

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

天疱瘡の地固め期と治療維持期の免疫抑制剤治療効果の検討

研究分担者 青山裕美 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学 准教授

【研究要旨】

免疫抑制剤は地固め期から治療維持期の天疱瘡に対する治療選択の一つである。2012年から2年間岡山大学皮膚科に通院中の天疱瘡（35例）のうち免疫抑制剤を使用した16例に対して併用効果を後ろ向きに調査した。症状軽快またはステロイド減量可能であった症例をアドオン効果あり、不変または悪化した症例を無効と判定した。アドオン効果ありはシクロスポリン、アザチオプリン、ミゾリピンで100%、62%、38%の順に見られた。免疫抑制剤の中止後に症状が悪化した中止後悪化は、25-50%でみられ注意が必要である。

共同研究者
岩月啓氏 岡山大学大学院医歯薬学総合
研究科皮膚科学 教授
杉本佐江子 岡山大学病院皮膚科

A. 研究目的

当研究班では、天疱瘡、膿疱性乾癬、魚鱗癬、表皮水疱症の症例レジストリを行い症例の蓄積を行っている。

2012年より開始し2014年(集計途中)天疱瘡304例、膿疱性乾癬61例、魚鱗癬35例、表皮水疱症79例の登録症例を得た。次年度よりデータベースを用いた調査を班員に募集し調査を予定している。

今回岡山大学の天疱瘡症例を使用して調査した。今後、多施設で検討する課題を検討するための基盤となる臨床研究である。

天疱瘡の治療は大きく治療導入期と治療維持期に分けられる。治療導入期は病勢制御日までと地固め期(consolidation

phase)に分かれ、地固め終了日以降すなわち皮疹がおおかた上皮化し、ステロイドの減量を開始する時期を治療維持期(maintenance phase)としている。天疱瘡治療ガイドラインにおける免疫抑制剤の天疱瘡治療における位置づけは、治療導入期の制御日までの併用療法であり、地固め期と維持期における使用については言及されていない。この時期に、皮疹の上皮化速度が遅延したり、抗体価が増加あるいは上皮化速度が遅延する症例に対して、免疫抑制剤を併用(アドオン)し、効果がありステロイドが減量できることをしばしば経験する。しかし、免疫抑制剤の効果出現までの時間は2週間から4週間と緩徐であり、効果があきりしない症例もある。そこで、我々は地固め期と治療維持期における免疫抑制剤使用例についてそのアドオン効果を後ろ向きに検討し、寛解期における使用方法を提案する。

B . 研究方法

解析対象

当研究班の症例レジストりに登録された岡山大学病院に2012年から2014年に通院中の天疱瘡患者35例

年齢:39歳~84歳(中央値=57歳)、性別:男性14人、女性21人。病型:尋常性天疱瘡18例、落葉状天疱瘡16例、紅斑性天疱瘡1例。PDAIによる重症度:重症27例、中等症7例、重症1例。

最大PSL投与量は0mgが6例、1-20mgが19例、21-40mgが6例、41-60mgが4例であった。35例中併用療法を行った症例は16例で、その内訳は免疫抑制剤が最も多く16例、IVIgが10例、エンドキサンパルスが1例であった。

使用された免疫抑制剤は、アザチオプリン、シクロスポリン、ミゾリピンの3種類で、ステロイド内服との併用使用であった。免疫抑制剤は単剤の使用で、複数の免疫抑制剤が異なる時期に単剤で使用されている症例もあった。

効果判定基準 症状の評価はPDAI、抗体価、PSLの減量の可否で判定した。効果判定はアドオン効果ありと無効に分類した。

アドオン効果あり:免疫抑制剤の追加前後のPDAI、抗体価とステロイド量を比較し減少した症例、すなわち症状が軽快したかステロイドの減量が可能になった場合をアドオン効果ありと判定した。無効:免疫抑制剤を追加しても不変または悪化した場合、無効と判定した。中止後悪化:効果の有無にかかわらず免疫抑制剤の中止後にPDAIや抗体価が増加した場合は中止後悪化と判定した。

効果判定時期:アドオン効果の有無については免疫抑制剤の使用開始後1週間

から4か月(中央値:1か月)、中止後悪化の有無については免疫抑制剤の中止後2週間から1.5か月(中央値:1か月)で判定した。

(倫理面への配慮)

稀少難治性皮膚疾患臨床情報レジストリ研究計画 受付番号963 H26年10月28日

C . 研究結果

免疫抑制剤を使用した16例におけるアドオン効果のまとめ(表1)。アドオン効果あり、無効の効果判定以外に、中止後悪化の有無を判定した。これは免疫抑制剤の使用中にアドオン効果がみられず無効例と判定した症例でも中止後悪化し実は効いていた症例があったため別に判定した。各症例で、免疫抑制剤を1剤から3剤を単独で異なる時期に使用していた。2剤以上使用した症例は8例で、無効もしくは副作用のため変更された。効果判定前後のPDAI値と抗体価の増減(表1)。効果判定時のPDAI値から免疫抑制剤使用前のPDAI値を引いた値をPDAI、効果判定時の抗体価から免疫抑制剤使用前の抗体価を引いた値を抗体価とし検討した。PDAI、抗体価は改善があればマイナス値、悪化していればプラス値となる。アドオン効果あり12例のPDAI平均値は-5.9、抗体価平均値は-63.0、無効13例のPDAI平均値は+3.8抗体価平均値は+204.2であった。効果あり群は臨床スコアと抗体価が改善し、ステロイド減量に至っていることがわかる。

