

# 第 19 回 H A B 研究機構市民公開シンポジウム 「正しく知ろう、リウマチ診療の最前線」

日時：2011 年 10 月 29 日（土）13:30～17:00

会場：慶應義塾大学 芝共立キャンパス マルチメディア講堂

座長：諏訪 俊男（慶應義塾大学薬学部教授）

深尾 立（千葉労災病院院長・HAB 研究機構理事長）

開会の挨拶・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 2

深尾 立

（千葉労災病院院長・HAB 研究機構理事長）

全く新しくなったリウマチの診療・・・・・・・・ 7

高林 克日己 先生

（千葉大学医学部附属病院 企画情報部）

関節リウマチ：病態と薬効予測・・・・・・・・ 51

中島 裕史 先生

（千葉大学大学院医学研究院 教授）

関節エコーを用いた関節リウマチの正確な病勢評価・・・ 85

池田 啓 先生

（千葉大学医学部附属病院 助教）

トシリズムブ誕生まで 30 年の軌跡・・・・・・・・ 113

大杉 義征 先生

（一橋大学イノベーション研究センター 特任教授）

総合討論・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 145

開会の挨拶・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 161

諏訪 俊男

（慶應義塾大学薬学部教授）

あとがき・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 163

岡 希太郎

（東京薬科大学名誉教授）

## 叢書の目的

HAB 研究機構では身近な病気を主題に取り上げ、実際に治療や予防に当たっている医師や薬剤師、そして製薬企業で治療薬の開発を行っている研究者からご講演を頂く「市民公開シンポジウム」を開催しております。市民公開シンポジウムと本叢書を通じて、医療や医薬品開発研究の現状をご理解頂ければ幸いです。

そして、今日までにさまざまな薬が創り出されてきましたが、癌や糖尿病、認知症など、特効薬の創製が待たれる難病も数多くあります。従来の医薬品の開発方法では特効薬が作れなかった病気が、難病として残ったとも言えます。新しい医薬品の創製に、ヒトの組織や細胞がいかに貴重であり不可欠であるかをご理解して頂きまして、市民レベルで協力していくことの必要性を考えて頂ければ幸いです。

sample



# 全く新しくなった リウマチの診療

高林 克日己 先生

(千葉大学 医学部附属病院 企画情報部)

## 略歴

- 1975年 3月 千葉大学医学部 卒業
- 1975年 6月 医員（研修医）千葉大学医学部附属病院 第二内科
- 1976年 10月 医師 国保旭中央病院 内科
- 1985年 4月 技術吏員 国保松戸市立病院内科医長
- 1990年 10月 ドイツ連邦共和国 Medis 研究所 留学（休職渡航）
- 1996年 10月 文部教官 千葉大学講師医学部附属病院 第二内科
- 1999年 10月 技術吏員 松戸市立福祉医療センター東松戸病院  
内科部長
- 2001年 7月 文部科学技官 千葉大学 助教授  
医学部附属病院 医療情報部
- 2004年 5月 千葉大学 教授  
医学部附属病院 企画情報部
- 2007年 4月 千葉大学医学部附属病院 病院長補佐
- 2011年 4月 千葉大学医学部附属病院 副病院長

司会者：では最初に、千葉大学医学部附属病院 企画情報部教授の、高林克日己先生にお話しいただきます。高林先生は、企画情報部ということですが、もともとは、リウマチあるいは膠原病といった研究をずっと続けられた方でございます。今回は、関節リウマチに関する総論的なお話をさせていただきます。では高林先生よろしくお願いたします。なお、ご略歴はここに詳しく書いておりますので省略させていただきます。先生よろしくお願いたします。

## 全く新しくなったリウマチの診療

千葉大学医学部附属病院副院長  
高林克日己

先生、ご紹介ありがとうございます。千葉大学の高林でございます。よろしくお願いたします。

私がトップバッターで今日、お話には「全く新しくなったリウマチの診療」というタイトルをつけました。

- 1 リウマチの治療が変わった！
- 2 T2T (treat to target) とは
- 3 リウマチと旅行

リウマチの治療が変わったということは多くの方が、リウマチに特に関わってこられた方たちはご存じとは思いますが、そのお話と、それに続いて、T2Tという概念がいま盛んに言われているので、そのお話

をさせていただいて、最後にリウマチと旅行という、私がやっていることを付け加えさせていただきたいと思います。

私のところは前座でさらっとお話をして、さらにその後で、中島教授のほうから詳しく、どういう薬なのか、どういう病態だという説明が出ると思います。その後、池田先生から実際の診断方法のお話があると思います。

## ＜痛みを我慢する時代から解放された＞

### 痛みを我慢する時代から解放された

リウマチは痛いだからとあきらめる  
ことはない！

日常生活、社会生活での活動性を上げる  
ことができる

とにかく痛みを我慢するという時代がずっと続きました。リウマチは痛いというのは、これはみんながそう思って諦めています。「我慢しなさい」というようなことを、私もだいぶ言った時代があったと思いますが、そうではなくなったとあえて言います。

もう我慢するものではない。日常生活や社会生活でさらに活動性が上がる、仕事ができるようになるというように変わってきました。実際に今日の午前中、私は外来をやってきましたが、私のところに来た10人の患者さんは、誰一人痛いとは言わなかった。「どこか痛い？」「どこも痛くない」そういう時代になってきたということです。

