

- 3108, 2006.
- 7) Pouchot J, Sampalis JS and Beaudet F: Adult Still's disease: manifestations, disease course, and outcome in 62 patients. *Medicine* 70: 118 - 136, 1991.
- 8) Fautrel B, Borget C, Rozenberg S, Meyer O, Le Loet X, Masson C, Koeger AC, Kahn MF and Bourgeois P: Corticosteroid sparing effect of low dose methotrexate treatment in adult Still's disease. *J Rheumatol* 26: 373 - 378, 1999.
- 9) Omagari K, Matsunaga Y, Yamashita H, Nishiyama H, Hazama H, Oda H, Isomoto H, Mizuta Y, Murase K and Kohno S: Successful treatment with cyclosporin in adult-onset Still disease manifesting as acute hepatitis with marked hyperferritinemia. *Am J Med Sci* 326: 148 - 151, 2003.
- 10) Nakahara H, Mima T, Yoshio H, Hoshino N, Matsushita M, Hashimoto J and Nishimoto N: A case report of a patient with refractory adult-onset Still's disease who was successfully treated with tocilizumab over 6 years. *Mod Rheumatol* 19: 69 - 72, 2009.
- 11) Matsumoto K, Nagashima T, Takatori S, Kawahara Y, Yagi M, Iwamoto M, Okazaki H and Minota S: Glucocorticoid and cyclosporine refractory adult onset Still's disease successfully treated with tocilizumab. *Clin Rheumatol*. Apr 28: 485 - 487, 2009.
- 12) Puéchal X, DeBandt M, Berthelot J, Breban M, Dubost J, Fain O, Kahn J, Lequen L, Longy-Boursier M, Perdriger A, Schaeffer T, Toussirot E and Sibilia J: Tocilizumab in refractory adult Still's disease. *Arthritis Care Res* 2010 Aug 25.
- 13) Perdan P, Pirkmajer K, Praprotnik S and Tomšič M: A case of refractory adult-onset Still's disease successfully controlled with tocilizumab and a review of the literature. *Clin Rheumatol*. Dec 29: 1465 - 1467, 2010.

### 3 乾癬に対する生物学的製剤の使用経験

松山麻子

新潟大学医学部皮膚科教室

(主任：伊藤雅章教授)

#### Treatment of Psoriasis with Biologics

Asako MATSUYAMA

*Department of Dermatology,  
Niigata University School of Medicine  
(Director: Prof. Masaaki Ito)*

#### 要 旨

本邦において、2010年1月にTNF- $\alpha$ 阻害剤のインフリキシマブ（以下IFX）とアダリムマ

**Reprint requests to:** Asako MATSUYAMA  
Department of Dermatology  
Niigata University Graduate School of Medicine  
and Dental Sciences  
1-757 Asahimachi - dor Chuo - ku,  
Niigata 951-8510 Japan

**別刷請求先：**〒951-8510 新潟市中央区旭町通1-757  
新潟大学医学部皮膚科教室 松山麻子

ブ(以下ADM)が乾癬に対する保険適応を取得した。当科でこの生物学的製剤を投与した乾癬の2症例を報告した。

症例1は48歳,男性の膿疱性乾癬。エトレチナート,シクロスポリンは有効であったが,遅れて発症した慢性糸球体腎炎のため継続できなくなった。プレドニゾロン(PSL)の内服,ステロイド外用,紫外線療法の併用を行ったが,PSLを減量するたびに膿疱の再燃を繰り返しIFXの投与に至った。投与8日目に膿疱の新生はなくなり,18週目にPsoriasis Area and Severity Index(PASI)71%改善を達成した。PSLは,IFX開始時の50mg/日から漸減し14週目には10mg/日にすることが可能だった。

症例2は40歳,女性の関節症性乾癬。NSAIDsで改善しない多関節痛のため日常生活に支障をきたす状態だった。ADM投与翌日より関節痛の著明な軽減を認め,それ以降NSAIDsは不要となった。12週目にPASI80%改善を達成した。関節症性乾癬に対しては関節の障害や破壊が進行する前の,発症早期の段階で投与するのはもちろんのこと,他の病型の中等症から重症の乾癬についても,従来行われてきた治療ピラミッドのstep-upではなく,生物学的製剤を第一選択薬として,効果のない場合に他の治療法を検討するtop-downが主流となると予測され,生物学的製剤は,今後,乾癬の治療を大きく変えると考えられる。

