

*Scientific innovation by biologics in inflammatory immune diseases**Yoshiya Tanaka, MD, PhD**

生物学的製剤による革命 —炎症性免疫疾患の治療のパラダイムシフトも超えて—

田中良哉*

生物学的製剤の導入は多様な疾患の治療にパラダイムシフトを齎したが、病態解明、基礎研究、さらに、医療システムにまで変化を促そうとしている。代表的な炎症性免疫疾患である関節リウマチに対するTNF阻害薬は、生物学的製剤の導入が最も成功した例である。免疫学の進歩は関節リウマチを自己免疫疾患に位置付け、その病態形成に於いて最も重要な分子としてTNF α を特定した。そして、TNF α を標的とした生物学的製剤は、関節リウマチに高率な寛解導入を可能とした。即ち、モノクローナル抗体技術という免疫学的手法による免疫難病の治療が具現化され、臨床医のみならず基礎研究者に多大なる勇気を与えた。また、TNF阻害薬は関節破壊の進行制御を可能とし、進歩が遅延していたリウマチの治療は今や他分野をリードしつつある。さらに、TNF阻害薬は、QOLや生命予後を改善することが明らかになり、糖尿病や高脂血症などの他の内科疾患と同様、治療のエンドポイントを長期生存率に置くことを可能とした。現在、TNFやIL-6を標的とした生物学的製剤は、関節リウマチに加えて、若年性特発性関節炎、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、ベーチェット病など多様な炎症性免疫疾患の治療へも展開され、治療のパラダイムシフトは確実に拡大しつつある。

関節リウマチに対するTNF阻害薬は、リサーチトランスレーションの好例である。同時に、TNF阻害薬の成功は、ベッドサイドからベンチへの逆方向のトランスレーションを再興する契機にもなった。ノックアウトマウスは膨大な遺伝子の科学的意義を決定付けてきたが、少なくともヒトの系では、特定の標的に対する生物学的製剤の齎す結果が、ノックアウトマウスに匹敵する意義を有する可能性が高い。例えば、TNF阻害薬による関節リウマチの寛解導入率は約3割だが、関節破壊進行は9割以上で制御され、予想に反して「敷居」が低かった。また、TNF阻害薬は心・脳血管障害を激減させるとも報告され、TNFが免疫系を超えて骨、脂質、血管などの代謝系でも重要な役割を有することを想定させる。一方、同じく関節リウマチの病態に関与すると考えられていたIL-1を標的とした治療は芳しい結果が得られなかった。斯様な事実は、標的細胞や標的分子の基礎的、病態的意義を再考する契機になった。ただ、TNF阻害薬といえども寛解導入率は約3割で、高い寛解率や治癒を目指すには更なる標的の追及も必要である。免疫疾患の治療では破綻した自己寛容の修復が最終目標で、自己反応性リンパ球にアプローチする必要がある。T細胞共刺激分子などのリンパ球の細胞表面機能分子などを標的として、疾患制御という目標を明確に見据えた基礎研究が進行することが期待される。

* The First Department of Internal Medicine, School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Japan
産業医科大学医学部第一内科学講座 教授

生物学的製剤は、特定の重要な標的を「ロックアウト」するが故に、時に重篤な副作用を生じ、医療のあり方を再考する契機にもなった。関節リウマチに対するインフリキシマブとエタネルセプトについては市販後全例調査が実施された。インフリキシマブでは、重篤な副作用を5,000例中308例に、結核を14例に発症した。14例中11例は最初の2,000例で報告され、日本リウマチ学会では、既往歴や家族歴、ツベルクリン反応、胸部X線等によるスクリーニングの励行、及び、イソニアジド予防投与を推奨した。その結果、後半の3,000例では3例のみの発症で、イソニアジド使用者からは発症がなく、感染症の管理の重要性が証明された。また、ニューモシスティス肺炎や間質性肺炎は欧米より高頻度で、死亡例も認められた。これらの事実から、生物学的製剤の使用は、重篤な副作用を予防、管理、診断、治療をすることが出来る医師に限定すべきだとの意見も多い。IL-6受容体抗体トシリズマブの場合も、CRP産生や発熱が抑制され、感染症の早期発見は症状や所見に頼らざるを得ず、臨床医の力量が問われる。生物学的製剤が多様化するに連れ、各学会、行政、薬剤企業、マスメディアが共同で、的確な内科的薬物治療の実践を啓発し、医療のあり方を見直し、地域格差を是正することが先決かもしれない。

欧米では、生物学的製剤の台頭に伴い、関節リウマチの制御から薬剤フリー寛解や「治癒」を目指すことが真剣に論じられるに至った。炎症性免疫疾患の多くは、複数の遺伝要因と環境要因が複雑に絡み合う多因子疾患とされる。関節リウマチに対するTNF阻害薬の治療効果は、病態や病態の形成過程を制御すれば免疫異常をリセットして、原因は残ったままで治癒できる可能性を示唆し、原因を突き止めて治癒を目指すという本来の治療概念を脱却しつつある。斯様な観点からも標的分子を再考し、治癒を目指した本格的な治療薬の開発が待たれる。さらに、治癒と共に目指すべきものは、関節などの破壊された臓器の「修復、再生」である。胚幹細胞、iPS細胞、間葉系幹細胞などの発見は、修復療法の臨床応用に大きな進歩を齎しつつある。今こそ、『炎症』と『再生』のクロストークを最大限に賦活化し、オールジャパンで取り組めば、世界に先駆けて修復・再生治療を展開できるはずであり、本学会に大きな期待が寄せられる。