




Case Report

Effectiveness of subcutaneous tocilizumab in refractory adult Still's disease: report of three cases and a review of the literature

Masataka Torigoe, Keisuke Maeshima , Yuhei Kuriyama, Itomi Abe, Takashi Ozaki, Yuichi Omura, Tatsuhiro Umeki, Chiharu Imada, Koji Ishii & Hirotaka Shibata ...show less

Mod Rheumatol Case Rep. 2021 Feb 9:1-11.

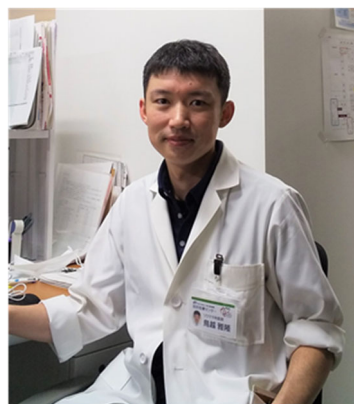
doi: 10.1080/24725625.2021.1886402

<論文内容>

成人スティル病(ASD)は高熱、サーモンピンク疹、多関節炎、肝脾腫および炎症マーカーの上昇を特徴とする全身性炎症性疾患です。近年、ステロイドや免疫抑制薬による従来の治療法に抵抗性を示す症例において、ヒト化抗 IL-6 受容体抗体のトシリズマブ(TCZ)の有効性が報告されています。ただし、ほとんどの報告は TCZ の点滴静注のデータに基づくものです。

その為、本邦では TCZ の点滴製剤のみが ASD に保険承認されており、皮下注射製剤は未承認です。関節リウマチ治療においては TCZ 点滴静注と皮下注射の両方が保険承認されており、患者にとっての心身的負担や医療者側の時間的・労力的負担の観点から、皮下注射が好まれる傾向があります。

今回私たちは、ステロイドなど従来の治療に抵抗性の ASD に対し TCZ 皮下注射が奏功した 3 例を経験しました。前述の通り、点滴静注と異なり、皮下注射製剤がどれほど ASD に有効であるかは、ほとんど報告がありませんでした。私たちの症例では、TCZ 皮下注射の翌日に解熱し、CRP や血沈といった炎症マーカーも初回投与の 3 日後に著明に低下し、2 週間以内に正常化するという結果が得られました。このような速効性に加え、2 年以上にわたる長期観察期間中も ASD の再燃を抑制し、また併用しているステロイドや免疫抑制薬の量を減量することができました。また、TCZ 皮下注射では体重 $\geq 70\text{kg}$ では薬効や低下することが関節リウマチの分野で報告されており、私たちの 3 例は体重が 70kg 未満でしたので、成人スティル病においても TCZ 皮下注射が奏功するための因子として体重(過体重でないこと)が重要かもしれません。体重今回、私たちのケースシリーズにより、TCZ 皮下注射は難治性 ASD に対する有効な治療選択肢になりうることを示唆されました。



<表 1 TCZ 皮下注射投与前および投与 2 年後の各種臨床パラメーターの変化>

Table 1. Clinical characteristics of 3 patients at TCZ-SC initiation (upper row) and 2 years after TCZ-SC administration (lower row).

Patient	Age(year s)/sex	Body Weight	Disease duration	Clinical manifestations	CRP (mg/dl)	ESR (mm/h)	Ferritin (ng/ml)	PSL dose (mg/day)	Immunosuppressants	TCZ-SC 162mg injection interval
1	48/M	51.6 kg	8 years	Arthritis	12.37	74	1088	60	CsA 120 mg/day	every week*
				None	0.01	2	95	2.5	CsA 25 mg/day	every week
2	15/F	51.3 kg	1 month	Fever, Arthralgia	9.56	103	1461	50	CsA 200 mg/day	every 2 weeks
				None	0.01	2	21	1.5	None	every 2 weeks
3	28/F	65.6 kg	1 year	Fever, Arthritis, Rash	4.38	N/A	108	9	CsA 150 mg/day, MTX 16 mg/week	every 2 weeks
				None	0.01	N/A	16	0	None	every 8 weeks

TCZ-SC, subcutaneous tocilizumab; PSL, prednisolone; CsA, cyclosporin A; MTX, methotrexate
N/A, not available

*The first two doses were administered at 2-week interval.

表 1 には当 3 症例の年齢、体重および TCZ 皮下注射の開始前・開始 2 年後の症候や検査値の変化を提示しております。TCZ 開始 2 年後の時点で、発熱や関節痛といった臨床症状は消失した状態を維持できており、また CRP や血沈(ESR)、フェリチン値も正常範囲となっております。また、プレドニゾロン(ステロイド)も 2.5 mg/日以下と極めて少ない量まで漸減できております。

<図 1 TCZ 皮下注射開始後の炎症マーカーとプレドニゾロン用量の経時的変化>

Fig. 1 ●— Patient 1 ●···· Patient 2 ■- - - Patient 3

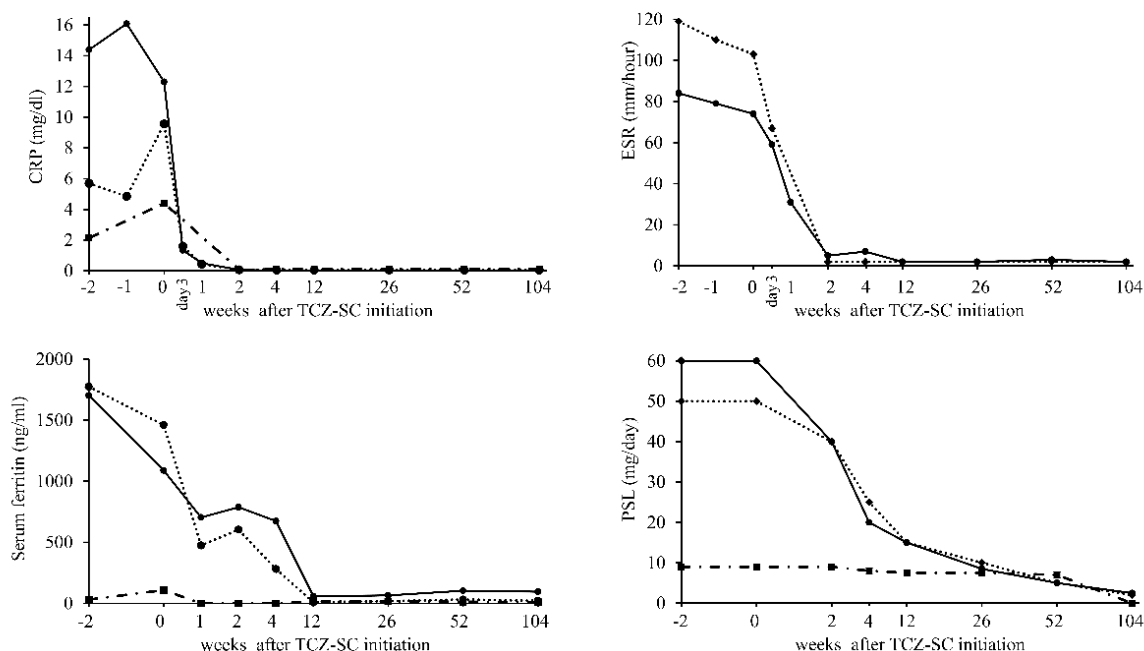


図 1 では、CRP や血沈(ESR)、血清フェリチン、プレドニゾロン用量の TCZ 開始後の経時的変化を提示しております。当ケースシリーズの特徴として着目して頂きたいのは、皮下注射であっても CRP や血沈が 3 日後には急激に低下し、1~2 週間後には正常化した点です。成人ス

ティル病において、高度の全身炎症状態が持続すると、衰弱や貧血、低アルブミン血症のみならず、マクロファージ活性化症候群(汎血球減少や多臓器不全を生じうる重篤な病態)へ進展する場合があります。このように成人スティル病では全身炎症を一刻も早く沈静化する必要がありますが、図 1 が示すように TCZ 皮下注射がほんの数日で著しい効果をもたらしていることは、過去に報告が無く、臨床医にとって非常に有益な新知見と言えます。

鳥越感想: 他の先生方も同様の状況かと思いますが、臨床業務等で忙しい中、執筆作業のモチベーションを維持するには、自分なりの目的(その論文を通して、世の中にどう役立てたいのか)を何か 1 つ設定しておくのが効果的だと思います。生物学的製剤の点滴静注よりも皮下注射のほうが、患者さんと医療者双方にとって様々な負荷が少ない場合が多く、実際に私も皮下注射を選択したいと思うことが多々あります。しかし残念ながら、成人スティル病も含め、同じ薬剤でも点滴静注のみが保険承認されており、皮下注射は未承認という疾患があります。今回の論文は、将来的に TCZ 皮下注射が成人スティル病でも正式に保険承認されるための一助になれば、という淡い期待(目的)も込めて執筆しました。

今回、執筆開始からアクセプトまで長期間を要してしまい、ご指導頂いた柴田教授や前島先生にはご迷惑をおかけしてしまいましたが、お二人とも論文完成を楽しみに待って下さり、アクセプト時には一緒に喜んで下さり、大変励みになりました。ご指導いただき誠にありがとうございました。これから次の、「これは世の中の役に立ちそうだ」と思える研究や症例報告の題材を探したいと思います。



HIRO'S EYE

別府医療センター リウマチ・膠原病内科 鳥越雅隆先生
大分大学医学部膠原病内科グループの合作！

鳥越先生、まずは *Modern Rheumatology Case Reports* 誌に論文アクセプトおめでとう！
この論文は2つの点で素晴らしい。まず、関節リウマチにおいて、TCZ は皮下注射でも点滴静注でも有効性、安全性ともに承認されている中で、成人スティル病ではなぜか点滴静注のみが可能である状況に疑問をもって、実際に自験例において、皮下注射でも有効性、安全性を確認したことを示すことができたことです。同じ薬でも静注より皮下注、皮下注より内服の方がやはり患者さんにとっては有り難いので患者に寄り添う治療の提案は意味があります。また、2つ目として、鳥越先生は医学博士の取得後も大学在籍時には続報の基礎研究の論文発表を行い、今度は別府医療センターに出向して臨床で忙しい中でこの論文を掲載まで持ち込めたことです。今後も引き続き、患者さんの診療を行いながら疑問やクリニカルクエスチョンを証明するような臨床研究を是非続けてまた論文発表を楽しんでいます。

(柴田洋孝)