

難治性血管炎の新規治療法

山田 秀裕

要 旨：近年、免疫系における炎症関連分子を標的とした生物学的製剤が開発され、関節炎の治療体系は革新的進歩を遂げている。その臨床経験の蓄積と血管炎の病態解明の進歩に伴い、難治性血管炎の治療に生物学的製剤が試みられるようになった。特に、標準的治療法に抵抗性を示すANCA関連血管炎に対して有効な治療法となり得る。また、生物学的製剤の使用により、逆に血管炎の病態に対するわれわれの理解を深める効果もある。しかし、血管炎の治療におけるTNF- α 阻害薬や抗CD20モノクロナル抗体のエビデンスは未だ乏しい。したがって、これらの製剤の使用は、適切に計画された臨床試験において、十分な注意を払って使用すべきであり、特に、有害事象に関する慎重な対応が必要である。(J Jpn Coll Angiol, 2009, 49: 75-79)

Key words: ANCA-associated vasculitis, Takayasu's arteritis, TNF- α -antagonists, rituximab

はじめに

原発性血管炎症候群には、大型～小型血管炎にいたる多彩な疾患群が含まれ、いずれも難治性の慢性疾患である。その代表格であるWegener肉芽腫症を例にとると、ステロイド単独で治療していた時代の5年生存率が53%と報告されたが¹⁾、シクロホスファミドとステロイド併用療法が米国NIHで導入されて以降、死亡率は8年で12%まで低下した²⁾。しかし、副作用による重篤な合併症が大きな問題となった。1990年以降、治療薬関連の合併症を減らすための努力がなされ、ステロイドの急速減量法、シクロホスファミド治療期間の短縮と、他の毒性の弱い免疫抑制薬への切り替えなどが主に欧州で検討され、予後改善のための多くの治療法が確立されてきた。しかし、治療薬関連の合併症や再燃の問題は依然として大きく、より有効かつ安全性に優れた治療法の開発が望まれている。

本稿では、生物学的製剤の中で血管炎の治療薬として注目されるTNF- α 阻害薬と抗B細胞抗体を主体とした最新知見を紹介する。

Wegener肉芽腫症に対する エタネルセプトの有用性

エタネルセプトの有用性を検討するため、米国専門医グループによる多施設共同二重盲検ランダム化プラセボ比較対照試験が行われた³⁾。まず、活動性のWegener肉芽腫症を重症度別に2群に分け、それぞれに対する標準的治療プロトコルを設定した。全身型と限局型であるが、従来の腎病変の有無ではなく、重症度、すなわち生命の危険または重要臓器不全の危険性があるかないかで分けた点が最近の進歩である。そのうえで、全身型にはシクロホスファミド2mg/kg/日とプレドニソロン0.5～1mg/kg/日の併用療法、限局型にはメトトレキサート(MTX)25mg/週(0.25mg/kg/週から漸増)とステロイド併用療法を標準的寛解導入プロトコルと設定した。両群ともステロイドは6カ月で漸減中止された。3～6カ月後に寛解導入後、両群とも寛解維持療法としてMTXを12カ月投与し、以後漸減中止された。血清クレアチニン値が2.0mg/dl以上の症例にはMTXの代わりにアザチオプリン2mg/kg/日が投与された。このように重症度別に層別化した登録症例をそれぞれランダムに2群に分け、エタ

ネルセプト25mg週 2 回投与群とプラセボ週 2 回投与群の経過を最低12カ月間観察した。試験終了後にキーオープンされた結果、エタネルセプトは89例に、プラセボは91例に投与され、寛解導入率、寛解後の再燃率、脱落率いずれも有意差がなかった。一方、重篤な副作用は両群とも多く、エタネルセプト群で56%、対照群で57%にみられた。感染症は両群とも49%と多く、深部静脈血栓症は両群とも10例ずつみられた。もっとも重大な副作用は、6 例の固形癌の発生であり、すべてシクロホスファミドとエタネルセプト併用群にみられた点である。以前からWegener肉芽腫症患者では、性年齢を一致させた一般人口と比べ固形癌の発生が2~6 倍多いと報告されており^{4, 5)}、シクロホスファミドの投与は膀胱癌や血液系悪性腫瘍の頻度を増加させることが知られている。しかし、6 例の内訳は大腸の粘液腺癌 2 例、胆管癌・腎癌・乳癌・脂肪肉腫各 1 例であり、シクロホスファミド関連の腫瘍とは異なる。また、エタネルセプト投与群のほう対照群よりも年齢が高かった以外、両群間に、性、喫煙歴、飲酒歴、悪性腫瘍の既往歴・家族歴、シクロホスファミドの試験中ならびに過去の投与量などに差がみられなかった。したがって、エタネルセプトを標準的免疫抑制療法に追加することが固形癌の発生を招いたものと判断された。結論として、Wegener肉芽腫症患者にエタネルセプトを併用投与することは、寛解導入や再燃防止には全く無効であるばかりでなく、固形癌の発生を招く危険性が高いため、回避すべきといえる。

