2012 年 11 月 22 日放送

「第 111 回日本皮膚科学会総会③　教育講演 11-7
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」

旭川医科大学　皮膚科
教授　飯塚　一

はじめに

２０１０年にアダリムマブとインフリキシマブが、２０１１年にはウステキヌマブが、わが国においても乾癬に認可され、その驚異的な有効性により、乾癬の治療は劇的に変わりました。しかしながら高価であること、基本的に免疫系を抑える薬剤で、感染症その他の注意が必要であることなど、ガイドラインにのっとった適切な使用が求められています。

本日は、生物学的製剤の時代における乾癬治療のピラミッド計画について、お話しさせていただこうと思います。

乾癬治療のピラミッド計画

ピラミッド計画は、２００６年、筆者が提唱した乾癬治療の枠組みです(図１) 1)。詳しいことは原著に譲りますが、ピラミッドは５段からなり、下から外用薬、光線（紫外線）療法、レチノイド、シクロスポリン、そして生物学的製剤と上に向かって並べられます。関節症性乾癬には上２段が、膿疱性乾癬には上３段が有効です。時々、誤解されているのですが、この図は、治療におけるステップアップの図を必ずしも示すものではありません。原著に述べられているように、ピラミッドは、現行の乾癬治療を１つ１つ、ある程度合理的に並べ、その特性を理解することにより、個々の患者において適切な informed consent のもとに治療法を選択していこうとする枠組みにほかなりません。その意味では、患者さんの目の前で提示されるべきもので、使用にあたっては、その書き方を知っている必要があります。

まず、５段からなる枠を書きます。５段は単なる水平の列ではないことに注目してく

ださい。これは紫外線療法の潜在的な発ガンリスクを考慮したもので、光線療法とシクロスポリンとを、同時には併用しないことを念頭におき設定したものです。ピラミッドには山が２つあるという言い方をいたしますが、紫外線とシクロスポリンは異なる山に属し、同時併用はしないという意味あいになります。一方、紫外線とレチノイドとはRe-PUVA 療法という言葉があるように、同一の山に属し、むしろ推奨される組み合わせになります。

枠ができれば、あとは穴埋めになりますが、同じ段に２つあるものは、新しい治療法を左側に置くという原則を知っていれば、埋めるべき各々の治療法は一義的に決まります。たとえば、外用薬はこのピラミッドにおいて一番下の基盤となる位置を占めますが、オキサロールなどの活性型ビタミンD3 外用薬は、副腎皮質ステロイド外用薬より新しい薬剤ですから、左側に位置することになります。

このようにして、ピラミッドの図を作成したあと、患者さんに説明するわけです。その際、医師に求められるのは、提示された個々の治療法に習熟し、その利点、欠点を、副作用を含め適切に評価し、患者とともに、適切な治療法を選択することです。このような考え方を SDM, shared decision making といいます。

