

## 抗サイトカイン療法の中期成績のまとめ

福田 孝昭 久留米大学医療センター リウマチ膠原病センター

(2004年、第5回博多リウマチセミナー)

### はじめに

関節リウマチ (RA) の病態に関して、重要な働きをなす炎症性サイトカインに対して、その活性を中和する目的で抗サイトカイン療法が行われ、すばらしい臨床効果が観察されている。わが国では、2003年7月インフリキシマブ (レミケード) の臨床応用が可能になった。わが国における臨床成績を中心に成績をまとめてみた。

### ●抗サイトカイン療法に用いられる薬剤は以下のものがある。(表1)

| 一般名  | TNF α阻害薬         |                            |                  | IL-6 阻害薬         |
|------|------------------|----------------------------|------------------|------------------|
|      | インフリキシマブ         | エタネルセプト                    | アダリムマブ           | アトリスマブ           |
| 製品名  | レミケード            | エンブレル                      | Humira           | -                |
| 性状   | キメラ型<br>単クローン抗体  | TNF 受容体(p75)/<br>Fc 融合タンパク | 完全ヒト型<br>単クローン抗体 | ヒト化型<br>単クローン抗体  |
| 海外   | 1998/11 承認       | 1998/11 承認                 | 2003/1 承認        | Phase II         |
| 国内   | 2003/7 承認        | 申請中                        | Phase II         | Phase III        |
| 投与方法 | 静脈注射<br>(8週間位1回) | 皮下注射<br>(1週に2回)            | 皮下注射<br>(2週に1回)  | 静脈注射<br>(4週間位1回) |

### ●生物学的製剤は、関節リウマチ治療に何をもたらしたか？

- 1) 臨床症状の改善
- 2) 関節破壊の進行抑制
- 3) 身体機能の保持

### ●種々の TNF 阻害療法の効果の特徴は何か？

- 1) 早く得られる
- 2) 強力である
- 3) MTX 併用は、効果を確実にする。(レミケードに限らず)

以上は大体コンセンサスが得られている。

### ●生物学的製剤 (TNF 阻害薬) の副作用の特徴は何か？

- 1) 結核の再燃
- 2) 悪性リンパ腫の合併
- 3) 多発性硬化症のような脱髄疾患の合併
- 4) 心不全の増悪または誘発

## ■ レミケード投与は結核リスクを高める

Tuberculosis Infection in Patients with Rheumatoid Arthritis and the Effect of Infliximab therapy (National Data Bank for Rheumatic Disease の発表)

### 調査期間

- A. 1998-1999 年 (レミケード発売前) 10782 人
- B. 2000-2002 年 (レミケード発売後) 15940 人 (レミケード投与患者 6460 人を含む)

### 結核の発症は？

- A. 結核発症 1 例:罹患率 6.2 人 /10 万人・年  
全米国民の結核発症率 6.4 人 /10 万人
- B. 結核発症 4 例 (全例レミケード投与患者のみが発症)  
結核発症率 52.5 例 /10 万人・年

### ● 結核を合併した 4 例の特徴 (表 2)

| 年齢   | 人種     | 使用期間 (月) | PSL | MTX | 報告年月日     | 感染部位   |
|------|--------|----------|-----|-----|-----------|--------|
| 66.9 | 白人     | 1        | 0   | 1   | 2001/8/1  | 肺外     |
| 85.9 | 白人     | 7        | 0   | 0   | 2002/2/6  | 関節結核   |
| 69.7 | ヒスパニック | 12       | 0   | 0   | 2002/6/19 | 頸部リンパ節 |
| 78.2 | 白人     | 3        | 1   | 0   | 2002/8/6  | 肺      |

## ■ 日本におけるレミケードの使用成績 (田辺製薬まとめ、2003 年 11 月 16 日)

### 概要

報告期間:平成 15 年 7 月 17 日~平成 15 年 11 月 16 日

患者登録数 (使用患者数) 915 例

調査票回収症例数 (月 1 回) 472 例 (有害事象「有」:164 例\*)

副作用発現症例数\* 152 例 (重篤:19 例)

副作用発現率 32.2% (152 例 /472 例)

