

RA 周辺疾患に対する新しい生物学的製剤療法

宮村 知也 国立病院機構 九州医療センター 膠原病内科

(2007 年、第 8 回博多リウマチセミナー)

はじめに

ここ 10 年来治療ターゲット分子とそれを介するシグナル伝達機構が明らかになり、生物学的製剤によるより効果的で強力な治療が期待できるようになった。なかでも腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor : TNF) は、関節リウマチ (rheumatoid arthritis : RA) などの慢性炎症性疾患の病態に深くかかわっていることがわかり、日本においても、抗 TNF 製剤療法としてインフリキシマブ (infliximab : IFX) が 2003 年 7 月より、エタネルセプト (etanercept : ETA) が 2005 年 1 月より承認されている。

これらの抗 TNF 製剤の RA に対する高い有効性から、多数の RA 周辺疾患に対しても適応が拡大されている。現在抗 TNF 製剤は、欧州と米国において RA と Crohn 病以外に若年性特発性関節炎 (juvenile idiopathic arthritis : JIA)、強直性脊椎炎 (ankylosing spondylitis : AS)、乾癬性関節炎 (psoriatic arthritis : PsA)、尋常性乾癬 (psoriasis : Ps)、潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis : UC) に対し適応が認められている。さらに、日本においてベーチェット病 (Behçet's disease : BD) に対し適応拡大の申請中である。今回は、RA 周辺疾患に対する抗 TNF 製剤療法として、JIA、AS、PsA、BD を中心に述べる。

1 若年性特発性関節炎 (juvenile idiopathic arthritis : JIA)

1.1 JIA の病態と病型

世界保健機構 (WHO) による若年性特発性関節炎の疾患概念は、慢性滑膜炎であり、その名称は若年性特発性関節炎 (JIA) である¹⁾。この疾患の病型は全身型と関節型の 2 つに大きく分類される。関節型はさらにリウマトイド因子陽性型、抗核抗体陽性型、血清因子陰性型と血清学的に重分類し、それぞれの重型を臨床的見地から少関節型、少関節進展型、多関節型と分類する。リウマトイド因子陽性型の多くは多関節型であり、10 歳以降の女兒に多く、関節予後は必ずしも良好ではない。HLA-DR4 陽性例がほとんどであり、この面からも成人の関節リウマチと類縁の疾患である。

1.2 TNF α の病態への関与

RA と同様に TNF α は JIA における炎症の病態形成および慢性化に中心的な役割を担うサイトカインである。JIA では TNF α の過剰産生により、自己の血中に存在する可溶性 TNF 受容体による制御が不能な状態となっている。その結果、過剰な TNF α が標的細胞表面の TNF 受容体と結合し、慢性炎症の病態が惹起される。さらに、JIA においては成長期に慢性炎症が持続することから、成長障害を来す点でもサイトカインの関与が示唆されている。²⁾

1.3 臨床成績

米国では 1999 年に JIA の治療薬として承認されている。投与量は 1 回 0.4mg/kg (最大 25mg) で、週 2 回投与する。2000 年の Lovell らの報告³⁾によると、MTX が無効であった多関節型の難治性 JIA69 症例において、投与 3 カ月後の JIA コアセット 30%改善率は 74%、50%改善率は 64%、70%改善率は 36%と、その速効性と有効性が示されている。また彼らは、その後 2 年間の長期成績においても治療効果が維持されていること、寛解例も認められたこと、発症形式にかかわらず治療効果が認められたことを報告した⁴⁾。しかし、ETA を含めた生物学的製剤の効果として、最も期待されるものの 1 つに関節破壊抑制効果があるが、JIA に対する関節破壊抑制効果の検討は未だなされていない。

2006年1月現在、日本においてETAのJIAに対する第Ⅱ相の臨床試験が進行中である。2005年森ら⁵⁾は、MTX治療に抵抗性を示す多関節型JIA22例に対するETAの有効性を報告している。投与12週後のJIAコアセット50%改善、68.2%と高い有効性が示されている。(表1)

表1 Changes in 30%, 50%, and 70% definition of improvement (DOI)

