シンポジウム

3. 抗体療法の進歩と問題点 4) 関節リウマチに対する抗体療法

西本 憲弘

Key words : 関節リウマチ, 生物学的製剤, 抗体医薬, 炎症性サイトカイン

はじめに

関節リウマチ(rheumatoid arthritis : RA)は、多発性関節炎を主徴とする原因不明の全身性炎症性疾患である。罹患関節の疼痛や腫脹に加えて、関節内では、血管新生を伴う関節滑膜の増殖によりパンヌスと呼ばれる組織が形成され、軟骨・骨を破壊する。その結果として関節機能が障害され、quality of life (QOL)の低下が生じるとともに、様々な合併症により生命予後が不良となる。したがって、RAに対する薬物療法の目的は、関節の疼痛や腫脹などの症状を緩和するとともに関節破壊の進行を阻止し、身体機能を維持・改善することである。そしてQOLの向上を目指し、ひいては生命予後を改善させることにある。

従来用いられてきた疾患修飾性抗リウマチ薬(disease modifying anti-rheumatic drugs : DMARDs, 抗リウマチ薬)を駆使しても十分な治療効果が得られず、関節破壊にいたる症例が少なくなかったが、抗体医薬を中心とする生物学的製剤の登場により、RAの治療戦略は大きな

変貌をとげた。抗体医薬は、従来の抗リウマチ薬と比べて強力な抗炎症効果と関節破壊の抑制効果を併せ持つことから、抗リウマチ薬では効果不十分な症例に対しても効果が期待できる。抗体医薬の導入により臨床的寛解にいたる患者の割合は明らかに増加し、多くの症例で関節破壊の進行を阻止すること(構造的寛解)が可能となった。そして、関節破壊が不可逆的な状態になる前に治療を開始することにより、機能的寛解も決して夢ではなくなった¹⁾。

本稿では、RAに対する抗体医薬を用いた治療法、いわゆる抗体療法の進歩と問題点について、本邦で開発されたトシリズマブを例に解説したい。

1. RAにおける炎症性サイトカインの役割

RAの根本的な原因は未だ明らかではないが、自己免疫反応に基づく慢性関節炎により血管新生と関節滑膜細胞の増殖が生じ、パンヌスと呼ばれる組織が形成される。増殖した滑膜細胞からはコラーゲンやプロテオグリカンを分解するマトリックス分解酵素が大量に産生され、パンヌス組織はあたかも軟骨・骨を侵食するように関節を破壊する。このようなRAの病態形成には、さまざまな免疫担当細胞と腫瘍壊死因子(tumor necrosis factor : TNF)やインターロイキン(in-

にしもと のりひろ：和歌山県立医科大学免疫制御学講座

本講演は、平成22年4月11日(日)東京都・東京国際フォーラムにて行われた。

図．関節リウマチ（RA）の病態におけるサイトカインの役割

TNF や IL-1, IL-6 の過剰産生は RA の病態形成において中心的な役割を果たしている。TNF と IL-1 は IL-6 と相乗的に血管内皮増殖因子（vascular endothelial growth factor : VEGF）の産生を誘導し、滑膜細胞の増殖に不可欠な血管新生に関わる³⁾。また、TNF は滑膜細胞の強力な増殖因子である。さらに TNF, IL-1, IL-6 はいずれも破骨細胞の活性化と細胞外マトリックス分解酵素の産生を促し、RA 患者の骨・軟骨破壊に関わっている。IL-17, IL-6, TNF を産生するが、IL-4 やインターフェロン γ (IFN γ) を産生しないヘルパー T 細胞 (T_H) は T_H17 細胞と呼ばれ、T_H1 や T_H2 細胞とは区別されるとともに自己免疫疾患の病態に関与することが近年提唱されているが、IL-6 と transforming growth factor- β (TGF β) は T_H17 細胞分化を促す一方で、TGF β 単独では CD4+CD25+Forkhead box P3(FOXP3)+ の制御性 T (T_{Reg}) 細胞に分化し、自己免疫反応や炎症反応を抑制する^{4,5)}。すなわち IL-6 は T_H17 と T_{Reg} 細胞への分化を決定する鍵である。但し、ヒトでの T_H17 細胞の役割は未だ不明な点が多く残されている。

