

マルホ皮膚科セミナー

2015年11月5日放送

「第114回日本皮膚科学会総会④ 教育講演16-2

「ヒドロキシクロロキンのエリテマトーデスに対する効果とその限界」

和歌山県立医科大学 皮膚科
講師 池田 高治

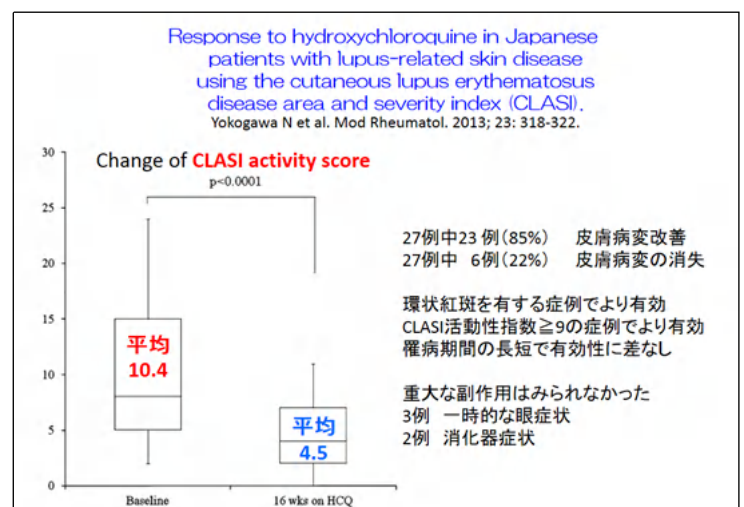
はじめに

従来本邦では、皮膚エリテマトーデス (Cutaneous Lupus Erythematosus; CLE) や全身性エリテマトーデス (Systemic Lupus erythematosus; SLE) の皮膚症状には、副腎皮質ステロイドや免疫抑制薬の局所投与などを行い、難治性なものにはそれらの全身投与を行うことが多いのですが、副作用で継続困難であることや無効であることがままあります。対して欧米などでは、全身投与の first-line としてヒドロキシクロロキンが用いられています。

ヒドロキシクロロキンは、副腎皮質ステロイドとは異なる作用機序を有し、皮疹改善のみならず、再発の予防、血栓症の防止、感染症リスクの減少などの効果の可能性を示す報告があり、本邦での新たな治療選択肢として期待できます。市販が開始されたヒドロキシクロロキンの効果と限界、さらに重要な副作用である網膜障害などについて、論じていきます。

難治性 CLE や SLE の皮膚病変に対するヒドロキシクロロキンの有用性の研究

我々は2012年、難治性 CLE や SLE の皮膚病変に対する本邦でのヒドロキシクロロキンの pilot study の結果を報告し、2013年、同様の臨床研究を行った複数の施設と共同で結果を集計、評価した内容を発表しました。16週間ヒドロキシクロロキンを投与した27例中23例(85%)に



皮膚病変の改善を認め、全体の CLE Disease Area and Severity Index (CLASI) 活動性指数の平均値は、治療前 10.4 に対し 4.5 に有意に低下しました。その治験では、52 週間ヒドロキシクロロキンを投与した CLE・SLE 症例で、全体の CLASI 活動性指数平均値は治療前 13.5 に対し 8.9 に有意に低下し、一般全身症状である倦怠感や関節痛、筋痛も有意に改善させました。

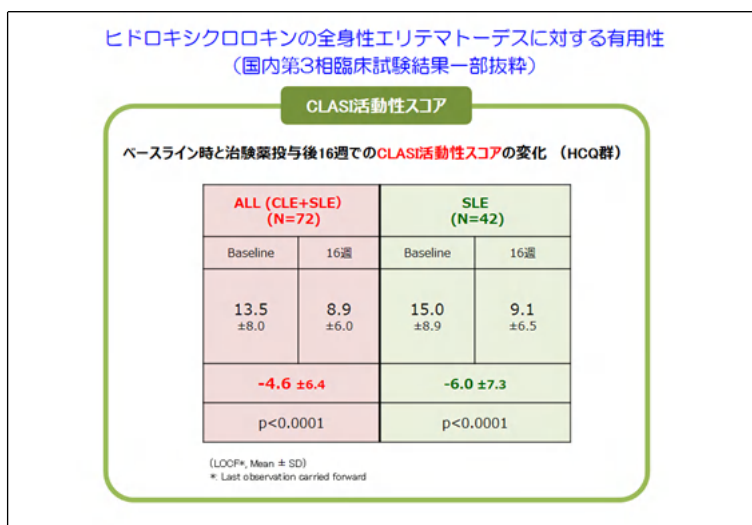
我々の長期観察しえた有効症例を整理しますと、中止後再燃しなかった症例は、16 週から 2 年 4 か月の投与後中止していました。CLASI でいう紅斑・鱗屑肥厚・非瘢痕性脱毛など活動性病変が軽減から消失の反応をみせたものの、色素異常・萎縮・瘢痕性脱毛など慢性病変が存在する場合は、不変か増加していました。ヒドロキシクロロキンは、従来の治療に抵抗するループスエリテマトーデスの難治性皮膚病変の活動性病変を抑制しえますが、慢性病変への有効性は乏しく、むしろ活動性病変を抑制することで慢性病変をいかに残さないようにするかが重要であると言え、完成した慢性病変への漫然とした投与は避けるべきであると言えます。

