

表 題 当院における新型コロナウイルス流行下の  
炎症性皮膚疾患に対する生物学的製剤使用状況の調査

論文の区分 論文博士

著 者 名 角 総一郎

所 属 自治医科大学 皮膚科学

2023年9月25日申請の学位論文

紹介教員 地域医療学系 専攻 皮膚・感覚器疾患学皮膚科学  
職名・氏名 准教授・神谷 浩二

## 目次

1. はじめに	
1.1 研究の背景および目的-----	3
1.2 炎症性皮膚疾患の病態と生物学的製剤の適応-----	5
2. 対象と方法	
2.1 対象-----	18
2.2 評価-----	20
3. 結果	
3.1 患者背景-----	21
3.2 生物学的製剤間の治療変更-----	25
3.3 生物学的製剤の中止-----	26
3.4 生物学的製剤の導入-----	31
3.5 電話再診-----	34
3.6 関節症性乾癬に対する、生物学的製剤と免疫抑制薬の併用-----	35
4. 考察-----	37
5. おわりに-----	52
6. 参考文献-----	53

## 1. はじめに

### 1.1 研究の背景および目的

新型コロナウイルス感染症 (Coronavirus disease 2019: COVID-19) は、新型コロナウイルス (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: SARS-CoV-2) に感染することで発症する疾患である<sup>1)</sup>。SARS-CoV-2 に感染した場合、約 80%は無症状か軽症で経過するが、約 15%は重症肺炎となり、約 5%は致死的な急性呼吸促迫症候群 (Acute respiratory distress syndrome: ARDS) を発症する<sup>2)</sup>。2019 年 12 月に中国より拡大した COVID-19 パンデミックの中で、国内でも 2020 年 1 月に 1 例目が確認され、2021 年 1 月 14 日から 2 月 7 日には、首都圏のみならず、栃木県内にも緊急事態宣言がだされた。このような中で、COVID-19 は、我々の日常生活のみならず、医療に対しても大きな影響を与えていた。

炎症性皮膚疾患である乾癬、掌蹠膿疱症、アトピー性皮膚炎、化膿性汗腺炎は、炎症性サイトカインによる免疫の活性化を特徴とする疾患である<sup>3-7)</sup>。近年では、各疾患に対して生物学的製剤の使用が可能となり、中等症から重症例に対しても、他治療では得ることのできない高い有効性が期待できるようになった。2021 年 2 月時点では、乾癬に対して保険適用のある生物学的製剤は、TNF (Tumor Necrosis Factor) 阻害薬であるアダリムマブ、セルトリズマブペゴル、インフリキシマブ、IL (Interleukin) -12/23 阻害薬であるウステキヌマブ、IL-23 阻害薬であ

るグセルクマブ、リサンキズマブ、チルドラキズマブ、IL-17 阻害薬であるブロダルマブ、イキセキズマブ、セクキヌマブの 10 種類、掌蹠膿疱症では IL-23 阻害薬であるグセルクマブの 1 種類、アトピー性皮膚炎では IL-4/13 阻害薬であるデュピルマブの 1 種類、化膿性汗腺炎では TNF 阻害薬であるアダリムマブの 1 種類であった。これらの生物学的製剤は、炎症性皮膚疾患に対して極めて有効な薬剤である一方で、COVID-19 発症のリスクを上昇させるかどうかに関しては、エビデンスに乏しく明確にはなっていなかった。

このような COVID-19 パンデミックの中で、生物学的製剤で治療中の乾癬、掌蹠膿疱症、アトピー性皮膚炎、化膿性汗腺炎の患者は、原疾患や治療薬と COVID-19 との関連に対する不安を抱え、感染への不安から、医療機関への受診を控えたり、電話による診療希望もあった。また、医療現場では、生物学的製剤と COVID-19 との関連について、十分なエビデンスがない中で、治療の選択を行う必要が生じた。COVID-19 患者数の増加が予想された中で、新型コロナウイルス流行下における、炎症性皮膚疾患に対する生物学的製剤の使用状況に関する報告は少なく、国内からの報告も待たれる状況であった。

本研究では、当院での新型コロナウイルス流行下における、炎症性皮膚疾患（乾癬、掌蹠膿疱症、アトピー性皮膚炎、化膿性汗腺炎）に対する、生物学的製剤の使用状況を把握することを目的とした。

