

小児科診療 UP-to-DATE

2018年5月16日放送

小児の膠原病に対する生物学的製剤の有効性

日本医科大学大学院 小児・思春期医学
教授 伊藤 保彦

生物学的製剤とは本来、生物が産生するたんぱく質などを用いる製剤のことで、ワクチンや抗毒素、ガンマグロブリンなどの血液製剤なども含まれます。ですが近年、生物学的製剤といえば、遺伝子組み換えなどバイオテクノロジーによって作られるモノクローナル抗体や融合蛋白などを用いた薬剤を指す場合が多く、本日お話しするのもそのような薬剤のこととご理解ください。

生物学的製剤は近年種々の疾患の治療に革命的進歩をもたらしています。応用範囲はがん、膠原病、炎症性腸疾患、アレルギー、ネフローゼなどの腎疾患、皮膚疾患、眼科疾患など急速に拡大しています。中でも「生物学的製剤といえば膠原病」と言えるほど、膠原病においては広く導入されるようになりました。成人における関節リウマチを皮切りに、小児の膠原病及びその類縁疾患においても次々に導入されています。

小児では、膠原病として若年性特発性関節炎、全身性エリテマトーデス、皮膚筋炎・多発性筋炎などがあり、類縁疾患である血管炎症候群としては川崎病、IgA血管炎、高安動脈炎などが知られています。また、家族性地中海熱、クリオピリン関連周期熱症候群などの自己炎症性疾患も類縁疾患といえます。現在、若年性特発性関節炎、全身性エリテマトーデス、高安動脈炎、川崎病、多発血管炎性肉芽腫症、

小児の膠原病と類縁疾患

膠原病

- ・ リウマチ熱
- ・ 若年性特発性関節炎
- ・ 全身性エリテマトーデス
- ・ 皮膚筋炎／多発性筋炎
- ・ 強皮症(全身性硬化症)
- ・ シェーグレン症候群
- ・ 混合性結合組織病

血管炎症候群

- ・ 高安動脈炎
- ・ 川崎病
- ・ IgA血管炎
- ・ 多発血管炎性肉芽腫症
- ・ 顕微鏡的多発血管炎 など

自己炎症性疾患

- ・ 家族性地中海熱
- ・ クリオピリン関連周期熱症候群
- ・ TNF受容体関連周期熱症候群 など

顕微鏡的多発血管炎、クリオピリン関連周期熱症候群において生物学的製剤の使用が認められています。

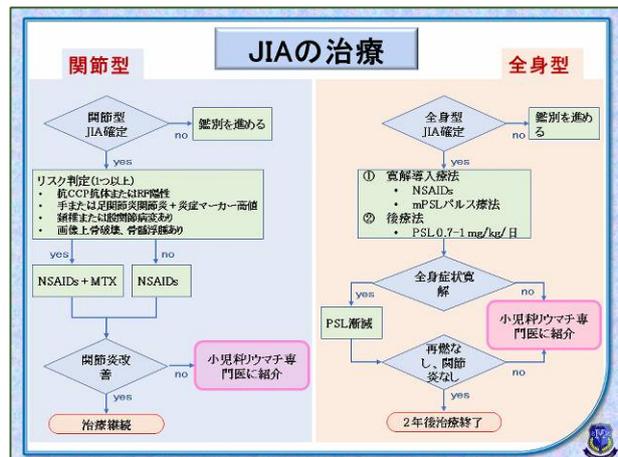
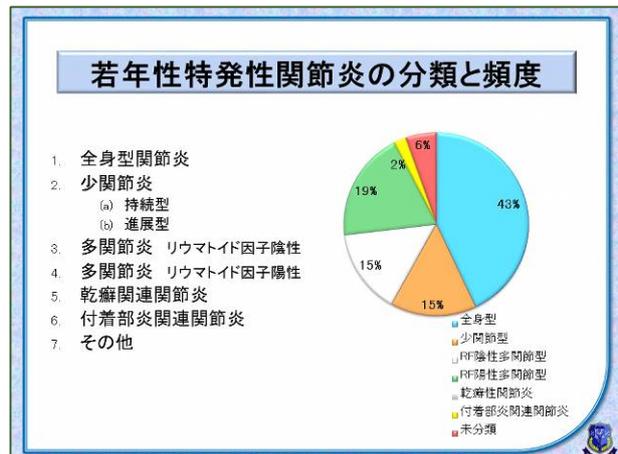
その中でも、特に導入が進んでいる若年性特発性関節炎（JIA）を中心にお話しいたします。

