2022 年 11 月 14 日放送

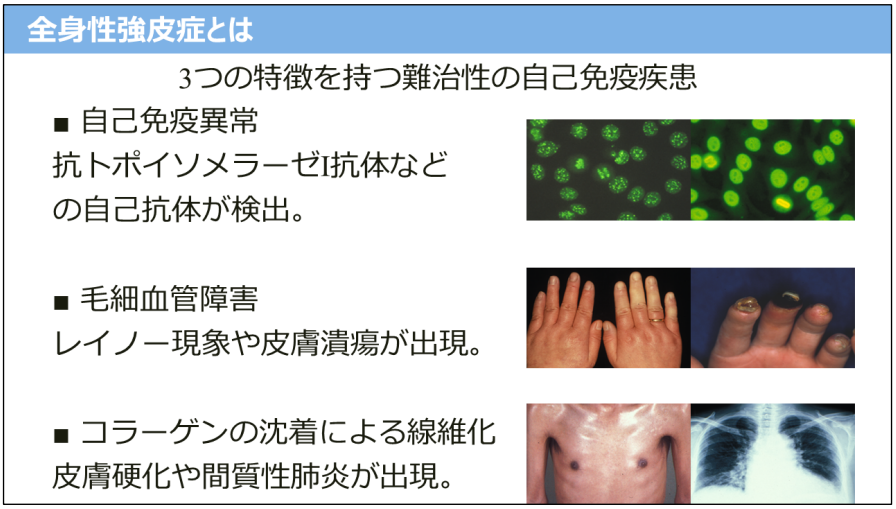
「第 121 回日本皮膚科学会総会 ⑤

教育講演９－４　強皮症治療も生物学的製剤の時代へ」

東京大学大学院　皮膚科
助教　江畑　慧

はじめに

本日取り上げるのは、『強皮症』という病気です。強皮症は日本国内で約 3 万人の方が苦しんでいる難病です。これまでは良い治療薬がありませんでした。すべての難病の中でもアンメット・メディカル・ニーズが最も大きい、つまり患者さんの困り具合が最も強い病気の一つと言われています。残念ながら、多くの方々が強皮症で命を落とされてきました。



私は研修医の頃に、強皮症患者さん達を診察する機会がありました。その方々のお話を伺ううちに「強皮症に苦しんでいる方を助けたい。患者さんを治せるように、新しい治療法を自分で作りたい」との思いを抱き、強皮症の研究をするために皮膚科医になりました。その夢が叶いまして、私が 2017 年から 2019 年にかけて行った、『リツキシマブ』という薬の医師主導治験が成功し、この薬が強皮症によく効くことが分かりました。これにより、昨年にリツキシマブは強皮症の治療薬として厚生労働省から承認されました。以降は、お困りの強皮症患者さんたちへこの良い治療法を提供できるようになっています。強

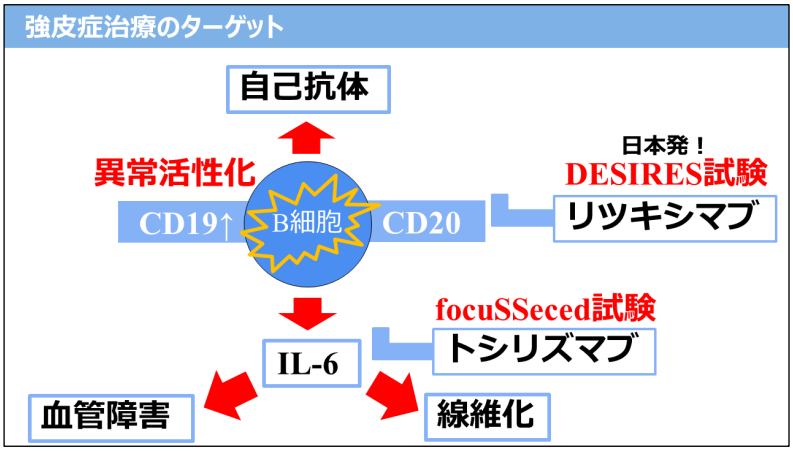
皮症で苦しんできた方々の健康や幸せをサポートできるようになったことを、一人の医師としてとても嬉しく感じています。

