

43回 リウマチ膠原病領域の新しい薬剤（プラケニル）

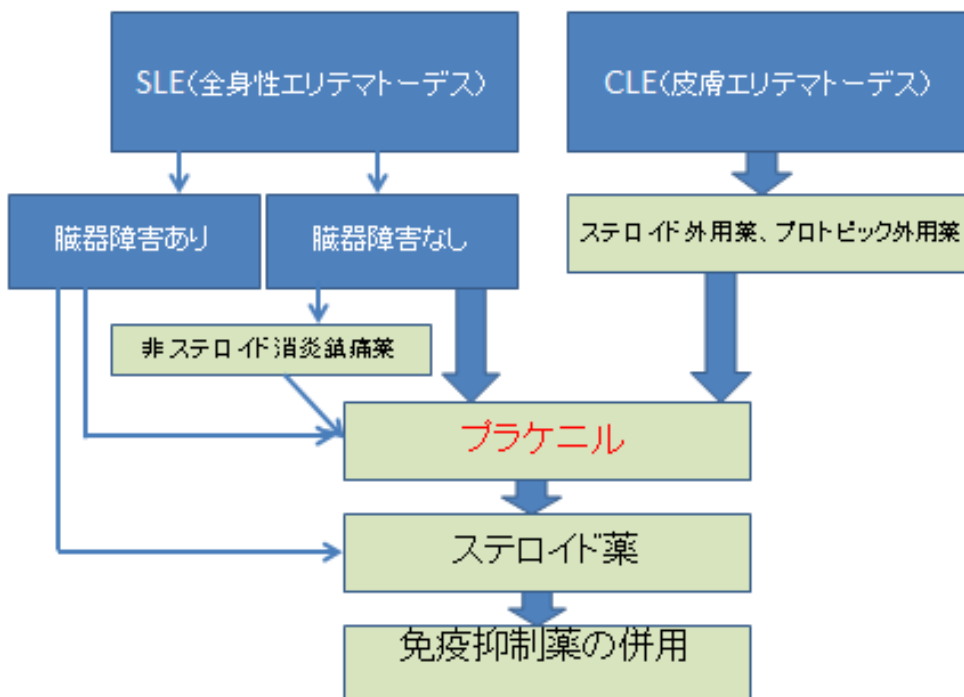
全身性エリテマトーデス（SLE）、皮膚エリテマトーデス（CLE）に対する新薬（薬品名 プラケニル）

今回は最近注目されている新たな薬剤につきご紹介させていただきます。プラケニルは、一般名ヒドロキシクロロキンで、1955年にアメリカで承認された、元は熱帯地方で流行するマラリア原虫感染症に対する治療薬でした。マラリア以外にも様々な病気に有効で、世界70か国以上で全身性エリテマトーデス（SLE）や関節リウマチに対する標準的治療薬として使用されてきました。日本では2015年によろやく SLE と皮膚エリテマトーデス (CLE) に対して使用できるようになりました。

1) プラケニルの位置づけ

SLE 治療においてプラケニルはステロイド薬を使用する前に選択すべき薬剤とされていますが、日本では今までプラケニルが使用できなかったため、初期からステロイド薬を使用せざるを得ない状況でした。プラケニルは世界の教科書では軽症から中等症の SLE や、病変が広範囲に及ぶ CLE の第一選択薬として位置付けられています（下図）。

エリテマトーデスの標準治療(谷川瑛子 リウマチ科2017)



SLEでは、腎炎や中枢神経障害などの臓器障害がある場合にはプラケニルが第一選択です。
CLEでは外用薬（塗り薬）が第一選択ですが、効果不十分な場合はプラケニルを併用することが推奨されています。

2) プラケニルの作用機序

プラケニルは細胞小器官リソソームに蓄積してpHを上昇させます。（リソゾームは、水解小体とも呼ばれ、細胞内消化（オートファジー・・・大隅先生のノーベル賞で有名になりました）の場で、内

