

特 集

アレルギー免疫治療の最新の進歩

生物学的製剤は関節リウマチの臨床をいかに変えたか

獨協医科大学 リウマチセンター

倉沢 和宏

要 旨 自己免疫疾患の治療は生物学的製剤の導入により膠原病の治療は大きく変化した。特に関節リウマチ (RA) においては、抗サイトカイン療法は従来実現が困難であった関節破壊の防止を可能とし、RA の治療目標、治療戦略さらには診断基準の変更をもたらした。患者の QOL を劇的に改善した。本稿は基礎的研究からはじまった抗サイトカイン療法が RA 診療をいかに変えたかを述べることで、translational study の重要性を示したい。

Key Words : 関節リウマチ, 生物学的製剤, 抗サイトカイン療法, 治療戦略

はじめに

膠原病は自己免疫機序により発症する全身の炎症疾患で、多臓器を障害することを特徴とする。膠原病として全身性エリテマトーデス (SLE)、皮膚筋炎・多発筋炎、血管炎、強皮症などが有名であるが、関節リウマチ (RA) も膠原病の一つである。従来、膠原病に対してはステロイドをはじめとする免疫抑制療法が使用されている。これらにより膠原病の予後患者の QOL は改善した。実際、SLE の生命予後はステロイド導入以前は 1 年生存率が 50% 以下であったが現在は 10 年生存率 95% 以上となり健常人と同等になり、コントロールされておれば妊娠出産などを含め健常人と同等な生活が可能となっている。しかし RA はステロイドなどにより痛み・腫脹などは改善するが、関節の破壊は進行し、患者の QOL は大きく損なわれていた。しかし、この 10 年にサイトカインなどを標的とした生物学的製剤が RA の臨床現場に導入され、その診療は劇的に変わった。生物学的製剤は単に RA の有用な治療法の一つであるのみではなく、RA の診断基準・治療戦略自体を変革した。本稿は生物学的製剤が RA 診療をいかに変えたかを述べる。

RA とは¹⁻³⁾

RA は関節の疾患と思われている場合もあるが、全身性の炎症疾患である膠原病の一つである。RA 患者においても発熱などの全身症状、呼吸器・腎病変などの内臓障害を伴うこともある。さらに、RA 患者は疾患のコン

トロールが不良の場合、平均寿命は健常人に比べ 10 年以上短いことが報告されている。

RA は全身疾患であるが、それを特徴づける病変は破壊性の多関節炎である。関節炎は滑膜の炎症で、他の膠原病においても良く認められるが、関節の破壊・変形は稀である。しかし、RA における滑膜は炎症をおこし、あたかも腫瘍細胞のように増殖し、軟骨・骨を破壊し、関節の変形を惹起する。この軟骨・骨破壊 (= 関節破壊・変形) は不可逆的であり、患者の QOL を永続的に障害する。したがって、患者の QOL を保つためには、関節破壊の防止が極めて重要である。

関節破壊は、従来は RA に罹患して 10 年以上たつて発症する障害と考えられていた。しかし、関節破壊は RA 発症後早期におこり、2 年以内に急速に進行することが明らかにされた。アメリカリウマチ学会は早期 RA を発症後 6 か月以内とし、以後は established RA と定義している。したがって、RA 患者の QOL を保つには関節破壊が起こっていない早期に関節炎を抑え、関節破壊を防止することが大切である。

関節破壊をおこす RA の関節炎の発症機序・病態は不明な点が多いが以下のように考えられている。1) 何らかの刺激により (自己免疫性) 滑膜炎がおこる。2) 遺伝的素因などのある患者では滑膜炎が持続し、滑膜細胞の性質が変わる (形質転換)。3) 形質転換した滑膜細胞は増殖能が高く、大量のサイトカイン・ケモカイン・タンパク分解酵素などの炎症性物質を産生する。4) サイトカイン・ケモカイン等により、炎症細胞が関節局所に集積す

