

IV. Closing remarks

生物学的製剤の展開

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

Evolution of Biologics

Takeshi KURODA

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

要 旨

生物学的製剤はその優れた臨床効果により種々の疾患に広く用いられるようになった。炎症性疾患においても、炎症性サイトカインである TNF- α を標的とする生物学的製剤は関節リウマチ、炎症性腸疾患、ベーチェット病によるぶどう膜炎、乾癬・関節症性乾癬などに使用されている。その一方で、感染症をはじめとする種々の副作用は共通のものが出現し、診療科を超えた対応が必要になる場合がある。新潟県では、関節リウマチ領域では既に連携のシステムが構築され、通院治療、副作用対策等において病診・病病連携が行われている。これらの優れた治療を遠隔地等においても行うためには、これらの既存のネットワークを利用し連携を強化することが重要である。

キーワード：生物学的製剤、関節リウマチ、TNF- α 阻害薬、TNF- α 関連疾患

生物学的製剤と関節リウマチ (Rheumatoid arthritis, RA) 治療

生物学的製剤はバイオテクノロジー技術を駆使して開発された薬剤で、生物が産生した蛋白質を利用して作られている。関節リウマチ (RA) の治療においては炎症や痛み・腫れ、そして骨や軟骨などの関節破壊を引き起こす原因となる TNF- α 、IL-6、IL-1 などの炎症性サイトカインを抑える

ことにより、その効果を発揮する¹⁾。TNF- α 阻害薬は TNF- α が病態と密接に関連があるとして提唱されている TNF- α 関連疾患に対して優れた臨床効果を示し、注目されている。RA は生物学的製剤の登場で治療戦略が劇的に変化した²⁾。生物学的製剤が使用される以前は効果の高い薬剤を切り札として残しておくという治療法が一般的であった。これは、従来用いられた抗リウマチ薬 (DMARD) の臨床効果が十分でなく、罹病期間が

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

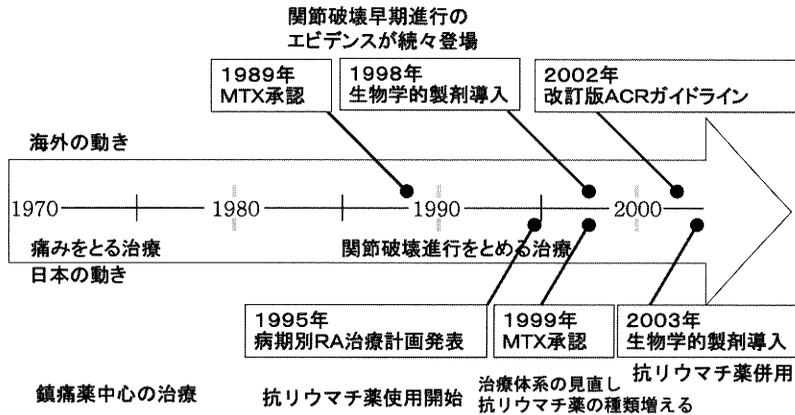


図1 関節リウマチの治療の流れ

関節リウマチ (RA) は鎮痛薬中心の治療が長期にわたり行われてきたが、近年メトトレキサート (MTX) の承認、生物学的製剤の導入が行われ、これらの薬剤の治療戦略上の位置づけが明らかにされることにより、治療の世界的な標準化が行われるようになった。

