

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 $\alpha$ , 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 $\alpha$  治療薬には①抗 TNF $\alpha$  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 $\alpha$  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ら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 $\alpha$ , 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 PGE<sub>2</sub> 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

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 $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), IL-6, IL-1がRAの病態において重要である。TNF $\alpha$ 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 $\alpha$ 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 $\alpha$ とTNF $\beta$ の両者が結合し得る。産生されたTNF $\alpha$ の大部分はTNF $\alpha$  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 $\alpha$ 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 $\alpha$ の調節因子として機能する。

## II. TNF 阻害薬の種類

抗TNF $\alpha$ 抗体を用いて直接TNF $\alpha$ 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 $\alpha$ 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 $\alpha$ 分子をマウスに免疫して作製された抗ヒトTNF $\alpha$ 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 $\alpha$ の無力化、細胞表面の膜結合型TNF $\alpha$ の無力化さらにはTNF $\alpha$ 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<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>。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 $\alpha$ とTNF $\beta$ 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<sup>3)</sup>。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<sup>4)</sup>。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<sup>5)</sup>。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 $\alpha$  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<sup>6)</sup>。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 $\alpha$  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。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) - $\kappa$ B ligand (RANKL) の発現を増強し, 破骨細胞を活性化する<sup>8)</sup>。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<sup>9)</sup>。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<sup>10)</sup>。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<sup>11)</sup>。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 rando-

- mized, 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学 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- $\alpha$ 、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なり、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- $\alpha$ 、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<sup>1)</sup>。TNF- $\alpha$ 、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)E<sub>2</sub>、あるいはフリーラジカルの過剰産生

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- $\beta$ (トランスフォーミング増殖因子- $\beta$ ) ODF(破骨細胞分子因子)
免疫調節サイトカイン	IFN- $\gamma$ (インターフェロン- $\gamma$ ) IL-2, 4, 5, 7, 9~18)
プロ炎症性サイトカイン	TNF- $\alpha$ (腫瘍壊死因子- $\alpha$ ) 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)

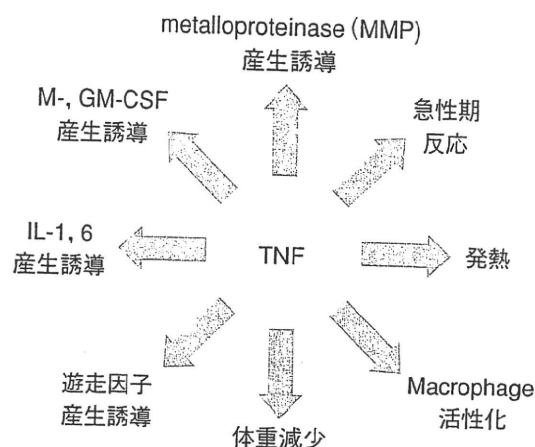
が持続的に起こる結果であるが、これにも炎症性サイトカインが深くかかわる。RAの薬物療法では長らく疼痛を引き起こすPGE<sub>2</sub>を抑制する非ステロイド性抗炎症薬 (nonsteroidal anti-inflammatory drugs ; NSAIDs)と、免疫応答もしくは増殖性滑膜炎・関節炎を抑制する疾患修飾性抗リウマチ薬 (disease modifying anti-rheumatic drugs ; DMARDs)が主体であった。広く用いられるメトトレキサート (MTX)や、レフルノミドはT細胞増殖抑制に効果を発揮する。タクロリムスはT細胞の認識異常と増殖に抑制的に作用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- $\alpha$ 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- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )の関節炎における働き

TNF- $\alpha$ 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- $\beta$ が存在する。TNF- $\alpha$ は膜貫通型分子として産生される。産生されたTNF- $\alpha$ の大部分はTNF- $\alpha$  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- $\beta$ は別名リンホトキシンとよばれている。基本的にはTNF- $\alpha$ 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- $\alpha$ 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- $\alpha$ とTNF- $\beta$ 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- $\alpha$ の調節因子として機能する。RAではTNF- $\alpha$ の過剰産生が病態形成にかかわる<sup>2)</sup>。RA患者滑膜組織において、TNF- $\alpha$ 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- $\alpha$ 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)- $\kappa$ 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- $\alpha$ 抗体を用いて直接TNF- $\alpha$ 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- $\alpha$ の関節炎における作用  
 TNF- $\alpha$ 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。



