

- and van de Putte LB: Radiographic progression on radiographs of hands and feet during the first 3 years of rheumatoid arthritis measured according to Sharp's method (van der Heijde modification). *J Rheumatol* 22: 1792 - 1796, 1995.
- 2) Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, Birnbaum NS, Burmester GR, Bykerk VP, Cohen MD, Combe B, Costenbader KH, Dougados M, Emery P, Ferraccioli G, Hazes JM, Hobbs K, Huizinga TW, Kavanaugh A, Kay J, Kvien TK, Laing T, Mease P, Ménard HA, Moreland LW, Naden RL, Pincus T, Smolen JS, Stanislawski Biernat E, Symmons D, Tak PP, Upchurch KS, Vencovsky J, Wolfe F and Hawker G: 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 69: 1580 - 1588, 2010.
- 3) Smolen JS¹, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, Combe B, Cutolo M, de Wit M, Dougados M, Emery P, Gibofsky A, Gomez - Reino JJ, Haraoui B, Kalden J, Keystone EC, Kvien TK, McInnes I, Martin - Mola E, Montecucco C, Schoels M, van der Heijde D; T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 69: 631 - 637, 2010.
- 4) Kuroda T, Sato H, Nakatsue T, Wada Y, Murakami S, Nakano M and Narita I: Effects of a biologic agent in a patient with rheumatoid arthritis after treatment for methotrexate - associated B - cell lymphoma: a case report. *BMC Research Notes* 7: 229 - 233, 2014.
- 5) Scott DL and Kingsley GH: Tumor necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis *N Engl J Med* 355: 704 - 712, 2006.
- 6) Kuroda T, Kobayashi D, Sato H, Wada Y, Murakami S, Nakano M and Narita I: Effect of etanercept and entecavir in a patient with rheumatoid arthritis who is a hepatitis B carrier: A review of the literature. *Rheumatol Int* 32: 1059 - 1063, 2011.

2 生物学的製剤 (TNF 阻害薬)

黒田 毅

新潟大学保健管理センター
新潟大学大学院医歯学総合研究科
腎・膠原病内科学分野

Advances in the Treatment of Rheumatoid Arthritis Biologics, TNF Inhibitor

Takeshi KURODA

*Niigata University Health Administration Center
Division of Clinical Nephrology and Rheumatology, Niigata University*

Reprint requests to: Takeshi KURODA
Division of Clinical Nephrology and Rheumatology,
Niigata University Graduate School of Medical
and Dental Sciences,
1 - 757 Asahimachi - dori, Chuo - ku,
Niigata 951 - 8510, Japan.

別刷請求先：〒951 - 8510 新潟市中央区旭町通 1 - 757
新潟大学大学院医歯学総合研究科
腎・膠原病内科学分野

黒田 毅

Graduate School of Medical and Dental Sciences

キーワード：関節リウマチ, 生物学的製剤, TNF阻害薬, アミロイドーシス

生物学的製剤と関節リウマチ治療

関節リウマチ (RA) の治療は生物学的製剤の使用により劇的に進歩したが, なかでも最大の影響をもたらしたのが TNF 阻害薬である. この TNF 阻害薬は TNF に対する抗体あるいは受容体蛋白を用いた抗サイトカイン療法として応用されてきた. RA の病態は 1990 年代頃よりから研究成果が現れ, どのような分子が RA の炎症を惹起し, 骨破壊を起こすのかが明らかになって来たが, これらの分子標的に対する直接的なアプローチ, 方法論はなかった. 現在 RA 治療の第一選択薬として用いられているメトトレキサート (MTX) を始めとする抗リウマチ薬は 1 つの分子を目的にしてつくられたものではなく試行錯誤の結果有効性が認められた薬剤である. 一方, バイオエンジニアリングによって抗体や受容体蛋白がつけられるようになり, 病態を悪化させる原因分子を直接的に抑えることが可能となって来た. その最初の試

みである TNF 阻害薬は RA の病態解明が進んだ結果, TNF が関連するいくつかの炎症性疾患で成功を取めた後使用されることになった.

1. TNF 阻害薬

TNF- α は RA のみならず多彩な疾患に関与し, 潰瘍性大腸炎, クロウン病, 乾癬, 関節症性乾癬, ベーチェット病に伴う難治性網膜ブドウ膜炎, 強直性脊椎炎に対して TNF 阻害薬であるインフリキシマブが使用されている. TNF 阻害薬の薬剤の作用機序としては, ①可溶性 TNF- α への結合, 中和, ②血管内皮細胞, 免疫細胞等の TNF- α ターゲット細胞の表面に存在する TNF- α 受容体に結合した TNF- α の垂離, ③補体依存性細胞傷害 (CDC) と抗体依存性細胞傷害 (ADCC) を介した TNF- α 産生細胞の障害などが考えられている.