## <どのような治療法が変わったのか>

### どのような治療法が変わったのか

#### 1) 生物学的製剤(バイオ)の登場

炎症物質 (TNF $\alpha$  など) を抑制し、劇的に症状を改善する

#### 2) MTX (リウマトレックス) の使い方

週 8 mg (4錠) から 16 mg (8錠) まで増量できるようになった

何がそうになったかというのは、私たちがバイオと呼んでいる生物学的製剤という薬が導入されるようになったことが一番です。

いままではステロイドとか、DMARDs という名前です。いろいろな薬が出てきました。それは、それぞれにある

程度効いて、それなりのコントロールができるようにはなりましたが、まだ完全ではありませんでした。そこに生物学的製剤が出てきて、画期的に変わりました。

もう一つは、メトトレキサートというのが一般の名前ですが、リウマトレックスとか、メトレートという名前が出ていた薬が、もともと日本人は非常に少ない量でしか使わなかったのです。今度、厚労省も、その倍量まで増やしていいというふうに変ったので、コントロールがつけやすくなりました。この二つのことの影響が大きいと思います。



ずいぶんいろんなところを回ることになりまして結局、こんなになるとは思わなかったのですが、今年で15回、クロアチアまで行ってきました。「来年はどこにしますか」とまた言われてしまうのですが、そんなありさまです。

## <私の有病者海外旅行へのアドバイス>

### 私の有病者海外旅行へのアドバイス

- 1 ゆとりのある、無理のない計画  
(そんなツアーが普通ならば、あえて私がしなくてもよいのだが)
- 1) 長時間の移動を避ける
  - 2) 航空機で往路の transit は避ける
  - 3) 一ヶ所に宿泊し、移動の回数を減らす
  - 4) 早朝の出発や夜間の到着をしない
  - 5) 信頼できる同行者の同伴
- 2 食事
- 1) 基礎疾患を考えた食事
  - 2) 自分の食事スタイルにあわせる
  - 3) 日本食の携行(ときには食事を別に)

べつに私の旅行でなくても、いくらでも旅行はあるので、そういう旅行に行っていただけだと思うのですが、やはり私自身が、いわゆるツアーについていくと、何でこんなに大変なのというぐらいハードで、朝から晩まで動い

て、短時間に食事を食べてというような。あれでは普通の人でもまいてしまうから、患者さんは難しいなと思います。もっとゆっくりしたツアーをつくっても売れるのではないかと思うのですが、食事もそうです。ゆっくりしたツアーがあればそこに行けばいいし、そうでなければ、私のところに来ていただければご面倒はみられるかなと。

## <旅行は一粒で三度美味しい！>



行く前にどういうところに行くのか、そこがどんなところか一生懸命研究して、あそこが見たい、ここでは何があるということ勉強する。もちろん行っているときは楽しいですし、帰ってきてからまた写真を見て、あそこがよ

かったとか、テレビで昨日やっていたとか、そういうことですね。今度はどこにしようか、そういうことが明日の人生を切り開いていくというような。

## <夢を持ちましょう！>



最初はボランティア的な気持ちでお連れして、みんなを楽しませてあげようと思ったのですが、やっぱり夢を持ってもらうのは大事だなとつくづく思います。

皆さんにお薬をちゃんと飲みなさいとか、これをやっちゃ駄目ですとか、そういうのではなくて、ぜひ夢を持っていたいて、病気は病気で医者が何とかしてくれる、私はこ

れをやりたい、あれをやりたいという夢を持っていただきたい。医者が駄目だと言うばかりでも困るのですけれど。

そういうところでべつに旅行に限らず、落語を聞いたりという有名な話があります、落語を聞くと悪い炎症物質が下がるというようなデータをちゃんと持っている先生もいらっしゃいます。これもその一つで、べつに旅行でなくて音楽でも何でもいいですが、やはりぜひ目標を。そういう意味でさっきT2Tと言いましたけれど、皆さんのT2Tというか目標を持って人生を歩んでいただければと思ひまして、私の話を終わりにさせていただきます。

いま『リウマチの今がわかる』というのがパンフレットとして配られていると思いますが、たくさんのパンフレットが、いろんなところから出ています。製薬会社は自分のところの分ばかり書けないので、ちゃんと書いてありますし、もしご心配だったら、私も関係しているリウマチ財団というものがあります。リウマチ財団がつくっているホームページがあって、そこに質問に対する答えや、あるいは新しいお薬のことも載っています。リウマチ情報センターという名前でも出ますし、リウマチ財団という名前でもホームページが出てくると思ひます。そこに行くといろんな情報が入っていますので、ぜひ参考にしていただければと思ひます。新しいお薬の話も載っています。

以上で私の話を終わります。どうもご静聴ありがとうございました。

sample



# 関節リウマチ： 病態と薬効予測

中島 裕史 先生

(千葉大学大学院医学研究院 教授)

## 略歴

- 1988年 3月 宮崎医科大学医学部卒業
  - 1988年 4月 研修医 千葉大学医学部附属病院 第二内科
  - 1989年 4月 医師 鹿島労災病院内科
  - 1991年 4月 研究生 千葉大学医学部内科学第二
  - 1993年 4月 千葉大学大学院医学研究科入学  
(内科系内科学第二)
  - 1995年 1月 研究員(米国国立衛生研究所・国立心肺血液研究所)  
(1998年3月まで)
  - 1999年 3月 千葉大学大学院医学研究科博士課程修了  
(医学博士)
  - 1999年 11月 千葉大学助手 医学部(内科学第二講座)
  - 2005年 4月 千葉大学教授 大学院医学研究院  
(遺伝子制御学講座)
  - 2009年 10月 千葉大学医学部附属病院  
アレルギー・膠原病内科科長兼務
- 現在に至る

