第46回 内科学の展望

1 2 3 4 5 6

アレルギーと自己免疫での抗サイトカイン療法

3) 膠原病・リウマチ疾患における
抗サイトカイン療法～update～

田中 良哉

Key words 関節リウマチ, 膠原病, 治療, 生物学的製剤, JAK阻害薬

はじめに

1975年にモノクローナル抗体技術を発表したKöhlerとMilsteinは、1984年にはノーベル医学・生理学賞に輝いた。当時からモノクローナル抗体の癌、移植ならびに難病等への治療応用が期待され、欧米では1998年、日本では2003年に関節リウマチの病態形成に重要な役割を担うサイトカインであるTNF (tumor necrosis factor) を標的とした最初のモノクローナル抗体治療が承認された。遺伝子組換え技術を応用した受容体融合蛋白質も同時期に承認され、生物学的製剤による画期的な臨床効果は、関節リウマチの医療そのものにパラダイムシフトをもたらした。また、難治性とされてきた多様な膠原病・リウマチ性疾患にも応用され、各領域で治療のブレイクスルーを引き起こす勢いである。免疫学的ツールを応用した薬剤が、免疫疾患治療に画期的変革をもたらしたことには大きな意義が

ある。さらに、生物学的製剤と同様の高い効果を示す細胞内シグナル伝達に対する阻害薬が開発されてきた。本稿では、膠原病・リウマチ性疾患における抗サイトカイン療法の最新の動向について概説する。

1. 関節リウマチの診断・
治療の基本的考え方

関節リウマチは、関節滑膜炎を病態の主座とする全身性自己免疫疾患（膠原病）である。30～50代の女性に好発し、約70万人の患者数を数える。多関節の疼痛・腫脹やこわばり等の症状は日常生活動作を損なうのみならず、関節破壊は発症早期から進行し、一旦変形すると不可逆的な身体機能障害を引き起こす。また、発熱、倦怠感、乾燥性角結膜炎、唾液腺炎ならびに間質性肺炎等の関節外臓器障害をしばしば伴い、治療の有害事象の管理も含めた全身の内科的な

産業医科大学第1内科学講座

The 46th Scientific Meeting : Perspectives of Internal Medicine ; Updates of immunology and inflammation for general physicians ; 2. Anti-cytokine therapy for allergy and autoimmune diseases ; 3) Recent progress in cytokine-targeting therapies in rheumatic diseases.

Yoshiya Tanaka : The First Department of Internal Medicine, School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Japan.

図1 膠原病・リウマチ疾患の治療の発展がもたらしたもの

適切な治療によって関節リウマチ患者において寛解を目指すことが治療目標となった。早期寛解導入により関節の構造的損傷が抑止され，長期に亘って身体機能障害の進行を制御することも可能となった。

管理が必要である^{1,2)}。

しかし，関節リウマチの治療薬の進歩は，診断・治療指針や治療目標を変えてしまった。2010年，米国リウマチ学会及び欧州リウマチ学会は，関節リウマチとは将来的に遷延化し，破壊性となる関節炎と定義し，そうでない関節炎と分類するために関節リウマチの新分類基準を策定した。多彩な関節疾患を鑑別したうえで，関節炎（小または中・大関節の腫脹），血清学的検査（RF（rheumatoid factor），抗CCP（cyclic citrullinated peptide）抗体），罹病期間（6週以上），急性期反応（赤沈，CRP（C-reactive protein））の4項目に重み付けをして加算され，10点満点の6点以上を関節リウマチと分類する。分類基準をもとに総合的に関節リウマチと診断し，関節破壊が生ずる前に治療加入することが可能となった。

治療目標としては，将来的に関節破壊や機能障害が進行しないような臨床の状態を寛解と定義し，寛解基準が統計的に策定された。疾患活

動性はSDAI（Simplified Disease Activity Index）やCDAI（Clinical Disease Activity Index）等の複合的客観的指標を用いて評価され，寛解基準としては， $SDAI \leq 3.3$ ， $CDAI \leq 2.8$ 等の数値目標が設定された。また，関節リウマチの基本的な治療方針として，診断すれば直ちに治療介入し，関節炎を速やかに沈静化させて寛解に導入すること，すなわち，Treat-to-Targetが提唱され，寛解が全ての患者において到達すべき治療目標となった（図1）。

治療においては，免疫異常を抑制して疾患活動性を制御することを目的とし，抗リウマチ薬を用いる。抗リウマチ薬は，メトトレキサート等の従来型合成抗リウマチ薬，TNF等を標的とした生物学的製剤であるバイオ抗リウマチ薬に分類される。治療方針は，複合的疾患活動性指標，画像による構造的損傷の進行度の判定，合併症や併発疾患，治療薬の禁忌や注意事項，治療コスト等を総合的に評価し，患者に説明して合意のうえで決定するのが原則である。

