

乾癬における治療法と金町店におけるオテズラ使用例

◇乾癬とは

乾癬は「炎症性角化症」という皮膚疾患に分類され、表皮角化細胞の異常増殖と T リンパ球を主体とする慢性炎症性疾患です。

皮膚から少し盛り上がった部分[浸潤・肥厚]赤い発疹[赤斑]の上に鱗屑が付着する皮膚疾患です。

鱗屑とは、赤斑の上に付着する銀白色のフケのようなもので、乾癬では健康な人の 10 倍以上の速さで皮膚が生まれ変わり、角層の生産が過剰な状態となっています。過剰に作られた皮膚が熱く積み重なり、鱗屑となってポロポロと剥がれ落ちます。

また、乾癬の皮膚では、症状が出ていない部分を掻いたり傷つけたりすると、そこに症状が出てくることがあり、「ケプネル現象」と呼ばれています。

◇乾癬の種類

じんじょうせいかんせん 尋常性乾癬

紅斑が盛り上がり(肥厚)、フケのような鱗屑を伴った大小さまざまな局面を多発する、もっとも頻度の高い乾癬です。



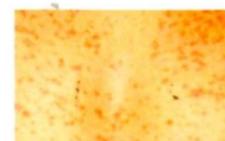
かんせつしょうせいかんせん 関節症性乾癬

関節の痛み、腫れ、こわばり、変形などが生じる乾癬です。関節症状の前に皮膚症状があらわれる場合が比較的多いとされていますが、その逆や、同時にあらわれる場合もあります。



てきじょうかんせん 滴状乾癬

全身に、急速に小さな水滴状の紅斑があらわれる乾癬です。風邪や扁桃炎などの感染症に続いて起こることが多いとされています。



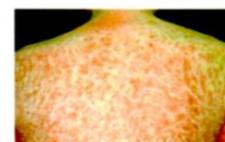
のうほうせいかんせん 膿疱性乾癬

発熱とともに、小さな膿状の発疹が全身の皮膚上に発生し、再発を繰り返す乾癬です。厚生労働省の難病に指定されています。



かんせんせいこうひししょう 乾癬性紅皮症

もともとあった乾癬の皮疹が全身に拡大し、全身の9割以上の皮膚が赤くなる乾癬のことです。発熱、悪寒、全身のだるさなどを伴います。



◇乾癬の要因

遺伝的要因

乾癬の原因ははっきりとはまだわかっていませんが発症にはサイトカインの TNF α 、IL-17 等の関連があり、近年、乾癬は関節リウマチやクローン病と並ぶ代表的な Th17 細胞性慢性炎症疾患と捉えられています。