司会者：中島裕史先生は「関節リウマチ：病態と薬効予測」。高林先生のお話より少し難しい内容になるのかもしれませんが。中島先生は高林先生の後輩に当たります。大変若い、新進気鋭の教授でございます。高林先生は、千葉大学病院の副院長をされていて、大変な大御所でございますけれども、中島先生は2005年に教授になられたという方でございます。先生どうぞよろしくお願いいたします。

## <関節リウマチ：病態と薬効予測>

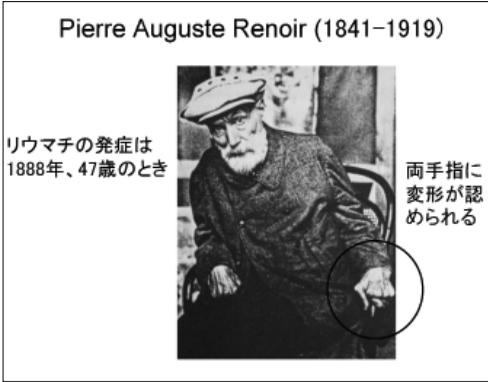


千葉大学の中島と申します。高林先生が非常に総論的で、リウマチ全体のお話をしてくださりました。また、最後に旅行の非常に夢があるお話もされ、皆さん旅行に行きたくなったのではないかと思います。

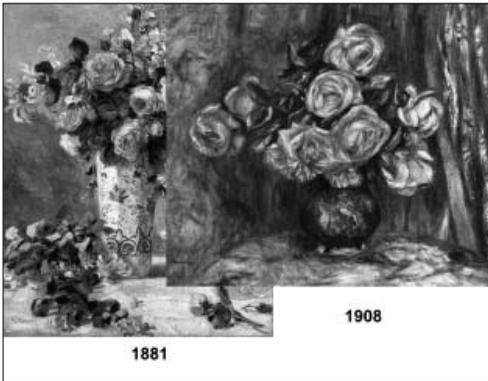
私の話はちょっとややこしい話で、このタイトルにあるように「リウマチの病態と薬効予測」について、少し基礎的な話も含めて、すぐには役に立たないですけど、5年とか10年すれば役に立つかもしれないという話をしたいと思います。

この絵は、皆さんご存じだと思いますが、『ムーラン・ド・ラ・ギャレット』という、ルノワールが描いた、オルセー美術館にある非常に有名な絵です。

## < Pierre Auguste Renoir (1841 – 1919) >



これもご存じだと思いますが、ルノワール自身がリウマチ患者です。ここにあるように、指が尺側偏位して曲がってしまっています。彼は1888年、47歳のときにリウマチになりました。



ルノワールは、ふっくらとした女性の人物画でとても有名ですが、スライドにあるように静物画もとてもすばらしいです。左は病気になる前に描かれたもので、花びらの一枚一枚まで微細に描かれています。リウマチになっ

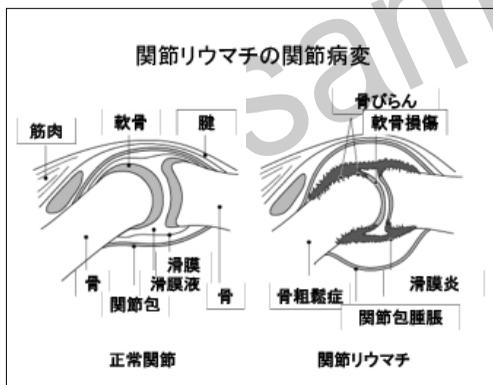
て20年たつと、同じバラを描いてもだいぶ描写が違ってきます。こちらも美しくとてもいい絵だと思いますが、やはり細かいところの描写が発病前のものと比べ異なっています。ルノワールの時代にはリウマチの治療薬は何もありませんので、リウマチによる機能障害が出て、細かい描写が困難になったんだと思います。

## <関節リウマチ患者さんの手の関節腫脹および変形>



リウマチではスライドの左の写真に示すように早期は関節が腫れます。そして病気が進行すると関節が変形して機能が障害されます。変形がおこらないように、できるだけ早期からしっかりと治療しましょうというのが、いまのリウマチの治療方針です。

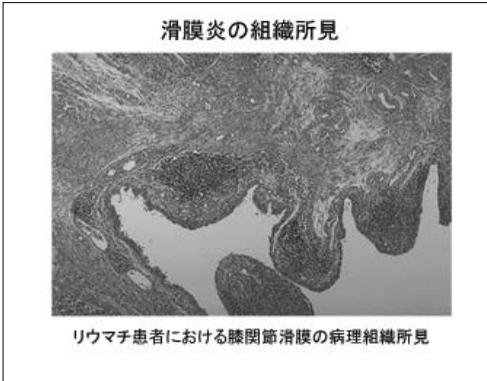
## <関節リウマチの関節病変>



リウマチ患者さんの関節では何が起きているのかをここに示してあります。左側が正常な関節、右側がリウマチ患者さんの関節の模式図です。後で池田先生が、関節が超音波でどのように見えるかを写真と実演で示してくれることになっ

ていますが、リウマチでは、関節にある滑膜という、本当はすごく薄い膜が炎症で腫れて厚くなります。そして滑膜の腫れによって、関節の中でクッションの役割をする軟骨という組織が薄くなり、最後には骨が削れてきます。骨が削れることを「びらん」という言葉で表現しますが、リウマチに比較的特徴的な所見です。

