

positive Ortolani test, which is used to determine whether the femoral head is reducible by gentle traction, abduction, and anterior translation of the thigh. Diagnosis was confirmed by an anteroposterior hip radiograph, which was routinely taken in these suspected patients, showing lateral and cephalad displacement of the proximal end of the femur accompanied by interruption of the Shenton line, or the presence of a false acetabulum. In addition, ultrasonographic screening has been adopted since 1991.

The medical records and radiographs for all patients who were treated initially with the Pavlik harness at our institution between 1987 and 2006 were reviewed and followed up for at least 1 year after the initial application of the harness. Patients who had had previous treatment elsewhere or who were treated initially with a different method were excluded from the study, as were patients who had a teratologic or neuromuscular dislocation, or those who had inadequate radiographs and clinical records. Patients who discontinued brace treatment due to poor compliance or some complications were also excluded.

The Pavlik harness was applied by 16 trained pediatric orthopaedists with the hip flexed to 90 to 100 degrees. The posterior straps were lax enough for the knees to come to the midline in the position of hip flexion. Reduction was confirmed by palpation and radiography before the introduction of ultrasonography. Ultrasonographic screening through an anterior approach and clinical and radiologic examinations has been added for the assessment of reduction since 1991. Spontaneous reduction usually occurred within 1 or 2 weeks after the application of the harness. The patients were checked every few days during the first 2 weeks until reduction was achieved. After reduction, the patients were examined every 2 weeks for 1 or 2 months and then every 4 weeks thereafter. No additional braces were used after the Pavlik harness treatment. If reduction could not be obtained or maintained within the first 2 to 3 weeks, the harness was discontinued and overhead traction was attempted.

Three patients discontinued harness treatment due to noncompliance by the parents. Two infants were obliged to remove the brace within a few days after an application of the harness because they were in bad humor (crying bitterly) and would not take sufficient milk. Finally, 221 hips of 210 patients (31 subluxations and 190 dislocations) met the criteria for inclusion in the study. Patient demographics were reviewed for generally accepted risk factors influencing the outcome of Pavlik harness treatment; sex, bilaterality, side of pathology, age at the time of initiation of harness treatment, degree of adduction contracture, reducibility (Ortolani-positive), family predisposition, and duration of Pavlik harness treatment. Adduction contracture of the hip, which was evaluated on the basis of passive abduction with the hips flexed to 90 degrees, were classified into 2 groups according to maximal abduction (abduction ≥ 60 degrees: good ABD group, abduction < 60 degrees: poor ABD group). The radiographs were taken in the supine

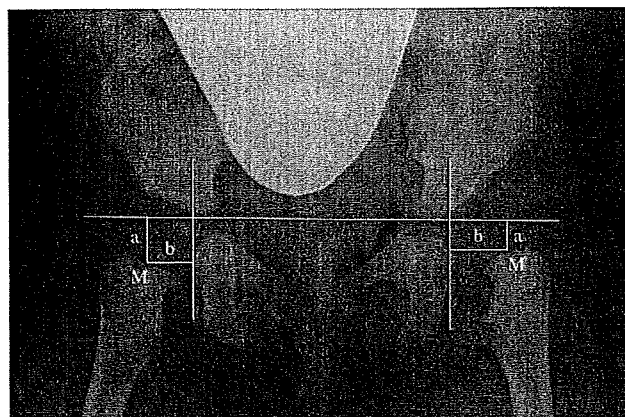


FIGURE 1. A plain anteroposterior radiograph taken before initial treatment. The letter M marks the middle point of the proximal metaphyseal border of the femur. Distance *a* represents the distance between M and the Hilgenreiner line, and distance *b* represents the distance between M and the line that is adjacent to the lateral border of the ischium.

position, with both lower extremities extended in a neutral position between external and internal rotation, and the tube distance was 1 m. The severity of dislocation was measured on a plain anteroposterior radiograph taken before initial treatment according to the method of Yamamuro and Chene¹⁹ (Fig. 1). The distance between the midpoint of the proximal metaphyseal border of the femur and the Hilgenreiner line was termed distance *a*. The distance between the midpoint of the proximal metaphyseal border of the femur and the line that is adjacent to the lateral border of the ischium was termed distance *b*. Thus, the amount of proximal displacement was represented by distance *a*, and that of lateral displacement by distance *b*. The presence of AVN was diagnosed according to the criteria of Salter et al²⁰: (1) failure of the appearance of the ossific nucleus of the femoral head during 1 year or longer after reduction; (2) failure of growth in an existing ossific nucleus during 1 year or longer after reduction; (3) broadening of the femoral neck during 1 year after reduction; (4) increased radiographic density of the femoral head followed by the radiographic appearance of fragmentation; and (5) residual deformity of the femoral head and neck when reossification is complete. Severity of AVN was classified by the method of Kalamchi-MacEwen.¹⁴

First, univariate analysis was performed between the successes and the failures of reduction to assess the differences with regard to sex, laterality, side of pathology, age at initiation of harness treatment, severity of dislocation before treatment (distance *a* and distance *b*), degree of adduction contracture, reducibility, and family predisposition. Next, the incidence of AVN after reduction by the Pavlik harness was binary-coded and univariate analysis was also performed between AVN (+) and AVN (–) to assess the differences regarding the above variables and the duration of harness treatment. Continuous variables were compared by the

nonparametric Mann-Whitney *U* test and categorical variables by the Fisher exact test or the Pearson test, where appropriate. Finally, independent multivariate predictors of outcome were identified using logistic regression in which all variables with a *P* value of less than 0.20 from the univariate analysis were entered into the stepwise model for the selection of the explanatory variables. The likelihood ratio by using the χ^2 test was used to determine the significance of each predictor or possible 2-way interactions among variables. Significant predictors of outcome were analyzed by calculating the odds ratio of maximal likelihood with 95% confidence intervals (CI). A *P* value of less than 0.05 was considered statistically significant. Data analysis was performed using JMP version 6 (SAS Institute, Cary, NC).

RESULTS

Overall Results of the Pavlik Harness Treatment (Table 1)

One hundred and ninety patients were female (90.5%) and 20 were male (9.5%). One hundred and thirty-five (61.1%) of 221 DDH were on the left and 64 hips (28.9%) were on the right. Eleven patients had bilateral hip involvement. The average age at the initiation of harness treatment was 3.9 ± 1.08 months. Distance *a* and distance *b* before Pavlik harness treatment was averaged 7.4 ± 2.38 and 11.6 ± 2.07 mm, respectively. Range of hip abduction was recorded in 202 of 221 hips. Good ABD group comprised 132 hips (65%) and poor ABD 70 hips (35%). Thirty-nine hips (18%) were reducible by the Ortolani maneuver (Ortolani-positive) whereas there were 182 (82%) Ortolani-negative hips. One-third of the patients had a familial predisposition. One hundred and eighty-one hips were reduced with the Pavlik harness and average duration of total harness treatment was 112 ± 22.3 days (full-time bracing in 165 hips and part-time wear followed by full-time bracing in 16 hips). The overall rate of reduction was 81.9%. In 1 patient with bilateral DDH, one hip was reduced in the harness and the other was not. The hips that were unreduced with the Pavlik harness were subsequently treated by overhead traction, and all hips were finally

reduced conservatively. AVN of the femoral head was identified in 16 of the 181 reduced hips (8.8%) according to the criteria of Salter et al.²⁰ There were 3 hips in grade 1, 4 hips in grade 2, 5 hips in grade 3, and 4 hips in grade 4 classified by the method of Kalamchi-MacEwen.¹⁴

Predictive Factors for the Failure of Reduction (Tables 2, 4)

Sex did not correlate with the failure of reduction in Pavlik harness treatment in univariate analysis (*P* = 0.1045). The reduction rate was 70% in male and 82.9% in female patients.

Bilaterality was associated with an increased risk of Pavlik harness failure both in univariate (*P* = 0.0002) and multivariate (*P* = 0.0182) analyses. Of the 199 hips with unilateral DDH, only 29 hips (15%) failed Pavlik harness treatment whereas 11 of the 22 hips (50%) with bilateral involvement eventually failed. The estimated odds ratio of failure was approximately 6 times higher for the patients with bilateral DDH than for those that were unilaterally affected (odds ratio 5.9, 95% CI = 2.3–14.8).

Within the narrow range of ages of infants treated by the Pavlik harness in this study, there was no statistically significant relationship between age and likelihood of failure (*P* = 0.0559). The average age at initial treatment for successfully reduced hips and for unreduced hips was 3.93 and 3.63 months, respectively.