環境的要因

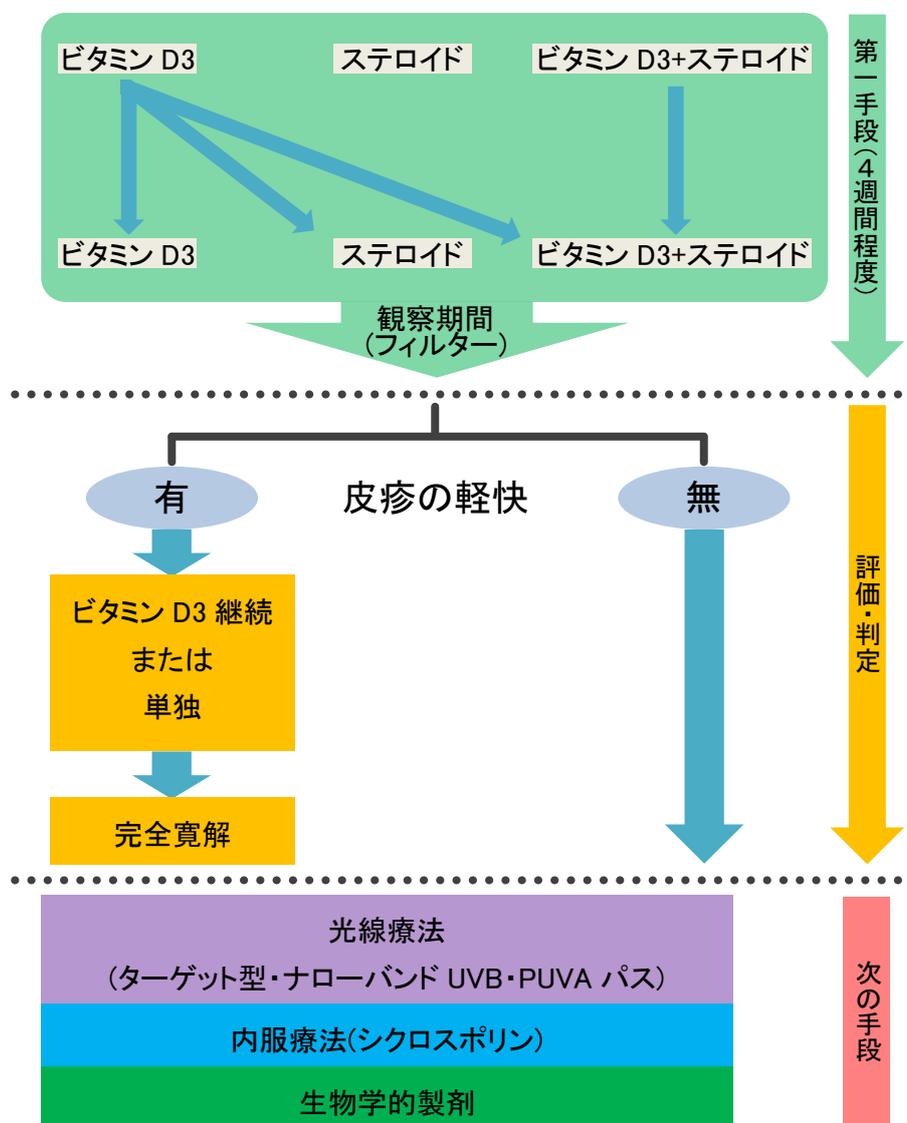
外的要因：気候・ストレス・感染(風邪など)・喫煙・飲酒・食生活・薬物など

内的要因：糖尿病・脂質異常症・肥満など(メタボリックシンドローム)

◇乾癬の治療方針

長期間にわたって症状をコントロールし、QOL を向上させることを目標とし(治療+生活習慣の改善)現在の乾癬治療は、外用・内服・光線・生物学的製剤の4つの基軸からなります。

図1



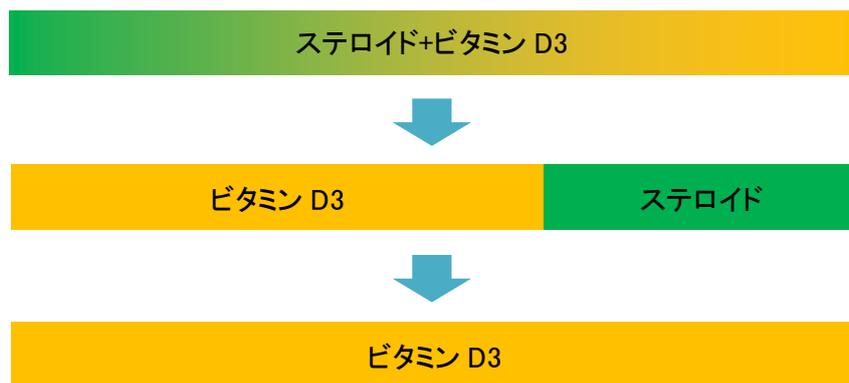
[コンビネーション療法]

2 つ以上の治療法を同時に行う方法 単独で用いる場合に比べて効果が高まり副作用は減らすことができます。

[シークエンシャル療法]

コンビネーション療法の一つとして治療初期に効果の高い治療方法を用い、症状の改善に合わせて段階的に副作用の少ない治療へ移行する方法です。できるだけ長期間、皮膚の良い状態を維持することを目標としています。

