

**Table 1** Characteristics of RA patients treated with infliximab, etanercept or tocilizumab at the start of the observation period

	Infliximab group (n=412)	Etanercept group (n=442)	Tocilizumab group (n=168)	p Value
Age, years	53.6±13.5	58.5±13.0	59.8±13.4	<0.001
Female, %	85.9	78.1	80.4	0.011
Disease duration, years	7.9±7.8	10.3±8.9	10.3±9.6	<0.001
Steinbrocker's class (3 or 4), %	24.8	31.2	27.4	0.108
Steinbrocker's stage (III or IV), %	43.9	57.0	46.4	<0.001
DAS28 (3/CRP)	4.5±1.2 (n=411)	4.5±1.3 (n=440)	5.1±3.4 (n=167)	0.056
Use of ≥3 previous non-biological DMARD, %	41.0	54.5	31.5	<0.001
Biological-naive, %	96.4	83.9	46.4	<0.001
Methotrexate use, %	99.3	44.6	44.0	<0.001
Methotrexate dose, mg/week	8.0±2.1	7.0±2.0	8.2±2.9	<0.001
Use of immunosuppressive drugs, except for methotrexate, %	1.9	5.7	14.9	<0.001
Oral corticosteroid use, %	68.9	73.1	60.1	0.008
Prednisolone-equivalent dose of corticosteroids (mg/day)	5.4±2.6	6.1±3.3	4.9±2.2	<0.001
Chronic pulmonary disease, %	22.6	36.7	40.5	<0.001
Diabetes mellitus, %	8.5	14.9	12.5	0.015

CRP, C-reactive protein; DAS28, disease activity score including 28-joint count; DMARD, disease-modifying antirheumatic drug; RA, rheumatoid arthritis

a frequent reason for the discontinuation of biological agents is the development of AE.<sup>5-7 13-16</sup> Mid to long-term tolerability of TNF inhibitors<sup>6 13 14 16-24</sup> and tocilizumab<sup>7 15 25</sup> has been reported, and some studies have directly compared drug retention rates among TNF inhibitors or between TNF inhibitors and other biological agents.<sup>14 16 17 25-27</sup> To summarise, infliximab had the lowest overall retention rate among infliximab, etanercept and adalimumab<sup>14 16 17</sup> and among infliximab, etanercept and anakinra.<sup>26</sup> A recent report from the CORRONA registry demonstrated the highest retention rate of infliximab compared with etanercept and adalimumab.<sup>27</sup> However, drug retention rates have not been compared between TNF inhibitors and the interleukin-6 receptor inhibitor, tocilizumab, in the real world. In addition, the risk factors causing drug discontinuation due to AE for patients given these biological agents have not been thoroughly evaluated.

The purpose of this study was to compare drug retention rates and reasons for discontinuation of infliximab, etanercept and tocilizumab among Japanese RA patients, and to investigate the association of the use of these biological agents and other clinical characteristics with drug discontinuation due to AE.

## PATIENTS AND METHODS

### Database

The Registry of Japanese Rheumatoid Arthritis Patients for Long-term Safety (REAL) is an ongoing prospective cohort established to investigate the long-term safety of biological agents in RA patients. Twenty-seven institutions participate, including 16 university hospitals and 11 referring hospitals. Details of REAL have previously been described.<sup>28 29</sup> Briefly, the criteria for enrolment in REAL include patients meeting the 1987 American College of Rheumatology criteria for RA, written informed consent, and starting or switching treatment with biological agents or starting, adding or switching non-biological DMARD at the time of enrolment in the study. Enrolment in the REAL database was started in June 2005 and closed in January 2012. To facilitate enrolment to the REAL registry, participating physicians were asked to enrol their patients already registered in postmarketing surveillance programmes previously implemented by pharmaceutical companies for biological agents.<sup>5 8</sup> In addition, our investigators were also encouraged to enrol as many patients as possible who fulfilled the inclusion criteria.<sup>29</sup>

Data were retrieved from the REAL database on 4 April 2011 for this study. The REAL study was approved by the ethics committees of the Tokyo Medical and Dental University Hospital and other participating institutions.

### Data collection

Each patient's recorded baseline data included demography, disease activity, physical disability, comorbidities, treatments and laboratory data at the beginning of the observation period. A follow-up form was submitted by the site investigators every 6 months to the REAL data centre at the Department of Pharmacovigilance of Tokyo Medical and Dental University to report the occurrence of serious AE, current RA disease activity, treatments and clinical laboratory data.<sup>28 29</sup> We collected the Steinbrocker class<sup>30</sup> as the baseline measurement for each patient's physical disability, instead of the health assessment questionnaire disability index.<sup>31</sup> The investigators in each hospital confirmed the accuracy of their data submitted to the REAL data centre. The centre examined all the data sent by site investigators and sent queries if necessary to verify the accuracy of the data.

### Patients

By April 2011, 2067 RA patients were registered in REAL, of these 1044 patients started treatment with infliximab, etanercept or tocilizumab at the time of enrolment or after enrolment in REAL. Four patients were excluded from this study because the reason for discontinuation of the initial biological agents was not identified. Eighteen patients who were enrolled in another clinical study requiring the discontinuation of infliximab were also excluded. We did not include patients who used adalimumab, abatacept or golimumab as the first biological agent in REAL because we did not have sufficient numbers of patients on adalimumab in the database (n=98) compared with infliximab and etanercept and had no patients given abatacept or golimumab in the database at the time our data were compiled. Our analysis included 412 patients who started infliximab, 442 patients who started etanercept and 168 patients who started tocilizumab.

### Follow-up

For patients who initiated biological agents (infliximab, etanercept, or tocilizumab) at enrolment in REAL, the start date

**Table 2** Reasons for drug discontinuation in RA patients treated with infliximab, etanercept or tocilizumab\*

Reason for discontinuation	Infliximab (n=157)†	Etanercept (n=130)†	Tocilizumab (n=51)†
Adverse events	57 Cases (36.3%)	57 Cases (43.8%)	23 Cases (45.1%)
Infection	20 Cases (12.7%)	22 Cases (16.9%)	8 Cases (15.7%)
Pulmonary diseases except infection‡	7 Cases (4.5%)	7 Cases (4%)	3 Cases (5.9%)
Infusion reaction	6 Cases (3.8%)	NA	0 Case (0%)
Allergy except infusion reaction	7 Cases (4.5%)	12 Cases (9.2%)	6 Cases (11.8%)
Malignancy	6 Cases (3.8%)	3 Cases (2.3%)	1 Case (2%)
Cardiovascular system disease	2 Cases (1.3%)	2 Cases (1.5%)	2 Cases (3.9%)
Others	9 Cases (5.7%)	11 Cases (8.5%)	3 Cases (5.9%)
Lack of efficacy	68 Cases (43.3%)	47 Cases (36.2%)	23 Cases (45.1%)
Good control	21 Cases (13.4%)	7 Cases (5.4%)	2 Cases (3.9%)
Miscellaneous§	11 Cases (7.0%)	19 Cases (14.6%) §	3 Cases (5.9%)

The  $\chi^2$  test was applied to assess differences in the proportion of causes for discontinuation (ie, adverse event, lack of efficacy, good control and miscellaneous), and the adjusted residuals were calculated. A significant difference among the three groups ( $p=0.026$ ) was observed. The adjusted residuals indicated that significantly higher percentages of patients in the infliximab group stopped the treatment due to good disease control compared with the other two groups ( $p<0.05$ ).

\*Values are the number (percentage) of patients who discontinued use because of each reason.

†Number of patients who discontinued their first biological DMARD for any reason.

‡Pulmonary diseases except for infection included interstitial pneumonia (three cases for infliximab, five for etanercept, two for tocilizumab) and other pulmonary diseases (four for infliximab, two for etanercept, one for tocilizumab).

§Miscellaneous reasons for drug discontinuation include patients' preference, financial reasons, and pregnancy.

DMARD, disease-modifying antirheumatic drugs; RA, rheumatoid arthritis.

NA, not applicable

of the observation period was the date these agents were first administered. For patients who started non-biological DMARD at the time of entry in REAL and who later started treatment with biological agents, the start of the observation period was the date of the first administration of biological agents in REAL. Observation was stopped either at 2.5 years after the start of the observation period, on the date of death of a patient, loss to follow up, enrolment in clinical trials, or when therapy was stopped with the first biological agent in REAL for more than 90 days, or on 4 April 2011, whichever came first. The period following switching to a second biological agent was excluded from this study. We defined termination of treatment with biological agents as stopping treatment with the agent for more than 90 days. The date of the last administration of each biological DMARD was retrieved from medical records and reported by the site investigators. Reasons for drug discontinuation were obtained from case report forms of REAL supplemented by medical records, if necessary, and classified into AE, good control, LOE or miscellaneous. We did not discriminate between a primary and secondary LOE. Note that we collected only serious AE in REAL, but also collected AE in this study if it was the main reason for the discontinuation of a biological agent. When a patient had two or more reasons for drug discontinuation, site investigators assigned precedence and we used the primary reason contributing to drug discontinuation for that patient.

### Statistical analysis

The primary outcome of this study was the investigation of the association of the use of infliximab, etanercept and tocilizumab with drug discontinuation due to AE. We also sought to identify other risk factors for drug discontinuation due to AE. Drug retention rates were calculated by the Kaplan–Meier method and compared using the log-rank test among groups. For univariate analysis, the  $\chi^2$  test was used for comparison of categorical variables and the Kruskal–Wallis test was used for continuous variables among the three agents. For multivariate analysis, the Cox regression hazard model with the forced entry method was employed to compare risks for drug discontinuation due to AE. The validity of the proportional hazards assumption was confirmed by the log-minus-log survival function. We followed the STROBE statement<sup>32</sup> for clear reporting

except for 'the number and reasons for non-participation' in this study.

These statistical analyses were conducted using SPSS (version 16.0 Illinois, ). All  $p$  values were two-tailed and  $p<0.05$  was considered statistically significant.

