慢性関節リウマチ

特集 遂に開始されたモノクローナル抗体による治療

高橋 裕樹*

Rheumatoid arthritis

Rheumatoid arthritis is a chronic inflammatory disease of joints with the potential to cause substantial joint damage and disability. Proinflammatory cytokines (TNF α , IL-6, IL-1) have recently been shown to play important roles in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. In addition, advances in the field of genetic engineering have made possible therapies using monoclonal antibody targeting specific inflammatory mediators. Infliximab is a chimeric anti-TNF α monoclonal antibody that is already available for rheumatoid arthritis patients in the United States and European countries following the results of multiple double-blinded placebo-controlled trials. Infliximab has been demonstrated to improve symptoms and signs of synovitis, and to prevent radiographic evidence of progressive joint damage in a majority of patients with rheumatoid arthritis. However, increased susceptibility to infection is a potential concern with agents inhibiting TNF α as the cytokine plays a central role in host defense. In fact, several kinds of infection, including tuberculosis, have been reported as adverse events following anti-TNF α blockade therapy. Physicians are therefore recommended to screen patients for latent tuberculosis infection or disease before initiating such therapies. IL-6 is likely to be involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis in addition to TNF α . Clinical trials into IL-6 blockade therapy using complementarity determining regions (CDR)-grafted anti-human IL-6 receptor monoclonal antibody have therefore started. In the near future, these anti-cytokine therapies will become part of the standard armamentarium for the treatment of rheumatoid arthritis in Japan.

Hiroki Takahashi*

key words : monoclonal antibody, rheumatoid arthritis, TNF α , anti-cytokine therapy, infliximab

モノクローナル抗体による疾患の治療は、抗原抗体反応の有する高い特異性を考えるときわめて選択的であり、標的となる分子以外には作用しないことから、理論的には副作用も少ない非常に有効な治療と想定されている。しかしながら、実際に臨床応用としてモノクローナル抗体を生体に投与することを考えた場合、ある特定の抗原(標的分子)に対するヒト型のモノクローナル抗体が使用されることが望ましい。

したがって問題点の一つは、抗血清ではなく標的分子を抗原としたモノクローナル抗体を作製する技術にあった。しかし1975年 Milstein らが細胞融合法を応用し、マウス B 細胞と骨髄腫細胞を融合させたハイブリドーマの確立により、単一抗原に対する抗体の作製が可能となった。もう一つの問題点は、

治療のため抗体をヒトに投与することから、マウス異種蛋白ではなく、ヒト型に近い抗体が望ましいことであった。近年の遺伝子工学・細胞工学の発達により、マウス由来の免疫グロブリン遺伝子とヒト遺伝子を合成し、よりヒトの抗体に類似した抗体(キメラ抗体、ヒト型化抗体)を産生することが可能となった。また並行して、疾患の病因・病態の解明により、標的とするべき鍵となる分子がつつぎに明らかにされてきており、両者があいまって、従来は夢の治療とされていたモノクローナル抗体による分子標的療法はここ数年の間に急速に実用化している。

慢性関節リウマチ(RA)においても、例外ではなく、良性疾患のなかではクローン病と並んで、早くからモノクローナル抗体による治療が検討されてきた疾患である。特にキメラ型抗 TNF α 抗体であるインフリキシマブ(商品名 Remicade®)は、米国では1999年11月にメトトレキセート(MTX)との

* First Department of Internal Medicine, Sapporo Medical University School of Medicine 札幌医科大学第一内科講座

併用という条件付きながら FDA(米国食品医薬品局)で承認され、また欧州でも 2000 年 6 月に認可されている。すでに欧米ではインフリキシマブが 10 万人以上に投与されており¹⁾、本邦でも平成 14 年度内に認可される見込みである。

TNF α (tumor necrosis factor)や IL-6(interleukin-6)などのサイトカインを標的としたモノクローナル抗体療法は biological therapy とよばれ、今後 RA の治療において中心的な役割を担うと考えられる²⁾。

本稿では、RA の病態とモノクローナル抗体が標的とする各種分子の位置付けを概説し、つぎにすでに海外にて臨床応用されているインフリキシマブを中心に、モノクローナル抗体を用いた RA 治療について解説する。

