

マルホ皮膚科セミナー

2023年9月4日放送

「第86回 日本皮膚科学会 東京支部学術大会 ②

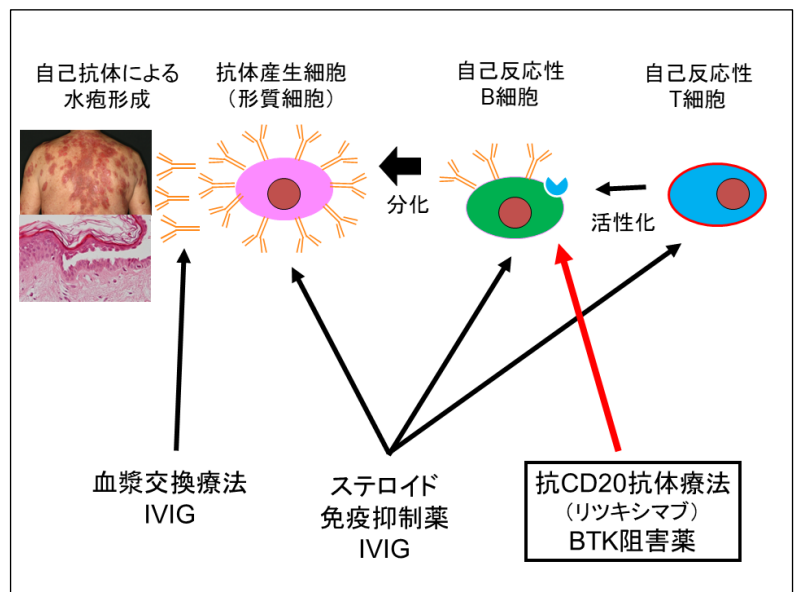
特別講演 「新しい局面を迎えた天疱瘡治療」

東京女子医科大学 皮膚科
准教授 山上 淳

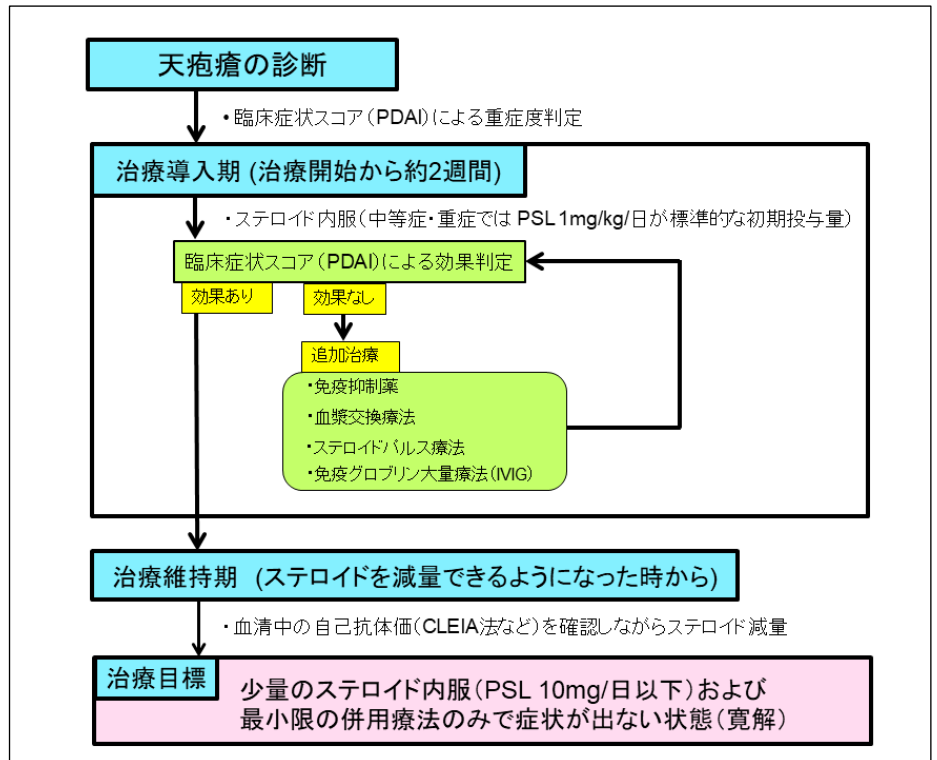
私は、第86回日本皮膚科学会東京支部学術大会で、「新しい局面を迎えた天疱瘡治療」というテーマで特別講演をさせていただきました。本日は、その講演内容にそって話を進めてまいりますので、よろしくお願いいたします。

B細胞を標的とした新たな治療法への期待

ご承知のように、天疱瘡は、表皮の細胞どうしの接着に参与するデスモグレインに対する自己抗体によって、表皮や粘膜上皮に水疱・びらんを起こす疾患です。天疱瘡を起こす自己抗体の産生には、患者体内の自己反応性 B細胞が深く関与していると考えられています。これまで天疱瘡の治療は、ステロイドをはじめとした患者の免疫全体を抑制する治療法が中心でしたが、2021年12月、リツキシマブ（CD20に対するモノクローナル抗体）の難治性天疱瘡に対する保険適応が拡大され、B細胞を標的とした薬剤を駆使して治療戦略を立てていく新しい時代が幕を開けました。



