

## 生物学的製剤 6 剤の実際の寛解中止率と骨軟骨破壊抑制効果

相生会 杉岡記念病院 長嶺隆二  
2013 年 第 14 回博多リウマチセミナー

2013 年 1 月現在、RA に対して生物学的製剤は 6 剤が使用可能である。それぞれの薬剤の臨床成績や関節破壊抑制効果は報告されているものの、これらの 6 剤を比較した報告はない。今回、関節破壊の機序をまとめた上で、これら 6 剤の比較を行った。

### RA における関節破壊の機序

RA では、滑膜などでの何らかの免疫異常により、T 細胞などの白血球が活性化・増殖する。白血球から放出される過剰のサイトカインによって関節の疼痛・腫脹が起こり、関節破壊へとつながっていく。表 1 に示すごとく、各段階へ対応する薬剤が存在するが、現段階においてはメソトレキサート(MTX)と生物学的製剤の併用が関節破壊抑制の主役である。

表 1 関節リウマチの各段階と治療薬

- 1, 滑膜などでの免疫応答の異常 → 抗リウマチ薬 (MTX が中心)
- 2, 白血球 (T 細胞) の活性化、増殖 → 生物学的製剤 (Abatacept)
- 3, 白血球などからのサイトカイン産生過剰 → 生物学的製剤 (Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Tocilizumab, Golimumab)
- 4, 炎症による疼痛・腫脹・関節破壊・組織障害 → 消炎鎮痛剤, ステロイド

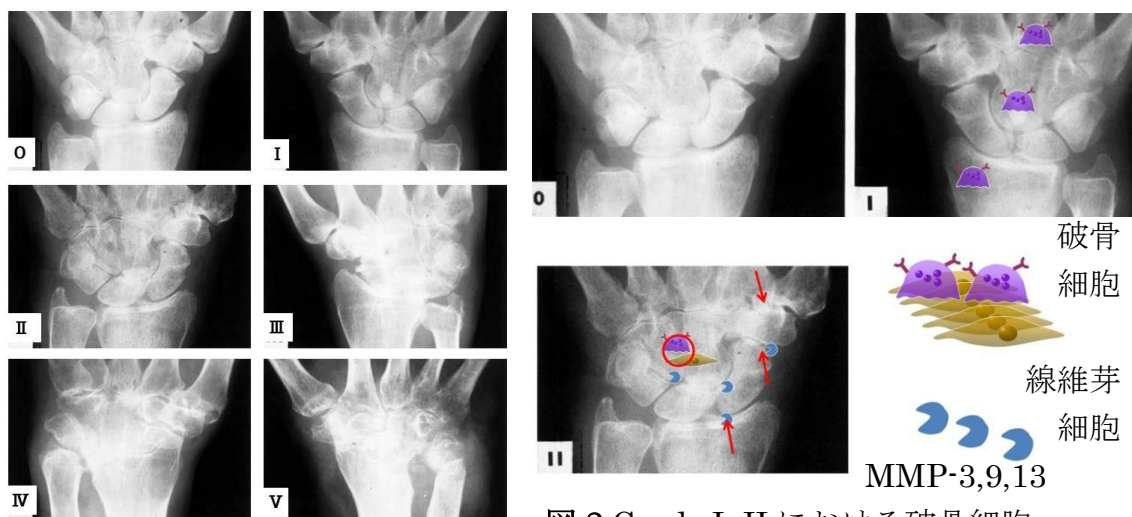


図 1 Larsen 分類

図 2 Grade I, II における破骨細胞・線維芽細胞 (パンヌス)・MMP の作用

図 1 に RA における手関節の破壊進行度を表す Larsen 分類を示す。Grade I では関節近傍骨萎縮像を認め、Grade II にて、骨びらん、関節裂隙狭小化が認められる。すなわち、Grade I は、骨内にて破骨細胞が活性化し骨破壊が進行している事を意味し、Grade II では、パンヌスが骨を侵食し、MMP-3,9,13 が軟骨を溶かしている事を意味する (図 2) <sup>1</sup>。重要な点は Grade I でも軟骨などの破壊が進行している点である。図 3 に、関節鏡所見で初めて RA と診断した 30 歳代の女性の関節鏡視像を示す。大腿骨側の軟骨はひび割れ、半月板はとけてぼろぼろとなっており、外側の脛骨関節軟骨も変性が著明である。前十字靭帯も活動性の高い滑膜に覆われており、軟部組織の破壊も進行している事が明らかである。関節軟骨は Grade I では立体的構造はかろうじて保たれているものの変性・破壊は進行している事を認識しておく必要がある。

