

マルホ皮膚科セミナー

2016年7月7日放送

「第45回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会 ⑥

パネルディスカッション3-4 生物学的製剤による乾癬治療」

熊本大学大学院 皮膚病態治療再建学分野
教授 尹 浩信

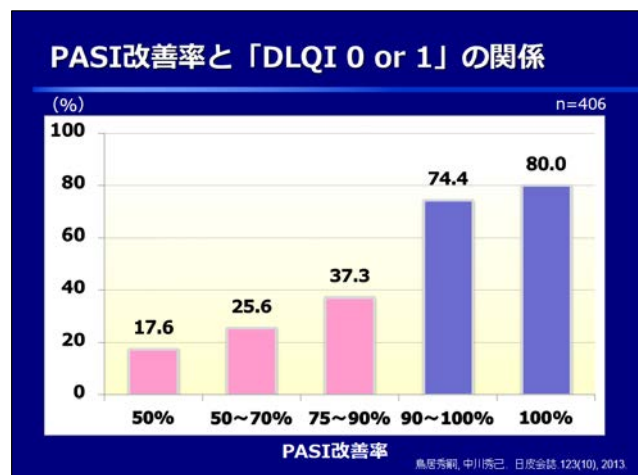
はじめに

乾癬は難治性疾患であり、従来の治療では十分に皮疹が改善することは困難でした。また、関節症状を伴う場合、関節破壊を防ぐこともできませんでした。皮膚科医も患者さんもその状況に甘んじざるを得ない状況が長い年月続いてきましたが、近年生物学的製剤が乾癬に適応され、状況が一変しました。本日は乾癬治療における生物学的製剤の意義についてお話ししたいと考えています。

生物学的製剤による高いPASI改善率

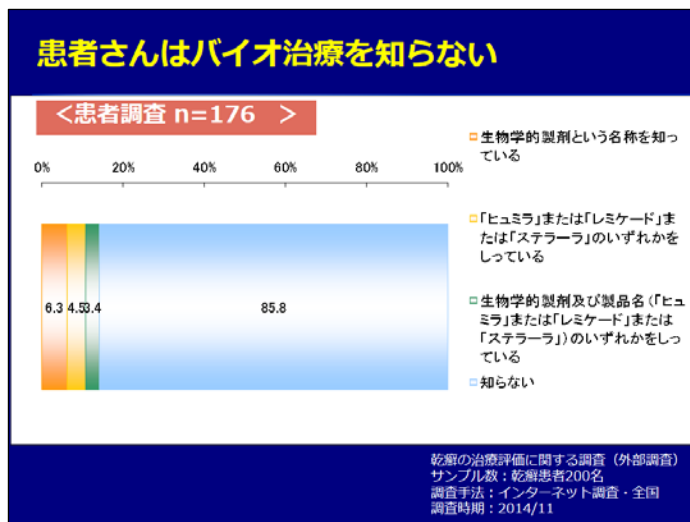
生物学的製剤によって乾癬治療は大きく変化しました。

乾癬の皮疹は、厚い鱗屑を付着する、浸潤を伴う、境界明瞭な紅斑であり、爪の変形や頭部の紅斑、落屑を伴い、時に関節症状を伴う、QOLを大きく損なう疾患です。皮疹の定量化としてPASIが、QOLの指標としてDLQIが広く使われています。治療の目標として、DLQI 0ないし1、すなわち日常生活に支障がない、あるいはほとんど支障がない、が設定されていますが、DLQI 0ないし1に達するにはPASI改善率が90%以上であることが知られています。



従来の治療では、PASI 改善率 90%以上を達することは非常に困難でしたが、生物学的製剤によって PASI 改善率 90%以上を達することが可能となりました。また QOL を大きく損なう上に難治である、頭部症状、爪変形を生物学的製剤によって大きく改善できるようになり、乾癬治療に対する概念が大きく変わりました。

しかしながら、生物学的製剤による乾癬治療は施設や地域によっては積極的に行われておらず、また患者およびその家族には十分に周知されていない点が問題と考えられます。クリニックなどの生物学的製剤を使用しない施設との連携を深めるために、病診連携の研究會などが広く行われている地域もありますが、さらに病診連携を進め、生物学的製剤を使用しない施設の医師に生物学的製剤の乾癬に対する有効性を周知する必要がありますと私は考えています。またアンケート調査では、乾癬患者の 85% 程度が生物学的製剤の存在すら知らず、地道に市民公開講座などで周知している地域も多いのですが、メディアを通じてもっと広く周知する必要があると私は考えます。



