

生物学的製剤投与 RA 患者に対する手術療法

宮原 寿明 九州医療センター 整形外科・リウマチ科
(2008年、第9回博多リウマチセミナー)

【生物学的製剤による関節破壊抑制】

ATTRACT study (インフリキシマブ)¹⁾

Sharp score の102週間の変化率はMTX 単独投与群では12.6%であったが、3 または6mg/kg、4 または8 週ごとのいずれの投与方法でもインフリキシマブの併用により、-0.4 から 1.1 にとどまった。

ASPIRE Study (インフリキシマブ)²⁾

発症後3年以内の早期 RA で活動性の高い症例が対象。Sharp/van der Heijde score (Δ SHS) を用いた画像評価はMTX 単独群では手足の関節破壊進行速度が平均3.7 であったのに対し、インフリキシマブ3mg/kg 投与群では0.4、6mg/kg 投与群では0.5 と、ほとんど関節破壊は進行しなかった。

BeSt Study (インフリキシマブ)³⁾⁴⁾

罹病期間2年以内の早期、高活動性 RA 患者を対象に、DMARD 単剤療法、DMARD のステップアップ併用療法、DMARD (MTX + SASP) と大量ステロイド併用によるステップダウン併用療法、生物学的製剤 (インフリキシマブ) と MTX 併用療法の4群を設定。これらの群を3ヶ月ごとに評価しながら、低疾患活動性 (DAS44 < 2.4) を維持できるように治療を変更し、臨床的改善と関節破壊の進行を比較検討した。最終的にはどの群でもインフリキシマブの使用が認められている。BeSt study 2年の成績によると、最初の1年ではステップダウン併用療法群とインフリキシマブ+MTX 群でより急速な臨床的改善を認めたが、2年後にはすべての群で有意差のない臨床的改善を達成した (図1)。これはどの治療法で開始しても、疾患活動性を定期的に評価し、低活動性を維持するためのタイトコントロールを行えば、臨床効果発現の速度には差はあるが、最終的に同一の効果が得られることを意味している。RA の治療において最も重要なのはタイトコントロールであることを示した成績といえる。

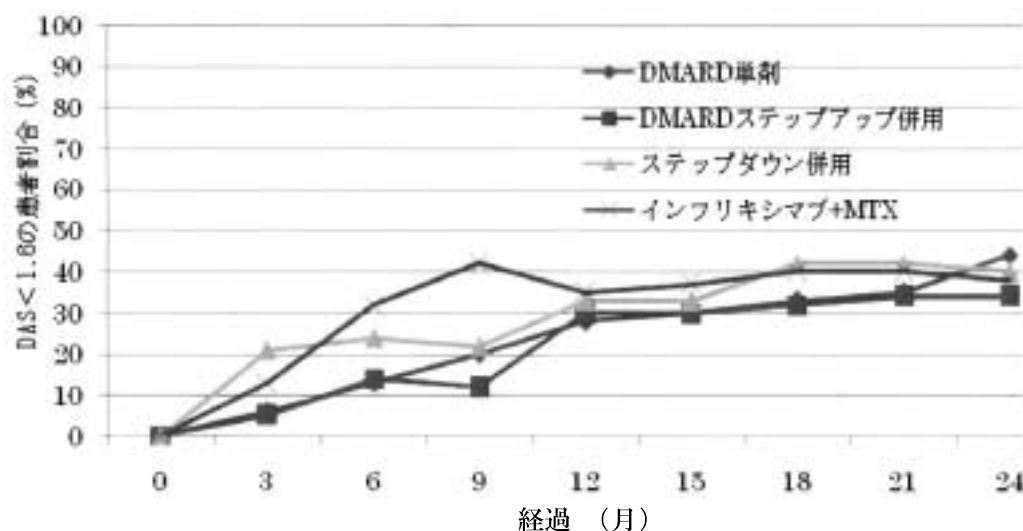


図1 BeSt study 2年間の臨床効果の推移 (寛解例の割合)

一方、関節破壊抑制効果に関しては、2年後においてもステップダウン併用療法群とインフリキシマブ+MTX群の方がDMARD単剤療法やステップアップ併用療法群よりもSharp-vdH scoreの増加(Δ SHS)が少なく、関節破壊が有意に抑制されていた(図2)。これは早期に強力な治療を行うことが関節破壊進行の防止につながるという”Window of Opportunity”の考え方を支持するものと考えられる。

