

*Development of new therapies for intractable conditions in systemic autoimmune diseases**Tsuneyo Mimori**

全身性自己免疫疾患における難治性病態の治療開発

三森 経世*

関節リウマチ(RA)の治療戦略は近年大きく変貌しようとしている。ここ数年の強力な抗リウマチ薬と生物学的製剤導入による治療成績の向上は目覚ましく、可能な限り早期から強力な治療介入を行なうことにより、臨床的寛解とともに関節破壊を完全に阻止することが現実の目標として捉えることができるようになった。

このようにRAの治療の進歩は目覚ましいが、ひるがえってRA以外の全身性自己免疫疾患(膠原病)の治療の進歩はどうだろうか。膠原病はいわゆる「難病」を代表する疾患群であったが、確かに膠原病の生存率は年代とともに向上してきている。このような生命予後の改善には、きめ細かいステロイド療法の確立やシクロホスファミドパルス療法などの免疫抑制薬の適応拡大などの治療の進歩はあろうが、それ以上に診断技術の向上による早期診断あるいは従来は見逃されていた軽症例の増加が関与していることと、抗菌薬の開発や人工透析の普及といった医学医療全般の進歩が膠原病の生命予後をも押し上げてきたものと考えられる。

しかしながら、総体的な生命予後の向上を見る一方で、依然として治療法が確立していないために死亡率が高く、または重い障害を残すような病態が認められる。このために、膠原病の長期予後は必ずしも満足すべきものではなく、むしろ長期生存例が増えるにつれてかかる難治性病態が一層クローズアップされるようになった。このような難治性病態としては、全身性エリテマトーデス(SLE)の重症ループス腎炎、中枢神経症状、肺胞出血、強皮症の線維化および血管閉塞病変、ステロイド抵抗性筋炎、皮膚筋炎に伴う急性型間質性肺炎、混合性結合組織病の肺高血圧症、結節性多発動脈炎やウェゲナー肉芽腫症などの血管炎症候群、劇症型抗リン脂質抗体症候群、二次性アミロイドーシスなどをあげることができる。かかる難治性病態の治療についてはまだ確固たる方針が定まっていないものが多いため、膠原病の生命予後をさらに改善し、QOLを改善してより良いライフスタイルを確立するためには、このような病態の有効な治療法を開発することが急務である。

筆者らはかつて厚生労働省の研究費を得て行った全身性自己免疫疾患における診断と治療法の開発に関する研究班において、膠原病における難治性病態の診療ガイドライン作成に携わった。このガイドラインでは、エビデンスに基づく合意形成を元に最良の治療をスタンダードとして目指すことを目的として、難治性病態ごとに過去約20年間の治療に関する文献をデータベースより検索し、それらの論文のエビデンスレベルを分類し、結果に基づいて現状で考えられる治療法を網羅してそれぞれに推奨度を示した。しかし、これらの作業によって明らかになったことは、この領域における治療法の多くは、過去の経験の積み重ね、履歴研究、症例報告や少数例のケースシリーズなどのエビデンスレベルがさほど高くないとされる臨床研究や報告の上に成立しているものが大多数であり、膠原病治療におけるエビデンスの現状の問題点が改めて明らかになった。

* Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Graduate School of Medicine, Kyoto University 京都大学大学院医学研究科内科学講座
臨床免疫学 教授

膠原病難治性病態には緊急的な治療を要する重篤な病態が多く、また症例数が少ないものが多いことが、対照を置く前向き臨床試験を行うことへの大きな妨げとなっているものと考えられる。国際的な多施設共同レジストリーの設置などによる多数の症例の蓄積が望まれる。

RAの治療の進歩に比べて、膠原病の新たな治療法開発は極めて貧しい状況にあるといわざるを得ない。これはRAに比べて患者数が圧倒的に少ない膠原病に対して、採算を重視する製薬企業が新薬開発や治験に前向きでないことに一因があろう。このため、海外ではエビデンスが確立している治療薬も我国ではほとんどが保険適応外にあり、その多くで適応拡大治験の目途すらないのが現状である。

それでもSLEは比較的患者数が多いため（本邦で5万人以上）、これまで国内外で種々の治験が進められてきた。生物学的製剤は、関節リウマチではTNF α 阻害療法が大きな効果を上げているが、SLEでの有効性のエビデンスはない。しかし、抗CD20抗体（リツキシマブ）によるB細胞除去療法がステロイドや免疫抑制薬に抵抗する難治性SLE症例に有効との報告が集積していることから、SLEの病態形成におけるB細胞の役割の重要性和B細胞をターゲットにした新たな治療法が注目されている。リツキシマブは既に我国でもSLEを対象とした第I/II相臨床試験が行なわれ、良好な成績が報告された。しかし一方、米国でSLEにリツキシマブを使用した2例に致死的な進行性多巣性白質脳症が発生したことから、米国食品医薬品局がリツキシマブのoff-label使用に対し警告を発している。また最近、米国におけるSLEのリツキシマブ第III相試験の結果が速報で発表され、その結果は期待に反してプラセボとの間に有意差がないというものであった。現在サブ解析が進行中であるが、治験計画の不備も指摘されており、SLEという極めて病態の多様な疾患における臨床試験の困難さを示す例かもしれない。

海外ではループス腎炎に対してCTLA4融合蛋白アパタセプトとMMF併用の効果が報告されており、新たなB細胞療法薬としての抗CD22抗体(epratuzumab)や抗BLys抗体(belimumab)の臨床治験も行なわれつつある。しかし、これらの成績ではリツキシマブの効果における初期の報告ほどのインパクトには乏しい。

これまでの既存の薬剤による膠原病難治性病態への適応拡大や、あるいは既に開発中の薬剤の膠原病に対する適応の取得には、どうしても限界がある。時間がかかるようでも、膠原病の難治性病態について病因と病態を地道に解明し、それぞれの病態に即した治療法を開発することが結局は望まれる。そのためには採算性を度外視しなければならないことも多いと考えられ、製薬企業の開発のみに頼ることはできないので、大学や非営利研究施設によるトランスレーショナルリサーチを進めて医師主導型治験も考慮する必要があるだろう。