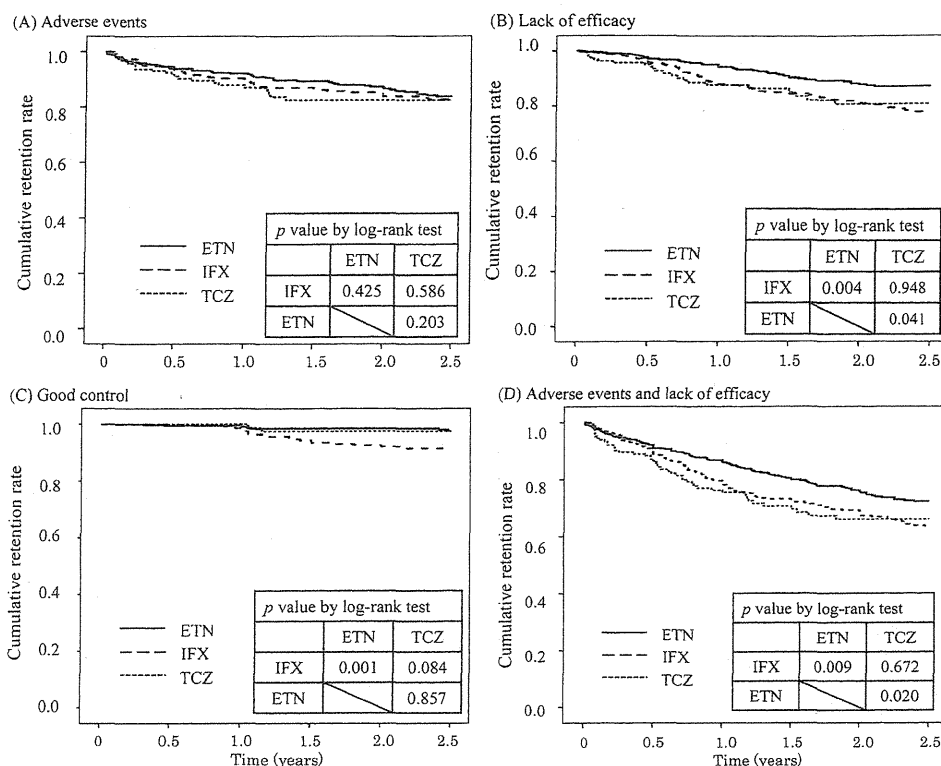
### RESULTS

#### Baseline characteristics of the patients

This analysis included 412 patients in the infliximab group (636.0 patient-years (PY)), 442 in the etanercept group (765.3 PY) and 168 in the tocilizumab group (206.5 PY). Table 1 shows the baseline characteristics of the groups. There were significant differences in age, gender, disease duration and clinical status of the patients. The etanercept and tocilizumab groups had longer disease duration ( $p<0.001$ ) and higher percentages of comorbidities than the infliximab group ( $p<0.001$  for chronic pulmonary disease,  $p=0.011$  for diabetes mellitus). The rates of biological-naïve patients (96.4% for the infliximab group, 83.9% for the etanercept group and 46.4% for the tocilizumab group) ( $p<0.001$ ) and of the use of three or more non-biological DMARD ( $p<0.001$ ) in the tocilizumab group were the lowest among the three groups. The rate of the use ( $p=0.007$ ) and dose ( $p<0.001$ ) of oral corticosteroids of the etanercept group were higher than those for the other two groups. Disease activity did not differ significantly among the groups.

#### Occurrence of treatment termination

The median IQR of the observation period for each group was 1.50 (0.74–2.50) years for the infliximab group, 2.1 (0.98–2.50) years for the etanercept group and 1.0 (0.5–2.0) years for the tocilizumab group. The number of patients who discontinued biological agents for any reason during the observation period was 157 (38.1%) for the infliximab group, 130 (29.4%) for the etanercept group and 51 (30.4%) for the tocilizumab group ( $p=0.019$  by  $\chi^2$ ). Table 2 shows the reasons for drug discontinuation for each group. A significant difference among the three groups ( $p=0.026$  by  $\chi^2$ ) was seen in the proportions of reasons for discontinuation, and the adjusted residuals indicated that significantly higher percentages of patients in the infliximab group stopped treatment due to good disease control compared with the other two groups ( $p<0.05$ ). The most frequently reported



**Figure 1** Kaplan-Meier curves for time to discontinuation for each biological agent (etanercept (ETN); infliximab (IFX); tocilizumab (TCZ)). Withdrawal for adverse events (A), lack of efficacy (B), good control (C), and adverse events and lack of efficacy (D) are presented separately. Drug retention rates are compared using the long-rank test among groups. The y axis shows the cumulative retention rates.

reason for discontinuation was LOE in the infliximab group, development of AE in the etanercept group and both in the tocilizumab group (table 2).

### The retention rates of biological agents

Because the distribution of reasons for drug discontinuation was significantly different among these biological agents (table 2), we investigated drug retention rates per reason for discontinuation. Kaplan-Meier curves for time to discontinuation for each agent due to AE and LOE are shown in figure 1A,B, respectively. No significant differences existed among the three drugs for treatment discontinuation due to AE. The discontinuation rate due to LOE was significantly lower for etanercept compared with that of infliximab ( $p=0.004$ , log-rank test) and tocilizumab ( $p=0.041$ ) (figure 1B), and the discontinuation rate for infliximab due to good control was significantly higher than that for etanercept ( $p=0.001$ , log-rank test) (figure 1C). We combined withdrawals due to AE and LOE to assess treatment failure; etanercept had a significantly lower discontinuation rate due to treatment failure compared with the other two agents ( $p=0.009$  vs infliximab,  $p=0.020$  vs tocilizumab, log-rank test) (figure 1D). To evaluate the possible effects of previous treatment with biological agents on drug discontinuation due to AE and LOE, we compared the retention rates per reason except for good control in the etanercept and tocilizumab groups between biological-naive and non-naive patients (see supplementary figures, available online only). In both groups, there was no significant difference in drug retention rates between biological-naive and non-naive patients. However, we found a numerically higher discontinuation rate of biological agent non-naive patients due to LOE in the tocilizumab group (see supplementary figure S3, available online only).

### Multivariate analysis of the risk for discontinuation of biological agents due to AE

We compared patients who discontinued treatment with biological agents due to AE and remaining patients using a univariate analysis (see supplementary table S1, available online only) and used the same variables for the multivariate analysis of table 3. Although we found no significant difference in the use of infliximab and tocilizumab in the univariate analysis (table S1, available online only), the Cox regression hazard model revealed that the adjusted risk for discontinuation due to AE was significantly higher in patients using infliximab (HR 1.69; 95% CI 1.14 to 2.51) and tocilizumab (HR 1.98; 95% CI 1.04 to 3.76) compared with etanercept (table 3). Among the other variables, the risk of discontinuation due to AE was also significantly higher in patients with increasing age by decade (HR 1.64; 95% CI 1.38 to 1.97) and with the previous use of three or more non-biological DMARD (HR 1.86; 95% CI 1.30 to 2.67).

### DISCUSSION

To our knowledge, this is the first report comparing drug retention rates among TNF inhibitors and tocilizumab and identifying risk factors causing drug discontinuation due to AE. The major findings of this study are: (1) the reasons for discontinuation were significantly different among the three biological agents studied; (2) the risk of discontinuation due to AE was significantly higher in patients using infliximab and tocilizumab compared with etanercept; and (3) other significant risk factors for the discontinuation due to AE were increasing age and the previous use of three or more non-biological DMARD.

There are some reports describing drug retention rates and reasons for drug discontinuations in patients treated with TNF

**Table 3** Multivariate analysis for drug discontinuation due to adverse events in RA patients treated with infliximab, etanercept or tocilizumab\*

	HR (95% CI)	p Value
Infliximab (vs etanercept)	1.69 (1.14 to 2.51)	0.009
Tocilizumab (vs etanercept)	1.98 (1.04 to 3.76)	0.037
Age by decade	1.64 (1.38 to 1.97)	<0.001
Class 3 or 4 (vs class 1 or 2)	1.07 (0.74 to 1.54)	0.727
DAS28 (3/CRP) at baseline (per 1.0 increment)	1.03 (0.92 to 1.17)	0.585
Chronic pulmonary disease	1.19 (0.83 to 1.70)	0.336
Diabetes mellitus	0.95 (0.58 to 1.56)	0.841
Concomitant use of oral corticosteroids at baseline	1.15 (0.78 to 1.70)	0.489
Concomitant use of immunosuppressive drugs except for methotrexate at baseline	0.56 (0.20 to 1.55)	0.262
Previous use of three or more non-biological DMARD	1.86 (1.30 to 2.67)	0.001
Previous use of biological agents	1.05 (0.64 to 1.72)	0.842

\*Cox regression hazard model analysis, adjusted for the variables included in the table, gender and calendar year.

Class, Steinbrocker's class; CRP, C-reactive protein;

DAS28, disease activity score including 28-joint count; DMARD, disease-modifying antirheumatic drug; RA, rheumatoid arthritis.

inhibitors.<sup>14 16–18 20 22 24 26 27 33–35</sup> Among patients stopping treatment with TNF inhibitors due to any reason, approximately half of those discontinued due to AE, and the proportions of patients who discontinued the agents due to AE or LOE were similar in each group in the Swiss<sup>14</sup> and the French<sup>16</sup> registries. In this study, AE and LOE were the two major reported reasons for discontinuation, with similar percentages also for all three groups, but the discontinuation rate due to good control in the infliximab group was significantly higher than those in the other two groups. Several studies have shown successful discontinuation of treatment with infliximab<sup>10 36–40</sup> and tocilizumab<sup>41</sup> without flare of RA, but the reported percentage of patients who could discontinue infliximab was higher compared with tocilizumab. In contrast, there is no evidence of the successful discontinuation of treatment for etanercept to date. Therefore, our results might be influenced by physicians' expectations for successful discontinuation of biological agents based on previous reports.

We observed a significantly lower discontinuation rate due to LOE in the etanercept group compared with infliximab and tocilizumab (figure.1B), which can be explained by the following reasons. First, treatment with infliximab induces the formation of human antichimeric antibody in some patients, which may lead to LOE or adverse drug reactions.<sup>42 43</sup> The prevalence of antidrug antibodies in RA patients who were treated with infliximab is much higher compared with etanercept<sup>44 45</sup> and tocilizumab.<sup>15 46</sup> Second, the tocilizumab group had a significantly lower percentage of biological-naive patients, which may be associated with a less favourable response to treatment.<sup>47 48</sup> In the tocilizumab group, we confirmed that the discontinuation rate due to LOE was numerically lower in the biological-naive patients compared with biological agent non-naive patients (see supplementary figure S3, available online only).

In this study, we limited our multivariate analyses to the risk factors associated with discontinuation due to AE. Some previous studies identified risk factors for overall discontinuation in patients treated with TNF inhibitors.<sup>6 17 26</sup> Because treatments with biological agents are discontinued for various reasons, as shown in table 1, we postulated that it would not be appropriate to build a multivariate model for overall discontinuation from a medical point of view. In REAL, we did not collect measures of patients' disease activity, such as the disease activity score in 28 joints (DAS28), when patients stopped treatment with biological agents, and we could not define discontinuation due to LOE by using objective criteria. Therefore, we opted not to analyse risk factors for discontinuation due to LOE. The number of patients

who discontinued the agents due to good control was too small to analyse associated factors using multivariate analysis.

Increasing age was also identified as a risk factor associated with the discontinuation of biological agents due to AE, data supported by a previous report.<sup>16</sup> In all three groups, infections were most frequent among AE leading to drug discontinuation (table 2). It is plausible that increasing age contributes to discontinuation because of an increasing risk of RA patients for infection<sup>29 49</sup> with age. Higher numbers of previous non-biological DMARD use suggests cases difficult to treat, with high disease activity or long-standing disease. Compatible with this possibility, patients who had been treated with three or more non-biological DMARD before enrolment in REAL had a significantly longer disease duration with more advanced disease stages and classes than those receiving less than three non-biological DMARD (data not shown). It has been reported that advanced stage or higher disease activity was reported as a risk for infections.<sup>8 29 50</sup>

Our study has limitations. First, we have to mention the possibility of selection bias in this study. However, because almost all patients who were registered from the participating hospitals of our study to the all-cases postmarketing surveillance programmes for each biological DMARD were enrolled in REAL, selection bias was substantially decreased. Second, we analysed the first biological agent administered to each patient at or after enrolment in REAL. However, these biological agents were not necessarily truly the first one used for each patient; rates of biological-naive patients were significantly different among the three groups (table 1), indicating the presence of channelling bias. Therefore, we adjusted for the previous use of biological agents in the multivariate analysis.

In conclusion, we have presented the first epidemiological data that directly compare TNF inhibitors and tocilizumab in a single cohort. We demonstrated that reasons for discontinuation were significantly different among the biological agents and that the use of infliximab and tocilizumab had a significantly higher risk of treatment discontinuation due to AE compared with etanercept after adjusting for various confounding factors.

