



強皮症治療の進化

松下 貴史

金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚分子病態学教授

全身性強皮症は免疫異常、皮膚および内臓諸臓器の線維化、血管病変によって特徴づけられる膠原病である。本症は組織障害が徐々に蓄積し、重篤な多臓器障害へと至るため、早期の治療開始が必要である。

かつては皮膚硬化を認めない早期例の診断は専門医でなければ困難であったが、2013年に早期例も含めて高い感度(91%)と特異度(92%)を有するACR/EULAR新分類基準が発表された。この新分類基準ではRaynaud現象や爪郭部毛細血管異常など早期から認める項目が追加され、全身性強皮症の早期診断が容易となり、より早期から治療開始が可能となった。

次に治療についてであるが、私が皮膚科医になった約20年前は、全身性強皮症の治療薬(主に線維化に対する)はD-ペニシラミンと副腎皮質ホルモンぐらいであった。当時はD-ペニシラミンが皮膚の線維化に有効であると考えられておりわれわれも使用していたが、1999年に二重盲検試験にて有効性が否定され、以後使用することはほとんどなくなった。皮膚硬化に対しては、ステロイドに反応する例もあったが、肺の線維化に対しては、無効であった。

このように有効な治療薬がほとんどなかったが、2001年より当科では肺の線維化に対して免疫抑制薬であるシクロホスファミドパルスを行い、多くの症例で有効であった。さらに2006年には二重盲検

試験によりその有効性が確認されて、現在では標準治療となっている。

さらに、肺高血圧症の治療薬の進歩も目覚ましい。また肺高血圧症の治療薬であったボセンタンが指尖潰瘍の発症抑制に2015年から保険適用となったことも非常に意義深い。さらに近年では、全身性強皮症患者に対する抗IL-6受容体抗体の第3相試験において、間質性肺疾患の進行を抑制することが二重盲検試験において示された。しかしながら本試験ではプライマリーエンドポイントである皮膚硬化の変化で有効性が示されなかったことより、保険適用とはならなかった(肺に有効であっただけに非常に残念な結果である)。一方、抗線維化薬であるニンテダニブはプライマリーエンドポイントを間質性肺疾患の進行抑制に設定し、第3相試験で有効性が示されたことより2019年12月より保険適用となった。

このように過去20年間ににおける全身性強皮症に対する治療薬の進歩には目覚ましいものがある。強皮症患者の各臓器病変に応じて適切な治療を選択することが可能となり、強皮症患者の予後やQOLが改善している。しかしながら、これら既存治療でも効果不十分な症例も存在するため、さらなる治療法の開発が必要不可欠であり、われわれの責務である。