

ラジオNIKKEI ■放送 毎週木曜日 21:00~21:15

# マルホ皮膚科セミナー

2017年9月7日放送

「第80回日本皮膚科学会東京支部学術大会 ⑥

シンポジウム6-3 エリテマトーデスの最新治療

ーヒドロキシクロロキンの使い方

慶應義塾大学 皮膚科  
専任講師 谷川 瑛子

## はじめに

ヒドロキシクロロキン (Hydroxychloroquine ; HCQ) は1955年アメリカで承認されて以来、全身性エリテマトーデス (SLE) に対する世界標準的治療薬として教科書に記載され、難治性皮膚エリテマトーデス (CLE) の第一選択治療薬として長い間使用されてきました<sup>1,2)</sup>。本邦では「クロロキン網膜症」の歴史的背景の影響を受け、1972年から数十年にわたり使用出来ない状況が続き、そのため軽症から中等症患者でもステロイド内服以外の選択肢はありませんでした。2009年日本ヒドロキシクロロキン研究会が発足し、厚生労働省へ「医療上の必要性が高い国内未承認薬」の申請、国内の使用症例の報告、そして2012-2014年の治験を経て、2015年9月にHydroxychloroquine ; HCQ (商品名: プラケニル) が発売され、本邦でも漸く SLE、CLE に対する世界標準的治療が可能となりました。これを契機に日本は初めて世界的規模の治験に参加することが可能となり、その意義は限りなく大きいです。

HCQ は教科書に加え、海外の最新診療ガイドラインでも SLE と外用治療無効な CLE の第一選択 (ステロイド投与前)、更に長期使用する薬剤として SLE と CLE 治療のメインステイに位置づけられています。本稿では臨床現場で HCQ を使用する際に役立つポイントを概説します。

## HCQ の作用機序

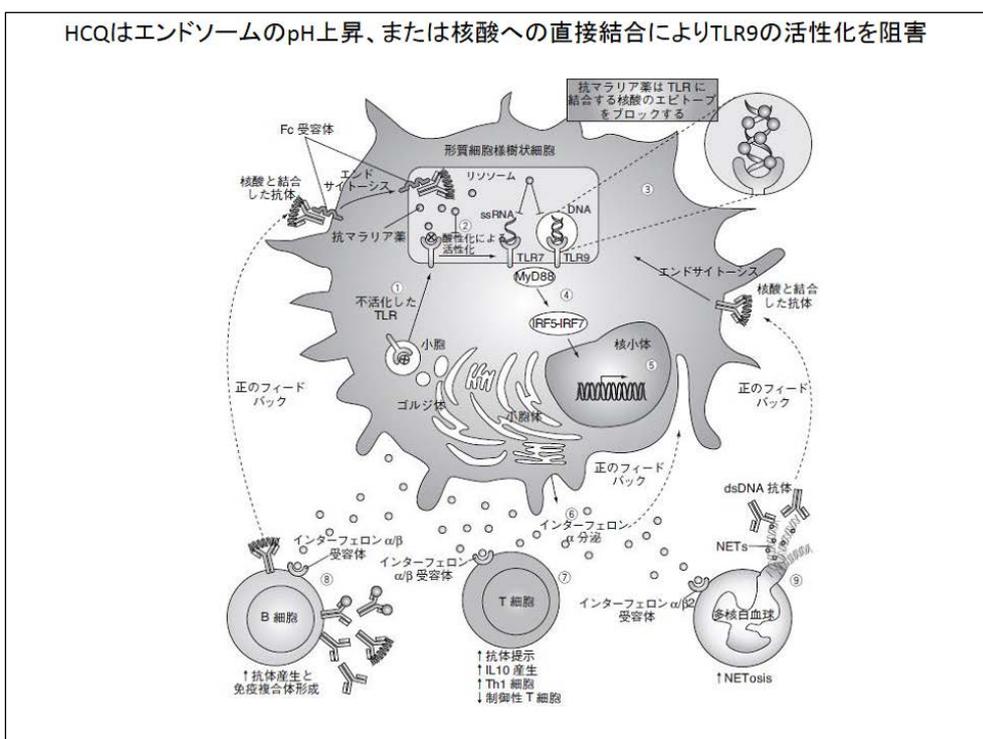
HCQ には抗炎症作用、免疫調整作用、抗マalaria作用を有するとされていますが、その作用機序は複数あり、いまだ十分に解明されていません。現段階では次のように理解されています。

