

EULAR RA Management Recommendation 2016/2019 Update

国立病院機構九州医療センター 整形外科・リウマチ科

宮原 寿明

(2020年 第21回博多リウマチセミナー)

近年、bDMARDs、tsDMARDsを中心とする新しい治療薬の導入により、関節リウマチ（RA）の診療方針も大きく変わってきた。この変化した薬物療法に対応するためのRA治療ガイドライン/リコメンデーションとして、ACRでは2008 RA治療リコメンデーション、2012改訂版、2015 RA治療ガイドライン、EULARでは2010リコメンデーション¹⁾、2013改訂版²⁾、2016改訂版³⁾、JCRでは関節リウマチ診療ガイドライン2014⁴⁾が発表されてきた。

EULARのRA management recommendationsに関しては、2019年6月のEULAR 2019 MadridでDr. Josef S SmolenからEULAR 2019改訂版について言及があった。2019改訂版はまだpreliminaryであって外部にも知らされておらず、ACR 2019においても発表が無かった。6月のEULAR 2019 Madridで改訂版についてDr. Smolenが明らかにしたのは、①bDMARDs使用前のMTXの推奨は変わらない、②寛解の判断に画像の診断基準は適応しない等であった。今回は、EULAR 2016改訂版を再確認するとともに、その延長上でDr. Smolenの発言内容や参考文献を基にして2019改訂版について検討したい。

A. EULAR RA Management Recommendation 2016改訂版（2016）

2013年版で強調された抗リウマチ薬の併用療法の位置が弱められ、MTXの単剤での治療開始が推奨されるようになった。

初期治療においてステロイドの併用が強く推奨されるようになった。

治療目標を達成した後の寛解維持期での治療薬の減量や投与間隔の拡大の記載が加わった。

Phase毎のゴールが「6ヶ月以内の治療目標達成」に加え、「3ヶ月以内の改善かつ6ヶ月以内の治療目標達成」となった。

予後不良因子に抗リウマチ薬2剤の効果不十分が加わった。

Phase IIの「予後不良因子あり」での選択薬が「生物学的製剤」から「生物学的製剤もしくは分子標的型合成抗リウマチ薬」となった。

Phase IIIが「生物学的製剤の変更」から「生物学的製剤の変更もしくはJAK阻害薬の使用」に変更された。

序文

2013年の基本原則	2016年の基本原則
A RA患者の治療は最良のケアを目的とすべきであり、患者とリウマチ医の共同決定に基づいていなければならない	A RA患者の治療は最良のケアを目的とすべきであり、患者とリウマチ医の共同決定に基づいていなければならない
B リウマチ医はRA患者のプライマリケアを行う専門医でなければならない	B 治療の決定は、疾患活動性と、構造的損傷の進行、合併症、安全性の問題などの患者因子に基づく

C RAは高額な個人的、社会的、医療的費用がかかるため、治療を行うリウマチ医は、RA管理において、その全てを考慮しなければならない

C リウマチ医はRA患者のプライマリケアを行う専門医でなければならない

D RAは高額な個人的、社会的、医療的費用がかかるため、治療を行うリウマチ医は、RA管理において、その全てを考慮しなければならない

新規の B=前推奨の 14 現在では包括的原則とみなされている

推奨

RA管理に対する14項目の推奨 - 2013年最終版

1 RA診断が確定次第、速やかにDMARDs療法を開始すべきである

2 全ての患者において、寛解または低疾患活動性を目指して治療すべきである

3 疾患の活動性に対しては監視を頻繁に行うべきである(1~3ヶ月間隔)。治療開始後最長3ヶ月以内に改善が認められない、または6ヵ月後までに目標が達成されない場合、治療の調整が必要である。

4 MTXは、活動性RA患者に対する最初の治療主題の1つに含めるべきである

5 MTXが禁忌であるか早期に使用できなくなった場合は、レフルノミドまたはスルファサラジンを(一次)治療戦略の一部として考慮すべきである

~~6 DMARDナীব患者においては、グルコルチコイドの追加に関係なくcsDMARDsの単独療法またcsDMARDs併用療法を用いる必要がある。~~

RA管理に対する12項目の推奨 - 2016年最終版

1 RA診断が確定次第、速やかにDMARDs療法を開始すべきである(A; 9.9)

2 全ての患者において、持続的な寛解または低疾患活動性を目指して治療すべきである(A; 9.6)

