

生物学的製剤が使用される関節リウマチ関連以外の疾患と呼吸器合併症

Q1 RA 関連以外のどのような疾患で生物学的製剤が使用されているのか？

Q2 上記疾患に生物学的製剤が使用される場合の副作用の種類と頻度の特徴は？

Q3 RA 関連疾患以外で生物学的製剤を使用する場合の注意点は？

Q4 生物学的製剤の有効性が期待されるその他の疾患は？

はじめに

生物学的製剤は関節リウマチ(rheumatoid arthritis : RA)関連疾患(RA, 若年性特発性関節炎, 強直性脊椎炎など)以外にも、炎症性腸疾患[クロhn病(Crohn's disease : CD), 潰瘍性大腸炎(ulcerative colitis : UC)など], ベーチェット病, 乾癬, キャッスルマン病, 多発血管炎性肉芽腫症(ウェグナー肉芽腫症)などの疾患に対して有効である^{1)~3)}。欧米ではすでに多くの生物学的製剤がこれら疾患に対する保険適用を取得しており広く臨床応用されている。本邦においても生物学的製剤の適用拡大が進み、またさらに新しい臨床治験が進行中である。

現在のところ、RA 関連疾患以外で使用される生物学的製剤の保険適用疾患・症例数は限られている。しかし、今後順次その適用が拡大され症例数が増加していくことは確実であり、疾患ごとにみた生物学的製剤の副作用、特に呼吸器関連の副作用や感染症の発生動向には十分注意しておく必要がある。生物学的製剤の使用に関連する副作用を考える場合、以下の4つの項目が重要である。すなわち、①疾患ごとに予想される免疫学的な異常・病態、②好発年齢、③副腎皮質ステロイド薬など免疫系に作用する薬剤の使用状況、④既存肺疾患合併の種類と頻度、である。

以下、RA 関連疾患以外で生物学的製剤が使用される代表的な疾患を取り上げ、その疾患の特徴を述べるとともに生物学的製剤使用に伴う副作用の発現において注意すべきポイントを概説する。

Q1 RA 関連以外のどのような疾患で生物学的製剤が使用されているのか？

A1 表2(p.3)に現時点の生物学的製剤ごとの適用疾患をまとめて示した。ここに示された疾患では、その病態にTNF- α , IL-6などの炎症性サイトカインが重要な役割を果たしており、生物学的製剤がこれら因子を阻害することにより病態および臨床症状の改善がみられる。

1 ● クロhn病(CD)

10~30歳代にみられる原因不明の炎症性腸疾患で、回腸末端から盲腸にかけての炎症が特徴的である⁴⁾。欧米に比べてその頻度は低いものの、本邦でも3万人以上の患者が報告されており、食生活の欧米化とともにその増加がみられている。CDでは消化管以外にも、関節症状(関節痛・関節炎など)、皮膚症状(結節性紅斑・壞疽性臍皮症・Sweet病など)、眼症状(虹彩炎など)、原発性硬化性胆管炎などの合併症がみられる。治療としては栄養療法、薬物療法(副腎皮質ステロイド薬、免疫抑制薬、サリチル酸製剤など)、外科治療などが行われてきたが、その効果は必ずしも満足できるものではなかった。現在、CDに対する治療薬として生物学的製剤の優れた有効性が報告されており⁵⁾、本邦ではインフリキシマブ(infliximab : IFX)とアダリムマブ(adalimumab : ADA)が承認されている。

2 ● 潰瘍性大腸炎(UC)

UCは、主に大腸粘膜に潰瘍やびらんを生じる原因

不明の炎症性腸疾患の1つである⁶⁾⁷⁾。10～30歳代ないし50～60歳代が好発年齢であり、本邦では10万人以上の患者が存在すると推定されている。一方、欧米における罹患数は約100万人とされており、近年、さらにその増加が報告されている。潰瘍性大腸炎では基本的に大腸に限定して病変がみられ、緩解と再燃を繰り返すことが特徴である。また、大腸癌の合併頻度が高いことが知られており、大腸以外にも関節や皮膚、眼などに合併症がみられる(多発性関節炎・強直性脊椎炎、結節性紅斑、壞疽性膿皮症、原発性硬化性胆管炎、ぶどう膜炎など)。治療としては食事療法(高カロリー、高蛋白、低脂肪、低纖維食)、薬物療法としては免疫抑制薬[副腎皮質ステロイド薬、シクロスボリン(cyclosporin)、アザチオプリン(azathioprine)など]とともにサリチル酸製剤[サラゾスルファピリジン(salazosulfapyridine)など]が用いられてきた。生物学的製剤としてはインフリキシマブ、アダリムマブが保険適用を取得しており、その有効性が報告されている⁸⁾。

