

パネルディスカッション

免疫疾患の病態解明と治療フロンティア

司会 北海道大学大学院医学研究院免疫・代謝内科学教室 渥美 達也
司会 札幌医科大学医学部消化器内科学講座 仲瀬 裕志

司会者のことば

本邦の学問がもっとも世界にインパクトを与えてきた医学・生理学領域のひとつが免疫学である。とりわけ20世紀が終わろうとする時期、免疫応答を介在する分子の多くが日本人の偉大な免疫学者たちによって次々とクローニングされた。21世紀になると、同定された分子を抗体または低分子化合物を用いてピンポイントに標的とした治療が臨床の現場に登場した。それらの分子標的療法に用いられる薬剤のなかには、他の非特異的薬剤では得られなかった劇的な効果をもたらしたものが多数存在し、治療のパラダイムシフトの到来と言われるようになった。今回、パネルディスカッションでとりあげるテーマは、「免疫疾患の病態解明と治療フロンティア」である。免疫チェックポイント阻害剤は近年登場した画期的な分子標的抗悪性腫瘍薬であり、ある種の悪性腫瘍には劇的な効果がある一方、腫瘍免疫の賦活化にともなって発症する自己免疫疾患（irAE）の管理が課題である。膠原病領

域は抗体製剤や低分子化合物を用いた分子標的療法が全盛であるが、病態が複雑な全身性エリテマトーデスではどのターゲットをいつどのように狙うか、まだまだ課題が多い。消化器疾患のなかでも炎症性腸疾患に対しては分子標的療法が良好な治療成績をあげているが、さらに予後改善のための次の一手は何か？喘息はたいへん頻度の高い疾患であり、病態も多様であるため、分子標的療法の役割と位置づけはすべての内科医が認識すべき問題である。神経免疫疾患の治療にも近年分子標的療法が行われるようになり、重症の患者はその恩恵を享受できるようになってきたが、どの薬剤をいつどのように使うべきか？本セッションでは、これらの臨床現場でのクエスチョンに基づき、現在の臨床免疫学の進歩と課題について、各領域のリーディング・エキスパートを壇上に招いて横断的に議論することを目的にしている。

1. 免疫チェックポイント阻害関連有害事象としての内分泌疾患

名古屋大学医学部附属病院糖尿病・内分泌内科 岩間信太郎

名古屋大学大学院医学系研究科糖尿病・内分泌内科学 有馬 寛

免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) を用いたがん免疫療法として本邦では抗PD-1 抗体, 抗CTLA-4 抗体および抗PD-L1 抗体の単剤または併用療法が様々ながん腫に適用されている。抗腫瘍作用の一方, ICI療法では自己免疫疾患に類似した特徴的な有害事象(免疫関連有害事象; irAE)が発生する。irAEは全身で認められるが, 内分泌irAEとしては下垂体機能低下症, 副腎皮質機能低下症, 甲状腺機能異常症, 副甲状腺機能低下症, 1 型糖尿病が知られており, 診断が遅れた場合は副腎グリーゼや糖尿病性ケトアシドーシスを発症して死に至る可能性もある重篤な有害事象である。内分泌irAEの特徴を解明するため, 我々は2015年11月より当院でICIを使用する全例を対象に前向きコホート研究を行っており, 1,400例以上をフォローしてきた。これまでの検討から, 甲状腺障害の病態は破壊性甲状腺炎または甲状腺機能低下症であること, 発生率は抗PD-1 抗体において10% であり抗PD-1 抗体と抗CTLA-4 抗体の併用療法で37% に上昇すること,

下垂体障害の病態にはACTHを含む複数の前葉ホルモンが種々の程度に障害されている複合型下垂体機能低下症とACTH単独欠損症の2つがあること, 発生率は抗CTLA-4 抗体で24% と極めて高いこと, そして甲状腺障害と下垂体障害の発症者は非発症者と比しそれぞれ生存期間が延長することを明らかにした。また, ICI開始前の血中自己抗体(甲状腺自己抗体および抗下垂体抗体)が甲状腺および下垂体のirAE発生の高リスク因子となる可能性を報告した。発症機序の検討では, CD4 陽性細胞傷害性T細胞が甲状腺障害の発症に関与すること, 抗CTLA-4 抗体の直接作用による下垂体での補体活性化が下垂体障害の発症に関与することをそれぞれ報告した。内分泌irAEは患者の生命予後延長と関連することから見逃すことなく診断して適切に対処することが極めて重要である。また, バイオマーカーや発症機序を明らかにすることは自己免疫疾患の病因解明に繋がる可能性がある。

