

リウマチに対する抗サイトカイン療法の実際

宮原 寿明 国立病院九州医療センター リウマチ科 整形外科

(2003 年、第 4 回博多リウマチセミナー)

滑膜の炎症性増殖を特徴とする関節リウマチ (RA) では、多くの種類のサイトカインが病態の形成に関与している。サイトカインは多くの種類の細胞で産生されるタンパクであり、細胞表面の受容体に結合し様々な生物学的活性をあらわす。この中でも炎症性サイトカイン IL-1、TNF α 、IL-6 は RA の病態形成に深く関わっており、抗体やレセプター蛋白などの生物学的製剤による治療のターゲットとして欧米ではすでに臨床応用がなされ、日本でも申請中ないし臨床治験中である。抗サイトカイン療法の導入により、RA 臨床症状の改善だけでなく、関節破壊の防止も期待される。炎症性サイトカインをターゲットとした生物学的製剤を図 1 にまとめる。モノクローナル抗体にはマウスによるもの、マウス定常部位をヒトに改変したキメラ型の抗体、抗原結合部位 (CDR) のみがマウスのヒト型化抗体、さらに完全ヒト型抗体がある。インフリキシマブは 25% がマウス、75% がヒト IgG1 由来のキメラ型抗体である。抗 IL-6 レセプター抗体はヒト型化抗体であり、CDR のみがマウスである。また、これら抗体以外に、recombinant でサイトカインとの結合能力を高めた可溶性レセプター蛋白やレセプターアンタゴニスト等が開発されている。

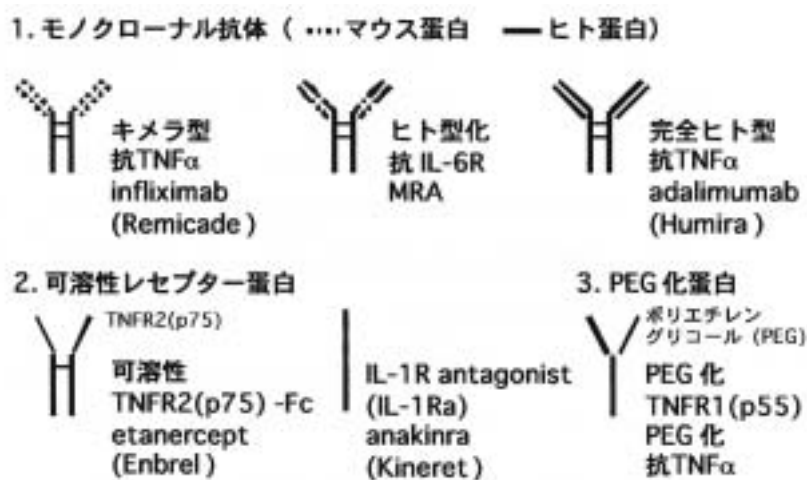


図 1 抗炎症性サイトカインターゲットとした生物学的製剤

【抗 TNF α 療法】

TNF α はマクロファージなどから産生され、17kD の分泌型 TNF α または膜型 TNF α として作用する。TNF α の受容体には TNFR- I (p55) と TNFR- II (p75) の 2 つのサブタイプがある。RA では TNF α と TNF α 受容体の発現が有意に亢進していることが証明されている。TNF α は滑膜に対して直接増殖を促すだけでなく、炎症性細胞の増多も引き起こす。関節軟骨に対しては変性を誘導し、骨は破骨細胞の活性化により破壊が促進される。また RA 炎症過程におけるサイトカインネットワークの中で上流に放置し、TNF α により IL-1 や IL-6 も誘導されるため、RA の病態を形成する中心的役割をになっていると考えられる。この TNF α の働きを止めるために TNF α の中和抗体と可溶性サイトカインレセプターを用いる方法が開発されている。

Infliximab (インフリキシマブ)

キメラ型の抗 TNF α 抗体インフリキシマブ (クローン名 cA2, 商品名 Remicade (レミケイド), Centocor 社, 日本では田辺製薬から発売) は、TNF α との結合部位はマウスで、他のグロブリンはヒトの IgG1 で構成され 25% がマウス、75% がヒト由来である (図 2)。インフリキシマブは分泌型と膜型の TNF α に結合し、TNF α の生物活性を中和するとともに、in vitro では TNF α 産生細胞の細胞死をも誘導する。

