

Table of contents

Psoriasis Update Systemic, Topical Options Flourish	1
Facing the Burden of Psoriasis	6
An Editorial Supervisor's Comment	8

Vol.02

MARUHO DERMA REPORT

Psoriasis Update Systemic, Topical Options Flourish

From a new class of biologic drugs to new twists on topical therapies, the array of treatments for psoriasis has never been more robust. In particular, dermatologists are anticipating the arrival of a potent category of immunomodulators that target a source of inflammation that can lead to psoriasis, potentially at its origins. At the same time, they're learning more about using existing biologic drugs more safely and effectively. Meanwhile, topical preparations for localized disease offer an unprecedented range of options to meet patients' needs.

Before biologics became available, says Lawrence Green, M.D., a Washington, D.C.-based dermatologist and member of the National Psoriasis Foundation's board of trustees, "Systemic therapy for moderate to severe psoriasis was very limited in long-term safety and efficacy." We already know that long-term methotrexate use can damage the kidney and liver, he explains, while UV light therapy requires repeated cycles to address relapses.

Conversely, "The TNF blockers etanercept, adalimumab, and infliximab have the advantage of being effective in psoriatic arthritis as well as psoriasis," says Stephen Stone, M.D., a professor in the Division of Dermatology at Southern Illinois University School of Medicine. Other FDA-approved biologics include the T-cell inhibitors alefacept and efalizumab.

All biologics have their advantages and disadvantages. "We have the most experience with etanercept. We know that it has long-term efficacy, but there is some drop-off after a year or so," says Dr. Stone. Across the board, he adds, "Biologics are immunosuppressive, so there may be some suggestion of increased infections." In addition, he says, "There may possibly be some evidence—though it doesn't appear to be a major problem as much as a statistical incidence—of increased lymphomas" in patients taking these drugs.

Pending Biologics Offer New Hope

Targeting a new pathway of inflammation will offer another treatment avenue—one that has doctors quite hopeful. "The IL-12/23

乾癬治療の最新事情 ますます増える全身治療薬・局所治療薬

近年、乾癬治療薬は、新しいタイプの生物学的製剤から局所治療薬まで、これまでにないほど多くの種類が登場してきている。特に、乾癬の病変形成に重要な炎症の発生源を標的とする強力な免疫調整薬は、大いに期待されている。同時に、既存の生物学的製剤をより安全かつ効果的に使用する方法についても、数多くの知見が蓄積されてきた。さらに、さまざまな局所治療薬の登場により、患者のニーズに合った治療選択幅が、かつてないほど多様になってきている。

「生物学的製剤が登場するまでは、中等度から重度の乾癬の全身治療は長期的な安全性と有効性の面で満足できるものがほとんどありませんでした」と、ワシントン DC の皮膚科医で米国乾癬協会の評議会議員でもある Lawrence Green 氏は語る。「メトトレキサートの長期使用は腎臓および肝臓に障害をもたらす可能性があり、紫外線療法は、再発予防のため繰り返し治療を行わなければなりません」。

これまでの全身療法と対照的に、「エタネルセプト、アダリムマブ、インフリキシマブといった TNF 阻害薬は、乾癬のみならず乾癬性関節炎にも有効であるという点で、優れた薬剤です」と南イリノイ大学医学部皮膚科教授の Stephen Stone 氏は語る。FDA で承認された生物学的製剤としては、これらのほかにアレファセプトやエファリツマブといった T 細胞阻害薬もある。

いずれの生物学的製剤も、長所と短所を併せ持っている。「われわれは、長期的有効性が明らかにされているエタネルセプトを多くの症例で使用しています。ただ、1年ほど継続すると効果がやや減少します。また生物学的製剤は免疫抑制作用があるので、感染症に罹患しやすくなる危険性があります」。また、これらの薬物を投与している患者では「発生率に統計的な差が生じるほど大きな問題ではないのですが、リンパ腫の発症リスクが高まる可能性があるようです」と Stone 氏は語る。

審査中の生物学的製剤から新たな希望が

新しい炎症経路を標的とすることで、また別の治療法が得られるのではないかと医師の期待はきわめて大きい。「近く承認予定の抗 IL-12/23 モノクローナル抗体製剤は、1回の投与で数ヶ月間乾癬が消失した患者もいるなど、顕著な有効性が報告されて

drugs that are soon to be approved look incredibly effective. For some people, one dose clears psoriasis for months. And so far they look reasonably safe," says Steven R. Feldman, M.D., Ph.D., a professor of pathology and dermatology at Wake Forest University in Winston-Salem, NC.

In the development of these drugs, he says, "Research is showing that the IL-23 pathway seems to be very closely involved with the pathogenesis of psoriasis. There's even a defect in an IL-23 receptor that's linked to psoriasis," he adds (Duffin KC, Krueger GG. Genetic variations in cytokines and cytokine receptors associated with psoriasis found by genome-wide association. *J Invest Dermatol.* 2008 Oct 2. [Epub ahead of print]).

The closest new biologic psoriasis drug to FDA approval is ustekinumab, which typically is administered at baseline, four weeks later, then every 12 weeks thereafter.

"Ustekinumab targets the p40 protein, which is a subunit of interleukins 12 and 23," says Bruce Bebo, Ph.D., director of Research and Medical Programs for the National Psoriasis Foundation. "Ustekinumab neutralizes both of those cytokines and seems to have a very potent effect on psoriasis," he says.

In a large Phase III study targeting moderate to severe psoriasis, 66.7% of patients receiving 45 mg doses and 75.7% receiving 90 mg doses achieved a 75% improvement in their Psoriasis Area and Severity Index scores (PASI 75) by week 12 versus 3.7% of patients receiving a placebo. The differences in response rates between the 45 mg cohort and the 90 mg cohort versus placebo were 63.1% and 72%, respectively ($P < 0.0001$ in both analyses) (Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [PHOENIX 2]. *Lancet.* 2008 May 17;371(96275):1675-84.).

