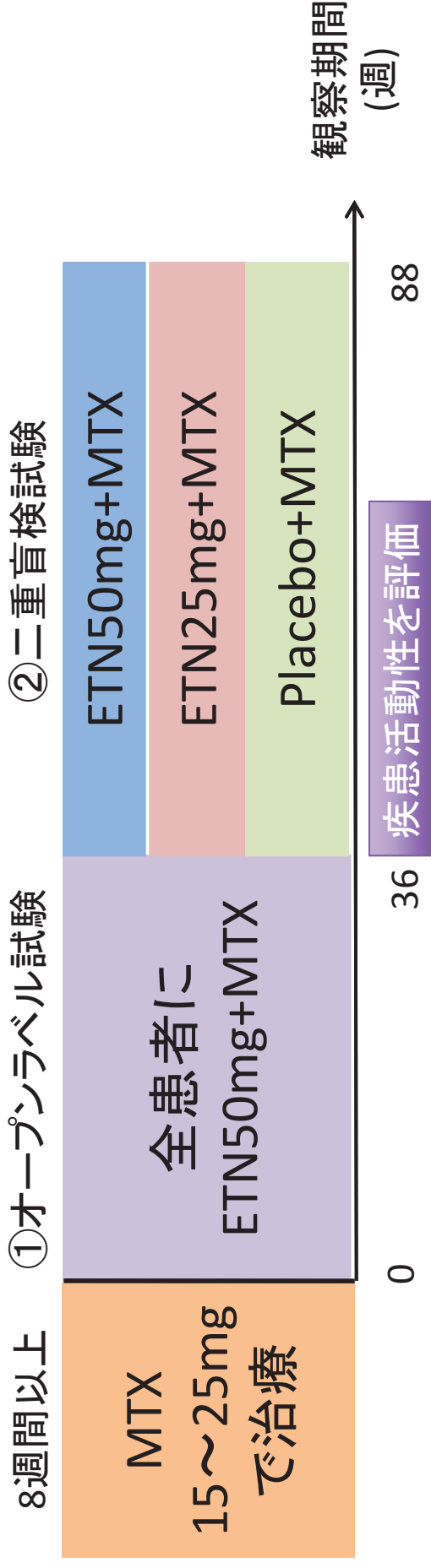
中疾患活動性を示すRA患者において  
エタネルセプト(ETN)とMTXの併用療法により  
低疾患活動性が達成された後  
ETNを減量or休薬しても治療効果が維持されるのか.