3 高疾患活動性の患者では、患者評価を頻回(1~3ヶ月ごと)に行うべきである。もし治療開始後3ヶ月以内に改善が認められない場合、または6ヵ月後までに治療目標が達成されない場合、治療の調整が必要である。

4 MTXは、活動性RA患者に対する最初の治療主題の1つに含めるべきである(A; 9.8)

5 MTXが禁忌であるか、早期に使用できなくなった患者に対しては、レフルノミドまたはスルファサラジンを(一次)治療戦略の一部として考慮すべきである

6 csDMARDsの開始時もしくは変更時においては、グルコルチコイドの短期間投与が考慮されるべきである。投与レジメンや投与経路により異なるが、臨床的に実現可能な範囲で、できる限り速やかに漸減すべきである。(A;8.7)

推奨4に「MTXを第一選択戦略に」との記述あり。「戦略」とは本質的に複数のcsDMARDs併用を否定するものではないが、推奨はしない。

近年の複数の試験(tREACH, Core-RA)で、MTX+GCは、複数のcsDMARDs併用+GCと比べて薬効は劣っておらず、安全性では優れていることが示唆されている

GC 治療法は多数あるが(少～中用量の経口投与、単回筋注、単回静脈内投与)、筋注、静脈内投与は通常、体内蓄積が少ない

7 低用量グルココルチコイドは、最長6ヵ月までの初期治療戦略の一部(1つ以上のcsDMARDsとの組み合わせ)として考慮されるべきであり、臨床的に実現可能な範囲で、できる限り速やかに漸減すべきである。

7 予後不良因子のない状態で、初回のcsDMARD戦略において治療標的の達成がみられない場合は、他csDMARD戦略を考慮すべきである。(A;8.5)

8 予後不良因子のない状態で、初回のcsDMARD戦略において治療標的の達成がみられない場合は、他のcsDMARD戦略を考慮すべきである。予後因子が存在する場合は、bDMARDの追加を考慮すべきである。

8 予後不良因子が存在し、初回のcsDMARD戦略において治療標的の達成がみられない場合、現在ではbDMARDが開始されるが、bDMARDもしくはtsDMARDの追加を考慮すべきである。(9.0)

2013年の推奨の更新時にはトファシニブ関連データを蓄積する期間であったが、新たな安全性の懸念は認められていない。また別の新規JAK阻害剤であるバリシニブは第3相試験を終え、TNF阻害剤と遜色のない薬効と示すと共に、安全性の問題も顕在化していない

9 グルココルチコイド、アバタセプトまたはトシリズマブの有無を問わず、特定状況下でMTXおよび/または他の従来のcsDMARD戦略が十分奏功しない患者に対しては、リツキシマブをMTXとともに開始すべきである

9 bDMARDsおよびtsDMARDsをcsDMARDに併用すべきである。csDMARDsを併用できない患者に対しては、IL-6阻害薬とtsDMARDsが、他のbDMARDsに比べ利点をもつ可能性がある(A;9.2)

10 初回のbDMARDが奏功しなかった患者に対しては、別のbDMARD治療を行うべきである。初回のTNF阻害療法が奏功しなかった患者に対しては、別のTNF阻害薬または別の作用機序を持つ生物学的製剤を投与できる可能性がある。

10 bDMARD またはtsDMARDが奏功しなかった場合、別のbDMARDまたはtsDMARD治療を考慮すべきである。もし、あるTNF阻害療法が奏功しなかった場合、別のTNF阻害薬または別の作用機序を持つ生物学的製剤を投与できる可能性がある。(A;9.1)

~~11 生物学的製剤治療が失敗した場合、トファシニブ投与を考慮してよい。~~

11 グルココルチコイド漸減後、患者が持続した寛解状態にあり、特にこの治療をcsDMARDと併用している場合、bDMARDs漸減を考慮することができる(B;9.0)

