

マルホ皮膚科セミナー

2020年8月10日放送

「第83回 日本皮膚科学会 東京・東部合同学術大会 ②

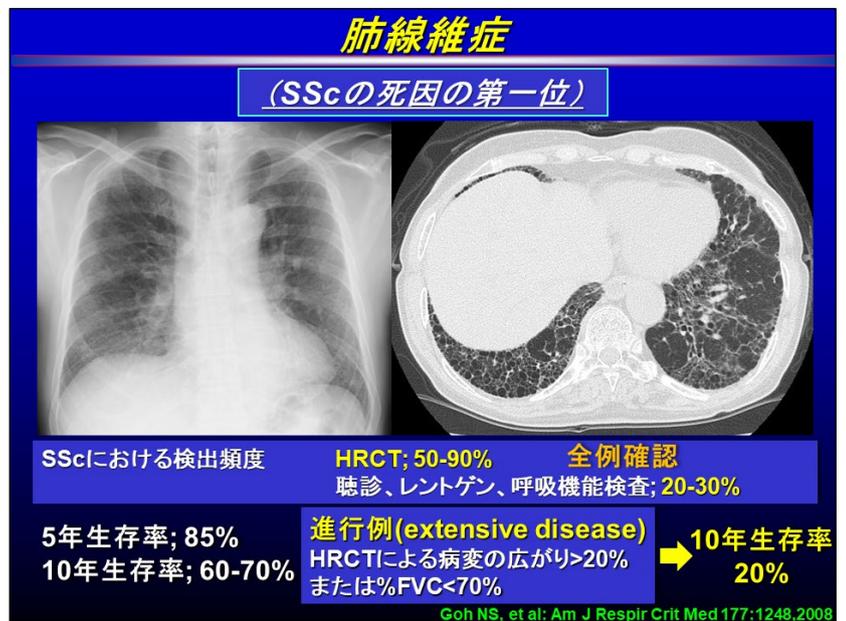
教育講演 15 - 1 全身性強皮症治療の最前線」

東京大学大学院 皮膚科
講師 吉崎 歩

強皮症の線維化病変

本日は全身性強皮症治療の最前線と題し、強皮症において最も予後を規定する線維化病変の治療戦略に焦点を当てます。

強皮症は本邦における指定難病の一つで、皮膚および内臓諸臓器の線維化と血管障害を主体とする自己免疫疾患です。高率に間質性肺炎を合併し、その3割は進行性であり、死因の第一位を占めています。特に重症型の10年生存率は20%と、大変予後不良です。(スライド1)



標準療法

強皮症の線維化に対するいわゆる標準療法は2つあり、その1つ目はステロイド療法になります(スライド2)。少量から中等量のステロイド全身投与は、皮膚硬化の指標である modified rodnan total skin thickness score、mRTSS と略しますが、これを改善します。しかしながら、減量中に再燃する例も存在します。さらにステロイド療法には課題が存在します(スライド3)。まず、15 mg/day 以上の投与は腎クリーゼを誘発するリスクになることが報告されています。もっとも、日本人における腎クリーゼの発症頻度は欧米人と比べて低いため、本邦において皮膚硬化が高度な例において、これを理由にステロイドの使用が躊躇されることは多くありませんが、抗RNAポリメラーゼ抗体が陽性の患者ではリスクが高いとされており、十分留意する必要があります。次に、ステロイドの長期投与は血管病変を悪化させることが知られております。したがって、もともと血管障害を来す強皮症に対しては適切ではない可能性があります。そして、ステロイド療法の最大の弱点は、それ単独では合併する間質性肺炎に対して、一般的に無効であるという点です。

2つ目の標準療法は、シクロホスファミド療法です(スライド4)。これは主に、間質性肺炎に対する治療として使用されます。治験のデータでは、シクロホスファミドの1年間の内服は皮膚硬化のみならず、間質性肺炎の指標である%FVCをプラセボ群と比較して有意に改善しました。とは言え、改善値は3%と小さく、また、その改善は治療開始から2年後には失われてしまいます。これは、シクロホスファミドの投与終了により再燃し

