

乾癬治療に新しい時代の幕開け ～生物学的製剤～

石上 剛 史, 久保 宜 明

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部皮膚科学分野

(平成25年3月13日受付) (平成25年3月15日受理)

はじめに

乾癬は厚い鱗屑を付着する紅斑を特徴とする慢性の炎症性皮膚疾患である。乾癬の皮疹部では表皮角化細胞の増殖とTリンパ球を主体とする慢性炎症があることから、従来の乾癬治療は表皮細胞の増殖抑制とTリンパ球を選択的に抑制する免疫療法が主体であった。しかし、中等度以上の乾癬患者の中には従来の治療では効果が得られず、また重度の臓器障害のため全身療法ができない症例も多かった。近年、乾癬の研究が急速に進むにつれ、乾癬の病態に関わる特定の細胞表面抗原やサイトカインを標的とした生物学的製剤が次々と開発され、非常に有効であることがわかってきた。

本稿では、まず乾癬の臨床と病態を簡単に述べ、次に乾癬に対する従来の治療法および現在本邦で使用できる生物学的製剤の特徴を概説する。

乾癬の臨床と病態

乾癬は分厚い鱗屑を付着する境界明瞭な紅斑が全身のあらゆる部位に生じ、寛解増悪を繰り返す難治性の疾患である。皮膚症状は主に四肢伸側、被髪頭部、腰臀部などにみられるが、爪の肥厚、白色混濁、点状陥凹を伴うことも多い。痒みを伴うことも少なくなく、健全な皮膚に刺激を加えると、その部位に乾癬の皮疹を生じる(ケブネル現象)。発症年齢は20歳代から50歳代にみられ、男女比は2:1と男性に多い。本邦の発症頻度は約0.1%で、現在10万人以上の患者がいると推定されている¹⁾。

乾癬は症状に応じて、尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症の4つの病型に分けられる。尋常性乾癬は皮膚症状のみ生じるタイプで約90%にみられ、靱帯付着部に炎症を生じる関節症性乾癬は約5%にみられる。また、重症型である膿疱性乾癬や全身に紅斑が拡大する乾癬性紅皮症はともに1%前後に認められる。

乾癬の発症誘因は、遺伝的素因(HLA-Cw6など)、環境因子、ストレス、喫煙、アルコール、感染症などに加

え、メタボリック症候群との関連が指摘されている²⁾。近年、乾癬の研究が急速に進むにつれ、その発症に重要な役割を果たす細胞表面抗原、サイトカイン、シグナル伝達物質の存在が明らかになってきた。主な経路は、TNF- α の刺激により樹状細胞からIL-23が産生され、それによりTh17細胞が活性化し、IL-17やIL-22といったサイトカインが分泌されることにより、表皮細胞の増殖が引き起こされると考えられている。それ以外に、IL-12より始まるTh1経路も関与している可能性も指摘されている(図1)。しかし、いまだ病態の全貌は明らかにされておらず、多くの異常が互いにどのように関係しているのかは不明である。

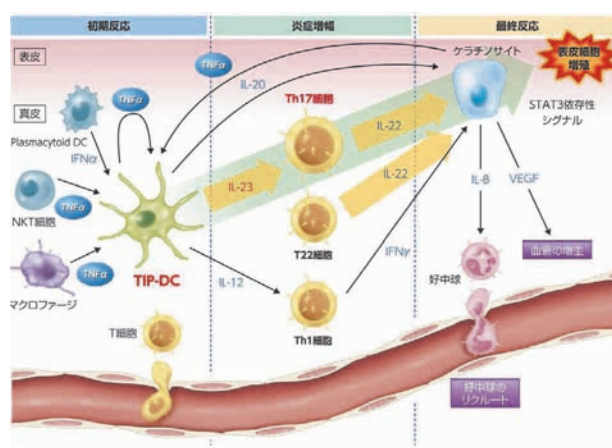


図1 乾癬の病態

従来の治療法

生物学的製剤登場前の乾癬治療は、外用剤、内服薬、紫外線療法などを重症度に応じて選択していた。基本は外用療法で、おもにステロイド外用剤とビタミンD3外用剤を併用する。軽症の場合は外用剤のみで治療が可能なのも多いが、皮疹の面積が広い場合、外用剤を毎日