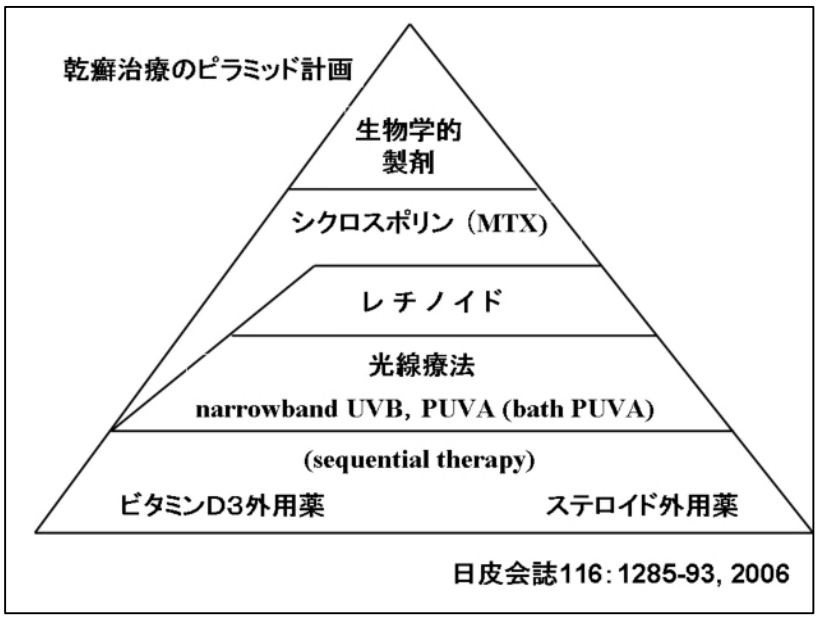

図１：乾癬治療のピラミッド計画
ピラミッドは５段からなる。これは現行の乾癬治療の枠組みを示すもので、必ずしも下から上への順番を示すものではない。

<u>妊婦や複数治療併用にあたっての留意点</u>

では、例を挙げてピラミッドの使い方を示しましょう。

妊婦または妊娠している可能性のある婦人は、乾癬の治療法の選択に際して、しばしば問題になります。ピラミッドにおいて、これらの患者さんに対して制限が特にないのは、ステロイド外用薬とナローバンド UVB だけですが、一部の汎発性膿疱性乾癬でみられる ARDS/capillary leak 症候群のような、生命予後にかかわる重篤な病態には、汎発性膿疱性乾癬ガイドラインからは、crisis intervension として、シクロスポリンと生物学的製剤が認められています 2)。これをピラミッドの図から考えると、ステロイド外用から、narrowband UVB を経て、シクロスポリン、生物学的製剤へのラインがひかれることになります(図２)。

このラインは見方をかえると、妊婦に対する絶対禁忌であるレチノイドと、同じく禁忌であるメトトレキサート、PUVA を、右側にはずしたカーブになっていることに気づかれるでしょう。ですから、ピラミッドにおける、このラインを覚えていると、妊婦に最低、施行してはいけないことを、医師は再確認できることになります。カーブの左側、最下段に位置する活性型ビタミン D3 は、有益性が危険性を上回ると判断されたときには、使用が許されるという言い方になります。さらにステロイド外用の外側に、ステロイド内服がありうると考えると、汎発性膿疱性乾癬のような crisis に対する対処が、カバーできることになりましょう。

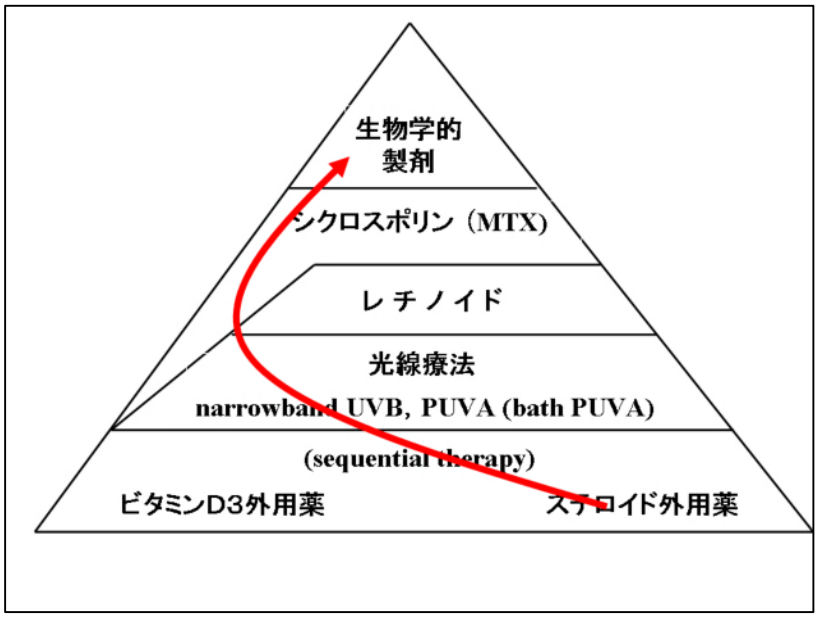

図２：妊婦における適応
妊婦において適応に制限がないのは、ステロイド外用薬と narrowband UVB のみである。膿疱性乾癬のように、capillary leak 症候群のような重篤な crisis intervention においては、ステロイド内服のほかに、シクロスポリンと生物学的製剤が認められている 2)。

また、このピラミッドの図は、ほかの疾患の治療についても、ある程度、情報を与えることになります。御存知のようにアトピー性皮膚炎に対し、シクロスポリンが認可されています。シクロスポリンは分子量の関係で外用薬としては成立しませんが、タクロリムスは外用薬としてアトピー性皮膚炎に頻用されています。シクロスポリンもタクロリムスも、最終的な作用点は calcineurin という phosphatase ですから、乾癬においてシクロスポリンと紫外線療法の併用が不可であることが、ピラミッドの図から連想できれば、タクロリムス外用薬と紫外線療法との併用は、当然、禁忌のはずで、事実、添付文書上の記載もそうなっています。

また、レチノイドが経皮吸収を上昇させることを知っていると、活性型ビタミン D3 外用薬とレチノイドの併用は高カルシウム血症をもたらす可能性があり注意が必要なことと同時に、レチノイド内服中の患者は、ステロイド外用薬の経皮吸収増加にも注意すべきということが自明のこととなります。このように見ていくと、ピラミッドの図は、使い方によっては、非常に有用な情報を与えてくれることがわかります。