12 グルココルチコイド漸減後、患者が持続した寛解状態にあり、特にこの治療をcsDMARDと併用している場合、bDMARDs漸減を考慮することができる

12 患者が持続寛解状態にある場合、csDMARDの漸減を考慮することが可能である(C;8.5)

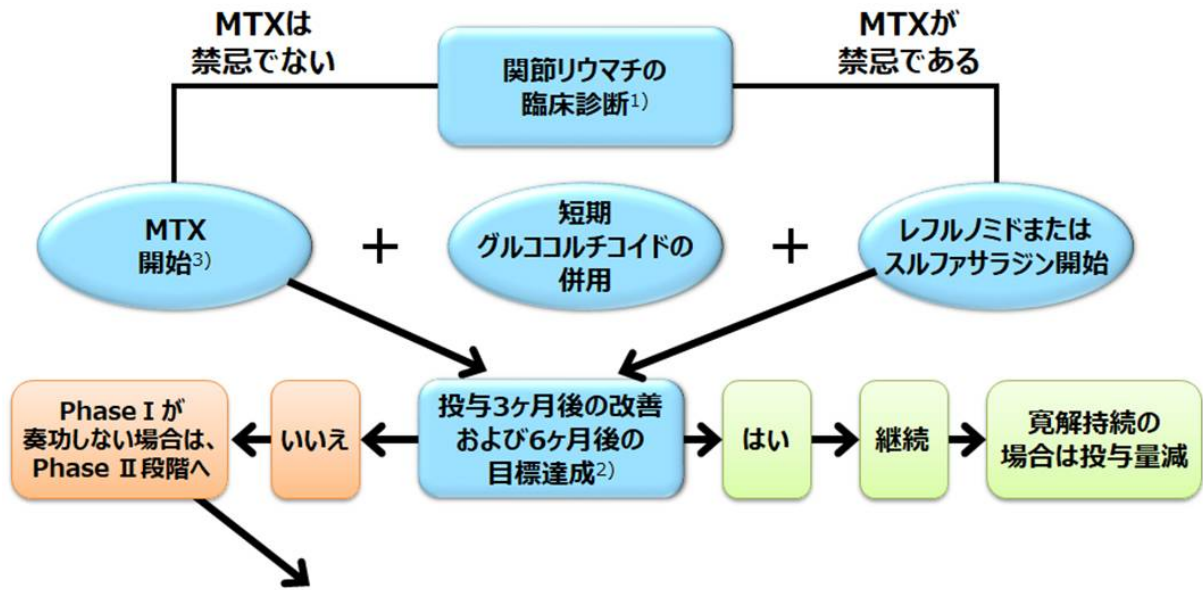
13 持続的な長期寛解が得られている場合は、**患者-医師間の決定に基づいて**、csDMARDの減量を考慮することができる。