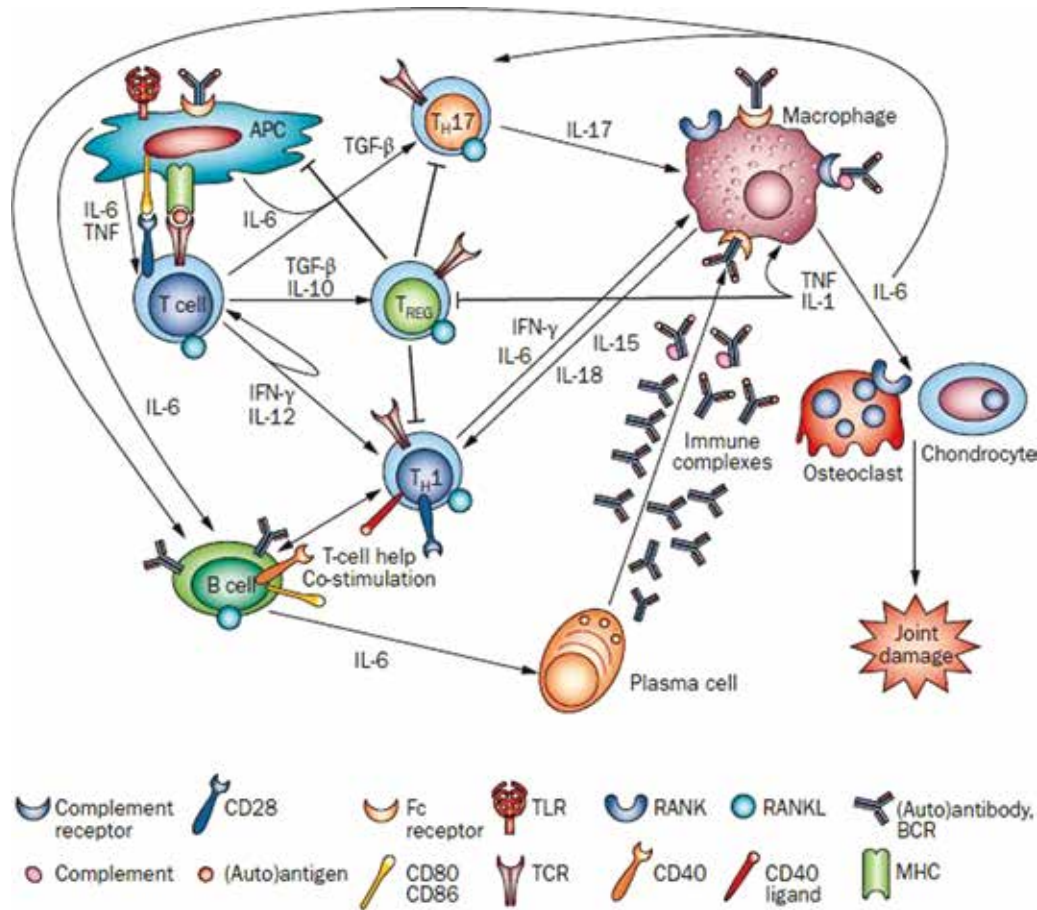


図1 関節リウマチにおけるサイトカインネットワーク（文献5より）
複数の炎症性サイトカインが相互刺激をするようなネットワークを形成している。

る。5) 炎症細胞もサイトカインなどを産生し、滑膜細胞を活性化する。6) サイトカインを介した滑膜細胞・炎症細胞間の相互刺激系（滑膜細胞⇄サイトカイン⇄炎症細胞）が成立し、自律炎症ネットワークが確立する。7) 自律的炎症による増殖性滑膜炎による直接的（酵素による軟骨障害など）、間接的（RANKLを介する破骨細胞活性化による骨破壊など）な機序により関節破壊がおこる。自律的炎症の維持に中心的な役割を果たしているものがサイトカインであり、他にT細胞、B細胞も関与している。図1に関節リウマチにおける免疫細胞、サイトカインのネットワークを示す⁴⁾。なお、臨床的に発見されるRAは自律的炎症期である。

関節破壊の防止のためには関節炎をコントロールすることが重要である。しかし、自律的炎症状態にはいった滑膜炎を完全に抑制することは困難であった。ステロイドなどは症状を軽快させるが、滑膜炎を完全に抑制することは困難で、残存する滑膜炎は徐々に関節を破壊し続け、変形をまねく。治療により一見関節症状は制御されているが、関節変形が出現・進行してしまう患者はよく

経験する。このような患者をMRI、超音波などで検査すると滑膜炎、骨髄浮腫の残存が検出される。RA患者の関節破壊を防止しQOLを保つためには、滑膜炎の完全な抑制が必要であるが、そのような治療法が無い状態であった。そこに登場してきたのが生物学的製剤であった。

RAに対する生物学的製剤とは^{1,2)}

生物学的製剤とは製剤の種類を示すもので、生物・細胞が作り出すタンパク質をもとに作られた薬剤で、抗体製剤、遺伝子組み換えタンパク製剤などが含まれる。生物学的製剤はタンパクであり、その投与は注射により行われる。

RAに用いられる生物学的製剤を表1に示す。現在我が国においては7剤がRAに認可されている。また、生物学的製剤と類似の効果（サイトカインシグナルの特異的抑制；JAK3抑制）を持つ経口製剤、tofacitinibもRAに対し用いられる。

RAに対する生物学的製剤はその標的により、抗サイトカイン療法、抗T細胞療法、抗B細胞療法に分類され

表1 リウマチ治療に用いられる生物学的製剤

薬剤名	商品名	作用	投与方法	投与頻度	コメント
インフリキシマブ	レミケード	抗 TNF 抗体	静注	1 回/8 週	MTX 併用
エタネルセプト	エンブレル	可溶性 TNF 受容体	皮下注	2 回/週	MTX 併用が望ましい
アダリマブ	ヒュミラ	抗 TNF 抗体	皮下注	1 回/2 週	MTX 併用が望ましい
ゴリムマブ	シンボニ	抗 TNF 抗体	皮下注	1 回/4 週	MTX 併用が望ましい
セルトリズマブ ペゴル	シムジア	抗 TNF 抗体	皮下注	1 回/4 週	MTX 併用が望ましい
トシリズマブ	アクテムラ	抗 IL-6 受容体抗体	静注 皮下注	1 回/4 週	MTX なくても同等の効果 感染時：発熱 (-), CRP (-)
アバタセプト	オレンシア	CTLA4-Ig T 細胞阻害	静注 皮下注	1 回/4 週	MTX なくても効果 (?)
リツキシマブ	リツキサン	B 細胞除去	静注	1 クール/6 月	日本では保険未承認