慢性関節リウマチの病態と治療のための分子標的

RA は関節滑膜を主座とした慢性炎症性疾患であり、おそらくは滑膜由来の自己抗原に対する免疫反応を契機に炎症が始動するものと考えられる。この炎症反応が正常の免疫反応のように self-limiting に終息せず、半永久的に持続することにより、関節構造の破壊が惹起される病態である。これらの反応に関係する細胞群としては、自己免疫反応の開始に関わる T 細胞はもちろん、抗原提示を行うマクロファージや B 細胞、滑膜での炎症の中心的な役割を担う滑膜細胞、血管内皮細胞、好中球などがあり、非常に多彩である。これらの細胞群が細胞接着分子を介し、またサイトカインなどにより相互に関連しあい、病態が形成されていく³⁾、特に関節腔内では TNF α 、IL-1、IL-6 などの炎症性サイトカインが過剰に産生され、リンパ球浸潤、滑膜増殖、破骨細胞による骨軟骨組織破壊といった関節病変をもたらしている⁴⁾。したがって、biological therapy の標的としては非常に多数の分子を想定することができる²⁾。

当初は RA の自己免疫疾患としての性格付けから、免疫担当細胞、特に T 細胞をターゲットとして、細胞表面分子である CD 4 や CD 52 w に対するモノクローナル抗体での治療が試みられたが、その成績

は必ずしも芳しいものではなかった。また細胞接着分子、特にマウス抗 ICAM-1(inter-cellular adhesion molecule-1)抗体(BIRR 1)を用いた臨床試験が行われたが、二重盲検試験では有意差が認められなかった。

一方、炎症のメディエーターである各種のサイトカイン、特に炎症性サイトカインである TNF α を標的とした治療は、RA の病因を考えた場合、本質的な治療とは想定できず、一過性の対症療法にすぎないのではないかと意見もあった。ただし、TNF α は炎症性サイトカインのなかでもそのカスケードの上流に位置すると考えられ⁵⁾、また TNF α のトランスジェニックマウスで関節炎が惹起されること⁶⁾から、関節炎の病態において TNF α が病態形成に中心的な役割を担うサイトカインであることにも間違いはなかった。後述する抗 TNF α 治療の臨床成績が、TNF α を分子標的として選択した正しさを証明することとなったわけである。

抗 TNF α 抗体による慢性関節リウマチの治療

1. モノクローナル抗 TNF α 抗体

TNF α 抗体は現在、キメラ型のインフリキシマブ、CDR(complementarity-determining region)-grafted の CDP 571、および完全ヒト型の D2E7(アダリムマブ)の 3 種類がある。すでに欧米において承認を受け、臨床の場に登場しているインフリキシマブは、セントコア社(米国)にて遺伝子組換えによってつくられた抗 TNF α モノクローナル抗体である。ヒト TNF α に対する特異的なマウスの可変領域とヒト IgG 1 の定常域からなる、分子量 149, 100 ダルトンのキメラ型抗体(cA 2)である。半減期は 6~10 日間程度と報告されている。CDP 571 はマウス由来の CDR のみをヒト免疫グロブリン(IgG 4, κ)に埋め込んだヒト型化抗体である。炎症性腸疾患に対する臨床試験が先行しているが、RA 患者への応用も検討され、有効性が報告されている⁷⁾。また D2E7(アダリムマブ)はファージディスプレイ法により作製された完全ヒト型化抗体、すなわちヒト塩基配列を有する H 鎖・L 鎖の遺伝子を組み込んだ発現ベクターを CHO 細胞に導入しつくら

