

マルホ皮膚科セミナー

2023年10月2日放送

「第122回 日本皮膚科学会総会 ①

会頭講演より 「広がる皮膚科学」

東京大学大学院 皮膚科
教授 佐藤 伸一

学会テーマ「広がる皮膚科学」

本日は第122回日本皮膚科学会総会の会頭講演の内容についてお話ししたいと思います。本学会のテーマは、「広がる皮膚科学」としました。ご存知の通り、最近10年間で、世界では予想しなかったようなグローバリゼーションが急速に進行しました。国家間の往来も頻繁になり、お互いに理解し合う土壌が醸成されつつあります。コロナ禍がここまで世界中で拡大した原因の一つは、このグローバリゼーションにあったと思います。一方で、急速なグローバリゼーションは、同時に互いの軋轢を生じるきっかけともなり得ます。同様のことは、国家間だけではなく、医学の専門分野の間でも当てはまります。急速な技術の進歩により、細胞生物学、分子生物学、免疫学などの基礎医学分野の垣根がなくなりつつあります。臨床医学においては、これまで臓器別に整理されてきましたが、複数の臓器にまたがるような疾患については明確な垣根がないことが多く、どの診療科がリーダーシップをとるのかについても明確でないことがしばしばです。

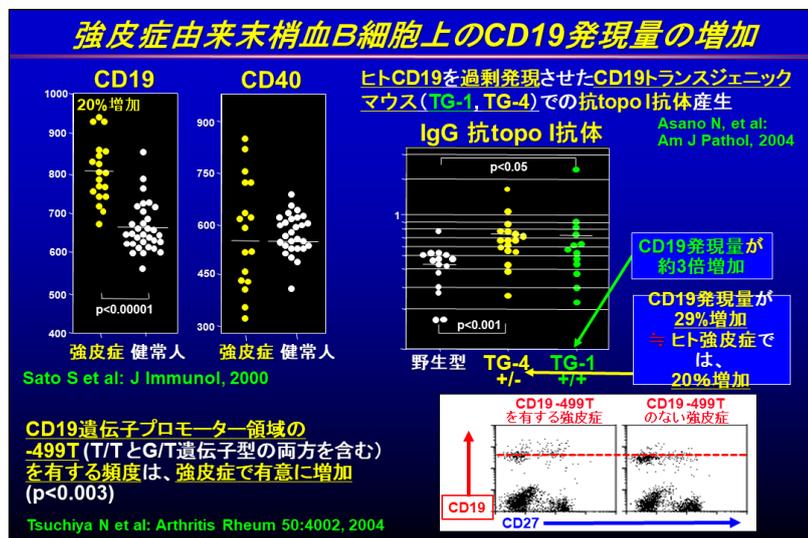
皮膚科は、単に皮膚病変だけを対象とするのではなく、皮膚に病変を有する疾患そのものを扱う診療科であることから、皮膚科が扱う疾患には、他の診療科とオーバーラップする疾患が多数存在します。特に、膠原病はその代表です。今後皮膚科医はその専門領域を積極的に拡大することこそが、その存在価値を高め、また皮膚科医の役割を国民にアピールできる重要な戦略になると考えています。従って、他の診療科とオーバーラップする領域に対しても、積極的にリーダーシップを取っていくことがこれからの皮膚科には求められます。さらに、皮膚科領域においても、技術の進歩に伴って、病態の理解が一層進むとともに、新しい治療法などの登場が相次ぎ、急速な広がりを見せています。このような視点から、今回の総会のテーマは、「広がる皮膚科学」と致しました。東京大学皮膚科学教

室も他診療科とのオーバーラップ領域に対して積極的に取り組んで参りました。特に強皮症については、強皮症センターを日本で初めて開設し、新患者をリクルートするとともに、病態解明、治療法の開発に尽力してきました。本日は、強皮症の新規治療法の開発についてお話ししたいと思います。

強皮症におけるB細胞の研究

私は1989年に東京大学皮膚科学教室に入局後、病棟での初めての受持患者が、重症の肺線維症を合併した全身性強皮症の方でした。これをきっかけに、当時東大講師を務められていた竹原和彦金沢大学前教授に誘われて、強皮症の臨床、研究に携わるようになりました。様々な患者さんを診察するうちに、強皮症の病態を正しく理解して、効果のある治療法を開発したいという思いを強く持つようになりました。