本日の放送では、新しい治療法であるリツキシマブの話題を中心として、「強皮症治療も生物学的製剤の時代へ」というテーマでお話します。

強皮症の病態

まず、強皮症という病気について簡単に説明します。強皮症は、関節リウマチなどと同じ『自己免疫疾患』の一種です。免疫は本来なら体を守る優れたシステムです。しかし、この免疫が異常に活性化すると逆に体に害が出ます。強皮症では、悪い免疫が自分自身の毛細血管を壊したり、皮膚や肺などを固く線維化させたりします。漢字で「強」い「皮」膚の「症」状と書くことからもわかるように、皮膚が強張って固くなる症状が強皮症では特徴的ですが、皮膚だけではなく肺も固くなって『間質性肺炎』という状態になることもあります。この場合はうまく呼吸ができなくなり、高い死亡率の原因になります。強皮症による皮膚や肺の線維化を十分に改善できる安全な治療法は存在しておらず、大きな課題とされていました。

生物学的製剤の登場



そんな中、強皮症の治療を一変させうる薬が、昨年にアメリカと日本で次々に承認されました。1つ目は昨年3月からアメリカで強皮症に伴う間質性肺炎に対して使えるようになった『トシリズマブ』、2つ目が先程申し上げたように日本で昨年9月から強皮症に使うことができるリツキシマブです。この2種類の薬は、いずれも『生物学的製剤』というジャンルに該当します。

生物学的製剤は、1990年代から出てきた新しい治療薬です。遺伝子組換え技術などのバイオテクノロジーを用いて製造されます。人体の中の一種類の分子のみをターゲットとできることが特徴です。これにより、病気を根本から強力にシャットアウトできます。従来の治療薬と比較して、効き目が優れていることが多いです。すでに皮膚科の病気の中では、皮膚で炎症が起きる『乾癬』という疾患で広く生物学的製剤が活用されていますし、重症の『アトピー性皮膚炎』や『蕁麻疹』などでも使用されています。

トシリズマブ

遅ればせながら、ついに強皮症にも「生物学的製剤を用いて治療する新時代が 2021 年に到来した」ということになります。まず、アメリカで強皮症関連の間質性肺炎に対して処方可能になったトシリズマブという薬は、もともと関節リウマチなどの治療薬として使われていました。いわゆる『炎症性サイトカイン』である『インターロイキン-6』という分子をターゲットとした薬です。インターロイキン-6 は、関節リウマチであれば関節での炎症を、強皮症の間質性肺炎では肺での炎症を引き起こすと考えられています。インターロイキン-6 が関与する炎症を抑えることで強皮症患者さんの肺が固くなるのを防ごうとするのが、トシリズマブを用いた治療です。

ただ、実はトシリズマブの強皮症への効果については未検証な部分も存在します。特に、強皮症の皮膚の線維化に対する有効性は、これまでの研究で示されてはいません。日本を含めた世界 20 カ国で強皮症患者さんを対象としたトシリズマブの治験が行われたのですが、その治験では「トシリズマブは強皮症の皮膚の硬さを改善するだろう」という仮説の証明に失敗しています。それでもアメリカでは、「トシリズマブは、強皮症による肺の線維化には有効そうだ」という判断で強皮症関連の間質性肺炎に対して承認されました。一方の日本やヨーロッパでは、「治験での検証が不十分で強皮症への効果がはっきりわからない」と判断されており、トシリズマブが強皮症や間質性肺炎に対して承認される見通しは現時点ではありません。