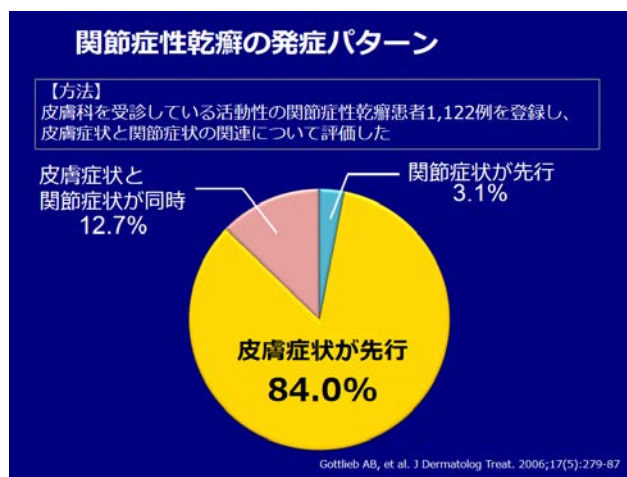
生物学的製剤の位置づけ

生物学的製剤の位置づけを考えたいと思います。

まず他の薬剤で進行を止めることができない関節症状が絶対的適応ではないかと考えられます。

従来の報告では、皮膚症状と関節症状が同時に発症する例は 12%程度、関節症状が先行する例は 3%程度であり、皮膚症状が先行する例は 84%と圧倒的に多く、尋常性乾癬と当初考えられた症例が後に関節症状を伴ってくる場合が多いと考えられます。関節症状は進行性であり、中には関節破壊が急速に進行し著明に ADL が低下する例もあり注意を要すると考えます。

最も有効な治療法である、生物学的製剤による治療によっても関節症状は大きな改善は見られないため、早期に介入し、生物学的製剤で治療する必要があります。



実際早期介入は骨びらんおよび、関節症状の QOL の指標である HAQ を有意に改善することが明らかにされています。尋常性乾癬と当初考えられた症例が後に関節症状を伴ってくる場合がほとんどですので、尋常性乾癬と当初考えられた症例に関節症状を合併していないかを早期に見出す必要があります。関節症性乾癬の予測因子として、頭部皮膚

症状、臀裂/肛門周囲の皮疹、爪変形があげられていますので、これらの症状を有する症例では関節症状を伴っていないか診察のたびに検討すべきであると考えます。

また、MTX が関節症状に有効であり、生物学的製剤は必要ないと考える医師もいますが、近年の臨床研究の集積の結果、MTX は関節症性乾癬の関節症状を明らかに改善するものではないと結論付けている点も重要と考えます。

合併症における生物学的製剤治療の意義

次に乾癬の合併症における生物学的製剤治療の意義についてお話しします。

乾癬には関節症状のみではなく、近年では肥満、メタボリックシンドローム、高脂血症、動脈硬化、心筋梗塞、脳血管障害、糖尿病などが合併症として考えられるようになってきました。乾癬患者の生命予後は健常人と比較して数年短いことが示されており、これらの合併症が乾癬患者の生命予後の短縮に影響していると考えられます。実際心筋梗塞の相対リスクは重症乾癬で有意に高値であり、乾癬患者では心血管リスクが高いことも報告されています。生物

早期診断は治療アウトカムを改善しうる

目的：早期診断患者と診断遅延患者における画像及び臨床的な転帰の比較
対象：CASPAR基準によりPsAと診断された283例

6か月以上の診断遅延と関連する要因に関する単・多変量回帰分析

	Univariate model			Multivariate model		
	OR	95% CI	p Value	OR	95% CI	p Value
Low education status	1.66	0.84 to 3.2	0.14			
Oligoarthritis	0.44	0.18 to 1.10	0.08			
PsA duration	1.04	1.01 to 1.07	0.009			
Deformed joints	2.28	1.35 to 3.85	0.002			
Number of deformed joints	1.06	1.01 to 1.10	0.006			
DMARDs/TNFi free	0.42	1.21 to 0.85	0.01	0.42	0.21 to 0.85	0.01
No. of DMARDs/TNFi failures	1.47	1.11 to 1.95	0.007	1.47	1.11 to 1.95	0.007
Erosions	4.58	2.5 to 8.2	<0.001	4.25	2.32 to 7.99	<0.001
Osteolysis	3.6	1.3 to 9.5	0.01			
Sacroiliitis	2.28	1.17 to 4.44	0.01			
Arthritis mutilans	10.6	1.4 to 80.6	0.02			
PCS-SF-36	0.99	0.97 to 1.02	0.73			
MCS-SF-36	1.01	0.99 to 1.03	0.15			
HAQ	2.17	1.30 to 3.61	0.003	2.20	1.29 to 3.74	0.004

Haroon M, et al. Ann Rheum Dis 2014;0:1-6

A randomized placebo-controlled trial of methotrexate in psoriatic arthritis

Table 2 Effect of MTX on PsARC and other global indices in ITT analysis of all randomized patients

Global index	OR(95%CI)	P-value
PsARC	1.77(0.97,3.23)	0.06
ACR20 responders	2.00(0.65,6.22)	0.23
DAS-28 responders	1.70(0.90,3.17)	0.10

Ors were adjusted for age,sex and disease duration.