表 1 慢性関節リウマチに対するインフリキシマブの代表的な臨床試験成績

報告者・年	対象患者	投与量・期間	有効性	副作用
オープン試験				
Elliott MJ ¹⁰⁾ (1993)	RA 20 例 (1 剤以上の抗リウマチ剤が無効)	10 mg/kg×2(0, 14 日) 5 mg/kg×4(0, 4, 8, 12 日)	有効率 100%	なし
二重盲検				
Elliott MJ ¹¹⁾ (1994)	RA 73 例 (1 剤以上の抗リウマチ剤が無効)	placebo 1 mg/kg×1 10 mg×1	Paulus 基準 20%改善率 (評価は 4 週間時) placebo 群 8% 1 mg/kg 群 44% 10 mg/kg 群 79%	1 mg/kg 群にて肺炎, 気管支炎
二重盲検(MTX 併用)				
Maini RN ¹²⁾ (1998)	RA 101 例 (MTX 7.5 mg/週併用)	placebo+MTX 1 mg/kg±MTX 3 mg/kg±MTX 10 mg/kg±MTX 投与は 0, 2, 6, 10, 14 週	Paulus 基準 20%改善率 (評価は 26 週中) placebo 群 21% 1 mg/kg+MTX 93% 1 mg/kg-MTX 80% 3 mg/kg+MTX 80% 3 mg/kg-MTX 79% 10 mg/kg+MTX 86% 10 mg/kg-MTX 80%	3 mg/kg+MTX 群にて内眼球炎, SLE 疑い
Lipsky PE ¹³⁾ (2000) (ATTRACT study)	RA 428 例 (MTX 12.5 mg/週併用)	placebo 3 mg/kg, (4 週ごと) 3 mg/kg, (8 週ごと) 10 mg/kg, (4 週ごと) 10 mg/kg, (8 週ごと) 投与は 0, 2, 6 週, 以降は 4 または 8 週ごと	ACR 基準 20%改善率 (評価は 54 週時) placebo 群 17% 3 mg/kg, (4 週ごと)47.4% 3 mg/kg, (8 週ごと)41.9% 10 mg/kg, (4 週ごと)59.9% 10 mg/kg, (8 週ごと)58.6%	重篤な副作用として, 感染症(蜂窩織炎, 敗血症, 肺炎, 腎盂腎炎など), 悪性腫瘍(悪性黒色腫, 悪性リンパ腫), 脳梗塞など

せた抗体である⁸⁾。インフリキシマブはマウス由来蛋白が約 1/3, CDP 571 では約 5%を占めるが, D 2 E 7 は 100%ヒト由来である。したがって, 生体への投与後のアレルギー反応の減少, および半減期の延長が期待されており, 実際半減期は 11.6~13.7 日と報告されている⁹⁾。RA 患者に対する臨床成績は後述するが, 本邦でも臨床試験が進行中である。

2. 臨床成績

主に欧米での承認に至るまでのインフリキシマブ臨床試験の成績を紹介する(表 1)。はじめてインフリキシマブ(当時 cA 2)が臨床応用されたのは 1993 年であり, RA 患者 20 名において著明な改善を認めた¹⁰⁾。しかしながら, それまで試みられた各種のモノクローナル抗体(抗 CD 4 抗体など)は, オープントライアルで有効であっても二重盲検試験では placebo 群と有意差が確認されなかった。

そこで, 1994 年に RA 患者 73 名を対象に多施設二重盲検試験が行われた¹¹⁾。平均 4 剤の抗リウマチ剤に無効で活動性の患者に対し, 1 mg/kg と 10 mg/kg の単回投与が行われ, 4 週間後に placebo 群と比較検討がなされた。Paulus 20%基準では, 1 mg/kg 投与群で 44%, 10 mg/kg で 79%もの改善

が認められ, RA の二重盲検試験ではじめてモノクローナル抗体の有効性が確認された。重篤な副作用は肺炎・気管支炎の 2 例のみであり, 当初懸念されたアナフィラキシーは認められなかった。ただし, 予測されたとおり, 投与後 4 週間で RA の活動性は再燃することから, 単回投与に引き続いて再投与試験が行われ, 同様な有効性が確認された。(図 1 には, 本邦での治験の際の当科でのインフリキシマブ使用経験例を示した。投与開始直後から著明な効果を認めたが, やはり中止後の再燃は不可避であった。)また, 中和抗体であるヒト抗キメラ抗体(HACA)が単回投与後では 36%であったのに対し, 複数回投与後に 56%へと上昇し, また再投与回数が増えるたびに cA 2 の効果持続期間が減少する傾向がみられた。