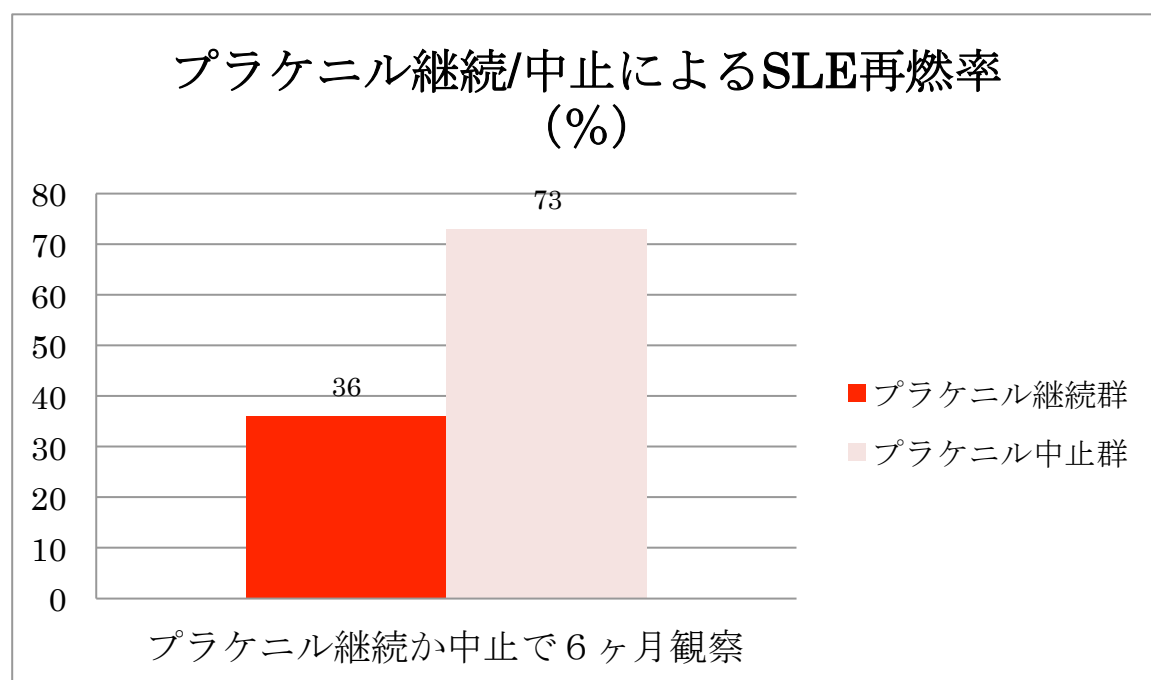
部に取り込まれた生体高分子はここで分解されます。) また、SLE の病因物質である RNA や DNA 断片の TLR (トールライクレセプター、病原体や自己成分を認識して免疫に関与する受容体です) への結合を阻害して、SLE で「悪さ」をする炎症性サイトカインを抑制します。プラケニルは感染症のリスクを下げて、かつ、免疫を調整することが特徴です。マラリア原虫だけでなく、細菌、結核菌、真菌、ウイルスなどの感染にも効果があるといわれています。プラケニル以外の免疫抑制薬は感染症のリスクを高めるのとは対照的です。プラケニルの効果は4-8週で認められるようになります。この薬は適正に使用すれば生涯継続してよい、とされており、永続的な使用が推奨されています (Ann Rheum Dis 2010;69:20) 。

3) 疾患活動性の改善

プラケニルはSLEの関節炎、皮疹、倦怠感、微熱、脱毛を軽減します。関節リウマチの関節炎にも有効です (関節リウマチには日本では未だ承認されていません)。

4) 再燃予防 (The Canadian HCQ Study Group, N Engl J Med 1991;324:150-154)

SLEは活動性が低い時期と増悪する時期を繰り返す病気ですが、完全寛解は稀と言われており、再燃予防は重要です。カナダで発表された報告では、安定したSLE患者さんに使用されているプラケニルを継続する群と中止する群に分けて6ヶ月観察すると、継続した25名のSLE再燃率は36%でしたが、中止した22名のSLE再燃率は73%で有意差があり、プラケニルは病気が安定していても継続するべきと述べられています (下図)



5) 感染症予防 (Ruiz-Irastorza G, et al: Arthritis Res Ther 11: R109)

SLEの治療は免疫抑制薬を使用するため、感染症が重大な合併症となります。スペインでの報告(前向き調査)では、プラケニルなどの抗マラリア薬治療で、8-10年の期間で249名のSLE患者さんを経過観察すると、感染症リスクを0.06倍(オッズ比)に減少させたとのこと。つまり、感染症を94%減少させたと報告されました。