In univariate analysis, the average distance *a* before treatment was significantly greater in the reduced hips than in the unreduced hips (7.95 ± 2.04 vs. 5.07 ± 2.37 mm) (*P* < 0.0001). Similarly, the average distance *b* of the reduced hips (11.2 ± 1.96 mm) was significantly smaller than that of the unreduced hips (13.1 ± 1.87 mm) (*P* < 0.0001). Distance *a* was the most powerful predictor for failed reduction in multivariate analysis (*P* = 0.0002). Distance *b*, in contrast, was not a significant multivariate predictor for the failure of reduction in Pavlik harness treatment (*P* = 0.0719).

Reduction was obtained in 115 hips with the good ABD group (87%) and in 49 hips with the poor ABD group (69%). Adduction contracture of the hip was a prognostic factor for the failure of reduction in univariate

TABLE 1. Categorical and Continuous Variables for the Outcome of the Pavlik Harness Treatment

Categorical Variables	No. Hips (Patients)
Male/female	20/190
Right/left/bilateral	64/135/22
Good ABD/poor ABD	132/70
Reducible/irreducible	39/182
Family predisposition (+/–)	74/147
Continuous Variables	Mean \pm SD
Age at initial treatment	3.9 ± 1.08 mo
Distance <i>a</i>	7.4 ± 2.38 mm
Distance <i>b</i>	11.6 ± 2.07 mm
Duration of bracing	112 ± 22.3 d

TABLE 2. Univariate Analysis for the Failure of Reduction by the Pavlik Harness Treatment

	Reduction (+)	Reduction (–)	<i>P</i>
No. hips	181	40	
Sex (F/M)	165/16	33/7	0.1045
Laterality (L + R/B)	170/11	29/11	0.0002*
Age at treatment (mo)	3.93 ± 1.10	3.63 ± 1.03	0.0559
Distance <i>a</i> (mm)	7.95 ± 2.04	5.07 ± 2.37	< 0.0001*
Distance <i>b</i> (mm)	11.2 ± 1.96	13.1 ± 1.87	< 0.0001*
Abduction (good/poor)	115/49	17/21	0.0003*
Reducibility (\pm)	36/145	3/37	0.0629
Family predisposition (+/–)	56/125	18/22	0.0881

Continuous variables are expressed as the mean \pm standard deviation.

*Statistically significant.

TABLE 3. Univariate Analysis for the Incidence of AVN by the Pavlik Harness Treatment

	AVN (+)	AVN (–)	P
No. hips	16	165	
Sex (F/M)	15/1	150/15	0.7023
Laterality (L + R/B)	14/2	156/9	0.5185
Age at treatment (mo)	3.88 ± 0.72	3.94 ± 1.13	0.9135
Distance <i>a</i> (mm)	6.89 ± 1.86	8.05 ± 2.03	0.0209*
Distance <i>b</i> (mm)	12.0 ± 1.98	11.2 ± 1.95	0.0694
Abduction (good/poor)	5/10	110/39	0.0011*
Reducibility (±)	5/11	31/134	0.2331
Family predisposition (±)	6/10	50/115	0.5521
Duration of bracing	112 ± 8.44	113 ± 23.1	0.9623

Continuous variables are expressed as the mean ± standard deviation.

*Statistically significant.

AVN indicates avascular necrosis.

analysis ($P = 0.0003$). Nonetheless, it was not a significant multivariate predictor ($P = 0.1097$).

One hundred and forty-five of the 182 Ortolani-negative hips (80%) were reduced by the Pavlik harness whereas 3 Ortolani-positive hips were not stabilized by the harness treatment. As a result, irreducibility was not a significant univariate predictor for the failure of reduction ($P = 0.0629$) although it correlated with failed reduction in multivariate analysis ($P = 0.0340$).

Family predisposition did not correlate with failure of reduction in univariate analysis ($P = 0.0881$).

Predictive Factors for the Incidence of AVN (Tables 3, 4)

No significant difference was found between the AVN (+) and AVN (–) groups with respect to sex, laterality, side of pathology, age at initial treatment, distance *b*, reducibility, family predisposition, and duration of bracing. Distance *a* averaged 6.89 ± 1.86 mm in the AVN (+) group and 8.05 ± 2.03 mm in the AVN (–) group, which correlated with an increased likelihood of AVN in univariate analysis ($P = 0.0209$). In multivariate analysis, however, decreased distance *a* was not a significant predictor for the incidence of AVN ($P = 0.0988$). In contrast, adduction contracture of the hip was a significant univariate ($P = 0.0011$) and multivariate ($P = 0.0019$) risk factor for the incidence of AVN. AVN of the femoral head occurred in 10 of the 49 hips with the poor ABD group (20.4%) and in 5

TABLE 4. Multivariate Predictors of the Outcome by the Pavlik Harness Treatment

	Variables	P
Reduction	Laterality	0.0182*
	Age at treatment	0.1653
	Distance <i>a</i>	0.0002*
	Distance <i>b</i>	0.0719
	Abduction	0.1097
AVN	Reducibility	0.0340*
	Distance <i>a</i>	0.0988
	Abduction	0.0019*

*Statistically significant.

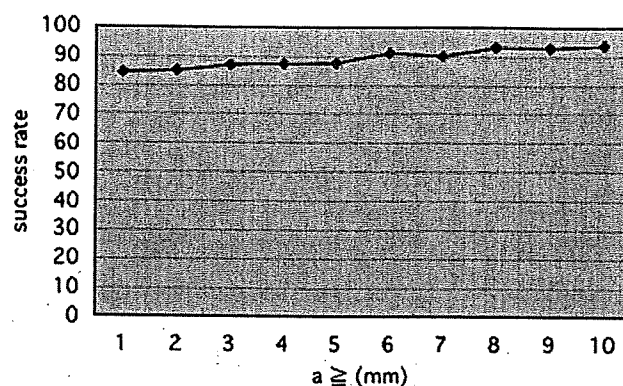


FIGURE 2. The graph represents changes in the success rate of the good ABD group for cumulative increment of distance *a*. More than 90% of the success rate was demonstrated when distance *a* increased to 6 mm or greater.

of the 115 hips with the good ABD group (4.3%). The estimated odds ratio of AVN occurrence was more than 5 times higher for the hips with poor ABD than for those with good ABD (odds ratio 5.6, 95% CI = 1.8–17.5).

Our results show that decreased distance *a* was the most powerful predictor of the failure of reduction, and severe adduction contracture of the hip (poor ABD group) was the most reliable risk factor for the incidence of AVN in the treatment of the Pavlik harness. Then, we examined the outcome of Pavlik harness treatment by focusing on these 2 variables. The hips that were reduced without AVN were determined as successful treatment and the hips that were reduced followed by AVN or those that were unreduced as unsuccessful treatment. The overall success rate was 74.7% (165 of 221) in this series. Figure 2 showed the changes in the success rate of the good ABD group (minimal adduction contracture) as increasing distance *a*. The rate of successful treatment with the Pavlik harness increased up to 91.2% when the good ABD group had distance *a* of 6 mm or greater.

DISCUSSION

This study examined a sufficient number of DDH treated with the Pavlik harness and analyzed the correlative factors to treatment failure statistically. We believe our results provided important implications for safe and useful application of Pavlik harness treatment for DDH. There are, however, some limitations in this study mainly because of its retrospective nature. First, the hips in this series included not only developmental dislocations but also subluxations, the results of which would be superior to those of dislocations. Second, intraobserver and interobserver reliability of the radiographic measures (Yamamuro's *a* and *b*) and clinical measures (adduction contracture of the hip) has not been tested. Third, the duration in the harness for successfully reduced hips is a subjective decision, which may be biased by the physicians. The harness was worn full time during the course of treatment in some patients, whereas others

had part-time bracing followed by full-time bracing. In addition, actual compliance and use of the harness in the home were impossible to determine reliably in a retrospective study.

Various investigators confirmed the effectiveness of ultrasonography in evaluating the severity of dislocation and diagnosing DDH.^{7,8,10-12,17,18,21,22} Suzuki et al²³ reported that the patients whose hips were posteriorly dislocated on a transverse ultrasonography view uniformly failed the Pavlik harness treatment. Ultrasonography, which allows visualization of the cartilaginous components of the acetabulum and femoral head that are not distinguishable on routine radiographs, is a non-invasive and effective method, but it needs a specialist and it may not be available in all institutes. In contrast, distance *a* and distance *b*, which can be easily measured before the appearance of the ossification center of the femoral head, are constant up to 4 years of age and influenced very little by positional changes of the limb.¹⁹ The usefulness of measuring distance *a* has been widely documented in Japan.^{5,9} This method is more practical because it can be performed in any medical institute. Thus, we used these measures in evaluating the severity of DDH in this study.