リツキシマブ

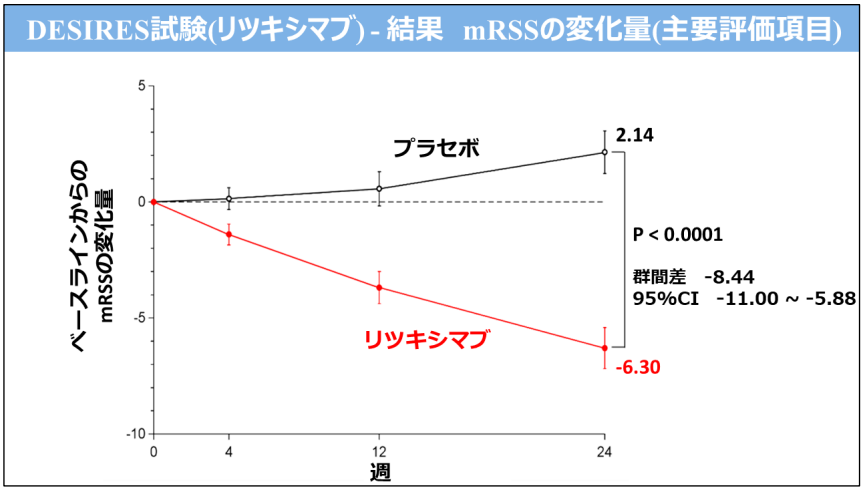
続いて、日本で強皮症に対して使用できるようになったリツキシマブは、免疫に関与するリンパ球の一種である『B 細胞』という細胞の上に存在する『CD20』という分子を標的とした薬です。この薬を使うと、B 細胞のみを体内から消すことが出来ます。そのため、B 細胞が暴走している病気を治すために有効です。リンパ腫という血液のがんの一種や、関節リウマチを始めとする自己免疫疾患などで用いられてきました。これらの病気と同じく、強皮症でも B 細胞が悪さをしていることを私達のグループの研究で突き止めたので、「リツキシマブを使えば強皮症が治るはずだ」と予測しました。まずは自主臨床試験というものを行って、実際に強皮症患者さんでリツキシマブの優れた効果が認められることを報告してきました。その総仕上げとして行ったのが、冒頭で申し上げた医師主導治験です。

DESIRES 試験

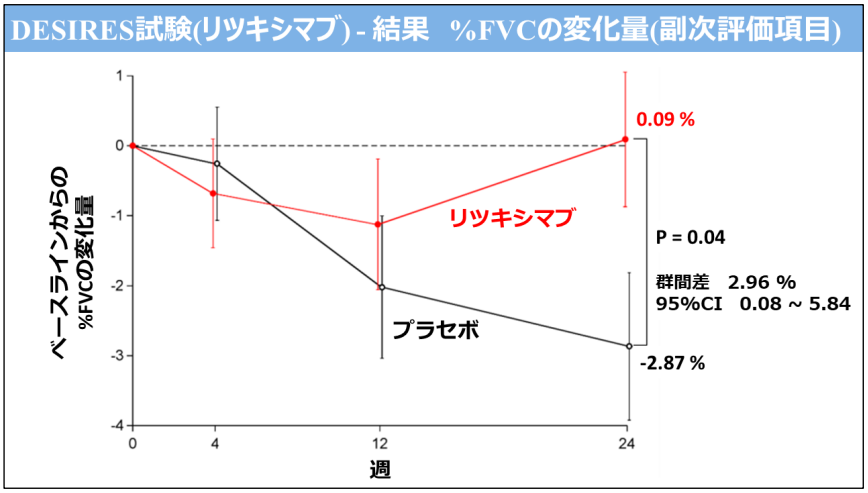
治験とは、新しい治療法の効果や安全性を厳密に調査するための臨床試験です。一般的には製薬会社が主導して行いますが、今回は患者さんに少しでも早く薬を届けたかったので、より迅速に結果を出すために私達医師が主導して自分自身で計画を進めました。「強皮症を治せるようにしたい」という患者さんや医師の強い願い、英語でデザイアが詰まっ

