

生物学的製剤による 関節リウマチ治療と感染症対策

埼玉医科大学総合医療センターリウマチ・膠原病内科教授 竹内 勤

●はじめに●

関節リウマチの治療は最近の生物学的製剤の導入により、非常に大きな進歩を遂げ、その変貌が見てとれるようになりました。本日は生物学的製剤による関節リウマチの治療の概要をご紹介します。その治療によって起こってくる感染症に対する対策についてお話ししたいと思います。

●関節リウマチ治療のトレンド●

まず、関節リウマチの治療ですが、これまでの抗リウマチ薬による慎重な治療から大きく変わり、早期から積極的に強力な抗リウマチ療法を行うというのが最近のトレンドです。以前であれば比較的有効性を低いところに設定して慎重に抗リウマチ薬を増量してまいりましたが、最近では早期から寛解のような非常に高い目標に向かって治療をするというのが考え方です。

その背景には、関節リウマチの関節破壊が早期に急速に進行するということがわかり、これを抑えていくことが関節リウマチの予後改善につながるということがわかったからでございます。従って、関節リウマチ治療は強力な抗リウマチ薬療法を早期から使用するというのが大前提になり、その中でも特に切れ味が鋭く、効果が高い生物学的製剤に期待が寄せられたわけです。

この製剤を導入することにより、先ほど申し上げた寛解という高い治療目標が可能となってまいりました。しかもそれは臨床的な症状の改善のみならず、強力な関節破壊抑制が得られることから、それに対する期待が非常に高まっているということがございます。

●生物学的製剤の現状●

現在日本で、生物学的製剤として関節リウマチに使える薬剤が2剤ございます。それはいずれも炎症の中樞を担っています腫瘍壊死因子 (TNF) の働きを抑えるような生物学的製剤です。

世界的には3剤、既に関節リウマチに承認されており、2つの抗体製剤、すなわちキメラ型のモノクロナール抗体であるインフリキシマブ、そして完全ヒトのモノクロナール抗体である

アダリンマブ。もう一つはヒト IgGFc と TNF 受容体のフュージョンたんぱくであるエタネルセプトの 3 剤が承認されているわけですが、日本においては 2003 年にキメラ型のモノクロナール抗体インフリキシマブ、2005 年に TNF 受容体 IgG フュージョンたんぱくのエタネルセプトが承認され、この 2 剤が現在日本で使える薬剤となっております。

もう一方の完全ヒトモノクロナール抗体でありますアダリンマブは、現在治験が終了して申請中ということで承認を待っている状況でございます。

この 3 つの TNF 阻害生物製剤、中でも 2 つのインフリキシマブとエタネルセプトは日本で既に使用されていて、その成績また安全性のプロファイルが次第に明らかになってきております。それについてご紹介いたしまして、特に後半では感染症対策についてその中から得られた情報をご紹介申し上げたいと思います。

●生物学的製剤の臨床成績●

まず、日本で最初に関節リウマチ薬として承認されましたインフリキシマブの治療効果は市販後の全例調査が終了した時点で日本全国の主治医の先生方にご判断いただいた 5,000 例に対する有効性評価は、約半年後の 22 週後に 92%の方たちが有効以上というこれまでの薬剤にない極めて高い有効性が明らかになりました。その中には著効例 34%を含みますので、とてもよく効いたという方が約 1/3 という成績でございます。そのことを少し詳細に検討するために産業医大、埼玉医大医療センター、東京女子医大の 3 施設で半年以上経過観察された 258 例について検討しますと、ヨーロッパの基準でございます EULAR 反応性というものを指標にしまして有効性を検討すると、このような厳しい基準によって評価しましても中等度反応性以上が 85%以上に、高反応性が 38%に、また驚いたことに寛解も 28%に達成できるという成績でした。

一方のエタネルセプトも 3,000 例の 6 ヶ月間の市販後調査がほぼ終了しまして、その中で先ほどの EULAR 基準による評価が得られたものでは、インフリキシマブ同様に中等度以上で 87%という高い有効性が明らかになりました。また同様に高反応性も 29%、寛解も 20 数%ということで、このインフリキシマブ、エタネルセプトほぼ同等の有効性があるということが日本人で確認されています。

しかしながら日本で使用されているこれら製剤は、平均罹病期間 10 年の方たちに使われており、寛解は高いとはいっても約 1/4、20 数%~30%前半ですので、より多くの方に寛解を導入するためには、さらに早い段階から積極的に生物学的製剤を使っていくことが求められており、世界的にはこの流れで治療が進展しております。

