

マルホ皮膚科セミナー

2022年4月25日放送

「第36回日本乾癬学会 ②

シンポジウム1-2 乾癬の内服療法」

日本大学 皮膚科
准教授 藤田 英樹

はじめに

日本における乾癬領域の内服療法の歴史を振り返ると、1985年のエトレチナートの登場が内服療法の本格的な幕開けと考えられます。その後、1992年にシクロスポリン、2017年にアプレミラスト、2019年にメトトレキサート、2021年にウパダシチニブが認可され、選択肢が増えました。現在、乾癬の全身治療は生物学的製剤が隆盛を誇っていますが、新たな内服薬の開発も続いており、今後は内服療法もあらためて見直されてくるものと思われま

日本における乾癬内服治療の歴史

年	治療薬
1985年	エトレチナート
1992年	シクロスポリン
2017年	アプレミラスト
2019年	メトトレキサート
2021年	ウパダシチニブ (関節症性乾癬のみ)

これからは内服薬が(も)熱い?

エトレチナート

続いて各論です。まず、レチノイド、つまりビタミンAの誘導体であるエトレチナートです。エトレチナートは表皮角化細胞に働き、角化細胞の正常な分化を誘導するとともに、異常な増殖を抑制すると考えられています。親油性が高く、脂肪に蓄積されるため、半減期が100日以上と長いのが特徴です。一方で、免疫抑制作用がないため、免疫不全患者、悪性腫瘍の懸念のある患者、感染症の懸念がある患者でも使いやすい薬剤です。一般に、単剤では尋常性乾癬よりも、膿疱性乾癬や

エトレチナートでの治療例 (汎発性膿疱性乾癬)



治療開始時



エトレチナート40 mg/day内服7日後

乾癬性紅皮症において高い効果が得られやすいです。また、光線療法との相性がよく、両者を組み合わせると、尋常性乾癬でも高い治療効果が得られやすいです。副作用として、口唇炎などの皮膚・粘膜症状が比較的高頻度に見られます。催奇形性は特に重要な副作用で、内服中および内服後一定期間、男女ともに避妊の必要があります。このため、処方にあたって、同意書の取得が必要になります。催奇形性の問題から、若年者には気軽には使いきいですが、高齢者では少量投与でもよく効くことも多く、うまく使いこなしたい薬剤です。使用する際は、肝機能を含めた定期的な採血モニタリングが必要です。

シクロスポリン

シクロスポリンはカルシニューリン阻害薬に分類される免疫抑制剤であり、T細胞機能を強力に抑制することが、その作用機序です。高い効果が期待できる一方で、高血圧や腎障害などの副作用に十分注意が必要です。このため、特に欧米では1-2年程度の使用にとどめるべきであると考えられています。シクロスポリンの利点として、高用量で生物学的製剤並みの高い効果

が得られること、内服薬で利便性が高いこと、患者ごとに用量設定が可能であること、休薬・再開が容易であること、休薬すると速やかに免疫抑制状態から離脱できること、かゆみに効果が高いこと、妊婦にも使用可能であること、などがあります。一方で、短所として、高用量で患者の支払い負担が増大し、生物学的製剤治療より高くなる可能性があること、腎障害に代表される臓器障害の懸念があること、患者ごとの至適用量の設定が難しいこと、などが挙げられます。臓器障害の懸念から、高齢者には使いきいですが、若年者でリスク要因のあまりない患者には、まだまだ使っていける薬剤と思われます。使用する際は、肝・腎機能を含めた定期的な採血モニタリングが必要です。



アプレミラスト

続いて、アプレミラストです。細胞内の重要なセカンドメッセンジャーであるcAMPを不活性型のAMPに加水分解する酵素はphosphodiesterase 4と呼ばれ、この酵素を阻害する薬剤がアプレミラストです。アプレミラストによる細胞内cAMP濃度の上昇の結果、TNF-