そこで HACA 産生による連続投与に伴う効果減弱を抑制する目的と, 実際に市場に出た場合, 最も汎用されている抗リウマチ剤 MTX との併用が行われる可能性が高かったことから, 両者の併用が試みられた。MTX 7.5 mg/週以上を服用し, かつ活動性を示す RA 患者 101 例を placebo 群(MTX のみ服用)と MTX 併用・非併用の投与群(1 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg), 計 6 群にわけ, 14 週までの計 5 回投与が行われた。3 mg/kg 群および 10 mg/kg

図1 当科におけるインフリキシマブによる治療経験例
症例は30歳、男性、罹病歴10年、MTX、金剤を含む多数の抗リウマチ剤に抵抗性であり、投与以前はCRP 7~10 mg/dlで推移していた。インフリキシマブ(5 mg/kg)初回投与後、炎症反応および腫脹関節数の著明な低下を認め、CRPの陰性化は3回目投与時の6週まで持続した。投与中止後、CRPの再上昇を認め、中止10週後には治療前の値に復したが、腫脹関節数の改善は持続した。

表2 MTX併用二重盲検試験におけるHACAの発現率¹²⁾

	インフリキシマブ投与量		
	1 mg/kg	3 mg/kg	10 mg/kg
MTX (+)	15% (2/13)	11% (1/9)	0% (0/2)
MTX (-)	57% (8/14)	25% (3/12)	10% (1/10)

群はMTXの有無にかかわらず、16週の時点でpaulus 20%基準では60~70%の改善を示し、さらにMTX非併用では10%に満たない1 mg/kg群においてもMTX併用により改善率が64%と有意に上昇した。また、3 mg/kg群および10 mg/kg群では、26週の時点でもそれぞれMTX併用群で改善率47% (非併用21%)、57% (33%)を示した。MTX併用群ではHACAの発現率が低下することが確認され(表2)、さらに驚くべきことに、MTX併用により低容量でもインフリキシマブの効果がみられたことと、抗体投与中止後も数週間にわたって効果が持続することが示された¹²⁾。

以上を踏まえて、MTX併用下での長期二重盲検試験が施行された(ATTRACTスタディ: anti-tumor necrosis factor trial in rheumatoid arthritis with concomitant therapy)。米国19施設、カナダ3施設および欧州12施設、計428例を対象に行われた大掛かりな臨床試験で、MTX 12.5 mg/週以上を服用しても活動性を示す症例に対し、すでに2

図2 ATTRACTスタディにおけるACR基準20%以上改善率の推移¹⁴⁾

年間の投与が終了し、2001年日本リウマチ学会(東京)でも報告された¹³⁾が、文献的に報告されている54週までの結果を紹介する¹⁴⁾。

Placebo群(MTXのみ服用)とMTX併用投与群(3 mg/kgと10 mg/kg)で、かつ0, 2, 6週以降は4週ごと投与群と、8週ごと投与群の計4群にわけ、54週までの継続投与が行われた。図2に示すように、ACR基準20%改善は、3 mg/kg 4週ごと48%、10 mg/kg 8週ごと59%、10 mg/kg 4週ごと59%に比し、3 mg/kg 8週ごと42%とほぼ同等の効果を示した。また、本試験では関節破壊についても評価されたが、関節X線のvan der Heijde変法による

表 3 D2E7(アダリムマブ)の二重盲検試験による臨床成績

報告者・年	対象患者	投与スケジュール	MTX 併用	ACR 基準 20%改善
van de Putte ¹⁵⁾ (1998)	RA 120 例 罹病期間 12 年 使用抗リウマチ剤 3.6 剤	単回・連続 経静脈投与 0.5~10 mg/kg	なし	70%
Schattenkirchner M(1998)	RA 24 例 罹病期間 10 年 使用抗リウマチ剤 3.4 剤	週 1 回連続 皮下投与 0.5~1 mg/kg	なし	78%
Kempner J ⁹⁾ (1999)	RA 54 例 罹病期間 11 年 使用抗リウマチ剤 3.6 剤	単回 経静脈・皮下投与 1 mg/kg	あり	皮下 67% 静脈 72%