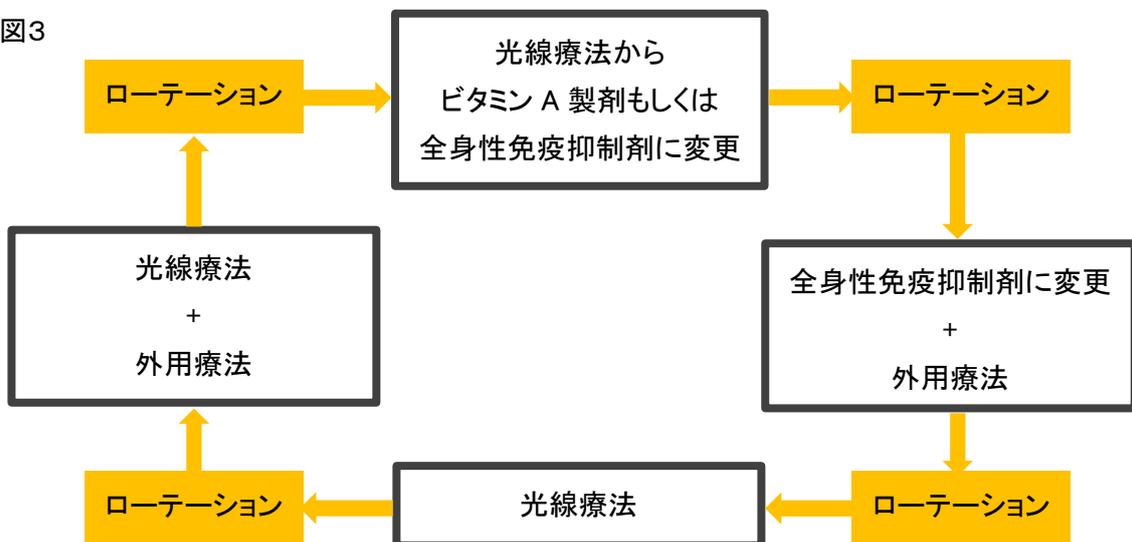
図2

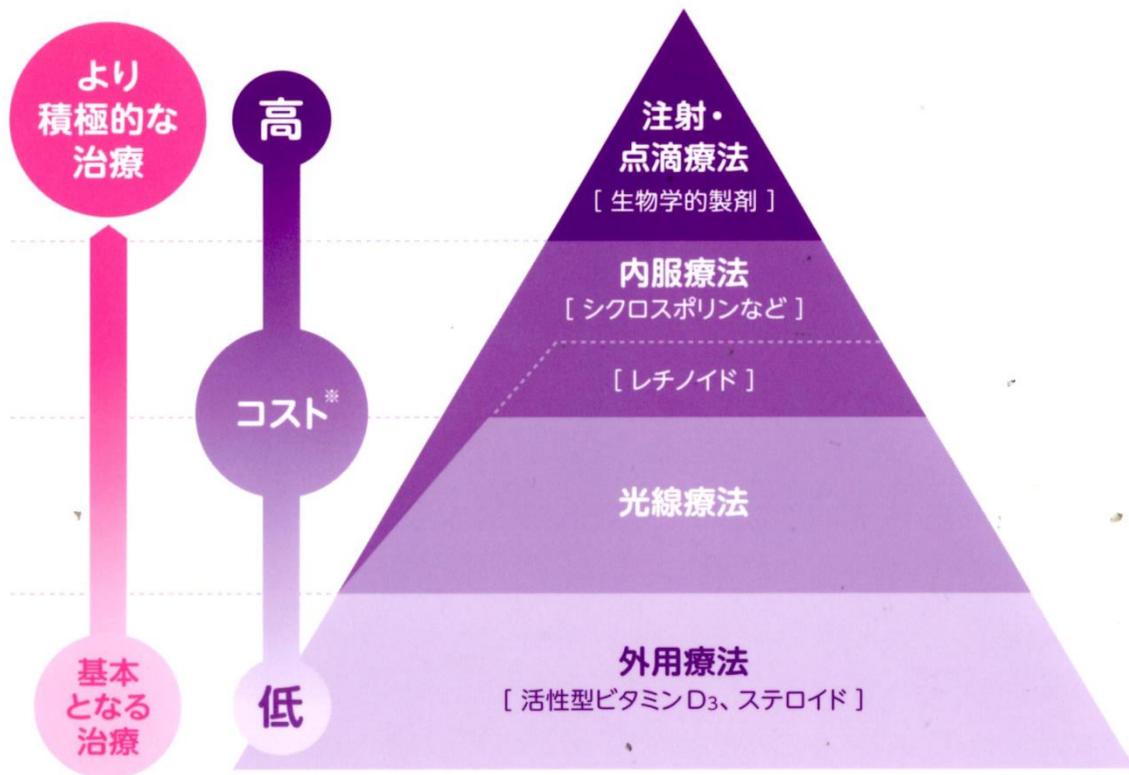


[ローテーション療法]

重症乾癬治療は長期に及ぶため副作用のリスクを減らす方法として注目されています。ある治療を一定期間行った後、別の治療に切り替えていくローテーション療法です。尚、類似した副作用の起こりうる光線療法とシクロスポリンの服用は連続して行うことはありません。

図3





ビタミン D3 製剤の作用機序

乾癬の病態の中心である表皮角化細胞に作用し、ケラチノサイトの異常な増殖を抑制して正常な細胞へと分化を誘導します。

Th17 細胞の機能を抑制し、末梢血の制御性 T 細胞 (Treg) を誘導する働きがあります。

ビタミン D3 外用薬は多種・多剤形であるため総外用量が使用制限量を超える場合、重症乾癬症患者、腎障害、肝機能障害を有する患者では高 Ca 血症を発現するリスクがあります。

(定期的な血液検査が不可欠)

[ボンアルファ軟膏]	タカルシトール(2 μ g/1g) 濃度が薄く、副作用が少ないことが特徴 軟膏・クリーム・ローションと部位による使い分けが可能
[ドボネックス軟膏]	カルシポトリオール(50 μ g/g) 本剤として 90g/w まで
[オキサロール軟膏]	マキサカルシトール(25 μ g/g) 本剤として 70g/w まで 10g/day まで
[ボンアルファハイ軟膏]	タカルシロール(20 μ g/g) 他の外用薬使用時は 10g/day まで

ステロイド配合剤

[ドボベツ]	カルシポトリオール+ベタメタゾンジプロピオン酸エステル
