

# RA に対する抗サイトカイン療法

(大塚 毅)

炎症性サイトカインが種々の炎症細胞の浸潤・活性化をもたらし、破壊的関節炎を慢性化させていると考えられる。

RA滑膜組織に検出されるサイトカインを表1に示す。→

RAの免疫異常の発端をT細胞に求める考え方は根強いが、破壊的な関節炎を引き起こす細胞としてはマクロファージ・線維芽細胞・血管内皮細胞・好中球などが関与している。これらの細胞から炎症性サイトカインは産生され、滑膜増殖から関節破壊に至るプロセスを直接・間接的に促進する。

表 1 RA 滑膜組織におけるサイトカイン発現

炎症性サイトカイン
IL-1 $\alpha$ & $\beta$ , IL-6, IL-12, IL-15, TNF $\alpha$ , IFN- $\alpha$ , LIF, GM-CSF, M-CSF (IL-2, IFN- $\gamma$ は微量)
抗炎症性サイトカイン
IL-10, IL-13, TGF- $\beta$
ケモカイン
IL-8, Gro $\alpha$ , MIP- $\alpha$ & $\beta$ , MCP-1, ENA-78, RANTES
その他
BDGF, FGF, PDGF

これらの炎症性サイトカインを抑制する方法には図1に示すような方法が考えられる。

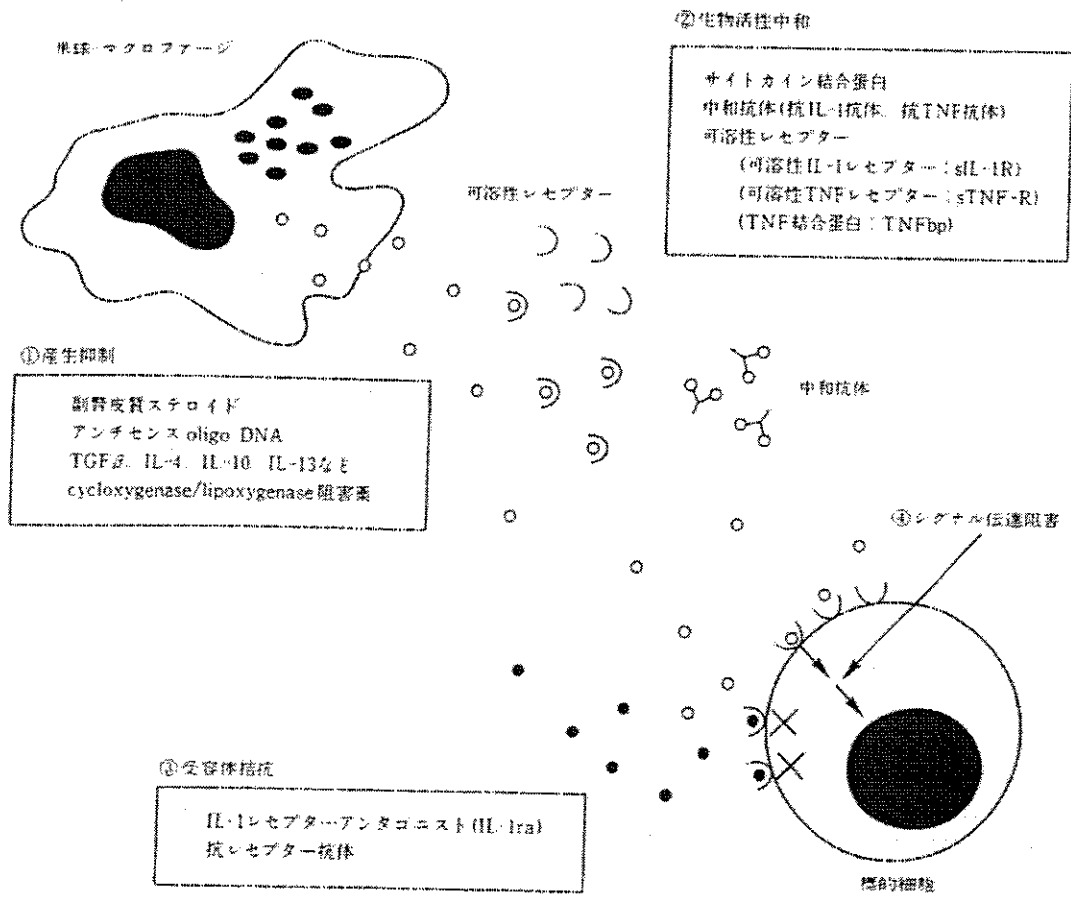


図1 抗サイトカイン療法

炎症性サイトカインの中で TNF- $\alpha$ ・IL-1・IL-6が特に重要であると考えられ、関節炎モデル動物実験での有効性評価ののちに臨床治験が進んでいる。TNF- $\alpha$ は早くから有効性が確認されており、治験が進んでいる。(図2)