Values are the mean±SD, unless otherwise stated. For univariate analysis, the  $\chi^2$  test for categorical variables and the Student's t test or Mann-Whitney test were used to compare continuous variables among groups.

Steinbrocker's classification<sup>30</sup> was used to definite RA disease stages and classes.

The immunosuppressive drugs used were tacrolimus, leflunomide, mizoribine and ciclosporin.

The oral corticosteroid dose was converted to the equivalent prednisolone dosage. Methotrexate and corticosteroid doses are shown as the mean $\pm$ SD among users of these drugs.

Chronic pulmonary diseases include interstitial pneumonia, chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma, previous pulmonary tuberculosis and bronchiectasis.

**Acknowledgements** The investigators of the REAL study group and their affiliates who contributed to this work were: Yukiko Komano (Tokyo Medical and Dental University); Shintaro Hirata (University of Occupational and Environmental Health); Taichi Hayashi (University of Tsukuba); Mitsuhiro Takeno (Yokohama City University); Shinsuke Yasuda (Hokkaido University); Yoshinari Takasaki (Juntendo University); Tsuneyo Mimori (Kyoto University); Syunichi Shiozawa (Kobe University); Hiroaki Ida, Katsumi Eguchi (Nagasaki University); Kazuhiko Yamamoto (The university of Tokyo); Kazuhiko Ezawa (Kurashiki Kohsai Hospital); Sae Ochi (Tokyo Metropolitan Bokutoh Hospital); Kenji Nagasaka (Orme Municipal General Hospital); Hideto Kameda, Yuko Kaneko, Tsutomu Takeuchi (Keio University); Kiyoshi Migita (National Hospital Organization Nagasaki Medical Centre); Yasushi Miura (Kobe University); Tetsuji Sawada (Tokyo Medical University Hospital); Ayako Nakajima, Hisashi Yamanaka (Tokyo Women's Medical University); Yoshinori Nonomura (Tokyo Kyosai Hospital). Yokohama City Minato Red Cross Hospital is also a member of the REAL study group, but was not involved in the present study. The authors sincerely thank all the rheumatologists and others caring for RA patients enrolled in REAL.

**Funding** This work was supported by a grant-in-aid from the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan (H23-meneki-sitei-016 and H19-meneki-ippan-009 to NM, H22-meneki-ippan-001 to MH) and by a grant-in-aid for scientific research from the Japan Society for the Promotion of Science (#20390158 to MH, #19590530 to RK, and #50277141 to MT). This work was also supported by grants for pharmacovigilance research on biological agents from Abbott Laboratories, Bristol-Myers Japan, Eisai, Chugai Pharmaceutical, Mitsubishi Tanabe Pharma Corp, Takeda Pharmaceutical and Pfizer Japan (to MH), and by a grant from the Japanese Ministry of Education, Global Center of Excellence (GCOE) Program, 'International Research Center for Molecular Science in Tooth and Bone Diseases'.

**Competing interests** KA has received research support from Chugai Pharmaceutical, Mitsubishi Tanabe Pharma and Astellas Pharma. YT has received consulting fees, speaking fees, and/or honoraria from Mitsubishi-Tanabe Pharma, Chugai Pharmaceutical, Eisai, Takeda Pharmaceutical, Astellas Pharma and Abbott Japan, and has received research grant support from Mitsubishi-Tanabe Pharma, Takeda Pharmaceutical, MSD KK, Pfizer Japan, Astellas Pharma, Chugai Pharmaceutical, Abbott Japan and Eisai. TF has received grant/research support from Abbott Japan, Eisai, Takeda Pharmaceutical, Mitsubishi Tanabe Pharma, Chugai Pharmaceutical, Pfizer Japan, Astellas Pharma, Bristol-Myers Squibb KK. NM has received research grants from Abbott Japan, Astellas Pharma, MSD KK, Chugai Pharmaceutical, Daiichi Sankyo, Eisai, Janssen Pharmaceutical KK, Mitsubishi Tanabe Pharma, Takeda Pharmaceutical and Teijin Pharma. MH has received research grants from Abbott Japan, Astellas Pharma, Bristol Myers Squibb KK, Chugai Pharmaceutical, Eisai, Janssen Pharmaceutical KK, Mitsubishi Tanabe Pharma, Santen Pharmaceutical, Takeda Pharmaceutical and Pfizer Japan.

**Ethics approval** The REAL study was approved by the ethics committees of the Tokyo Medical and Dental University Hospital and other participating institutions.

**Patient consent** Obtained.

**Provenance and peer review** Not commissioned; externally peer reviewed.

**Author affiliations** <sup>1</sup>Department of Pharmacovigilance, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan

<sup>2</sup>Department of Medicine and Rheumatology, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan

<sup>3</sup>Clinical Research Center, Tokyo Medical and Dental University Hospital, Tokyo, Japan

<sup>4</sup>Department of Rheumatology/Clinical Immunology, Saitama Medical Center, Saitama Medical University, Kawagoe, Japan

<sup>5</sup>The First Department of Internal Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Japan, Kitakyushu, Japan

<sup>6</sup>Division of Clinical Immunology, Doctoral Program in Clinical Sciences, Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba, Tsukuba, Japan

<sup>7</sup>Department of Internal Medicine and Clinical Immunology, Yokohama City University Graduate School of Medicine, Yokohama, Japan

<sup>8</sup>Department of Internal Medicine II, Hokkaido University, Graduate School of Medicine, Sapporo, Japan

<sup>9</sup>Department of Rheumatology, Tokyo Metropolitan Police Hospital, Tokyo, Japan

<sup>10</sup>Department of Internal Medicine and Rheumatology, Juntendo University School of Medicine, Tokyo, Japan

<sup>11</sup>Department of the Control for Rheumatic Diseases, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan

<sup>12</sup>Department of Internal Medicine, Division of Endocrinology and Metabolism, Hematology, Rheumatology and Respiratory Medicine, Faculty of Medicine, Kagawa University, Kagawa, Japan

<sup>13</sup>Department of Rheumatology, Clinical Research Center for Allergy and Rheumatology, Sagami National Hospital, National Hospital Organization, Sagami, Japan

<sup>14</sup>Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital, Tokyo, Japan

<sup>15</sup>Rheumatic and Collagen Disease Center, Sasebo Chuo Hospital, Nagasaki, Japan

<sup>16</sup>Department of Rheumatology, Kobe University Graduate School of Medicine, Kobe, Japan

<sup>17</sup>Unit of Translational Medicine, Department of Immunology and Rheumatology, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University, Nagasaki, Japan

<sup>18</sup>Department of Allergy and Rheumatology, The University of Tokyo, Tokyo, Japan

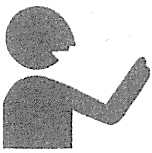
<sup>19</sup>Global Center of Excellence (GCOE) Program; International Research Center for Molecular Science in Tooth and Bone Diseases, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan

## REFERENCES

1. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, *et al*. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;**59**:762–84.
2. Knevel R, Schoels M, Huizinga TW, *et al*. Current evidence for a strategic approach to the management of rheumatoid arthritis with disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;**69**:987–94.
3. Koike R, Takeuchi T, Eguchi K, *et al*. Update on the Japanese guidelines for the use of infliximab and etanercept in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2007;**17**:451–8.
4. Koike R, Harigai M, Atsumi T, *et al*. Japan College of Rheumatology 2009 guidelines for the use of tocilizumab, a humanized anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody, in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2009;**19**:351–7.
5. Koike T, Harigai M, Inokuma S, *et al*. Postmarketing surveillance of the safety and effectiveness of etanercept in Japan. *J Rheumatol* 2009;**36**:898–906.
6. Tanaka Y, Takeuchi T, Inoue E, *et al*. Retrospective clinical study on the notable efficacy and related factors of infliximab therapy in a rheumatoid arthritis management group in Japan: one-year clinical outcomes (RECONFIRM-2). *Mod Rheumatol* 2008;**18**:146–52.
7. Yamanaka H, Tanaka Y, Inoue E, *et al*. Efficacy and tolerability of tocilizumab in rheumatoid arthritis patients seen in daily clinical practice in Japan: results from a retrospective study (REACTION study). *Mod Rheumatol* 2011;**21**:122–33.
8. Takeuchi T, Tatsuki Y, Nogami Y, *et al*. Postmarketing surveillance of the safety profile of infliximab in 5000 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;**67**:189–94.
9. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, *et al*. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010;**69**:964–75.
10. Tanaka Y, Takeuchi T, Mimori T, *et al*. Discontinuation of infliximab after attaining low disease activity in patients with rheumatoid arthritis: RRR (remission induction by Remicade in RA) study. *Ann Rheum Dis* 2010;**69**:1286–91.
11. Klarenbeek NB, van der Kooij SM, Güler-Yüksel M, *et al*. Discontinuing treatment in patients with rheumatoid arthritis in sustained clinical remission: exploratory analyses from the BeSt study. *Ann Rheum Dis* 2011;**70**:315–9.
12. Harigai M, Takeuchi T, Tanaka Y, *et al*. Discontinuation of adalimumab treatment in rheumatoid arthritis patients after achieving low disease activity. *Mod Rheumatol* Published Online First: 20 January 2012. doi:10.1007/s10165-011-0586-5.
13. Vander Cruyssen B, Durez P, Westhovens R, *et al*. Seven-year follow-up of infliximab therapy in rheumatoid arthritis patients with severe long-standing refractory disease: attrition rate and evolution of disease activity. *Arthritis Res Ther* 2010;**12**:R77.
14. Du Pan SM, Dehler S, Ciurea A, *et al*. Comparison of drug retention rates and causes of drug discontinuation between anti-tumor necrosis factor agents in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;**61**:560–8.
15. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, *et al*. Long-term safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6 receptor monoclonal antibody, in monotherapy, in patients with rheumatoid arthritis (the STREAM study): evidence of safety and efficacy in a 5-year extension study. *Ann Rheum Dis* 2009;**68**:1580–4.
16. Marchesoni A, Zaccara E, Gorla R, *et al*. TNF-alpha antagonist survival rate in a cohort of rheumatoid arthritis patients observed under conditions of standard clinical practice. *Ann NY Acad Sci* 2009;**1173**:837–46.
17. Hetland ML, Christensen IJ, Tarp U, *et al*. Direct comparison of treatment responses, remission rates, and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: results from eight years of surveillance of clinical practice in the nationwide Danish DANBIO registry. *Arthritis Rheum* 2010;**62**:22–32.
18. Kristensen LE, Saxne T, Nilsson JA, *et al*. Impact of concomitant DMARD therapy on adherence to treatment with etanercept and infliximab in rheumatoid arthritis. Results from a six-year observational study in southern Sweden. *Arthritis Res Ther* 2006;**8**:R174.

