

◆別紙：アクテムラが新型コロナ肺炎に効く可能性（自説）

●リウマチ薬「アクテムラ」が新型コロナ肺炎を抑制するメカニズム

私はリウマチでの「アクテムラ」の治療経験がありますが、新型コロナ肺炎を治療したことはありません。しかし臨床医として申し上げますが、重症なウイルス性肺炎の検査所見で、リンパ球が減少し経過中に好中球が増加（活性酸素～多臓器不全）することが報告されていることから、「アクテムラ」がサイトカインをブロックし、アルブミンが増加することで炎症を緩和する効果により、好中球を抑える作用によって、大量の活性酸素の誤爆、すなわちサイトカインストームを防止できるであろうと予測できます。新型コロナ肺炎では、あつと言う間にサイトカインストーム状態が訪れて重症化する危険があります。「アクテムラ」は、サイトカインストームの状態の時に増加する IL-6 を抑える働きがある薬です。効果的な処方は、重症化する前に「アクテムラ」を注射しておくことが肝要です。「アクテムラ」が効くのは個人差がありますが、1～2週間ほどでほとんどの場合サイトカインのブロック効果（C R Pマイナス）が現われます。そのため、新型コロナの感染が分かったと同時に、「アクテムラ」を処方することを提言いたします。万一、劇症化するケースだったとしても、「アクテムラ」が効いていれば、重症化する可能性を防ぐことができるはずで、重症者用施設のリソースを守れます。

新型コロナ肺炎は、感染し発症してから2週間が重要です。この期間に症状が軽微であれば、「アクテムラ」は重症化の予防になります。すでに息苦しいなどの症状が進行している場合には、「アビガン」と併用することで、治癒率が高まると考えられます。

症状が出ない人がいます。感染者でキャリアなのですが、陽性であっても発熱や咳、呼吸器障害になりません。このような状態で2週間経過するうちに、IgM抗体が、そして IgG 抗体ができる新型コロナの免疫ができあがります。

重症化した場合でも、最後には IgG 抗体ができる病状から回復できるわけです。

つまりは、発症してから2週間がタイムリミットなのです。

新型コロナの免疫がない現代人は、万一感染したら、発症しても2週間、身体を重症化させないように過ごすことがポイントです。発症して2週間、サイトカインストームを制御できたら、この病気は新しく生まれる IgG 抗体によって快癒します。

私が、「アクテムラ」の治験を重症者だけでなく、感染し陽性になった方、軽度でも発症した初期の方にも処方すべきだと言っているのは、重症化を防げば、重症者のための医療リソースを保つことができ、医療崩壊を未然に防げると判断しているからです。

●リウマチ薬「アクテムラ」のすぐれた効果

なぜ、「アクテムラ」が新型コロナウイルス性肺炎に効果があるか？

これはあくまで一介の臨床医の自説です。「アクテムラ」でのリウマチ治療、10年500人程の患者さんを診断した結果を述べると、関節リウマチ患者さんのほとんどが、1～2ヶ月ほどで寛解に至りました。一般的な関節リウマチ医療からすると、リウマチがこんな薬だけで早期に寛解するなどは、おそらく信じられないほどの話でしょう。実は、もっとも驚いているのは、私自身かもしれません。数十年以上にもわたって治療に苦慮してきた関節リウマチが、「アクテムラ」という薬剤で、ほんとうにあっさりと、みるみる改善されたのですから。

「アクテムラ」は大阪大免疫学の教授、岸本忠三先生が発見され、中外製薬と開発された国産のバイオ製剤です。未知の新薬でしたが、一人、二人と処方を重ねていくうちに、だんだんとこの新薬のすぐれた効能が把握できるようになりました。他のメジャーなバイオ製剤と比較しても、その薬効ははるかに安全で、しかも効果的であることが分かってきました。治療をした患者さんのほとんどが、寛解をしていったのですから。ついこの間まで、治らない病気の一つであった関節リウマチが、こんなに簡単に治ってしまうなんて、その薬効は驚くべきです。ならばリウマチ治療には「アクテムラ」が主要な治療薬として、日本中に、世界中に広がっていくだろうと思ってきましたが、何と、10年も経過しているのに、私以外に「アクテムラ」を積極的に治療薬として使っているという医師に、出会ったことがありません。明らかな副作用すらないにもかかわらず、どうして他の医者は「アクテムラ」を積極的に使わないのでしょうか。私には納得できないところです。