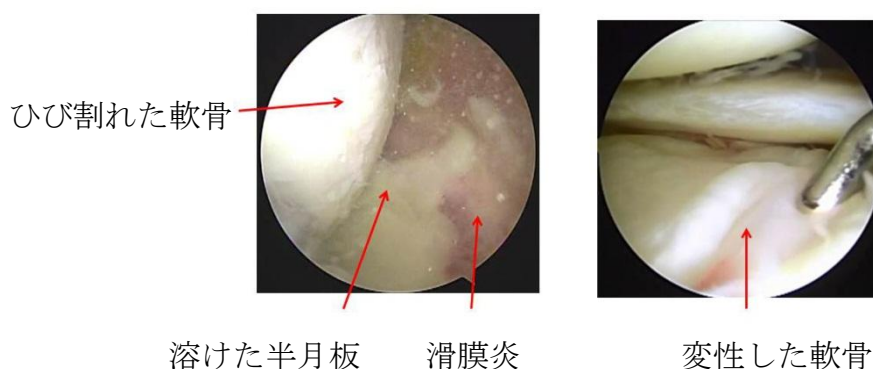


図 3

Grade II にておこる、骨びらんや関節裂隙狭小化を評価するのが Sharp score である。現在、van der Heijde modified Sharp score と、Genant modified Sharp score の 2 種類が主に使用されているが、両者の相違として、van der Heijde では、片手で 16 ヶ所、片足で 6 ヶ所において骨びらんを評価、片手で 15 ヶ所、片足で 6 ヶ所において関節裂隙狭小化を評価、総スコアは 448 ポイントとなる。一方、Genant では、片手で 14 ヶ所、片足で 6 ヶ所において骨びらんを評価、片手で 13 ヶ所、片足で 6 ヶ所において関節裂隙狭小化を評価、総スコアは 290 ポイントとなる (図 4)。各薬剤による関節破壊抑制効果は、この Sharp スコアにて行われる。Sharp スコアの問題点として、RA 発症後の評価する時期により、関節破壊のスピードが異なる点が考慮されていない事である。

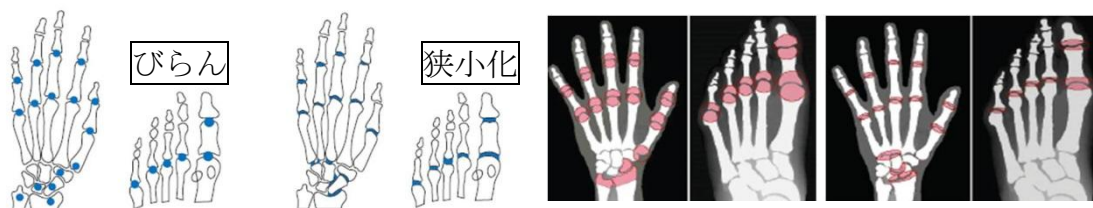
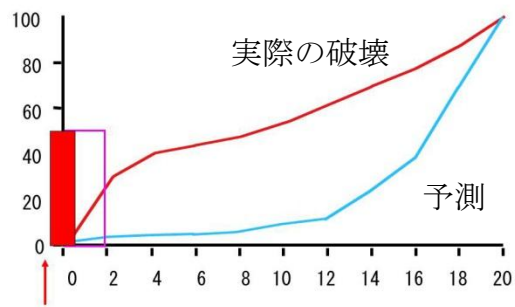


図 4 van der Heijde での評価関節

Genant での評価関節

図5に示すようにRAでは発症2年以内で、最も関節破壊の進行が速い。従って、ある時点からの変化を見た場合、RA発症後、数年経過して関節破壊の進行が緩やかになった頃と関節破壊の進行が速い早期では、意味する事が異なってくる。



