

RAにおける生物学的製剤の効果減弱に対する対処法

齋藤 和義 産業医科大学医学部第一内科学講座
(2008年、第9回博多リウマチセミナー)

はじめに

関節リウマチ (RA) の薬物療法は、メトトレキサート (MTX) などの抗リウマチ薬 (DMARD) の導入によって、大きく進歩した。将来的な ADL を規定する関節破壊が、罹患後 2 年以内に急速に進行することが明らかになり、アメリカリウマチ協会 (ACR) は RA と診断された場合、抗リウマチ薬を 3ヶ月以内には開始することを 2002 年に Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis 2002 Update に提唱した¹⁾。しかし、従来の DMARD によってもコントロールが困難な症例が未だ多く存在し、その機能予後、生命予後が不良であることが指摘された。RA の詳細な病態解明によって、腫瘍壊死因子 (TNF α) などの炎症性サイトカインが病態形成において重要な役割を果たしていることが明らかとなり、治療標的となった。平成 15 年 7 月わが国においても抗 TNF α 抗体インフリキシマブが RA に承認され、本邦初の生物学的製剤として使用可能となり、その後平成 17 年 4 月からは可溶性 TNF 受容体 Ig 複合体であるエタネルセプトが保険収載された。これらの生物学的製剤は、極めて高い疾患活動性制御および骨破壊の抑制をもたらしたが、これらの治療に対しても抵抗性症例が存在する。斯様な TNF 阻害療法効果不十分症例への対処法に関して、将来的な可能性をも含めて概説する。一方、TNF 阻害療法においては、寛解導入さらには投与中止可能な症例が散見されており、この点に関する国際的なエビデンス・当科での経験に関しても触れたい。

1. 生物学的製剤の投与対象

本邦で、現時点において保険収載されている生物学的製剤は 2 種類の TNF 阻害剤 (インフリキシマブとエタネルセプト) であるが、その適応・除外に関しては 2 剤ともに共通した基準がある。すなわち、投与対象は、既存の抗リウマチ薬を使用してもコントロール不良の活動性を制御できない RA が適応とされる。活動性制御が不十分である定義は、厚生労働省研究班の生物学的製剤使用ガイドラインでは、抗リウマチ剤を 3ヶ月以上継続して投与しても、圧痛関節数 6 個以上、腫脹関節数 6 個以上、CRP 2.0mg/dl あるいは ESR 28mm/hr 以上の 3 項目を満たす患者としている^{2,3)}。このガイドラインに関しては早々にもう少し低い活動性でも使用できるように書き換えられることが予定されている。基本的には、このガイドラインを遵守した投与が多くの場合なされるが、リウマチ因子や抗 CCP 抗体が著しく高値、早期から骨びらんを認める症例など予後不良因子がある場合には、早々に生物学的製剤が導入されるケースもある。また、抗リウマチ薬にて関節炎などは制御されていても、X 線での関節破壊が進行している場合にも、生物学的製剤の適応と考えられる。

2. TNF 阻害療法の実際

1) インフリキシマブ

インフリキシマブ (レミケード®) は、構造の約 1/4 をマウス成分が占めるキメラ型モノクローナル抗体であり、可溶性および膜結合型 TNF α に結合する。血清中の TNF α を中和するとともに、膜型 TNF α を発現しているマクロファージなどの細胞にアポトーシスを誘導し、強力な抗炎症作用を発揮する。インフリキシマブは、半減期が他の TNF 阻害剤に比して長く (8.1 日)、最終的には 8 週間間隔での投与が可能となる。一方、マウス成分を製剤中に含有するキメラ型モノクローナル抗体であり、中和抗体 (Human anti-chimeric antibody ; HACA) が産生されることがある。これに対して、MTX を併用することにより、HACA 産生は抑制しえることがわかっており、インフリキシマブ投与に当たっては 6mg/週以上の MTX を併用する必要がある。それ以下の MTX 併用で HACA 産生が抑えられる根拠は無く、MTX 6mg 併用が必要と考えられる。