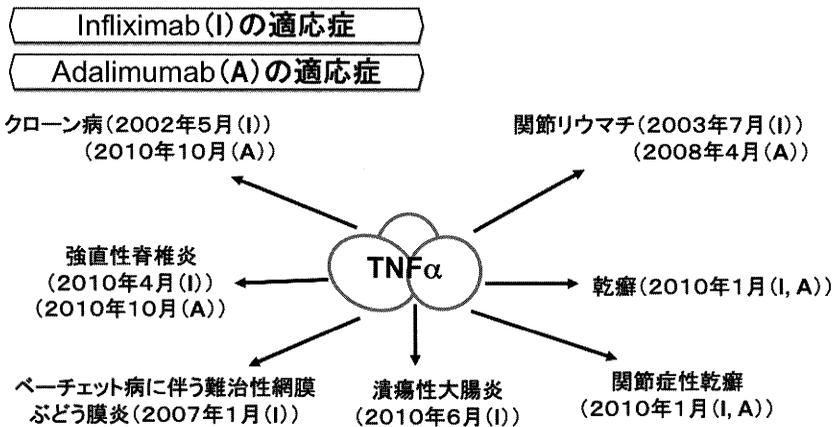


図2 TNF- α が関与する疾患

TNF- α 関連疾患は多岐にわたるが、TNF- α 阻害薬である infliximab, adalimumab はこれらの疾患群に対し優れた臨床効果を示すため、その適応症は年々拡大している。

数十年にわたるため病勢が悪化したときに次に使う薬がないという時代背景があったためである。現在では、有効性の高い薬剤から使用して炎症を早期から強く抑え関節障害を抑える方法に変わって来ている。RA の治療の流れを図1に示した。鎮痛を主体とする治療が行われてきた RA の治療が、

海外においては、現在の治療の実質的な第一選択薬であるメトトレキサート (MTX) が1989年から使用されるようになり鎮痛剤中心の治療から関節破壊を止める治療に変わった。その頃、日本でも DMARD による関節破壊を止める治療が行われたもののその効果は限局的であり、一部先進医

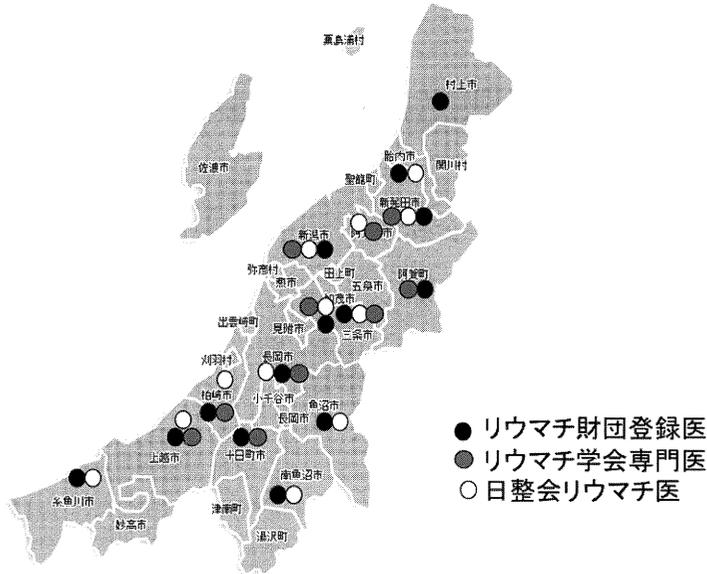


図3 診療科を超えた連携から病診, 病病連携へ

RAにおいて新潟県内では生物学的製剤を使用するにあたり専門医を中心とした病診連携・病病連携のネットワークが構築されている。他疾患においても、ネットワークの構築が必要となると考えられる。

療に取り組んでいる施設のみでMTXは使用されていた。日本でも、海外に約10年遅れてMTXが使用されるようになり、関節破壊を止める治療が主体となった。1998年から海外で生物学的製剤が使用されるようになり、その優れた効果が多数報告されるようになり、日本でも約5年遅れて2003年からRAに使用可能となった。2002年にアメリカリウマチ学会(ACR)はガイドライン³⁾を発表しRA管理の最終的なゴールとして(1)関節破壊を阻止またはコントロールすること、(2)機能障害を阻止すること、(3)疼痛を軽減することを掲げRA管理の第一段階は、早期に診断を確定すること、疾患活動性と身体障害を評価すること、臨床経過を予測することとした。さらに、患者教育を含む初期治療の、大きな特徴の1つとして、「診断3カ月以内にDMARD投与を開始する」ことが初期治療として明記され、これにより早期より抗リウマチ薬を使用し骨・関節破壊を未然に防ぐという考え方が一般的になった。またこのガイ

