

関節リウマチに対する Infliximab の使用経験（第 2 報）

公立能登総合病院整形外科
堀井健志 中村孝 小川恭一
金沢大学整形外科
加畑多文 前田亨 坂越大悟
沢村英一郎 安藤智成 富田勝郎

はじめに

関節リウマチ（以下 RA と略す）に対する Infliximab（商品名レミケード）の使用経験について、昨年の本研究会で報告したが、その後、症例数・投与期間も増えたので、第 2 報として報告する。

対象と方法

症例は 15 例で男性 4 例、女性 11 例である。年齢は 21 歳から 78 歳（平均 57.2 歳）で、RA 罹病期間は 1 年から 25 年（平均 9.8 年）であった。Steinbrocker 分類では class I が 10 例、II が 4 例、III が 1 例で、stage II が 6 例、III が 3 例、IV が 6 例であり、stage の進行した症例が多い傾向にあった。

使用薬剤についてであるが、疾患修飾性抗リウマチ薬（以下 DMARDs と略す）は平均 3.5 種類（1 種類～7 種類）の投与歴があった。ステロイドは 13 例に使用し、一日投与量は平均 5.3mg（3mg～10mg）であった。全例に 6～8mg/week のメトトレキサート（MTX）を併用投与した。

適応には厚生労働省研究班のガイドラインを遵守し、既存治療で十分な効果が得られないものとした。投与量は 3mg/kg で、2 時間かけて点滴静注を行った。なお、初回投与は一泊入院で行い、2 回目以降は外来通院で投与を行っている。また、既往歴や投与前検査の結果から、結核の再燃が懸念された 2 例に対し、投与開始の 3 週間前から抗結核剤（isoniazid）を予防投与した。

結果

有効性は、ACR50 を満たすものを著効、ACR20 を満たすものを有効、それ以外を無効として判定した¹⁾。投与 6 週後では、15 例中著効 9 例（60%）、有効 4 例（27%）、無効 2 例（13%）で、87% に有効性が認められ、最終投与時でも、効果はほぼ維持されていた（図 1）。中止例は 4 例で、無効 2 例、効果減弱および肝障害増悪疑いが 1 例、経済的理由が 1 例であった。最長例は 118 週経過している。

CRP 値の推移については、投与後早期から速やかな改善を示し、その後も効果がほぼ持続していた（図 2）。無効で投与を中止した 2 例を除いた症例の平均 CRP 値は、投与直前 2.6mg/dl が、投与 2 週後に 0.6mg/dl まで著明に低下し、最終投与時には 0.4mg/dl に改善していた（図 3）。投与 1 年以上の 8 例では、平均 CRP 値は、約半年後（投与 22 週後）の 0.6mg/dl が最終投与時に 0.4mg/dl と効果が持続していた（図 4）。

ステロイドは、13 例に投与されていたが、9 例で減量可能となり、その内 4 例は離脱した。1 日投与量は、平均 5.3mg から 1.4mg となった。

有害事象では、細菌性肺炎が 1 例に生じたが、抗生剤投与で速やかに治癒した。肝酵素の軽度上昇を 5 例に認めたが、元々肝障害があり、その増悪と効果減弱が疑われて投与中止となった 1 例以外は、継続投与可能であった。重篤な infusion reaction は認めなかった（図 5）。

症例供覧

症例 1: 63 歳男性（Stage III、Class II）。平成 6 年発症で、5 種類の DMARDs

の投与歴があった。投与前検査で、肺に病変は認めなかったが、ツ反が強陽性であった。Infliximab投与による結核再燃の危険性を十分に説明したが、本人の希望が強く、呼吸器内科で精査の上、抗結核剤（イソニアジド 400mg/日）を3週間前から予防投与した後に、Infliximabの投与を開始した。その結果、CRP・血沈値は急速に改善し、CA-RF値も減少した。結核の再燃は無く、94週経過（14回投与）したが、効果が持続している（図6）。

症例2: 21歳女性（Stage II、Class I）。平成12年発症で、7種類のDMARDs投与歴があった。CRPなどの炎症反応はさほど高値ではなかったが、関節痛によるADL制限が強く、X線上も骨破壊の進行を認めていたため、Infliximabの投与を行った。投与前検査で、特に異常は認めなかった。Infliximabの投与により、症状・CRP・血沈値は急速に改善し、ステロイドも減量可能となった。70週経過（11回投与）したが、効果が持続している（図7）。

考察

Infliximabは、外国のATTRACT²⁾やASPIRE³⁾などの大規模臨床試験、日本における市販後全例調査で、骨破壊の進行を抑制し、MTX単独より優れた効果があることが報告されており、現在広く使用されつつある。我々の検討でも、投与後早期から効果が発現し、ACR20を満たしたものが約80%と高い有効性が認められた。また、最長118週の投与だが、効果減弱疑いが1例のみで、効果は持続していた。細菌性肺炎を1例に認め、有害事象には常に留意して慎重な投与を行うことが必要であるが、極めて有効な薬剤と考えた。

Infliximabについての最近の報告として、ガイドラインが遵守されれば、投与対象患者は全RA患者の3~7%と考えられること⁴⁾、効果不十分例では、Etanercept（商品名Enbrel）に切り替えてRAが改善することがあること⁵⁾、などがある。また、有効例に対する投与中止の可否について、発症後早期例では中止しても悪化しないとするもの⁶⁾や、晩

期例では継続投与が必要とするもの⁷⁾がある。さらに、投与間隔が空いた後に再投与する際は、infusion reactionが高頻度に起こること（市販後調査）や、手術を行う場合、初回投与開始後14週以降で8週間隔の中間とする⁸⁾、などの報告がある。

生物学的製剤には、InfliximabやEtanerceptのほかに、近い将来承認される見込みのものとして、Adalimumab（完全ヒト型抗TNF α モノクローナル抗体）、Rituximab（抗CD20モノクローナル抗体）、Abatacept（CTLA-4Ig）などがある。優れた効果が期待される反面、易感染性などの副作用に十分な配慮が必要であるが、長期の寛解導入（いわゆるWindow of opportunityを逃さないこと）や関節破壊の阻止、などが新しいRAの治療目標となっていくものと思われる。

結語

RAに対してInfliximabは80%以上の症例に有効であり、最長118週の投与であるが、効果は持続していた。適正かつ慎重な投与が必要であるが、生物学的製剤の登場により、RAの薬物治療は新しい段階に入ったと考えている。

文献

- 1) Felson DT et al: The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials; The Committee on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. *Arthritis Rheum* 36: 729-740, 1993
- 2) Lipsky PE et al: Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 343: 1594-1602, 2000
- 3) St Clair EW et al: Active-Controlled Study of Rheumatoid Arthritis of Early Onset Study Group; combination of infliximab and methotrexate

therapy for early rheumatoid arthritis; a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 50: 3432-3443, 2004

- 4) 齋藤和義ほか: インフリキシマブ. 整・災外 49: 667-675, 2006
- 5) Haraoui B et al: Clinical outcomes of patients with rheumatoid arthritis after switching from infliximab to etanercept. *J Rheumatol* 31: 2356-2359, 2004
- 6) Goekoop-Ruiterman YPM et al: Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt Study). *Arthritis Rheum* 52: 3381-3390, 2005
- 7) Buch MH et al: Long-term treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor alpha blockade; outcome of ceasing and restarting biologicals. *Rheumatology (Oxford)* 43: 243-244, 2004
- 8) 石黒直樹: 生物学的製剤と手術のタイミング. 整・災外: 721-725, 2006