

Ⅲ. 特別講演

生物学的製剤が関節リウマチ診療に与えたインパクト

Peter Y. Shane

東京医科歯科大学医学部 臨床准教授

Impact of Biologics for the Treatment of Rheumatoid Arthritis

Centocor Orthobiotech

キーワード：Rheumatoid arthritis, Biologics, Infliximab

はじめに

関節リウマチ (RA) とは、関節破壊を引き起こす慢性の炎症性疾患である。近年、治療薬の開発が進むにつれ、RAの病態の再認識、治療方針の確立、治療目標の見直しが行われてきた。今回はこの中でも特に抜群の有効性を示すことができた生物学的製剤がRA診療に与えた影響について紹介したい。

治療目標の変遷：病態の再認識

今日のRAの治療目標は「寛解」である。「寛解」とは①臨床的に疾患活動性が一定レベル以下であること（腫れて疼い関節が激減し、急性反応物質 (ESR, CRP) が陰性化する, など)；②構造的に関節破壊が進行しないこと；③機能的に健常人と同等の日常生活が営めること, の3つの要素を全て満たす必要があると考えられている。特に臨床的寛解が最も重要なのは、患者の症状を緩和するだけでなく、関節炎を抑制することによって関節破壊の進行を停滞させるからである。多くの症例において関節破壊は発症早期から出現しており、その進行が不可逆的な機能障害の要因となるため、早期診断の重要性が唱えられてきた。そのような中、2009年には米国と欧州の学会が共同で

新しい分類基準を発表している。全身に起こる炎症反応の持続は合併症の出現を介した余命の短縮に繋がり、活動性の高いRA患者において、生命予後の悪さがとりわけ目立つことが長年に亘る疫学データから分かっている。即ち、「寛解」を目指す意義は今日も、明日も、明後日も、「普通の生活」と「最善の健康状態」を維持し続けるためであり、発症早期に有効な治療を開始するかどうかはその鍵を握る。

寛解を目標とするまでになったRA治療の変遷を振り返ってみたい。1980年代を代表する薬物療法は「ピラミッド療法」と呼ばれ、症状の緩和が主な治療目標であった。診断後の第一選択薬は非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID)、続いて抗リウマチ薬 (Disease Modifying Anti-rheumatic Drugs : DMARD) という位置付けであった。当時は関節破壊を停滞させる方法が理解されておらず、DMARDの安全性に対する懸念も多かった。しかし、疾患自体の再認識とDMARDの安全性根拠となるエビデンス及び臨床においての試行錯誤の結果、少しずつ専門医の治療法に変化が現れはじめた。米国の報告によると、1986年以前には最初のDMARDを処方するまでに約90ヶ月要していたのが、1990年代半ばには6ヶ月ほどに短縮されている。また、別の報告によると同時期に急速にMethotrexate (MTX) の処方が伸びているこ

とが分かる。今日アンカードラッグとしての位置づけにある MTX は、DMARD の中でも特に有効性に優れ、安全性が高く、何より継続率が高いことが度重なる検証の末の結果であり、米国においては 90 年代後半までに RA と診断された患者に第一選択薬として処方されることが確立された。今世紀に入り、インフリキシマブ、エタネルセプトを初めとした抗 TNF- α 製剤の使用が進んでいるが、MTX と併用することによって MTX 単剤よりも高い有効性を示しているのがその根拠である。以前と比べ多くの患者が「寛解」を達成できるようになり、治療目標のハードルを上げることがより現実的になったのである。

診療の変遷：治療効果の判定

日常診療において「寛解」を目指すためには、その定義が必要となる。今回、特に臨床的寛解の達成は短期的に見れば最も重要なゴールであるが、最近まで RA の活動性は患者の主観と検査結果（血沈、CRP、MMP-3 など）をもとに医師が個別に評価してきた。そこで処方の効果判定にも数値に置き換えた客観性が求められるようになり、複合的評価基準（特に DAS28）の普及に至った。近年、糖尿病治療における HbA1c のように治療薬の増量・変更・追加の判断に一般的に使われ始めている。2010 年の RA 治療は治療薬の妥当性を病勢の低下に求め、定期的に活動性を「ものさし」で測定し、disease activity に応じた薬物療法を選択する手法へと変遷した。

従来の DMARD の限界

MTX が RA 治療の第一選択薬であることは上述したが、その MTX で効果不十分であった症例における生物学的製剤の効果はいかなるものか？高活動性の RA 患者 428 例に対してインフリキシマブを 3mg/kg、10mg/kg 導入した群をプラセボ（MTX 継続）群と比較した ATTRACT 試験では、ACR 改善基準でインフリキシマブ群は優位に臨床的な改善が見られた。このように、MTX を筆頭