2. 関節リウマチに対する生物学的製剤を用いた治療

関節リウマチの標準的初期治療は，診断して禁忌がなければ，メトトレキサートを速やかに開始する。6～8 mg/週で開始し，効果が得られるまで16 mg/週を上限として速やかに増量する。本薬剤の使用においては，禁忌の確認や注意事項のスクリーニング，葉酸の併用，投与後のモニタリングが不可欠である。メトトレキサートが世界標準薬として使用されるのは，葉酸による有害事象緩和，重篤な副作用発現時における活性型葉酸による救済等セーフティネットが明確であるためでもある。使用できない際には，サラゾスルファピリジンやレフルノミド等の合成抗リウマチ薬で代用する。しかし，十分量のメトトレキサートでも3カ月以内に改善または6カ月以内に寛解に到達しない際には，

バイオ抗リウマチ薬の併用等を考慮する。

合成抗リウマチ薬でも初期治療目標である寛解に到達しなかった場合、予後不良因子があれば、TNF標的薬、IL (interleukin)-6標的薬ならびにT細胞標的薬のいずれかのバイオ抗リウマチ薬、またはJAK (Janus kinase) 阻害薬の内服を追加する。予後不良因子としては、RFまたは抗CCP抗体陽性、高疾患活動性、関節破壊のいずれかを有すれば該当する。本邦では、インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ、ゴリムマブならびにセルトリズマブ ペゴルの5種類のTNF標的薬、トシリズマブ及びサリルマブの2種類のIL-6標的薬、T細胞選択的共刺激調節薬アバタセプト、複数のTNF標的薬バイオシミラーが保険収載されている(表)。また、バイオ抗リウマチ薬は合成抗リウマチ薬との併用が基本であるが、単剤で使用せざるを得ない際には、トシリズマブやJAK阻害薬等が推奨される。バイオ抗リウマチ薬等の併用でも治療目標に達しない場合には、他のバイオ抗リウマチ薬やJAK阻害薬への変更が推奨される。3~6カ月毎に治療効果を判定し、目標を達成するまで薬剤を切り替え、各症例に最も適した治療法を画策する。なお、消炎鎮痛薬や副腎皮質ステロイド薬は対症的な補助療法であり、疾患活動性が高い症例における一時的な使用が推奨される。

その結果、全ての関節リウマチ患者において寛解を目指すことが治療目標となった。早期寛解導入により、関節の構造的損傷が抑止され、長期に亘って身体機能障害の進行を制御することも可能となった。一方、バイオ抗リウマチ薬やJAK阻害薬の重篤な副作用としては感染症が多く、高齢、呼吸器疾患既往・併発、ステロイド薬使用等の危険因子を有する際には特に留意して全身管理を行う。当科では、バイオ抗リウマチ薬を導入する、あるいは切り替える3,360症例をFIRSTレジストリに登録し、クリニカルパス入院によって禁忌や注意事項を除外し、適応の確認を徹底して管理してきた。

3. 膠原病疾患に対する 生物学的製剤を用いた治療の進歩

前述の新規抗サイトカイン療法は、多様な膠原病・リウマチ性疾患にも適応拡大され、各領域で治療のブレイクスルーを引き起こす勢いである。本邦で最初に関節リウマチに適応を得たTNF標的薬インフリキシマブは、Behçet病、川崎病、乾癬、強直性脊椎炎、Crohn病ならびに潰瘍性大腸炎等の10以上の免疫疾患に適応拡大された。アダリムマブ等のTNF標的薬についても同様の傾向にある。TNF標的薬により、Behçet病ではぶどう膜炎による失明がほとんど消失し、炎症性腸疾患ではCrohn病による瘻孔が激減した。また、IL-6標的薬であるトシリズマブは、若年性特発性関節炎に顕著な効果を示し、高安動脈炎や巨細胞性動脈炎にも適応拡大され、高い治療効果が評価されている。