インフリキシマブは、点滴静注で投与されるために他の TNF 阻害療法に比して極めて早い症状改善が一つの特徴である。当科での解析でも、投与後 4 日以内に有意な圧痛関節、腫脹関節数および CRP の改善が認められた。最近、当科、埼玉医大総合医療センター、東京女子医大の 3 大学におけるインフリキシマブ投与 258 例の投与後 22 週までの臨床成績が、本邦初の多数例での臨床成績として報告された⁴⁾。この RECONFIRM (Retrospective clinical study on the notable efficacy and related factors of infliximab therapy in a rheumatoid arthritis management) スタディーでは、インフリキシマブ投与前 90.3% が DAS28 で高活動性であったが、投与後 22 週時点で高活動性 27.9%、中等度活動性 10.8%、低活動性 33.3%、寛解基準以下 27.9% と顕著に改善していた。改善率での検討では good response 38.0%、moderate response 46.5%、no response 15.5% であった。(図 1)

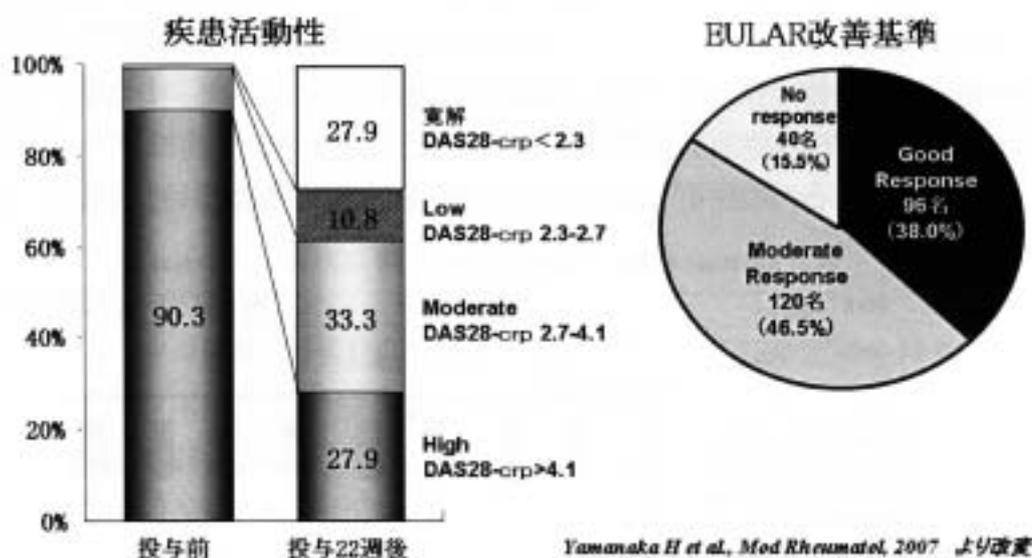


図 1 インフリキシマブ投与後 22 週における疾患活動性

2) エタネルセプト

エタネルセプト (エンブレル[®]) は、TNF の 2 つのレセプターのうち 75kD の受容体の細胞外リガンド結合部位に、ヒト IgG1 の Fc 領域を結合させた二量体の融合蛋白質である。TNF α および TNF β に結合してこれらの細胞表面受容体に結合するのを阻害する。全てヒトのアミノ酸組成で構成されており、製剤に対する抗体発現は基本的に生じないことから、MTX の併用は必須ではない。MTX が有害事象などにより使用できない RA は、エタネルセプトの良い適応となる。しかしながら、エタネルセプトの全国市販後調査での有効性評価対象症例 6563 名での解析では、MTX の併用 週 6mg 未満 (15.3%)、6 ~ 8mg (18.0%)、8mg 以上 (19.6%) と約半数に MTX は併用されており、投与 24 週での DAS28 EULAR (European League Against Rheumatism) 改善基準は、MTX 併用群で good response が 31.8%、非併用群で 24.9% と特に高度改善群において MTX 併用が有利であることが示されており、原則 MTX 併用が望ましい。