年間数十万人もいる関節リウマチ患者さんへの治療でも、まだ日本では発売以来1万人ほどの治験しかないので。一般のリウマチ治療薬としては、今でも全くの脇役です。しかし、私のクリニックでは、ここ10年、「アクテムラ」一剤だけで、500人程も寛解症例があります。副作用や治らないというケースはほとんどないので、薬剤としてこれほど安全なものはありません。

どうして「アクテムラ」では副作用が起きないのでしょうか。それは薬剤に抗原となりうるタンパク成分が極めて少ないとによるものと思われます。さらに薬効がシンプルで、作用として一つのサイトカインをブロックするだけだからだと思います。

● 「アクテムラ」の薬効は IL- 6 ブロックのみ

「アクテムラ」を多くの医師は免疫抑制剤と思っていますが、私は免疫調整剤と表現するのが適切だと思います。関節リウマチに効く薬ですが、リウマチそのものを治す薬ではありません。新型コロナウイルス性肺炎への治療においても「アクテムラ」は、「アビガン」のうな抗ウイルス剤ではありませんから、ウイルスを直接阻止する薬効がありません。

それでは「アクテムラ」は、いったい症状をどのように治すのでしょうか。

「アクテムラ」という薬の効果は、たった一つだけです。

サイトカインの一種、インターロイキン (IL) 6 をブロックし、肝臓での C R P の產生を阻止します。薬効はたった一つ、この作用だけなのです。

注目すべきは、たった一つ IL- 6 を抑制することで惹起する、連鎖反応にあります。

ポイントは、IL-6というサイトカインとCRPという炎症反応の深い関連性にあります。

たった一つの薬効、サイトカインIL-6がブロックされると、CRP（炎症反応）が消失し、関節の炎症が止まります。だとすると「それは薬で一時的に炎症が収まっただけじゃないか。治ってなんかいやしない」とだれもが思うかもしれません。

いえ、そうではないのです。IL-6をブロックすると、関節の炎症が止まります。関節の炎症が止まるのは、CRP（炎症反応）がマイナスになるからです（この作用が「アクテムラ」の特徴です）。CRPは少しずつ減少していくと考えられます。ほとんど1~2週間でマイナスになります。「いやそれは、炎症が隠れて見えなくなっただけだよ」という人もいますが、血液検査の変化を調べてみれば、実際に改善したと言うしかないことが明らかです。

アルブミンが健全化するのです。CRPの産生がなくなると炎症がとまり、肝臓はアルブミンを合成出来るようになります。アルブミンが血中に増加すると、鉄の利用が回復し、酸素を充分に全身に供給できるようになります。栄養が血液によって全身に行きわたるので、傷んだ関節も弱った細胞も健全な状態に向けて復活してきます。肉体が自分の力（自然治癒力）でどんどん元気をとりもどすのです。

● IL-6がブロックされるだけで起こる自然治癒力発動のメカニズム（自説）

「アクテムラ」がたった一つ、サイトカインIL-6を止めただけで、ドミノ倒しのように、身体の自然治癒力が発動すると考えられます。

血液検査で体内の変化を診る限り、そういう改善が起こるのはすべての人に共通です。「アクテムラ」だけで症状が改善するのは、そういう理由です。

「アクテムラ」を免疫抑制剤と思っている医師が多いのですが、私はそれは正確ではないと思っています。しいて言えば免疫調整剤です。

この連鎖効果を、箇条書きで記しましょう。

- ・サイトカイン、インターロイキン(IL-) 6を止める。
- ・CRPがマイナス化。
- ・関節部分の炎症が止まる。
- ・アルブミンの増加（感染する元の状態にもどる）。
- ・血中の鉄、酸素、栄養素増加（元にもどる）。
- ・炎症部分の回復。
- ・体力増進、代謝向上、免疫力増加。

これは私の考えです。とはいって、関節リウマチを「アクテムラ」で治療した時にはその経過をすべて血液検査で確認しております。これらの改善効果が直ちに現われるのは事実です。このような改善効果が「アクテムラ」の処方だけで起こるので、原則としては他の薬剤は要りません。じつは関節リウマチの治療ポイントの一つがこの部分です。多剤併用しないこと。リウマチ薬としては、他にもバ

イオ製剤がたくさんあります。そのほとんどは、免疫抑制剤等と併用するようになっています。が「アクテムラ」にはその必要がありません。それではほとんどの方が寛解に至りました。

ただし、ごく一部の場合、寛解後約2年程で、CRPがマイナスなのに関節での炎症を示すMMP3が上昇する解離ケースが数例ほどありました。この場合のみ、少量の従来の免疫抑制剤（リウマトレックス、プログラフ等）の処方を追加しています。

