
シンポジウム

各科における生物学的製剤の治療経験

Biologics for the Treatment of Inflammatory Disease

第 663 回新潟医学会

日 時 平成 22 年 11 月 20 日 (土) 午後 2 時 30 分から
会 場 新潟大学医学部 有壬記念館

一般講演

司 会 黒田 毅准教授 (保健管理センター), 鈴木健司講師 (第三内科)
演 者 近藤直樹 (整形外科), 村上修一 (第二内科), 松山麻子 (皮膚科),
河内裕介 (第三内科), 酒井康弘 (眼科)

特別講演 「生物学的製剤がリウマチ診療に与えたインパクト」

司 会 黒田 毅准教授 (保健管理センター)
演 者 Peter Y. Shane 准教授 (東京医科歯科大学医学部 臨床)

I. Opening remarks

生物学的製剤が日常診療に与えたインパクト

鈴木 健司

新潟大学医歯学総合病院第三内科

The Impact of Biologics on Everyday Clinical Practice

Kenji SUZUKI

*The Third Department of Internal Medicine
Niigata University Medical and Dental Hospital*

Reprint requests to: Kenji SUZUKI
The Third Department of Internal Medicine
Niigata University Medical and Dental Hospital
1 - 754 Asahimachi - dori Chuo - ku,
Niigata 951 - 8520 Japan

別刷請求先：〒951-8520 新潟市中央区旭町通 1-754
新潟大学医歯学総合病院第三内科 鈴木健司

近年の臨床医学における進歩の一つに、レミケードに代表される生物学的製剤がクローン病や関節リウマチなどの疾患の治療に2000年前後から世界中で使用されるようになったことがあげられる。その効果は劇的で、生物学的製剤は奇跡の薬として慢性炎症性疾患に対する治療戦略を変えることになった¹⁾。その後約10年が経過した現在、レミケードに続く新たな生物学的製剤も登場し、これら新規治療法による臨床経験も増すにつれて次第に生物学的製剤の課題も明らかとなってきた。

生物学的製剤はバイオロジクス、バイオ医薬品、あるいは遺伝子組み換え薬物なども称されることがある。生物学的製剤は生物材料、特に生きた細胞より産生された生物学的分子、タンパク質より成る医薬であり、モノクローナル抗体、融合蛋白、組み換え蛋白などが含まれる²⁾。従来の医薬品が化学合成反応により合成された低分子薬剤であるのに対し、生物学的製剤は生きた細胞に作らせた高分子薬物とみなされる。

生物学的製剤が開発され臨床応用されるまでには分子生物学や遺伝子工学の発展が必要であった。しかし、ひとたび臨床応用されるや、生物学的製剤、特に抗TNF- α 抗体はクローン病や関節リウマチなど各種疾患の治療に革命的な変化をもたらした。

炎症性腸疾患は潰瘍性大腸炎とクローン病からなる原因不明の難治性慢性炎症性疾患である。これらの疾患は若年より発症し人生で最も大切な時期をまたいで長期間にわたり患者を苦しめる。従来患者は欧米に多く本邦では稀とされていたが、近年本邦を含むアジア諸国でも増加の一途をたどっている。炎症性腸疾患により患者は就業困難や失業などに直面し、社会生産性の低下や医療費の高騰による医療経済的問題が社会問題化しつつある。

炎症性腸疾患に対する治療の歴史を振り返ってみると、1930年代にサルファ剤が炎症性腸疾患に対する初めての特異的治療薬として登場した³⁾。サラゾピリンがその代表薬剤であり、その後、アレルギー反応をもたらす構成成分であるスルファ