解析では、placebo 群は平均値 6.97(中央値 4.00)に対し、投与群 0.55(0.00)とほぼ完全な骨軟骨破壊抑制効果を示した。これらの成績からインフリキシマブが慢性関節リウマチの治療薬として承認されるに至った。

つぎに、まだ欧米でも承認はされていないが、現在治験が進行中の完全ヒト型 D2E7 の臨床成績について紹介する(表 3)⁹⁾。120 例の RA 患者を対象に無作為二重盲検法にて D2E7 の臨床効果が試された¹⁵⁾。効果が認められない、ないしは減衰した場合に投与を追加・投与量を調節するエスカレーションスタディで、平均投与間隔 2.5 週では 80%以上の ACR 基準 20%改善が得られた。6 カ月後にも 86%の患者で継続投与が可能であり、安全性も高いと報告されている。また、24 例の RA 患者を対象に皮下投与での有効性も確認された。インフリキシマブと同様、MTX との併用効果も二重盲検法にて確認されており、今後の臨床治験の報告が待たれるところである。

3. 抗 TNF α 抗体の作用機序

抗 TNF α 抗体の作用機序は、炎症のメディエーターである TNF α の中和による直接作用と考えられていた。しかしながら、インフリキシマブの治療が進むにつれ、明らかにキメラ抗体の生体内半減期を上回ってその抗炎症効果が持続すること、またインフリキシマブ使用後、以前は反応がみられなかった抗リウマチ剤が有効性を獲得するなどの治療反応性の変化が観察されることなどが報告されている。したがって、① TNF α の中和、② サイトカインカスケードを介した IL-1 β や IL-6 の産生抑制、のような直接的な抗 TNF α 作用以外にも以下の機序が想定されている。③ ICAM-1 などの細胞接着分子

の発現抑制、④ 滑膜細胞へのアポトーシスの誘導、⑤ IL-10 の誘導、⑥ TNF 産生細胞への細胞傷害作用などがあげられている¹⁶⁾。

4. 副作用

インフリキシマブ使用により生じる副作用としては、異種蛋白であるキメラ抗体を生体に投与することで生じる過敏反応と、生理的に TNF α が有すると考えられる作用を人工的に抑制することで生じる現象の二つに大別できる。前者は投与時反応(infusion reaction)と遅発性副作用であり、後者には感染症、自己抗体(抗核抗体・抗 DNA 抗体)出現・ループス様症状、悪性腫瘍が含まれる。

投与中、または投与終了後 1 時間以内に生じる有害事象が投与時反応であり、アナフィラキシー反応(低血圧、呼吸困難)、掻痒感・蕁麻疹・皮膚潮紅、頭痛、吐き気などがある。特にキメラ抗体投与によるアナフィラキシー反応が使用開始当初懸念されたが、予想外に発生頻度は低く、また投与回数の増加による発現率の上昇はみられていない。

一方、遅発性副作用とは、以前にインフリキシマブの投与を受けた患者が、2~4 年の間隔を空けて再投与を受けた場合、通常投与直後に観察される過敏反応が、再投与 3~12 日後に出現する副作用である。症状としては筋痛、発疹、発熱、関節痛、嚥下障害などがあるが、いずれも数日中の回復をみている。

一方、本来多彩な生理活性を有する TNF α の機能を抑制した場合、感染症や悪性腫瘍の発生が増加することが予測されていた。特に感染症については RA に対する併用療法(MTX やグルココルチコイドなど)も易感染性を惹起することから、嚴重な経過観察と慎重な対応が求められていた。最近の欧米でのインフリキシマブ市販後の報告をみると、特に結

核感染症の増加が指摘されている¹⁾。FDA が把握しているインフリキシマブ使用例での結核症例は 70 例であり、これは年間発生率 24.4 例/10 万人に相当し、一般の RA 患者における 6.2 例/10 万人に比し、明らかに高率であった。臨床像の特徴として、治療開始後平均 12 週で発症をみることで、全身播種や肺外結核例が多いこと、生検組織で典型的な乾酪壊死が観察されないことがあげられている。