Another Phase III study comparing ustekinumab to etanercept showed that at week 12, 68% of patients who received 45 mg doses and 74% of patients receiving 90 mg doses (at weeks zero and four) achieved PASI 75, versus 57% of patients receiving twice-weekly 50 mg etanercept subcutaneous injections ($P = 0.012$ for ustekinumab 45 mg; $P < 0.001$ for ustekinumab 90 mg versus etanercept) (Griffiths C, Strober B, van der Kerkhof PCM, et al. A phase 3, multicenter, randomized study comparing ustekinumab and etanercept for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis. FP1336, presented at 17th European Academy of Dermatology and Venereology Meeting, Paris, September 17-20, 2008).

In June, the FDA's Dermatologic and Ophthalmic Drugs Advisory Committee (DODAC) unanimously recommended approval of ustekinumab. Experts predict it will enter the U.S. market in early 2009.

ABT 874 (a fully human Interleukin 12 /23 monoclonal antibody) has been studied at every-other-week dosing, says Dr. Stone. In a Phase II dose-ranging study, 63% of patients who had received one 200 mg injection achieved PASI 75 at week 12 ($P < 0.001$) (Kimball AB, Gordon KB, Langley RG, et al. Safety and efficacy of ABT-874, a fully human interleukin 12/23 monoclonal antibody, in the treatment of moderate to severe chronic plaque psoriasis. *Arch Dermatol.* 2008 Feb;144(2):200-7.).

います。さらに、現段階では安全性も高いようです」と、Wake Forest 大学（ノースカロライナ州ウィンストン・セーラム）病理・皮膚科教授の Steven R. Feldman 氏は語る。

Feldman 氏によれば、「薬剤の開発段階において、IL-23 経路が乾癬の発症にきわめて密接に関わっていることがわかってきました。IL-23 受容体の機能異常が乾癬と関連することも明らかにされました」。(Duffin KC, Krueger GG. Genetic variations in cytokines and cytokine receptors associated with psoriasis found by genome-wide association. *J Invest Dermatol.* 2008 Oct 2. [出版前の電子版])

IL-23 を標的とする生物学的製剤で最も FDA 承認に近いのはウスステキヌマブで、通常、治療開始時と 4 週間後に 1 回、さらにその後は 12 週間ごとに投与される。

「ウスステキヌマブの標的は、IL-12 および IL-23 に共通するサブユニットの 1 つである p40 蛋白です」と、米国乾癬協会の研究・医療計画部長である Bruce Bebo 氏は語る。「ウスステキヌマブは、IL-12 および IL-23 の両サイトカインの作用を阻害することにより、乾癬治療に強力な効果を発揮すると考えられています」。

中等度から重度の乾癬患者を対象として行われた大規模第 III 相試験では、ウスステキヌマブ投与 12 週目までに、PASI (Psoriasis Area and Severity Index) スコアの 75% 以上の改善達成率 (PASI 75) が、45 mg 投与群で 66.7%、90 mg 投与群で 75.7% という結果が得られたのに対し、プラセボ投与群では 3.7% に過ぎなかった。プラセボ投与群の結果を差し引くと、45 mg 投与群および 90 mg 投与群では、それぞれ 63.1% および 72% の結果が得られた (いずれも $P < 0.0001$)。 (Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [PHOENIX 2]. *Lancet.* 2008 May 17;371(96275):1675-84.)

ウスステキヌマブ (0 週目および 4 週目に投与) をエタネルセプトと比較した別の第 III 相試験では、投与 12 週目の PASI 75 は、ウスステキヌマブ 45 mg 投与群で 68%、90 mg 投与群で 74% であったのに対し、週 2 回のエタネルセプト 50 mg 皮下投与群では 57% であった (vs ウステキヌマブ 45 mg 投与群: $P = 0.012$ 、vs ウステキヌマブ 90 mg 投与群: $P < 0.001$)。 (Griffiths C, Strober B, van der Kerkhof PCM, et al. A phase 3, multicenter, randomized study comparing ustekinumab and etanercept for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis. FP1336, presented at 17th European Academy of Dermatology and Venereology Meeting, Paris, September 17-20, 2008)

これらの結果より、2008 年 6 月、FDA の皮膚科・眼科用剤諮問委員会 (DODAC) は満場一致でウスステキヌマブの承認を提言した。2009 年の初めには米国で上市されると専門家はみている。

一方、「ABT 874 (完全ヒト型 IL-12/23 モノクローナル抗体) は隔週投与が研究されてきました」と Stone 氏は語る。第 II 相の用量決定試験では、200 mg 単回皮下投与を受けた患者の 63% が、投与 12 週目に PASI 75 を達成した ($P < 0.001$)。 (Kimball AB, Gordon KB, Langley RG, et al. Safety and efficacy of ABT-874, a fully human interleukin 12/23 monoclonal antibody, in the treatment of moderate to severe chronic plaque psoriasis. *Arch Dermatol.* 2008 Feb;144(2):200-7.)

Etanercept Shows Pediatric Potential

“Also of interest are the trials of etanercept in pediatric patients,” which show that this drug is quite effective for patients as young as four years [Paller AS, Siegfried EC, Langley RG, et al. N Engl J Med. 2008 Jan 17;358(3):241-51], says Dr. Bebo. The FDA’s DODAC also recommended approving this indication for etanercept, which the FDA could do in early 2009, he says.