▶PRESERVE試験

①36週のオープンラベル試験  
全患者にETN50mg/週+MTX併用治療

低疾患活動性(DAS28<3.2)を達成した患者に対し

②52週の二重盲検試験  
ETN50mg/週+MTX  
ETN25mg/週+MTX  
Placebo+MTX  
無作為割り付け



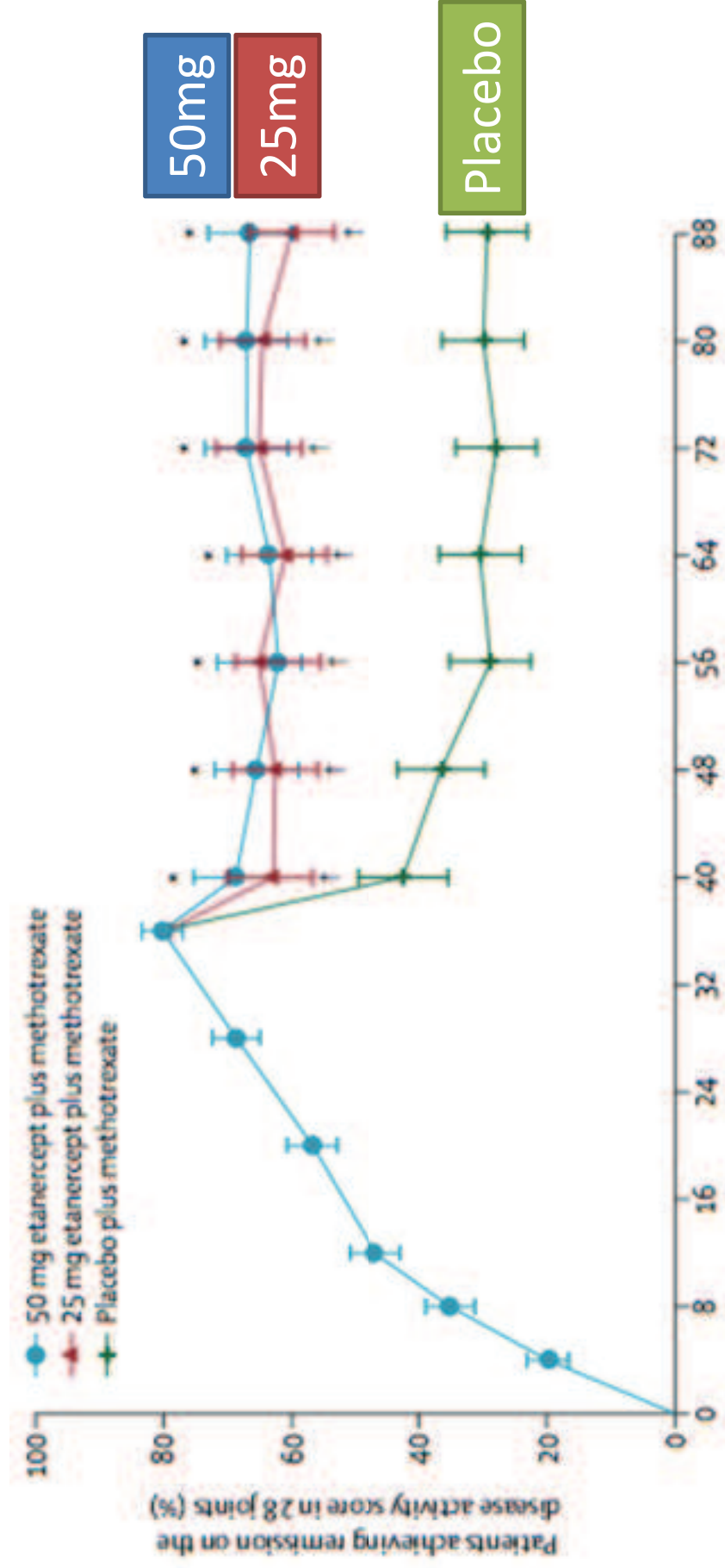
# 低疾患活動性・寛解患者の比率

Open-label period (week 36; n=834)		Double-blind period (week 88)			
	Placebo plus methotrexate (n=200)	50 mg etanercept plus methotrexate (n=202)	25 mg etanercept plus methotrexate (n=202)	Mean difference between 25 mg etanercept and placebo groups	
				Mean difference	
				p value	
<b>Clinical and functional endpoints</b>					
DAS28	229/824 (27.8%)	22/197 (11.2%)	71/200 (35.5%)	24.9% (16.7 to 33.0%)	<0.0001
DAS28	724/823 (88.0%)	122/197 (61.9%)	181/200 (90.5%)	28.3% (18.7 to 38.0%)	<0.0001
Low disease activity	450/829 (54.3%)	82/197 (41.6%)	120/201 (59.7%)	18.4% (8.7 to 28.0%)	0.0002
Remission	594/829 (71.7%)	100/196 (51.0%)	144/199 (72.4%)	21.2% (11.9 to 30.6%)	<0.0001
ACR1					
ACR2					
ACR3					
ACR70					
EULAR good or moderate response					
Normal health assessment questionnaire disability index (≤0.5)					
Total improvement on health assessment questionnaire disability index ≥0.22					
	229/824 (27.8%)	22/197 (11.2%)	71/200 (35.5%)	20.1% (12.5 to 27.7%)	<0.0001
	724/823 (88.0%)	122/197 (61.9%)	181/200 (90.5%)	25.1% (16.9 to 33.4%)	<0.0001
	450/829 (54.3%)	82/197 (41.6%)	120/201 (59.7%)	12.0% (2.4 to 21.6%)	0.015
	594/829 (71.7%)	100/196 (51.0%)	144/199 (72.5%)	21.3% (12.2 to 30.4%)	<0.0001

50mg群	25mg群	Placebo群
82.6%	79.1%	42.6%
66.7%	60.2%	29.4%
83.6%	82.1%	54.3%
37.8%	31.3%	11.7%

DAS28低疾患活動性  
DAS28寛解  
SDAI低疾患活動性  
SDAI寛解

# DAS28寛解率の推移



36週以降でPlacebo群の寛解率が急速に低下

ETNを中止すると活動性が再燃したが  
ETNを25mg/週に減量しても低疾患活動性を維持出来た。

RAの薬剤費による医療費の高騰,患者負担を考えると  
生物学的製剤の減量による寛解の維持は  
医療経済的なメリットが存在する。

# エタネルセプトの 減量と休薬の実際



山梨県立中央病院  
佐久間 陸友



山梨大学  
小山 賢介



富士吉田市立病院  
天野 力郎  
高山 義裕



## ➤ 目的

生物学的製剤により低疾患活動性及び寛解を獲得できる症例が増加し、生物学的製剤の減量や休薬が可能となってきた。今回、エタネルセプト(ETN)の減量可能であった症例の背景を後ろ向きに検討した