しかし、投与中は慢性病変を含め皮疹の進行抑制、再燃予防ができるものの、中止により悪化するため、投与の継続を必要とする症例もありました。長期投与に際して、ヒドロキシクロロキンの副作用への対策が重要になります。

ヒドロキシクロロキンの副作用対策

ヒドロキシクロロキンの長期投与で留意しなければならないことの第一は、眼症状です。網膜以外に角膜や毛様体の変化なども起こすことがあり、霧視や複視などを生じます。これらは網膜障害による変化と鑑別する必要があります。

ヒドロキシクロロキンの網膜障害は、初期は無症状ですが、進行すると霧視や傍中心暗点である視野異常が出現し、眼底中心窩に網膜病変が及ぶと、視力低下に至ります。投与中止以外に有効な治療方法はなく、中止しても進行することがあり、回復するとは限りません。



最近の眼科検査の進歩で、典型的とされてきた Bull' s eye retinopathy が出現する前の早期の網膜変化の発見が可能になりました。定期的なスクリーニングにより、症状が顕在化する前に、毒性の早期徴候を見出し、投与中止に結び付けることができるようになっていきます。

具体的には、投与前の眼科検診により、合併網膜疾患の有無などを把握し、場合により投与しないことも考慮します。2011 年アメリカ眼科学会は、網膜症の危険因子として、投与期間・1日用量・累積用量などを挙げ、high risk 症例は毎年スクリーニング検査を推奨しています。添付文書上も、危険因子の累積用量は 200g としており、これは 1日用量 400mg として 1年あまりで到達する量ですので、全例年 1回以上の眼科での検査が必要になります。

これまで網膜毒性の頻度は、5年投与で 0.3%、6年以上投与で 0.5%、10から 15年投与で 2%などと報告されていましたが、Bull' s eye retinopathy 出現前の早期網膜毒性が見いだせるようになり、2014年 Melles らは、5年以上投与で 7.49%の網膜毒性を報告しています。従来考えられていたより高い頻度で起こる可能性が示されたため、網膜症の早期発見はさらに重要性を増したと言えます。

さらに、2015年 Melles ら、Lee らは、従来の網膜症と異なるタイプの網膜症が存在し、その多くはアジア人、韓国人でみられたことを報告しています。本邦で策定される眼科検査などのガイドラインなどに従った対応が要求されます。

また 2014年 Nika らは、米国でのヒドロキシクロロキンなどの抗マラリア薬を投与された症例で、危険因子を有する症例の 6.1%が投与開始後 5年間全く眼科を受診しなかったと報告しています。米国と本邦の医療事情の差もありますが、眼科受診率を向上させるため、強力な患者指導を行う必要があります。

患者指導という点では禁煙指導も考慮するべきかもしれません。喫煙と SLE の皮膚活動性病変・急性皮膚ループス、SLE の皮膚慢性病変の間の相関を肯定するものと否定する報告が混在します。慢性皮膚ループス・discoid lupus erythematosus (DLE) にも相関に関する報告があり、禁煙により SLE の活動性皮膚病変との相関はなくなり、DLE 面積・CLASI 値が低くなるとの報告もあります。喫煙によるヒドロキシクロロキンなど抗マラリア薬の効果減弱を示す報告と否定する報告が混在し、喫煙とループスエリテマトーデス、ヒドロキシクロロキンの間の相関について定まってはいませんが、皮膚科医の我々も、禁煙指導を考えるべきであると思われます。

ヒドロキシクロロキンの皮膚障害としては、中毒性表皮壊死融解症などの重症薬疹が報告されており、留意すべきです。

また、ヒドロキシクロロキンをはじめ抗マラリア薬による皮膚色素沈着が報告されています。抗マラリア薬投与症例全体の 10から 25%に生じるとされている一方、ヒドロキシク

ロロキンでの色素沈着は稀とされてきましたが、2013年に、それまで13例のみの報告であったのに、Plaquenil Lupus Systemic Study (PLUS study) で558例中41例(7.35%)の発症が報告されました。その特徴として、投与数か月から数年での発症、脛骨前に好発、抗凝固薬や抗血小板薬の併用などが相関し、91.7%に皮下出血が先行する、投与継続でも27.3%に改善がみられた、とされています。色素沈着を基準にした薬剤中止については、リスクとベネフィットを考慮して対応することも考える必要があるようです。

まとめ

まとめますと、ヒドロキシクロロキンは、ループスエリテマトーデスの従来の治療に抵抗する皮膚活動性病変に有効な薬剤ですが、現存する慢性病変に対する有効性は乏しいようです。

しかし慢性病変の進行や活動性病変の再燃を防止するなど効果を維持するために長期間継続せざるをえない症例が今後多く出てくる可能性があります。

そのため、不可逆な網膜障害を発生させないためにも、その早期発見のためのスクリーニングと使用方法の厳守が必須です。

歴史の古い薬剤ではありますが、現在でもヒドロキシクロロキンに関する新たな知見が多く発表されており、今後の市販後調査の結果や新たな報告に注意しなければならないでしょう。

まとめ

- HCQは、従来の治療に抵抗するCLEやSLEの皮膚病変に対しても活動性病変を抑制しうる治療薬であるが、既存の慢性病変に対する有効性は乏しい。
- HCQは、効果を維持するために長期間継続せざるを得ない場合もある。
- HCQは、網膜症早期発見のためのスクリーニングを行なうなど、使用方法を厳守しなければならない。
- HCQの歴史は古いが、新たな知見が現在も多く発表されている。今後の市販後調査結果や新たな報告に注意しなければならない。