3 ● ベーチェット病

原因不明の全身性炎症疾患の1つであり、目、口、皮膚、外陰部、中枢神経系、消化管、関節などに多彩な症状がみられる⁹⁾¹⁰⁾。発症機序は不明であるが、好中球の異常集積による急性炎症の反復が特徴である。日本での患者数は約2万人であり、30歳代に発症のピークがみられる。臨床症状としては、眼症状(ブドウ膜炎)、口腔粘膜症状(有痛性の口内炎)、外陰部症状(潰瘍)、皮膚症状(結節性紅斑、血栓性靜脈炎、毛嚢炎様皮疹など)の頻度が高い。それ以外に、関節症状、副睾丸炎、消化器症状などがみられることがあるが、肺病変の合併はまれである。治療薬としては、好中球遊走の阻止を目的にコルヒチン(colchicine)が、また免疫抑制薬として副腎皮質ステロイド薬、シクロスボリンなどが投与されることが多い。難治性ブドウ膜炎に対してインフリキシマブが、腸管病変に対してアダリムマブが適用を取得している¹¹⁾¹²⁾。

4 ● 乾 瘡

発赤を伴うやや隆起性の発疹と白色の鱗屑(皮膚角質細胞が剥がれ落ちたもの)を特徴とする原因不明の

皮膚疾患である¹³⁾。皮膚表皮細胞の増殖周期の短縮が認められており、これが本症の発症に関与していると考えられている。一般に白色人種に高頻度でみられ、本邦における頻度は約0.1%とされている。好発年齢は30～40歳代で男性が多い。治療としては外用療法として副腎皮質ステロイド薬、ビタミンD₃製剤、光線療法としてターゲット型紫外線療法などが行われる。内服療法としてはビタミンA誘導体、シクロスボリン、メトトレキサートなどが使用される。生物学的製剤としてはインフリキシマブとアダリムマブが保険適用を取得している¹⁴⁾。最近になって、ウステキヌマブ(ustekinumab)が尋常性乾癬に対する保険適用を取得している。関節症性乾癬では上記乾癬症状に加えびらん性関節炎症状がみられ、また膿胞性乾癬では皮膚病変内に無菌性膿胞がみられることが特徴である。

5 ● キャッスルマン病

慢性的なリンパ節腫大と強い炎症反応を特徴とする原因不明のリンパ増殖性疾患の1つである¹⁵⁾。本邦では約1,500例の報告がみられる。腫大したリンパ節から過剰なIL-6が産生されており、これがCRP上昇、免疫グロブリン上昇などの検査値異常を誘導し、発熱、貧血、食欲不振、体重減少などの臨床症状を引き起こす。アトピー性皮膚炎と同様な皮膚症状がみられることがある。治療としては限局性の場合には外科的切除、びまん性の場合には副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制薬が使用されることが多い。IL-6阻害を目的に生物学的製剤としてトリシリズマブが保険適用を取得している¹⁶⁾¹⁷⁾。

6 ● 多発血管炎性肉芽腫症(ウェゲナー肉芽腫症)

上気道、肺、腎臓の中～小動脈の血管炎を特徴とする原因不明の疾患で、上気道や肺の肉芽腫形成、間質性肺炎、壞死性半月体形成性糸球体腎炎として発症する。臨床症状としては上気道症状(膿性鼻漏、鼻出血、難聴、耳漏など)、肺症状(血痰、咳嗽、呼吸困難など)、腎症状(血尿、乏尿、浮腫など)などがみられることが多い。その他にブドウ膜炎、角膜潰瘍などの眼症状、有痛性紅斑・紫斑などの皮膚症状、多発性関節痛、多発神経炎などを認めることがある。本邦では少なくとも1,500人の患者が存在すると推定されて

