

マルホ皮膚科セミナー

2021年9月20日放送

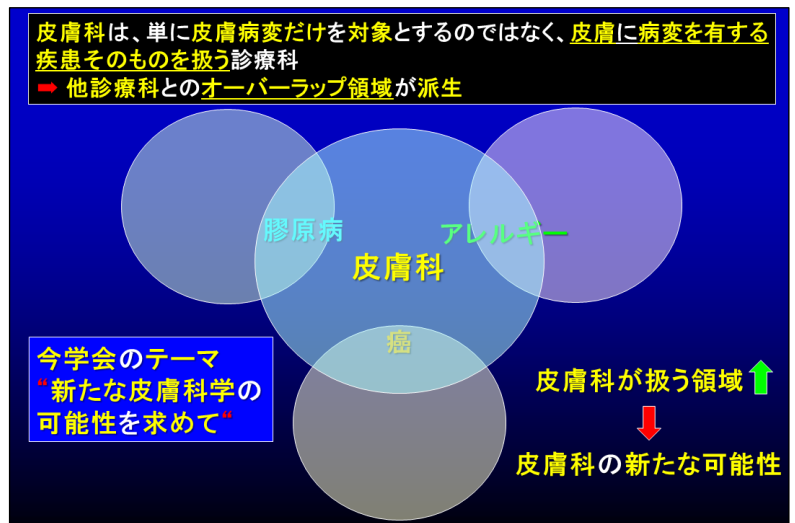
「第84回日本皮膚科学会東京支部学術大会 ①

会長講演 新たな皮膚科学の可能性を求めて」

東京大学大学院 皮膚科
教授 佐藤 伸一

はじめに

本日は第84回日本皮膚科学会東京支部学術大会の会長講演の内容についてお話ししたいと思います。まず、皮膚科は、単に皮膚病変だけを対象とするのではなく、皮膚に病変を有する疾患そのものを扱う診療科です。従って、他診療科とのオーバーラップ領域が派生します。例えば、膠原病、癌、アレルギーなどが皮膚科の主なオーバーラップ領域ですが、皮膚科が扱う領域を広げていけば、そこに皮膚科の新たな可能性が生まれてくると考えています。そこで、今学会のテーマを新たな皮膚科学の可能性を求めてとしました。



東京大学皮膚科学教室も他診療科とのオーバーラップ領域の拡大に対して積極的に取り組んで参りました。膠原病領域では、強皮症における転写因子 Fli1、KLF5、IRF5 の関与、自己反応性B細胞の関与、そしてリツキシマブなどの新規治療薬の開発を行ってきました。また癌領域では、皮膚リンパ腫における周囲の免疫学的微小環境の関与、そしてアレルギー領域では、アトピー性皮膚炎における新しい角化関連遺伝子 KPRP の関与につい

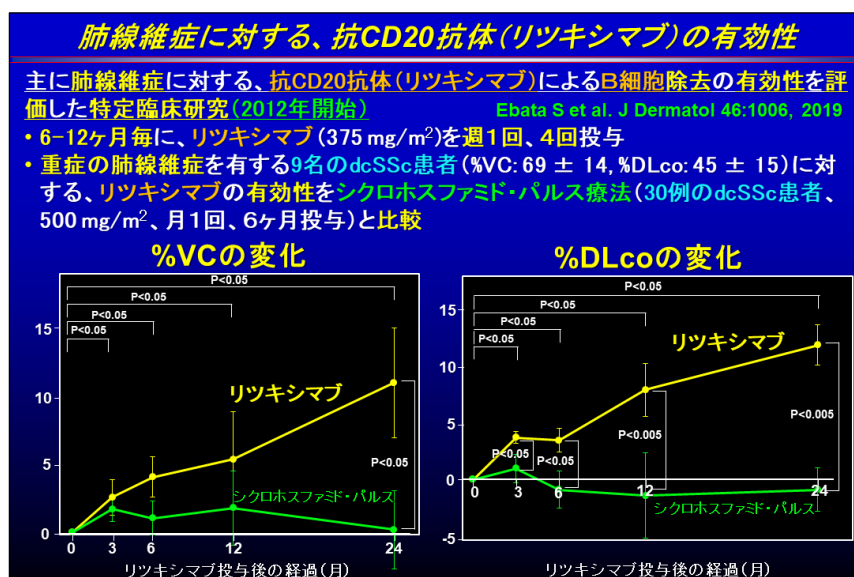
で解析してきました。本日は、この中で強皮症の新規治療薬であるリツキシマブの開発についてお話ししたいと思います。