Several investigators have reported various risk factors for the failure of reduction by the Pavlik harness treatment including male sex,¹⁴ advanced age at the time of Pavlik harness initiation,^{7,9,16,18} bilaterality,^{10,16} and severity of dislocation.^{5,9,10,17} In this study, similar to the Lerman et al¹⁰ series, sex and age at initial treatment did not correlate with failure of reduction. The age groups of their study, however, were not compatible with those of our study. The average age at initial treatment of this study (3.9 mo) was older than that of their series (7 d). This is because the majority of patients were referred to us for clinical signs such as limited abduction, shortening of the affected extremity, or positive click sign after routine pediatric screening programs at the age of 3 months. The results of this study may not be generalizable to DDH infants less than 3 months of age.

Distance *b* and adduction contracture of the hip were univariate risk factors for the failure of reduction but not multivariate risk factors. Bilaterality and decreased distance *a* were univariate and multivariate predictors for failed reduction by Pavlik harness treatment. Lerman et al¹⁰ and Viere et al¹⁶ showed a statistically increased likelihood of failure of Pavlik harness treatment in patients with bilateral involvement, whereas Harding et al¹⁸ and Hangen et al⁷ found that bilaterality did not correlate with Pavlik harness failure. Patients with bilateral DDH, in our series, were approximately 6 times as likely to fail Pavlik harness treatment as were those with unilateral DDH. This study, however, showed that decreased distance *a* was the most powerful statistical predictor for the failure of reduction. Suzuki and Yamamuro⁵ reported that the rate of reduction was 97% when distance *a* was greater than 4 mm, whereas the rate of reduction decreased to 61% when distance *a* was less than 4 mm. Inoue et al⁹ described that distance *a* of 7 mm or smaller is a risk factor for unsuccessful reduction. These

studies and the present one documented an increasing likelihood of failure of Pavlik harness treatment with increasing proximal displacement of the femur, which may also indicate stiffness of soft tissues around the hip such as a tight iliopsoas.

A hip reduced using the Pavlik harness followed by AVN, which often leads to subsequent deformity of the femoral head, is difficult to treat. Therefore, treatment with the Pavlik harness should be done carefully to prevent the development of AVN. There is a debate in the orthopaedic literature with regard to the reduction of the hip in DDH before the appearance of an ossific nucleus. Some orthopaedists believe that the ossific nucleus of femoral head has a protective effect, which decreases the risk of iatrogenic ischemic injury to the femoral head during reduction, and that the treatment of DDH should be delayed until its development.^{20,24} In this series, however, the incidence of AVN with the use of the Pavlik harness was not dependent on age at initial application, although the age group of this study was relatively old. Suzuki and Yamamuro⁵ showed that the incidence of AVN rose as distance *a* decreased and concluded that the more severe the dislocation, the higher the rate of AVN as a complication of treatment with the Pavlik harness. In this study, decreased distance *a* was a univariate risk factor for the incidence of AVN, but not a multivariate risk factor, unlike in the Suzuki and Yamamuro series. In contrast, the pretreatment adduction contracture of the hip was a univariate and multivariate risk factor for the incidence of AVN. Several investigators suggested that excessive abduction of the hip, such as tightening of the posterior strap, may result in AVN.^{1,20,25,26} Ramsey et al¹ termed the safe zone, which is defined as the arc between the angle of abduction that can be comfortably attained and the angle that allows redislocation. The safe zone is extremely narrow when pretreatment contracture of soft tissue limits abduction markedly. As a result, there may be greater risk of AVN by relatively too much abduction beyond the safe zone when reduction occurred in the hips with severe adduction contracture.

Satisfactory outcome by the Pavlik harness treatment was shown in the DDH with an abduction of ≥ 60 degrees (flexed to 90 degrees) and distance *a* ≥ 6 mm. We concluded that the Pavlik harness is a very safe and effective means of initial treatment of DDH for these hips. For the treatment of DDH in which distance *a* was less than 6 mm or maximal abduction was less than 60 degrees, additional treatment should be considered before the application of the Pavlik harness to decrease the proximal displacement of the femur and to relieve soft tissue contractures around the hip.

REFERENCES

1. Ramsey PL, Lasser S, MacEwen GD. Congenital dislocation of the hip. Use of the Pavlik harness in the child during the first six months of life. *J Bone Joint Surg Am.* 1976;58:1000-1004.
2. Filipe G, Carlouz H. Use of the Pavlik harness in treating congenital dislocation of the hip. *J Pediatr Orthop.* 1982;2:357-362.
3. Suzuki R. Complications of the treatment of congenital dislocation of the hip by the Pavlik harness. *Int Orthop.* 1979;3:77-79.

4. Grill F, Bensahel H, Canadell J, et al. The Pavlik harness in the treatment of congenital dislocating hip: report on a multicenter study of the European Paediatric Orthopaedic Society. *J Pediatr Orthop.* 1988;8:1-8.
5. Suzuki S, Yamamuro T. Avascular necrosis in patients treated with the Pavlik harness for congenital dislocation of the hip. *J Bone Joint Surg Am.* 1990;72:1048-1055.
6. Fujioka F, Terayama K, Sugimoto N, et al. Long-term results of congenital dislocation of the hip treated with Pavlik harness. *J Pediatr Orthop.* 1995;15:747-752.
7. Hangen DH, Kasser JR, Emans JB, et al. The Pavlik harness and developmental dysplasia of the hip: has ultrasound changed treatment pattern? *J Pediatr Orthop.* 1995;15:729-735.
8. Taylor GR, Clarke NMP. Monitoring the treatment of developmental dysplasia of the hip with the Pavlik harness. The role of ultrasound. *J Bone Joint Surg Br.* 1997;79:719-723.
9. Inoue T, Naito M, Nomiyama H. Treatment of developmental dysplasia of the hip with the Pavlik harness: factors for predicting unsuccessful reduction. *J Pediatr Orthop B.* 2001;10:186-191.
10. Lerman JA, Emans JB, Millis MB, et al. Early failure of Pavlik harness treatment for developmental hip dysplasia: clinical and ultrasound predictors. *J Pediatr Orthop.* 2001;21:348-353.
11. Cashman JP, Round J, Taylor G, et al. The natural history of developmental dysplasia of the hip after early supervised treatment in the Pavlik harness. *J Bone Joint Surg Br.* 2002;84:418-425.
12. Alexiev VA, Harcke HT, Kumar SJ. Residual dysplasia after successful Pavlik harness treatment: early ultrasound predictors. *J Pediatr Orthop.* 2006;26:16-23.
13. Nakamura J, Kamegaya M, Saisu T, et al. Treatment for developmental dysplasia of the hip using Pavlik harness. *J Bone Joint Surg Br.* 2007;89:230-235.
14. Kalamchi A, MacEwen GD. Avascular necrosis following treatment of congenital dislocation of the hip. *J Bone Joint Surg Am.* 1980;62:876-888.
15. Borges JLP, Kumar SJ, Guille JT. Congenital dislocation of the hip in boys. *J Bone Joint Surg Am.* 1995;77:975-984.
16. Viere RG, Birch JG, Herring JA, et al. Use of the Pavlik harness in congenital dislocation of the hip. *J Bone Joint Surg Am.* 1990;72:238-244.
17. Mostert AK, Tulp NJ, Castelein RM. Results of Pavlik harness treatment for neonatal hip dislocation as related to Graf's sonographic classification. *J Pediatr Orthop.* 2000;20:306-310.
18. Harding MGB, Hons BS, Harcke T, et al. Management of dislocated hips with Pavlik harness treatment and ultrasound monitoring. *J Pediatr Orthop.* 1997;17:189-198.
19. Yamamuro T, Chene SH. A radiological study on the development of the hip joint in normal infants. *J Jpn Orthop Assoc.* 1975;49:421-439.
20. Salter RB, Kostuik J, Dallas S. Avascular necrosis of the femoral head as a complication of treatment for congenital dislocation of the hip in young children: a clinical and experimental investigation. *Can J Surg.* 1969;12:44-61.
21. Malkawi H. Sonographic monitoring of the treatment of developmental disturbances of the hip by the Pavlik harness. *J Pediatr Orthop B.* 1988;7:144-149.
22. Ucar DH, Isiklar ZU, Kandemir U, et al. Treatment of developmental dysplasia of the hip with Pavlik harness: prospective study in Graf type IIc or more severe hips. *J Pediatr Orthop B.* 2004;13:70-74.
23. Suzuki S, Kashiwagi N, Kasahara Y, et al. Avascular necrosis and the Pavlik harness. The incidence of avascular necrosis in three types of congenital dislocation of the hip as classified by ultrasound. *J Bone Joint Surg Br.* 1996;78:631-635.
24. Segal LS, Boal DK, Borthwick L, et al. Avascular necrosis after treatment of DDH: the protective influence of the ossific nucleus. *J Pediatr Orthop.* 1999;17:177-184.
25. Iwasaki K. Treatment of congenital dislocation of the hip by Pavlik harness. *J Bone Joint Surg Am.* 1983;65:760-767.
26. Mubarak S, Garfin S, Vance R, et al. Pitfalls in the use of the Pavlik harness for treatment of congenital dysplasia, subluxation, and dislocation of the hip. *J Bone Joint Surg Am.* 1981;63:1239-1248.

