

関節リウマチ領域の個別化医療

慶應義塾大学医学部リウマチ内科

助教 金子 祐子

●治療薬選択の幅が広がり、個別化治療を目指した研究が進んでいる●

関節リウマチは、慢性破壊性関節炎を主体とする全身性の自己免疫疾患です。有病率は約0.7%で、4倍程度女性に多いとされています。かつては、関節痛が持続する、あまりよい治療法のない疾患と考えられていましたが、様々な研究により、関節リウマチは単に痛みが問題の疾患ではなく、持続性関節炎により骨や軟骨が不可逆的に破壊され、関節機能の低下から日常労作の障害、生活の質の低下、さらには生命予後の悪化をもたらす疾患であることがわかってきました。

しかし、早期から適切に治療することで病勢コントロールと関節破壊阻止が可能であることなど、疾患に対する理解が深まり、現在では早期診断、早期治療が非常に大切であると考えられています。特に、関節リウマチの関節破壊は発症1～2年が最も顕著であることや、診断早期にwindow of opportunityと呼ばれる、薬剤感受性が高く寛解導入率が高い時期があることが明らかとなっており、診断後速やかに適切な治療を開始することが重要です。

以前の関節リウマチの治療薬は、非ステロイド系抗炎症薬と効果が明確ではない抗リウマチ薬が主体で、疼痛の軽減とADL低下を最低限にすることが目標でしたが、ここ10～15年の治療法の進歩により、いまでは臨床的寛解が第一の目標となっています。この治療薬の進歩に大きく寄与したのが、メソトレキセートと生物学的製剤です。日本では1999年にメソトレキセートの少量間欠投与が、2003年に初の生物学的製剤であるインフリキシマブが承認されて以降、関節リウマチの治療成績は著明に改善しました。

現在は、アンカードラッグとしてのメソトレキセート、メソトレキセート以外の抗リウマチ薬であるサラゾスルファピリジン、ブシラミン、レフルノミド、タクロリムス、イグラチモド、金製剤、そして生物学的製剤はインフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ、トシリズマブ、アバタセプト、ゴリムマブ、セルトリズマブ・ペゴルの7剤が使用でき、さらに経口の分子標的薬であるトファシチニブが使用可能となっており、治療薬選択の幅はますます広がっています。このような薬剤により臨床試験における治療アウトカムは劇的に改善しており、現在では個々の患者に対して治療の最適化、すなわち個別化医療を目指した研

究が盛んに行われています。本日は個別化医療の現状と、今後の展望についてお話しさせていただきます。

まず、臨床的な指標から、どのような患者さんで関節破壊が進行しやすいかということが研究されています。複数の研究から報告されているのは、抗CCP抗体とリウマチ因子が陽性であること、炎症反応であるCRPが高値であること、診断時にすでに骨びらんが認められることが急速な関節破壊進行のリスク因子であり、強力な治療を早期から必要とする可能性があるため、治療薬を検討する際に考慮します。アメリカリウマチ学会のガイドラインでは、身体機能障害、リウマチ結節や血管炎などの関節外症状、リウマチ因子または抗CCP抗体陽性、単純X線上の骨びらんを予後不良因子として挙げ、これらを持つ患者については、より強力な治療を勧めています。ヨーロッパリウマチ学会では、同様ですが少し異なる形で、RFまたは抗CCP抗体陽性（特に高値の場合）、非常に高い疾患活動性、早期からの関節破壊を好ましくない因子として挙げ、これらが存在する場合には、メソトレキセートが効果不十分の場合に早期から生物学的製剤を導入することを勧めています。逆に、このような臨床的指標で薬剤の有効性を予測する可能性についても研究がされています。ある薬剤では抗CCP抗体陽性の場合に効果が高いといった報告も散見するものの、現在のところは明確な指標はないのが現状です。

