

## 関節症性乾癬(PsA)

最近、私が契約している薬局さんでの学習会の一部を広く薬剤師を対象にして業務上の何かに役立ててほしいという気持ちで youtube 版として一般公開しています。視聴数は極めて少ないのですが、その中のある動画が最近急激に視聴数を伸ばしています。おそらく関連記事のブラウジング機能が発揮されているのでしょうかが逆に一つだけ急増する現象は気味が悪いです。中には薬剤師ではなく一般の患者さんもお覧になっているようでコメントを寄せてくださる方もいます。それも結構な重篤例らしく様々な治療をしても良くなりず医師から今使っている薬が現在最良の治療薬だと言われているようです。特に私に何かを求めてきている訳ではなさそうですし顔も姿も分からない匿名の投稿者に私自身は判断する知識もないため何の返答もしていませんが、一般公開すると自分の予想外のコメントも頂くのだと痛感した次第です。その方の診断名が今回の表題の「**関節症性乾癬**」でした(**関節性乾癬**とも言われるようですがここでは添付文書の適応症の名称に準じました)。以前、乾癬の学習会をした時にはマイナーな病名の位置づけのままでしたので改めて調べてみたというわけです。

### 1) 乾癬とは

本ニュース475号の後半で疥癬(カゼン)を取り上げました。乾癬(カゼン)と読みや漢字が似ているので混同されがちですが両者は全く違う病気になります。疥癬はヒゼンダニによる寄生虫病でしたが、今回とりあげる乾癬は皮膚の炎症症状を伴う慢性疾患になります。乾癬にはいくつかの病型があり、その約90%を占める**尋常性乾癬**を以前学習会の課題にしました。尋常性乾癬は表皮が厚くなる**浸潤・肥厚**、皮膚が赤みを帯びる**紅斑**、ふけのようなもの(**鱗屑**)がついてボロボロと剥がれ落ちる症状がでます。原因は完全には解明されていませんが自己免疫疾患の一つともされています。完治させるのは難しいとは言われていますが、様々な治療法も開発されて寛解例も多いとされています。

正常な表皮細胞は細胞周期が約**19日**で、基底層にある角化細胞(ケラチノサイト)が分裂して表皮で角質化して脱落するまでに約**4週間**を要するとされていますが、乾癬の表皮細胞の細胞周期は約**1.6日**と正常細胞より10倍以上も短く、がん細胞の増殖をも超える細胞分裂速度になり角質化して脱落するまで**3~4日間**とも言われています。なんらかの要因で免疫に関与する樹状細胞を刺激しそこから分泌されるある種のインターロイキンがヘルパーT細胞を刺激し、さらにそこから分泌されるある種のインターロイキンやインターフェロン $\gamma$ 、TNF $\alpha$ が角化細胞の増殖や炎症細胞を活性化して乾癬という病態を引き起こすと言われています。種々の免疫細胞や炎症サイトカイン、抗菌ペプチドなどが関与するとされ治療するには中々にやっかいな病気と言えそうです。

### 2) 関節症性乾癬(もしくは乾癬性関節炎)と治療法

今回の患者さんの**関節症性乾癬**は乾癬患者の約**10%**で発症するとされる**関節の炎症**が強くなった病態で、乾癬を発症して数年後に関節の腫れや痛みが出てくる場合が多いとされています。手足の指の第一関節を中心とした多関節の炎症、アキレス腱などの腱付着部の炎症、足の第3、4趾によく見られる指趾炎、背骨や仙腸関節に起こる脊椎関節炎、爪病変のある指の関節炎などいくつかのタイプに分類されます。関節症状に対する基本的な治療はNSAIDsの内服やステロイドの関節内注入があり、無効例にはDMARDsの内服(メトトレキサート、サラゾスルファピリジン、レフルミド)が推奨されま

すがメトトレキサート以外は乾癬性関節炎への保険適応はありません。さらに無効例には生物学的製剤「TNF $\alpha$ 阻害薬(インフリマキシマブ、アダリムマブ等)、インターロイキン12/23p40阻害薬(ウステキヌマブ)、インターロイキン17阻害薬(セクキヌマブ、イキセキズマブ、プロダルマブ)」が推奨されていますが、前述したいくつかの症状別に推奨される薬物療法も違うとされるので細やかな配慮が必要なようです。

### 3) 関節症性乾癬に適応をもつ薬剤とは

「関節症性乾癬」と「先発薬」のキーワードでSAFE-DIで検索し、その結果を私なりに薬効別に分類すると下記のようになりました。

#### ①ステロイド薬

デキサメサゾン(デカドロン<sup>®</sup>エリキル)、ベタメタゾン(リンデロン<sup>®</sup>錠、シロップ)