terleukin : IL)-1, IL-6 をはじめとするサイトカインによる過剰な免疫応答や炎症反応が関わっている²⁾。

図に示すように、免疫担当細胞の機能は、細胞間の直接作用やサイトカインの産生を介して調節されているが、TNF や IL-1, IL-6 の持続的な過剰産生は自己免疫反応を増強するとともに、炎症病態を作り出す。これらの炎症性サイトカインは破骨細胞の活性化を促し、RA 患者における骨吸収に関わる。また、滑膜細胞の増殖に不可欠な血管新生を促す血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor : VEGF) の産生は、TNF と IL-6 あるいは IL-1 と IL-6 の相乗作用より

増強する³⁾。

したがって、これらの免疫細胞や炎症性サイトカインの働きをモノクローナル抗体や可溶性受容体などを用いてピンポイントで阻害する分子標的治療薬が考案された。本邦では、TNF を標的とする薬剤 3 剤（インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ）に加えて、IL-6 を標的とする薬剤（トシリズマブ）がすでに承認されており、また、本年 7 月には T 細胞の活性化に必要な抗原提示細胞と T 細胞の共刺激シグナルを阻害する CTLA4 と免疫グロブリンの結合タンパクであるアバタセプトが承認された。今後さらに、ポリエチレングリコール化抗 TNF 抗体

表 1. RA に対する生物学的製剤（開発中のものも含む）

一般名（治験薬コード）	開発会社	標的分子	状況（日本）	状況（欧米）
infliximab	Schering-Plough	TNF	承認済	承認済
etanercept	Wyeth	TNF	承認済	承認済
adalimumab	Abbott	TNF	承認済	承認済
golimumab	Schering-Plough	TNF	治験中	承認済
certolizumab	UCB/Otsuka	TNF	治験中	承認済
tocilizumab	Chugai/Roche	IL-6	承認済	承認済
anakinra	Amgen/Biovitrum	IL-1		承認済
denosumab (AMG 162)	Amgen	RANKL		承認済
Abatacept	Bristol-Myers Squibb	T 細胞	承認済	承認済
Rituximab	Roche	B 細胞		承認済
AMG 108	Amgen	IL-1		治験中
canakinumab (ACZ885)	Novartis	IL-1		治験中
baminercept (BG9924)	Biogen Idec's	LTβ		治験中
Siltuximab (CNTO-328)	Centocor	IL-6		治験中
CNTO-136	Centocor	IL-6		治験中
ALD518	BMS	IL-6		治験中
REGN-88	Regeneron Pharm/ Sanofi-Aventis	IL-6		治験中
CDP-6038	UCB	IL-6		治験中
HuMaxIL-15 (AMG 714)	Amgen	IL-15		治験中
AIN457	NIAID	IL-17		治験中
STA-5326	SyntaPharama	IL-12/IL-23		治験中
fezakinumab	Wyeth	IL-22		治験中
Briobacept	Genentech	B 細胞		治験中
Ofatumumab	Genmab	B 細胞		治験中

や抗IL-17 抗体, 新たな抗IL-6 中和抗体の開発も進んでいる（表 1）。

2. 抗体療法の特徴

治療用モノクローナル抗体を中心とする生物学的製剤は、従来の抗リウマチ薬に比べて格段に優れた抗炎症効果と関節破壊の抑制効果をあわせ持つ。したがって、従来の抗リウマチ薬で効果不十分な患者には、早期に強力な生物学的製剤を積極的に用いることにより①臨床的寛解、②構造的寛解、③機能的寛解を目指した治療が可能になった。