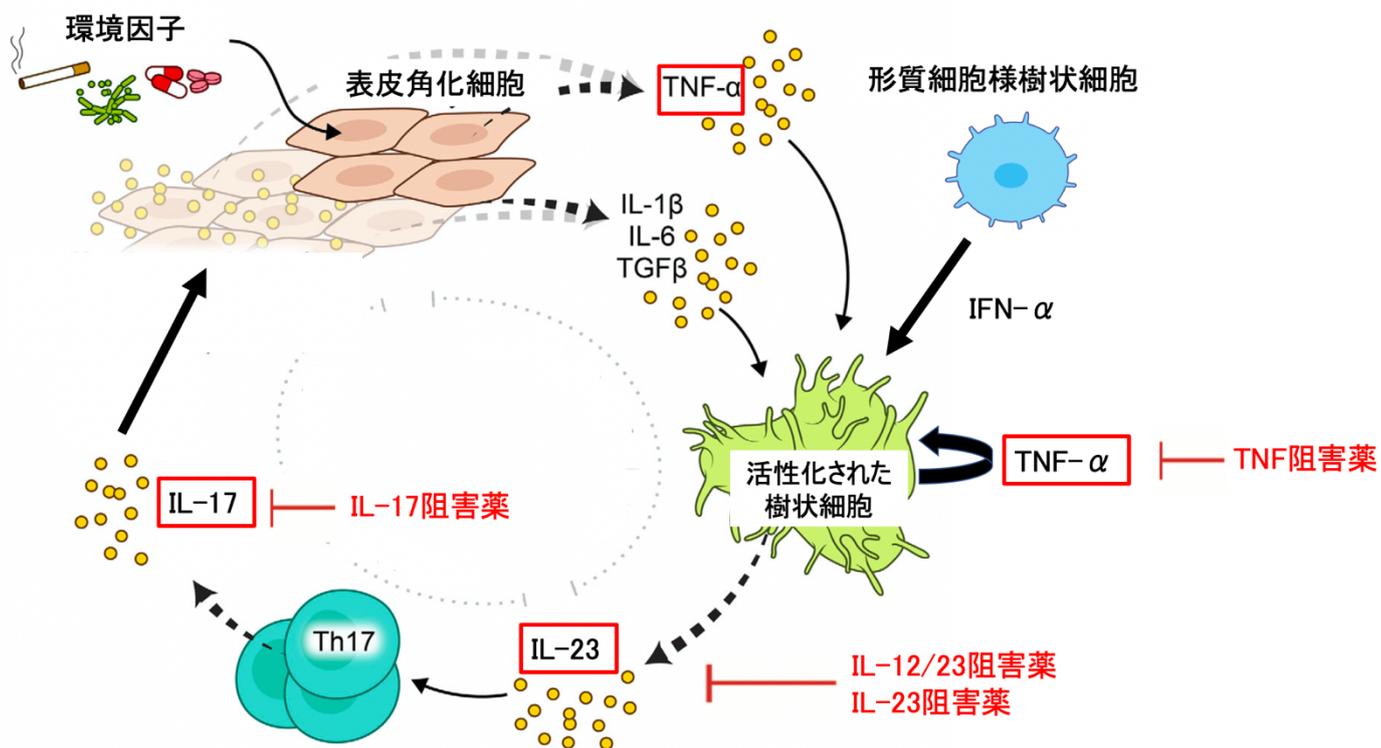
## 1.2 炎症性皮膚疾患の病態と生物学的製剤の適応

本研究で対象としている、乾癬、掌蹠膿疱症、アトピー性皮膚炎、化膿性汗腺炎の疾患概念と、生物学的製剤の適応について概説する。

乾癬は、青年～中年に好発する厚い鱗屑を伴った紅斑を特徴とする疾患である。病型として、上述の皮疹を主体とする尋常性乾癬、関節炎を合併する乾癬性関節炎（関節症性乾癬）、無菌性膿疱を主体とする膿疱性乾癬、皮疹が全身の90%以上に広がる乾癬性紅皮症に分類される。乾癬の病変は、免疫系細胞（自然免疫と獲得免疫の双方）と表皮角化細胞との相互作用によって形成される<sup>8)</sup>。免疫系細胞で最も重要な役割を担うのが、Th17細胞である。乾癬の免疫反応は、環境因子（喫煙、微生物、薬剤、ストレス、外傷等）や遺伝子型等、まだ完全には解明されていないいくつかの契機により、形質細胞様樹状細胞からインターフェロン（Interferon: IFN)- $\alpha$ が産生されることにより始まる（図1）。IFN- $\alpha$ により骨髄系樹状細胞が活性化され、活性化された樹状細胞がTNF- $\alpha$ 、IL-23を産生する。TNF- $\alpha$ はオートクライン因子として炎症性樹状細胞をさらに自己活性化し、IL-23はTh17細胞の増殖や、ナイーブT細胞からTh17細胞への分化を誘導する。最終的にTh17細胞より産生されたIL-17、IL-22によって表皮角化細胞の増殖や炎症が亢進し、乾癬の病変を形成すると考えられている<sup>3)</sup>。このように、TNF- $\alpha$ 、IL-23、IL-17は乾癬の病態形成に大きく関与するサイトカインであり、乾癬に適

応のある TNF 阻害薬、IL-12/23 阻害薬、IL-23 阻害薬、IL-17 阻害薬は、それぞれのサイトカインに対して作用し、治療効果を発揮すると考えられる。

図1 乾癬の病態と生物学的製剤 (文献3、9を改変)



このような機序で、乾癬では中等症から重症例に対して生物学的製剤の適応がある。生物学的製剤を使用するにあたっては、原則としてまず他の全身療法を考慮する。具体的には、シクロスポリン、エトレチナート、メトトレキサート、アプレミラストなどの内服療法、PUVA (Psoralen-ultraviolet A) やナローバンドUVBなどの紫外線療法を指し、①これらの治療によっても満足のいく治療効果が得られない患者、②副作用が発現し、十分な用量の内服または照射ができない患者、③治療は有用であるが、減量や中止により容易に再燃を繰り返すため減量中止が困難で、長期にわたる蓄積性副作用が強く懸念される患者、④治療禁忌となるような合併症などの存在により、治療が困難な患者などが、生物学的製剤の適応となる<sup>10)</sup>。ただし、進行性の関節破壊をきたす関節症性乾癬については、日常生活に支障が現れる以前に関節破壊を抑制することが重要であり、より早期から生物学的製剤の導入を考慮することが検討される<sup>10)</sup>。全身療法の一般的な導入基準としては、「The rule of 10s」が広く使用されており、有用である。具体的には、体表面積の10%以上、PASI (Psoriasis Area and Severity Index) スコア (表1) 10以上、DLQI (Dermatology Life Quality Index) スコア (表2) 10以上、のいずれかを満たす症例が該当する。

表 1 PASI (Psoriasis Area and Severity Index) スコア (0-72 点)

	頭部	上肢	体幹	下肢
a: 紅斑	各部位別 (頭部、上肢、体幹、下肢) に皮膚症状 (紅斑、浸潤・肥厚、鱗屑) をそれぞれ0-4点 (0: なし、1: 軽度、2: 中等度、3: 高度、4: 極めて高度) で評価し点数化する。			
b: 浸潤・肥厚				
c: 鱗屑				
d: a+b+c合計				
e: 病巣範囲	0、1: < 10%、2: 10< 30%、3: 30< 50%、4: 50<70%、5: 70<90%、6: 90< 100% 病巣範囲は体表面積に対する病変の面積で7段階で評価し点数化する。			
d × e × 部位別係数	d × e × 0.1 = ①	d × e × 0.2 = ②	d × e × 0.3 = ③	d × e × 0.4 = ④
PASIスコア	① + ② + ③ + ④ の合計			

表 2 DLQI (Dermatology Life Quality Index) スコア(0-30 点)

