



**全身性** **第4版**  
**エリテマトーデス**  
**臨床マニュアル**

順天堂大学名誉教授 **橋本博史** 著

Systemic  
Lupus  
Erythematosus

## 6. 生物学的製剤

生物学的製剤はRA治療のパラダイムシフトをもたらした薬剤として知られ、完全寛解導入も可能とした。現在、RAの適応となっているものは、TNF $\alpha$ 阻害薬6種類、IL-6阻害薬2種類、共刺激分子阻害薬1種類と計9種類(表VI-6-1)であるが、バイオシミラーはインフリキシマブの5製剤、エタネルセプトの3製剤が市販されている。SLEでは、B細胞を標的とするリツキシマブとベリムマブ、SLEの病因に深く関わっていると考えられるタイプI型インターフェロン $\alpha$  (IFN $\alpha$ )阻害薬のアニフロルマブが挙げられる。

生物学的製剤は著しい効果が期待されるが、重篤な感染症をはじめとする副作用がみられるため、使用に際してあらかじめ必要事項をチェックする。それらは、胸部X線/CT、結核スクリーニング(ツ反、クオンティフェロン、リスクが高ければイソニアジドを予防投与)、HBV/HCV感染有無、 $\beta$ -D-グルカン、血中リンパ球数、KL-6などである。一方、使用禁忌の疾患・病態は、HBV/HCV感染症、非結核性抗酸菌感染症、胸部X線で陳旧性結核陰影、結核既感染者、NYHA分類Ⅲ度以上のうっ血性心不全、悪性腫瘍、脱髄疾患などである。

### 1. TNF阻害薬、IL-6阻害薬、共刺激分子阻害薬

表VI-6-1にまとめて示す。

### 2. B細胞を標的とする治療薬

#### 1) リツキシマブ

抗CD20抗体(リツキシマブ)は、Bリンパ球の膜抗原であるCD20に対するキメラ型のモノクローナル抗体である。リツキシマブが結合したB細胞は、補体依存性細胞傷害と抗体依存性細胞傷害により排除される。リツキシマブは難治性の重篤な症例に対する効果が示されてきたが、非腎症SLE症例に対する無作為二重盲検比較対照試験(EXPLORER)では有意な改善は得られていない<sup>1)</sup>。しかし、人種による層別化ではアフリカ系アメリカ人とヒスパニックの症例で有意な改善を認め、抗dsDNA抗体や血清補体価などの免疫学的指標は有意に改善し、生物学的作用が認められている。Ⅲ型とⅣ型のループス腎炎症例を対象とした二重盲検比較試験(LUNAR)では、EXPLORER試験と類似したプロトコ

■表VI-6-1 日本でリウマチ性疾患に用いられている生物学的製剤 (TNF阻害薬, IL-6阻害薬, 共刺激分子阻害薬)

分類	TNF阻害薬	TNF阻害薬	TNF阻害薬	IL-6阻害薬
一般名	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
商品名	レミケード®	エンブレル®	ヒュミラ®	アクテムラ®
構造	抗TNF- $\alpha$ キメラ抗体	TNF- $\alpha$ 受容体 Fc融合蛋白	完全ヒト型 抗TNF- $\alpha$ 抗体	ヒト化抗IL-6 受容体抗体
標的	TNF- $\alpha$	TNF- $\alpha$ /TNF- $\beta$	TNF- $\alpha$	IL-6
投与方法	点滴静注	皮下注	皮下注	点滴静注, 皮下注
投与量	3, 6, 10mg/kg 0, 2, 6, 以降8週ごと	25mg/2回/週 50mg/1回/週	40mg 1回/2週	8mg/kg 1回/4週
備考	MTX併用下で使用	自己注射可能	自己注射可能	
保険適用年月	2003年7月	2005年3月	2008年7月	2008年4月  皮下注 162mg/2週 2013年5月
副作用	重症; 5.3% 肺炎, ニューモシス チス肺炎, 発熱, 間 質性肺炎, 帯状疱疹 など	重症; 4.6% 注射部位反応, 発 疹, 発熱, 鼻咽頭 炎など	重症; 4.5% 発疹, 注射部位反 応, 紅斑, 発熱, 上気道感染など	重症; 7.5% 白血球減少, 肝障 害, 脂質異常, コ レステロール増加 など
特徴	効果減弱(二次無効), 増量や期間短縮可能, drug freeの報告	安全性高い, 半減 期短い, 注射回数 多い, 胎盤通過し ない	症状・骨破壊・身 体機能の改善, 注 射部位反応, 効果 減弱, MTX併用で 抗体抑制	骨破壊抑制, 身体 機能改善, 抗TNF 薬とともに第一選 択薬, 感染症多い
適応疾患	RA, クローン病, ベー チェット病, 乾癬, 強 直性脊椎炎, 潰瘍性 大腸炎	RA, 若年性特発性 関節炎	RA, 若年性特発 性関節炎, 乾癬, 強直性脊椎炎, ク ローン病, 腸管ベー チェットなど	RA, 若年性特発性 関節炎, キャッスル マン病, 成人ステ ル病, 高安動脈炎, 巨細胞性動脈炎