TNF 阻害薬による RA の治療には, 現在, インフリキシマブ, エタネルセプト, アダリムマブ,

表1 関節リウマチで使用される TNF 阻害薬一覧

薬剤名	レミケード	エンブレル	ヒュミラ	シンボニー	シムジア
一般名	インフリキシマブ キメラ型抗TNF- α 抗体	エタネルセプト TNF受容体	アダリムマブ 完全ヒト型抗TNF- α 抗体	ゴリムマブ 完全ヒト型抗TNF- α 抗体	セルトリズマブヘゴル 完全ヒト型抗TNF- α 抗体
投与頻度	1回/8週	1~2回/週	1回/2週	1回/4週	1回/2週
投与方法	点滴2時間	皮下注射	皮下注射	皮下注射	皮下注射
標準投与量	3~10mg/Kg	25mg/body:2回/週 50mg/body:1回/週	40mg/body	50~100mg/body	200mg/body
増量等	0.2.6週.以後8週間隔. 8週間隔であれば 10mg/Kgまで増量可 間隔短縮の場合は 6mg/Kgまで増量可 4週まで間隔短縮可	増量不可	MTX非併用可では 80mg/bodyまで増量可	MTX非併用可で50mg で開始し100mgまで増 量可. MTX非併用可 では100mgで開始	400mgで0.2.4週. 以後 200mgを2週間隔. 安定すれば, 400mg 4週間隔も可
MTX併用	必須	必須ではないが併用 の方が効果が高い	必須ではないが併用 の方が効果が高い	必須ではないが併用 の方が効果が高い	必須ではないが併用 の方が効果が高い
CDC	あり	あり	あり	あり	なし
ADCC	あり	なし	あり	あり	なし

CDC, 補体依存性細胞傷害; ADCC, 抗体依存性細胞傷害.

ゴリムマブ、セルトリズマブペゴルの5剤が使用可能である。各薬剤の特徴を表1に示した。インフリキシマブはキメラ抗体であり、アダリムマブ、ゴリムマブ、セルトリズマブペゴルは完全ヒト型抗体、エタネルセプトは受容体制剤である。投与方法も2ヵ月に1度の点滴製剤から週2回の皮下注射製剤まで様々である。また中和抗体の発現抑制のためにMTXの併用が必須あるいは推奨されているものもある。

2. TNF 阻害薬の適応と禁忌

日本リウマチ学会のRAに対するTNF阻害薬使用ガイドライン¹⁾によればTNF阻害薬は既存の抗リウマチ薬(DMARD)通常量を3ヵ月以上継続して使用してもコントロール不良のRA患者で、コントロール不良の目安として圧痛関節数6関節以上、腫脹関節数6関節以上でCRP 2.0mg/dl以上あるいはESR 28mm/hr以上である。これらの基準を満たさない患者においても、画像検査における進行性の骨びらんを認める場合やDAS 28-ESRが3.2 (moderate disease activity)以上のいずれかを認める場合も使用を考慮するとされている。また、既存の抗リウマチ薬による治療歴のない場合でも、罹病期間が6ヵ月未満の患者では、DAS28-ESRが5.1超 (high disease activity)で、更に予後不良因子(RF陽性、抗CCP抗体陽性又は画像検査における骨びらんを認める)を有する場合には、MTXとの併用による使用を考慮するとされている。また、日和見感染症の危険性が低い患者として末梢血白血球数4,000/mm³以上、末梢血リンパ球数1,000/mm³以上、血中βD-グルカン陰性の3項目も満たすことが望ましいとされている。

投与禁忌は活動性結核を含む重篤な感染症を有している場合であり、明らかな活動性を有している感染症を保有する患者ではその種類に関係なく感染症の治療を優先し、感染症の治療を確認後にTNF阻害薬の投与を行うとされている。またNYHA (New York Heart Association) 心機能分類でIII度以上、すなわち、心臓病のため、著しい運動能力の制限があり、通常以下の軽い運動で症状