ピラミッド計画における生物学的製剤の位置づけ

最後に、ピラミッド計画における生物学的製剤の位置づけを考えてみましょう。これらの薬剤の乾癬に対する劇的な効果は、すでに実証済みですが、免疫系を抑える基本的

に新しい治療ですから、使用にあたっては、それなりの注意が必要です。そこで適応を見てみましょう。現行のガイドラインでは適応として２つあります 3)。１つは BSA、皮疹の面積が、体表面積の１０％以上で、光線療法を含む全身療法が無効のものとなっています。これはピラミッドにおけるステップアップの見方に、ほかなりません(図３)。では、適応の２つ目はどうでしょうか？ガイドラインにおける２は、既存治療抵抗性難治性皮疹または関節症状を有し QOL が高度障害されているものとなっています。これが SDM, shared decision making に基づく考え方で、患者 QOL を重視した適応ということになります。先ほど述べた、ピラミッドはあくまでも枠組みであり、必ずしもステップアップを意味するものではないということは、そういう意味です。患者さんの QOL の障害度によっては、生物学的製剤を、初期段階から使うこともありうるのです。

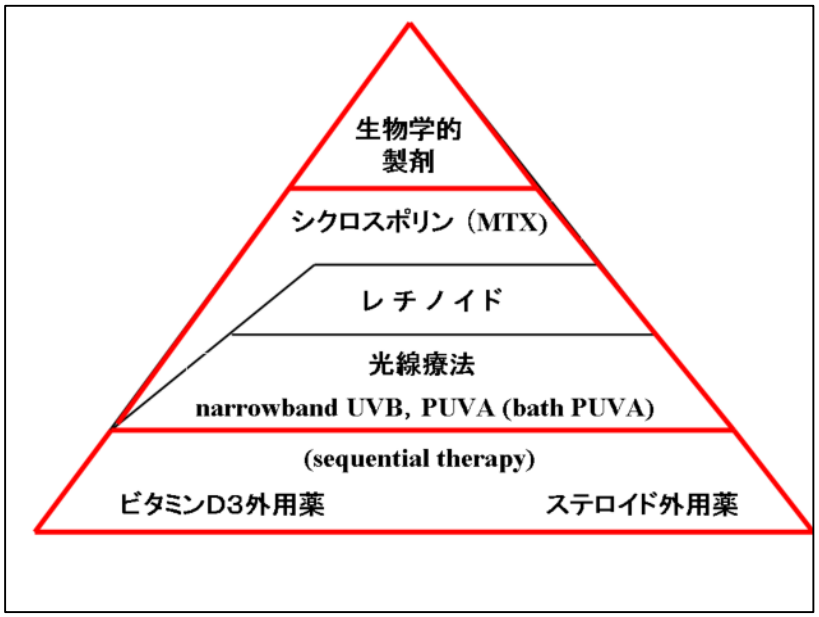

図３：生物学的製剤の適応
現行のガイドラインによると適応は２つあり、①は紫外線療法を含む既存の全身療法で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積の１０％以上に及ぶ患者と②は既存治療抵抗性の難治性皮疹または関節症状を有し、QOL が高度に障害されている患者である 3)。①はピラミッドを３分割し、下から順番にあがっていくイメージであるが、②は必ずしもそれにとらわれず、QOL によっては早期からの生物学的製剤の使用がありうることを示す。

おわりに

乾癬の治療は日進月歩で、生物学的製剤についても、抗 TNFα製剤、抗 p40 製剤のほかに、近年は、抗 IL-17 抗体などが注目されています。また新しい治療として、汎発性膿疱性乾癬に対し、顆粒球吸着除去療法が認可されました。ピラミッドは、あくまでも治療の枠組みにすぎませんから、これからも新しい治療法が出るたびに、医師は、その適切な位置づけを考えていくことになりましょう。最終的には、個々の患者さんに対して、どの治療を選択すべきかが、最も重要な医療判断となりますから、慢性皮膚疾患としての乾癬に苦しむ患者さんのニーズに応じた、SDM shared decision making に基づく適切な運用が、今後も望まれます。

文献

1. 飯塚　一：乾癬治療のピラミッド計画。日皮会誌 116：1285-93、2006

2. 岩月啓氏ほか：膿疱性乾癬診療ガイドライン２０１０：TNFα阻害薬を組み入れた治療指針。日皮会誌 120：815-939、2010

3. 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よび安全対策マニュアル(２０１１年版)。日皮会誌 121：1561-72,2011