

8. インターロイキン6阻害による関節リウマチの治療

東京医科大学医学総合研究所難病分子制御学部門 西本 憲弘

関節リウマチ (rheumatoid arthritis, RA) は軟骨・骨破壊を伴う多発性の関節炎を特徴とする。関節破壊が進行すると機能が障害され、QOLの低下を余儀なくされる。したがって、RAの治療は、関節の疼痛や腫脹を抑えるとともに関節破壊の進行を止める必要がある。従来、疾患修飾性抗リウマチ薬や免疫抑制薬、非ステロイド性消炎鎮痛薬、ステロイドが用いられてきたが、十分な治療効果が得られず関節破壊が進行するケースが少なかった。しかし、既存抗リウマチ薬に比べて強い抗炎症作用と関節破壊抑制作用を合わせ持つ生物学的製剤の登場により、RAの治療戦略は、この10年間で大きな変貌をとげた。治療目標は、もはや痛みや腫れの軽減ではなく、症状の消失（臨床的寛解）、関節破壊の進行阻止（構造的寛解）、関節機能の保持（機能的寛解）の3つの寛解である。

2013年4月現在、本邦では腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 阻害薬5剤に加え、T細胞機能阻害薬とインターロイキン6 (interleukin-6, IL-6) 阻害薬が各1剤、合計7剤がRAに承認されている。このうちIL-6を標的とするトシリズマブは、日本オリジナルの唯一の抗体医薬であり、世界初のIL-6阻害薬である。

RAの根本的原因は未解明であるが、病態形成にはTNFやIL-6をはじめ種々のサイトカインの過剰産生が関わっている。IL-6は免疫応答や炎症反応の重要な調節因子であり、RA患者の関節滑膜細胞やマクロファージから過剰に産生され、自己免疫反応を増強し関節炎を引き起こす。また、破骨細胞の活性化や細胞外マトリックス分解酵素の産生を促し軟骨・骨を破壊する。

IL-6は細胞表面に存在するIL-6受容体と結合すると、第2受容体であるgp130の2両体形成を促し、gp130を介して細胞内にシグナルを伝える。一方、血液中には可溶性IL-6受容体が存在し、こ

の可溶性受容体もgp130を介してシグナルを伝達する。TNFの可溶性受容体がTNFシグナルを阻害するのとの決定的な違いである。このメカニズムはtrans-signalingと呼ばれ、IL-6の作用は関節局所にとどまらず、あたかもホルモンのように遠隔臓器に作用し、発熱や全身倦怠感といった炎症症状を引き起こすとともに、炎症性貧血や血小板数の増多、C反応性蛋白 (CRP) をはじめとする急性期蛋白の増加の原因となる。トシリズマブは、膜型と可溶性のいずれの受容体も阻害する。トシリズマブは、分子生物学的手法によりヒト化されており、反復使用を行っても中和抗体やIgE抗体は生じにくい。したがって、血中半減期が約240時間とヒト免疫グロブリンに近くなり、作用の減弱もアレルギー反応も少ない。

一連の臨床試験の中でトシリズマブの有効性と安全性が確認され、本邦では2008年にRAに対して承認された。その特徴は、RA治療におけるアンカードラッグであるメトトレキサート (MTX) の併用の有無にかかわらず、優れた治療効果を発揮することである。TNF阻害薬が十分な効果を得るために、多くの場合MTXとの併用を要するのとは異なる。

安全性に関しては、本邦ならびに世界のグローバル試験での評価はほぼ同様であり、高い忍容性が確認されている。重要な副作用は肺炎をはじめとする感染症である。頻度的にはTNF阻害薬とほぼ同等であるが、IL-6阻害が感染症状をもマスクする可能性があり、油断すべきではない。高齢、ステロイド併用、肺合併症、長期罹病、機能障害の進行がリスク因子であり、これらを要する症例には特に注意する。

IL-6阻害薬の開発は、日本のトランスレーショナルリサーチの成功例である。講演ではトランスレーショナルリサーチの重要性についてもお伝えしたい。

演者略歴

西本憲弘（にしもと のりひろ）

〔略歴〕

1984年 3 月 大阪大学医学部卒業
1989年 3 月 米国アラバマ大学臨床免疫部門研究員
1995年 6 月 大阪大学医学部第三内科助手
1997年 2 月 大阪大学健康体育部健康医学第一部門助教授
2003年 9 月 大阪大学大学院生命機能研究科免疫制御学講座教授
2008年 9 月 和歌山県立医科大学免疫制御学講座教授

2012年12月 東京医科大学医学総合研究所難病分子制御学部門兼任教授

大阪リウマチ・膠原病クリニック院長

〔主な専門分野〕

リウマチ学，臨床免疫学

〔主な学会活動歴〕

日本リウマチ学会（評議員）

日本免疫学会（評議員）

日本炎症・再生医学会（評議員）

日本臨床リウマチ学会（評議員）