ステロイド療法

初期量: プレドニン 20-30 mg/day
 初期量は2~4週間続けて、皮膚硬化の改善の程度をモニターしながら、その後2週~数ヶ月ごとに約10%ずつゆっくり減量し、5 mg程度の維持量とする

23人のSSc患者 (早期、浮腫性硬化、急速進行) mRTSS 20.3 (±9.3) 1年後 → 12.8 (±7.0)

Takehara K. Clin Exp Rheumatol 22:S947, 2000
 皮膚硬化がきわめて高度な例ではステロイドパルス療法を考慮しても良い
 Sharada B, et al. Rheumatol Int 14:91, 1994

ステロイド療法に伴う課題

- 15 mg/日以上ステロイド内服
 - 腎クリーゼを誘発するリスクとなる可能性の報告あり (欧米) Green VD, et al. Arthritis Rheum 41:1613, 1998
 - 日本人SSc患者における強皮症腎クリーゼの頻度は白人における頻度 (約20%) に比べて極めて低い (数%)
 - ステロイド投与に際しては、強皮症腎クリーゼの誘発に注意 (特に抗RNAポリメラーゼ抗体陽性患者)
- ステロイド長期投与は、血管病変を悪化させる可能性あり
- ステロイドの単独治療は、肺線維症に対しては一般的に無効 White B, et al. Ann Intern Med 132:947, 2000; Sharada B, et al. Rheumatol Int 14:91, 1994

シクロホスファミド(CYC)療法

対象: 活動性の肺線維症を有する158人のSSc 罹病期間: 平均3年 CYC内服(1-2 mg/kg/日) 1年間 → 中止1年後に評価

CYC内服による1年間の炎症の抑制は、1年半までは線維化を抑制 Tashkin DP, et al. N Engl J Med 354:2655, 2006
 2年後にはその改善が失われる Tashkin DP, et al. Am J Respir Crit Care Med 176:1026, 2007

- CYC中止後に再燃した炎症が線維化を誘導
- CYC療法後に、より副作用の少ない免疫抑制薬による後療法が必要
 - 二次発症、出血性膀胱炎、骨髄抑制、不可逆的無月経、無精子症
 - 危険性 > 利益
- CYC静注パルス療法(600 mg/m²/月, 6ヵ月+ PSL 20 mg/日)+免疫抑制薬での維持療法
 - 効果: パルス<内服、安全性: パルス>内服 Paone C, et al. Clin Exp Rheumatol 25:613, 2007

た炎症が、再度の線維化を誘導するためと考えられています。シクロホスファミドには、用量依存的に2次発がんが起きることが知られており、一生の間に使える総投与量が規定されています。そのため、シクロホスファミドによってもたらされた炎症の抑制を維持するには、免疫抑制薬などによる後療法が必要となります。しかしながら、未だ確たるエビデンスのある後療法は見いだされていません。他にも出血性膀胱炎や骨髄抑制などの副作用があるため、これらの副作用が出現しにくい静注パルス療法を選択するのが専門家達の共通のコンセンサスとなっています。

ニンテダニブ

昨年、強皮症に合併した間質性肺炎に対して、**multikinase inhibitor** であるニンテダニブが保険適用を取得しました。プラセボ対象二重盲検試験において、投与開始から52週後のFVC減少量がプラセボ群では2.6%であったのに対し、ニンテダニブ群では、1.4%の減少にとどまり、p値として0.04の有意差が見いだされました。この結果を持って、本薬剤は間質性肺炎の進行を抑制し得る薬剤として保険適用を得ています。しかし、両群間におけるFVCの差は、実測値で40 ml程度であることに留意する必要があります。治験集団におけるFVCは2500 mlほどであり、40 mlという肺活量の差は決して大きな差ではありません。そして皮膚硬化に対しては、有効性を示すことが出来ませんでした。ただし、この治験は500例を超える患者集団を対象としているので、得られたデータの平均値に対する信頼性は高いと考えられ、ニンテダニブは線維化に対する薬効を確かに持つと思われる。しかし、その効果は大きいとは言えないため、実臨床においては薬剤の有効性を引き出す、使い方の工夫が必要であると考えられます。