強皮症の治療の現状

まず強皮症の治療の現状についてご説明します。強皮症は、膠原病に属する線維化疾患の代表疾患です。多くの製薬会社が抗線維化薬の開発に乗り出し、1990年代から強皮症を対象に多数の治験が非常に活発に行われてきました。しかし、強皮症の治験を成功させることは極めて困難であり、過去に、強皮症において、プラセボと比較して主要評価項目で有意差がついた治験はわずか2つしかありません。一つは、シクロフォスファミド内服の、強皮症関連肺線維症に対する、二重盲検、ランダム化プラセボ比較試験です。主要評価項目としては、12ヶ月後の%努力性肺活量（以下、%FVCと略します）が使用されました。もう一つはニンテダニブの、強皮症関連肺線維症に対する、二重盲検、ランダム化プラセボ比較試験です。主要評価項目としては、同じく52週後の%FVCが使用されました。この2つの臨床試験では、%FVCがプラセボと比較して有意に改善しました。但し、有意に改善したといっても、プラセボとの%FVCの差は1-3%とごくわずかであり、患者自身がその効果を実感できるようなものではありません。つまり、シクロフォスファミドもニンテダニブも、残念ながら強皮症の肺線維症を大きく改善するというようなレベルの治療薬とはなりませんでした。また、この2つの治験では、主要評価項目として肺線維症の指標である%FVCを用いていましたが、皮膚硬化の指標であるスキンスコアを主要評価項目にした場合、プラセボと比較して有意差がついた治験は過去に一つもありません。つまり、これまで皮膚硬化を主要評価項目とした治験で、皮膚硬化に対して有効性を示した薬剤は一剤もないということになります。

肺線維症に対するリツキシマブの有効性の特定臨床研究

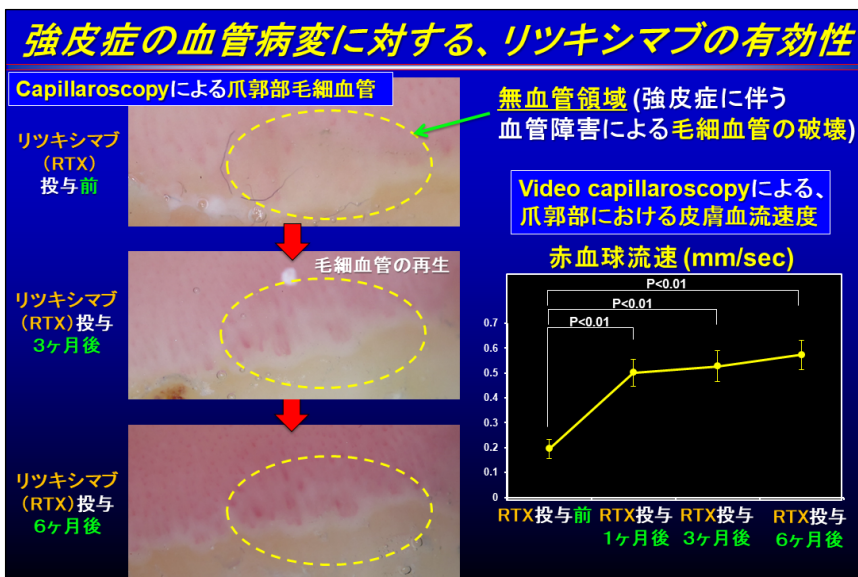
このような厳しい現状のもと、我々は2012年に肺線維症に対する、B細胞を除去するリツキシマブの有効性を評価する特定臨床研究を開始しました。この試験では、6-12ヶ月毎に、リツキシマブを週1回、合計4回投与しました。対象は重症の肺線維症を有する9名のびまん皮膚硬化型強皮症患者であり、%VCの平均値は69%、%肺拡散能力（以下%DLcoと略します）の平均値は45%



で、中等症から重症の肺線維症を合併していました。リツキシマブの有効性の比較対象として、30例のびまん皮膚硬化型強皮症患者におけるシクロホスファミド・パルス療法の有効性を用いました。シクロホスファミド・パルス療法では%VCはほぼ横ばいですが、リツキシマブは2年後に%VCを10%以上改善させました。同様の結果は%DLcoでも得られました。このようにリツキシマブは、従来不可逆性と考えられていた%VCや%DLcoを10%以上改善させることが明らかとなりました。また肺のCTでもリツキシマブは、間質影を軽減あるいは消失させました。さらにリツキシマブは皮膚硬化の指標であるスキンスコアも改善させることが明らかとなりました。