現代医学 第57巻第1号 (2009年6月) 抜刷

特集：臨床現場で期待される分子標的治療

関節リウマチ治療の進歩

石 黒 直 樹

関節リウマチ治療の進歩

石 黒 直 樹*

内 容 紹 介

関節リウマチ (RA) では活性化T細胞, 滑膜細胞やマクロファージからサイトカイン, 成長因子の産生過剰が起こり, 増殖性滑膜炎・関節炎が発症すると理解されていた. 永らく確実な治療法を見出すことが出来ず, “薬効あって, 薬理なし” という治療が経験に基づき行われていた. 近年分子標的の概念が導入され, これに基づく新規治療法が開発された. 明確な薬理作用に裏付けられた治療の時代を迎えた点が最も大きな進歩である. 現在の主流である抗サイトカイン療法の有用性は高く, 特に TNF α , IL-6の阻害薬は関節リウマチの治療薬として既に4剤が我が国で市販されている. 抗 TNF α 治療薬には①抗 TNF α キメラ抗体, ②ヒト型可溶性

TNF レセプターの fusion protein, ③ヒト型抗 TNF α 抗体があり, また, 抗 IL-6治療薬としてヒト化抗 IL-6受容体抗体がある. その他抗Tリンパ球治療, 抗Bリンパ球治療, 抗 RANKL 阻害薬などが開発中である. 関節リウマチ治療は今や明確な分子標的の時代に到達した.

は じ め に

治療法開発により病態解明の糸口が見つかり, その検討から理解が深まるという循環が成立し, 関節リウマチ (RA) の治療は大きく転換した. しかし, 一方 RA の発症原因については不明な点が多く, 根治可能な治療法が見つかっていないことも事実である. 活性化T細胞, 滑膜細胞やマクロファージからはサイトカイン (特に TNF α , IL-6, IL-17), 成長因子の産生過剰が起こり, 増殖性滑膜炎・関節炎が発症する. そして, 関節軟骨, 骨の破壊が最終的に起こる. RA の薬物治療では永らく疼痛を引き起こす PGE₂ を抑制する非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs: nonsteroidal anti-inflammatory drugs) と免疫応答もしくは増殖性滑膜炎・関節炎を抑制する疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARDs: disease modifying anti-rheumatic drugs) が主体であった. 近年生物学的製剤と

—Key words—

Arthritis Rheumatism (関節リウマチ),
Biologic reagents (生物学的製剤),
DMARDs (抗リウマチ薬)

*Naoki Ishiguro:

名古屋大学大学院医学系研究科 機能構築医学専攻
運動・形態外科学講座 整形外科学

呼ばれる一群の薬剤が開発された。これはサイトカインの作用を抑制する抗体または遺伝子組み換え蛋白製剤をさす。これら薬剤を使用して行う治療を抗サイトカイン療法と呼び、大きく治療法が変化しつつある。

I. 抗 TNF 治療の概念

サイトカインは、多彩な生理活性を有する分子量約10~50kDaの、細胞から産生される蛋白である。生体内においては、作用の異なる多数のサイトカイン同士が相互に作用しあうことによって、サイトカインネットワークを形成している。この中で腫瘍壊死因子 α (TNF α)、IL-6、IL-1がRAの病態において重要である。TNF α は、マクロファージなどから26kDaの前駆体として産生され、17kDaの分泌型あるいは膜型のサイトカインとして細胞表面の特異的受容体と結合することで多彩な生物学的作用を示す。TNF α 受容体には分子量55kDaのP55 (TNF receptor [TNF-R] 1, CD120a) と75kDaのP75 (TNF-R2, CD120b) の2種類が存在し、いずれにもTNF α とTNF β の両者が結合し得る。産生されたTNF α の大部分はTNF α converting enzyme (TACE) により細胞膜から離れ放出され、一部は細胞膜上に留まることが知られている。TNF α は標的細胞表面の受容体を介して細胞を刺激し、MMP-1, 3, COX-2など関節破壊や炎症に関わる物質の産生を促す。また細胞膜表面のP75, P55受容体も酵素的に切断され可溶性TNF受容体としてTNF α の調節因子として機能する。

II. TNF 阻害薬の種類

抗TNF α 抗体を用いて直接TNF α を無力化する方法と、リコンビナント受容体を作成して“おとり”受容体 (decoy receptor) との結合により無力化させる方法が治療法として考えられた。

1. インフリキシマブ (infliximab)

抗TNF α 中和抗体の作成では、異種タンパクの割合を減らす必要がある。このためヒトTNF α 分子をマウスに免疫して作製された抗ヒトTNF α 抗体 (イムノグロブリンG: IgG) のV領域 (全体の約25%) を残し、C領域をヒトIgGに置換したキメラ抗体 (インフリキシマブ) が開発された。この抗体は遊離TNF α の無力化、細胞表面の膜結合型TNF α の無力化さらにはTNF α 産生細胞を除去する作用を持つことが大きな特徴である。異種蛋白を含むキメラ抗体のため単独反復投与では、抗キメラ抗体が約17%に出現して効果を減弱させるため、メトトレキサート (MTX) 併用で抗キメラ中和抗体産生を抑制したところ、MTX効果不十分例において画期的な臨床効果と関節破壊抑制効果を示した¹⁾。発病後3年以内のMTX未使用RA患者に対するMTXとインフリキシマブの併用療法の成績 (Active Controlled Study of Patients Receiving Infliximab for treatment of Rheumatoid arthritis of Early onset [ASPIRE] study) が報告され、ACR20, 50, 70反応率がMTXとインフリキシマブ3 mg/kg 併用群でそれぞれ62.4%, 45.6%, 32.5%, 関節破壊はインフリキシマブ併用群でほぼ完全に抑制されるというデータが公表された²⁾。この薬剤は既に我が国での市販後6年を経過している。翻訳剤導入の影響は非常に大きく、従来のRA治療概念を一変させた。

2. エタネルセプト (etanercept)

エタネルセプトは、遺伝子工学的に作製された2つのP75分子とヒトIgGのFc部分1分子からなる融合タンパクである。TNF α とTNF β の両者を阻害する点が抗体製剤とは異なる。エタネルセプトもMTX無効例を対象として優れた追加併用効果が確認された³⁾。Trial of Etanercept and Methotrexate with Radiographic Patient Outcomes (TEMPO) 試験において、DMARDに不応のRA患者 (約40%にMTX使用歴) に対して、MTX又はエタネルセ

プト単独, MTX + エタネルセプト併用の3群の比較が行われた。MTX 単独で60%の患者において関節破壊進行の抑制が見られ, エタネルセプト単独では68%, 両者併用で78%と, 併用による効果増強が観察された⁴⁾。早期 RA 患者を対象とした検討では, エタネルセプト使用群と MTX 使用群では関節破壊の進行抑制効果が比較され, 6 カ月後と1年後の平均骨びらん増加は, MTX 使用群に比べ, 25mg のエタネルセプト使用群では有意に少なく, この効果は2年後も持続した⁵⁾。世界的にも RA 治療薬として評価は確立しており, 我が国での治療環境を大きく変化させた。本剤は自己注射可能である。

3. アダリムマブ (adalimumab)

