

症例検討

多剤治療抵抗性の RA 症例

近藤リウマチ・整形外科クリニック

近藤 正一

(2020年 第21回博多リウマチセミナー)

近年、関節リウマチ (RA) の薬物治療は大いに進歩し、特に、生物学的製剤や JAK 阻害剤の有効性は高い。しかし、これらの薬剤でも全ての患者に有効ではなく、また効果があっても副作用や長期の使用で二次無効となり脱落していく例もある(1)。

今回、多剤の生物学的製剤や JAK 阻害剤投与にもかかわらず、治療抵抗性であった 2 例の RA 症例を報告する。

症例提示

症例 1.

61 歳、女性、RF (+)、抗 CCP 抗体 (未測定)、RA 罹病期間 15 年、stageIV、class 2
現病歴

2004年8月に膝関節痛にてRA発症。2005年PSLとMTXにて治療開始。2010年PSL7.5mg、MTX10mgでもコントロール不良のため、エタネルセプト (ETN) 開始。

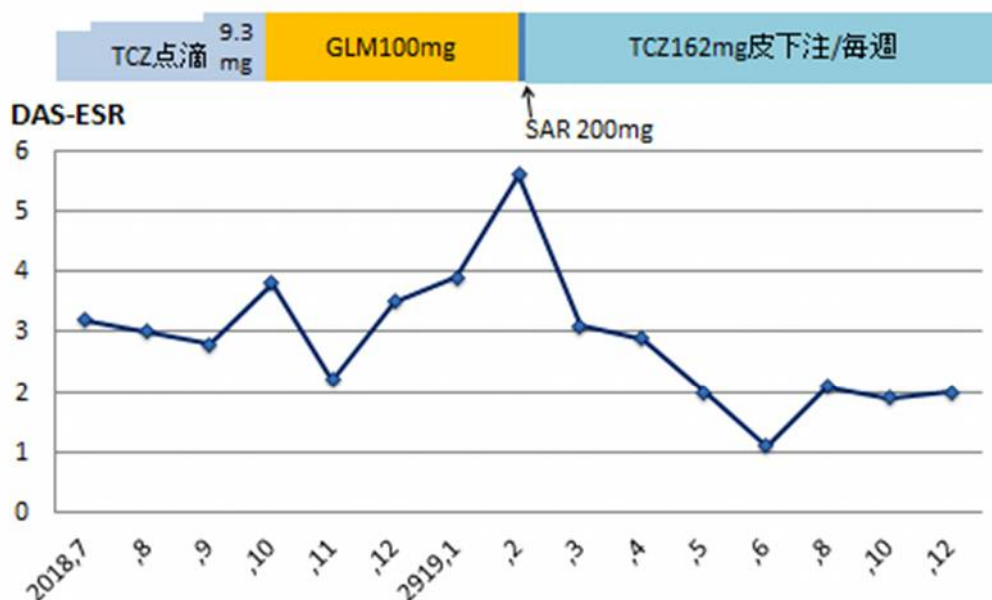
2011年大分市Oリウマチ内科に転医、ETNを継続する。2015年5月ETNの効果が減弱し、アバタセプト (ABT) 点滴のリセット療法を4ヶ月行い、9月からアダリムマブ (ADA) に変更するが効果なく、10月からJAK阻害剤のトファシチニブ (TOF) 開始。これも効果なく、11月にETN再開する。

2016年1月からはABT皮下注射へ変更する。2017年4月に再度ETNに戻って再開。しかし、6月には再びABT皮下注射へ戻る。その後ADA80mg増量するも効果なく、11月にJAK阻害剤のバリシチニブ (BARI) 4mg開始する。2018年3月にはTOF10mg再開し、次にセルトシズマブペゴル (CPZ) へ。これも効果なく、4月にはトシリズマブ (TCZ) 点滴へ変更。やや効果があったとのこと。

2018年7月転居にて当クリニック転医。9月にTCZ点滴を9.3mg/kg/4Wに増量するが、効果不十分で10月にはゴリムマブ (GLM) 100mgに変更する。2019年2月GLMの効果なく、サリムマブ (SAR) に変更するも効果なく、同月にTCZ皮下注射/毎週を開始する。1カ月後の3月には効果が出現し、6月には寛解となった。

症例1の当クリニックでの薬物治療とDAS28-ESRの推移を図1に示す。

図.1 61歳、女性、RF+、抗CCP抗体？、stageIV



症例 1 の問題点

症例 1 は、ETN→ABT 点滴→ADA→TOF 内服→ETN→ABT 皮下注射→ETN→ABT 皮下注射→ADA80mg→BARI 内服→TOF 内服→CPZ→TCZ 点滴→GLM100mg→SAR→TCZ 皮下注射/毎週と、計 16 回も薬剤をスイッチした。合計 7 剤の生物学的製剤を投与し、点滴と皮下注射は 3 剤で使用し、増量も ADA、GLM、TCZ 点滴、TCZ 皮下注射で行った。また、JAK 阻害剤 2 剤も使用した。極めて多剤治療抵抗性の RA 症例である。