~~14 治療の調整が必要な際は、構造的損傷の進行、合併症や安全性の問題といった疾患の活動性とは別の要因を考慮すべきである。~~

14は2016年の基本原則のBに移行

【アルゴリズム】

Phase 1



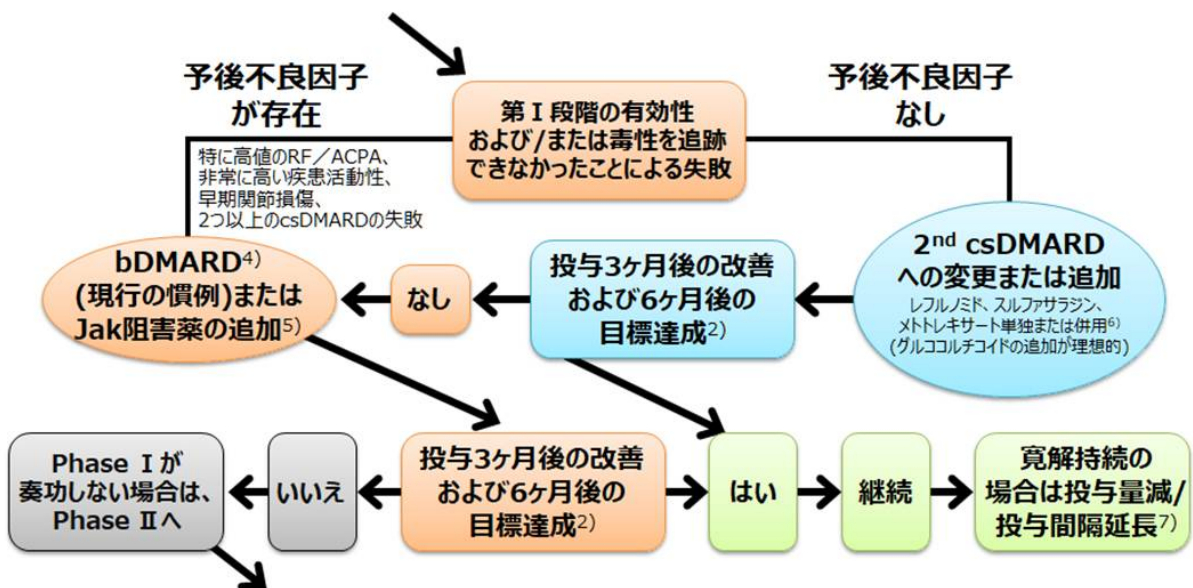
1)ACR/EULAR 分類基準 2010 は、早期診断をサポートする。

2)治療の目標は、ACR-EULAR の定義に従うところの臨床的寛解、あるいは寛解を達成する見込みがないとしても、少なくとも低疾患活動性である。

治療目標は6ヵ月以内に達成されるべきで、治療をはじめて3ヵ月経っても改善がみられない場合は治療法を修正あるいは変更すべきである。

3)MTX は初期治療戦略の一つとなるべきである。csDMARD の併用療法は Task Force において好まれていないが、MTX を併用しての csDMARD 治療は排除されていない。

Phase 2



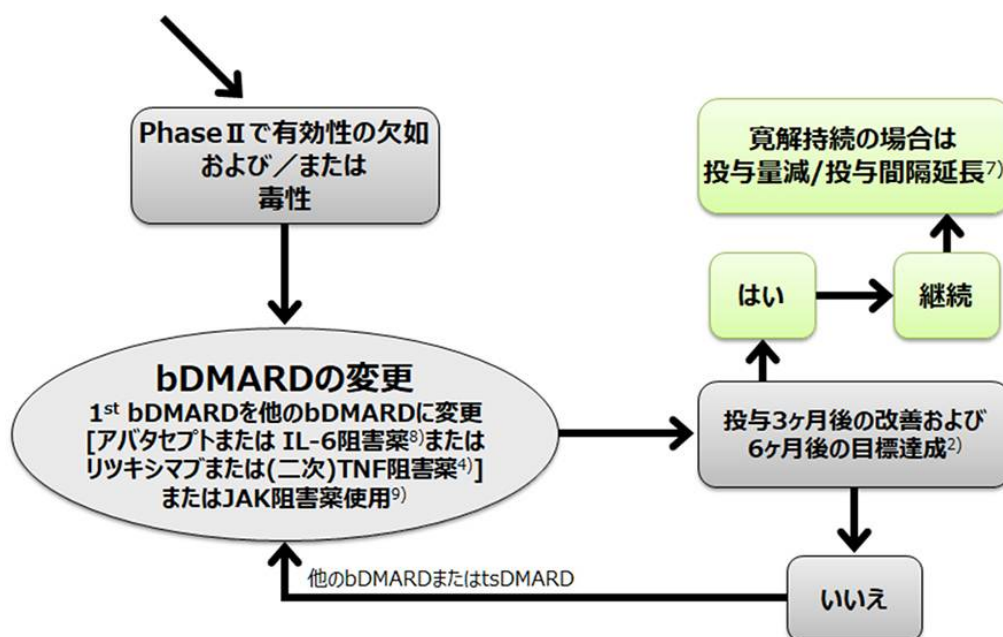
4)TNF 阻害薬(アダリムマブ、セルトリズマブ、エタネルセプト、ゴリムマブ、インフリキシマブ、EMA/FDAで承認された bsDMARDs も含む)アバタセプト、IL-6 阻害薬、リツキシマブなど。併用薬として csDMARD を使用できない患者において、IL-6 阻害薬や tsDMARD は幾分か有利である。