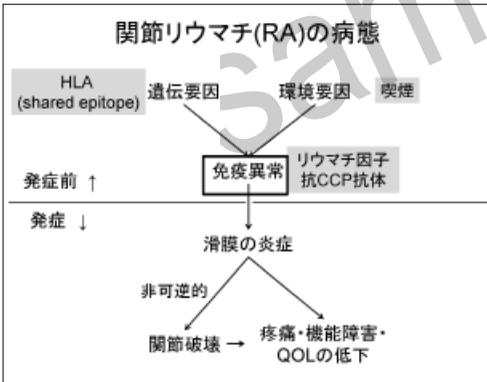
## <滑膜炎の組織所見>



スライドはリウマチ患者さんの関節の顕微鏡写真を示しています。滑膜が正常の何十倍にも腫れています。そして、この滑膜にリンパ球や好中球など、本来は血管の中を流れている細胞が集まっています。これを炎症といいます。

滑膜に炎症が起きるのがリウマチの特徴です。

## <関節リウマチ (RA) の病態>



なぜリウマチが発症するのかをここに示しています。未だ詳細は不明ですが、リウマチの発症には遺伝要因と環境要因の両者が関与していると考えられています。遺伝要因として一番関与しているのはHLAという白血球の血液型です。

ただ、遺伝要因があると全員がリウマチになるわけではなく、遺伝的に同一な一卵性双生児においても、一人がリウマチになった時に、もう一人がリウマチになる可能性は30%ぐらいといわ

れています。これは遺伝要因に加え環境要因も大きく関与していることを示唆しています。

環境要因の中でリウマチの発症に関与することが明らかなのは喫煙です。リウマチ患者さんで、まだたばこを吸われている人がいたら、即刻やめるべきだと思います。

これらの環境要因と遺伝要因が重なって、免疫異常が起こります。先ほどの高林先生のお話にあったように、リウマチ因子や抗 CCP 抗体など血液の検査で調べられるような免疫異常もあります。

免疫異常が起こっても、全員がリウマチになるわけではありません。リウマチ因子が陽性の健康な人は世の中にたくさんいます。免疫異常が起こった人の一部に、その原因は不明ですが滑膜炎が起こり、リウマチが発症します。滑膜炎により関節が破壊され、関節破壊の進行により、生活の質が低下します。

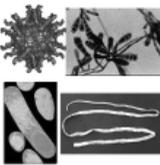
## < 「免疫」とは? >

めんえき  
**「免疫」とは?**

「やまい(疫)からまぬが(免)れるために生体に備わっている機能」

やまい(疫): 感染症

例) ウイルス: インフルエンザ、エイズ  
細菌: コレラ、O-157、ピロリ菌  
真菌: 白癬症、カンジダ症  
寄生虫: マラリア、回虫



ここで免疫のことを少し説明したいと思います。

免疫は言葉の通り、「やまい(疫)からまぬが(免)れる」という意味で、もともと体の中に備わっている生体防御機構です。免疫は、インフルエンザやエイズなどのウイルス、細菌、

真菌、寄生虫などから体を守るために日夜休むことなく、一生懸命働いてくれています。

めんえき  
**「免疫」とは？**

「自己(自分自身の元々の構成要素)」と  
「非自己(正常な自己以外のすべてのもの)」  
を区別し、非自己を排除するシステム

病原性微生物の排除のみでなく、生体の  
恒常性の維持に必須

では免疫はどうやって  
体を守るのでしょうか？

免疫は、自分と自分以外  
のものを区別して、自分以  
外のものを排除しようと  
します。例えば、ウイルス  
に感染した細胞は、すでに  
自分自身ではなくなっ  
ていますので排除しようと

します。がん細胞も、元々は自分の細胞から由来しますが、ガン化によって自分ではなくなっているために免疫は排除しよう  
とします。つまり免疫は、病原微生物の排除だけでなく、体の  
恒常性の維持に非常に重要な役割を果たしています。

## < 「免疫」の特徴 >

めんえき  
「免疫」の特徴

1. 非自己である外敵は攻撃するが、自己は攻撃しない
2. 様々な(未知のものも含む)病原体と反応出来る
3. 非自己でも安全なものと危険なものを識別できる
4. 記憶される

スライドは免疫の特徴を示しています。

いまお話したように、非自己は攻撃するが、自己は攻撃しないというのが、免疫の大きな特徴です。自己と非自己の区別が曖昧になり、自己を攻撃してしまうのが自己免疫病で、関節

リウマチは自己免疫病の一つです。

未知のものを含む様々なものと反応出来るというのも免疫の重要な特徴の一つです。これによりたとえ新しいウイルスが出現しても、免疫は対応し、排除することが出来ます。

さらに免疫は、非自己の中でも、安全なものと危険なものを見分けます。危険なものは排除しようとし、一方、安全なものはそれを無視しようとし、例えば、食べ物は非自己ですが、普通は反応しません。花粉もそうです。花粉も、体の中に入ったからといって、体から木が生えてくるわけではないので、本来は反応しなくていいものです。しかし、一部の人は食べ物や花粉にも反応してしまいます。それがアレルギーです。

免疫のもう一つの特徴は記憶するということです。はしかに二度かからないのはそのためです。記憶することは感染症に関しては大きなメリットがありますが、アレルギー疾患や自己免疫病に関しては、この記憶という特徴が、病気の治療を難しくしています。

## <免疫と病気>

### 免疫と病気

1. 免疫系の要素の重大な欠落: 免疫不全症
2. 自己と非自己の区別が破綻: 自己免疫疾患
3. 過敏な応答: アレルギー疾患
4. その他、多くの炎症性疾患(動脈硬化など)