Lawrence F. Eichenfield, M.D., says that in the pediatric study of etanercept, in which he was an investigator, “Children and adolescents seemed to do even better than equivalently affected adults in other trials in terms of PASI response.” By week 12, 57% of children dispensing 0.8 mg per kilogram of body weight for once-weekly reached PASI 75 and 11% of placebo group reached ($P < 0.001$), versus 30% to 34% of adults taking this dosage in other trials. Also at week 12, 75% of children reached PASI 50, and 27% reached PASI 90 ($P < 0.001$ for each placebo group). Dr. Eichenfield is professor of Pediatrics and Medicine (Dermatology) and chief of Pediatric and Adolescent Dermatology at the University of California, San Diego, School of Medicine and Rady Children’s Hospital and Health Center in San Diego.

Topical Choices Changing

In psoriasis, “Most patients have mild disease and respond well to topical treatments, including vitamin D analogues, topical corticosteroids, and, in some cases, calcineurin inhibitors,” says Alan B. Fleischer, Jr., M.D., professor and chair of Dermatology at Wake Forest University. Although topical corticosteroids remain the U.S. mainstay, he adds that when used long-term, “they can cause atrophy. But the elegant thing about vitamin D and its analogues is that topically, they can be used indefinitely with no risk of atrophy. Therefore, I believe vitamin D and vitamin D analogues such as calcitriol, calcipotriene, and maxacalcitol should be the mainstay of treatment for most patients.”

“Combination monotherapy has been evolving as well,” adds Dr. Eichenfield. In this area, he says, the mixture of calcipotriene 0.005% and betamethasone dipropionate 0.064% represents “a combination therapy available in a single product that is highly effective and fast-acting, and therefore especially useful for mild or moderate plaque psoriasis.”

Additionally, various manufacturers of clobetasol-based drugs have introduced a scalp formulation/solution, along with foam, lotion, shampoo, and spray vehicles, says Dr. Feldman. There is even an emollient foam that provides light moisturizing and avoids the alcohol used in foam formulations. “The alcohol absorbs on contact; the emollient foam must be rubbed in,” adds Dr. Green.

“Scalp psoriasis is frustrating to treat because it’s almost impossible to apply medicines to the scalp,” says Dr. Feldman. Historically, physicians believed scalp psoriasis to be medication-resistant, when in fact, says Dr. Feldman, it’s more likely that patients were not using their medications.

Ointment vehicles are excellent for treating psoriasis, adds Dr. Feldman, “but many patients dislike putting ointments on the skin. However, now that we have easy-to-apply sprays and foams, it’s much easier to get patients to use the medicine.”

エタネルセプトは小児でも使用できる可能性が

「興味深いのは、小児患者におけるエタネルセプトの治験結果です」と Bebo 氏は語る。エタネルセプトが 4 歳以上の小児患者にきわめて有効であることが示されたのだ [Paller AS, Siegfried EC, Langley RG, et al. N Engl J Med. 2008 Jan 17;358(3):241-51]。FDA の皮膚科・眼科用剤諮問委員会 (DODAC) も、エタネルセプトの小児への適用を承認することを提言している。Bebo 氏は、2009 年初めには FDA の承認が得られると予測している。

小児症例に対するエタネルセプト臨床試験の治験責任医師であった Lawrence F. Eichenfield 氏 (カリフォルニア大学サン・ディエゴ校医学部小児・内科 (皮膚科) 教授兼青少年皮膚科長で、サン・ディエゴの Rady 小児病院・ヘルスセンター長でもある) は「PASI 達成率をみると、他の治験における同程度の症状の成人患者よりも小児例でかなり有効性が高いようです」と語る。エタネルセプトを週 1 回 0.8 mg/kg 皮下投与を受けた小児では、57% が 12 週目までに PASI 75 を達成したが、プラセボ投与群では 11% であった ($P < 0.001$)。また 12 週目までに小児の 75% が PASI 50 を、27% が PASI 90 を達成した ($P < 0.001$ 、プラセボ群との比較)。一方、別の臨床試験において同等量を投与した成人では、12 週目までに PASI 75 を達成したのは 30 ~ 34% に過ぎなかった。

変わりゆく外用薬の選択肢

乾癬治療においては「多くの患者は軽症で、ビタミン D 誘導体、外用ステロイド薬などの外用薬に良好に反応します。また、カルシニューリン阻害薬が有効な場合もあります」と、Wake Forest 大学皮膚科教授・皮膚科長の Alan B. Fleischer, Jr. 氏は語る。米国では外用ステロイド薬が依然として治療の主流であるが、「長期的に使用した場合、皮膚萎縮をきたすおそれがありますが、ビタミン D とその誘導体は、外用では皮膚萎縮のリスクがないという利点があります。したがって、多くの患者には、ビタミン D と、カルシトリオール、カルシポトリオール、マキサカルシトールといったビタミン D 誘導体を中心とする治療を行うべきだと考えています」と述べる。

「合剤による単独療法も進んできています」と Eichenfield 氏は付け加える。カルシポトリオール 0.005% とジプロピオン酸ベタメタゾン 0.064% の合剤は、「有効性と速効性に優れており、また 1 つの製剤で治療が可能なため、軽度から中等度の局面型乾癬には特に有用性が高いといえます」。

また Feldman 氏によれば、クロベタゾールを主成分とする薬剤を販売する数社の製薬会社は、頭皮用の製剤として、溶液を泡状タイプ、ローションタイプ、シャンプータイプ、およびスプレータイプにして販売しているという。中には、軽い保湿効果を示し泡状にして使用する、アルコールを含まないエモリエント・フォームまでである。「アルコールは接触時に吸収されますが、エモリエント・フォームはしっかりと塗り込む必要があります」と Green 氏は指摘する。

「頭皮に薬を塗付するのはほぼ不可能なので、頭部乾癬の治療は手間取ります」と Feldman 氏は言う。従来、頭部乾癬は治療抵抗性と考えられてきたが、実際は患者が処方された薬剤を使用しなかったためではないか、と彼は語る。

Feldman 氏によれば、乾癬治療には軟膏基剤が最も効果的だが、「多くの患者は軟膏を塗るのを嫌がります。でも、今では塗りやすいスプレータイプやフォーム (泡) タイプがあるので、かなり使いやすくなっています」。

Physicians' tactics also can boost compliance, says Dr. Feldman. If a dermatologist tells a patient to use cortisone ointment for two months, he explains, the patient probably will show little improvement at that point. Conversely, if one tells a patient to return after three days' use, the patient often gets significantly better. "Logic says that if the ointment didn't work in two months, it can't possibly work in three days. But if you tell patients two months, it seems like such a burden that they don't do it," Dr. Feldman says.