表 インフリキシマブ特定使用成績調査で報告された副作用状況

疾患	関節リウマチ	クローニ病	乾癬	ペーチェット病
検討症例数	7,522	2,820	761	464
副作用発現症例数	1,850	712	165	130
副作用発現率	24.6	25.2	21.7	28.0
全身障害(%)	383(5.1)	166(5.9)	30(3.9)	24(5.2)
胃腸障害(%)	153(2.0)	152(5.4)	11(1.5)	12(2.6)
感染症(%)	550(7.3)	147(5.2)	38(5.0)	41(8.8)
血液障害(%)	9(0.1)	33(1.2)	2(0.3)	2(0.4)
肝胆道系障害(%)	107(1.4)	46(1.6)	12(1.6)	3(0.6)
心臓障害(%)	34(0.5)	15(0.5)	0(0.0)	2(0.4)
免疫系障害(%)	12(0.2)	21(0.7)	2(0.3)	2(0.4)

(文献 18 より引用)

おり、好発年齢は男性 30~60 歳代、女性は 50~60 歳代で性差はみられない。血液中の抗好中球細胞質抗体 c-ANCA [peroxidase-3(PR3)-ANCA] が陽性になることが多い。治療としては副腎皮質ステロイド薬、シクロホスファミド(cyclophosphamide : CPA)、アザチオプリン、メトトレキサートなどの免疫抑制薬が使用される。また本症では、免疫抑制治療に伴い二次性の呼吸器感染症の合併をみると多く、ST 合剤などの予防内服が行われてきた。最近になって、本症に対するリツキシマブ(rituximab : RTX) の有効性が報告され治療薬としての保険適用を取得している。

Q2 上記疾患に生物学的製剤が使用される場合の副作用の種類と頻度の特徴は?

A2 前述したように、生物学的製剤による呼吸器系副作用の発現に影響を与える因子としては、使用される疾患の免疫状態(異常)、好発年齢(特に高齢者では結核との関連)、併用薬として使用される薬剤(副腎皮質ステロイド薬、免疫抑制薬など)、既存の肺病変の有無が重要となる。しかし残念ながら、本邦における上記疾患に対する生物学的製剤の使用は限られており、その副作用に関する報告も限定されたもののみとなっている。RA 関連疾患以外で最も多くの保険適用を取得しているインフリキシマブにおいて、CD、乾癬、ペーチェット病症例における副作用発現に関するデータが報告されている(表)¹⁸⁾。これをみると、CD 2,820 症例における副作用発現率は 25.2% であり、このうち全身障害および局所反応(発熱、倦怠感など)

が 5.9% で最も頻度が高く、次いで胃腸障害 5.4%、感染症関連 5.2% の順であった。特に感染症の中では、帯状疱疹 0.6%、敗血症 0.6%、肺炎 0.6% であり、肺結核も 0.1% の頻度で報告されている。RA との比較においては、全体的な副作用発現率は RA が 24.6% とやや低いものの、逆に感染症関連の副作用発現率は 7.3% と RA 群で高いことが報告されている。一方、乾癬 761 例、ペーチェット病は 464 例といずれも症例数が少ない解析であり、この結果から疾患ごとのインフリキシマブの副作用発現の特徴に関して言及することは難しい。海外の臨床試験を対象にした各適用疾患における重篤有害事象発現頻度の比較も報告されている(p.7 表 6)。今後の症例の蓄積の中で、疾患ごとの副作用の発現の種類と頻度、さらにはそのメカニズムに関して検討していく必要がある。

Q3 RA 関連疾患以外で生物学的製剤を使用する場合の注意点は?

A3 A2 で述べたように、現在のところ、RA 関連疾患とそれ以外の疾患における生物学的製剤の副作用、特に呼吸器系副作用に関する情報は限られており、明確な差異を論じることは難しい。そのような状況の中でも、RA 関連疾患に対して CD、UC、乾癬、ペーチェット病などが比較的若年者に多くみられるという事実は重要である。特に、生物学的製剤投与下でみられる呼吸器感染症の中で最も重要な病原体である結核においては、老化に伴う細胞性免疫の低下がその発症に大きく関与している。また、併用薬として

使用される各種薬剤、特に副腎皮質ステロイド薬をはじめとする免疫抑制薬が感染症の発症に大きく影響を与えることは周知の事実であり、この点に関しては疾患ごとの併用薬の種類、投与量あるいは投与期間などの要因を含めてさらに解析していく必要がある。また、RA 関連疾患も含め、生物学的製剤が投与される疾患の発症病態、分子メカニズムの詳細は未解決の状態である。今後、疾患の発症機序の解明が進む中で、生物学的製剤の有効性メカニズムや疾患ごとの最適な治療法・投与法が明らかになることが期待される。