TEMPO Study (エタネルセプト)⁵⁾

罹病期間平均6.6年の炎症反応の高いDMARDs不応性症例に対する試験では、2年後の関節破壊の抑制(Δ SHS < 0.5)を、MTX単独治療群:60%、エタネルセプト単独治療群:68%、併用群:78%に認めている。併用群では骨びらんの修復も認められた。

PREMIER Study (アダリムマブ)⁶⁾

発症3年以内のRAを対象。2年後の Δ SHSはMTX単独群:10.4、アダリムマブ単独群:5.5、アダリムマブとMTXの併用群:1.9であった。

生物学的製剤投与症例の関節破壊抑制の実際

インフリキシマブ投与1年後の手関節単純X線上的変化:骨びらんの縮小や骨硬化、関節裂隙の明瞭化を認める(図3)。春日らは、術中病理所見として、エタネルセプト投与前に膝関節滑膜の絨毛状増殖、滑膜細胞の多層化、間質へのリンパ球や形質細胞の浸潤、リンパ濾胞形成、線維化、小血管の増生、表層へのフィブリンや壊死物質の沈着を認めたが、投与後は手関節滑膜増殖の減少、リンパ球浸潤の減少、フィブリン沈着の減少を認めた⁷⁾。大脇は、生物学的製剤投与中に手術をおこなった12例を報告し、TKA・THAの7例中6例は術前に生物学的製剤の効果が認められたにもかかわらず、人工関節手術に至っており、関節破壊が進行した荷重大関節では人工関節手術が必要になることが多いとした。膝滑膜切除術の1例は、術前インフリキシマブを3回投与したが無効であり、膝滑膜切除術をおこなった後にインフリキシマブ投与を続けたところ、寛解状態となったという⁸⁾。滑膜切除術には、病巣を小さくすることにより、投与中の薬剤の効果を高めるサイズリダクション効果も期待できるかもしれない。Kanbeらは、生物学的製剤の効果減弱症例に対する滑膜切除術の良好な短期成績を報告している⁹⁾。

現在のところ生物学的製剤による関節破壊抑制効果の報告は手足の中小関節に限られており、下肢の荷重大関節に対する効果は明らかではない。中島らは、荷重関節の骨・関節破壊抑制効果をMTXとインフリキシマブ使用例で比較・検討した¹⁰⁾。荷重関節の変化はMTX群で改善0関節、悪化18関節に対し、インフリキシマブ群では改善3関節、悪化4関節であった。Total Larsen Scoreの増加はMTX投与群で0.69に対して、インフリキシマブ投与群では0.06と有意に抑制されていた。

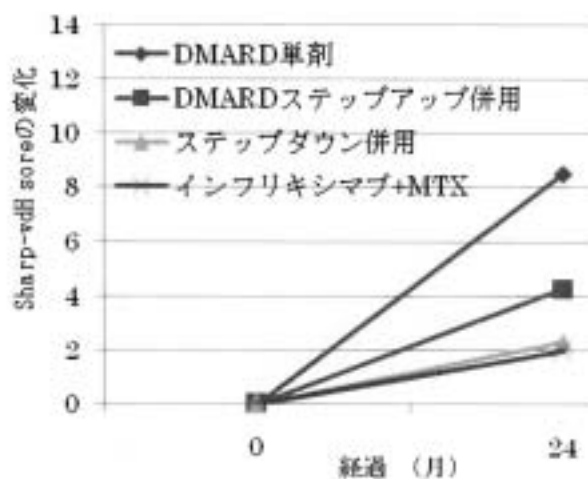


図2 BeSt study 2年後の関節破壊の進行

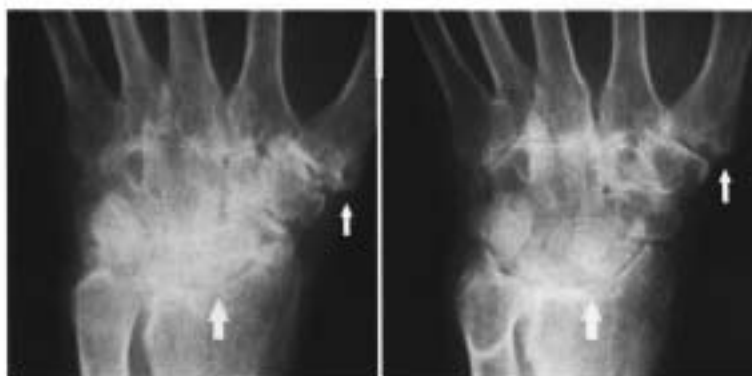


図3 インフリキシマブ投与前後のX線変化

【生物学的製剤等による RA のタイトコントロールは手術を減少させるか?】

RA 手術例数が減少したという報告

• Silva ED, et al. 2003¹¹⁾

1955 年から 1995 年にかけての 30 年間の米国ミネソタ州ロチェスターの RA 患者について調査。1955～1964 年、1965～1974 年、1975～1984 年、1985～1994 年の各 10 年間に RA と診断された患者群を比較すると、1985～1994 年群ではそれまでの群に比して有意に RA 関連関節手術の頻度が減少していた。これは薬物療法を含めた RA の疾患管理が進歩したためであろうと考察されている。