1. ここ1週間、皮膚にかゆみや痛み(ひりひり、ぴりぴり、ずきずきするような)を感じましたか	非常に (3点)	かなり (2点)	少し (1点)	全くない (0点)	
2. ここ1週間、皮膚の状態のせいで、恥ずかしく思ったり、まわりの人の目が気になったりすることがありましたか	非常に (3点)	かなり (2点)	少し (1点)	全くない (0点)	
3. ここ1週間、皮膚の状態のせいで、買い物や家事、家の仕事をするのに支障がありましたか	非常に (3点)	かなり (2点)	少し (1点)	全くない (0点)	この質問は私に当てはまらない (0点)
4. ここ1週間、皮膚の状態のせいで、服装に影響がありましたか	非常に (3点)	かなり (2点)	少し (1点)	全くない (0点)	この質問は私に当てはまらない (0点)
5. ここ1週間、皮膚の状態のせいで、人付き合いや自由時間の過ごし方に影響がありましたか	非常に (3点)	かなり (2点)	少し (1点)	全くない (0点)	この質問は私に当てはまらない (0点)
6. ここ1週間、皮膚の状態のせいで、スポーツをするのに支障がありましたか	非常に (3点)	かなり (2点)	少し (1点)	全くない (0点)	この質問は私に当てはまらない (0点)
7. ここ1週間、皮膚の状態のせいで、仕事や勉強が全くできないことがありましたか	はい (3点)	いいえ (0点)	この質問は私に当てはまらない (0点)		
「いいえ」と答えた方のみにおうかがいします ここ1週間、皮膚の状態のせいで、仕事や勉強の効率が落ちるようなことがありましたか	かなり (2点)	少し (1点)	全くない (0点)		
8. ここ1週間、皮膚の状態のせいで、夫(あるいは妻)、恋人、親しい友人、身内や親族の人たちとの関係がうまくいかないことがありましたか	非常に (3点)	かなり (2点)	少し (1点)	全くない (0点)	この質問は私に当てはまらない (0点)
9. ここ1週間、皮膚の状態のせいで、性生活に支障がありましたか	非常に (3点)	かなり (2点)	少し (1点)	全くない (0点)	この質問は私に当てはまらない (0点)
10. ここ1週間、皮膚の治療や手入れのために、たとえば家が散らかったり、治療や手入れに時間がかかりすぎるなどの問題がありましたか	非常に (3点)	かなり (2点)	少し (1点)	全くない (0点)	この質問は私に当てはまらない (0点)

掌蹠膿疱症は、中年女性に好発する、手掌や足底の小水疱、膿疱、紅斑を特徴とする疾患である。胸骨、鎖骨などに骨関節症状が見られる場合があり、その場合には掌蹠膿疱症性骨関節炎 (Pustulotic arthro-osteitis: PAO) と呼ばれる。掌蹠膿疱症は、約 80%の症例で、喫煙、扁桃炎、歯性病巣、金属アレルギーなどが発症に関連するとされており<sup>11)</sup>、これらは病態の一部に関与すると考えられる。しかし、掌蹠膿疱症の病態については未だに不明な部分が多い。2010年に Hagforsen らは、掌蹠膿疱症患者の手掌足底の、表皮内汗管内あるいはその周囲への、ランゲルハンス細胞および Th17 細胞の優位な集簇・浸潤を報告した<sup>12)</sup>。また、Murakami らは、病変部組織において、IL-17、IL-22、IL-23、IL-8、IL-10、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  が増加していることを報告した<sup>13)</sup>。これらの結果から、掌蹠膿疱症の局所病変内には、IL-23 および IL-17 が共に増加しており、乾癬と同様に、IL-23 のサポートを受けながら Th17 細胞の浸潤・集簇・機能維持が行われている可能性が示唆された。2018年に、生物学的製剤 (IL-23 阻害薬) であるグセルクマブが、掌蹠膿疱症に対して保険適用となったが、上記の病態を勘案すると、グセルクマブは、IL-23 を阻害することで、Th17 細胞の局所への浸潤を抑制し、その効果を発揮するものと考えられる<sup>13)</sup>。掌蹠膿疱症に対し、生物学的製剤であるグセルクマブの投与を検討する場面は比較的限られる。掌蹠膿疱症は、前述の通り、発症に喫煙、扁桃炎、歯性病巣、金属アレルギーなどが関与していることが多い

ため、治療においては、まず生活指導および悪化因子の除去を行う。具体的には、禁煙、扁桃摘出術、歯性感染治療などである。これらの処置により病巣を効果的に除去できた例は、長期的には治癒が期待できる。しかし、病巣感染の治療はそれ自体に数ヶ月の期間を要することが多く、病巣感染の治療が終了した後も、掌蹠膿疱症の免疫学的炎症の低減には数ヶ月、皮膚症状、骨関節症状の改善には、1-2年もの年月を要する<sup>11)</sup>。そのため、病巣感染治療後には対症療法の併用が必要になる。病巣感染治療後6ヶ月は、病巣感染の再燃が懸念されるため、免疫抑制をきたさない治療(外用療法、紫外線療法、エトレチナート等の免疫抑制効果のない全身療法)を行い、その後の経過によって、グセルクマブを含む免疫抑制効果のある全身療法(その他にシクロスポリンやステロイドなど)を検討する<sup>11)</sup>。ただし、病巣治療終了後、皮膚や骨関節炎の症状が重症で、QOLを大きく障害する場合には、症状緩和のために積極的な治療が必要となる。早期の生物学的製剤を含む免疫抑制効果のある全身療法も、病巣感染の再燃に注意しながら検討する必要がある。掌蹠膿疱症の重症度評価としては、PPPASI (Palmopantar Pustulosis Area Severity Index) スコア(表3)が代表的であり、重症度の指標になる。