Q4 生物学的製剤の有効性が期待される その他の疾患は？

A4 TNF- α 、IL-6などのサイトカインは、宿主のホメオスタシスの維持を含め、さまざまな疾患・病態で重要な役割を果たしている。これは RA 関連疾患をはじめとする炎症性疾患・膠原病に限らず、感染症やアレルギー疾患、さらには悪性腫瘍においても同様である。生物学的製剤の新しい適応を見いだすことを目的に多くの臨床研究が実施されている。これまでにシェーグレン症候群¹⁹⁾、喘息²⁰⁾、皮膚筋炎²¹⁾、膜型腎症²²⁾、慢性閉塞性肺疾患²³⁾、慢性心不全²⁴⁾など

に対する生物学的製剤の効果が検討されているが、残念ながら明らかな有効性は証明されていない。一方で、サルコイドーシス²⁵⁾²⁶⁾、続発性アミロイドーシス²⁷⁾²⁸⁾、地中海熱^{29)~31)}、中毒性表皮壊死症³²⁾³³⁾などに対する生物学的製剤の有効性が報告されている。また1例報告ではあるが、結核性中枢神経系感染症の治癒後にみられた持続的炎症(副腎皮質ステロイド抵抗性)に対して、インフリキシマブの投与が効果的であった症例が報告されている³⁴⁾。TNF- α やIL-6などのサイトカインは感染そのものに対しては感染防御的に作用する有益なサイトカインである。しかし、病原体が排除されたあとの慢性炎症、あるいは感染を契機に誘導された過剰な免疫反応という視点からは有害に作用することが考えられる。生物学的製剤は過剰な炎症反応を抑制するという視点から、感染症を含め、さまざまな病態・疾患に対して新しい適応が見つかってくる可能性がある。ターゲット分子の異なる生物学的製剤の開発は加速度的に進んでおり、今後数年間に新しい治療薬が続々と登場することが予想される。このような状況の中で、これら生物学的製剤をいかに効果的に利用するか、副作用を最小限に抑える使用法を確立するか、さらには新しい適応の可能性を見いだしていくかが今後ますます重要になってくるものと思われる。

文献

- 1) Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, et al. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action : a comprehensive review. *Pharmacol Ther* 2008 ; 117 : 244-79.
- 2) Taylor PC. Pharmacology of TNF blockade in rheumatoid arthritis and other chronic inflammatory diseases. *Curr Opin Pharmacol* 2010 ; 10 : 308-15.
- 3) Thalayasingam N, Isaacs JD. Anti-TNF therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2011 ; 25 : 549-67.
- 4) Rieder F, Zimmermann EM, Remzi FH, et al. Crohn's disease complicated by strictures : a systematic review. *Gut* 2013 ; 62 : 1072-84.
- 5) Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. SONIC Study Group. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010 ; 362 : 1383-95.
- 6) Seidelin JB, Coskun M, Nielsen OH. Mucosal healing in ulcerative colitis : pathophysiology and pharmacology. *Adv Clin Chem* 2013 ; 59 : 101-23.
- 7) Ford AC, Moayyedi P, Hanauer SB. Ulcerative colitis. *BMJ* 2013 ; 346 : f432.
- 8) Danese S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L, et al. Review article : the role of anti-TNF in the management of ulcerative colitis-past, present and future. *Aliment Pharmacol Ther* 2013 ; 37 : 855-66.
- 9) Dalvi SR, Yildirim R, Yazici Y. Behcet's Syndrome. *Drugs* 2012 ; 72 : 2223-41.
- 10) Krause I, Weinberger A. Behcet's disease. *Curr Opin Rheumatol* 2008 ; 20 : 82-7.
- 11) Evereklioglu C. Ocular Behcet disease : current therapeutic approaches. *Curr Opin Ophthalmol* 2011 ; 22 : 508-16.
- 12) Yesudian PD, Edirisinghe DN, O'Mahony C. Behcet's disease. *Int J STD AIDS* 2007 ; 18 : 221-7.
- 13) Weigle N, McBane S. Psoriasis. *Am Fam Physician* 2013 ; 87 : 626-33.
- 14) Galván-Banqueri M, Marín Gil R, Santos Ramos B, et al. Biological treatments for moderate-to-severe psoriasis : indirect comparison. *J Clin Pharm Ther* 2013 ; 38 : 121-30.

