

3) Ashida A, Uhara H, Kiniwa Y, et al: Assessment of BRAF and KIT mutations in Japanese melanoma patients. *J Dermatol Sci* 66: 240-242, 2012.

4) Ansai O, Fujikawa H, Shimomura Y and Abe R: Case of severe acneiform eruptions associated with the BRAF inhibitor vemurafenib. *J Dermatol*. 2017; 44(3): e15-e16.

3 乾癬治療アップデート

藤本 篤¹, 阿部理一郎²

¹新潟大学医歯学総合病院 皮膚科

²新潟大学医歯学総合研究科

分子細胞医学専攻細胞機能講座 皮膚科学分野

Psoriasis Treatment Update

Atsushi FUJIMOTO¹ and Riichiro ABE²

¹Department of Dermatology, Niigata University Medical and Dental Hospital

²Division of Dermatology, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences

要 旨

乾癬治療の選択肢はこの数年で急増し、現在も複数の新規治療薬の開発が進行中である。生物学的製剤は、既存治療抵抗性の重症乾癬皮疹のコントロールや乾癬性関節炎の症状抑制を可能にし、乾癬治療に大きなパラダイムシフトをもたらした。この他にも、配合外用剤、ステロイドシャンプー、新規内服薬であるPDE4阻害薬の登場などにより、乾癬患者のアンメット・メディカル・ニーズ (Unmet Medical Needs) はさらに充足されつつある。

本項では最近アップデートされた乾癬治療を中心にその特徴や使用上の注意点を述べたい。

キーワード：psoriasis, 乾癬, biologics, 生物学的製剤

乾癬治療の概略～乾癬治療のピラミッド計画～

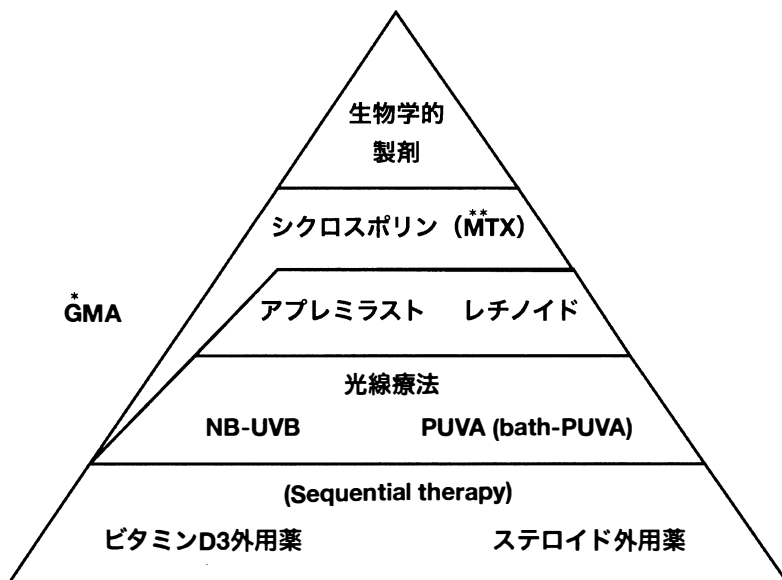
乾癬の主な治療には、1) 外用療法、2) 光線療法、3) 内服療法、4) 生物学的製剤がある¹⁾。これらを選択肢として患者に提案し、共有意思決定 (SDM: Shared decision making) に役立てるため

に飯塚により提案されたのが、乾癬治療のピラミッド計画である²⁾。必ずしもピラミッドの上位に位置するものが優れた治療であるという意味ではなく、あくまで治療の選択肢を患者にもれなく提案することを目的として考案されたものである。しかしながら、大枠では治療を考慮する順に下層

Reprint requests to: Atsushi FUJIMOTO
Division of Dermatology,
Niigata University Graduate School of
Medical and Dental Sciences,
1-757 Asahimachi-dori, Chuo-ku,
Niigata 951-8510, Japan.

