

2 膠原病内科分野における生物学的製剤

村上 修一

新潟大学医歯学総合病院第二内科

Biologics for Autoinflammatory Syndrome in Rheumatology Department

Shuichi MURAKAMI

Division of Clinical Nephrology and Rheumatology

Niigata University Medical and Dental Hospital

要 旨

従来治療に不応性で、生物学的製剤が奏功した自己炎症性症候群の2症例を経験したので報告する。

[症例1] 30歳、女性。骨髓異形成症候群を合併した腸管ベーチェット病に対して治療中、回盲部穿孔、後腹膜膿瘍をきたした。ステロイド治療に不応性であったためインフリキシマブを使用したところ後腹膜膿瘍が改善し、また骨髓異形成症候群による貧血も改善した。

[症例2] 45歳、女性。不明熱で発症し、当院に転院した。発熱とともに生じる皮疹や熱型から成人スティル病と診断し、ステロイド治療を行った。しかし、ステロイド治療に不応性でマクロファージ活性化症候群を併発したため、トシリズマブを使用した。その結果、病状は改善しステロイドの減量が可能となった。

キーワード：生物学的製剤、インフリキシマブ、トシリズマブ、腸管ベーチェット病、成人スティル病

はじめに

関節リウマチに対して生物学的製剤が導入されて以後、関節リウマチに対する効果のみならず、生物学的製剤は種々のリウマチ性疾患に使用されてきた。本稿において、膠原病内科の立場から、従来の治療に不応性の腸管ベーチェット病、成人スティル病に対して生物学的製剤を使用した経験を報告する。

症 例 1

骨髓異形成症候群を合併した腸管ベーチェット病にインフリキシマブが有効であった1例。

患者は30歳女性。1998年に口腔内アフタ、陰部潰瘍、下腿の皮疹にて不完全型ベーチェット病を発症した。1999年に回盲部穿孔をきたし腸管ベーチェット病と診断された。プレドニゾロン(PSL)により治療を受けたが治療抵抗性であった。2006年には汎血球減少症となり骨髓検査で第

Reprint requests to: Shuichi MURAKAMI
Division of Clinical Nephrology and Rheumatology
Niigata University Medical and Dental Hospital
1-754 Asahimachi - dori Chuo - ku,
Niigata 951 - 8520 Japan

別刷請求先：〒951-8520 新潟市中央区旭町通1-754
新潟大学医歯学総合病院第二内科 村上修一

8染色体トリソミーを指摘され、骨髄異形成症候群 (MDS) と診断された。その後も、PSL, シクロスポリン, サラゾスルファピリジンなど多剤を併用しながら治療を受けたが病勢の抑制が困難であった。2008年3月8日に発熱、右下腹部痛が生じた。腹部CT検査にて小腸手術部位の縫合不全と後腹膜膿瘍と診断され入院した。入院時身体所見では、血圧125/93mmHg, 脈拍112/分, 呼吸数11/分, 体温39.4℃であった。末梢血液検査では、WBC 2950/ μ l, RBC 241 \times 10⁴/ μ l, Hb 9.0g/dl, Plt 7.1 \times 10⁴/ μ l と汎血球減少を認め、血清学的検査ではCRP7.75mg/dl と炎症を認めた。これに対して抗菌薬を併用したうえでPSL30mg/日に増量し経過を観察したが後腹膜膿瘍は改善傾向を認めなかった。このため、4月13日よりインフリキシマブ (INF) 250mgを開始した。その結果、INF開始2週間後にはCRPは陰性化し、画像上も後腹膜膿瘍の改善傾向を認めた。更にINFを継続したところ後腹膜膿瘍は消失した。また、入院前よりMDSにより頻回の輸血が必要であったが、INF開始後、炎症の改善とともに輸血回数が減少した。

考 察 1

ベーチェット病は自己炎症性症候群に含まれる原因不明の炎症性疾患である。活動性のベーチェット病では炎症性サイトカインであるTNF- α が血中に増加することが報告されており、その病態に関与していることが示唆されている¹⁾。このためベーチェット病に対して抗TNF- α 治療が試みられており、多くの報告がなされている。

すでに眼ベーチェット病においては、抗TNF- α キメラ抗体であるINFが有効である報告がなされている。同様に腸管ベーチェット病に有効である報告も数多くなされている²⁾⁻⁴⁾。

本症例はステロイド不応性の腸管ベーチェット病であったことから、上記報告をもとにINFを使用した。その結果、炎症の改善とともに後腹膜膿瘍の消失を見た。さらに合併しているMDSによる貧血が改善し、輸血必要量が減少する副次的効果