スライドは免疫の異常と病気の関係を示しています。

免疫というのは、感染症に対して非常に大事な役割を果たしていますので、欠けると免疫不全症になります。自己と非自己の区別が曖昧になってしまう

と自己免疫疾患になります。反応しなくてもいいものに反応してしまうとアレルギー疾患になります。

## <自己免疫病とは>

### 自己免疫病とは

本来は自分の体を守る抗体やリンパ球が自己を攻撃し、破壊するために起こる病気

自己と非自己の区別が曖昧になるために起こる。

スライドは、リウマチを含めた自己免疫病の定義を示しています。

体の中には免疫の主要な構成成分である抗体という蛋白質やリンパ球という細胞があります。本来は体を守るべき抗体やリンパ球が自分を攻撃してしまうとい

うのが自己免疫病です。自己と非自己の区別が曖昧になるために起こると考えられています。

## <自己免疫病の種類>

### 自己免疫病の種類

#### 臓器特異的自己免疫性疾患

甲状腺:バセドウ病、慢性甲状腺炎(橋本病)  
膵臓:1型糖尿病  
副腎皮質:アジソン病  
血液:自己免疫性溶血性貧血、特発性血小板減少症  
神経:脱髄性脳炎、多発性硬化症、重症筋無力症

#### 全身性自己免疫疾患

全身性エリテマトーデス、強皮症、関節リウマチ  
シェーグレン症候群、多発性筋炎/皮膚筋炎、  
血管炎症候群

次に自己免疫病には、どのような病気があるのかをお話したいと思います。

自己免疫病には、ある特定の臓器だけに自己免疫病が起こるタイプと、全身的に自己免疫病が起こるタイプがあります。臓器特異的に起こる病気は、例え

ば、某女性歌手がなったバセドウ病や、若年型の糖尿病のような病気があります。今日のお話の中心になる関節リウマチは、全身的な自己免疫病の範ちゅうに入ります。

## <関節リウマチとは>

### 関節リウマチとは

1. 原因不明の全身性自己免疫疾患
2. 関節をきたす。内臓病変を伴うこともある。
3. 関節炎による疼痛・関節変形による機能障害による生活の質の低下

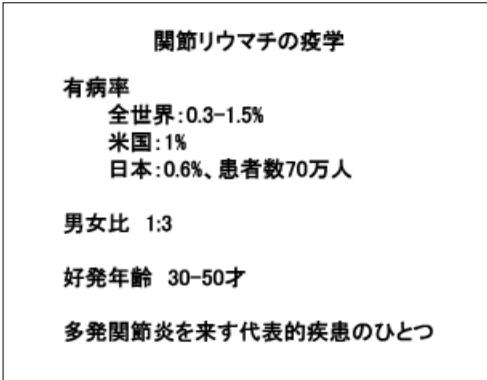
免疫異常→関節滑膜炎の炎症→軟骨炎症・破壊→骨破壊→関節構造の破壊

関節リウマチは原因不明の全身性自己免疫疾患で、その主な標的は関節です。ただ、関節だけが障害されるわけではなく、内臓まで障害される可能性をもった疾患です。

関節滑膜炎によって関節が痛くなり、関節が変形し機能が低下することによって、生活の質が低下します。そのもとにあるのは、先ほどお話ししたように免疫の異常であり、

それにより滑膜に炎症が起こって軟骨が壊れ、骨が壊れ、関節が壊れていきます。

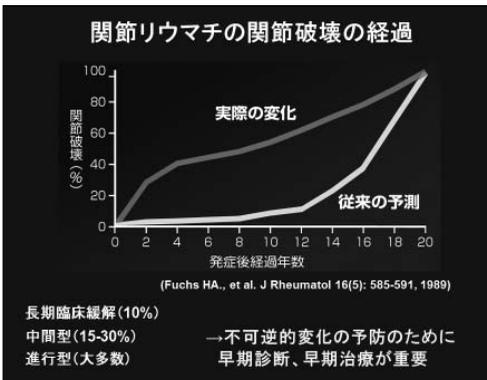
## <関節リウマチの疫学>



リウマチ患者さんは、日本に70万人程いると言われています。

男女比は1対3ぐらいで、女性のほうが多い病気です。30から50歳ぐらいで発症することが多いと言われています。多発関節炎を起こす代表的な病気の一つです。

## <関節リウマチの関節破壊の経過>



これは先ほど高林先生が示したスライドと同じです。これまで関節は10年位かけてゆっくり壊れると考えられていたのですが、実際は早期から壊れはじめることが判りました。壊れた関節は元に戻りませんので、早く治療することが大切です。

sample



## 関節エコーを用いた 関節リウマチの正確な病勢評価

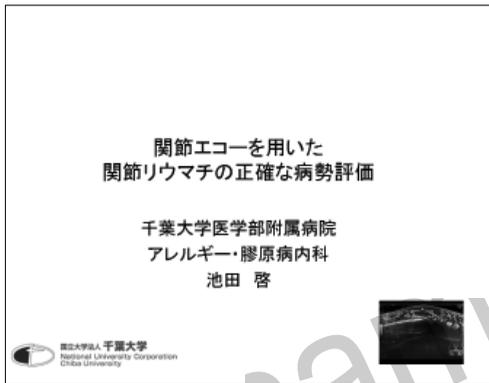
池田 啓 先生

(千葉大学医学部附属病院 助教)

### 略歴

- 平成 9 年 3 月 千葉大学医学部卒業
- 平成 9 年 5 月 千葉大学医学部第二内科入局
- 平成 10 年 4 月 国保旭中央病院内科勤務
- 平成 12 年 4 月 千葉大学大学院細胞治療学（旧第二内科）入学
- 平成 16 年 4 月 千葉大学大学院細胞治療学研究生
- 平成 17 年 4 月 シンガポール，タントクセン病院リウマチ・アレルギー・免疫科（Rheumatology, Allergy and Immunology, Tan Tock Seng Hospital, Singapore）研究員
- 平成 18 年 6 月 英国，リーズ大学筋骨格疾患研究所（Academic Unit of Musculoskeletal Diseases, Leeds University, United Kingdom）研究員
- 平成 19 年 5 月 千葉大学医学部附属病院アレルギー・膠原病内科助教