第一に HCQ はライソゾーム内に蓄積して pH を上昇させることによって、細胞内での貪食、抗原処理と抗原提示などの種々の細胞機能を抑制することでその作用を発揮すると理解されています。

次に、Toll like receptor (TLR) を介する作用機序が挙げられています。TLR は自然免疫において、体内に侵入したウイルス・細菌構成成分や体内で産生された核酸などを、異なる種類の TLR でパターン認識し、INF など種々のサイトカイン産生、免疫応答を誘導することが知られています。一方 SLE 患者では DNA、RNA に対し産生された自己抗体が核酸と免疫複合体を形成し、エンドソーム内の TLR によって認識され、I 型 IFN 産生を誘導することが明らかにされています。HCQ はライソゾームにある TLR7/9 のアンタゴニストとして作用し、核酸と直接結合することで TLR のシグナルを抑制し、その結果 I 型 IFN と炎症性サイトカインの産生、後の免疫誘導が抑制されることが明らかにされています。<sup>3,4)</sup> 最近の研究では、この INF パスウェイが SLE の病態形成に極めて重要な役割を担っていることが明らかにされ<sup>5,6)</sup>、HCQ は SLE 病態形成過程の重要ポイントに作用する薬剤でもあります。その他 HCQ には紫外線吸収を抑制<sup>7)</sup>することで、一連の免疫反応の抑制に関与しています。

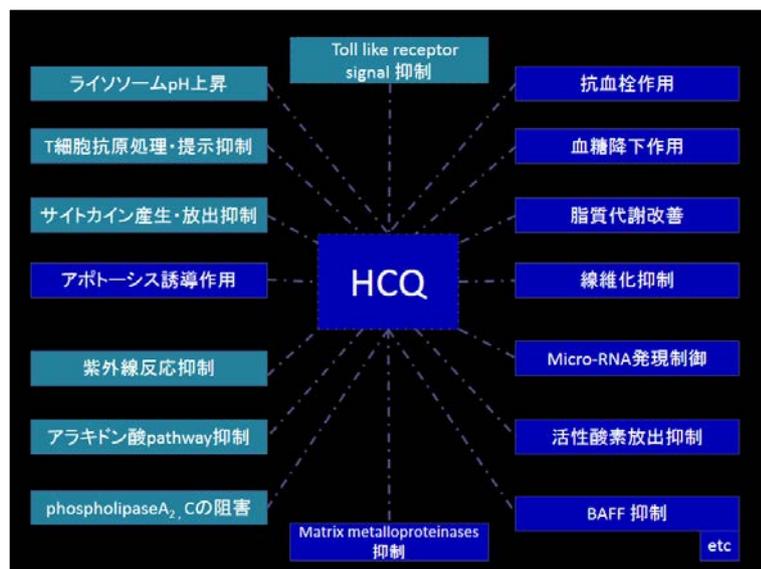
## HCQ の有効性

HCQ の有効率は CLE では 50~90%とされています<sup>2)</sup>。日本ヒドロキシクロロキン研究会は日本人ループス特異疹に対する HCQ の有効性を CLASI で評価し、その結果 CLASI 活動性スコアは 10.1 から 4.5 まで改善し (P<0.0001)、27 例中 23 例 (85%) で CLASI 改善基準を満たす結果が得られました<sup>8)</sup>。また本邦で行われた多施設共同二重盲検、ランダム化、ベースライン対照、参照群にプラセボを用いた第 III 層試験では 16 週における