を得る事ができた。これは、MDSでは血中TNF- α の増加を認め⁵⁾、INFを使用することで軽微MDSが改善した報告⁶⁾がある事から、本症例も同様の機序により有効であったものと推測する。

症 例 2

ステロイド・シクロスポリン療法不応性の成人スティル病にトシリズマブが奏功した1例。

症例は45歳、女性。2010年6月8日より38℃台の発熱、咽頭痛、両大腿の皮疹が出現した。6月10日に近医を受診し、感冒の診断で抗菌薬、NSAIDsを処方された。しかし、症状は改善せず39℃台の発熱が持続するため同院に入院した。入院後も、発熱、関節痛は持続し、6月21日から蕁麻疹様皮疹が出現するようになった。その後、熱型が鋸歯状であること、皮疹が発熱とともに出現すること、フェリチンが1073ng/mlと高値であることから成人スティル病を疑われ、7月6日に当科に転入院した。入院時身体所見では、血圧97/57mmHg, 脈拍86/分, 体温36.9℃で、発熱とともに体幹に紅色皮疹が認められた。末梢血液検査ではWBC13050/ μ lと白血球増多を認め、生化学検査ではフェリチン817ng/mlと増加、血清学的検査でCRP11.82mg/dlと強い炎症を認めたが、抗核抗体、リウマトイド因子は陰性であった。成人スティル病の山口分類基準のうち、大項目中、発熱、関節痛、皮疹、白血球増多の四項目を満たし、小項目中、自己抗体陰性を認めたこと、画像検査ではリンパ腫などの悪性疾患を疑わせる所見を認めなかったことから、成人スティル病と診断した。これに対して、PSL30mg/日を開始したが発熱、炎症は改善しないため、メチルプレドニゾン500mg3日間のステロイドパルス療法の後PSL50mg/日に増量した。しかし、これにても炎症は改善せず、肝酵素の上昇、汎血球減少傾向を認めたためシクロスポリン100mg/日を追加した。だが、炎症は持続し、さらに血清フェリチン値が10000台と著増を認めたため、マクロファージ活性化症候群の状態であると判断し、再度メチルプレドニゾンパルス療法を行った後トシリズマブ

(TCZ) 320mg を併用した。その結果、発熱、皮疹は改善し CRP も陰性化した。

考 察 2

成人スティル病は、ベーチェット病同様、自己炎症性症候群に含まれる原因不明の疾患である。従来、治療は NSAIDs, PSL が用いられ⁷⁾、ステロイド減量のためメトトレキサート (MTX) の併用⁸⁾ や、血球貪食症候群併発例に対してシクロスポリンの併用⁹⁾ が行われている。しかし、本症例のように従来の治療が無効の場合、生物学的製剤、特に TCZ の併用が有効であるとの報告が近年なされるようになった。

例えば、Nakahara ら¹⁰⁾ はステロイド不応性の成人スティル病に、Matsumoto ら¹¹⁾ はステロイド・シクロスポリン併用治療に不応性の ASD に TCZ が奏功した症例を報告している。また、Puechal ら¹²⁾ は、従来の治療に不応性の成人スティル病 14 人を対象に TCZ を追加し 6 ヶ月間観察したところ、TCZ 使用後 3 カ月で 14 人中 9 人に症状の改善を認め、6 か月で 14 人中 8 人が寛解となったと報告している。

以上のように、TCZ は従来の治療に抵抗性の成人スティル病治療に有用であると考えられる。興味深いことに、MTX や、抗 IL-1 抗体であるアナキナラ、TNF- α 受容体であるエタネルセプトが無効であった成人スティル病に TCZ が有効であった報告¹³⁾ があることから、IL-6 が成人スティル病の病態に重要な役割を担っていることが示唆される。今後、難治例のみならず成人スティル病の寛解導入のため早期から使用可能であるか症例の蓄積が望まれる。

おわりに

生物製剤が関節リウマチに導入されて以後、関節リウマチの寛解導入が可能となり関節リウマチの治療戦略が一変した。同様に、従来難治であった自己炎症性症候群にも応用されるようになり、徐々にその有効性が報告されるようになった。今

後、生物学的製剤の応用範囲は、全身性エリテマトーデスや血管炎症候群へと広がりを見せ、より多くの自己免疫疾患の治療に使用されるようになるものと考えられる。事実、可溶性 B 細胞刺激因子に対するヒト型モノクローナル抗体であるベリムマブが SLE に対して有効である報告がなされるなど、確実にその対象疾患を広げている。

膠原病内科としてこれらの新しい治療手段を得ることは、より多くの難治性病態を救命できる点で喜ばしいことではあるが、その一方で、医療経済上の制約が懸念される。医療、製薬、行政の緊密な連携のもと、リウマチ・膠原病患者が、その恩恵を受けることができるよう努力していくことが望まれる。