一方、B細胞の表面抗原CD20に対する抗体リツキシマブは、欧米諸国と異なり、本邦では関節リウマチで承認されていないが、顕微鏡的多発血管炎や多発血管炎性肉芽腫症には承認され、高い治療効果が評価されている。同様にIL-17標的薬であるセクキヌマブ、イクセキズマブならびにプロダルマブ(受容体標的)は、関節リウマチに対する開発は不調であったが、尋常性乾癬、乾癬性関節炎ならびに強直性脊椎炎(セクキヌマブ)等に奏効し、病態の相違が示唆された。抗IL-12/IL-23(p40)抗体ウステクヌマブも同様で、尋常性乾癬、乾癬性関節炎ならびにCrohn病等で承認されている。抗IL-23抗体グセルクマブも尋常性乾癬、乾癬性関節炎ならびに掌蹠膿疱症等に使用され、高い効果を示している。また、抗IL-15抗体メボリズマブは、難治性気管支喘息に続き、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症に適応拡大された。しかし、代表的な膠原病である全身性エリテマトーデスには、抗BAFF(B cell-activating factor belonging to the TNF family)抗体ベリムマブのみが承認され、

表 膠原病・リウマチ性疾患に使用される生物学的製剤

分類	一般名	適応疾患
TNF阻害薬	インフリキシマブ	関節リウマチ
		Behçet病による難治性網膜ぶどう膜炎
		腸管型Behçet病, 神経型Behçet病, 血管型Behçet病
		川崎病の急性期
		尋常性乾癬, 乾癬性関節炎, 膿疱性乾癬, 乾癬性紅皮症
		強直性脊椎炎
		Crohn病の治療及び維持療法, 潰瘍性大腸炎
	エタネルセプト	関節リウマチ
		多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎
	アダリムマブ	関節リウマチ
		尋常性乾癬及び乾癬性関節炎
		強直性脊椎炎
		多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎
		腸管型Behçet病
		Crohn病, 潰瘍性大腸炎
	ゴリムマブ	関節リウマチ
	セルトリズマブペゴル	関節リウマチ
IL-6受容体抗体	トシリズマブ	関節リウマチ
		多関節に活動性若年性特発性関節炎
		全身型若年性特発性関節炎
		Castleman病
	サリルマブ	高安動脈炎, 巨細胞性動脈炎
		関節リウマチ
T細胞選択的共刺激調節剤	アバタセプト	関節リウマチ
BAFF抗体	ベリムマブ	全身性エリテマトーデス
IL-15抗体	メポリズマブ	気管支喘息（難治性）
RANKL抗体	デノスマブ	骨粗鬆症
		関節リウマチに伴う骨びらの進行抑制
CD20抗体	リツキシマブ	CD20陽性のB細胞性非Hodgkinリンパ腫
		肉芽腫性多発血管炎
		顕微鏡的多発血管炎
		慢性特発性血小板減少性紫斑病
		難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性） 免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患
IL-12/IL-23（p40）抗体	ウステキヌマブ	尋常性乾癬, 乾癬性関節炎
		Crohn病（重症, 難治性）
IL-23抗体	グセルクマブ	尋常性乾癬, 乾癬性関節炎, 膿疱性乾癬
		乾癬性紅皮症, 掌跖膿疱症
IL-17抗体	セクヌマブ	尋常性乾癬, 乾癬性関節炎, 膿疱性乾癬, 強直性脊椎炎
	イキセキズマブ	尋常性乾癬, 乾癬性関節炎, 膿疱性乾癬, 乾癬性紅皮症
	プロダルマブ (IL-17受容体)	尋常性乾癬, 乾癬性関節炎, 膿疱性乾癬, 乾癬性紅皮症

他の生物学的製剤は開発段階で中断となった。現在、抗サイトカイン療法は、多様な膠原病・リウマチ性疾患に適応拡大されると共に、多くの新規薬剤の開発も進行中である。

4. 膠原病・リウマチ性疾患における抗サイトカイン療法の新展開

1) バイオホリデー、薬剤フリー寛解は可能か？

関節リウマチの治療は、生物学的製剤等の普及により飛躍的に進歩したが、薬剤の長期連用による安全性、医療費負担ならびに医療経済の問題は未解決であり、国内外で喫緊の課題となっている。治療の基本は継続であり、治療薬の減量や中止に関するガイドラインは国内外共に存在しない。RRR (Remission Induction by Remicade in RA) 研究やHONOR (HUMIRA discontinuation withOut functional and radiographic damage progression following sustained Remission in rheumatoid arthritis) 研究では、バイオ抗リウマチ薬により寛解導入後に治療薬を休薬できる可能性を世界に先駆けて提唱してきた。同時に、発症早期、生物学的製剤により深い寛解を一定期間維持、ステロイド薬を使用していないこと等がバイオホリデーの条件であることもわかってきた^{3~6)}。