CLASI 活動性スコアはベースラインに比較して有意な減少 ( $p < 0.0001$ ) を示しました<sup>9)</sup>。

HCQ は SLE の疾患活動性 (全身倦怠感、微熱、関節痛、脱毛、皮疹など) も抑制します<sup>1)</sup>。本邦で行われた治験では倦怠感等の全身症状、筋骨格系症状について HCQ 群はプラセボ群を上回る改善が得られました<sup>9)</sup>。更に HCQ は脂質代謝改善作用<sup>10)</sup>、抗血栓作用<sup>11)</sup>、血糖降下作用<sup>12)</sup>などを有し、SLE に対し、再燃防止作用<sup>13)</sup>、臓器障害予防作用<sup>14)</sup>、腎臓保護作用<sup>15)</sup>、感染リスクの軽減<sup>16)</sup> などにより、生命予後の改善作用<sup>17)</sup>などが明らかにされています<sup>18)</sup>。



筆者は 2009 年より SLE、CLE に HCQ を投与し、軽症～中等症の SLE では全身倦怠感、微熱、関節痛、脱毛、紅斑などの症状に優れた効果を示し、CLE では病型により改善度に差は見られるものの、80%以上の症例で有効性を認めています。HCQ の効果発現まで通常投与 4-8 週に見られるのが一般的とされています<sup>2)</sup>。自験例でも投与後 1 ヶ月から最長 10 ヶ月の幅を持って皮疹の改善効果が得られました。

一方、喫煙患者では HCQ 内服による治療効果が半減することは古くから報告され、CLE でより顕著とされています<sup>19)27)</sup> が、喫煙は HCQ の治療効果と関連が無いと結論する研究もあります<sup>20)28)</sup>。またニコチンには光毒性があり、HCQ とは関係なく CLE の病勢を増悪させます。现阶段ではまだ統一した見解は得られていませんが、禁煙は難治性 CLE に有用とされています<sup>21)</sup>。

## 投与方法<sup>22)</sup>

理想体重 1 kg あたり 6.5mg を超えない量、最大 1 日 400mg を 1 日 1 回で投与します。理想体重の求め方は、女性は 身長 (cm) - 100cm × 0.85、男性は 身長 (cm) - 100cm × 0.9 で計算します。

## HCQ の副作用

大きく投与初期と長期投与後に分けられます。投与初期では①消化器症状の頻度が最も高く (10%以上)、なかでも下痢が最も多くみられますが、1-2 週で落ち着くことが多いです。症状がひどい場合は減量・一時中止後に再開、漸増で通常継続可能です。②薬疹は投与 1-4 週後に多く、Stevens-Johnson 症候群に代表される重症例が報告されているため、注意

HCQ標準投与量			
理想体重	性別・身長と理想体重の対応表		1日量
	女性	男性	
31kg以上46kg未満	136cm以上 154cm未満	134cm以上 151cm未満	1錠 (200mg/日)
46kg以上62kg未満	154cm以上 173cm未満	151cm以上 169cm未満	1錠と2錠を 1日おき (300mg/日)
62kg以上	173cm以上	169cm以上	2錠 (400mg/日)

が必要です。薬疹は必ず中止し、重症例ではステロイドの投与も検討が必要です。③霧視（調節障害）は眼科受診し、一旦中止も検討します。

長期投与で最も注意すべきものは①網膜症であり、文字が見つらいなどの異常を感じたら速やかに眼科を受診します\*。②ミオパチー・ニューロパチー（脱力感と検査でCK上昇）、③心毒性、④低血糖、⑤骨髄抑制、⑥情緒不安定などの精神症状、⑦色素沈着などがありますが、色素沈着以外の副作用を認めた場合は、必ず薬剤を中止することが肝要です。

\*網膜症初期は自覚症状がないため、早期発見するには眼科の定期的受診が重要です。

### HCQ と妊娠

HCQ は胎盤を通過するため、妊婦または妊娠する可能性のある女性については治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合に使用します。HCQ と妊娠についてのシステマティックレビューでは先天性欠陥、突発性流産、胎児死亡、未熟児は HCQ 内服で有意な増加はないとしています<sup>23)</sup>。HCQ 中止により SLE が再燃し、妊娠継続が困難となることがより大きな問題になるため、海外では継続使用が一般的です。