る。抗サイトカイン療法はさらに抗 TNF 療法、抗 IL-6 療法に分類される。

抗 TNF 療法として抗体製剤である infliximab (レミケード), adalimumab (ヒュミラ), golimumab (シンボニ), certolizumab pegol (シムジア) と受容体製剤である etanercept (エンブレル) がある。これら製剤は TNF と結合することでその作用を阻害する。また、抗体製剤は (certolizumab pegol を除く) は TNF 産生細胞を障害する。

抗 IL-6 療法として抗 IL-6 レセプター抗体である tocilizumab (アクテムラ) がある。本剤は IL-6 レセプターに結合し、レセプターと IL-6 の結合を阻害することで IL-6 シグナルを妨げる。tocilizumab は感染などがあっても IL-6 で誘導される CRP 上昇、発熱などが認められず、患者を管理していく場合注意が必要である。抗サイトカイン療法としては他に IL-1, IL-12/23 阻害療法もあるが、RA に対する効果は弱い。GM-CSF, IL-17 に対する薬剤が開発されつつある。

T 細胞を標的とした生物学的製剤としては abatacept (CTLA4-Ig) (オレンシア) がある。本剤は T 細胞活性化に必要な CD28 刺激を阻害する。日本では使用が認められていないが B 細胞表面抗原である CD20 に対する抗体である rituximab が世界的に使用されている。本剤は B 細胞を除去することで効果を発揮する。なお、サイトカイン刺激伝導系の上流にある JAK を阻害する経口剤である tofacinimab (ゼルヤンツ) も日本でも使用可能となった。本剤は IL-2/4/6/15 などの細胞内シグナルを阻害する。

RA に対する生物学的製剤の効果^{1,2,5)}

生物学的製剤は従来の治療に抵抗性の患者の臨床症状を改善する。さらに重要な点は、関節破壊の進行を完全に抑制することができることである (図 2)。図 2A,B は標準治療であるメソトレキサート (MTX) 治療抵抗性患者に infliximab 投与をおこなった結果であるが、臨床症状の改善が認められる⁶⁾。さらに infliximab 投与群では関節破壊の進行が完全に抑制された⁷⁾。図 2C, D は未治療の早期 RA 患者に標準療法である MTX と etanercept の効果を比較したものであるが、症状の改善率は大きな差はないが (c), 関節破壊は etanercept 投与群のみで抑制された⁸⁾。このように生物学的製剤は臨床症状の改善をもたらすのみならず、関節破壊を臨床において抑制する。

生物学的製剤の臨床症状改善及び関節破壊抑制効果は各種 TNF 阻害療法、IL-6 阻害剤、T 細胞阻害剤で同等である。ある生物学的製剤が無効であっても、別な製剤が有効であることも多い。このことは RA 発症機序が多様であることを示している。さらに、生物学的製剤は早期 RA でも進行した RA でも効果はある。また、本剤は症状にない状態 (寛解) の導入にもまたその維持にも有用である。さらに最近では生物学的製剤をある期間使用し、寛解導入・維持した患者は生物学的製剤の休止も可能であることが報告されている。さらに、一部の患者では生物学的製剤のみならずすべての薬剤を休止 (drug free) も可能となり、RA の治癒の可能性も示唆されている。これらをふまえ、RA は以前 “慢性関節リウマチ” と名付けられていたが “関節リウマチ” と名称が変わった。