アダリムマブは phage-display 法を用いて作製された完全ヒト型抗 TNF α モノクローナル抗体 (IgG1) である。エタネルセプトと同様に単独投与, MTX との併用のいずれでも有用性が示されている。この薬剤では羅病期間3年以内の MTX 末投与早期 RA 患者を MTX 群, アダリムマブ40mg 隔週皮下投与群, 併用群に分けて効果を検討した Early treatment of Rheumatoid arthritis with adalimumab Plus Methotrexate versus adalimumab alone or Methotrexate alone (PREMIER) 試験が有名である。1, 2年後の ACR 反応率は, アダリムマブ・MTX 併用群ではそれぞれの単独群に比較して有意に優れていた。2年後の関節破壊でも MTX + アダリムマブ併用群で有意に少ないことが証明されている⁶⁾。この研究は現在も継続し5年のデータが昨年公表されたが, 同様の傾向を認めている。2008年から市販されている (現在は全例調査中)。2週に一回の皮下注射であり, 自己注射も可能である。

Ⅲ. IL-6の RA 病態における役割

IL-6は免疫応答や炎症反応, 種々の細胞の増殖・分化の調節などに関係するサイトカインである。RA では IL-6の過剰産生が病態形成にか

かわる。RA 患者滑膜組織において, IL-6は関節滑膜細胞やマクロファージから過剰に産生され, 自己免疫反応を増強し, リウマトイド因子をはじめとする自己抗体の産生に関与し, 炎症細胞浸潤を促し滑膜炎の憎悪を引き起こす。血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor: VEGF) の産生誘導から, 関節滑膜の血管新生を促進することや, TNF α と協調して MMP-1, -3の産生を誘導し, 骨・軟骨を破壊すると思われる。IL-6の破骨細胞活性化作用は直接的なものではなく, 骨芽細胞依存性で, IL-1や TNF と同様に receptor activator of nuclear factor (NF) - κ B ligand (RANKL) の発現を増強し, 破骨細胞を活性化する⁸⁾。また, IL-6の骨吸収作用には, IL-1や TNF, Parathyroid hormone-related protein (PTHrP) との相互作用がある。IL-6の過剰なシグナルは RA の骨破壊を悪化させると考えられる。一方, 関節外においては, IL-6は慢性炎症に伴う発熱や倦怠感を惹き起こすばかりでなく, 肝細胞に作用し, C-反応性タンパク (CRP) や血清アミロイド A などの急性期タンパクの産生を促す。また, 慢性炎症に伴う低色素性貧血の原因とも言われる⁹⁾。IL-6は細胞膜上に発現している GP130の2分子と IL-6, IL-6可溶性受容体の2分子ずつが結合して, 合計6量体を形成することによりシグナルを伝える。細胞膜上に発現した IL-6受容体に比較して可溶性受容体の数は多く, 作用では優位にあるとされている。

Ⅳ. IL-6阻害薬

現在 IL-6 阻害薬は日本で開発されたヒト化抗 IL-6受容体抗体, トシリズマブ以外には存在しない。トシリズマブは膜型 IL-6受容体 (IL-6R) と可溶方型 IL-6受容体 (sIL-6R) の両方の IL-6結合部位を認識するヒト化モノクローナル抗体で, IL-6の結合を競合的に阻害する。ヒト化により半減期が延び, かつ反復使用

を行っても中和抗体が出現しにくい特徴をもつ。トシリズマブの血中濃度が維持された症例では、CRPや血清アミロイドAなどの急性期タンパクは完全に正常化することが示されている¹⁰⁾。薬物動態からは、血中のトシリズマブ濃度を維持するためにはトシリズマブを8 mg/kg 体重量を4週ごとに投与する用法用量が設定された。臨床研究としては(Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor [SAMURAI] 試験)が有名である。従来のDMARDs使用群に比べ、トシリズマブ使用群では1年後に有意に関節破壊の進行抑制効果が確認された¹¹⁾。IL-6がTNFと異なる作用を有することから、TNF阻害が無効な症例に対する有効性が期待されるが、安全性からTNF阻害薬との併用は推奨できない。

おわりに

以前のような経験による治療は影を潜め、RA薬物治療は明確な分子標的に対する治療へと変化しつつある。効果が十分期待できる面、反対に感染症を始めとする合併症の面は否定できない。しかし、今やRAは決して不治の病ではない。十分にコントロールできる病気となりつつある。EBMとしての有効性が確立された薬剤を個々の症例に対してriskとbenefitのバランスを勘案して使用すれば、素晴らしい治療効果が期待できる環境となった。

文 献

- 1) Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR et al : Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 41 : 1552-1556, 1998.
- 2) St Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS et al : Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis : a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 50 : 3432-3443, 2004.
- 3) Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM et al : A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 343 : 1586-1593, 2000.
- 4) Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP et al : Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis : double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 363 : 675-681, 2004.
- 5) van der Heijde D, Klareskog L, Rodriguez-Valverde V et al : Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis : two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial. *Arthritis Rheum* 54 : 1063-1074, 2006.
- 6) Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF et al : The PREMIER study : A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 54 : 26-37, 2006.
- 7) Kay J, Matteson EL, Dasgupta B et al : One-year results of golimumab compared with placebo in patients with active RA despite treatment with methotrexate : A phase II randomized, double-blind, placebo-controlled, doseranging trial. *Arthritis Rheum* 54(suppl) : S833, 2006.
- 8) Kotake S, Sato K, Kim KJ et al : Interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptors in the synovial fluids from rheumatoid arthritis patients are responsible for osteoclast-like cell formation. *J Bone Miner Res* 11 : 88-95, 1996.
- 9) Nemeth E, Rivera S, Gabayan V et al : IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest* 113 : 1271-1276, 2004.
- 10) Nishimoto N, Yoshizaki K, Maeda K et al : Toxicity, pharmacokinetics, and dose-finding

- study of repetitive treatment with the humanized anti-interleukin 6 receptor antibody MRA in rheumatoid arthritis. Phase I/II clinical study. J Rheumatol 30 : 1426 - 1435, 2003.
- 11) Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N et al : Blocking interleukin-6 (IL-6) by tocilizumab (a humanized anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody) monotherapy reduces joint damage in active rheumatoid arthritis (RA) : evidence from a X-ray reader-blinded randomized controlled trial. Arthritis Rheum 52 (Supple) : S27, 2005.

Journal of Joint Surgery

関節外科

基礎と臨床

別刷

〒162-0845 東京都新宿区市谷本村町2-30

TEL 03-5228-2052 FAX 03-5228-2062 (編集部)

<http://www.medicalview.co.jp>

 メジカルビュー社

関節炎とサイトカイン

名古屋大学大学院医学系研究科整形外科 石黒直樹

関節リウマチ(RA)では活性化T細胞、滑膜細胞やマクロファージからはサイトカイン、成長因子の産生過剰が起こり、増殖性滑膜炎・関節炎が発症する。以前の治療と比較して最も大きな相違点は個々の治療法には明確な標的があり、その分子や、細胞の活性化阻害により治療効果を達成する

ことである。はっきりとした薬理作用に裏づけられた治療の時代を迎えた点が最も大きな進歩である。以前の「薬効あって、薬理なしの治療」から完全に決別した。抗サイトカイン療法はRAの治療法として有用である。とくにTNF- α 、IL-6、IL-1がRAの病態において重要で、阻害薬が開発された。

RA病態解明の進歩

RAは免疫異常に続発する関節内・外症状とそれに伴う関節破壊・機能障害を起こす。RAの発症原因については不明な点が多く、根治可能な治療法が見つからないことも事実である。基本的にはT細胞が滑膜組織中の抗原提示細胞の働きで、主要組織適合抗原であるHLA(human leukocyte antigen)とともに表出された未知の抗原ペプチドを認識することで活性化されるといわれているが、詳細は未知のままである。従来からはヘルパーT細胞サブセットであるTh1(主として細胞性免疫)・Th2細胞(主として液性免疫)が知られていた。これに加えて新たなT細胞サブセットであるTh17細胞が免疫応答や自己免疫疾患にかかわることが明らかとされ、RAでの役割も明白となってきた。現在はTh17細胞の分化・機能にかかわるサイトカインが注目を集めている。RAでは患者Th1細胞とともにTh17細胞の異常な活性化が起こっていることが明らかとなり、当然この部分が新たな治療ターゲットになる可能性が検討されている。これら新たな治療ターゲットとしてのサイトカイン(IL-17、IL-23)と、すでにその阻害が治療として確立されているTNF- α 、IL-6、IL-1について項目をあげて概説する。

サイトカインとは

サイトカインは、多彩な生理活性を有する分子量約10~50 kDaの、細胞から産生される蛋白である。サイトカインは主に標的細胞との関係でオートクライン的に働く場合とパラクライン的に働く場合がある。いずれの場合も、細胞膜表面の特異的受容体と結合することにより、細胞内伝達系が活性化され蛋白合成などに

