

第77回東京女子医科大学学会総会  
シンポジウム「生物学的製剤を用いた分子標的治療の進歩」  
(8) 生物学的製剤による関節リウマチ治療の進歩

東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター

ナカジマ アヤコ  
中島亜矢子

(受理 平成23年11月22日)

The 77th Annual Meeting of the Society of Tokyo Women's Medical University  
Symposium "Progress in Molecular Targeting Therapy Using Biologics"  
(8) Improvement in Biologic Treatments for Rheumatoid Arthritis

Ayako NAKAJIMA

Institute of Rheumatology, Tokyo Women's Medical University

Rheumatoid arthritis is characterized as chronic inflammatory arthritis resulting in pain and deformity in joints with poor prognosis. Developments in treatment targeting specific molecules that play crucial roles in the pathogenesis of rheumatoid arthritis have improved in recent years. After the first biologics were introduced in 2003, 3 kinds of biologics are used to date, which suppresses tumor necrosis factor (TNF), anti-interleukin-6 or T cell co-stimulation. More than 100,000 patients with rheumatoid arthritis have supposedly been treated with these biologics in Japan.

The Institute of Rheumatology at Tokyo Women's Medical University is the nation's largest rheumatology clinic where approximately 1% of Japanese patients with rheumatoid arthritis are treated. In 2000, we established, a single-institute based large observational cohort, IORRA (Institute of Rheumatology, Rheumatoid Arthritis). Analysis of practical data accumulated over the past decade revealed that 13.2% of patients with rheumatoid arthritis are treated with biologics, and that disease activity measured by DAS28 decreased from 3.72 before the biologics era to 2.96, and physical dysfunction measured by J-HAQ decreased from 0.814 to 0.655. The number of joint surgery cases, especially joint replacement surgery, has decreased due to this trend.

Despite the fact that difficulties remain and new problems are still emerging in the treatment of rheumatoid arthritis, the paradigm shift in treatment strategy, which aims not only in relieving the patients' pain but also in improving the long-term outcome of rheumatoid arthritis, brings great significance worldwide.

**Key Words:** rheumatoid arthritis, biologics, remission, outcome, disease activity

はじめに

関節リウマチは関節を主として冒す慢性炎症性疾患であり、関節炎による疼痛、慢性炎症により関節変形をきたし身体機能が障害され、さらには肺などの内臓病変、感染症などの合併症のため生命予後も悪い難病である<sup>1)2)</sup>。これまでのリウマチ治療の歴史の中では、メトトレキサート (MTX) の導入によりかなり治療が進歩したが、それでも十分な治療法と

は言えなかった。現在でもいまだ根治的治療は確立されていないものの、近年、病態メカニズムに関与する因子を修飾することにより疾病の進行が抑制されることが明らかになり、分子標的治療が著しく進歩した。2003年に tumor necrosis factor (TNF) 阻害薬である infliximab が承認され、現在では etanercept, adalimumab, golimumab (以上 TNF 阻害薬), tocilizumab (interleukin (IL)-6 阻害薬), abatacept

**Table 1** The currently available biologics for treatment of rheumatoid arthritis in Japan

Mechanism		Product	Route of administration	Approve
TNF inhibitor	Anti-TNF antibody	infliximab	intravenous	2003
		adalimumab	subcutaneous	2008
		golimumab	subcutaneous	2011
	TNF receptor fusion protein	etanercept	subcutaneous	2005
IL-6 inhibitor	IL-6 receptor antibody	tocilizumab	intravenous	2008
T cell co-stimulator inhibitor	CTLA-4 fusion protein	abatacept	intravenous	2010