モノクローナル抗体は 1970 年代半ばに Kohler と Milstein により世界ではじめての作成方法が確立された。そして 1980 年代後半から 90 年代にかけて、分子生物学的技術の応用によりマウス

由来の抗体をヒト化する技術が開発された。現在開発されている抗体医薬は殆どが、定常領域をヒト免疫グロブリンに置き換えたキメラ化抗体、抗原認識に最も重要な相補性決定領域の遺伝子のみをヒト免疫グロブリンに移入して作成したヒト化抗体、あるいは完全ヒト型抗体のいずれかであり、これらの技術によりヒト体内での抗原性が減り、反復して用いても抗体に対する中和抗体の出現は少なく、アレルギーも生じにくくなった。

ここでは本邦で開発されたトシリズマブを例に、その特徴を紹介する。トシリズマブは IL-6 受容体を標的分子とするモノクローナル抗体であり、IL-6 と IL-6 受容体との結合を阻害することで効果を発揮する⁶⁾。IL-6 は多彩な生理作用を有するサイトカインであり、前述のごとく RA の病態形成に深く関わる²⁾。また、IL-6 は関節局

所の炎症のみならず、微熱や倦怠感の持続、慢性炎症にともなう貧血、間質性肺炎や糸球体腎炎などの関節外病変にも関与することからRA治療における標的となった。

トシリズマブの有効性と安全性は、本邦における一連の臨床試験の中で証明された⁷⁾。1997年に健常人を対象とした第I相試験がスタートし、1999年にはRA患者を対象とした第I/II相試験が行われ、トシリズマブをモノテラピーとして使用した際の薬物動態と安全性が検討された。第II相試験では8 mg/kgを4週毎に点滴静注で使用するのが至適用法用量であることが示されるとともに、5年以上にわたる長期の安全性と有効性が検討された⁸⁾。有害事象のほとんどは、中等度以下であり高い忍容性が確認され、それは5年間で66%という治療継続率の高さに反映されている。

第III相試験としてはStudy of Active controlled TOcilizumab monotherapy for Rheumatoid arthritis patients with an Inadequate response to methotrexate (SATORI)⁹⁾とStudy of Active controlled Monotherapy Used for Rheumatoid Arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI)¹⁰⁾の2つを中心に行われた。これらの2つの第III相試験における24週時点でのACR70(米国リウマチ学会による治療効果の基準で症状や検査値が少なくとも70%以上改善する)を達成した症例は約30%であり、欧州リウマチ学会の寛解基準を満たした症例も40%と極めて高かった。これらの頻度は長期使用によりさらに増加した。関節破壊に対する抑制効果はSAMURAI試験で検討された。トシリズマブ群では、既存の抗リウマチ薬治療群に比べて、X線上での関節破壊の進行が有意に抑制されており、1年間にわたって全く進行が見られない構造的寛解を達成した患者の割合も、抗リウマチ薬群の39%に対し、トシリズマブ群では56%と有意に増加した($P<0.01$)¹⁰⁾。また、modified health assessment questionnaire (MHAQ)による機能評価におい

ても有意な改善が見られ、MHAQが0.5未満という機能的寛解基準を満たした患者は75%に達した。しかし、罹病期間の短い(平均2.2年)SAMURAI試験に比べ、罹病期間の長いSATORI(平均8.5年)では機能的寛解率が低いことから、機能的寛解を達成するには、関節破壊が進む前の早期に治療を導入することが重要である。

このような優れた治療効果は決してトシリズマブに限らず、他の抗体医薬においても認められており、抗体療法は、RAの治療戦略におけるパラダイムシフトをもたらした。

3. 抗体療法の問題点

抗体療法は優れた効果を有する一方で、解決すべき問題点も多く残されている。①関節破壊が進む前に使う必要があり早期診断が不可欠である、②1剤がすべての症例に効くわけではない、③効果を事前に予測できない、④日和見感染のリスクが上がる、⑤長期使用に伴う悪性腫瘍の発症リスクが不明である、⑥薬剤費が高い、等の問題が残されている。

