2015 年 3 月 26 日放送

「第 29 回日本乾癬学会②

乾癬本音トーク　乾癬治療とメトトレキサート」

名古屋市立大学大学院　加齢・環境皮膚科
教授　森田　明理

はじめに

乾癬は、鱗屑を伴う紅色局面を特徴とする炎症性角化症です。全身のどこにでも皮疹は生じますが、肘や膝などの力がかかりやすい場所や体幹、腰部や下腿などが好発部位になります。被髪頭部、顔面、臀部、爪などは、難治な部位ですが、被髪頭部では頭部乾癬として、初発症状となることがあります。

また、爪（爪母・爪床）病変も皮疹が広がるにつれて生じますが、爪乾癬として初発症状となることもあります。乾癬の病型には、尋常性乾癬、関節症性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、滴状乾癬などがあり、皮疹、症状、罹患する病変によって、病型がわかれます。日本における発症率は、0.1～0.2%であるとされますが、大規模疫学調査が行われたことは少なく、正確な患者数の把握はまだできてはおりません。

最近では、乾癬の免疫病態が明らかになるとともに、多数の生物学的製剤（抗体療法）が行われるようになり、乾癬の発症メカニズムを考え、ピンポイントにターゲットを絞った治療が可能となりました。

現在の治療方針

治療方針の立て方としては、４つの治療が基軸になります。外用（ステロイド・ビタミン D3）、内服（シクロスポリン・エトレチネート）、光線療法（PUVA・ナローバンド UVB）、生物学的製剤（アダリムマブ・インフリキシマブ・ウステキヌマブ）があります。皮疹が限局性で軽症の場合は、ステロイドや活性型ビタミン D3（ビタミン D3）、もしくは両剤を配

合した外用薬を中心とした外用療法から開始し、皮疹の範囲の拡大や外用療法ではコントロールが難しい場合には、全身療法としてシクロスポリンやエトレチネートの投与、また光線療法として PUVA（PUVA バス）やナローバンド UVB を用います。

生物学的製剤の登場によって、高い効果となる PASI90, PASI100 の達成や、DLQI 寛解が、可能な目標となりました。

また、関節症性乾癬に対しては、本邦および海外でのガイドラインでも抗 TNFα阻害薬の投与が第 1 選択です。早期乾癬という概念はまだありませんが、関節炎を起こさないためにも、早い段階での生物学的製剤の導入は、皮疹と症状から考慮する必要があり、さらに全身療法となる光線、内服、生物学的製剤をどのように選択していくか、またどの時点で光線や内服から生物学的製剤にスイッチするか、すなわちトランジションについても今後の課題となります。

生物学的製剤

2010 年 1 月から、生物学的製剤（抗 TNFα阻害薬）の使用が可能となり、さらに 2011 年 1 月には、抗 IL-12/23 p40 抗体が、使用可能となりました。

詳細は、乾癬における生物学的製剤の使用指針および安全対策マニュアル（2011 年版）にありますが、生物学的製剤の使用は、成人（16 歳以上）の乾癬患者（全身療法を考慮すべき患者に限る）が対象患者となっています。

そこでは、

●尋常性乾癬および関節症性乾癬（乾癬性関節炎）（以下のいずれかを満たす患者）

① 紫外線療法を含む既存の全身療法（紫外線療法を含む）で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積（Body Surface Area：BSA）の 10%以上に及ぶ患者