ここまでお話した内容から、強皮症には未だ真の標準療法と呼べるものは存在しないことがお分かり頂けたかと思います。強皮症には、大きなアンメットメディカルニーズが存在しており、これまでに多数の研究と治験が精力的に行われております。しかし、これまで有効性を検証できたものは、先ほどのシクロホスファミドとニンテダニブしかなく、いずれも強皮症に合併した間質性肺炎を主な対象としたものです。なぜ、多数の治験が行われているにも関わらず、強皮症の皮膚硬化を改善する新しい薬剤は見出されないのでしょうか？これについて、最も有望視されていた、抗IL-6受容体抗体である、トシリズマブの治験に焦点を当て考察してみたいと思います。

トシリズマブ

トシリズマブのphase 2試験では86名の患者を組み入れ、48週後のmRTSSを主要評価項目としていました。プラセボ群とトシリズマブ群の差におけるp値は0.058であり、あと一步で統計学的に有効性を示せる結果となっていました。この治験はさらに規模を大きくし、患者数を210人に増やしてphase 3へと進みました。しかしながら、

mRTSSに関する p 値は 0.098 と phase2 試験よりも大きくなってしまい、皮膚硬化に対する有効性を検証することが出来ませんでした。一方で、間質性肺炎に対する進行抑制効果は phase 2 における p 値が 0.037 であったのに対して、phase 3 では 0.0001 以下と、さらに顕著に示されましたので、トシリズマブは線維化に対する抑制作用を確かに有しているのだろう、と考えられています。

ここで、トシリズマブがもし間質性肺炎を主要評価項目にしていればこの治験は成功していたのではないかと、お考えになられた方がいらっしゃるかも知れません。恐らくはその通りだろう、と私も思います。しかしながら、皮膚硬化が主要評価項目として選択されるのには理由があります。皮膚硬化の増悪の時期は、重大な内臓病変の出現時期と一致することが知られています(スライド 5)。実際に我々の施設で入院精査を行った 1,101 名の強皮症患者のうち、詳細なデータが取得可能であった 198 名に関する後ろ向き研究では、皮膚硬化と間質性肺炎の重症度は、量的に相関することが明らかとなりました(スライド 6)。つまり皮膚硬化は全身の線維化を反映しており、皮膚硬化を改善させる治療は患者の予後の改善につながると想定されます。加えて、皮膚硬化は侵襲を及ぼすことなく評価可能であり、また患者さん自身も、日常生活を過ごす中で気がつくことが出来ますから、皮膚硬化をターゲットとした治療は、早期治療介入の観点からも有益と言えるでしょう。ところが、mRTSS の評価は、専門医が皮膚の硬さを手で触れて測定する指標ですから、機械と異なり、評価する専門医の数が増えると、必然的に得られる数値にばらつきが生まれます。トシリズマブ治験では、phase 2 から 3 へ進める際、症例数を満たす為、実施施設数を 35 から 83 へ増やしました。つまり、phase 3 では、少なくとも 83 人の評価者が存

SScにおける皮膚硬化の意義 1

Logistic regression (univariate)					
Variable	OR	95% CI	P	Group at risk	
Heart involvement	4.23	1.532-11.668	0.005	Heart involvement	
Lung involvement	4.07	1.280-12.954	0.017	Lung involvement	
Skin score	3.59	1.227-10.548	0.020	Skin score ≥ 20	
Large joint contractures	3.59	1.130-11.425	0.030	Presence of large joint contractures	
FVC	3.46	1.178-10.173	0.024	FVC < 85% predicted	
Hematocrit	3.34	1.136-9.814	0.028	Male < 41.6%; female < 38.6%	
ESR	3.33	1.121-9.870	0.030	ESR ≥ 20 mm/hour	
HAQ-DI	3.22	1.097-9.468	0.033	HAQ-DI ≥ 1.0	
Oral aperture	3.18	1.071-9.421	0.037	Oral aperture ≤ 45 mm	
Dlco	3.00	1.075-8.375	0.036	Dlco < 76% predicted	
Platelet count	1.09	0.412-2.891	0.176	Platelets $\geq 330,000/mm^3$	