Rheumatology key messages

- Low-dose oral MTX does not improve synovitis in active PsA.
- MTX has borderline symptom-modifying properties.
- There is insufficient evidence to support the use of MTX as a standard treatment for PsA.

Gabrielle H et al., Rheumatology, 2012;51:1368-1377

Does Therapy With Anti-TNF-α Improve Glucose Tolerance and Control in Patients With Type 2 Diabetes?

	Before	After
FBG	142mg/dl	121mg/dl
HbA1c	6.5%	5.5%
TG	350mg/dl	200mg/dl

The anti-TNF-α medications used were etanercept by injection of 50 mg each week and infliximab as a large intravenous bolus every 6-8 weeks.

DIABETES CARE, VOLUME 34, JULY 2011

学的製剤による治療で心筋梗塞の発生率が半分程度に低下すること、糖尿病患者では生物学的製剤による治療で高血糖が有意に改善することが報告され、生物学的製剤は乾癬患者の QOL を改善するだけでなく、生命予後も改善することが示されたわけであり、非常に重要と考えられます。

生物学的製剤の選択

乾癬における生物学的製剤の選択について述べたいと思います。

現在本邦で乾癬に対して使用できる生物学的製剤は4剤です。この4剤の各々の特性を熟知し、使用する必要があります。

投与方法が静脈内投与か、皮下投与かによって、診療形態が大きく異なると考えられます。すなわち、静脈内投与の場合は長時間の点滴が必要であり、初回ないし数回は入院して投与する施設も多いと考えます。実際、当院のように地方の大学病院

生物学的製剤の種類（乾癬）				
一般名	インフリキシマブ	アダリムマブ	ウスティヌマブ	セクキヌマブ
製品名	Remicade	Humira	Stelara	Cosentyx
ターゲット	TNF- α	TNF- α	IL-12/23	IL-17A
半減期	8.1日	14日	約24日	26~30日
投与方法 投与間隔	静脈内投与 0, 2, 6週, 以降8週ごと	皮下投与 2週に1回	皮下投与 0, 4週, 以降12週ごと	皮下投与 0,1,2,3,4週, 以降4週ごと
PASI 75	73~82%	53~80%	67~79%	71~81%
国内開発状況 (乾癬)	承認 尋常性乾癬 関節症性乾癬 膿疱性乾癬 乾癬性紅皮症	承認 尋常性乾癬, 関節症性乾癬	承認 尋常性乾癬, 関節症性乾癬	承認 尋常性乾癬, 関節症性乾癬
その他の適応・ (国内)	関節リウマチ 強直性脊椎炎 クローン病 潰瘍性大腸炎 ベーチェット病	関節リウマチ 強直性脊椎炎 クローン病 潰瘍性大腸炎 腸管ベーチェット		

院の場合は遠方に住む症例も多く、通院困難なため入院加療を望む患者さんが多いです。

投与間隔も患者さんから見て最も大きな相違かもしれません。多忙のため、投与間隔が長い薬剤を好む方が多いと感じられます。

適応も非常に大きな問題です。尋常性乾癬、関節症性乾癬に関しては4剤とも適応がありますが、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症にはインフリキシマブしか適応がありません。特に、膿疱性乾癬がポイントと考えられます。指定難病として認定され、医療費控除を受けている方には、膿疱性乾癬に適応があるインフリキシマブしか使用出来ない、という点は非常に注意を要すると考えます。

有効率は PASI 75 を見る限り、あまり相違がないのかもしれませんが、私には有効性に差があるように感じられますが、多くの臨床研究の結果からは特段強調する程の差はないようです。

以上の点から患者および医師の社会的状況で薬剤を選択することが多いと考えます。

おわりに

以上のように、乾癬治療は生物学的製剤の登場により劇的に変化しました。乾癬患者は①べたべたして服を汚す、外用剤を塗る必要が無くなり、②肌を露出することが可能になった

ため服装が軽装に変わり、③温泉やゴルフに行くなどの趣味を楽しむことが出来るようになり、また④就職、結婚が出来るなど、人生が変わりました。

医師は①従来のようにあまり有効ではない治療を継続する必要がなくなった為、患者からの信頼度が向上し、②本当に効く治療が行えるようになったため自信を持って治療を勧められるようになり、③あきらめていた患者が治療に対して前向きに、意欲的になったため良好な関係を構築出来るようになり、楽しく診療することが可能となりました。

積極的に生物学的製剤を乾癬治療に取り入れて乾癬患者に幸福をもたらすことは皮膚科医の使命であると考えられます。

皆さんの乾癬治療を再度見直し、医師の視点ではなく、患者さんの視点で治療法を再考して頂きたいと考えます。

本日のお話が、明日からの皆さんの診療に役立てば幸いです。