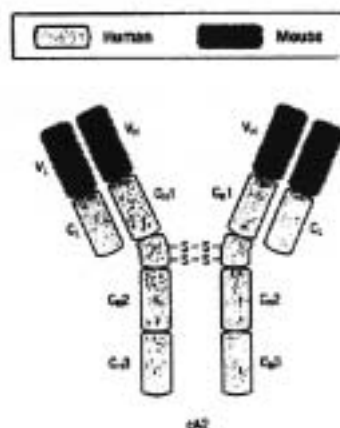


図 2 インフリキシマブ

1994年に単回投与の二重盲検試験の結果がLancetに報告され、用量依存性の効果が10mg/kgまで認められた。連続投与では本抗体がキメラ型抗体であることから抗体の免疫原性により、60%の患者でヒト抗キメラ抗体（HACA）が出現し、効果減弱が生じた。このためHACAの出現を抑えて長期間の有効性を持続させるためにMTXとの併用療法が考えられた。第Ⅲ相試験として欧米ではATTRACTと呼ばれる大規模試験がおこなわれた。MTX12.5mg/週以上（平均15mg/週）でも活動性が残る患者428名に対して、インフリキシマブを3mg/kgあるいは10mg/kg、4週あるいは8週毎に投与した。その結果、30週でのACRコアセット改善率はいずれも有意に高い改善率が認められたが、各群間に有意差はなかった（図3）。54週時でもACR20%改善率で約60%の患者が改善し、ACR70%の改善率でも約20%の患者に改善が見られた。54週ではX線所見で関節破壊の進展も抑制されていた。さらに発症3年未満のRA患者でもMTXとの併用療法は骨破壊を抑制した。この結果、MTXに反応不十分なRAに対する適応症が得られ、用法は、MTXとの併用で、3mg/kgを0・2・6週、以後8週毎に点滴静注することとされた。

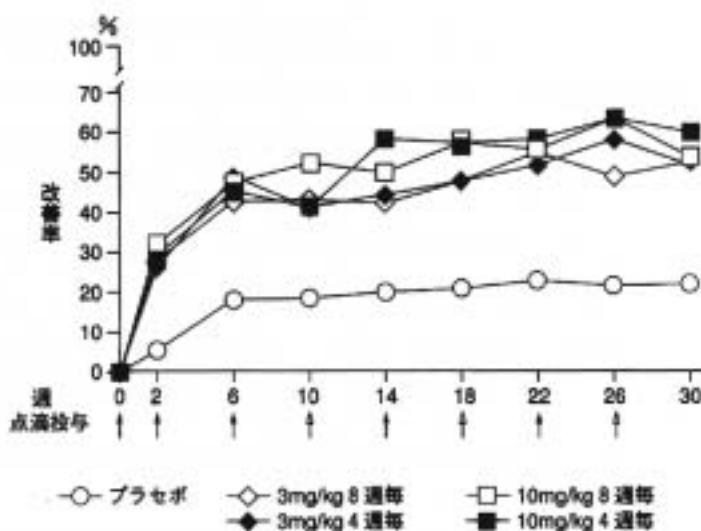


図3 インフリキシマブとMTXの併用療法におけるACR20%改善率

日本ではMTXの8mg/週以下の投与で活動性が残っているRA患者を対象に、3・10mg/kgの2用量で、二重盲検比較試験と長期試験がおこなわれた。14週目のACR20は10mg/kg群で53%と有意に高い改善率を示している。

治験患者の約5%が副作用で投薬中止となっており、副作用として、感染症の誘発、過敏反応、自己抗体の出現、全身性エリテマトーデス（SLE）様症状、悪性腫瘍の発生などがあげられる。敗血症など重篤な感染症は最も重要な副作用であり、MTXとの併用療法では特に注意が必要である。慢性感染症を持つ患者や感染を繰り返す患者には投与すべきではない。近年、アメリカとヨーロッパの一部でインフリキシマブによる結核の誘発が問題視され始めている。結核の既感染者では結核を活動化させるおそれがあり、結核既往の多い日本では胸部X線検査やツベルクリン反応を行うなど、十分な注意が要求される。じん麻疹、呼吸困難、低血圧が治験患者の17%に点滴中あるいはその後2時間以内に生じた。また、発熱、皮疹、頭痛、咽頭痛、筋痛、多関節痛など血清病類似の症状が生じることがある。これは数年後の再投与で39%に認められている。ATTRACT研究では23%の患者に抗核抗体が検出され、4%に抗dsDNA抗体が検出された。悪性腫瘍発生は771例中6例で、3例は非Hodgkinリンパ腫であった。MTXとの併用では特に注意が必要である。HACAは効果を減弱させるが、MTXとの併用で発現率が低下する。

