

マルホ皮膚科セミナー

2015年11月19日放送

「第114回日本皮膚科学会総会⑥ 教育講演24-1

クリニックでの生物学的製剤の導入」

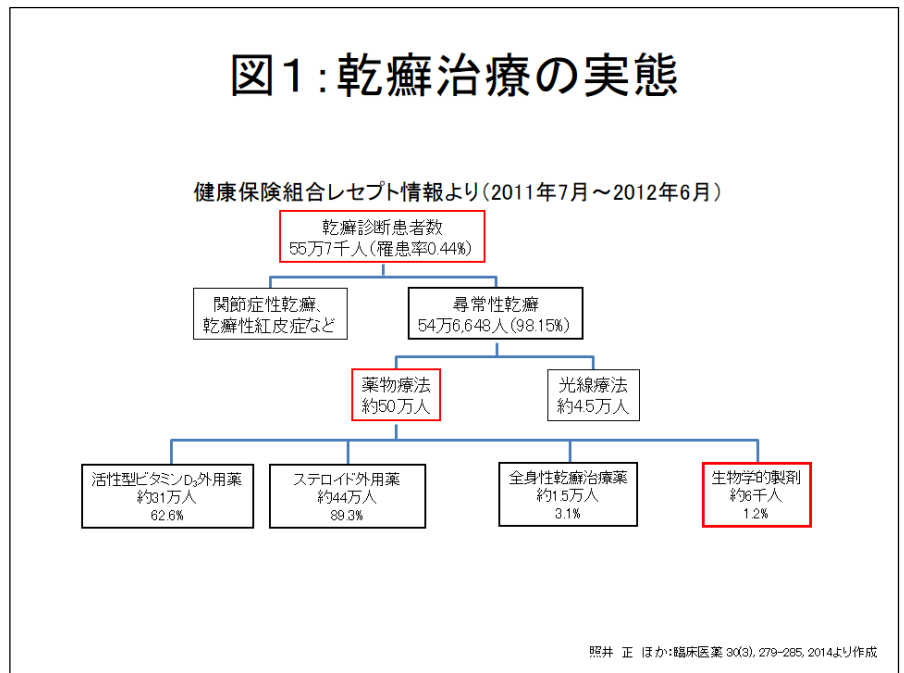
高木皮膚科診療所
院長 高橋 英俊

はじめに

生物学的製剤が乾癬に使用可能になり今年で5年目となりました。飯塚により提唱されている乾癬治療ピラミッド計画では、その位置づけは最上位にランクされています。近年保険病名からの患者数及び治療内容を解析することが可能になり、照井らの報告では2011年7月から2012年6月まで乾癬病名が

ついた患者数は55万人でした。そのうち薬剤療法数は50万人で、生物学的製剤が使用された患者は約6千人の1.2%でした(図1)。現在、生物学的製剤は、インフリキシマブ、アダリムマブ、ウステクヌマブ、セクキヌマブの4製剤が使用可能ですが、抗IL-17A抗体、抗IL-17受容体抗体、抗IL-23抗体などの新しい生物学的製剤が臨床治験中で、今後、さらにその数は増加していることが予想されています。生物学的製剤は結核、重症細菌性肺炎などの重篤な有害事象併発が危惧され、発生時に対応可能な認定施設のみ使用可能でしたが、生物学的製剤使用患者の増加に伴い、認定施設のみでの患者対応とは困難となりつつあり、

図1: 乾癬治療の実態



2011 年から寛解維持時期に関してのみインフリキシマブ、アダリムマブがクリニックを含む非認定施設でも使用可能となりました（図 2）。しかし、導入に関しましては、（1）皮膚科専門医が複数常勤している。（2）生物学的製剤の臨床試験に参加した経験がある（3）近隣の基幹病院と緊急時でも迅速かつ確実な連携が取れる、などの厳しい条件をクリアする必要があります（図 2）、現在はクリニックレベルでの導入はそのハードルは高いと考えます。しかし、幸いなことに 2014 年 8 月から当院が認定施設となりましたので、その背景、他病院との連携について紹介させていただきます。

図 2: クリニックでの使用について

- 基本的に上記の承認施設（基幹病院）で治療を開始して寛解が導入された後に、日常診療で承認施設との病診連携が的確に行われているという条件下で、維持治療を行う目的に限定するものとする（維持治療の場合はクリニックからの新規の承認申請は不要）。
- クリニックで生物学的製剤の導入を可能とする基準
 - (i) 皮膚科専門医が複数常勤している
 - (ii) 生物学的製剤の臨床試験に参加した経験がある
 - (iii) 近隣の基幹病院と緊急時にも迅速かつ確実な連携がとれる