Phototherapy Going Home

Dr. Feldman says he sees increasing use of localized ultraviolet (UV) light and laser devices, including handheld home devices, for localized disease. Although some insurance companies may not want to pay for such devices, he says, "Sometimes you must convince them that the home unit is a bargain compared to the cost of other options."

For patients with extensive psoriasis, Dr. Feldman recommends prescribing phototherapy before proceeding to biologic drugs. "Light therapy is safe and can be very effective. It costs very little, and can be done in the office or the patient's home," he notes. Home light units furthermore achieved surprisingly good compliance in a recent study, he adds (Yentzer BA, Yelverton CB, Pearce DJ, et al. Adherence to acitretin and home narrowband ultraviolet B phototherapy in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2008 Oct;59(4):577-81. Epub 2008 Jul 10).

Guidelines Set Clinical Context

Also new are treatment guidelines for psoriasis and PsA, published by the American Academy of Dermatology (AAD) (Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. *J Am Acad Dermatol.* 2008 May;58(5):826-50).

With many advances in psoriasis treatment having occurred in recent years, "Insurers were not sure what kinds of treatments were appropriate and when," says Dr. Feldman, who reviewed the guidelines. To that end, he says, the AAD discussed the strength of the evidence behind each treatment.

Accordingly, Dr. Green says that for physicians, "The AAD guidelines are very helpful in providing a framework to ensure that we're all practicing to the standard of care."

"The guidelines give us a useful risk-benefit analysis of the different biologic agents," adds Dr. Eichenfield.

"Five or 10 years from now," says Dr. Stone, "we'll probably know the best way of using biologics." The current FDA-approved way of using them isn't necessarily the best, he adds. Future refinements, he notes, could involve frequency of administration; combinations with methotrexate, cyclosporine, or yet-to-be invented agents; or switching patients between classes of biologics every few months. "As dermatologists get more experience with these drugs," says Dr. Stone, "we love to mix and match different combinations. I suspect we're only in the early stages of using these drugs."

また、医師の対応ひとつで患者のコンプライアンスは向上する、と Feldman 氏は語る。コルチゾン軟膏を2ヵ月間塗布するよう患者に指示しても、2ヵ月後の来院時に、症状の改善はほとんどみられない。ところが、3日間ステロイド軟膏を塗ってから来院するよう指示すると、症状は著しく改善している場合が多い。「通常は、2ヵ月間ステロイドを塗布して効果がみられないのに3日で症状が改善するはずはないのですが、患者は外用期間が2ヵ月と言われると大変なプレッシャーを感じ、外用治療を途中で止めてしまうと考えられます」と Feldman 氏は語る。

戻ってきた光線療法

Feldman 氏によると、コンパクトな家庭用治療機器を含め、限局性病変用の局所紫外線 (UV) 照射装置やレーザー治療機器を用いた治療が増えているという。このような機器に対し保険金を支払うのを躊躇する保険会社*もあるが、「保険会社には、他の選択肢のコストを考えると家庭用治療機器は格安だと説得する場合もあります」と Feldman 氏は語る。

*米国は日本とは医療保険制度が異なり、大部分は民間の保険会社と任意に契約している。

Feldman 氏は、乾癬の皮膚症状が広範囲に及ぶ患者に対しては、生物学的製剤による治療に進む前に、光線療法を行うことを薦めている。「光線療法は安全かつ非常に効果の高い治療法と考えられます。またコストも非常に低く、会社や自宅でも行うことができます」。ちなみに、家庭用光線治療機器へのコンプライアンスは驚くほど良好であることが、最近の研究で示されているという。(Yentzer BA, Yelverton CB, Pearce DJ, et al. Adherence to acitretin and home narrowband ultraviolet B phototherapy in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2008 Oct;59(4):577-81. Epub 2008 Jul 10)

臨床に則したガイドラインの設定

米国皮膚科学アカデミー (AAD) による、乾癬および乾癬性関節炎の治療ガイドラインも新しく公表された。(Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. *J Am Acad Dermatol.* 2008 May;58(5):826-50.)

ここ数年で乾癬治療には多くの進展がみられたが、「保険会社は、どの時期にどのような治療が適切かを明確には認識していませんでした」と数々のガイドラインを論評してきた Feldman 氏は語る。この点を明らかにするために、AAD では、各治療のエビデンス・レベルを議論してきたという。

「このようにして完成した AAD ガイドラインは、治療に当たるすべての医師が、標準治療に沿った、しっかりとした治療計画を立てるのに非常に有用です」と Green 氏は語る。

「このガイドラインでは、各種生物学的製剤のリスク・ベネフィット解析も行われています」と Eichenfield 氏は語る。

「5～10年後には、生物学的製剤の最適な使用法が明らかにされているでしょう」と Stone 氏は語る。彼によれば、現在 FDA で承認されている投与法は、必ずしも最善のものとは言えないという。今後改良を加えるべき点としては、生物学的製剤の投与頻度 (間隔)、メトトレキサートやシクロスポリン、あるいは今後開発されるであろう薬剤との併用療法、数ヵ月ごとの生物学的製剤間の変更などが挙げられる。「今後、皮膚科医は生物学的製剤の使用経験を積み、さまざまな併用療法を比較検討していく必要があります。我々はまだこのような薬剤を使い始めたばかりですから」。

Confronting Comorbidities

"It's a very interesting time from a therapeutic standpoint, and regarding the recognition of how complex an inflammatory disease psoriasis is," says Dr. Eichenfield.