Assessment day	2nd week	4th week	8th week	12th week
30% DOI (n/N)	81.8 (18/22)	86.4 (19/22)	90.9 (20/22)	90.9 (20/22)
Two-tailed 95% confidence interval	59.7-94.8	65.1-97.1	70.8-98.9	70.8-98.9
50% DOI (n/N)	68.2 (15/22)	63.6 (14/22)	90.9 (20/22)	90.9 (20/22)
Two-tailed 95% confidence interval	45.1-86.1	40.7-82.8	70.8-98.9	70.8-98.9
70% DOI (n/N)	36.4 (8/22)	36.4 (8/22)	50.0 (11/22)	68.2 (15/22)
Two-tailed 95% confidence interval	17.2-59.3	17.2-59.3	28.2-71.8	45.1-86.1

参考文献⁵⁾より改変

1.4 副作用

LovellらによるETAの長期投与の報告⁴⁾では、感染症は一般集団の予測値と比較して差は認められなかったが、重症感染症が2例認められた。このことから感染の重症化に関しては注意が必要であると考えられる。また水痘ウイルス感染が3例認められ、うち1例が無菌性髄膜炎を発症したことから、ワクチン接種をしていない患児がETA投与後水痘ウイルスに暴露された場合には免疫グロブリンを投与すること、また感染徴候が認められた場合には早期にアシクロビルを投与することが勧告されている。

2 強直性脊椎炎 (ankylosing spondylitis: AS)

2.1 ASの病態

ASは主に仙腸関節と脊椎に病変を有する慢性炎症性疾患である。仙腸滑膜関節や椎間板の線維輪外層部と終板が結合する部分にまず炎症が発生し、続いて反応性の骨化を引き起こして強直性となり、脊椎可動域制限、胸椎後彎形成、胸郭拡張制限などの症状を呈する。初期病変は腱靭帯の骨への付着部に生じる付着部炎 (enthesitis) であり、引き続き反応性に骨新生をみる。椎体では椎間板の線維輪外層部が椎体と結合する部分より炎症が始まり、骨化へと進展してやがて椎体の強直を生じる。遺伝性がある家系内発生も多く、ヒト主要組織適合抗原の一つのタイプであるHLA-B27との間に極めて高い相関性があり、免疫遺伝的因子が関与する。⁶⁻⁹⁾

2.2 TNF α の病態への関与

強直性脊椎炎患者の仙腸関節、および病変部位の滑膜ではTNF α の過剰産生が認められ、また血清TNF α 値は疾患活動性と相関する。⁶⁻⁹⁾

2.3 臨床成績 (表2)

2.3.1 エタネルセプト (etanercept : ETA)

ETAは米国において2003年に強直性脊椎炎に対して承認されており、RAと同様1回25mgで週2回の投与である。Gormanら¹⁰⁾は、2002年に40例の活動性強直性脊椎炎を対象に無作為プラセボ対照二重盲検試験を実施し、投与4カ月後に疾患活動性を朝のこわばり、脊椎の疼痛、Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI)、患者による全身状態の評価、腫脹関節数の5項目について評価した。その結果、ETA投与群では80%、プラセボ群では30%の患者において疾患活動性の改善が認められ、ETA投与群で有意に優れていた。またDavisら¹¹⁾は、2003年に277例の活動性強直性脊椎炎に対する無作為プラセボ対照二重盲検試験で、投与3カ月後に患者による全身状態の評価、疼痛、BASFI、Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)の4項目からなるASAS改善率で評価した。その結果、ASAS20改善率はETA投与群で59%、プラセボ群で28%と、ETA投与群で有意に優れていた。また、投与6カ月後にETA投与群で17%、プラセボ群で4%の患者が部分寛解を認めた。

表2 Clinical responses in anti-tumor necrosis trials in patients with ankylosing spondylitis

Study	Patients (n) Drug/placebo	Follow-up (wk)	BASDAI50 (%) Drug/placebo	ASAS20 (%) Drug/placebo	Partial remission (%) Drug/placebo
Infliximab					
Braun et al.	35/35	12	53/9	73/27	20/1
Braun et al. (open-label extension)	69	24	60	78	12
		54	50	65	26
Braun et al. (open-label extension)	52	102	43	60	25
Braun et al. (open-label extension)	46	156	47	49	33
van der Heijde et al.	201/78	24	61/10.7	61.2/19.2	22.4/1.3
Etanercept					
Gorman et al.	20/20	16	-	66/24	-
		24	-	78/80	-
Brandt et al.	14/16	6	57/6	78.6/25	0.0
		12	71/56	-	33
Davis et al.	138/139	12	-	59/28	-
		24	-	-	17/4
Davis et al. (open-label extension)	257	72	-	57/22	-
			-	48	-
				60/23	
Calin et al.	45/39	12			24.4/10.3
Adalimumab					
Davis et al.	206/107	12	-	48.6/13.1	20.7/3.3
		24	-	44.7/12.1	22.1/5.6

