

マルホ皮膚科セミナー

2017年11月2日放送

「第33回日本臨床皮膚科医会 ⑤

シンポジウム15-1 よくわかる Bio の理論」

三重大学大学院 皮膚科
准教授 山中 恵一

はじめに

本来皮膚は最強の免疫能力を有する臓器のひとつで、外界からの攻撃に対して防御しています。しかしながら一旦、角化細胞、ケモカイン、免疫細胞などの防御因子の制御が乱れると、炎症のフィードバックループが加速し、境界明瞭な紅斑と鱗屑を伴う表皮肥厚が誘導され、これが年余にわたって増悪と寛解を繰り返します。

乾癬の疾患概念は皮膚にとどまらず、メタボリックシンドローム、糖尿病などの生活習慣病や心血管疾患とも関わる全身性の炎症性疾患であるため、早期よりピンポイントで炎症を抑制するのが望ましいとされます。

さて、介在するサイトカインを選択的に阻害する治療法としては生物学的製剤（バイオ製剤）があります。TNF- α 阻害薬であるインフリキシマブとアダリムマブが2010年にまず登場しました。TNF- α 阻害薬は、主に乾癬の病態形成で根幹である樹状細胞の自己活性化を抑制することによってその効果を発揮します。

CD4 陽性ナイーブ Th 細胞から Th1、Th17 への分化に重要な役割を果たしている IL-12 や IL-23 が作用の標的になり得ることが判明し、抗ヒト IL-12/23p40 モノクローナル抗体であるウステキヌマブの効果が証明されました。

現在使用可能な生物学的製剤(バイオ製剤)

インフリキシマブ (レミケード®)

アダリムマブ (ヒュミラ®)

ウステキヌマブ (ステララ®)

セクキヌマブ (コセンティクス®)

イクセキズマブ (トルツ®)

プロダルマブ (ルミセフ®)

IL-17A は表皮細胞の増殖を促進し、乾癬の皮疹を誘導し、そして炎症性サイトカインの産生誘導、抗菌ペプチドの発現亢進、そして最後には表皮細胞への好中球遊走を促進します。近年では、これらの Th17/IL-17 経路を選択的に阻害する重要性が証明され、セクキヌマブ、イクセキズマブ、ブロダルマブを使用することが可能になりました。

現在使用可能な 6 製剤には薬剤特性、投与経路・間隔に各々特色があり、皮膚科専門医によりその特性を生かした効果的な使用が行われていますが、これらの使用に関しまして私的な見解と共に各々の薬剤の特性を述べてまいります。

インフリキシマブ(レミケード®)

この薬剤は静脈内投与のため速効性が期待でき、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症や関節症性乾癬など重症型にも有効率が高いです。また病勢が不安定で速やかなコントロールが必要な症例でも効果を見ることが多いです。しかしながら抗インフリキシマブ抗体（抗薬剤抗体）の発現による二次無効例があります。またアナフィラキシー様症状などを含む重篤な投与時反応に備える必要があります。この投与時反応は複数回以降の投与時に多く生じ、顔面のほてりや掻痒感、頭痛などの軽い訴えが先行することも多いです。

投与は体重による投与量の調節が可能です。また効果不十分又は効果が減弱した場合には、投与量の増量や 4 週間間隔までの投与間隔の短縮が可能となっています。メトトレキサートの併用はインフリキシマブの効果を長く持続させる目的には有効であります。

メタボリックシンドローム合併の症例では、脂肪細胞に浸潤する炎症細胞から産生される TNF α を中和する作用も期待されます。近年、抗 TNF- α 療法は有意に抗うつ作用を示すことも証明されています。しかしながら TNF α を阻害することは、炎症カスケードの上流を止める意味があるため、感染症や悪性腫瘍の発症に十分留意して定期検査を行う必要はあると考えます。

アダリムマブ(ヒュミラ®)

これは同様の TNF- α 阻害剤ではありますが、完全ヒト型抗体です。関節症性乾癬や尋常性乾癬に対して既存治療で効果不十分な場合の最初の生物学的製剤としての効果だけでなく、インフリキシマブの二次無効例に対する効果も同様に期待できます。アダリムマブはインフリキシマブと比較すると効果発現がやや遅いですが、長期投与においても安定した効果が得られるのが利点であります。また皮疹が軽快したのち、中断・再投与が施行された症例でも、中断前と同じような効果が期待できるのも特徴であります。

