

症例報告

IL-6 阻害薬トシリズマブ投与により貧血の著明な改善を認めた関節リウマチの一例

佐藤 匠,^{a*} 小関 友紀,^b 薄井 健介,^{b,c} 渡邊 善照,^{b,c} 岡 友美子,^d
小寺 隆雄,^d 藤村 茂,^a 高橋 知子,^e 大河原雄一^f

^a 東北医科薬科大学薬学部臨床感染症学教室, ^b 東北医科薬科大学病院薬剤部,
^c 東北医科薬科大学薬学部臨床薬剤学教室, ^d 東北医科薬科大学病院血液・リウマチ科,
^e 東北医科薬科大学薬学部病態生理学教室, ^f 東北医科薬科大学薬学部病態解析学教室

A Case of Rheumatoid Arthritis which Anemia Has Improved by Treat with Tocilizumab

Takumi SATO,^{a*} Yuki KOSEKI,^b Kensuke USUI,^{b,c} Yoshiteru WATANABE,^{b,c} Yumiko OKA,^d
Takao KODERA,^d Shigeru FUJIMURA,^a Tomoko TAKAHASHI,^e and Yuichi OHKAWARA^f

(Received November 20, 2016)

Anemia combined with most rheumatoid arthritis (RA) is state of iron deficiency, however, does not improve by intravenous dosage of iron. We reported a case of seronegative RA with anemia improved by treatment with Tocilizumab. A 67-year-old female was hospitalized with detailed examination from joint pain, anemia and weight loss. Iron is intravenous injection since admission first day because of anemia severe it is Hb 7.4 mg/dL, however, did not improved. The results of the inspection have been diagnosed with seronegative RA, Tocilizumab has been administered since it is effect insufficient SASP + PSL. Anemia has improved to Hb 12.0 mg/dL treated with Tocilizumab. This case suggests important criteria for selection of bDMARD.

Key words — Anemia, Rheumatoid Arthritis, Tocilizumab

緒 言

関節リウマチ (rheumatoid arthritis: RA) は、増悪と寛解を繰り返す多発関節炎が慢性に進行する全身性の自己免疫疾患である。診断基準に含まれるリウマトイド因子 (rheumatoid factor: RF) または抗環状シトルリン化ペプチド抗体 (anti-cyclic citrullinated peptide antibody: ACPA) は、RA の 80% の症例で陽性となるが、¹⁾ RF と ACPA がともに陰性となる血清学的陰性関節リウマチ (seronegative RA) も知られている。²⁾ RA の治療については、European League Against Rheumatism (EULAR) が推進する Treat to Target (T2T) の概念に基づき、早期から強力な Disease Modified Anti Rheumatic Drugs (DMARDs) を使用していくことが推奨されている。³⁾ わが国の日本リウマチ学会による関節リウマチ診療ガイドライン 2014 においても、メトトレキサート (methotrexate: MTX) が RA 治療の第一選択に位置付けられてい

る。⁴⁾ また、EULAR の RA 管理ガイドライン 2013 において、MTX 投与で 6 カ月以内に治療目標に到達しなければ、MTX をアンカーとして生物学的製剤を積極的に併用することが勧められている。⁵⁾ 現在、わが国で臨床使用されている生物学的製剤は、対象となる分子により TNF- α 阻害薬 (infliximab: IFX, adalimumab: ADA, golimumab: GLM, certolizumab pegol: CZP, etanercept: ETN), IL-6 阻害薬 (tocilizumab: TCZ), T 細胞選択的共刺激調整薬 (abatacept: ABT) に分類される。このうち、TNF- α 阻害薬は MTX 併用が必須 (IFX) もしくは推奨 (ETN, ADA, GLM, CZP) されており、IL-6 阻害薬および T 細胞選択的共刺激調整薬は MTX の併用が不要とされている。⁶⁾ また、JAK 阻害薬であるトファシチニブも臨床使用されており、内服であるが有効性、安全性から生物学的製剤と同等の位置付けになっている。⁷⁾ 今回、生物学的製剤である TCZ の投与により、貧血の著明な改善を認めた血清学的陰性関節リウマ

チの1例を経験したので, 文献的考察を加えて報告する.