キーワード:乾癬,生物学的製剤,TNF- $\alpha$ ,インフリキシマブ,アダリムマブ

## はじめに

乾癬は,免疫系を介した慢性の炎症性疾患であり,角化細胞の異常増殖と鱗屑を特徴とし,患者のQOLを著しく損なう疾患である。炎症性サイトカインであるTNF- $\alpha$ は,乾癬の皮疹部で大量に発現し,炎症の拡大,表皮ケラチノサイトの増殖や,乾癬で合併する関節炎に重要な役割を果たしている<sup>1)2)</sup>。本邦において,2010年1月にTNF- $\alpha$ 阻害剤のADMが尋常性乾癬,関節症性乾癬に,IFXが尋常性乾癬,関節症性乾癬,膿疱性乾癬,乾癬性紅皮症に対する保険適応を取得した。今回,IFXを投与した汎発性膿疱性乾癬の1例およびADMを投与した関節症性乾癬の1例を報告する。

## 症 例 1

患 者:48歳,男性。

家族歴:母 大腸癌で死亡。

既往歴:2005年に左肺野の結節影を指摘され,長岡中央病院呼吸器内科で定期観察。

現病歴:発症は2006年3月。同年4月に長岡中央病院皮膚科で膿疱性乾癬と診断された。エトレチナート(以下ETR)が著効し,2007年6月に同剤の投与を終了された。2008年1月,発熱とともに皮疹が再燃し,慢性糸球体腎炎を併発。ETRの再投与で腎機能が悪化したため同剤は中止され,シクロスポリン(以下CyA)とPSLを投与され膿疱性乾癬は軽快した。2008年9月にCyAは終了された。腎炎の治療として,2008年9月に扁桃摘出術,10月にセミパルス療法を施行された後,PSL内服を30mg/日から漸減され,2009年9月に投与を終了された。その後,皮疹が再燃し,PSLおよびCyAを再投与されたが皮疹は改善せず,腎障害の進行を認めたためCyAは中止された。皮疹のコントロールが困難なことから,2009年10月26日に当科紹介された。当科初診時は紹介元でPSLを60mg/日に増量しすでに8日目であったことから,解熱し膿疱は消退しており体幹四肢にびまん性の紅斑を認めた。PSL内服を漸減しながら継続し,medium群のステロイド外用と紫外線療法を併用し,一時は炎症後の色素沈着が主体の状態まで改善した。2011年1月にPSLを7.5mg/日まで減量したところ,発熱を伴い全



図1 症例1の最も悪化した時の臨床像  
全身に膿疱が多発し、一部で膿海を形成。

身に膿疱が出現した（図1）。組織学的に角層下から表皮上層に好中球が浸潤し、特徴的な海綿状膿疱を認めた（図2）。PSLを30mg/日に増量し解熱，ステロイド外用と紫外線療法の併用で膿疱は一時ほぼ消退したが，その後も紅斑と膿疱の新生を繰り返し次第に全身に拡大したため，4月2日に当科3回目の入院。PSLを50mg/日に増量し，IFX導入のための諸検査を行った。

**臨床検査所見：**白血球数  $17910/\mu\text{l}$  (neu 89.1%，lym 6.0%，eos 0%，bas 0.1%，mon 4.8%)，赤血球数 421 万/ $\mu\text{l}$ ，Hb 14.1g/dl，血小板数 27.2 万/ $\mu\text{l}$ ，CRP 20.75mg/dl，肝機能は正常，Cre 1.90mg/dl，BUN 17mg/dl，UA 5.3mg/dl，HbA1c 4.4%，IgG 671mg/dl，IgA 180mg/dl，IgM 202mg/dl。

**胸部 X-P：**左肺野に結節影を認めた。当科初診時と比較し著変なし。

**ツ反：**全身に皮疹があるため施行できなかった。

**頸部～骨盤 CT：**肺 S6 の高濃度結節， $11 \times 13 \times 13\text{mm}$  で境界明瞭，内部均一，辺縁整，石灰化なし。2009 年 12 月 1 日と比較し著変なし。2005 年 11 月 4 日の CT と比較して増大速度がきわめて遅く，良性病変と考えられたが，当院感染症外来