た治験ということで、治験の名称は「DESIRES 試験」と名付けさせていただきました。DESIRES 試験では、私の所属する東大を始めとする 4 つの病院で、合計で 54 人の強皮症患者さんに治験に参加していただき、リツキシマブで治療した場合と、代わりにプラセボという偽物の薬を投与した場合とで、患者さんの経過にどのような差が出るのかを調べました。

結果としては、まず『主要評価項目』という一番大事なチェック項目として設定した、皮膚の硬さの指標である modified Rodnan skin score(mRSS)という点数について、リツキシマブで治療した方々では、プラセボを投与された方々よりも数値が大きく改善している、つまり皮膚の硬さが取れたことが確認されました。プラセボのグループでは点数が半年間で 2 点悪くなったのに対して、リツキシマブで治療されると 6 点も良くなったのです。実際に治験に参加した患者の皆さんは、皮膚がやわらかくなって生活がしやすくなったと喜ばれていました。「強皮症による皮膚の硬さを改善できる」と治験で証明された薬は、このリツキシマブが世界で始めてとなります。この結果を踏まえて厚生労働省も「リツキシマブは強皮症に効く」と承認し、日本全国で強皮症患者さんにリツキシマブを処方できるようになりました。すでに多くの患者さんがリツキシマブによる治療を受けています。



DESIRES 試験では、皮膚の硬さだけではなく、努力性肺活量という肺の硬さの指標についても調べました。こちらについても、とても良い結果が得られました。プラセボのグループでは半年間で努力性肺活量の割合が 2.87%減ってしまいましたが、リツキシマブで治療されたグループでは 0.09%改善しました。リツキシマブは皮膚だけではなくて肺の繊維化も改善できるようです。リツキシマブは、難病である強皮症を根本から総合的に治療できる薬剤として期待できるでしょう。



その後の追加研究では、リツキシマブが皮膚や肺をやわらかくする効果は少なくとも１年間は継続すること、その１年間の治療期間中で特に副作用は増加しないことも確認できています。長期間安全かつ有効な治療法と言えそうです。

なお、この研究結果は世界でも大きなインパクトをもって報道されました。治験結果をまとめた論文は、強皮症など自己免疫疾患を取り上げる世界中の医学雑誌の中で最も評価が高い *Lancet Rheumatology* に掲載されました。*Lancet* は名探偵シャーロック・ホームズの小説にも登場する、伝統ある世界的な医学雑誌であり、*Lancet Rheumatology* はその姉妹誌です。また、医師向けの雑誌だけではなく、DESIRES 試験の結果はロイター通信や毎日新聞など、国内外の一般向けニュースでも大体的に取り上げられました。この研究成果により、命が救われる強皮症患者さんがお一人でも増えることを切に願っております。

DESIRES試験 (リツキシマブ)の結果まとめ

有効性
- 皮膚硬化改善効果が検証された。
- 間質性肺炎改善効果が示唆された。

安全性
- 感染症など有害事象の増加は認めず、高い安全性が確認された。

⇒2021年9月、強皮症に対する治療薬としてリツキシマブが承認。
⇒すでに強皮症患者へ数百例投与されている。

おわりに

以上、本日は「強皮症治療も生物学的製剤の時代へ」というテーマでお話しさせていただきました。治療法の開発が遅れていた強皮症ですが、2021 年はアメリカでトシリズマブ、日本でリツキシマブが承認され、「生物学的製剤時代元年」が到来しました。特にリツキシマブは、従来の治療法に比べると皮膚にも肺にもよく効くということで、今後の標準的な治療法になると期待されます。「強皮症は治る病気」という時代が近づいたと言ってよいでしょう。

まとめ

- 2021年は米国でトシリズマブ、日本でリツキシマブが承認され、強皮症治療における「生物学的製剤時代元年」となった。
- リツキシマブは皮膚硬化および間質性肺炎に対し従来の治療法を上回る高い有効性が期待され、今後の標準療法となりうる。
- 「強皮症は治せる病気」と言える新時代の到来が待たれる。

「マルホ皮膚科セミナー」
https://www.radionikkei.jp/maruho_hifuka/