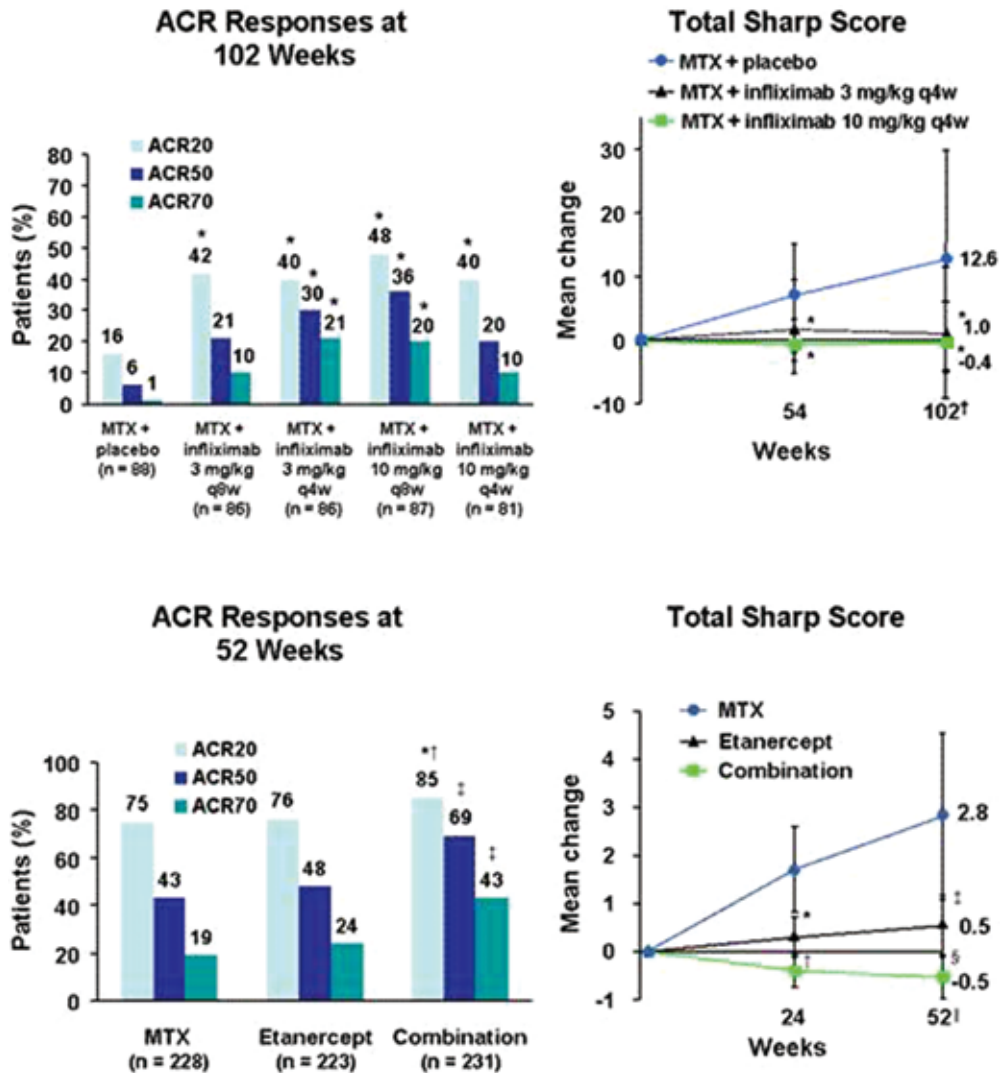


図2 TNF 阻害療法の臨床症状および関節破壊に及ぼす効果

MTX 無効 RA に患者に Infliximab 投与による臨床症状の改善 (A), 関節破壊防止効果 (B). (ATRACT study^{6,7)}). 未治療早期 RA 患者にたいする Etanercept 投与による臨床症状の改善 (c), 関節破壊防止効果 (D). (TEMPO study⁸⁾).

生物学的製剤は RA の診断基準, 治療戦略, 治療戦略を変えた

生物学的製剤は従来困難であった“関節破壊の防止”を現実的なものとした薬剤である。この薬剤の登場により RA の診断基準, 治療戦略, 治療戦略が激変した。また, 従来の抗リウマチ薬による治療法の見直しが行われ, 使用法によっては生物学的製剤と同等の効果をえられる場合もあることも明らかになった。

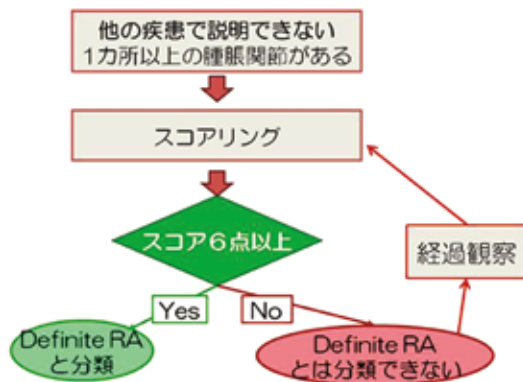
1. RA 分類基準の改定⁹⁾

生物学的製剤は関節破壊を防止できる。従来は関節破壊がおこる早期に RA を発見し治療を行っても炎症を完全には抑制することができず, 関節破壊・変形の進展を

遅らせることはできたが, 完全に防止することは困難であった。しかし, 生物学的製剤は, 関節破壊がおこる以前の早期 RA 患者に使用すると, 患者は関節破壊をおこさず普通の生活を送ることが可能となった。そこで, RA の早期発見・治療が重要な問題となってきた。

従来の分類基準 (ACR 1987) は発症後平均 7.7 年の患者をもとに作成されたもので RA の臨床像をよく表している。しかし, その項目に XP 異常があるように早期の RA の診断には向いていない。生物学的製剤の効果は関節破壊がない患者への使用により最大となると考えられ, 2010 年に新たな RA 分類基準がアメリカリウマチ学会 (ACR)/ヨーロッパリウマチ学会 (EULAR) より発表された (表 3)。本分類は関節炎 (関節の腫脹) の有無をまず判定し, 関節腫脹が無い場合は RA ではないと判

2010 ACR/EULAR新分類基準



罹患関節数		
≤1	大関節	0
2-10	大関節	1
1-3	小関節	2
4-10	小関節	3
>10	(小関節1カ所≥1)	5
リウマトイド因子/抗CCP抗体 (ACPA)		
両者陰性		0
低値 (≤正常値の3倍)		2
高値 (>正常値の3倍)		3
関節炎の持続期間		
<6週間		0
≥6週間		1
急性期反応物質 (ESRまたはCRP)		
正常		0
異常		1
合計6点以上でdefinite RAと分類する		