### HCQ と網膜症

HCQ は「クロロキン網膜症」の原因となったクロロキン (chloroquine;CQ) にヒドロキシ基を付加することで、効果がクロロキンの 2/3 以下となったかわりに、副作用が著明に軽減しています。更に国際的に適切使用量 (HCQ<6.5mg/kg/理想体重/日) が設定されたため、網膜症の発生頻度は極めて低いとされています。過去の網膜症発症例は本剤の過量投与、または6年以上に及ぶ長期投与例がほとんどです<sup>24)</sup>。

網膜症のハイリスク患者として、①標準投与量を超える、②投与期間>5年、③累積投与量>1000g (添付文書>200g)、④肝・腎機能障害、⑤視力障害 (網膜疾患、黄斑症)、⑥高齢者が挙げられています<sup>25)</sup>。SLE 網膜症、眼障害のリスク因子を有する患者、妊婦・妊娠する可能性のある患者は慎重投与の対象とされています。

本邦では治療前の「ベースライン検査」を必須とし、更に少なくとも年1回の定期検査、ハイリスク症例に対してはより頻回な検査が推奨されています<sup>26)</sup>。

網膜症初期に患者は自覚症状がないことが最大の特徴であり、この初期病変は検査により検出が可能とされています。網膜症は世界的な標準的治療量を遵守すること;2016年眼科「プラケニル

#### 眼科必須検査(7項目)

視野検査(特に中心視野)

スペクトルドメイン光干渉断層計(SD-OCT)

視力検査

眼底検査

細隙灯顕微鏡検査

色覚検査

眼圧検査

適切使用ガイドライン」で定められた7項目による定期的検査<sup>27)</sup>の実施をすることで早期発見が可能です。患者の理解を深め、医療者側の定期的に眼科受診を促すことが網膜症早期発見のキーポイントです。

## おわりに

HCQは従来ステロイド内服を使用するには躊躇するような軽症から中等症のSLE患者と外用剤が無効な皮膚エリテマトーデス患者に有効な第一選択薬です。更にステロイドを含む免疫抑制剤による治療でもコントロール出来なかった症状を改善します。本剤はステロイドの減量・中止、症例によってはステロイドフリーの治療をも可能にする優れた薬剤です。ただしHCQはあくまでも免疫調整薬であり、HCQ投与中に疾患活動性が上昇していると判断された場合は速やかに追加治療を検討することが重要です。

## 参考文献

- 1) Berva HH in Harrison's Principles of Internal Medicine 19th ed. pp2124, 2015. McGraw-Hill
- 2) Kuhn A, Ruland V, Bonsmann G. Cutaneous lupus erythematosus: up date of therapeutic options part I. J Am Acad Dermatol. 65: 54. 2011
- 3) Fox RI. Mechanism of action of hydroxychloroquine as an antirheumatic drug. Semin Arthritis Rheum. 23: 82 1993.
- 4) Wallace DJ, Gudsoorkar VS, Weisman MH, et al. New insights into mechanisms of therapeutic effects of antimalarial agents in SLE. Nat Rev Rheumatol. 8: 522, 2012.
- 5) 川崎 綾、土屋尚之：全身性エリテマトーデスの病因-ゲノム解析からの知見 医学のあゆみ Vol 258, 932-937, 2016
- 6) Crow, Y. J. and Manel N. Aicardi-Goutières syndrome and the type I interferonopathies. Nat Rev Immunol. 15:429-40, 2015.
- 7) Nguyen TQ, Capra JD, Sontheimer RD. 4-aminoquinoline antimalarials enhance UV-B induced c-Jun transcriptional activation. Lupus 1998;7:148
- 8) Yokogawa N, Tanikawa A, Amagai M, et al. Japanese Hydroxychloroquine Study Group. Response to Hydroxychloroquine in Japanese patients with Lupus-Related Skin Disease Using the Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index (CLASI). Mod Rheumatol 23:3182013.
- 9) Yokogawa N, Eto Hikaru, Tanikawa A, et al; Effects of hydroxychloroquine on cutaneous lupus erythematosus: A multi-center double-blind randomized parallel-group trial." Arthritis & Rheumatology, in press. 2016.
- 10) Cairolì E, Rebella M, Danese N, et al: Hydroxychloroquine reduces low-density