本薬剤の特筆すべき点は、在宅自己注射が可能であるため通院に於いては利便性があります。また薬液と注射針の改良により、投与時の疼痛が激減しました。そして主成分が 2 倍に濃縮されたため投与量も半分となり、更には 90mg のシリンジも発売されました。自己注射の投与補助キットを用いると投与がより簡便になります。

ウステキヌマブ(ステラーラ®)

ウステキヌマブは、IL-12 および IL-23 を構成する共通サブユニット p40 に対する抗体です。CD4 陽性ナイーブ T 細胞から Th1 および Th17 への分化を抑制します。本剤の使用当初は、Th1 経路を抑制することから、IFN- γ の産生抑制により腫瘍免疫や感染症免疫の低下に対する懸念がありました。しかし現在のところ比較的安全に使用できる薬剤と考えられています。

ウステキヌマブの特長として、12 週に 1 回の皮下注であり、有効性と安全性、利便性、経済性を考慮した場合、また若年層や仕事や育児で忙しい世代、高齢の乾癬患者、更には遠隔地からの通院患者などに対する生物学的製剤の第一選択薬の一つとして今後も必要とされる治療法でありましょう。

セクキヌマブ(コセンティクス®)

乾癬の病態形成に大きく関与している IL-17A に対するモノクローナル抗体であります。IL-17A を標的とした世界初の抗体で、IL-17A に結合しその生物活性を中和することで効果を発揮します。本薬剤の特筆すべきことは、セクキヌマブは自己注射が可能であることでありましょう。簡便な投与を可能とするオートインジェクター製剤が承認を取得しています。当然のことながら清潔かつ慎重な操作を要しますが、投与の際のコツをつかめば簡単に投与時の疼痛も極めて少ない薬剤であります。

副作用が少ないとは言え、セクキヌマブを含めた IL-17 製剤ではクローン病や潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患の症状を増悪させる、または発症させる危険性があるため、腸症状を念頭に問診と加療を行う必要性があります。

イキセキズマブ(トルツ®)

IL-17A に対して特異的かつ高親和性を有するヒト化モノクローナル抗体であり、乾癬の病態形成に重要な役割を果たす、また骨や軟骨の破壊への関与が報告されている IL-17A を選択的に阻害します。

特筆すべきことは、従前のバイオ製剤に比して早期より効果が見られ、かつ効果が高いことでもあります。そして 3 月目以降に於いては月に一度の投与間隔で、効果を維持出来ます。自己注射器 (オートインジェクター) も有用であります。

私の経験では投与時の疼痛が見られるケースがありますが、患者によっては投与場所を調節することによって、疼痛が軽減する場合も多いです。

プロダルマブ(ルミセフ®)

プロダルマブはヒト型抗ヒト IL-17 受容体 (R) A モノクローナル抗体であり、2016 年 7 月に世界に先駆けて日本で製造販売承認を取得しました。ケラチノサイトに影響をもつ IL-17 は IL-17A, F そして IL-17C であるが、プロダルマブは IL-17C の働きも制御する

ことができます。皮疹に対する高い有効性が早期に得られることが明らかになっております。また患者 QOL への貢献が高い皮膚症状の完全消失を、既存薬と比べて多くの患者で達成しました。

特筆すべきことは、薬剤の即効性でありましょう。そして IL-17C をも阻害する働きの為でもありましょうか、効果は非常に高いです。また長期処方が、解禁され患者の自己負担が減少しました。

これら 3 種類の IL-17 製剤の中で IL-17A 阻害剤か受容体阻害剤のどちらを優先して使用すべきかの議論はまだ結論には至っておりません。私も含めて熟考すべき課題が多いと思われまます。

今後の問題について

ガイドラインによるとバイオ製剤は皮疹の面積あるいはクオリティーが 10 以上の症例が適応で、他の全身療法を施行し治療抵抗性であった症例にあるとされます。しかし乾癬の炎症は血球系免疫細胞を介して生じており、かつ炎症の程度は皮疹と相関すると想像されます。早期にバイオ製剤の使用を開始した方が、バイオ製剤の奏効率が高いという経験もあります。したがって適応は当然慎重に考慮する必要がありますが、純粹に予後のみを考えると、関節炎症例をはじめ重症例ではバイオ製剤治療は比較的早期に開始することも一考の余地があると思われまます。

重症の乾癬ではメタボリックシンドロームや脳・心血管イベントの発症頻度が高く、特に心筋梗塞の相対的危険率は若年層において高いです。炎症部位である皮膚由来のサイトカインにより血管病変が生じている可能性が示唆されましたが、炎症を適切にコントロールする意義はやはり大きいと考えまます。