

TNF α 阻害剤効果減弱症例に対する 低用量タクロリムス追加の有用性



西岡 順子¹, 頓宮 香波¹, 伊藤 健司², 西岡 雄一¹

¹にしおか内科クリニックRA ²防衛医科大学校病院 膠原病アレルギー内科

はじめに

関節リウマチ(RA)治療は1999年のメソトレキセート製剤(MTX)の保険適応拡大とそれに引き続くTNF α 阻害剤、各種biologicsの開発、早期からの治療介入によりここ10年の間に劇的に改善した。現在各ガイドラインでもMTXの早期導入、biologicsの適切な適応検討が示され biologicsは6種類とその選択肢は拡大している。リウマチ薬併用療法においては、biologics導入に先立ち米国を中心にシクロスポリンなどの免疫抑制剤とMTXの併用、もしくは中等量のステロイドの併用などに有用性をみとめている。実地医療において当初は、TNF α 阻害剤2種類(インフリキシマブとエタネルセプト)しかなかったこともあり最初にbiologicsを導入し効果がいったん認められた患者において効果減弱を認めた(二次無効・secondary loss of response)場合にステロイド追加、biologics投与量増量、投与期間短縮などbiologics変更以外の治療法の選択が必要となる場面も多かった。近年、免疫抑制剤であるタクロリムスを低用量併用することでMTX単独治療より有効性が高いとの報告がなされており、この少量タクロリムス(LD-Tac)をTNF α 阻害剤のSLR症例に投与、有用性を認めたため報告する。

方法

患者背景

RA(ARAの分類基準1987年)

・stage I 2名 II 11名 III 4名 IV 3名 ・平均 class 2.4
 ・患者 M:F 2:18 ・平均罹病期間 3.25年

MTXとbiologics有効が認められた20名(エタネルセプト 8例、インフリキシマブ 12例)で、二次無効(SLR)を来した症例に対して、少量タクロリムス(LD-Tac)併用を希望、その後も定期的にLD-Tacかbiologicsの変更を相談ほかのbiologicsへの変更(トシリズマブ)を希望した6例を除いた症例 14例

・MTXとbiologics有効の判定 DAS28-ESR 2.8 未満を3か月以上継続した症例
 ・SLRの定義 TNF α 阻害剤とMTX併用において DAS28 ESRが3.2以上自覚症状の悪化、関節所見 炎症所見の急激な悪化など