2. 全身性エリテマトーデスの疾患活動性と治療薬に関連する免疫経路の解明

東京大学大学院医学系研究科内科学専攻アレルギー・リウマチ学 藤尾 圭志

全身性エリテマトーデス(SLE)は代表的な難治性の全身性自己免疫疾患で, 日本の患者数は約6万人である。SLEはこれまでグルココルチコイドと免疫抑制剤で治療されてきたが, ループス腎炎などの臓器障害が必ずしもコントロール

できず, 再燃が多いことが課題である。難治性の経過の中で臓器障害が蓄積し, 死亡リスクが一般人口の約2倍と長期の生命予後は不良である。特に近年の疫学研究は, SLEの臓器障害にグルココルチコイドが関与することを明らかにした。そこで治療目標として低疾患活動性(LLDAS)と寛解(DORIS寛解)が定義され, まずその目

各演者の略歴は133~134頁に記載

標を達成した後に、免疫抑制剤と分子標的薬の組み合わせによりグルココルチコイドを必要最低限にするという Treat to target (T2T) 戦略が提唱された。その実践のためにヨーロッパリウマチ学会や日本の厚生労働省研究班で診療ガイドラインが作成されたことは、大きな進歩である。今後これらの治療戦略を進める上で課題となるのはSLEの不均一性である。SLEは多彩な臓器症状を呈しその組み合わせが症例ごとに異なるとともに、治療反応性も不均一である。特に低用量グルココルチコイドを減量すると約1/4の症例で再燃を生じるため、T2T戦略の最適化

には免疫系の修飾の評価によるハイリスク症例の層別化医療が必要である。また、現在SLEではシクロホスファミド、ミコフェノール酸モフェチル、カルシニューリン阻害薬などの免疫抑制剤と、抗BAFF抗体、抗IFNAR1抗体などの分子標的薬が使用可能であるが、さらに多くの薬剤が開発中である。これらの治療薬の使用を最適化するためには、薬剤毎の免疫系への作用の解明が必要である。本講演では、我々が機能ゲノムデータベースを用いて明らかにしたSLEの免疫系の修飾と治療薬の標的経路を示しつつ、今後のSLE治療のフロンティアについて概説したい。

3. 炎症性腸疾患の病態解明と分子標的治療のUp To Date

杏林大学医学部消化器内科学 久松 理一

炎症性腸疾患 (inflammatory bowel disease : IBD)はクローン病と潰瘍性大腸炎からなる原因不明の慢性炎症性疾患であり、持続する腹痛や下痢などの症状により患者QOLは著しく障害される。IBDの原因はいまだ完全に解明されていないが、遺伝的素因 (疾患関連遺伝子)、環境因子 (食事、衛生状況など)を背景に腸管免疫の恒常性が破綻し過剰な免疫応答の結果として発症、そして再燃を繰り返す。潰瘍性大腸炎では粘液層の異常や腸管上皮の透過性亢進の存在があり、クローン病では腸内微生物叢の処理異常などが関与していると考えられている。IBDでは過剰な免疫応答が惹起された結果、様々な炎症性サイトカインの過剰産生が持続した状態となっている。腸管免疫機構は複雑でその制御は困難であると考えられてきたが、近年分子標的治療薬によるIBD治療が目覚ましい勢いで開発されている。炎症性サイトカインを標的とした治療薬と

して抗TNF α 抗体製剤、抗IL-12/23p40抗体製剤、抗IL-23p19抗体製剤が承認され、抗TL1A抗体が治験中である。接着分子を標的とした治療としては腸管選択性を有する抗 $\alpha 4\beta 7$ インテグリン抗体、経口 $\alpha 4$ インテグリン阻害薬が承認されている。さらに炎症性サイトカインのシグナル伝達経路であるJAK-STAT経路に対する経口JAK阻害薬も承認された。リンパ球を二次リンパ節に閉じ込め体循環を阻害し腸管へのホーミングを抑制するスフィンゴシン1-リン酸受容体調節薬の治験も行われている。さらに作用機序の異なる分子標的治療を組み合わせた治療の試みも始まっている。一方で多くの治療選択肢の中から適切な薬剤を選ぶための薬剤選択バイオマーカーや臨床像による層別化はまだ確立されておらず、将来の個別化医療に向けて重要な課題である。

