



A Study on the Selection of DMARDs for the Combination Therapy with Adalimumab

Tanaka, Chihiro

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2012-03-25

(Date of Publication)

2012-09-05

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲5436

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1005436>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(課程博士関係)

学位論文の内容要旨

A Study on the Selection of DMARDs
for the Combination Therapy with Adalimumab

生物学的製剤に併用する DMARDs : アダリムマブの併用薬の検討

神戸大学大学院医学系研究科医科学専攻

免疫・感染内科学

(指導教員：塩澤俊一教授)

田 中 千 尋

ABSTRACT

We evaluated whether or not the effect of adalimumab (ADA) in combination with the disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) other than methotrexate (MTX) is comparable to the ADA+MTX therapy for the treatment of rheumatoid arthritis (RA). A total of 216 patients with active RA at Kohnan Kakogawa Hospital and Kobe University Hospital were enrolled. Clinical and functional outcomes were compared among 4 groups, ADA alone (A group), ADA + MTX (B group), ADA + MTX + other DMARDs (C group), and ADA + other DMARDs (D group), and the retention rates of ADA were evaluated with or without MTX. CRP was significantly decreased from initial measurement at 1 month in all 4 groups, but the continuous efficacy with the statistical significance at all measurement points were observed only in combination with MTX ($P < 0.05$), which was reflected by significantly higher retention rates. Similarly, the disease activities were improved, and particularly the remission rates (DAS28-CRP < 2.3) of A, B and C groups ($> 42.9\%$) were higher than that of D group (29.4%) at 2 year. An index of patients' basic activities of daily living, M-HAQ score of A, B and C groups was also better than that of D group. While, looking at the mean changes of M-HAQ from the baseline at 2 years, potential effect of other DMARDs on M-HAQ was also suggested. The results show that ADA + MTX therapy is significantly superior than ADA + other DMARDs in ameliorating RA.

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第 2257 号	氏 名	田中 千尋
論文題目 Title of Dissertation	A Study on the Selection of DMARDs for the Combination Therapy with Adalimumab 生物学的製剤に併用する DMARDs : アダリムマブの併用薬の検討		
審査委員 Examiner	主 査 平田 健一 Chief Examiner 副 査 栗 健 Vice-examiner 副 査 南 康博 Vice-examiner		

(要旨は1,000字~2,000字程度)

わが国では、生物学的製剤アダリムマブ Adalimumab (ADA)が処方可能となり、以降に登場したアバタセプト、ゴリムマブと相俟って、今や関節リウマチ rheumatoid arthritis (RA)の治療の選択肢が増え、治癒が見通せる時代となった。しかし、生物学的製剤がさかんになった現在でも、わが国においては従来の disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs)も多く使われ、実際関節炎のかなりの部分がこれらの薬剤によって治療されている。申請者らは、ADA 等の生物学的製剤に併用する DMARDs が果たしてメトトレキサート (methotrexate) MTX だけに限られるのか、あるいは他の DMARDs でも同様に有効であるのか、について ADA 単独処方例と比較しながら検討を行った。

2008年6月~2011年5月までの3年間に甲南加古川病院と神戸大学医学部附属病院のリウマチセンターを受診し ADA が導入された 216 例について、A 群 (ADA 単独)、B 群 (ADA+MTX 併用)、C 群 (ADA+MTX+他の DMARDs 併用)、D 群 (ADA+他の DMARDs 併用) に分けて調査した。また、MTX 併用、非併用群での ADA の治療継続率を検討した。

2年間の治療の結果、いずれの群もベースラインに比して投与1ヵ月後から有意にCRP、ESRが改善されたが、中でもADAにMTXが併用された群(B、C群)において、その改善は2年後まで、いずれの測定ポイントにおいても持続し、有意(p<0.05)であった。DAS28-CRPは4群とも投与1ヶ月後に有意な減少を示したが、2年後まで有意な改善を維持したのはMTX併用群のみであり(p<0.05)、治療継続率もMTX併用群で有意に高かった(p=0.0159)。疾患活動性も同様に推移し、特にDAS28-CRP寛解率をみると、A、B、C群では2年後も40%を超えていたのに対しD群では29.4%と低く、また患者満足度の指標であるMHAQ値もA、B、C群の方がD群よりよかった。一方、MHAQのベースラインからの改善度では他のDMARDsの有用性が示唆された。

2年間の治療の結果、いずれの群もベースラインに比して投与1ヵ月後から有意にCRP、ESRが改善されたが、中でもADAにMTXが併用された群（B、C群）において、その改善は2年後まで、いずれの測定ポイントにおいても持続し、有意（ $p < 0.05$ ）であった。これらを腫脹関節数、疼痛関節数の変化を加味した形でDAS28-CRPで見ると、DAS28-CRPはADA単独（A群）およびADAにMTXを併用した群（B、C群）の方がADAにその他のDMARDsを併用した群（D群）よりも概して高い効果を維持している傾向が認められた。このことは、DAS28-CRP疾患活動性の推移をみるとさらに明らかで、投与開始から24ヶ月後にDAS28-CRP寛解基準（DAS28-CRP < 2.3 ）を満たしていた例はA、B、C及びD群でそれぞれ42.9%、47.3%、42.9%及び29.4%と、LOCFで見ると明らかなようにA、B、C群の方がD群より多かった。したがって、ADAにMTXが併用された群（B、C群）の方が、ADAにMTX以外のDMARDsが併用された群（D群）より、疾患活動性の改善、特に臨床的寛解導入に有効であることが明らかとなった。

本研究はADAを投与した216症例の間接リウマチ患者を対象としてADAとの併用薬（DMARDs）の効果を検討し、DAS28-CRP改善および寛解導入という点において、MTXの他のDMARDsに対する優位性をあきらかにしたものであり、価値あるものであると認める。よって、本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があると認める。