

生物学的製剤の投与対象となる疾患患者(宿主)の特性：関節リウマチを中心に

関節リウマチ(RA)をはじめとした生物学的製剤の投与対象疾患では、異常な免疫応答により臓器の炎症・障害が生じる。したがって、適切に治療されなければ予後不良の疾患である。生命予後の観点からは、一般人口と比較して RA 患者では平均して 10 年程度短命であると報告されており、さらに関節などの臓器機能障害により生活の質(quality of life : QOL)を大きく低下させる。生物学的製剤は適正使用により生命予後や機能予後を改善させるが、生物学的製剤に対する宿主免疫応答の違いがしばしば製剤の有効性や安全性に影響を及ぼす。

はじめに

生物学的製剤の標的分子はサイトカイン、細胞表面分子など多岐にわたるが、免疫システムに関与している分子がほとんどである。したがって、生物学的製剤の適正使用にあたり、正常な免疫システムと病的に歪んだ免疫システムの理解が重要であるが、今なお未解明の部分が圧倒的に多いことも事実である。そこで本項では、まず生物学的製剤の対象となる関節リウマチ(rheumatoid arthritis : RA)を中心とした免疫性炎症性疾患(immune-mediated inflammatory diseases : IMID)における免疫異常を概観する。次に、本来病原微生物に対処するために構築された免疫システムが、絶え間なく修飾を受け続ける自己抗原にも反応している有様、またそこに生物学的製剤がしばしば画期的な作用を、そして時には重篤な副作用を及ぼす過程を概観する。最後に、生物学的製剤の処方数および呼吸器合併症の患者数が最も多い RA 患者を例にとって、呼吸器科医にとって必要と思われる事柄を述べる。

1 RA をはじめとした IMID の病態と免疫異常

1-1 ● RA などの全身性リウマチ性疾患の概念

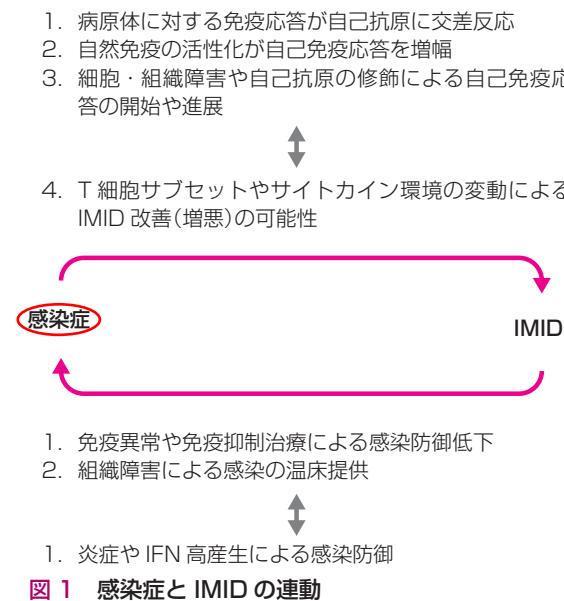
RA は全身性エリテマトーデス、全身性強皮症、多発性筋炎・皮膚筋炎などとともに膠原病を代表する疾

患であり、膠原病としての 3 つの側面を有する。すなわち、臨床的には全身性のリウマチ性疾患(関節痛など運動器の疼痛を主徴とする)であり、病理組織学的には全身の結合組織や血管にフィブリノイド変性を認める結合組織疾患であり、そして病因論的には自己抗体の産生や自己反応性リンパ球の組織浸潤を認める臓器非特異的自己免疫疾患である。

膠原病の詳細な病態は今なお不明であるが、上述の共通点の中にそれぞれ認められる相違にもとづいて異なる疾患概念が形成されている。例えば、RA では関節炎が最大の症状であり、自己抗体としてはリウマトイド因子や抗環状シトルリン化ペプチド抗体(抗 CCP 抗体)が多くの患者に認められる。他方、全身性強皮症では手指を中心とした皮膚や肺などの線維化が前景に立ち、自己抗体としては抗 Scl-70(DNA トポイソメラーゼ I)抗体や抗セントロメア抗体が多くの患者に認められる。多発性筋炎は近位筋優位の対称性筋力低下を主徴とし、自己抗体としては抗 Jo-1 抗体が 20～25% の患者に認められる。