3. TNF 阻害療法の効果減弱

インフリキシマブでは、投与間隔が8週毎となる投与開始14週以降に、関節炎の活動性の再上昇が見られる症例が散見される。本邦では、欧米で使用されるインフリキシマブ投与量3～10mg/kgの最低量での承認となった。このため、投与間隔が8週間となる頃からインフリキシマブ3mg/kgでは、有効血中濃度を維持することが時に困難となり、効果不十分に陥る症例が存在する。当科の症例においても、22週ごろから疼痛・腫脹関節、CRPなどの増悪傾向が出現し、インフリキシマブの効果減弱症例が認められたが、このような症例の特徴はstage III、IVのような進行例あるいはマトリックスメタロプロテアーゼ3（MMP-3）高値例に多いことを見出している。図2に示す症例は、55歳（stage II、class 2）女性で、体重40kgでありインフリキシマブ3mg/kg（120mg）導入。治療後初期には疾患活動性の著しい改善が得られたが、投与を重ねると効果が不十分となり、やむをえずステロイド、MTXを増量した。そこでインフリキシマブ100mg/Vを2本残廃棄することなく使用することにより（5mg/kgまでの増量に該当）したところ効果の再び疾患制御可能となり、ステロイドは中止し尚も寛解を維持し得た。この症例以外にも、フルボトル投与で5mg/kgまで増量可能な（体重40kg以下）症例においては、効果の回復が認められた。すなわち、3kg/kgでは容量的に不足していることが示唆された。現在、本邦でも3mg/kgでの効果不十分例に関して増量ができるように、インフリキシマブ3、6、10mg/kgの二重盲験臨床試験が施行され、解析中である。

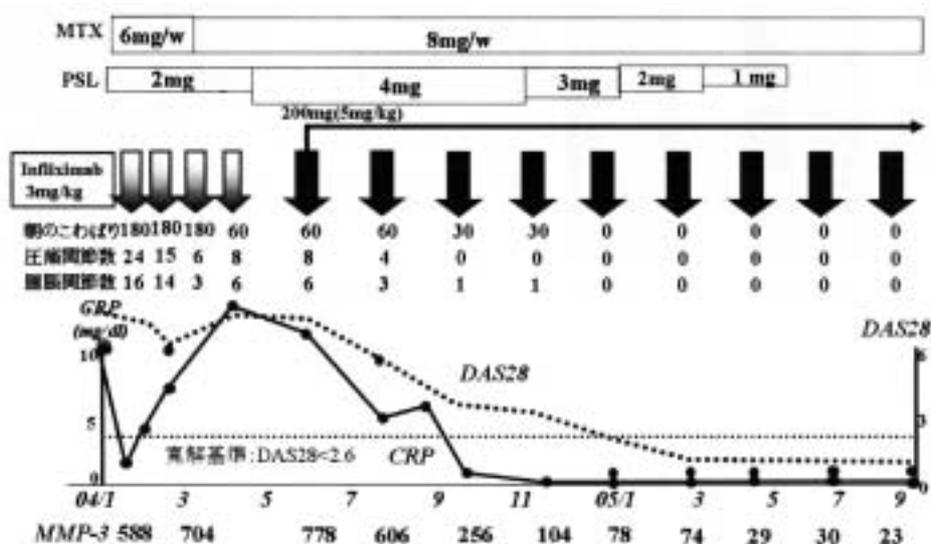


図2 Infliximab増量にて寛解したRAの一例55F（stage II、class 2）

実際には、増量が認可されるまでに、さらに時間を要すると考えられ、以下のような対処法が試みられている。

1. 200mg（2Vのフルボトル投与）

前述したように体重40kgの場合インフリキシマブを3mg/kgでは、120mg投与となるが、これをフルボトル投与すると5mg/kgとなる。5mg/kg程度の増量が可能な場合にはかなり有効である。

2. 投与間隔の短縮：

インフリキシマブの投与間隔は原則8週間隔である。これを6週まで短縮することが有効とされる。6週まで短縮しなくても7週までの短縮で有効である場合もある。

3. MTX の増量、他の抗リウマチ薬の追加併用

インフリキシマブ投与後に効果不十分となった場合でも MTX を 8mg/週を超えて増量することにより、疾患活動性再制御が症例により可能である。(保険認容量ではない) また、MTX との併用の有効であることが明らかにされているタクロリムスの少量追加併用が有効であるとの報告がある。MTX が核酸合成阻害であるのに対して、タクロリムスはカルシニューリンの活性化を阻害して、転写因子 NFAT の核移行を抑制してリンパ球の IL-2 産生などを抑制する代表的な免疫抑制薬である。作用機序の全く異なる 2 種の薬剤併用が有用であると考えられる。