変化を引き起こす。同じような物質でホルモンがあるが、ホルモンは標的を臓器に置く点で異なっている。

サイトカインとは総称で、それらは機能により、

- ①コロニー刺激因子(colony-stimulating factor)
- ②増殖因子(growth factor)
- ③免疫調節サイトカイン(immuno-regulatory cytokines)
- ④炎症性サイトカイン(proinflammatory cytokine)
- ⑤抗炎症性サイトカイン(antiinflammatory cytokines)などの抑制因子に分類される(表1)。

生体内においては、作用の異なる多数のサイトカイン同士が相互に作用し合うことによって、サイトカインネットワークを形成している。生体ではこれらサイトカインネットワークは自己抑制的に制御されており、病的状態はその抑制が機能せずに制御不能な状態であると考えられる。

これらサイトカインは関節炎では滑膜細胞や炎症性細胞に働きかけることにより関節炎の悪化、持続に働き、最終的には破骨細胞の分化機序や軟骨破壊に中心的な役割を果たしている¹⁾。TNF- α 、IL-6、IL-1に代表される炎症性サイトカインはRAの病態に深くかかわることが明らかとされ、治療標的としてよく知られている。関節軟骨組織の破壊はMMPを代表とするプロテアーゼ(蛋白分解酵素)や、起炎物質であるプロスタグランジン(PG)E₂、あるいはフリーラディカルの過剰産生

表1 サイトカインの機能分類

これは主たる機能・作用で分類したものである。実際にはサイトカインの働きは多岐にわたるものが多く、しかも互いに関連をもっている。ここでは便宜上代表的な働きを理解するためにあえてこのように簡単に分類してある。

コロニー刺激因子(CSFs)	GM-CSF(顆粒球-マクロファージCSF) G-CSF(顆粒球CSF) M-CSF(マクロファージCSFあるいはCSF-1) IL-3(インターロイキン-3) エリスロポエチン
増殖および分化因子	PDGF(血小板由来増殖因子) EGF(上皮増殖因子) FGF(線維芽細胞増殖因子) TGF- β (トランスフォーミング増殖因子- β) ODF(破骨細胞分子因子)
免疫調節サイトカイン	IFN- γ (インターフェロン- γ) IL-2, 4, 5, 7, 9~18)
プロ炎症性サイトカイン	TNF- α (腫瘍壊死因子- α) IL-1, 6, 8
抗炎症性サイトカインおよび増殖分化抑制因子	IL-1Ra(インターロイキン-1受容体アンタゴニスト) IL-4, 10, 13 OPG(オステオプロテゲリン)

(日本リウマチ学会編：リウマチ入門，第12版(日本語版)．日本リウマチ学会，2003，P 67. より改変)

が持続的に起こる結果であるが、これにも炎症性サイトカインが深くかかわる。RAの薬物療法では長らく疼痛を引き起こすPGE₂を抑制する非ステロイド性抗炎症薬 (nonsteroidal anti-inflammatory drugs ; NSAIDs)と、免疫応答もしくは増殖性滑膜炎・関節炎を抑制する疾患修飾性抗リウマチ薬 (disease modifying anti-rheumatic drugs ; DMARDs)が主体であった。広く用いられるメトトレキサート (MTX)や、レフルノミドはT細胞増殖抑制に効果を発揮する。タクロリムスはT細胞の認識異常と増殖に抑制的に作用する免疫抑制作用が主体の薬である。一方、抗TNF薬や抗IL-6薬はこの炎症性サイトカインの作用を抑制することにより発揮する。先にも述べたようにサイトカインはネットワークを形成しており、関節炎においても例外ではない。制御機構の破綻であって、関節炎抑制的に働くサイトカインと促進的に働くサイトカインのバランスの狂いが問題であると理解されている。ほとんどすべてのサイトカインが関節炎には関係すると思われるが、誌面の都合でここでは炎症性サイトカイン(とくにTNF- α とIL-6)、および免疫調節性サイトカイン(とくにIL-17)に絞って解説する。

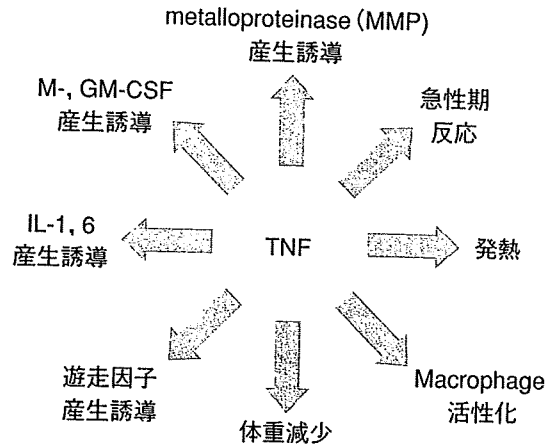
腫瘍壊死因子- α (TNF- α)の関節炎における働き

TNF- α は、単球、マクロファージ、リンパ球などから26kDaの前駆体として産生され、17kDaの分泌型あるいは膜型のサイトカインとして細胞表面の特異的受容体と結合することで多彩な生物学的作用を示す。類似分子としてTNF- β が存在する。TNF- α は膜貫通型分子として産生される。産生されたTNF- α の大部分はTNF- α converting enzyme (TACE)により細胞膜から離れ放出され、一部(おそらく1~2%)は細胞膜上に留まることが知られている。一方TNF- β は別名リンホトキシンとよばれている。基本的にはTNF- α と類似した作用をもつと考えられるが、関節炎における意義については明らかではない。

TNF- α 受容体には分子量55kDaのP55(TNF receptor<TNF-R>1, CD120a)と75kDaのP75(TNF-R2, CD120b)の2種類が存在し、いずれにもTNF- α とTNF- β の両者が結合しうる。細胞膜表面のP75, P55受容体も酵素的に切断され可溶性TNF受容体としてTNF- α の調節因子として機能する。RAではTNF- α の過剰産生が病態形成にかかわる²⁾。RA患者滑膜組織において、TNF- α は関節滑膜細胞やマクロファージから過剰に産生され、炎症細胞浸潤を引き起こし、滑膜炎を増悪させる。TNF- α は滑膜細胞などの標的細胞表面の受容体を介して細胞を刺激し、MMP-1, 3, COX-2など関節破壊や炎症にかかわる物質の産生を促す。さらにTNFはreceptor activator of nuclear factor (NF)- κ B ligand (RANKL)の発現を増強し、破骨細胞の分化と活性化にかかわることが知られている。破骨細胞の過剰な活性化は全身性の骨粗鬆症と傍関節性の骨破壊・骨吸収の原因となる(図1)。現在は抗TNF- α 抗体を用いて直接TNF- α を無力化する方法と、リコンビナント受容体を作製して、このおとり受容体との結合により無力化させる方法が治療法として広く用いられている。