別刷請求先：〒951-8510 新潟市中央区旭町通1-757
新潟医学部皮膚科学教室

藤本 篤



*GMA: granulocyte and monocyte apheresis
顆粒球単球吸着除去療法

**MTX: 本邦における乾癬への投与は保険適用外使用

図1

から積み上げられているため、治療説明の際に大変有用である。

乾癬治療のピラミッド計画は、顆粒球・単球吸着療法 (granulocyte and monocyte adsorptive apheresis: GMA) と選択的ホスフォジエステラーゼ4 (PDE4) 阻害薬であるアプレミラストを加えて2017年にアップデートされた(図1)。

以下、乾癬治療のピラミッド計2017年改訂版³⁾に基づいて、最近追加された比較的新しい治療に重点を置いて述べる。

1. 外用療法

外用療法は他の治療方法に比べ安全性が高く、使用方法に注意すれば、ほぼすべての患者層に適用可能である。皮疹範囲が限定される場合は、外用剤単独でも寛解を維持することが可能である。しかし、皮疹が広範囲に及ぶ場合、アドヒアランスの問題から外用のみで長期寛解を維持することには限界がある。

外用剤にはステロイド剤、活性化ビタミンD3

製剤、そしてこれらが混合された配合剤の3種類がある。それぞれに、軟膏、ローション、ゲルなど、基剤によるバリエーションがある。含有されるステロイドのランクや基剤による刺激、使用感などを加味して皮疹の部位などに応じて使い分ける。

2014年以降に発売されたステロイド/活性化ビタミンD3を安定的に配合する新規外用剤(商品名: ドボベット®軟膏/ゲル、マーデュオックス®軟膏)は、1日1回の外用で既存外用剤の1日2回と同等の効果が得られる。

2017年には、クロベタゾールプロピオン酸エステル0.05%含有シャンプー剤(商品名: コムクロ®シャンプー)が発売された。頭部の乾癬皮疹は、難治な上に外用剤のべとつきなどの使用感の悪さ、外用のしにくさなどからアドヒアランスが良くない場合がある。コムクロ®シャンプーは、塗布して約15分後に水又は湯で泡立て、洗い流すという短時間接触療法 (Short contact therapy) により効果を発揮する。洗髪という日常生活動作の中に治療を組み込む新しい外用剤である。

2. 光線療法

紫外線照射による治療法である。最近は安全性が高く治療効果の高いナローバンド UVB が主として用いられる。当科では、波長 ($311\pm 2\text{nm}$) を選択的に照射できる半身型のナローバンド UVB 照射機と、ターゲット型のエキシマライトである VTRAC (波長 308nm) を導入している。外用療法で制御に限界のある広範な皮疹を有する症例や掌蹠などの難治部位に使用することが多い。

欠点としては、発がん性の問題から適応年齢に制限があることや、治療効果を最大限に発揮するためには週に複数回の照射が必要ながあげられる。乾癬は働き盛りの世代の患者が多いため、頻回の通院難しく光線療法を維持できない場合がある。

3. 内服療法

外用療法、光線療法のみでは改善が乏しい場合、皮疹の範囲が広く重症である場合、頻回な通院が困難で光線療法での維持が難しい場合や関節症状を伴う場合に内服薬による治療を考慮する。

従来から適応のあるシクロスポリン (ネオオーラル®)、エトレチナート (チガソン®)、に加えて 2017 年、乾癬の経口剤として約 25 年ぶりの新薬であるアブレミラスト (オテズラ®) が使用可能となった。

当科では、年齢性別、関節症状の合併の有無、併存疾患などを考慮して使い分けている。安全性の観点から、まず後述するオテズラ® の投与を考慮し、次に若年者では、ネオオーラル® を、高齢者ではチガソン® を選択する場合が多い。

ネオオーラル® は、紫外線発がんの問題から光線療法との併用は禁忌である。一方チガソン® は、催奇形性があるため、服用時及び服用中止後 (女性 2 年間、男性 6 ヶ月間) の避妊が必要である。ネオオーラル®、チガソン® に共通して長期投与における安全性の問題が課題であり、これらをモニターするために定期血液検査が必要である。