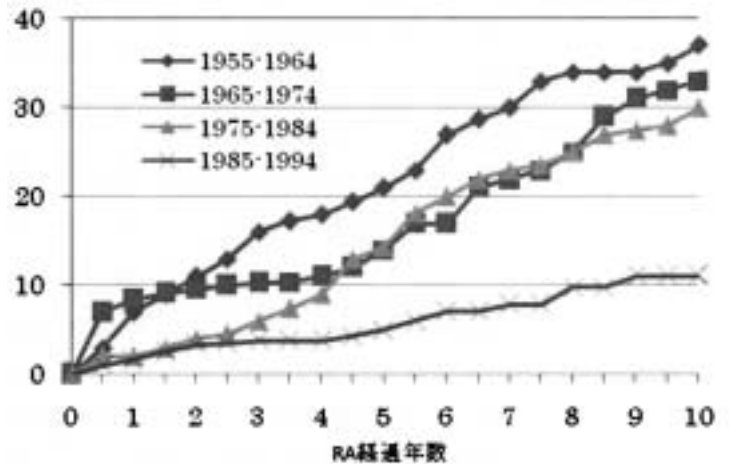


図4 ミネソタ州ロチェスターの年代別累積 RA 手術頻度 (%)

Silva ED, et al. Arthritis Rheum. 49 : 216-220, 2003.

• Ward MM 2004¹²⁾

米国カリフォルニア州における 1983 年～2001 年にかけての RA 患者の入院要約から重症 RA を反映すると思われる 4 つの項目: リウマチ血管炎、Felty 症候群に対する splenectomy、リウマチ頰髄症に対する脊椎固定術、人工膝関節置換術 (TKA) の頻度を調査した。この 19 年間で、リウマチ血管炎や splenectomy による入院は次第に減少していた。また TKA 手術で入院する比率は 1998 年以降次第に減少してきている。これは時期的にみて生物学的製剤以前の MTX を中心とした RA 薬物療法の進歩の結果と考えられる。

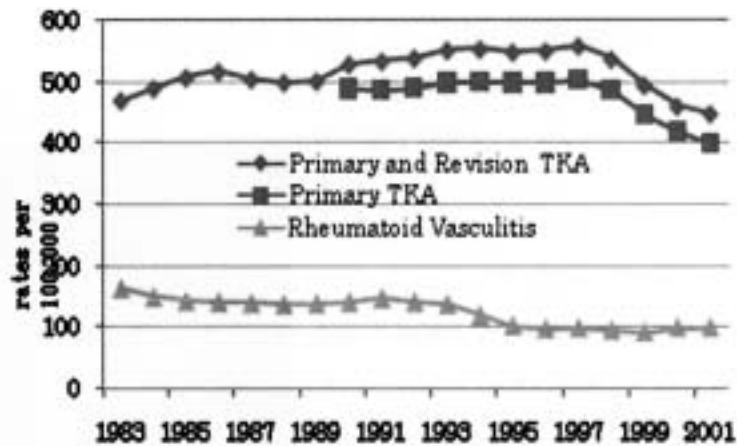


図5 カリフォルニア州における重症 RA 入院率の減少

Ward M M: Arthritis Rheum. 50 : 1122-1131, 2004.