とする従来の DMARD の限界を超えられるのが生物学的製剤の魅力である。

元を正せば、MTX 単独で治療目標に到達できれば生物学的製剤は不要である。果たして MTX だけでどれほどの患者を治療のゴールに導けるのだろうか？高活動性の MTX 未投与患者を対象に行われた ASPIRE 試験の結果、寛解到達率は一年で 15% であった。同試験では MTX 単独群以外にインフリキシマブ 3mg/kg、6mg/kg の計 3 群間の比較を行っており、インフリキシマブ 3mg 群では 21%、6mg 群では 31% の患者が臨床的寛解に届いている（いずれも MTX 単独群より優位に疾患活動性が改善）。インフリキシマブ以外の生物学的製剤においても MTX 未投与患者を扱った試験では MTX 単独群に比べ生物学的製剤群のほうが優位に高い寛解率を報告している。例えそうであっても、実臨床では MTX 未投与の患者に早速 MTX と生物学的製剤を併用するケースは少数だと考えられるが、2008 年に改定された米国リウマチ学会（ACR）の RA 治療ガイドラインでは、特定の条件が揃えば、同時に両剤による治療を開始することが推奨されている。

治療ガイドラインの再変更

今日では RA 診断時に DMARD を開始し、MTX を優先して不応時には速やかに抗 TNF を導入するということが世界的なコンセンサスになり、これに伴い、各国の治療ガイドラインの改訂がなされてきた。米国では 2002 年に改定された RA 治療のガイドラインも 2008 年に再度改訂された。即ち、生物学的製剤の市販から 2 年経った時の推奨からたった 6 年で「マニュアル」を書き換えたということである。2008 年版では高疾患活動性の RA 患者に対しては予後不良因子（機能障害、関節外合併症、血清リウマチ因子陽性、抗 CCP 抗体陽性、画像上のびらん）があれば、初期治療であっても MTX と抗 TNF 製剤の併用療法が推奨されている。では、ここでいう高疾患活動性とは、どのような状態を指すのか？あくまでも臨床で患者を診る際の目安ではあるが、腫脹関節 6 つ、圧

痛関節6つ, ESR = 28, VAS = 50であれば, ちょうど DAS28 の中等度と高疾患活動性の境目にあたる (DAS28 = 5.1). たとえ予後不良因子がなくても, 3ヶ月以上高活動性を持続している場合も ACR が推奨しているのは MTX と抗 TNF 製剤の併用療法である.

寛解導入と寛解維持: ドラッグフリーへの期待

現在 RA では, 治療目標である寛解に速やかに到達するために, 複数の DMARD の併用 (生物学的製剤も含む) が多くの患者で必要となってきた. しかし, このような DMARD コンビネーション療法をいつまで継続しなければならないのか? オランダで進行中の BeSt 試験においては, 特定の治療で6ヶ月以上の間低疾患活動性を維持できた症例では, DMARD を減量・休薬するプロトコルが用いられた. 4種類の治療戦略を比較したこの試験は開始から10年以上経っており, その全容をここでは解説できないが, 今回は特に初期治療から MTX + インフリキシマブを投与した第4群を簡単に紹介したい. 3ヶ月毎に患者の活動性に応じたインフリキシマブの増量を 10mg/kg まで可能にした結果, 2年以内に75%の症例は低疾患活動性に到達した. さらに, 減量・休薬のプロトコルに従ったインフリキシマブの休薬例は, 試験開始から4年経った時点でも群全体の51%と報告されている. インフリキシマブの休薬を続けている症例は低疾患活動性の維持が条件であるので, まとめると「高活動性早期 RA では MTX + インフリキシマブで75%は低活

動性に到達し, その2/3が長期の低活動性を MTX 単剤で維持できた」ということになる. つまり, 寛解導入に必要な DMARD コンビネーションは慢性持続性炎症反応を封じ込めるためには大きな抑止力が必要である一方, 一度寛解に導入された病態に対して必要な維持療法は小さなブレーキで十分な場合が少なくない, と概念化できる. 最後に, BeSt 試験の4群の4年データでは, 19%が MTX も休薬してドラッグフリーの状態でも寛解を維持している.

おわりに

生物学的製剤が RA 診療に与えたインパクトは多大である. RA の病態の見直しと共に, ピラミッド療法が否定され, 治療早期に DMARD が使われるようになった. しかし, 最優良な MTX でさえ, 寛解に到達させることができる症例はわずか3割程度である. そこでより多くの患者に寛解を提供するために各国の治療のガイドラインが改定され, MTX + 抗 TNF 製剤の併用を早い段階で推奨するようになった. そして DAS28 などの複合的評価基準を使って活動性を定期的に評価し, 臨床的寛解というゴールに辿り着くまで治療を強化し続ける. 逆に寛解に到達できた患者の薬物療法は寛解維持療法に切り替える. 即ち, 治療薬の減量・休薬とその先にあるドラッグフリー寛解が見えてくるのである. 2010年のACRでは寛解基準の見直しを提案する発表もあり, 今後も RA の診療・治療は進化を続けていくことが予想される.