α , IL-23, IL-17 などの乾癬関連炎症性サイトカインの産生抑制が起こる一方、炎症を抑制するサイトカインである IL-10 の産生増加が生じます。アプレミラストは特定のサイトカインのみをピンポイントに阻害する生物学的製剤とは異なり、サイトカインバランスを全体として調節する薬剤です。アプレミラストでは生物学的製剤ほどの効果は得られにくいものの、非常に手軽に使用できることが特徴です。エトレチナートやシクロスポリンと異なり、乾癬の皮疹と関節炎の両者に対する効果のエビデンスがあります。副作用として、下痢、悪心などの消化器症状および頭痛がよく知られています。多くは重度のものではなく、内服開始 2 週間以内に出現しますが、対症治療を必要とせずに内服を継続したまま軽快傾向になります。しかし、これらのことは予め患者に伝えておく必要があります。使用に伴うスクリーニングや採血モニタリングは必ずしも必要ありません。3 割負担の患者の場合、自己負担額が 1 か月で約 17,000 円になるので、この点も予め説明しておくべきと思われます。

メトトレキサート

メトトレキサートは葉酸代謝拮抗薬であり、DNA 合成を阻害する薬剤です。元々は抗がん剤の一種として開発された歴史的経緯がありますが、現在では関節リウマチにおけるアンカードラッグとしても有名です。乾癬の皮疹に対する有効性は古くから確立しており、海外では長い間、全身療法のファーストライン薬の一つに位置付けられてきています。国内では、乾癬には長らく保険適用外でしたが、公知申請により、2019 年に正式に承認されました。いわば、古くて新しい薬です。乾癬領域では乾癬性関節炎の治療にしばしば用いられてきましたが、乾癬性関節炎に対するエビデンスは、現時点では非常に限られています。投与量は週単位で設定され、1 日または 2 日に分けて投与し、残りの日は休薬するサイクルを繰り返します。副作用予防のため、週内のメトトレキサートの最終内服から 24-48 時間後に葉酸を内服することが一般的です。副作用としては、肝障害、腎障害、骨髄抑制、消化器症状、間質性肺炎、結核などの感染症、リンパ増殖性疾患などが知られています。使用に当たっては、生物学的製剤使用時と同様なスクリーニングとモニタリングが必要になります。日本リウマチ学会が、「関節リウマチにおけるメトトレキサート診療ガイドライン」という冊子を出しており、参照すると非常に参考になります。

乾癬内服療法（私が実臨床でどのように使っているか）

- ・ **エトレチナート**
高齢者（60歳代以上）
汎発性膿疱性乾癬
- ・ **シクロスポリン**
中等症～重症の若年者（20～40歳代中心）
- ・ **アプレミラスト**
手軽に全身治療をしたい患者（幅広い年代）
軽度のPsA患者
- ・ **メトトレキサート**
PsA（主に末梢関節炎型）
バイオに上乗せで
- ・ **ウパダシチニブ**
PsA（特に難治例）

注：必ずしも推奨という意味ではありません

ウパダシチニブ

最後に JAK 阻害薬のウパダシチニブです。そもそも、JAK は様々なサイトカインのレセプター結合後の細胞内シグナル伝達において、最上流に位置するチロシンキナーゼです。JAK には JAK1、JAK2、JAK3、TYK2 の 4 種類があり、そのうちの 2 分子がペアを作って細胞内でサイトカイン受容体と会合します。サイトカインが受容体に結合すると、JAK が活性化され、次に転写因子である STAT をリン酸化により活性化し、この STAT がダイマーを形成し核内に移行して、遺伝子の転写が誘導される仕組みになっています。IL-23 をはじめとして実に様々なサイトカインの作用がこの JAK-STAT 経路に依存しています。ウパダシチニブは 4 種類の JAK の中でも、JAK 1 に選択性が非常に高い薬剤です。乾癬性関節炎に対する試験の結果を基に承認されているため、国内における乾癬領域での保険適用病名は、関節症性乾癬のみとなっています。しかし、乾癬の皮疹に対して無効ということはなく、臨床試験では皮疹に対する効果も同時に示されています。新規作用機序の薬剤ですので、生物学的製剤も含め、これまでの治療で難治であった乾癬性関節炎に対する効果が期待されます。副作用として、結核などの感染症、造血障害、間質性肺炎、静脈血栓症などが挙げられます。使用に当たっては、生物学的製剤使用時と同様なスクリーニングとモニタリングが必要になります。本薬剤も高額で、単純に計算すると、3 割負担で 1 か月約 45,000 円の自己負担になります。

おわりに

以上、現在使用可能な乾癬領域の内服薬について簡単に解説致しました。乾癬領域における内服薬は、まだまだ新薬の開発が続いていますので、将来はさらに治療選択肢が増え、様々な患者ニーズを満たす内服治療が行えることになるものと期待できます。本日の内容が皆様の診療の参考になれば幸いです。