欧米ではすでに保険認可がおりており、2ヶ月に1回の点滴静注で投与されている。日本でもクローン病に対して2002年5月に認可を受けているが、RAにも申請しており、現在承認待ちである。なお、保険収載された場合の薬価が高く（クローン病では1バイアル（100mg）あたりの薬価が113,190円）、患者への経済的負担が危惧される。

【組成・性状】凍結乾燥品。用時、注射用水で溶解し、生理食塩水で希釈して用いる注射剤である。

販売名：レミケード点滴静注用 100、成分・含量：インフリキシマブ（遺伝子組み換え）100mg

【効能・効果】次の効果を目的とする関節リウマチの治療（既存治療で効果不十分な場合に限り）

症状の改善・関節破壊の進展防止・身体機能障害の改善

* 過去の治療において、非ステロイド性抗炎症剤および他の抗リウマチ剤（メトトレキサートを含む）により十分な効果の得られない場合に投与を行うこと。

【用法・用量】体重 1kg あたり 3mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。体重換算必要量を 250ml の生理食塩液に希釈し、2 時間以上かけて緩徐に点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行う。本剤はメトトレキサート製剤による治療に併用して用いること。効果が不十分の場合、適宜増量は可能であるが、1 回体重 1kg あたり 10mg とすること。また 8 週間の間隔での投与の短縮は 4 週間とすること。

【禁忌】重篤な感染症、活動性結核、本剤成分またはマウス由来蛋白質に過敏症の既往、脱髄疾患およびその既往、NYHA 心機能分類Ⅲ～Ⅳ度のうっ血性心不全

【使用上の注意】①慎重投与：感染症の患者または感染症が疑われる患者、結核の既感染者、脱髄疾患が疑われる患者、うっ血性心不全患者、など ②重要な基本注意：結核の既感染者では胸部 X 線・ツ反検査をおこない、抗結核薬の投与をしたうえで本剤を投与する、infusion reaction が発現する可能性があるため適切な薬剤治療や緊急処置を直ちに実施できるようにしておくこと、遅発性過敏症（3 日以上経過後）発現の可能性の説明と適切な対応、本剤の生産培地の添加アミノ酸・ペプチドは米国産ウシ由来で限外ろ過処理の安全対策がとられているが、プリオン蛋白が存在する可能性を理論的には否定しえないことの説明、など

Adalimumab（アダリムマブ）

この抗 TNF α 抗体の最大の特徴はマウス由来の配列を含まない、初めての完全ヒト型抗体という点にある。キメラ型抗体のインフリキシマブには 25% のマウス由来のアミノ酸配列部分が存在し、単独での使用では中和抗体が出現するため、持続効果が得られない。このため MTX との併用が必須となる。これに対して、アダリムマブはマウス成分を全く含まないため、投与中に中和抗体による効果減弱が非常に起こりにくい。投与方法は、2 週に 1 度、1mg/kg の皮下注射である。MTX の併用は必須ではなく、単独治療でも開始後 6 ヶ月での ACR20 は 69% におよぶ（図 4）。無効例には MTX の併用が有効である（図 5）。効果は投与後 24 時間から 1 週間の間に現れ、その効果は 1 ～ 2 週間で最高に達する。また、アダリムマブ単独投与で投与開始から 1 年は骨破壊の抑制を認めている。副作用として、アレルギー、筋肉痛、肺炎、肺炎がそれぞれ 1 ～ 2% 認められているが、プラセボ群と有意の差は認めていない。アダリムマブは 2003 年には欧米で治療薬として認可されたとのことである。