• Weiss RJ, et al. 2006¹³⁾

スウェーデンにおける 1987 年から 2001 年にかけての全 RA 患者の入院と下肢整形外科手術の状況を調査した。ICD 分類の変更で調査対象期間が前期: 1987～1996 年、後期: 1997 年から 2001 年に分けられた。全体の RA 入院は 159,888 件であったが、1987 年の 13,065 件が 2001 年には 7,333 件に減少していた。下肢の整形外科的手術を 18,487 件 (12%) が受けていたが、前期 1,482 件から 1,123 件、後期 1,661 件から 1,530 件といずれも有意に減少していた。15 年間で、整形外科手術と入院の必要性が一貫して減少しており、RA 治療の進歩が反映されていると考えられる。

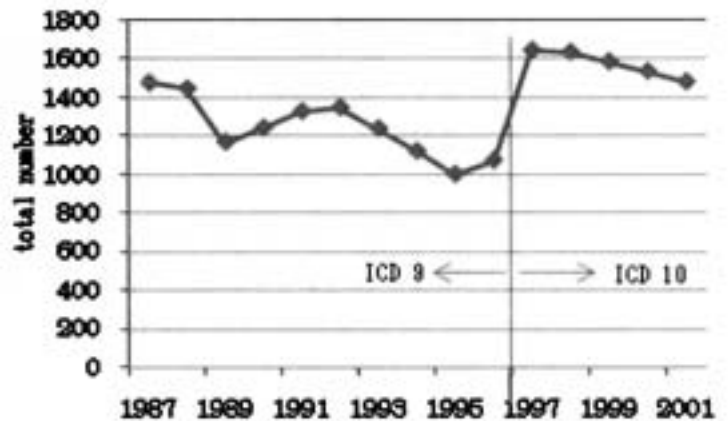


図6 スウェーデンにおける RA 下肢整形外科手術の減少

Weiss RJ, et al. Ann Rheum Dis. 65 : 335-341, 2006.

他疾患の人工関節置換術症例数との比較

・ Kurtz S, et al. 2005¹⁴⁾

RA のTKA が減少傾向なのに対して、米国全土でおこなわれたTKA、人工股関節置換術 (THA) の総数は1990年から2002年にかけての13年間で増加の一途をたどっている。中でもTKAの増加が著しい。13年間でprimary THAは1.5倍に増加したが、primary TKAは3倍に増加した。再置換の増加も併せて、全体では今後さらに変形性関節症 (OA) を対象とした人工関節置換が増加していくと考えられる。

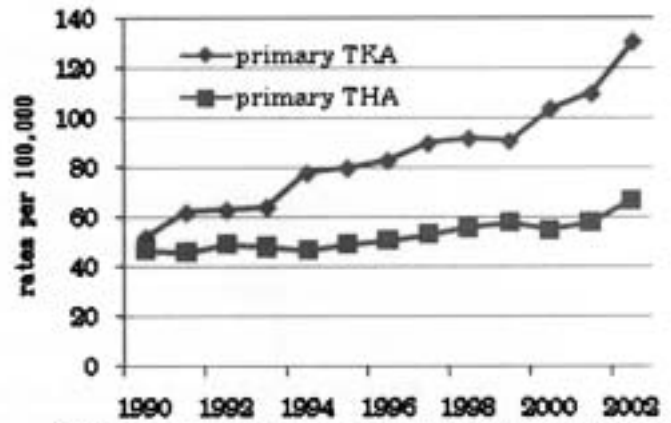


図7 米国における人工膝・股関節置換術実施率の推移
Kurtz S, et al. J Bone Joint Surg. 87-A : 1487-1497, 2005.

・ Sokka T, et al. 2007¹⁵⁾

フィンランド中部における1986年から2003年にかけての13年間のRA患者と非RA患者に対するTHA、TKAの頻度を調査した。非RA患者では、年齢で補正した結果、13年間でTKAは男女とも9.8倍増加、THAは女性で1.8倍、男性で2倍に増加していた。一方、RA患者では、この13年間でTHA、TKAともに0.7倍から1.2倍の範囲であり、有意な変化は認められなかった。この結果は、生物学的製剤が使用される前からRAの長期予後が改善されてきていることを示している。

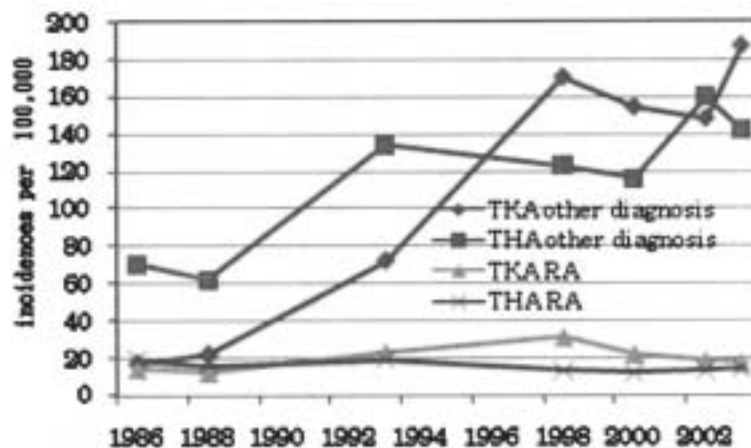


図8 フィンランド中部における人工関節置換術実施率の推移
Sokka T, et al. Ann Rheum Dis. 66 : 341-344, 2007.