発症18ヵ月以内のdSSc133人を対象とした二重盲検試験

試験薬剤;
D-ペニシラミン(高用量vs低容量)

mRTSS ≥ 20
一死亡率3.59倍上昇

Clements PJ, et al:
Arthritis Rheum 43:2445,2000

Pittsburgh Scleroderma Detabank
953人のdcSSc患者の調査
重篤な臓器障害を来した時期のまとめ

↓

Skin; mRTSS > 40
Renal; 腎クリーゼ
Pulmonary; %FVC < 55%
Cardiac; 治療が必要な不整脈、心不全
GI; 吸収不良症候群、偽性イレウス、体重減少

皮膚硬化は全身の線維化を反映し
最も観察が容易な病勢の指標

Steen VD, et al: Arthritis Rheum 43:2437,2000

SScにおける皮膚硬化の意義 2

当科における電子カルテを用いた後ろ向きデータ解析研究: 2011-2018

$r = -0.27$
 $P < 0.001$

$r = -0.25$
 $P = 0.03$

Matsuda KM, Yoshizaki A, et al: Arthritis Res Ther 21:129,2019

評価時点でのmRSSと%FVCは負に相関
mRSSの変化量(ΔmRSS)は%FVCの変化量(Δ%FVC)と負に相関

皮膚硬化の程度は肺線維化の重症度と相関する

在したことになります。流石に 83 人もの大人数で評価してしまっただけでは、精度の高い結果が得られないのも無理からぬことだと思われま

す。現在、mRTSS に変わる指標の開発が進められていますが、これまで長い期間、広く用いられて来た mRTSS には、重症度や予後などをよく反映するという膨大なエビデンスがあり、これに変わる指標は、一朝一夕で出来るものではありません。従って、現時点において、真に有益な治療を開発するには mRTSS を避けては通ることはできません。このため、例え我々評価者にかかる負担が大きかったとしても、少人数の専門医が多くの患者さんの mRTSS を精度良く測定していくしかない、と考えています。

リツキシマブ

さて最後に、我々が近年実施した医師主導治験のご紹介をさせて頂きたいと思いま

す。我々は 2017 年 11 月から 2019 年 4 月にかけて、医師主導治験としてリツキシマブを用いた治験を行いました。合計 56 名の患者さんに治験へご参加頂き、投与から 24 週間後における mRTSS を主要評価項目としました。東京大学病院を主とした、合計 4 施設で行われ、評価者の数も僅か 4 人に絞り込んで実施しました。リツキシマブ群では顕著な皮膚硬化の改善が認められ、プラセボ群との差における p 値は 0.0001 を遙かに下回りました。間質性肺炎の指標として用いた%FVC に関しても、リツキシマブ群において治験開始前と比べた改善を認めていました。過去に mRTSS を主要評価項目とした治験で、有意差を持って有効性を見いだせた薬剤は存在しませんので、これが世界で唯一の成功例となります。リツキシマブは初めて、強皮症の皮膚硬化をターゲットにした、ひいては強皮症における、全臓器的な線維化改善薬になれるのではないかと期待しているところです。一刻も早く、新たな治療法として患者さんへお届けすべく、現在、鋭意準備を行っております。

以上、簡単にではありましたが、強皮症の治療について、その開発の部分を含めて述べさせて頂きました。今日のお話の中に、少しでも皆様の御診療のお役に立つことができましたら幸いです。