症 例

患者: 67歳, 女性. 主訴: 関節痛, 貧血, 体重減少(半年で10kg減少, 入院時46kg). 既往歴: 甲状腺機能低下症, 糖尿病. 現病歴: 今回の入院6カ月前から膝関節痛が出現, 近医整形外科に通院し内服で治療を受けたが改善しなかった. また, 同時期より体重減少と貧血を指摘され, 近医内科にて内服治療を受けていた. 入院1カ月前には東北医科薬科大学病院整形外科を受診し, MRIで骨棘形成, 関節液増加, 骨シンチグラフィで手関節, 膝関節などに強い集積が認められた. また, このときの血液検査で炎症反応高値(血沈120mm/h, CRP 9.52mg/dL)とMMP-3上昇(2070mg/mL)を認めたが, RFとACPAはともに陰性であったため, 血清学的陰性関節リウマチ(seronegative RA)が疑われ同大学病院血液・リウマチ科に紹介となった. 両膝関節の著明な腫脹と胸部X線検査で異常陰影を認め, 体重も半年で10kg減少していたことから悪性腫瘍の可能性も含めて精査・加療目的で同科入院となった. 検査所見: 白血球7400/ μ L, 赤血球309万/ μ L, Hb 7.4mg/dL, Ht 22.9%, MCV 74.1fL, MCH 23.9

pg, MCHC 32.2%, 血小板50.4万/ μ L, APTT 51.1sec, PT 14.1sec, PT-INR 1.27, D-dimer 29.95 μ g/mL, AST 15U/L, ALT 18U/L, LDH 173U/L, ALP 389U/L, γ -GTP 40U/L, CK 29U/L, BUN 15mg/dL, Cre 0.48mg/dL, UA 3.8mg/dL, eGFR 96mL/min/1.73m², TP 8.3g/dL, Alb 3.2g/dL, Na 139mEq/L, K 4.6mEq/L, Cl 105mEq/L, CRP 13.07mg/dL, 抗CL- β 2GP1抗体2.8U/mL, 抗カルジオリピン抗体IgG 11U/mL, 抗RNP抗体>2.0U/mL, 抗Sm抗体<1.0U/mL, 抗SS-A/Ro抗体31.0U/mL, 抗Scl-70抗体<1.0U/mL, 抗dsDNA IgG抗体<10.0U/mL, IgG4 96.8mg/dL, C-ANCA<1.0U/mL, MPO.ANCA<1.0U/mL, 抗ARS抗体陰性, TSH 4.42U/mL, Free T3 2.24pg/mL, Free T4 1.07ng/dL, 血清鉄9 μ g/dL, UIBC 152 μ g/dL, TIBC 161 μ g/dL, Zn 48 μ g/dL, ハプトグロブリン399mg/dL, プロテインC活性79%, プロテインS活性87%, 可溶性IL-2R 963.0U/mL

入院時持参薬: レボチロキシナトリウム水和物錠25 μ g 1回0.5錠1日1回朝食後, クエン酸第一鉄Na錠50mg 1回1錠1日1回朝食後, スルピリドカプセル50mg 1回1カプセル1日1回朝食後, シタグリプチン錠25mg 1回1錠1日1回朝食後, ロキソプロフェン錠60mg 1回1錠1日3回毎食後, レバミピド錠100mg 1回1錠1日3回