ANCA関連血管炎に対する インフリキシマブの有用性

エタネルセプトと比較して、インフリキシマブはTNF- α との結合力が強いだけでなく、1 分子のTNF- α に3 分子のインフリキシマブが結合し得ること、膜結合型TNFとの結合に際し補体を活性化してTNF- α 発現細胞を融解するなどの点で異なった作用機序をもつ。このような違いが臨床効果の違いを反映しているかどうかは明らかではないが、両薬剤のCrohn病やベーチェット病などに対する有効性の違いと関連しているのかもしれない。したがって、肉芽腫性炎症であるWegener肉芽腫症に対しても、エタネルセプトとは異なった効果がインフリキシマブに期待できるかもしれない。Wegener肉芽腫症に対するインフリキシマブの有用性を検討した比較対照試験はない。しかし、有用性を示す症例報告とともに、オー

ブンパイロット試験が四つ報告されている^{6~9)}。四つの報告には計54例中35例のWegener肉芽腫症と16例の顕微鏡的多発血管炎症例が含まれていた。54例中37例は標準的免疫抑制療法で寛解導入できない難治例であった。従来の免疫抑制薬に追加してインフリキシマブ 3~5mg/kgが 4~8 週ごとに投与された。その結果、43例(81%)が寛解導入された。32例をまとめたBoothらの報告⁹⁾では、インフリキシマブ導入後、平均6.4週とさきめて早期に寛解導入された。1 年以上経過観察された33例において、28例(85%)は 6 カ月以上の長期寛解が維持された。寛解後の再燃は 5 例(12%)であった。安全性に関しては、6 例に感染症、2 例に感染症疑い、2例に死亡例がみられた。死亡例の内訳は、治療抵抗性肺出血と気管支肺炎であった。悪性腫瘍の有害事象報告はみられなかった。以上のオープンパイロット試験の成績からは、ANCA関連血管炎に対するインフリキシマブの比較的短期の有用性が示唆される。

しかし、最近の前向き試験¹⁰⁾では、Wegener肉芽腫症 3 例を含む種々の血管炎患者 9 例にインフリキシマブ 5mg/kgが 6 カ月間に 5 回投与されたが、BVASスコアの有意な改善はなく、むしろ抗核抗体や抗DNA抗体を伴うループス様候群や血管炎の誘発 4 例、疾患の増悪 6 例、心不全死 1 例など、重篤な有害事象発現のため、試験は途中で中止された。エタネルセプトにおける固形癌誘発の可能性が報告されたこともあり、今のところ、インフリキシマブの有用性を検証するための比較対照試験は行われていない。

ANCA関連血管炎に対する リツキシマブの有用性

標準的治療法で寛解導入できないWegener肉芽腫症11例(活動性肺病変が 7 例に合併)に対し、従来の免疫抑制薬を中止してリツキシマブとプレドニソロン 1mg/kg以下の投与が行われた。リツキシマブ375mg/m²の点滴静注を 1 週間ごと 4 回投与を繰り返す治療が行われた。その結果、全例が 6 カ月以内に寛解導入し、末梢血B細胞が消失している期間中に再燃はみられなかった。1 クール治療 1 年以内にB細胞が再出現した 9 例のうち、2 例にANCA上昇と血管炎の再燃がみられたが、再投与により寛解した¹¹⁾。同じグループはさらに10例のANCA関連血管炎に同じ治療を行い、同様の効果を報告している¹²⁾。別のグループからも 2~4 年の長期フォローで同様の有

効性が報告されている¹³⁾。

リツキシマブがANCA関連血管炎の新規治療法として有望視されており、すでに欧州でも米国でも多施設共同前向き臨床試験が行われている。教室でも3例のWegener肉芽腫症に対しリツキシマブを用いたパイロット試験が行われ、肺の肉芽腫病変を伴う1例を含め、全例が寛解導入された。