図1 TNF- α の関節炎における作用

TNF- α は関節炎の発症・持続にかかわる代表的proinflammatory cytokineである。作用は広範で関節炎のすべての病態に関係する。



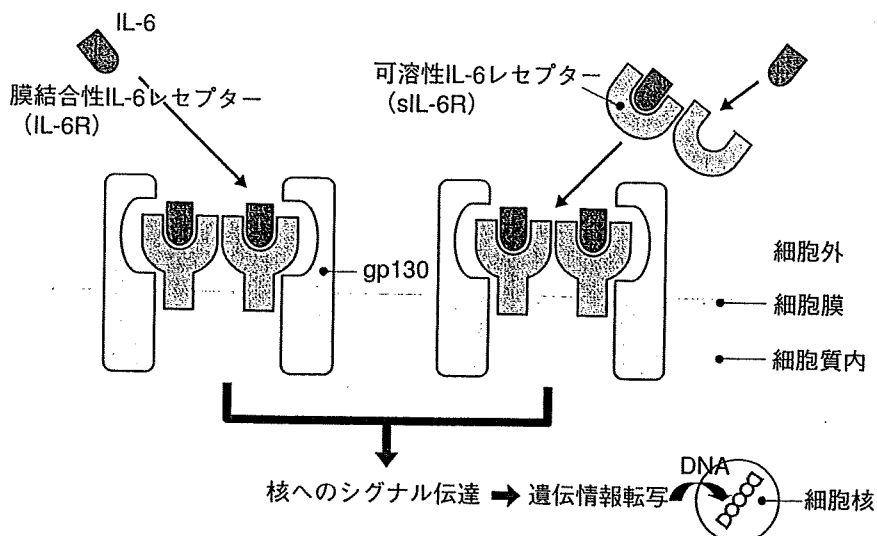
IL-6の関節炎における働き

IL-6は免疫応答や炎症反応、種々の細胞の増殖・分化の調節などに関係するサイトカインである。RAではIL-6の過剰産生が病態形成にかかわる。RA患者滑膜組織において、IL-6は関節滑膜細胞やマクロファージから過剰に産生され、自己免疫反応を増強し、リウマトイド因子を始めとする自己抗体の産生に関与する一方で、炎症細胞浸潤を促し滑膜炎の増悪を引き起こす。血管内皮増殖因子(vascular endothelial growth factor; VEGF)の産生誘導から、関節滑膜の血管新生を促進することや、TNF- α と協調してMMP-1、-3の産生を誘導し、骨・軟骨を破壊すると考えられる。RAにおけるIL-6の主要な役割は破骨細胞の形成促進作用で、骨吸収を促進する。IL-6の破骨細胞活性化作用は直接的なものではなく、骨芽細胞依存性で、IL-1やTNFと同様にRANKLの発現を増強し、破骨細胞を活性化する³⁾。また、IL-6の骨吸収作用には、IL-1やTNF、parathyroid hormone-related protein(PTHrP)との相互作用が認められており、IL-6はRAの骨破壊を悪化させると考えられる。破骨細胞の分化には可溶性IL-6R(sIL-6R)が必要である。一方、関節外においては、IL-6は慢性炎症に伴う発熱や倦怠感を惹き起こすばかりでなく、肝細胞に作用し、C-反応性蛋白(CRP)や血清アミロイドAなどの急性期蛋白の産生を促す。また、慢性炎症に伴う低色素性貧血の原因ともいわれる⁴⁾。IL-6は細胞膜上に発現しているGP130の2分子とIL-6、IL-6可溶性受容体の2分子ずつが結合して、合計6量体を形成することによりシグナルを伝える(図2)。細胞膜上に発現したIL-6受容体に比較して可溶性受容体の数は多く、作用では優位にあるとされている。

以上から、やはりIL-6の抑制がRA病態の改善に働くことを利用して、抗IL-6受容体抗体が治療薬として開発された。

図2 IL-6のシグナル伝達

IL-6は細胞膜上に発現するGP130の2分子とIL-6、IL-6受容体の2分子ずつが結合して、合計6量体を形成することによりシグナルを伝える。IL-6受容体には可溶性受容体と膜結合型受容体があるが、可溶性受容体が優位に働くとされている。



免疫調節性サイトカインと関節炎

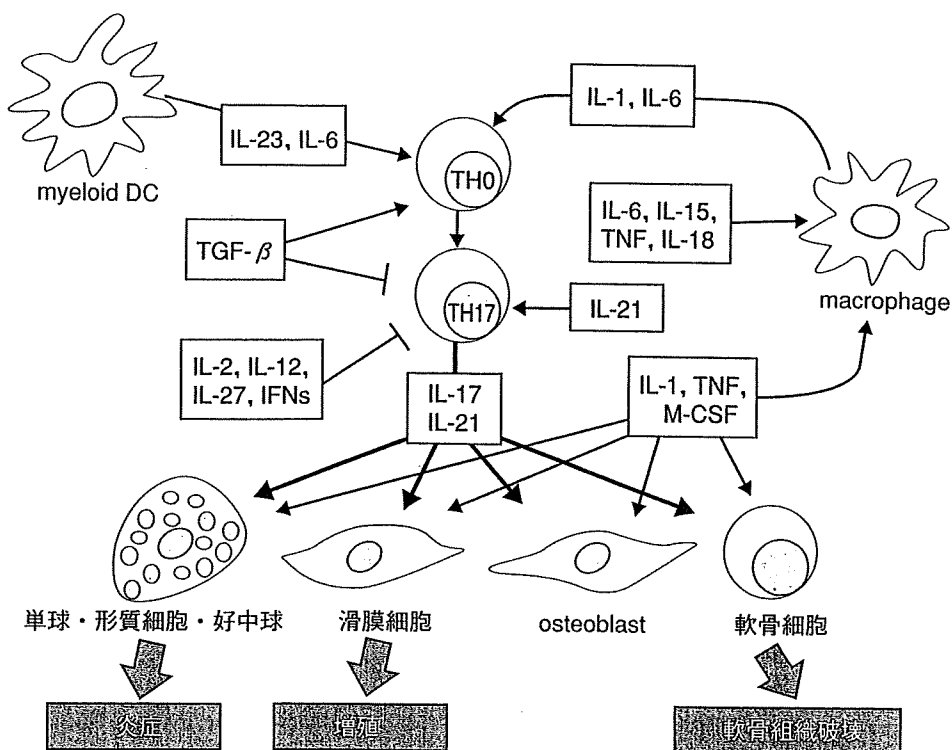
従来CD4陽性ヘルパーT細胞が活性化過程でTh1細胞とTh2細胞とよばれる2種類の細胞群に分化すること、Th1が主に自己免疫性関節炎に関与すると考えられてきた。代表的免疫調節サイトカインであるIL-2, 4, 5, 7やIFN(interferon)- γ が免疫反応に際してTリンパ球から産生され、免疫応答を調節していることは知られていた。さらにIL-4, IL-10, IFN- γ などは単球系細胞にも作用をもつ。主にTh1細胞はIL-1, 2, IFN- γ , TNF- α を、Th2細胞はIL-4, -10などを産生し、互いにその分化を調節していることが明らかとなっていた。従来、Th1/Th2細胞セオリーではこの2種の細胞群のバランスによってヘルパーT細胞機能が維持されていると考えられていた。しかし、このTh1/Th2細胞セオリーに加えて、近年Th17細胞の存在が明らかとなり、この細胞群が自己免疫疾患や感染において重要な役割を果たしていることが判明した⁵⁾。このTh17細胞が産生していたのがIL-17であることから、俄然IL-17が注目を集めることとなった。

IL-17は分子量20kDa超のペプチドから形成されるホモダイマーの蛋白質で、6種類のfamilyを形成している。これらはIL-17A~Fと命名されている。このなかでIL-17AとIL-17FがTh17細胞から分泌さる。動物実験ではコラーゲン誘導関節炎(collagen induced arthritis ; CIA)モデルでIL-17Aの欠損・抑制により病状が軽症化されることから、関節炎における役割が注目されることとなった。ヒトの関節炎での報告では早期症例でIL-17AとTNF- α の上昇が著明であること、一方、進行症例ではIL-17Aに加えてIL-1などの上昇がみられる。ヒト滑膜細胞に働きIL-6, IL-8などのサイトカイン分泌を促進することが知られている⁶⁾(図3)。

以上のほかにもRANKL/RANK系による破骨細胞活性化にかかわることが明らかとされている。IL-17は関節炎の病態においてTNF- α , IL-1と相乗的に働く部分もあるが、独自に作用する部分があると考えられている。今後IL-17とこれにかかわるサイトカインを標的とした治療が開発される⁷⁾ことが予想される。

図3 IL-17とTh17細胞の関係

IL-17とTh17細胞が関節炎、とくに関節破壊と炎症にかかわることが明らかとなり、次世代治療標的として注目を集めるようになった。IL-17は関節炎にかかわる細胞に働き関節炎を引き起こす重要なメディエータである。



RA治療の今後

関節炎の慢性化が軟骨破壊と骨破壊を招来し、関節機能の障害に至ること、その慢性化にはサイトカインが深くかかわることが明らかとなつてすでに久しい。これを治療に応用した薬剤はRA治療でめざましい改善をもたらした。しかし、すべての症例に十分な治療効果がもたらされるわけではない。今の治療法の方向性の再確認と、今後の方向性を考えていかなければならない。

以前のような経験による治療は影を潜め、RA薬物治療は明確な分子標的に対する治療へと変化しつつある。効果が十分期待できる面、反対に感染症を始めとする合併症の面は否定できない。しかし、今やRAは決して不治の病ではない。十分にコントロールできる病気となりつつある。現在そして今後のRA治療を考えるうえで、今やサイトカインの知識は不可欠なものとなりつつある。

◆文献

- 1) Feldmann M, Maini SR : Role of cytokines in rheumatoid arthritis : an education in pathophysiology and therapeutics. Immunol Rev, 223 : 7-19, 2008.
- 2) Bradley JR : TNF-mediated inflammatory disease. J Pathol, 214(2) : 149-160, 2008.
- 3) Kotake S, Sato K, Kim KJ, et al : Interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptors in the synovial fluids from rheumatoid arthritis patients are responsible for osteoclast-like cell formation. J Bone Miner Res, 11 : 88-95, 1996.
- 4) Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, et al : IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. J Clin Invest, 113 : 1271-1276, 2004.
- 5) Tesmer LA, Lundy SK, Sarkar S, et al : Th17 cells in human disease. Immunol Rev, 223 : 87-113, 2008.
- 6) Paunovic V, Carroll HP, Vandenbroeck K, et al : Signalling, inflammation and arthritis : crossed signals : the role of interleukin(IL)-12, -17, -23 and -27 in autoimmunity. Rheumatology (Oxford), 47(6) : 771-776, 2008.
- 7) Lubberts E : IL-17/Th17 targeting : on the road to prevent chronic destructive arthritis? Cytokine, 41(2) : 84-91, 2008.