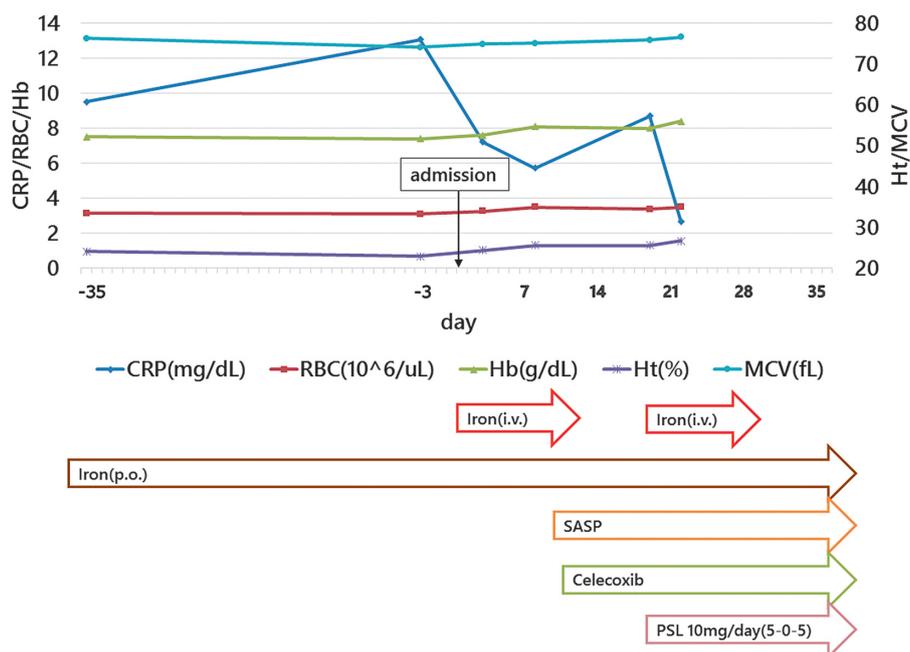


Figure 1. The change of laboratory data and medicines which were used at a hospital

毎食後，センノシド顆粒 1 回 1 g 1 日 2 回朝・夕食後，ケトプロフェンテープ 40 mg 頓用

臨床経過

入院初日より貧血に対して含糖酸化鉄の静注が開始された。入院初期に行われた上部・下部消化管内視鏡検査では明らかな出血や腫瘍性病変を認めなかった。胸部 CT 異常陰影に対する呼吸器内科での精査では、PET-CT 検査で縦隔リンパ節腫脹を指摘されたが、血液内科で悪性リンパ腫は否定された。第 5 病日よりサラゾスルファピリジン腸溶錠 (SASP) の内服が開始され膝関節症状の軽減を認めた。第 18 病日よりプレドニゾロン (PSL) 10 mg/日 (5-0-5) の内服が開始され、膝関節症状の大幅な改善を認めた。しかし、膝関節の腫脹は完全に消失せず手指・肩関節症状も改善されないなど治療目標に到達しなかったため、RA 治療の強化が検討された。インフォームド Consent のもと、第 29 病日に初回のトシリズマブ点滴 400 mg 投与が行われ、第 30 病日に注射鉄剤の投与が終了となった (Figure 1)。副作用対策としてアレンドロン酸ナトリウム水和物経口ゼリーとスルファメトキサゾール・トリメトプリム配合顆粒の内服が開始となり、第 36 病日に症状軽快により退院となった。TCZ 初回投与より 1 カ月後 (第 53 病日) に外来で 2 回目の TCZ 投与が行われたが、このときの血液検査で Hb 12.0 mg/dL と貧血の著明な改善を認めた。

退院時処方：レボチロキシナトリウム水和物散 0.01% 1 回 0.125 g 1 日 1 回朝食後，クエン酸第一鉄 Na 錠 50 mg 1 回 1 錠 1 日 1 回朝食後，スルピリドカプセル 50 mg 1 回 1 カプセル 1 日 1 回朝食後，シ

タグリプチン錠 25 mg 1 回 1 錠 1 日 1 回朝食後，レバミピド錠 100 mg 1 回 1 錠 1 日 3 回毎食後，サラゾスルファピリジン腸溶錠 500 mg 1 回 1 錠 1 日 2 回朝・夕食後，プレドニゾロン錠 5 mg 1 回 1 錠 1 日 2 回朝・夕食後，ランソプラゾール OD 錠 15 mg 1 回 1 錠 1 日 1 回夕食後，アレンドロン酸ナトリウム経口ゼリー 35 mg 1 回 1 包 1 日 1 回起床時 (週 1 回)，スルファメトキサゾール・トリメトプリム配合顆粒 1 回 1 g 1 日 1 回朝食後 (週 2 回)

考 察

本症例は、血清学的陰性 RA に高度の貧血が合併し、血算値および血清鉄の低下から高度の鉄欠乏性貧血の状態と考えられた。この貧血に対して入院当初より注射鉄剤による治療が行われた。中尾の式 (1) により患者のヘモグロビン値および体重から治療前の総鉄必要量を算出したところ 1858 mg で、実際に患者に投与された総鉄量は 1840 mg であったことから、鉄の利用が正常であれば十分な量の鉄が投与されていたと評価できる。

