4. 関節リウマチ治療の最新の進歩と今後の課題

慶應義塾大学リウマチ内科

竹内 勤

Key words : メトトレキサート, 生物学的製剤, 臨床的寛解, 関節破壊

はじめに

関節リウマチ (rheumatoid arthritis : RA) は、自己免疫学的機序を背景に惹起される持続性滑膜炎によって関節破壊が起こり、無治療で経過すると約半数が寝たきりに至るとされる疾患である。治療薬剤は、関節痛の軽減を目的とした非ステロイド性抗炎症薬 (non-steroidal anti-inflammatory drugs : NSAIDs)、疾患の経過そのものを変え得る薬剤、抗リウマチ薬 (disease modifying anti-rheumatic drugs : DMARDs)、これに、両方の作用を有するステロイド薬の3群に大別される。従来は、NSAIDsからDMARDs、ステロイド薬へと段階を経ながら徐々に強化していくというピラミッド治療体系が基本となっていた。しかし、現在、リウマチの治療戦略は、第一にDMARDs、DMARDsの効果が発揮されるまでの橋渡しとしてNSAIDsやステロイド薬を使用する治療へと様変わりした。このような治療変革が起った背景と実際、さらには将来の展望について紹介し、最新のリウマチ治療戦略とその課題について概説する。

1. 関節リウマチ治療が大変貌をとげた背景

従来、リウマチ治療の基本は、患者教育、安静、体操などの基礎療法をピラミッドの底辺と

し、その上に疼痛・炎症をコントロールするNSAIDsの投与、その上にDMARDs、機能再建目的の外科手術、ピラミッドの頂点に新しい治療の試みが位置するというピラミッド式の治療体系が長く受け入れられてきた。しかし、NSAIDsは、疼痛軽減、短期的なquality of life (QOL) 向上をもたらすものの、これだけではリウマチの自然経過、すなわち関節破壊の進行を抑えることができない。また、NSAIDs潰瘍、腎機能障害などの副作用も少なくないことが認識された。同時に、RAの機能予後、生命予後はともに不良で進行性の経過を示すこと、予後に直結する関節破壊は発症早期から急速に進行することが明らかにされ、滑膜炎による関節破壊の進行を変え得る薬剤であるDMARDsを早期から積極的に使う治療戦略が主体となった。DMARDsとして、我が国ではメトトレキサート (methotrexate : MTX) が1999年に承認され、2003年には生物学的製剤が導入されたことが治療戦略の変革に大きく貢献した。このような治療の進歩に伴って、分類基準、治療目標、寛解基準など全てが2010年前後に塗り替えられた¹⁾。

2. 新しい関節リウマチ治療戦略

このようなRA診療の大変革を実現させた原動力は、RA自然歴の検討、臨床評価や画像評価などのバイオメトリー手法の進歩²⁾、そして、有効性の高い優れた薬剤の導入などであった³⁾。それ

略歴は130頁に記載

図 1. 関節リウマチの病態と評価・治療目標

に加えて，早期診断を可能とする新分類基準の策定，より厳格な新寛解基準の設定，寛解という高い治療目標に向かって治療を最適化していくという「目標達成に向けた治療」プログラムが相次いで行われた⁴⁾．これによって，治療成績は向上し，臨床的寛解が現実的なものとなり，従来では考えられなかった関節破壊進行の抑止（構造的寛解），日常生活動作（activity of daily living：ADL）の維持（機能的寛解）が多くの症例で図られるようになった（図 1）¹⁾．さらに，集団から個人の治療が重要であることが指摘され，個別化治療も重要な課題となっている⁴⁾．

3. 新しい抗リウマチ薬

従来は，効果も少ないが，副作用も少ない抗リウマチ薬が好んで用いられてきた．確かに，RAを単なる痛みだけの疾患と捉えれば，痛みを取るだけのために重篤な副作用リスクは回避したいと考えるのは当然かもしれない．しかし，RAは，機能予後も生命予後も不良な疾患であり，それが発症早期に決定づけられることを考えれ

ば，副作用のリスクを管理しながら，早期から確実な臨床効果が期待できる薬剤，あるいは関節破壊進行を抑えることのできる薬剤を用いるという戦略がコンセンサスとなっている．

1) メトトレキサート

DMARDsの中で，アンカードラッグと呼ばれ世界的にもRAの第一選択薬とされるMTXは，他の薬剤が効果不十分の際に用いること，最大投与量が8 mg/週であったが，2011年2月23日から，日本においても第一選択薬として16 mg/週までの最大投与量が承認された．投与前に，B型肝炎ウイルスをはじめとする感染症や間質性肺炎の合併などのチェックを行い，安全性が確認された後に投与を開始する．一般的には，6～8 mg/週から開始するが，年齢，合併症，体重などのリスク評価によって初回投与量を減量する．MTX投与後，来院時に肝障害，血球減少などの有無を評価し，安全性に問題がない上限用量まで漸増する．早期にMTX治療を行うことによって臨床的には約半数に臨床的寛解，60% 強に構造的寛解を導入できるが，寛解に至らなかった

図 2. 生物学的製剤の構造とその標的

症例では関節破壊の進行が認められる。興味深いことに、関節破壊の進行が抑止できた例では血清IL-6 値が有意に低下し、それが関節破壊進行のよいバイオマーカーとなる可能性が示されている⁵⁾。

