

関節リウマチに対するヒト化抗ヒト IL-6 受容体抗体(トシリズマブ)の使用経験
 虎谷 達洋¹⁾、高木 泰孝¹⁾、山田 泰士¹⁾、金澤 芳光¹⁾、那須 渉¹⁾、影近 謙治²⁾

The experiment of using humanized anti-human IL-6 receptor antibody for rheumatoid arthritis Tatsuhiko TORATANI et al.
 (Department of Orthopaedic Surgery, Tonami General Hospital)

1) 市立砺波総合病院整形外科 2) 同リハビリテーション科

Key words: Rheumatoid arthritis, anti IL-6 receptor antibody, tocilizumab

トシリズマブはマウスから作られた抗ヒト IL-6 受容体抗体をヒト化することで作られた抗体であり、2008 年 4 月に関節リウマチ(RA)の治療薬として承認された。

我々は、本邦で行われた RA に対するトシリズマブの Phase 7 の臨床試験に参加する機会を得た。今回、当科でトシリズマブ投与を行った 6 例について検討したので報告する。

対象および方法

2003 年 8 月から 2005 年 7 月までの期間に当科を受診し、トシリズマブの臨床試験の選択基準(表 1)を満たした 6 症例を対象に行った。

1. アメリカリウマチ学会(ACR)の1987年分類基準によって、RAと診断される患者
2. 罹病期間6ヶ月以上5年未満の患者
3. 年齢20歳以上の患者
4. 少なくとも1剤以上のDMARDsあるいは免疫抑制剤投与で下記の活動性を有する患者
 - ① 圧痛関節数 ≥ 6
 - ② 腫脹関節数 ≥ 6
 - ③ ESR ≥ 30 mm/hr かつ CRP ≥ 2.0 mg/dL

表 1:臨床試験対象患者の選択基準

既存の治療を中止しトシリズマブの投与を行った群 (M 群) と、既存の治療を継続した群 (C 群) に分け、M 群にはトシリズ

マブ 8mg/kg を 4 週間隔で 52 週間(13 回)点滴静注し、群間比較試験を行った。

対象となった 6 例の年齢、男女比、罹病期間、class、stage、疼痛・腫脹関節数に有意差は認めなかった(表 2)。

| | M群 | C群 |
|----------------------------------|--------------|--------------|
| 症例数 | 4 | 2 |
| 平均年齢(歳) | 53.0(41-69) | 52.5(52-53) |
| 性別(男:女) | 1:3 | 1:1 |
| RA平均罹病期間(年) | 1.8(0.5-4.5) | 3.3(1.8-4.8) |
| Steinbrocker Class(I、II、III、IV) | 3、1、0、0 | 0、2、0、0 |
| Steinbrocker Stage(I、II、III、IV) | 0、3、0、1 | 0、0、1、1 |
| 疼痛関節数 | 10.8(5-25) | 8.5(6-11) |
| 腫脹関節数 | 5.5(4-10) | 8.0(8-8) |

表 2:M 群と C 群の患者背景

13 回投与終了後からは、C 群も含めた全例に、4 週間隔でトシリズマブを投与し、長期投与試験(図 1)。

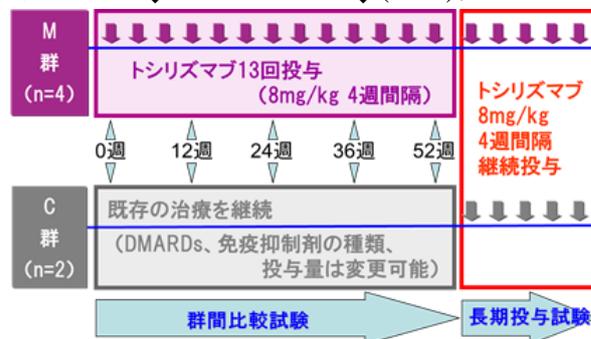


図 1:投与方法

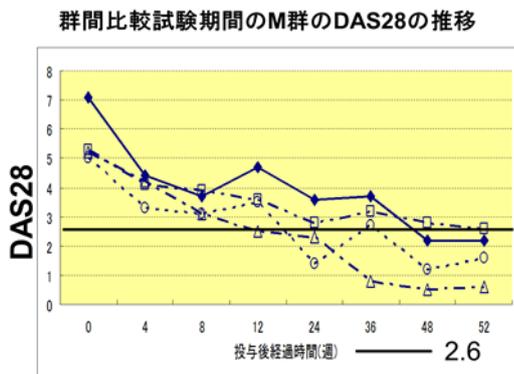
治療効果判定は DAS28(4/ESR)を算出し、EULAR

COLOR: black; FONT-FAMILY: 'MS 明朝';
 mso-ascii-font-family: 'Times New Roman';
 mso-hansi-font-family: 'Times New Roman'>
 の判定基準で評価した。