[マーディオックス]	マキサカルシトール+ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル

光線療法の作用機序

他の乾癬治療法に比べて、治療後、皮疹が抑制されている期間が長いことが知られています。

ヒトは太陽光(紫外線)と付き合いの中で皮膚の健康を保ち、免疫の制御がなされてきたといわれています。この紫外線が誘導する抗原特異的な免疫制御が作用機序と考えられます。

光線療法により制御されると考えられるサイトカイン(IL17・IL22・IL23・IL6・Th17 ↓ Treg ↑)

ビタミン D3 外用薬の作用機序と極めて近似しています。

週1~3回の通院を必要とする点では不便です。

(発疹の面積が広い・外用薬だけでは良くならない時は有用)

[ナローバンド UVB 療法]

➡UVBに含まれる有害な波長を取り除き、治療効果の高い波長のみを使用します。

[ターゲット型エキシマランプ]

➡治りづらい部位や光が届きにくい部位に対して部分的に照射することができます。

内服療法

[エトレチナート(レチノイド製剤)]

皮膚角化異常症及び口腔粘膜の過角化病変に対し、対症療法として奏効します。

その詳細な作用機序は明らかではありませんが、落屑(角層細胞の接着力の低下)とともに正常な上皮の再形成(増殖及び分化)に関与するものと思われます

内服中は定期的に採血を行い肝・腎機能を確認、催奇形性があり(男性→6 カ月 女性→2 年間避妊する)1996年にカナダ、1998年に米国では使用禁止となっています。

[シクロスポリン]