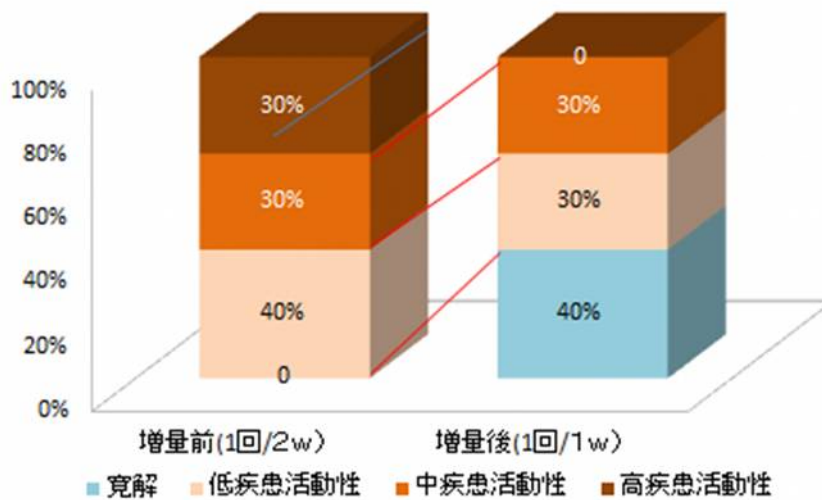
症例 1 への対応策

前医での TCZ 点滴がやや効果があったことから、TCZ の増量が有効と考えた。点滴投与量には体重制限があるため、皮下注射の毎週投与を行い著効した。

最終的には 2019 年 2 月に開始した TCZ 皮下注射/毎週にて寛解し、2020 年 1 月の現在も寛解が持続し PSL は 1 mg に減量できた。

生物学的製剤の投与量については、元々生体内に存在する免疫グロブリンであるため必要量が消費されれば残りは分解される。投与量に応じて体内に蓄積される低分子の内服薬とは異なり、使用できる量の安全域が広い薬剤と言える(2)。TCZ 皮下注射薬の毎週投与の効果については SHINOBI study(3) からも明らかであるが、当クリニックの TCZ 皮下注射毎週投与の 10 例、平均 5 ヶ月の成績では、図 2 に示すごとく投与後は寛解例が 40% と良好な成績を示している。

図、2 当クリニックのトシリズマブ皮下注/毎週の成績
10例、平均投与期間5ヶ月



本症例の如く効果のあつた生物学的製剤は、増量することによって血中濃度が上がってさらなる効果の向上が期待できると考える。従って、増量可能な生物学的製剤 (TCZ、GLM、ADA、IFX) は多剤無効例には有効な治療手段の1つと考える (表1)。

表、1 増量可能な生物学的製剤

- IFX 3mg/K~10mg/Kまで
- ADA 40mg/2w→80mg/2w
- GLM 50mg/4w→100mg/4w
- TCZ皮下注 162mg/2w→162mg/毎w