19. **Glintborg B**, Østergaard M, Dreyer L, *et al*. Treatment response, drug survival, and predictors thereof in 764 patients with psoriatic arthritis treated with anti-tumor necrosis factor a therapy: results from the nationwide Danish DANBIO registry. *Arthritis Rheum* 2011;**63**:382–90.
20. **Soliman MM**, Ashcroft DM, Watson KD, *et al*. Impact of concomitant use of DMARDs on the persistence with anti-TNF therapies in patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2011;**70**:583–9.
21. **Wendling D**, Materne GE, Michel F, *et al*. Infliximab continuation rates in patients with rheumatoid arthritis in everyday practice. *Joint Bone Spine* 2005;**72**:309–12.
22. **Duclos M**, Gossec L, Ruysen-Witrand A, *et al*. Retention rates of tumor necrosis factor blockers in daily practice in 770 rheumatic patients. *J Rheumatol* 2006;**33**:2433–8.
23. **Koike T**, Harigai M, Inokuma S, *et al*. Postmarketing surveillance of safety and effectiveness of etanercept in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2011;**21**:343–51.
24. **Kievit W**, Fransen J, Adang EM, *et al*. Long-term effectiveness and safety of TNF-blocking agents in daily clinical practice: results from the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring register. *Rheumatology (Oxford)* 2011;**50**:196–203.
25. **Leffers HC**, Østergaard M, Glintborg B, *et al*. Efficacy of abatacept and tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis treated in clinical practice: results from the nationwide Danish DANBIO registry. *Ann Rheum Dis* 2011;**70**:1216–22.
26. **Zink A**, Listing J, Kary S, *et al*. Treatment continuation in patients receiving biological agents or conventional DMARD therapy. *Ann Rheum Dis* 2005;**64**:1274–9.
27. **Greenberg JD**, Reed G, Deckert D, *et al*. A comparative effectiveness study of adalimumab, etanercept and infliximab in biologically naive and switched rheumatoid arthritis patients: results from the US CORRONA registry. *Ann Rheum Dis* Published Online First: 30 January 2012. doi:10.1136/annrheumdis-2011-150573.
28. **Sakai R**, Komano Y, Tanaka M, *et al*. The REAL database reveals no significant risk of serious infection during treatment with a methotrexate dose of more than 8 mg/week in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2011;**21**:444–8.
29. **Komano Y**, Tanaka M, Nanki T, *et al*. Incidence and risk factors for serious infection in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor inhibitors: a report from the Registry of Japanese Rheumatoid Arthritis Patients for Longterm Safety. *J Rheumatol* 2011;**38**:1258–64.
30. **Steinbrocker O**, Traeger CH, Batterman RC. Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. *JAMA* 1949;**140**:659–62.
31. **Bruce B**, Fries JF. The Stanford Health Assessment Questionnaire: dimensions and practical applications. *Health Qual Life Outcomes* 2003;**1**:20.
32. **von Elm E**, Altman DG, Egger M, *et al*. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *BMJ* 2007;**335**:806–8.
33. **Yazici Y**, Krasnokutsky S, Barnes JP, *et al*. Changing patterns of tumor necrosis factor inhibitor use in 9074 patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2009;**36**:907–13.
34. **Grijalva CG**, Chung CP, Arbogast PG, *et al*. Assessment of adherence to and persistence on disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) in patients with rheumatoid arthritis. *Med Care* 2007;**45**(10 Suppl 2):S66–76.
35. **Blom M**, Kievit W, Fransen J, *et al*. The reason for discontinuation of the first tumor necrosis factor (TNF) blocking agent does not influence the effect of a second TNF blocking agent in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2009;**36**:2171–7.
36. **Quinn MA**, Conaghan PG, O'Connor PJ, *et al*. Very early treatment with infliximab in addition to methotrexate in early, poor-prognosis rheumatoid arthritis reduces magnetic resonance imaging evidence of synovitis and damage, with sustained benefit after infliximab withdrawal: results from a twelve-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;**52**:27–35.
37. **Goekoop-Ruiterman YP**, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, *et al*. Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;**146**:406–15.
38. **Goekoop-Ruiterman YP**, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, *et al*. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2008;**58**(2 Suppl):S126–35.
39. **van der Bijl AE**, Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, *et al*. Infliximab and methotrexate as induction therapy in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;**56**:2129–34.
40. **van der Kooij SM**, Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, *et al*. Drug-free remission, functioning and radiographic damage after 4 years of response-driven treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;**68**:914–21.
41. **Nishimoto N**. Drug Free Remission After Cessation Of Tocilizumab (Actemra) Monotherapy (DREAM Study). *Arthritis Rheum* 2010;**62**:S750.
42. **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* 1998;**41**:1552–63.
43. **Wolbink GJ**, Vis M, Lems W, *et al*. Development of anti-infliximab antibodies and relationship to clinical response in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;**54**:711–15.
44. **Emi Aikawa N**, de Carvalho JF, Artur Almeida Silva C, *et al*. Immunogenicity of Anti-TNF-alpha agents in autoimmune diseases. *Clin Rev Allergy Immunol* 2010;**38**:82–9.
45. **Taylor PC**. Pharmacology of TNF blockade in rheumatoid arthritis and other chronic inflammatory diseases. *Curr Opin Pharmacol* 2010;**10**:308–15.
46. **Maini RN**, Taylor PC, Szechinski J, *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**:2817–29.
47. **Nakashima Y**, Kondo M, Harada H, *et al*. Clinical evaluation of tocilizumab for patients with active rheumatoid arthritis refractory to anti-TNF biologics: tocilizumab in combination with methotrexate. *Mod Rheumatol* 2010;**20**:343–52.
48. **Burmester GR**, Feist E, Kellner H, *et al*. Effectiveness and safety of the interleukin 6-receptor antagonist tocilizumab after 4 and 24 weeks in patients with active rheumatoid arthritis: the first phase IIIb real-life study (TAMARA). *Ann Rheum Dis* 2011;**70**:755–9.
49. **Favalli EG**, Desiati F, Atzeni F, *et al*. Serious infections during anti-TNFalpha treatment in rheumatoid arthritis patients. *Autoimmun Rev* 2009;**8**:266–73.
50. **Au K**, Reed G, Curtis JR, *et al*. High disease activity is associated with an increased risk of infection in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;**70**:785–91.





## 話題

# 関節リウマチにおけるインスリン抵抗性とアディポカインの役割\*

遠藤平仁\*\*

**Key Words :** insulin resistance, rheumatoid arthritis, adipokine, anti TNF therapy, diabetes mellitus

### はじめに

関節リウマチ(RA)の主要な病態は関節滑膜の慢性炎症と関節破壊である。しかし、病態形成に関与する炎症性サイトカインは炎症病態のみならず糖や脂肪代謝経路に影響する。また、以前は受動的な細胞と考えられた脂肪組織はさまざまな活性物質を産生する。炎症性サイトカインやアディポカインを産生しインスリンの受容体や炎症病態に影響する<sup>1)2)</sup>(表1)。このインスリン抵抗性の惹起や脂質代謝への影響は動脈硬化を進行させることにより冠動脈疾患を増悪させる。欧米のRA患者は死因として冠動脈疾患の頻度が高く疫学的研究も数多く報告されている<sup>3)</sup>。しかし、日本人RA患者の動脈硬化性疾患の頻度は欧米と比較し高くない。アディポカインはインスリン抵抗性やRAの炎症病態に関与する因子として研究されている<sup>1)4)</sup>。近年RA治療は生物学的製剤の適応やメトトレキサートも16mg/週までの増量が可能になり寛解が治療目標になった。このようにRA病態が抑制された場合にアディポカイン産生が制御されインスリン反応性が改善

することを介し脂質代謝や糖代謝も改善し動脈硬化の進行が抑制される。結果として生命予後改善に結びつく可能性もある。RAのインスリン抵抗性、糖尿病とアディポカインの関連性に関する近年の進歩について概説する。

### RAにおける糖尿病、メタボリック症候群、インスリン抵抗性

RAにおける糖尿病やメタボリック症候群の増加に関する報告は欧米から数多くなされている<sup>1)~3)</sup>。特に慢性炎症はインスリン抵抗性に対応することが確認されている<sup>2)</sup>。慢性炎症に関連して産生されるTNFやIL-6などの炎症性サイトカインは、代謝機能にも影響し2型糖尿病や動脈硬化の発症に関与する。欧米では一般人と比較しRAに関連した2型糖尿病が多いと報告がある<sup>5)</sup>。

インスリン抵抗性は空腹時のインスリン値が高くまた異常に大量の外因性インスリン量が必要とする血中のインスリン濃度に見合ったインスリン作用が得られない状態をさす。インスリン拮抗物質の存在、インスリン受容体数の減少またはインスリン受容体を介する細胞内への情

表1 脂肪組織からの生理活性物質の産生

炎症性サイトカイン	TNF $\alpha$ , IL-6
サイトカインと成長因子	Plasminogen activator inhibitor-I, macrophage migration inhibitor factor, macrophage colony stimulating factor
アディポカイン	Leptin, adiponectin, resistin, visfatin, chemerin
補体	C1 inhibitor, C3, factorB, factorD

\* The role of adipokine in insulin resistance of patients with rheumatoid arthritis.

\*\* Hirahito ENDO, M.D., Ph.D.: 東邦大学医療センター大森病院リウマチ膠原病センター(膠原病科) (☎143-8541 東京都大田区大森西6-11-1); Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Toho University School of Medicine, Tokyo 143-8541, JAPAN

表2 炎症性疾患におけるアディポカインの特徴

特徴	アディポネクチン Adiponectin	ビスファチン Visfatin	レジスチン Resistin	レプチン Leptin	ケメリン Chemerin
産生細胞と局在組織	分化した脂肪細胞	脂肪組織, 骨格筋 骨髄, 肝臓, B細胞	単球, マクロファージ (マウス: 脂肪細胞)	多様な細胞(脂肪細胞 内皮細胞, リンパ球)	脂肪細胞, マクロファージ (線維芽細胞など)
受容体	AdipoR1, AdipoR2	Insulin受容体	未同定	Leptin受容体(CD295)	ChemR23
細胞内情報伝達	NF-κB, p38MAPK, MAPK	Insulin受容体の情報伝達	Ca influx, NF-κB	JAK/STAT, MAPK	ERK1/2, Akt
代謝への影響	BMI, leptin, insulin メタボリック症候群指標と逆相関	BMIと体脂肪と相関	BMIと体脂肪と相関	BMIと体脂肪と相関	BMIと相関
発現誘導因子	Endothelin-1, PPARα agonist ステロイド, IL-6, TNF	TNF, IL-1, IL-6, LPS 低酸素	TNF, IL-6, LPS Thiazolidinediones ステロイド	TNF, IL-1 長期TNF曝露で抑制	IL-1

(文献<sup>2)</sup>より引用, 一部改変)

報伝達能力が低下した状態などが考えられる。早朝空腹時の血中インスリン値が $15\mu\text{U}/\text{mL}$ 以上の場合明らかなインスリン抵抗性の存在が考えられる<sup>6)</sup>。インスリン抵抗性は高インスリン血症をきたし肝臓VLDL産生を増加させ、血中中性脂肪が高値を呈する。腎尿酸管へインスリンが直接作用しナトリウム貯留を呈し高血圧を惹起する。また、血管内皮細胞に作用し内膜層が増殖しアテローム動脈硬化が進展する<sup>6)7)</sup>。インスリン抵抗性はHOMA-IR(homeostasis model assessment ratio, homeostasis model assessment as an index of insulin resistance) =  $\text{IRI}(\mu\text{u}/\text{mL}) \times \text{FPG}(\text{mg}/\text{dL}) \div 405$ , および量的インスリン感受性検査指数QUICKI(quantitative insulin sensitivity index) =  $1/[\log \text{insulin}(\mu\text{U}/\text{mL}) \div \log \text{glucose}(\text{mg}/\text{dL})]$ を用い診断する<sup>8)</sup>。DesseinらはHOMA-IRとQUICKIを測定し87症例の炎症性関節炎を持つメタボリック症候群でない群においてBMIとESRを合わせ測定した<sup>8)</sup>。HOMA-IRはRA患者において高く糖代謝異常があるとの報告がありRA疾患活動性とインスリン抵抗性が関連していると考えられている。45例の活動性RAに静脈注射による糖負荷試験を行い健常人と比較し基礎インスリン分泌量が多く糖負荷に対するインスリン誘導が高いすなわちインスリン抵抗性があると報告されている<sup>9)</sup>。また、HOMA-IRや膵臓β細胞機能をみるHOMA-BはRAで高く、とくに炎症反応の高いRA患者は炎症の低い患者よりインスリン抵抗性の頻度が高い<sup>10)</sup>。

