

## 抄録

### 演題『実臨床から考えるアプレミラストの使い方とコツ』

#### 乾癬の現状

患者数：人口の約 0.3～0.44 % 患者数 20～55 万人（推定）であり皮膚科患者数の約 2 % である。男女比は男 1.5：女 1。発症年齢は男 60 歳代、女性 30 歳代と 50 歳代が多く、家族内発症率は約 4 % である。

乾癬の発症早期は自然免疫応答、乾癬病態の後期は獲得免疫応答である。

乾癬治療は 1940 年代のゲッケルマン療法にはじまり、1950 年代からステロイド療法、1970 年代の PUBA 療法、エトレチナート・シクロスポリンの内服療法に続き 2010 年より生物学的製剤 2017 年よりアプレミラストによる内服療法に至る。乾癬治療のピラミッド計画をベースに治療が行われるが 9 割近い患者は重症度にかかわらず外用療法のみもしくは未治療である。

#### 乾癬の外用療法（ビタミン D3 外用療法・ステロイド外用療法）

乾癬患者末梢血単核球に対する SPEA 刺激によるコルチコステロイドの不应性をカルシボトリオールは回復させる。コルチコステロイドやカルシボトリオールは乾癬患者末梢血単核球のサイトカイン産生を抑制する。培養乾癬皮膚において、VD3 ステロイド併用は単独に比べて IL-17A、IL-22、IL-8、TNF $\alpha$  を有意に抑制した。またカルシボトリオール単独は IL-10 を誘導した。

実臨床下では外用配合剤と VD3 の Sequential Therapy を用いることがある。

外用配合剤の爪乾癬の治療効果、NAPSI スコアで 72% の改善効果を示したデータがある。

頭皮の乾癬に対して、ステロイドローションから併用療法に切り替え、さらに VD3 ローション単独に切り替える方法を用いたところ、切り替えた群は 16 週後の scPGA スコアに優位な改善効果を認めた。

外用薬塗布時間が患者ストレスに影響を与えていることを示すアンケート結果があり、塗布時間が 10 分を超えるとストレスを感じる患者が多くなる傾向がある。

ストレスや精神的落ち込みが QOL 低下に拍車をかけコンプライアンスが低くなることで症状が十分改善できないため悪循環を繰り返す。

乾癬の外用療法における患者アドヒアランスを向上させるための工夫として、

✓外用回数を減らす、✓薬剤の変更あるいはローテーション療法 ✓ステロイドと活性型ビタミン D3 外用薬を同時に外用（混合調剤・混合製剤）✓剤型の変更（軟膏→ローション基剤）等がある。

乾癬の内服療法（シクロスポリン・エトレチナート・メトトレキサート）

シクロスポリン

免疫調節剤であり主に T 細胞に作用し、抗炎症作用を示す。初期量としては 2.0～5.0 mg/kg/日。投与方法としては間歇療法、低用量維持療法等がある。併用禁忌および注意を要する薬剤食品としてピタバスタチン、カルシウム拮抗剤、エリスロマイシン、イトラコナゾール、グレープフルーツジュース等がある。PUVA 療法やエトレチナートとの併用は、原則として行わない。

シクロスポリンには長所と短所があり、長所としては即効性で、臨床効果が高い。急性期に使用できること、経口投与で簡便であること、投与方法をオーダーメイドに工夫できること、効果が減弱することは通常ないこと、副作用は容量依存性で管理しやすいことである。

短所としては、副作用として、腎機能障害、高血圧、高脂血症、高尿酸血症などに注意する。長期投与の場合は、発がん性に注意する。薬剤費は高価であるが、生物学的製剤よりは安価であることである。

エトレチナート

エトレチナートはビタミン A 酸誘導体であり表皮の増殖を抑制する。

初期投与量として 10～30 mg/日/分 2 から 3 を副作用を見ながら増減する。

PUVA と併用する方法（Re-PUVA 療法）を用いることもあり PUVA 単独より少ない照射量で効果がある。催奇形性があるため若年者には避ける。

注意点として皮膚・粘膜症状（落屑、皮膚菲薄化、口唇炎、粘膜乾燥等）、肝機能障害、骨発育障害、VD3 外用薬と併用した場合や腎障害のある場合は高カルシウム血症をきたしやすい点があげられる。そのため 1～3 ヶ月に 1 回、血液検査を実施する。