オテズラ® は PDE4 阻害薬で、従来の内服薬に比べて重篤な副作用が少なく、安全性が高い。PDE は、細胞内セカンドメッセンジャーである

環状アデノシンーリン酸 (cAMP) の分解酵素である。オテズラは、主に炎症性細胞に分布する PDE4 を阻害することで細胞内 cAMP 濃度を上昇させ、IL-17 や TNF- α 、IL-23 などの炎症性サイトカインの産生を制御、また抗炎症性サイトカインの産生を増加させることで、乾癬皮疹における炎症を抑制する。

重篤な副作用は少ないが、2 割程度の患者で内服開始時期に頭痛、嘔気、軟便・下痢などの副作用がみられる。この反応は内服継続とともに軽減することが多い。患者には軽度であれば継続するが、継続が難しい場合は投与間隔を延長するなど柔軟に対応できることを事前に説明しておく必要がある。また、他剤に比べて遅効性であるため、すぐに効果がない場合でも、大きな副作用がなければ 2 ヶ月程度は内服継続が望ましいことを開始前に伝えておかなければならない。安全性が高く、一定の割合で治療好反応患者 (レスポnder) が存在するため、中等症以上の乾癬患者においてまず試したい薬剤である。しかしながら、3 割負担で約 17,000 円 / 月と高額である点がネックである。

これら内服療法全般に共通する問題として、乾癬性関節炎における関節破壊の進行を十分には抑制できないことに留意する必要がある。

4. 生物学的製剤

2010 年のインフリキシマブの乾癬領域への適応拡大を皮切りに、次々と生物学的製剤が上市された。現在 7 剤が使用可能である。

生物学的製剤は、皮疹、関節炎のいずれに対しても「寛解をもたらす」治療である。重症皮疹例、関節炎を有する症例や他剤による副作用や肝・腎機能障害などの併存症のある症例、つまり既存療法での治療に限界がある症例が適応となる。

当科では、1) 皮疹、関節炎のどちらが患者にとっての主な問題か、2) 速効性を望むのか、利便性を重視するのか、3) 若年か、高齢か、などを考慮して選択している (図 2)。

(1) 抗 TNF- α 抗体: インフリキシマブ (レミケード®)、アダリムマブ (ヒュミラ®)

抗 TNF- α 抗体は、乾癬の免疫学的病態にお

関節症状が主な問題

First Line

抗TNF α 抗体

インフリキシマブ

アダリムマブ

Second Line

抗IL-17A抗体

セクキヌマブ

イキセキズマブ

皮膚症状が主な問題

速効性重視

関節症状 あり 抗IL-17A抗体

セクキヌマブ

イキセキズマブ

なし 抗IL-17RA抗体

プロダルマブ

利便性重視

抗IL-12/23p40抗体

ウステキヌマブ

抗IL-23p19抗体

グセルクマブ

図2

ける最上流に位置するTNF- α を阻害する薬剤である。レミケード[®]、ヒュミラ[®]の2剤が使用可能である。

レミケード[®]はキメラ抗体であり、乾癬の生物学的製剤の中では唯一の静注製剤である。投与量は5mg/kgで、初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で維持投与を行う。高い皮疹改善率と速効性、関節炎に対する効果に豊富なエビデンスを有する。また、効果不十分な場合には10mg/kg(8週間隔)までの増量、もしくは6mg/kg(4週間隔)までの期間短縮投与が認められている。

ヒュミラ[®]は、完全ヒト抗体の皮下注製剤である。初回80mg投与後、2週毎に40mgを投与する。効果が十分でない場合は80mg隔週の投与への増量が認められている。当科では全例で自己注射による投与を行っている。

(2) 抗IL-12/23p40抗体：ウステキヌマブ(ステララ[®])

ステララ[®]は、完全ヒト型抗IL-12/23p40抗体であり、IL-12およびIL-23の共通サブユニットであるp40に選択的に作用する。主としてTip-DCが産生するIL-23の活性を阻害するこ