脂肪組織は全身の皮膚、腸管、関節などあらゆる臓器に併存して存在する。脂肪組織はエネルギーの貯蔵とともに間質を埋める作用そして臓器と相互作用がある。滑膜細胞は生理活性物質アディポカインを産生する(表1)<sup>2)</sup>。インスリン抵抗性の発症機序にサイトカイン特に脂肪細胞が分泌するこのアディポカインの異常が関与する<sup>2)</sup>。表2に炎症組織におけるアディポカインをまとめて示す。インスリン感受性を改善するアディポネクチンの低下と感受性を低下させる炎症性サイトカイン $\text{TNF}\alpha$ 、アディポカインレジスチンやビスファチンの増加やPAI-1の増加が関与する。



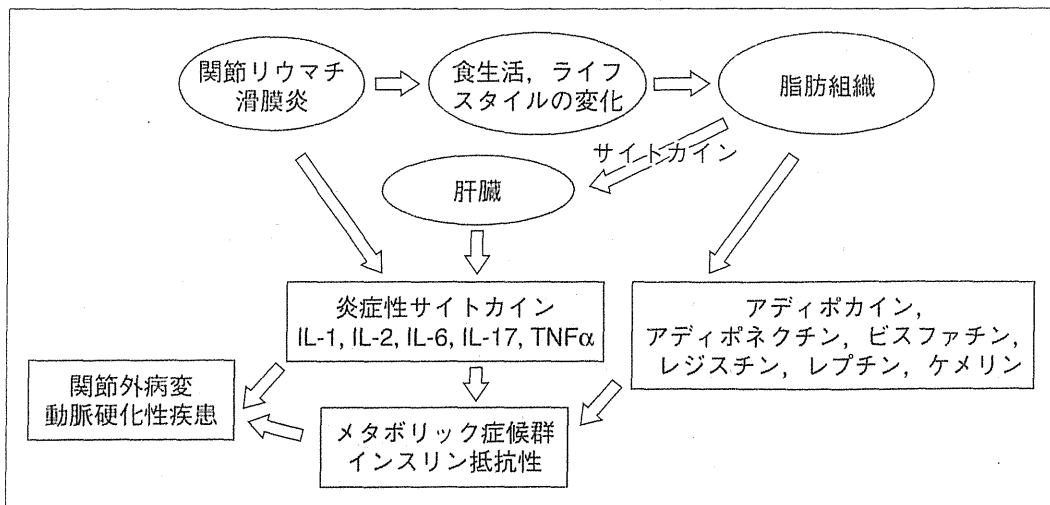


図1 関節リウマチ疾患活動性とインスリン抵抗性(文献<sup>2)</sup>より引用, 一部改変)

### RAの病態と インスリン抵抗性の関係(図1)

インスリン抵抗性はRAの慢性炎症状態に伴う病態の1つと考えられる。内臓脂肪組織から炎症性サイトカインTNFαやIL-6は産生される。アディポカインは代謝とインスリン感受性に関与し炎症性サイトカインにより制御される。RAとインスリン抵抗性は糖代謝異常を惹起する<sup>2)</sup>。TNFαはRA病態形成に関与するとともにインスリン抵抗性を惹起する。TNFαはチロシンリン酸化を抑制しインスリン受容体とインスリン受容体substrate Iの活性化を抑制する。この機序は動物実験においても確認されている肥満マウスにおけるTNFα, TNF受容体遺伝子欠損マウスではインスリン感受性が高まることが確認されている。肥満のあるヒトの脂肪細胞にはTNFαが過剰発現していると報告されている。IL-6は2型糖尿病とインスリン感受性においてもTNFαと同様なインスリン感受性低下作用を起こす。IL-6受容体モノクローナル抗体製剤トシリズマブはマウスモデルではインスリン抵抗性は改善するが、ヒトでは解明されていない<sup>2)</sup>。

#### 脂肪細胞から産生される アディポカインとインスリン抵抗性

レプチン血中濃度はRAをはじめとする慢性炎症病態で増加する<sup>11)</sup>。しかし、RA活動性指数とレプチンレベルの関連性は認められていない。

また、TNF阻害療法でレプチン濃度は変化せず、RA患者のインスリン抵抗性とレプチンレベルとの関連性は見出されていない<sup>12)</sup>。BMIや炎症反応、心血管障害危険因子を合致させてもHOMA-IRと関連していない<sup>12)</sup>。レジスチンはマウスにおいては脂肪細胞から分泌される。しかし、ヒトでは単球やマクロファージにより有意に合成される。マウス実験においてインスリン抵抗性の肥満マウスモデルにおいてレジスチンを中和するとインスリン感受性が回復する<sup>12)</sup>。一方、痩せたコントロールマウスではレジスチンを投与するとインスリン抵抗性を惹起することができる。一方、レジスチンはヒト末梢単核球に添加するとIL-6やTNFαを誘導することができる。レジスチンは視床下部に接着分子VCAM-1, ICAM-1誘導の惹起や肝細胞にTNFαやIL-6を誘導し肝臓でのインスリン抵抗性を起こす<sup>13)</sup>。血清レジスチンと特に炎症マーカーのCRPとの関連性は確認されている。また、TNF阻害療法を行った際に低下することが確認されている。しかし、血清レジスチンとHOMA-IRの間に関連性に認められず、インスリン抵抗性との関連性を認めていない<sup>2)</sup>。

アディポネクチンはアディポカインの1つであり、代謝性そして抗炎症制御に関連している。アディポネクチン(adiponectin)はisoformが存在し作用が異なる<sup>4)</sup>。High molecular weight adiponectinはヒトの単球からのIL-6産生を誘導するがLPSによるIL-6産生は抑制しない。一方、low molecular weight adiponectinはIL-6産生誘導を抑

表3 関節リウマチ患者におけるインスリン抵抗性に対するTNF阻害療法の効果

TNF阻害薬	患者数	期間	判定基準	判定	
ETN/INF	38	24週	HOMA/QUICKI	改善	Clin Rheum 2007; 26: 1799
INF	7	9.6か月	HOMA	改善	Act Clin Belg 2007; 62: 218
INF	19	14週	HOMA	改善	Clin Rheum 2007; 26: 1495
INF	28	6か月	HOMA/QUICKI	一部改善	Ann Rheum Dis 2005; 64: 765
INF	27	120分	HOMA/QUICKI	改善	Clin Exp Rheum 2006; 24: 83
ADA	9	8週	Hyperinsulinemic euglycemic clamp	効果なし	Scan J Rheum 2007; 36: 91
INF	2	240日まで	HOMA	改善	Eur J Clin Invest 2004; 34: 641

INF: infliximab, ETN: etanercept, ADA: adalimumab

制しIL-10産生を誘導する。アディポネクチンのレベルは脂肪沈着そしてインスリン抵抗性と逆相関する。アディポネクチンはインスリン感受性改善と動脈硬化抑制に関連する。メタボリック症候群を有するRAはアディポネクチンの血中濃度が低いと報告されている。しかし、RA患者のアディポネクチン濃度はHOMA-IRや冠動脈石灰化と無関係であったと報告されている<sup>2)</sup>。近年の横断的研究において空腹時血糖、インスリン、アディポカイン、レジスチン、TNF $\alpha$ 値を測定したが糖尿病とアディポカインの関連性は見出せなかった。しかし、性、年齢を合致させた場合HOMA-IRはアディポネクチン血中濃度と相関を示した<sup>2)</sup>。アディポネクチンは転写因子NF- $\kappa$ Bを制御しマクロファージからのTNF $\alpha$ 分泌を抑制する。アディポネクチンは内皮細胞の接着分子の抑制や抗炎症サイトカインIL-10分泌を促進する。以上の作用もインスリン抵抗性改善に作用する機序の1つと考えられる<sup>2)</sup>。

## インスリン抵抗性とRA治療

### 1. 副腎皮質ステロイド

398人のRA患者の横断的研究においてステロイド使用とメタボリック症候群と関連すると報告されている。3か月以内、7.5mg/日以内と6か月以上、7.5mg/日以上30mg/日以下の2群に分けて比較すると長期、大量群の空腹時血糖値は上昇する。腹囲の上昇、患者VASスケールはインスリン抵抗性と関連する。圧痛関節数そしてDAS28は膵臓 $\beta$ 細胞機能と関係し、低いステロイド累積投与量はHOMA-Bによる膵臓 $\beta$ 細胞機能と関係する。短期間の少量ステロイド療法はインスリン感受性を改善する。

### 2. 疾患修飾性抗リウマチ薬(DMARD)とインスリン抵抗性

インスリン抵抗性とDMARDの関連性についてあまり検討されていない。22症例と少数例でHOMA-IRと脂質異常がDMARDを3か月使用したRAでは36%減少したと報告されている。メトトレキサート治療はメタボリック症候群発症と負の相関性を示していた。しかし、詳細な検討はなされていない。日本で承認されているプログラフ<sup>®</sup>は糖代謝に影響を及ぼすことが知られている。しかし、インスリン抵抗性やアディポネクチンとの関連性について詳細に検討されていない。

### 3. 非ステロイド抗炎症薬(NSAID)とインスリン抵抗性

NSAIDはインスリン抵抗性を改善し2型糖尿病の発症頻度が低下する。NSAIDの作用機序はシクロオキシゲナーゼ抑制によるプロスタグランジン合成抑制であるが他の機序が作用していることが想定される。インドメタシンを投与するとインスリン抵抗性が改善し2型糖尿病への進展が抑制される。一方、2型糖尿病においてインドメタシンはインスリン分泌を抑制する。

### 4. TNF阻害療法とインスリン抵抗性

近年の生物学的製剤とインスリン感受性との関連について表3にまとめた。TNF阻害療法はRA関節炎抑制とともにインスリン抵抗性の改善があると報告されている。TNF $\alpha$ 阻害薬インフリキシマブを投与後6週HOMA-IRとインスリンレベルは低下し始め14週後に低下した値は統計学的に有意差を認めるようになった。しかし、HOMA-IRの変化と空腹時インスリンレベルの改善はRAの疾患活動性改善と並行しなかった<sup>2)</sup>。CRP

の変化量も他の炎症性パラメータと関連性は見出せなかった。しかし、エタネルセプトやインフリキシマブでインスリン抵抗性を確認した報告は有意な改善が見出せなかったとの報告もある<sup>1)</sup>。アダリムマブでもインスリン抵抗性改善との関連は見出されていない。しかし、アダリムマブ投与中8週評価のみでインスリン抵抗性改善は評価としては期間が不十分でありさらに検討が必要と考えられる<sup>14)</sup>。

### 結 語

RAのインスリン抵抗性にアディポカインが関与している報告がありトピックスの1つになっている。生物学的製剤がこの代謝異常も制御する作用があるかについて長期的な予後との関連から今後の解析が期待される。