Therefore, he says, "It's important for physicians to understand the emerging evidence regarding the inflammatory component of psoriasis, and the interesting data that associates a significant amount of non-skin morbidity with psoriasis." In particular, he says, patients with psoriasis experience higher rates of obesity, metabolic syndrome, and heart disease, including a higher risk of myocardial infarction even in patients under 40 years old (Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, et al. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. JAMA. 2006 Oct 11;296(14):1735-41.).

"There's evidence that there are risk factors apart from psoriasis that relate to markers of inflammation; for instance, elevated CRP is associated with a higher risk of myocardial infarction. The question is whether this is fundamentally part of the inflammatory disease process," says Dr. Eichenfield.

Going forward, he says, "We're interested in determining the relationship between markers of inflammation and cardiovascular risk in psoriasis patients."

Physicians know that psoriasis is associated with increased weight and body mass index, as well as increased rates of depression, hypertension, smoking, impaired glucose tolerance, and metabolic syndrome, says Dr. Eichenfield. "The question is whether these are comorbid conditions that travel with psoriasis, or whether psoriasis itself causes inflammation that is having cardiovascular and other effects," he adds. If psoriasis is somehow causing these comorbidities, notes Dr. Eichenfield, perhaps controlling psoriasis will prevent or slow their development (Gottlieb AB, Dann F, Menter A. Psoriasis and the metabolic syndrome. J Drugs Dermatol. 2008 Jun;7(6):563-72. Review. Azfar RS, Gelfand JM. Psoriasis and metabolic disease: epidemiology and pathophysiology. Curr Opin Rheumatol. 2008 Jul;20(4):416-22. Review.).

直面する合併疾患

「治療的観点からだけでなく、乾癬がいかに複雑な炎症性疾患であるかが明らかにされてきたことから、現在は非常に興味深い時代といえます」と、Eichenfield氏は語る。

「われわれ医師は、近年相次いで発表される、乾癬の炎症という側面に関するエビデンスを理解することが重要です。これらのエビデンスの中には、皮膚症状以外にも、乾癬に合併する疾患が多数存在するという、憂慮すべきデータもあります」とEichenfield氏は語る。乾癬の既往のある人は、肥満、メタボリックシンドローム、心疾患を発症するリスクが高く、40歳以下の患者においても心筋梗塞のリスクが高まるという。(Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, et al. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. JAMA. 2006 Oct 11;296(14):1735-41.)

「乾癬以外にも、複数の病態で炎症マーカーが関連するいくつかの危険因子が存在するというエビデンスがあります。例えば、CRPの上昇は高い危険因子として心筋梗塞と関連しています。問題は、これが炎症性疾患の発症プロセスに関わっているかどうかということです」。

また彼は、「われわれが関心を持っているのは、乾癬患者における炎症マーカーと心血管リスクとの関連性を見極めます」とも語る。

体重およびBMI値の増加をはじめ、抑うつ症状、高血圧、喫煙、耐糖能異常、メタボリックシンドロームが、乾癬に関連していることはよく知られているが、「問題は、これらの病態が乾癬とともに進行する合併症なのか、または乾癬自体が心血管やその他の組織に対して影響を及ぼす炎症の原因になるのか、ということです。乾癬が何らかの機序でこれらの合併疾患を引き起こしているのであれば、乾癬のコントロールによりこれらの発症を予防したり、遅らせたりすることが可能になるでしょう」とEichenfield氏は語る。(Gottlieb AB, Dann F, Menter A. Psoriasis and the metabolic syndrome. J Drugs Dermatol. 2008 Jun;7(6):563-72. Review. Azfar RS, Gelfand JM. Psoriasis and metabolic disease: epidemiology and pathophysiology. Curr Opin Rheumatol. 2008 Jul;20(4):416-22. Review.)

John Jesitus, Contributing Editor, Kikaku America International
Peter Sonnenreich, Editor, Kikaku America International



●効能・効果、用法・用量、禁忌を含む使用上の注意等については添付文書をご参照ください。

劇薬 指定医薬品 処方せん医薬品*

尋常性乾癬等 角化症治療剤

オキサロール[®]軟膏25 μ g/g

Oxazol[®] Ointment

オキサロール[®]ローション25 μ g/g

Oxazol[®] Lotion

マキサカルシトール 製剤 ※注意—医師等の処方せんにより使用すること

薬価基準記載

販売 **maruho** マルホ株式会社
大阪市北区中津1-5-22 〒531-0071
<http://www.maruho.co.jp/>

製造販売元



中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

(2009.2作成)

Facing the Burden of Psoriasis

Experts discuss the physical and emotional toll of psoriasis, as well as the dangerous comorbid conditions affecting patients

In the 1960s, American advertisements for a shampoo called Tegrin featured a catchphrase that became part of the lexicon: “the heartbreak of psoriasis.”

Little did the copywriters who created that phrase know how succinctly they had summed up the problem dermatologists face in treating psoriasis—if, that is, frustrated patients even choose to seek treatment.

A “Substantial” Problem

According to a recent article published in the Journal of the American Academy of Dermatology, “up to 5 percent of the U.S. population may have psoriasis, with up to two-thirds of these cases being undiagnosed.” And according to a 2007 survey conducted by the Portland, Oregon-based National Psoriasis Foundation, nearly half of the psoriasis patients who responded to the foundation’s survey reported that psoriasis is a substantial problem in their everyday lives. Respondents reported trouble with sleeping and with using their hands, walking, and sitting or standing for extensive periods of time. Some even reported that the disease interferes with sexual activity. In short, concluded the foundation study, psoriasis often has a negative—and significant—impact on a sufferer’s quality of life.

