

## 症例検討会

平成27年12月  
羽島店

### リウマチ患者における生物学的製剤使用について

#### (患者背景)

50代女性 30代の頃よりリウマチを患い内服薬と痛み止めの注射(毎週)を打ちに受診されていたが、足の痛みと歩行が困難になってきたため、H26年8月より生物学的製剤開始となる。

#### (併用薬)

タケプロンOD (15)	1錠	1日1回	朝食後	14日分
ロトリガ粒状カプセル2 $\mu$ g	1包	1日1回	朝食直後	14日分
ウラリットU配合散	3g	1日3回	毎食後	14日分
メトトレキサート錠 2mg	2錠	月曜日のみ	朝8時と20時服用	2日分
フォリアミン錠5mg	0.5錠	水曜日のみ	1日1回 朝食後	2日分
ロキソニン錠60mg	1回1錠	痛みが激しい時		28回分

#### H26年8月～11月

オレンシア皮下注125mg シリンジ1mL 週1回皮下注射 (薬価 27947)

↓ 痛み改善せず

#### H26年12月～H27年5月

シムジア皮下注200mg シリンジ1mL 1回400mgを初回、2週後、4週後に皮下注射し、以後1回200mgを2週間の間隔で皮下注射する。 (薬価 63494)

↓ 痛み改善せず

#### H27年5月～現在

アクテムラ皮下注162mg シリンジ0.9mL 1回162mgを2週間隔で皮下注射 (薬価 39143)

アクテムラ皮下注になり痛みが和らいだ。生物学的製剤の作用機序等についてまとめました。

#### RAの炎症における自己免疫応答

RAでは関節の滑膜に炎症が生じます。また、多くの症例で滑膜の炎症は長期にわたって持続することが知られています。薬物療法の効果が十分に得られなければ、数ヵ月、ときに数年以上にわたって強い炎症が持続し、その間、関節の激しい痛みや腫れにさいなまれることとなります。このような炎症は、自己の組織に対する異常な免疫応答によって引き起こされるものと考えられています。抗原提示細胞からの刺激によって活性化したT細胞はマクロファージやB細胞を活性化します。B細胞やマクロファージ、滑膜線維芽細胞が活性化されると、これらの細胞による炎症性サイトカインなどの産生が促されます。これら炎症性サイトカインなどにより、滑膜組織の炎症が持続し、軟骨・骨の破壊がもたらされるものと考えられています。T細胞は、免疫応答において、いわば司令塔ともいえる役割を担っています。抗原提示細胞は、体外から侵入した異物(細菌やウイルスなどの病原体)を認識し、T細胞に通報する役割を持っています。通常、抗原提示細胞は抗原を細胞内に取り込んだ後、抗原のペプチドをその表面に提示して、そのペプチドをT細胞受容体が認識すると、T細胞が活性化されます。ただし、T細胞受容体に対する刺激だけではT細胞は十分に活性化されません。T細胞が十分に活性化されるためには、抗原提示細胞表

面上の CD80/86 と呼ばれる分子と、T 細胞表面上の CD28 と呼ばれる分子の結合（共刺激シグナル）が必要です。体外から侵入した病原体を攻撃するという本来の役割を終えたら、免疫応答も終了しなくてはなりません。いったん活性化した T 細胞も、通常は一定の時間が経つと活性化していない状態に戻ります。T 細胞を活性化していない状態に戻すうえで重要な役割を果たしているのが CTLA4 と呼ばれる分子です。CTLA4 は、活性化した T 細胞の表面に発現します。CTLA4 は、前述の共刺激シグナルで登場した CD28 よりも CD80/86 との結合活性が高いことが知られています。この CTLA4 が CD80/86 に結合することによって、共刺激シグナル（CD80/86 と CD28 との結合によるシグナル）が遮断され、やがて T 細胞は活性化されていない状態に戻ります。

TNF  $\alpha$  サイトカインという物質の一つで腫瘍壊死因子と呼ばれ、言葉のとおり腫瘍をやっつける物質です。しかし、この物質が関節リウマチの関節では大量に産生され、腫れや痛みなどの炎症や関節の破壊に大きく関わっていることがわかっています。

免疫応答では、T 細胞が司令塔のような役割を果たしている ● T 細胞が十分に活性化するには、抗原提示細胞による抗原提示と、抗原提示細胞上の CD80/86 と T 細胞上の CD28 との結合による共刺激が必要である ● T 細胞の活性化は、CTLA4 によって抑制される ● 活性化 T 細胞は炎症性サイトカインを産生し、B 細胞やマクロファージ等を活性化する ● インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブは TNF の作用を、トシリズマブは IL-6 の作用を阻害する ● アバタセプトは T 細胞の活性化を抑制する。

#### T 細胞

T リンパ球とも呼ばれます。細菌やウイルスなどの病原体が身体に侵入した際、これらを攻撃するのが免疫のはたらきですが、T 細胞は免疫をコントロールする、いわば司令官のような役割を果たしています。

#### 抗原提示細胞

細菌やウイルスなどの病原体（抗原）が身体に侵入した際、それらを T 細胞に伝える役割をもつ細胞。関節リウマチでは抗原提示細胞から T 細胞に対して誤った情報が伝えられ、T 細胞が自分自身の身体を攻撃するような命令を出すものと考えられています。

#### マクロファージ

身体に入ってきた病原体を食べたり、サイトカインを出して攻撃する細胞。関節リウマチでは、マクロファージから炎症を引き起こすサイトカインが必要以上につくりだされることが知られています。