### 文 献

- 1) Wasko MC, Kay J, Hsia EC, Rahman MU. Diabetes and insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis : Risk reduction in a chronic inflammatory disease. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010 ; 4 : 512.
- 2) Rho YH, Chung CP, Solous JF, et al. Adipocytokines, insulin resistance, and coronary atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2010 ; 62 : 1259.
- 3) Del Rincon I, William K, Stern MP, et al. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum* 2001 ; 44 : 2737.
- 4) Neumann E, Frommer KW, Vasile M, Müller-Ladner U. Adipocytokines as driving forces in rheumatoid arthritis and related inflammatory diseases? *Arthritis Rheum* 2011 ; 63 : 1159.
- 5) Crowson CS, Myasoedova E, Davis JM 3rd, et al. Increased prevalence of metabolic syndrome associated with rheumatoid arthritis in patients without clinical cardiovascular disease. *J Rheumatol* 2011 ; 38 : 29.
- 6) 藤倉純二, 内藤雅喜, 中尾一和. 検査・診断 メタボリックシンドロームの病態診断 インスリン抵抗性の評価法 HOMA-R法. *日本臨床* 2011 ; 69 Suppl 1 : 483.
- 7) 吉政康直, 宮本恵宏, 中尾一和. インスリン抵抗性と2型糖尿病, 肥満及び代謝症候群. *分子心血管病* 2002 ; 3 : 173.
- 8) Dessein PH, Stanwix AE, Joffe BI. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis versus osteoarthritis : acute phase response related decreased insulin sensitivity and high density lipoprotein cholesterol as well as clustering of metabolic syndrome features in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* 2002 ; 4 ; R5.
- 9) Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment : insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia* 1985 ; 28 : 412.
- 10) Dessein PH, Joffe BI. Insulin resistance and impaired beta cell function in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006 ; 54 : 2765.
- 11) Otero M, Lago R, Gometz R, et al. Towards a pro-inflammatory and immunomodulatory emerging role of leptin. *Rheumatology (Oxford)* 2006 ; 45 : 944.
- 12) Filkova M, Halutik M, Gay S, Senolt L. The role of resistin as a regulator of inflammation : Implications for various human pathologies. *Clin Immunol* 2009 ; 133 : 157.
- 13) Sheng T, Yang K. Adiponectin and its association with insulin resistance and type 2 diabetes. *J Genet Genomics* 2008 ; 35 : 321.
- 14) Tam LS, Tomlinson B, Chu TT, et al. Impact of TNF inhibition on insulin resistance and lipids levels in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2007 ; 26 : 1495.

\* \* \*

# 日本発のエビデンスから学ぶことは： CHANGE vs. SATORI

遠藤平仁

ENDO Hirahito

東邦大学医療センター大森病院リウマチ膠原病センター（膠原病科）

**Key Words** >>>> ■ アダリムマブ ■ トシリズマブ ■ IL-6 ■ TNF ■ 関節リウマチ

CHANGE 試験は完全ヒト型抗 TNF $\alpha$  モノクローナル抗体製剤であるアダリムマブ (ADA) 単剤の多施設共同二重盲検比較試験であり日本人に有効な ADA の用量反応試験である。一方 SATORI 試験は抗 IL-6 受容体モノクローナル抗体トシリズマブ (TCZ) 第Ⅲ相試験である。メトトレキサート (MTX) 効果不十分例に対して MTX などの実薬対照 TCZ 単独療法試験である。ともに抗 TNF $\alpha$  モノクローナル抗体、抗 IL-6 受容体モノクローナル抗体製剤の有効性を他の疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARDs) が無効であった日本人関節リウマチ (RA) 患者に対して単独投与をおこない有効性について検討した臨床試験である。多くの生物学的製剤は MTX の併用投与により有効性が上昇する。しかし欧米人と比較し MTX の投与量、体格、人種的な薬物反応性において日本人は異なる。日本人 RA 患者において既存の DMARDs が無効な症例に対する TNF 阻害療法と IL-6 阻害療法の単独投与のエビデンスを示した報告である。

## はじめに

CHANGE 試験<sup>1)</sup>と SATORI 試験<sup>2)</sup>は完全ヒト型抗 TNF $\alpha$  モノクローナル抗体製剤であるアダリムマブ (ADA) 単剤投与と抗 IL-6 受容体モノクローナル抗体製剤トシリズマブ (TCZ) の有効性を他の疾患修飾性抗リウマチ薬 (disease-modifying antirheumatic drugs: DMARDs) が無効であった日本人関節リウマチ (rheumatoid arthritis: RA) 患者に対して単独投与をおこない有効性について検討した臨床試験である。この異なるサイトカインを標的とする CHANGE 試験と SATORI 試験について比較し概説する。

## 1. CHANGE 試験

目的：CHANGE 試験は日本人 RA 患者を対象として ADA の異なる用量を用い有効性と安全性を評価検証した第Ⅱ/Ⅲ相試験である。

方法：多施設共同二重盲検試験において RA 患者 352 例を隔週に 24 週間投与した。無作為に 4 群に分け、プラセボ (87 例)、ADA 20 mg (87 例)、40 mg (91 例)、80 mg (87 例) を皮下投与した。有効性の評価項目は投与開始後 12 週、24 週で ACR20、ACR50、ACR70 反応率にて判定した。また ACR 各評価項目のベースラインからの変化量を測定した。また有害事象から安全性を評価し

CHANGE : Clinical investigation in highly disease-affected rheumatoid arthritis patients in Japan with adalimumab applying standard and general evaluation

SATORI : Study of active controlled tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate

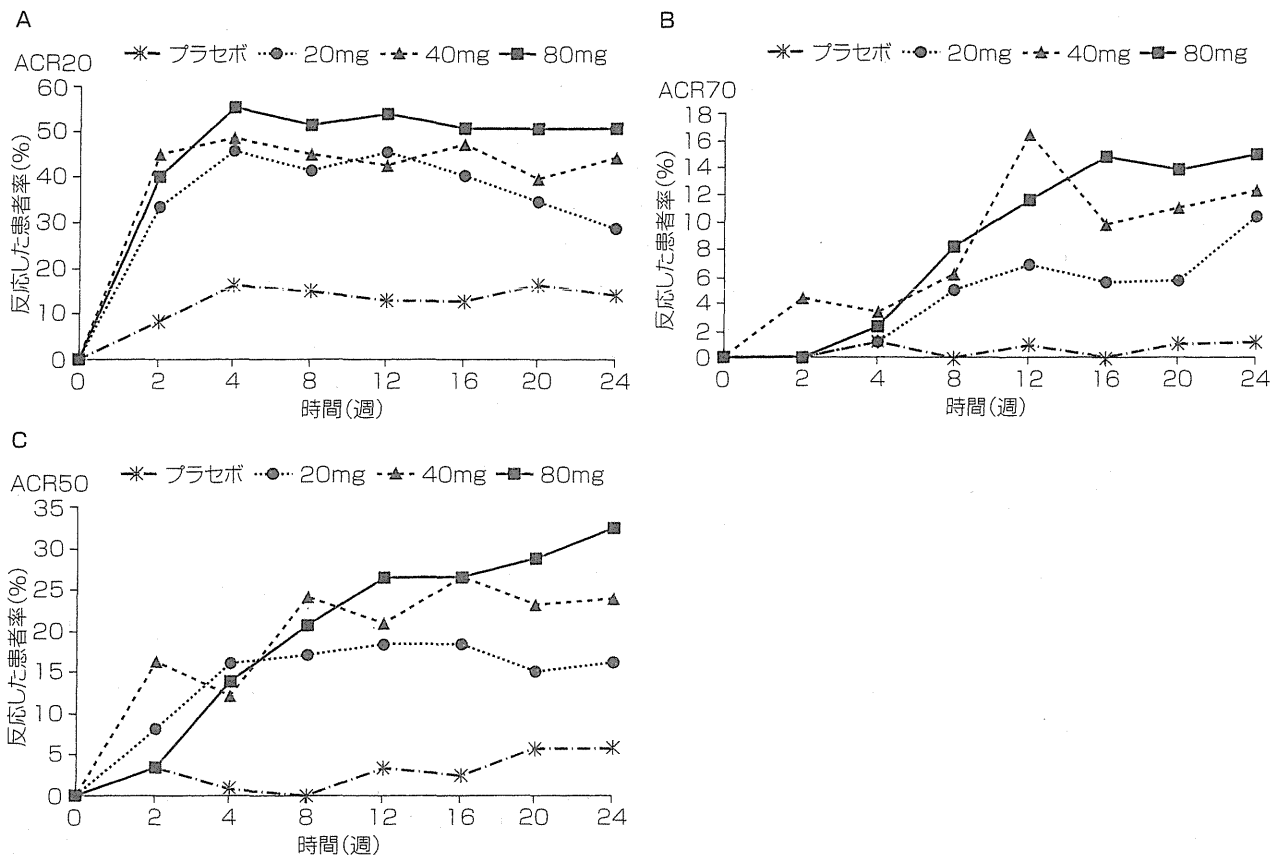
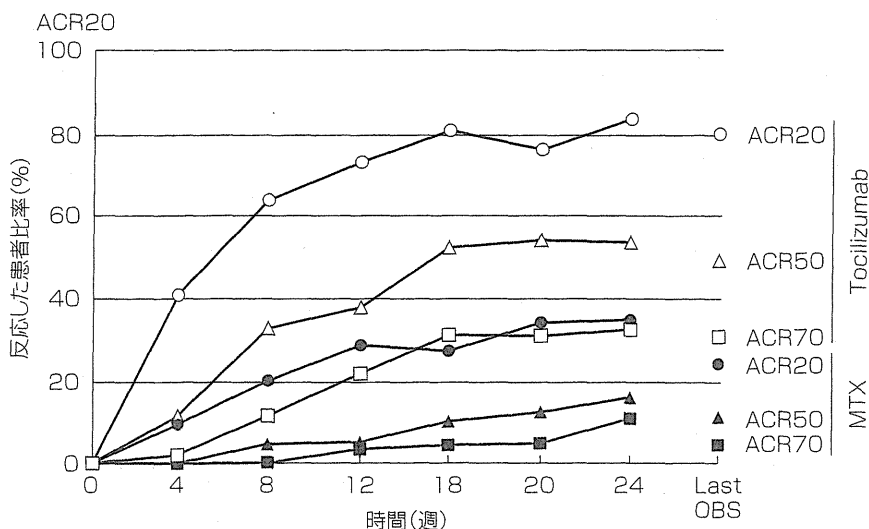


図1 CHANGE試験によるADAの反応率  
(Miyasaka N *et al.*, 2008<sup>1)</sup>より改変引用)

た、登録された患者の平均年齢55.3歳、RA罹病期間9.8年、圧痛関節数24.6、腫脹関節数19.7、HAQ-DI 1.66、平均CRP 6.0 mg/mlと中～高疾患活動性の患者である。

結果：12、24週ともにADA投与群はプラセボ群と比較して有意に高くACR20が達成された。24週ACR20達成はADA 20mg 28.7%、40mg 44%、80mg 50.8% (図1)であった。ADA群は12週および24週目ACR評価基準の各項目(圧痛関節数、腫脹関節数、医師、患者による疾患活動性評価、疼痛度評価、身体機能評価およびCRP)について40mg、80mg投与群について有意な改善を認めた。ADAの有害事象の発生率は注射部位反応が有意に増加しているが、それ以外はプラセボ群と比較して差がなかった。以上よりADAの40mgおよび80mgは日本人RA患者において安全かつ有効な治療薬であった。ACR20における効果が欧米での臨床試験の結果と同様に40mgで有効な結果を得ていることから

