

第52回 The 52nd Annual General Assembly and Scientific Meeting of Japan College of Rheumatology 日本リウマチ学会総会 学術集会

第17回国際リウマチシンポジウム

The 17th International Rheumatology Symposium

2008年4月20日～23日、北海道札幌(ロイトン札幌・北海道厚生年金会館・札幌市教育文化会館)にて第52回日本リウマチ学会総会・学術集会(会長:小池隆夫)が開催された。記録的な気温上昇で、平年よりも2週間も早く一気に満開となった桜に誘われるように、全国から内科医、整形外科医、コメディカルらが、札幌に多数参集した。

生物学的製剤の登場でさまざまな治療オプションが可能になり、まさに「リウマチ治療新時代」のスタートといわれる今、熱気あふれる会場で行われたシンポジウム、ポスター発表から、トピックスを紹介する。

シンポジウム

新規生物学的製剤:抗TNF療法を超えるか?

トシリズマブ

西本憲弘
大阪大学大学院生命機能研究科免疫制御学講座

抗B細胞療法

田中良哉
産業医科大学医学部第1内科学講座

国際シンポジウム

Current Progress in RA

New Biological Agents for the Treatment of Rheumatoid Arthritis

Jonathan Kay
Rheumatology Unit, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA, USA

ポスター

生物学的製剤普及に向けての問題点とその対策

山崎 秀 他
抱生会丸の内病院 リウマチセンター

生物学的製剤にて治療中の関節リウマチ患者における患者満足度の検討

洲崎みどり 他
医療法人相生会 ピーエスクリニック リウマチ・膠原病科

関節リウマチにおけるインフリキシマブ長期使用症例の臨床的検討

秋山雄次 他
埼玉医科大学 リウマチ膠原病科

トシリズマブ

西本 憲弘

大阪大学大学院生命機能研究科免疫制御学講座



RA 病態形成における IL-6 の重要な役割

インターロイキン 6 (IL-6) は関節リウマチ(RA)の病態形成にかかわる重要なサイトカインである。TNF ならびに IL-1 と相互的に作用し、血管新生の誘導やタンパク分解酵素の産生、破骨細胞の活性化を引き起こすため、IL-6 の過剰産生は RA における軟骨・骨破壊の原因となる。また、RA 患者にみられる急性期反応や慢性炎症性貧血の原因でもあり、患者の QOL に大きく影響する。さらに、近年、自己免疫疾患の病態形成にかかわる IL-17 産生ヘルパー T 細胞(Th17 細胞)の分化に IL-6 と TGF β が不可欠であり、IL-6 の非存在下では制御性 T 細胞に分化することも報告されている。IL-6 のシグナルを特異的に阻害するヒト化抗 IL-6 受容体抗体トシリズマブは、RA 治療における新規生物学的製剤として日本で開発された。

国内臨床試験の結果

わが国で行われたランダム化試験としては、第 II 相試験の MRA009JP (対照はプラセボ) と第 III 相試験の SAMURAI (従来の DMARDs) および SATORI (メトトレキサート[MTX]) がある。これら 3 つの臨床試験において、トシリズマブ (8mg/kg) 群では対照群よりも ACR70 達成率および DAS28 (< 2.6) 寛解達成率が有意に高かった。いずれの試験においても効果は次第に増強し、SAMURAI 試験では 52 週時点の DAS28 < 2.6 達成率が 58.6% に達した。ヘモグロビン値、血清アミロイド A、MMP-3 も改善した。

有害事象の発現頻度は、全体で対照群とトシリズマブ群で有意差はなかった。臨床検査値では、総コレステロールや中性脂肪など脂質代謝関連の検査値の上昇がトシリズマブ群で高頻度に見られた。重篤な有害事象については、感染症がトシリズマブ群で高い傾向があった。

STREAM は第 II 相試験の継続投与試験であり、RA 患者における単独療法としてのトシリズマブの長期安全性と有効性を評価した。5 年継続率は約 70% と非常に高かった。この中で有害事象のための脱落率は 22.4% であった。612 人・年(患者数と治療年数の積算)中での重篤な有害事象、重篤感染症、悪性腫瘍の発現率は、それぞれ 27.5/100 人・年、5.7/100 人・年、0.7/100 人・年であった。

