

The 4th Meeting of Rheumatoid Arthritis and IL-6

第4回

# RAとIL-6研究会

**開催日** 2015年10月10日(土)

**会場** ホテルニューオータニ東京

**主催** 中外製薬株式会社

※薬剤の使用にあたっては添付文書をご参照ください。





講演 5

# トシリズマブは血小板高値例でより効果を発現する

演者 松野 博明 (医療法人社団松緑会 松野リウマチ整形外科 院長/東京医科大学 客員准教授)

## はじめに

我が国では、現在関節リウマチ (RA) に対して7剤の生物学的製剤が使用されており、1st-BIOの選択指標として、①投与間隔 (患者の来院間隔)、②医療費 (月額3万以下の患者負担)、③構造/特性の違い (TNF阻害薬は抗シトルリン化ペプチド抗体 (ACPA)・リウマトイド因子 (RF) 高値例で効果が減弱する)、④MTX併用の可否 (トシリズマブ (TCZ) は単剤で有効な場合が多い)、⑤副作用 (感染症) の危険度 (結核既感染者のTNF阻害薬使用は避ける、感染リスク患者にはアバタセプト (ABT) やエタネルセプト (ETN) を使う) などがある。そしてTCZは若年者、および高CRP症例、心疾患の既往がない症例において反応性が良好であるとされているが、TNF阻害薬にも同様のことが言われている。そこで我々は1st-BIOをよりの確に、速やかに

選択するための基準について検討した。

### サイトカインをターゲットとした生物学的製剤の仮説と実臨床での効果

我々は以前にRA患者の滑膜炎と関節破壊に対するTNF- $\alpha$ およびIL-6の役割についての検討を行っている<sup>1)</sup>。SCIDマウスにRA患者の滑膜および軟部組織を移植し、osmium pumpを用いてTNF- $\alpha$ とIL-6を持続的に投与した結果、TNF- $\alpha$ 投与によりマウス血清中のTNF濃度の上昇を認めたが、IL-6も同様に上昇した。一方、IL-6の持続投与を行ってもTNFは変化せずIL-6のみが上昇した。同様の結果は滑膜の培養細胞を用いた研究でも得られたことから、TNFはIL-6をその上流で制御すると考えられるわけであるが、TNF抗体製剤治療抵抗例に対して抗IL-6受容体抗体であるTCZが有効であることが臨床試験で示されている<sup>2,3)</sup>。

表 TCZ治療を24週以上継続した87例の患者背景で検討し、項目間で有意差のあったもの

unpaired t-test

検討項目	血小板数		p	Hb値		p	骨破壊進行		p
	<40万(64)	≥40万(23)		正常(40)	低(47)		早い(27)	遅い(60)	
罹病歴	10.1±10.8	8.3±10.3	0.49	8.6±10.3	10.8±11.3	0.35	1.4±1.5	13.6±11.1	<0.01
CRP	1.4±2.1	6.4±5.0	<0.01	1.4±1.7	3.8±4.7	<0.01	3.3±4.5	2.4±3.5	0.29
MMP	187.5±178.3	309.1±234.3	<0.01	160.9±138.4	266.8±230.8	<0.01	258.7±238.6	201.5±181.1	0.23
DAS28-ESR	4.7±1.2	5.7±1.4	<0.01	4.6±1.2	5.3±1.4	<0.01	5.2±1.4	4.9±1.3	0.23
SJC	7.7±6.0	11.5±5.9	<0.01	7.6±5.8	9.6±6.3	0.14	8.3±6.5	8.8±6.0	0.76
ESR/hr	40.0±27.3	68.8±37.1	<0.01	33.1±22.9	59.3±35.1	<0.01	53.0±33.0	44.7±32.5	0.27
Plt 千/ $\mu$ L	281.8±64.9	479.6±70.0	<0.01	299.0±90.8	364.2±115.7	<0.01	357.5±124.3	324.3±102.2	0.19
Hb g/dL	12.4±1.6	11.2±1.7	<0.01	13.4±1.2	10.8±1.0	<0.01	12.0±1.5	12.1±1.8	0.91
$\Delta$ TSS	39.5±45.2	51.8±54.0	0.29	44.7±47.9	40.4±47.7	0.67	101.6±44.1	15.8±10.8	<0.01