塗り続けることは患者にとってかなり負担になる。外用剤で症状が改善しなければ、紫外線療法や内服薬（エトレチナート、シクロスポリン、メソトレキサートなど）を選択する。紫外線療法は中波長紫外線のうち治療に有効な波長（311nm）のみを取り出した narrow-band UVB 照射や PUVA 療法があるが、単独だと即効性はなく、十分な効果を得るためには週2回程度の通院が必要である。内服薬は主に重症例に使用され、いずれもある程度効果はみられる。しかし、エトレチナートは催奇形性、肝機能障害、シクロスポリンは腎機能障害、高血圧、易感染症などの副作用が問題になる。メソトレキサートは特に関節症性乾癬に用いられるが、本邦では保険適応がなく、エビデンスレベルも高くない³⁾。また、長期使用により間質性肺炎や肝機能障害をきたすことがある。したがって肝機能障害や腎機能障害などのある患者や高齢者では、従来の治療法では使用の選択肢が限られ、コントロール不良のまま経過を見ざるを得ないこともあった。

乾癬で使用可能な生物学的製剤（表1）

①抗 TNF- α 抗体

<概要>

TNF- α は代表的な炎症性サイトカインで、乾癬では T 細胞（Th1, Th17）やケラチノサイトが産生し、ケラチノサイトや血管内皮細胞の活性化や増殖にかかわる。さらに、皮膚部の樹状細胞やマクロファージからの発現

表1 乾癬で使用可能な生物学的製剤の比較

薬剤名	Infliximab インフリキシマブ	Adalimumab アダリムマブ	Ustekinumab ウステキヌマブ
商品名	レミケード [®]	ヒュミラ [®]	ステララー [®]
標的物質	TNF- α	TNF- α	IL-12/23p40
構造	キメラ型モノクローナル抗体	ヒト型モノクローナル抗体	ヒト型モノクローナル抗体
投与形態	静脈注射	皮下注射	皮下注射
投与量	3 mg/kg	40mg, 80mg	45mg, 90mg
投与方法	0, 2, 6 週, 以後8週間隔	2週間隔	0, 4 週, 以後12週間隔
乾癬における国内の承認状況	2010年1月承認 尋常性乾癬 関節症性乾癬 乾癬性紅皮症 膿疱性乾癬	2010年1月承認 尋常性乾癬 関節症性乾癬	2011年1月承認 尋常性乾癬 関節症性乾癬
国内における他の適応疾患	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	なし
主な副作用	感染症, 投与時反応	感染症など	感染症など

も多く、TNF- α を産生する炎症性樹状細胞は TIP-DC（TNF-and iNOS-producing dendritic cell）と呼ばれる⁴⁾。TNF- α を阻害することで炎症が沈静化し、表皮の増殖が抑えられ、角化異常も正常化する。本邦では、2010年1月にアダリムマブ（ヒュミラ[®]）およびインフリキシマブ（レミケード[®]）が承認された。

<特徴>

キメラ型抗体のインフリキシマブは点滴静注で血中濃度がすみやかに上昇するため効果の発現が非常に早く、関節症性乾癬や膿疱性乾癬でとくに有用である。関節症性乾癬では、インフリキシマブ投与後4週目頃から関節痛が改善することが多い（図2）。ただし、継続投与による効果の減弱（二次無効）に注意する必要がある。その理由として、インフリキシマブはキメラ抗体であるため症例によって中和抗体が出現するためと考えられている⁵⁾。メソトレキサート併用により、その中和抗体の出現が抑制できることが知られている⁶⁾。また静脈注射のため、投与時や投与直後にほてり、微熱やめまいなどの投与時反応を起こすことがある。投与時反応の頻度は1割前後で、軽微な症状であればおおむね防げる。ただし、呼吸困難や血圧変動な重篤なアナフィラキシー様の症状が0.5%程度に生じるため、医療スタッフの監視下で点滴する。こうした強い投与時反応はインフリキシマブが上述したキメラ抗体のため異物として認識されやすいことと関係しており、また中和抗体の陽性率が高い傾向にある。

ヒト型抗体のアダリムマブは、自己注射も可能な皮下注射製剤である。血中濃度の上昇が遅いためにインフリキシマブより効果の発現も遅くなるが、継続投与で二次無効が比較的起きにくい。一定期間の中断後の再投与でも効果が期待でき、無効時の増量も認められている。わ