強皮症の中心的病態は自己抗体産生なので、自己抗体を産生するB細胞の研究をしようと思い、当時、B細胞の基礎免疫学を精力的に研究していたDuke大学免疫学教室のThomas F. Tedder教授の元に留学しました。そこで、B細胞の液性免疫反応を制御する分子、特にCD19の研究に従事しました。研究の結果、CD19の発現量が増加するほど、B細胞の機能や自己抗体産生が増加することが明らかとなりました。そこ



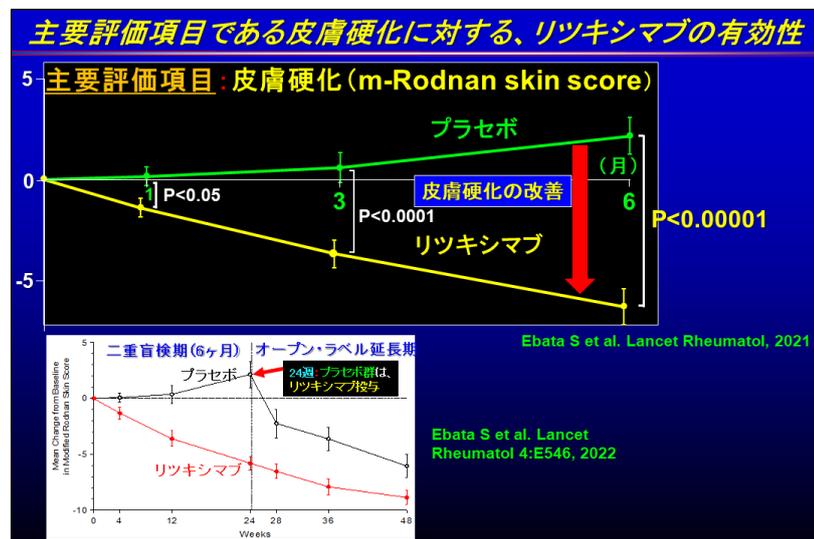
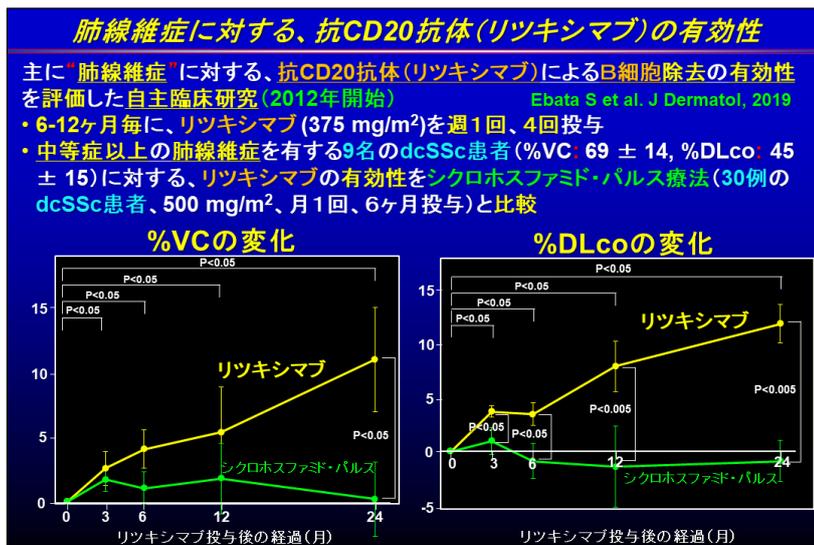
で、強皮症のB細胞でも、CD19発現量が増加し、それによってB細胞の活性化や自己抗体産生を誘導しているという仮説を立て、帰国後検証しました。その結果、予想通りに、強皮症のB細胞上のCD19発現量が、有意に20%増加していることが明らかとなりました。強皮症のB細胞異常を初めて見いだしたこの研究結果については、2000年、Journal of Immunology誌に報告しました。さらに、同程度の29%の発現量増加によって、マウスでは自己抗体産生が誘導されることも見だし、ヒトの強皮症でも、20%のCD19発現量増加が、B細胞の異常な活性化、自己抗体産生を誘導していると考えられました。以上の結果は、強皮症ではB細胞に異常があり、この異常なB細胞を取り除くことができれば、強皮症の新しい治療法となることを意味していました。