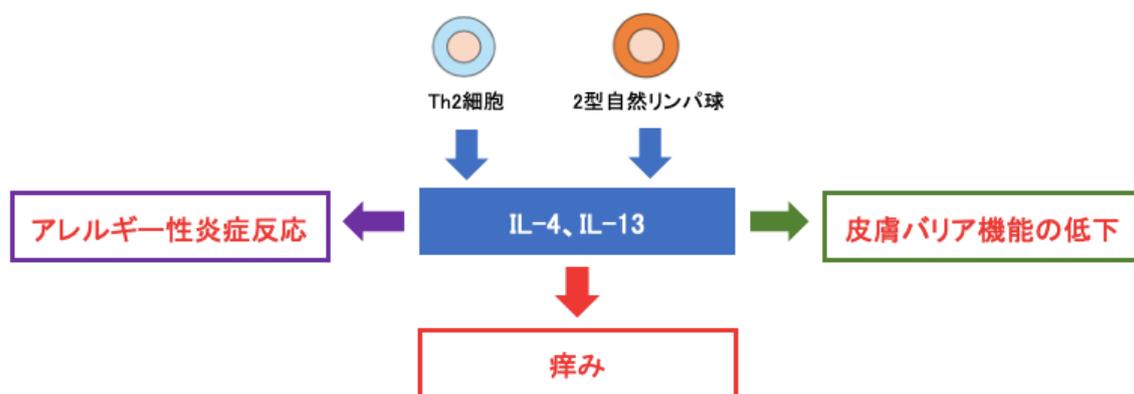
表 3 PPPASI (Palmopantar Pustulosis Area Severity Index) スコア (0-72 点)

	右手掌	左手掌	右足底	左足底
a: 紅斑	各部位別 (右・左手掌、右・左足底) に皮膚症状 (紅斑、水疱・膿疱、鱗屑・角化) をそれぞれ0-4点 (0: なし、1: 軽度、2: 中等度、3: 高度、4: 極めて高度) で評価し点数化する。			
b: 水疱・膿疱				
c: 鱗屑・角化				
d: a+b+c合計				
e: 病巣範囲	0、1: < 10%、2: 10< 30%、3: 30< 50%、4: 50< 70%、5: 70< 90%、6: 90< 100% 病巣範囲は手掌ないし足底面積に対する病変の面積で7段階で評価し点数化する。			
d × e × 部位別係数	$d \times e \times 0.2 = \textcircled{1}$	$d \times e \times 0.2 = \textcircled{2}$	$d \times e \times 0.3 = \textcircled{3}$	$d \times e \times 0.3 = \textcircled{4}$
PPPASIスコア	$\textcircled{1} + \textcircled{2} + \textcircled{3} + \textcircled{4}$ の合計			

アトピー性皮膚炎は、増悪と軽快を繰り返す、特徴的な左右対称性の掻痒のある湿疹を主病変とする疾患である。患者の多くは、アトピー素因 (アトピー性皮膚炎の家族歴、あるいは、気管支喘息、アレルギー性鼻炎・結膜炎の既往歴) をもつ。アトピー性皮膚炎は多病因性の疾患であり、アトピー素因、皮膚のバリア機能の脆弱性、痒みなど様々な病因が複合的に関わることでその病態が形成される。Hamid らは、アトピー性皮膚炎の病変部では、IL-4 および IL-13 の発現が上昇していることを報告し<sup>14)</sup>、IL-4 や IL-13 のアトピー性皮膚炎の病態への関与が考えられるようになった。現在では、IL-4 や IL-13 は、主に Th2 細胞や 2 型自然リンパ球より産生され<sup>15)</sup>、アトピー性皮膚炎の病態形成に大きく関わっていることが分かっている (図 2)。IL-4、IL-13 は表皮の角化細胞 (ケラチノサイト) に作用すると、Janus Kinase (JAK) と呼ばれるシグナル伝達分子の活性化を

介して CCL (CC chemokine ligand) 22 や CCL26 など様々な炎症性サイトカイン/ケモカインを誘導し、アレルギー性炎症反応を引き起こす。また、ケラチノサイトの分化障害、フィラグリン産生低下、抗菌ペプチド産生低下などをもたらし、皮膚バリア機能の低下を誘導する。さらに、神経に作用して、痒み、特に慢性の痒みに関与することが報告されている<sup>16)</sup>。

図2 IL-4、IL-13 のアトピー性皮膚炎における役割 (文献 16 を改変)



このように、IL-4 や IL-13 はアトピー性皮膚炎の病態形成に大きく関わるサイトカインであるが、2018 年に、アトピー性皮膚炎に対する約 10 年ぶりの新規治療薬として承認された、初の生物学的製剤である IL-4/13 阻害薬 (デュピルマブ) は、これらのサイトカインに作用し、治療効果を発揮する<sup>17)</sup>。アトピー性皮膚炎に対する全身治療は、2018 年に保険適用となったデュピルマブの登場を皮切りに、2020 年には経口 JAK 阻害薬であるバリシチニブ、2021 年にはウパダシチ

ニブ、アブロシチニブ、2022年にはIL-31阻害薬のネモリズマブが使用可能となり、治療選択肢が急速に増えている。これらの新規薬剤の選択基準として確立されたものは現状ないが<sup>18)</sup>、投与経路（抗体製剤は皮下注射、JAK阻害薬は内服薬）、効果発現までの時間、安全性等のそれぞれの薬剤の特徴を勘案し、治療を選択する。2018年より本邦で使用されているデュピルマブは、安全性が高く、JAK阻害薬や多くの生物学的製剤と異なり、投与前の検査が不要である点は大きな特徴で、クリニック等でも多数使用されている<sup>19)</sup>。そのため、デュピルマブは、中等症から重症の既存治療に抵抗性のアトピー性皮膚炎患者に対して、現在最も高頻度に使用されている薬剤である。デュピルマブが適応となる中等症以上の症例は、EASI (Eczema Area and Severity Index) スコア 16以上（表4）、IGA (Investigator's Global Assessment) スコア 3以上（表5）の症例が該当する。

表 4 EASI (Eczema Area and Severity Index) スコア (0-72 点)

	頭頸部	体幹	上肢	下肢
a: 紅斑	各部位別 (頭頸部、体幹、上肢、下肢) に皮膚症状 (紅斑、浮腫・丘疹、搔破痕、苔癬化) をそれぞれ0-3点 (0: なし、1: 軽度、2: 中等度、3: 高度) で評価し点数化する。			
b: 浮腫・丘疹				
c: 搔破痕				
d: 苔癬化				
e: a+b+c+d合計				
f: 病巣範囲	0、1: < 10%、2: 10< 30%、3: 30< 50%、4: 50<70%、5: 70<90%、6: 90< 100% 病巣範囲は体表面積に対する病変の面積で7段階で評価し点数化する。			
e × f × 部位別係数	$e \times f \times 0.1 = \textcircled{1}$	$e \times f \times 0.3 = \textcircled{2}$	$e \times f \times 0.2 = \textcircled{3}$	$e \times f \times 0.4 = \textcircled{4}$
EASIスコア	$\textcircled{1} + \textcircled{2} + \textcircled{3} + \textcircled{4}$ の合計			

