

自體免疫疾病治療 之展望與規範

Prospects and Management for
the Treatment of Autoimmune Diseases

編輯部 Editor 編譯



摘要

目前從業界到學界皆爭相投入免疫抑制細胞相關研究，希望開發可用於治療自體免疫疾病之藥物與治療方法。惟因該類產品具有複雜性及特殊性，有必要由國家進行相關管理規範，除醫療法、藥事法之規範外，衛生福利部於2017年公告「細胞及基因治療產品管理法」草案，期盼能透過專法管理，提升先進醫療技術及藥品之研發，讓病人能早日獲得完善的治療。

Through medical field to the academic circles, professionals and researchers are urging to invest in immunosuppressive cell-related research, hoping to develop drugs and treatments that can be used to treat autoimmune diseases. However, due to the complexity and particularity of such products, it is necessary for the state to carry out relevant management practices. In addition to the medical and

關鍵詞：白血球介素 2 (interleukin-2, IL-2)、自體免疫疾病 (autoimmune disorders)、免疫抑制細胞 (immune-suppressing cells)、調節性 T 細胞 (regulatory T cells)

DOI：10.3966/241553062019060032013

Angle

pharmaceutical laws, the Ministry of Health and Welfare announced a draft of the “Cell and Gene Therapy Product Management Act” in 2017. We hope that through the management of specific laws, we will improve the research and development of advanced medical technology and medicines, so that patients can get the best possible treatment immediately.

壹、新聞摘要*

2017年1月，美國生技公司巨頭Celgene宣布將以3億美元收購一家免疫治療領域的公司；同年7月，同樣位於美國的製藥公司Eli Lilly宣布將針對一已進入臨床試驗，具備刺激調節性T細胞（regulatory T cells）能力之藥物進行開發，並投入高達4億美元研發費用。目前從業界到學界、小型生技公司到藥廠巨頭，皆不爭相投入免疫抑制細胞（immune-suppressing cells）相關研究，希望開發可用於治療自體免疫疾病（如紅斑性狼瘡、類風濕性關節炎、第一型糖尿病等）的藥物與治療方法。

貳、討論與分析

人體免疫系統主要功能為辨識並消滅細菌、病毒及體內表現異常的細胞（如癌細胞等外來侵入者），以維持正常的生理功能，但如果辨識「自我」與「非我」功能失常，或在打擊入

* Heidi Ledford, *Drug Companies Flock to Supercharged T-Cells in Fight Against Autoimmune Disease*, NATURE, Aug. 2, 2017, <https://www.nature.com/news/drug-companies-flock-to-supercharged-t-cells-in-fight-against-autoimmune-disease-1.22393>

Angle

侵的外來敵方勢力後無法適時停火，免疫細胞將產生抗體攻擊自身組織與器官，造成自體免疫疾病。人體免疫系統依據攻擊部位不同，已有超過80種的自體免疫疾病，常見者包括：類風濕性關節炎、僵直性脊椎炎、紅斑性狼瘡、乾癬、乾燥症、硬皮病、皮肌炎、血管炎、橋本氏甲狀腺炎、第一型糖尿病等。

正常免疫功能需藉由精密調控掌握平衡，除了各種免疫細胞必須能在外來者入侵時，產生充分並活化數量之外，適時的「煞車」亦不可或缺。調節性T細胞（regulatory T cells，下稱Treg）即扮演此一重要角色，其又被稱為免疫抑制細胞，主要可透過抑制其他種類T細胞功能而減弱免疫反應，使有機體能在發揮防禦功能的同時，避免攻擊自體組織，此一和平共處作用，即「免疫耐受性」（immune tolerance）¹；換言之，自體免疫疾病患者通常缺乏Treg，導致免疫耐受性受到破壞，因此如何提升Treg數量以恢復有機體內的免疫耐受性，便成為治療疾病的關鍵所在。

科學家早在1990年代即發現，輔助型T細胞（Th）分泌的細胞激素：白血球介素2（interleukin-2，下稱IL-2），在高濃度時可刺激作用性T細胞（effector T cells，下稱T-effector）生成，低濃度時（約十分之一濃度）則可刺激Treg生成，對T-effector影響較弱。1992年，美國食品藥物管理局（Food and Drug Administration, FDA）曾核可運用IL-2活化並增生T-effector以擊殺癌細胞的療法，但因逐漸發現高濃度IL-2在人體中會產生許多因高毒性帶來之副作用，甚至有致死之虞，導致IL-2在治療癌細胞方面應用受限。此外，將IL-2用於自體免疫治療時，雖僅需使用低濃度以提升Treg數量，但IL-2仍會刺

1 Lucienne Chatenoud, *Teaching the Immune System "Self" Respect and Tolerance*, 344(6190) SCIENCE 1343-1344 (2014).

Angle

激部分T-effector生成，對免疫系統早已過度活化的自體免疫疾病患者而言，猶如火上加油，可能造成更大傷害。因此欲使用低濃度IL-2刺激Treg生成以治療自體免疫疾病，即必須設法提高其IL-2作用於Treg的專一性，並盡量降低其對T-effector的影響，此類方法包括：化學修飾IL-2或以其他方法改變IL-2結構，使其不易與T-effector上的受器結合並產生作用；亦有許多研究試圖研發細胞療法，即將Treg取出，在體外進行擴增與活化步驟後，再注射回人體，避免IL-2對人體造成影響²。

概括言之，調節並避免免疫系統失控的Treg，為免疫療法極具治療潛力的明日之星，相關研究正在美國如火如荼進行著。無論是運用在自體免疫疾病的治療，或降低器官或骨髓移植的排斥反應，未來應用空間無限。

參、法規彙編

近幾年來生物科技快速發展，越來越多細胞治療產品陸續核准上市，對於過去藥品無法治癒的病人而言，細胞治療產品是他們的新希望，在臨床應用上，也提供醫師或病人新穎且多元治療之選擇。惟因該類產品具有複雜性及特殊性，有必要由國家進行相關管理規範，因此除醫療法、藥事法的規範外，衛生福利部（下稱衛福部）於2014~2015年間分別公告「人類細胞治療產品臨床試驗申請作業與審查基準」、「人類細胞治療產品查驗登記審查基準」及「人類細胞治療產品捐贈者合適性判定基準」³。

2 Heidi Ledford, *Drug Companies Flock to Supercharged T-Cells in Fight Against Autoimmune Disease*, NATURE, Aug. 2, 2017, <https://www.nature.com/news/drug-companies-flock-to-supercharged-t-cells-in-fight-against-autoimmune-disease-1.22393> (last visited May 21, 2019).

3 衛生福利部食品藥物管理署，再生醫療製劑管理專區相關規範，