

# マルホ皮膚科セミナー

2021年5月3日放送

「第35回日本乾癬学会 ③ シンポジウム5-5

バイオ治療が必要な患者像と患者説明のコツ」

帝京大学 皮膚科  
准教授 鎌田 昌洋

## はじめに

本日は「生物学的製剤（バイオ）治療が必要な患者像と患者説明のコツ」についてお話しさせていただきます。生物学的製剤治療が必要な患者像というと、難治な皮疹、生活の質QOLの障害、という観点もあると思いますが、今回は「乾癬が全身性の疾患であること」、そして、乾癬の併存症という視点から生物学的製剤が必要な患者像を見ていきたいと思っております。

## 乾癬の依存症

まず、乾癬は鱗屑を伴い浸潤の触れる紅斑を呈する慢性皮膚疾患であり、その外見や鱗屑が落ちることによりQOLを著しく障害します。乾癬は皮膚だけの病気と思われがちですが、様々な併存症があることを理解しなければなりません。

乾癬患者の15-20%に関節炎がみられ、乾癬性関節炎と呼ばれます。6か月以上関節炎の診断が遅れると、関節変形やレントゲンでわかるような骨びらんや骨破壊、関節破壊のオッズ比が高くなるという報告もあります。不可逆的な関節の破壊につながることもあるため、適切な治療が必要です。

乾癬患者では、抑うつや不安のある割合が他の皮膚疾患患者に比べても高いことが知られて

## 乾癬の併存症



います。さらには希死念慮や自殺行動のオッズ比が高いと報告されています。

また、乾癬と炎症性腸疾患との報告も指摘されています。乾癬患者では、潰瘍性大腸炎や特にクローン病の罹患率が対照群に比べ高く、全体の頻度的には高くはないですが、注意が必要です。

乾癬はメタボリックシンドロームとの関連がメタアナリシスで示唆されており、乾癬が重症であるほど HbA1c が高いという報告や、乾癬患者は心血管の石灰化プラークがみられる患者割合が対照群よりも高く、70%以上の重度の狭窄のある患者割合も、アトピー性皮膚炎や対照群に比べ高いとの報告があります。重症乾癬患者を対象にしたコホート研究では、重症乾癬患者の死亡時平均年齢が 73 歳と健常人の 79 歳よりも約 6 年間低かったとの報告があり、その主な死因が心血管系疾患であったと報告されています。このことから、乾癬、特に重症例においては、心血管系イベントリスクの上昇が示唆されています。

### 生物学的製剤（バイオ）による併存症の改善

ここまで乾癬には様々な併存症があることをお話してきましたが、乾癬の治療薬である生物学的製剤（バイオ）により、それらの併存症の改善も期待できるのでしょうか。

まず関節炎からみていくと、生物学的製剤の中でも TNF $\alpha$  阻害薬や IL-17A 抗体であるセクキヌマブやイキセキズマブは、皮膚症状に対してだけでなく、関節リウマチの関節炎評価指標である ACR において有効性を呈しており、その他乾癬性関節炎で起こる付着部炎や指趾炎に対しても有効性が示されています。また、レントゲン評価である、**modified total sharp score** という指標においても、骨関節破壊進展抑制効果を、プラセボ群に対して統計学的有意差をもって呈しています。最近、IL-17 受容体 A 抗体であるプロダルマブも第 3 相試験にて関節炎、指趾炎、付着部炎に有効性が報告されました。しかし、**modified total sharp score** については、臨床試験の一部が急に中止された経緯により十分な評価ができなかったと報告されています。また、IL-23 阻害薬であるグセルクマブも第 3 相試験において、関節炎、指趾炎、付着炎への有効性、そして TNF $\alpha$  阻害薬効果不十分例に対する関節炎に対しても有効性が示されました。しかし、維持期 8 週投与された患者群において、24 週における **modified total sharp score** は統計学的に有意な改善を示せませんでした。また乾癬性関節炎の類縁疾患である強直性脊椎炎においては、TNF $\alpha$  阻害薬や IL-17 阻害薬は有効性が報告されていますが、IL-23 抗体であるリサンキズマブは有効性がみられませんでした。そのことから、体軸関節炎がなく、骨や関節破壊がレントゲン上ない末梢関節炎、付着部炎の症例においては IL-23 抗体を検討可能ですが、体軸症状があったり骨破壊、関節破壊が画像検査上はつきりしている症例は TNF $\alpha$  阻害薬や IL-17A 抗体を優先して選択すべきと考えます。また、メトトレキサートやアプレミラストも関節炎にある効果が期待できますが、骨破壊や関節破壊が画像上あるような症例においては、進展抑制のエビデンスはありませんので、可能な限り生物学的製剤を選択した方がよさそうです。

次に乾癬患者における抑うつについてですが、生物学的製剤（TNF $\alpha$ 阻害薬、IL-12/23抗体であるウステキヌマブ）を投与されている患者の方が光線療法や内服療法を受けている患者よりも抑うつの有病率が低かったとの報告があります。また、最近登場した IL-17A抗体であるセクキヌマブや IL-23A抗体であるリサンキズマブにおいても、抑うつや不安の改善が報告されています。抑うつや不安のある乾癬患者においても、生物学的製剤がよい選択肢と言えそうです。