図2 症例1の組織像（H-E 染色）  
角層下から表皮上層に好中球が浸潤し，特徴的な海綿状膿疱を認めた。

で診察のうえ更に以下の検査を行った。

**感染症血清反応：**クリプトコッカス抗原陰性，プラテリア・アスペルギルス抗原陰性， $\beta$ -D グルカン 2.8（正常 11 未満）pg/ml，クオンティフェロン陰性。

**胃液 PCR 検査：**結核菌陰性，*M.avium* 陰性，*M.intracellulare* 陰性。

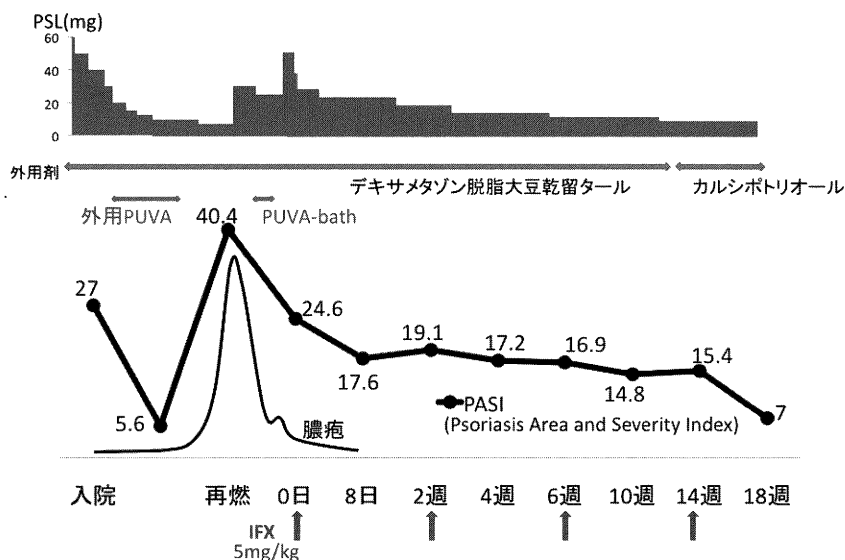


図3 症例1の治療経過とPASIの推移

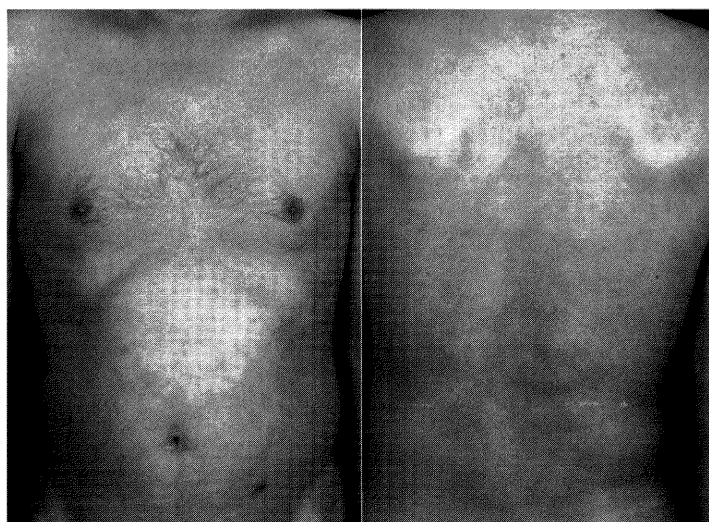


図4 症例1のIFX投与18週目の臨床像。炎症後の色素沈着が主体。

**胃液抗酸菌培養：陰性。**

以上から肺の結節について、深在性真菌症、抗酸菌症ともに否定された。また耳鼻咽喉科、歯科の診察の結果、focusとなりそうな病変はなかった。

**治療と経過：**2010年4月14日にIFXの初回投与を行った(0.5mg/kg)。投与8日目より膿疱の新生はなくなった。14週目まで紅斑は遷延し、投与前にやや悪化する傾向がみられ、Psoriasis Area and Severity Index(以下PASI)にも反映さ