② 既存治療抵抗性の難治性皮疹または関節症状を有し、QOL が高度に障害されている患者

●膿疱性乾癬（汎発型）

●乾癬性紅皮症

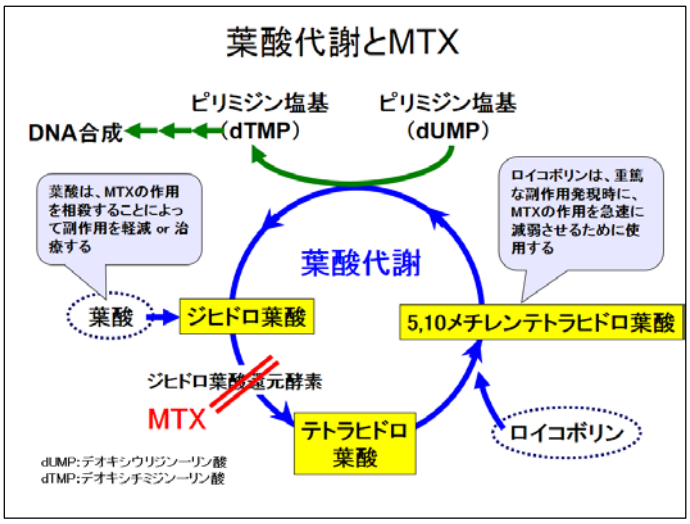
が対象となります。

投与にあたっては、副作用として注意すべきものは、感染症です。感染症の中でも、呼吸器感染症として細菌性肺炎・結核・ニューモシスティス肺炎など、B 型肝炎既感染患者における再活性化（de novo B 型肝炎）にも十分な注意が必要です。乾癬における生物学的製剤の使用指針および安全対策マニュアルに従い、適切な使用を行わなければなりません。

乾癬治療と MTX

先行する関節リウマチ(RA)では、生物学的製剤をはじめとしてあらたな治療薬が開発されるとともに、治療体系にパラダイムシフトがもたらされました。早期からメトトレキサート(MTX)による積極的な治療を行い、効果不十分の場合、生物学的製剤と併用し、タイトコ

ントロール・寛解を目指す治療戦略が考えられるようになりました。メトトレキサートとは、葉酸代謝拮抗剤に分類される抗悪性腫瘍薬（抗がん剤）と抗リウマチ薬にカテゴリーされるお薬です。



1999 年に MTX は、リウマトレックスカプセル 2mg として、それまでの 2.5mg（抗がん剤）から用量をかえ、RA 治療として承認されました。現在では、16mg/週まで投与が可能となりました。

乾癬治療では、以前から MTX は治療としては用いられていましたが、副作用のマネージ・モニタリングの方法が決まっておらず、また現在の投与方法である低用量間欠療法では、効果が十分に出ないため、その前後に発売されたシクロスポリンに大きく治療の座を渡したかたちとなっていました。そのため、生物学的製剤が登場するまで、RA の類縁疾患として関節症性乾癬(PsA)の治療に用いられ、少数指趾型にある程度の効果が得られたことは、経験からもまた報告からも明らかでしたが、使用頻度は高くありませんでした。

では、生物学的製剤が登場した現在、MTX はどのような乾癬の病態や治療に必要か、再考する必要が生じてきました。また、その必要性も十分に検討しなければなりません。さらには、今後、使用することが可能となるならば、生物学的製剤の使用マネージメントとあわせ、さらに併用下での細心の注意を払わなければならなりません。私たち、皮膚科医が、安全にしかも有効性を高く使用するには、乾癬に対する MTX の承認が必要なことはもちろんのこと、十分な診療能力を身につけなければならないと思います。

MTX 併用による生物学的製剤の使用

インフリキシマブとメトトレキサート(MTX)との併用は、British association of Dermatologists' guideline では、インフリキシマブに対する抗体産生を抑制することから、血中濃度が維持され、効果改善が期待されます。使用される MTX は、低用量であり、週に 7.5mg です。また、European S3-guideline では、7.5-10mg/week の併用で、インフリキシマブの長期の効果を維持するとされますが、乾癬での有用性や安全性は明らかではなく、推奨度は、+/−となっています。

2011 年に発表された American Academy of Dermatology の Guideline (section 6)では、低用量の MTX の併用によって、抗体産生が抑制され、特に、関節症性乾癬において、有用性が期待されるとされます。アメリカでは、MTX の併用は、関節リウマチ以外、関節症性乾癬でも一般的であり安全に使用されています。