RA 発病 図5 関節破壊の進行度

### 骨・軟骨破壊と臨床評価の相違

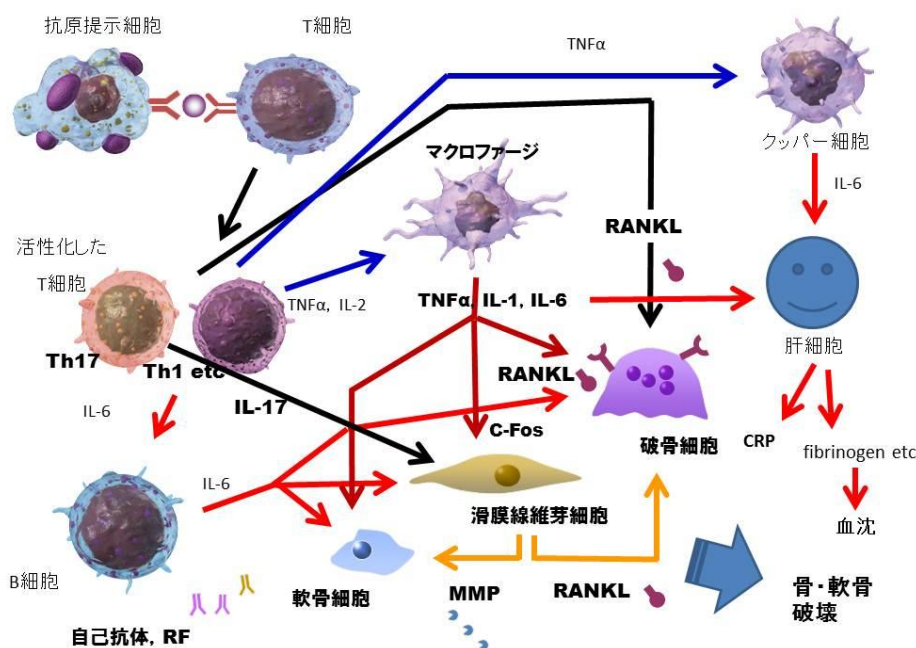


図6 各サイトカインと、その標的細胞

免疫異常から、破骨細胞による骨破壊、MMP-3,9,13による軟骨溶解までの機序をまとめると図6のごとくとなる。本模式図は現時点で判明している事象をまとめたものである。抗原提示細胞によって、活性化されたT細胞は、TNF $\alpha$ 、IL-6、IL-17などのサイトカインを放出する。IL-6などにて活性化されたB細胞は、RFを産生、さらにIL-6などを放出して、滑膜線維芽細胞を活性化し、MMPを産出させ、RANKLにて破骨細胞を活性化させる。TNF $\alpha$ などにて活性化されたマクロファージは、さらにTNF $\alpha$ やIL-6などを放出して、別の経路で滑膜線維芽細胞や破骨細胞を活性化させる。TH17から直接IL-17によって滑膜線維芽細胞などが活性化されるルートも確認されている。産出されたMMP-3,9,13

にて軟骨破壊が進行し、活性化された破骨細胞にて骨破壊が進行する。

一方で、IL-6などのサイトカインによって、肝細胞から、CRPやfibrinogenが放出され、fibrinogenは血沈を亢進させる。CRPは、炎症が起こった場合、その炎症の後始末をする役割があるとも考えられているが、CRPや血沈は血液検査における炎症の程度を示す指標として用いられている。滑膜はもともと疼痛を感じず神経が豊富に存在しており<sup>2</sup>、滑膜炎は疼痛と関節腫脹をもたらす。RAの活動性の評価では、DASやSDAIでも、これら血液検査と関節所見が用いられているが、図6に示すごとく、実際の関節破壊とCRPなどの血液検査では、関連はあるものの直接的な関係はない。例えば、Tocilizumabを投与した場合、CRPや血沈はすみやかに正常化するが、これはIL-6を抑えているためであり、軟骨破壊や骨破壊が抑制されているのを意味するものではない。したがって、各種薬剤のRAに対する効果判定には、血液検査を含む臨床評価と、関節破壊抑制効果を別々に行う必要がある。