そのような良好な治療効果の一方で、日本で行われた市販後全例調査で副作用のプロファイルが次第に明らかになってまいりました。特に 2003 年から先行して行われましたインフリキシマブの市販後調査におけます安全性、そして 2005 年の 3 月から行われておりますエタネルセプトの安全性の概要が大体明らかになってまいりましたので、それについてご紹介いたしません。

●生物学的製剤PMSの現状●

インフリキシマブは5,000例の6ヵ月調査がすべて終了しており、その中で得られた副作用は28%、重篤副作用は6.2%と報告されています。一方エタネルセプトはすべての副作用を合計しますと30.9%、重篤副作用4.3%ということですので、数値的にはほぼ同様の数字が出てきたということが言えます。

その中で詳細な検討が既に終了しておりますインフリキシマブについて少し詳しくご紹介を申し上げますと、トータルの副作用28%、重篤副作用6.2%の内訳ですが、特に重篤副作用の中で出てきたのは、やはり感染症あるいは呼吸器合併症が中心でした。と申しますのも、本来このTNF—腫瘍壊死因子というのは生理的な役割として感染防御という役割がございます。これら生物学的製剤は、関節リウマチの炎症に対してこのTNFを完全に遮断することによって高い有効性を得ている訳ですが、一方TNFの生理的役割も抑えます。したがってそこに感染症という副作用が当然のこととして起こってくるわけです。

しかしながらすべての方に感染症が起こるわけではありません。重篤副作用の中で最も多かった感染症として細菌性肺炎が挙げられますが、細菌性肺炎は2.2%の患者に起こりました。これは登録1,000、2,000、3,000、4,000、5,000と順次その経過を見ていきますと、ほぼコンスタントに起こってきている。一方当初懸念されました結核は6例、5例、そのあと0、2、1、というように減ってきております。また一方でこれまで余り世界的には注目されていませんでしたニューモシスティス肺炎が0.4%、ある一定の頻度で少ないながら起こっていることが注目されます。このように肺炎、結核、ニューモシスティス肺炎などの感染症、呼吸器感染症などに注意が必要だということがわかってまいりました。

特に細菌性肺炎についてはリスク因子を解析した結果、高齢者、特に65歳以上の高齢者に多い。それから呼吸器疾患合併症、糖尿病合併症を有する方に多いということがわかってまいりました。さらにこれらを詳細に多変量解析で分析したところ、リスクとして女性よりも男性、若い方よりも高齢者、そしてX線のステージが進んだ3度、4度の方が1度、2度よりもより感染症が起こりやすい。また呼吸器合併症がリスクになるという4つのリスクが明らかとなっております。したがってもしこれら、生物学的製剤を投与する場合にリスク因子を持っていらっしゃる方がいるとすると十分な予防対策、適応も含めて検討した上でこれら生物学的製剤の投与を始める必要があると思います。今後、インフルエンザウイルスに対するワクチン投与や予防薬の投与などでこれらの発症を防げるかどうかの検討が必要となってまいります。

一方結核はレントゲン、ツベリクリン反応、家族歴によってスクリーニングを行い、1つでも異常がある場合はINH（イソニコチン酸ヒドラジド）の予防投与をすることによってリスクを減らせることがわかってまいりました。きちんとしたスクリーニングを行う事、それに異常があった場合のINHの予防投与が非常に重要です。

最後にニューモシスティス肺炎に関しましては現在肺炎とほぼ同等のリスク要因が背景にあると言われておりますが、今後バクスターの予防投与の有無やさらなる詳細なリスク要因について検討が必要だとされています。

●新しいリウマチ治療に向けて●

本日は関節リウマチの治療に劇的な変革をもたらした生物学的製剤の治療効果とその副作用、特に感染症を中心とした副作用についてご紹介申し上げました。今後これらの製剤をより有効にそして副作用を少なく使っていくためにはその両面の対策が必要です。しかしながらこの治療によってもたらされた治療の変革は非常に大きいものがありまして、この製剤をいかに上手に使うかが今後、リウマチの専門医に課せられた大きな課題になっていますし、またこれによって大きな進歩をもたらしたリウマチ治療は、今まで考えられなかったほどのスピードで新しい方向に向かって進んでいくものと期待されます。