また、TNF 阻害治療で効果不十分の RA 患者に対するトシリズマブ投与の有効性を検討した結果、10 例中 7 例において寛解(DAS28 < 2.8) が達成された。

関節破壊進行の抑制効果

RA の治療ゴールは身体機能、生活機能、QOL を維持することである。このためには関節の炎症を抑えるだけでなく、関節破壊を防止することが重要であることは十分認識されている。SAMURAI 研究において、トシリズマブ単独療法は、TSS (Total Sharp Score) の変化を従来の抗リウマチ薬群に比べ統計学的有意差をもって抑制したことから、関節破壊進行の予防効果も有することがわかった。TSS が不変ないし低下した患者の割合は、トシリズマブ群 56%、対照群 39% であった(図)。

トシリズマブは抗 TNF 療法を超えるか

トシリズマブ投与後の血中 IL-6 濃度は、ベースライン時 CRP と良好な相関関係を示し、疾患活動性をよく反映する。したがって、血中 IL-6 濃度が正常化すれば、トシリズマブを中止できる可能性がある。

トシリズマブは単独療法でも臨床症状を改善し、骨破壊を抑制することが証明されているが、抗 TNF 療法は MTX を併用しないと効果が減弱する。また、トシリズマブは優れた継続率を示すが、抗 TNF 療法は MTX を併用しないと継続率が低下する。トシリズマブは、薬物相互作用、腎障害患者での安全性の情報も確認されており、また、生産過程においてウシ胎児血清を使用していないので、BSE のリスクがない。以上のことから、IL-6 のシグナルを特異的に阻害するヒト化抗 IL-6 受容体抗体トシリズマブは、高い有効性と安全性を有し、RA の病態に基づく新規の治療法となりうる。

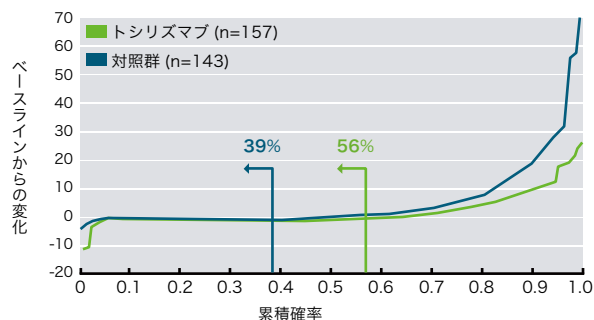


図 52週時のX線画像変化 (TSS分布) の比較

Ann Rheum Dis 66:1162, 2007 より

抗 B 細胞療法

田中 良哉

産業医科大学医学部第 1 内科学講座



関節リウマチ (RA) 治療の進化

TNF 阻害療法の登場により、RA の治療目標は、臨床症状の改善に留まらず、寛解導入、関節破壊進行抑制、生命予後改善にパラダイムシフトしてきた。しかしながら、これらの治療をもってしても効果不十分である症例も存在し、他の治療法が模索されている。

RA における B 細胞の役割

B 細胞は、骨髄造血幹細胞由来の細胞表面にイムノグロブリン (Ig) を発現する細胞で、B 細胞レセプターによる抗原刺激の受容、あるいは T 細胞からの活性化刺激を受けて Ig 産生細胞へと分化する。活性化 B 細胞は、自己抗体や炎症性サイトカインを産生すると同時に、細胞上に発現された CD40、CD80 などの共刺激分子を介した周囲の免疫担当細胞との相互活性化に関与する。特に自己免疫病態においては、B 細胞はきわめて強い抗原提示活性を有しており、自己抗体反応性 T 細胞の活性化に強く関与する。すなわち、RA の発症と病態形成の過程において、B 細胞は抗原提示の stimulator、ならびに自己抗体産生の responder として中心的な役割を担う。したがって、B 細胞表面抗原は RA の明確な標的になると考えられる。

CD20 抗体

CD20 は B 細胞に特異的に発現する糖タンパク質である。抗 CD20 キメラ抗体リツキシマブの第 III 相 REFLEX 試験では、TNF 阻害療法抵抗性 RA 患者に対して、メトトレキサート (MTX) を併用してリツキシマブ 1,000 mg を隔週 2 回投与した。24 週後、患者の 51% が ACR20 に到達した (図 1)。また、MTX 抵抗性 RA 患者を対象とした第 IIb 相 DANCER 試験では、24 週後の ACR20 および ACR70 の達成率はそれぞれ 54% と 20% であった。抗キメラ型抗体であるがゆえに懸念される投与時反応や効果減弱は、4 回の反復投与で認められていない。