年齢/CDAI/TJC/VAS/MTX用量において血小板数/Hb値/骨破壊進行度の程度の差による有意な差はなかった

血小板数/Hb値はCRP、MMP-3、DAS28-ESRに有意な差を示した (PltはSJCも+) 骨破壊はRA罹病期間との間に有意差を示した



また、Dasらはリツキシマブ(RTX)治療抵抗性RA患者に対するABTおよびTCZの効果を検討している。RTX治療後の滑膜生検で滑膜B細胞の消失が確認されたが血清IL-6高値でRTX無効となった症例にABTまたはTCZを投与した結果、治療変更6カ月後のDAS28-ESRはABT群では変化がなかったが、TCZ群では高疾患活動性から中等度疾患活動性への有意な低下が見られた。SJCもTCZ群で有意に改善していた。この検討からは、滑膜B細胞消失後もRA活動性が維持され、その病態にはIL-6が関与することが示唆され、またIL-6の産生にはT/B細胞のほかにも線維芽細胞や単球、内皮細胞などが関与することが考えられる。

## TNFおよびIL-6の特性と病態の違い

TNFおよびIL-6は様々な臓器に多面発現(pleiotrophy)する炎症性サイトカインであることから、いずれも好中球の増多や急性期蛋白の誘導、滑膜線維芽細胞増殖、破骨細胞活性化、軟骨破壊など重複した作用(redundancy)を有している。しかし、貧血を惹起するヘプシジンの誘導や、血小板の増加などIL-6のみに特異的な作用もあり、これらを検討することにより、TCZ適応例をより適切に検出できると考えら

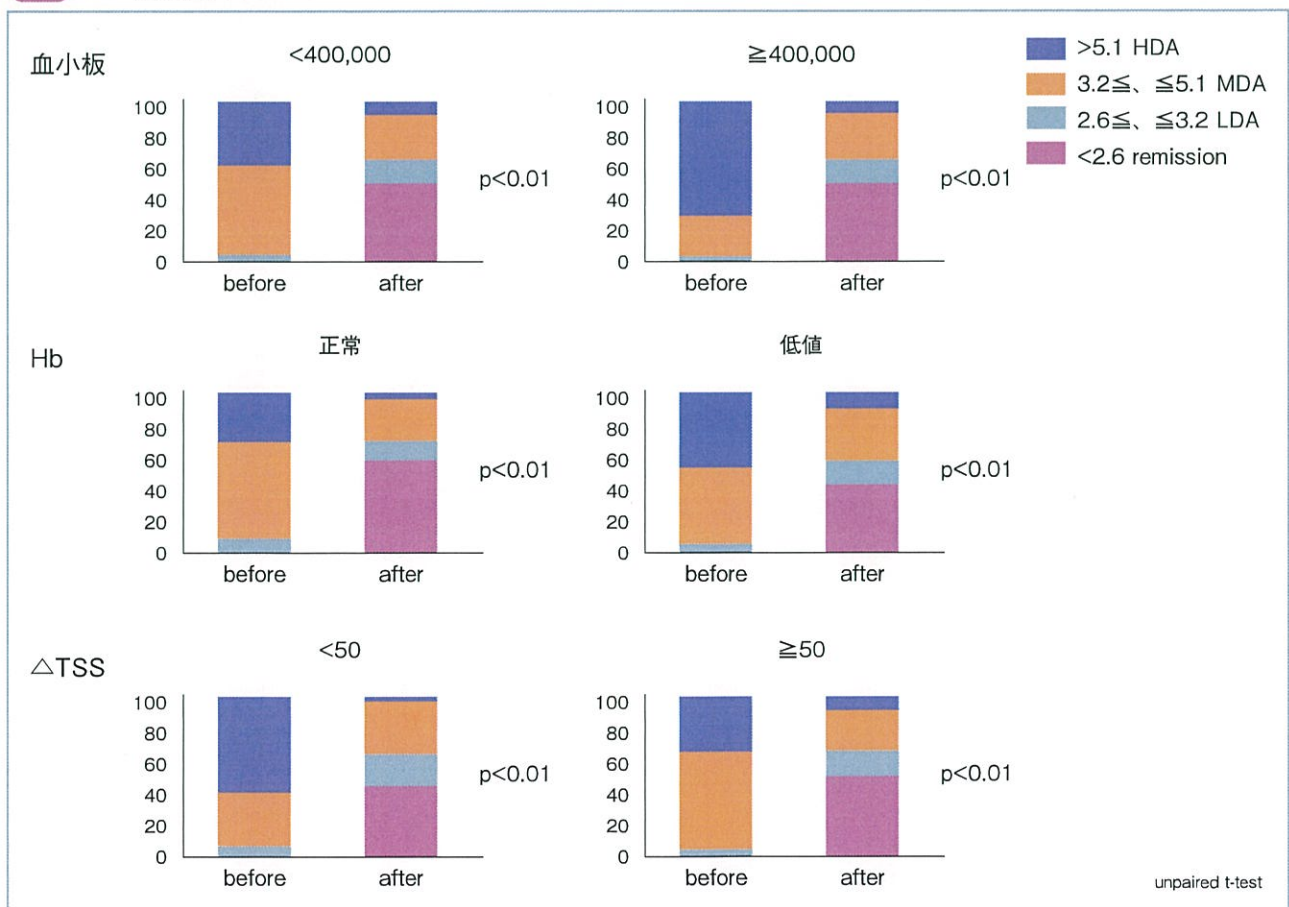
れる。TNFトランスジェニック(Tg)マウス、あるいはIL-6 Tgマウスの検討では、前者では関節破壊が進行する骨びらん型RAが、後者では血小板増多や貧血、脾腫、骨髄・好中球増多などキャッスルマン病に極めて類似した病態および手指が変形しないhand sparing型のRAが見られるとされている。関節破壊においてTNF型とIL-6型の分類が可能であることも考えられる。