(バイオシミラーあり) (バイオシミラーあり) (バイオシミラーあり)

共刺激分子阻害薬	TNF阻害薬	TNF阻害薬	IL-6阻害薬	TNF阻害薬
アバタセプト	ゴリムマブ	セルトリズマブ ペゴル	サリルマブ	オゾラリズマブ
オレンシア®	シンポニー®	シムジア®	ケブザラ®	ナノゾラ®
ヒトCTLA4-IgG-Fc 融合蛋白	ヒト型抗ヒト TNF-α抗体	ペグヒト化抗ヒト TNF-α抗体	ヒト型抗IL-6受容 体抗体	一本鎖ヒト化抗 ヒト TNFαモノ クローナル抗体
CD80/86-CD28	TNF-α	TNF-α	IL-6	TNF-α
点滴静注, 皮下注	自己注射可能(皮下注)	皮下注	皮下注	皮下注
10mg/kg 0, 2, 4, 以降4週ごと	50ないし100mg 1回/4週	0, 2, 4週目 400mg 以降2週ごと200mg	150/200mg 2週ごと	30mg 1回/4週
	自己注射可能	自己注射可能		
2010年7月  皮下注 125シリンジ/週 2013年	2011年9月	2013年3月	2017年	2022年9月
重症; 2.5% 感染症, 肺炎, 結核, 間質性肺炎, ニュー モシスチス肺炎, 悪 性腫瘍など	副作用; 5.6% 肺炎, 上気道炎, 気管支炎, 咽頭炎, 間質性肺炎など	副作用; 5.8% 鼻咽頭炎, 上気道 炎, 肺炎, 帯状疱 疹, 注射部位反応 など	感染症, 白血球減 少, 好中球減少, 血小板減少, 間質 性肺炎, 肝障害な ど	蜂巣炎(0.7%), 肺炎(0.3%) な どの感染症, 間 質性肺炎(2.4 %), 血液障害 など
効果発現緩徐, 有害 事象少ない 症状, 骨破壊阻止, 身体機能改善は検証	50mgMTX併用の 有効性, 安全性検 証されている アバタセプトとの 併用不可	Fc領域欠く, 細胞 傷害性・脱顆粒なし 半減期延長, 抗原 性低下, 有効性・ 安全性検証	トシリズマブのバ イオシミラー	アバタセプト, JAK阻害薬との 併用を避ける
RA, 若年性特発性関 節炎	RA, 潰瘍性大腸炎	RA, 乾癬	RA	RA

(バイオシミラーあり)

ルで検討されたが、有効性と安全性に有意差が認められていない<sup>2)</sup>。人種による層別化の検討では、有意差はないまでも EXPLORER と同様の傾向がみられている。

一方、比較試験の結果に反し、重篤で難治性の病態を伴う症例にリツキシマブを投与した症例を集積し検討すると、ほぼ90%に改善が認められている<sup>3)</sup>。これらの効果は無視できず、リツキシマブは軽中等度の症例には第一選択薬にはならないが、難治性の重症例には試みられる治療法である。リツキシマブの副作用のひとつに進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy : PML) が重要視されているが、SLE は免疫抑制の有無やリツキシマブの使用有無にかかわらず PML 発症の高いリスクを有している<sup>4)</sup>。先の EXPLORER と LUNAR の試験では、リツキシマブ投与群で PML の有意な発症は認めていない。