ピリジンを除いた5-アミノサリチル酸製剤が各種開発された。本薬剤は今日でも軽症～中等症の炎症性腸疾患治療の基本薬である。1940年代には抗生剤による治療が試みられた。現在でもクローン病の病態においてメトロニダゾールやシプロフロキサシンが使用されている。1950年代に入ると副腎皮質ステロイドが炎症性腸疾患、関節リウマチなどの膠原病の治療に奇跡の薬として使われることになった。ステロイドの効果はこれら慢性炎症性疾患の寛解導入には劇的な効果をもたらし、ステロイド薬登場前と後で治療効果に歴然とした差が生じた³⁾。例えば、ステロイド登場前には潰瘍性大腸炎による死亡率は30%を超えていたが、ステロイド治療が可能となつてからは潰瘍性大腸炎による死亡率は1%に低下する程であった。しかし、ステロイドの長期使用により易感染性や代謝異常などの重篤な副作用が明らかとなった。また、ステロイドは寛解導入には有効であっても寛解維持が困難でステロイドから離脱できないなど深刻な問題が生じてきた。副腎皮質ステロイドを初めて関節リウマチに応用し、この疾患の救世主となった米国のMayor ClinicのHench医師は、1950年にノーベル医学生理学賞を、副腎皮質からコルチゾンを抽出したKendallと化学構造を同定したReichsteinらとともに共同受賞した。しかし後年Hench博士は鬱病のため自殺してしまった。1960年代に入ると6-Mercaptopurine, Azathioprineに代表される免疫調節薬が炎症性腸疾患の治療に使われるようになった。現在ではこの免疫調節薬は炎症性腸疾患の寛解維持に有効であることが証明されている。このように1960年代までには、炎症性腸疾患に対する治療薬、治療戦略は確立され、その中心にあったのがステロイドであった。それから1990年代まで炎症性腸疾患に対する新規薬剤の開発は進まず、ステロイドを中心とした炎症性腸疾患に対する診療体系はその後30年間同じままで、医療レベルの限界が明らかとなってきた。

炎症性腸疾患に対する臨床治療面での停滞がみられたものの、この間にも分子生物学、遺伝子工学、免疫学などの基礎学問の進歩は確実に起こっ

表 炎症性腸疾患に対する治療法の歴史

| 1930 | 1940 | 1950 | 1960 | 1990 |
|-------|---|--|---|---|
| サルファ剤 | 抗生剤 | 副腎皮質 ステロイド | 免疫調節薬 | 生物学的製剤 |
| | 1945 Fleming, Chain, Florey ペニシリンの発見および伝染病に対するその治療効果の発見 | 1950 Hench, Kendall, Reichstein 副腎皮質ホルモンの発見およびその構造と生理作用の発見 | 1958 Lederberg 遺伝子の組み換え、および細菌の遺伝物質の研究 | 1984 Koehler, Milstein モノクローナル抗体の作成 1988 Ellion, Hitchings 6-Mercaptopurine, azathioprineなど代謝拮抗薬による薬物療法の確立 1972 Edelman, Porter 抗体の化学構造と機能に関する研究 1978 Arber, Smith, Nathans 制限酵素の発見と分子遺伝学への応用 |

* 炎症性腸疾患の治療法開発の基礎となる重要な発見に対して与えられたノーベル医学生理学賞を示した。
**新しい治療薬の誕生には学問の進歩と成果の蓄積が必要であることが明らかである。

ており、その成果を臨床応用するための準備期間であったと考えられる¹⁾。その中でも特筆すべきは Milstein と Koehler らによるモノクローナル抗体作成技術の確立である。この方法により特定の分子に対して選択的に反応する抗体を人工的に作成することが可能となった。さらに組み換え DNA 技術の確立も重要なポイントであった。これらの技術を基礎に、ある疾患特異的分子に対する中和抗体を用いた治療法を開発しようとする動きが始まっていた。モノクローナル抗体を用いた治療薬の開発初期には癌に対する免疫療法が試みられたがうまくいかなかった。このような中、免疫学の分野では、炎症反応に関わる分子としてサイトカインが注目されるようになってきた。特に敗血症においては血中 TNF- α が高値を示すことが明らかとなり、TNF- α に対する中和モノクローナル抗体を開発することが製薬企業を巻き込んで一つの重要な課題となっていた。しかし、今日では常識となっているように、敗血症のコントロールはまず感染の制御にあり、それなくして TNF- α の機能を押さえてもかえって免疫抑制の

