

ステロイドに替わる 治療薬を求めて

浅井 俊弥

先日、ANCA関連血管炎をテーマとする講演会で座長を務める機会があった。そのうちの1つ、私の年代ではWegener肉芽腫症のほうがしっくりくるのだが、いまは多発血管炎性肉芽腫症 (granulomatosis with polyangiitis : GPA) と呼ばれている疾患がある。1939年、鼻と肺の肉芽腫、および全身性血管炎と壊死性半月体形成性糸球体腎炎を示した3症例が初めて報告された。Fauci ASらは1983年に21年間の治療のレビューを報告し、シクロホスファミド (CY) 2 mg/kg/日とプレドニゾロン 1 mg/kg/日を併用するプロトコルで治療された患者のうち、85人中79人 (93%) で完全寛解が達成され、23人 (27%) が無治療で経過していることを示した (Ann Intern Med 98 : 76, 1983)。しかしその9年後、同じ施設から、前向きに追跡された158人中91%に改善がみられ、75%が完全寛解に達したものの、5年以上追跡された99人の患者のうち、42%が治療による不可逆的な後遺症を生じていて、膀胱癌のリスクが33倍、悪性リンパ腫のリスクが11倍であることが判明し、原疾患の再発率も50%以上であったと報告され、維持療法におけるCYの長期投与による毒性に対する懸念が高まり、長期ステロイド (GC) 内服による合併症も問題点と指摘された (Hoffman GS, et al : Ann Intern Med 116 : 488, 1992)。

時代は流れ、現時点でも標準的な寛解導入治療と考えられているのはGC+CYだが、GC+リツキシマブもGC+CYと遜色のない初期治療における選択肢となりつつある。ただ、GCに関しては、長期投与による副作用の発現が必至のため、早い減量が望まれるのだが、その減量スピードや維持期間に関しては明らかなコンセンサスは得られていない。

全身性に投与されたステロイドの副作用を計る指標に、最近ではグルココルチコイド毒性指数 (glucocorticoid toxicity index : GTI) が用いられている。評価項目は多岐にわたるが、今回の講演で述べられたアバコパンの国際共同第Ⅲ相試験 (ADVOCATE試験) では、副次評価項目として用いられた。治療効果はプレドニゾロン群と同様であったが、アバコパン群のほうが、死亡、重篤な有害事象や感染症の発生が少なかったとの結果が得られている。GTIを用いて解析された論文はステロイドの長期投与が必要な尋常性天疱瘡、重症喘息、全身性エリテマトーデスなどでも発出されるようになり、生物学的製剤をはじめとしたステロイドに替わる治療薬の有用性を示している。

ステロイドの効果と副作用は、皮膚科外用薬でも同じ構図があてはまる。過去にはステロイド外用薬を長期に継続する必要があった、尋常性乾癬やアトピー性皮膚炎の治療がここ数年で大きく変わった。医学全体が目指す疾病治療の方向性を、今回の講演でも強く感じた。