- 15) Dham A, Peterson BA. Castleman disease. *Curr Opin Hematol* 2007 ; 14 : 354–9.
- 16) Tanaka T, Kishimoto T. Targeting interleukin-6 : all the way to treat autoimmune and inflammatory diseases. *Int J Biol Sci* 2012 ; 8 : 1227–36.
- 17) Oldfield V, Dhillon S, Plosker GL. Tocilizumab : a review of its use in the management of rheumatoid arthritis. *Drugs* 2009 ; 69 : 609–32.
- 18) レミケード使用成績調査. (http://medical.mt-pharma.co.jp/di/remicade/rec-an/cd/c_top.shtml)
- 19) Mariette X, Ravaud P, Steinfeld S, et al. Inefficacy of infliximab in primary Sjögren's syndrome : results of the randomized, controlled Trial of Remicade in Primary Sjögren's Syndrome (TRIPSS). *Arthritis Rheum* 2004 ; 50 : 1270–6.
- 20) Wenzel SE, Barnes PJ, Bleeker ER, et al. T03 Asthma Investigators. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of tumor necrosis factor-alpha blockade in severe persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009 ; 179 : 549–58.
- 21) Dastmalchi M, Grundtman C, Alexanderson H, et al. A high incidence of disease flares in an open pilot study of infliximab in patients with refractory inflammatory myopathies. *Ann Rheum Dis* 2008 ; 67 : 1670–7.
- 22) Lionaki S, Siamopoulos K, Theodorou I, et al. Inhibition of tumour necrosis factor alpha in idiopathic membranous nephropathy : a pilot study. *Nephrol Dial Transplant* 2009 ; 24 : 2144–50.
- 23) Rennard SI, Fogarty C, Kelsen S, et al. COPD Investigators. The safety and efficacy of infliximab in moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007 ; 175 : 926–34.
- 24) Chung ES, Packer M, Lo KH, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure : results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation* 2003 ; 107 : 3133–40.
- 25) Baughman RP, Nunes H, Swiss NJ, et al. Established and experimental medical therapy of pulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J* 2013 ; 41 : 1424–38.
- 26) Ørum M, Hilberg O, Krag S, et al. Beneficial effect of infliximab on refractory sarcoidosis. *Dan Med J* 2012 ; 59 : A4535.
- 27) Cabezuelo JB, Egea JP, Ramos F, et al. Infliximab in the treatment of amyloidosis secondary to Crohn's disease. *Nefrologia* 2012 ; 32 : 385–8.
- 28) Keersmaekers T, Claes K, Kuypers DR, et al. Long-term efficacy of infliximab treatment for AA-amyloidosis secondary to chronic inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009 ; 68 : 759–61.
- 29) Akgul O, Kilic E, Kilic G, et al. Efficacy and safety of biologic treatments in familial mediterranean Fever. *Am J Med Sci* 2013 ; 346 : 137–41.
- 30) Ozturk MA, Kanbay M, Kasapoglu B, et al. Therapeutic approach to familial Mediterranean fever : a review update. *Clin Exp Rheumatol* 2011 ; 29 : S77–86.
- 31) Ozgocmen S, Akgul O. Anti-TNF agents in familial Mediterranean fever : report of three cases and review of the literature. *Mod Rheumatol* 2011 ; 21 : 684–90.
- 32) Gaitanis G, Spyridonos P, Patmanidis K, et al. Treatment of toxic epidermal necrolysis with the combination of infliximab and high-dose intravenous immunoglobulin. *Dermatology* 2012 ; 224 : 134–9.
- 33) Patmanidis K, Sidiras A, Dolianitis K, et al. Combination of infliximab and high-dose intravenous immunoglobulin for toxic epidermal necrolysis : successful treatment of an elderly patient. *Case Rep Dermatol Med* 2012 ; 2012 : 915314.
- 34) Jorge JH, Graciela C, Pablo AP, et al. A life-threatening central nervous system-tuberculosis inflammatory reaction nonresponsive to corticosteroids and successfully controlled by infliximab in a young patient with a variant of juvenile idiopathic arthritis. *J Clin Rheumatol* 2012 ; 18 : 189–91.