\*:有害事象として報告された 164 例のうち、担当医師が本剤との因果関係を「関連なし」と判断した症例 12 例を除く 152 例を副作用とした。

### ● 有効性 (投与 6 週後) (表 3)

|    | 症例数 | (頻度%)  |
|----|-----|--------|
| 著効 | 99  | 50.80% |
| 有効 | 87  | 44.60% |
| 無効 | 9   | 4.60%  |

### ● 発現頻度の高い副作用 (表 4)

| 副作用名  | 重篤 | 軽微でもないが重篤でもない | 軽微 | 合計 | (発現率) |
|-------|----|---------------|----|----|-------|
| 頭痛    | 0  | 0             | 28 | 28 | 5.90% |
| 発熱    | 3  | 4             | 17 | 24 | 5.10% |
| 発疹    | 1  | 4             | 18 | 23 | 4.90% |
| ほてり   | 0  | 0             | 13 | 13 | 2.80% |
| 悪心    | 0  | 0             | 11 | 11 | 2.30% |
| 肝機能異常 | 0  | 7             | 3  | 10 | 2.10% |

●重篤な副作用発現症例 (表5)

| No | 性別 | 年齢   | 有害事象            | 発現日数(日) | 転帰  |
|----|----|------|-----------------|---------|-----|
| 19 | 女  | 40歳代 | 虚血性腸炎           | 18      | 回復  |
| 18 | 女  | 20歳代 | 発熱              | 25      | 回復  |
| 17 | 女  | 50歳代 | アナフィラキシー様反応     | 投与中     | 回復  |
| 16 | 男  | 50歳代 | 皮疹・呼吸困難         | 22・26   | 軽快  |
| 15 | 女  | 70歳代 | 肺炎              | 20      | 回復  |
| 14 | 男  | 50歳代 | 肺炎・胸膜炎          | 13      | 回復  |
| 13 | 女  | 40歳代 | 右膝関節腫脹・疼痛       | 45      | 軽快  |
| 12 | 女  | 40歳代 | 頸部リンパ節腫脹・慢性副鼻腔炎 | 26      | 調査中 |
| 11 | 女  | 60歳代 | ニューモシスティスカリニ肺炎  | 4       | 調査中 |
| 10 | 男  | 50歳代 | 肺炎・感染性関節炎       | 11・調査中  | 軽快  |
| 9  | 女  | 40歳代 | 蜂巣炎・敗血症         | 調査中     | 軽快  |
| 8  | 男  | 50歳代 | 肺炎              | 9       | 回復  |
| 7  | 女  | 60歳代 | 発熱              | 9       | 回復  |
| 6  | 男  | 50歳代 | 腸管出血性大腸菌性腸管感染   | 20      | 回復  |
| 5  | 女  | 50歳代 | 肺炎              | 20      | 軽快  |
| 4  | 女  | 60歳代 | 発熱              | 49      | 調査中 |
| 3  | 男  | 50歳代 | ニューモシスティスカリニ肺炎  | 24      | 調査中 |
| 2  | 男  | 50歳代 | 胸水              | 8       | 軽快  |
| 1  | 女  | 50歳代 | 肺結核(疑い)         | 11      | 軽快  |

●注目すべき副作用の発現状況 (感染症、アナフィラキシー反応) (表6)

|        | ETN 投与 | IFN 投与 | LEF 投与 | MTX 投与 |
|--------|--------|--------|--------|--------|
| 肝不全    | 7.0    | 7.0    | 8.2    | 0.5    |
| 悪性リンパ腫 | 29.7   | 27.9   | 6.3    | 1.1    |
| 敗血症/TB | 115.7  | 153.4  | 32.3   | 4.0    |
| 間質性肺炎  | 25.2   | 31.5   | 12.3   | 1.6    |
| 血管炎    | 38.7   | 26.4   | 12.9   | 0.7    |
| 汎血球減少症 | 81.0   | 33.8   | 43.2   | 4.5    |
| 水疱状態   | 49.3   | 2.8    | 14.8   | 1.2    |
| 脱髄疾患   | 19.6   | 5.9    | 1.9    | 0.2    |
| 高血圧    | 224.4  | 27.0   | 33.4   | 2.2    |