ヒト化 CD20 抗体オクレリズマブの第 I/II 相 ACTION 試験では、MTX 抵抗性で疾患活動性の高い RA に対する

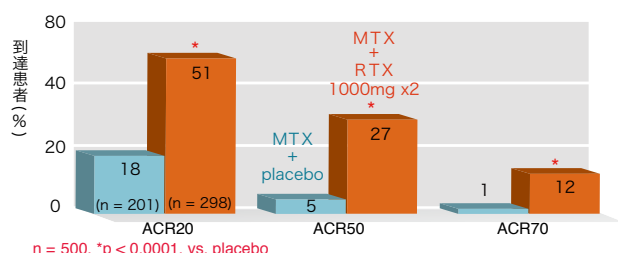


図 1 TNF 阻害療法抵抗性 RA に対するリツキシマブ第 III 相臨床試験 — 24 週目での ACR 反応達成率 (REFLEX 試験) —

Cohen SB, et al.: Arthritis Rheum 54, 2793, 2006

Reprinted with permission of Wiley-Liss, Inc., a subsidiary of John Wiley & Sons, Inc.

隔週 2 回投与により、60 ~ 65% が EULAR の治療反応性基準で「改善」以上を満たした。ヒト型 CD20 抗体オファツムマブの第 II 相試験では、隔週 2 回投与は、TNF 阻害療法で効果不良例にも奏効した。

RA に対するリツキシマブの作用機序

リツキシマブで治療された RA では、B 細胞が平均 8 カ月間消失した後に、未熟 B 細胞やナイーブ B 細胞のみが回復し、B 細胞の再構築が示されたが、再発例ではメモリー B 細胞を中心として回復し、RA は再燃した。SLE に対するリツキシマブの投与では、SLE 細胞表面上の機能分子発現に関して、リツキシマブ投与後 B 細胞の除去に先駆け、B 細胞上の共刺激分子である CD40 および CD80 の発現が減弱し、並行して T 細胞上の CD40L、CD69、inducible costimulatory protein (ICOS) の発現も減弱することが確認されている。これらの知見から、リツキシマブは共刺激分子を発現するメモリー B 細胞を優先的に除去し、B 細胞への分化と B-T 細胞間相互作用を制御して、自己免疫をリセットした可能性が示唆される (図 2)。

低分子量化合物

Janus kinase 3 (Jak 3) はリンパ球の分化、増殖に必須のチロシンキナーゼであり、RA 患者の滑膜組織中の樹状細胞に Jak 3 が発現していることが報告されている。Kremer らは、MTX/TNF 阻害薬抵抗性 RA 患者に経口 JAK3 阻害薬 CP-690,550 を 6 週間にわたり投与した結果、ACR 反応達成率において際立った有効性を示した。

今後の展望

サイトカインのみならず B 細胞や T 細胞を標的としたさまざまな生物学的製剤や低分子化合物の台頭により、RA の治療法の選択肢が広がり、より多くの RA 患者の病勢制御・関節破壊の抑制が可能になるとともに、自己免疫制御を介した薬剤フリー寛解 (治癒) を目指した治療の可能性が期待されている。

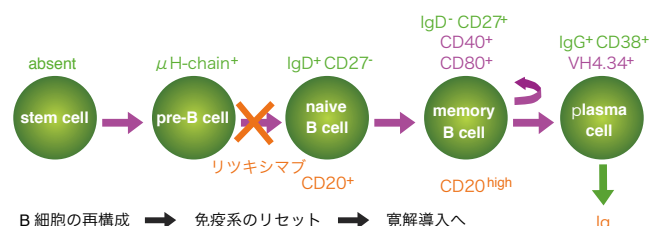


図 2 自己免疫疾患に対するリツキシマブの作用機序

※オクレリズマブ、オファツムマブは本邦未承認

関節リウマチ治療のための新しい生物学的製剤 New Biological Agents for the Treatment of Rheumatoid Arthritis