Th 細胞に作用し、免疫反応を誘導するサイトカインの合成・分泌を抑制します。

Th 細胞内のシクロフィリンとよばれるタンパク質に結合し、脱リン酸化酵素であるカルシニューリンを阻害し、T 細胞活性化因子の働きを抑制します。これにより、IL2・IL5・IL6 などのサイトカインの合成・分泌を抑制し、過剰な免疫反応を抑制します。

副作用としては、血圧上昇、多毛、腎機能障害などが起こる可能性があり定期的な血圧測定、血液検査が必要です。また、発がんリスクの上昇が報告されているため、特に光線療法との併用や、かつて実施したことのある患者の場合は慎重に投与を検討します。

[アプレミラスト(PDE4 阻害剤)]

ホスホジエステラーゼ 4(PDE4)の低分子阻害薬であり、細胞内のcAMPを上昇させ、炎症性(TNF- α 、IL-23、IL-17、IHF- γ など)及び抗炎症性メディエーター(IL-10など)のネットワークを調節し、炎症を抑えると考えられています。また、c-AMPは表皮細胞(の増殖)にも働いており、実際のメカニズムはさらに複雑そうです。

その効果と安全性のバランスから様々な背景因子により治療選択肢が限られてしまう患者にも適応可能な薬剤です。

生物学的製剤(注射・点滴療法)

原則として何らかの全身的な治療(光線療法・内服療法)の効果が不十分な場合に使用することが推奨されています。重い感染症・結核・B型肝炎などに罹患していないか事前検査が必要です。

現在、日本で乾癬に用いることが出来る生物学的製剤

◆TNF α 阻害薬

→インフリキシマブ(点滴)・アダリムマブ(皮下注射・自己注射 可)

◆IL-12/23 阻害剤

→ウステキヌマブ(皮下注射) 12W ￥438,739

◆IL-17 阻害薬(抗 IL-17A抗体)

→セクキヌマブ(皮下注射・自己注射 可) 4W ￥73,132

◆IL-17 阻害薬(抗 IL-17A抗体)

→イクセキズマブ(皮下注射) 4W ￥146,244

◆IL-17 阻害薬(抗 IL-17 受容体 A 抗体)

→ブロダルマブ(皮下注射) 2W ￥73,158

◆IL-23 を標的とした新規作用機序を有する

→ゲセルクマブ ヤンセンファーマ株式会社 発売予定

乾癬治療は生物学的製剤の相次ぐ登場で、バイオ時代とも呼ばれますが、使用できるのは大学病院などの基幹病院(皮膚科の専門医であること、定期的な各種の検査が行えること、緊急時に対応可能な科の併設)で病診連携がうたわれていますが大学病院に紹介はされても病態が安定し維持療法としてクリニックに戻ってくる患者はほとんどいません。

★乾癬は TNF- α の量に相関した炎症が大きく関わる病態であり、メタボリックシンドロームや肥満との関連が深く、心筋梗塞や脳梗塞など重大な心血管イベントを起こす患者も少なくない疾患です。生活環境の改善を含め、治療法を正しく伝えていくことが重要だと思われます。

◇金町店におけるオテズラ錠の使用例

効能・効果:局所治療で効果不十分な尋常性乾癬 関節症乾癬

- ステロイド外用剤等の局所治療が不適又は効果不十分で、**体表面積の10%以上の皮疹を有する**、全身治療が必要な尋常性乾癬の方
- 難治性の皮疹を伴う**、又は**関節症状を有する方**

投与開始前の確認事

- ◆妊娠の有無
 - ➡妊娠又は妊娠している可能性のある女性→禁忌 胎児毒性 米国では使用可
- ◆腎機能障害の有無
 - ➡CCr30ml/min 未満 慎重投与→減量
- ◆過敏症の既往歴
 - ➡本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者→禁忌
- ◆感染症の症状有無
 - ➡症状の悪化が懸念 慎重投与
- ◆感染症の既往
 - ➡B 型肝炎、結核等の既往がある患者では症状を顕在化させるおそれあり 慎重投与
使用する場合は十分なモニタリング
- ◆うつ症状の有無・既往
 - ➡本剤と因果関係が否定できない事象報告(自殺関連事象)
- ◆悪性腫瘍の有無・既往
 - ➡悪性腫瘍の抑制機構が影響を受ける可能性が否定できない
光線療法・免疫抑制剤の治療を有する 경우가多く、特に皮膚癌の発現が懸念
- ◆他剤服用の有無
 - ➡本剤は CYP3A4 で代謝