## ■ 各種サイトカイン療法に関する報告

### ● 各種抗リウマチ剤と感染症発症に違いがあるか？ (表 8)

|             | エタネルセプト<br>(~150,000) | インフリキシマブ<br>(~400,000) | レフルノミド<br>(~500,000) |
|-------------|-----------------------|------------------------|----------------------|
| 非定型抗酸菌症     | 11                    | 37                     | 3                    |
| アスペルギルス症    | 2                     | 26                     | 10                   |
| カンジダ症       | 73                    | 59                     | 7                    |
| サイトメガロウィルス症 | 8                     | 20                     | 5                    |
| ヒストプラズマ症    | 2                     | 37                     | 0                    |
| リステリア症      | 2                     | 27                     | 1                    |
| 結核          | 36                    | 295                    | 23                   |

### ● 100,000 患者・年あたりの副作用・合併症累積発生率 (表 9)

|        | ETN 投与 | IFN 投与 | LEF 投与 | MTX 投与 |
|--------|--------|--------|--------|--------|
| 肝不全    | 7.0    | 7.0    | 8.2    | 0.5    |
| 悪性リンパ腫 | 29.7   | 27.9   | 6.3    | 1.1    |
| 敗血症/TB | 115.7  | 153.4  | 32.3   | 4.0    |
| 間質性肺炎  | 25.2   | 31.5   | 12.3   | 1.6    |
| 血管炎    | 38.7   | 26.4   | 12.9   | 0.7    |
| 汎血球減少症 | 81.0   | 33.8   | 43.2   | 4.5    |
| 水疱状態   | 49.3   | 2.8    | 14.8   | 1.2    |
| 脱髄疾患   | 19.6   | 5.9    | 1.9    | 0.2    |
| 高血圧    | 224.4  | 27.0   | 33.4   | 2.2    |

### ● 抗 TNF 療法の継続率 (表 10)

|        | 例数 (n) | 3か月<br>% (n) | 6か月<br>% (n) | 12か月<br>% (n) | 24か月<br>% (n) | 36か月<br>% (n) | 48か月<br>% (n) | 60か月<br>% (n) |
|--------|--------|--------------|--------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| 全グループ  | 230    | 87 (200)     | 83 (175)     | 70 (128)      | 55 (62)       | 50 (41)       | 45 (37)       | 39 (15)       |
| アダリムマブ | 94     | 89 (84)      | 87 (82)      | 73 (70)       | 57 (56)       | 53 (41)       | 47 (37)       | 41 (15)       |
| INF    | 120    | 84 (101)     | 78 (80)      | 66 (48)       |               |               |               |               |
| ETN    | 16     | 94 (15)      | 87 (13)      | 74 (10)       |               |               |               |               |

### その他の事項

- ・レミケードで ACR20 の達成できない症例も、一過性に CRP の低下した症例は、12 週目には有効性を獲得する。
- ・レミケードで効果がなくても、エタナセプトに変更すれば有効である。逆も同様である。
- ・レミケード投与は、滑膜への細胞浸潤を少なくするが、滑膜細胞のアポトーシスは誘導しない。
- ・抗サイトカイン療法は (いずれの薬剤も)、少なくとも 4 ~ 5 年間は効果が持続する。
- ・TNF- $\alpha$  promoter gene は 308 番目に polymorphism があり、A/A, A/G, G/G の三つの genotype が存在する。G/G タイプをもつ RA 患者はインフリキシマブに対して良好に反応することがわかった。効果を予知する上で参考になるとと思われる。

### 【文献】

- 1) 米国リウマチ学会の速報レポート (和訳) : [www.targis.co.jp](http://www.targis.co.jp) のホームページで閲覧可能。
- 2) 結核との関連 : Arthritis Rheum 2003 ; 2122-2127 Arthritis Rheum 2003;2085-2091
- 3) 感染症との関連 : Arthritis Rheum 2003 ; 3013-3022
- 4) 滑膜への影響 : Arthritis Rheum 2003 ; 2155-2162
- 5) インフリキシマブに対する反応性 : Arthritis Rheum 2003 ; 1849-1852