Dissatisfied with Treatments

Perhaps the most significant finding of the foundation’s research was that among the 1,142 patients surveyed who had been diagnosed with chronic moderate or severe psoriasis, 40 percent said they were receiving no treatment for the disease.

Dermatologists say this is largely due to patients’ dissatisfaction with past treatments that have been too difficult to maintain or produced unsatisfactory results.

“Psoriasis patients tend to drop out of therapy because of the chronic burden of the disease, and until the development of the biologics, really, all of the treatments were wearing on patients,” says Wm. Philip Werschler, M.D., assistant clinical professor of medicine/dermatology at the University of Washington School of Medicine. “The demands of phototherapy, the risks of immunosuppressive treatments, the hassle of constant application of topical, and so forth, all can lead to the ‘burnout’ of psoriasis patients, so they tend to drop out of treatment and learn to ‘live with it.’”

The burden of the disease to which Dr. Werschler refers consists of more than the heartbreak mentioned in the old Tegrin ads—though the emotional and psychological impacts of the disease are substantial and should not be minimized.

“Often patients avoid coming in because they are depressed,” says Joel Schlessinger, M.D., director of Skin Specialists P.C., Omaha, Neb., and past president of the American Society of Cosmetic Dermatology & Aesthetic Surgery. “I agree [with the Psoriasis Foundation’s survey] that psoriasis is woefully and inadequately treated. Up until now, treatments have been inadequate, too expensive, or dangerous. Sufferers of psoriasis often submit themselves to therapy such as the Goeckerman treatment, which involves the use of coal tar and UVB light and leaves the patient smelling like tar and having to take time off from work. With many psoriasis patients, there is a huge amount of emotional overlay.”

乾癬の苦しみと対峙して

専門医が、乾癬の身体的・精神的負担だけでなく、患者に悪影響を及ぼす危険な合併症について解説する。

1960年代に、米国のTegrinというシャンプーの広告が、「乾癬の悲嘆」というキャッチフレーズを掲げ、その後、日常用語として定着した。

しかし、作ったコピーライターですら、このフレーズが、いかに皮膚科医が乾癬治療において直面する問題を簡潔に表現していたかに気付いていなかった。すなわち、悲嘆にくれている患者でさえも受診するとは限らないという問題である。

「重大な」問題

Journal of the American Academy of Dermatologyに掲載された最近の記事によれば、「米国民の最大5%が乾癬に罹患しており、その3分の2にも及ぶ患者は診断を受けていない」。2007年にオレゴン州（ポートランド）の米国乾癬協会支部が実施した調査によると、この調査に回答した乾癬患者のほぼ半数が、乾癬は日常生活をするうえで重大な障害となると報告した。回答者は、睡眠時、手作業時、歩行時、そして長時間座ったり立ったりするときの苦痛を訴えている。この疾患が性行為の妨げになると報告する者もいた。以上の調査結果から、乾癬が患者のQOLを著しく低下させているとの結論に達した。

治療への不満

この米国乾癬協会の調査の中でおそらく最も重要な結果は、中等度または重度の慢性乾癬と診断された1,142名のうちの40%が、乾癬治療を全く受けていないと回答したことであった。

その結果は、過去に受けた乾癬治療が、継続するのが非常に困難なものであったか、あるいは良好な治療結果をもたらさなかったため、主として患者が治療に不満を抱いていたことに起因するものだと述べている。

「乾癬患者は疾患による慢性的な苦痛により、治療を途中で断念する傾向があり、生物学的製剤が開発されるまで、実際、患者はいずれの治療にも満足していませんでした」と、ワシントン大学医学部皮膚科の臨床学准教授であるWm. Philip Werschler氏は語っている。「光線療法で要求される忍耐、免疫抑制療法のリスク、煩わしい局所への継続塗布など、あらゆることが原因となって乾癬患者が“燃え尽きて”しまうことがあり、その結果、患者は治療を途中で断念し、“（現状の）乾癬を受け入れ”てしまう傾向がみられます」。

乾癬病変それ自体による精神的・心理的影響は大きく、軽視してはならないが、Werschler氏の指摘する乾癬治療への不満がもたらす苦痛とは、過去にTegrinの広告で言及された悲嘆よりも大きいものであった。

「患者はうつ状態のため、しばしば受診を避けます」と、Skin Specialists P.C.（ネブラスカ州オマハ）の所長で米国美容皮膚科・美容外科学会の元理事長でもあるJoel Schlessinger氏は語っている。「乾癬では十分な治療が行われていないという、米国乾癬協会の調査結果に同意します。これまでの治療は、不十分か、費用がかかり過ぎるか、危険かのいずれかでした。乾癬に苦しむ人々はゲッケルマン療法などの治療をしばしば受けますが、この治療はコルタールおよび中波長紫外線を使用するもので、患者はタールの臭いのため仕事を休まなければなりません。多くの乾癬患者は、大きな心理的負担を抱えているのです」。

Christopher B. Zachary氏も、Schlessinger氏の評価に賛意を表している。「乾癬は生涯にわたる苦痛となることが多いので、ヨブ（旧

Christopher B. Zachary, M.D., concurs with Dr. Schlessinger's assessment. "Psoriasis is often a lifelong curse the likes of which Job would understand," says Dr. Zachary, professor and chair of the Department of Dermatology at the University of California, Irvine. "Sometimes it's just easier for patients to forget about treating it, and live with the consequences. Treatments are often messy and smelly, and take a significant amount of time to apply, only to have to be reapplied that same evening. Psoriasis patients with extensive disease can become disillusioned and despondent, and those with more latent and localized disease, on the other hand, experience less psychosocial pressure to seek treatment.