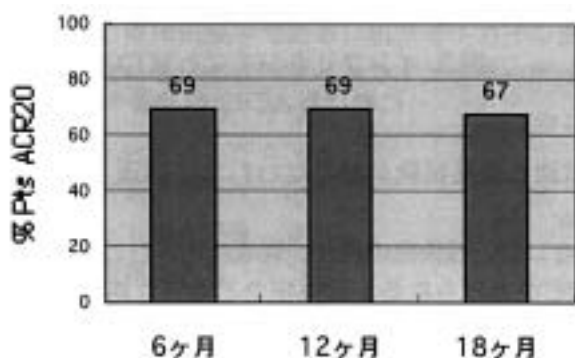


図 4 アダリムマブ単独投与による ACR20% 改善率

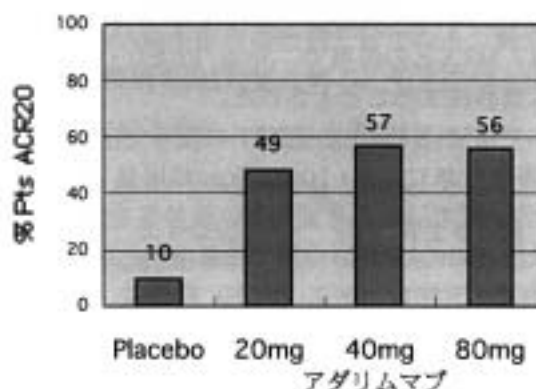


図 5 MTX との併用時の ACR20% 改善率

Etanercept (エタネルセプト)

TNF α とTNF β はp55とp75という2つの膜貫通型レセプターの1つと結合し、生物学的活性を発生する。可溶性TNFレセプターは膜貫通型分子の細胞外部分が切り離されてできたものであり、TNFが細胞膜表面のレセプターに達しシグナル伝達を行うことをリガンド特異的に抑制する。この特性を治療に応用したのが可溶性TNFレセプターのエタネルセプト（商品名 Enbrel〈エンブレ〉, Immunex 社, 日本ではワイスレダリー社から発売）である。天然の可溶性TNFレセプター自体は半減期が数秒から数分と極めて短いため、エタネルセプトでは半減期、結合率を増してやるために、TNF- α レセプターp75とヒトIgG1のFc分画の融合蛋白をダイマー化（ダイマーはモノマーよりTNFに対する結合能が高く、半減期も長くなる）したものである（図6）。