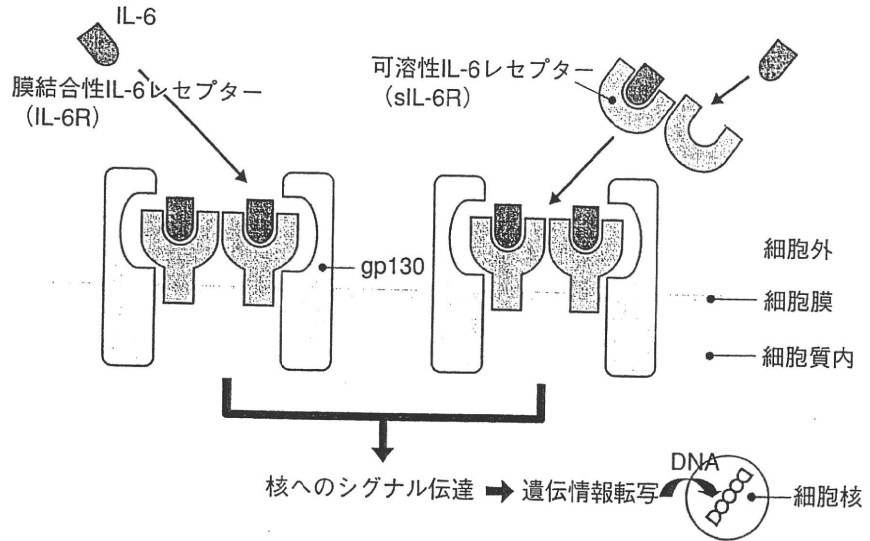
## IL-6の関節炎における働き

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- $\alpha$ 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<sup>3)</sup>。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<sup>4)</sup>。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

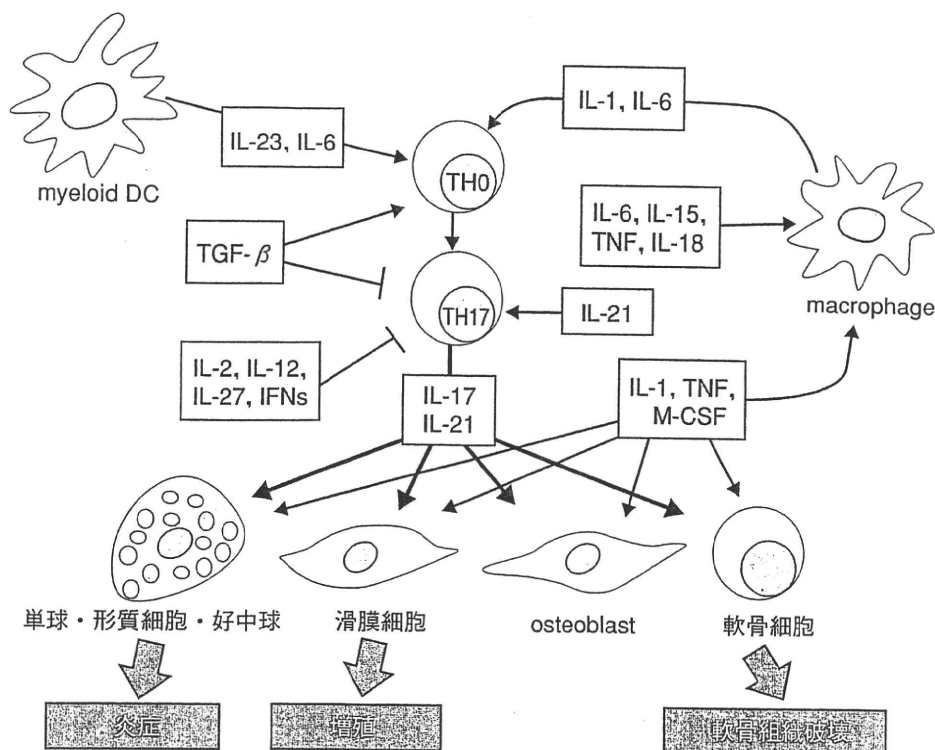
従来CD4陽性ヘルパーT細胞が活性化過程でTh1細胞とTh2細胞とよばれる2種類の細胞群に分化すること、Th1が主に自己免疫性関節炎に関与すると考えられてきた。代表的免疫調節サイトカインであるIL-2, 4, 5, 7やIFN(interferon)- $\gamma$ が免疫反応に際してTリンパ球から産生され、免疫応答を調節していることは知られていた。さらにIL-4, IL-10, IFN- $\gamma$ などは単球系細胞にも作用をもつ。主にTh1細胞はIL-1, 2, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ を、Th2細胞はIL-4, -10などを産生し、互いにその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<sup>5)</sup>。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細胞から分泌される。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- $\alpha$ 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<sup>6)</sup>(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- $\alpha$ , 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<sup>7)</sup>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。



