

Clinical efficacy and factors predictive of therapeutic effect for the TNF inhibitor golimumab in patients with rheumatoid arthritis

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2016-03-20 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 杉崎, 良親 メールアドレス: 所属:
URL	https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2001795

順天堂大学	博士 (医学)	氏名	杉崎 良親
論文題目	Clinical efficacy and factors predictive of therapeutic effect for the TNF inhibitor golimumab in patients with rheumatoid arthritis (関節リウマチにおける TNF 阻害薬ゴリムマブの有効性と治療効果予測因子の検討)		

【目的】

関節リウマチ(RA)は関節滑膜炎と骨・軟骨破壊を特徴とする自己免疫性の慢性炎症性疾患である。最近、生物学的抗リウマチ薬が日常診療で頻用され、疾患活動性スコアを用いた臨床的寛解を目標とした治療が行われている。ゴリムマブ(GLM)はTNF α に対する高親和性と低免疫原性を示すヒト化抗TNF α モノクローナル抗体製剤である。本研究では日常診療におけるGLMの有効性、およびその治療効果の予測因子について検討することを目的とした。

【方法および患者】

ACR/EULAR分類基準を満たし、新たにGLMを開始した全RA患者について前向き観察研究を行った。52週までの疾患活動性をDAS28などの総合的疾患活動性スコアにより評価し、LOCF法にて有効性を検討した。ベースラインの患者データを52週におけるDAS28寛解群・非寛解群で比較した。52週における寛解に関与するベースライン因子について多変量解析を行った。投与前、52週のX線進行度をGenant-modified Sharpスコアにより評価した。投与前と52週の末梢血中サイトカインおよびケモカイン濃度をmultiplex bead array assay法にて測定し、疾患活動性との関連について検討した。2群間の比較にはFisher's exact testを、統計解析ソフトとしてSPSS ver.23.0およびGraphPad PRISM 5 Jを用いた

【結果】

GLM投与RA患者71例中64例(91.6%)が女性で、年齢および罹病期間の平均はそれぞれ53.28 \pm 14.47歳、8.87 \pm 8.41年であった。52週におけるDAS28による臨床的寛解は30例(43.3%)、低疾患活動性以下は39例(54.9%)であった。DAS28-CRPは0週、4週、52週でそれぞれ4.03 \pm 1.38、2.85 \pm 1.25、2.47 \pm 1.10であり、4週から有意な低下がみられた(p<0.00001)。bDMARD未投与群41例、既投与群30例で比較したところ、未投与群で有意に疾患活動性の低下が認められたが、X線の進行度に両者で差はみられなかった。

52週におけるDAS28寛解群、非寛解群でベースラインの患者データを比較したところ、寛解群では罹病期間がより短く、関節破壊の進行度がより低く、MTX併用量がより多く、ステロイド併用量がより少なかった。多変量解析では、ベースラインのstage分類が低い(関節破壊が少ない)こと、併用MTX用量がより多いこと、がそれぞれ独立した52週における臨床的寛解達成の寄与因子であることが示された。血清サイトカイン・ケモカイン濃度においては、52週のIL-6濃度は有意に低下(前値: 21.82 \pm 16.43pg/ml、52週: 9.55 \pm 4.03 pg/ml, p<0.01)がみられ、低下率と疾患活動性改善率の相関がみとめられた(p=0.03)。さらに、投与開始52週後のDAS28-CRP寛解群ではベースラインの血清IFN- γ 、IL-10、IL-4、MCP-1およびMIG濃度がそれぞれ有意に高値であった(p<0.03、p<0.01、p<0.01、p<0.02、p<0.04)。

【考察】

RA患者においてGLMは投与早期から疾患活動性を低下させ、その効果は52週でも継続していた。また効果予測因子の解析から、可能な限り関節破壊の少ない時期に十分量のMTX併用下でbDMARDs未投与例に治療介入することより臨床的寛解を達成する可能性が高くなること示唆された。MTXとTNF阻害薬との併用効果が知られているが、理由のひとつとしてMTXが抗TNF抗体製剤のクリアランスを低下させることが報告されており、併用MTX用量と関連する可能性がある。また、いくつかの血清サイトカイン濃度がGLMの治療反応性に関与し効果予測に有用である可能性があり、今後のさらなる検討が必要であると考えられた。