4. 投与前ステロイド投与

インフリキシマブ点滴静注の際に、水溶性プレドニゾロンを 10～20mg 投与することで、効果が回復する可能性がある。この方法に関しては、埼玉医科大学総合医療センターを中心に、自主臨床研究 RESTORE 試験 (Study on Recovery by Steroid Treatment on RA Patients with Reduced Efficacy of Infliximab) で検証中である。

5. 関節滑膜切除、関節内ステロイド投与

特に、単関節の腫脹・疼痛が著しい場合、同関節に対する滑膜切除やケナコルト局注などの処置が、全身関節炎の再制御をもたらすことがある。TNF 産生に対するインフリキシマブの相対的不足が、局所的な TNF の大量産生源を除去・対処することで解消される可能性が考えられる。

6. 他の生物学的製剤への変更

インフリキシマブとエタネルセプトを患者背景など全て揃えてその効果を検討した報告は無い。インフリキシマブからエタネルセプトへの変更、あるいはその逆の場合にも有効であることが報告されている。両者の製剤特性を考えるとインフリキシマブは抗体製剤で TNF α と高い結合性をもって強固に結合し、膜型 TNF α 発現細胞にアポトーシスをもたらす作用がある。しかしながら、MTX の併用が必須条件であり、本邦での保険収載用量は 3mg/kg と時に不十分と考えられる。一方、エタネルセプトに関しては TNF α 以外に TNF β (リンフォトキシン α) とも結合することができるが、結合親和性は低い。欧米で認可された 25mg 週 2 回皮下注が可能であり、十分量の製剤を使用できると考えられる (表 1)。市販後全例調査では、インフリキシマブ使用経験例でも、投与 24 週で Moderate response 以上が 84.9% であり、インフリキシマブ効果不十分例の救済が可能である。

表 1 本邦で保険収載されている TNF 阻害療法

	インフリキシマブ (レミケード®)	エタネルセプト (エンブレル®)
構造 機序	キメラ型抗 TNF α モノクローナル抗体 TNF α の抗体による中和 (高親和性結合) TNF 発現細胞のアポトーシス誘導	ヒト型可溶性 TNF 受容体融合蛋白質 TNF α と β のトラップ (低親和性結合)
半減期	8.1 日	4.9 日
適応	MTX 効果不十分である RA MTX 併用必須	MTX、ブシミン、サラゾスルファピリジンで効果不十分 MTX 併用も推奨
投与	点滴静注 (3mg/kg)、8 週毎 1 回 2 時間の点滴スペースを要する 施設により外来化学療法加算を算定可能	皮下注射 (10-25mg)、週 2 回 自己注射可能 外来自己注射管理算定可能 (2 週ごとの来院が必要)
注意点	・欧米での使用用量 (3-10mg/kg) の最低量での認可で時に用量不足による効果不十分症例あり ・早期 RA に対して寛解導入後中止可能例あり	・欧米での用量が認可、低体重者 (40kg 以下) では慎重投与
市販時期 (市販後全例調査数)	平成 15 年 7 月市販 (5000 例)	平成 17 年 3 月市販 (7091 例)

本邦で、現時点では選択肢としては挙げられないが、TNF 阻害療法への不応症例に対する抗 IL-6 受容体抗体 (トシリズマブ)、抗 CD20 抗体 (オクレリズマブ)、CTLA-4Ig (アバタセプト) などの有効性が報告される。当科でも、インフリキシマブ、エタネルセプトともに効果不十分であった症例にトシリズマブが著効した症例を経験している。

抗 CD20 抗体療法に関しては、TNF 阻害療法に抵抗性の RA 500 名に対して、MTX + プラセボ、MTX + リツキシマブ 1000mg 隔週 2 回静注の無作為 2 重盲検プラセボ対象第Ⅲ相臨床試験 (REFLEX: Randomized Evaluation of Long-term Efficacy of rituximab in RA) が実施された。有害事象に関しては、コントロール、リツキシマブ投与群間に差は認めなかった。一方、リツキシマブ投与群では 24 週後に 51% が ACR20 を、12% が ACR70 を満たした⁵⁾ (図 3)。