ために感染が悪化し病態改善はありえない。そのため、抗 TNF- α 抗体は敗血症に対して臨床応用されることはなかった。一方、炎症性腸疾患や関節リウマチなどの疾患は Immune-mediated inflammatory diseases (IMID) (免疫介在性炎症性疾患) と総称され、炎症免疫分子であるサイトカイン、特に TNF- α がその発症に重要な役割を果たすことが想定されていた。ニューヨーク大学の Vilsec 博士は最強の抗 TNF- α 抗体 cA2 を作成した。アメリカのベンチャー企業の Centocor 社は Vilsec 教授と共同でキメラ抗体であるレミケードを開発した。また、ロンドン大学のケネディリウマチ研究所の Maini 博士と Feldmann 教授は慢性関節リウマチの動物モデルに対し抗 TNF- α 抗体治療を行いリウマチを治しうることを実験的に証明した。この間にオランダのアムステルダムアカデミック医療センターでは、クローン病の 14 歳の女性患者が生死の境を彷徨っていた。彼女に対してもはやステロイドは効果なく、腸管切除術をそれ以上受けることは不可能の状態であった。主治医であった van Deventer 博士は米国留学中に

Vilsec 博士の抗 TNF- α 抗体の研究を知っており、またロンドンのグループが抗 TNF- α 抗体治療によりリウマチの治療に成功したニュースを耳にしていた。そこで彼女を救うために van Deventer 医師はレミケードによるクローン病の治療を世界で初めて試みた。果たせるかなレミケードは劇的な効果を示し彼女の状態は改善した。この結果は Lancet に報告され、IMiD に対する生物学的製剤の臨床応用の扉が開くことになったのである⁴⁾。

斯くして 1960 年代から変化の無かった炎症性腸疾患に対するステロイドを中心とした診療体系は、1990 年代以降生物学的製剤の登場により一変することとなった。

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、クリニックからベンチへのフィードバックにより支えられてきたし、そのいずれが欠けても今日の隆盛は考えられない。今後は患者個人に適したテーラーメイドの生物学的製剤の選択により、より進化した治療、さらには疾患の根本治療をも視野に入れた慢性炎症疾患にたいする新しい治療のステージに入ったと考えられている⁵⁾。

今回の新潟医学会シンポジウム「生物学的製剤が日常診療に与えたインパクト、一般講演：各科における生物学的製剤の治療経験」では、生物学的製剤を導入して 10 年経過した各診療科での経験を各シンポジストの先生方に報告していただき、現状での問題点・課題などを明らかにすることを意図した。本日のシンポジウムで討議される

これまで明らかとなった日常診療現場での課題が、今後研究現場へフィードバックされることで、生物学的製剤が慢性炎症疾患治療に対して更なる進歩をもたらすことを期待したい。

参考文献

- 1) 第 5 章. 奇跡のバイオ医薬品-レミケード. 新薬誕生. 100 万分の 1 に挑む科学者たち. ロバート・L・シュック著. 小林 力訳. ダイヤモンド社, 東京, 2008.
- 2) Boehncke WH and Radeke HH: Introduction: Definition and classification of biologics. pp1 - 13. In Biologics in General Medicine (Ed by Boehncke, WH, and Radeke, HH.), Springer, Berlin, 2007.
- 3) Scherl EJ: The changing world of inflammatory bowel disease management. pp 245 - 259. In The changing world of inflammatory bowel disease: Impact of generation, gender, and global trends (Ed by Scherl EJ, and Dubinsky, MC.), SLACK, incorporated, New Jersey, 2009.
- 4) Derkx B, Taminiau J, Radema S, Stronkhorst A, Wortel C, Tytgat G and Van Deventer S: Tumor-necrosis-factor antibody treatment in Crohn's disease. Lancet 342: 173 - 174, 1993.
- 5) 竹内 勤: 生物学的製剤による炎症性疾患治療の新ステージ. Inflammation and regeneration 25: 88 - 89, 2005.