【生物学的製剤使用下RA患者の周術期管理】

生物学的製剤投与で術後合併症が多くないという報告

・ Bibboら、2005.¹⁶⁾

足趾の外科的治療を行った症例を抗TNF- α 療法を受けた群 (16例) と受けていない群 (15例) で比較、創傷治癒と術後感染が両群で差が無く、むしろ抗TNF療法を受けた群の方が術後感染は少なかったと報告している。

・ Talwalkarら、2005.¹⁷⁾

TNF阻害剤を使用した11症例16手術で、4手術は術前後に継続使用、残りの12手術は術前後休業した。術前休業期間はインフリキシマブは術前4週間、アダリムマブとエタネルセプトは2週間とした。その結果、両群とも合併症として術後感染は生じなかった。

・ Wendlingら、2005.¹⁸⁾

30例50手術でTNF阻害剤継続群と休業群を比較し、ともに重篤な合併症は認められなかったと報告している。

・den Broeder ら、2007.¹⁹⁾

1997年から2004年にかけて、オランダの大学病院とRA専門病院の2カ所で行われたRAに対する待機的整形外科手術768症例1219手術について、TNF阻害剤非使用群、使用群の2群に分けて、術後1年までの手術部位感染の発生を検討した。TNF阻害剤使用群はさらにTNF阻害剤術前休薬群(半減期の4倍以上前から休薬)と継続群(術前2週以上、半減期の4倍未満休薬)に分けた。各TNF阻害剤の半減期の4倍の期間は、インフリキシマブ:39日、エタネルセプト:12日、アダリムマブ:56日とした。なお、手術症例に占めるTNF阻害剤使用例の割合は1997年には7%であったのが、2004年には22%に増加していた。術後1年以内のcrudeの手術部位感染発生率はTNF阻害剤非使用群:4.0%、TNF阻害剤術前休薬群:5.8%、TNF阻害剤術前継続群:8.7%であった。しかし、ロジスティック回帰分析をおこなうと、手術部位感染の増加に最も寄与する因子は、手術部位感染/皮膚感染の既往であった。さらに、肘の手術、足・足関節の手術も有意に寄与していたが、TNF阻害剤の継続は手術部位感染の増加に関与していなかった(OR 1.5、95% CI 0.43-5.2)。ただし、創離開に関しては、TNF阻害剤術前休薬群よりも術前継続群の方がより頻度が高かった。TNF阻害剤術前休薬群の創離開は少ないが、TNF阻害剤非使用群と比べると、やはり有意に多かった。

表1 整形外科手術後の感染性・非感染性合併症(手術数<%)

合併症	総数	TNF阻害剤なし	TNF阻害剤休薬	TNF阻害剤継続
総手術数	1219	1023	104	92
早期(3ヶ月以内)手術部位感染	32 (2.6)	25 (2.4)	2 (1.9)	5 (5.4)
晩期(1年以内)手術部位感染	36 (3.0)	25 (2.4)	6 (5.8)	5 (5.4)
全手術部位感染	55 (4.5)	41 (4.0)	6 (5.8)	8 (8.7)
創離開	55 (4.5)	45 (4.4)	1 (0.9)	9 (9.8)
出血	46 (3.8)	40 (3.9)	1 (0.9)	5 (5.4)
早期再手術	22 (1.8)	21 (2.1)	1 (0.9)	0 (0)
prosthesisのゆるみ	3 (0.2)	0 (0)	1 (0.9)	2 (2.2)
晩期再手術	57 (4.7)	47 (4.6)	5 (4.8)	5 (5.4)
死亡	4 (0.3)	4 (0.4)	0 (0)	0 (0)
全非感染性合併症		115 (11.2)	6 (5.7)	13 (14.1)
全合併症	156 (12.8)	131 (12.8)	8 (7.7)	17 (18.5)

den Broeder, 2007.

表2 手術部位感染のリスクファクターとTNF阻害剤継続の影響

	OR	95% CI	p
全例			
手術部位感染/皮膚感染の既往	13.8	5.2-36.7	<0.0001
肘の手術	4.1	1.6-10.1	0.003
足・足関節の手術	3.2	1.6-6.5	0.001
TNF阻害剤使用例			
手術部位感染/皮膚感染の既往	38.2	8.4-174	<0.0001
肘の手術	4.84	0.84-28	0.078
TNF阻害剤の継続	1.5	0.43-5.2	0.53

den Broeder, 2007.