2) 生物学的製剤

生物学的製剤とは、生物から産生される抗体などのタンパク質を治療薬として用いるもので、標的分子に特異性の高い抗体分子や受容体・免疫グロブリン融合蛋白である(図2)。経口無機化合物が、代謝系の肝臓・腎臓に対して副作用を生じやすいのに対して、生物学的製剤そのものによる臓器障害は少ないとされる。また、標的分子のみの活性を抑えることができることも利点である。バイオテクノロジーの技術を駆使して作り出されるため、バイオ医薬品とも呼ばれている。その標的分子は、炎症性サイトカインのTNF α やIL-6の受容体、そして免疫応答細胞B細胞上のCD20、T細胞活性化調整を目的としたCD80/86である(図3)。一方、動物モデルで有望とされ、米国で市販されたIL-1raは有効性の観

点から十分な評価が得られず、現在に至っている。抗体製剤と受容体関連製剤の2つに大別される。抗体製剤は、標的とする分子をマウスに免疫して作られたモノクローナル抗体をもとに作られてきた。マウス成分を少しでも減らそうと工夫され、抗原結合部位のみを残して他をヒト由来にしたマウス-ヒトの“あいの子(キメラ)”，キメラ型抗体，抗原結合部位の中でも結合に関わる超可変部位のみを残して他をヒト由来にしたヒト化抗体，ファージライブラリ由来あるいはヒト遺伝子導入マウスから取得された完全ヒト抗体がある。さらに最近では、半減期を延ばすためにポリエチレン・グリコール (polyethylene glycol : PEG) を付加し、抗体フラグメントと結合させたPEG化製剤も使用可能となった(図2)。我が国においては7製剤(インフリキシマブ、エタネルセプト、トシリズマブ、アダリムマブ、アバタセプト、ゴリムマブ、セルトリズマブ・ペゴル)が市販されている。

生物学的製剤の有効性は、免疫薬理学的にはトラフ値が最低有効血中濃度を超えることが求

図 3. 生物学的製剤の標的

表. 生物学的製剤の有効性を規定する因子

- 適切な標的分子 (例: $\text{TNF}\alpha$, IL-6R, CD80/86, CD20)
- トラフ値>最低有効血中濃度
- トラフ値を規定する要因
 - ・標的分子量
 - ・投与量と投与間隔
 - ・併用薬: MTX, ステロイド
 - ・Fc受容体親和度
 - ・抗バイオ抗体
- 投与中止に至る副作用 (注射時反応など)
- 製剤の組織移行 (滑膜への移行)

められる(表)。リガンドである標的分子を中和するためである。トラフ値は標的分子量、投与された生物学的製剤の投与量と投与間隔などによって規定される⁶⁾。一方、臨床的には、患者の疾患活動性、投与された生物学的製剤の投与量と投与間隔が有効性と関連する。TNF, IL-6受容体, CD80/86の異なる3標的に対する製剤の有効性は、MTX効果不十分例に対して投与した場合、現在のところ、明らかな差は報告されていない。日本で行われたMTX抵抗性RAの治験や臨床試験の成績では、1年後に臨床的寛解を達成した症例は30~50%、年間関節破壊進行の抑制率は85~100%に上る(図4)²⁾。生物学的製剤

の安全性は、(1) 標的分子の生理学的役割を阻害することに関連するもの、(2) 抗製剤抗体を含めたタンパク質製剤に対する生体反応に関連するもの、(3) 標的を抑えることによって二次的に惹起される事象などに分けて考えることができる。TNFやIL-6などの炎症性サイトカインは本来生体防御に関わる分子であり、それを阻害する生物学的製剤では感染症が問題となる。実際、日本で行われた生物学的製剤の市販後全例臨床調査では、重篤副作用の約半数が感染症であった²⁾。

図 4. 日本における生物学的製剤による臨床的寛解導入率

おわりに～今後の展望～

MTXや生物学的製剤の有効性、安全性を予測する因子、投与中モニタリングのための薬剤レベルなどのバイオマーカーなどを明らかにして、それらの客観的指標を用いて治療薬を最適化する必要がある。同時に、新たな標的分子の探索と有望な薬剤の開発、副作用や薬剤費などの理由で薬剤投与ができない患者に対する治療法の開発などが課題である。

文 献

- 1) 竹内 勤：関節リウマチ：診断と治療法の進歩. 日内会誌 101:2815-2817, 2012.
- 2) 竹内 勤：関節リウマチ. 日内会誌 99:2392-2400, 2010.
- 3) Takeuchi T, Kameda H: The Japanese experience with biologic therapies for rheumatoid arthritis. Nature Rev Rheum 6:644-652, 2010.
- 4) 竹内 勤, 金子祐子：関節リウマチにおける Treat to Target治療戦略. 日内会誌 103:2321-2327, 2014.
- 5) Nishina N, et al: Reduction of plasma IL-6, but not TNF- α by methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: a potential biomarker for radiographic progression. Clin Rheumatol 32:1661-1666, 2013.
- 6) Takeuchi T, et al: Inhibition of plasma IL-6 in addition to maintenance efficacious trough level of infliximab associated with clinical remission in patients with rheumatoid arthritis: analysis of the RISING Study. Ann Rheum Dis 71:1583-1585, 2012.