## ➤ 対象と方法

2009～2015年にETNを使用した108例を対象とし、薬剤減量及び休薬が6か月以上可能であった20例(薬剤減量群)、薬剤減量及び休薬をせず6か月以上経過観察した39例(通常群)に分けて疾患活動性、年齢、罹病期間などの患者背景を統計学的に検討した。また、薬剤減量群ではその理由についても調査した。

# ➤ 結果

ETNは16例で50mg/wから25mg/wへの減量が可能であり、1例で休薬が可能であった。25mg/wで開始した4例も25mg/2wへ期間延長が可能であった。減量・期間延長の理由は、寛解達成によるものが14例と多数を占めたが、コストや安全性確保といった理由も存在した。一方通常群の継続理由として最も多かったのがステロイド減量困難であった。

	50mg/W→25mg/W への減量	25mg/W→25mg/2W への期間延長
薬剤減量群(20例)	16例	4例
休薬可能症例数	1例	0例

＜ETN減量及び期間延長の理由＞

- ◆ 寛解達成 : 14例
- ◆ コスト : 3例
- ◆ 安全性確保 : 3例

	50mg/W	25mg/W
通常群(39例)	30例	9例

## ＜ETN継続の理由＞

- ◆ ステロイド減量困難 : 22例
- ◆ 寛解未達成 : 10例
- ◆ 悪化が心配 : 7例

# ➤ 結果

薬剤減量群のDAS28は、ETN開始時平均4.27から延長及び減量時2.18まで改善していたが、中程度疾患活動性のままの症例も3例存在した。薬剤減量群と通常群ではETN開始前DAS28に統計学的有意差は認めなかったが、ETN開始後最もDAS28が改善した時の値で比較すると薬剤減量群で有意に低値を示していた。薬剤減量群は、有意に罹病期間が短かった。

	薬剤減量群	通常群	P value
年齢	31-81 (57.7)	19-83 (60.7)	0.2179
罹病期間	1-29 (11.3)	1-59 (20.8)	<b>0.0017</b>
ETN開始時 DAS28	2.69-6.65 (4.27)	3.48-6.54 (4.61)	0.1023
ETN開始後 DAS28	0.49-3.8 (2.18)	1.11-5.24 (2.94)	<b>0.0037</b>
ステロイド 使用症例数	5/20 (25%)	22/39 (56.4%)	-

## Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force.

Smolen JS<sup>1</sup>, Breedveld FC<sup>2</sup>, Burmester GR<sup>3</sup>, Bykerk V<sup>4</sup>, Douzados M<sup>5</sup>, Emery P<sup>6</sup>, Kvien TK<sup>7</sup>, Navarro-Compán MV<sup>8</sup>, Oliver S<sup>9</sup>, Schoels M<sup>9</sup>, Scholte-

### 目標達成に向けた治療 (Treat to Target; T2T)

関節リウマチ治療において、世界的に共通の目標を設定し、その達成に向けた治療戦略を統一にする

関節リウマチ治療の基本的な考え方

1. 関節リウマチの治療は、患者とリウマチ医の合意に基づいて行われべきである。
2. 関節リウマチの主要な治療ゴールは、症状のコントロール、関節破壊などの構造的変化の抑制、身体機能の正常化、社会活動への参加を通じて、患者の長期的 QOL を最大限まで改善することである。
3. 炎症を取り除くことが、治療ゴールを達成するために最も重要である。
4. 疾患活動性の評価とそれに基づく治療の適正化による「目標達成に向けた治療 (Treat to Target; T2T)」は、関節リウマチのアウトカム改善に最も効果的である。