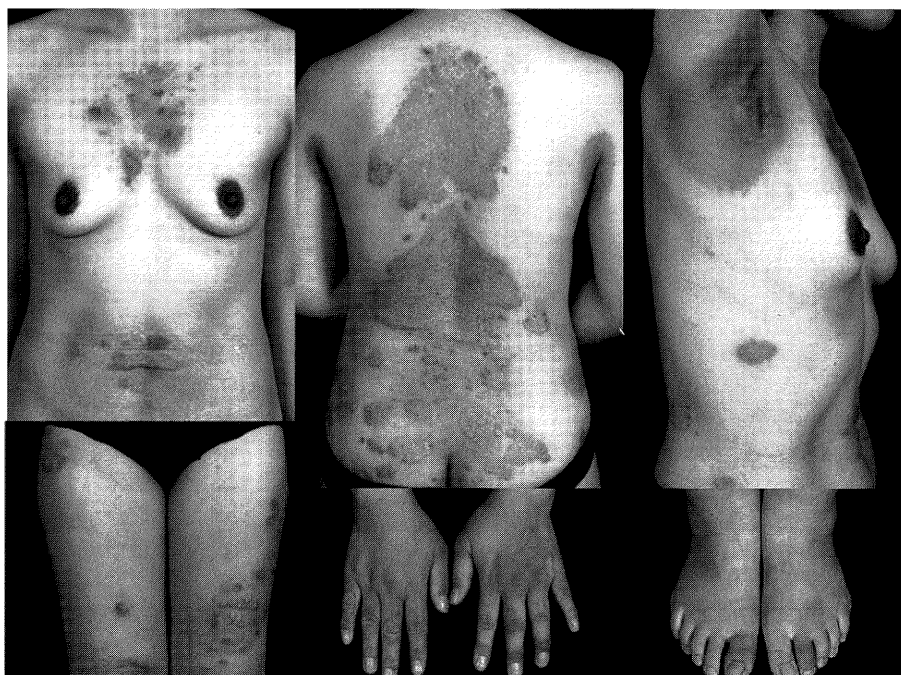


図5 症例2の初診時臨床像

れている(図3)。投与18週目(図4)に、PASI改善率71%を達成した(図3)。開始前に50mg/日だったPSLをIFX4回の投与により10mg/日に減量できた。Infusion reactionはなかった。また左肺の結節は変化なく経過している。

## 症 例 2

患 者：40歳，女性。

家族歴：姉 SLE。

既往歴：2004年，Basedow病発症，現在は薬なしで安定。

現病歴：1995年頃より乾癬発症。2002年頃より関節痛が出現。2008年10月より新通あけみ皮膚科で外用治療。2009年7月頃より関節症状が悪化。近医整形外科受診しNSAIDsを投与されたが改善なし。2010年1月にアザルフィジンEN®による薬疹で小針病院に入院歴あり。その後はNSAIDsの内服を継続していたが効果がなく，生

物学的製剤による治療を希望して，同年5月13日，新通あけみ皮膚科より当科紹介された。

初診時臨床像：頭部，顔面，体幹，四肢に鱗屑を伴う紅斑を認め，体表面積の約20%を占めていた(図5)。左手3指PIP，左手4指DIPおよび右足拇趾，左足2趾の腫脹を認めた。多関節痛のため，ドアノブを回す，キャップを開ける，車の車庫入れなどの日常生活に支障をきたす状態であった。

初診時検査所見：WBC 5370/ $\mu$ l (Neu 76.3%，Lym 15.5%，Eos 2.0%，Bas 0.2%，Mon 6.0%)，RBC  $403 \times 10^4/\mu$ l，Hb 11.9g/dl，Plt  $27.6 \times 10^4/\mu$ l，ESR 75 mm/hr，TP 8.3 g/dl，Alb 4.1 g/dl，GOT 20 IU/l，GPT 17 IU/l，LDH 154 IU/l，ALP 216 IU/l， $\gamma$ -GTP 9 IU/l，Cre 0.47mg/dl，BUN 10mg/dl，UA 4.3mg/dl，TSH  $2.85 \mu$  IU/ml，FT3 2.6 pg/ml，FT4 1.4 ng/dl，CRP 1.23mg/dl，ANA 53.8 ELISA INDEX，RF 15.4 IU/ml，抗CCP抗体 3.8 U/ml，STS定性(－)，TPLA判定(－)，HBs抗原(－)，