- cholesterol lipoprotein cholesterol levels in systemic lupus erythematosus: a longitudinal evaluation of the lipid-lowering effect. *Lupus* 2012; 21, 1178-1182
- 11) Jung, H. et al. The protective effect of antimalarial drugs on thrombovascular events in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2010; 62, 863-868.
- 12) Petri, M. Hydroxychloroquine use in the Baltimore Lupus Cohort: effects on lipids, glucose and thrombosis. *Lupus* 1996;5, S16-S22
- 13) [No authors listed] A randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulfate in systemic lupus erythematosus. The Canadian Hydroxychloroquine Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1991. 324, 150-154
- 14) Fessler, BJ. Alarcón GS, McGwin G Jr, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: XVI. Association of hydroxychloroquine use with reduced risk of damage accrual. *Arthritis Rheum.* 2005; 52, 1473-1480.
- 15) Pons - Estel, GJ. Graciela S. Alarcón, GS, McGwin Jr G et al. Protective effect of hydroxychloroquine on renal damage in patients with lupus nephritis: LXV, data from a multiethnic US cohort. *Arthritis Rheum.* 2009; 61, 830-839
- 16) Ruiz - Irastorza, G. Olivares N, Ruiz-Arruza I, et al. Predictors of major infections in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res. Ther.* 2009; 11, R109.
- 17) Alarcon, GS, McGwin G, Bertoli AM et al. Effect of hydroxychloroquine on the survival of patients with systemic lupus erythematosus: data from LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA L). *Ann. Rheum. Dis.* 2007;66, 1168-1172.
- 18) 横川直人. ヒドロキシクロロキン:全身性エリテマトーデスおよび関節リウマチにおける抗リウマチ薬の作用機序と臨床効果. *リウマチ科* 2013 ; 49 : 630
- 19) Rahman, P., Gladman, D. D. & Urowitz, M. B. Smoking interferes with efficacy of antimalarial therapy in cutaneous lupus. *J. Rheumatol.* 1998; 25, 1716-1719.
- 20) Wahie, S. Daly AK, Cordell HJ, et al. Clinical and pharmacogenetic influences on response to hydroxychloroquine in discoid lupus erythematosus: a retrospective cohort study. *J. Invest. Dermatol.* 2011;131, 1981-1986
- 21) Chasset F, Frances C, Barete S et al. Influence of smoking on the efficacy of antimalarials in cutaneous lupus: *J Am Acad Dermatol.* 2015;72: 634-639.
- 22) 古川福実、衛藤 光、谷川瑛子、他 : ヒドロキシクロロキン適正使用の手引き *日皮会誌* : 125, 2049-2060, 2015
- 23) Sperber K, Hom C, Shapiro C et al. Systematic review of hydroxychloroquine use in pregnant patients with autoimmune diseases  
*Pediatric Rheumatology*, 2009, 7 : 9 doi:10.1186/1546-0096-7-9
- 24) Wolf F and Marmor M. Rate and predictors of hydroxychloroquine retinal

toxicity in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus.  
Arthritis Care Res6: 775-784, 2010

25) Marmor MF, Kellner U, Lai TYY et al. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy(2016 revision). Ophthalmology. 123:1386-1394, 2016.

26) 古川福実、衛藤 光、谷川瑛子、他：ヒドロキシクロロキン適正使用の手引き. 日皮会誌：2015:125, 2049-2060.

27) 近藤 峰生, 篠田 啓, 松本 惣一、他：ヒドロキシクロロキン適正使用のための手引き：日眼会誌 120：419-428, 2016