総鉄必要量 (mg) =

$$\{2.72(16 - \text{Hb}) + 17\} \times \text{体重 (kg)} \quad (1)$$

$$\{2.72(16 - \text{Hb}) + 17\} \times 46 \text{ (kg)} = 1858 \text{ mg}$$

しかし、この鉄剤の投与量で貧血の改善は入院中認められず、IL-6 阻害薬のトシリズマブ (TCZ) 投与後に著明な改善を認めた (Figure 2)。

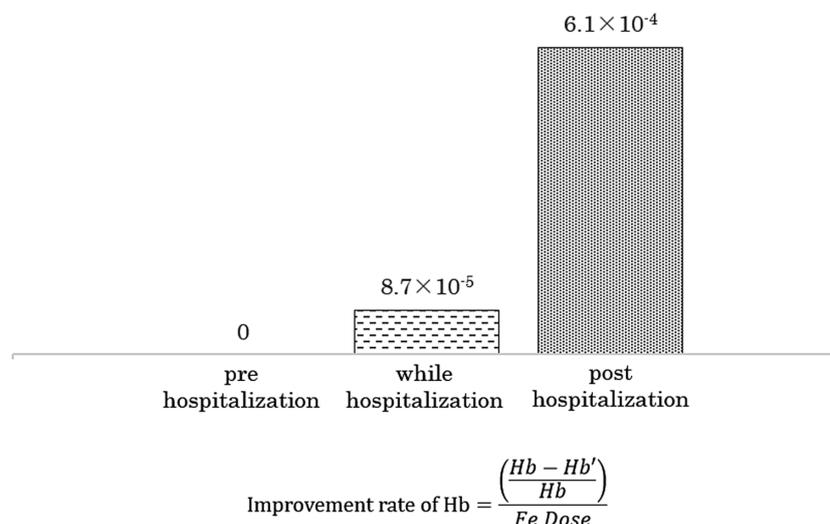


Figure 2. Improvement rate of hemoglobin level

RA の 60~70% に貧血が合併し, ⁸⁾ その原因として慢性疾患に基づく貧血 (anemia of chronic disease: ACD) が最も頻度が高いといわれている。⁹⁾ ACD の病態には種々の炎症性サイトカインが関与することが知られているが, ¹⁰⁾ その機序にはこれら炎症性サイトカインによるヘプシジン産生の亢進, エリスロポエチンの産生低下, エリスロポエチンの反応性低下が主に関与していると考えられている。中でも, ヘプシジンは, 2つの研究グループにより別々に発見された肝臓で合成・分泌される内因性抗菌ペプチドで, ^{11,12)} さらに, ヘプシジンは内因性の鉄代謝制御因子として重要な役割を果たしていることが, 近年の研究で明らかになっている。例えば, ヘプシジンは腸管上皮細胞や網内系マクロファージの細胞膜表面に存在する鉄輸送タンパク質であるフェロポーチン-1 (ferroportin-1) と結合することで, エンドサイトーシスおよび分解を促し, 細胞内から細胞外への鉄の汲み出しを抑制して鉄代謝障害を引き起こす (Figure 3)。¹³⁾ また, ヘプシジン遺伝子は鉄過剰状態のマウス肝臓において発現が誘導され, 鉄過剰に対するネガティブフィードバックとして機能していることが実験的に示されている。¹⁴⁾ 一方, RA の病態には TNF- α や IL-6 といった炎症性サイトカインの過剰産生が深く関与しており, この IL-6 は肝細胞にお

けるヘプシジン合成・分泌を誘導することも明らかとなっている。¹⁵⁾ したがって今回, IL-6 阻害薬の TCZ 投与後に貧血が著明に改善したことから, IL-6 によるペプシジンの合成・分泌亢進を介した鉄代謝障害が本症例の貧血状態に深く関与していたと考えられる。

また, エリスロポエチンの産生低下, エリスロポエチンの反応性低下も ACD の病態に深く関与している。炎症性サイトカインの TNF- α や IFN- γ は, 腎臓におけるエリスロポエチンの産生を抑制することから, ACD に対してエリスロポエチン製剤の投与が有効であるとの報告がある。¹⁶⁾ 一方, RA におけるエリスロポエチン産生能は正常と変わらず, エリスロポエチンに対する骨髄反応性が低下しているとの報告もある。¹⁷⁾ その機序は, TNF- α や IL-1, そして, IL-6 などの炎症性サイトカインによる赤色骨髄でのエリスロポエチンの反応性低下によるとされる。^{18,19)} 特に IL-6 は, JAK キナーゼの活性化を介して signal transducers and activator of transcription (STAT) をリン酸化するが, このリン酸化はさらに suppressor of cytokine signaling (SOCS) と呼ばれるネガティブフィードバックファクターを活性化するため, 結果的に JAK を介した STAT のリン酸化を抑制する。そして, エリスロポエチン受容体はシグナル伝達に