(参考文献7)より改変)

2.3.2 インフリキシマブ (infliximab: IFX)

一方、IFX は、米国において2004年に強直性脊椎炎に対して承認されている。用法は5mg/kgの用量にて、0、2、6週目に投与後、以降は6週間隔にて投与を行う。Braunら¹²⁾は、2002年に70例の活動性強直性脊椎炎を対象に無作為プラセボ対照二重盲検試験を実施し、投与12週後にBASDAIの改善にて評価を行った。その結果、IFX投与群では53%、プラセボ群では9%の患者においてBASDAIの50%改善が認められ、IFX投与群で有意に優れていた。さらに、IFX投与群において、プラセボ群に比し有意なBASFIの改善を認めた。またvan der Heijdeら¹³⁾は、2005年に279例の活動性強直性脊椎炎に対する無作為プラセボ対照二重盲検試験で、投与24週後に疾患活動性をASAS20改善率で評価した。その結果、ASAS20改善率はIFX投与群で69.2%、プラセボ群で19.2%と、IFX投与群で有意に優れていた。さらに、投与6か月後にIFX投与群で22.4%、プラセボ群で1.3%の患者が部分寛解を認めたことも報告している。

2.4 副作用

これらの臨床試験における抗TNF製剤投与に伴う副作用は、十分に忍容範囲内であった。ETAにおいては、主たる副作用として注射部位反応と上気道感染がETA投与群において有意に多い結果であったが、重篤な副作用の出現は認められなかった¹¹⁾。また、IFXにおいては、AST、ALTの上昇がIFX投与群で多かったが、投与時反応は両群間に有意差はなかった¹³⁾。

3 乾癬性関節炎 (psoriatic arthritis : PsA)

3.1 PsAの病態¹⁴⁾

PsAはPsの5~30%に認められ、RAとは異なり罹患に性差はほとんどみられない。病型としてもっとも多いのが手指などの小関節が数か所、非対称性に障害されるものが70%で、リウマトイド因子陰性のRAと識別困難なものが15%と次いで多く、DIP関節炎主体の古典的なPsA、ムチランス型、脊椎関節炎主体がいずれも5%とされる。PsAの主体は付着部炎 (enthesitis) であると考えられており、関節X線では骨びらんや骨増殖性の変化が隣接することが特徴といわれている。爪の変化はPsA患者の約80%にみられ、とくに罹患DIP関節に隣接した爪に高頻度に認められる。爪の変化は、皮膚病変が数年経過した後、関節炎とほぼ同時期に併発するが多い。

3.2 TNF α の病態への関与

PsA 患者では、皮疹部位のみならず関節液中にも TNF α の増加が認められ、その濃度は平均 63.3pg/ml と変形性関節症の 15.6pg/ml より高く、RA の 114.2pg/ml より低かった。さらに滑膜組織の表層細胞において TNF α の発現が認められ、やはり RA に比較すると TNF α 発現細胞がやや少なく、この差はマクロファージの数で補正すると有意ではなくなった¹⁵⁾。したがって PsA においても主としてマクロファージから産生される TNF α が関節炎の病態に関与している可能性が考えられ、TNF 阻害療法が試みられることとなった。

3.3 PsA の臨床評価と TNF 阻害療法の英国リウマチ学会ガイドライン

2005 年に英国リウマチ学会から PsA に対する TNF 阻害療法のガイドラインが提唱された¹⁶⁾。PsA の臨床評価は Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC) で、①患者による活動性全般評価、②医師による活動性全般評価、③圧痛関節スコア、④腫脹関節スコア、の 4 項目から構成される。皮膚病変の評価は Psoriasis Activity and Severity Index (PASI) を用いて行う。これは頭部、上肢、下肢、躯幹のそれぞれにおいて病変の広がりや重症度を 7 段階で評価し、紅斑・浸潤・落屑をそれぞれ 5 段階で評価する。脊椎関節炎のみならず、強直性脊椎炎のガイドラインに順じ、末梢関節炎を認めれば非ステロイド抗炎症薬、抗リウマチ薬 (DMARD) を開始する。2 剤以上の DMARD に不応で圧痛関節数と腫脹関節数が 3 以上であれば、TNF 阻害療法を考慮する。RA にも共通する除外基準に抵触しなければ、TNF 阻害療法の適応となる。^{7, 17)}

