

*New stages of anti-inflammatory therapy with biological agents**Tsutomu Takeuchi**

生物学的製剤による炎症性疾患治療の新ステージ

竹内 勤*

原因は明らかでないが持続する炎症という共通した病態を有する種々の疾患において、炎症の分子病態が明らかにされ、それを標的とする薬剤の開発が全世界で繰り広げられてきた。とりわけ、標的分子に極めて特異性が高い生物学的製剤は、これまで有効な治療法の少なかった疾患で苦しむ多くの人たちに朗報となった。一方で、標的分子の生理的作用を抑制したこと起因する副作用も明らかとなってきた。

薬剤開発の点からは、歴史が浅く幾多のハードルが課せられた生物学的製剤は開発者の多大なる努力によって、関節リウマチ、クローン病、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、乾癬、多発性硬化症に承認され、全世界で100万人以上に使用されるという実績を有する。短期的には、この新しいタイプの薬剤は副作用の懸念をよそに軟着陸を果たしたように思える。中～長期的な安全性について厳重に評価を行っていく必要があるが、この間、生物学的製剤によって救われた人は多い。関節リウマチの治療薬として、TNFとIL-1、そしてIL-6の3種類の炎症性サイトカインが格好の標的となったが、開発当初、IL-1阻害薬の動物レベルでの関節炎抑制効果、関節破壊抑制効果の素晴らしさが際立っており、IL-1の優位性を信じ、それを疑う者は少なかった。しかし、いざ臨床導入されて判明したことは、TNF阻害薬がより優れた効果を示し、IL-1阻害薬の関節リウマチに対する効果は限定的なものでしかない、という全く逆の結果であった。マウス、ラットモデルと、実際のヒト疾患における効果にギャップがみられたのである。生物学的製剤の特異性の高さゆえ、ヒトに対して開発されたものが、小動物で使用できないなどの制約もあった。TNF阻害薬として最初に開発されたキメラ型抗TNF α 抗体インフリキシマブは、本来、敗血症性ショックに対する薬剤として開発が進められた。臨床症状は改善したものの、細菌感染症治療が成功しない限り、生命予後の改善もないという残念な結果に終わった。この時は、開発者のショックは相当なものであったと推察される。適応疾患を関節リウマチに変えて行った単回投与の臨床効果は素晴らしいものであったが、インフリキシマブ単独で複数回投与して明らかになったのは、抗キメラ抗体の産生と、効果持続時間の短縮という難題であった。誰もがこの製剤の継続投与、臨床導入は難しいのでは、と思ったはずである。しかし、メトトレキサートと併用することによって、抗キメラ抗体産生が抑制され、半減期が延長し、臨床的応用が急速に進んだが、そのきっかけも、やはり臨床現場の観察から得られた。また、IL-1レセプターアンタゴニストのアナキンラが、関節リウマチに対して限定的な効果しかないというコンセンサスが得られる中で、IL-1産生に関わるシグナル伝達分子の遺伝的欠損を示すMuckle-Wells症候群で劇的な効果が報告された。一例、一例の積み重ねの結果、稀ではあるが他に有効な治療法がない小児遺伝性疾患に著効することが報告されたのである。ベンチからクリニックへと生み出された生物学的製剤は、実は、クリニッ

*2nd Dep. of Medicine, Saitama Medical Center / School

埼玉医科大学総合医療センター第2内科教授

クからベンチへのフィードバックによって支えられてきたのである。その片方が欠けても良い開発は行われなかったであろう。両者の情熱的な開発努力があって、初めて今日の隆盛がもたらされたのだと思う。

本来、生体の中で生理的役割を果たしているこれら炎症性サイトカインを完璧に阻害することによって、結核などの細胞内寄生感染症などが惹起されることも、臨床現場からの報告で明らかとなった。改めて臨床情報の重要性を示すエピソードである。これら製剤に対する使用経験を蓄積し、その使用方法を常に改良していく姿勢が求められる。

今後、標的を異にした多種類の生物学的製剤が導入されるのは間違いない。その時大切なのは、個人に適した薬剤の選択であろう。テーラーメイドの生物学的製剤選択が可能となれば、その人、その人に最適な生物学的製剤を用いて寛解導入を図り、経口無機化合物で維持するといった治療戦略も現実のものとなるであろう。網羅的遺伝子発現解析によって、その端緒が開かれようとしている。このようなアプローチによって、薬剤を無駄無く投与でき、また副作用も減らせるものと期待されているが、生物学的製剤そのもののコストダウンに向けた工夫も、一方で必要である。

炎症性疾患は、分子病態の解明と、それに対する生物学的製剤の開発によって、かつて経験したことの無い新しいステージに突入した。この成果を活かし、次のステージに向かって炎症・再生学がさらなる発展を遂げることを願いたい。