関節リウマチにおけるドラッグホリデーの可能性については、グローバルでも真剣に議論されるに至り、ガイドラインや治療アルゴリズムにも、患者と医師の協働的意思決定のもと、バイオ抗リウマチ薬の減量・中止が可能であるとされている。寛解後の休薬の順番は、副腎皮質ステロイド薬、抗炎症薬、バイオ抗リウマチ薬ならびに合成抗リウマチ薬となる。バイオ抗リウマチ薬休薬による寛解維持は、その先の薬剤フリー寛解の可能性を示唆するもので、病態の形成過程を制御すれば、免疫異常をリセットして原因は残ったままで治癒できる可能性を示唆

する (図2)。

2) 低分子量標的薬で制御できるか？

関節リウマチ患者では、全ての患者で寛解を目指すことが治療目標となった。しかし、バイオ抗リウマチ薬でも寛解導入率は3~5割であり、より高い寛解率を目指す必要がある。また、バイオ抗リウマチ薬は分子量が巨大であるため、点滴か注射での使用に限られる。そこで、バイオ抗リウマチ薬と同等の有効性を有する内服可能な低分子量化合物の開発が期待された。低分子化合物であれば、細胞膜を通過して細胞内に取り込まれ、細胞内シグナル伝達分子に、鍵と鍵穴の関係のようにピタッとハマって阻害することも可能となる。

関節リウマチの病態形成に関与する多彩なサイトカインは、受容体に結合すると、細胞内分子のリン酸化を介してシグナルを伝達し、新たなサイトカイン産生を誘導する。シグナル伝達分子をリン酸化する酵素をキナーゼと呼ぶ。518のキナーゼのなかで、サイトカインのシグナル伝達に重要な機能を発揮するのがヤヌスキナーゼ (JAK) である。4種類のJAKの組合せで、多彩なサイトカインのシグナルを伝達する (図3)。JAKを標的とした内服可能な分子標的合成抗リウマチ薬をJAK阻害薬と呼ぶ。JAK3のATP結合部位に競合的に結合し、IL-2, 4, 7, 9, 15ならびに21等の細胞内シグナル伝達を標的とするトファシチニブ及びJAK1/2に結合してIL-6やIFN (interferon) 等が誘導するシグナルを標的とするバリシチニブが関節リウマチ治療に使用されている。これらは、国際治験において、プラセボのみならず、バイオ抗リウマチ薬と同等あるいは同等以上の高い臨床効果を示し、関節破壊を抑制した。現在、複数のJAK阻害薬や他のキナーゼ標的薬についても治験が進行しており、新たな治療変革が予想される^{7~9)}。

一方、JAK阻害薬は、細胞内のシグナル伝達を阻害するためにマルチターゲット効果を有す

図2 関節リウマチの治療戦略

抗リウマチ薬の適切な使用により、全ての患者に目標である寛解を目指すことができる。また、寛解導入後はその維持が重要で、安全且つ良好なアドヒランスが求められる。さらに、寛解維持後にバイオ抗リウマチ薬の減量や休薬の可能性やタイミングをはかる。

図3 JAK阻害薬の多様性

4種類のJAKの組み合わせで、多彩なサイトカインのシグナルを伝達する。

るが、重篤な感染症等の長期安全性に関する懸念は生物学的製剤よりも少ないとは言えない。経口薬であるが故の安易な使用は避け、使用前のスクリーニング及び治療中のモニタリングを徹底すべきであり、全身管理を行える内科医が使用すべきである。

3) 薬剤の使い分けは可能か？

関節リウマチに対しても、8種類のバイオ抗リウマチ薬、複数のバイオシミラー、2つのJAK阻害薬が承認され、使い分けに関する議論が始まっている。国際臨床試験では、最頻用のアダリムマブを対象に比較試験がなされてきたが、承認された薬剤間では臨床効果には大差がなかった。当科でもFIRSTレジストリに登録した実臨床の関節リウマチ患者をプロペンシティスコア・マッチングによって背景を揃えて比較したが、バイオ抗リウマチ薬間では、継続率や臨床効果には有意差は得られなかった。

一方、前述のように、乾癬性関節炎に対してはTNF標的薬、IL-17標的薬、IL-12/IL-23 (p40) 標的薬が承認されているが、使い分けについては全く不詳である。乾癬は、特徴的な銀白色の鱗屑を伴う隆起性紅斑で、約半数に破壊性の多発性脊椎関節炎を伴う。当科のFIRSTレジストリに登録された治療抵抗性の乾癬性関節炎患者の末梢血リンパ球フェノタイプをフローサイトメトリー解析したところ、CXCR3やCCR6等のケモカイン受容体の発現により、Th1優位型、Th17優位型、両者亢進型ならびに正常型の4群に分類された。Th17優位型には抗IL-17抗体、Th1優位型には抗p40抗体、正常型や両者亢進型にはTNF標的薬を使い分けた結果、リンパ球解析をせずに通常の生物学的製剤で治療した場合に比較し、非改善例が1割未満に抑制され、有意に高い治療反応性が示された。このように、特徴的なサイトカインが病態に関与する疾患では、末梢血のリンパ球解析により、病態に合わせた生治療薬の最適化、すなわち、プレシ