が発現するもののうっ血性心不全を有する場合は禁忌であり、心臓病のため、多少の自覚的運動能力の制限があり、通常の運動によって、疲労・呼吸困難・動悸・狭心痛等の症状を呈するII度以下は慎重な経過観察を行うとされている。また悪性腫瘍、脱髄疾患を有する場合も疾患を増悪される可能性があるため禁忌である。

3. TNF 阻害薬の臨床効果

薬剤間の明確な使い分けの基準はないが、一般的にはTNF阻害薬をまず1剤開始し、無効・効果減弱でスイッチしていく場合が多い。しかし2013年のEULARの勧告に基づくアルゴリズム²⁾では、生物学的薬剤の最初の選択に関してTNF阻害薬のみならず抗IL-6受容体抗体であるトシリズマブやCTLA4-Ig製剤であるアバタセプトの使用も推奨されている。

臨床効果は、効果の強さ・質は従来の抗リウマチ薬と比較して全く異なり、優れた臨床症状改善作用を有する。また関節破壊抑制効果が極めて高いため、骨びらん等の修復像もしばしば経験される。身体機能改善効果が高いため労働生産性を上げる等の特徴がある。

また、バイオエンジニアリングにより作られ極めて限られた分子を標的とするためステロイドのような糖、骨代謝などに対する副作用はなく薬物代謝における相互作用は少ない。また、薬剤の効果発現の速さや継続率、合併症の内容・頻度に薬剤間の差異は多少あるものの、治療反応性や最終的に到達する改善率に関しては顕著な違いがあるわけではない。

4. TNF 阻害薬の問題点

TNF阻害薬は優れた臨床効果を示すが、感染症リスクを高める可能性がある。結核は使用に関してスクリーニング時には問診・インターフェロン-γ遊離試験キット(クオンティフェロン、T-SPOT)またはツベルクリン反応・胸部X線撮影を必須とし、必要に応じて胸部CT撮影などを行い、肺結核を始めとする感染症の有無について総合的に判定する。結核感染リスクが高い患者

では、TNF阻害薬開始3週間前よりイソニアジド内服を6～9ヵ月行なう。TNF阻害薬による治療期間中は結核の発現に留意し、患者観察を行う。また日和見感染にも十分注意しTNF阻害療法施行中に肺炎を発症した場合は、通常の市中肺炎とは異なり結核・ニューモシスチス肺炎・薬剤性肺障害・原疾患に伴う肺病変などを想定した対処を行う必要がある。B型肝炎の再活性化も大きな問題でありガイドラインに沿った対応が求められる。その他、点滴剤の場合は投与時反応（発熱、頭痛、発疹など）や、皮下注製剤の場合は注射部位の局所反応（発赤、腫脹など）がみられる場合がある。医療経済的な問題点では薬剤費の問題がある。1ヵ月の標準的な薬剤費は各々の製剤で支払額が4万円程度であり、身体機能に障害を持つRA患者にとって大きな負担であることは想像に難くない。薬剤費のために有効な治療の機会をみすみす逃す患者が少なくないことは、社会的にも大きな問題といえる。有効性は非常に高い薬剤であるが20～40%の症例において無効例も存在するため薬剤の改善の余地はあると思われる。

反応性アミロイドーシスに対する臨床効果

RAの合併症の中でも二次性アミロイドーシスは消化管障害や腎障害などの臓器障害を来し、その予後が不良なことよりきわめて重要な合併症である。近年のRAの死因に関する報告でもアミロイドーシスが原因とされる死亡は全体の約10%でありアミロイドーシスを治療することは予後を改善する上で重要である。以上を踏まえ、我々は長年にわたり二次性アミロイドーシスに取り組んできた。アミロイドは消化管に沈着しやすいと考えられているが、TNF阻害薬の使用により胃粘膜のアミロイドは消失し³⁾、腎機能も改善する事を明らかにした⁴⁾。さらに我々はTNF阻害薬を使用した多くのアミロイドーシス症例において、腎アミロイドーシスが原因で血液透析に導入となる症例の導入時期を遅らせ、生命予後を改善させることを明らかにした⁵⁾。しかしながらアミロイドーシス患者の血液透析導入後の生命予後を

改善させるまでには至らなかった。今後はこれらを踏まえたさらなるリスクベネフィットバランスを勘案した使用法や薬剤の開発が期待される。

まとめ

TNF阻害薬の使用でRAの進展を抑え、骨びらんの修復も可能になり従来の治療では達成できなかった寛解も達成可能になった。また、致命的合併症であったアミロイドーシスもこれらの使用で克服されつつある。より安全に有効性の高い薬剤として期待のできる生物学的製剤であるが、更なるエビデンスの蓄積が待たれる。