予想していなかったのは、リツキシマブが強皮症の血管病変に対しても有効であったことです。

Capillaroscopyによって爪郭部毛細血管を観察すると、リツキシマブ投与前では毛細血管の破壊によって無血管領域が出現していますが、リツキシマブ投与後には毛細血管の再生が認められました。また爪郭部における皮膚血流速度もリツキシマブ治療によって有意に改善しました。実際にリツキシマブ投与によって潰瘍が出現しなくなり、またレイノー症状も改善するという印象を持っています。



DESIREs 試験

この特定臨床試験の結果を受けて、2017年11月より強皮症に対するリツキシマブの医師主導による、プラセボ対照、ランダム化二重盲検試験である DESIREs 試験を開始しました。組み入れた患者ですが、スキンスコアが10点以上の強皮症患者であり、2週間以内に、10mg/日以上のプレドニン内服を行っておらず、4週間以内に、抗線維化薬、免疫抑制薬、IVIg、イマチニブなどの治療を受

DESIREs試験に組み入れられた、強皮症54例の背景

組み入れ基準	リツキシマブ (n=28)	プラセボ (n=26)
年齢	49 ± 14	48 ± 9
男性 / 女性	3/25	2/24
罹病期間 (年)	6.8 ± 6.0	5.9 ± 5.1
dcSSc / lcSSc	28/0	26/0
m-Rodnan Skin Score	14.4 ± 3.7	15.7 ± 5.5
肺		
肺線維症 no. (%)	25 (89.3%)	23 (88.5%)
%FVC	89.0 ± 15.7	89.4 ± 16.9
%DLco	83.4 ± 18.9	81.8 ± 16.9
自己抗体 no. (%)		
抗topo I (Scl-70) 抗体	15 (53.6%)	13 (50.0%)
抗セントロメア抗体	4 (14.3%)	4 (15.4%)
抗RNAP抗体	5 (17.9%)	3 (11.5%)
抗U1RNP抗体	0	1 (3.8%)
その他	6 (21.4%)	5 (19.2%)

除外基準

- %VC 60%未満 or %DLco 40%未満
- 肺高血圧症、腎クリーゼなど(肺線維症を除く)重篤な合併症を有する

主要評価項目: 前観察期間と比較した、24週後の mRSS (皮膚硬化) の絶対変化量

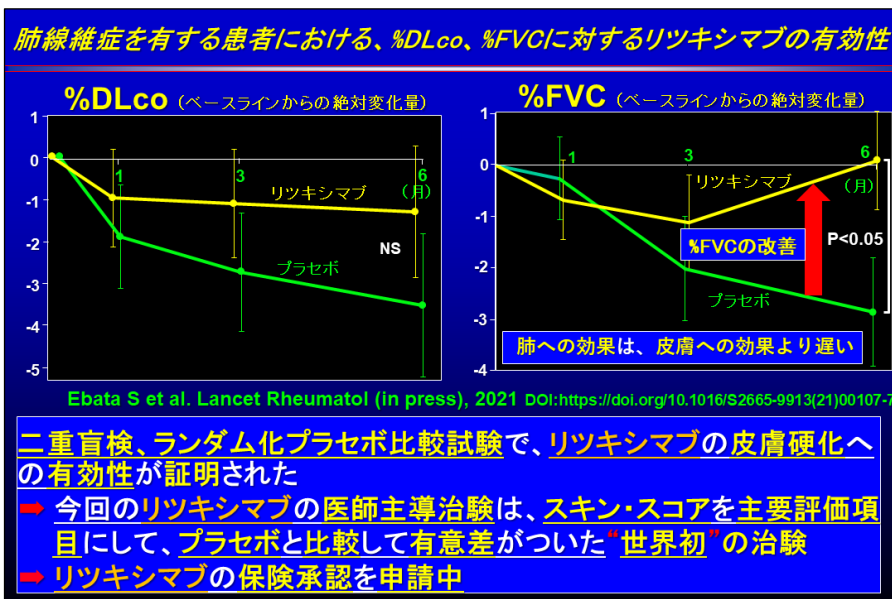
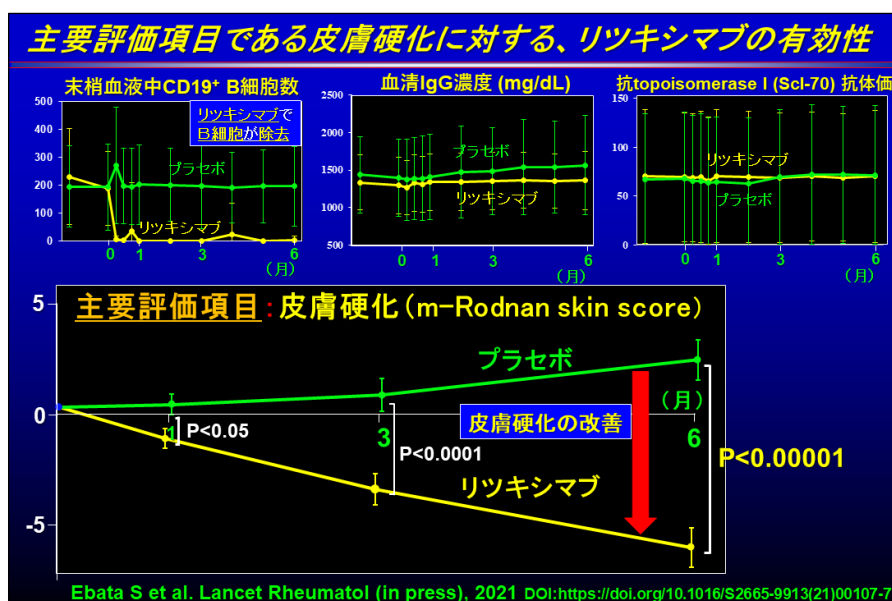
Ebata S et al. Lancet Rheumatol (in press), 2021