1-2 ● 免疫異常と病態の関連

RA などの疾患における免疫異常の存在は、自己抗体の存在、自己抗体と HLA をはじめとした特定の遺伝子多型との密接な関連、T 細胞のサブセットや T 細胞受容体レパートリーの偏りの存在、免疫細胞の刺激に対する反応性やシグナル伝達の異常などから明らかである¹⁾。そして、免疫異常、特に自己抗体と臓器



障害パターンとの疫学的関連性は確立されているものの、病態生理学的な関連性はいまだ十分には解明されていない。しかしながら、いわゆるアレルギー反応と同様に、膠原病には免疫異常に伴う過敏反応としての側面が見られることは確かである。例えば、RA患者の関節炎は関節負荷により増悪し、安静により軽減する。極端な例として、RA患者が脳梗塞などにより片麻痺となった場合には、健側の関節炎(滑膜炎)は持続し、関節破壊が進行するものの、患側の関節炎は消失し、関節破壊も進行しないことが知られている。すなわち、RAは本来なら関節炎を生じない程度の日常的な関節負荷でも持続性関節炎が生じる病態と捉えることもできる。このことはリウマトイド結節と呼称される皮下結節にも当てはまり、本来なら皮下結節(いわゆるマメ、タコ)を形成しない程度の日常的な肘や手指の擦過で皮下結節が生じやすいこともRA患者の臨床特徴の1つである。

1-3 ●炎症反応や免疫応答の生じる場

上述のように、RAをはじめとした膠原病では何らかの軽微な損傷が生じた場合に、通常の修復機転とは異なる生体反応が自己免疫と関連して惹起され、持続的な組織炎症が誘導される可能性が考えられている。その点において、摩擦などの機械的な損傷を生じやすい、または外界(病原体など)との接点に富む、など自己免疫炎症の場となりやすい特徴を有する臓器とし

て、関節、皮膚、そして呼吸器などが挙げられる。実際にRAをはじめとした多くの膠原病において、これらの臓器病変が高頻度に認められ、間質性肺疾患はそのうちの1つである。

他方、免疫応答の生じる中枢である二次リンパ組織(リンパ球が生成される一次リンパ組織である骨髄や胸腺から移動したリンパ球が、抗原提示による活性化を生じる場)として、脾臓、リンパ節などが存在するが、外界との接点に富む部分には扁桃、粘膜関連リンパ組織(mucosa-associated lymphoid tissue: MALT)、気管支関連リンパ組織(bronchus-associated lymphoid tissue: BALT)などが存在し、リンパ濾胞を形成している。RAの滑膜組織にはしばしばリンパ濾胞形成が認められており、三次性リンパ組織あるいは異所性リンパ組織と呼ばれ、免疫応答のサテライトとして重要な役割を果たしていることが示唆される²⁾。このようなリンパ球の秩序だった集簇にはケモカインやリンクオトキシンが重要な役割を果たしており、炎症反応の生じる場に近い所属リンパ節のみならず、炎症の現場となっている組織自体においても、炎症反応の持続や増幅を可能にしている。

近年、RAと肺に関する新たな知見が蓄積されつつある。例えば、喫煙による蛋白のシトルリン化が肺胞洗浄液中の細胞に認められ、“shared epitope”と称される特定のHLA-DR配列と喫煙の組み合わせが、いずれも認めない場合に比べて21倍のRA発症リスクとなることが報告された³⁾。また、抗CCP抗体やリウマトイド因子陽性の集団の一部において、RA様の気道病変が関節炎に先行することも報告された⁴⁾。このように、肺はRAにおいて炎症反応、免疫反応のいずれの場としても重要であることが再認識されている。

1-4 ●感染症とIMIDの関連

そもそも免疫システムは病原体に対する生体防御機構として成立し、進化を遂げている。したがって、IMIDと感染症は密接に関連している(図1)⁵⁾。まず、IMIDの発症要因として、病原体に対する免疫応答が自己抗原に交差反応を生じることが一因として挙げられる。また、感染症に伴う自然免疫系の活性化が、自己抗原に対する免疫応答を潜在的なレベルから顕在化