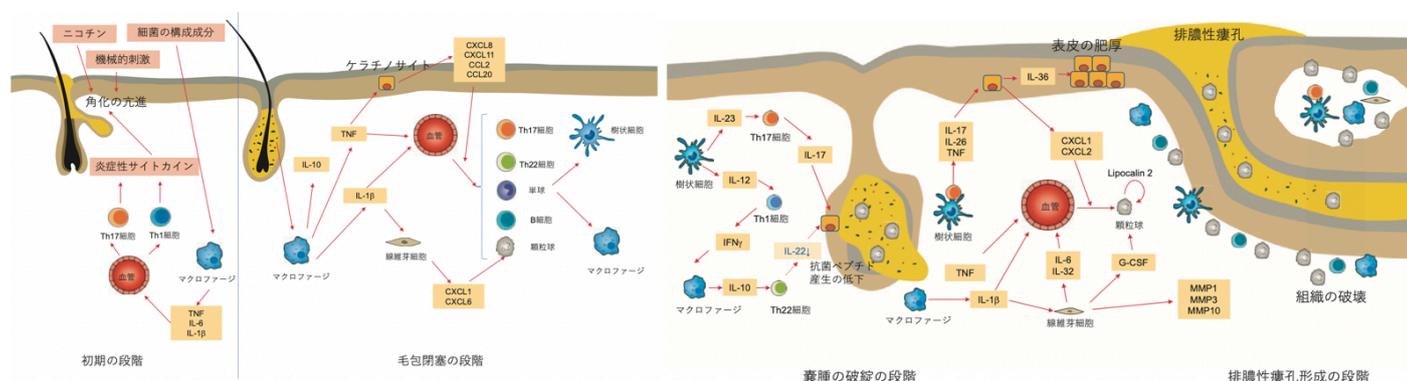
表 5 IGA (Investigator's Global Assessment) スコア (0-4 点)

スコア	
0 = 消失	アトピー性皮膚炎による炎症の徴候なし
1 = ほぼ消失	かろうじて認識できる紅斑又はごく軽度の病変の隆起 (丘疹形成/ 浸潤)
2 = 軽症	目で検知可能、薄いピンク色の紅斑、及びごく軽度の隆起 (丘疹形成/ 浸潤)
3 = 中等症	くすんだ赤色、明らかに識別可能な紅斑、明らかに認識できる隆起 (丘疹形成/ 浸潤)、ただし広範ではない
4 = 重症	深紅/ 暗赤色の紅斑、著明かつ広範な隆起 (丘疹形成/ 浸潤)

化膿性汗腺炎は、腋窩、臀部、鼠径部、乳房下部といったアポクリン汗腺の豊富な部位を中心に、炎症性結節や嚢腫、排膿、瘢痕、瘻孔を繰り返す難治性皮膚疾患であり、排膿や痛み等により患者の生活の質を著しく障害する<sup>20)</sup>。以前は細菌感染症の1つと考えられていたが、2010年ごろから病態の理解が急速に進み、未解明な部分はあるものの、最近では本症を自己炎症性疾患とみなす考え方が主流になっている<sup>21)</sup>。化膿性汗腺炎の皮膚の変化は毛包周囲から発生する(図

3)。機械的摩擦等を契機に細胞が損傷すると、マクロファージ等の免疫細胞が活性化され、それにより産生された炎症性サイトカインにより毛包漏斗部の角質増殖および毛包上皮の増殖が誘発され、毛包が閉塞する。毛包の閉塞は、毛包内のうっ血および常在細菌の増殖を誘発し、毛包内の内容物（細胞の破片や細菌）により自然免疫細胞が活性化され、TNF- $\alpha$  や IL-1 $\beta$  の産生が惹起される。また、マクロファージから産生される IL-10 は、Th22 細胞からの IL-22 の産生を抑制し、それにより毛包内の抗菌ペプチドの産生が低下する。これらの結果、毛包が拡張し、嚢腫を形成する<sup>22)</sup>。この嚢腫が破裂するとケラチンや細菌成分が真皮内に漏れ出し、著明な局所免疫反応を誘導し、痛みを伴う炎症と膿瘍を形成するに至る。炎症が悪化すると、最終的に癬痕の形成に至る。

図3 化膿性汗腺炎における毛包内での炎症性サイトカインの増加 (文献22を改変)



また、2021年には化膿性汗腺炎の局所、および血清で上昇している自己抗体が、マクロファージを刺激し、TNF- $\alpha$  や IL-8 などの炎症性サイトカインの産生を惹起することが報告され、化膿性汗腺炎における自己免疫の関与がより明確になった<sup>23)</sup>。

化膿性汗腺炎に対しては、古くから抗菌薬を用いた薬物治療が行われてきたが、上述の通り、本症でみられる炎症は細菌感染ではなく自己炎症に起因するものであり、抗菌薬による治療のみでは再発を繰り返す症例も多い。また、特に臀部病変や、皮下瘻孔を伴い長期間存在する病変は、皮膚有棘細胞癌の発生源地になりうることも知られている<sup>24)</sup>。そのため、化膿性汗腺炎は炎症性疾患ではあるものの、外科的切除も有効な治療選択肢である。このような中、本邦では2019年2月に、TNF阻害薬であるアダリムマブが、化膿性汗腺炎に対する生物学的製剤として保険適用となった。対象は既存の治療が無効な化膿性汗腺炎の患者で、中等症から重症例への使用が通常推奨されるが、最近では軽症の一部への使用についても推奨される場合がある<sup>25)</sup>。アダリムマブの登場は化膿性汗腺炎の治療を大きく進歩させたが、少なからず無効例も存在するため<sup>26)</sup>、特に重症例では外科的治療を適切に組み合わせる必要がある<sup>20, 21, 26)</sup>。なお、化膿性汗腺炎の重症度評価法は、いくつか存在するが、なかでも Hurley 病期分類（表 6）や IHS4 (International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System)（表 7）が頻用さ

