

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

日本皮膚科学会雑誌 (2012.12) 122巻13号:3222～3223.

乾癬治療の最前線
これからの乾癬治療をどう考えるか
生物学的製剤の時代におけるピラミッド計画の位置づけ

飯塚 一

これからの乾癬治療をどう考えるか：生物学的製剤の時代におけるピラミッド計画の位置づけ

旭川医大皮膚科 飯塚 一

1. はじめに

わが国においても、2010年以降、抗TNF α 抗体(adalimumab, infliximab)や抗IL12, IL23p40抗体(ustekinumab)といった生物学的製剤が認可され、乾癬治療の選択肢は大きく広がった。これら生物学的製剤の驚くべき有効性は、患者にとって大きな福音ではあるが、従来からの治療法も決して無視されるべきものではなく、乾癬治療に携わる医師は、生物学的製剤を含めた数ある選択肢の中で、個々の患者に何を使用すべきかという適切な判断が求められている。

2. ピラミッド計画

ピラミッド計画は、乾癬診療における治療法の選択の目安として組み立てられたもので、患者に、現在、適応可能な治療法を提示し、十分なインフォームドコンセントと、医師、患者双方の納得のもとに、治療方針を決定しようとする枠組みである¹⁾。このような考え方をshared decision making (SDM)とよぶ。ピラミッド計画は、ガイドラインでもアルゴリズムでもなく、患者の目の前で提示し、患者とともに治療法の選択を行うスキームにほかならない。よく誤解されているのだが、ピラミッドは、下段からのステップアップの図として表示されているものではなく、現時点における治療法の全体像としての図なのである。ピラミッドの図を使用するにあたり、医師に求められるのは、副作用も含め、個々の治療法に習熟し、患者に適切な情報を与え、SDMを行うことである。

3. 生物学的製剤の位置づけ

ピラミッドの上端に位置する生物学的製剤3剤は、いずれもPASI 75の達成率が70-80%と驚異的な成績をあげている。個々の薬剤の特性として、例えば、点滴静注されるinfliximabは、その即効性が高く評価され、皮下注のadalimumabは、認可後、1年以上の使用経験を経て、長期処方、自己注射が認められるようになり、同じく皮下注で用いられるustekinumabは、最終的な使用間隔が3ヶ月に1回ですむといった、特有の利点がある。生物学的製剤の適応基準として、現行のガイドラインによると、①BSA10以上で、紫外線照射を含む既存の全身療法で十分な効果が得られず、皮疹が対表面積の10%以上に及ぶ患者、および、②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とされている²⁾。①の考え方は、ちょうど、ピラミッドの図を上から3つに分割し、中段から、上段(生物学的製剤)へステップアップする概念に相当しているが、②は、患者の切実度に応じて、場合によっては、生物学的製剤の一次的な選択もありうることを示すものであり、まさにSDMにのっとった基準にほかならない。

4. 一次無効と二次無効

個々の生物学的製剤の驚くべき高い有効率にもかかわらず、一方で、初めから有効性の得られない一次無効例や、使用中、二次無効となる症例の存在など、生物学的製剤をもってしても、乾癬治療は、無条件に解決済みとなったわけではない。ある確率で存在する一次無効例は、乾癬の病態が、個々の患者においては決して単一のものではなく、少しずつ異なる免疫学的特性のもとに、結果としての乾癬が表現されることを示唆している。これに対しては、現在、治験中の抗 IL-17 製剤を含め、作用機序の異なる薬剤が、有効性を発揮することが期待される。また二次無効については、使用途中における病態形成機序の変動のほか、個々の製剤に対する抗体の存在が原因のひとつと考えられ、後者は、たとえ、完全ヒト型化された抗体製剤である **adalimumab**, **ustekinumab** でも回避できない現象となっている。