図3 関節リウマチの新分類基準⁹⁾

定する。関節炎がある患者は、他の原因となるような疾患がなければ、点数化を行い6点以上ならRAとする。点数化では関節症状の他にRF、抗CCP抗体で代表される抗シトルリ化タンパク抗体が重視されている。新しい基準は、感度は良好であるが、RA以外の疾患もRAと診断される場合もある。診断基準というよりは抗リウマチ薬治療開始基準と考えると良いかもしれない。

2. 治療目標：臨床的寛解¹⁰⁾

RAの治療の最終目的は患者のQOLを保つことであるが、そのためには関節破壊をおこさないことが重要で、臨床的に関節の炎症ない状態（臨床的寛解）を導入・維持することが大切である。前述したように臨床的寛解でも潜在的に炎症が残存し、関節破壊を来す可能性はあるが、明らかな炎症があると関節破壊の速度は速く、その障害は大きい。臨床的寛解とは関節破壊を防ぐ最低限の条件ともいえよう。

臨床的寛解という考えは以前から存在していた。しかし、従来の治療では臨床症状がほとんどない状態の導入は困難であり、臨床的には意味を持たなかった。しかし、生物学的製剤はそれを可能にし、臨床的寛解が意味を持ち始めた。

臨床的寛解とは具体的にはいかなる状態であろうか。理想的には腫脹・疼痛、患者の症状も何もない状態であるが、臨床現場でどこまでの症状を許容できるか決めるが必要である。そこでいかなる状態であれば患者のQOLが保たれるかの解析が行われ、2010年にACR/EULARにより定義された(表2)。簡単にいうと腫脹関節・疼痛関節を2以下にする必要がある、その状態（寛解）を保

表2 ACR/EULAR 寛解基準¹⁰⁾

日常臨床における基準

以下のいずれかに該当する場合、寛解とみなす

1. 以下の3項目を同時に満たす

圧痛関節数1つ以下、腫脹関節数1つ以下、患者全般評価1/10以下

2. CDAI 2.8以下

CDAI=圧痛関節数+腫脹関節数+患者による全般評価+医師による全般評価

臨床試験における基準

以下のいずれかに該当する場合、寛解とみなす

1. 以下の4項目を同時に満たす

圧痛関節数1つ以下、腫脹関節数1つ以下、CRP 1以下、患者全般評価1/10以下

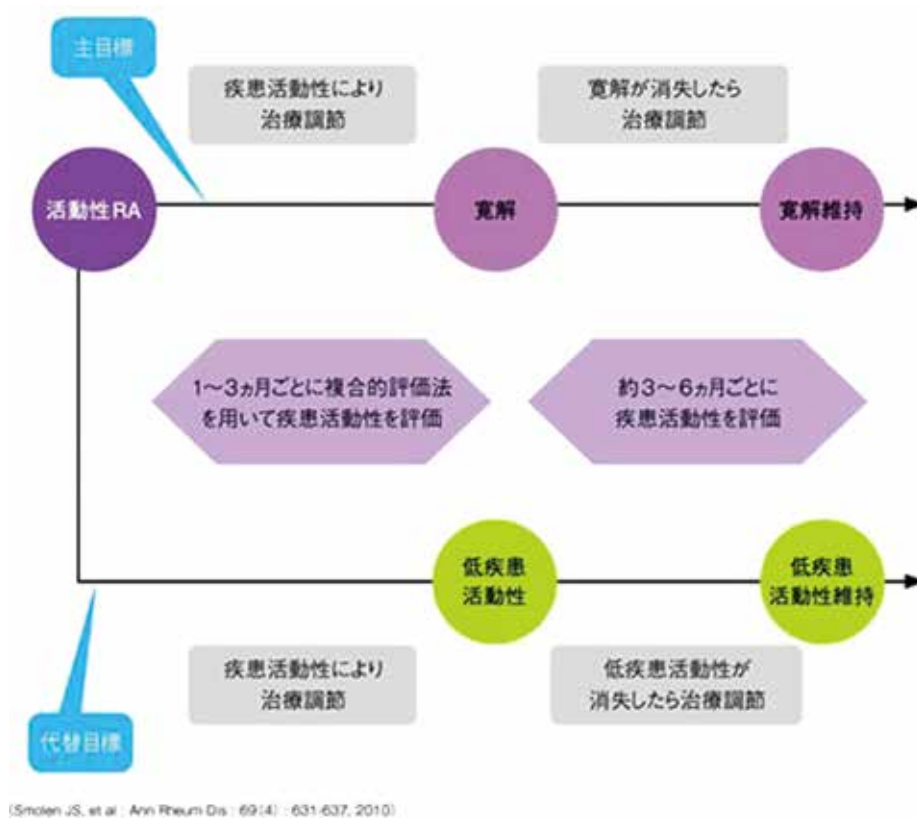
2. SDAI 3.3以下

SDAI=圧痛関節数+腫脹関節数+患者による全般評価+医師による全般評価+CRP

っていると患者の将来のQOLの悪化の可能性は低いということである。逆にいうと腫脹・疼痛関節が3か所以上存在する患者は将来的には関節破壊を来しQOLが損なわれる可能性が高いことを意味する。この寛解基準は臨床現場ではかなり厳しい基準である。このような厳しい条件である寛解の導入が実臨床で求められ、その達成を可能にしたものは生物学的製剤であった。