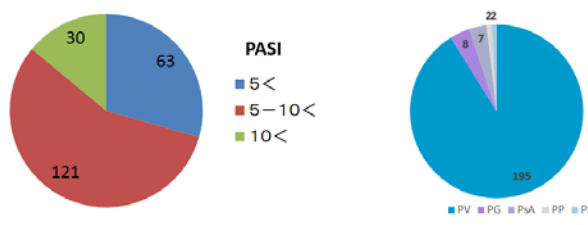
生物学的製剤の使用指針および安全対策マニュアル(2011年版)

当クリニックでの生物学的製剤の導入

わたくしが勤めているクリニックは北海道十勝地区の帯広市にあります。帯広市自体は人口 17 万人の街で皮膚科専門医が診療している施設は当院を含めて 4 クリニック 1 病院があります。しかし十勝地区は帯広市以外に皮膚科専門施設はなく、十勝地区 35 万人をこれら施設でカバーしていることになっています。当クリニックの乾癬患者を解析しましたところ、2014 年度の乾癬患者総数は 214 人で患者総数の 0.28%、男女比は 1.9:1.0 と男性が多く、年齢は 26 歳から 88 歳、平均年齢は 61.1 歳でした。

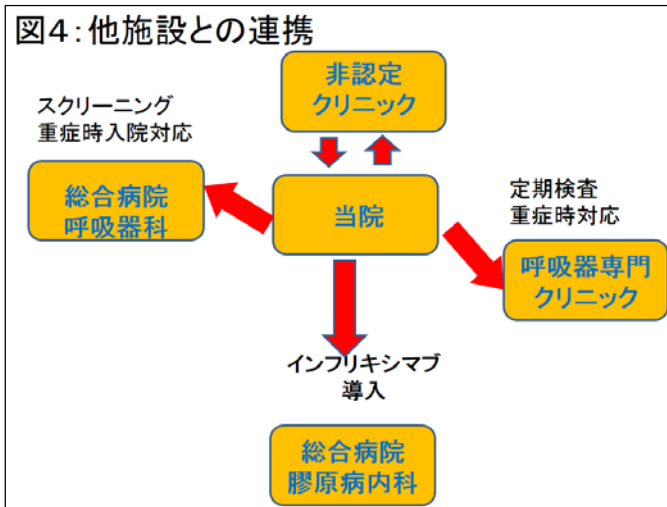
図 3: 当科乾癬患者の特徴

患者数: 214人/76,383 (0.28%)
 男:女=1.9:1.0
 年齢: 61.1歳 (26-88)
 罹病機関: 9.8年 (1-35)
 PASI: 6.8 (1.2-18.2)

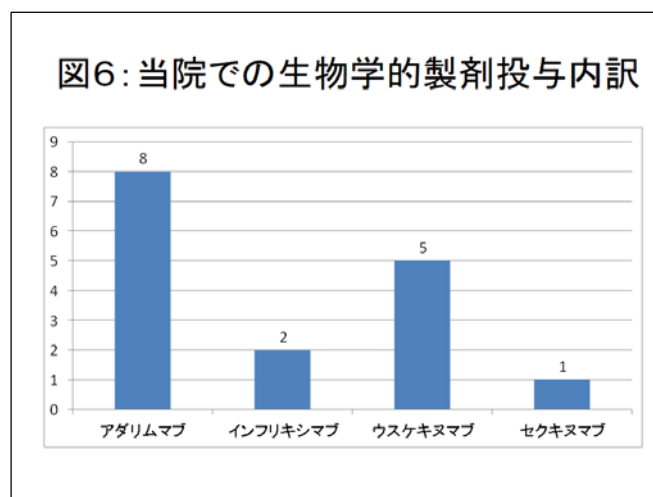
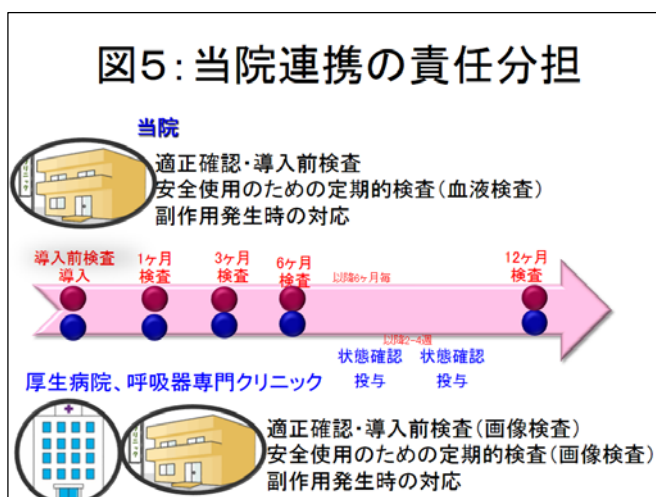