## 血小板数別にみたTCZの有効性の検討<sup>4)</sup>

そこで我々はTCZの治療を24週以上継続したRA症例87例(平均年齢61.3歳、男性18例、女性69例、RA罹病期間平均9.8年、TCZ使用歴平均92.0週、MTX使用量平均9.2mg/週)を対象に、血小板数(正常40万/ $\mu$ L未満、高値40万/ $\mu$ L以上)、Hb値(低値男性13g/dL未満、女性12g/dL未満、これら以外は正常)、骨破壊進行( $\Delta$ TSS<50なら遅い、 $\Delta$ TSS $\geq$ 50なら早い)の背景別にTCZ投与52週時の効果をDAS28-ESRおよびCDAIにより検討し、ベースラインの背景が日常臨床において1st-BIOとしてのTCZの選択を示唆するか評価した。

まず、患者背景で検討項目間に有意差が認められたのは、血小板数およびHb値ではCRP、MMP-3、DAS28-ESR

図1 TCZ治療前後のDAS28-ESR







(血小板数ではSJCも)であり、骨破壊進行ではRA罹病期間とΔTSSであった(表)。

そしてTCZ治療前後のDAS28-ESRをみると、治療後には高疾患活動性(HDA)の割合が有意に減少しており、この傾向は血小板数、Hb値、ΔTSS全てにおいて同様であった(図1)。また、治療前後の平均CDAIもいずれの背景別でも有意な改善が認められた。

さらにTCZ治療によるDAS28-ESRの治療前からの変化(ΔDAS28-ESR)は、Hb値およびΔTSSでは改善量に有意差は認められなかったが、血小板数高値では正常に比べ、治療前の疾患活動性は高かったがTCZ投与後の改善量も有意に高いことが示された(図2)。骨破壊に関してΔDAS28-ESRとX線所見の相関を検討したが、相関関係は認められなかった。また、TCZ治療によるCDAIの治療前からの変化(ΔCDAI)も検討したが、ΔDAS28-ESRと同様に血小板数高値で改善量が有意に高く、Hb値、ΔTSSでは差が見られなかった。ΔDAS28-ESRとX線所見の相関も認めず、同様の結果であった。