3.4 臨床成績 (表 3)

3.4.1 エタネルセプト (etanercept : ETA)

ETA は米国において、2002 年に乾癬性関節炎に対して、2004 年に尋常性乾癬に対しておのおの承認されており、1 回 25mg で週 2 回の投与である。Mease¹⁸⁾ は 2000 年に 60 例の PsA 患者を対象とした 12 週間の無作為割り付け二重盲検試験を報告した。12 週におけるいずれの評価項目においても ETA 群で明らかに改善を認め、PsARC も、プラセボ群の改善 23% に対して ETA 群の改善は 87% と高率であった。また、ACR20 反応率も、プラセボ群 13% に対して ETA 群は 73% であった。皮疹に対する効果も同様で、PASI 75% 改善はプラセボ群で皆無であったのに対し、ETA 群では 26% にみられ、PASI 改善の中央値もプラセボの 9% に対して ETA では 46% であった。次いで 2004 年に活動性の乾癬性関節炎患者 205 症例を対象とした長期臨床試験の結果、ETA の効果は持続性であり、さらには関節破壊抑制効果があったことも報告している¹⁹⁾。

表 3 Clinical responses of anti-tumor necrosis factor trials in patients with psoriatic arthritis

Study	Patients (n) Drug/placebo	Methotrexate patients (%)	Disease duration (y)	Follow-up (wk)	PsARC %	DAS28 %	ACR20 %	ACR50 %	ACR70 %	PASI50 %	PASI75 %
<i>Etanercept</i>											
Mease et al.	30/30	47/47	9/9.5	12	87/23	-	73/13	50/3	13/0	46.2/8.7	26.0
Mease et al.	101/104	42/43	9/9.2	12	72/31	-	59/15	38/-	-	-	-
<i>Infliximab</i>											
Antoni et al.	52/52	63/79	11.7/11	16	75/21	89/25	65/10	46/0	29/0	100/0	68/0
Antoni et al.	100/100	47/45	8.4/7.5	14	77/27	-	58/11	36/3	15/1	82/9	64/2
<i>Adalimumab</i>											
Mease et al.	151/162	51/50	9.8/9.2	12	62/26	-	58/14	36/4	17/1	72/15	49/4

参考文献⁷⁾より改変

3.4.2 インフリキシマブ (infliximab : IFX)

IFXの米国において、2005年に乾癬性関節炎に対して、2006年に尋常性乾癬に対し承認されており、用法は5mg/kgの用量で0、2、6週目に投与後、以降8週間隔となっている。Antoniら²⁰⁾は2002年に10例のPsA患者を対象とし、2週後のACR20反応率100%という速効性を示す成績を報告し、その後、104例のInfliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT)が行った²¹⁾。この試験では、16週のACR20、50、70反応率でプラセボ群の10%、0%、0%に対してIFX群ではそれぞれ65%、46%、29%と有意に優れた成績を示した。PASI 75%以上改善もプラセボ群では0%、IFX群で68%に認められた。さらに症例数を200例としてプラセボと比較したIMPACT2試験²²⁾でも、IFXの効果は2週より明らかで、14週でのACR20反応率はプラセボ群の11%に対してIFX群で58%、PsARCもプラセボ群27%に対しIFX群77%、PASI75%以上改善率もプラセボ群2%、IFX群64%であった。

3.5 副作用

これらの臨床試験における抗TNF製剤投与に伴う副作用は、十分に忍容範囲内であった。ETAの長期試験¹⁹⁾では、副作用の主たるものは注射部位反応(36%)であった。感染症に関しては有意差を認めず、また感染の重症化も認められなかった。また、IFXでは、AST、ALTの上昇がIFX投与群で多かったが、感染症、投与時反応は両群間に有意差はなかった²¹⁾。

4 ベーチェット病 (Behçet's disease : BD)