Jonathan Kay

Rheumatology Unit, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA, USA



はじめに

関節リウマチ(RA)の病態形成には、TNF、IL-1、IL-6などの炎症性サイトカインや、B細胞、抗原提示細胞、T細胞、破骨細胞の活性化が深く関与している。そこで、標的を絞り込んでその分子のみを抑える薬剤として、生物学的製剤が創製された。標的となる分子として、現在ある治療薬についてはTNF α 、IL-1 β 、T細胞共刺激分子B7 (CD80/86)、B細胞表面抗原CD20があり、開発中の治療薬についてはIL-6、IL-15、破骨細胞の分化や活性化に関わるRANKL (receptor activator of NF- κ B ligand)、B細胞の生存・成熟・増殖に必須な因子BAFF (B-cell activation factor of the TNF family: BLyS [B lymphocyte simulator]とも呼ばれる)やAPRIL (a proliferation-inducing ligand)がある。

TNF 阻害薬

TNF阻害薬は、RA滑膜組織で大量に産生され、RA滑膜炎、関節破壊などの病態形成や自己免疫の誘導や発症に重要な役割を担うTNF α の作用を阻害することにより、効果を発揮する。現在、欧米では、TNF α に対するキメラ抗体インフリキシマブとヒト型抗体アダリムマブ、および、可溶性TNF受容体Ig融合蛋白質エタネルセプトがRA治療に承認されている。

セルトリズマブはヒト化抗TNF α 抗体のFab'をポリエチレングリコールで修飾して生体内安定性を高めた製剤である。第III相試験RAPID 1およびRAPID 2試験において、セルトリズマブは、単独またはメトトレキサート(MTX)と併用で、活動性RA患者におけるRAの症状と徴候を有意に軽減した。200 mgあるいは400 mgの2週間毎投与は有効性がほぼ同じであった。mTSS (modified Total Sharp Score)の変化はプラセボ群と比較して有意に小さく、関節破壊の進行を有意に抑制することが証明された。安全性プロフィールは他のTNF阻害薬と同じであった。

ゴリムマブは、抗ヒトTNF α 抗体であり、TNF α のエピトープと結合し、他の抗TNF α 抗体よりも高い親和性を有する。第II相試験は、MTXを投与しているにもかかわらず活動性のRAを有する患者を5群に割り付け、MTXに加えて、プラセボ、ゴリムマブ50 mg/4週、50 mg/2週、100 mg/4週、または、100 mg/2週の皮下注射を行った。RAの症状や徴候を軽減するのに、全ての用量でゴリムマブは有効なようであった。ゴリムマブ50 mg/4週+MTX

で16週後に達せられた臨床反応(ACR50)は、52週後も維持ないし、さらに改善された(図)。結核や日和見感染症は1例も生じなかった。

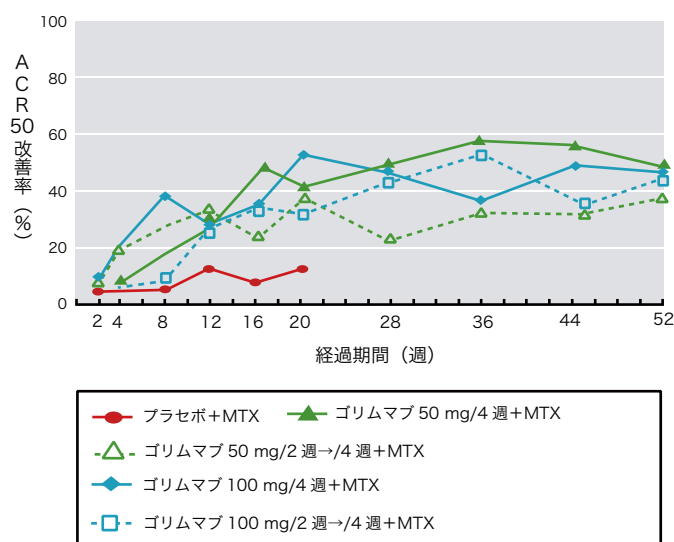


図 ゴリムマブ：ACR50改善率の経時的変化

J Kay, et al.: Arthritis Rheum, 58:964-975, 2008

抗 IL-6 抗体、抗 IL-1 抗体、抗 IL-15 抗体

IL-6は免疫応答や炎症反応の調節にかかわる多機能なサイトカインであり、RAの病態においても、自己免疫反応や慢性炎症症状、関節破壊にかかわると考えられている。トシリズマブはヒト化抗IL-6モノクローナル抗体であり、IL-6受容体(IL-6R)のIL-6結合部位を認識し、IL-6の結合を阻害することにより、IL-6Rのシグナル伝達を遮断する。活動性RA患者を対象としたランダム化二重盲検プラセボ対照試験OPTION研究において、トシリズマブは、MTXまたは他のDMARDと併用で、RAの症状や徴候を有意に軽減し、最大効果は8 mg/kg隔週で得られた。CRP正常化やヘモグロビン値上昇が早期に示されたように作用発現は迅速であった。総コレステロール、HDL-コレステロールおよびLDL-コレステロールの値が上昇したが、それ以外の安全性プロフィールは、プラセボとほぼ同じであった。