生物学的製剤投与で術後合併症が多いという報告

• Ruysen-Witrand ら、2006.²⁰⁾

抗TNF療法中を受けている770例のうち92例で127手術が行われた。そのうち24手術(19%)で合併症が出現した。合併症のうち、感染が12手術、創癒合遷延が6手術であった。

• Giles JT ら、2006.²¹⁾

整形外科手術を受けた91例で、術後重篤な感染が生じた10例と感染の無かった81例について、術後感染に影響を及ぼすパラメーターを検討した。その結果、感染を生じた10例中7例がTNF阻害剤を投与されていた。

表3 整形外科手術後感染の有無別手術時パラメーター

パラメーター	感染なし(n=81)	感染あり(n=10)	p
女性(割合:%)	69 (85)	8 (80)	0.649
手術時年齢(平均±SD)	59.4±12.5	59.7±9.66	0.95
糖尿病	14 (17)		1
罹病期間(平均±SD)	16.3±9.6	17.2±10.9	0.79
ステロイド内服	36 (44)	3 (30)	0.507
RF陽性	59 (73)	6 (60)	0.463
治療			
TNF阻害剤使用	28 (35)	7 (70)	<u>0.041</u>
DMARDs			
DMARD	64 (79)	8 (80)	1
methotrexate > 15mg/wk	35 (43)	5 (50)	0.744
methotrexate < 15mg/wk	9 (11)	1 (10)	1
hydroxychloroquine	19 (17)	2 (20)	1
leflunomide	8 (10)	3 (30)	0.1
sulfasalazine	3 (4)	0 (0)	1
術式別			
大関節手術	35 (43)	0 (0)	0.006
固定/切除術	22 (27)	4 (40)	0.463
小関節手術	29 (23)	4 (40)	0.266
再置換術	5 (6)	2 (20)	0.169

Giles JT, et al. 2006

周術期における生物学的製剤の休薬期間

・ Rosandich PA ら 2004²²⁾

メトトレキサート 以下の場合を除いて投与を継続する

高齢者、腎不全、DMコントロール不良例、重症肺疾患・肝疾患、アルコール中毒

中等量以上のステロイド使用 (> 10mg/d PSL)

これらの例では、手術前後 2 週間中止 (手術1週前と手術の週)

レフルノミド 2 週前に中止、術後 3 日で再開

インフリキシマブ 継続使用、あるいは1週前に投与中止、術後1~2週で再開

エタネルセプト 手術の週は投与中止、術後1~2週で再開

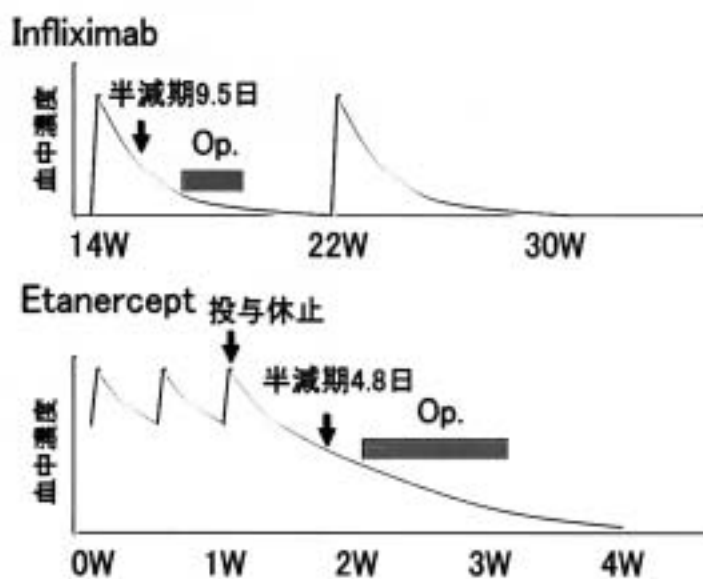
British Society for Rheumatology²³⁾

インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブのいずれも 2-4 週間前から休薬し、術後は感染の徴候がなく、創部が癒合すれば再開する。

関節リウマチ (RA) に対する TNF 阻害療法施行ガイドライン (日本リウマチ学会)