以上からインフリキシマブ使用中には結核症発生のリスクが高いことを認識し、また既往歴を有する患者には抗結核剤の予防投与の必要性も推奨されている。この報告は主に結核多発国ではない先進諸国でみられた現象であり、今後本邦でインフリキシマブが導入された場合、一層の留意が必要と考えられる。

悪性腫瘍の発生については前述した ATTRACT スタディで、54 週までに 7 名 8 件の悪性腫瘍(悪性リンパ腫、扁平上皮癌、悪性黒色腫、乳癌、基底細胞癌、直腸癌)が報告されているが、データが不十分のためインフリキシマブが悪性腫瘍の発現に寄与したか否かは確認できていない。現時点では、一般集団で予想される発癌率と有意な差を認めないとされている¹⁴⁾。

また、当初予想されていなかった有害事象として抗核抗体・抗 DNA 抗体の出現、およびループス様症状の発生といった自己免疫現象の誘導がある。インフリキシマブの最初の臨床試験において、投与を受けた 20 例中 2 例に抗 DNA 抗体の出現が確認された¹⁰⁾。ただし、動物実験においては組み換え TNF α 投与によりマウスループス腎炎の発現率の低下が確認されている¹⁷⁾。TNF α 作用の阻害により、これら自己免疫現象が惹起される機序としては、① 抗 TNF α 抗体により Th 1 型のサイトカインが抑制され、相対的に Th 2 優位の病態、すなわち全身性エリテマトーデスが惹起される、② 細胞表面の TNF α に結合した抗 TNF α 抗体がアポトーシスを誘導し、抗 DNA 抗体産生の刺激となるヌクレオソームの放出を促す、③ 抗 TNF α 抗体治療により CRP が低下し、CRP による核由来物質の処理能が低下することで、核成分への自己抗体産生が惹起される、などが考えられる。

インフリキシマブ臨床試験中での 159 例での成績では、抗核抗体は投与前 29%が投与開始後 53%に上昇し、また抗 DNA 抗体も投与前 0%が投与後 7%と有意に陽性化した¹⁸⁾。ただし、ループス様症状の発現に至ったのはわずか 1 例(0.6%)にすぎない。ほとんどの抗 DNA 抗体陽転例は IgM 型であり、また治療終了後、4~6 週間で陰性化をみるが、発症をみた症例は IgG 型の抗体産生を呈していた。インフリキシマブ投与後、一定の頻度で抗核抗体・抗 DNA 抗体の陽転化が生じるのは間違いないが、実際にループス様症状発現にまで至るのは、個人の遺伝的素因も関連するのか、ほかの薬剤性ループスと同様、まれなようである。

抗 IL-6 レセプター抗体による慢性関節リウマチの治療

TNF α と同様、炎症性サイトカインである IL-6 はその多彩な作用により、RA の病態形成に深く関与していると考えられ、この IL-6 の作用を阻害することで RA を治療する試みも検討されてきた。

II 型コラーゲン誘導関節炎マウスに対し、ラット抗マウス IL-6 レセプター抗体の投与実験が報告されている。II 型コラーゲンを初回免疫後から抗体を投与したところ、関節炎の発症は初日投与群でほぼ完全に抑制され、3 日投与群でも抑制効果がみられた。しかしながら、それ以降の抗マウス IL-6 レセプター抗体投与では関節炎に影響を与えなかったことから、II 型コラーゲン誘導関節炎では IL-6 は関節炎の induction phase に関与していること、したがってヒトでは RA の早期に IL-6 抑制による治療効果が示唆された¹⁹⁾。

そこで、Sato らは CDR-grafted によるヒト型化抗 IL-6 レセプター抗体(MRA)を作製した²⁰⁾。この MRA を用い、SCID マウスに移入されたヒト RA 滑膜炎組織に対する抗 IL-6 レセプター抗体の効果が検討された²¹⁾。滑膜組織中の炎症細胞数や TRAP 陽性細胞数(破骨細胞)には減少を認め、骨破壊の抑制効果が期待されたが、滑膜増殖に対しては有意な抑制は認められなかった。

