

マルホ皮膚科セミナー

2018年4月5日放送

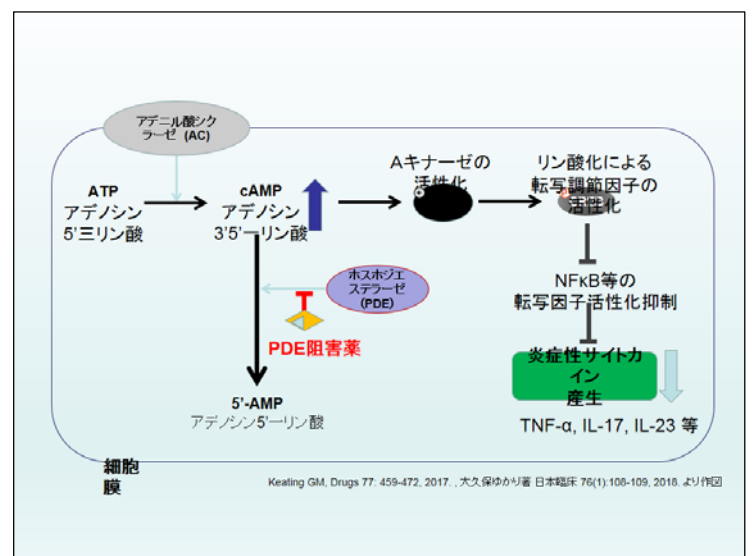
「第32回日本乾癬学会 ① 教育シンポジウム2-5

アプレミラストによる新しい乾癬の治療」

札幌皮膚科クリニック
院長 根本 治

乾癬病変部へのアプレミラストの作用機序

今日は、第32回日本乾癬学会の教育シンポジウム「バイオに頼らない乾癬治療」ということで、私はアプレミラストによる新しい治療をテーマに話させていただきます。乾癬病変部については、近來、炎症性サイトカイン、特にインターロイキン-17が注目されていますが、以前から乾癬病変部はcAMPの低下が報告されています。cAMPは細胞膜に局在するadenylate cyclaseによってアデノシン5'三リン酸(すなわちATP)から合成され、cAMP-dependent protein kinase(A-kinaseと呼びます)このA-kinaseを活性化させることにより、リン酸化によって転写因子の調節を行っています。一方、cAMPはphosphodiesterase 4(PDE4と呼びます)、この酵素によって分解されてまいります。このcAMPが低下している乾癬病変部に対して、PDE4を抑制するとcAMPは増加し、A-kinaseが活性化され、先程のリン酸化という過程を経て、TNF- α やIL-17などの炎症性サイトカインの過剰生産が抑制され、乾癬病変に対する効果を発揮することになり



ます。アプレミラスト(商品名オテズラ)はこのPDE4の阻害剤であります。

アプレミラストの特徴・効果

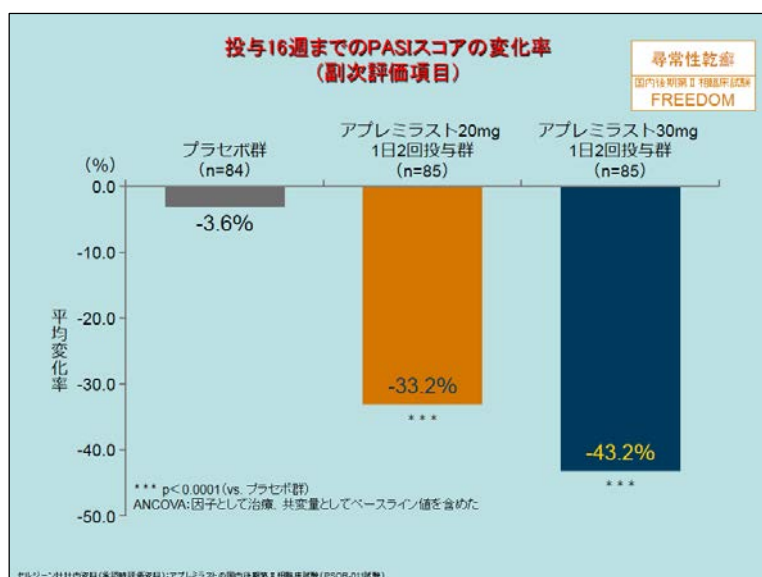
アプレミラストの特徴は世界的な治験研究によって明らかになっております。まず第一の特徴は痒みに対する効果で2-4週の早い時期に痒みが治まります。第二にアプレミラストはQOLの低下した患者に有効です。QOLの指標であるDLQIの変化量をみますとプラセボ1.3点に対して、アプレミラスト30mg 1日2回投与は-2.2点と有意にQOLの向上がみられました。海外データですが、関節症状の指標であるACR20の達成率をみますと、アプレミラストはプラセボの19%に対して30mg 1日2回投与は38.1%を示し、有意にその改善を果たし、関節症性乾癬への効果が期待できます。また、爪に対するPASIスコアであるNAPSIスコアや頭の症状に対するスカルプPGA (PGAはPhysician's global assessmentです)においてもプラセボに対する有意な効果がみられましたし、掌蹠のPGAにおける効果についても有意差をもってプラセボに対し効果が期待できました。これらのことは乾癬の難治性病変といわれる、関節症状、爪症状、頭皮の症状、掌蹠の症状にも効果が期待できることとなります。