#### 各薬剤の軟骨・骨破壊抑制効果

図6に示すように、TNFが関連するルートを青色の線にて、IL-6が関連するルートを赤色の線にて、重複するルートは茶色、その他は黒色で示している。Infliximab(レミケード)、Adalimumab(ヒュミラ)、Golimumab(シンポニー)、Etanercept(エンブレル)を投与した場合、主に青色のルートを遮断、Tocilizumab(アクテムラ)を投与した場合、主に赤色のルートを遮断すると考えられる。これら2種類の薬剤では、単独では全てのルートを遮断する事は困難である。Abatacept(オレンシア)を投与した場合、おおもとのT細胞の活性化を抑制するため、理論的にはその下流の全てのルートを遮断する可能性がある。しかし、一度、燃え上がった、T細胞・B細胞・マクロファージ・繊維芽細胞などのサイトカイン間での相互positive feedbackを止める事は容易ではないと考えられる。一方、MTXの作用機序で判明している事項として、1、抗体産生、及びリンパ球増殖を抑制する、2、血管内皮細胞および滑膜線維芽細胞の増殖を抑制する、3、炎症部位への好中球遊走を抑制する、4、マクロファージのIL-1産生を抑制する、5、滑膜組織中コラゲナーゼ産生を抑制する、などがある<sup>3</sup>。これらの事象より推測すると、MTXは、T細胞と線維芽細胞を抑制する可能性が高く、また、B細胞やマクロファージも抑制する可能性がある。したがって、MTXは高容量投与が望ましく、MTXとサイトカインを抑制する生物学的製剤の併用は、図6に示す免疫異常から関節破壊までの経路を全て遮断する事が可能となると考えられる。そうすると、ほぼ完全にMMP-3,9,13の発生を抑え、RANKLを抑え、軟骨破壊・骨破壊を抑制する事が可能となる。これらの事を踏まえた上で、6剤の臨床評価および関節破壊抑制効果を検討した。

生物学的製剤 6 剤の実際の寛解率と、寛解中止率

表 2 各種研究における、実際の寛解率

	研究名	平均年齢	罹病期間	DAS28ESR	SDAI
Infliximab	ASPIRE	50	0.9	24.7	21.3
Etanercept	COMET	50.5	0.7	50	25.3
Adalimumab	OPTIMA	51.0	0.3	34.0	20.0
Golimumab	GO FORTH	50.2	8.4	44.4	—
Tocilizumab	SAMURAI	52.9	2.2	59	—
Abatacept	ATTEST	49.0	7.9	18.7	—

Adalimumab は、DAS28-CRP での評価

表 3 国内市販後全例調査による寛解率

	平均年齢	罹病期間	観察期間(月)	DAS28-ESR	
対象症例				all	naïve
Infliximab	55.1	9.9	6	—	—
Etanercept	58.1	9.4	6	18.9	19.4
Adalimumab	60.1	10.5	6	21.3	26.4
Golimumab	not yet				
Tocilizumab	58.7	10.4	6	47.6	—
Abatacept	61.5	10.4	6	22.5	35.3

Abatacept は、DAS28-CRP での評価

表 4 各種研究における、実際の寛解中止率

	研究名	罹病期間	寛解条件	中止期間	Bio 中止率	全薬剤中止率
Infliximab	BEST	0.5	DAS44ESR $\leq$ 1.6	232	50	19
Etanercept	PRESERVE	6.9	DAS28ESR $<$ 3.2	52	42.6	—
Adalimumab	HONOR	7.8	DAS28ESR $<$ 2.6	24	73	—
Golimumab	not yet					
Tocilizumab	DREAM	8.7	DAS28ESR $<$ 3.2	52	13.4	—
Abatacept	ORION	8.3	DAS28CRP $<$ 2.3	52	41.2	—

Adalimumab は、DAS28-CRP での評価  
罹病期間はいずれも年にて、中止期間は週にて表示

上述した事を踏まえて、6剤の実際の寛解中止率を比較した。各薬剤とも国内外で様々な報告がなされているため、今回は、代表的なデータを参考にして比較を行った。表2に実際の寛解率を示す。DAS28-ESR, SDAIの2項目にて寛解率を示している。Booleanのデータは1剤のみしか報告されておらず、記載していない。また、表3に市販後全例調査の結果を示し、表4にて実際の寛解中止率を示す。Golimumabは発売後間もないため、寛解中止率はまだ発表されていない。当然ながら、対象症例も評価方法も異なるため、直接的な比較は不可能であるが、最も成績の良い薬剤は表2,3,4においては全て異なっているため、6剤において、とびぬけて寛解率や寛解中止率が良い薬剤や悪い薬剤はないと判断できる。