ドラインで生物学的製剤の治療の位置づけが確立し、MTX無効例には生物学的製剤を使用することが体系づけられた。現在では生物学的製剤によりRAの難治性の合併症の一つである続発性アミロイドーシスも生物学的製剤により、克服されつつある⁴⁾。

TNF- α 関連疾患

生物学的製剤の使用は現在では多岐にわたるようになり、TNF- α が病態に強く関わる疾患群はTNF- α 関連疾患と総称される。この疾患群には、潰瘍性大腸炎、クローン病、RA、ベーチェット病、乾癬、強直性脊椎炎などが含まれる。TNF- α 阻害薬であるinfiximab, adalimumabはRAのみならず、TNF- α 関連疾患に対しても優れた効果を示し、臨床で広く用いられるようになってきた(図2)。これらの製剤について、臨床効果の評価は各疾患ごとに様々な評価法があるが、使用上の

注意点は共通のことが多い。infiximabはその成分にマウス由来の部分を含む事による投与時反応や抗infiximab抗体の産生による効果減弱、免疫抑制による感染症などがある。adalimumabは皮下注により投与されるが注射部位が腫れる注射部位反応などがある。TNF- α は主に細胞性免疫に強く関わる因子であるため、細菌感染、特に結核の再燃などが重要となる。また注意すべき副作用として、ループス様症状、アレルギー反応、血液障害などがあり、脱髄疾患、悪性腫瘍、B型肝炎ウイルス感染者には禁忌である⁵⁾。

病診連携・病病連携

新潟県においては生物学的製剤をRAで使用するにあたり専門医を中心とした病診連携・病病連携のネットワークが構築された(図3)。今後、RA以外の疾患でもこのようなネットワークの構築が必要となると思われるが、遠隔地における患者さんに対してこれらの優れた治療を行うためには、現在構築されているRAのネットワークを基盤として行うこともひとつの方法と思われる。

ま と め

生物学的製剤によりTNF- α 関連疾患の治療は新しい時代を迎えつつある。その優れた効果は言うまでもないが、一方で感染症をはじめとして、使用する際に注意すべきポイントや禁忌疾患に注意を払う必要がある。有効性が認識され多くの症例に対して使用されるに従い、その他の問題点も出てくると考えられる。現在、生物学的製剤の使用は専門医のいる施設で行われているのが現状であるが、病診連携・病病連携を利用し、通院の困難な地域においてもこれらの治療を受けられるシ

ステムの構築が必要であろう。

参 考 文 献

- 1) Scott DL and Kingsley GH: Tumor necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis *N Engl J Med* 355: 704 - 712, 2006.
- 2) Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux - Viala C, Gorter S, Knevel R, Nam J, Schoels M, Aletaha A, Buch M, Gossec L, Huizinga T, Bijlsma WJWJ, Burmester G, Combe B, Cutolo M, Gabay C, Gomez - Reino J, Kouloumas M, Kvien TK, Martin - Mola E, McInnes I, Pavelka K, Riel P, Scholte M, Scott DL, Sokka T, Valesini G, Vollenhoven R, Winthrop KL, Wong J, Zink A and Heijde D: EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease - modifying anti - rheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 69: 964 - 975, 2010.
- 3) American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines: Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis 2002 update. *Arthritis Rheum* 46: 328 - 346, 2002.
- 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, Kobayashi D, Sato H, Wada Y, Murakami S, Nakano M and Narita I: Effect of etanercept and entecavil in a patient with rheumatoid arthritis who is a hepatitis B carrier: A review of the literature. *Rheumatol Int* 32: 1059 - 1063, 2012.