2023年に、日本においてリツキシマブで治療されたループス腎炎115症例の後ろ向きコホート研究が報告された<sup>5)</sup>。リツキシマブ投与により尿所見、血清学的所見、疾患活動性に対して60.2%に効果がみられ、著しい改善を24.8%に認めている。治療可能な感染症はみられたが、重篤な有害事象はみられていない。

RCTでの有効性は示されていないが、リツキシマブは公知申請により2023年8月、保険適用が承認された。適応疾患は、SLEにおける既存治療で効果不十分なループス腎炎のほか、多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎である。投与方法は、1回375mg/m<sup>2</sup>を1週間間隔で4回点滴静注である。副作用は投与時反応、アナフィラキシー、感染症、PML、皮膚炎、汎血球減少、間質性肺炎などに留意する。

## 2) ベリムマブ

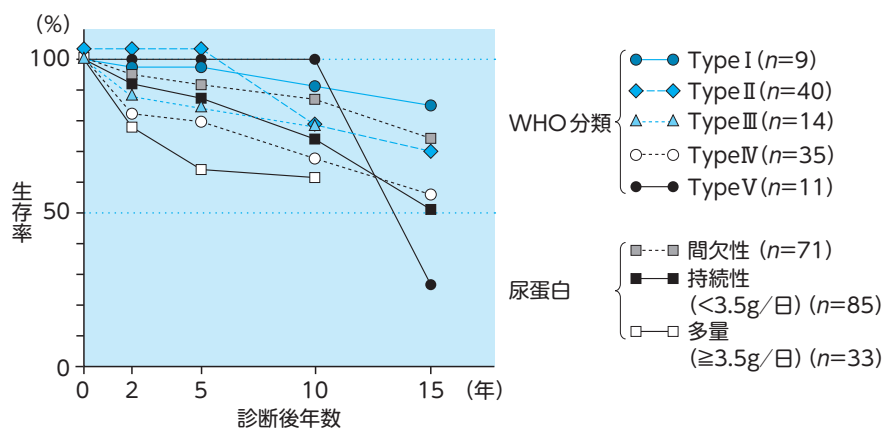
B-lymphocyte stimulator (BLyS) は、TNFファミリーに属する共刺激分子のB-cell activating factor belonging to TNF family (BAFF) として産生され、T細胞やマクロファージなどの細胞表面ならびに可溶性として存在する。BAFFはB細胞上の受容体BAFF受容体 (BAFF-R)、B-cell maturation antigen (BCMA)、transmembrane activator and calcium-modulator and cyclophilin ligand interactor (TACI) と結合し、B細胞の分化、増殖、抗体産生、クラススイッチを誘導する。SLEでは、BLyS (BAFF) の過剰発現があり、高値持続は疾患活動性と相関する<sup>6)</sup>。ベリムマブはBLySに結合するヒト型モノクローナル抗体であるが、Phase IIIのプラセボ比較対照試験で52週後の治療反応性指数が有意に改善し、有害事象や重篤な副作用にプラセボ群と有意な差がなかったことから<sup>7)</sup>、FDAによりSLEの生物学的製剤治療薬として初めて承認され、日本においても2017年に承認された。抗DNA抗体をはじめとする自己抗体や血清低補体価の改善もみられるが、主な標的細胞はナイーブB細胞とされ、メモリーB細胞には効果

### 3. 腎症（ループス腎炎）

ループス腎炎はSLEの予後を左右する病態のひとつであるが、その病態は軽症のものから重症のものまで幅広く存在し、その病型により予後が異なる（図Ⅶ-3-1）。したがって、その治療にあたっては、SLEにみられる腎外症状を考慮するとともに、ループス腎炎の病態把握を行う。病態把握には活動性と重症度の評価も含まれる。その上で、予後を見通した治療法を選択し、長期寛解導入を目標として治療を行う。治療後は、定期的に治療効果の評価を行うとともに合併症の防止に留意する。