5)現行の慣例では、tsDMARD を用いた長期的な経験との比較から、bDMARD(MTX あるいはその他の csDMARD を併用した)により治療を開始する。

6)最も用いられるのは、MTX、スルファサラジン、ヒドロキシクロロキンの併用である。

7)全ての bDMARD について、減量や投与間隔の延長は多少再燃のリスクがあるが安全に行うことができる。中断は高い再燃率と関連する。全てではないがほとんどの患者が、同じ bDMARD の再投与により、良好な状態を再び取り戻すことができる。

Phase 3



8)Jak 阻害薬による治療失敗後の bDMARD 治療の有効性や安全性については不明である。

また同様に、何らかの治療が失敗した後の IL-6 阻害薬による治療の有効性や安全性についても現在のところ不明である。

9)以前の Jak 阻害薬による治療の結果が不十分であった後の Jak 阻害薬による治療の安全性や有効性については不明である。

B. EULAR RA マネジメントリコメンデーション 2019 年改訂版 (pending revision) に関して⁵⁾ (Dr. Smolen)

Dr. Josef S. Smolen, MD

Professor of medicine at the Medical University of Vienna

Head of the EULAR writing panel for the immediately preceding set of RA treatment recommendations first unveiled at 3 years before

1. RA の治療目標とする寛解基準に超音波や MRI などの画像所見は必要ない

Dr. Smolen declared:

“Imaging with ultrasound or MRI is out” as a remission criterion.

“It’s high risk and a waste of resources.”

この見解に関して、Dr. Smolen は 2019 年 2 月の JAMA 誌上で editorial 論文の co-author の立場から以下のように述べている⁶⁾。ACR-EULAR は約 10 年前に DAS、SDAI、Boolean などの臨床的寛解基準を定義した。治療 guideline や recommendation は、“treat to target”戦略に基づいた治療、すなわちこれらの寛解基準を達成するのに最適な治療を行うことを推奨してきた。しかしながら、治療目標に関しては、臨床的寛解(clinical remission)を目指した治療だけでは関節破壊進行抑制やそれに伴う機能障害を防ぐことはできず、subclinical disease activity の寛解まで目指すべきだという意見もあった。すなわち、不可逆的な構造的、機能的障害の発生をより減らすために、超音波や MRI で検出される subclinical synovitis や MRI でみられる骨炎(osteitis,骨髄浮腫:bone marrow edema)などの subclinical inflammation を減少させるべきであるという意見である⁷⁾。これに対する反論として以下の点がある。第一に、subclinical inflammation の臨床的関連性は不明確であり、臨床的寛解患者にみられるエコー異常は数か月から数年で減弱することが指摘されている⁸⁾。第二に、ACR-EULAR のいずれの寛解基準も完全に達成した患者では関節破壊の進行は無く、最適な身体機能が獲得されており、それ以上臨床的改善の余地はないと考えられる⁹⁾。したがって、この異なった治療目標(clinical alone vs subclinical inflammation)設定における成績の違いについて、臨床的検討が必要であった。これに対する重大な回答として、Moller-Bisgaard らによる IMAGINE-RA trial の報告がなされた¹⁰⁾。彼らは 200 例の clinical remission の患者を primary end point を MRI 上の骨髄浮腫を消滅させることを治療目標とする群 (MRI group) と clinical remission だけを目標とする群 (conventional group) の 2 群に分け、同一の treat to treat アルゴリズム (csDMARDs monotherapy→bDMARDs therapy) を用いて 2 年後の治療成績を比較した。171 例が試験を修了し、その結果、primary end point 達成率は MRI group vs conventional group で 64(85%) vs 83(88%)、DAS-28 CRP<2.6 は 64/75(85.3%) vs 83/94(88.3%)で差を認めなかった。最も重要な X線学的関節破壊進行に関しては、それぞれ 49/74(66.2%) vs 58/93(62.4%)であり、両群で全く差を認めなかった (図 1)。一方、bDMARDs 使用率は MRI group で 46%、conventional group で 2%と、MRI group ではるかに多数の患者に bDMARDs が使用されていた。また、MRI group vs conventional group で、薬剤投与中止例: 24% vs 5%、重篤な副作用発症例: 19 vs 7であった。この JAMA 論文の結果を受けた editorial としての Dr. Smolen らの意見は、超音波や MRI 画像の改善を治療目標とすることは、潜在的に危険性の高い薬剤を患者に使用する、高額医療を患者に課する、さらには不必要かつ危険を伴う治療変更を行うことになるというものであった。