4.1 BDの病態

BDは全身諸臓器に急性の炎症を繰り返す炎症性疾患であり、口腔内アフタ、眼症状、皮膚症状、陰部潰瘍を4主症状とし、神経、腸管、血管などにも多彩な急性炎症を反復しつつ慢性の経過をたどる難治性疾患である。このうち眼症状の代表的な病態はぶどう膜炎であり、たびたび失明に至る。眼症状は全症例の約70%にみられ、90%は両眼性である。典型的には10～30年にわたる慢性の炎症に加えて発作性に炎症の増悪があり、眼底に血管炎による出血、虚血性変化とリンパ球浸潤による白色浸出斑が見られ、著しい視力低下をきたす。²³⁾

4.2 TNF α の病態への関与

BD基本病態は好中球の機能過剰であり、TNFなどの炎症性サイトカインが本病発症に深く関わっている。BDにおいて、TNF α は口腔内アフタや結節性紅斑の有無にかかわらず、血中濃度が高く、また眼症状が活動期の患者で末梢血単球のTNF α 産生能が有意に亢進している²⁴⁾。また、ヒトのぶどう膜炎のモデルである実験的自己免疫性網膜ぶどう膜炎でも、ぶどう膜炎の重症化にはTNF α 産生能の違いが関与すること、また、ラットのモデルでも、ぶどう膜炎の発症に一致してTNF α の上昇が見られることが明らかになった²⁵⁾。このようなヒト、および動物モデルでの研究結果より、ぶどう膜炎の活動性が高くTNF α 産生の亢進しているBDの治療に抗TNF製剤が有用である可能性が示唆された。

4.3 臨床成績

1999～2001年にかけて、全国5施設でシクロスポリン治療が奏効せず、ぶどう膜炎発作を繰り返している難治性BD患者13名を対象としてIFXの臨床試験が行われた²⁶⁾。投与量は5mg/kgもしくは10mg/kgの2用量で、0、2、6、10週に4回点滴静注された。その結果、治療前14週では限発作回数が各用量で4.0 \pm 2.2回(5mg/kg)および3.8 \pm 1.9回(10mg/kg)であったのに対し、治療中14週では眼発作回数が1.0 \pm 2.2回(5mg/kg)および0.2 \pm 0.4回(10mg/kg)であり、2用量ともに有意に低かった(表4)。視力に関しても5mg/kgでは7例中5例に、10mg/kgでは6例中4例に改善がみられた。その他、眼外症状に関しても顕著に改善しており、IFXの優れた治療効果が示された。

表4 comparison of number of ocular attacks before and after treatment

Dosage (mg/kg)	Number of ocular attacks		
	Registration period	Observation period	Posttreatment efficacy evaluation period
5	3.4±1.0	4.0±2.2	1.0±2.2
	3.5±1.1		
10	3.7±2.3	3.8±1.9	0.2±0.4
	3.8±1.7		

また、2005年 Tugal-Tutkun ら²⁷⁾ は、13名のステロイド、シクロスポリン、アザチオプリンに対し治療抵抗性のぶどう膜炎を有するBD患者に対し、IFXの治療効果を報告している。投与量は5mg/kgで、0、2、6、14週に4回点滴静注された。その結果、治療前では限発作回数が2.4±0.7回であったのに対し、治療中では眼発作回数が1.0±0.8回であり有意に低かった。視力に関しても改善がみられ、眼外症状も顕著に改善した。

4.4 副作用

日本の前期第Ⅱ相臨床試験²⁶⁾における副作用に関しては、頻度の高いものは下痢、嘔気などであるが、そのほか点滴の際に発熱、血圧の上昇または下降が見られた例が多い。感染症に関しては5mg/kg投与群で5例、10mg/kg投与群で2例に感染症の所見が確認され、主に感冒様症状と発熱であったが、10mg/kg投与群で粟粒結核・結核性髄膜炎を発症した重篤な症例が1例あり、治験を中止した。また、Tutkun ら²⁷⁾ は、上気道感染症を7件、軽度の投与時反応を1件報告している。

おわりに

これまでに述べたようにここ数年で数々の臨床試験により、抗TNF製剤はRAだけではなく、その他多数の慢性炎症性疾患に有効であることが示された。しかしながら、疾患によっては無効または有害事象の出現などが報告されている。血清TNF α 値と疾患活動性が相関する疾患すべてに有効というわけではなく、また、血清TNF α 濃度を測定することによって効果を予測することも困難であるため、適応症例の選択の方法には今後さらなる検討の蓄積が望まれる。また、生物学的製剤は高価であり、今後日本においてもJIA、AS、PsA、BDに対する適応承認が期待されるが、RAと同様に安全性、費用対効果面も考慮した適応症例の検討が必要と考えられる。