**Table 2** Composite disease activity scores and definition of remission

Index	Calculation	Remission	Low disease activity	Moderate disease activity	High disease activity
DAS28	$0.56 \sqrt{(TJC28) + 0.28 \sqrt{(SJC28) + 0.70 \log(ESR) + 0.014GH}}$	<2.6	$\leq 3.2$	$\leq 5.1$	>5.1
SDAI	SJC28 + TJC28 + PGA + EGA + CRP	$\leq 3.3$	$\leq 11$	$\leq 26$	>26
CDAI	SJC28 + TJC28 + PGA + EGA	$\leq 2.8$	$\leq 10$	$\leq 22$	>22

Boolean based definition for Clinical Practice for Remission: TJC $\leq$ 1 and SJC $\leq$ 1 and PGA $\leq$ 1

DAS28, disease activity score 28; TJC, tender joint count; SJC, swollen joint count; ESR, erythrocyte sedimentation rate (mm/h); GH, general health in mm visual analogue scale (VAS); PGA, patient global assessment in cm VAS; EGA, evaluator global assessment in cm VAS.

(T細胞選択的共刺激阻害薬)の6剤が使用可能となり、全国で約10万人近くがこれらの治療を受けていると推定される。

東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センターは、リウマチ性疾患治療施設としては日本最大であり、全国で60~70万人といわれる関節リウマチ患者総数の1%にあたる約5,500例を診療している。当センターでは2000年に大規模関節リウマチ患者コホートIORRA (Institute of Rheumatology, Rheumatoid Arthritis) をたちあげ、IORRA コホートに基づく観察研究を継続的に行ってきた<sup>1)3)~6)</sup>。

本稿では、生物学的製剤による関節リウマチ診療の進歩について、日本の実臨床に基づいたIORRA研究の結果から概説する。

### 1. 関節リウマチとは

関節リウマチは、身近な難病である。全国に60~70万人の患者がおり、男女比は1:4~5と女性に圧倒的に多い。好発年齢は30~50歳代と家事育児、仕事に働き盛りの年代に発症する。いくつかの遺伝的要因、環境的要因の関与は指摘されているものの、原因の詳細は不明である。全身の関節に慢性の炎症をきたし、そのために関節痛、発熱、全身倦怠感など様々な症状を呈する。関節炎がコントロールされないと次第に関節変形が進み、身体機能障害が出現

する。免疫異常や炎症、寡動、使用されるmethotrexate (MTX)をはじめとする免疫抑制薬やステロイドのため、感染症などの合併症が多くなる。

これまでは6週間以上に及ぶ多発関節炎が持続したり、骨びらんなどの定型的レントゲン所見があったから関節リウマチと診断されて治療がなされていた。昨今は骨びらんなど関節破壊を進ませないよう早期発見・早期治療が叫ばれ、2010年に欧州リウマチ学会と米国リウマチ学会の共同で、関節リウマチの早期治療のための分類基準が提唱された<sup>7)</sup>。

### 2. 関節リウマチの病態と生物学的製剤

関節リウマチの病変局所である滑膜では、マクロファージ、T細胞、B細胞、滑膜線維芽細胞、樹状細胞、好中球などが、TNFやIL-6、IL-1などのサイトカインやケモカイン、接着因子などと複雑に関与しあい、破骨細胞の活性化を介して骨関節破壊をきたすとされている。関節リウマチ診療の薬物療法の中心はMTXであり、主として細胞増殖抑制効果により抗リウマチ効果を発揮すると考えられている。現在、わが国で関節リウマチの適応のある生物学的製剤は、TNF阻害薬、IL-6阻害薬、T細胞選択的共刺激阻害薬で、2003年に最初の生物学的製剤であるinfliximabの導入以降、点滴、皮下注射製剤など計6剤が使用可能である (Table 1)。それぞれの薬剤とも