とで作用を発揮する。45mgを初回、4週後に投与し、以後12週間隔で維持を行う。効果不十分例では倍量90mgへの増量が認められている。

(3) 抗IL-17A抗体：セクキヌマブ(コセンティクス[®])、イキセキズマブ(トルツ[®])、抗IL-17RA抗体：プロダルマブ(ルミセフ[®])

IL-17阻害薬であるこれらの薬剤は共通して、IL-23/Th17軸の最下流に位置するIL-17に作用点を有する。

コセンティクス[®]は、完全ヒト型抗IL-17A抗体の皮下注製剤である。初回300mgを投与後に同量で5週連続投与し、以後4週ごとに維持投与を行う。当院では注射手技の利便性を向上させたオートインジェクターを採用している。

トルツ[®]は、ヒト化抗IL-17A抗体の皮下注製剤である。投与方法は、初回160mgを投与し12週目まで2週毎、以降4週間隔で継続投与を行う。12週時点で効果不十分な場合は2週毎の短縮投与継続が認められている。

ルミセフ[®]は、完全ヒト型抗IL-17RA抗体である。IL-17RAは、IL-17RCとヘテロ二量体型受容体を形成し、IL-17AおよびIL-17Fをリガンドとする。ルミセフ[®]は、IL-17RAに結合し、

IL-17A および IL-17F の生理活性を阻害する。投与方法は、1 回 210mg を、初回、1 週後および 2 週後投与し、以降 2 週間隔で維持投与を行う。

これらの 3 剤に共通して皮疹への高い改善率と即効性を有する。反面、投与間隔がやや短い。当科では通院頻度や高額療養費にかかる自己負担の軽減のため全例に在宅自己注射指導を行っている。

(4) 抗 IL-23p19 抗体：グセルクマブ（トレムフィア®）

トレムフィア® は、完全ヒト型抗 IL-23p19 抗体であるが、ステララ® と異なり IL-12 の阻害作用はなく、IL-23 のみに選択的に結合し作用する。100mg を初回、4 週後に投与し、以後 8 週間隔で維持する。投与間隔が長く利便性に優れているが、IL-17 阻害薬に比して即効性は劣る。しかしながら長期投与継続時の皮疹改善率は IL-17 阻害薬に引けを取らない。

おわりに

乾癬治療の選択肢が広がる一方で、臨床医にとってはそれぞれの治療・薬剤の特徴を熟知し、多くの治療の中から患者に最適な治療を提案するという新たな課題が生じた。リアルワールドデータの蓄積により徐々に新規治療の特性が明らかになりつつあるが、患者個々への適用については疾患背景だけでなく種々の因子を吟味し決定されなければならない。今後さらなるエビデンスを構築し、治療の最適化を追求していくことが不可欠であるといえる。

参考文献

- 1) Boehncke WH and Schön MP: Psoriasis. Lancet 386: 983-994, 2015.
- 2) 飯塚 一：乾癬治療のピラミッド計画。日皮会誌 116: 1285, 2006.
- 3) 飯塚 一：乾癬治療のピラミッド計画 2017. J Visual Dermatol 16: 850-851, 2017.

4 皮膚のモザイク病変の捉え方

新熊 悟

新潟大学大学院医歯学総合研究科

皮膚科学教室

(主任：阿部理一郎教授)

How to Understand Cutaneous Mosaicism

Satoru SHINKUMA

Department of Dermatology, Niigata University Graduate School of Medicine

(Director; Prof. Riichiro ABE)

Reprint requests to: Satoru SHINKUMA
Division of Dermatology,
Niigata University Graduate School of
Medical and Dental Sciences,
1-757 Asahimachi-dori, Chuo-ku,
Niigata 951-8510, Japan.

別刷請求先：〒 951-8510 新潟市中央区旭町通 1-757
新潟大学大学院医歯学総合研究科
皮膚科学分野

新熊 悟