ジョン・メディシンの可能性が示唆された。これらの成果は新しい治療体系や戦略の構築に資するものと期待される¹⁰⁾。

おわりに

膠原病・リウマチ性疾患では、基礎免疫学研究が急速に進歩し、病態形成に中心的に関与するサイトカイン等に対する分子標的治療が続々と開発され、多様な疾患への治療応用が期待される。生物学的製剤という視点から、ベンチとベッドサイドの距離が短縮されつつあることを実感でき、臨床医や研究者にさらなるモチベーションを提供するはずである。しかし、生物学的製剤でTNFを「ノックアウト」することにより、関節リウマチに革命的な治療効果をもたらしたが、期待されたIL-1標的治療では芳しい結果が得られず、ベッドサイドからベンチへの逆方向のトランスレーションを再考する契機にもなった。また、薬剤によっては、時に重篤な副作用を生じ、日和見感染症やウイルス再活性化等の課題も提起し、内科医の力量が問われている。日本にサイトカイン標的薬が導入されて15年を迎えた現在、安全性と有効性のより高い治療、10年先の進歩を見据え、治癒を目指した治療開発を実践する必要がある。また、分子標的治療を用いたプレジョン・メディシンの導入により、多様性の高い免疫疾患に対してより効率的な治療を行えるはずであり、新たな潮流を実感しながら新展開につなげたい。

謝辞 本研究は当講座の諸氏のご協力によるものであり、深く謝意を表する。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：田中良哉；講演料（旭化成ファーマ、アステラス製薬、アッヴィ、エーザイ、グラクソ・スミスクライン、サノフィ、第一三共、武田薬品工業、田辺三菱製薬、中外製薬、日本イーライリリー、ノバルティス ファーマ、ファイザー、 Bristol・マイヤーズ スクイブ、ヤンセンファーマ、ユーシービージャパン、YLバイオロジクス）、研究費・助成金（アステラス製薬、アッヴィ、クオールRD、興和、武田薬品工業、中外製薬、日本イーライリリー、ベルメディカルケア）、寄附金（アステラス製薬、アッヴィ、エーザイ、MSD、小野薬品工業、第一三共、大正富山医薬品、武田薬品工業、田辺三菱製薬、中外製薬、Bristol・マイヤーズ スクイブ）

文献

- 1) Tanaka Y : Next stage of RA treatment : is TNF inhibitor-free remission a possible treatment goal? Ann Rheum Dis 72 : ii124-127, 2013.
- 2) Tanaka Y : Intensive treatment and treatment holiday of TNF-inhibitors in rheumatoid arthritis. Curr Opin Rheumatol 24 : 319-326, 2012.
- 3) Tanaka Y : Rheumatoid arthritis : DMARD de-escalation - let the patient guide you. Nat Rev Rheumatol 13 : 637-638, 2017.
- 4) Tanaka Y, et al : Discontinuation of adalimumab after achieving remission in patients with established rheumatoid arthritis : 1-year outcome of the HONOR study. Ann Rheum Dis 74 : 389-395, 2015.
- 5) Tanaka Y, et al : Discontinuation of infliximab after attaining low disease activity in patients with rheumatoid arthritis : RRR (remission induction by remicade in RA) study. Ann Rheum Dis 69 : 1286-1291, 2010.
- 6) Aletaha D, et al : Efficacy and safety of sirukumab in patients with active rheumatoid arthritis refractory to anti-TNF therapy (SIRROUND-T) : a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multinational, phase 3 study. Lancet 389 : 1206-1217, 2017.
- 7) Tanaka Y, et al : In vitro and in vivo analysis of a Jak inhibitor in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 71 : i70-74, 2012.
- 8) Taylor PC, et al : Baricitinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis. New Engl J Med 376 : 652-662, 2017.
- 9) Wallace DJ, et al : Baricitinib for systemic lupus erythematosus : a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet 392 : 222-231, 2018.
- 10) Miyagawa I, et al : Precision medicine using different biological DMARDs based on characteristic phenotypes of peripheral T helper cells in psoriatic arthritis. Rheumatology (Oxford) 58 : 336-344, 2019.