

氏名	ばやらー ぼろとや BAYARAA BOLORTUYA		
学位の種類	博士（医学）		
報告番号	甲第 1825 号		
学位授与の日付	令和 2 年 3 月 16 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当（課程博士）		
学位論文題目	Sustainability and switching of biologics for psoriasis and psoriatic arthritis at Fukuoka University Psoriasis Registry （福岡大学乾癬レジストリにおける乾癬および乾癬性関節炎に対する生物学的製剤の持続可能性と切り替え）		
論文審査委員	（主査） 福岡大学	教授	中島 衡
	（副査） 福岡大学	教授	高田 徹
	福岡大学	講師	古賀 佳織

## 内 容 の 要 旨

### 【目的】

乾癬は慢性の皮膚の炎症性の角化症で、時に関節症状（乾癬性関節炎）を伴う疾患である。乾癬 (PsV)、乾癬性関節炎 (PsA) には生物学的製剤が高い効果を示す。しかし、現実の治療の中ではこれらの薬剤が変更されたり中止されたりすることが多いが、どれが最も PsV と PsA の治療に適した製剤なのかは解っていないので我々は最適な治療を発見する目的で、Real world での各生物学的製剤の使用、および中止、変更の状況と理由を調査した。

### 【対象と方法】

2010 年から 2017 年末までに福岡大学病院皮膚科を受診した乾癬、乾癬性関節炎の患者について生物学的製剤治療を受けた全ての患者を対象とし、診療録から臨床情報を抽出し、病歴、臨床的な特徴と使われた薬剤について後ろ向きに調査した。抽出した患者情報は、性別、初診年齢、初発年齢、Body mass index (BMI)、家族歴、既往歴、生活歴（喫煙、飲酒）、病型（尋常性乾癬、関節症性、膿疱性乾癬、滴状乾癬、乾癬性紅皮症）、Psoriasis area and severity index (PASI)、Body surface area involvement (BSA)、合併症（肥満、糖尿病、高血圧、高脂血症、痛風）および症状の有無について、であっ

た。使用された生物学的製剤は、その開始日と終了日を記録した。複数の薬剤が使用された患者では、全ての薬剤について記録した。薬剤の全体の推移については、一年ごとに1患者に使われた薬剤の種類(人・年)を計数した。従って、年の途中で他剤に変更した場合は2つの薬剤にカウントされている。薬剤が変更されている場合は、その理由について検討し、以下の9つに分類した。即ち、皮膚への1次無効、皮膚への効果減弱、関節症への1次無効、関節症への効果減弱、副作用、自己注射の問題、経済的問題、本人の希望/または受診無し、合併症による中止、寛解終了、通院など社会的問題である。

### 【結果】

2010年から2017年末まで福岡大学病院皮膚科では乾癬の患者は1260人が受診していた。そのうちに211人(男は158人、女は53人、男女比は3:1)が市販後の生物学的製剤治療を受けていたが、そのうち147人(69.7%)が1種類だけの生物学的製剤で治療されていた。内訳は男が112人(70.9%)、女が35人(66%)で比率に有意差はなかった( $p$ -value=0.4961)。64人の患者は(男が46人(71.9%)、女が18人(28.1%))は別の生物学的製剤に切り替えられた。各生物学的製剤が使用された患者数を1年ごとの患者数の総和で累積したところ、全体乾癬患者では、ウステキヌマブ(UST)が223人・年、アダリムマブ(ADA)が222人・年と多く、続いてインフリキシマブ(IFX)が142人・年と続いた。TNF $\alpha$ 阻害剤の使用は減少したが、新たに導入された患者ではUSTおよびインターロイキン(IL)-17阻害剤が増加した。USTが最も継続率が高い結果となった。USTはIFX、ADAに比較して有意に生存曲線の中央値が大きかった(それぞれ $p$ =0.0057, 0.0005)が、SECとは統計学的に有意差がみられなかった( $p$ =0.4724)。2剤目の生存曲線はいずれの薬剤も1剤目よりも継続率が低く、1剤目が効果がなければ2剤目も効果が乏しい臨床的な事実が裏付けられたと考えられた。薬剤が打ち切られた主な理由は、皮膚への一次無効(26.4%)、皮膚への効果減弱(36.5%)、本人の希望/または受診無し(22.6%)、副作用(7.7%)、合併症(3.4%)および経済的理由(2.4%)であった。PsA患者では、TNF阻害剤が依然として最も頻繁に投与されたが、他の製品と比較して薬物継続率に差はなかったが、USTまたはIL-17阻害剤への切り替えは増加傾向を示しました。

### 【結論】

継続率から見た生物学的製剤の有用性は2017年終り時点ではUSTが高いと考えられた。PsAに関してははっきりとした特徴が得られなかった。今後、さらに新しい製剤が増えてくるので、継続的に研究をする必要がある。また、PsAに関してはさらに多くの症例の経過を観察する必要がある。

## 審査の結果の要旨

本論文は、2010～17年に福岡大学病院皮膚科に受診した乾癬(PsV)、乾癬性関節炎(PsA)患者を対象とした臨床研究である。この研究の目的はこれらの疾患に対して、最適な治療結果をもたらす生物学的製剤を選別することである。それぞれの薬剤での治療継続率を指標として評価されている。