IL-1は免疫および炎症反応の主たるメディエータであり、RAにおける関節破壊に関与すると考えられている。ヒト型抗IL-1モノクローナル抗体AMG 108の第II相試験がRA患者を対象に行われている。

IL-15はRA滑膜に存在する前炎症性サイトカインであ

る。AMG 714 は、ヒト IL-15 と結合し、IL-15 惹起性のエフェクター機能を阻害するヒト型モノクローナル抗体である。1 つ以上の DMARD が無効の活動性 RA 患者を対象とした第 II 相試験において、一次エンドポイント(14 週後の 280 mg 投与群の ACR 20 改善率)で統計学的に有意な効果を示さなかったが、二次エンドポイント(12 週後および 16 週後の ACR20 改善率)でプラセボ群よりも有意に優れていた。また、AMG 714 による治療は急性期反応物質の濃度を低下させた。

B 細胞標的治療薬

B 細胞は、自己抗体産生のみならず、抗原提示機能、T 細胞活性化、炎症性サイトカインの産生などにも関与することから、自己免疫疾患を治療するために、B 細胞表面抗原や B 細胞活性化因子を標的とした創薬が展開されている。

リツキシマブはヒト CD20 を認識するキメラ抗体であり、米国において TNF 阻害療法抵抗性 RA に承認されている。CD20 に対するヒト化抗体オクレリズマブやヒト型抗体オフアツムマブについては第 III 相臨床試験が行われている。

BAFF は、B 細胞表面上の TACI (transmembrane activator and calcium-modulator and cyclophilin ligand interactor)、BAFF 受容体(BAFFR, BR3)、BCMA (B cell maturation antigen)への結合を介して B 細胞に作用し、B 細胞の成熟や免疫 Ig 産生を促進する。また、B 細胞アポトーシスを回避させることにより、B 細胞の強力な生存因子として作用する。欧米で、ヒト化抗 BAFF 抗体ベリムマブや TACI-Ig 複合蛋白アタシセプトの自己免疫疾患に対する試験が進行中である。

TRU-015 SMIP (small modular immunopharmaceutical) は、モノクローナル抗体であるリツキシマブと比べて半分の大きさで、炎症を起こしている部分に早く効率的に到達できる。

抗 RANKL 抗体

デノスマブは、完全ヒト型モノクローナル抗体であり、RANKL を阻害し、低骨量の閉経後女性の骨密度を上昇させる。MTX 療法を行っているにもかかわらず活動性 RA を有する患者を対象とした第 II 相臨床試験において、デノスマブ 180 mg の単回投与は、6 カ月後、MRI により評価される骨びらんの進行をプラセボと比較して有意に抑制し、同様の傾向が 60 mg の用量でもみられた。60 mg および 180 mg の 6 カ月毎反復投与も、プラセボと比較して TSS 進行および骨びらんの抑制した。ACR 反応や ACR 反応の個々の成分については、治療群間で有意な差は認められなかった。有害事象の発現率は、プラセボとほぼ同じであった。

他の有望な分子標的薬

RA に対する他の有望な薬剤として、抗 IL-23 モノクローナル抗体(CNTO 1275)、経口 IL-23 阻害薬(STA-5326)、TACE (TNF- α converting enzyme)阻害薬、ケモカイン阻害薬(CCR1 拮抗薬、CCR2 拮抗薬、CCR3 拮抗薬)、抗接着分子モノクローナル抗体、p38 MAP キナーゼ阻害薬、A3 アデノシン受容体(A3AR)アゴニストなどがある。

現在利用できる薬剤に対する反応が不十分な RA 患者にとって、今後は、さまざまな作用メカニズムの新しい分子標的薬の登場により、治療の選択肢が広がり、さらなる改善が期待できる。