後発薬まで見るとトリアムシノロンの注射薬や他のステロイド製剤にも適応がありました。

#### ②TNF $\alpha$ 阻害関連薬

・抗TNF $\alpha$ モノクローナル抗体製剤：アダリムマブ皮下注(ヒュミラ<sup>®</sup>皮下注)、インフリマキシブ(レミケード<sup>®</sup>点滴静注)

・抗TNF $\alpha$ モノクローナル抗体Fab'断片製剤：セルトリズマブペゴル(シムジア<sup>®</sup>皮下注)

#### ③インターロイキン類阻害関連薬

・IL-17Aモノクローナル抗体製剤：セクキヌマブ(コセンティクス<sup>®</sup>皮下注)、イキセキズマブ(トルツ<sup>®</sup>皮下注)

・抗IL-17受容体Aモノクローナル抗体製剤：プロダルマブ(ルミセフ<sup>®</sup>皮下注)

・抗IL-23p19モノクローナル抗体製剤：リサンキズマブ(スキリージ<sup>®</sup>皮下注)、グセルクマブ(トレムフィア<sup>®</sup>皮下注)

・抗IL-12/23p40モノクローナル抗体製剤：ウステキヌマブ(ステララ<sup>®</sup>皮下注)

#### ④ヤヌスキナーゼ(JAK)阻害薬

ウパダシチニブ(リンヴォック<sup>®</sup>錠)

#### ⑤PDE4阻害薬

アプレミラスト(オテズラ<sup>®</sup>錠)

#### ⑥カルシニューリン阻害薬

シクロスポリン(サンディミュン<sup>®</sup>内用液、ネオーラル<sup>®</sup>内用液・カプセル)

#### ⑦従来型抗リウマチ薬

メトトレキサート(リウマトレックス<sup>®</sup>カプセル)

#### ⑧角化症薬：エトレチナート(チガソン<sup>®</sup>カプセル)

関与するサイトカインが共通しているのでしょうかが関節リウマチでも利用される薬もいくつかあります。2021年6月に関節症性乾癬が適応追加になったヤヌスキナーゼ(JAK)阻害薬のリンヴォック<sup>®</sup>錠が今回の患者さんにとって最良の薬と主治医から言われているそうです。ある膠原病専門医師の話によるとJAKの亜種への選択性によっては乾癬に効果があっても関節炎には効果が見られず、関節炎に効果が見られても乾癬には効果がないという例もあるそうですが、リンヴォック錠はJAK1への選択性が高く両者に効果的という評価をされています。ただ今回の患者さんはメトトレキサートとリンヴォックを併用してもなお年中だるさが続き良くなりならず、さらに消化器や気管支にも炎症が出ており多剤併用されているようです。担当されている薬剤師も相互作用や警告のある薬の副作用チェックなどでフォローをされているものと思われそうですが、難病的な症状への薬物治療には薬の副作用の観点から患者さんを見る視点が薬剤師には大切だろうと改めて思いますし、それしか介入する手段もないと思いました。

#### 4) ヤヌスキナーゼ(JAK)阻害薬の種類

前項の治療薬のうち、私の個人的な知識整理のために現在発売されている10種類のヤヌスキナーゼ阻害薬を次表のようにまとめてみました。ヤヌスキナーゼには遺伝子の相違により JAK1、JAK2、JAK3、TYK2(チロシンキナーゼ 2)の4種類が知られています。JAK とはインターロイキン類の受容体に連結したリン酸化酵素でリンパ球の活性化・増殖・機能発現に作用するため、様々な免疫系、炎症系の反応に関与しています(これらの詳細については別途専門書などをご覧ください)。それらの異常により起こる疾患も多いのでヤヌスキナーゼ阻害薬の適応症範囲も広がっています。