4. 難治性喘息の病態と治療戦略

北海道大学大学院医学研究院呼吸器内科学教室 今野 哲

従来、気管支喘息は気道の狭窄、気道の過敏性を特徴とする疾患とされ、気管支拡張薬がその治療の主体であった。しかし、1990年代に入り、気管支喘息の本態は、気道の慢性炎症であると理解されるようになり、抗炎症薬である吸入ステロイド剤が治療の主体となった。その結果、気管支喘息患者のコントロールは格段に良好となり、救急受診患者数、喘息死数は著しく減少した。

しかし、実臨床では、高用量の吸入ステロイドあるいは経口ステロイドの使用にもかかわらずコントロール不良の患者、いわゆる難治性(重症)患者が存在し、喘息診療に残された重要課題である。難治性喘息の克服に向け、2000年代に複数の生物学的製剤の臨床試験が行われたが、その開発は順調には進まなかった。それはひとえに、難治性喘息病態の理解が不十分である為であり、改めて難治性喘息の病態を見つめなおす必要性があると考えられるようになり、米国と欧

州で2つの大規模なコホート研究が始まった。

その結果、(難治性)喘息は、複数の病態からなる集合体であると捉えられるようになり、新規治療薬の開発において重要であると考えられるようになった。つまり、喘息患者を種々な角度から分類することにより、それぞれの病型(phenotype)に基づいた治療法の選択が必要であり、この考え方に基づき、ようやく複数の生物学的製剤の効果が実証され、現在は、5つの製剤が使用可能となっている。

生物学的製剤の登場は、難治性喘息の症状、増悪、呼吸機能の改善に加え、近年は、関節リウマチのように「寛解」と言う高い目標も掲げられるようになり、今後の更なる臨床研究の結果が待たれるところである。

今回は、本演者がこれまで展開してきた、当科での前向き観察研究の結果を中心に、気管支喘息という疾患の多様な病態理解の必要性、及びその克服に向けた今後の戦略について概説する。

5. 中枢神経自己免疫性疾患の病態と最新の治療

九州大学大学院医学研究院神経内科学 磯部 紀子

中枢神経自己免疫性疾患には様々な疾患が存在する。多発性硬化症(multiple sclerosis: MS)は、20~40代に好発する脱髄性疾患であり、85%を越える症例が再発と寛解を繰り返す再発寛解型の経過をとる。脱髄病巣は側脳室周囲白質のみならず大脳皮質やテント下、脊髄にも多発し、血液脳関門を越えて脳実質内に流入するT細胞やB細胞による炎症性脱髄を生じる。やがて加齢や長い罹病期間により、脱髄病巣の辺縁において

マイクログリアの活性化が生じ、鉄沈着を伴って病変が拡大し慢性炎症を主体とする進行型MSに移行する。進行型MSでは特に皮質病巣が増加し、臨床的障害度の進行が顕著となる。最近、MSの再発予防や身体的障害の進行予防を目的とする疾患修飾薬(disease modifying drugs: DMDs)が国内でも8剤使用可能となり、再発の予防、障害進行予防がより強力に実践できるようになった。DMDsの普及に伴い、世界的にも国

内においてもMS患者の長期予後が大幅に改善している。

視神経脊髄炎スペクトラム障害 (neuromyelitis optica spectrum disorders : NMOSD) は、グリア細胞であるアストロサイトの足突起に発現するアクアポリン4 (aquaporin 4 : AQP4) 蛋白に対する自己抗体を特徴とする疾患である。AQP4抗体はIgG1を主サブクラスとし、補体の活性化を伴う抗原抗体反応によりアストロサイト障害、二次的な脱髄を含む組織障害を起こす。高齢になっても再発のリスクがあり、再発予防治療の継続が不可欠である。従来、副腎皮質ステロイド剤や免疫抑制剤による再発予防が中心であっ

たが、最近IL-6受容体や補体C5に対する抗体製剤や、抗体産生に関わるB細胞系マーカーであるCD20やCD19に対する抗体製剤が保険適用となり、従来型の治療より高率に再発を抑えることが可能になった。各薬剤の特徴をふまえた治療選択、モニタリングを行う必要がある。

本講演ではMS, NMOSDを中心に、新しい疾患概念であるミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白 (myelin oligodendrocyte glycoprotein : MOG) 抗体関連疾患 (MOG antibody-associated disease : MOGAD) も含め、病態と最新の治療についてご紹介する。