3. 治療戦略：Treat to target^{1,2,11,12)}

RA患者の短期的な治療目標は臨床的寛解であるが、



(Smolen JS, et al. Ann Rheum Dis. 69(4): 631-637, 2010)

図4 “Treat to Target”による治療¹¹⁾

頻回(1〜3ヵ月ごと)に患者の活動性を評価し、3ヵ月以内に改善が認められない場合あるいは6ヵ月以内に目標(寛解あるいは低疾患活動性)に達しない場合は治療調節(変更)をおこなう。なお、MTXの増量は治療調節には当たらない。

いかに寛解に導入するかが問題になってくる。寛解に入る期間が長いとその間に関節破壊は進行する。したがって、速やかに寛解導入する必要がある。しかし、薬剤効果の発現に要する時間もある。いつ薬剤を切り替えるのかは議論があるが、同じ治療を6ヵ月継続効果不十分の場合、その間に関節破壊が進行することが明らかにされている。また、治療開始後3〜6ヵ月の反応性が長期予後と強い関係があることも示されている。

また、治療法に関しても、薬剤を変えていくの(sequential therapy)、上乘せする(step up therapy)、あるいは初めに強力な治療をおこないその後治療強度を弱めていく(step down therapy)などがある。これら治療法を比較した研究(BeSt studyなど)があり、方法はともかく寛解を導入することが重要であることが明らかにされた。

これらをふまえ治療戦略に関するガイドラインが公表された^{11,12)}。この骨子は①寛解(一部の患者は低疾患活動性)を目標として治療を調整していく。②治療の見直しは最低3ヵ月ごとに行う。改善傾向がなければ治療を変更する。改善傾向があっても6ヵ月以内に目標に達し

ない場合は治療変更する。③治療効果の判定には腫脹関節数・疼痛関節数・患者改善度、医師改善度、CRPなどを含んだ複合指標(DAS28, SDAIなど)を用い、頻繁に(治療開始時は毎月)かつ定期的に用い判定する。④目標を達成できたらその状態を維持する。その際、治療変更(治療のstep downを含む)も可能であることである(図4)。

この方法はTreat to Targetとよばれ、目標を設定しそれを達成するように治療を調整するものである。高血圧、糖尿病などでそれぞれ血圧、HbA1cに目標を設定し治療されているような一般的な治療法である。RAにおいては生物学的製剤の登場以前は治療目標を到達する治療法が存在しないため、Treat to Targetは不可能であった。本剤によりRAも高血圧・糖尿病と同様に管理可能な疾患になったといえよう。