参考文献

- 1) http://www.ryumachi-jp.com/info/guideline_TNF.html
- 2) Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, Gossec L, Nam J, Ramiro S, Winthrop K, de Wit M, Aletaha D, Betteridge N, Bijlsma JW, Boers M, Buttgerit F, Combe B, Cutolo M, Damjanov N, Hazes JM, Kouloumas M, Kvien TK, Mariette X, Pavelka K, van Riel PL, Rubbert-Roth A, Scholte-Voshaar M, Scott DL, Sokka - Isler T, Wong JB and van der Heijde D: EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis* 73: 492-509, 2014.
- 3) Kuroda T, Otaki Y, Sato H, Fujimura T, Nakatsue T, Murakami S, Sakatsume M, Nakano M and Gejyo F: Improvement of renal function and gastrointestinal amyloidosis treated with Infliximab in a patient with AA amyloidosis associated with rheumatoid arthritis *Rheumatol Int* 28: 1155-1159, 2008.
- 4) Kuroda T, Wada Y, Kobayashi D, Murakami S, Sakai T, Hirose S, Tanabe N, Saeki T, Nakano M and Narita I: Effective anti-TNF- α therapy can induce rapid resolution and sustained decrease of gastroduodenal mucosal amyloid deposits in reactive amyloidosis associated with rheumatoid arthritis. *J*

Rheumatol 36: 2409 - 2415, 2009.
 5) Kuroda T, Tanabe N, Kobayashi D, Sato H, Wada Y,
 Murakami S, Saeki T, Nakano M and Narita I:

Treatment with Biologic Agents Improves the
 Prognosis of Patients with Rheumatoid Arthritis and
 Amyloidosis, J Rheumatol 39: 1348 - 1354, 2012.

3 その他の生物学的製剤

中枝 武司

新潟大学医歯学総合研究科腎・膠原病内科学分野

Tocilizumab, Abatacept and Tofacitinib

Takeshi NAKATSUE

*Division of Clinical Nephrology and Rheumatology, Niigata University
 Graduate School of Medical and Dental Sciences*

要 旨

関節リウマチの治療は、近年、飛躍的な進歩を遂げている。2014年、日本国内で生物学的製剤としてはTNF- α 阻害薬、IL-6受容体拮抗薬、細胞障害性Tリンパ球関連蛋白(CTLA)-4融合蛋白が、分子標的薬としてはJanus kinase(JAK)阻害薬が臨床使用されている。本稿ではIL-6受容体拮抗薬、CTLA-4融合蛋白、JAK阻害薬について概説する。これらの薬剤は関節リウマチ患者に福音をもたらす可能性がある一方、重篤な感染症や悪性腫瘍などの懸念があり、適応をよく検討した上で使用する必要がある。

キーワード：関節リウマチ、トシリズマブ、アバタセプト、トファシチニブ

はじめに

従来、関節リウマチに対しては非ステロイド性消炎鎮痛薬、副腎皮質ステロイド、あるいは金製剤、D-ペニシラミン、サラゾフルファピリジンなどの疾患修飾性抗リウマチ薬が用いられてきた。1999年、関節リウマチに対してアンカードラッグ(アンカーは船の錨の意。)であるメトトレキサートが保険収載され、日本でもようやく欧米並みの治療ができるようになった。2003年、生物学的製

剤であるTNF- α 阻害薬のインフリキシマブが登場し、リウマチ治療は一変し、臨床的寛解を治療目標とすることが可能となった。TNF- α 阻害薬としてはインフリキシマブに続き、エタネルセプト、アダリムマブ、ゴリムマブ、セルトリズマブペゴルが発売され、生物学的製剤の主流を占めている。TNF- α 以外の生物学的製剤としては、2005年にキャスルマン病に対して発売されたIL-6受容体拮抗薬のトシリズマブが、2008年、関節リウマチに適応追加となり、2010年、細胞障

Reprint requests to: Takeshi NAKATSUE
 Division of Clinical Nephrology and
 Rheumatology, Niigata University Graduate
 School of Medical and Dental Sciences,
 1-757 Asahimachi - dori, Chuo - ku,
 Niigata 951 - 8510, Japan.

別刷請求先：〒951-8510 新潟市中央区旭町通1-757
 新潟大学大学院医歯学総合研究科
 腎・膠原病内科学分野

中枝 武司