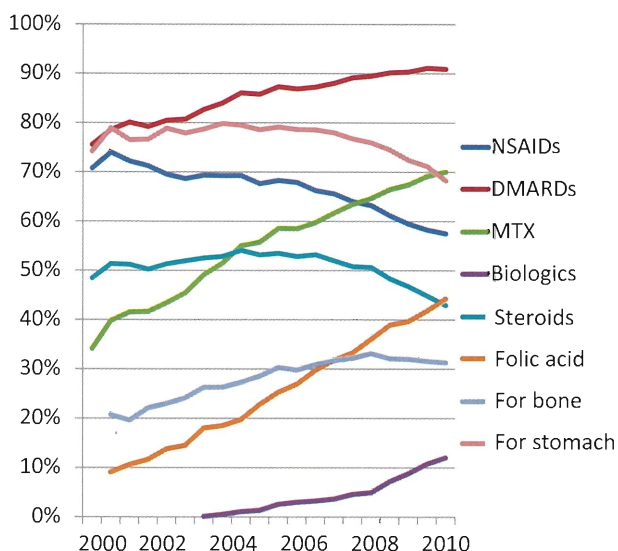


Fig. 1 The trend of medication for rheumatoid arthritis

The use of methotrexate (MTX) and biologics were increasing, whereas the uses of corticosteroid and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) were decreasing. DMARD, disease modifying antirheumatic drug.

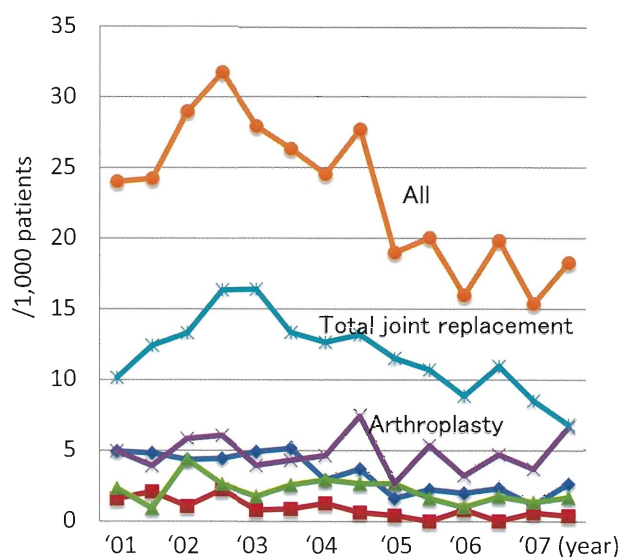


Fig. 3 The trend of joint operation in IORRA database<sup>5)</sup>

The number of total joint operations and joint replacement surgery were decreasing during these 7 years.

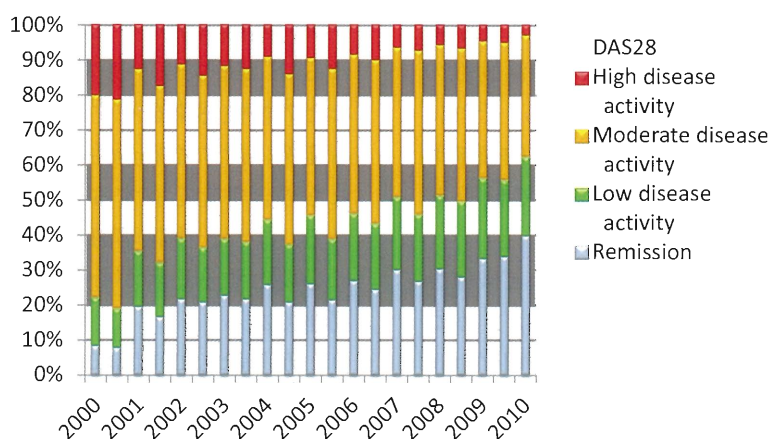


Fig. 2 The trend of disease activity indicated by DAS28 of patients with rheumatoid arthritis in IORRA database

The rate of high disease activity was decreasing and rate of remission was increasing.