するまで増幅させるかもしれない。さらに感染症に伴う炎症による細胞・組織障害や自己抗原の修飾が、自己免疫応答の開始や進展につながる可能性も考えられる。もちろん、感染症とIMIDが異なる免疫細胞サブセット(例えばTh1とTh2など)の優位性に関連するなら、感染症の罹患がIMIDの活動性を逆に低下させる場合もあり得る。

一方、IMIDが感染症に及ぼす影響としては、疾患自体の免疫異常が感染症への罹患を高める可能性があり、さらにIMIDによる組織障害は感染の温床を提供する。しかし、IMIDが必ずしも感染症リスクを高めるとは言えない。なぜなら、IMIDによる炎症やインターフェロン- α (interferon- α :IFN- α)の産生増加は、感染症に対する抵抗性に大きく寄与するからである。その結果、IMID患者に感染症が合併するのは、疾患自体による免疫異常が顕著な、治療開始直前ではなく、むしろ生物学的製剤をはじめとした免疫抑制作用を有する薬剤による治療開始後に多いのが現状である。

2 生物学的製剤に対する免疫応答

2-1 ●免疫原性

生物学的製剤がいざれかの構造部位に対する免疫反応を被投与者(宿主)に誘導するポテンシャルを免疫原性と呼ぶ。インフリキシマブ(infliximab:IFX)やリツキシマブ(rituximab:RTX)のようにFab部分が異種動物(マウス)のアミノ酸配列となっているキメラ抗体(-ximab)では免疫原性が高く、生物学的製剤に対する抗体産生などの免疫反応を抑制する目的で、メトトレキサート(methotrexate:MTX)などの免疫抑制薬の併用投与(RAにおけるインフリキシマブでは必須)や、メチルプレドニゾロン(methylprednisolone)の直前点滴静注(リツキシマブ)が施行される。免疫原性を低下させるために、Fab部分の中で抗原結合に決定的な部位である相補性決定領域(complementarity determinant region:CDR)以外をヒト由来のアミノ酸配列としたヒト化抗体(-zumab;トシリズマブなど)があり、さらにCDRも含めてすべてをヒト由来のアミノ酸配列とした(完全)ヒト型抗体(-umab;ア

〈製剤要因〉
キメラ部位の存在
糖鎖修飾
PEGなどの付加構造
Igアロタイプ

〈患者要因〉
Fc受容体等の遺伝子多型
IgGに対する自己抗体

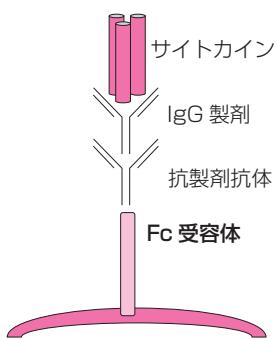


図2 生物学的製剤に対する免疫反応を規定する因子

ダリムマブ、ゴリムマブなど)がある。また、サイトカイン受容体や細胞表面分子とFc部分の融合蛋白製剤(-cept; エタネルセプト、アバタセプトなど)は、異種由来のアミノ酸配列を含まず、一般的に免疫原性は低い。

ほかに免疫原性に関連する製剤要因として、アミノ酸に結合している糖鎖、PEGなどの付加構造(セルトリズマブペゴルなど)、免疫グロブリンのアロタイプなどが挙げられる(図2)。

製剤に対する抗体が產生されると、免疫複合体の形成を介して主に以下の2点で製剤の有用性が低下する。まず、製剤の網内系によるクリアランスが高まり、製剤の血中半減期の短縮・血中トラフ濃度の低下により、有効性持続期間が短縮する。ときどき二次無効の原因となる。次に、有害反応の発症であり、発熱、皮疹、時にはアナフィラキシー様の反応を惹起する。

2-2 ●Fc部分とFc受容体を介した反応

前述の生物学的製剤を含んだ免疫複合体のクリアランスは、主にFc受容体のうちFcRn(血管内皮細胞などに発現)を介して行われる。一方、マクロファージをはじめとした免疫系細胞にはIgGに対する受容体としてFc γ R I, II, IIIが存在し、それぞれのFc受容体の発現や機能、それを規定する遺伝的多型性なども重要である(図2)。例えば、Fc γ R III_Bが高親和性のNA1アレルのホモ接合体の場合には、そうでない場合に比較してインフリキシマブの投与時反応リスクが4倍に増加する⁶⁾。生物学的製剤、特に抗体製剤のFc部分は抗体依存性細胞障害(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity:ADCC)や補体依存性細胞