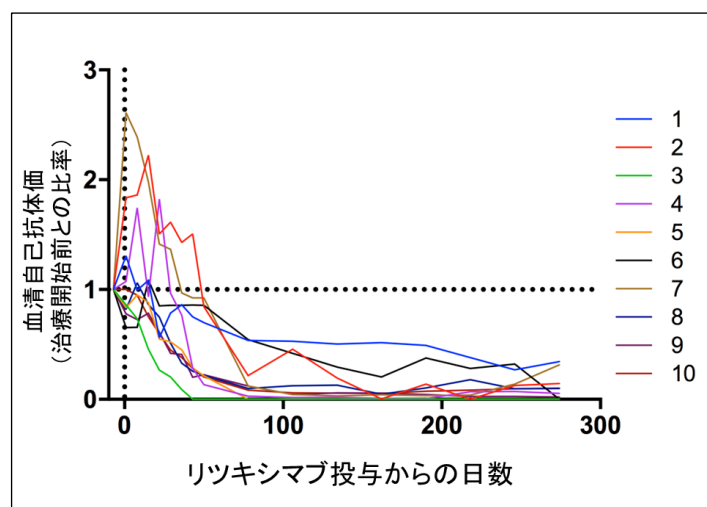
2010年に発表された天疱瘡診療ガイドラインでは、天疱瘡の治療における心構えとして、めざすべき目標、つまり治療のゴールを明確にしています。国際的な定義に従って、「寛解」つまり「プレドニゾン (PSL) 0.2mg/kg/日または10mg/日以下および最小限の補助療法（免疫抑制薬など）の併用により、天疱瘡の皮疹のない状態を維持すること」を治療の到達目標としています。さらに治療導入期と治療維持期に分けて



て治療計画を立てることを推奨しており、治療導入期はステロイド内服による初期治療が開始されてから、病勢を制御することが可能となり、ステロイドが減量できるようになるまでの時期を指します。具体的には治療開始から約2週間が目安で、集中的かつ十分な治療によって、水疱新生をほぼ認めず既存病変の大半が上皮化した状態 ("disease control" と定義される) が目標となります。初期治療で2週間ほど経過をみて治療効果が不十分と判断された場合は、速やかに追加治療が必要かどうかを検討します。追加治療として、ガイドラインには、免疫抑制薬、ステロイドパルス療法、血漿交換療法、免疫グロブリン大量療法 (intravenous immunoglobulin; IVIG) が列挙されています。最適化されたガイドラインを使い続けるためには、治療成績についての検討が不可欠です。臨床症状スコア (PDAI) が導入された2009年1月以降、天疱瘡診療ガイドラインに基づいて初期治療が行われた症例の寛解率・治療内容・有害事象等を検討した報告では、90%を超える症例が治療開始2年以内に寛解を達成する一方で、80%近い症例で治療経過中に感染症や糖尿病などの有害事象が見られていました。診療ガイドラインに準拠した治療の有効性が示された一方で、天疱瘡患者が大きな負担とリスクを背負いながら治療を受けている状況が明らかになりました。治療に伴う有害事象の頻度を下げるための工夫、寛解に至らなかった症例および再燃例のリスク因子の抽出など、今後の課題、いわゆるアンメットニーズが浮き彫りとなり、リツキシマブなどB細胞を標的とした新たな治療法への期待が湧き上がってきました。

リツキシマブ

リツキシマブ (rituximab: RTX) は抗 CD20 ヒト/マウスキメラ型抗体で、B 細胞表面に特異的に発現している CD20 に結合して B 細胞を排除することで自己抗体産生を抑制し、自己免疫性水疱症に効果を示すと考えられています。海外では、2002 年頃から RTX が奏功した難治性天疱瘡の症例報告が見られ、2007 年に報告された前向き試験の結果以来、効果という点での認識は確立されたと言えます。前向き試験は多くはないものの、これまでに 500 例を超える投与実績があり、奏功率は 60~80% と報告されています。ただし、投与して数ヶ月以降に 30~40% 程度で再燃することも報告されています。このように RTX は、海外を中心に天疱瘡に対して豊富な治療実績があり、欧米の天疱瘡診療ガイドラインにおいてはステロイド治療抵抗例に対する治療法として確立した地位が築かれてきました。しかし数年前までは、天疱瘡に対する RTX による治療を保険適応として承認している国が地球上にない、ということが大きな問題でした。2017 年、ステロイド単剤治療群と RTX 併用群との比較試験で、天疱瘡の初期治療における RTX の有用性が示され、この結果を受けて、2018 年 6 月に米国で、さらに 2019 年 3 月に欧州で、中等症・重症の天疱瘡に対する RTX の保険適応の拡大が承認されました。日本では、ステロイド治療抵抗性の天疱瘡に対する RTX の医師主導治験が、2016 年から 2019 年にかけて久留米大学、岡山大学、北海道大学、慶應義塾大学において行われ、その結果をもとに天疱瘡に対する RTX の適用拡大が 2021 年 12 月に承認されました。日本国内での使用経験はまだ多くないものの、これまでの報告から RTX の天疱瘡に対する効果は非常に高いことが期待されます。難治性天疱瘡に対して、日本でも RTX の保険適応が拡大されたのを受けて、診療ガイドラインを含めた天疱瘡に対する治療戦略が、根底から見直されることが予測されています。RTX を使用するタイミング、治療のゴールの設定、費用対効果や医療経済面からの検討など、まだまだ解決すべき問題も多く残っていますが、近い将来、天疱瘡治療に大きな変化が起きてくることは、おそらく間違いないでしょう。