(文献<sup>6)</sup>より改変)

## 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を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 hypoferrremia 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, Vandembroek 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- $\kappa$ B活性化受容体(receptor activator for nuclear factor- $\kappa$ 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)<sup>1)</sup>。また、その発現調節にTNF- $\alpha$ 、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

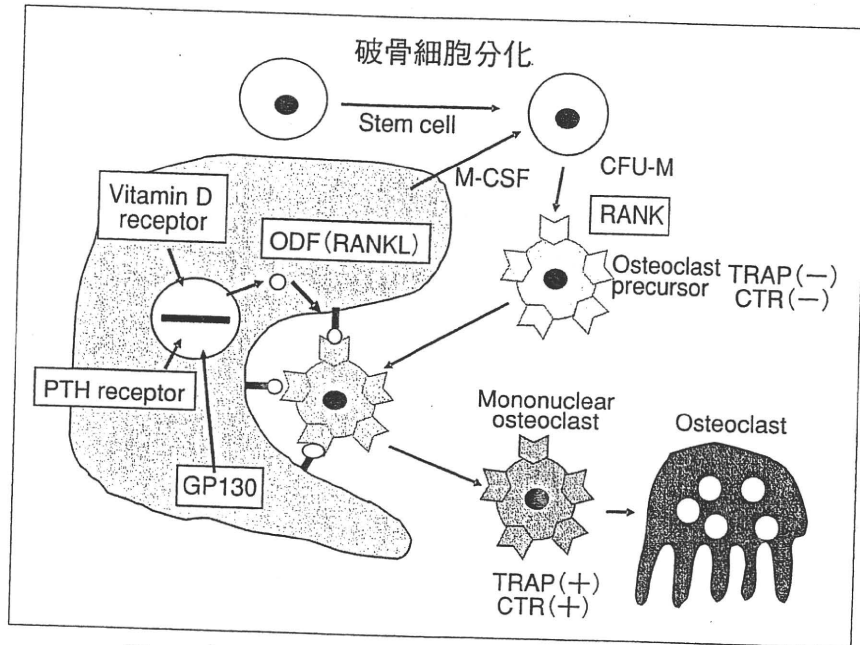


図1 破骨細胞分化、活性化とRANK/RANKLのかかわり  
 関節リウマチ患者では骨芽細胞をはじめとして滑膜組織中のTリンパ球、滑膜細胞にRANKLが発現している。これとマクロファージ/単球系細胞を起源とする破骨細胞前駆細胞が発現するRANKと結合することにより破骨細胞に分化する。破骨細胞分化後の活性化・生存にとってもRANK/RANKLの結合は必須である。

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<sup>2)</sup>。

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<sup>3)</sup>。関節リウマチ治療目的のTNF- $\alpha$ 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- $\alpha$ 、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- $\alpha$ 阻害薬は滑膜炎に対する作用とは別にTNF- $\alpha$ 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- $\alpha$ 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