#### 1. ループス腎炎の特徴

近年、SLEの生命予後は著しく改善したが、その大きな要因のひとつは腎死の有意な減少による。これは、血液透析の導入を含む治療法の発達はもとより、診断技術の進歩によって軽症で早期に診断され治療されていることによると考えられる<sup>1)</sup>。しかしながら、ループス腎炎の寛解率をみると必ずしも高いものではない<sup>2)</sup>。後述の表Ⅶ-3-7の基準をもとに転帰を評価すると、20年以上長期経過観察された37例の寛解率は約65%で、完全寛解は27%である（表Ⅶ-3-1）。また、用いられた治療法をみても寛解に寄与した治療法は特定されない。このことは、治療法よりも背景にある病態が寛解率に影響を及ぼしてい



■ 図Ⅶ-3-1 病型別のループス腎炎の生命予後

■表Ⅶ-3-1 長期経過観察されたループス腎炎患者(37例)の病態と治療による転帰

腎症	症例数	完全寛解	不完全寛解	不変	悪化
持続性蛋白尿	29	8	12	2	7
WHO分類	I:1, II:3, III:1, IV:5, V:3	II:1, III:1, IV:2	IV:1, V:2	II:1, IV:1	I:1, II:1, IV:1, V:1
ネフローゼ型	8	2	2	3	1
WHO分類	II:1, IV:1		II:1, IV:1		
計	37	10 (27.0%)	14 (37.8%)	5 (13.5%)	8 (21.6%)

治療法	症例数	完全寛解	不完全寛解	不変	悪化
PSL (mg/日)					
<40	26	5	10	3	8
40~≤60	11	5	4	2	
パルス療法	6	4	1	1	
免疫抑制薬					
シクロホスファミド					
経口	2		2		
静注	3	1	1		1
アザチオプリン	6	2	2		2
ミゾリビン	2	1	1		
血漿交換療法	8	5	1	1	1
血液透析	2		1		1

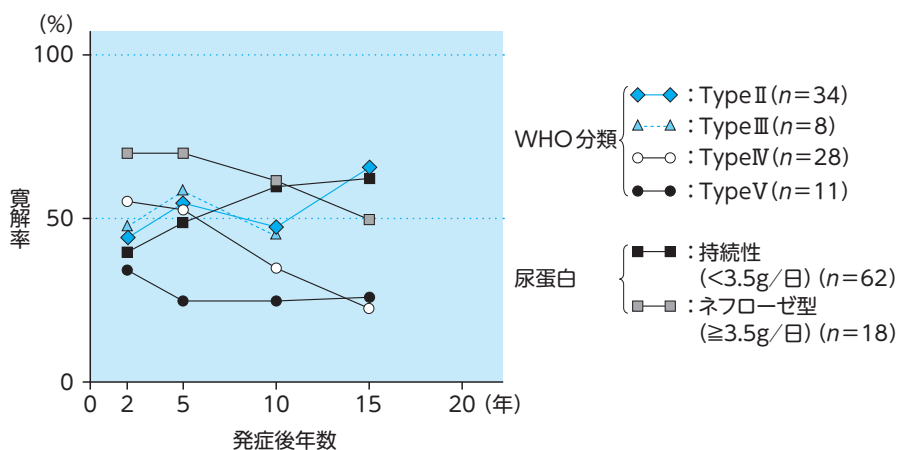
腎症(持続蛋白尿以上) 38.1%

寛解率64.9%(完全27.0%, 不完全37.8%)

ることを示唆する。事実、腎生検によるWHO分類と蛋白尿の程度により病態を分類し、経時的な寛解率をみると、ネフローゼ型とWHO分類Ⅳ型(びまん性増殖性型)は経過とともに寛解率が低下する(図Ⅶ-3-2)。

また、WHO分類Ⅴ型(膜性型)は発症当初より寛解率が低いものの、その後の寛解率の低下はみられがたい。経過とともに寛解率の増加がみられるのはWHO分類Ⅱ型と持続性蛋白尿群である(図Ⅶ-3-2)。このように、寛解率は病態・病型に依存しやすく、治療方針を決めるにあたっては病態の把握が重要である。