局所療法等との併用療法

海外の第Ⅲ相臨床試験では局所療法及び光線療法の併用の有無により有害事象の発現率が大きく異なる傾向は認められませんでした。バイオとの併用も可能です。

用法・用量

投与開始時 スターターパック 本剤は消化管障害(悪心、下痢、嘔吐等)を軽減するために、治療開始から2週間はスターターパックによる漸増投与が必要です。

(6日目以降はアプレミラストとして1回30mgを1日2回、朝夕に経口投与する)

症例

オテズラ錠服用患者数 8名

①M.S 男性 63歳 尋常性乾癬(頭皮、両手指背、体、足)、スギ花粉症、糖尿病、高血圧症
夏季寛解 冬季悪化

3/8～ スターターパック服用 抗アレルギー薬、局所療法継続
(オキサロール軟膏・SGステロイド)

3/22～30 mg 2錠 分2服用継続 症状は変わらず 何年ぶりかで痛風の症状が発症

4/5～ 30 mg 1錠 分1 減量 内科にて血液検査 尿酸値等に異常なし 四肢痛(0.4%)

5/17～ 分1での服用にて関節痛消失 皮膚状態の改善あり 10Wにて効果発現

②M.T 男性 46歳 尋常性乾癬(両手爪)、脂質異常症

8/5～ スターターパック服用

8/18～ 30 mg 2錠 分2服用継続 ミヤ BM 3錠 分3

(オテズラ錠 10 mg服用にて下痢症状)爪の痛み、炎症が寛解

9/15～ 30 mg 2錠 分2服用継続 ミヤ BM 3錠 分3

耳の後ろに症状発現 オキサロールローション併用

9/29～ 30 mg 2錠 分2服用継続 ミヤ BM 3錠 分3

耳後部症状改善 爪の症状も改善傾向 6Wにて効果発現

総括

オテズラ錠の服用により局所療法、光線療法の必要がなくなるか頻度が減り、副作用のリスクは軽減されます。

投与 16W での PASI75 達成率は日本人で 28.2%改善率を示しました。さらに最近の海外報告では 156W の長期投与においても重篤な副作用の報告はありませんでした。

それほど効かないが、それでもバイオ製剤のエタネルセプト(エンブレル)とほぼ同等の効果があるといわれます。

1日2回 オテズラ 30 mg 2錠服用を一定の効果達成(PASI75)にて服用中止とした場合それが達成されなくなるまでの期間の中間値 5.1W です。

投薬を中断してもリバウンドはほとんどなく、勿論徐々に悪化して元に戻っていくが、再開にて効果はあり、さらに2度目は腸が慣れているためスターターパックは不要だといわれています。

オテズラ錠 30 mg 1錠 ¥972.6 1カ月分(1日 30mg2錠) 約¥20000(3割負担)

オテズラは安全に使用できて、中等度の乾癬への効果が期待できる薬剤です。

ですがすべての患者に効くわけではありませんし、やはり生物学製剤と比較すると効果は劣ります。慎重に適応を判断して使うことが求められています。

PASI

PASI(psoriasis area and severity index). 乾癬の重症度をあらわす 指標で, 皮膚所見(紅斑, 浸潤, 鱗屑)の程度と罹患部位の面積と 部位による加重を算出し, スコアにしたものである。

PASI スコアの 範囲は0~72 である。PASI75 は PASI スコア 75%改善をあらわし, 臨床試験の一次エンドポイントである。

PASI50 は臨床的に意義のある 改善, PASI90 はほぼ完全な病変消失に相当する。