注) 本文中の薬剤の用量はすべて米国の基準に基づく。セルトリズマブ、ゴムリマブ、オクレリズマブ、オフアツムマブ、ベリムマブ、アタシセプト、デノスマブは、本邦未承認。

現在数点の図表について掲載許可申請中

生物学的製剤普及に向けての問題点とその対策

山崎 秀 他

抱生会丸の内病院 リウマチセンター

目的

近年のリウマチ医療の急速な進歩により、関節リウマチ(RA)のコントロールは飛躍的に向上した。その一方で、リウマチ医療における地域格差の発生が懸念されている。そこで、地域において生物学的製剤を広く安全に普及させていく際に問題となることを探り、解決法を見出す目的で、長野県内のリウマチ医療に携わる医師にアンケート調査を行った。

対象と方法

信州リウマチ膠原病懇談会に登録されている医師 342 名にアンケート調査を行い、回答が得られた 114 名(回答率 33.3%)を調査対象とした。これらの医師の診療科目は、整形外科 96 名(リウマチ科 8 名)、内科 12 名(リウマチ科 1 名)、外科 3 名、その他 4 名であった。調査期間は 2007 年 11 月から 12 月であった。

結果

インフリキシマブまたはエタネルセプトを使用していたのは 40 名(35.1%)であり、前年の 32 名(30%)より増加していた。生物学的製剤未使用医師 68 名のうち 49 名は専門医と連携できれば生物学的製剤の逆紹介を引き受けると回答した。生物学的製剤を使用していない理由は、副

作用が心配、適応症例がない、医療費が高い、適応・使用法がわからないなどであった(図 1)。生物学的製剤使用にあたっての問題点としては、「医療費が高い」、「副作用が心配」、「緊急の副作用に対応できない」が多く挙げられた。今後の生物学的製剤への取り組みを聞いたところ、「自院で使用する」が昨年の 17 名から 25 名に増加し、「専門医へ紹介する」が 32 名から 29 名に減少した。生物学的製剤を広く安全に普及させるためには、「緊急の副作用に対処できる施設との連携」、「医療費の補助制度の充実」、「専門医との連携」を挙げる意見が多かった(図 2)。「医療費を負担できないために生物学的製剤を導入できない患者がいる」との回答は 41 名あり、総患者数にして約 140 名いることが明らかになった。

結論

長野県内における生物学的製剤の治療状況をアンケートにより調査した結果、生物学的製剤を使用している医師は、前年より増加し、専門医との連携により生物学的製剤の導入を検討している医師も多いことが判明した。

生物学的製剤使用にあたっての問題は、合併症、副作用への対処および医療費の問題を挙げる回答が多く、今後生物学的製剤を安全に普及させるためには、副作用、合併症に対応できる医師や施設との連携の構築が重要であり、医療費に対する患者や医師の懸念を解決していく必要がある。

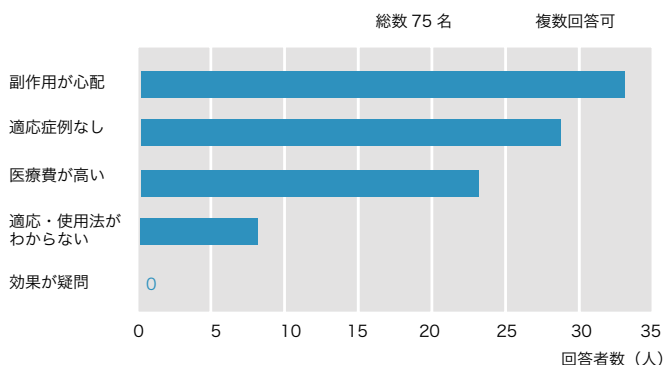


図 1 生物学的製剤を使用していない理由
(生物学的製剤を使用していない医師への質問)