PsV、PsAを併せた乾癬全体ではIL12/23p40Mabであるustekinumab(UST)の使用が増加し、薬剤継続率もInfliximab(IFX)、adalimumab(ADA)等のTNF阻害薬より有意に高いことが明らかとなった。薬剤切り替えに関しても、IFXからADA、そしてADAからUST例が多く認められた。PsAに限ってみると、やはりTNF阻害薬が頻繁に投与されたが、薬剤継続率には差が認められなかった。USTやIL17阻害剤の使用の増加が明らかになった。

以上の研究結果から、現時点ではUSTが最も有用な生物学的製剤であることが示された。

### 1. 斬新さ

近年開発された生物学的製剤の受療患者を対象として、作用機序の異なる製剤ごとの臨床記録を対象とした研究を展開した点は、新しい結果であり斬新である。

### 2. 重要性

病因が未だ明らかにされていない乾癬という疾患において、異なるサイトカインを標的としたモノクロナル製剤を用いての治療を行い、それぞれの治療成績を明らかにした本論文は、乾癬という病態を考察、解析する上でも重要である。

### 3. 研究方法の正確性

当該教室における数多くの患者に対する詳細な臨床症状、所見の記載の蓄積があり可能となる臨床研究である。それぞれの評価項目の定義や数量の測定法など正確であり、得られた結果は高い信頼性を有すると思われる。

### 4. 表現の明確さ

乾癬の病態に関連したサイトカインに対する標的治療の効果や有害事象を定量的に評価することは容易ではない。評価項目の定義を明らかにして、曖昧な部分を抑えることで、結果を理解しやすく表現できている。申請者はモンゴル出身者であるが、日本語は流暢であり、はっきりとした口調での発表であった。

### 5. 主な質疑応答

Q1: 薬剤の継続率に焦点を当てて書かれた論文ではあるが、薬剤の決定は、担当医師一人の好みで左右されているということはないか？

A1: 入院であっても外来患者であっても、薬剤の選択は教室内のカンファレンスで決定されることが多い。しかし、実臨床の場であるので個人で決定していることもある。

Q2: PsA の場合にも皮膚科で薬剤選択をしているのか？

A2: 整形外科の意見を伺って決めることも多々ある。

Q3: 転院した後の治療の実際はわかるのか？

A3: 長く生物学的製剤で治療してきた人は、やはり生物学的製剤で治療継続されていることが多いようだった。

Q4: 第一選択の生物学的製剤の効果がなくなった患者さんに第 2 選択の生物学的製剤も効果がなくなることが多いとの発表でしたが、用量を増やすことで効果があることはないのか？

A4: 用量を増やすことで効果が出る可能性もあると思うが、この研究では薬剤 switch をした場合を対象とした。

Q5: 生物学的製剤の導入基準よりも軽い症状でも生物学的製剤による治療を行う症例があるのか？

A5: 実臨床での対応であるので、患者の要望が強く、導入される場合もありうる。

Q6: 「高い継続率」と「継続期間の中央値」と二つ表現されている点は、何を強調したかったのか？

A6: 非常に長期に継続した例が全体の平均継続期間を長くしているわけではないことを明示するために継続期間の中央値を示した。

Q7: 薬剤の無効の定義はどのようにされたのか？

A7: 実臨床での無効の判断なので、患者の意向を含めた主治医の判断だったと思う。

Q8: 一次無効と二次無効とは、状態としてはどのような違いなのか？

A8: 薬剤を使い始めた地点から効果がないものを一次無効、使い始めは効果があったが徐々に効果がなくなったものを二次無効という。

Q9: なぜ PsV+PsA と PsA と比較したのか？PsV vs PsA としなかった理由は？

A9: Ps 全体像を把握することが、重要と判断した。

Q10: TNFi よりも UST が優っているのは、なぜだと思っているのか？

A10: UST の阻害部位が、IL12/23p40 であり、サイトカインカスケードのより上流に存在する分子であるからと考えている。

Q11: IL12/23p40Mab の UST が IL17i の SEC や IXE、IL17Ri の BRO よりよい結果だったことは、IL12 のラインが乾癬の病態では関わっていると考えているのか？

A11: 乾癬では IL12 のラインは、ほとんど病態形成に関わっていないことがこれまでの研究で明らかにされており、やはり IL23 が key cytokine と考えられている。

Q12: RA では TNFi と IL6Ri が Mab として使用されているが、乾癬では TNFi が治療に使われる取り組みはされているが、IL6Ri では効果が無かったのか？

A12: 乾癬の病態には、IL6 はほとんど関与がないと考えられている。

その他の質問に関しても、申請者は適切に答えた。また、今後の検討に関するアドバイスもあった。

本論文は、論文中の記載にもあるとおり、study limitation があるも実臨床から導き出された信頼性の高い情報であり、今後も対象患者数を追加した検討を継続することで、新たな方向性を示すことができる独創性と発展性を有するものと思われ、学位論文に値すると評価された。