日本人の適切な投与量は40mgであることが判明した。欧米の第Ⅲ相試験は週に1回のADA投与と隔週投与をおこなっている<sup>34)</sup>。欧米の週40mg 26週のACR20は53.4%、CHANGE試験の80mg隔週投与24週は50.6%、40mg隔週投与は44%でACR20を達成した。血中のADA濃度は投与開始8週で一定濃度になるが20mg隔週投与は欧米の20mg毎週投与より血中濃度が低い。その結果20mg毎週投与(35.8%)に比較し日本人の20mg隔週投与は28%とやや低くなる。この原因として抗アダリムマブ抗体(AAA)の出現頻度が欧米人より日本人では高く、効果に影響を及ぼしている可能性がある(20mg 40%、40mg 44%：欧米約12%)。したがってMTX併用を十分おこないAAA出現を抑えることが有効性上昇につながると考えられる。



図② SATORI 試験における TCZ の反応率  
(Nishimoto N *et al*, 2009<sup>2)</sup>より改変引用)

## 2. SATORI 試験

目的：MTX 効果不十分な RA 患者に対する実薬対照 TCZ 単独療法試験：IL-6 レセプター阻害薬 TCZ 単独療法による臨床的有効性ならびに安全性を検討した試験である。

方法：多施設共同二重盲検無作為化対照試験において RA 125 例を、TCZ 8 mg/kg と MTX プラセボを 24 週投与する群、および TCZ プラセボ+MTX 8 mg/週を 24 週間投与する対照群の 2 群に無作為に割り付けた。SATORI 試験の対象患者は平均年齢 52.6 歳、平均罹病期間 8.5 年、平均圧痛関節数 13.8、平均腫脹関節数 12.4、DAS28 6.1 mg/ml と疾患活動性の高い症例が登録されていた。臨床効果は ACR 改善基準および DAS28 を用いて評価した。また血中 VEGF レベルも測定した。

結果：第 24 週時点で対照群の 25% および TCZ 群の 80.3% が ACR 20% を達成した。またすべての時点で TCZ 群は対照群より ACR 改善基準を満足した。また血清 VEGF レベルは TCZ 群では有意に減少した。有害事象の発現率は対照群 72% および TCZ 群 92% であった。重篤な有害事象は 6.6% であった。以上よりわが国での以前の MTX 承認用量 8 mg/週までの投与で効果不十分な疾患活動性の高い RA で TCZ 単独投与により高い有効性を認めた。

## 3. CHANGE 試験と SATORI 試験の比較

ともに他の DMARDs 投与が無効であった日本人の高疾患活動性 RA に対して ADA と TCZ を単独投与し有効性と安全性を比較した試験である。ともに ACR20 を主要評価項目とすると ADA は投与 24 週において ACR20 を達成したのは 40 mg 44%、80 mg 50.6% (対照群 12.6%) に対して SATORI 試験は TCZ 投与 24 週で ACR20 達成が 80.3%、ACR50 達成は 49.2%、ACR70 達成は 29.5% 高い達成率を示した。TCZ の ACR20 達成率は徐々に増加しおよそ 12 週でピークになる(図②)。一方 ADA 40 mg の ACR20 は 4 週でピークになるが ACR50、ACR70 達成率は徐々に増加を示す(図①)。また ADA 20 mg 投与例の ACR20 は 4 週をピークとして徐々に低下する(図①)。この作用は AAA が産生され効果が減弱した可能性がある。したがって MTX 併用による AAA の抑制による有効率の改善が ADA では期待できることが示唆される。一方 TCZ は単独投与での高い有効性が認められ疾患活動性指標において検査項目の改善のみならず臨床症状の改善が認められることが証明された<sup>5)</sup>。

## ■ おわりに

ADA, TCZ を DMARDs 抵抗性 RA 患者におのおの単独投与をおこない治療反応性を比較すると効果の発現や MTX 併用効果の可能性について相違点が認められることが日本発の 2 つの臨床試験から明らかになった。

## ■ 文献

- 1) Miyasaka N *et al* : Clinical investigation in highly disease-affected rheumatoid arthritis patients in Japan with adalimumab applying standard and general evaluation : the CHANGE study. *Mod Rheumatol* **18** : 252-262, 2008
- 2) Nishimoto N *et al* : Study of active controlled tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate (SATORI) : significant reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy. *Mod Rheumatol* **19** : 12-19, 2009
- 3) van de Putte LB *et al* : Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed. *Ann Rheum Dis* **63** : 508-516, 2004
- 4) Furst DE *et al* : Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor- $\alpha$  monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis : results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). *J Rheumatol* **30** : 2563-2571, 2003
- 5) Nishimoto N *et al* : Assessment of the validity of the 28-joint disease activity score using erythrocyte sedimentation rate (DAS28-ESR) as a disease activity index of rheumatoid arthritis in the efficacy evaluation of 24-week treatment with tocilizumab : subanalysis of the SATORI study. *Mod Rheumatol* **20** : 539-547, 2010



○ 治療薬のパラダイムシフト

# 免疫抑制薬をどう使うか

遠藤平仁

東邦大学医療センター大森病院リウマチ膠原病センター（膠原病科） 准教授

## 「ブライマリ・ケア」におけるポイント

関節リウマチ (RA) の診療は早期の薬物治療介入により寛解を目標とする治療戦略に変わった。そのなかで免疫抑制薬は生物学的製剤以外の疾患修飾性抗リウマチ薬 (non biologic-DMARDs) として位置づけられる。non biologic-DMARDsとしてメトトレキサート (MTX) が第一選択薬として使用をする。しかし効果が不十分、二次無効である場合、生物学的製剤の併用、変更が推奨される。生物学的製剤選択が困難な場合、MTXとほかのnon biologic-DMARDsの併用または変更を考える。ほかのnon biologic-DMARDsとしてサラゾスルファピリジン、ブシラミンが選択される頻度が高いが、免疫抑制薬タクロリムス (TAC)、ミゾリビン (MZR) を選択する場合もある。ポイントとして特性、副作用、経費を考慮し適用を考えるべきである。劇的な有効性を示す症例もあるがその頻度は少なく、生物学的製剤の切れ味と比べると劣る。しかし合併症のため治療困難な場合や工夫が必要な症例の治療を考える場合、適用を考えるRA治療の手法である。

### はじめに

近年関節リウマチ (RA) の診療は近年著しく進歩した。メトトレキサート (MTX) をはじめとする免疫抑制薬、そして生物学的製剤が適応されRAの治療は寛解を目標とする治療戦略に変わってきている。Tight controlを行いRAの関節炎症、骨関節破壊、QOLを改善する治療が必要である。RAは治療において免疫抑制薬はアンカードラッグのMTXそしてMTX以外のnon-biologic DMARDsとして免疫抑制薬はタクロリムス (TAC)、レフルノミド (LEF)、ミゾリビン (MZR) がある。

治療のステップとしてMTXを第一選択薬として使用し十分に疾患活動性を抑制することを目指す。効果不十分なら遅くとも3ヵ月以内に次の治療

戦略を考え生物学的製剤の併用・変更を考える<sup>1)</sup>。

早期RAは寛解を目標とし、進行した症例は可能であれば寛解を目標として、悪くとも低疾患活動性に向けて治療し効果を維持する。以上のTreat to Target (T2T)の考えに沿ったRA治療戦略が基本になる。

治療の軸になるMTXについては他稿に譲りnon-biologic DMARDsとしての免疫抑制薬であるTAC, MZR, LEFについて概説し、RA診療のパラダイムシフトが起こっている時代に免疫抑制剤をどのように効果的に使用するか、免疫抑制薬の活用方法について概説する。

## I RA治療に免疫抑制薬はどう使うか

### 1) タクロリムス (TAC)

TACは、カルシニューリン阻害を介してT細胞

胞機能抑制を誘導しRAの関節炎抑制効果を発揮する薬剤である。MTXと作用機序が異なり、MTX

無効症例や効果減弱症例に効果が期待されている。日本では2005年に保険収載された。

TACはFK-binding proteinと結合しTリンパ球の細胞内カルシニューリンを阻害し炎症性サイトカインを抑制することによりRA関節炎抑制に作用する<sup>2)</sup>。RAに対するカルシニューリン阻害薬としては、欧米ではシクロスポリンが、わが国ではTACが承認されている<sup>2)</sup>。

TACはMTXやほかのDMARDsが一時的無効な場合、あるいは効果不十分な場合に変更投与が有効である。以下にいくつかの臨床試験の結果を示すが、ほかのDMARDsから切り替えて有効な症例がある。TACのみの投与では3mgの投与が有効である。日本の臨床試験(後期2相試験)は少なくとも1剤のDMARDsでは効果が不十分なRA 212例を対象に、それ以前に投与されていた他のDMARDsから、①TAC 3mg/日投与、②1.5mg/日投与、③プラセボ投与の3群に分け16週観察した。

結果ACR 20達成率は①3mg/日48.3%、②1.5mg/日24.6%、③プラセボ14.1%と用量依存的な効果発現が認められた<sup>2)</sup>。

MTX効果不十分例に対する効果もACR20達成率①3mg/日40%、②1.5mg/日で33.3%、③プラセボ群で4.3%とMTX効果不十分症例に対する有効性が確認された。副作用は腎機能障害、消化器症状、耐糖能障害である。副作用による中止は①3mg/日で4.3%、②1.5mg/日10.3%、③プラセボ群で5.4%と差はなく、消化器症状と腎機能障害が多く、血清クレアチニンの上昇した症例は①3mg/日で16.1%、②1.5mg/日3.3%であった。一方高血糖、HbA1cは用量依存的な発症頻度の増加は認められなかった。

日本での第3相臨床比較試験として、a)TAC 3mg/日、あるいはb)MZB 150mg分3いずれかの群に分けて、28週間にわたり比較する試験が行われた。ACR20達成率はa)TAC群で40.7%、

b)MZB群で4%とTACが有用であった。副作用発現は消化器症状が最も多く20.4%、腎機能障害は血清クレアチニン上昇が1.9%であった。腎移植患者ではTACは血中濃度が高いと副作用が増加することが報告されているが(>10ng/mL)低い薬物濃度での副作用発現との関連は見いだせていない。

また65歳以上のRA患者(平均年齢70.2歳、平均罹病期間13年)を対象として、1剤以上のDMARDsに抵抗性のある57症例において28週後ACR 20で46.3%、ACR 50で18.5%達成し副作用は少なく、高齢者でも安全に使用できることが報告された<sup>2)</sup>。

アメリカで行われたMTX効果不十分症例に対するTACの追加投与の有効性を検証する試験は、MTX15mg/週を内服中にもかかわらず疾患活動性を有するRA 80症例にTAC 3mg/日を追加投与し24週間観察を行った<sup>2)</sup>。結果、ACR 20で52.5%、ACR 50で28.8%、ACR 70で13.8%において効果が認められた。副作用による中止は12.5%、効果不十分による中止は5%であった。最も多い副作用は腎機能障害であり、最大30%以上の血清クレアチニンの上昇が28.8%認められた。併用されたMTX量により副作用発現、治療効果に差がなかった。TAC 1.5mgから併用し、効果を確認しながら漸増し承認用量の3mgまで可能である。効果は一定期間尿検査、腎機能検査などを確認しながら効果判定をする。