そこで、1998 年に大阪大学の吉崎らは MRA によ

るオープンレベルの治験を実施し、その有効性と安全性を報告した^{22,23)}。対象は複数の抗リウマチ剤に抵抗性の難治性 RA 患者で、かつステロイドの服用下にもかかわらず活動性の高い症例であった。MRA は点滴静注にて 1 mg から漸増され、副作用がなければ週 2 回 50 mg、または週 1 回 100 mg の投与を受けた。CRP や赤沈などの炎症反応が MRA 投与開始後速やかに低下し、それにやや遅れて関節症状が投与開始後 4 週間ごろから改善するようになり、最長 11 カ月の投与でも治療効果が持続した。投与中止により RA の再燃は認められるが、治験中重篤な副作用はなく、また MRA に対する抗イディオタイプ抗体の出現も 20 例中 1 例にすぎなかったと報告された。

II 型コラーゲン誘導関節炎マウスや SCID マウスでの治療実験から予測された以上に、MRA がヒト RA に対して顕著な治療効果を示したことを踏まえて、1999 年 9 月から抗リウマチ剤に抵抗性で活動性を示す RA 患者を対象とした第 I/II 相臨床治療研究が本邦および欧州にて開始されている。投与量は 2 mg/kg、4 mg/kg、8 mg/kg の 3 群であり、隔週で計 3 回の経静脈的投与が行われたが、ACR 基準 20% 改善は全体で約 60% と良好であったと報告されている²⁴⁾。

以上のように MRA による RA の治療は、TNF α 阻害による治療と同等、ないしはそれ以上の効果が期待される抗サイトカイン療法である。今後二重盲検試験による有効性のより客観的な証明や、生理的な作用を有する IL-6 を抑制することで生じうる種々の合併症への検討が必要であろう。

おわりに

抗リウマチ剤の選択肢が増え、RA の多関節炎がコントロールしやすくなったとはいえ、依然各種抗リウマチ剤に抵抗性であり、治療に難渋するいわゆる難治性 RA 症例も少なくない割合で存在するのも事実である。

ATTRACT スタディはプレドニゾロン 10 mg/日、MTX 12.5 mg/週以上を使用しても活動性を示す RA 症例を対象に行われた臨床試験でありなが

ら、50% 前後の改善を認めており、新しいモノクローナル抗体による治療は RA 患者にとって素晴らしい福音となることは間違いがない。しかしながら、モノクローナル抗体療法の実際の臨床応用を間近にしていくなか問題点も指摘できる。まずインフリキシマブ使用の適応の問題である。米国では MTX の効果不十分な中等度から重症の患者が対象となっているが、かつてない素晴らしい関節破壊抑制効果を有しているのであるから、より早期例に(骨軟骨破壊が生じる前に)使用を選択することは妥当ではないだろうか。

一方、適応が拡大し症例数が増えれば増えるほど、医療経済が問題となってくる。すなわち、インフリキシマブは米国では 100 mg あたり約 600 ドルで供給されており、単純計算でも薬剤費は年間 100 万円を超える。今後、これらのバランスを慎重に検討する必要がある。また前述した副作用、特に感染症と悪性腫瘍の合併については、使用が長期にわたるほど、注意深く観察していかなければならないと思われる。インフリキシマブはすでに厚生省に承認申請が行われており、クローン病に引き続いて平成 14 年度中に認可が予想されることから、インフリキシマブに関しては特に副作用についても詳述した。