高安病に対するTNF- α 阻害薬

ステロイド療法単独で長期の寛解を維持することが出来ない症例が約半数みられる。このような症例には、これまでMTXやアザチオプリンが併用投与されてきた。2004年に、寛解維持にステロイド減量が困難な症例または免疫抑制薬使用中に再燃した15症例を対象に、TNF- α 阻害薬の有用性を検討するパイロット試験の結果が報告された¹⁴⁾。13例は、MTXその他の免疫抑制薬を併用してもステロイドの減量が困難であった。7例にエタネルセプト25mg週2回投与が行われ、8例にはインフリキシマブ3~5mg/kg(0, 2, 6週, 以後4~8週ごとに点滴静注)が投与された。14例に炎症所見の改善がみられ、10例でステロイド減量中止後も1~3.3年にわたり寛解が維持され、新たな血管病変が認められなかった。15例のステロイド維持量は、開始前が中央値20mg(12.5~40mg/日)であったのが、TNF- α 阻害療法後0mg(0~20mg/日)まで減量でき、10例は中止できた。改善がみられた14例の中で、TNF- α 阻害薬の増量ないし変更を必要とした症例が7例あった。エタネルセプト4例中2例は25mg週2回から50mg週2回に増量され、残り2例はインフリキシマブに変更され寛解した。インフリキシマブ投与例のうち3例は7mg/kgまで増量され寛解した。副作用として播種性ヒストプラズマ症と帯状疱疹が1例ずつみられ、治療により軽快した。その後、難治性高安病に対するインフリキシマブの有用性を示す症例報告が、わが国を含め世界各国からみられている^{15~19)}。今後、大規模比較対照試験による検討を要する。

一方、わが国で開発された抗IL-6受容体抗体トシリズマブは、Castleman病や関節リウマチに対する有用性が証明され臨床応用されているが、大阪大学から難治性の高安病に対する有用性を示す症例が報告された²⁰⁾。今後の臨床試験が期待される。

巨細胞性動脈炎

高齢者に好発するこの疾患は、ステロイド療法にて多くの症例が寛解し、生命予後には影響しないと報告されている。最大の合併症は眼動脈病変による失明であるが、ほとんどはステロイド療法が開始される前に発症し、ステロイド療法以後に発症する頻度はせいぜい1%である。かかる疾患に対し他の免疫抑制薬が必要とされたとすれば、ステロイド投与量を減らして骨粗鬆症などのステロイド副作用を如何に減らせるかにある。この疾患が肉芽腫性炎症を特徴とし、病変部位にTNF- α が多量に検出されることから、抗TNF- α 抗体の有用性が期待された。米国で行われたRCTでは、プレドニソロンで寛解導入後、ランダムに2:1(インフリキシマブ5mg/kg:プラセボ)に分け、0, 2, 6週, 以後8週ごとに点滴静注がなされた²¹⁾。22週間の再燃率は43%と50%、プレドニソロン10mg以下に減量出来た症例は61%と75%で、ともに有意差がみられなかった。その結果、インフリキシマブ投与群28例、プラセボ群16例の登録例で、観察期間が当初の54週から22週間に短縮されて臨床試験は打ち切られた。最終的に寛解維持率、総ステロイド投与量、副作用に差がみられなかった。この成績から、少なくとも寛解維持療法薬としてのインフリキシマブには劇的な効果はないことが判明した。この失敗に終わった臨床試験の成績からは、さまざまな教訓が得られる。まず、試験デザインの問題である。もともと巨細胞性動脈炎はステロイド療法に反応しやすい疾患であるため、インフリキシマブが活躍し得る症例の頻度は少ないことが想定される。対象症例をステロイドで効果不十分な症例などに限定すべきであったと考えられる。第2に、本試験のプロトコルでは、ステロイドの減量が通常よりも早く行うよう設定されていた。プレドニソロン40~60mg/日から開始され、2週間後から1週ごとに10mgずつ20mg/日まで減量され、以後、2週ごとに2.5mgずつ10mg/日まで減量され、22週後までに漸減中止された。このような急速な減量法においても、50%の症例(プラセボ群)が22週までに再燃なくステロイドを減量中止できることが明らかとなった点が収穫といえる。第3に、巨細胞性動脈炎の活動性の遷延や再燃においてTNF- α は重要な役割を演じていないといえる。樹状細胞やIL-6その他のサイトカインの役割が重要かもしれない。今後、トシリズマブ(抗IL-6受容体抗体)などを用いた臨床試験が待たれる。