"Healthcare systems and insurance companies," Dr. Zachary adds, "no longer afford patients the 'luxury' of a 21-day inpatient treatment program, where much of the social awkwardness of treatment was removed, and where patients could literally escape the everyday work and home environments that may have triggered their tendency to [be susceptible to] the disease."

In addition to the emotional and psychological burdens of psoriasis, there are comorbid conditions. According to the National Psoriasis Foundation, a wide range of serious health conditions have been associated with psoriasis, including metabolic syndrome, obesity, type II diabetes, hypertension, cardiac disease, liver disease, and Crohn's disease. Moreover, says the foundation, patients with severe psoriasis face an increased risk of myocardial infarction even in the absence of other risk factors. Patients with psoriatic arthritis—which can be as destructive as rheumatoid arthritis—suffer increases in morbidity and mortality when compared with the general population.

The Biologics Boom

In recent years, less-intrusive treatments for psoriasis have emerged. According to Dr. Werschler, biologics in the "anti-TNF" class—currently represented by injectables such as adalimumab, infliximab and etanercept—have proven effective in many cases. Dr. Schlessinger notes that efalizumab, another injectable that has been available in the U.S. for about five years, gained some early popularity, but adds that the drug has been associated with risks of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML), a rare brain disease that usually results in death or severe disability—a classic case of the "cure" potentially being worse than the disease.

"Biologic drugs have dramatically changed the way in which patients with more severe psoriatic problems are treated," says Dr. Zachary, "but these biologics are not without their potential problems, and [in many cases] may not be much better than traditional anthralin and light treatments."

Jeffrey M. Weinberg, M.D., echoes Dr. Zachary's cautionary stance. "Many patients and physicians are concerned about the potential side effects of therapies," says Dr. Weinberg, director of the Department of Dermatology's Clinical Research Center at St. Luke's-Roosevelt Hospital Center in New York. "In addition, many patients are not adequately informed about their options. In my opinion, biologic therapies and phototherapy are the most effective and safe. Newer biologics are in development, including ustekinumab, which will be administered only four times per year."

Also an injectable, ustekinumab is under FDA review. According to Dr. Schlessinger, who is involved in clinical trials of the drug but who holds no position with Centocor, ustekinumab may be the most exciting therapy option on the horizon.

"I am also excited about ABT 874, a new interleukin-12/23 agent," says Dr. Schlessinger. "The best thing about ustekinumab and ABT 874 versus the older drugs is the dosing schedule, which may eventually lead to treat-

ing the disease. "Psoriasis is often a lifelong curse the likes of which Job would understand," says Dr. Zachary, professor and chair of the Department of Dermatology at the University of California, Irvine. "Sometimes it's just easier for patients to forget about treating it, and live with the consequences. Treatments are often messy and smelly, and take a significant amount of time to apply, only to have to be reapplied that same evening. Psoriasis patients with extensive disease can become disillusioned and despondent, and those with more latent and localized disease, on the other hand, experience less psychosocial pressure to seek treatment.

"21 日間の入院治療プログラムを受けることができれば、乾癬患者は、乾癬を誘発しやすい職場環境や家庭環境から完全に遮断され、治療に伴う社会的な不利益のほとんどは一扫されますが、今後、医療システムおよび保険会社は、このような贅沢な治療を容認しなくなるでしょう」と Zachary 氏は補足している。

乾癬そのものによる精神的・心理的な苦痛に加え、合併症の危険も指摘されている。米国乾癬協会によると、メタボリックシンドローム、肥満、II型糖尿病、高血圧、心疾患、肝疾患およびクローン病を含め、種々の重篤な疾患が乾癬と関連している。また米国乾癬協会によると、重篤な乾癬患者は、たとえ他の危険因子を持っていなくても、心筋梗塞のリスクがより高まるという。リウマチ性関節炎と同程度の関節破壊を生じる乾癬性関節炎の患者は、罹患率および死亡率が一般よりも高いことがわかっている。

生物学的製剤ブーム

近年、低侵襲の乾癬治療法が登場してきた。Werschler 氏によると、現在アダリムマブ、インフリキシマブおよびエタネルセプトなどに代表される、「抗 TNF」薬と呼ばれる生物学的製剤（注射薬）は、多くの症例に対し有効であることが証明されているという。また Schlessinger 氏は、米国で約 5 年にわたり発売されている、抗 TNF 薬以外の生物学的製剤であるエファリツマブについて、当初はかなり汎用されたものの、進行性多巣性白質脳症 (PML) という、死亡または重度の障害に至る可能性の高い、まれな脳疾患のリスクと関連していると指摘している。

「生物学的製剤は、重度の乾癬患者に対する治療法を劇的に変化させましたが、これらの生物学的製剤に潜在的な問題がないとは言いきれません。これらの製剤が、「多くの場合」従来のアントラリン製剤および光線療法と比較してはるかに優れているとは断定できないと考えています」と Zachary 氏は語っている。

Jeffrey M. Weinberg 氏は、Zachary 氏の慎重な姿勢を支持している。「たしかに患者および医師の多くは、治療による副作用の可能性を懸念しています」と、St. Luke's-Roosevelt 医療センター・皮膚科の臨床研究センター（ニューヨーク）の所長である Weinberg 氏は語っている。「付け加えると、多くの患者は、治療の選択肢について十分な説明を受けていません。私の考えでは、生物学的製剤療法は光線療法とともに最も有効かつ安全です。現在、ウステキヌマブのような最新の生物学的製剤が開発段階にありますが、この製剤は年に 4 回投与するだけでよいのです」。

注射剤であるウステキヌマブは、現在 FDA による審査中である。ウステキヌマブの臨床試験に関与し中立的立場にある Schlessinger 氏によると、ウステキヌマブは近い将来、最も興味深い治療選択肢となる可能性があるという。

「私は、IL-12/23 を標的とした新規薬剤である ABT 874 にも非常に注目しています。それ以前の薬剤と比較した場合のウステキヌマブおよび ABT 874 の最大の長所は、投与スケジュールにあります。現在、ABT 874 治療で検討されているのは週 1 回あるいは隔週投与ですが、最終的にウステキヌマブと同じ年 4 回投与となる可能性があるのだ

ments four times a year rather than weekly or biweekly injections. Many of my psoriasis patients in these trials have seen dramatic improvements in their psoriasis and are awaiting FDA approval of these compounds with great anticipation.”