●関節リウマチが改善するメカニズムは、新型コロナ肺炎でも同じはず

少し長く「アクテムラ」による関節リウマチの治療について述べてきましたが、じつはこれは、新型コロナウイルス肺炎の抑制と治療のメカニズムに関係があると考えています。

新型コロナウイルス肺炎は、重症化した場合にリンパ球の減少が起こり、好中球が増加します。同時にサイトカイン、インターロイキン(IL)6もたくさん見られるということが報告されています。リンパ球はウイルスに対抗し、好中球は細菌に対抗する白血球なので、ウイルスが蔓延した状態でリンパ球が少ないとことから、推論ですが、ウイルスは感染するとまずリンパ球を抑えこむ働きをすると思われます。すると身体は「非常事態宣言」状態となります。

IL-6が大量に分泌され、CRPが血中に大量に放出され、好中球が増加して非常事態に備え、対抗しようとします。好中球の役割は、不審細胞を攻撃して死滅させることです。ところが、好中球にはウイルスをキャッチ出来ません。好中球は、ウイルスが侵入すると、見えない敵と戦うはめになります。

こうして体中に派遣された白血球の攻撃兵士、好中球は、気配を感じては弾丸を乱射します。しかし敵がどこにいるかわかりません。どんどん弾丸を乱射します。体中を探し回って、攻撃をし続けます。なんと、好中球が撃っている弾丸は、活性酸素でした。が、どれだけ弾丸・活性酸素を撃っても、身体の症状は改善しません。その間にウイルスはどんどん増殖し、さらに細胞は、IL-6を放出し、CRPを増産します、この緊急事態に好中球は大量部隊で現場に向かい、見えない敵に壮大な爆弾（活性酸素）を投下します。

その主戦場は新型コロナウイルスの受容体がある「肺臓」でした。さらに全身の臓器で、好中球が活性酸素を撃ちまくり、またそこにサイトカインも大量に分泌され、現場は悲惨な状態になります。これが多臓器不全の正体であり、サイトカインストームとはこの現象だと私は考えています。

しかし、このような重症な状態に陥ったとしても、「アクテムラ」の処方で治ることが判明したわけです。IL-6を抑え込むだけの薬効しかない「アクテムラ」なのですが、たったそれだけで連鎖反応が起こり、活性酸素で損傷を受けた臓器の症状悪化が止まり、アルブミンの回復で身体は自分で改善していきます。

こうして感染・発症から2週間、命を繋ぎ止めることができるのでないかと思っています。

●未知のウイルスへの抗体が体内でできるまでの2週間というタイムリミット

さて、もし、重症化を止めることができたら、その後は、ウイルスへのIgG抗体が体内でできる

まで、待つのです。

ウイルス抗体ができるまで、2週間。これが命のタイムリミットです。

ウイルス感染したら、2週間、どのような手段で生き延びるか？

「アクテムラ」でCRPを消失させ、炎症による体力消耗をアルブミンと鉄で回復させるのです。

「アビガン」を併用し、ウイルスを抑制できれば一層効果的です。

2週間経過中に、体内でIgM抗体が、そしてついに十分なIgG抗体が生まれたら、新型コロナウイルス感染症を完治することも可能になると思われます。

●初期感染者の重症化リスク（20%）を阻止できる「アクテムラ」の可能性

重症者はもちろんですが、早期感染者に「アクテムラ」の治験をすることで、次のような効果が見込めます。

- 1) 早期治療により、感染者の20%が陥る重症化を防止できます。
- 2) 治療スタッフ・施設の負担を軽減できます。
- 3) 医療現場の混乱と崩壊を防止できます。
- 4) 安全で効果的な治療薬があることは、医療への不安とストレスを払拭できます。

重症者以外にも、次のように「アクテムラ」を使用することを提案します。

- 1) 隔離施設の感染者に処方すると（たった1回の処方でも）、発症を抑制する効果があります。
- 2) 軽度の症状でも同様です。たった1回の処方で、2週間の効果があります。
- 3) 自分でも処方できる（自己注射）キットが実用化されているので、自宅待機でも処方できます。

「アクテムラ」は、日本で関節リウマチの治療に1万人程の投与されており、最近では患者さんが自ら処方できるオートインジェクタ（自己注射キット）が実用化されています。このキットには、自分で処方するためのDVD取説までが付属しています。このような治療実績や自己注キットが実用化されているのは、「アクテムラ」の安全性が認められているからです。