●今後、期待される研究の紹介●

ここからは、現在、保険適応はありませんが、今後、個別化医療に役立つことが期待されているバイオマーカーをご紹介します。

TNF阻害薬使用時の、投与前の患者血中TNF α 濃度についてご紹介します。TNF α は関節リウマチの病態に重要な役割を果たすサイトカインですが、インフリキシマブはそのTNF α を阻害する生物学的製剤です。標準投与は体重1kgあたり3mgを8週ごとで、それでは効果不十分な場合には用量を10mg/kgまで、間隔を4週間隔まで変更することが認められています。このインフリキシマブを用いた治験が、投与3回目までは体重1kgあたり3mgで、4回目以降3mg、6mg、10mgにランダムに患者さんを割り当てて、投与を1年間継続するというプロトコールで行われました。治験後の解析で、投与前の血中TNF α 濃度が低い患者さんでは、いずれの量でも同等な有効性を示したのに対し、TNF α 濃度が高い患者さんは、インフリキシマブの投与量依存性に、投与量が多いほど治療反応が良好であることが示されました。この結果から、TNF阻害薬開始前の、患者さんの血中TNF α 濃度測定が、有効性の予測あるいは投与量、投与間隔の予測ができることが期待されています。IL-6阻害剤であるトシリズマブでも同様の研究報告があります。トシリズマブは、可溶性IL-6受容体をブロックすることで薬効を発揮しますが、投与前の可溶性IL-6受容体濃度が低い患者さんのほうが、高い患者さんに比して有効性が高いことを示す報告があります。

患者さんの遺伝子の違いによる有効性、安全性の予測についても研究がされています。一塩基多型とって、人間のゲノムの配列は多様性があることが知られていますが、その配列の種類によって、薬剤への反応が異なることがあります。ある研究では全ゲノムを網羅的に

解析した結果、10個の一塩基多型が選択され、それらを用いたアルゴリズムによって、インフリキシマブや他のTNF阻害薬であるエタネルセプトにおいて、有効性の予測が可能であることが報告されています。また、有害事象の予測に関する一塩基多型も検討されています。インフリキシマブはマウス成分が30%ほど残存したキメラ型抗体製剤で、投与時にアレルギーを主体とする投与時反応を起こす可能性があることが副作用として知られています。免疫グロブリンのFc γ 受容体IIIの一塩基多型が、インフリキシマブ投与時反応と関連するという報告があります。同じ検討のなかで、副腎皮質ステロイドを使用すると投与時反応が少ないことも示されており、一塩基多型調査により投与時反応のリスクが高い場合には副腎皮質ステロイドをあらかじめ投与するなど、予防が対策できる可能性があります。また、薬剤投与前の遺伝子発現解析で有効性を予測する試みもされています。インフリキシマブ投与開始前の遺伝子の発現パターンから、開始後約3カ月の有効性を約65%の正確性で判定することができる検査があります。こちらは現在自費診療になりますが、関東のいくつかの診療所で測定することが可能です。

これらサイトカインや一塩基多型、遺伝子発現などの多くは、現在は研究室でのみ測定可能ですが、今後、低価格で気軽に測定できるようなバイオマーカーや測定方法の研究が日々進められています。

●禁煙も関節リウマチ治療の一助となる●

最後に、いわゆる個別化医療とは少し異なりますが、禁煙の重要性について少しお話ししたいと思います。喫煙が、肺や動脈硬化に悪いことは周知のことですが、実は関節リウマチの発症や重症度にも関与しています。1日20本、20年以上吸う人と吸わない人を比べると関節リウマチの発症は約2倍、40年以上吸うと約14倍になることが報告されています。これはある特定の遺伝子を持つ人たちに顕著で、喫煙によって免疫異常が誘発されることがわかっています。また、関節リウマチの患者さんのなかでも、喫煙者は、リウマチ因子がより高値であることや関節破壊の進行が強いこと、また薬剤の有効性が落ちる可能性も報告されています。関節リウマチで喫煙者の方には、ぜひ禁煙をお勧めすることも、生活指導としての治療の一環と考えられます。