図6 症例2の手足のX-P所見  
2～4指DIPの関節裂隙狭小化, 足趾DIP関節周囲の骨萎縮を認める。

HCV抗体(－), HIV抗体(－),  $\beta$ -Dグルカン6.7 pg/ml (基準値20以下), クオンティフェロン陰性。

**手足単純X線検査:**両手2指～4指DIPの関節裂隙狭小化, 両足趾DIP関節周囲の骨萎縮がみられた(図6)。

RFが陽性であったことから関節リウマチの可能性もあり当院整形外科で診察の結果, RAでDIPに症状が現れることはまれであり乾癬性関節炎と診断された。

**胸部単純X線検査:**異常所見なし。

**ツ反:**陰性。

**胸部造影CT検査:**右上葉S2/S3に小結節を認め, 両側頸部, 腋窩に軽度の腫大リンパ節を複数認めたが, 当院2内科感染症外来で診察を受け, アダリムマブの投与に支障なく経過観察でよいという結果だった。

**治療と経過:**2010年6月7日にADM投与を開始した。

初回投与翌日より関節痛は自覚的に著明に軽減し, それ以降23週間, NSAIDsは使用せずADMのみで関節痛のコントロールは良好である。CRP

も0に近い値で推移している。皮疹への効果は関節痛の改善より遅れて現れ, 投与12週でPASI改善率80%を認めた(図7)。

## 考 察

日本皮膚科学会生物学的製剤検討委員会による「乾癬におけるTNF- $\alpha$ 阻害薬の使用指針および安全対策マニュアル」<sup>3)</sup>では, TNF- $\alpha$ 阻害薬の対象患者は, 以下に示す成人(16歳以上)の乾癬患者(全身療法を考慮すべき患者に限る)である。

### 1. 尋常性乾癬および関節症性乾癬(以下のいずれかを満たす患者)

既存の全身療法(紫外線療法を含む)で十分な効果が得られず, 皮疹が体表面積(Body Surface Area: BSA)の10%以上に及ぶ患者, または既存治療抵抗性の難治性皮疹または関節症状を有し, QOLが高度に障害されている患者である。

関節症性乾癬における既存治療とは, NSAIDs, 抗リウマチ薬: DMARDs, 副腎皮質ステロイド

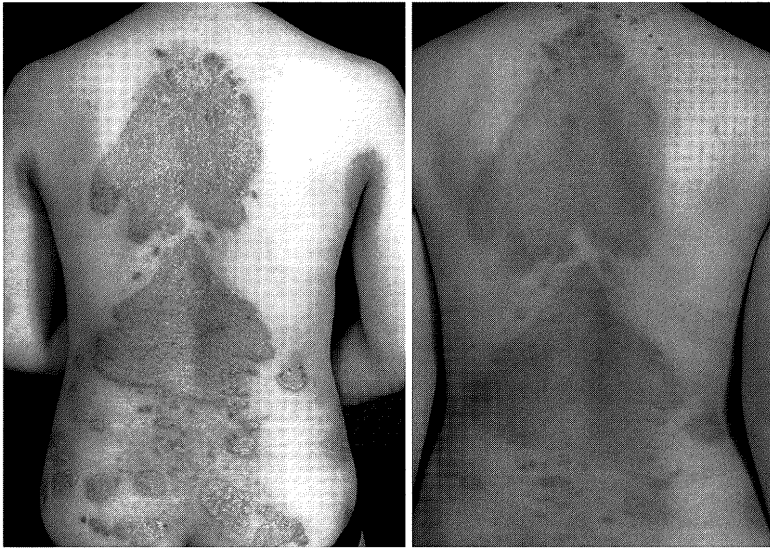


図7 症例2の皮疹に対するADMの効果  
治療前(左) PASI 13, 投与12週目(右) PASI 2.5

の内服等を意味するが、乾癬に伴う慢性進行性の関節炎は、類似疾患である関節リウマチと同様に関節破壊や変形を特徴とし、症状の進行により運動機能障害からQOLのさらなる低下を招くため、日常生活に支障が現れる前の早期に関節破壊を抑制することが重要となる<sup>4)</sup>。中等度以上の関節症性乾癬に対し早期にTNF- $\alpha$ 阻害薬の使用を考慮することが推奨されている。

## 2. 膿疱性乾癬（汎発型）

TNF- $\alpha$ 阻害薬による治療が有効であることが症例として報告されており、IFXは膿疱性乾癬に対する適応を取得している。膿疱性乾癬におけるTNF- $\alpha$ 阻害薬の安全性に関しては、全国の症例を集めて検討する必要がある。本症の診断基準、治療指針は膿疱性乾癬の診療ガイドライン2010<sup>5)</sup>に従う。