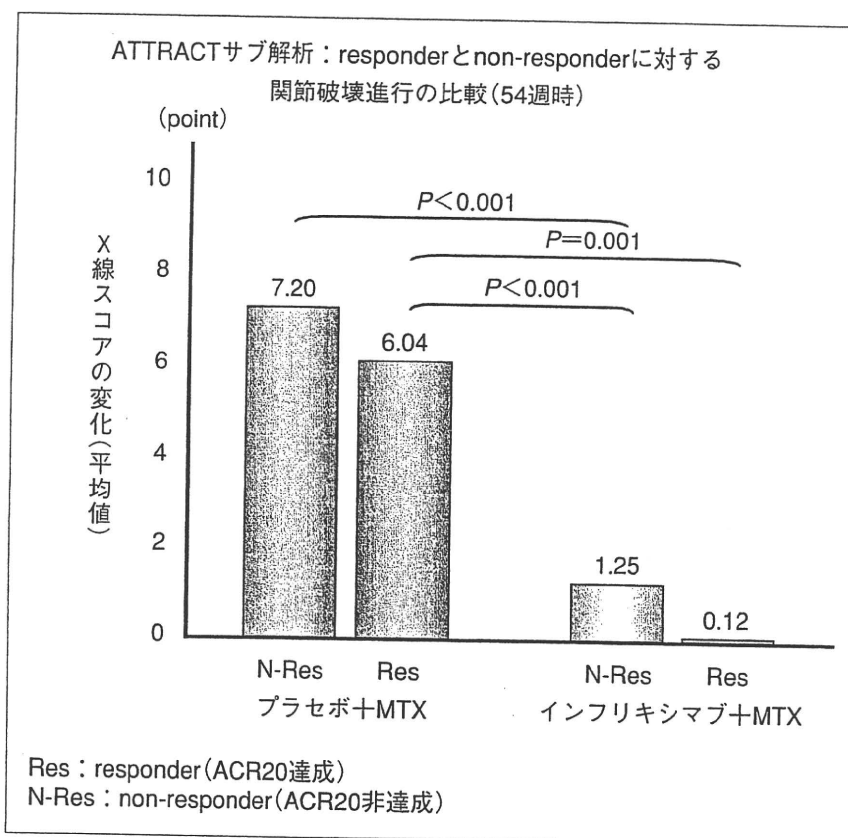


図2 抗TNF- $\alpha$ 阻害薬の骨関節破壊抑制効果と炎症抑制効果  
Infliximabの代表的臨床研究であるATTRACT試験(54w時の解析結果)によって示された結果. Infliximab+MTX併用群では, 臨床的効果が得られたレスポナー(ACR20達成)だけでなく, 臨床的効果が得られなかったノンレスポナー(ACR20非達成)でも, 関節破壊の進展速度を低減した. 炎症症状の改善とX線写真評価での関節破壊の抑制には乖離がみられることになる. 逆に, MTX治療では症状改善にもかかわらず, 骨破壊が進行していることになる. RAの臨床症状と骨破壊が別な事象であることを示唆している. (文献<sup>6)</sup>より引用改変)

型OPGと同様の作用機序でその活性を中和することができる<sup>4)</sup>.

マウスおよびラットなどの齧歯類RANKLとは交差反応を示さない<sup>4)</sup>ので, 齧歯類を用いての動物実験データは存在しない. DenosumabはヒトRANKLに対して高い親和性と特異性をもち, TNFスーパーファミリーに関連する他の分子[TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$ , CD40リガンド(CD40L)またはTNF関連アポトーシス誘導リガンド(tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand; TRAIL)]との交差反応をもたない. DenosumabはOPGと類似した作用により特異的にRANKL/RANKの結合を阻害して, 破骨細胞の分化・活性化を抑制する. 細胞障害によるものではない点を強調したい. この薬剤はビスフォスフォネートと比較しても十分に迅速かつ顕著な骨吸収抑

制作用を示すことが臨床試験から示され, 骨粗鬆症, 癌骨転移, 関節リウマチ, 骨巨細胞腫を治療標的として臨床開発が進んでいる. 関節リウマチでは骨粗鬆症と傍関節性の骨萎縮, 破壊がビスフォスフォネート製剤の使用により抑制されることが示されている<sup>5)</sup>が, この薬剤使用によっても当然改善されることが期待できる. 骨形成能を低下させない利点を考えると, ビスフォスフォネート製剤を越える効果を発揮する可能性を指摘したい.

関節リウマチ治療での本剤の位置づけで強調したいのは今までのDMARDs治療の問題点であった①臨床的に十分な効果を得ているにもかかわらず, 骨破壊が進む点や, ②早期に確実に関節破壊抑制をする必要があるが, その点においてMTXですら生物学的製剤に一步劣る(図2)<sup>6)</sup>など