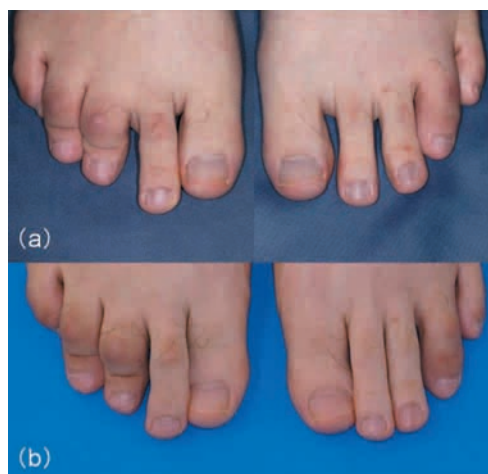


図2 インフリキシマブ治療例
(a) 投与前, (b) 4週後に両足趾の関節痛, 腫脹は消失した。

れわれの施設でも、4週目にヒュミラを40mgから80mgに増量後に効果がみられ、12週目には皮疹がほぼ消退した症例を経験した(図3)。

<抗 TNF- α 抗体と心血管系疾患>

前述したように乾癬にはメタボリック症候群の合併が多く、英国のコホート研究では若年の重症乾癬患者ほど心筋梗塞の相対危険度が高いと報告されている⁷⁾。乾癬の全身性炎症がインスリン抵抗性を招き、これが血管内皮細胞障害の引き金となって、冠状動脈の粥状硬化を介して心筋梗塞を発症させる、「乾癬マーチ」という概念も提唱された⁸⁾(図4)。そこでは、全身に炎症をもたらす TNF- α の役割が指摘され、メタボリック症候群における肥満に絡めて、脂肪細胞からのアディポカインとしての TNF- α 産生が注目されている。実際、乾癬患者を対象にした大規模調査でも、抗 TNF- α 抗体の使用により心筋梗塞などの心血管系疾患の発症が抑制されており⁹⁾、肥満やメタボリック症候群を合併した乾癬患者では、治療の選択肢として抗 TNF- α 抗体が推奨されている。

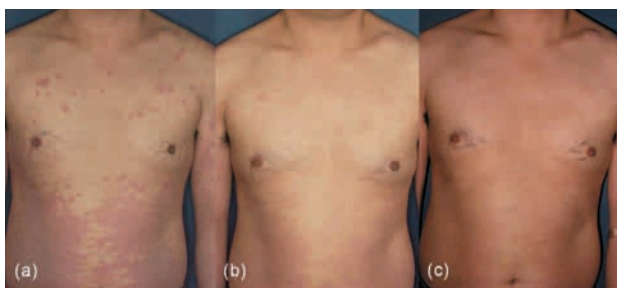


図3 アダリムマブ治療例
(a) 40mg 投与中, (b) 80mg に増量後4週間で効果がみられ, (c) 12週間後には皮疹はほぼ消退した。

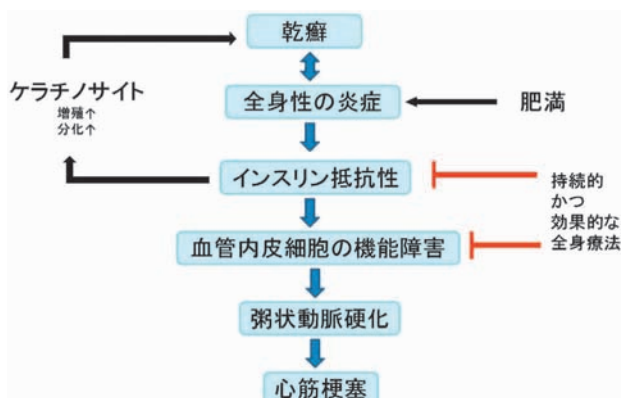


図4 乾癬マーチ (文献8より引用)
全身性炎症疾患としての乾癬と心血管疾患との因果関係を示した概念である。持続的かつ効果的な全身療法は、インスリン抵抗性と血管内皮の機能障害を改善させて、乾癬マーチを止められる可能性がある。

②抗 IL-12/23p40抗体

<概要>

IL-12と IL-23に共通のサブユニット p40分子に対する抗体である。ヘルパー T 細胞の Th 1 への分化誘導をもたらす IL-12の活性を抑え、Th 1 系が優位なサイトカインバランスを是正するが、現在その作用の主体は IL-12よりもむしろ、IL-23抑制による IL-23/Th17の阻害であると考えられている¹⁰⁾。本邦では、2011年1月にウステキヌマブ(ステララー®)が承認された。

<特徴>

ヒト型抗体のウステキヌマブは、投与回数の少ない皮下注射製剤である。皮疹に対する効果は抗 TNF- α 抗体と同等で、従来の治療では難治であった爪病変に対しても効果がみられる。ただし、関節症状に対する効果は確認されておらず、国内外のガイドラインでは第2選択薬に位置づけられているが、無効時の増量も認められている¹¹⁾。

ウステキヌマブはうっ血性心不全や脱髄疾患に対する懸念が少ない。また抗 TNF- α 抗体の副作用であるループス様症候群の発症も知られていない。ただし、心血管系疾患に対しては、抗 TNF- α 抗体と異なり発症頻度を下げるエビデンスはない¹²⁾。