リツキシマブの有効性

そこで、我々は2012年に全身性強皮症に伴う肺線維症に対する、B細胞を除去するリツキシマブの有効性を評価する自主臨床試験を開始しました。対象は9名の強皮症患者で

あり、中等症から重症の肺線維症を合併していました。リツキシマブの有効性の比較対象として、強皮症患者 30 例におけるシクロホスファミド・パルス療法の有効性を用いました。シクロホスファミド・パルス療法では%VC はほぼ横ばいですが、リツキシマブは 2 年後に%VC を 10% 以上改善させました。同様の結果は%DLco でも得られました。このようにリツキシマブは、従来不可逆性と考えられていた%VC や%DLco を 10%以上改善させることが明らかとなりました。さらにリツキシマブは皮膚硬化の指標であるスキンスコアも改善させました。予想していなかったのは、リツキシマブが強皮症の血管病変に対しても有効であったことです。Capillaroscopy によって爪郭部毛細血管を観察すると、リツキシマブ投与前では毛細血管の破壊によって無血管領域が出現していますが、リツキシマブ投与後には毛細血管の再生が認められました。また爪郭部における皮膚血流速度もリツキシマブ治療によって有意に改善しました。実際にリツキシマブ投与によって潰瘍が出現しなくなり、またレイノー症状も改善するという印象を持っています。

この自主臨床試験の結果を受けて、2017 年 11 月より強皮症 54 例に対するリツキシマブの医師主導による、プラセボ対照、ランダム化二重盲検試験である DESIRES 試験を開始しました。主要評価項目である 24 週後のスキンスコアはプラセボ群では徐々に悪化が認められたのに対し、リツキシマブ投与群では経過とともに改善し、6 ヶ月後では P 値が 0.00001 以下と強い有意差を示しました。このようにリツキシマブは強皮症の皮膚硬化をプラセボと比較して有意に改善することが明らかとなりました。また、血清 IgG 濃度や抗トポイソメラーゼ I 抗体価にはリツキシマブ治療によって低下は認められませんでした。このように自己抗体である抗トポイソメラーゼ I 抗体価はリツキシマブで低下しなかったことから、強皮症では自己抗体は病原性を有していないことが示唆されました。



対する、ブロダルマブの前期第 II 相試験では、ブロダルマブは強皮症の皮膚硬化をベースラインと比較して有意に改善させました。また予想していなかったことですが、ブロダルマブ治療によって、末梢血中メモリーB細胞が減少し、さらにブロダルマブ治療によって、前述しました、強皮症の中心的なB細胞異常である CD19 発現量の増加が是正されました。このようにブロダルマブは、B細胞数やB細胞機能を変調させることによって皮膚硬化を改善すると考えられました。この結果を受けて、強皮症 100 例に対する、二重盲検ランダム化プラセボ比較、第 III 相試験を開始しました。主要評価項目である、24 週後のスキンスコアについては、プラセボと比較して有意に改善が認められました。このようにブロダルマブは、強皮症の皮膚硬化に対して有効であることが科学的に証明されました。また、安全性プロファイルも、乾癬などで報告されているものと同様であったことから、ブロダルマブは、強皮症に対して、安全性の高い治療選択肢となることが期待されます。

おわりに

以上をまとめますと、2000 年、*Journal of Immunology* 誌に強皮症のB細胞異常を初めて報告して以来、約 20 年をかけて、強皮症に対するリツキシマブの薬事承認を世界に先駆けて実現し、患者さんに福音をもたらすことができました。これまでの成果は、金沢大学、長崎大学、東京大学の先生方、大学院生、そして患者さんのご協力によるものであり、この場をお借りして、心より御礼申し上げます。しかし、副作用の問題など、リツキシマブにも限界があり、今後、より有効性・安全性の高い新規治療法の開発が強く望まれています。強皮症で苦しむ患者さんのために、これからも病態のさらなる解明とともに、新規治療薬の開発を進めていきたいと考えています。

「マルホ皮膚科セミナー」

https://www.radionikkei.jp/maruho_hifuka/