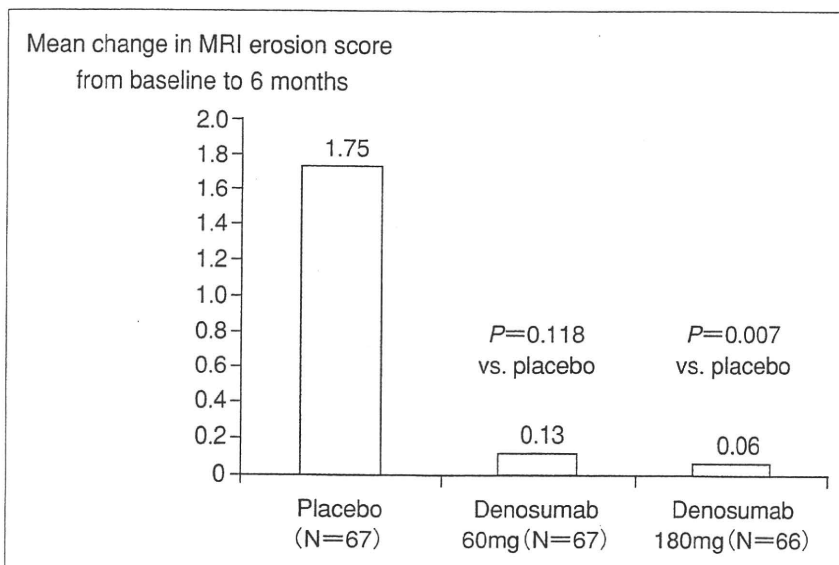


図3 DenosumabのRAにおける骨破壊抑制効果  
MRIによる関節構造破壊抑制効果の結果。6か月時に明らかな抑制効果をdenosumab 60mg, 180mg/6か月使用の両群で示した。実際には単回投与での結果となる。

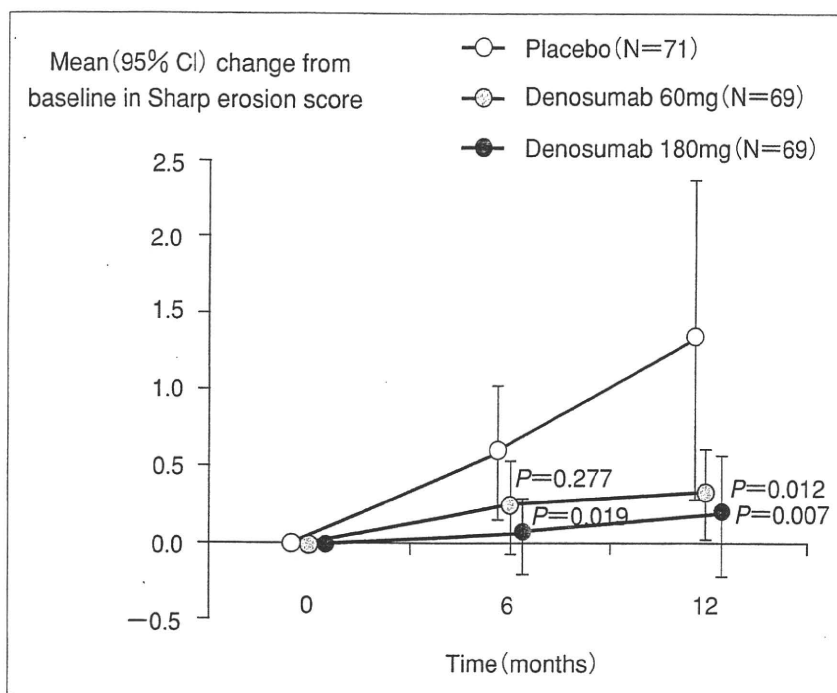


図4 12か月までのRAに対するdenosumabの骨破壊抑制効果  
6か月、12か月での単純X線写真Sharp骨びらんスコアの推移。プラセボ(MTX単独治療)に比較してMTX+denosumab併用治療において骨破壊抑制効果がみられる。これは破骨細胞抑制効果によるもので、炎症沈静化による効果ではない。すなわちRA治療において炎症と骨破壊は分離させうることを示している。

の問題がこの薬物との併用によって解決される可能性をもつことである。

DenosumabのRAに対する臨床効果<sup>7)</sup>

発症後24週間以内の関節リウマチ症例で①ACR

(1987年分類基準)を満たし、②安定した用量のMTX(7.5~25mg/week)8週以上を受けていて、③6か所以上の腫脹関節を認める患者のうち、①手足X線において3か所以上の関節に骨びらんを認めるあるいは、②CRP 2.0mg/dl以上かつ抗