生物学的製剤の問題点

多くの生物学的製剤は免疫抑制作用をもたらすため、感染症の発症に注意が必要である。高齢者や呼吸器疾患の合併、免疫能を低下させる薬剤を使用中の患者ではそのリスクが高い。とくに、潜在性結核と潜在性 B 型肝炎の再活性化が懸念されており、製剤使用前にスクリーニングを必ず行わなければならない。

おわりに

本邦で生物学的製剤が登場以前の治療では、患者の満足度は低く、また医師と患者の改善満足度の評価には大きな隔たりがあった。しかし、生物学的製剤の登場により、過去に到達できなかった高いレベルでの治療目標を達成できる時代になった。生物学的製剤は現在、皮膚科専門医による管理下で処方されるため、使用できる施設が徳島県内では4施設のみと限られているが、何よりその有効性により患者の QOL 向上に貢献できる画期的な治療法である。

文 献

- 1) Kawada, A., Tezuka, T., Nakamizo, Y., Kimura, H., et al.: A survey of psoriasis patients in Japan from 1982

- to 2001. *J. Dermatol. Sci.*, **31** : 59-64, 2003
- 2) Gisondi, P., Tessari, G., Conti, A., Piaserico, S., *et al.* : Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis : a hospital-based case-control study. *Br. J. Dermatol.*, **157** : 68-73, 2007
 - 3) Soriano, E. R., McHugh, N. J. : Therapies for peripheral joint disease in psoriatic arthritis. A systemic review. *J. Rheumatol.*, **33** : 1422-1430, 2006
 - 4) Zaba, L. C., Krueger, J. G., Lowes, M. A. : Resident and "Inflammatory" Dendritic Cells in Human Skin FREE. *J. Invest. Dermatol.*, **129** : 302-308, 2009
 - 5) Thaci, D. : Long-term data in the treatment of psoriasis. *Br. J. Dermatol.*, **159**(Suppl2) : 18-24, 2008
 - 6) Klotz, U., Teml, A., Schwab, M. : Clinical pharmacokinetics and use of infliximab. *Clin. Pharmacokinet.*, **46** : 645-660, 2007
 - 7) Gelfand, J. M., Neimann, A. L., Shin, D. B., Wang, X., *et al.* : Risk of Myocardial Infarction in Patients With Psoriasis. *JAMA*, **296** : 1735-1741, 2006
 - 8) Boehncke, W. H., Boehncke, S., Tobin, A. M., Kirby, B. : The 'psoriatic march' : a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity. *Exp. Dermatol.*, **20** : 303-307, 2011
 - 9) Wu, J. J., Poon, K-Y. T., Channual, J. C., Shen, A. Y-J. : Association Between Tumor Necrosis Factor Inhibitor Therapy and Myocardial Infarction Risk in Patients With Psoriasis. *Arch. Dermatol.*, **148** : 1244-1250, 2012
 - 10) Garber, K. : Psoriasis : from bed to bench and back. *Nat. Biotechnol.*, **29** : 563-566, 2011
 - 11) 大槻マミ太郎, 照井正, 小澤明, 森田明理 他 : 乾癬における生物学的製剤の使用指針および安全対策マニュアル. *日皮会誌*, **121** : 1561-1572, 2011
 - 12) Tzellos, T., Kyrgidis, A., Zouboulis, C. C. : Re-evaluation of the risk for major adverse cardiovascular events in patients treated with anti-IL-12/23 biological agents for chronic plaque psoriasis : a meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* : 2012 (in press)

The opening of a new age in the treatment of psoriasis -Biologics-

Takeshi Ishigami and Yoshiaki Kubo

Department of Dermatology, Institute of Health Biosciences, the University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan

SUMMARY

Psoriasis is a chronic inflammatory skin disease, which is clinically characterized by scaly erythemas on the whole body. In the fully developed lesions of psoriasis, the histological features have demonstrated epidermal hyperproliferation with infiltration of T lymphocytes in the dermal papillae. Although pre-biological systemic therapies has targeted mainly proliferative keratinocytes and activated T cells, their effects were limited or these therapies could not be applied for patients with severe organ failures. Therefore, more effective agents are expected to improve quality of life (QOL) of patients with psoriasis. Recent studies have showed what kinds of cells, cell surface molecules, and cytokines should play a pivotal role in the pathogenesis of psoriasis. Biological therapies targeting these molecules have proved to be so effective for obstinate lesions of psoriasis. Here, we describe clinical features and pathogenesis of psoriasis, and the characteristics of several conventional and biological therapies for psoriasis in Japan.

Key words : psoriasis, TNF- α , Interleukin12/23, biologics