### 生物学的製剤6剤の実際の骨・軟骨破壊抑制効果

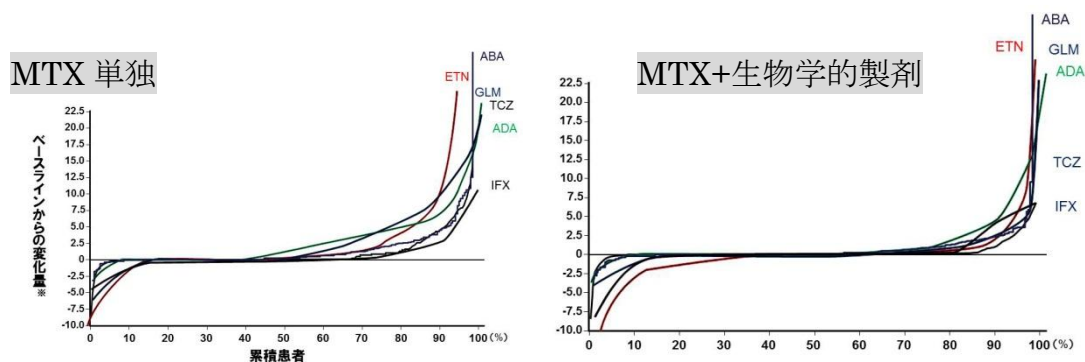


図7 各薬剤の最も良い成績の文献から抽出したグラフ

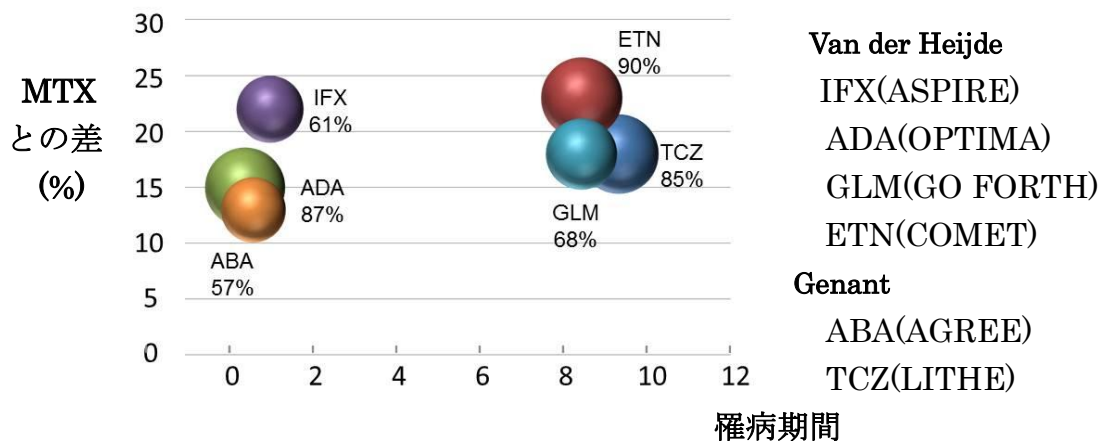


図8 各薬剤の関節破壊抑制率(%)



図 7 に 6 剤の最も成績の良い文献から抽出した Total Sharp Score (TSS) のグラフを示す。2 剤が Genant、4 剤が van der Heijde でのグラフである。いずれも、MTX 単独投与群を対照とした研究であり、当然ながら対象が異なるために、MTX 単独投与群での TSS の結果も異なっている事を前提にする必要がある。各種生物学的製剤投与症例も対象、調査条件が異なるため、直接的な比較は不可能であるが、おおまかな状態としてみると、関節破壊予防効果は 6 剤ともほぼ同等と考えられる。また、今回は、いわゆる RRP (Rapid Radiographic Progression) は検討していない。

図 8 は、対象症例の平均罹病期間、関節破壊抑制率および、MTX 単独投与群の関節破壊抑制率との差を見た図である。重要な点は、この図だけでは、6 剤の優劣を決める事は出来ない点である。前述した如く、対象となる投与症例の条件が異なるため、直接的な比較は出来ない。例えば、Abatacept では、関節の評価方法が Genant であり、また、調査対象が早期の症例である。今後の、各種報告が多くなれば、これら、抑制効果の情報も一新されると考えられる。しかし、全体として見た場合、やはり、とびぬけて関節破壊予防効果が高い薬剤や、極端に悪い薬剤はないと判断できる。