関節症性乾癬で、MTX が併用される場合、インフリキシマブ投与前から MTX が投与さ

れていることが多く、２次無効（効果減弱）になってからの MTX 投与の有用性は、明らかとなっていませんでした。

名古屋市立大学病院において、尋常性乾癬 8 例、関節症性乾癬 9 例、膿疱性乾癬 3 例、膿疱性乾癬と関節症性乾癬を合併した 2 例の合計 22 例の２次無効例に対して、MTX　週に 4-6mg の併用をしたところ、明らかな皮疹(PASI)の改善がみられました。実際の MTX の併用は、週に 4mg で開始し、効果が十分ではない場合に、6mg/week まで増量を行いました。また、副作用軽減のため、葉酸（フォリアミン）5mg を MTX の投与の 24 時間後に行いました。２次無効例に対する有効な一つの対応策になると思われますが、今後、十分な安全性の検討が必要になると思います。なお、現在、本邦では、MTX は乾癬に対しては適応外使用となります。

MTX の使用方法

MTX の投与にあたっては、十分に副作用に注意する必要があります。特に、腎機能が低下し、eGFR が 30ml/min の場合は投与禁忌となります。eGFR60ml/min 未満では、慎重投与となり、低用量からの開始を行います。併用薬としての非ステロイド系消炎薬の場合や脱水、高齢者の場合にも、MTX 投与に際して注意が必要で、投与日には禁酒、水分を多めにとることをお願いしています。また、葉酸の投与は、MTX の投与量に対して、葉酸(週に 5mg)が、1 以上となるような投与量、すなわち、MTX 4mg では効果が減少する可能性がありますが、 MTX の投与の 24 時間後に全症例で投与し、副作用の軽減をはかるようにしています。

また、肝障害や骨髄抑制は用量依存的に対して、日本人に多い、間質性肺炎やMTX 関連リンパ腫は、用量非依存的であるため、検査値のモニタリングを含め、注意が必要となります。リンパ腫やリンパ増殖性疾患については、早期に発見してMTX を中止することによって、自然消退が 30%程度でみられることが知られています。また、間質性肺炎は、免疫応答と考えられ、頻度は 1～2%といわれます。用量依存性はなく、葉酸 で予防はできないことも知られています。関節リウマチ治療においては、発症者のうち 6 ヶ月以内に 80%が、1 年以内に 90%が発症するといわれており、投与開始初期には十分注意を要します。胸部レントゲン写真、胸部単純 CT、KL-6 や SP-D を用いて評価することが重要です。

用量依存	副作用		発現時期
用量依存的	消化器粘膜	◎悪心、胃痛、食欲不振	開始時、増量後6ヶ月以内
		◎口内炎	
	血液	◎汎血球減少	特徴なし
		◎白血球減少	
		◎大球性貧血	
		◎血小板減少	
	肝臓	◎肝酵素上昇	開始時、増量後6ヶ月以内
		肝繊維症	
		肝硬変	
用量非依存的	その他	皮疹	初期
		間質性肺炎	6ヶ月以内
		結節症	特徴なし
		リンパ増殖性疾患	3年以降
		HB劇症肝炎	中止後

◎葉酸併用により減少

MTX関連リンパ腫・リンパ増殖性疾患

WHO分類(リンパ腫)

Other iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders

MTX (type of LPD): DLBCL, Polyporphic LPD, HL, PTCL

MTX投与

RA活動性？

EBウイルス関与？

30~40% (特にHodgkin)

リンパ腫・リンパ増殖性疾患　発症

節外性リンパ腫

MTX中止でリンパ腫　自然消退30%

投与前、投与中の検査

	投与前	投与中
胸部X線検査	必ず実施	6～12ヵ月
血液学的検査	必ず実施	4週ごと
肝機能検査	必ず実施	4週ごと
腎機能検査	必ず実施	4週ごと

血液学的検査：白血球数及び白血球分画、赤血球数、Ht値、Hb値、血小板数

肝機能検査：　AST（GOT）、ALT（GPT）、AL-P、Alb
（投与前はHBV、HCV の関連検査についても実施）

腎機能検査：　BUN、クレアチニン等