2008年の米国リウマチ学会では、①罹病期間と②疾患活動性ならびに③予後不良因子の3つの要素による生物学的製剤の使用が推奨されている。すなわち罹病期間6カ月以上では、RA治療のアンカードラッグであるメトトレキサートが無効で高疾患活動性の症例、中等度の疾患活動性でも予後不良因子(身体機能の制限、血管炎やシェーグレン症候群、肺疾患など関節外症状の合併、リウマトイド因子陽性、抗CCP抗体陽性、X線上で骨びらん)の存在、中等度の疾患活動性を有する複数の抗リウマチ薬抵抗症例、に対して生物学的製剤が推奨される。また、罹病期間が6カ月未満でも高疾患活動性の続く患者や、予後不良因子があり、費用や保険の制約がない患者には生物学的製剤が推奨されている(表2)¹¹⁾。

しかし、治療のタイミングを失わないために

表 2. ACR2008 Recommendations
生物学的製剤適応候補例

罹病期間 6 ヶ月未満
・高活動性 (DAS28 > 5.1) が 3 ヶ月以上続く例
・3 ヶ月未満でも高活動性, 予後不良因子*があり, 費用や保険の制約がない
罹病期間 6 ヶ月以上
・MTX 無効の高活動性例
・MTX 無効で予後不良因子 (+) の中等度例 (中等度: $3.2 < \text{DAS28} \leq 5.1$)
・MTX 併用療法や DMARD 順次投与でコントロールできない中等度例
*予後不良因子: 身体機能の制限, 関節外疾患 (ex. 血管炎, シェーグレン症候群, RA 肺疾患), リウマトイド因子 (+), 抗 CCP 抗体 (+), X 線学的な骨びらん 生物学的製剤は基本的には抗リウマチ薬無効例に使用する. MTX: メトトレキサート

(文献 11 より)

表 3. 2009ACR/EULAR 診断 (分類) 基準

有症関節数		
中, 大関節 1 カ所	0	
中, 大関節 2 ~ 10 カ所	1	
小関節 1 ~ 3 カ所	2	
中, 大関節 4 ~ 10 カ所	3	
少なくとも 1 つの小関節を含む 11 カ所以上	5	
血清反応 (自己抗体)		6 点以上で RA と診断
リウマトイド因子 (RF), 抗 CCP 抗体が陰性	0	↓ RA の早期診断を 可能にする
RF または抗 CCP 抗体が低値陽性 (3 倍まで)	2	
RF または抗 CCP 抗体が高値陽性 (3 倍をこえる)	3	
罹病期間 (滑膜炎の持続)		
6 週未満	0	
6 週以上	1	
炎症反応 (急性期反応物質)		
CRP, ESR が正常	0	
CRP または ESR が高値	1	

は, さらなる早期診断が不可欠である. Tamai らは, 抗CCP抗体, リウマトイド因子とMRI所見との組み合わせによる早期診断予測基準, 早期関節破壊進行予測基準を報告した^{12, 13)}. すなわち, 抗CCP抗体あるいはリウマトイド因子陽性でかつMRIで骨髄浮腫あるいは骨びらんを有する症例は, 1 年後に関節破壊を伴うRAになる. また, 2009 年には, 米国リウマチ学会と欧州リ

ウマチ学会の協力によりこれまでのRA診断基準が見直され, 有症関節数, 血清反応 (自己抗体), 滑膜炎持続期間, 炎症マーカー 4 群 12 項目についてスコア化し, 6 点以上でRAと診断するという早期診断 (分類) 基準が提唱された (表 3). これらを用いることにより, RAに対する早期治療介入が可能になる. また, DNAマイクロアレイにより, RA患者に対する生物学的製剤の有効