4. 抗リウマチ薬の再評価

生物学的製剤により臨床的寛解が現実的なものとなった。しかし、生物学的製剤は高価であり、また、抗リウマチ薬のみで寛解が導入できる患者も存在する。生物学

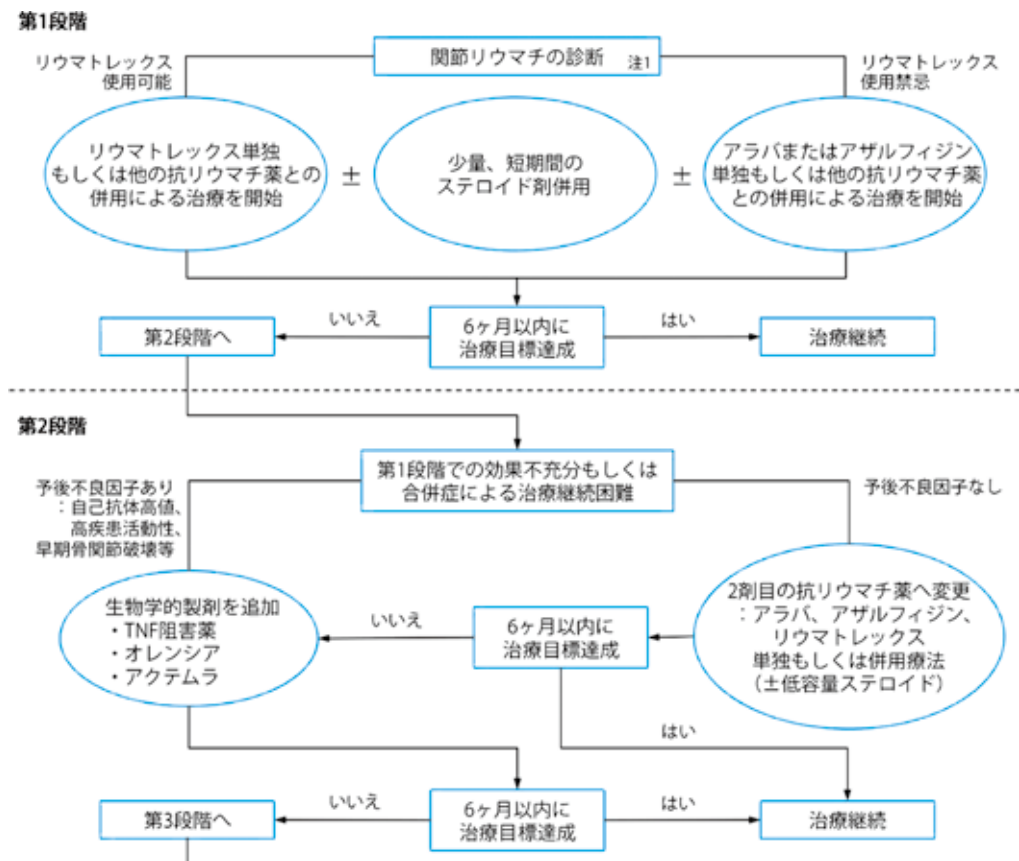


図5 EULAR 関節リウマチ治療リコメンデーション 2013¹²⁾
RA に対する治療アルゴリズムの step 2 (生物学的製剤の導入) までを示す。

的製剤導入後、抗リウマチ薬の使用法を含め再評価が行われた。早期 RA 患者に十分量のメソトレキサート (MTX) を使用すると 30% 前後の患者が寛解導入される。また、抗リウマチ薬の combination therapy (MTX + sulfasalazine + hydrochloroquine (日本では使用できない)) により生物学的製剤と同等の寛解導入が可能であることも報告された。大切なことは抗リウマチ薬で寛解導入が失敗した患者でも生物学的製剤により寛解導入が可能である点である。したがって、抗リウマチ薬も適応症例を選べば十分な効果を発揮できること、目的達成が失敗した場合でも生物製剤により寛解導入が可能であることが明らかになった。

5. 現時点での RA 治療

RA の治療は速やかに寛解に導入し維持することである。生物学的製剤あるいは抗リウマチ薬にかかわらず、寛解導入・維持することが重要である。導入に関して初めから生物学的製剤を使用し step down する方法もあるが、一般的には患者負担、医療経済などを考慮し、MTX を中心とした抗リウマチ薬を使用し、寛解が達成できない場合は生物製剤を考慮する。図 5 に現在広く受け入れ

られている EULAR の recommendation の一部を示す¹²⁾。

RA 治療において重要なことは前述したように「定期的に活動性を評価し、治療を調節し、目的 (寛解) に導く」こと、「Treat to target」による治療法である。2013 のアメリカリウマチ学会で生物学的製剤と抗リウマチ薬による治療に関する debate があったが、どちらが優れているというのではなく「Treat to target」による治療が重要で、その中で生物学的製剤は大きい役割をはたしているということが印象付けられた。

寛解の維持に関しても、生物学的製剤で寛解維持できた患者の少なくない割合は生物学的製剤の休止 (Bio-free, Bio-holiday) が可能との報告がされている。我々も Bio-free の症例を経験している。Bio-free とした患者が再燃した場合は再度生物学的製剤で寛解導入ができる。また、従来は夢とされていた Drug free も一部の患者では可能となってきた。

生物学的製剤の導入により RA は制御可能な疾患となり、治療目標も「痛みをとる」から「関節破壊を防止し、QOL を保つ」に変わり、早期発見・治療が重要になり分類基準 (診断) も変わった。治療法も達成目標とし治療を調節する「Treat to target」治療が、生物学的製剤の

導入により RA において可能となった。実際にどのようにして RA の達成目標である寛解に導入するかのベストであるかは定まっていないが、RA の治療体系はこの 10 年で激変し、患者の QOL が上昇したのは事実である。

生物学的製剤により明らかとなった RA の病態

生物学的製剤の導入は RA の発症機序・病態にも新見をもたらした。抗体などをマウスなどに投与し、細胞・サイトカインなどの生体での役割をみる研究は以前から行われていた。生物学的製剤による治療者は同様の試みをヒトでおこなったことになる。

RA はサイトカインの相互作用により発病するが、同様の働きをする複数のサイトカインが発症のネットワークに含まれている。そのため、一つのサイトカインを阻害するのみでは RA を改善できるとは考えられていなかった。しかし、実際は TNF あるいは IL-6 を阻害するのみで RA は改善した。アレルギーなどで生物製剤を変更しなければいけない患者の解析では、多くの患者は TNF あるいは IL-6 のどちらの阻害にても RA は改善した。このことは RA 発症で同様の作用を示すと考えられていたこれらサイトカインは並列に作用するのではなく、相互依存あるいは直列関係にあることが示唆された。

一部の患者では TNF 阻害は無効であるが IL-6 が有効、あるいはその逆である場合もある。このことは多くの症例では IL-6/TNF が作用し RA を発症させているが IL-6 のみあるいは TNF のみが働いていることを示唆し、サイトカインからみた RA 病態の多様性を示唆する。同様に CD28 依存性 T 細胞が病態で重要な役割を果たしている一群の存在も示された。RA の病態によるサブセットの同定は治療反応性の予測などに役立ち、研究が勧められている。

B 細胞除去が RA を改善したことも予想外であった。RA の炎症に T 細胞、マクロファージ、好中球などの関与は推測されていた。RF など RA で認められる自己抗体の病原性は認めておらず、B 細胞の RA の役割は小さいと考えられていた。しかし、Rituximab は RA を改善し、B 細胞の重要性を明らかにした。RA において B 細胞は抗体産生ではなく B 細胞自体がサイトカイン産生などにより effector cell として作用、あるいは抗原提示細胞として effector T 細胞の作用を調整することにより RA の病態に関与すると考えられている。なお、シトルリン化タンパクに対する自己抗体が免疫複合体を形成し補体を活性化することにより RA の発症に関与する可能性が報告されている。

さらにサイトカインの阻害が免疫細胞の分化を調整し RA を改善すること、生物学的製剤投与が免疫細胞の分

化・作用を修飾し、投与中止後の寛解維持に働くことなど様々な知見がえられている。

生物学的製剤の光と影

生物学的製剤は上に述べたように RA 患者の症状を改善し関節破壊を防止し QOL を向上させる。しかし、本剤は強力なサイトカイン抑制・免疫抑制作用があり、それによる有害事象のリスクがある。特に RA に関与するサイトカインは感染防御に重要な役割を果たしており、その阻害は感染症のリスクを上げる。実際に生物学的製剤の有害事象で多いのは感染症であり、特に日和見感染（ニューモシステス肺炎、結核、ヘルペス属活性化など）に注意する必要がある。特に TNF 阻害剤は肉芽の形成を阻害し結核など抗酸菌の再活性化、rituximab は B 型肝炎の活性化（既感染者（HBsAg (-)、HbcAb (+)）からの de novo 肝炎）に注意する必要がある。感染のリスクとして高齢者、肺疾患の存在、ステロイド使用などがあり、これら患者に使用する際は risk と benefit を考え、投与する際は、必要なら予防投薬などを行いながら注意して投与する。RA に対する生物学的製剤は risk はあるが、total でみると患者の QOL を向上させるのみではなく、生命予後をも改善させるとの報告が出始めている。

生物学的製剤は高価であり患者負担も大きく、医療経済的にも問題となっている。これに対し生物学的製剤の使用として“treat to target”により治療し、寛解を導入しある期間維持できると生物学的製剤を休止し抗リウマチ薬で維持する方法がおこなわれつつある。また、医療経済的にも、生物学的製剤による関節破壊の防止が患者を就労可能としそれにより得られる社会的・経済的利益と身体障害者にならないことにより節約できる費用の和が生物学的製剤のコストを上回るかの検討がなされつつある。若年者に対しては生物学的製剤の使用は社会経済的に pay する可能性が報告されている。

おわりに

生物学的製剤は RA の治療に革命的な変化をもたらした。患者に健常人と同等の生活を送ることを可能とした薬剤である。本製剤はサイトカイン、副刺激分子・細胞表面分子、の同定、クローニング、抗体の作成などの基礎的研究が臨床応用され、また臨床での知見が新たな機序の発見に結びつく bench と bedside の相互作用がみられた translational research の典型例と思われる。「疾患治療のバイパスを作ることができているのが基礎的研究であり、このような研究も重要である」と述べた大先輩の言葉を思い出させた。なお、他の膠原病に関しても血管炎

に rituximab が認可され SLE に対し BAFF 阻害剤が欧米で認可（日本では治験中）されるなど、生物学的製剤が使用され始める。今後、これらの薬剤により膠原病患者の QOL が向上することを期待したい。

参考文献（総説を中心に）

- 1) 特集 関節リウマチ (RA) 診断と治療の進歩 (竹内勤編) ; 日本内科学会雑誌 **101** : 2815-2951, 2012.
- 2) 関節リウマチのトータルマネジメント (企画・監修: 田中 栄, 竹内 勤) ; 日本医師会雑誌 **142** : 2178-2150, 2014.
- 3) McInnes IB, Schett G : The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* **365** : 2205-2219, 2011.
- 4) Smolen JS, Aletaha D Redlich K : The pathogenesis of rheumatoid arthritis : new insights from old clinical data? *Nat. Rev. Rheumatol* **8** : 235-243, 2012.
- 5) Smolen JS, Aletaha D, Koeller M, Weisman MH, Emery P : New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet* **370** : 1861-1874, 2007.
- 6) Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M, et al : Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate : a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet* **354** : 1932-1939, 1999.
- 7) Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al : Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med* **343** : 1594-1602, 2000.
- 8) Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M, 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.
- 9) Aletaha D1, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd et al : 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria : an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* **62** : 2569-2568, 2010.
- 10) Felson DT, Smolen JS, Wells G, Zhang B, van Tuyl LH, Funovits J, et al : American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Provisional Definition of Remission in Rheumatoid Arthritis for Clinical Trials. *Ann Rheum Dis* **70** : 404-413, 2011.
- 11) Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, et al : Treating rheumatoid arthritis to target : recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* **69** : 631-637, 2010.
- 12) Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al : EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs : 2013 update. *Ann Rheum Dis* **73** : 492-509, 2014.