次に、TNF阻害薬治療後のRA症例132例(平均年齢

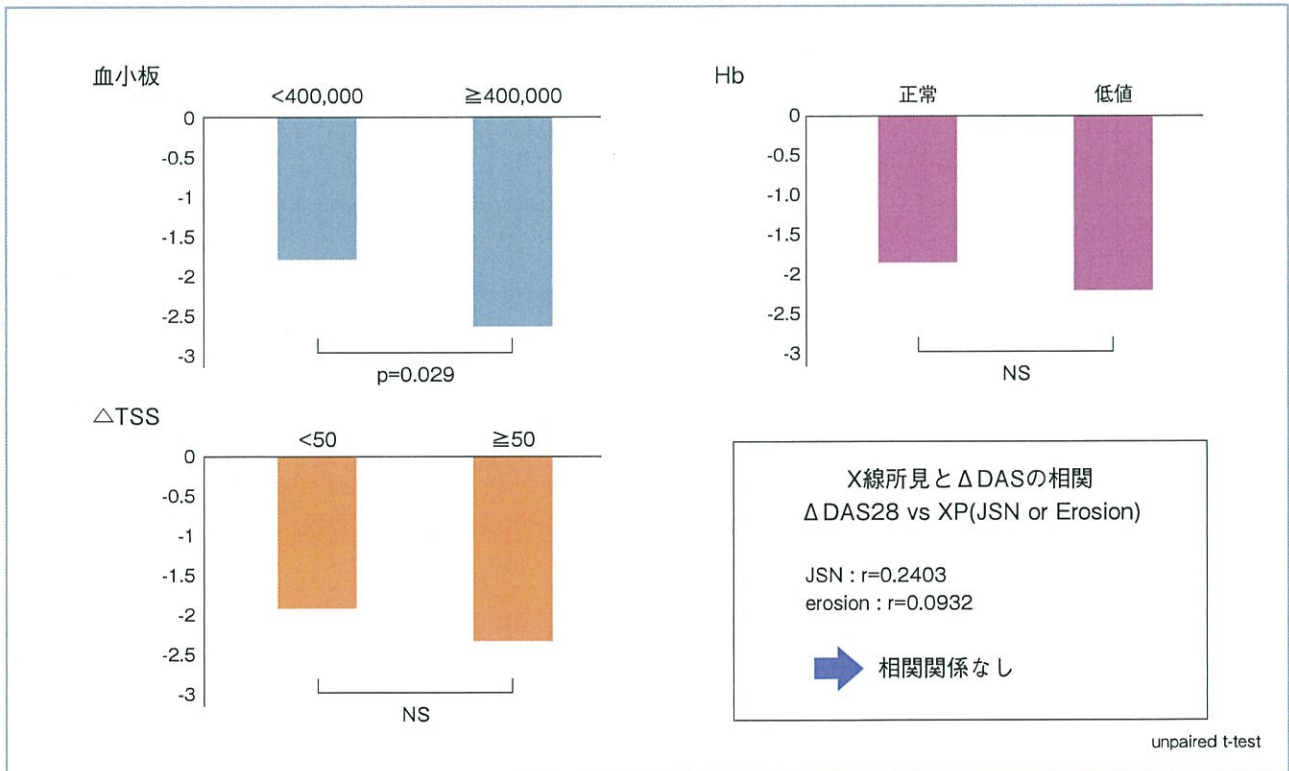
64.3歳、男性25例、女性107例、平均罹病期間10.2年、TCZ検討症例と患者背景因子は同等)を対象に、血小板数で分類したΔDAS28-ESRおよびΔCDAIを検討したが、TNF阻害薬では血小板数の違いにより治療後の効果に有意な差は認められなかった。

まとめ

RAの生物学的製剤による治療では、いわゆる治療の最短コースを示すナビや標識が必要である。今回の検討から、血小板高値(≥40万/μL)はTCZを1st-BIOとして選択する基準となると考えられた。

- 1) Matsuno, H. et al.: Rheumatology, 41, 329-337, 2002
- 2) Emery, P. et al.: Ann. Rheum. Dis., 67, 1516-1523, 2008
- 3) Yamanaka, H. et al.: Mod. Rheumatol., 21(2), 122-133, 2011
- 4) Matsuno, H.: Mod. Rheumatol., 25(1), 38-42, 2015

図2 TCZ治療後-前のDAS28 (ΔDAS28-ESR)



Matsuno, H. :Mod. Rheumatol., 25(1), 38-42, 2015