表 目標達成型の治療(Treat to Target)の基本原則

- A. RA の治療は、患者とリウマチ医の合意に基づいて行われるべきである。
- B. RA 治療の主要なゴールは、症状のコントロール、関節破壊などの構造的变化の抑制、身体機能の正常化、社会活動への参加を通じて、患者の長期的 QOL を最大限まで改善することである。
- C. 炎症を取り除くことが、治療ゴールを達成するために最も重要である。
- D. 疾患活動性の評価とそれに基づく治療の最適化による目標達成型の治療(Treat to Target)は、RA のアウトカム改善に最も効果的である。

障害(complement-dependent cytotoxicity : CDC)にも重要であり、製剤の有効性と安全性にも関連する。

2-3 ●自己抗体と生物学的製剤の関連

生物学的製剤が免疫原性により抗体産生を誘発するのみならず、**投与前から患者に存在する自己抗体が生物学的製剤にしばしば反応すること**に留意すべきである。特に RA で認められる自己抗体は、まさに IgG の Fc 部分における変性などの修飾に対するリウマトイド因子など、生物学的製剤との結合性が容易に想定される。実際に、1年間の継続投与後のインフリキシマブ血中トラフ濃度が低かった患者群では、開始前のリウマトイド因子が高値であった⁷⁾。安全性もまた然りであり、RA 患者では血清反応陰性の乾癬患者などに比較して投与時反応(点滴静注製剤)や投与部位反応(皮下注射製剤)が高率に生じることが知られており、その意味でも他疾患のようにインフリキシマブの単独投与(メトトレキサート非併用)は行われない。

感染症と IMID の関連と同様、逆に生物学的製剤の投与が自己抗体の産生に影響を与える。リツキシマブの投与により B 細胞を著減させれば自己抗体の産生が低下することは自明であるが、腫瘍壞死因子(tumor necrosis factor : TNF)は形質細胞様樹状細胞の分化やその細胞からの IFN- α 産生を阻害する作用を有しており、TNF を標的とした生物学的製剤の投与により、それらの活性化を介して、一部の患者に抗核抗体や抗 DNA 抗体が産生され、さらにその一部の患者ではループス様症状が認められることが知られている⁸⁾。

3 RA 患者の予後とその規定因子

3-1 ●生命予後

RA は適切に治療されなければ予後不良の疾患であ

る。まず、生命予後の観点から、一般人口と比較して RA 患者では平均して 10 年程度短命であると報告されており⁹⁾、特に重症度の高い患者集団では冠動脈の 3 枝病変患者やホジキンリンパ腫のステージ IV と同等とされる¹⁰⁾。もちろん、RA の軽症例は逆に予後良好であろうし、RA 患者の中には不幸にして治療薬の副作用として死亡に至る場合もある。日本人 RA 患者の検討でも欧米と同様の結果が得られており、**高齢男性、身体機能障害、血清リウマトイド因子陽性、間質性肺疾患**の存在が生命予後不良因子であった¹¹⁾。因果関係は明白でないが、**全体としてはメトトレキサート投与患者の生命予後は良好で、副腎皮質ステロイド薬投与患者は不良**であった。したがって、全体像を念頭に置きながらも、個々の患者においてリスク・ベネフィットバランスを勘案して治療が行われるのは当然である。こうした背景から、RA 治療においても糖尿病における HbA1c などと同様に、明確な目標を設定して治療を行う「目標達成型の治療(Treat to Target : T2T)」が提唱され全世界に普及している¹²⁾。そして、この中でも同時に、「RA 治療は患者とリウマチ医の合意に基づいて行われるべきである」という基本原則がまず述べられている(表)。その理由の 1つとして「治療目標の設定には、合併症、患者要因、薬剤関連リスクなどを考慮する」必要があるからである。