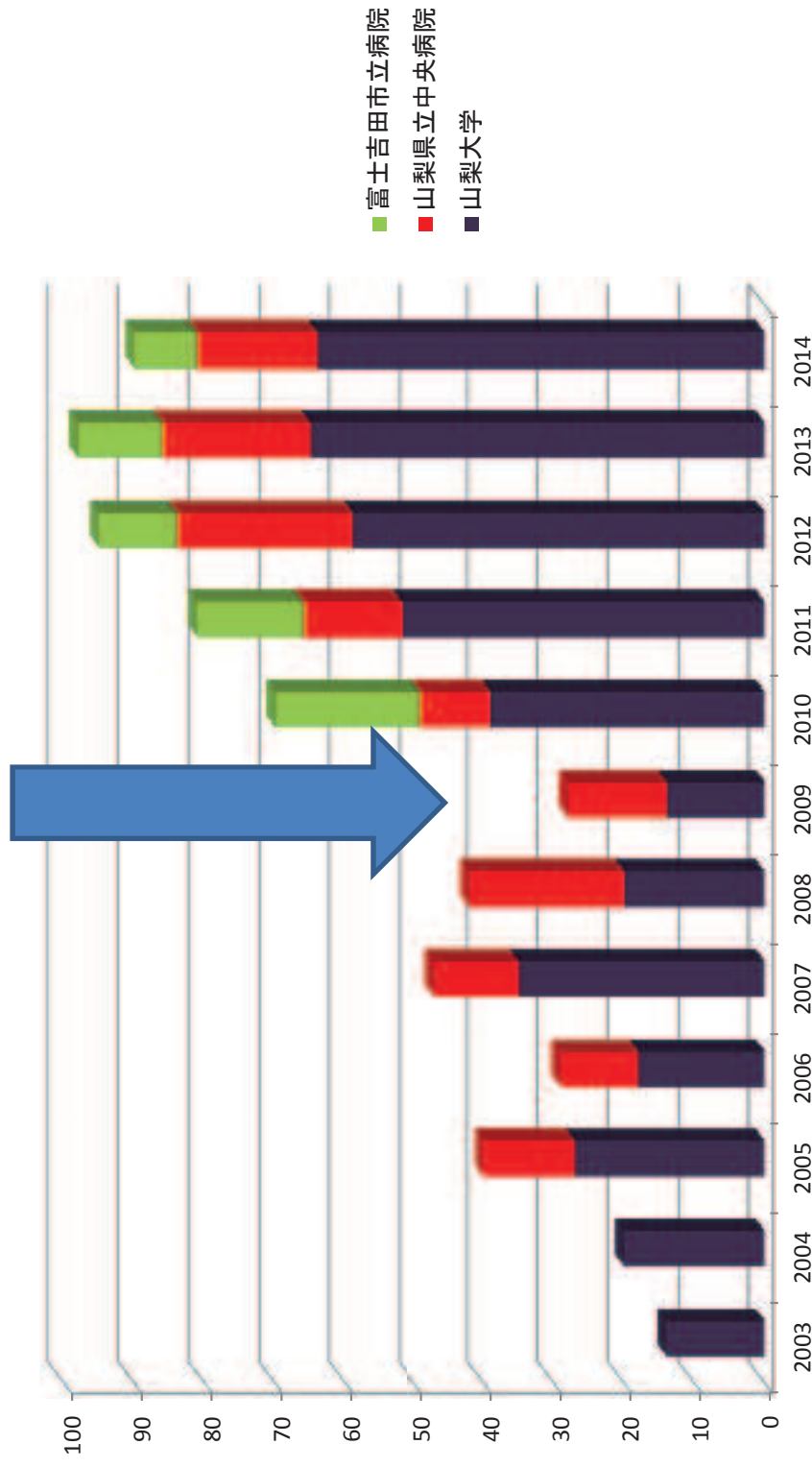
#### 推奨10項目

1. (1) 関節リウマチ治療の目標は、まず臨床的寛解を達成することである。
2. (2) 臨床的寛解とは、疾患活動性による臨床症状・徴候が消失した状態と定義する。
3. (3) 寛解を明確な治療目標とすべきであるが、現時点では、進行した患者や長期罹患患者は、低疾患活動性が当面の目標となりうる。
4. (6) 日常診療における治療方針の決定には、関節所見を含む総合的疾患活動性指標を用いて評価する必要がある。
5. (9) 疾患活動性指標の選択や治療目標値の設定には、合併症、患者要因、薬剤関連リスクなどを考慮する。
6. (5) 疾患活動性の評価は、中～高疾患活動性の患者では毎月、低疾患活動性または寛解が維持されている患者では6カ月ごとに、定期的の実施し記録しなければならない。
7. (7) 治療方針の決定には、総合的疾患活動性の評価に加えて関節破壊などの構造的変化及び身体機能障害もあわせて考慮すべきである。
8. (4) 治療目標が達成されるまで、薬物治療は少なくとも3カ月ごとに見直すべきである。
9. (8) 設定した治療目標は、疾病の全経過を通じて維持すべきである。
10. (10) リウマチ医は、「目標達成に向けた治療 (T2T)」へ向かうように患者を促すべきである。