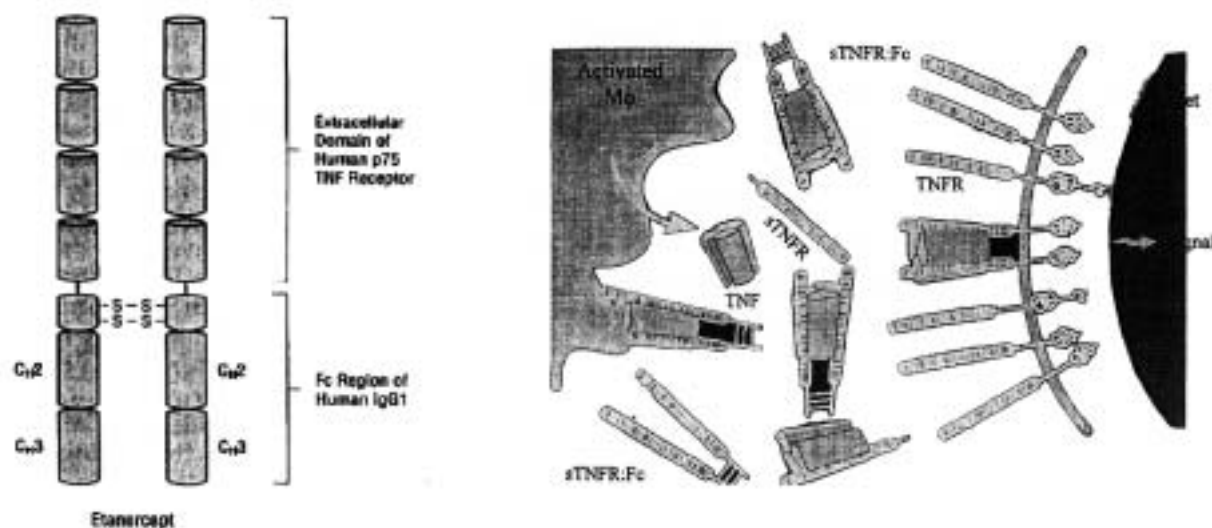


図6 左：エタネルセプト 右：TNFとエタネルセプトの結合による標的細胞活性化の阻害

インフリキシマブとエタネルセプトの作用点の違いは、インフリキシマブがTNF α のみを直接中和するのに対し、エンブレはTNF α と同じレセプターを用いるTNF β も抑制することである。またエンブレでは中和抗体による作用減弱の心配はないが、本治療においてもMTXを併用すると効果がより高まることが報告されている。

欧米では既にRAに対する認可を受けており、投与方法は週2回の皮下注で行われ、DMに対するインシュリン療法のように自己注射がおこなわれている。日本では2002年11月に厚生労働省に製造承認申請がなされている。

エタネルセプトの臨床効果として、Morelandらは、投与開始後3ヶ月でACR20が75%、ACR50でも57%と良好な成績を報告している。また、これまでエタネルセプトの対象患者はDMARD無効例と設定されていた。これに対し、早期から積極的に本薬を投与し疾患をコントロールしようとする治験が欧米で行われた。その結果、エタネルセプトの方がMTXよりも早期からACRコアセットでみた臨床症状を抑制し、関節破壊も抑制する結果が得られている（図7）。

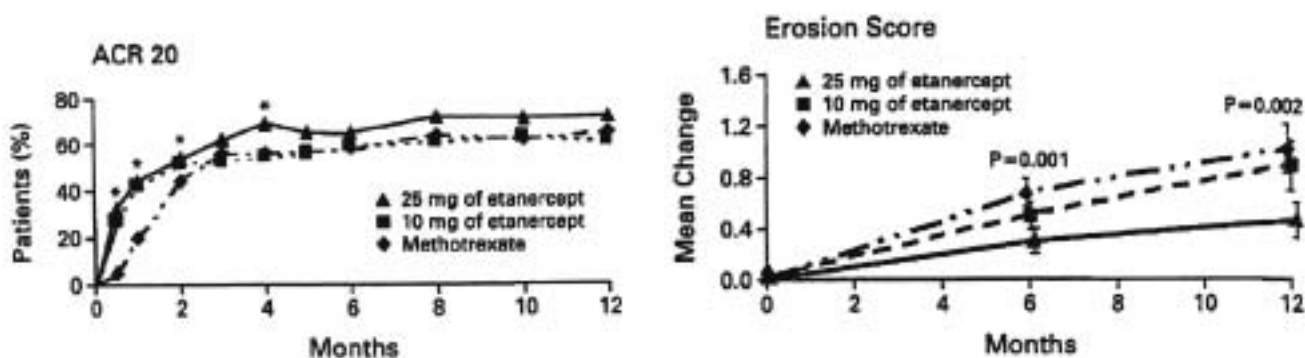


図7 左：早期RAに対するMTXとエタネルセプトの効果の比較

最も普通に見られる副作用は、軽度の注射部位の反応であり、紅斑で、痒みや痛み、腫脹をとまなう。平均3日で消退するが、37%と高頻度に見られる。短期間の治験では悪性腫瘍（745例で7例）の発生頻度は高くない。重篤な感染症が市販後調査で認められ、モニタリングの必要性が警告されている。糖尿病など感染の危険因子を持つ患者への投与は慎重に投与すべきである。インフリキシマブで増加することが指摘された結核については、市販後調査でもまだまれであるが、結核の既感染の多い日本では注意が必要である。自己抗体については、抗 dsDNA 抗体は15%に見られた。中和抗体はほとんど検出されていない。

可溶性 TNF レセプターを用いた治療に関するさらに新しい試みとして、sTNFRp55 をポリエチレングリコール (PEG) と結合させた PEG-rsTNFR-RI あるいは TNF 結合タンパク (TNF-bp) と呼ばれるものが作成されている。TNF-bp PEG ダイマーは TNF α をブロックする能力がモノマー型の TNF-bp に比べて 50 倍強力であり、臨床的にもより強力な TNF 阻害活性が期待されている。この薬剤は現状欧米で治験が行われている。