免疫抑制剤による副作用は、シクロスポリンでは、肝障害、下痢、筋力低下が1例ずつ、アザチオプリンでは、1例で肝

障害を認めた。いずれも中止後約3週間で改善している。感染症は認めなかった。シクロスポリンは有害事象の発症率が高かった(4例中3例に発症)。

免疫抑制剤別にみると(表2)、アザチオプリンの使用症例数が最も多く(13例)、アドオン効果ありが8例(62%)、無効が5例(38%)であった。無効例にも中止後悪化が1例あり、症状に改善がなくても悪化させない程度の効果がみられたと考えられ、全体の69%に効果があったと考えられた。シクロスポリンは4例と使用症例数は少ないが、アドオン効果ありが4例で100%であった。ミゾリビンの使用症例数は8例でアドオン効果あり3例で38%、無効は5例で63%であった。ミゾリビンの無効例にも中止後悪化が1例あり、全体の50%に効果があったと考えられた。

中止後悪化はアザチオプリンで6例、シクロスポリンで2例、ミゾリビンで2例みられた。アドオン効果あり群で8例/15例、無効群で2例/10例にみられた。アドオン効果がみられなくても免疫抑制剤を中止後1ヶ月頃までは症状が悪化する可能性がありリバウンド現象に注意が必要である。

調査対象全35例の患者とアドオン効果のあった10例の治療導入期の重症度と最大PSL投与量を比較した(図3)。アドオン効果があった群では重症度は軽症が30%(3例)、中等症が60%(6例)、重症が10%(1例)で、全体35例の軽症が77%(27例)、中等症が20%(7例)、重症が3%(1例)に比し中等症と重症の割合が高かった。またアドオン効果を認めた10例の併用時最大PSL投与量は0mgがなし、1-20mgが10%(1例)、21-40mgが50%(5

例)、41-60mgが40%(4例)であった。2年間通院した天疱瘡患者全体では最大PSL投与量は0mgが17%(6例)、1-20mgが54%(19例)、21-40mgが17%(6例)、41-60mgが12%(4例)であった。臨床症状が中等症から重症例で、中等量から高用量のPSL治療を要した症例に免疫抑制剤がアドオンされ、効果を認めた割合が多いが、1/3で軽症例で低容量のステロイドにアドオンされており投与対象には幅がみられた。

病型別の比較：アドオン効果を認めたのは尋常性天疱瘡が8例(47%)で落葉状天疱瘡が4例(50%)であった。病型によるアドオン効果の差は認めなかった。

D. 考 察

当科では、免疫抑制剤を地固め期(病勢が制御され上皮化するまで)と制御期(上皮化完了後)の症状悪化時の併用療法として免疫抑制剤を使用した。後ろ向きに調査したところ、重症から中等症では、地固め期にさらに病勢を抑えるために併用した例と、軽症では低容量ステロイドで治療開始したために、病勢を完全に押さえきれず併用した場合があった。

治療維持期の天疱瘡に対するアドオン効果は、順にシクロスポリン、アザチオプリン、ミゾリビンの順に有効率が高かった。

ミゾリビンでは内服ステロイド療法の併用した11例で完全寛解が4例得られたと報告されている。ミゾリビンの作用機序は、14-3-3タンパクというミゾリビン結合タンパクが、糖質コルチコイド受容体に作用しその受容体の転写活性を促進し、ステロイド減量効果があると報告されている。またミゾリビンの血清中の濃

度が2.6 µg/ml以上で糖質コルチコイド受容体に作用し、3.0 µg/ml付近で劇的な症状改善があったとされている。これらの知見に基づきわれわれは1日1回150 mgでミゾリピンを投与したが、ミゾリピンの有効率が低かった。その理由として、血中濃度が有効濃度に達していなかった可能性があり、本剤の有効性を得るためには血中濃度を測定する必要があると考える。

E . 結 論

免疫抑制剤のアドン効果は重症から軽症まで幅広い重症型でみられているので、重症度にかかわらずステロイドの反応がいまひとつ足りない時の併用療法として地固め期から治療維持期で使用可能と考える。使用法は、免疫抑制剤を投与後 PDAI をモニターし軽快すればプレドニンを減量する。開始時皮疹がない症例では、抗体価を悪化予測のため参考にしながらし、ステロイドを減量するのが良いと考える。

有効性が高い製剤は、アザチオプリンとシクロスポリンであるが、シクロスポリンは副作用発現率が高く注意が必要である。ミゾリピンは副作用発生頻度が低く選択しやすい薬剤であるが、有効性が低く血中濃度の確認が必要である。しかし薬物血中濃度測定が保険適用されておらず、今後の課題である。

天疱瘡ガイドラインには免疫抑制剤の使用する順番は特に記載されていないが、使用する際の疾患活動性や感染症のリスクなどを考慮して選択することが望ましいことがわかった。これまでの国内外の報告と併せても、免疫抑制剤はステロイド治療の併用療法として有効であること

はあきらかであるが、保険適用がないので今後適用拡大への努力が必要である。

今回の調査では、個々の症例の投与歴PDAI,抗体価を用いて調査したので、多施設で検討するには不向きな調査内容であると感じた。今後レジストリデータベースで調査できる研究デザインを検討し、社会に還元できる疫学調査を行いたい。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表（平成26年度）

論文発表

なし

（同一内容の論文を日本皮膚科学会誌に投稿中である。）

学会発表

1. 杉本佐江子、青山裕美、岩月啓氏．治療医時期の天疱瘡に対する免疫抑制剤と大量 グロブリン療法の治療成績と合併症のまとめ．第263回岡山地方会．平成26年9月21日 岡山市
2. 杉本佐江子、青山裕美、岩月啓氏．免疫抑制剤のアドン効果と合併症から考える治療維持期の天疱瘡治療．36回水疱症研究会．平成26年10月18日 東京

H . 知的所有権の出願・登録状況

（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし