

3-3) 抗 TNF α 阻害薬

1) TNF 阻害薬に関するエビデンス

TNF α は肉芽腫の形成などにおいて主要な役割を担うサイトカインであり、これを阻害する TNF 阻害薬は、関節リウマチ (RA) などの難治性炎症性疾患の領域で大きな成功を収めた。難治性サルコイドーシスの治療においても大きな期待が持たれ、これまでに3つの RCT が生まれ、その他に 10 を越える case series があり、それらを総合すると、肺サ症、皮膚サ症、神経サ症などにおいて有効との結果が得られている¹⁻³⁾。肺サ症については、2つの RCT があり、肺機能の FVC を指標として評価され、2.5~6.6%の改善が得られている^{4,5)}。ただこの改善が臨床的に有意であるかどうかについては、議論がある^{2,3,6)}。しかしいずれも比較的短期間 (6 ヶ月間程度) の投与であり、中止後の再発は多く、平均 12 ヶ月のフォローで 86%が再発したとの報告もある⁷⁾。6 ヶ月を超えて長期投与を行った case series (26 例, 46 ヶ月) では、2 例で完全寛解が得られ、薬剤を中止でき、その後も再発が無かった⁸⁾。

TNF 阻害薬の中ではインフリキシマブ (IFX) が最もよく研究され、評価もほぼ定まっている。アダリムマブ (ADA) の評価がそれに次ぐ。エタネルセプト (ETN) は TNF 阻害効果は最も弱く、サルコイドーシスにおいても有効性は低い¹⁻³⁾。

有害事象として、投与時反応、感染症 (結核、その他) の誘発などがあり、死亡例も少数ながら報告されており、その発生率は RA と同等と言われる²⁾。また逆説的な事象として TNF 阻害薬投与の有害事象としてサルコイドーシスの発症が多数報告されており (投与対象は RA などリウマチ性疾患)、薬剤としては ETN で多い。Th1, Th2 系のバランスの乱れによるものと推測されている⁹⁾。

2) TNF 阻害薬の適応について

治療薬としては、本薬剤の高コスト、効果の不確実性、再発の多さなどからステロイド、及びその他の免疫抑制剤に不応の場合の 3rd line としての位置づけであるが^{1,3)}、重い皮膚病変 (lupus pernio)、重い神経サ症においては、海外では 2nd line として用いて良いとされる^{1,10)}。肺サ症については、肺機能上 FVC70%以下、CRP 上昇⁴⁾、FDG/PET 検査陽性¹¹⁾などで良好な反応性が期待されるとされる。皮膚サ症については IFX と並んで ADA が用いられ良い結果が報告されている¹²⁾。心臓サ症については、有効、無効、むしろ増悪との報告があり、一定しない^{13,14)}。

(TNF 阻害薬については、複数の RCT が行われているため、論文のエビデンスレベルを示した)。

文献

- 1) Drent M, Cremers JP, Jansen TL, et al. Practical evidence and experience-based recommendations for use of TNF- α inhibitors in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2014 ;8:31:91-107. (エビデンスレベル 1 a)
- 2) Maneiro JR, Salgado E, Gomez-Reino JJ et al. Efficacy and safety of TNF antagonists in sarcoidosis: data from the Spanish registry of biologics BIOBADASER and a systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2012 ;42:89-103. (エビデンスレベル 1 b)
- 3) Baughman RP, Grutters JC. New treatment strategies for pulmonary sarcoidosis: antimetabolites, biological drugs, and other treatment approaches. *Lancet Respir Med.* 2015 ;3:813-22. (エビデンスレベル 1 b)
- 4) Baughman RP, Drent M, Sarcoidosis Investigators et al. Infliximab therapy in patients with chronic sarcoidosis and pulmonary involvement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006 ;174:795-802. (エビデンスレベル 1 b)
- 5) Rossman MD, Newman LS, Baughman RP, et al. A double-blinded, randomized, placebo-controlled trial of infliximab in subjects with active pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2006 ;23:201-8. (エビデンスレベル 1 b)
- 6) Judson MA, Baughman RP, Costabel U, et al. The potential additional benefit of infliximab in patients with chronic pulmonary sarcoidosis already receiving corticosteroids: a retrospective analysis from a randomized clinical trial. *Respir Med.* 2014 ;108:189-94. (エビデンスレベル 3)
- 7) Panselinas E, Rodgers JK, Judson MA. Clinical outcomes in sarcoidosis after cessation of infliximab treatment. *Respirology.* 2009 ;14:522-8. (エビデンスレベル 4)
- 8) Russell E, Luk F, Manocha S, et al. Long term follow-up of infliximab efficacy in pulmonary and extra-pulmonary sarcoidosis refractory to conventional therapy. *Semin Arthritis Rheum.* 2013 ;43:119-24. (エビデンスレベル 4)
- 9) Amber KT, Bloom R, Mrowietz U, et al. TNF- α : a treatment target or cause of sarcoidosis? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015 ;29:2104-11.
- 10) Stagaki E, Mountford WK, Lackland DT, et al. The treatment of lupus pernio: results of 116 treatment courses in 54 patients. *Chest.* 2009 ;135:468-76. (エビデンスレベル 4)
- 11) Vorselaars AD, Crommelin HA, Deneer VH et al. Effectiveness of infliximab in refractory FDG PET-positive sarcoidosis. *Eur Respir J.* 2015 ;46:175-85. (エビデンスレベル 4)
- 12) Pariser RJ, Paul J, Hirano S, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of adalimumab in the treatment of cutaneous sarcoidosis. *J Am Acad Dermatol.* 2013 ;68:765-73. (エビデンスレベル 1 b)

- 13) Chung ES, Packer M, Lo KH, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure trial. *Circulation* 2003;107:3133-40. (エビデンスレベル 1b)
- 14) Barnabe C, McMeekin J, Howarth A, et al. Successful treatment of cardiac sarcoidosis with infliximab. *J Rheumatol.* 2008 ;35:1686-7. (エビデンスレベル 5)