以上を支持する

Moller-Bisgaard らの論文は MRI に関してであったが、超音波に関しても寛解基準・治療目標にならないという報告がなされている。TaSER trial¹¹⁾では、DAS の変化は-2.6(clinical group) vs -2.7(sonographic

group)、radiographic joint damage score は 0.5 vs 0.0 であり、差を認めなかった。また試験開始後 6 ヶ月時点で sonographic group は clinical group よりも 3 倍の頻度で bDMARDs が使用されていた。ARCTIC trial¹²⁾も、超音波画像を治療目標指標にした ultrasound tight control 群と conventional tight control 群とを 2 年間で比較しているが、両群で boolean remission を含む疾患活動性や modified Sharp score で見た関節破壊の進行に差を認めなかった。

Moller-Bisgaard らによる IMAGINE-RA trial の報告により、現行の臨床評価指標を用いて臨床的寛解を維持している患者では、関節破壊は進行しないか、進行してもごくわずかであることが明らかになった。画像所見に基づき subclinical inflammation の改善を目標とする治療ではなく、現行の臨床評価指標を用いて臨床的寛解を目指すこれまでの治療戦略が重要であり、超音波や MRI 寛解を目指す治療戦略へ変更する必要はない。また、多くの患者が csDMARD monotherapy だけで臨床的寛解を維持している事実は、最初に csDMARD を使用する現行の recommendation の正当性を支持するものである。

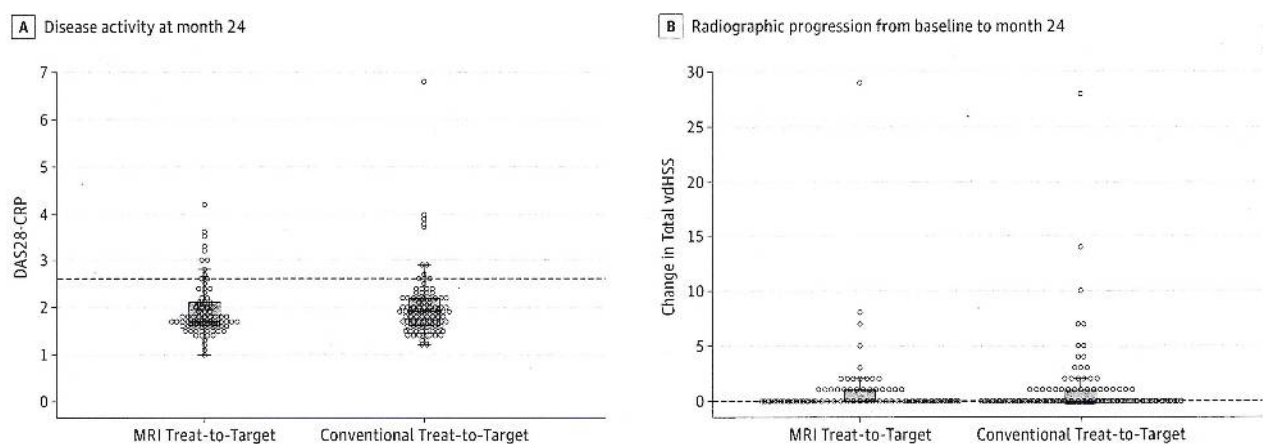


図 1) IMAGINE-RA trial における 2 年後の MRI group と conventional group の DAS と X線学的関節破壊進行度の比較 (Moller-Bisgaard S, et al. JAMA 2019; 321(5): 461-472.)