文 献

- 1) Keane J, Gershon S, Wise RP et al.: Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor-neutralizing agent. *N Engl J Med* 345: 1098-1104, 2001.
- 2) Fox DA: Biological therapies: a novel approach to the treatment of autoimmune disease. *Am J Med* 99: 82-88, 1995.
- 3) Ivashkiv LB: Cytokine expression and cell activation in inflammatory arthritis. *Adv Immunol* 63: 337-376, 1996.
- 4) 宮坂信之: 炎症の病態形成とサイトカイン. *リウマチ科* 21: 20-25, 1999.
- 5) Feldmann M, Elliott MJ, Woody JN, Maini RN: Anti-tumor necrosis factor- α therapy of rheumatoid arthritis. *Adv Immunol* 64: 283-350, 1997.
- 6) Keffer J, Probert L, Cazzarini H et al.: Transgenic mice expressing human tumor necrosis factor: a predictive genetic model of arthritis. *EMBO J* 10: 4025-4031, 1991.
- 7) Choy EH, Rankin EC, Kassimos D et al.: The engineered human anti-tumor necrosis factor- α antibody CDP 571 inhibits inflammatory pathway but not T cell activation in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 26: 2310-2317, 1999.
- 8) Barrera P, Joosten LAB, den Broeder AA et al.: Effects of treatment with a fully human anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody on the local and systemic homeostasis of interleukin 1 and TNF α in patients with

- rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 60 : 660-669, 2001.
- 9) Kempeni J : Preliminary results of early clinical trials with the fully human anti-TNF α monoclonal antibody D2E7. *Ann Rheum Dis* 58(suppl. 1) : 170-172, 1999.
 - 10) Elliot MJ, Maini RN, Feldmann M et al. : Treatment of rheumatoid arthritis with chimeric monoclonal antibodies to tumor necrosis factor alpha. *Arthritis Rheum* 36 : 1681-1690, 1993.
 - 11) Elliot MJ, Michael JE, Feldmann M et al. : Randomized double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis. *Lancet* 344 : 1105-1110, 1994.
 - 12) Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR et al. : Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor (TNF) α monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 41 : 1552-1563, 1998.
 - 13) Harriman GR, Maini RN, van der Heijde et al. : Remicade (infliximab) : two year results from the ATTRACT study demonstrate sustained benefits in signs and symptoms, structural damage and physical function in patients with rheumatoid arthritis. *リウマチ* 41 : 305, 2001.
 - 14) Lipsky PE, van der Heijde DMFM, Clair EWS et al. : Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 343 : 1594-1602, 2000.
 - 15) van de Putte L, van Riel P, den Broeder A et al. : A single dose placebo-controlled phase I study of the fully human anti-TNF antibody D2E7 in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 41(suppl.) : 55, 1998.
 - 16) Kavanaugh AF : Anti-tumor necrosis factor- α monoclonal antibody therapy for rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 24 : 593-614, 1998.
 - 17) Jacob CO : Tumor necrosis factor-alpha in murine autoimmune lupus nephritis. *Nature* 331 : 356-358, 1998.
 - 18) Charles PJ, Smeenk RJT, Jong JD et al. : Assessment of antibodies to double-stranded DNA induced in rheumatoid arthritis patients following treatment with infliximab, a monoclonal antibody to tumor necrosis factor α . *Arthritis Rheum* 43 : 2383-2390, 2000.
 - 19) Takagi N, Mihara M, Nishimoto N et al. : Blockade of interleukin 6 receptor ameliorates joint disease in murine collagen-induced arthritis. *Arthritis Rheum* 41 : 2117-2121, 1998.
 - 20) Sato K, Tsuchiya M, Saldanha J et al. : Reshaping a human antibody to inhibit the interleukin 6-dependent tumor cell growth. *Cancer Res* 53 : 851-856, 1993.
 - 21) Matsumoto H, Sawai T, Nezuka T et al. : Treatment of rheumatoid synovitis with anti-reshaping human interleukin-6 receptor monoclonal antibody. Use of rheumatoid arthritis tissues implants in the SCID mouse model. *Arthritis Rheum* 41 : 2014-2021, 1998.
 - 22) Yoshizaki K, Nishimoto N, Mihara M et al. : Therapy of rheumatoid arthritis by blocking IL-6 signal transduction with a humanized anti-IL-6 receptor antibody. *Springer Semin Immunopathol* 20 : 247-259, 1998.
 - 23) 吉崎和幸, 松本智成, 宋 健・他 : IL-6 受容体抗体作用機序と臨床効果. 最新医学(別冊)リウマチ 167-182, 2000.
 - 24) Nishimoto N, Kishimoto T, Yoshizaki K : Anti-interleukin-6 receptor antibody treatment in rheumatic disease. *Ann Rheum Dis* 59 : 121-127, 2000.