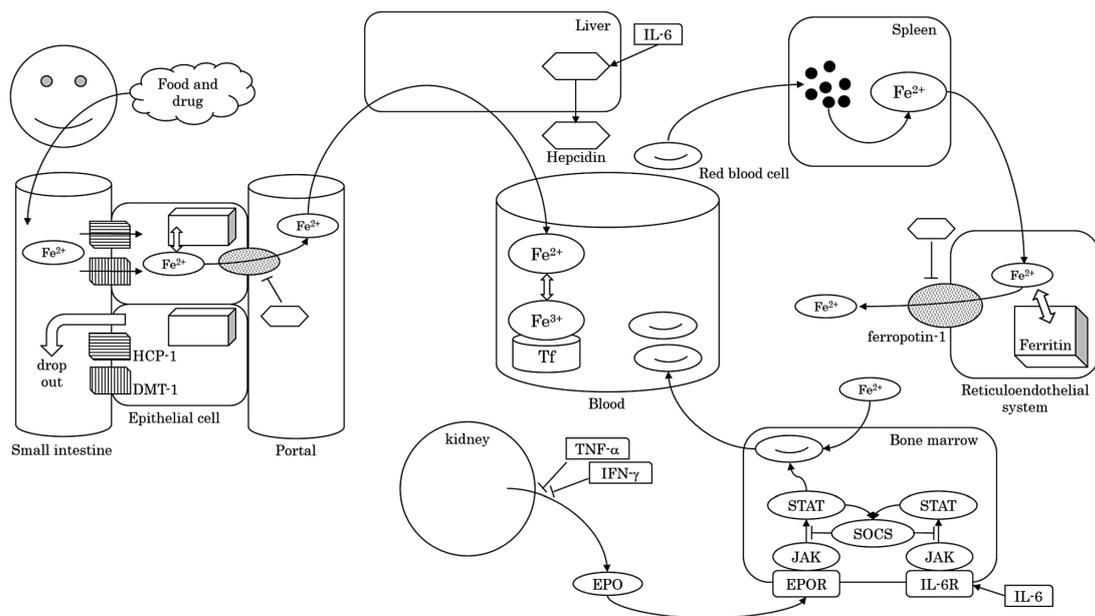


Figure 3. Overview of iron metabolism

DMT-1: divalent metaltransporter -1, EPO: erythropoietin, EPOR: erythropoietin receptor, HCP-1: heme carrier protein -1, IFN- γ : interferon gamma, IL-6: interleukin -6, JAK: janus kinase, SOCS: suppressor of cytokine signaling, STAT: signal transduction and activator of transcription, Tf: transferrin, TNF- α : tumor necrosis factor alpha

JAK/STAT 系を有していることから、IL-6 は以上のような SOCS を介したネガティブフィードバック機構でエリスロポエチン刺激によるシグナルを抑制し、貧血をもたらすと考えられる。そして実際に、IL-6 阻害薬によりエリスロポエチンシグナルの回復が起こることが示されている。²⁰⁾ したがって、本症例で認められた IL-6 阻害薬 TCZ による貧血改善の機序の一つに、以上のような TCZ によるエリスロポエチンの反応性低下の改善が関与していたと考えられる。RA の疾患活動性および貧血に対する TCZ と TNF- α 阻害薬の効果を比較したコホート研究では、TCZ が有意に血清中ヘプシジン濃度および貧血パラメーターを改善している。²¹⁾ また、RA 患者の貧血に対する TCZ と他の生物学的製剤の効果を比較した別のコホート研究でも、同様の結果が得られている。²²⁾

以上より、RA における ACD 合併の有無は、薬物療法における生物学的製剤選択の重要な判断基準となりうる。貧血を合併する RA 患者に対して、鉄剤を投与しても治療効果が乏しい場合は、薬剤師としても生物学的製剤に特有な副作用や合併症を考慮したうえで、積極的に生物学的製剤による治療を主治医に提案していくべきと考える。