文 献

- 1) Leib ES, Restivo C, Paulus HE: Immunosuppressive and corticosteroid therapy of polyarteritis nodosa. *Am J Med*, 1979, **67**: 941–947.
- 2) Fauci AS, Haynes BF, Katz P et al: Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med*, 1983, **98**: 76–85.
- 3) Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group: Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med*, 2005, **352**: 351–361.
- 4) Knight A, Askling J, Ekbom A: Cancer incidence in a population-based cohort of patients with Wegener's granulomatosis. *Int J Cancer*, 2002, **100**: 82–85.
- 5) Pankhurst T, Savage CO, Gordon C et al: Malignancy is increased in ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*, 2004, **43**: 1532–1535.
- 6) Booth AD, Jefferson HJ, Ayliffe W et al: Safety and efficacy of TNF α blockade in relapsing vasculitis. *Ann Rheum Dis*, 2002, **61**: 559.
- 7) Bartolucci P, Ramanoelina J, Cohen P et al: Efficacy of the anti-TNF- α antibody infliximab against refractory systemic vasculitides: an open pilot study on 10 patients. *Rheumatology (Oxford)*, 2002, **41**: 1126–1132.
- 8) Lamprecht P, Voswinkel J, Lilienthal T et al: Effectiveness of TNF- α blockade with infliximab in refractory Wegener's granulomatosis. *Rheumatology (Oxford)*, 2002, **41**: 1303–1307.
- 9) Booth A, Harper L, Hammad T et al: Prospective study of TNF α blockade with infliximab in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. *J Am Soc Nephrol*, 2004, **15**: 717–721.
- 10) Sangle SR, Hughes GR, D'Cruz DP: Infliximab in patients with systemic vasculitis that is difficult to treat: poor outcome and significant adverse effects. *Ann Rheum Dis*, 2007, **66**: 564–565.
- 11) Keogh KA, Wylam ME, Stone JH et al: Induction of remission by B lymphocyte depletion in eleven patients with refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum*, 2005, **52**: 262–268.
- 12) Keogh KA, Ytterberg SR, Fervenza FC et al: Rituximab for refractory Wegener's granulomatosis: report of a prospective, open-label pilot trial. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, **173**: 180–187.
- 13) Stasi R, Stipa E, Del Poeta G et al: Long-term observation of patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis treated with rituximab. *Rheumatology (Oxford)*, 2006, **45**: 1432–1436.
- 14) Hoffman GS, Merkel PA, Brasington RD et al: Anti-tumor necrosis factor therapy in patients with difficult to treat Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum*, 2004, **50**: 2296–2304.
- 15) Della Rossa A, Tavoni A, Merlini G et al: Two Takayasu arteritis patients successfully treated with infliximab: a potential disease-modifying agent? *Rheumatology (Oxford)*, 2005, **44**: 1074–1075.
- 16) Jolly M, Curran JJ: Infliximab-responsive uveitis and vasculitis in a patient with Takayasu arteritis. *J Clin Rheumatol*, 2005, **11**: 213–215.
- 17) Tanaka F, Kawakami A, Iwanaga N et al: Infliximab is effective for Takayasu arteritis refractory to glucocorticoid and methotrexate. *Intern Med*, 2006, **45**: 313–316.
- 18) Karageorgaki ZT, Mavragani CP, Papathanasiou MA et al: Infliximab in Takayasu arteritis: a safe alternative? *Clin Rheumatol*, 2007, **26**: 984–987.
- 19) Santiago MB, Paz O: Rare association of antiphospholipid syndrome and Takayasu arteritis. *Clin Rheumatol*, 2007, **26**: 821–822.
- 20) Nishimoto N, Nakahara H, Yoshio-Hoshino N et al: Successful treatment of a patient with Takayasu arteritis using a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody. *Arthritis Rheum*, 2008, **58**: 1197–1200.
- 21) Hoffman GS, Cid MC, Rendt-Zagar KE et al: Infliximab for maintenance of glucocorticosteroid-induced remission of giant cell arteritis: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 2007, **146**: 621–630.

Nobel Strategy for the Treatment of Refractory Vasculitis Syndrome

Hidehiro Yamada

Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, St. Marianna Medical School, Kanagawa, Japan

Key words: ANCA-associated vasculitis, Takayasu's arteritis, TNF- α -antagonists, rituximab

The recent development of biologic therapies capable of selectively targeting components of the immune system has revolutionized the treatment of inflammatory arthritides. The increase in the use of biologic agents coupled with expansion in the knowledge of the pathogenesis of vascular inflammation has led to their application in the treatment of primary systemic vasculitis. Biological therapies appear to have a place in the therapeutic strategy for ANCA-associated systemic vasculitides, at least for patients whose disease is refractory to conventional therapy. The use of biologics as targeted therapies has also, in reverse, improved our understanding of the pathophysiology of vascular inflammation. However, the precise indications for TNF- α inhibitors or anti-CD20 monoclonal antibodies have not yet been defined. These biologics must be prescribed extremely cautiously and only in trial settings, especially in view of the adverse effects.

(J Jpn Coll Angiol, 2009, **49**: 75–79)