## メトトレキサート

代謝拮抗剤であり表皮の増殖抑制作用、抗炎症作用がある。投与量は週1回4～8mgを12時間毎に3回に分けて内服する。最終服用の48時間後に葉酸（フォリアミン®）3～5mg/週を投与する。関節症状にも有効である。

注意点としては、骨髄障害（白血球減少、貧血、血小板減少）、肝障害（1～3ヶ月に1回血液検査）、呼吸器障害（間質性肺炎など）、6～12ヶ月に1回胸部X線の検査が必要。

## MTX 関連リンパ増殖性疾患（LPD）

RA患者に発生するLPDの危険因子は明らかになっておらずLPDに好発時期はない。

日本人乾癬患者の治療目標 -治療を行っている医師との一致度に関する調査-  
医師と患者の治療満足度にはギャップがあり、乾癬患者と治療を行っている医師の治療目標の一致度を調査した結果では治療目標の一致度は3割程度であった。患者は完全なる皮疹の消失を希望されているが医師は必ずしもそうではない。患者さんへの情報提供による治療オプションの理解共有が必要である。

## アプレミラスト

飯塚先生らの研究成果より、エピネフリンは $\beta$ -アドレナジック受容体を介してアデニレートシクラーゼを活性化させ細胞内cAMPを上昇、表皮細胞増殖を抑制する方向に働き、乾癬皮疹部ではエピネフリンによるcAMP産生が低下しており、表皮細胞増殖促進の方に向いている。PDE4の活性上昇もこれに寄与しているということが解明された。乾癬患者のPBMCでは、PDE4BおよびPDE4Dの遺伝子発現が亢進していることが明らかとなり、このことから乾癬患者のPBMCではPDE4BおよびPDE4Dの発現が増加しており、細胞内でのcAMPの分解が亢進している可能性が示唆されている。

cAMPは細胞内のセカンドメッセンジャーであり、cAMPが過剰に発現したPDE4によってAMPに分解されていく過程でNF $\kappa$ B等の転写因子を活性化してTNF- $\alpha$ 、IL-17、IL-23等の炎症系サイトカインが産生される。

アプレミラストで PDE4 を阻害すると、TNF $\alpha$  など様々な炎症性サイトカインの発現が抑制され、抗炎症性サイトカインである IL-10 の発現が亢進します。

日本人の尋常性乾癬患者にアプレミラスト 30mg を 1 日 2 回、52 週間投与した結果では、TNF- $\alpha$ 、IL-22、IL-17A、IL-17F の血漿中濃度が低下し、アプレミラストが各種サイトカイン濃度を低下することが示されている。

臨床試験においてアプレミラスト 30mg 1 日 2 回投与群の PASI-75 達成率は 33.1% でラセボ群に比べ統計学的に有意な改善が認められた。生物学的製剤では PASI75 達成率 8 割以上のデータもある中でオテズラは全く別の薬剤と考える必要がある。アプレミラストは内服治療でクリニックの先生方が安心して使える薬剤であり、服用を継続することにより持続的な効果を持続でき、難治部位への効果も期待できる。頭皮の皮疹改善効果が確認できており、頭皮乾癬症状の消失またはほぼ消失を示す ScPGA スコア 0/1 達成率は、アプレミラスト 30mg 1 日 2 回投与群で 46.5% で、プラセボ群に比べ統計学的に有意な改善が認められている。爪乾癬への効果を検証した試験では症状の重症度を示す NAPSI スコアをアプレミラスト 30mg 1 日 2 回投与群でベースラインから 22.5% 減少し、プラセボ群に比べ統計学的に有意な改善が認められた。

掻痒に対する効果としてアプレミラスト 30mg 投与群はプラセボ群と比較して、投与開始後 2 週から掻痒 VAS スコアの改善を示していました。また、その効果は 32 週までその効果は維持された。手掌部に乾癬症状を有していた患者における層別解析を実施したデータとして、ベースライン時に PalmoPlanter Psoriasis Global Assessment スコアが 3 以上だった患者において、投与 16 週でのスコアが消失・ほぼ消失と評価された患者割合が統計学的に有意に増加しました。