【抗 IL-1 療法】

Anakinra (アナキンラ)

炎症性サイトカインの IL-1 は TNF と類似した生理活性を持ち、生体に多くの反応を誘発する。免疫系では胸腺細胞の増殖、T・B・NK 細胞の活性化、抗体産生の亢進、サイトカインネットワークによる自身や他のサイトカインの発現を増強する。血管に対しては内皮細胞の活性化、接着分子の発現増強をきたす。炎症では肝細胞に働き、アミロイド A 蛋白やフィブリノーゲン・CRP の産生を促進する。脳下垂体では ACTH の産生を促し、視床下部では温度中枢に働いてプロスタグランジンの産生を解して発熱を誘導する。滑膜細胞に対しては PG や NO などの炎症性ケミカルメディエーターの誘導・プロテアーゼの産生により軟骨破壊を促進する。RA ではマクロファージや滑膜細胞、リンパ球から多くの IL-1 が持続的に放出され、関節における慢性炎症が持続する。

IL-1 に対する天然の抑制物質である IL-1 レセプターアンタゴニスト (IL-1RA) は IL-1 が細胞表面の受容体と結合するのを阻害するがそれ自身はアゴニストとして働かないことにより作用する IL-1 の特異的抑制物質である (図 8)。IL-1Ra は IL-1 と同程度の親和性で IL-1R に結合することが出来、IL-1 の活性を阻害する。モル比で IL-1 の 50 ~ 100 倍以上の IL-1Ra が存在すると IL-1 の活性がブロックされる。この IL-1Ra はヒトに対してリコンビナント蛋白質として実用化され米国ですでに RA の保険適応を受けており (Anakinra <アナキンラ>、商品名キネレット、Amgen 社)、100mg の連日皮下投与で用いられている。効果としては臨床症状の改善、CRP の改善と関節破壊の抑制効果が報告されているが、わが国での採用は未定である。

臨床効果として、単剤では 24 週間、150mg/day 連日皮下注射で ACR20 は 43% (プラセボ 27%) であり、X 線学的骨破壊進行抑制も認めている。活動性が中等度以上の RA に対する MTX15 ~ 25mg/ 週との併用療法では、1mg/kg 群で ACR20 が 12 週後に 46%、24 週後に 42% (プラセボ群はそれぞれ 19%、23%) であり、ACR50、70 もそれぞれ 24%、10% にみられている。アナキンラの効果は 2 ~ 4 週の早期で認められており、12 ~ 24 週まで最大の効果が維持されている。MTX との併用でどの程度骨破壊効果が期待できるかが今後の課題である。

安全性に関しては全般的に認容性が高い。頻度の高い副作用は皮下注射部位の皮膚反応 (疼痛・紅斑・掻痒) で、1mg/kg 投与群の 64% にみられている。24 週間の試験期間中、重大な感染症の発生は無かったという。今後、より長期かつ多数例での検討が必要である。

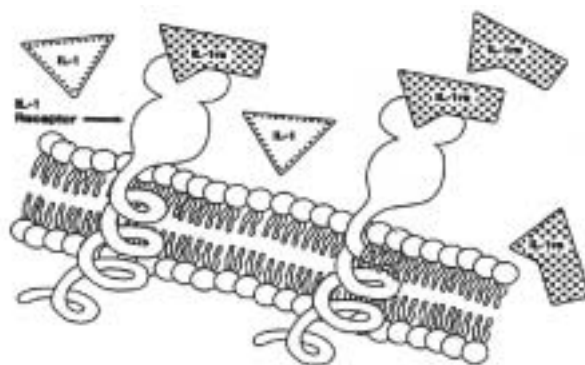


図 8 IL-1Ra による IL-1 の IL-1 受容体への結合抑制

【抗 IL-6 療法】

ヒト型化抗 IL-6 レセプター抗体 (MRA)

炎症性サイトカインである IL-6 も RA の病態に関与し、IL-6 の多彩な作用によって種々の RA の病態がおこる。破骨細胞の活性化による骨吸収、急性期反応の誘導による CRP やフィブリノーゲン高値、血沈の亢進や低アルブミン血症、巨核球分化成熟誘導作用による血小板増多、B 細胞に対する抗体産生促進作用による高 γ グロブリン血症やリウマトイド因子の出現、T 細胞活性化作用による RA の罹患関節腔内での活性化 T 細胞の増多などである。RA 患者の関節液内には、変形性関節症の患者に比べ、多量の IL-6 および sIL-6 受容体が認められている。IL-6 は RA 病態形成に深くかかわるため、RA における IL-6 の作用を阻害する治療が考えられた。

IL-6 は細胞表面に存在する IL-6 受容体 (IL-6R)、もしくは血清中に存在する可溶性 IL-6 受容体 (sIL-6R) と結合し、この複合体が細胞表面の実際のシグナル伝達分子 gp130 と結合すると gp130 の二重体を形成し、細胞内へシグナルが伝えられる (図 9)。この IL-6 と IL-6R との結合を阻害するために、IL-6R に対するモノクローナル抗体 (ヒト型化抗 IL-6 レセプター抗体) が大阪大学と中外製薬の共同研究によって開発された。

この MRA を用いてイギリスで RA に対して行われた臨床試験では、プラセボ、0.1、1、5、10mg/kg の 5 群について検討されている。その結果、5mg/kg 投与群で 2 週後の ACR20 は 55.6% であった。副作用としては下痢を 18% の患者に認めている。

一方、日本の臨床試験では RA に対する後期第 2 相試験が終了している。対象は 1 剤以上の DMARDs で効果不十分であった罹病期間 6 ヶ月以上の活動性を有する RA 患者 164 例であり、用量は 0mg/kg、4mg/kg、8mg/kg の 3 群、用法は各投与量を 1 時間以上かけて 4 週間隔で計 3 回点滴静注とした。その結果、12 週時の ACR20 は 8mg/kg 群：78%、4mg/kg 群：57%、プラセボ群：11% と良好な成績を得ている (図 10)。また、疼痛関節数、腫脹関節数等、ACR コアセットの全ての項目で MRA 投与群では有意な改善を認めている。検査値でも CRP、ESR、SAA、フィブリノーゲン、MMP-3、TIMP、リウマトイド因子はいずれも MRA 投与後に改善を認めている (図 11)。