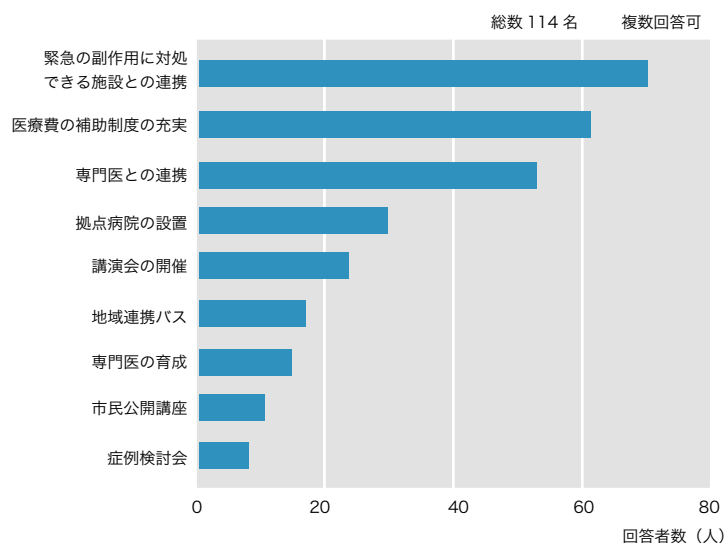


図 2 生物学的製剤を広く安全に普及させるためには

生物学的製剤にて治療中の関節リウマチ患者における患者満足度の検討

洲崎みどり 他

医療法人相生会 ピーエスクリニック リウマチ・膠原病科

目的

関節リウマチ(RA)に対する生物学的製剤の臨床的効果はきわめて高く、患者のQOL(生活の質)の向上に役立っているとの報告が多数なされている。しかし、医療従事者の評価と、患者が自覚する治療効果に相違があることが経験される。今回、臨床所見や治療効果と生物学的製剤治療に対する患者の印象とを比較することを目的とし、生物学的製剤にて治療中のRA患者における患者満足度の検討を行った。

方法

当院で生物学的製剤治療中のRA患者27名(男性5名、女性22名、平均45.6歳、平均罹病期間11.9年、平均治療期間16.4カ月)を対象にアンケート用紙を用い、非対面方式にて調査を行った。アンケート調査期間は2007年9月～10月であった。本研究は当法人治験倫理審査委員会にて承認され、文書にて説明、同意取得を行った。

結果

19名がインフリキシマブ、8名がエタネルセプトを用いていた。ほとんどの患者においてDAS28は治療後に改

善した。

生物学的製剤治療を開始する前、27名中「生物学的製剤」を44%が知っており、27名中38%が期待し、37%がやや期待していた。生物学的製剤の治療には48%が満足、22%がやや満足していた(図1)。「good response」であるにもかかわらず「やや不満足」と回答した患者は3名であった。この3名の内訳は、インフリキシマブのみ1名、インフリキシマブ→エタネルセプト2名であった。「やや不満足」の理由は、薬の効果が短い、膝の疼痛だけがとれない、思ったほど効果がない、が挙げられた(図2)。

結論

生物学的製剤の認知度は調査前50%以下であった。治療前の期待度は75%の患者が「期待」、「やや期待」であり、治療後、70%の患者が「満足」、「やや満足」であった。今回の調査ではDAS28による効果判定と患者の満足度はおおむね一致していたが、DAS28にてgood responseにもかかわらず「やや不満足」と答えた患者が3名(15%)いた。これは、本人の期待度が、医療従事者が予想し、達成し得た効果を上回っていたためと考えられる。今後、生物学的製剤投与にあたって患者に説明する際には、正確な情報を提供することが必要と考えられた。