れている<sup>21)</sup>。Hurley 病期分類では、軽症を病期 I、中等症を病期 II、重症を病期 III とし、IHS4 では、3 点以下を軽症、4-10 点を中等症、11 点以上を重症と判定する。

表 6 Hurley 病期分類

病期 I	単発あるいは多発する膿瘍形成。瘻孔や瘢痕はない。
病期 II	瘻孔や瘢痕形成を伴う再発性の膿瘍。 単発でも多発でもよいが、離れた解剖学的部位に複数の病変がある。
病期 III	広範囲、あるいはそれに近い範囲に病変がみられ、その病変が全体に互いに交通する瘻孔と膿瘍を形成する。

表 7 IHS4 (International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System)

結節の個数 × 1	a
膿瘍の個数 × 2	b
瘻孔の個数 × 4	c
a + b + c = IHS4スコア	

## 2. 対象と方法

### 2.1 対象

2020年1月1日から2021年2月28日までに、自治医科大学附属病院皮膚科外来および入院で、生物学的製剤を投与された乾癬、掌蹠膿疱症、アトピー性皮膚炎、化膿性汗腺炎の患者診療情報を、診療録より後方視的に抽出した。具体的な患者診療情報としては、年齢、性別、疾患の重症度、併存症、喫煙習慣、生物学的製剤による治療内容、治療期間、治療中止、COVID-19の合併の有無、電話での診療件数である。調査した既往および併存症は、米国疾病予防管理センター (Centers for Disease Control and Prevention: CDC) より報告されていた COVID-19 の重症化リスクファクター（肥満、2型糖尿病、慢性腎臓病、慢性閉塞性呼吸器疾患、悪性腫瘍、心血管疾患、妊娠、喫煙歴）より項目を選定した。これらの項目のうち、肥満はBMI>30を満たす患者、2型糖尿病は空腹時血糖値 $\geq 126$  mg/dL、75g 経口負荷試験 2 時間値 $\geq 200$  mg/dL、随時血糖値 $\geq 200$  mg/dL、HbA1c $\geq 6.5\%$ 等の項目より診断を受けている患者、慢性腎臓病は 0.15 g/gCr 以上の蛋白尿、30 mg/gCr 以上のアルブミン尿、eGFR<60 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>等の項目より診断を受けている患者、慢性閉塞性呼吸器疾患は 1 秒率<70%等の項目より診断を受けている患者、心血管疾患は心不全、虚血性心疾患、心筋症と診断を受けている患者、喫煙歴は喫煙中、および禁煙後の患者を対象とした。乾癬については、病型（尋常

性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症) および、生物学的製剤間の治療変更についての情報も抽出した。

また、2018年11月1日から2019年12月31日までに、自治医科大学附属病院皮膚科外来および入院で、生物学的製剤を投与された乾癬、掌蹠膿疱症、アトピー性皮膚炎、化膿性汗腺炎患者の生物学的製剤による治療内容、治療期間、治療中止、電話での診療件数についても、患者診療情報を診療録より後方視的に抽出した。この際、乾癬については同様に、病型(尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症) および、生物学的製剤間の治療変更についての情報も抽出し、比較検討した。

また、上記で抽出した、電話再診の状況を検討するため、2020年1月1日から2021年2月28日までに、自治医科大学附属病院皮膚科外来を受診した患者の延べ人数、および電話再診を利用した患者の延べ人数についても後方視的に抽出した。

さらに、2020年1月1日～2021年2月28日の14ヶ月と、2018年11月1日～2019年12月31日の14ヶ月の期間で、生物学的製剤を投与中の関節症性乾癬患者の併用薬についても情報を抽出し比較検討した。

この研究は自治医科大学附属病院臨床研究倫理審査委員会の承認を得て行った(臨附20-150)。

## 2.2 評価

観察期間内に生物学的製剤を導入した患者については、乾癬では PASI、掌蹠膿疱症では PPPASI、アトピー性皮膚炎では IGA および EASI、化膿性汗腺炎では Hurley および IHS4 を用いてそれぞれの疾患の重症度を評価しており、この情報を抽出した。

### 3. 結果

#### 3.1 患者背景

2020年1月1日～2021年2月28日に生物学的製剤を使用した対象患者は、乾癬で227名、掌蹠膿疱症で6名、アトピー性皮膚炎で69名、化膿性汗腺炎で5名、合計307名だった（表8）。

乾癬では、227名のうち、159名（70.0%）は男性、68名（30.0%）は女性だった。平均（平均±標準偏差）年齢は54.4±14.4歳だった。58名（25.6%；男性38名、女性20名）は、高齢者（65歳以上）だった。病型では、尋常性乾癬が131名（57.7%）と最多で、関節症性乾癬が84名（37.0%）、膿疱性乾癬が9名（4.0%）、乾癬性紅皮症が3名（1.3%）だった。既往および併存症としては肥満（body mass index [BMI]>30）が25名（11.0%；男性16名、女性9名）、2型糖尿病が46名（20.3%；男性36名、女性10名）、慢性腎臓病が13名（5.7%；男性10名、女性3名）、慢性閉塞性呼吸器疾患が8名（3.5%；男性5名、女性3名）、悪性腫瘍が14名（6.2%；男性10名、女性4名）、心血管疾患が15名（6.6%；男性10名、女性5名）、妊娠が1名（0.4%）、喫煙歴が124名（54.6%；男性103名、女性21名）だった。COVID-19は1名（0.3%）の関節症性乾癬の患者で確定診断され、入院加療で軽快した。平均治療継続期間は33.7±28.8ヶ月で生物学的製剤の治療内容はアダリムマブが36名（15.9%）、セルトリズマブペゴルが5名（2.2%）、インフリ

キシマブが 18 名 (7.9%)、ウステキヌマブが 22 名 (9.7%)、グセルクマブが 30 名 (13.2%)、リサンキズマブが 30 名 (13.2%)、チルドラキズマブが 2 名 (0.9%)、プロダルマブが 23 名 (10.1%)、イキセキズマブが 31 名 (13.7%)、セクキヌマブが 30 名 (13.2%) だった。