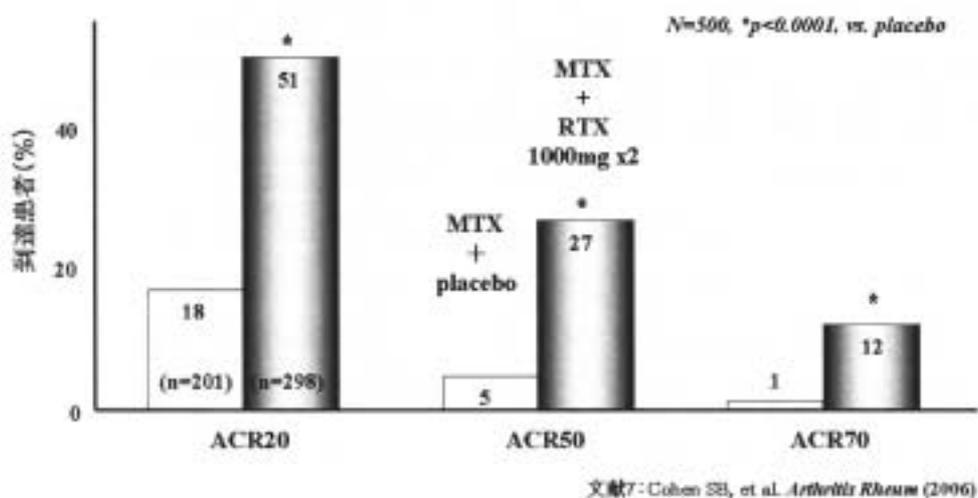


図 3 TNF 阻害療法抵抗性 RA に対するリツキシマブ第Ⅲ相臨床試験 — 24 週目での ACR 反応到達率 (REFLEX 試験) —

リツキシマブ、アバタセプトに関しては米国では既に TNF 阻害療法不応症例への投与が FDA (Food and Drug Administration) により認可されている。本邦で RA に対する抗 CD20 抗体に関してはリツキシマブではなく、ヒト化した抗 CD20 モノクローナル抗体 (オクレリズマブ) の治験が開始された。オクレリズマブは、既に全身性エリテマトーデス、多発性硬化症においても治験が進められて臨床的有用性が明らかにされているが、RA に対する海外の成績では 237 名の MTX 不応性で TNF 阻害剤投与を受けていた患者にプラセボに加え 10、50、200、500、1000mg のオクレリズマブが隔週で 2 回投与され、24 週時点で 200mg 以上の投与群では ACR50% を 20 ~ 28% 満たし、60 ~ 65% が EULAR の改善以上を満たした (図 4)。本邦においても 2008 年早々に 1 種類以上の TNF 阻害剤にて効果不十分な RA に対して第Ⅲ相無作為割付二重盲検試験が国際共同治験の一環として開始される。