手術後の創傷治癒、感染防御に影響がある可能性があり、外科手術は TNF 阻害薬の最終投与より 2~4 週間 (インフリキシマブでは半減期が長いので 4 週間) の間隔の後に行なうことが望ましい。手術後は創がほぼ完全に治癒し、感染の合併がないことを確認できれば再投与が可能である。

生物学的製剤の術後合併症発生におよぼす影響については議論のあるところではあるが、患者の状態や手術部位によってはより感染を起こしやすいと思われ、各生物学的製剤の半減期を考慮し、手術スケジュールや自己血貯血のタイミングを決定することが望ましい。



九州医療センターにおける生物学的製剤使用下の手術症例 (図9)

九州医療センターにおいて2006年1月から2007年9月までに生物学的製剤を使用中の患者で手術をおこなった症例は25例あった。全例、待機的手術であり、エタネルセプトは術前2週間休業し手術、インフリキシマブは8週投与間隔の4週目に手術を行った。

トシリズマブ使用中の1例でTKA術後1週で手術創周囲感染(MRSA皮膚炎)を起こした。また、エタネルセプト使用症例で、晩期感染として、人工肘関節置換術後手術創周囲晩期感染(MRSA肘頭部化膿性滑液包炎を発症した例が1例あった。

生物学的製剤の荷重大関節に対する関節破壊抑制効果は明らかではない。しかし、大関節・荷重大関節でも、これまで手術時に苦慮していた高度な骨脆弱性、骨破壊、骨欠損、変形、多関節罹患が減少することが期待される。生物学的製剤によってこれら重症のRAが減少あるいは軽症化するのであれば、現在OAに対しておこなわれている最新の整形外科手術手技がRA患者にも適用可能となり、臨床成績の向上とより良いADL・QOLの獲得にもつながると考えられる。現在、RAに対するTKAでも最小侵襲手術(MIS)が可能な症例も多く、足関節固定でも良好な骨質と軽度の変形のために、固定性が非常に良好で、翌日から全荷重歩行可能であった症例も経験した。早期退院、社会復帰が可能となるだけでなく、リウマチ患者でもより高いQOLの社会生活がおくれることが期待される。

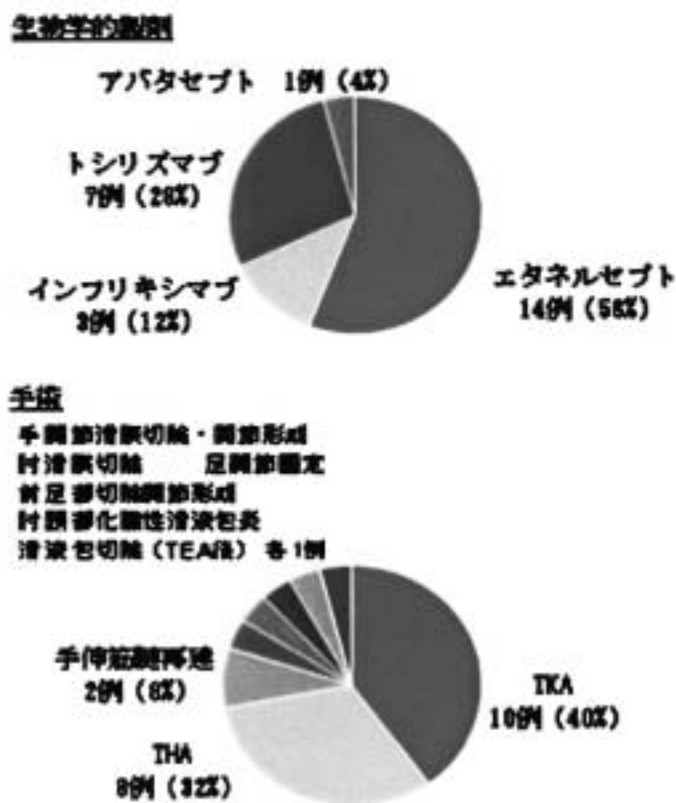


図9 九州医療センターにおける生物学的製剤使用例の手術 (2006年1月~2007年9月、25例)