REFERENCES

- 仁科 直, 桑名正隆, "Ensho to Meneki," **24**, 47–50 (2016).
- Alarcon G.S., Koopman W.J., Acton R.T., Barger B.O., *Arthritis. Rheum.*, **25**(5), 502–507 (1982).
- Smolen J.S., Landewé R., Breedveld F.C., Dougados M., Emery P., Gaujoux-Viala C., Gorter S., Knevel R., Nam J., Schoels M., Aletaha D., Buch M., Gossec L., Huizinga T., Bijlsma J.W., Burmester G., Combe B., Cutolo M., Gabay C., Gomez-Reino J., Kouloumas M., Kvien T.K., Martin-Mola E., McInnes I., Pavelka K., van Riel P., Scholte M., Scott D.L., Sokka T., Valesini G., van Vollenhoven R., Winthrop K.L., Wong J., Zink A., van der Heijde D., *Ann. Rheum. Dis.*, **69**, 964–975 (2010).
- 日本リウマチ学会編, 関節リウマチ診療ガイドライン 2014, メディカルレビュー社, 東京 (2014).
- Smolen J.S., Landewé R., Breedveld F.C., Buch M., Burmester G., Dougados M., Emery P., Gaujoux-Viala C., Gossec L., Nam J., Ramiro S., Winthrop K., de Wit M., Aletaha D., Betteridge N., Bijlsma J.W., Boers M., Buttgereit F., Combe B., Cutolo M., Damjanov N., Hazes J.M., Kouloumas M., Kvien T.K., Mariette X., Pavelka K., van Riel P.L., Rubbert-Roth A., Scholte-Voshaar M., Scott D.L., Sokka-Isler T., Wong J.B., van der Heijde D., *Ann. Rheum. Dis.*, **73**, 492–509 (2014).
- 木下浩二, *Med. J. Kinki Univ.*, **40**, 113–121 (2015).
- 鈴木康夫, "Nihon Naikagakukai Zasshi," **104**, 519–525 (2015).
- 佐藤由紀夫, "Shindan to Chiryō," **45**, 221–225 (2004).
- 花岡洋成, 平形道人, "Shindan to Chiryō," **79**, 2063–2067 (2006).
- Macdougall I.C., Cooper A.C., *Eur. J. Clin. Invest.*, **35**, 32–35 (2005).
- Park C.H., Valore E.V., Waring A.J., Ganz T., *J. Biol. Chem.*, **276**, 7806–7810 (2001).
- Krause A., Neitz S., Mägert H.J., Schulz A., Forssmann W.G., Schulz-Knappe P., Adermann K., *FEBS. Lett.*, **480**, 147–150 (2000).
- Nemeth E., Tuttle M.S., Powelson J., Vaughn M.B., Donovan A., Ward D.M., Ganz T., Kaplan J., *Science.*, **306**, 2090–2093 (2004).
- Pigeon C., Ilyin G., Courselaud B., Leroyer P., Turlin B., Brissot P., Loréal O., *J. Biol. Chem.*, **276**, 7811–7819 (2001).
- Nemeth E., Rivera S., Gabayan V., Keller C., Taudorf S., Pedersen B.K., Ganz T., *J. Clin. Invest.*, **113**, 1271–1276 (2004).
- Peeters H.R., Jongen-Lavrencic M., Vreugdenhil G., Swaak A.J., *Ann. Rheum. Dis.*, **55**, 739–744 (1996).
- Papadaki H.A., Kritikos H.D., Valatas V., Boumpas D.T., Eliopoulos G.D., *Blood.*, **100**, 474–482 (2002).
- Schooley J.C., Kullgren B., Allison A.C., *Br. J. Haematol.*, **67**, 11–17 (1987).
- Davis D., Charles P.J., Potter A., Feldmann M., Maini R.N., Elliott M.J., *Br. J. Rheumatol.*, **36**, 950–956 (1997).
- 西本憲弘, "Ensho to Meneki," **15**, 511–518 (2007).
- Song S.N., Iwahashi M., Tomosugi N., Uno K., Yamana J., Yamana S., Isobe T., Ito H., Kawabata H., Yoshizaki K., *Arthritis. Res. Ther.*, **15**, R141 (2013).
- Hashimoto M., Fujii T., Hamaguchi M., Furu M., Ito H., Terao C., Yamamoto K., Yamamoto W., Matsuo T., Mori M., Ohmura K., Kawabata H., Mimori T., *PLoS. One.*, **9**, e98202 (2014).