### 実際の寛解、骨・軟骨破壊抑制を達成するために

現時点で、RA にて骨・軟骨破壊を完璧に抑制する薬剤は存在しない。したがって、表 1 に示す如く、各段階において、最も有効な薬剤を選択する事が求められる。特に、MTX は現在 16mg まで使用可能であり、副作用の出ない最大量を投与すべきである。その上で生物学的製剤を使用する事となるが、理論的には Abatacept と他の製剤の同時投与が理想的である。現実的には、発症早期の症例においては、可及的早期に危険因子の評価を行い、骨・軟骨破壊の進行が速いと考えられる症例では、出来る限り早くに MTX と生物学的製剤の投与を開始する事となる。また、生物学的製剤を投与している症例においても、DAS28 などの臨床評価に加えて、定期的に画像診断を行い関節破壊の進行を確認する事、可能ならば、MRI やエコーを用いて滑膜炎の評価もする事が重要である。

### 終わりに

各薬剤とも、対象症例の内訳、平均罹病期間、MTX の投与量、naïve か switch か、などが全く異なるため、直接的な比較は出来ないが、おおまかな、関節破壊抑制効果は大体同等と考えられる。実際に投与を行う際には、副作用発現率等も考慮に入れて、それぞれの患者さんに最も適している薬剤を選択すべきである。

## 参考文献

### 各製剤の文献

- “ASPIRE” J. S. Smolen, et al Arthritis Rheum. 2006;54(3):702-10.  
“COMET” Emery, P. et al.: Lancet. 2008; 372(9636):375-382.  
“OPTIMA” Arthur Kavanaugh, et al Ann Rheum Dis. 2012 May 19.  
“GO FORTH” Tanaka Y, et al. Ann Rheum Dis. 2012 Jun;71(6):817-24  
“SAMURAI” Nishimoto N, et al. Ann Rheum Dis. 2007 Sep;66(9):1162-7.  
“ATTEST” Schiff M et al. Ann Rheum Dis 2008; 67: 1096-1103.  
“BEST” van der Bijl AE, et al. Arthritis Rheum. 2007 Jul;56(7):2129-34.  
“PRESERVE” ACR2011 presentation (no paper)  
“HONOR” Tanaka Y, Curr Opin Rheumatol 2012, 24:319–326  
“DREAM” Nishimoto N, JCR2010 presentation (no paper)  
“ORION” Takeuchi T, et al. ACR 2012, #1289 (no paper)  
“LITHE” Kremer JM, et al Arthritis Rheum. 2011;63(3):609-21.  
“AGREE” Bathon J, et al Ann Rheum Dis. 2011;70(11):1949-56.  
“TEMPO” Klareskog L, et al Lancet. 2004 Feb 28;363(9410):675-81.

### その他の参考文献

- “ERA” Genovese MC, et al Arthritis Rheum. 2002 Jun;46(6):1443-50.  
“PREMIER” Breedveld FC, et al Arthritis Rheum. 2006 Jan;54(1):26-37.  
“GO-BEFORE, FORWARD” Emery P, et al  
Arthritis Rheum. 2011 May;63(5):1200-10.  
“RAPID 1” Keystone E, et al Arthritis Rheum. 2008 Nov;58(11):3319-29.  
“RAPID 2” Smolen J, et al Ann Rheum Dis. 2009 Jun;68(6):797-804.  
“AIM” Kremer JM, et al Ann Rheum Dis. 2011 Oct;70(10):1826-30.  
“ADJUST” Emery P, et al Ann Rheum Dis. 2011 Aug;70(8):1519.

1, Shiozawa S et al.: Arch. Immunol. Ther. Exp. 59;89-95,2011

2, Dye SF et al: Am J Sports Med. 26(6):773-7,1996

3, リウマトレックス医薬品インタビューフォーム

[www.info.pmda.go.jp/go/.../2/671450\\_3999016M1021\\_2\\_1F](http://www.info.pmda.go.jp/go/.../2/671450_3999016M1021_2_1F)