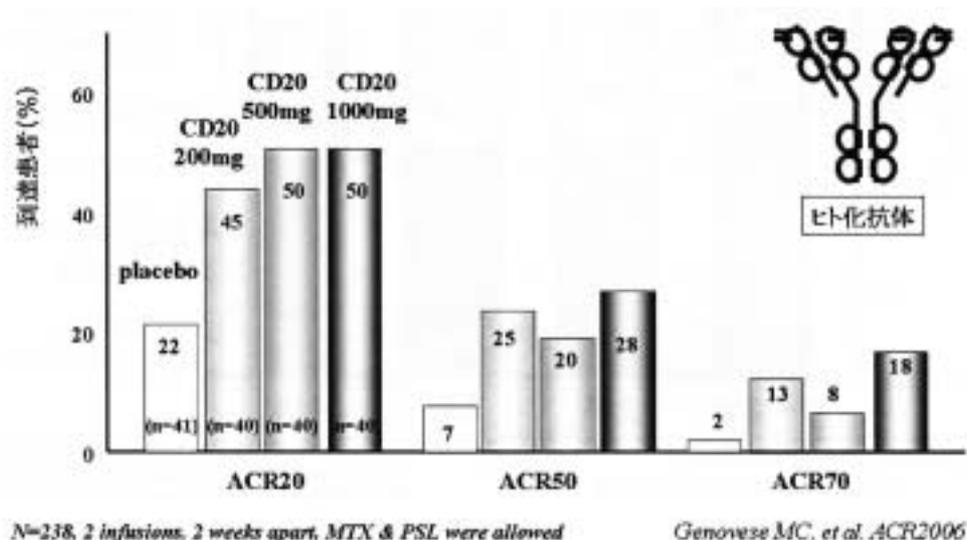


図 4 RA に対するオクレリズマブの第 I/II 相臨床試験 — ACTION study : 24 週目での ACR 反応到達率 —

現在、国際的あるいは本邦で今後保険収載あるいは治験が予定されている薬剤を図5に示す。

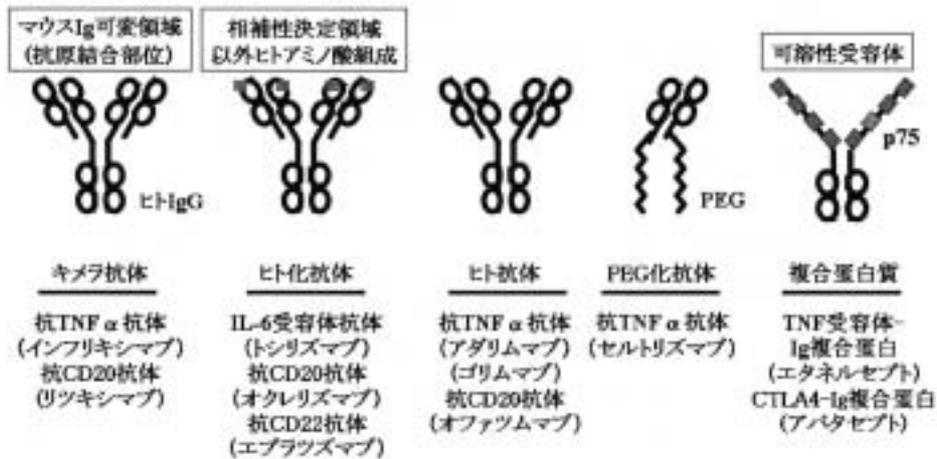


図5 RAに対する生物学的製剤の臨床応用

TNF 阻害剤の投与中止の可能性

TNF 阻害療法が効果不十分である症例がある一方で、最近、インフリキシマブを発症後2～3年の早期に生物学的製剤による加療を開始することにより、投与中止後も寛解を維持し得るとの報告が散見される^{6,7)}。BeSt 試験は、発症2年以内の抗リウマチ薬治療の無い症例における4種類の治療の比較を行った検討である。治療が無効 (DAS > 2.4) であれば次の治療法へ、有効であれば (DAS ≤ 2.4が6ヶ月持続) 減量, 休薬された。このうち第4群はインフリキシマブとMTX で加療開始された群であるが、同群では図4に示すように、4年後にはインフリキシマブが120例中81例 (68%) で中止可能で、MTXまで中止された症例が20例 (16.7%) も含まれている (図6)。

当科では約250症例にインフリキシマブ導入をしているが、反応例は投与22週後より併用薬を漸次中止し、臨床的寛解基準 (DAS28 < 2.6) を6ヶ月維持した症例に対して計画的にインフリキシマブ投与中止した。現在まで寛解導入後10症例でインフリキシマブを中止しているが最長2年間再燃を認めない。