無作為盲検試験では、MTX未使用例でも抵抗例でも、長期罹患例でも早期例でも、米国リウマチ学会の改善判定基準 (ACR20) および欧州リウマチ学会の判定基準 (DAS28) (Table 2) で良好および中等度改善は70~80%程度を呈する。IL-6阻害薬、T細胞共刺激阻害薬はTNF阻害薬に抵抗性があった例においても同様に有効であることが示されている。

### 3. IORRA コホートについて

IORRA コホートとは2000年に東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センターで開始した関節

リウマチ患者の大規模前向きコホートである。当初は米国Stanford大学を中心に行われていたArthritis Rheumatism and Aging Medical Information System (ARAMIS) をもとにJapanese ARAMIS (J-ARAMIS) として開始、2006年4月よりIORRAと改称した。関節リウマチ患者に対する前向き観察研究で、患者情報・医師評価・臨床検査値に基づくデータベースを構築し、専門的な統計解析を実施している。年2回4~5月、10~11月に実施、現在12年目に入り、23回目の調査を実施中である。患者調

査票により患者情報を集積しており、調査票の回収率は毎回98%以上を保持している。これまでに11年が経過し、多くの日本人関節リウマチ患者のエビデンスが得られている<sup>1)3)5)6)8)</sup>。

#### 4. IORRA コホートからみた関節リウマチ治療の進歩

IORRA コホートにおけるこの10年間での関節リウマチ治療薬の変遷、疾患活動性の変遷、関節手術の変遷を図に示す。まず治療薬に関して特記すべきは、MTXの服用頻度が2000年の35%から2010年の70%に増加したこと、ステロイド服用が減少傾向にあること、生物学的製剤使用が着実に増加傾向にあることであろう (Fig. 1)。当センターでは現在13.2%の患者がこれら生物学的製剤で治療を受けている。

疾患活動性については、コホート全体では、腫脹および疼痛関節数、赤沈値、患者全般 visual analogue scale (VAS) から算出される疾患活動性 DAS 28 は年々改善傾向にあり (Fig. 2)、2000年では平均4.16、生物学的製剤導入時期前3.72、2010年時には2.96と著明な改善が日常診療下で得られたことが明らかとなった。なかでも、寛解率、低疾患活動性の率が増加し、合わせて約50%となっている。それに伴い、身体機能障害度 (J-HAQ) は生物学的製剤導入前の平均0.814から2010年の0.655まで低下した。

関節手術の減少、特に人工関節置換術など破壊された関節を対象にする手術は減少し (Fig. 3)<sup>9)</sup>、かつ手術に至るまでの期間は長くなる<sup>9)</sup>など、長期アウトカムの改善も得られつつある。

#### 5. IORRA コホートからみた生物学的製剤の関節リウマチにおける効果

観察コホートである IORRA を用いて infliximab, etanercept, tocilizumab, adalimumab それぞれの投与開始直前、開始直後、その後6ヵ月ごと1.5年までの IORRA データをもとに疾患活動性 (DAS28, SDAI, CDAI) (Table 2) の推移、身体機能障害度の推移、DAS28、日常診療の Boolean 基準 (Table 2)、CDAI による寛解率の推移などを検討した。いずれの薬剤においても、またいずれの疾患活動性指標を用いても疾患活動性は生物学的製剤投与開始後速やかに低下しその後も維持された。身体機能障害度も、生物学的製剤開始後は速やかに改善傾向がみられた。寛解率もいずれの指標においても、生物学的製剤開始後速やかに寛解割合が著しく増した。Boolean

practice による寛解がもっとも厳しい寛解基準であるが、ほとんどの薬剤で寛解率が20%に達していた。

#### 6. 生物学的製剤によってもたらされた関節リウマチ診療の進歩と課題

強力な生物学的製剤の導入により、関節リウマチ診療に進歩と課題が見えてきた。

生物学的製剤をもってしてもなお、疾患早期から厳格なコントロールを目指した方がその後の身体機能障害などを含めた長期の生活の質 (quality of life: QOL) を改善させることから、関節リウマチ診療においては、早期診断・早期治療、目標を定めた疾患コントロールの大切さが改めて認識された。その結果2010年に相次いで関節リウマチの新分類基準<sup>10)</sup>、目標達成に向けた治療 (Treat to Target) に関する recommendation<sup>11)</sup>、関節リウマチの新寛解基準<sup>12)</sup>などが提唱された。