製造販売後のTACの併用の有効性について早期RAを対象とした臨床試験で、週にMTX 6~8mg、サラゾスルファピリジン1g、ブシラミン100~300mgを投与で効果不十分な場合にプログラフ<sup>®</sup>3mg併用し52週間後の効果判定を行ったがACR20は70.3%で達成され(プラセボつまり他剤のみ40.2%)、EULAR改善基準がmoderate response以上の効果が認められたTAC 86.9%(プラセボ群56.5%)、DASを用いた寛解率TAC

45% (プラセボ21%)で認められ、併用効果が存在することが確認されたと考えられる。しかし効果の確認は8~12週後に可能になり、徐々に有効率が増加するゆっくりとした効果発現である。併用効果の有効性はMTXに少量のTACを併用した場合も、効果が12週以上の期間を要して認められることが報告されている<sup>3)</sup>。また、骨破壊抑制効果も弱いと認められている。

日本の製造販売後試験において、他のDMARDs併用下52週投与時点での活破壊の年間進行度の指標としてmodified sharp scoreの合計スコアの変化量はTAC群が低い傾向にあり骨破壊抑制傾向が認められた。

アメリカのMTX併用下の比較継続試験でもMTX投与15mgを超えて併用している。リウマトイド因子陽性群、CRP 2mg/dL以下の低値群では骨破壊抑制効果が認められるようである。併用効果の有効性はMTXに少量のTACを併用した場合も効果が12週以上の期間を要して認めることが報告されている。しかし骨破壊抑制効果は顕著な効果ではないが有効性が認められている<sup>2)</sup>。しかしその効果は抗TNF阻害療法と比較すると確かに強力ではない。したがってMTXや生物学的製剤が効果不十分だった場合TACを併用し、その効果を維持させる作用を期待し投与するのが有効な治療手段と考える。しかし薬価が高く費用対効果を考慮する必要がある。

投与量は1.5~3mg/日の用量の範囲内で1日1回夕食後内服する。トラフ値5~10mg/mLとして重篤な副作用の多い10ng/mLを超えないように量を調整する。したがってとくに高齢者では1~1.5mg/日で投与を開始し漸増するのが一般的である。さまざまな臨床試験でも3mg/日で最も高い臨床効果が得られているが、日本の市販後調査でも2mg/日以下が66%を占め、47.5%にほかのDMARDsの併用(MTX 28.9%, SASP 14.3%, BUC 7.4%)がなされていた。TACは肝臓におけ

るシトクロム P450 (CYP3A4)により代謝されるため、同じ経路で他剤との相互作用の多い薬剤であり注意が必要である。TACの大部分は胆汁排泄である。腎機能や透析による影響を受けない、また間質性肺炎を増悪させることがあり注意が必要である。副作用は腎機能障害、耐糖能異常、胃腸障害、感染症(とくに呼吸器感染症)は注意が必要である。しかし併用療法が合併症の頻度が高いことはない。

## 2) ミゾリビン(MZR)

ミゾリビン(MZR)は1994年にRAの適応を取得したプリン合成阻害機能を有する日本で開発された免疫抑制薬である。しかし効果が弱くしかも高価である。そのため、ほかの薬剤が効果不十分であった場合の補助薬としての役割を期待した使用がなされている。RAのアンカードラッグとしてのMTXにMZRを併用すると治療が有効であった報告がみられる<sup>4,5)</sup>。

多くの報告がMTX 4~8mg/週の投与で効果が不十分な症例にMZRに間欠的に100mg~300mg/日、週1回投与を行い、同様に間欠的に投与するMTXとの相互作用を期待する治療法がなされ、MZRパルス療法と呼ばれることもある<sup>7)</sup>。

MZR 150~300mgを添付文書上1日3回に分け服用するように記載されているが、最大血中濃度と有効性は関連することが証明されており、1日1回100~150mg投与で十分と考えられる。

また生物学的製剤無効例、効果減弱例にこのMZRパルス療法の追加が有効であったとの報告がなされているが、多くは少数例でありランダム化比較試験がなされていないため真の併用の有効性は確認されていない。しかし有効な症例は存在すると考えられ推奨度は低いがMTXの効果の不十分、二次無効、生物学的製剤の投与が困難な症例に試みる価値はあると思われる。

### 3) レフルノミド(LEF)<sup>6)</sup>

LEFは経口免疫抑制薬であり1998年承認以来、欧米ではRA治療に繁用されている。日本でも2003年に承認され、RA治療薬として使用されたが市販後重篤な副作用として間質性肺障害の報告が相次ぎ、死亡例も多数出たことから大きな社会問題となり、わが国での使用は激減した<sup>9)</sup>。しかし欧米ではMTXが使用困難な場合の選択薬として使用されている。作用機序は核酸ピリミジン合成に関与するジヒドロオロト酸脱水素酵素を可逆的に阻害する活性を有することによりTリンパ球の増殖活性化を抑制する。ほかにチロシンキナーゼ活性抑制作用や破骨細胞抑制効果も認められる。

LEFは経口投与可能なプロドラッグであり腸管から速やかに吸収されて肝臓、血漿中で非酵素的に代謝され活性代謝物(テリフルノミド)に変換され作用をおよぼす。血清アルブミンとの結合率が高く、胆汁排泄を介する腸肝循環のため活性体の半減期は15~18日と長い。したがって有効性の継続もあるが一方副作用が発生した場合に活性体を体外に除去する必要がある場合には、中止をし

ても作用は遷延する。このため排泄させるためにはコレステラミン(クエストラン<sup>®</sup>)の投与が行われる。コレステラミンは吸着剤であり腸管循環をしている活性体を吸着させ排出させる。無水物としてコレステラミン1回4gを1日3回投与すると半減期は1~2日に半減する。しかし重篤な副作用が起こった場合は1回8gの大量投与が必要である。LEFの投与はMTXなどのほかのDMARDsがさまざまな原因で使用できない場合の選択として考えられる。LEFは添付文書上1日100mg、3日のLoading doseを行いその維持量として1日1回20mgを経口投与することが明記されている。LEFの血中濃度と有効性は関連が認められており、血中濃度が安定するまで数ヵ月を要する。そのため最初に大量投与を行うと副作用、とくに嘔吐、下痢の頻度が高く、また間質性肺炎の副作用のため行われぬ。維持量20mgを1日1回投与する。有用性は高い薬剤であるが間質性肺炎で死亡例が多数出た背景から慎重に選択すべきである。

## II 免疫抑制薬を選択するアルゴリズム(図1, 表1)

MTX十分量をアンカードラッグとして使用し効果が不十分な場合、生物学的製剤に変更ないし併用するステップがアメリカリウマチ学会のガイ

ドラインやヨーロッパリウマチ学会の推奨において共通して述べられている。現状でRAの寛解や低疾患活動性を目指す治療としては最も有効な治

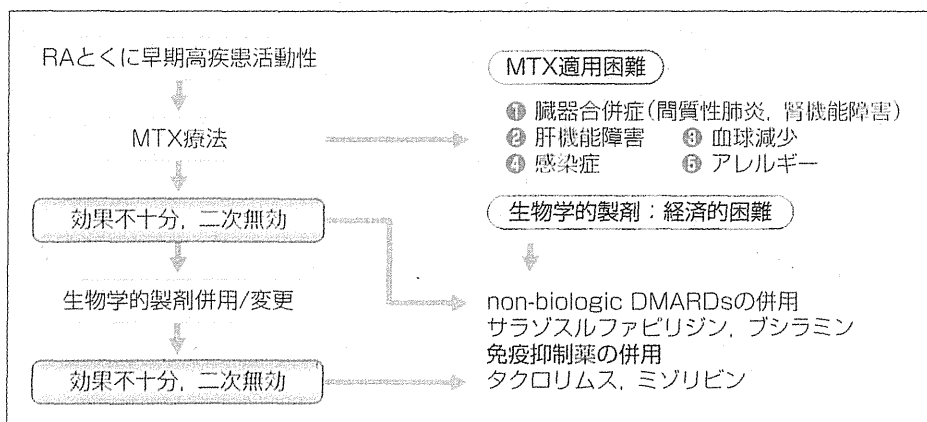


図1 RA治療における免疫抑制薬

表1 RAに適用されるnon-biologic DMARDsとしての免疫抑制薬

	特徴	投与量	副作用	薬価 (1錠およびおおよその 月30日最大薬価)*
メトトレキサート (MTX)	RA治療の第一選択薬 アンカードラッグ (RAの50~60%の症例に使用)	6mg~16mg/週	間質性肺炎 肝機能障害 骨髄抑制など	2mg, 320円 16mg/週, 月10,240円
タクロリムス (TAC)	MTXと同等の効果をもつ 欧米での承認されず	0.5~3mg/日	腎機能障害 耐糖障害 消化器症状	0.5mg, 488.6円 3mg/日, 月87,948円
ミゾリピン (MZR)	日本でのみ承認 効果は弱い	100~300mg/日	皮膚症状 消化器症状	50mg, 321円 300mg/日, 月57,780円
レフルノミド (LEF)	欧米ではMTXが使用できない 場合の選択薬, 日本では重篤な 肺障害で使用は限定的	20mg/日	間質性肺炎 肝機能障害	20mg, 301円 20mg/日, 月9,030円

\*: 薬価は2011年1月現在での代表的薬価, 消費税込

療である。しかしこの治療法の選択が困難な場合  
また効果不十分な場合には、他のDMARDs, 免疫抑制薬を単剤または併用して同様な寛解, 低疾患活動性を目指し治療を行う。免疫抑制薬の単剤での効果はMTXや生物学的製剤と比較して劣る。しかしMTXが効果不十分な場合また副作用や腎機能障害や間質性肺炎があり現在承認されている

16mgまで十分に増量できないが、いまだに疾患活動性が残存する場合には、TAC, MZRの併用あるいは他のDMARDsのサラズスルファピリジンあるいはブシラミンを併用し3ヵ月以内に治療効果を判定して、できるだけ早い寛解, 低疾患活動性の治療目標達成を目指すべきである。

### おわりに

治療における non biologic DMARDsとしての免疫抑制薬をどう使うか。以下の4点のポイントがある。①RA治療の軸になる薬剤療法はMTX療法である。②MTXが効果不十分または二次無効の場合、TAC 1.5mgの少量から追加投与を行

い追加による改善効果を期待する。③高額な薬剤は費用対効果も考え選択する。④副作用、とくに腎機能, 肝炎ウイルスも含めた感染症には十分に注意する必要がある。



### 参考文献

- 1) Gaujoux-Viala C, Smolen JS, Landewé R, et al: Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis, 69 (6) : 1004-1009, 2010.
- 2) Lee YH, Woo JH, Choi SJ, et al: Tacrolimus for the treatment of active rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Scand J Rheumatol, 39 (4) : 271-278, 2010.
- 3) Morita Y, Sasae Y, Sakuta T, et al: Efficacy of low-dose tacrolimus added to methotrexate in patients with rheumatoid arthritis in Japan: a retrospective study. Mod Rheumatol, 18 (4) : 379-384, 2008.
- 4) 小笠原倫大, 田村直人, 高崎芳成: メトトレキサート(MTX)を有効かつ安全に使用するための最新の知見 Nonbiologic DMARDsとの併用療法の有用性. リウマチ科, 42 (5) : 487-492, 2009.
- 5) 伊藤 聡: ミゾリピンパルス療法, 炎症と免疫, 18 (1), 75-86, 2010.
- 6) Behrens F, Koehm M, Burkhardt H: Update 2011: leflunomide in rheumatoid arthritis - strengths and weaknesses. Curr Opin Rheumatol, 23 (3) : 282-287, 2011.