JIAは16歳未満に発症した慢性特発性関節炎の総称と定義され、全身型、少関節型、多関節型、乾癬関連関節炎、付着部炎関連関節炎、その他に分類されます。わが国では全身型が最も多いタイプです。実際の治療においては、全身型以外の病型では治療のターゲットは主として関節であるのに対して、全身型では治療のターゲットは関節以前に全身症状が問題となるため、全身型とそれ以外の関節型として2病型に分けて考えるのが一般的です。

日本リウマチ学会若年性特発性関節炎診療ハンドブック2017では、次のような場合に小児科リウマチ専門医にコンサルトし、生物学的製剤の導入を考えることを推奨しています。すなわち、簡単に言いますと、関節型においては非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）とメトトレキサート（MTX）の併用療法でも関節炎が改善しない時、全身型においてはメチルプレドニゾロン・パルス療法で寛解しない、または後療法としてのプレドニゾロンの減量が進まない時です。

現在 JIA に対して用いられている生物学的製剤としては、可溶性 TNF レセプターと IgG1Fc 領域との融合タンパクであるエタネルセプト、キメラ型抗 TNF α モノクローナル抗体であるインフリキシマブ、ヒト型抗 TNF α モノクローナル抗体であるアダリムマブ、IL-1 レセプターアンタゴニストのアナキンラ、抗 IL-1 β モノクローナル抗体のカナキヌマブ、ヒト型抗 IL-6 レセプターモノクローナル抗体であるトシリズマブ、CTLA-4 と IgG1Fc 領域との融合タンパクであるアバタセプトがあります。ただし、わが国ではインフリキシマブとアナキンラは JIA に対する適応はありません。カナキヌマブは間もなく認可される予定と聞いています。ターゲットとされる分子は多くの場合 IL-1, TNF, IL-6 という炎症性サイトカインですが、アバタセプトは抗原提示細胞と T 細胞間の共刺激シグナルを阻害するものです。

エタネルセプト、アダリムマブ、アバタセプト、トシリズマブは関節型に、カナキヌマブとトシリズマブは全身型に用いられます。エタネルセプト、アダリムマブ、カナキヌマブは皮下注射、アバタセプト、トシリズマブは点滴静注します。



どれも舌を噛みそうな名前ですが、ご参考までに、最後がマブとなっているのはモノクローナル抗体であることを意味し、mabの前がローマ字でuとなっているもの、アダリムマブやカナキヌマブなどですが、これはヒト型であることを表し、xiとなっているもの、インフリキシマブなどはマウスとヒトのキメラ抗体であることを意味します。アバタセプトのようにセプトで終わるものは何らかの受容体とIgGのFc部分の融合蛋白であることを意味します。

JIAに用いられる生物学的製剤				
一般名	商品名	製剤	標的	病型
エタネルセプト	エンブレル	可溶性TNFレセプター-IgG1Fc融合蛋白	TNF α , β	関節型
インフリキシマブ	レミケード	キメラ型抗TNF α mAb	TNF α	関節型
アダリムマブ	ヒュミラ	ヒト型抗TNF α mAb	TNF α	関節型
アナキニラ	キネレット	IL-1レセプター-アタゴニスト	IL-1	
カナキヌマブ	イラリス	抗IL-1 β mAb	IL-1 β	全身型
トシリズマブ	アクテムラ	ヒト型抗IL-6レセプター mAb	IL-6 R	関節型 全身型
アバタセプト	オレンシア	CTLA-4-IgG1Fc融合蛋白	CD80, CD86	関節型

具体的な投与方法ですが、エタネルセプトは関節型に対して体重1kgあたり0.2~0.4mgを週に2回、皮下注射します。アダリムマブは関節型に対して体重15kg以上30kg未満の場合は20mgを、体重30kg以上の場合は40mgを2週に1回、皮下注射します。アバタセプトは関節型に対して体重1kgあたり1回10mgを点滴静注し、初回投与後、2週、4週に投与し、以後4週間隔で継続します。トシリズマブは体重1kgあたり1回8mgを関節型に対しては4週間隔で、全身型に対しては2週間隔で点滴静注します。カナキヌマブは全身型に対して体重1kgあたり1回4mgを4週に1回、皮下注射します。

どの生物学的製剤も非常に有効性が高いことが特徴といえます。治験時の治療成績を見ると、どの製剤の場合も既存治療では十分効果が得られなかった患者を対象としているにもかかわらず、特に関節型では3-4ヶ月後には90%以上の改善率を認めています。全身型でも80%以上の有効率を認め、再燃率を低下させ、グルココルチコイドいわゆるステロイド製剤の使用量を大幅に減らすことが可能となっています。これまで大量のステロイド製剤を使用され、肥満、成長障害、多毛、易感染性などの副作用に苦しんできたJIA患者にとって大きな福音となっていることは間違いありません。