性を事前に予測する研究も進んでいる。

一方、安全性に関しては、すべての生物学的製剤において、治療を受けた患者が市販後全例調査に登録され、感染症の発現状況をはじめとする安全性の評価を受けている。例えば、トシリズマブを例にとると、この市販後調査の解析により重症感染症のリスク因子として、①呼吸器系疾患の既往・合併、②5 mg/日を超えるステロイドの使用、③65歳以上の高齢者、④罹病期間10年以上、⑤Steinbrockerクラス分類の3または4、が見出された¹⁴⁾。これらのリスクは殆どの生物学的製剤に共通であり、リスク因子を有する患者には慎重なモニタリングが必要である。また、悪性腫瘍の発症頻度についても学会主導の患者登録システムによる多施設共同研究SECUREが進行中である。

最後に薬価の問題がある。生物学的製剤はいずれの薬剤も既存の抗リウマチ薬に比べて非常に高価である。したがって、高額な医療費は患者個人の負担のみならず、医療経済学的にも解決すべき問題であり、長期の費用対効果を検討する必要がある。遺伝子情報を用いた効果予測技術や寛解導入後の休薬方法を確立することでも医療費の軽減につながる可能性がある。これらの問題を解決できれば、RAに対する抗体療法はさらなる発展が期待される。

おわりに

RAの治療戦略は、この10年間で大きな変貌をとげた。生物学的製剤の登場により、治療のゴールは、単に痛みや腫れなどの炎症症状の軽減にとどまらず、臨床的寛解、構造的寛解が現実のものとなった。そして、機能的寛解も稀ではなくなった。そして、その先にはドラッグフリー寛解も見えてきた。さらなる発展に大きな期待が寄せられる。

文 献

- 1) Smolen JS, et al: New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet* 370: 1861–1874, 2007.
- 2) Nishimoto N: Interleukin-6 in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 18: 277–281, 2006.
- 3) Nakahara H, et al: Anti-interleukin-6 receptor antibody therapy reduces vascular endothelial growth factor (VEGF) production in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 48: 1521–1529, 2003.
- 4) Mangan PR, et al: Transforming growth factor- β induces development of the Th17 lineage. *Nature* 441: 231–234, 2006.
- 5) Bettelli E, et al: Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature* 441: 235–238, 2006.
- 6) Sato K, et al: Reshaping a human antibody to inhibit the interleukin 6-dependent tumor cell growth. *Cancer Res* 53: 851–856, 1993.
- 7) Mima T, et al: Clinical value of blocking IL-6 receptor. *Curr Opin Rheumatol* 21: 224–230, 2009.
- 8) Nishimoto N, et al: Long-term safety and efficacy of tocilizumab, an anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody, in monotherapy, in patients with rheumatoid arthritis (the STREAM study): evidence of safety and efficacy in a 5-year extension study. *Ann Rheum Dis* 68: 1580–1584, 2009.
- 9) Nishimoto N, et al: Study of Active controlled Tocilizumab monotherapy for Rheumatoid Arthritis Patients with an Inadequate Response to Methotrexate (SATORI): significantly reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy. *Mod Rheumatol* 19: 12–19, 2009.
- 10) Nishimoto N, et al: Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): Evidence of clinical and radiographic benefit from an X-Ray reader-blinded randomized controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis* 66: 1162–1167, 2007.
- 11) Saag KG, et al: American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 59: 762–784, 2008.
- 12) Tamai M, et al: Early prediction of rheumatoid arthritis by serological variables and magnetic resonance imaging of the wrists and finger joints: results from prospective clinical examination. *Ann Rheum Dis* 65: 134–135, 2006.
- 13) Tamai M, et al: A prediction rule for disease outcome in patients with undifferentiated arthritis using magnetic resonance imaging of the wrists and finger joints and serologic autoantibodies. *Arthritis Rheum* 61: 772–778, 2009.
- 14) アクテムラ安全性情報前例調査の中間報告 Vol.2. 中外製薬株式会社, 2010.