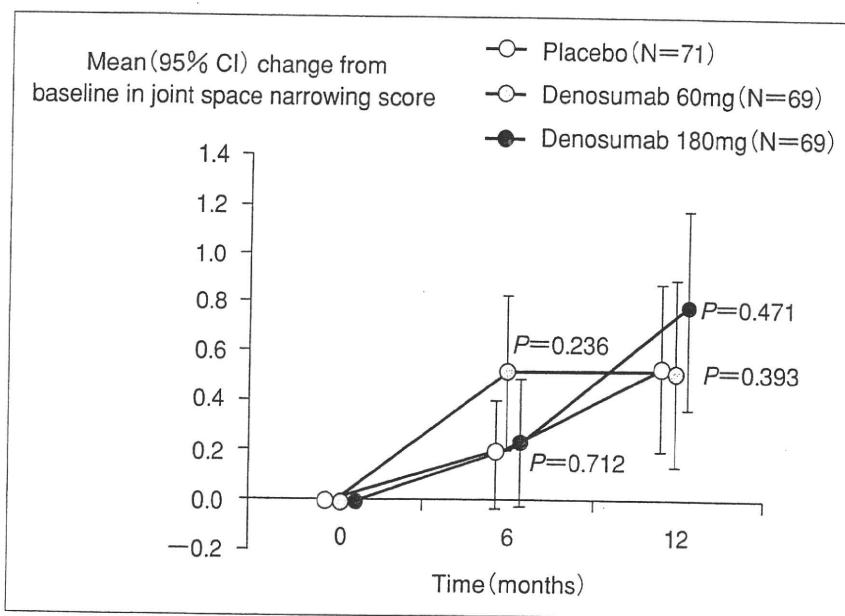


図5 12か月までのRAに対するdenosumabの軟骨破壊抑制効果  
6か月、12か月での単純X線写真Sharp関節裂隙狭小化スコアの推移。関節裂隙狭小化は軟骨破壊の結果生じると思われる。骨破壊と異なり軟骨破壊は関節炎症の結果引き起こされる。したがって、炎症のさらなる抑制効果が期待できないdenosumabでは関節裂隙の狭小化を抑制することはできない。骨破壊と軟骨破壊は別の機序によっている。

CCP(cyclic citrullinated peptide)抗体陽性、いずれかまたは両方の所見を有する活動性の早期関節リウマチ患者に対してdenosumab 60mg(71例)、180mg(72例)、プラセボ(75例)を6か月ごとに皮下投与した。以上の3群を6か月後および12か月後の手、手関節の骨びらんをMRIはRAMRIS(RA MRI scoring)骨びらんスコアを用いて、単純X線像はmodified Sharp scoreを用いて各画像から関節構造破壊抑制効果を、American College of Rheumatology(ACR) score, disease activity score(DAS), health assessment questionnaire(HAQ)から臨床効果を検討した。結果は6か月後のMRIによる骨びらん評価においてdenosumab 180mg群では有意に骨びらんの進行抑制が認められた(図3)。Modified Sharp scoreの骨びらん評価では6か月後にはdenosumab 180mg群でプラセボ群に対して有意に改善がみられ、12か月ではdenosumab 60mg, 180mg両群でプラセボに対して有意な改善効果がみられた(図4)。一方、関節裂隙狭小化の進行についてはすべての群で有意差を認めなかった(図5)。また、DAS, HAQなどの臨床指標にも有意差はなかった。骨代謝マーカーには改善がみられた。

この第2相試験の結果から早期関節リウマチ患者ではdenosumabによって特異的に骨破壊を抑制することができることが示された。このことは治療選択に際してDMARDsによる治療範囲を広げる可能性を示した。DMARDs+denosumabは今までのDMARDs治療の限界を破る可能性がある。

一方、軟骨破壊は増殖性滑膜炎に伴い産生される分解系酵素が破壊の主役であるから、増殖性滑膜炎の治療が必要である。しかし、骨破壊は別物であることが示された。この臨床試験の意義は大きく、現在のbiologic一辺倒の関節リウマチ治療の見直しが可能となるかもしれない。

## 最後に

破骨細胞分化についての知見の蓄積と関節リウマチ治療の進歩、とくにこれはTNF- $\alpha$ 阻害薬によってもたらされたわけであるが、この2つの進歩が関節リウマチの治療にまったく新たな概念の薬剤をもたらした。従来骨(軟骨下骨を含む)破壊は炎症の結果であると理解されていた。この概念は一部正しく、一部間違いであることが今回の臨床研究から示された。骨破壊が炎症とは別にコントロールされうることを示した点で