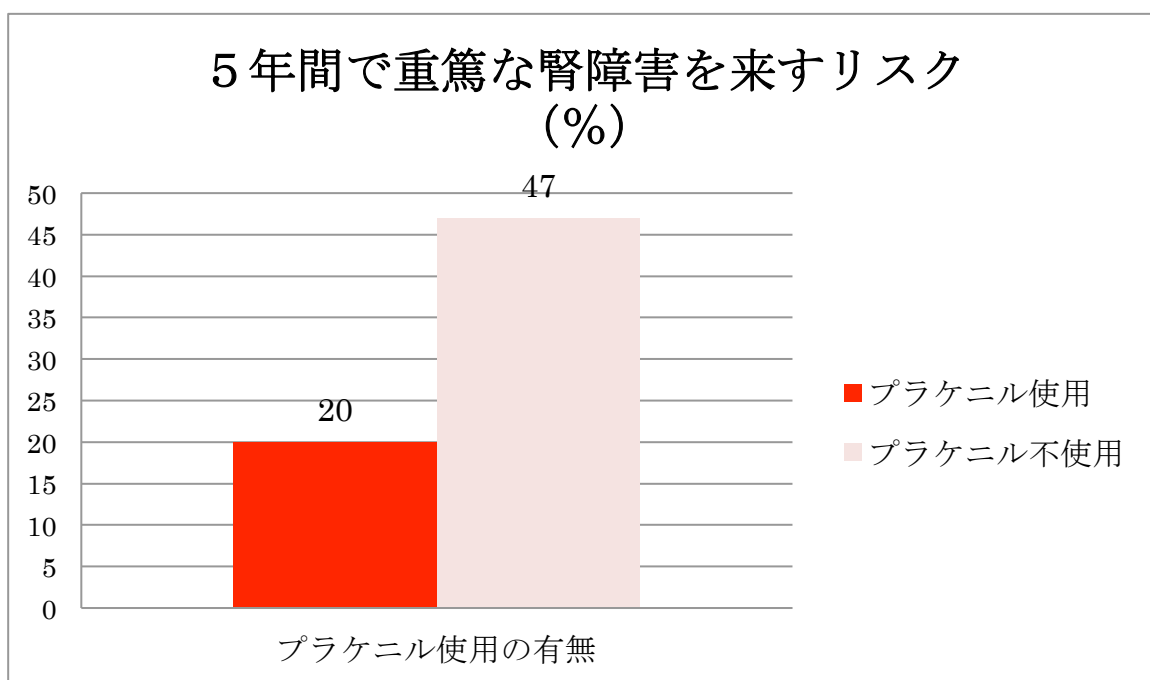
6) 血栓予防 (Jung H et al: Arthritis Rheum 62:863-868, 2010)

SLEに抗リン脂質抗体症候群を合併すると、動脈や静脈に血栓が合併しやすくなります。カナダからの前向き調査報告では、血栓症を起こした54名の患者さんと起こさなかった108名の患者さんを比較すると、プラケニルなど抗マラリア薬治療により血栓症のリスクが68%減少したとのことです。

7) 腎障害 (ループス腎炎) の進行を抑制 (Pons-Estel GJ et al: Arthritis Rheum 61(6):830-839, 2009)

アメリカのLUMINAコホート^(注)で腎炎がある患者さんを5年間観察すると、プラケニル使用では20%の患者さんが、プラケニル不使用では47%の患者さんが重篤な腎障害に至ったと報告されました(下図)。すなわち、プラケニルで重篤な腎障害に至るリスクが半分程度に減少しました。ここでの重篤な腎障害とはGFR(糸球体濾過量)が50%未満に低下または腎不全を指します。

(注) 1994年に米国の大学で立ち上げられた、ヒスパニック、黒人、白人から成るSLE患者さんのグループ



8) 生命予後の改善 (Alarcon GS et al: Ann Rheum Dis66:1168-1172, 2007)

上と同じLUMINAコホート(244名)では、SLE患者さんにプラケニルなど抗マラリア薬を使用することで死亡率が68%減少したと報告されています。

その他、新生児ループス(脈が遅くなる不整脈を来します)を持つ赤ちゃんを出産したことがあるお母さんにプラケニルを使用すると、その後の出産で赤ちゃんが心臓ループスを来すリスクが0.23倍に減少したなどの報告もあります(Circulation 126:76-82, 2012)。この薬剤は、妊娠中でも服用可能であることも特徴です。

9) プラケニルの副作用について

治療開始早期に注意することとして、下痢などの消化器症状、皮疹、視力調節障害などが見られることがあります。皮疹が出現したら必ず中止します。開始後長期に注意が必要なのは、まず網膜症（視力障害）があります。米国では20年の使用で3.1%に出現したとの報告があります（多摩医療センター 横川先生）。この薬は開始前と開始後は年1回ずつ眼科で定期検診が必要で、網膜症が出現したら内服を中止します。その他、皮膚の色素沈着、低血糖症状（内服中止）、心筋障害（内服中止）、骨髄抑制（内服中止）などが稀に見られることがあります。なお、既往に網膜疾患や黄斑変性症がある場合は使用できません。