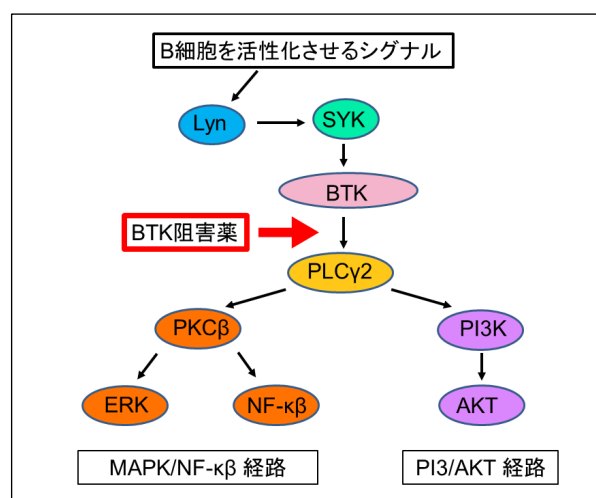


BTK 阻害薬

天疱瘡治療に関する最近の話題として、B 細胞受容体シグナルの重要なメディエーターである Bruton's tyrosine kinase (BTK) の阻害薬があります。BTK 阻害薬は、B 細胞受容体刺激による B 細胞の増殖、共刺激分子の発現および抗体産生を抑制することが知られています。天疱瘡に対してリツキシマブが奏功することから、B 細胞が治療の標的として有効なのは明らかで、BTK 阻害薬の天疱瘡に対する治験が進められています。

Tirabrutinib は、高選択性の経口 BTK 阻害薬であり、日本では中枢神経系原発リンパ腫などの治療薬として承認されています。日本国内で、ステロイド治療抵抗性の天疱瘡患者を対象として、80mg/日の tirabrutinib を 52 週間連続投与する治験が行われました。主要評価項目は、tirabrutinib 内服開始 24 週間後に完全寛解（PSL 換算で 10mg/日以下のステロイド内服および最小限の併用療法で、天疱瘡の症状がない状態が 8 週間継続する）となった症例の割合で、エントリーした 16 例のうち 3 例（18.8%）が達成しました。興味深いことに、tirabrutinib 内服開始 52 週間後まで

の完全寛解率は 50%（8/16 例）、部分寛解（完全寛解に近い状態だが、1 週間以内に自然治癒する天疱瘡病変の出現を伴う）を含めた累積寛解率は 62.5%（10/16 例）と、やや時間をかけて効果が出現する傾向が観察されました。PSL の内服量は、tirabrutinib 開始前の 17mg/日から、52 週間後には 7.6mg/日まで低下しました。治験中の有害事象は、14/16 例（87.5%）に発生しましたが、CTCAE グレード 1 および 2 が大半を占めました。すべてのグレード 3 以上および重篤な有害事象について、tirabrutinib との関連性は否定されたことから、これまでの天疱瘡治療に比べて安全面で大きな懸念が生じることはないと考えられています。また、B 細胞と抗体産生機能に注目すると、投与 52 週間後におけるベースライン（tirabrutinib 投与前）からの変化率の平均は、血清中 IgG が 4.2%の減少、末梢血中 CD19 陽性 B 細胞数が 10.5%の減少だった点が特徴的でした。つまり tirabrutinib は、リツキシマブのように B 細胞を長期にわたって枯渇させることなく、B 細胞受容体カスケードの BTK を阻害することで、B 細胞の発生および活性化を抑制することが示唆されました。1 日 1 回の経口薬であるという利便性の面からも、tirabrutinib は天疱瘡患者の肉体的・精神的負担を軽減できる可能性が示唆され、将来的な開発の継続が期待されています。



おわりに

以上、「新しい局面を迎えた天疱瘡治療」というテーマで、これまでの天疱瘡に対する治療のアンメットニーズを満たすために B 細胞を標的とした治療法への期待が高まっていること、ヒト CD20 に対するモノクローナル抗体療法で、2021 年 12 月に難治性天疱瘡に対する適応が拡大されたリツキシマブについて、さらに近い将来に第 III 相治験が再開し、天疱瘡患者への使用が期待される BTK 阻害薬について、お話しさせていただきました。ご清聴どうもありがとうございました。

「マルホ皮膚科セミナー」

https://www.radionikkei.jp/maruho_hifuka/