

# マルホ皮膚科セミナー

2024年3月4日放送

「第39回日本臨床皮膚科医会 ④

シンポジウム10-3 SLE 診療の進歩」

JCHO 中京病院 皮膚科部長  
小寺 雅也

## SLEとは

全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematoses: SLE) は多様な臓器に影響を及ぼす不均一性の高い疾患であり、男女比は1:9と女性に多い疾患です。SLEの臨床経過は周期的に変動し、再燃期と疾患活動性低下期を繰り返します。臓器障害は疾患活動性の低下期でも持続し、臓器障害は死亡率の上昇に関連するとともにコルチコステロイドの7.5mg/日を超える使用は臓器障害の増加にも相関します。疾患活動性が高い時期は、しっかりと免疫抑制治療が必要である一方、寛解維持期には可能な限り少ない量のステロイドによる治療が望まれます。ヒドロキシクロロキン、ステロイドが基本的な薬剤となり、免疫抑制薬として、アルキル化薬、カルシニューリン阻害薬、プリン合成阻害薬、メトトレキサートが使用され、現在では、生物学的製剤であるベリムマブ、アニフロルマブが使用可能となりました。これらの薬剤の中でも重要なヒドロキシクロロキン、ベリムマブ、アニフロルマブについて順にお話し致します。

## SLEの主な治療薬剤

- 抗マラリア薬  
HCQ
- コルチコステロイド

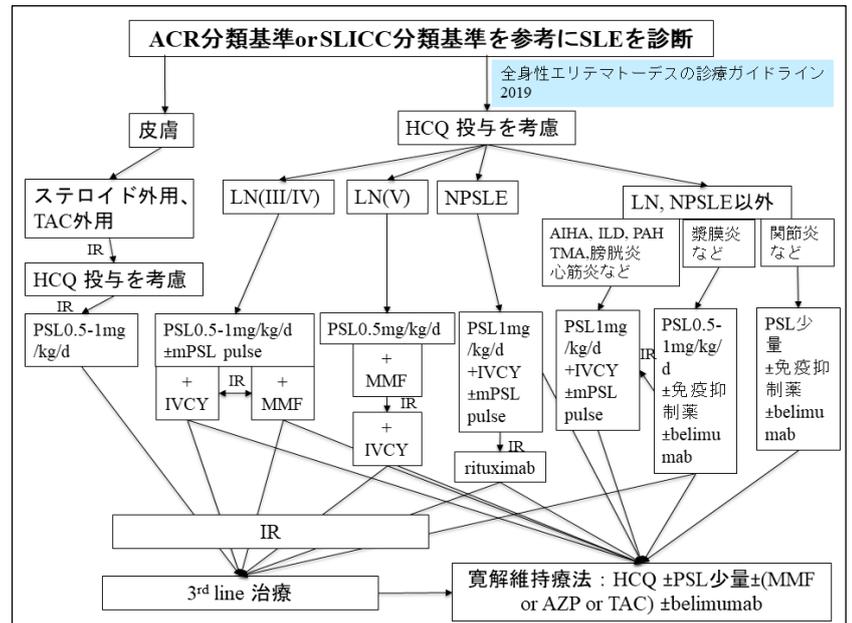
- アルキル化剤  
シクロfosファミド CYC
- カルシニューリン阻害薬  
シクロスポリンA CyA  
タクロリムス TAC
- プリン合成阻害薬  
ミゾリビン MZR  
アザチオプリン AZA  
ミコフェノール酸モフェチル MMF

- メトトレキサート MTX
- 大量免疫グロブリン静注療法
- 生物学的製剤  
ベリムマブ  
アニフロルマブ

## ヒドロキシクロロキン

本邦で作成された SLE の診療ガイドライン 2019 では、SLE の全身症状には全ての症例でヒドロキシクロロキンの投与が考慮され、皮膚症状においても外用剤に効果不十分な例では投与されることが推奨されており、維持療法においても重要な位置づけとなっています。ヒドロキシクロロキン投与例では SLE の腎障害累積進展率低下や臨床的な再燃率の低下が示されています。しかし本邦においても投与例が長期間になってきており、ヒドロキシクロロキン網膜症が以前に認識されていたより

も一般的であることを示唆する報告がなされてきています。ヒドロキシクロロキン毎日の投与量が多く、長期間使用する場合、または腎臓病やタモキシフェンの併用療法がある場合に注意が必要です。実体重で 5.0mg/kg 以下の連日の使用は、最大 10 年間のリスクが低いことも示されており、今後は網膜毒性のリスクを最小限に抑えながら、ヒドロキシクロロキンの治療維持の開発が必要と考えます。