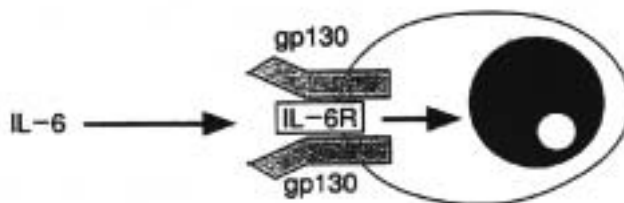


図 9 IL-6/IL-6R あるいは sIL-6R/gp130 の結合による細胞内シグナル伝達

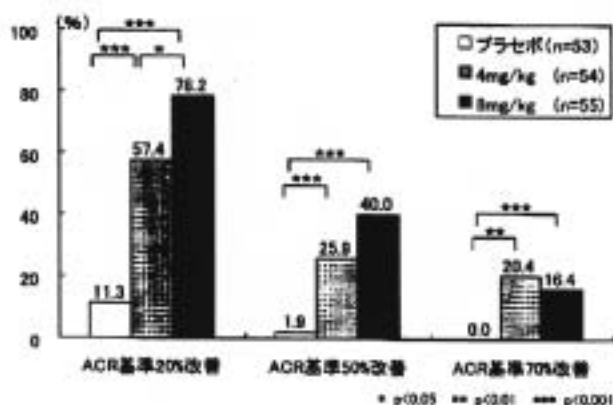


図 10 MRA による ACR 基準改善度

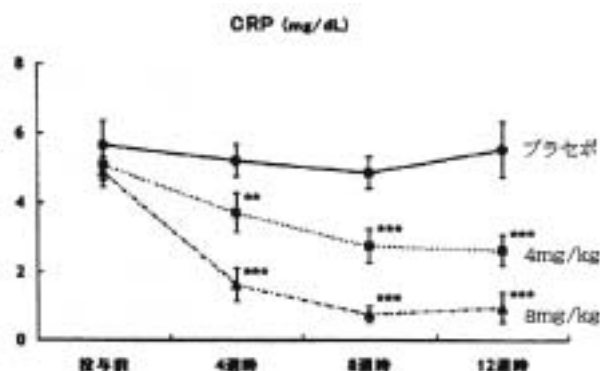


図 11 MRA 投与後の CRP の推移

副作用は臨床検査値の異常が8mg/kg群：75%、4mg/g群：57%、プラセボ群：39%とMRA投与群がプラセボ群に比して高かったが、臨床検査以外の症状に関してはプラセボ群と同程度であった。MRA群の検査値異常で多いのは脂質関連の検査値上昇であり、8mg/kg群では49%で血中コレステロールの上昇を認めている。ただし、動脈硬化指数では変化はなかったという。また肝機能ではAST、ALTの上昇を認めている。MRAはヒト化型抗体であり、CDRにマウス蛋白が残っているが、抗MRA抗体は2例のみに認められたとのことである。

この後期第2相試験の結果、RAにおけるMRA至適用量は8mg/kgの4週間隔とされ、2002年12月から第3相試験が開始されることとなった。第3相試験の有効性評価は特にMRAの骨破壊抑制効果を明らかにすることを目的としており、主要評価項目は投与52週後のModified Sharp法によるerosion scoreの変化量である。この試験により、骨破壊抑制効果と安全性が評価され、RAに対して認可される日が早くくことを期待したい。

抗サイトカイン療法の登場で、RAの治療目標は症状改善から骨・関節破壊の抑制へと変わりつつある。2002年に発表されたアメリカウマチ学会（ACR）のRA治療ガイドラインでも、骨・関節破壊を防止するために、RAの早期診断・3ヶ月以内のDMARDs使用開始とともに、MTXを中心としたDMARDs療法が効果不十分な症例には生物学的製剤の使用が勧められている。日本でもこれら画期的薬剤の臨床応用により、難治性RA治療が飛躍的に進歩することを期待したい。

【文 献】

- 1) 赤星 透, 他 : 薬物療法に関する最近の進歩, 抗TNF α 療法の有用性 : Infliximab. 日本臨床60 : 2378-2383, 2002.
- 2) Maini, R.N., et al : Infliximab (chimeric anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate : a randomized phase III trial. Lancet 4 (354) : 1932-1939, 1999.
- 3) 竹内 勤, 也 : 抗TNF α 療法の有用性 : Etanercept, 日本臨床60 : 2390-2396, 2002.
- 4) Moreland L.W. et al : Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. N Eng J Med 337 : 141-147, 1997.
- 5) Lipsky, P.E., et al : Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. N Eng J Med 343 : 1594-1602, 2000.
- 6) Maini, R.N., et al : Infliximab (chimeric anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate : a randomized phase III trial. Lancet 4 (354) : 1932-1939, 1999.
- 7) Bathon, J. M., et al : A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. N Eng J Med 343 : 1586-1593, 2000.
- 8) Genovese, M.C., et al : Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis, Two-year radiographic and clinical outcomes. Arthritis Rheum. 46 : 1443-1450, 2002.
- 9) Lim, W. S., et al : Tuberculosis and treatment with infliximab. N Eng J Med 346 : 623-626, 2002.
- 10) 後藤 大輔, 他 : 抗TNF α 療法の有用性 : Adalimumab. 日本臨床60 : 2384-2389, 2002.
- 11) Kempeni, J : Preliminary results of early clinical trials with the fully human anti-TNF α 1 monoclonal antibody D2E7. Ann Rheum Dis 58 (Suppl) 1: 170-172, 1999.
- 12) 鈴木 毅 : 抗IL-1療法 : Anakinraの有効性. 日本臨床60 : 2397-2400, 2002.
- 13) Cohen, S., et al : Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate. Arthritis Rheum. 46 : 614-624, 2002.
- 14) 萩原 圭祐, 也 : 抗IL-6療法 : ヒト型化抗IL-6レセプター抗体 (MRA) の有用性. 日本臨床60 : 2401-2407, 2002.
- 15) Choy EH, et al : Therapeutic benefit of blocking interleukin-6 activity with an anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in rheumatoid arthritis : A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. Arthritis Rheum 46 : 3143-3150, 2002.
- 16) American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum, 46 328, 2002.