まとめますと、アプレミラストは痒みに速い効果を持ち、QOLの改善をもたらし、関節症状にも有効で、難治性病変にも効果が期待できるということになります。

次に、アプレミラストはどのくらい効くかということになりますが、実際に使用してみますと非常に効果的であるケースがあります。第二相治験においては投与16週までのPASIスコアの変化率をみますと、プラセボ群が-3.6%であるのに比較して、アプレミラスト30mg 1日2回投与群は-43.2%と有意差をもって効果があったデータがあります。

治験から解ったアプレミラストの特徴のまとめ

- 痒みに対して速く、有効
 - QOLを上げる
 - 関節症性乾癬にも有効
 - 難治性病変にも効果あり
- 爪病変・頭部病変・掌蹠病変



但し、最近の効果の目標となっています。PASI75 達成率からみますと、プラセボ群が 7.1%であるのに対してアプレミラスト 30mg 1日2回投与群は 28.2%と、有意ではあるものの、他の治療データと比較すると少し不満足となっています。

アプレミラストの利点

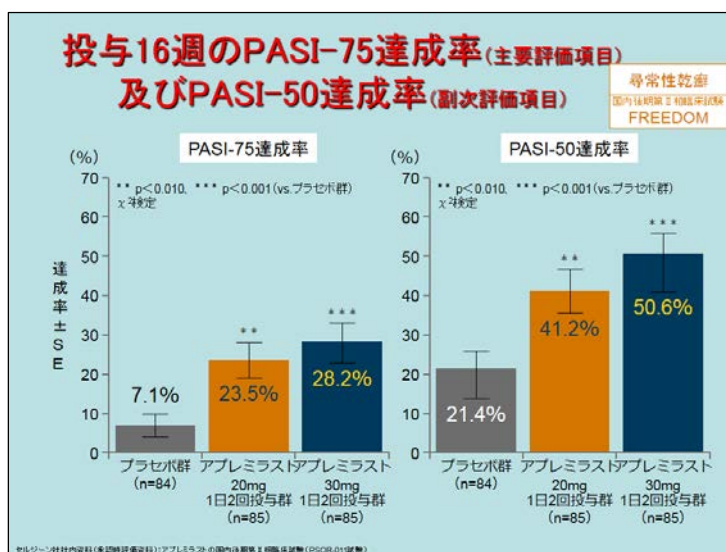
ではどのような考え方でアプレミラストを使っていけばいいのでしょうか。生物学的製剤の登場で PASI90 の獲得が現実となり、患者満足度は急激に向上しました。

しかし、一治療法では PASI90 が達成できなくても、併用療法で効果を上げたり、安全性の問題で使い易かったり、比較的安価なことや、検査が少なくてよいことなどの条件が整えば患者満足度は上がります。アプレミラストについて言えば、長期使用が可能で効果が持続すること、痒みに対して早く抑えること、関節症性乾癬に有効であること、難治性病変に有効であること、結核、B 型肝炎、悪性腫瘍既往患者への使用、紫外線など他の療法との併用が可能であること、検査が簡素であること、などの利点が多く、単独での PASI90 達成率は低いものの、工夫することで満足度を上げることができます。