けていない患者となります。%VCが60%未満あるいは%DLcoが40%未満の重症の肺線維症や、重篤な合併症である肺高血圧症、腎クリーゼを有する患者は除外されています。このような基準でDESIRE試験に組み入れられた、強皮症54例の背景ですが、全例がびまん皮膚硬化型強皮症であり、スキンスコアの平均値は約15点で、肺線維症は約90%で合併していましたが、%FVCおよび%DLcoが80%以上と軽症でした。自己抗体では抗トポイソメラーゼI抗体が約50%程度陽性でした。主要評価項目としては、前観察期間と比較した、24週後のスキンスコアの絶対変化量を用いました。

まずリツキシマブ治療によって、末梢血液中のCD19陽性B細胞はほぼ除去されたことを確認しました。主要評価項目であるスキンスコアはプラセボ群では徐々に悪化が認められたのに対し、リツキシマブ投与群では経過とともに改善し、1ヶ月後で既に有意差が認められました。また6ヶ月後ではP値が0.00001以下と強い有意差を示しました。このようにリツキシマブは強

皮症の皮膚硬化をプラセボと比較して有意に改善することが明らかとなりました。また、血清IgG濃度や抗トポイソメラーゼI抗体価にはリツキシマブ治療によって低下は認められませんでした。このように自己抗体である抗トポイソメラーゼI抗体価はリツキシマブで低下しなかったことから、強皮症では自己抗体は病原性を有していないことが唆されました。

次に肺線維症を有する患者における、%DLcoおよび%FVCに対するリツキシマブの有効性についてですが、%DLcoはプラセボ群とリツキシマブ群でともに低下し、リツキシマブ群ではその低下傾向はプラセボ群と比較して軽度でしたが、両者の間に有意差は認められませんでした。一方、%FVCについて



はプラセボ群では継続的に低下したのに対して、リツキシマブ群では一旦%FVCは低下したもののその後上昇に転じ、6ヶ月後には有意差をもって改善が認められました。従って、リツキシマブは皮膚硬化のみならず、肺線維症にも有効であることが明らかとなりましたが、肺への効果は、皮膚への効果よりその発現が遅いことが示唆されました。また安全性については大きな問題はありませんでした。このように二重盲検、ランダム化プラセボ比較試験で、リツキシマブの皮膚硬化、肺線維症への有効性が初めて証明されました。

おわりに

今回のリツキシマブの医師主導治験は、スキンスコアを主要評価項目にして、プラセボと比較して有意差がついた“世界初”の治験となります。この結果を受けて現在リツキシマブの保険承認を進めています。リツキシマブ以外にも現在東京大学皮膚科学教室では、強皮症に対して抗IL-17RA抗体であるブロダルマブ、抗IL-23p19抗体であるグセルクマブ、Btk阻害薬など多数の治験を行っており、このような他診療科との境界領域の疾患に対して、新薬の開発を行うことによって患者さんに福音を届けるだけでなく、新たな皮膚科学の可能性を模索しています。