Dr. Werschler adds that ABT 874 is undergoing clinical trials and has shown promising results. He is involved in the trials as an investigator.

Arming Patients with the Best Defense

Perhaps one of the best options, for patients and dermatologists alike, is to learn more about psoriasis. That's the mission of the National Psoriasis Foundation.

“We're getting out the word that psoriasis is a serious autoimmune disease with a set of comorbidities that includes shorter life span,” says Bruce Bebo, Ph.D., the foundation's director of Research and Medical Programs. “We encourage patients to be more proactive and seek better drugs from their doctors.”

す。私が診療している乾癬患者の多くは、これらの薬剤の臨床試験において乾癬が劇的に改善しており、彼らは FDA 承認を待ち望んでいます」と Schlessinger 氏は語っている。

ABT 874 は現在臨床試験中で、現時点では期待できる結果が得られていると Werschler 氏は補足している。同氏は治験責任医師として本試験に関わっている。

患者を最善の防衛手段で武装

患者、また皮膚科医にとって最良の選択肢の1つは、乾癬についてよりよく知ることであろう。乾癬についての情報を提供することは、米国乾癬協会の使命である。

「われわれは、乾癬が、余命を短くする一連の合併症を伴う重篤な自己免疫疾患であることを、広く一般社会に伝えています」と、研究・医療プログラムに関わる米国乾癬協会の所長である Bruce Bebo 氏は語る。「患者には、もっと積極的に、より優れた薬剤を医師に求めることを勧めます」。

Bill Gillette, Contributing Editor, Kikaku America International
Peter Sonnenreich, Editor, Kikaku America International

本誌は米国の治療に関するレポートであり、本邦では承認されていない薬剤あるいは本邦とは異なる用法・用量、効能・効果で使用されている成績が含まれていますのでご注意ください。

マキサカルシトールは本邦で承認されていますが、米国では未承認です。

An Editorial Supervisor's Comment

日本大学医学部 皮膚科 教授 照井 正 先生

このレポートは、米国における乾癬の治療の現状と今後の見通しについて簡潔にまとめられています。興味深い点は、アンケート調査の結果と外用剤の基剤の豊富さ、そして、乾癬治療における生物学的製剤の位置づけに乾癬治療のエキスパートの間で多少の温度差があることです。

まず初めは、アンケート調査結果に関してです。乾癬それ自体による苦痛だけでなく、治療に対する不満でうつ状態になり、受診しなくなってしまう患者が非常に多いことに驚きました。よく、「乾癬患者は明るい」という声を耳にしますが、医師の前では心を開いてくれない場合もありますし、受診しなくなってしまった患者の心情まで医師が推し量ることはできません。

外用剤に関する記載も注目に値します。欧米では、QOL ばかりでなく治療に対するコンプライアンスも科学的方法を使って評価していますが、それにとどまらず、コンプライアンスの向上を目指した方策を考えています。例えば、外用剤の基剤(フォーム、スプレー、他)を豊富にして、使用感や外用時間を短縮させ、コンプライアンスを向上させる戦略を考えています。また、外用の指導の仕方や受診回数を考慮することも1つの戦略となることを強調している点は参考になります。

米国ではすでに生物学的製剤を使い始めて数年が経過しており、抗 TNF 製剤に関して一定の評価が得られています。このような状況下でも、ある先生は「抗 TNF 製剤は有効で安全性が高い」と感じていますし、「まだ、長期使用の安全性に関して確立されているとは限らない」と慎重な態度をとる先生もいます。また、生物学的製剤の投与方法や他の薬剤との併用など今後検討する余地が残っていると考えている先生もいます。さらに、安全性が高く、年に4回の投与ですむ IL-23 を標的とした生物学的製剤に対する期待が高いことが記載されています。

このレポートは日常診療に役立つばかりでなく、日本における乾癬治療の将来を占う上で良い参考資料となると思います。是非、ご一読ください。余裕があれば、英文にチャレンジしてください。

Member of editorial board:

照井 正
日本大学医学部 皮膚科 教授

林 伸和
東京女子医科大学 皮膚科 准教授

鳥居秀嗣
社会保険中央総合病院 皮膚科 部長

Co-Chairmen:

Alan B. Fleischer, Jr., M.D.
Professor and Chair of
Dermatology

Steven R. Feldman, M.D., Ph. D.
Professor of Dermatology,
Pathology, and Public Health
Sciences

Wake Forest University
School of Medicine
Medical Center Blvd.
Winston-Salem NC

KIKAKU AMERICA
INTERNATIONAL
Executive Editor:
Peter Sonnenreich
Contributing Editor: John Jesitus
Art Director: Tara Hager

MARUHO DERMA REPORT™
is produced by Kikaku America
International. This publication
may be reproduced in whole or
in part.

To initiate or discontinue
MARUHO DERMA REPORT™
subscription, contact:
Kikaku America International
2600 Virginia Avenue, N.W. # 517
Washington, D.C. 20037
Ph: (202) 338-8256
Fax: (202) 337-3496
info@maruhoderma-report.com

©2009 Maruho Co., Ltd.