3-2 ●機能予後

生命予後とともに看過してはならないのが、機能予後である。上述の T2T ステートメントでも、「RA の主要な治療ゴールは、症状のコントロール、関節破壊などの構造的变化の抑制、身体機能の正常化、社会活動への参加を通じて、患者の長期的な生活の質(quality of life : QOL)を最大限まで改善することである」という基本原則が述べられている。実際に RA 患者の多くが、同僚の手助けが必要、作業ペースの低下

など就労上の障害を感じている¹³⁾。関節機能障害には炎症による可逆的障害と関節破壊による不可逆的障害があり、T2Tは後者が生じる前に関節を中心とした全身の「炎症を取り除くことが最も重要である」と述べている。

3-3 ● RA としての予後因子

RA患者の予後(主に関節破壊による機能障害)を規定する因子のうち、RA自体に関連する要因としては、高疾患活動性のほかに、リウマトイド因子や抗CCP抗体陽性、X線における関節破壊像の存在やその進行、身体機能障害の存在、そして関節外症状の存在などが挙げられている¹⁴⁾。RA以外の要因としては合併症の存在が重要である。合併症はそれ自体が生命予後に直結するのみならず、合併症のために薬剤関連リスクが上昇するために、積極的治療では副作用により、消極的治療を選択すればRA自体により、生命予後が悪化するジレンマを形成する(図3)。

4 RA の最新治療において呼吸器科医が留意すべき点

4-1 ● 治療開始時

RAは免疫性炎症性疾患(IMID)であり、特に生物学的製剤などの最新治療が考慮される患者では、関節機能予後や生命予後すら不良であることを認識する必要がある。したがって、呼吸器病変のリスクと比較すべきRA自体のリスクの存在を念頭においた熟慮が求められる。

スクリーニング検査としては、近年生物学的製剤^{[5]～[7]}とメトトレキサート^[8]をはじめとした抗リウマチ薬との間の差異がなくなっている。すなわち、結核の既往や家族歴を含めた呼吸器疾患の問診、胸部の聴診、胸部X線の撮影、ツベルクリン反応またはIFN- γ 放出アッセイ(クォンティフェロン[®]TB)、末梢血白球数、末梢血リンパ球数、血中 β -D-グルカン濃度、免疫グロブリン(IgG, IgA, IgM)濃度の測定が、呼吸器領域では必要と考えられており、何らかの異常が認められた(疑われた)場合には、胸部高分解能CT撮像と酸素飽和度のチェックが望ましい。

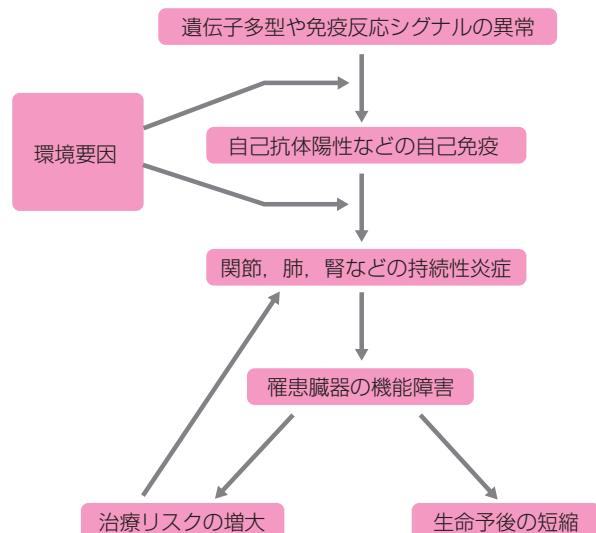


図3 IMIDの発症と進展

4-2 ● 治療中止・終了時

免疫抑制作用を有する製剤のうち、サイトカインやシグナル伝達の阻害を主な作用とする製剤(抗サイトカイン生物学的製剤やカルシニューリン阻害薬、キナーゼ阻害薬など)は、核酸代謝阻害薬(メトトレキサートなど)に比較して中止後に免疫系のリバウンド現象が生じやすい。したがって、感染症で入院した場合など、副腎皮質ステロイド薬は継続、他の免疫抑制作用を有するRA治療薬はいったん中止が一般的に行われてきたが、リバウンド現象が生じやすい薬剤の増加に伴い、個々の薬理特性と感染症の重症度、免疫抑制の程度を勘案した判断(特に休薬期間)が求められるようになりつつある。