## ベリムマブ

次にベリムマブは、B細胞の分化、増殖に関与する可溶性 B リンパ球刺激因子 (BLyS) に選択的に結合し、その活性を阻害する完全ヒト型抗 BLyS モノクローナル抗体製剤です。したがって、SLE 患者に対して、ベリムマブを投与することで、自己反応性 B細胞の分化を抑制し、自己抗体を低下させることで炎症反応を抑制すると考えられています。SLE 患者に対して、第Ⅲ相国際共同検証試験である BLISS-NEA 試験が行われました。その試験では、抗 dsDNA 抗体価のベースラインからの変化率は、ベリムマブ併用群では、プラセボ併用群と比較して 4 週時から 52 週時まで有意に低下し、補体価についても C3、C4 のベースラインからの変化率はいずれも、ベリムマブ併用群では、プラセボ併用群と比較して 4 週時から 52 週時まで有意に上昇させていました。さらに、ステロイド 1 日投与量のベースラインからの変化量は、ベリムマブ併用群では、プラセボ併用群と比較して、8 週時から 52 週時まで有意に減少させる効果が認められました。この試験によりベリムマブは SLE 患者に対して広く使用されるようになりました。しかし、本試験における 52 週時の SELENA SLEDAI 臓器系別改善率の検討では、筋骨格系、腎系、免疫系でベリムマブ併用群とプラセボ併用群間に有意差が認められた一方で、血管系、粘膜皮膚

系、血液系では改善率に有意差が認められていませんでした。SLE 診療における clinical unmet needs はまだまだ存在しています。

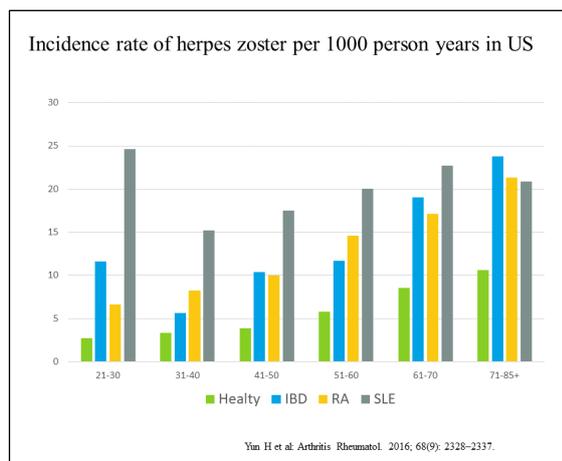
### アニフロルマブ

SLE においては、I 型インターフェロンの慢性的増加が認められており、それは I 型インターフェロンの過剰産生、I 型インターフェロンに対する感受性の亢進および負の調節障害に依存すると考えられています。I 型インターフェロンは、細胞膜表面上にあるインターフェロン受容体に結合し、JAK1、TYK2 を介して STAT がリン酸化され、炎症反応や抗ウイルス応答に関与する遺伝子発現のシグナルが伝達されます。83% の SLE 患者で I 型インターフェロン誘導遺伝子シグネチャーが上昇していることが報告されており、特に皮膚症状を有する例、低補体血症、抗 DNA 抗体上昇を呈した SLE 患者では、I 型 IFN 誘導遺伝子シグネチャーの有意な上昇が認められています。

完全ヒト型抗インターフェロンレセプター1 に対する抗体製剤であるアニフロルマブは、インターフェロンレセプター1 に結合し、細胞表面のインターフェロンレセプター1 の発現レベルが低下させます。それにより、I 型インターフェロンシグナル伝達を阻害し、I 型インターフェロンシグナル応答性の遺伝子の発現を抑制し、SLE 患者への治療効果が期待されます。

SLE 患者を対象とした国際共同第三相試験である TULIP-2 試験が行われました。TULIP-2 試験における SLEDAI-2K スコアは、平均値 11.4 点、10 点以上の患者は 71.7% と疾患活動性は高く、皮膚症状の評価である CLASI も平均値 8.3 点と比較的重症な皮膚病変を有する患者がエントリーされています。しかもベースライン時の治療として、10mg/日以上ステロイドを使用していた患者は 48.3% であり、平均用量は、10.62mg/日、抗マラリア薬を使用していた患者は、66.1%、免疫抑制薬を使用していた患者は 48.9% と、治療介入されているにも関わらず、疾患活動性が高い症例で試験は行われています。この試験での主要評価項目は BICLA と言われる指標で、BILAG、SLEDAI、PGA によって疾患活動性の改善を評価するものです。全般的な疾患活動性や臓器系の悪化がないだけでなく、BILAG で定義される全身と 8 つの臓器病変がすべて改善した場合、BICLA 達成 (BICLA レスポonder) と評価されます。TULIP-2 試験では、投与 52 週時の BICLA 達成率は、アニフロルマブ群 47.8%、プラセボ群 31.5% であり、プラセボに対するアニフロルマブの優越性が示されました。ベースラインのグルココルチコイドの用量が 10mg/日以上患者集団において、投与 52 週時のグルココルチコイドの減量達成例の割合は、プラセボ群 (30.2%) に比べて、アニフロルマブ群 (51.5%) で有意に高値でありました。皮膚病変の評価に関しては、ベースラインの CLASI 活動性スコアが 10 点以上の患者集団において、投与 12 週時、スコアの半減と定義された CLASI 達成率は、プラセボ群 (25.0%) に比べて、アニフロルマブ群 (49.0%) で有意に高値でありました。さらに日本人集団におけるサブグループ解析では、投与 52 週時の BICLA 達成率は、プラセボ