司会者：後半の部を始めたいと思います。最初は「関節エコーを用いた関節リウマチの正確な評価」ということで、千葉大学医学部附属病院アレルギー・膠原病内科助教の池田啓先生にお話しいただきます。今回は、関節エコーを用いた実演もごさいますので楽しみにお聞きください。それでは池田先生よろしくお願ひいたします。



深尾先生、ご紹介ありがとうございました。千葉大学の池田と申します。

先ほど高林先生と中島先生から広くリウマチの積極的な治療についてお話があったかと思いますが、私の話は本当に治療すべき人に積極的な治療

を行って、そうではない人に無駄な治療を行わずに済むような治療選択を、超音波・関節エコーを用いて実践できるのではないかという話をさせていただきます。

1. 関節の構造と滑膜の炎症
2. 超音波による滑膜の炎症の見え方
3. 実際の関節リウマチ患者さんでの活用例
4. 教育・コミュニケーションツールとしての関節エコー

本日の私の話は、最初に滑膜はどこにあるのか？つまり関節の構造について簡単な話をさせていただきまして、その後に超音波でそれがどのように見えるのか、リウマチ患者さんで炎症が起きたときにそれがどのように見えるのかという

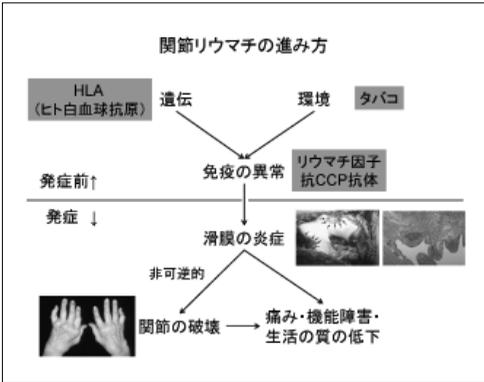
話、そして実際の患者さんで超音波検査を活用した例を紹介したいと思います。そして最後に少し教育・コミュニケーションとしても超音波検査が非常に重要だという話をさせていただきます。

## <関節の構造と滑膜の炎症>

1. 関節の構造と滑膜の炎症
2. 超音波による滑膜の炎症の見え方
3. 実際の関節リウマチ患者さんでの活用例
4. 教育・コミュニケーションツールとしての関節エコー

最初に、関節の構造と滑膜の炎症についてです。

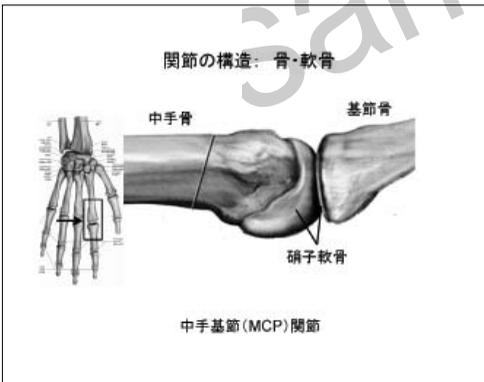
## <関節リウマチの進み方>



この図は、先ほど中島先生が出されたのと同じ図です。遺伝的要因に環境的要因が加わり、免疫異常が起こり関節リウマチを発症するといわれていますが、発症後の関節リウマチの主要な病態は滑膜の炎症です。滑膜の炎症により

関節が破壊し、滑膜の炎症により生活の質が低下するため、リウマチで評価すべき主要なターゲットは滑膜の炎症です。

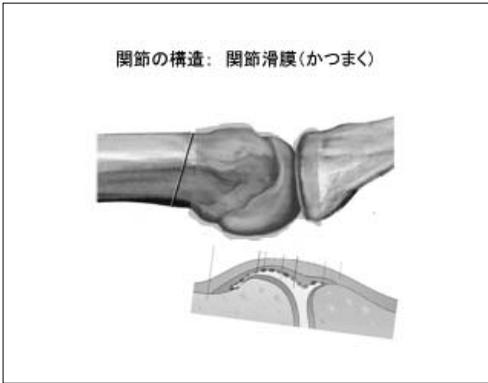
## <関節の構造：骨・軟骨>



実際に滑膜がどこにあるのかご存じでない方も多いかと思いますが、まずその説明を簡単にしたいと思います。これは手の甲の指を拡大して横から見たものです。骨と骨の間には、骨同士が直接当たらないように間にクッション

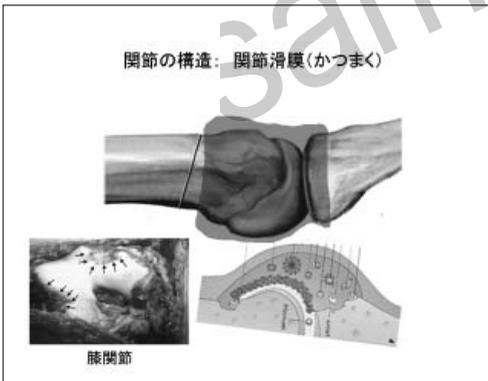
の役割をする軟骨があります。それだけだと滑りがよくないので、その間には潤滑油の役割をする滑液という液体が満たされています。

## < 関節の構造：関節滑膜（かつまく） >



滑液を産生して包み込むのが滑膜です。非常に薄い膜で、下に漫画で示していますが、正常の場合は細胞1-2層の膜で、透けて見えるような薄い膜です。そこから液体が産生され関節面を液体で満たしているわけです。