2. いかなる bDMARDs よりも最初に methotrexate を指定して使用することに変更は無い

Dr. Smolen called out:

“We continue to say that methotrexate is the first treatment strategy. There is no new evidence that any biological treatment is better than methotrexate, so there is no change.”

3. 予想される最も大きな変更：tsDMARDs の位置づけ

Dr. Smolen said:

“Because of new evidence we have lifted up the tsDMARDs so that no preference is given to biologic DMARDs over the ts class as happened in the 2016 version.”

“Another revision to this recommendation was to change the addition of either a biologic or tsDMARD to a patient not fully responsive to a conventional-synthetic (cs) DMARD and with poor prognostic factors from a “should be considered” to a “should be added” recommendation.”

2016 改訂版では、使用経験の長い bDMARDs を tsDMARDs より優先的に使用するとしていたが、今回は全く優先順位をつけず、同列で使用してよいこととなりそうである。

4. 予想される変更：tsDMARDs の位置づけに関連して、2016 版では最初の TNF 阻害薬が無効な場合、他の TNF 阻害薬への switch が first option として挙げられていたが、2019 版では異なった作用機序の bDMARDs か tsDMARDs への switch が first option になり、順番が変更される。Switch で最も有効な効果は、異なった作用機序の薬剤を選択することで得られると考えられる。
5. 2016 版で挙げられた寛解持続患者に対する bDMARDs や tsDMARDs の tapering の重要性を再確認 New evidence¹³⁾が発表され、evidence level は A に upgrade される。bDMARDs や tsDMARDs を tapering down する一方、csDMARDs は継続するというコンセプトが正しいことが確認された。

文献

- 1) Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC et al. Eular recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* 2010 Jun; 69: 964-975.
- 2) Smolen JS, Landwe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendation for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs; 2013 update. *Ann Rheum Dis.* 2014 73: 492-509.
- 3) Smolen JS, Landwe R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendation for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs; 2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017 76: 948-959.
- 4) 日本リウマチ学会. 関節リウマチ診療ガイドライン 2014. メディカルレビュー社. 東京. 2014; 173-175.
- 5) Zoler ML. EULAR revises its RA management recommendations. *Rheumatology news Expert Analysis from EULAR 2019 Congress.*: <https://www.mdedge.com/rheumatology/rheumatoid-arthritis?page=4>
- 6) Aletaha D, Smolen JS. Achieving clinical remission for patients with rheumatoid arthritis. *JAMA* 2019 321(5): 457-458.
- 7) Wakefield RJ et al. After treat-to-target: can a targeted ultrasound initiative improve RA outcomes? *Ann Rheum Dis.* 2012; 71(6): 799-803.
- 8) Gaertner M et al. Differences of clinical and ultrasound(US) remission in rheumatoid arthritis (RA) depend on the stringency of the US methodology. *Ann Rheum Dis.* 2012; 71(Suppl 3): 632.
- 9) Kavanaugh A et al. Clinical, functional and radiographic consequences of achieving stable low disease activity and remission with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72(1): 64-71.
- 10) Moller-Bisgaard S, et al. Effect of magnetic resonance imaging vs conventional treat-to-target strategies on disease activity remission and radiographic progression in rheumatoid arthritis: The IMAGINE-RA randomized clinical trial. *JAMA* 2019; 321(5): 461-472.
- 11) Dale J, et al. Targeting ultrasound remission in early rheumatoid arthritis: the results of the TaSER study, a randomized clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(6): 1043-1050.
- 12) Haavardsholm EA et al. Ultrasound in management of rheumatoid arthritis: ARCTIC randomized controlled strategy trial. *BMJ* 2016; 354: i4205.
- 13) van Mulligen E et al. Gradual tapering TNF inhibitors versus conventional synthetic DMARDs after achieving controlled disease in patients with rheumatoid arthritis: first-year results of the randomized controlled TARA study. *Ann Rheum Dis* 2019; 78: 746-753.