炎症性腸疾患ですが、TNF $\alpha$ 阻害薬の一部は炎症性腸疾患に対し保険適応が通っています。また、ウステキヌマブも適応があり、IL-23抗体については適応はないものの有効性が報告されています。乾癬患者に炎症性腸疾患が併発している場合、またはそれを示唆するような症状、たとえば下痢、血便があれば、TNF $\alpha$ 阻害薬や IL-23抗体製剤を検討します。ただし、IL-17阻害薬は炎症性腸疾患の増悪への関与が示唆されていますので、そのような患者には IL-17阻害薬は避けた方がよさそうです。

次に乾癬患者における心血管系イベントリスクについてですが、TNF $\alpha$ 阻害薬においては、心筋梗塞や心血管系イベントリスクを、外用療法、光線療法、メトトレキサートよりも下げることが報告されています。重症な乾癬患者や、心血管系イベントのリスクとなる乾癬以外の因子、例えば、肥満、高血圧、高脂血症などがある患者においては、TNF $\alpha$ 阻害薬を選択することで、いくらか心血管系イベントリスクが下がることが期待できます。最近では IL-17A抗体が HbA1c を下げたという報告や、IL-17A抗体であるセクキヌマブ投与 52 週後において血管内皮細胞機能が改善したとの報告があります。しかしながら心血管系イベントリスクを下げたという直接的なエビデンスがないため、今後の研究が俟たれるところです。そのほか、生物学的製剤投与により 1 年後の心血管の非石灰化プラークが減少したとの報告もあります。一方で石灰化プラークは変化がみられませんでした。このことから治療に反応しない不可逆的な石灰化プラークになる前に、非石灰化プラークの段階、つまり早期に生物学的製剤を投与することで将来的な予後の改善が期待できるかもしれません。これについても今後の研究が俟たれるところです。

## 患者説明のコツ

最後に患者説明のコツについてお話しさせていただきます。まず、患者さんに乾癬という病気を理解してもらうことが必要です。「乾癬は治らないの？」という質問を患者さんから受けることもあると思います。治りませんと言ってしまうと、患者さんは精神的にショックを受けるだけでなく、治療意欲をなくしてしまいます。適切な治療をすれば、日常生活が乾癬という病気に煩わされることがない状態を維持できること、つまりこれが治療目標になりますが、そのことをきちんと伝えましょう。また、慢性疾患であることを理解してもらうことも重要です。治療を継続する必要があることを伝えるとともに、医師側は長

期的な視点で持続可能な治療法を意識することが重要です。また、前述の通り、乾癬は皮膚だけの病気ではなく全身の炎症疾患であり併存症についてもある程度説明することが重要です。うつ症状、不安がないか、炎症性腸疾患、関節炎、メタボリックシンドロームがないか、確認するとともに、乾癬との関わりについても可能であれば説明するとよいと思います。特に関節炎については、後に発症することもあります。患者さんは関節症状が出てもまさか皮膚の病気である乾癬と関係ないだろうということで、皮膚科医に伝えてくれないこともあります。初診時に併存症がないか確認するとともに、定期的に確認すること、また患者さんにそういった知識を持ってもらうことが早期発見に重要です。併存症の知識のある患者は治療アドヒアランスが高いことが知られています。そういった面でも、患者教育というものが重要です。

最後に、治療目標を医師患者間で共有することが非常に重要です。個々の患者で治療目標が異なります。医師と患者間で治療目標が異なると高い患者満足度は得られません。また、治療の過程で患者の治療目標が変化することがあります。医師側がある治療によりかなり改善したと思っけていても、患者は残った皮疹（爪や顔、頭など）が気になっており、不満であることもよくあります。そのため、患者の治療目標は定期的に確認することが重要です。これらのことを考慮しつつ、患者の治療目標、経済的状況、併存症などから考える治療の必要性を踏まえ、最終的に治療を決定することが重要です。

## 患者説明のコツ

### 【乾癬という病気について理解してもらう】

- 「乾癬は治らない？」  
→適切な治療をすれば、日常生活が乾癬という病気に煩わされることがない状態を維持できる  
=治療目標（後述）
- 慢性疾患であることを理解してもらう  
→治療を続ける必要がある  
医師は、長期的な視点で、**持続可能な治療法**を意識する
- 皮膚だけの病気ではないことを説明  
→併存症がないか必ず確認する

患者において併存症の知識の多さ→アドヒアランスが高くなる

## 患者説明のコツ

### 【併存症の有無、介入の必要性】

- 抑うつ、不安を持っている患者も多い  
つらさに寄りそうことで、患者の治療意欲が増すことが多い
- 併存症がある場合、  
バイオにより併存症も改善する可能性があることを伝える  
例) 不安・抑うつ、炎症性腸疾患
- 特に関節炎は、将来的に不可逆的な変形をきたす可能性  
→バイオなどの適切な治療法により  
多くの患者で進行を防ぐことが可能であることを伝える
- 重症乾癬であれば、心血管系イベントリスクが高くなる  
→全身療法によりそのリスクを下げるができる可能性を説明  
もちろん、生活習慣などの改善も必要

併存症がある、重症乾癬→バイオなどの全身療法を検討

## 患者説明のコツ

### 【治療目標の設定と共有】

- それらを説明した上で、**治療目標を患者医師間で共有する**  
個々の患者で治療目標は異なる  
医師と患者間で治療目標が異なると高い患者満足度は得られない  
治療の過程で患者の治療目標が変化することがあるので、  
定期的に確認する
- 患者の治療目標、経済的状況、  
併存症などから考える治療の必要性を踏まえ、最終的に治療を決定する