炎症が起こると通常薄くて見えないような滑膜が厚く腫れます。さらに本来滑膜というのは血管がない組織ですが、そこに新しい血流が出てきて、先ほど中島先生の話にありましたように炎症を維持するわけです。



滑膜を実際に手術中に見たものが左下に示されています。このように本来は薄い膜が厚みを持ったアメーバのような膜となり、本来は透明の膜が血流により赤く見えるわけです。これを直接見ることが可能ならば滑膜炎のひどさがすぐ分かるはずです。

## <関節の構造：間接包>



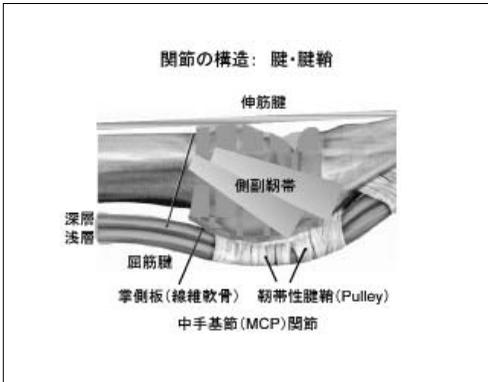
しかしながら実際には滑膜の周りは関節包という、硬い繊維性の組織で覆われています。

## <関節の構造：線維軟骨・靭帯>



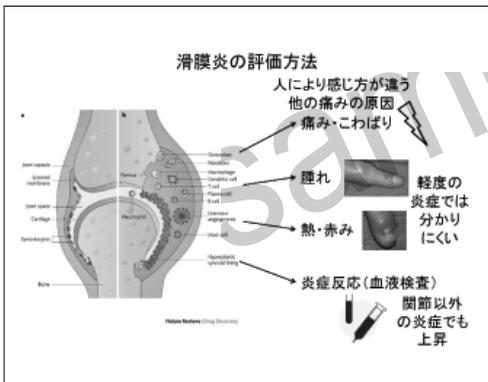
さらにその上に靭帯が存在したり、線維軟骨などが存在します。

## <関節の構造：腱・腱鞘>



さらに外側に腱が存在し、図には示しません、さらに脂肪、筋肉、皮膚が存在し滑膜は何重にも覆われています。

## <滑膜炎の評価方法>



滑膜炎があるかどうかを通常どのように評価しているかという、複数の所見を組み合わせることで間接的に評価しています。炎症があるとそこに痛みが起こったり、朝こわばったりという症状が出ます。炎症が強い場合には、腫れという

症状がでます。さらに炎症が強いと熱をもったり、赤みをもったりします。また血液検査では炎症反応が上がり、これらの所見を組み合わせることで炎症を判断するわけです。

通常はこの中でも特に痛み、腫れ、炎症反応で滑膜炎のひどさを判断することが多いのですが、これらの項目は必ずしも完全ではありません。

痛みやこわばりは人によって感じ方が全然違います。非常に我慢強い方もいる一方で、ものすごく痛がりの方もいます。さらにはリウマチ患者さんの痛みの原因はリウマチだけとは限りません。

また腫れ、熱、赤みというのは軽い炎症だと出現しません。明らかに炎症の強い関節というのは誰が見ても分かるのですが、私たちが今本当に知りたいのは初期の段階の炎症があるかどうか、あるいは治療により最後の最後までよくなったかどうかです。

炎症反応というのは非常に便利ですが、関節以外の炎症、例えば感染症でも上がってしまうため、それだけで判断するというのは非常に危険です。

これらの不完全さを解決する一つの方法として、画像診断が注目されており、その話をしたいと思います。

## <超音波による滑膜の炎症の見え方>

1. 関節の構造と滑膜の炎症
2. 超音波による滑膜の炎症の見え方
3. 実際の関節リウマチ患者さんでの活用例
4. 教育・コミュニケーションツールとしての関節エコー

まず超音波についてです。

## <超音波検査（関節エコー）>



皆さん超音波検査という言葉聞いたことがあるかと思いますが、おそらく関節の領域ではなく、どちらかというとおなかの超音波検査や婦人科領域での超音波検査についてではないでしょうか。超音波検査ではプローブとい

うものから超音波、すなわち人の耳では聞こえない高い周波数の音というのが放出され、それがあある物資に当たったときに跳ね返るものを検知し、それがどういう形状のものなのかを画像として表します。

超音波を使う一番のメリットは人の体に対して無害であることです。最近放射線の弊害が広く取り沙汰されていますが、一般的に超音波というのは無害だと考えられています。そのため何度も繰り返し検査を行ったり、手軽に検査を行うことができます。

われわれの施設では超音波機器を数種類使用していますが、小型のポータブル機器を診察室に置くことによって外来中に手軽に施行できるため、リウマチ医の聴診器のように使うことができます。

sample



# トシリズマブ誕生まで 30 年の軌跡

大杉 義征 先生

(一橋大学イノベーション研究センター 特任教授)