参 考 文 献

- 1) Evereklioglu C, Er H, Türköz Y and Çekmen M: Serum levels of TNF- α , sIL-2R, IL-6, and IL-8 are increased and associated with elevated lipid peroxidation in patients with Behçet's disease. *Mediators of Inflammation* 11: 87-93, 2002.
- 2) Byeon J, Choi E, Heo N, Hong Myung S, Yang S, Kim J, Song J, Yoo B and Yu C: Antitumor Necrosis Factor- α Therapy for Early Postoperative Recurrence of Gastrointestinal Behçet's Disease. *Dis Colon Rectum* 50: 672-676, 2007.
- 3) Travis S P L, Czajkowski M, McGovern D P B, Watson R G P and Bell A L: Treatment of intestinal Behçet's syndrome with chimeric tumor necrosis factor- α antibody. *Gut* 49: 725-728, 2001.
- 4) Kram M, May L, Goodman S and Molinas S: Behçet's Ileocolitis Successful Treatment With Tumor Necrosis Factor- α Antibody (Infliximab) Therapy. *Dis Colon Rectum* 46: 118-121, 2003.
- 5) Alan F L: New Approaches to the Treatment of Myelodysplasia. *The Oncologist* 1: 39-49, 2002.
- 6) Boula A, Voulgarelis M, Giannouli S, Katrinakis G, Psyllaki M, Pontikoglou C, Markidou F, Eliopoulos G and Papadaki H: Effect of cA2 Anti-Tumor Necrosis Factor- α Antibody Therapy on Hematopoiesis of Patients with Myelodysplastic Syndromes. *Clin Cancer Res* 12: 3099-

- 3108, 2006.
- 7) Pouchot J, Sampalis JS and Beaudet F: Adult Still's disease: manifestations, disease course, and outcome in 62 patients. *Medicine* 70: 118 - 136, 1991.
- 8) Fautrel B, Borget C, Rozenberg S, Meyer O, Le Loet X, Masson C, Koeger AC, Kahn MF and Bourgeois P: Corticosteroid sparing effect of low dose methotrexate treatment in adult Still's disease. *J Rheumatol* 26: 373 - 378, 1999.
- 9) Omagari K, Matsunaga Y, Yamashita H, Nishiyama H, Hazama H, Oda H, Isomoto H, Mizuta Y, Murase K and Kohno S: Successful treatment with cyclosporin in adult-onset Still disease manifesting as acute hepatitis with marked hyperferritinemia. *Am J Med Sci* 326: 148 - 151, 2003.
- 10) Nakahara H, Mima T, Yoshio-Hoshino N, Matsushita M, Hashimoto J and Nishimoto N: A case report of a patient with refractory adult-onset Still's disease who was successfully treated with tocilizumab over 6 years. *Mod Rheumatol* 19: 69 - 72, 2009.
- 11) Matsumoto K, Nagashima T, Takatori S, Kawahara Y, Yagi M, Iwamoto M, Okazaki H and Minota S: Glucocorticoid and cyclosporine refractory adult onset Still's disease successfully treated with tocilizumab. *Clin Rheumatol. Apr* 28: 485 - 487, 2009.
- 12) Puéchal X, DeBandt M, Berthelot J, Breban M, Dubost J, Fain O, Kahn J, Lequen L, Longy-Boursier M, Perdriger A, Schaefferbeke T, Toussirot E and Sibilia J: Tocilizumab in refractory adult Still's disease. *Arthritis Care Res* 2010 Aug 25.
- 13) Perdan - Pirkmajer K, Praprotnik S and Tomšič M: A case of refractory adult-onset Still's disease successfully controlled with tocilizumab and a review of the literature. *Clin Rheumatol. Dec* 29: 1465 - 1467, 2010.

3 乾癬に対する生物学的製剤の使用経験

松山麻子

新潟大学医学部皮膚科教室
(主任：伊藤雅章教授)

Treatment of Psoriasis with Biologics

Asako MATSUYAMA

*Department of Dermatology,
Niigata University School of Medicine
(Director: Prof. Masaaki Ito)*

要 旨

本邦において、2010年1月にTNF- α 阻害剤のインフリキシマブ（以下IFX）とアダリムマ

Reprint requests to: Asako MATSUYAMA
Department of Dermatology
Niigata University Graduate School of Medicine
and Dental Sciences
1 - 757 Asahimachi - dor Chuo - ku,
Niigata 951 - 8510 Japan

別刷請求先: 〒951-8510 新潟市中央区旭町通1-757
新潟大学医学部皮膚科教室 松山麻子