## 3. 乾癬性紅皮症

TNF- $\alpha$ 阻害薬による治療が有効であることが症例として報告されており、IFXは膿疱性乾癬に対する適応を取得している。

症例1は膿疱性乾癬の診療ガイドライン<sup>5)</sup>の診断基準を満たしており、皮膚症状の評価および全身症状・検査所見の評価から重症と判定した。急性期膿疱性乾癬に推奨される全身療法として、ETRおよびCyAは他の推奨度C1（行うことを考慮してもよいが、十分な根拠がない）の治療よりも明らかに治療実績があり、ガイドライン作成委員会はB（行うよう勧められる）として推奨している。症例1は、膿疱性乾癬に遅れて発症した慢性糸球体腎炎があり、ETRおよびCyAは膿疱性乾癬に対しては有効であったが、腎機能を悪化させたことから使用できなくなり、IFXの投与に至った。投与8日目から膿疱の出現なく経過しており、18週目にPASI改善率71%を認めた。困難だったPSLの減量も行えた。職場復帰し、煩わしい軟膏処置からも解放された。

症例2は前医でDMARDsの一剤であるアザルフィジンEN<sup>®</sup>による薬疹の既往があったことから、その後NSAIDs以外の全身療法は行われていなかった。関節症性乾癬であること、また生物学的製剤による治療を希望して当科を受診したことからCyAなどの他の全身療法は行わずADMの投与を

開始した。投与翌日より関節痛の著明な軽減を認め、投与の継続によりNSAIDsなしで効果を維持している。皮疹の改善は関節症状の改善より遅れて現れ12週目にPASI改善率80%を認めた。

症例1, 症例2のいずれに対してもTNF- $\alpha$ 阻害薬は有効であり、現時点で有害事象の発生はない。本邦において乾癬に対する生物学的製剤の使用はまだ歴史が浅く、今後さらに症例を蓄積し長期的な予後を診ていく必要があるが、生物学的製剤は、重症乾癬や関節症性乾癬の第一選択薬として、今後、乾癬の治療法に大きな変革をもたらすと考えた。

## 文 献

- 1) Nickoloff BJ: Cracking the cytokine code in psoriasis. *Nat Med* 13: 242-244, 2007.
- 2) Partsch G, Steiner G, Leeb BF, Dunky A, Broll H and Smolen JS: Highly increased levels of tumor necrosis factor - alpha and other proinflammatory cytokines in psoriasis arthritis synovial fluid. *J Rheumatol* 24: 518-523, 1997.
- 3) 大槻マミ太郎, 照井 正, 小澤 明, 森田明理, 佐野栄紀, 高橋英俊, 小宮根真弓, 江藤隆史, 鳥居秀嗣, 朝比奈昭彦, 根本 治, 中川秀巳: 乾癬におけるTNF- $\alpha$ 阻害薬の使用指針および安全対策マニュアル. *日皮会誌* 120: 163-171, 2010.
- 4) Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, Van Voorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB, Lebwohl M, Koo JY, Elmets CA, Korman NJ, Beutner KR and Bhushan R: Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol* 58: 826-850, 2008.
- 5) 岩月啓氏, 照井 正, 小澤 明, 小宮根真弓, 梅沢慶紀, 鳥居秀嗣, 中西 元, 原 弘之, 馬淵智生, 青山裕美, 北島康雄: 膿疱性乾癬(汎発型)診療ガイドライン2010: TNF- $\alpha$ 阻害薬を組み入れた治療指針(簡略版). *日皮会誌* 120: 815-839, 2010.

## 4 当科における炎症性腸疾患に対する生物学的製剤の治療経験

河内 裕介・横山 純二・本田 穰・鈴木 健司・青柳 豊

新潟大学医歯学総合病院第三内科

### Efficacy of Treatment with Infliximab in Inflammatory Bowel Disease

Yusuke KAWAUCHI, Junji YOKOYAMA, Yutaka HONDA, Kenji SUZUKI and Yutaka AOYAGI

*The Third Department of Internal Medicine Niigata University  
Medical Dental Hospital*

キーワード: インフリキシマブ, 炎症性腸疾患, クロウン病

Reprint requests to: Yusuke KAWAUCHI  
The Third Department of Internal Medicine  
Niigata University Medical and Dental Hospital  
1-754 Asahimachi - dori Chuo - ku,  
Niigata 951-8520 Japan

別刷請求先: 〒951-8520 新潟市中央区旭町通1-754  
新潟大学医歯学総合病院第三内科 河内 裕介