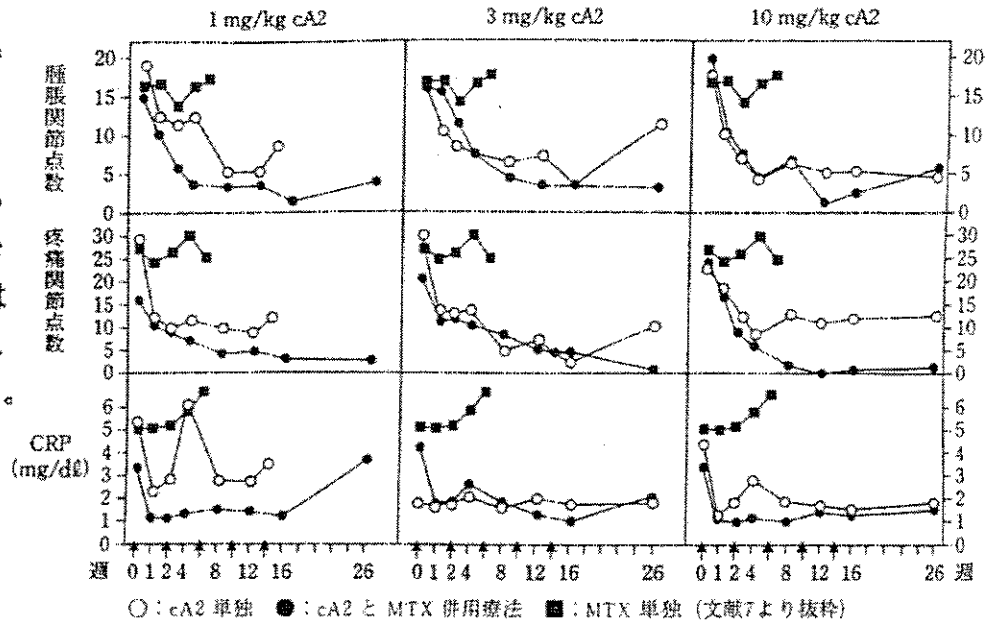


図2 抗TNF $\alpha$ 抗体(cA2)と少量メトトレキサート(MTX)の併用療法の効果

抗IL-6: 大阪大学の岸本忠三教授のグループで開発が進み、抗TNF- $\alpha$ と同等の有効性?  
 抗IL-1: IL-1Ra (レセプターアンタゴニスト) は生体内に生理的に存在する。  
 大量投与が必要であり、抗TNF- $\alpha$ や抗IL-6にくらべると有効性が劣る模様。  
 抗炎症性サイトカイン (IL-10/IL-4など) : 動物実験では有効だが、実用性↓

クローン病治療法の開発はRAと並行して進められることが多いが、抗TNF- $\alpha$ モノクローナル抗体はクローン病に対しても有効性が示されている。(図3)

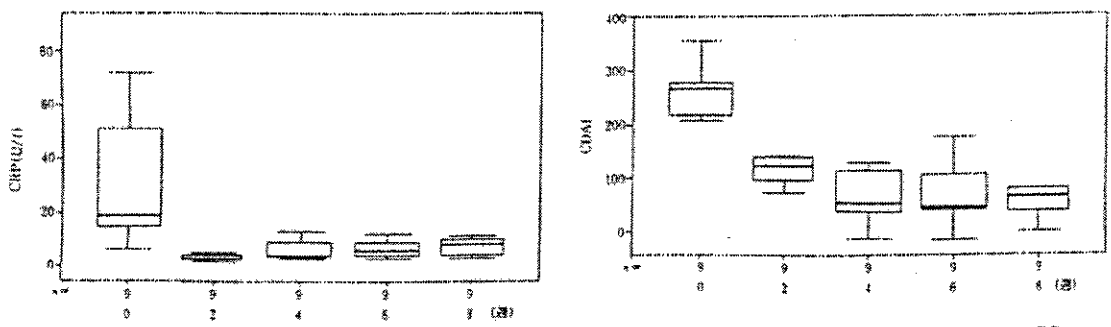


図3 治療抵抗性のクローン病患者に抗TNF $\alpha$ モノクローナル抗体(cA2)を経静脈的に投与し、患者のCDAl (Crohn's disease activity index) CRPを経時的に測定した。CDAl、CRPともに有意な改善を認められた。

参考文献

1. Elliott MJ et al. Randomized double Blind comparison of a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor  $\alpha$  (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis. Lancet 344, 1105-10, 1994.
2. Weinblatt ME et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. New Engl J Med 340(4), 1999.
3. Campion GV et al. IL-1Ra arthritis study group. Dose-range and dose-frequency study of recombinant human interleukin-1 receptor antagonist in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 39(7), 1092-1101, 1996.
4. Matsunno H et al. Treatment of rheumatoid synovitis with anti-reshaping human interleukin-6 receptor monoclonal antibody. Arthritis Rheum 41(11), 2014-2021, 1998.
5. 大塚毅 慢性関節リウマチに対する抗サイトカイン療法 臨床と研究 76(9)1748-1752, 1999.