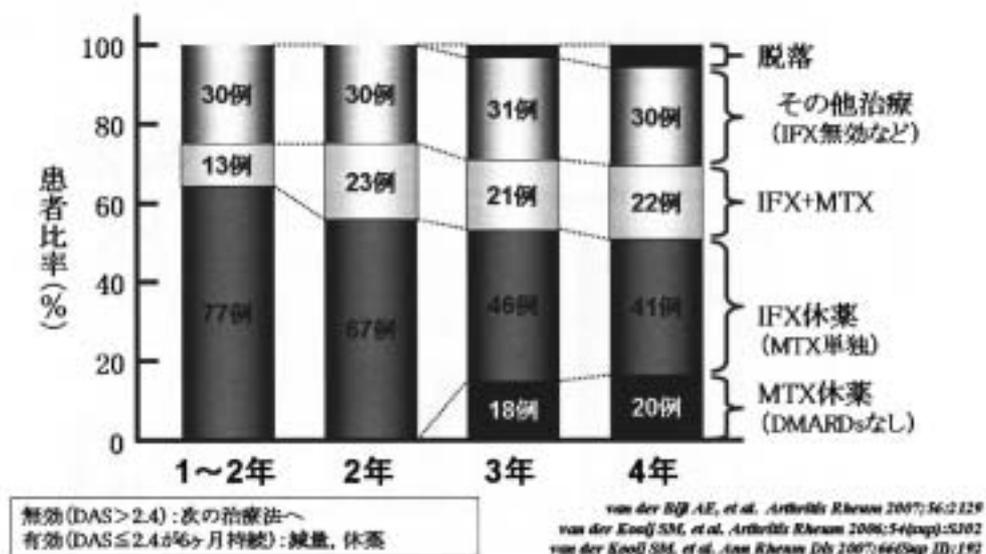


図6 早期RAに対する治療戦略比較試験 (BeSt study) 第4群 = 120例: インフリキシマブ3mg/kg + MTX

RAの生物学的製剤治療

当科においても約 250 症例にインフリキシマブ投与を施行したが、治療反応例は投与 22 週後より併用薬を漸次中止（まずステロイド→MTX 以外の DMARD →NSAID の順で中止）。その上で、臨床的寛解基準（DAS28 < 2.6）を 6ヶ月維持した症例に対して計画的にインフリキシマブ投与中止した。現在まで寛解導入後 10 症例でインフリキシマブを中止し得た。罹病期間 2 年以内の早期例であり、発症早期からのインフリキシマブ導入は、寛解導入さらにはインフリキシマブの投与中止が可能である事が示唆される。インフリキシマブにより導入された低疾患活動性の維持に関する本邦での多施設研究（RRR；Remission induction by Remicade in RA、全国 27 施設）が進行中である。現在、低疾患活動性（DAS28 < 3.2）を 6ヶ月以上継続できた RA 患者 51 症例からインフリキシマブ中止の同意が得られた。このうち、43 例は中止が継続でき、29 例が半年以上に亘って中止が可能としている。今後、中止の継続、中止後の関節破壊の進行、再燃後の患者に対するインフリキシマブ再投与の安全性を確認が必要である。

【文献】

- 1) American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines : Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. 2002 update. Arthritis Rheum 46 : 328-346, 2002.
- 2) Miyasaka N, Takeuchi T, Eguchi K. Proposed [corrected] Japanese guidelines for the use of infliximab for rheumatoid arthritis. Mod Rheumatol.; 15 : 4. 2005.
- 3) Miyasaka N, Takeuchi T, Eguchi K. Guidelines for the proper use of etanercept in Japan. Mod Rheumatol.; 16 : 63. 2006.
- 4) Yamanaka H, Tanaka Y et al.: Retrospective clinical study on the notable efficacy and related factors of infliximab therapy in a rheumatoid arthritis management group in Japan (RECONFIRM) . Mod Rheumatol ; 17 : 28-32, 2007.
- 5) Cohen SB, Emery P, Greenwald MW et al: Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy : Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks (REFLEX Randomized Evaluation of Long-term Efficacy of rituximab in RA) Arthritis Rheum. Sep ; 54 (9) : 2793-806. 2006.
- 6) Quinn MA, Conaghan PG et al : Very early treatment with infliximab in addition to methotrexate in early, poor-prognosis rheumatoid arthritis reduces magnetic resonance imaging evidence of synovitis and damage, with sustained benefit after infliximab withdrawal : results from a twelve-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum.; 52 : 27-35. 2005.
- 7) van der Bijl AE, Goekoop-Ruiterman YP et al.: Infliximab and methotrexate as induction therapy in patients with early rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 28 ; 56 : 2129-2134. 2007.