【文献】

- 1) Smolen JS, Han C, Bala M, et al.: ATTRACT Study Group. Evidence of radiographic benefit of treatment with infliximab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients who had no clinical improvement : a detailed subanalysis of data from the anti-tumor necrosis factor trial in rheumatoid arthritis with concomitant therapy study. *Arthritis Rheum.* 52 : 1020-1033, 2005.
- 2) St Clair EW, van der Heijde DM, et al.: Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis : a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum.* 50 : 3432-3443, 2004.
- 3) Goekoop-Ruiterman YPM, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al.: Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study) . *Arthritis Rheum.* 52 : 3381-3390, 2005.
- 4) Goekoop-Ruiterman YPM, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al.: Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis : a randomized trial. *Ann Intern Med.* 146 : 406-415, 2007.
- 5) Van der Heijde D, Klareskog L, et al.: Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis : two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial. *Arthritis Rheum.* 54 : 1063-1074, 2006.
- 6) Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, et al.: The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum.* 54 : 26-37, 2006.
- 7) 春日 和夫、大和 俊彦、倉石 譲治ら：関節リウマチに対する生物製剤の治療経験。中部日本整形災害外科学会雑誌 50 (3) : 509-510, 2007.
- 8) 大脇 肇：生物学的製剤と滑膜切除術。臨床リウマチ 19 (1) : 5-10, 2007.
- 9) Kanbe K, Inoue K : Efficacy of arthroscopic synovectomy for the effect attenuation cases of infliximab in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 25 : 877-881, 2006.
- 10) 中島 康晴ら、インフリキシマブによるRA の荷重関節破壊抑制効果の検討。第52 回日本リウマチ学会学術集会シンポジウム。2007.
- 11) Silva ED, Doran MF, Crowson CS, et al.: Declining use of orthopedic surgery in patients with rheumatoid arthritis ? Results of a long-term, population-based assessment. *Arthritis Rheum.* (*Arthritis Care & Research*) 49 : 216-220, 2003.
- 12) Ward MW : Decreases in rates of hospitalizations for manifestations of severe rheumatic arthritis, 1983-2001. *Arthritis Rheum.* 50 : 1122-1131, 2004.
- 13) Weiss RJ, Stark A, Wick MC, et al. Orthopaedic surgery of the lower limbs in 49802 rheumatoid arthritis patients : results from the Swedish National Inpatient Registry during 1987 to 2001. *Ann Rheum Dis.* 65 : 335-341, 2006.
- 14) Kurtz S, Mowat F, Ong K, et al. Prevalence of primary and revision total hip and knee arthroplasty in the united states from 1990 through 2002. *J Bone joint Surg.* 87-A : 1487-1497, 2005.
- 15) Socca T, Kautiainen H, and Hannonen P : Stable occurrence of knee and hip total joint replacement in Central Finland between 1986 and 2003 : an indication of improved long-term outcomes of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 66 : 341-344, 2007.
- 16) Bibbo C, Goldberg JW : Infectious and healing complication after elective orthopaedic foot and ankle surgery during tumor necrosis-alpha inhibition therapy. *Foot & Ankle Int.* 25 : 331-335, 2004.
- 17) Talwalkar SC, Grennan DM, Gray J, et al.: Tumour necrosis factor α antagonists and early postoperative complications in patients with inflammatory joint disease undergoing elective orthopaedic surgery. *Ann Rheum Dis.* 64 : 650-651, 2005.
- 18) Wendling D, Balblanc J-C, Brousse A, et al : Surgery in patients receiving anti-tumour necrosis factor α treatment in rheumatoid arthritis : an observational study on 50 surgical procedures. *Ann Rheum Dis.* 64 : 1378-1379, 2005.
- 19) den Broeder AA, Creemers MCW, Franssen J, et al : Risk factors for surgical site infections and other complications in elective surgery in patients with rheumatoid arthritis with special attention for anti-tumor necrosis factor : a large retrospective study. *J Rheumatol.* 34 : 689-695, 2007.
- 20) Ruysen-Witrand A, Gossec L, Salliot C, et al.: Surgical procedure have a high complication rate in rheumatic patients receiving TNF alpha blockers : a systematic retrospective study of 770 patients. ACR meeting, 2005.
- 21) Giles JT, Bartlett SJ, Gelber AC, et al.: Tumor necrosis factor inhibitor therapy and risk of serious postoperative orthopedic infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* (*Arthritis Care & Research*) . 55 : 333-337, 2006.
- 22) Rosandich PA, Kelly JT, Conn DL : Perioperative management of patients with rheumatoid arthritis in the era of biologic response modifiers. *Current Opinion in Rheumatology* 16 : 192-198, 2004.
- 23) Ledingham J, Deighton C : Update on the British Society for Rheumatology guidelines for prescribing TNF α blockers in adults with rheumatoid arthritis (update of previous guidelines of April 2001) . *Rheumatology* 44 : 157-163, 2005.