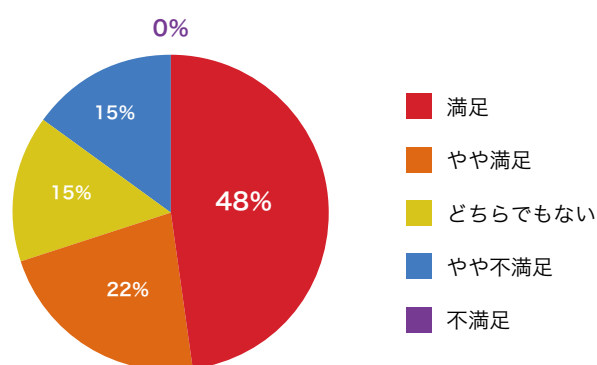


図1 生物学的製剤の治療に満足されていますか？

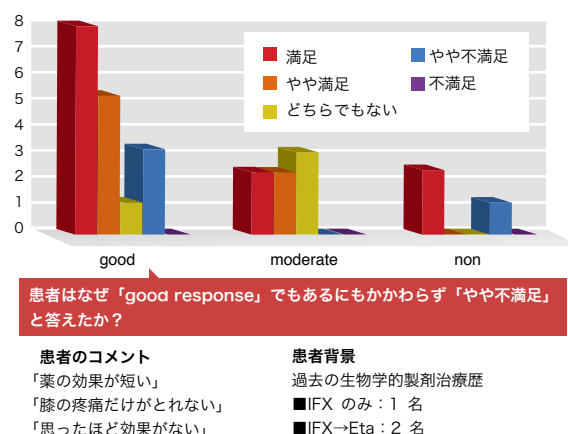


図2 患者満足度と DAS28 の関係

関節リウマチにおけるインフリキシマブ長期使用症例の臨床的検討

秋山雄次 他

埼玉医科大学リウマチ膠原病科

目的

日本でインフリキシマブが関節リウマチ(RA)の治療薬として使用されるようになって、間もなく5年が経過する。わが国でも短期的な有効性については全例調査をはじめとしたエビデンスが集積されてきているが、中長期的な報告はまだ少ない。今回はインフリキシマブのRAに対する中長期的な効果、副作用などについて自検例で検討を行った。

対象

1987年の米国リウマチ学会のRAの分類基準を満たし、2007年3月までに当科でインフリキシマブを導入したRA患者のうち、54週以内に他施設へ転院した症例を除いた73例(男性11例, 女性62例, 平均年齢56.2歳, 罹病期間10.8±9.3年)を対象とした。

方法

開始時と54, 102, 150週後, ACR core set, DAS28(ESR4), modified health assessment questionnaire (mHAQ), modified Total Sharp Score (mTSS)を評価し, 有効性を判定した。

結果

ACR20, ACR50, および, ACR70 到達率は, 54週後それぞれ60%, 36.7%, 13.3%, 104週後それぞれ64.4%,

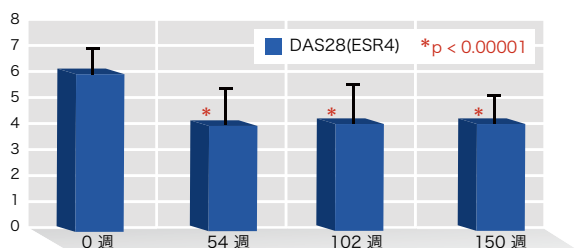


図1 DAS28 (ESR4) の推移

46.7%, 22.2%, 150週後それぞれ57.7%, 34.6%, 15.4%であった。DAS28 (ESR4)は, 開始時の5.90±1.01から, 54週後4.01±1.18, 105週後3.88±1.66, 150週後3.84±0.94に改善した(図1)。

54週後, 全体としては骨破壊が進行したが, 低活動性群では進行しなかった(図2)。54週以後では, 平均年間骨破壊の進行度は低下した。

投与時反応は73例中50例(68.5%)に認められた。重篤な副作用は18例認められ, 13回の入院加療を要した。感染が最も多く(65.4%), 高齢者に多い傾向があった($p < 0.09$)。結核の発症はなかった。抗核抗体陽性率は, 54週後66.7%, 102週66.7%, 150週後100%と上昇する傾向があった。

結論

インフリキシマブは中長期的にも有効性が認められた。全体として骨破壊が進行した。海外での報告よりも骨破壊の進行が強かった原因としては海外よりもわが国でのインフリキシマブの使用量が少ないことや4週投与が許されていないことが影響したと考えられる。低活動性群では骨破壊は進行しなかったため, 厳格なコントロールを目指すことが重要である。しかし, 低活動性にコントロールできなくても54週以上治療を継続すると骨破壊の進行が低下する可能性が考えられたので, 症例を増やし検討する必要がある。

重篤な副作用としては感染が重要なため, 導入前のスクリーニングとともに導入後も十分注意を払う必要がある。

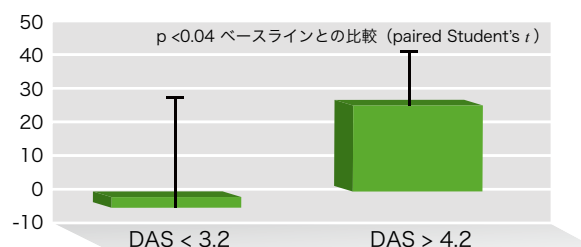


図2 TSS 平均年間進行度 (0-54週)