副作用は頭痛、胃腸障害（悪心、下痢）に注意が必要。間質性肺疾患への注意も必要。導入に当たっては感染症等のスクリーニングをするべき。

## PsA への効果

乾癬性関節炎は 6 つのドメイン症状を有することのある複合的な疾患である。爪病変、指肢炎、付着部炎、アキレス腱付着部、末梢関節炎、体軸関節炎等がある。骨破壊における T 細胞の役割として脊椎関節炎に共通した特徴である付着部炎においては、腱付着部への刺激によって IL-23 の発現が亢進するため、これら

の T 細胞が活性化されて IL-17 と IL-22 が放出され、おもに前者が炎症、また後者が骨増殖をもたらしている可能性が論じられている。

山本先生の報告によると日本における PsA は PsO の 10.5%。PsA 発症平均年齢 45 歳（乾癬発症年齢平均 36.4 歳）、乾癬から PsA 発症までの期間 10 年未満が 53%、皮膚症状先行が 84%である。関節症状として多関節炎が 60%、単関節炎が 28%、体軸症状 34%、指趾炎 41%、腱封着部炎 16%。

乾癬性の爪変化は関節症性乾癬の臨床転帰に関連する。爪に症状のある患者は問診時に注意が必要。爪乾癬のある患者は QOL が優位に低下している。

アプレミラストの PsA に対する臨床効果として ACR20 達成率の 52W までの推移として 6 割から 7 割減少している。付着部炎、HAQ-DI、朝のこわばりも改善効果が確認できている。GRAPPA では体軸関節炎以外の PsA 症状にアプレミラストが推奨されている。

#### 自験例紹介

現在の継続率は 8 割ほど。

PASI75 達成率は臨床試験と同程度で 28%。関節痛への効果を VAS を用いて検討した結果ベースライン 38.7 から 15.3 に減少していることが確認出来た。治療前後における外用によるストレスの変化を VAS を用いて検証した結果ストレスの軽減効果が確認出来た。DLQI スコアは投与後 4 週から改善傾向を示した。アプレミラスト投与前後の患者満足度を検証した結果投与 24 週後の治療満足度はやや満足以上が 55.5%であった。副作用に関して、下痢は男性に多く、嘔気は女性に多くみられた。16 週から効果発現した効果遅発症例を経験した。

アプレミラストは、軽症～中等症の尋常性乾癬、関節症性乾癬に対し約 5 割が PASI50 を達成し、QOL も改善する有用な治療法と考える。QOL が改善した理由の 1 つとして外用薬の塗布時間が減少し、そのストレスが低下したことが考えられる。

実臨床から考えるアプレミラストの使い方のコツ

副作用マネジメント

どの投与群においても下痢や吐き気の重篤な有害事象は認められなかった。アプレミラスト投与期間中、下痢または吐き気により治験中止に至った症例はそれぞれ 0.9%と 1.4%であった。下痢と吐き気は比較的軽度であり、最も頻発する時期は投与後 2 週間以内であった。また、1 か月以内にはその頻度は減少した。事前に患者への副作用に関する十分な説明が最も重要であり患者のライフスタイルに合った服薬指導が必要。場合によって一時的な服薬中止も可。

アプレミラストの効果判定時期について

治療方針について定期的に患者と相談することが重要

患者ごとに治療ゴールを確認してわずかでも効果が発現した部位を患者と確認し、治療継続の意思を確認すること。投与開始から 24 週で患者が満足する効果が得られない場合は他の治療法を検討すること。

病状が悪化しない限りは投与開始 24 週は継続することが望ましい

効果発現前に患者の自己判断による服用中止を防ぐためにも、効果発現までに時間を要することを事前に説明する。

投与開始初期にみられやすい臨床症状改善（かゆみ、フケの軽減、爪の変化など）のポイントを見逃さない。効果は非常にゆっくり現れる患者もいるため、投与中止の判断は少なくとも 24 週が経過した時点で行うのが望ましい。

外用療法は原則継続してアプレミラストの効果がでてきたら外用剤を減らしていく。他の治療（特に光線療法）との併用も可能。シクロスポリンからの切替は一時的な併用も検討する。

アプレミラストの適する患者

外用剤で十分な効果が得られない軽症（QOL 低下している）～中等症の患者

早期の乾癬性関節炎の患者

外用剤アドヒアランスの低下している患者

爪、頭皮等難治部位に症状のある患者

高齢者、生物学的製剤不適の患者

アプレミラストは乾癬内服治療の第一選択薬になりうる薬剤である。