まったくユニークである。これが関節リウマチの治療にどのような変化をもたらすのか楽しみな薬剤である。MTXとの併用により生物学的製剤と同様な効果が期待できるのか？ますます治療の選択肢が増えることになればRA患者のQOL向上に大きな貢献を果たすものと思われる。

#### 文 献

- 1) Fuller K, Wong B, Fox S, et al. TRANCE is necessary and sufficient for osteoblast-mediated activation of bone resorption in osteoclasts. *J Exp Med* 1998 ; 188 : 997.
- 2) Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, et al. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998 ; 95 : 3597.
- 3) Kong YY, Feige U, Sarosi I, et al. Activated T cells regulate bone loss and joint destruction in adjuvant arthritis through osteoprotegerin ligand. *Nature* 1999 ; 402 : 304.
- 4) McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, et al. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 821.
- 5) Jarrett SJ, Conaghan PG, Sloan VS, et al. Preliminary evidence for a structural benefit of the new bisphosphonate zoledronic acid in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006 ; 54 : 1410.
- 6) Smolen JS, Han C, Bala M, et al ; ATTRACT Study Group. Evidence of radiographic benefit of treatment with infliximab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients who had no clinical improvement : a detailed subanalysis of data from the anti-tumor necrosis factor trial in rheumatoid arthritis with concomitant therapy study. *Arthritis Rheum* 2005 ; 52 : 1020.
- 7) Cohen SB, Dore RK, Lane NE, et al ; Denosumab Rheumatoid Arthritis Study Group. Denosumab treatment effects on structural damage, bone mineral density, and bone turnover in rheumatoid arthritis : a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II clinical trial. *Arthritis Rheum* 2008 ; 58 : 1299.

\* \* \*

# 関節リウマチの早期診断と 治療法の進歩

石黒直樹<sup>1)</sup>

Key Words 関節リウマチ 生物学的製剤 抗リウマチ薬 早期診断

## 内容のポイント Q&A

### Q1 早期診断法は確立されたのか？

早期診断による早期治療開始の必要性が唱えられる現在、確実な関節リウマチ患者を分類するための基準では実地臨床の現場では不十分であることは明らかである。診断の遅れは治療の遅れに繋がるので積極的な診断が必要である。早期診断を心がける必要性から、MRI と診断マーカーとの組み合わせによる診断法が提唱されている。

### Q2 メトトレキサートと生物学的製剤が RA の治療ストラテジーを変えたのか？

生物学的製剤導入後は治療目標として画像的寛解、すなわち完全な骨関節破壊抑制が掲げられることが多い。従来型治療では、薬剤効果の面からも関節破壊抑制を治療目標とすることが困難であった。破壊関節の機能回復が手術以外で望めない以上、破壊される前に破壊抑制効果が確実な治療を始めるべきである。症状改善を目的とした治療から関節構造破壊防止に向けた治療に大きく変化した。この効果には症状の改善、X 線的な関節破壊遅延、治療の継続性の 3 つが含まれている。

### Q3 メトトレキサートや生物学的製剤は RA の機能予後を改善するのか？

EBM として最も確実な関節破壊抑制効果が示されている薬剤は MTX である。その MTX 治療ですら、進行例では長期の観察において MTX 治療の成否にかかわらず一部の症例を除いて大多数の症例で関節破壊の進行が観察される。MTX と生物学的製剤との併用でも明らかに早期症例(発病後 3 年以内)では症状改善、関節破壊抑制の点で違いがみられ、早期例に有効例が多い。早期からの確実な治療は大きな症状改善をもたらす可能性がある。

### Q4 メトトレキサートや生物学的製剤による副作用とは？

メトトレキサートの副作用：骨髄抑制、肝・腎機能障害、肺障害(間質性肺炎、肺線維症等から、呼吸不全)等の重篤な副作用が起こることがある。原則 4 週間ごとに臨床検査を行い、患者の状態を十分観察することが必要である。

生物学的製剤の副作用：免疫抑制により治療効果を発揮する薬剤なので感染症、特に呼吸器感染症(重症肺炎)、結核、ニューモティティス肺炎などが問題となる。

\* The recent progression of RA treatment and diagnosis procedure

<sup>1)</sup> Naoki Ishiguro MD, PhD

名古屋大学大学院医学系研究科機能構築医学 運動・形態外科学 整形外科