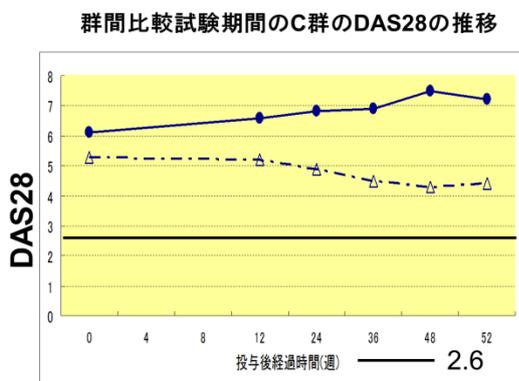
結 果

I. 群間比較試験期間(試験開始から 52 週)

M 群は 4 例とも投与開始 4 週で DAS28 の低下を認めた。13 回投与終了後は 4 例とも DAS28 < 2.6 の寛解まで低下し、EULAR の判定基準では good response であった(図 2)。



一方、C 群の 2 例はともに DAS28 に大きな変化はなく、EULAR の判定基準では no response であった(図 3)。

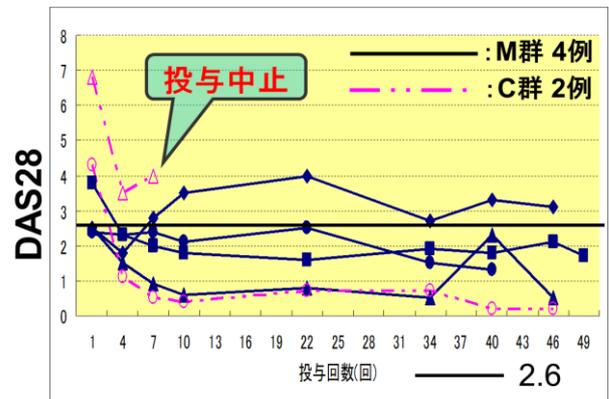


II. 長期投与試験期間(試験開始 52 週以降)

M 群は 4 例とも DAS28 は低値を維持し、薬剤耐性は認められなかった。

C 群は 2 例とも投与開始 4 週目で DAS28 の低下を認めた。そのうち 1 例は投与開始 15 週で丹毒を発症し、治験の継続が不可能となり投与を中止した。投与を継続した 1 例については、DAS28 は低値を維持し、EULAR の判定基準では good response であった(図 4)。

長期投与試験期間の両群のDAS28の推移



副作用は投与中止した 1 例を含めて 5 例 15 件にみられ、感染症 8 件、消化器症状 3 件、脂質代謝異常 3 件、掻痒感 1 件であった。これらの副作用はいずれも軽快した。

症 例

43 歳、女性、Stein blocker class I、stage II。RA 発症から 1 年後に TCZ 投与を開始した。

投与開始前(図 5a)と投与開始 52 週後(図 5b)の左手掌の単純レントゲン

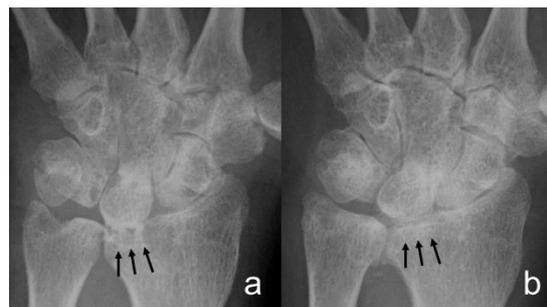


図 5:a 投与開始前 b 投与開始 52 週後

比較すると、橈骨関節面の骨びらんが改善している。

考 察

IL-6 は免疫応答や炎症反応の調節に関わる多機能を有する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、関節破壊に関わると考えられている¹⁾。トシリズマブは IL-6 の作用を特異的に阻害することから、RA の病態に基づいた治療薬であるとして臨床試験が開始され、単剤での有効性が確認されている²⁾。

今回の結果においても、トシリズマブは効果発現までの期間が短く、効果が長期間持続した。トシリズマブを投与した 6 例中 5 例が寛解状態となり、一部の症例では関節破壊の改善を認めたことから、単剤で RA の臨床症状の改善に有効な薬剤と考える。

問題点として、炎症反応を抑制するため、感染症が重篤化してから発見される恐れがあること、DMARDs との併用の有効性や薬剤中止寛解に関するデータが不十分であること、他の生物学的製剤と同様に薬価が高いことなどが挙げられる。丹毒を発症した症例は、受診時に右前腕および右上腕遠位部の発赤と腫脹、右腋窩リンパ節の腫脹と疼痛を認め、臨床症状から丹毒と診断された。しかし、発熱を認め

a\$:"!8!::%G!<%?\$G\$0◆CRP 0.03、WBC 5400 と炎症反応の上昇を認めなかった。したがって、トシリズマブ投与中は感染症の発見の遅れ、重症化につながる可能性があるため、症状が軽微であっても十分に注意する必要がある。

結 語

トシリズマブは RA の臨床症状の改善に有効であり、関節破壊の改善が期待できる薬剤である。

文 献

- 1)西本 憲弘.:抗 IL-6 受容体ヒト化抗体 (トシリズマブ). 日本臨床 2007;65:1218-1225.
- 2)Maini, R.N. et al.:Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. Arthritis Rheum. 2006;54:2817-2829.

※図・表の説明