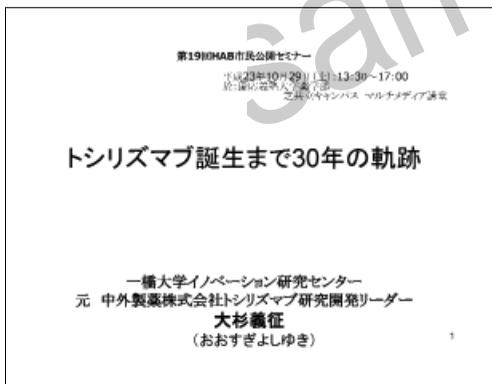
## 略歴

- 1969 年 大阪大学大学院薬学研究科修士課程修了、  
中外製薬に入社
- 1978 年～ 81 年 カリフォルニア大学デービス校で自己免疫疾患  
自然発症マウスの研究に従事
- 1992 年 探索研究所長
- 1997 年 株式会社中外分子医学研究所 代表取締役社長
- 2001 年 グローバル開発担当
- 2002 年 MRA グローバルプロジェクトリーダー
- 2004 年 定年退職。プロフェッショナル契約社員  
サイエンスディレクター
- 2009 年 非常勤契約社員 サイエンスディレクター
- 2010 年 8 月 退社
- 2010 年 9 月～ 中外製薬株式会社 プライマリー学術情報部  
リサーチアドバイザー
- 2009 年～ 東京医科歯科大学大学院 非常勤講師
- 2010 年～ 日本薬科大学 非常勤講師
- 2011 年～ 一橋大学イノベーション研究センター 特任教授

それでは、本日の最後のご講演に移りたいと思います。大杉義征先生にお願いしてございます。

先生は現在、一橋大学の特任教授をされておられて、先生のご略歴については要旨にございます。大学院を修了された後、中外製薬で新薬の研究開発をずっとされてきたわけです。

本日のお話は、先ほどからずいぶん出ておりますけれどトシリズマブ、商品名アクテムラ。これはまさに日本初の、そして世界で初めての抗インターロイキン6抗体ということで、素晴らしい画期的なご実績でございます。その誕生までの30年の軌跡ということで、開発の秘話といったところをお聞かせいただけるのではないかと思います。では先生よろしく申し上げます。

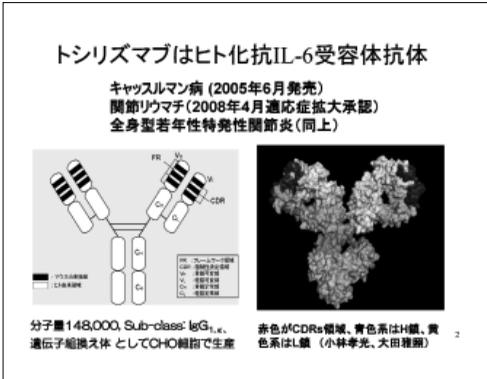


どうもご紹介ありがとうございました。大杉でございます。よろしくお願いいたします。

30年間のお話を濃縮して30分で話しますので、なかなか話じづらいものがあります。また皆さん方のような一般の方に、こうい

うお薬の話をするというのはあまり経験がないですから、どれくらいうまく話せるのか、ちょっと心もとないですけど、一生懸命できるだけみ砕いたお話をしたいと思っております。

## <トシリズマブはヒト化抗 IL-6 受容体抗体>



トシリズマブという薬は、マウスの抗 IL-6 レセプター抗体を遺伝子工学的な手法でヒト化するという先端技術を使った抗体です。

ネズミの抗体を、そのままのお薬として使うことはなかなか難しいです

ので、ヒトの姿に変えて、そして医薬品として使いやすくしたという人工的な抗体です。

抗体の構造は、左の図の黒く塗りつぶしたところが、IL-6 レセプター受容体という抗原を認識するための非常に重要な領域です。この部分だけネズミの抗体の遺伝子を使って、残りの白い部分は全部ヒトの遺伝子に置き換える、そういう抗体です。

右の図の先端にある赤いところが CDR という部分ですけど、先ほどの抗原を認識する抗体の領域というのは、こういう先端に赤い部分で集まってきます。この残りの部分は全部、抗原と反応するという意味では何も働きを持っていない部分で、ここはもう余分なところですので、全部ヒトのかたちに変えてしまうというものです。

## <将来重要になるからと上司に免疫研究を勧められた>

### 将来重要になるからと 上司に免疫研究を勧められた

1969年中外製薬株式会社入社  
総合研究所  
生物研究部  
生物化学研究課  
生化学研究室

・免疫学会発足の2年前の事

私は1969年に、中外製薬の総合研究所というところに配属されまして、生化学研究室というところに入ったのですが、上司から、将来重要になるからということで免疫研究を勧められました。免疫学会という組織もまだ発足していないそんな昔のことです。

## <やがて自己免疫疾患に興味>

### やがて自己免疫疾患に興味

- ・免疫抑制剤
- ・抗アレルギー剤

探索研究の後、  
「自己抗体産生の仕組みを知りたくなった」

・1974年(30歳)

最初は、免疫抑制剤とか、抗アレルギー剤という研究をしていたのですが、あることがきっかけになり、自己免疫疾患に興味を持ち、先ほどの中島先生のお話でもありましたように、非自己を認識するのが免疫反応ですけれども、何

で自分の組織を認識するようになるのか、その仕組みを知りたくなったということです。

## <免疫と自己免疫疾患>

### 免疫と自己免疫疾患

#### ・ 疫から免れる

病原菌に対する防衛システム

#### ・ 自己免疫

健常人では起こらない

自己成分に対する免疫反応

「原因不明」

先ほどスライドで説明がありましたけれど、免疫という言葉は、疫から免れるということで、病原菌に対する、われわれの非常に重要な生体防御システムであるわけですが、何らかの異常が起こりますと、決して反応してはいけ

ない自分の体に対して免疫反応を営むことになってくる、その反応によって自己の細胞、あるいは自己の組織を破たんしてしまう、そういう病気です。

原因は現在でもなお不明で、不明ということは、先ほどのご質問にもありましたけれど、不明だから薬をつくれません。ですので、非常にこの抗リウマチ剤の開発というのは難しいだろうというふうに長年言われ続けてきたわけです。