

関節リウマチの抗体療法

橋本 博史

順天堂大学膠原病内科

03-5802-1066, hashi@med.juntendo.ac.jp

1. 関節リウマチ(RA)とは

RA は多発性の滑膜関節炎を主病変とする原因不明の全身性炎症疾患である。30－50 歳の女性（男女比 1 : 3）に好発するが、小児発症（若年性関節リウマチ）や高齢発症もみられる。日本における患者数は約 70 万人とされ、そのうち約 1 割は身障者とされている。

倦怠感などの全身症状、朝のこわばりと共に滑膜関節の疼痛、腫脹、発赤、圧痛を対称性に認める。関節炎による骨・関節破壊の進行は、靱帯の弛緩、腱滑膜炎、腱鞘炎、筋萎縮などと共に亜脱臼や種々の関節変形、強直をもたらす。

RA の進行による病型は 3 型に分類され、多くは多周期型（70％）であるが、2 年以内に寛解をみる単周期型（20％）や進行型（10％）もみられる。また、経過中種々の関節外症状もみられ、血管炎を基盤とする生命予後の不良な臨床病態は、日本では悪性関節リウマチ（MRA）の概念でとらえられている。

RA のこれら病態発症には自己免疫機序の関与が考えられているが、関節炎の進展機序も次第に明らかにされており、それに伴いより選択的、より特異的治療法が開発され臨床応用されている。

2. RA の病態発症機序

RA の主病変は滑膜であり、病変部位における免疫や炎症にかかわる種々の細胞と分子の相互作用により複雑な病態をもたらしている。マクロファージ、T 細胞、好中球、滑膜細胞、軟骨細胞、破骨細胞など数多くの細胞が関与し、最終的に骨・関節の破壊をもたらす。

何らかの原因（ウイルス？）によって抗原提示細胞（マクロファージ、B 細胞）が活性化されると、HLA クラス II と抗原をヘルパー T 細胞に提示し、ヘルパー T 細胞の活性化をもたらす。その活性化には costimulatory signal (CD28/B7) が必要で、これには接着分子が関与する。ヘルパー T 細胞から B 細胞、形質細胞へ分化し、リウマトイド因子などの自己抗体を産生する系が活性化される。リウマトイド因子を含む可溶性の免疫複合体は好中球により貪食され、活性化した好中球から産生されるプロスタグランジンやリソゾーム酵素、活性酸素などが組織障害をもたらす。また、抗原提示細胞であるマクロファージが活性化

されると IL-1 や TNF- α などのサイトカインを産生し、これらは滑膜細胞の増殖、破骨細胞の活性化、繊維芽細胞の増殖、軟骨細胞の障害をもたらす骨破壊をもたらす。さらに、滑膜細胞の増殖により PGE₂,IL-1,IL-6,IL-8,MCP-1 などのプロスタグランジンやサイトカインが産生され、また軟骨細胞とともにコラーゲナーゼなどを含むプロテアーゼ産生の亢進をもたらす、これらは骨破壊につながる。これらのサイトカインは全身の免疫や炎症にかかわる細胞の活性化にも関与する。

3. RA の寛解導入薬

活動性 RA の早期寛解を目的として早期より寛解導入薬（抗リウマチ薬）が用いられる。

これには、免疫調節薬、免疫抑制薬、生物学的製剤が含まれる。

(1) 免疫調節薬

金製剤（注射、経口）、D-ペニシラミン、ブシラミン、ロベンザリット、アクタリット、サラゾスルファピリジンが含まれる。これらの多くは遅効性であるが、効果がみられると長期間持続し、免疫学的指標の改善をみる。しかしながら、すべての RA 患者に同等に効果がみられるわけではなく、重篤な副作用も存在する。また、長期使用により不応性もみられる

(2) 免疫抑制薬

これにはミゾリビン、メトトレキサート（MTX）、レフルノミドが含まれる。ミゾリビンはプリン合成拮抗阻害薬で作用は弱いが副作用も少ない。MTX は葉酸代謝拮抗薬で、少量間欠経口投与（2-8mg/週）により比較的早期に効果がみられ、不応性も少なく長期寛解維持も可能であることが示され、中心的な抗リウマチ薬として位置づけされている。レフルノミドは最も新しい免疫抑制薬で、ピリミジンの合成を阻害し細胞周期の G1 arrest をもたらすことにより免疫を抑制する。MTX と同等の有効性が認められる。しかしながら、これらの薬剤は、時に重篤な副作用もみられるため定期的な検査が必要である。

(3) 生物学的製剤

日本で用いることのできる生物学的製剤は TNF α を標的としたキメラ抗 TNF α モノクローナル抗体（infliximab）である。MTX の治療で十分効果が得られない場合に MTX と併用で用いられる。3mg/kg を初回、2週間後、4週間後、以後8週間間隔で静脈投与される。早期より効果がみられ、有効率も高く、関節破壊を抑制する効果もみられる。しかし、結核を含む感染症や過敏反応などの副作用がみられる。

4. RA の抗体療法

炎症性サイトカイン、特に IL-1 と TNF α は RA の滑膜炎と骨関節破壊に関与する重要なサイトカインである。最近、これらのサイトカインを阻害する生物学的製剤が開発され、

RA の治療薬として画期的な効果が示されている。最も効果的な抗サイトカイン療法は、RA の炎症に中心的に働いている $\text{TNF } \alpha$ に対する阻害薬である。これには 2 種類の薬剤が挙げられ、可溶性のリコンビナント TNF-Fc 融合蛋白と抗 $\text{TNF } \alpha$ 抗体である。前者には etanercept があげられ、後者にはマウスの Fab を用いた抗 $\text{TNF } \alpha$ キメラ抗体の infliximab と完全ヒト型の抗 $\text{TNF } \alpha$ 抗体、adalimumab があげられる。現在、先に記したごとく、日本では infliximab がメトトレキサート (MTX) に反応しない RA 患者に使用可能である。これらの生物学的製剤の使用により臨床的に早期より急速な改善を認め、その効果は 2 週間目より認められることが多い。いずれの薬剤も投与 1 年後の骨破壊は MTX 単独投与に比べ少なく、進行抑制が認められる。

さらに、IL-1 や IL-6 を標的とした生物学的製剤も開発され臨床応用されつつある。前者は、リコンビナントのヒト IL-1 レセプターアンタゴーストで欧米では臨床に用いられている。後者はヒト型化抗 IL-6 レセプター抗体で、50mg を週 2 回または 100mg を週 1 回群注投与で用いられる。いずれも、 $\text{TNF } \alpha$ 阻害薬と同等の効果が認められている。

これらの生物学的製剤の効果と問題点について触れる。