【文献】

- 1) Fink CW. Proposal for the development of classification criteria for idiopathic arthritides of childhood. *J Rheumatol.* 1995 ; 22 (8) : 1566-9.
- 2) Wilkinson N, et al. Biologic therapies for juvenile arthritis. *Arch Dis Child.* 2003 ; 88 (3) : 186-91.
- 3) Lovell DJ, et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. N Engl J Med.* 2000 ; 342 (11) : 763-9.
- 4) Lovell DJ, et al. Long-term safety and efficacy of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006 ; 54 (6) : 1987-94.
- 5) Mori M, et al. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of short-term (12 weeks) etanercept for methotrexate-refractory polyarticular juvenile idiopathic arthritis in Japan. *Mod Rheumatol.* 2005 ; 15 (6) : 397-404.
- 6) Clegg DO. Treatment of ankylosing spondylitis. *J Rheumatol Suppl.* 2006 ; 78 : 24-31.
- 7) Kavanaugh A, et al. Update on anti-tumor necrosis factor therapy in the spondyloarthropathies including psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2006 ; 18 (4) : 347-53.
- 8) De Keyser F, et al. Anti-TNF-alpha therapy in ankylosing spondylitis. *Cytokine.* 2006 ; 33 (5) : 294-8.
- 9) Henderson C, et al. Drug insight: anti-tumor-necrosis-factor therapy for ankylosing spondylitis. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2006 ; 2 (4) : 211-8.
- 10) Gorman JD, et al. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha. *N Engl J Med.* 2002 ; 346 (18) : 1349-56.
- 11) Davis JC Jr, et al. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis : a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2003 ; 48 (11) : 3230-6.
- 12) Braun J, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab : a randomised controlled multicentre trial. *Lancet.* 2002 ; 359 (9313) : 1187-93.
- 13) van der Heijde D, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis : results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum.* 2005 ; 52 (2) : 582-91.
- 14) Mease PJ. Tumor necrosis factor (TNF) in psoriatic arthritis : pathophysiology and treatment with TNF inhibitors. *Ann Rheum Dis.* 2002 ; 61 (4) : 298-304.
- 15) Partsch G, et al. Highly increased levels of tumor necrosis factor-alpha and other proinflammatory cytokines in psoriatic arthritis synovial fluid. *J Rheumatol.* 1997 ; 24 (3) : 518-23.
- 16) Kyle S, et al. Guideline for anti-TNF-alpha therapy in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2005 ; 44 (3) : 390-7.
- 17) Soriano ER, et al. Therapies for peripheral joint disease in psoriatic arthritis. A systematic review. *J Rheumatol.* 2006 ; 33 (7) : 1422-30.
- 18) Mease PJ, et al. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis : a randomised trial. *Lancet.* 2000 ; 356 : 385-90.
- 19) Mease PJ, et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis : safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum.* 2004 ; 50 (7) : 2264-72.
- 20) Antoni C, et al. Open-label study of infliximab treatment for psoriatic arthritis : clinical and magnetic resonance imaging measurements of reduction of inflammation. *Arthritis Rheum.* 2002 ; 47 (5) : 506-12.
- 21) Antoni CE, et al. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). *Arthritis Rheum.* 2005 ; 52 (4) : 1227-36.
- 22) Antoni C, et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis : results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis.* 2005 ; 64 (8) : 1150-7.
- 23) 稲森 由美子 ほか ベーチェット病の抗TNF α 抗体療法 *眼科* 2006 ; 48 (4) : 489-503.
- 24) 中村 聡 ほか ベーチェット病患者における末梢血単球のin vitro tumor necrosis factor-alpha 産生能 *日眼会誌* 1992 ; 96 : 1282-95
- 25) Nakamura S, et al. The role of tumor necrosis factor-alpha in the induction of experimental autoimmune uveoretinitis in mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1994 ; 35 (11) : 3884-9.
- 26) Ohno S, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of multiple administration of infliximab in Behcet's disease with refractory uveoretinitis. *J Rheumatol.* 2004 ; 31 (7) : 1362-8.
- 27) Tugal-Tutkun I, et al. Efficacy of infliximab in the treatment of uveitis that is resistant to treatment with the combination of azathioprine, cyclosporine, and corticosteroids in Behcet's disease : an open-label trial. *Arthritis Rheum.* 2005 Aug;52 (8) : 2478-84.