*各薬剤添付文書より

症例 2

71 歳、女性、RF (3+)、抗 CCP 抗体 (3+)、RA 罹病期間 21 年、stageIV、class 2

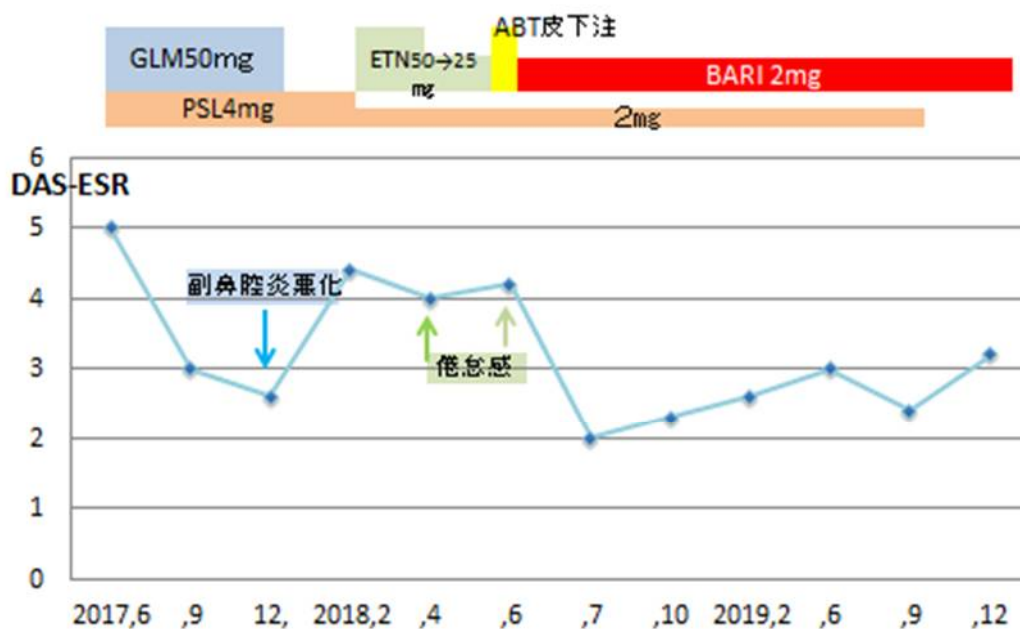
現病歴

50 歳時 RA 発症。元々重度の薬物アレルギーあり。近医で PSL、MTX、SSP、イグラチモド等を少量交代で投与されていた。

2016 年 9 月当院初診。前医の PSL2mg と MTX3mg を継続投与するもコントロール不良。MTX の増量は倦怠感と吐き気で困難。2017 年 6 月 GLM50mg を開始し、効果はあったが注射後の倦怠感と合併症の副鼻腔炎が悪化し 12 月には中止。2018 年 2 月に ETN50mg 開始するが、これも倦怠感で 25mg に減量し効果減弱し 4 月に中止。2018 年 5 月 ABT 皮下注射開始するも注射後の気分不良で 6 月には中止。この時 X 線チェックで骨破壊の進行が著明だったので、あえて JAK 阻害剤の BARI を 2mg で少量開始した。その後目立った副作用もなく、効果も 1 カ月後には出現し寛解となった。

図. 3 に症例 2 の臨床経過を示す。

図. 3 71歳、女性、RF3+、抗CCP抗体3+、stageIV、class2



症例 2 の問題点と対応策

症例 2 は重度の薬物アレルギーがあった。薬物アレルギーは分子量が小さい方が起こしにくいと言われている。症例 2 は充分量の TNF 阻害剤には効果があったが、GLM 注射時に

はアレルギー反応と思われる倦怠感と皮疹が出現した。また、副鼻腔炎も悪化したので中止とした。ETN と ABT もアレルギー反応と思われる倦怠感が出現した。他方、分子量の小さい BARI はアレルギー反応もなく有効であった。

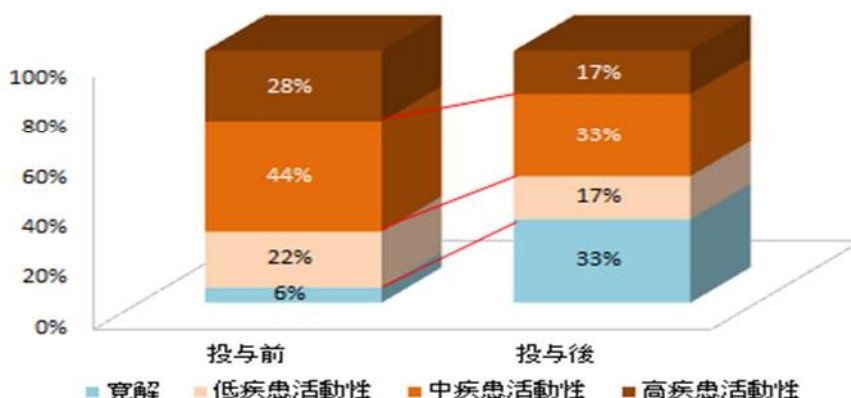
分子量の大きい生物学的製剤は 15 万単位の分子量だが、内服薬の JAK 阻害剤は数百単位と極めて分子量が少ないので、内服可能でかつ薬物アレルギーにも有利と思われる。

また、生物学的製剤無効例に対する JAK 阻害剤の有効性はいくつか報告されている。RA-BEACON 試験等(4)(5)によれば、TNF 阻害剤効果不十分な RA に対する BARI の有効性は 24 週で寛解 21.5%、低疾患活動性 33.3%と 54.8%が低疾患活動性以下になっている。

当クリニックの 18 例の BARI 投与例では、前 Bio 製剤が平均 2.3 剤であったが、投与後は寛解 33%、低疾患活動性 17%と 50%が低疾患活動性以下になっていた(図 4)。

複数のサイトカインを阻害し、低分子で内服可能な JAK 阻害剤は生物学的製剤多剤抵抗性 RA 症例に有用な薬剤と考える。

図 4 当クリニックのバリシチニブの成績
18例、前Bio数平均2.3剤(TOFからSwitch2例を含む)



まとめ

多剤治療抵抗 RA 症例に対する対応策としては、

- 1、増量可能な Bio 製剤 (TCZ、GLM、ADA、IFX) の投与
血中濃度の上昇による効果増強が期待できる
また、Bio 製剤は元来生体に存在する物質なので、比較的安全に使用できる用量の幅が広い
- 2、複数のサイトカインを標的にする JAK 阻害剤
Bio 製剤多剤抵抗例にも一定の効果が報告されている
- 3、しかし、多剤治療抵抗例にはさらに強力な免疫抑制治療が必要となるので、感染症等の副作用には特に注意しなければならない

文献

- 1) Kondo M, Yamada H. Mod Rheumatol. 2019;29(6):928-935
- 2) 佐藤伸一 診療と新薬 2017;54:865-872
- 3) Ogata A .et al. Mod Rheumatol.2018;28:76-84
- 4) RA-BEACON 試験/リリー社 BARI 承認時評価資料
- 5) Genovese MC.et al. doi: 10.1093/rheumatology/kex 489