5. 生物学的製剤の免疫抑制的な側面とそれに基づく副作用

一般に、免疫抑制的な治療においては、感染症免疫、腫瘍免疫、自己免疫の3つが、同時に抑えられることになる。したがって感染症としての結核や、**Pneumocystis** 肺炎、**HB** 肝炎等の発症は、十分、予想され、注意すべきリスクとなる。また、悪性腫瘍を治療中の患者は、生物学的製剤の禁忌とならざるを得ない。一方で、自己免疫も抑えられるはずであるが、使用中、**LE** 様皮疹と抗核抗体、それも抗 **dsDNA** 抗体を発症してくる症例が散見され、免疫学的な観点からも興味を持たれる。この場合、抗 **dsDNA** 抗体のクラスが、通常、**SLE** の際に問題となる **IgG** 型でなく、**IgM** 型抗体であることが注目されており、誘発された **LE** の全身疾患としての病態形成能力についても議論が生じている。**Banchereau & Pascual** の提唱する **TNF immunity**, **IFN α immunity** 仮説に従うと³⁾、両者は拮抗バランス下に存在しているため、**TNF** の抑制は、**IFN α** 優位の疾患としての **LE** を誘発することになり、現象的には説明可能であるが、本仮説そのものの検証も含め、今後の検討課題であろう。ただし、この仮説で、従来から **paradoxical side effect** として知られる抗 **TNF α** 製剤による乾癬様皮疹の発症メカニズムが、同時に説明されることは注目に値する。

6. おわりに

乾癬患者は、一般に医師が考える以上に、自己の皮疹に対し重篤感を持っている。乾癬の重症度の判定基準は、医療者側ではなく、実は患者側にあるのだという認識は、慢性疾患としての乾癬治療を考える上で重要である。生物学的製剤の優れた臨床効果は、大きな福音ではあるが、乾癬の病態は、一人ひとりの患者レベルでは、決して単一な概念として一義的に解決されたわけではなく、また固有の基礎疾患をかかえる個々の乾癬患者について、医療者側は、それを踏まえた適切な治療法の選択が求められる。ピラミッド計画の図は、乾癬治療において、下段からの順序だった進行の図ではなく、現行の治療法の枠組みを示したものにすぎず、合併症の有無、金銭的負担も含め、個々の患者の置かれた状況により、

SDM のもとでの治療法の選択に際して使用すべきものであることを、最後に、もう 1 度強調しておきたい。

文献

- 1) 飯塚 一：乾癬治療のピラミッド計画。日皮会誌 116：1285-1293,2006
- 2) 大槻マミ太郎ほか：乾癬における生物学的製剤の使用指針おとび安全対策マニュアル（2011 年版）。日皮会誌 121：1561-1572、2011
- 3) Banchereau J & Pascual V: Type 1 interferon in systemic lupus erythematosus and other autoimmune diseases. *Immunity* 25 : 383-392, 2006
- 4) Koo J:How and why to use sequential therapy for psoriasis. *Skin and Aging*, 42-46, 1998

図の説明

乾癬治療のピラミッド計画

ピラミッドは 5 段からなる。これは患者の目の前で書かれるべきもので、枠から先に書いて埋めていく。同じ段に 2 つある場合は、左側に、より新しいものをならべる。2 つの山の存在理由は、紫外線による潜在的な皮膚発ガンリスクを考慮してのものであり、例えば、紫外線療法とシクロスポリンは同時には行わない 1)。

生物学的製剤として、わが国では現在、**adalimumab, infliximab, ustekinumab** の 3 つが認可されている。生物学的製剤の選択基準については、現行のガイドラインでは、①BSA10 以上で、紫外線照射を含む既存の全身療法で十分な効果が得られず、皮疹が対表面積の 10% 以上に及ぶ患者と②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となっている 2)。①は、中段 3 つ（シクロスポリン(+MTX)、レチノイド、紫外線療法）からのステップアップの選択として、みることができるが、②は、それとは関係なく、SDM に基づいた生物学的製剤の一次的選択を示すものである。

MTX：メトトレキサート。

sequential therapy：ステロイド外用薬と活性型ビタミン D3 外用薬を朝晩、塗り分けることから始まり、週末のみの同様治療（平日はビタミン D3 のみ）を経て、最終的にビタミン D3 外用薬単独の治療をめざす治療法 4)。朝晩の外用薬の選択(活性型ビタミン D3 外用薬を朝にするか、夜にするか)はいずれでもよいが、1 日 2 回の外用の場合、現実にはこれを守っている患者は約半数にすぎないこと、重症例ほどコンプライアンスが悪いこと、通常は、夜のほうがコンプライアンスがよいことを念頭において対処する。