SLEの約80%は、軽重含め何らかの腎病変を伴う。また、ループス腎炎は免疫複合体病の原型ともされ、程度の差はあれ、ほぼ全例が腎糸球体に免疫グロブリンと補体の沈着を認める。表Ⅶ-3-2は、自験SLEのループス腎炎の臨床像を示したものである。1日3.5g以下の持続性蛋白尿は約37%に、1日3.5g以上の多量蛋白尿は約17%に認められる。赤



■ 図VI-3-2 ループス腎炎の病型別寛解率

■ 表VII-3-2 SLEの腎症状 (ループス腎炎)

●尿所見, 腎機能		<i>n</i> = 1,125 (%)
蛋白尿	無	176 (16)
蛋白尿	有	949 (84)
	間欠性	431 (38)
	持続性	354 (31)
	多量 (3.5g/日以上)	164 (15)
赤血球尿		1,066 (95)
尿円柱		838 (74)
BUN増加		659/1,063 (62)
血清クレアチニン増加		429/1,047 (41)
●腎生検所見 (WHO分類)		<i>n</i> = 216 (%)
I.	MC or normal	49 (23)
II.	mesangial alteration	34 (16)
III.	focal segmental	35 (16)
IV.	diffuse GN	55 (25)
V.	membranous GN	39 (18)
VI.	advanced	4 ( 2)

血球尿, 尿円柱は高頻度に認められ, 血清クレアチニン増加は約41%にみられる。2003年にInternational Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS)より新しい分類(6. 病理組織学的所見の項<sup>【57】</sup>76頁, 表II-6-1)が提唱されたが, 旧WHO分類では, 予後不良であるIV型は予後良好なI型と同等に認められ, ついでV型, III型が多い。硬化性病変を示すVI型は2%である。



## 2. ループス腎炎の病態評価

これは臨床的，組織学的，血清学的な面から評価される。

### 1) 臨床的評価

蛋白尿や尿沈渣異常の出現は活動性を示唆する。経時的な変化の中でみられるネフローゼ症候群と telescoped urine，腎機能の悪化はさらに重篤な活動性を示唆する(表Ⅶ-3-3)。

Gaoらは，ループス腎炎患者の尿中lipocalin-2 (LCN2) がループス腎炎の診断や活動性，再燃の予測などに有用であると報告している<sup>3)</sup>。

また，予後の面からはネフローゼ症候群が最も不良で，特に初発時より認める場合に予後不良となる。腎機能は，血清クレアチニン，BUN， $\beta_2$ -ミクログロブリン，尿中NAG，クレアチニンクリアランス (CCr) などで評価されるが，尿異常所見がないにもかかわらず腎機能低下がみられる場合には，閉塞や薬剤，感染などの要因を除外する必要がある。血圧は通常正常で，高血圧は腎機能不全に伴ってみられ不可逆性病変を示唆するが，半月体形成性腎炎，間質性腎炎，腎血管病変，薬剤性腎病変，ステロイド薬の影響などの要因について鑑別を要する。抗リン脂質抗体症候群を合併している場合には，当初より高血圧を認めることがある。

### 2) 組織学的指標

腎生検による組織学的病型により治療に対する反応性や予後が異なる。予後不良の病型はⅣ型(びまん性増殖型;DPGN)とⅥ型(硬化型)である。しかし，Ⅰ型(微小変化型)，Ⅱ型(メサンギウム型)，Ⅲ型(巣状型)であっても，経過中，他の病型へ移行・進展することがあるため留意する(表Ⅶ-3-4)。Ⅴ型(膜性型;MGN)は，ネフローゼ症候群をみることが多いが，多くは慢性に経過し比較的予後良好である。組織学的には，メサンギウ

■ 表Ⅶ-3-3 ループス腎炎の活動性指標

症候的
発熱，紅斑，関節痛，浮腫
臨床検査所見
蛋白尿，尿沈渣異常，腎機能障害
免疫血清学的所見
抗dsDNA抗体価，IgGクラス・補体結合性DNA抗体，血清低補体価，免疫複合体高値
病理組織学的所見
ClassⅢ&Ⅳ，糸球体内皮細胞増殖，白血球浸潤，核崩壊，フィブリノイド壊死，半月体形成，硝子様血栓，ヘマトキシリン体，ワイヤーループ像，間質炎