#### B 細胞

免疫を担う細胞の一種で、サイトカインや抗体をつくりだして病原体を攻撃するはたらきをもっています。

### 生物学的製剤

生物学的製剤は最先端のバイオテクノロジー技術によって生み出された医薬品で、関節リウマチに対しては2003年から国内での使用が開始されています。これまでの抗リウマチ薬に比べて薬剤費が高価ですが、有効性にかなりの期待ができる薬剤で、特に関節破壊抑制効果に優れていることが知られています。リウマトレックスを中心とする治療で十分に病勢のコントロールが出来ない場合、出来るだけ早期に生物学的製剤を導入して関節破壊を防ぐという治療指針が

国際的にも広く受け入れられています。

注意すべき副作用は重症感染症で、中でもニューモシスティス肺炎や細菌性肺炎、結核などの肺病変には特に注意が必要です。投与前のスクリーニング検査が従来 of 抗リウマチ薬と比べて厳格に行われているため、結核については当初憂慮されていたよりも少ない印象です。しかし生物学的製剤は強力な免疫抑制作用を持つため、免疫抑制下でリスクが高まる疾病であるニューモシスティス肺炎や細菌性肺炎を完全に避けることは難しく、頻度は少ないながらも発生が続いています。早期に対応することが重要ですから、急性の発熱、咳、息苦しさなどの異常を感じた場合、直ちに主治医に連絡して胸部 X 線などの検査を行うようにして下さい。その他、点滴剤の場合は投与時反応（発熱、頭痛、発疹など）や、皮下注製剤の場合は注射部位の局所反応（発赤、腫脹など）がみられる場合があります。

現在以下の製剤が使用可能で、今後も新たな製剤の発売が予定されています。最初にどの製剤を使用すべきかという明確な指針はなく、欧州リウマチ学会（European League against Rheumatic Diseases, EULAR）では、国内で発売されている全ての生物学的製剤（TNF 阻害薬 [レミケード、エンブレル、ヒュミラ、シンボニー、シムジア]、抗 IL-6 受容体抗体 [アクテムラ]、T 細胞選択的共刺激調節薬 [アバタセプト]）を最初に使用する生物学的製剤として推奨しています。

#### 1) レミケード

レミケードは TNF という炎症反応に関与する生体内物質の働きを抗体によって抑える抗体製剤です。2時間程度かけて点滴します。投与間隔は、初回投与後、2週後、6週後、その後は8週間隔が基本です。ヒトとマウス由来で遺伝子工学的手法を用いて作られているため、効果を弱める抗体が出現することがあり、リウマトレックスの内服が必要です。2009年から増量もしくは投与間隔の短縮が可能となり、効果減弱する割合は減っています。自己負担額が隔月に集中するため、高額療養費制度に該当しやすいという特徴があります。

#### 2) エンブレル

エンブレルもレミケードと同様に TNF の働きを抑えますが、構造がレミケードとは異なる受容体製剤です。週に1回もしくは2回の皮下注射で投与します。一定の条件を満たす方は在宅注射が可能です。完全ヒト化製剤のためリウマトレックスは内服しなくても使用できます。しかし、エンブレルとリウマトレックスを併用したほうが、エンブレル単独に比べ骨破壊の抑制が強いことが報告されています。週1回25mg 投与（通常用量の半量）の場合には生物学的製剤の中で安価に導入できるメリットもあり、当センターでは最も使用患者数の多い生物学的製剤となっています（平成25年7月現在）。レミケードと異なり標準用量以上での使用は出来ません。

### 3) ヒュミラ

ヒュミラはレミケードと同様に TNF の働きを抑える抗体製剤です。2週間に一度皮下注射します。一定の条件を満たす方は在宅注射が可能です。リウマトレックスの内服は必須ではありませんが、併用した方が骨破壊の抑制が強いことがわかっています。

### 4) アクテムラ

アクテムラは IL-6 という TNF と同様に炎症反応に関与している生体内物質の作用を強力に抑制します。日本で開発された生物学的製剤で、投与は4週間に一回、約1時間の点滴です。リウマトレックスの内服は問いません。炎症反応を強力に抑え込むことで、感染症になった時の自覚症状、他覚所見が希薄になるため、感染の重症化に注意する必要があります。異常を自覚したら、軽度であってもすぐにご連絡ください。2012年の薬価改定で薬価が大きく引き下げられ、標準使用量では体重50kg の場合最も安価な生物学的製剤となりました。

### 5) オレンシア

オレンシアは2010年9月に発売がはじまった生物学的製剤です。他の生物学的製剤はサイトカイン (TNF や IL6) の働きを抑えますが、オレンシアは関節リウマチの発症に関与する T 細胞の活性化を抑制することでサイトカインの産生を抑えます。関節リウマチという病気をより根本に近い段階から抑えることができる可能性が示唆されています。初回投与後、2週後、4週後に点滴投与 (30分) し、以降4週の間隔で点滴します。

### 6) シンボニー

「シンボニー」は2011年9月に発売がはじまった最新の生物学的製剤です。ヒュミラやレミケードと同様に TNF の働きを抑える抗体製剤です。4週に1回の皮下投与で済むため、投与方法がもっとも簡便であることが特徴に上げられます。投与量の変更が可能なのもこの製剤の大きな特徴の一つで、状態に応じて標準用量の倍量である1回100mg に増量して使用することが可能です。

### 7) シムジア

「シムジア」は2013年にあらたに発売がはじまった生物学的製剤です。ヒュミラやレミケード、シンボニーと同様に TNF の働きを抑える抗ヒト TNF  $\alpha$  抗体です。投与間隔は、初回投与後、2週後、4週後に1回400mg を皮下注射し、その後は2週間隔に1回200mg の皮下注射が基本ですが、症状が安定したら4週間隔で1回400mg を皮下注射することも可能です。抗体製剤ですが、Fc 領域が除かれていて、PEG 化されているために分子量が小さいことが特徴で、注射部位反応の軽減が期待されています。