また、TNF 阻害薬、IL-6 阻害薬、T 細胞共刺激阻害薬をもってしても、コントロールできない関節リウマチが存在することが明らかとなり、一層のリウマチの病態解明やそれに即した治療薬の開発が望まれる。B 型肝炎ウイルス保持者、非結核性抗酸菌症例などの慢性感染を有する症例や、悪性腫瘍を保持する症例に対する安全性は現在担保されておらず、これらの合併症を有する患者への治療法の改善が望まれる。また、生物学的製剤は非常に高額であり、真に必要とする患者がそのために使用できないことも問題である。

しかし総じて実臨床においては、生物学的製剤の導入により、関節リウマチにおいて関節炎がない「臨床的寛解」、X 線学的に進行しない「構造的寛解」、身体機能障害がほとんどない「身体機能寛解」なども目指せるようになり、その結果長期アウトカムである関節手術の減少、就労機会の回復、QOL の改善、生命予後の改善なども得られつつある。

#### おわりに

生物学的製剤でリウマチ診療のすべてが解決したわけではなく、また新たな問題も提起されている。しかし、このような治療の進歩により関節リウマチ診療において単に関節の痛みを取るという短期的 QOL の改善から長期アウトカムの改善を目指すような治療のパラダイムシフトがもたらされた恩恵は大きい。

## 文 献

- 1) **Nakajima A, Inoue E, Tanaka E et al:** Mortality and cause of death in Japanese patients with rheumatoid arthritis based on a large observational cohort, IORRA. *Scand J Rheumatol* **39**: 360–367, 2010
- 2) **Sokka T, Abelson B, Pincus T:** Mortality in rheumatoid arthritis: 2008 update. *Clin Exp Rheumatol* **26**: S35–S61, 2008
- 3) **Yamanaka H, Inoue E, Singh G et al:** Improvement of disease activity of rheumatoid arthritis patients from 2000 to 2006 in a large observational cohort study IORRA in Japan. *Mod Rheumatol* **17**: 283–289, 2007
- 4) **Tanaka E, Mannalithara A, Inoue E et al:** Efficient management of rheumatoid arthritis significantly reduces long-term functional disability. *Ann Rheum Dis* **67**: 1153–1158, 2008
- 5) **Momohara S, Inoue E, Ikari K et al:** Decrease in orthopaedic operations, including total joint replacements, in patients with rheumatoid arthritis between 2001 and 2007: data from Japanese outpatients in a single institute-based large observational cohort (IORRA). *Ann Rheum Dis* **69**: 312–313, 2010
- 6) **Yamada T, Nakajima A, Inoue E et al:** Incidence of malignancy in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* **31**: 1487–1492, 2011
- 7) **Aletaha D, Neogi T, Silman AJ et al:** 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* **62**: 2569–2581, 2010
- 8) **Tanaka E, Inoue E, Mannalithara A et al:** Medical care costs of patients with rheumatoid arthritis during the prebiologics period in Japan: a large prospective observational cohort study. *Mod Rheumatol* **20**: 46–53, 2010
- 9) **Momohara S, Ikari K, Kawakami K et al:** The increasing disease duration of patients at the time of orthopaedic surgery for rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2011
- 10) **Aletaha D, Neogi T, Silman AJ et al:** 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* **69**: 1580–1588, 2010
- 11) **Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW et al:** Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* **69**: 631–637, 2010
- 12) **Felson DT, Smolen JS, Wells G et al:** American College of Rheumatology/European League against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Ann Rheum Dis* **70**: 404–413, 2011