何度も繰り返しになりますが、私は10年間に500人程に「アクテムラ」の投与を行い、副作用がほとんどなく、大半の患者さんが寛解する様を、臨床医として体験してきました。海外で、新型コロナ肺炎の治療に「アクテムラ」が効果的であることが明らかになったのであれば、すぐにでも「アクテムラ」を新型コロナ肺炎の重症化を防ぐために、初期感染者に投与すべきではないでしょうか。現在分かっている感染者の14%が重症化し、6%が重篤化に至るリスクを、大幅に軽減できる可能性があります。重症者や重篤者のための医療インフラを保つことができるではないですか。

「アクテムラ」は、まだ今は、重症者や重篤者での治験のレベルに止まっています。が、それでは

今の日本の医療崩壊しかねない現実のリスクを救えません。初期感染者から早期に投与をしないと、今の医療の混乱を救うことはできません。重症化したら「アクテムラ」は治療に効果がすることは問題ないですが、重症者用の医療リソースは限界のままです。今何よりも必要なことは、重症化をいかに防ぐかにあるのではないでしょうか。

その重症化を阻止できる可能性がある新型コロナ肺炎の治療薬が、「アビガン」であり「アクテムラ」ではないでしょうか。「アビガン」は抗ウイルス薬ですが、「アクテムラ」は抗リウマチ薬です。二つの薬剤の効用は違います。が、どちらも今の日本で、今すぐにでも投与できる薬剤です。

大事なことは、重症化を防ぐこと。それには、初期感染者から、治療効果、予防効果が期待できる薬剤を早期に投与することです。

●参考：2020年04月08日、中外製薬の発表記事（ウェブ引用）

アクテムラ、新型コロナウイルス肺炎を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験の実施について

中外製薬株式会社（本社：東京、代表取締役会長 CEO：小坂 達朗）は、ヒト化抗ヒト IL-6 レセプターモノクローナル抗体「アクテムラ®点滴静注用 80 mg、同 200 mg、同 400 mg」[一般名：トリズマブ（遺伝子組換え）]（以下、アクテムラ）について、新型コロナウイルス肺炎（以下、COVID-19 肺炎）を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験を実施しますのでお知らせいたします。

本日、日本国内における重症 COVID-19 肺炎の入院患者を対象とするアクテムラの第Ⅲ相臨床試験の実施に向け、独立行政法人医薬品医療機器総合機構に治験届を提出しました。今後試験の詳細を確定の上、速やかな患者登録の開始を目指します。

海外では、米国、カナダおよび欧州を含む世界における重症 COVID-19 肺炎の入院患者約 330 例を対象として、アクテムラと標準的な医療措置を併用した場合の安全性および有効性を、プラセボと標準的な医療措置の併用と比較する無作為化二重盲検プラセボ対照第Ⅲ相臨床試験(COVACTA 試験)の実施をロシュ社が発表しています。

【ご参考】

ロシュ社、重症 COVID-19 肺炎による入院患者を対象に Actemra/RoActemra の第Ⅲ相臨床試験を開始（2020年3月24日プレスリリース）

https://www.chugai-pharm.co.jp/news/detail/20200324170000_961.html

アクテムラ、重症 COVID-19 肺炎による入院患者を対象とした臨床試験の実施につき、ジェネンテック社が FDA の承認を取得（2020年3月24日プレスリリース）

https://www.chugai-pharm.co.jp/news/detail/20200324170001_962.html

アクテムラについて

アクテムラは、炎症性サイトカインの一種である IL-6 の作用を阻害する働きを持つ、当社創製の国産初の抗体医薬品です。国内では 2005 年 6 月に販売を開始し、点滴静注製剤では関節リウマチ

をはじめ 6 つの適応症（キャッスルマン病、関節リウマチ、全身型若年性特発性関節炎（sJIA）、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎（pJIA）、腫瘍特異的 T 細胞輸注療法に伴うサイトカイン放出症候群、成人スチル病）、皮下注製剤では 3 つの適応症（関節リウマチ、高安動脈炎、巨細胞性動脈炎）で承認を取得しています。現在、世界 110 か国以上で承認されています。

●参考：4月14日、朝日新聞に掲載された記事（朝日新聞デジタルから引用）

新型コロナウイルス感染がひきおこす重い肺炎に対し、海外の医療機関が関節リウマチなどの薬として知られるアクテムラ（トリリズマブ）を使ったところ、症状が改善した可能性を報告している。日本でも、大阪はびきの医療センターが重症患者に使ったところ、13 日時点で 7 人中 5 人で症状が改善した。製薬会社も効果や安全性を人で調べる臨床研究（治験）に乗り出した。

