

# マルホ皮膚科セミナー

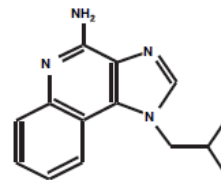
2011年11月24日放送

## 「イミキモドの基礎と臨床」

東京女子医科大学八千代医療センター  
皮膚科准教授 三石 剛

### はじめに

イミキモドはイミダゾキノリン系の合成低分子化合物であり（図1）、樹状細胞、単球に作用し、種々のサイトカイン、ケモカインを介して、抗ウイルス作用、抗腫瘍作用を有します。イミキモドは単純ヘルペスウイルス感染モデルモルモットでヘルペスウイルスの増殖を抑制すること



化学名: 3-(2-methylpropyl)-3,5,8-triazatricyclo[7.4.0.0<sup>2,6</sup>]trideca-1(9),2(6),4,7,10,12-hexaen-7-amine  
分子量: 240.304 Da

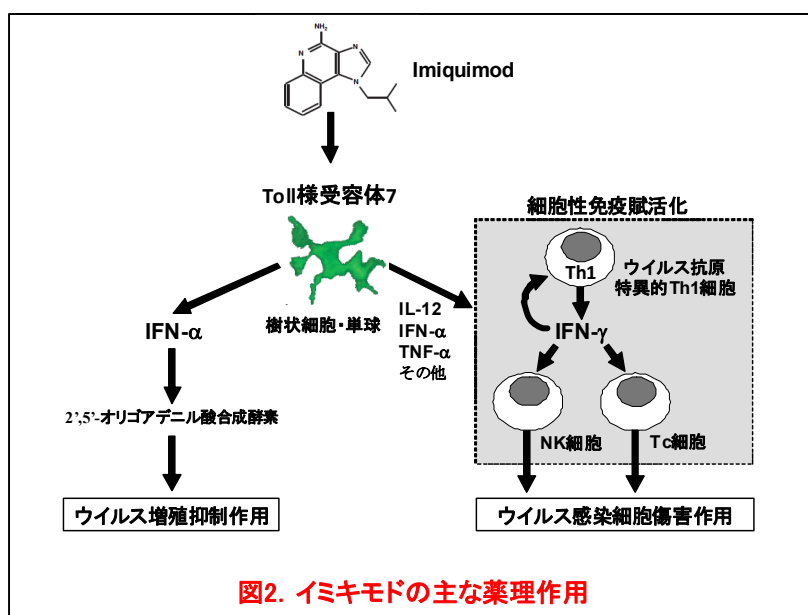
図1. イミキモドの化学構造式

が確認され、その後ヒト乳頭腫ウイルス感染症の性器または肛門周囲尖圭コンジローマの治療薬として開発に至っています。1997年、米国食品医薬品局からイミキモド5%クリームはAldara™の商品名で尖圭コンジローマの治療薬としてはじめて認可され、2004年には日光角化症、表在型基底細胞がんに対しての保険適応が追加されました。わが国では2007年に尖圭コンジローマの治療薬が商品名ベセルナクリームとして承認され、現在では尖圭コンジローマの治療において第一選択の薬剤としていちづけられています。ごく最近には2.5%、3.75%のイミキモドクリームが商品名Zyclara™として米国で日光角化症の新用法、用量の薬剤として承認されています。

## イミキモドの作用機序

まずイミキモドの薬理作用ですが、今までのところ次の作用機序が推察されています。第一にイミキモドは樹状細胞・単球に存在するToll様受容体7に作用し、NF $\kappa$ Bを活性化させ、IFN- $\alpha$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-12らのサイトカイン産生を促進させます。その後これらのサイトカインによって細胞性免疫の賦活化、IFN- $\gamma$ 産生を促します。またイミキモドによって産生促進されたIFN- $\alpha$ はウイルス増殖を抑制し、活性化NK細胞やキラーT細胞によってウイルス感染表皮細胞障害や腫瘍細胞に働き、疣贅・腫瘍を消失させると考えられています(図2)。近年イミキモドは樹状細胞のなかでも、骨髄系樹状細胞と形質細胞様樹状細胞に作用しアポトーシスを誘導するTNF関連アポトーシス誘導リガンドの発現や

IL-12,IFN- $\alpha$ の分泌を促し、腫瘍細胞の破壊をきたすことが解明されています。さらに骨髄系樹状細胞はパーフォリン、グランザイムBらの細胞障害物質を発現し腫瘍細胞を攻撃することが確認されています(表1)。次にイミキモドが直接腫瘍細胞に働く作用機序も指摘されています。すなわちイミキモドによって腫瘍細胞膜上におけるdeath receptor CD95であるFasの発現増加とともにBcl-2などの抗アポトーシス蛋白の減少とFasにFasリガンドが結合するとアポトーシス誘導蛋白であるカスパーゼ3,8が活性化し、腫瘍細胞にアポトーシスを促しています(表1)。そのほかイミキモドは血管新生因子であるマトリックスメロポロテアーゼ-9のmRNAの発現量を減少させ、血管新生抑制因子であるトロンボスポンジン-1のmRNAの発現量が増加したとの報告があ



**表1. イミキモドの作用機序**

- (1) 樹状細胞・単球のToll様受容体7に作用し、サイトカイン(IFN- $\alpha$ 、IL-12、TNF- $\alpha$ )の発現増強によるウイルス増殖抑制作用と細胞性免疫賦活化によるウイルス感染細胞障害作用
- (2) 骨髄系樹状細胞と形質細胞様樹状細胞に作用し、TNF関連アポトーシス誘導リガンドの発現による腫瘍細胞へのapoptosisを誘導作用
- (3) Death receptor CD95 (Fas)による腫瘍細胞へのapoptosis誘導作用
- (4) アデニン受容体(A2A)に働き、サイトカインの発現増強
- (5) 抗血管新生作用による抗腫瘍細胞効果