群 (15.8%) に比べて、アニフロルマブ群 (50.0%) と有意に高値で、日本人ではその有効性が全体よりも高い傾向が見られています。主な有害事象は、アニフロルマブ群で上気道感染、上咽頭炎、注入に伴う反応、気管支炎、尿路感染、带状疱疹などであり、1型インターフェロンを抑制するため、ウイルス感染には注意を払う必要があります。SLE患者では、健常コントロールと比較して带状疱疹の発症率が高く、若年ではさらにその傾向が顕著なため、アニフロルマブ使用時には、带状疱疹の発症に注意を払う必要があります。



## SLEの治療戦略

SLEの治療戦略においても Treat to Target (T2T) の概念が取り入れられるようになってきました。最初に、疾患活動性指標を用いて寛解を目指し、その後グルココルチコイドや免疫抑制薬の減量・中止を目指す T2T 戦略です。主な SLE の寛解基準には、DORIS の臨床的寛解、完全寛解、治療あり臨床的寛解、治療あり完全寛解がありますが、完全寛解の達成率は、治療なしで 2%、治療ありで 26%と決して高くありません。そこで現在は、SLEDAI が 4 点以下、PGA が 1 以下、プレドニゾロンが 1 日 7.5mg 以下、免疫抑制薬併用可、血清学的活動性を許容するという lupus low disease activity

	DORIS(EULAR) <sup>1)</sup>		Doria <sup>2)</sup>		LLDAS <sup>3)</sup>	SRI (4 <sup>4)</sup>	
	臨床的寛解	完全寛解	治療ありの臨床的寛解	治療ありの完全寛解	完全寛解	低疾患活動性	薬効判定基準
SLEDAI	Clinical SLEDAI=0				SLEDAI=0	SLEDAI ≤ 4	SLEDAI ≥ 4の改善
PGA (0-3)	<0.5				NA	≤ 1	悪化なし
PSL	0		≤ 5mg/日		0	≤ 7.5mg/日	NA
免疫抑制薬	なし		可		なし	可	NA
血清学的活動性	あり	なし	あり	なし	なし	可	NA
BILAG	NA	NA	NA	NA	NA	NA	新規Aなし 新規B ≤ 1

1) Ronald van Vollenhoven et al. Ann Rheum Dis. 76:554-561, 2017  
 2) Margherita Zen et al. Ann Rheum Dis. 74:2117-2122, 2015  
 3) Kate Franklyn et al. Ann Rheum Dis. 75:1615-1621, 2016  
 4) Richard A. Furst et al. Arthritis Rheum. 61:1143-1151, 2009

state (LLDAS)がまずは目標とすべき基準とされています。LLDAS の維持期間が観察期間

の 50%以上の SLE 患者では 50%未満の患者と比べて、フレア発現までの期間および臓器障害発現までの期間が有意に長くなっていることが示されているからです。それでもなお、LLDAS を観察期間の 50%以上達成した SLE 患者は 64.5% と報告されており、まだまだ治療に関して clinical unmet needs が高い疾患であることは間違いありません。

今後、T2T の概念をしっかりと目指し、さらに患者の QOL を評価する Patients Reported Outcome の改善も取り組んでいく必要があると考えています。

### SLE患者のQOL

- ✓ 関節リウマチ患者のQOLよりも低い  
Castellino, et al. (Rheumatology, 2013); Wolfe, et al. (Journal of Rheumatology, 2010)
- ✓ 痛み: 睡眠、不安、うつ、疲労感、就労、性機能と関連  
Chehab, et al. (La Press Medical, 2014)
- ✓ 健康人よりも気分障害が多く、不安・うつは疾患に関連した心理的負担感が原因  
Hanly, et al. (Arthritis & Rheumatism, 2007)  
Bachen, et al. (Arthritis Care & Research, 2009); Nery, et al. (Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2008)
- ✓ 慢性的な疲労感、痛み、腎機能低下による身体活動の制限: 就労への影響  
Lau, et al. (Nat Rev Rheumatol, 2009); Pons, et al. (Semin Arthritis Rheum, 2010)
- ✓ リプロダクティブ年齢での発症: ライフイベントの阻害  
Baer, et al. (Obstetrical & gynecological survey, 2011)
- ✓ 症状管理、長期化する療養生活の管理: 経済的負担  
Lau, et al. (Nat Rev Rheumatol, 2009)

「マルホ皮膚科セミナー」

[https://www.radionikkei.jp/maruho\\_hifuka/](https://www.radionikkei.jp/maruho_hifuka/)