ちなみにシクロスポリン PASI90 達成率についてのデータは多くはありませんが、シクロスポリン 16 週の使用で 60%台とのデータや 12 週で 80%台であるというデータがあり、アプレミラストのそれを上回っています。但し、シクロスポリンに比較して、アプレミラストは長期間使用が可能であり、効果も持続します。結核、B 型肝炎、悪性腫瘍既往患者にも使用可能になり、シクロスポリンとの併用禁忌である紫外線療法との併用も可能になります。検査の必要性が減り、逆に長期使用したシクロスポリンからスイッチすることもあり得ます。

どのような症例に使うか

アプレミラストをどのような症例に使っていけばいいか、私見も交えてお話しさせていただきます。まず、痒みが強くケブネル現象が認められるケースが挙げられます。シクロスポリン長期使用からのスイッチするケースや、生物学的製剤を使用する前にもその適応を考えたいものです。外用のみでは不十分なため、紫外線治療を併用選択する時にも一考できると思います。当科での使用例を考えてみますと、高齢者には安全に使用でき、個々の皮疹が比較的肥厚は少なく、広い範囲に小局面が認められる症状に有効な印象を持っています。とはいえ、大きな肥厚の強い乾癬皮疹に使用した場合もよく改善される例もあり、現在のところはっきりした有効な皮疹のパターンは解っていません。使用例を挙げて



みますと、シクロスポリンからのスイッチ例、安全面から生物学的製剤の選択が困難な例、紫外線治療を選ぶ前に考えた例、痒みを伴った外用と紫外線治療併用例、通院が困難な状況の例と前述した小局面の例などがありました。

留意したいポイント

アプレミラストはどのような点に注意して使用すればいいかまとめてみます。一番の注意点は消化器症状です。軟便、下痢の頻度が高いのですが、使用していると症状は軽く安定してきますので、私の場合、使用中止例はほとんどありませんでした。併用療法が可能ですので、紫外線などと併用すると効果は上がりますが、治療費が高額になります。その他、悪性腫瘍治療経験者には一応5年位の経過後に使用したいし、妊娠については米国では安全とされていますが、妊娠維持に対しての問題があり、日本では一応禁忌になっており、妊娠への注意喚起を行い、妊娠が判った時点では休薬が安全と思います。腎臓障害のある患者に対して、30mg 1日1回など減量を考慮した投与の検討もありえると思います。但し、効果は持続しますので長期使用も検討してよいと思います。

アプレミラストを継続して使用していくためには、まず症例を選ぶ必要があります。PASI75改善率はそれほど高くはありませんが、実臨床としては、有効なケースが多く存在し、患者への薬剤の性質をよく説明し、効果がでるまではスタートキットから開始し、8から16週は続けたいものです。

おわりに

尋常性乾癬の治療が急速に進歩してきましたが、そういった中でもまだ治療は充分ではありません。乾癬は慢性的な疾患ですから、これからの乾癬の治療は患者の満足度を維持し、持続的に経過を観察していくことにあると思います。これらの治療の中で患者一人一人の満たされない医療に対するニーズが高まっています。

このアンメットメディカルニーズにはどのようなものが考えられるでしょうか。外用のみでは不十分な時に、これまでは紫外線か、シクロスポリンかでしたが、その他の治療は考えられないかと迷う時、シクロスポリンでよくコントロールされているものの長期間に及んだため、シクロスポリンの使用後はどうするか悩む時、生物学的製剤を使用したいが費用の問題がある場合、既往歴にウイルス性肝炎や結核がある場合、患者に複雑な合併症がある時など、このニーズをどう解消するかが大きな一つのテーマになっています。その中での使いやすい内服薬としてのアプレミラストの登場はクリニックの皮膚科医にも使いやすい薬剤として、更なる患者QOLと満足度の向上に役立つものと思います。

留意したいポイント

- 消化器症状：下痢、軟便
- 精神症状：既往歴のある場合は注意
- 悪性腫瘍：既往がある時は5年後に使用
- 妊娠：禁忌となるが、使用根拠を検討
- 腎障害：減量を検討
- 効果がでるまでは8-16週間経過観察したい