IFN; インターフェロン、IL; インターロイキン、TNF; 腫瘍壊死因子

ります。血管新生を抑制させることから抗腫瘍効果をもたらします（表1）。今後イミキモドや類似のイミダゾ キノリン系低分子化合物の新たな作用機序が解明されることでしょう。

次にイミキモドの臨床について解説させていただきます。

### イミキモドの臨床効果

#### 1) 尖圭コンジローマ

イミキモド5%クリームは尖圭コンジローマの治療薬として各国で使用されています。イミキモド5%クリームの用法・用量は隔日で週に3回病変部に適量を外用し、6～10時間後石鹸で洗い流します。外用は16週まで継続可能です。尿道、腔内、子宮頸部、直腸及び肛門内へは塗ってはいけません。なお尖圭コンジローマの治療法は2006年の治療ガイドラインと比較し、大きく変遷しています。2011年の治療ガイドラインによるとイミキモドは尖圭コンジローマの治療薬として凍結療法、外科的切除法と同じファーストラインに位置付けられています。二重盲検試験による国内での検討ではイミキモド5%クリーム外用による尖圭コンジローマの完全消失率は63.6%であり、90%消失率は76.4%です。一方基剤群ではそれぞれ34.0%と39.6%であり、有意差がみられています。尖圭コンジローマの潜伏期間は平均2.8か月と比較的長いために、イミキモドクリーム外用で一旦、尖圭コンジローマが消失しても再発の有無の確認またはパートナーの追跡は重要です。

#### 2) 日光角化症

米国、欧州では皮膚がんである日光角化症や基底細胞がんはすでに保険適応疾患として認定されています。Swansonらによる頭頸部日光角化症320例の大規模二重盲検試験において試験A(2.5%クリーム使用)、試験B(3.75%クリーム使用)の比較検討では、試験Aは完全消失率30.6%、75%以上消失率48.1%であり、試験Bでは完全消失率35.6%、75%以上消失率59.4%という結果でありました。

これまで米国、カナダでは日光角化症の治療法はイミキモド5%クリームを週に2回、16週間までの外用が承認されていました(表2)。ごく最近イミキモドクリーム3.75%、2.5%、商品名、Zyclara™がそれぞれ2010年、2011年に新用法・用量として米国で承認され、2週間の休薬期間を入れた計4週間の連日外用となっています(表2)。これまでイミキモド5%クリームは1回の塗布面積が25cm<sup>2</sup>の範囲内と使用が限られていましたが、イミキモドの濃度を3.75%または2.5%に下げることにより1回の塗布面積は200cm<sup>2</sup>まで可能となっています。一方、欧州ではイミキモドクリーム5%を週3回外用を4週間行い、4週間休薬後、無治癒の場合にはさらに週3回外用を4週間行う用法・用量が承認されています。本剤外用療法は外科的切除で侵襲の大きい日光角化

症では選択すべき治療法といえます。

近年イミキモドと他の治療との比較検討の報告が散見されます。Krawtchenko らによると 1)凍結療法 2) 5-FU 軟膏外用 3)イミキモド 5%クリーム外用を日光角化症に行い、臨床・病理組織学的に改善率を検討したところ、5-FU 軟膏とイミキモド 5%クリーム外用に有意差はなかったと報告しています。着目する点は 1 年間の follow up 期間で再発しな

かった患者の割合は凍結療法はわずか 4%であり、5-FU 軟膏外用は 33% イミキモド 5%クリーム外用 73%であったとし、イミキモド 5%クリーム外用は他の治療と比較し、再発率が低い結果であったところです。

**表2. イミキモドクリーム外用による日光角化症の治療法 (米国での使用例)**

用法・用量		塗布面積
5% IQ (Aldara™)	2回/週	16週間 < 25 cm <sup>2</sup>
3.75%/2.5% IQ (Zyclara™)	連日	4週間(2週間休薬) < 200 cm <sup>2</sup>
IQ: イミキモド		

### 3) 基底細胞がん

次に海外での基底細胞がんの治療成績ですが、臨床型別に有効性をみると、表在型基底細胞がんでは 73-100%と高い完全消失率を認めるものの、結節型基底細胞がんでは 52.6-100%と完全消失率に幅広い差が認められています。これらのエビデンスは用法、用量、腫瘍の大きさの差から生じた結果と思われる。海外での表在型基底細胞がんを対象とした二重盲検試験では、イミキモド 5%クリームを週 5 回、6 週間外用した際の完全消失率は 82%、基剤は 3%との報告がされており、この用法・用量は現在、米国、欧州で承認されています。国内ではまだ臨床試験が行われていないために将来、どの用法、用量が選択されるかは不明です。

### おわりに

将来わが国ではイミキモド 5%クリーム外用は尖圭コンジローマや日光角化症 (今年 11 月に適応追加) だけでなく、表在型基底細胞がんにも保険適応が追加されると思われます。さらに他の皮膚腫瘍にも有効性の報告が相次いでいるため、それらの症例の有効性についてのさらなる集積が待たれます。本剤外用は多発例や外科的侵襲の大きくなる症例への治療の選択肢の 1 つとしてなりえます。またイミキモドの利点は他の治療と比較して再発率の低さです。