罹病期間は 1-35 年で平均罹病期間は 9.8 年、PASI スコアは 1.2 から 18.2、平均 6.8 でした。PASI スコアが 10 以上の重症乾癬は 30 例、また、関節症性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬はそれぞれ 7 例、2 例、2 例と生物学的製剤が適応となる患者は少なくありませんでした（図 3）。当時十勝地区で生物学的製剤が導入できる施設は 1 施設しかなく、その施設は多忙をきわめ、さらに新規での生物学的製剤導入を依頼しづらい状況でした。また、患者自身が当施設での導入を強く希望していたことから、当クリニックで生物学的製剤を導入する運びとなりました。認定に当たり有害事象発生時に対応できる基幹病院との連携が必要ですこの点につきましては市内の総合病院呼吸器内科と連携し、導入前、定期検査時の肺病変の精査、緊急時の対応をお願いすることになりました。更に、隣接する呼吸器専門クリニックに対しても同様の連携を結び対応を依頼しました。しかし、インフリキシマブにつき

ましては導入時の治療時間が 2-3 時間に及び治療中の患者観察が困難なことから、リウマチ専門医が常勤している近隣の病院で導入していただくことにしました。また、非認定施設との連携につきましても現在進行中で、1 症例ご紹介があった患者に対してアダリムマブを導入中で、寛解導入後はご紹介のあったクリニックで維持治療をお願いする予定です (図 4)。当クリニックでの生物学的製剤投与の役割分担は、肺病変の精査のみ呼吸器専門医に評価をお願いし



ている以外、他の検査は当院で行うこととしています (図 5)。有害事象に対する対応ですが、クリニックが診療中は電話もしくは直接来院いただき、また、休診中は当院のクリニック専用携帯電話番号に直接連絡していただき、担当医師が対応する旨を患者に伝えて、不測の事態に対応するようにしています。幸いなことに現在までそのような事例は発生していません。2015 年 5 月までの生物学的製剤投与中の患者内訳は、アダリムマブ 8 例、インフリキシマブ 2 例、ウステキヌマブ 5 例、セクキヌマブ 1 例の合計 16 例です (図 6)。アダリムマブ投与の 4 例は関節症性乾癬、インフリキシマブ投与の 2 例は全身性膿疱性乾癬で、それ以外はすべて尋常性乾癬です。また、アダリムマブ投与患者の 5 例は自己注射していただいています。治療効果は、まだ投与期間が短いセクキヌマブ以外、すべての症例で PASI75 をクリアしています。PASI90 につきましては 16 例中 9 例でクリアしています。関節症状に関しても DAS28-CRP は全例で 2.6 以下、DLQI については 15 例で 0 もしくは 1 と患者 QOL は改善しています。



生物学的製剤についてのアンケート調査結果

このように当クリニックでは地域基幹病院との連携で、生物学的製剤の導入、維持を行っています。また、生物学製剤に馴染みのない先生方には本当にクリニックレベルで投与できるのかと不安を抱いている方も少なくないと思います。ここで、千葉県皮膚科医師会で行った生物学的製剤についてのアンケート調査結果について紹介させていただきます。乾癬患者の診察は全体の65%が非認定施設で行われており、中等症、重症患者についてもそれぞれ60%、40%が非認定施設で治療されていることが明らかとなりました。非認定施設の皮膚科医師に対して生物学的製剤使用について質問したところ、使用したくない、使用にあたってのコンセンサスが必要であると回答した割合が、それぞれ27%、33%で、積極的に使用したいと考えている施設は13%ほどしかありませんでした。使用したくないとする理由としては、1) 副作用がこわい 2) 副作用が出た際の基幹病院とのスムーズな連携が不安である、3) 費用が高額である、4) 画像検査などの各種検査が難しいとの理由でした。副作用に対する不安に関しては、非認定施設に維持療法として依頼される時期は、比較的副作用が発生しにくい時期であることから問題は少ないと考えます。連携、画像検査に関しましては、副作用発生時の認定施設の受け入れを前提として非認定施設に紹介されていること、定期検査時には認定施設を受診してもらうことのコンセンサスを構築していただければ問題ないと考えます。費用に関しましては確かに、従来の治療法から比べ割高となっておりますが、生物学的製剤を投与することで今まで難しかったPASIクリアが可能になり、今までできなかったスポーツ、温泉入浴が可能になり、また、接客、飲食業などの仕事も従事できるようになること、更に、煩わしい外用治療時間が短くなること、また、通院日数が少なくなるなど、患者QOLが格段に改善する点を強調し、総合的に判断すると決して高い治療法でないことを説明することが肝要だと考えます。また、患者自身が生物学的製剤に対して興味があれば、直接認定施設を受診していただき、生物学的製剤の使用経験が豊富な医師から、セカンドオピニオンとして説明を受けることもこれら不安を解消する一つの方法と考えます。

以上、本日の話の結論としまして、クリニックレベルでも生物学的製剤の寛解後の維持療法は認定施設との十分な連携があれば可能であり、今後、生物学的製剤を使った治療はクリニックにおいて重要な役割を果たしていくものと考えます。