特集

新たな生物学的製剤によるリウマチ性疾患の治療

デノスマブによるRAの治療*

石黒直樹**

Key Words : RANKL antibody, antibody therapy, osteoclast

はじめに

関節リウマチの関節障害は2つの破壊から引き起こされる。傍関節性の骨破壊と軟骨破壊である。この2つの破壊が同時進行的に起こり、最終的に関節は変形、障害に至る。骨破壊過程では増殖した滑膜はbare areaなどからのパンヌス形成という形で骨組織に侵入し骨吸収・破壊を起こす。骨形成と骨吸収のバランスは閉経などの特殊な環境を除いて厳格にコントロールされ、全身骨量はほぼ一定に維持されている。一方、疾患に伴って全身骨量や傍関節性骨萎縮や癌骨転移などでは局所骨量が著しく減少し時に骨溶解と呼ばれる現象が起こることが知られている。関節リウマチはこの全身性の骨粗鬆症と傍関節性骨萎縮をひき起こす代表的疾患である。傍関節性骨萎縮は関節リウマチでは一般的には早期にみられる変化と定義され、進行例では軟骨下骨の破壊、骨吸収に繋がる。関節リウマチ滑膜組織には破骨細胞分化に必要なNF- κ B活性化受容体(receptor activator for nuclear factor- κ B; RANK)リガンド(RANK ligand; RANKL)陽性の細胞が多数存在している。RANKLは分化過程の破骨細胞に表出されたRANKと結合する

ことにより破骨細胞の分化・活性化にかかわる。活性化破骨細胞は骨を吸収し、滑膜組織の浸潤を助ける。これにより関節周囲の骨は破壊に至る。このRANK/RANKLによるシグナル伝達は破骨細胞維持、活性化に必須であるから、これを阻害する分子は強力な骨破壊抑制効果をもつ。この目的に開発されたのが抗RANKL抗体denosumabである。

関節リウマチでの破骨細胞活性化

正常状態での骨リモデリングは、破骨細胞による骨吸収と骨芽細胞による骨形成のカップリングにより維持されている。これは、時間的にも空間的にも厳密に関連しており、破骨細胞および骨芽細胞からなる基礎的多細胞単位(basic multicellular unit; BMU)では、骨の破壊と補充が絶えず一定のペースで行われている。骨リモデリング速度は、破骨細胞および骨芽細胞の活性化細胞数、活性度、BMU数、分化細胞数などに依存している。関節リウマチ、骨粗鬆症などの病態ではこの骨リモデリング速度に異常をきたし、カップリングが失われた状態と定義できる。

RANK-RANKLシステムは破骨細胞の形成、機能および生存の重要な調節因子である(図1)¹⁾。また、その発現調節にTNF- α 、IL-6などの炎症性サイトカインによる調節を受けることが知られている。破骨細胞は骨髄造血幹細胞から単球・

* RA therapy with denosumab.

** Naoki ISHIGURO, M.D., Ph.D.: 名古屋大学大学院医学系研究科機能構築医学専攻運動・形態外科学講座整形外科[〒466-8560 名古屋市昭和区舞鶴町65]; Department of Orthopaedic Surgery, School of Medicine, Nagoya University, Nagoya 466-8560, JAPAN

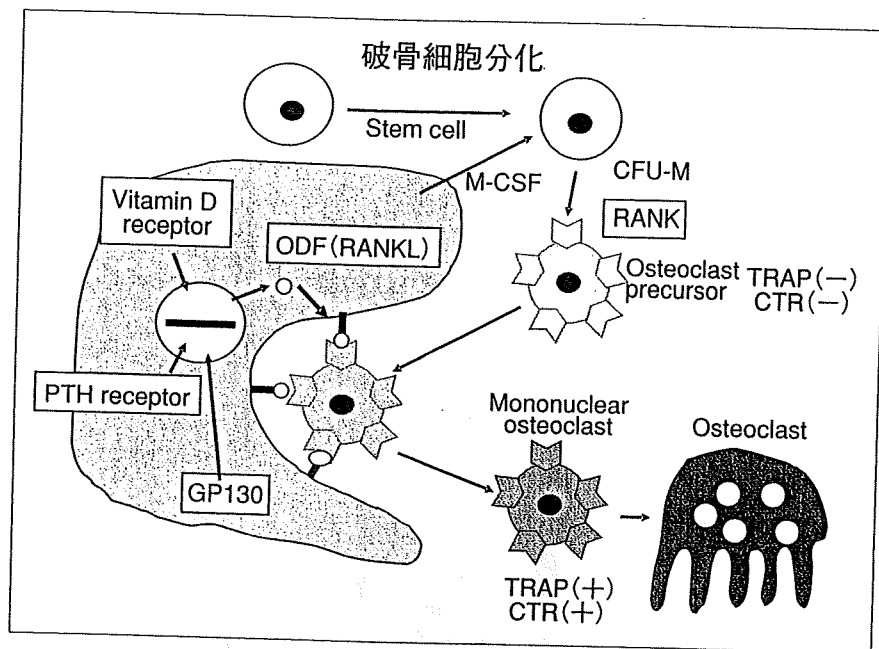


図1 破骨細胞分化、活性化とRANK/RANKLのかかわり
関節リウマチ患者では骨芽細胞をはじめとして滑膜組織中のTリンパ球、滑膜細胞にRANKLが発現している。これとマクロファージ/単球系細胞を起源とする破骨細胞前駆細胞が発現するRANKと結合することにより破骨細胞に分化する。破骨細胞分化後の活性化・生存にとってもRANK/RANKLの結合は必須である。

マクロファージ系細胞そして破骨細胞前駆細胞を経て分化すると考えられている。TNFスーパーファミリーに所属する膜結合型蛋白であるRANKLは破骨細胞または破骨細胞前駆体上のRANKと結合して破骨細胞への分化を亢進または促進し、成熟破骨細胞を活性化して骨吸収を促進する。破骨細胞数の増加、活性化促進は骨吸収に繋がる。したがって、RANKLは骨吸収の亢進に伴う疾患の治療ターゲットになっている²⁾。

関節リウマチ患者にみられる全身性骨粗鬆症と傍関節性骨萎縮は全身と局所における破骨細胞過剰活性化の結果である。関節炎ではTリンパ球をはじめとする各種の細胞がRANKLを発現することにより破骨細胞活性化、関節破壊に繋がる³⁾。関節リウマチ治療目的のTNF- α またはIL-6阻害薬はRANK/RANKLの活性化抑制を介して破骨細胞の抑制に繋がることが期待できる。関節リウマチではTNF- α 、IL-6阻害薬の治療薬としての有用性が明らかとなっているが、この作用には抗炎症効果による改善部分と破骨細胞抑制効果による改善部分とが存在しうることが注目し値する。すなわち、現状のMTXをはじめとするDMARDs治療は直接的なRANK/RANKL抑制効

果をもたないので、滑膜炎などの炎症状態が十分に抑制された状態においても骨破壊が進行する可能性が考えられる。一方、TNF- α 阻害薬は滑膜炎に対する作用とは別にTNF- α 依存性のRANK/RANKLの活性化を抑制できることから、炎症状態の改善とtotal Sharp scoreに代表される関節破壊の乖離が時に観察されることになる。これらの可能性はそれぞれ近年の報告からも推察される。おそらくはMTXに代表される従来のDMARDsでは臨床的に問題とならない程度の滑膜炎の存在でも骨破壊が進行し、TNF- α 阻害薬ではそれはみられないことになる。

Denosumabとは

Denosumabは、完全ヒト型モノクローナル抗体(Ig-G2)である。Ig-G2クラスであることはこの抗体の場合非常に重要で、骨芽細胞表面に発現されているRANKLにこの抗体が結合したとしても細胞障害を起こしにくい特徴をもつ。この利点は投与間隔による効果と相まって骨形成を抑制しにくいという利点に繋がる。ヒトRANKLと結合することにより内因性オステオプロテゲリン(osteoprotegerin; OPG)や遺伝子組み換え