効果減弱症例への少量タクロリムス(LD-Tac)併用療法



投与薬剤

MTX使用 14例全例MTX使用 平均使用量 7.65mg

・TNF α 阻害剤

エタネルセプト
 投与量 50mg/週(投与25mg週2回もしくは50mg週1回)
 7名 M:F 1:6 開始平均年齢 56.3歳 平均罹病期間 3.71年

・低用量タクロリムス(LD-Tac) タクロリムス1mg 連日夕食後投与 平均血中濃度 2.14ng/ml

・解析 Studentのt検定

・報告における患者同意 あり

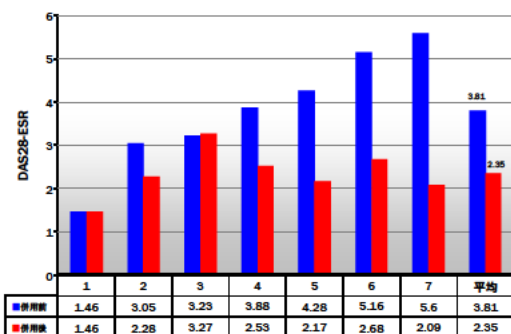
インフリキシマブ

投与量 体重3mg/kg
 7名 M:F 1:6 開始平均年齢 58.5歳 平均罹病期間 2.79年

結果

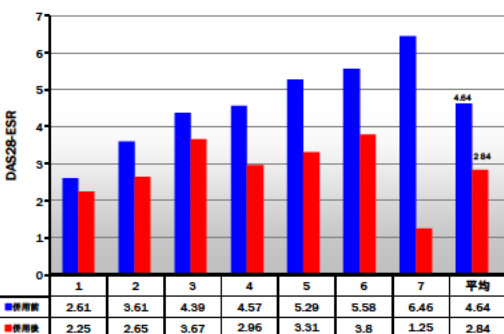
エタネルセプト SLR症例 LD-Tac併用前後のDAS28-ESR

LD-Tac開始までの平均期間 1.90年



インフリキシマブ SLR症例 LD-Tac併用前後のDAS28-ESR

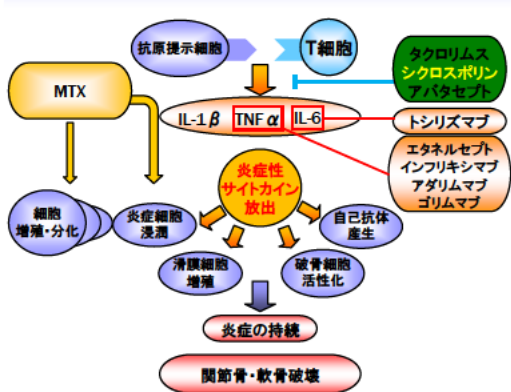
平均LD-Tac開始までの平均期間 3.86年



考察

BiologicsとしてRA治療にインフリキシマブが導入された際の見解ではインフリキシマブに対する抗体産生ならびに効果減弱を予防する意味でMTX併用が必要とされた。エタネルセプトにおいてMTX併用は必ずしも必要とはされていないもののどちらのTNF α 阻害剤でもMTX併用のほうが有効性も継続率も高い。しかし投与期間が長くなるにつれ有効性が減弱するsecondary loss of responseを少なからず経験する。我が国でのMTX使用上限が9mgであったこととインフリキシマブ抗体がSLRと必ずしも関連していないなどの背景もあるが、MTXの主要な薬理効果は抗炎症作用にあることをふまえMTXと免疫抑制作用のある薬剤併用したほうが治療の有用性があると考えこのLD-Tacの追加併用をSLR症例に対して行った。

抗リウマチ薬の作用機序



LD-Tacは併用開始に0.5mgから開始した症例が6例あるが全例1mgの維持投与に移行した。1mg投与におけるTac血中濃度は平均2.14ng/mlであり、めまいふらつきなどの軽度の副作用を数例に認めたが全例継続投与が可能であった。腎機能・耐糖能障害、投与中における感染症合併の増加などはなかった。今回、評価項目を統一するためにLD-Tac併用後1年の時点でのDAS-28ESRを評価対象とした14例について

LD-Tac	併用開始前	平均DAS-28ESR	標準偏差
	併用開始前	4.23	1.31
	併用開始1年後	2.60	0.73

となり投与前後に有意水準1%で投与前後にDAS28-ESRに差があるといえた。

LD-Tac併用開始症例20例のうち6例がほかのbiologicsへの変更を希望されたが、今回評価した14例は現在も当該TNF α 阻害剤での治療を継続しておりその後の効果減弱もない(トシリズマブに移行した6例もLD-Tacは継続している)。

このデータと、LD-Tac併用の安全性は高い(paper submitting)ことから当医療機関では現在biologics投与前にMTXとLD-Tac併用投与を行うことが多く、その結果、たとえば2010年に導入したエタネルセプトの定着率はLD-Tac併用群で84.6%(33例継続/39名開始)、LD-Tacを併用していない群の定着率60%(6例継続/10名開始)と比較しても明らかに有用性が高いと考えられる。

結論

TNF α 阻害剤の二次無効症例にたいしLD-Tac併用は有用でありbiologics変更の前に検討すべき治療手段であるとともに、first biologics投与開始前に投与を検討すべき治療である。

Reference and Conflict of Interest declaration

- 1 関節リウマチ(RA)に対するTNF阻害剤療法ガイドライン(2010年改訂版) JOR 調査研究委員会 生物学的製剤使用ガイドライン策定小委員会
- 2 Tagawa, Phocas T, Youm D, et al. Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in severe rheumatoid arthritis. The Methotrexate-Cyclosporine Combination Study Group New England Journal of Medicine 1996;333:137-41
- 3 Yoshitaka Morita, Yumi Sasao, Takeo Sakuta, Minoru Satoh, Tamaki Sasaki, Naoki Kashihara Efficacy of low-dose tacrolimus added to methotrexate in patients with rheumatoid arthritis in Japan: a retrospective study Modern Rheumatology 2008 18:379-384
- 4 Chan.E.S.L et al. Methotrexate-how does it really work? Nature Rev. Rheumatol.6, 1175-1178(2010)

掲載情報の著作権は 貴
 この実践に限り、開示するCCO機関にある企業などとはありません