

リンパ腫に分類され、細胞起源からは、T細胞性、B細胞性、NK細胞性に分類される。B細胞性リンパ腫はわが国で最も多いリンパ腫であるが、その予後は抗体療法の開発により、大きく改善した。すなわち、2001年にB細胞分化抗原であるCD20を標的分子とするマウス-ヒトキメラ抗体であるリツキシマブが保険適応となり、B細胞性リンパ腫の治療はリツキサン併用化学療法が標準的治療法となった。また、2008年には再発/難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫およびマントル細胞リンパ腫に対する治療薬として、放射性同位元素を標識した抗CD20抗体であるイットリウム(⁹⁰Y)イブリツモマブチウキセタンが保険適応となり、高い奏効率が得られている。

ホジキンリンパ腫は化学療法あるいは化学療法と放射線療法の併用が標準的治療法であり、70~80%の症例が長期生存する。再発/難治性ホジキンリンパ腫に対しては、自家あるいは同種造血幹細胞移植が唯一の治療法であるが、最近は様々な抗CD30抗体療法の開発が進んでおり、その有効性が明らかにされている。

T細胞性リンパ腫については、我が国に多い成人T細胞性リンパ腫の治療薬として、T細胞に特異的発現しているCCR4(CC chemokine receptor 4)に対する抗体医薬の開発もなされている。

このように、様々な特異的抗原を標的とした抗体療法の開発が進行中であり、悪性リンパ腫の予後のさらなる改善が期待されている。

6. 生物学的製剤による喘息治療の現状：抗体製剤と受容体製剤

(呼吸器内科)

玉置 淳

喘息の基本病態は気道の慢性炎症であり、好酸球、Tリンパ球、マスト細胞を主体とする炎症細胞が気道粘膜に浸潤し、気道過敏性や気道攣縮の発現に重要な役割を果たしている。近年、喘息の長期管理は、吸入ステロイドを中心とする抗炎症療法の普及に伴い飛躍的に改善したが、通常の抗喘息薬ではコントロールが困難な、いわゆる重症難治性喘息というフェノタイプがある。重症難治性喘息の患者数は全喘息患者の10~15%であるが、その管理や治療に費やされる医療コストは喘息全体の50%近くを占めるといわれている。したがって、難治性喘息の管理・克服は現在の大きな課題であり、新しい治療手段の1つとして様々な生物学的製剤が開発されている。これらはIgE抗体やIL-5抗体、あるいはTNF α を標的とした抗体や可溶性受容体などであり、いずれも好酸球性あるいは好中球性気道炎症を分子レベルで治療しようというコンセプトの薬剤である。最近の臨床試験によれば、これらの薬剤は概ね難治性喘息の呼吸機能に対する影響は乏しいものの、喘息の増悪頻度の減少やQOL

の改善といった効果が確認されている。なかでもIgE抗体(オマリズマブ)は、IgE分子のFc部分C ϵ 3に結合してFc ϵ RIおよびFc ϵ RIIへのIgE結合を阻害する薬剤で、本邦でも2009年に認可され有効例が集積されつつある。そこで本講演では、喘息治療における上記の生物学的製剤の意義と現状について概説し、将来の展望について考えてみたい。

7. ベーチェット病~失明から救う抗TNF α 療法

(眼科)

豊口光子

ベーチェット病(Behçet disease)は全身の諸臓器に急性の炎症を繰り返す原因不明の疾患で、口腔内アフタ、眼炎症、皮膚症状、陰部潰瘍を4主症状とし、特殊病型として神経、腸管、血管ベーチェットがありいずれも治療、診断が困難で重篤な症状をきたす難治性炎症性疾患である。

ベーチェット病の基本病態は好中球の機能亢進であり、TNF α やIL-1, IL-6などの炎症性サイトカインが発症に関与している。眼炎症に対する今までの治療はコルヒチン、シクロスポリン、ステロイドなどを重症度に合わせて使用していたが、いずれも難治性ぶどう膜炎に対する効果は60%程度で失明する患者をくいとめることはできなかった。2007年1月に世界に先駆けてベーチェット病のぶどう膜炎に分子標的治療薬としてインフリキシマブ(TNF α モノクローナル抗体)が承認され、現在全国で900人以上の患者に投与されている。その治療効果の早さには目を見張るものがあり、90%に有効であることが示された。特に今までの治療に無効であった活動性の強い難治性ベーチェット病にも有効であったことは画期的なことである。

今年で承認されてから3年を経過した現在、難治性で視力が向上しなかった症例でもぶどう膜炎の再発が激減し、視力向上する症例も増加している。今後は本剤に効果が低い10%の症例に対する新たな生物学製剤の開発が期待される。講演ではインフリキシマブの治療効果、今後有効な治療となり得る生物学製剤を紹介する。

8. 生物学的製剤による関節リウマチ治療の進歩

(膠原病リウマチ痛風センター) 中島亜矢子

関節リウマチは持続する関節炎の結果として関節が破壊され、日常生活動作が著しく傷害される難病である。根治的治療は確立されていないが、病態メカニズムに関与する因子を修飾することにより疾病の進行が抑制されることが明らかになり、分子標的治療が著しく進歩した。2003年にtumor necrosis factor (TNF) 阻害薬であるインフリキシマブが承認され、現在ではエタネルセプト、アダリムマブ、ゴリムマブ(TNF阻害薬)、interleukin-6 (IL-6) 阻害薬トシリズマブ、T細胞選択的共刺激阻害

薬アバタセプトの6剤の生物学的製剤が使用可能である。そしてわが国の関節リウマチ患者、約60万人のうち10万人ちかくがこれらの治療を受けていると推定される。

東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センターはリウマチ性疾患治療施設としては日本最大であり、関節リウマチ患者総数の1%にあたる約5,500例を診療している。当センターで組織したIORRAコホートに基づく研究により、現在13.2%の患者がこれら生物学的製剤で

治療を受け、疾患活動性(DAS28)は生物学的製剤導入時期前の3.72から2.96、身体機能障害度(J-HAQ)は0.814から0.655と著明な改善が日常診療下で得られたことが明らかとなった。すべての問題が解決したわけではなく、また新たな問題も提起されているものの、このような治療学の進歩が関節リウマチ診療にもたらした恩恵は大きい。関節リウマチ診療における分子標的治療の現状と今後の展望について概説する。