掌蹠膿疱症では、6 名のうち 1 名 (16.7%) は男性、5 名 (83.3%) は女性だった。平均年齢は 55.7±11.1 歳だった。1 名の女性患者 (16.7%) は、高齢者だった。既往および併存症として、肥満、2 型糖尿病、慢性腎臓病、慢性閉塞性呼吸器疾患、悪性腫瘍、心血管疾患、妊娠を有する患者はいなかった。喫煙歴のある患者は 3 名 (50.0%; 男性 1 名、女性 2 名) だった。平均治療継続期間は 12.3±2.4 ヶ月だった。

アトピー性皮膚炎では、69 名のうち 50 名 (72.5%) は男性、19 名 (27.5%) は女性だった。平均年齢は 35.6±12.7 歳だった。3 名 (4.3%; 男性 1 名、女性 2 名) は、高齢者だった。既往および併存症として、肥満が 5 名 (7.2%; 男性 2 名、女性 3 名)、悪性腫瘍の女性患者が 1 名 (1.4%)、喫煙歴のある患者は 13 名 (18.8%; 男性 11 名、女性 2 名) だった。平均治療継続期間は 13.6±8.0 ヶ月だった。

化膿性汗腺炎では、5 名の男性患者が対象だった。平均年齢は 37.4±12.7 歳だった。高齢者はいなかった。既往および併存症として、慢性腎臓病が 1 名 (20.0%)、心血管障害が 1 名 (20.0%)、喫煙歴のある患者は 3 名 (60.0%) だった。平均治

療継続期間は  $11.4 \pm 6.2$  ヶ月だった。

また、この結果を検討するために確認した、2018年11月1日～2019年12月31日に生物学的製剤を使用した炎症性皮膚疾患患者の総数は252名で、乾癬が210名、掌蹠膿疱症が2名、アトピー性皮膚炎が35名、化膿性汗腺炎が5名だった。

表 8 乾癬、掌蹠膿疱症、アトピー性皮膚炎、化膿性汗腺炎患者の背景

	乾癬		掌蹠膿疱症		アトピー性皮膚炎		化膿性汗腺炎	
患者数	227		6		69		5	
男:女	159:68		1:5		50:19		5:0	
年齢 平均値±標準偏差	54.4±14.4		55.7±11.1		35.6±12.7		37.4±12.7	
年齢(>65歳)	58 (男 38, 女 20)		1 (女 1)		3 (男 1, 女 2)		0	
既往および併存疾患								
肥満 (BMI > 30)	25 (男 16, 女 9)		0		5 (男 2人, 女 3人)		0	
2型糖尿病	46 (男 36, 女 10)		0		0		0	
慢性腎臓病	13 (男 10, 女 3)		0		0		1	
慢性閉塞性呼吸器疾患	8 (男 5, 女 3)		0		0		0	
悪性腫瘍	14 (男 10, 女 4)		0		1 (男 0, 女 1)		0	
心血管疾患	15 (男 10, 女 5)		0		0		1	
妊娠	1		0		0		0	
喫煙歴	124 (男 103, 女 21)		3 (男 1, 女 2)		13 (男 11, 女 2)		3	
COVID-19陽性者	1		0		0		0	
COVID-19疑い患者	0		0		0		0	
COVID-19で入院した患者	1		0		0		0	
COVID-19で死亡した患者	0		0		0		0	
治療期間(月)平均±標準偏差	33.7±28.8		12.3±2.4		13.6±8.0		11.4±6.2	
生物学的製剤	TNF阻害薬	59	IL-23阻害薬	6	IL-4/13阻害薬	69	TNF阻害薬	5
	アダリムマブ	36	グセルクマブ	6	デュピルマブ	69	アダリムマブ	5
	セルトリズマブベゴル	5						
	インフリキシマブ	18						
	IL-12/23阻害薬	22						
	ウステキヌマブ	22						
	IL-23阻害薬	62						
	グセルクマブ	30						
	リサンキズマブ	30						
	チルドラキズマブ	2						
	IL-17阻害薬	84						
	プロダルマブ	23						
	イキセキズマブ	31						
	セクキヌマブ	30						

### 3.2 生物学的製剤間の治療変更

2020年1月1日～2021年2月28日の観察期間内で、複数の生物学的製剤が使用可能な炎症性皮膚疾患は、乾癬のみだった。そのため、生物学的製剤間の治療変更 (Bioswitch) は乾癬の患者で評価した。Bioswitch を行った乾癬患者は、227名中25名 (11.0%; 男性18名、女性7名) だった (表9)。Bioswitch の理由は、全例で治療効果不十分によるものだった。平均年齢は、 $54.0 \pm 14.8$  歳だった。TNF阻害薬からのBioswitch は、別のTNF阻害薬への変更が1名、IL-17阻害薬への変更が4名だった。IL-12/23阻害薬からのBioswitch は、IL-23阻害薬への変更が3名、IL-17阻害薬への変更が1名だった。IL-23阻害薬からのBioswitch は、別のIL-23阻害薬への変更が5名、IL-17阻害薬への変更が2名だった。IL-17阻害薬からのBioswitch は、TNF阻害薬への変更が5名、別のIL-17阻害薬への変更が4名だった。病型別に観察すると、尋常性乾癬では131名中12名、関節症性乾癬では84名中10名、膿疱性乾癬では9名中2名、乾癬性紅皮症では3名中1名でBioswitch が行われていた (表9)。

また、この結果を検討するために確認した、2018年11月1日～2019年12月31日に生物学的製剤を変更した患者は、210名中43名だった。

表 9 乾癬患者の生物学的製剤間の治療変更 (Bioswitch)

		乾癬	尋常性乾癬	関節症性乾癬	膿疱性乾癬	乾癬性紅皮症
患者数		25/227	12/131	10/84	2/9	1/3
男:女		18:7	11:1	7:3	0:2	0:1
年齢 平均値±SD		54.0±14.8	53.5±15.4	55.1±12.8	47±20	64
切り替え前	切り替え後					
TNF	TNF	1	0	1	0	0
	IL-23	0	0	0	0	0
	IL-17	4	1	2	1	0
IL-12/23	TNF	0	0	0	0	0
	IL-23	3	3	0	0	0
	IL-17	1	1	0	0	0
IL-23	TNF	0	0	0	0	0
	IL-23	5	4	0	1	0
	IL-17	2	0	1	0	1
IL-17	TNF	5	0	5	0	0
	IL-23	0	0	0	0	0
	IL-17	4	3	1	0	0