薬物治療だけでなく、外科的治療も有用である

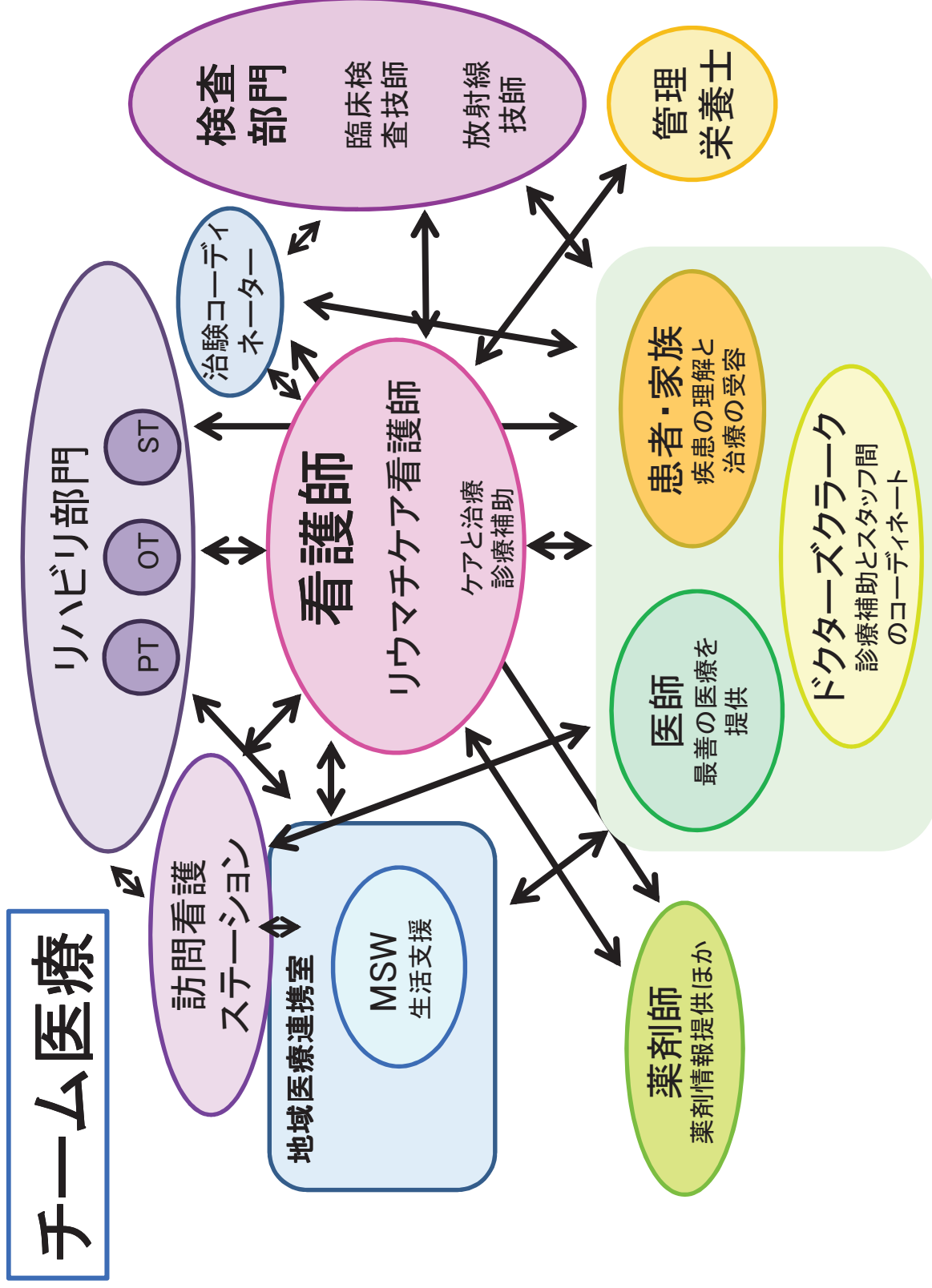
## リウマチ整形外科医の展望①

### ➤ 山梨県内3施設におけるRA関連手術数



リウマチ内科医とリウマチ外科医の連携

# リウマチ整形外科医の展望②



リウマチ専門施設でのチーム医療の展開

## まとめ

- ◆ 深い寛解に達したリウマチ薬物治療では、生物学的製剤・MTXをはじめとしたDMARDs・ステロイドの減量が可能である
- ◆ 進行した関節破壊には、外科的手術介入が必要でありリウマチ内科医とリウマチ整形外科医の連携が必要である
- ◆ これからのリウマチ診療には、看護師を中心としたチーム医療が必要である