アクテムラは、大阪大の岸本忠三特任教授（免疫学）らが発見した、免疫にかかわる「サイトカイン」と呼ばれるたんぱく質「インターロイキン（IL）6」の働きを抑える薬だ。IL6 が過剰に働くと、「サイトカインストーム」と呼ばれる状態になり、発熱や低酸素症などを起こし、ショックや多臓器不全で死に至ることもある。

新型コロナウイルスの重症化に、サイトカインストームがかかわることが指摘されている。そこで中国などでアクテムラの使用が始まり、20 人中 19 人回復したとする報告も出た。

カナダのトロント大などのグループは 3 日、専門家が掲載価値があるか検証する査読前の論文を含む 8 報告を総合的に解析し、IL6 の値が高いと重症化する率が高いこと、アクテムラが重症の改善に有効とみられるとする論文を査読前に公表した。ただし、安全性と有効性についての検証は大規模な治験を待つ必要があるとした。

日本では、大阪はびきの医療センターが、感染症内科の永井崇之医師を中心として治療チームを作り、重症の肺炎患者で、炎症を示す検査値や肺炎の進み具合、低酸素症の状態などの基準を決めて、適応外使用を始めた。患者 7 人に使ったところ、2 人は悪化が抑えられなかつたが、5 人は改善したという。田中敏郎副院長は、「どのタイミングで使い始めたら効果があるのか、見極めていきたい」と話している。

IL6 を発見した岸本さんは、サイトカインストームを抑えて、患者の免疫が正常に働く状態に戻せば、回復する可能性があると考えている。「アクテムラがウイルスを消滅させるわけではないが、救命に役立つ可能性がある」と話す。

アクテムラについて、スイスロシュグループは世界で患者約 330 人を対象に治験を始めると 3 月 19 日発表した。国産初の抗体医薬としてアクテムラを発売した中外製薬も国内で治験を始める。時期や規模について詳細を検討中だという。（瀬川茂子）

●参考：インターロイキン-6（Interleukin-6：IL-6）とは（ウェブ引用）

インターロイキン-6（IL-6）は、B 細胞の分化誘導因子として我が国の研究者により発見されたサイ

トカインで、最近では抗体産生系のみならず、肝細胞における急性期蛋白の合成誘導や IL-3 との相乗作用に基づく造血幹細胞の増殖促進など多彩な生理活性を有することから一層注目を集めている。IL-6 と各種疾患の病態との関連も相次いで明らかとなっており、例えば多発性骨髄腫の増殖因子が IL-6 であるとともに、骨髄腫細胞自身が IL-6 を産生し、IL-6 レセプターを発現しているという。このように、IL-6 は生体防御機構の解析や各種免疫異常症の病因・病態の解明に有用な情報を提供するものと思われる。

<http://plaza.umin.ac.jp/~beehappy/analgesia/subs-inflamm.html>

Interleukin-6: IL-6 ←→ IL-6 受容体 参考 1

1986年5月25日に平野俊夫先生（1947/4/17～、阪大教授）が IL-6 遺伝子のクローニングに成功し、研究成果は 11 月に Nature 誌に掲載された。

IL-6、インターフェロンベーターゼ 2、ミエローマプラズマサイトーマ増殖因子や、肝細胞刺激因子なども、すべて同じ構造であり、1988 年のニューヨーク・アカデミーの主催する国際会議においてインターロイキン 6 という吊称に統一された。

IL-6 は T 細胞や B 細胞、線維芽細胞、単球、内皮細胞、メサンギウム細胞などの様々な細胞により産生される。

マクロファージは細胞表面の Toll 様受容体を介してリポポリサッカライド : LPS の刺激を受けることにより、IL-6 をはじめとした様々なサイトカインを分泌することが知られている。

GP130 と会合して細胞内にシグナルを伝える。

IL-6 は脂肪細胞から分泌され、脂質代謝に関与するアディポカインと呼ばれるグループに属する。

1988 年に関節リウマチの患者さんの関節液中に IL-6 が多量存在していることを見いだされた。

この発見の後、IL-1 や IL-6 の機能や構造についての理解が進み、関節炎に対する薬の開発につながることとなった。

IL-6 阻害剤（トリリズマブなど）も承認されている。

以上

◇提言者プロフィール

篠原 佳年（しのはら よしお）

1950 年大分県生まれ。岡山大学医学部大学院卒業後、岡山大学部第三内科を経て、現在、医療法人わいわい・クリニック理事長、医学博士。膠原病。主に関節リウマチを専門に治療。アクテムラの治療を受けに全国から多くが来院。主な著書に、『快癒力』（サンマーク出版）、『幸福力』（P H P 研究所）、『人生 50 歳脱皮論』（講談社）、『リウマチが治った 寛解症例続々』（知玄舎）など多数。