4-3 ● 薬剤と肺病変の因果関係

前述のごとく免疫系に作用する薬剤の影響は多彩であり、薬剤の開始のみならず中止に伴う有害事象にも十分留意する必要がある。例えば、薬剤Aから薬剤Bに変更後に肺病変が発症または増悪した場合に、薬剤Bの副作用を考慮するのは当然であるが、薬剤Aの中止に伴う事象である可能性も念頭に置かなければならない。薬剤Aを減量した場合も同様である。時間的な前後関係が因果関係に直結しないことは自明であるが、時間的前後関係には開始や增量のみならず、中止や減量の影響の重大性は生物学的製剤を用いた医療において忘れてはならない。

おわりに

RAを中心に、免疫反応が病原体、修飾された自己抗原、投与された生物学的製剤などに対して時々刻々

生じている様を概説した。これらを念頭に、疾患リスクと治療リスクを適正に評価し勘案することがリウマチ患者の診療に当たるリウマチ医、およびその肺合併症の診療に臨む呼吸器科医には求められている。

文献

- 1) Weyand CM, Goronzy JJ. Developments in the scientific understanding of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2009; 11: 249.
- 2) Takemura S, Braun A, Crowson C, et al. Lymphoid neogenesis in rheumatoid arthritis. *J Immunol* 2001; 167: 1072–80.
- 3) Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis. Smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reaction to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 38–46.
- 4) Demoruelle MK, Weisman MH, Simonian PL, et al. Airways abnormalities and rheumatoid arthritis-related autoantibodies in subjects without arthritis : early injury or initiating site of autoimmunity? *Arthritis Rheum* 2012; 64: 1756–61.
- 5) 亀田秀人. 膜原病と感染症. 化療の領域 2012; 28: 50–5.
- 6) Okuyama A, Nagasawa H, Suzuki K, et al. Fc γ receptor IIIb polymorphism and use of glucocorticoids at baseline are associated with infusion reactions to infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 299–304.
- 7) Takeuchi T, Miyasaka N, Tatsuki Y, et al. Inhibition of plasma IL-6 in addition to maintenance of an efficacious trough level of infliximab associated with clinical remission in patients with rheumatoid arthritis : analysis of the RISING Study. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 1583–5.
- 8) Palucka AK, Blanck JP, Bennett L, et al. Cross-regulation of TNF and IFN-alpha in autoimmune diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 3372–7.
- 9) Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 481–94.
- 10) Pincus T, Brooks RH, Callahan LF. Prediction of long-term mortality in patients with rheumatoid arthritis according to simple questionnaire and joint count measures. *Ann Intern Med* 1994; 120: 26–34.
- 11) 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* 2010; 39: 360–7.
- 12) Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, et al. Treating rheumatoid arthritis to target : recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 631–7.
- 13) Verstappen SMM, Boonen A, Bijlsma JWJ, et al. Working status among Dutch patients with rheumatoid arthritis : work disability and working conditions. *Rheumatology* 2005; 44: 202–6.
- 14) Singh JA, Furst DE, Bharat A, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2012; 64: 625–39.
- 15) 日本リウマチ学会. 関節リウマチ(RA)に対するTNF阻害薬使用ガイドライン(2012年度改訂版). (http://www.ryumachi-jp.com/info/guideline_TNF_120704.html)
- 16) 日本リウマチ学会. 関節リウマチ(RA)に対するアバセト使用ガイドライン. (http://www.ryumachi-jp.com/info/guideline_ABТ_100930.html)
- 17) 日本リウマチ学会. 関節リウマチ(RA)に対するトリリズマブ使用ガイドライン(2013年度改訂版). (http://www.ryumachi-jp.com/info/guideline_tcz_130524.html)
- 18) 日本リウマチ学会MTX診療ガイドライン策定委員会, 編. 投与開始前のスクリーニング検査. 関節リウマチ治療におけるメトトレキサート(MTX)診療ガイドライン 2011年版. 東京: 羊土社, 2011: 32–4.