一般名	アブ・ロシチニブ	ウパ・ダ・シチニブ	デュークラバ シチニブ	デルゴ・シチニブ	トファシチニブ	パ・リシチニブ	フィルコ・チニブ	ペ・フィシチニブ	リトレシチニブ	ルキリチニブ
製品名	サイバ・インゴ錠	リンガ・ホック錠	ソ・ティクツ錠	コレクテム軟膏	ゼ・ルヤツ錠	オルミント錠	ジ・セラカ錠	スマイラフ錠	リットフーロ cap	ジ・ヤカビ錠
適応症*										
関節リウマチ		●			●	●	●	●		
潰瘍性大腸炎		●			●		●			
クローン病		●								
アトピー性皮膚炎	●	●		●		●				
円形脱毛症						●			●	
コロナウイルス肺炎						●				
骨髄線維症										●
真性多血症										●
造血幹細胞移植後										●
尋常性乾癬			●							
膿疱性乾癬			●							
乾癬性紅皮症			●							
関節症性乾癬		●								
体軸性脊椎関節炎		●								
強直性脊椎炎		●								
<b>標的キナーゼ*の 選択性</b>	JAK1 選択高い	JAK1 選択高い	TYK2	JAK1～3、 TYK2 全て	JAK1～3	JAK1/JAK2 選択高い	JAK1/JAK2 選択高い	JAK1～3 TYK2 全て	JAK3/TEC <sup>!</sup>	JAK1/JAK2 選択高い

一般名	アブ・ロシチニブ	ウパ・タ・シチニブ	デ・ユークラバ シチニブ	デルゴ・シチニブ	トファシチニブ	パ・リシチニブ	フィルコ・チニブ	ペ・フィシチニブ	リトレンチニブ	ルキソリチニブ
製品名	サイバ・インコ錠	リンゲ・ホック錠	ソ・テイクツ錠	コレクチム軟膏	ゼ・ルヤツ錠	オルメント錠	ジ・セラ錠	スマイラ錠	リットフー・cap	ジャカビ錠
代謝酵素#	CYP2C19/2C9	CYP3A4/2D6	CYP1A2/2B6/ 2D6/CES/UGT	CYP3A4/2C19	CYP3A4	CYP3A4	CES	硫酸抱合	複数の GST/CYP	CYP3A4/2C9
排泄型\$	腎排泄	肝腎両	肝消失	?	肝腎両	腎排泄	腎排泄	肝消失	肝消失	肝消失
1日薬価@	5044 円	5089.2 円	2770.9 円	1449 円	5319.8 円	5274.9 円	4893.6 円	4577.8 円	5802.4 円	15024.4 円
発売年/月	2021/12	2020/4	2022/11	2020/6	2013/7	2017/9	2020/11	2019/7	2023/9	2014/9

**%適応症**：スペースの関係で正式な適応症を略したものもありますが、●が各薬剤の現時点での適応症になります。同じ JAK 阻害薬でも適応症が広範にわたっていることが分かりますが、適応の拡大が計画されている薬剤があるのかもしれませんが。デルゴシチニブが唯一外用薬としての適応となっています。

**\* 標的キナーゼ**：各キナーゼへの選択性は添付文書での表現や各キナーゼへの IC50 値を基にして記載しています。各キナーゼの主な役割について添付文書やインタビューフォームからは次のようになっています。(リンゲ・ホック錠の添付文書より) JAK1: 炎症性サイトカインシグナルで重要、JAK2：赤血球成熟に重要、JAK3：免疫監視及びリンパ球機能に重要、(ソ・テイクツ錠のインタビューフォームより) TYK2：乾癬発症を含む炎症及び免疫応答に重要。

**! TEC**：tyrosine kinase expressed in hepatocellular carcinoma という JAK とは別のチロシンキナーゼの一群で BMX、BTK、ITK、TEC 及び TXK の5種類が含まれリトレンチニブはそれぞれを不可逆的に阻害します。リットフー・cap のインタビューフォームによると TEC は T 細胞及び NK 細胞の細胞溶解能に関与するチロシンキナーゼとあります。

**#代謝酵素**：CES；カルボキシルエステラーゼ、UGT；ウリジン2リン酸グルクロン酸転移酵素、GST；グルタチオンSトランスフェラーゼ

**\$排泄型**：未変化体尿中排泄率、腎障害時血中濃度、肝障害時血中濃度の変化から判断しました。肝腎両は肝消失と腎排泄の両方が関与する意味になります。腎排泄型は加齢と共に低下する腎機能とも関連するので服薬管理フォローの上では要注意となる薬ですが、肝腎両排泄型も腎機能低下時には注意が必要かもしれません。

**@1日薬価**：2023年10月時点の薬価。代表的な用量での1日薬価を示しますが、コレクチム軟膏は1日上限量10gとした薬価になります。関節リウマチ、アトピー性皮膚炎(外用薬のぞく)、潰瘍性大腸炎の適応をもったものは1日5,000円前後、乾癬の皮膚症状中心では半額程度、あまり聞かない病名の骨髄線維症などは3倍程度の薬価が付いていると読み取れますが、1日5千円とすると1ヶ月分で15万円(3割負担で4.5万円)にもなるので障害や難病かの公費援助でも無い限り、かなり高い自己負担となる薬剤群といえます。

(終わり)