JIAにおける生物学的製剤の効果		
製剤	病型	治療成績
エタネルセプト	関節型	関節JIA患者を対象とした非盲検試験における投与12週後、JIA ACR 30改善96.9%
アダリムマブ	関節型	関節JIA患者を対象とした非盲検試験における投与16週後ACR Pedi 30はMTX併用例90.0%、非併用例100%、全体では92.0%
アバタセプト	関節型	関節型JIA患者を対象とした非盲検試験における投与16週後のACR Pedi 30は90.0%
トシリズマブ	関節型	関節JIA患者を対象とした非盲検試験における投与12週後、JIA ACR 30改善94.7%
	全身型	全身型JIA患者に2週間隔で3回反復投与するオープン期間の後、二重盲検比較試験にて効果維持率80.0%。効果維持期間も有意に長かった(P<0.001)。
カナキヌマブ	全身型	投与15日目でJIA ACR 30改善84%。その後の非再燃率74%。PSLの平均投与量は0.34mg/kg/日から0.05mg/kg/日に減。33%の患者でPSL中止できた。

ただし、副作用については十分な注意が必要です。一般的に免疫抑制による感染症、特に結核、ウイルス性肝炎などの顕在化が危惧されますので、使用を始める前に、結核についてはインターフェロン γ 遊離試験、ツベルクリン反応やエックス線検査、肝炎については抗体や抗原の検査を行なって確認しておく必要があります。TNFはもともと腫瘍壊死因子と訳されるサイトカインであり、悪性腫瘍、特に悪性リンパ腫の発生リスクが高まる可能性があるとしてされています。また、生物学的製剤はタンパク製剤なので、アナフィラキシーなどのアレルギー反応が起きるこ

とがあり、また製剤自体に対して抗体ができてしまい、それに伴う副作用や効果がなくなってしまふ二次無効が生じることもあります。これらの副作用とは別に、トシリズマブを全身型 JIA に使用するときには特に注意が必要なのが、マクロファージ活性化症候群です。この合併症は疾患自体でも起きるのですが、トシリズマブ投与によって誘発される危険性があり、致死的な場合もありますので、血球減少（特に血小板数）、FDP や D-ダイマーの上昇、尿中 $\beta 2$ ミクログロブリンや血清フェリチンの上昇、LDH など細胞障害マーカーの上昇、トリグリセリドの上昇などを慎重にモニタし、速やかに治療を開始する必要があります。

本日は JIA を中心にお話ししてまいりましたが、その他の疾患でも生物学的製剤の導入が進んでおり、治療効果が上がっています。すでに認められているものでは、全身性エリテマトーデスに対して可溶性 B リンパ球刺激因子に対するモノクローナル抗体であるベリムマブ、高安動脈炎に対してトシリズマブ、川崎病に対してインフリキシマブ、多発血管炎性肉芽腫症と顕微鏡的多発血管炎に対して抗 CD20 モノクローナル抗体のリツキシマブ、クリオピリン関連周期熱症候群に対してカナキヌマブが使用可能となっています。その他の疾患についても新たな生物学的製剤の開発が進んでおり、近い将来実用に供するようになるものと期待されています。生物学的製剤の大きなメリットを得るためにもデメリットを十分理解し、症例を選んで、適正に使用することを心がける必要があります。

小児の膠原病と生物製剤

膠原病	<ul style="list-style-type: none"> ・ リウマチ熱 ・ 若年性特発性関節炎 ・ 全身性エリテマトーデス ----- ベリムマブ(抗BLy5 mAb) ・ 皮府筋炎/多発性筋炎 ・ 強皮症(全身性硬化症) ・ シェーグレン症候群 ・ 混合性結合組織病
血管炎症候群	<ul style="list-style-type: none"> ・ 高安動脈炎 ----- トシリズマブ(抗IL-6R mAb) ・ 川崎病 ----- インフリキシマブ(抗TNF α mAb) ・ IgA血管炎 ・ 多発血管炎性肉芽腫症 ----- リツキシマブ(抗CD20 mAb) ・ 顕微鏡的多発血管炎 など
自己炎症性疾患	<ul style="list-style-type: none"> ・ 家族性地中海熱 ・ クリオピリン関連周期熱症候群 ----- カナキヌマブ(抗IL-1 mAb) ・ TNF受容体関連周期熱症候群 など

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>