### 3.3 生物学的製剤の中止

2020年1月1日～2021年2月28日の観察期間内に、乾癬患者では、227名中14名(6.2%; 男性8名、女性6名)の患者で、生物学的製剤の中止が行われた(表10)。平均年齢は、55.9±15.3歳だった。製剤別に中止患者を観察すると、アダリムマブが2名、インフリキシマブが3名、ウステキヌマブが1名、グセルクマブが2名、リサンキズマブが1例、ブロダルマブが1名、イキセキズマブが2名、セクキヌマブが2名だった(表11)。14名の生物学的製剤を中止した乾

癬患者のうち、3名は患者の COVID-19 懸念による中止だった(表 10)。そのうち 1名は尋常性乾癬に対し、ブロダルマブで加療していた患者だった。残り 2名は関節症性乾癬の患者で、1名はインフリキシマブ、1名はセクキヌマブで加療された患者だった。また、2名の患者は通院を自己中断した。1名は尋常性乾癬に対しリサンキズマブで加療していた患者で、残りの 1名は尋常性乾癬に対し、イキセキズマブで加療中の患者だった。また、4名の患者では、生物学的製剤投与中に悪性腫瘍の合併があり、投与を中止した。1名は乾癬に対してグセルクマブを投与中の患者、2名は関節症性乾癬に対しインフリキシマブを投与中の患者、1名は関節症性乾癬に対しアダリムマブを投与中の患者だった。その他、腎盂腎炎での中止が 1名、効果不十分での中止が 1名、体調不良での中止が 1名、理由不明が 2名だった (表 10)。

掌蹠膿疱症患者では、2020年1月1日～2021年2月28日の観察期間内にグセルクマブの投与を中止した患者はいなかった (表 10)。

アトピー性皮膚炎では、2020年1月1日～2021年2月28日の観察期間内に、69名中 10名(14.5%; 男性 6名、女性 4名)の患者で、生物学的製剤 (デュピルマブ) の中止が行われた (表 10)。平均年齢は、 $30.4 \pm 8.1$  歳だった。10名の生物学的製剤を中止したアトピー性皮膚炎患者のうち、1名は COVID-19 懸念による中止だった。その他の中止は、体調不良による中止が 1名、症状改善による中止

が 4 名、経済的理由による中止が 2 名、多忙による中止が 1 名、妊娠希望による中止が 1 名だった。

化膿性汗腺炎では、2020 年 1 月 1 日～2021 年 2 月 28 日の観察期間内に 5 名中 4 名 (80.0%; 男性 4 名) の患者で、生物学的製剤 (アダリムマブ) の中止が行われた (表 10)。平均年齢は、 $36.5 \pm 14.0$  歳だった。4 名の生物学的製剤を中止した化膿性汗腺炎患者のうち、1 名は COVID-19 懸念による中止だった。その他の中止は、有害事象による中止が 2 名、経済的理由による中止が 1 名だった。

以上より、生物学的製剤の中止については、5 名 (乾癬で 3 名、アトピー性皮膚炎で 1 名、化膿性汗腺炎で 1 名) の患者で、COVID-19 懸念による中止が観察された。これらの患者の詳細を表 12 に示す。乾癬患者 3 名のうち 1 名は、尋常性乾癬に対し、プロダルマブで加療していた 50 歳代男性だった。重症化リスク因子として喫煙があった。治療中止後は、外用療法を中心とした加療を行い、生物学的製剤の再開は行っていない。残り 2 名は関節症性乾癬の患者で、1 名はインフリキシマブ、1 名はセクキヌマブで加療されていた患者だった。インフリキシマブで加療されていた関節症性乾癬の患者は、50 歳代男性で、重症化リスク因子として、喫煙歴と慢性腎臓病があった。1 度は生物学的製剤を中止したものの、2 ヶ月後には原病のコントロールのために治療を再開した。セクキヌマブで加療されていた関節症性乾癬患者は、50 歳代の男性で、重症化リスクの該当項

目はなかった。生物学的製剤を中止後、2ヶ月後には同様に原病コントロールのために治療を再開した。アトピー性皮膚炎で生物学的製剤を中止した患者は、30歳代の男性で、重症化リスクの該当項目はなかった。原病コントロールのため6ヶ月後に生物学的製剤を再開した。化膿性汗腺炎で生物学的製剤を中止した患者は、50歳代の男性で、重症化リスクの該当項目はなかった。生物学的製剤を中止後は、外用薬、内服薬を中心とした加療を行い、生物学的製剤の再開は行われなかった。

表 10 乾癬、掌蹠膿疱症、アトピー性皮膚炎、化膿性汗腺炎患者の、生物学的製剤の中止人数および中止理由

	乾癬	掌蹠膿疱症	アトピー性皮膚炎	化膿性汗腺炎
患者数	14/227	0/6	10/69	4/5
男:女	8:6	0:0	6:4	4:0
年齢 平均値±標準偏差	55.9±15.3	-	30.4±8.1	36.5±14.0
中止理由				
COVID-19 懸念	3	0	1	1
悪性腫瘍	4	0	0	0
有害事象	0	0	0	2
感染症	1	0	0	0
体調不良	1	0	1	0
効果不十分	1	0	0	0
症状改善	0	0	4	0
経済的理由	0	0	2	1
多忙	0	0	1	0
妊娠希望	0	0	1	0
自己中断	2	0	0	0
理由不明	2	0	0	0

表 11 乾癬患者の生物学的製剤の中止 (病型別)

	乾癬	尋常性乾癬	関節症性乾癬	膿疱性乾癬
患者数	14/227	6/131	7/84	1/9
男:女	8:6	3:3	5:2	0:1
年齢 平均値±SD	55.9±15.3	60.2±16.4	56.3±10.0	27
COVID-19懸念による中止	3	1	2	0
TNF阻害薬	5	0	5	0
アダリムマブ	2	0	2	0
セルトリズマブペゴル	0	0	0	0
インフリキシマブ	3	0	3	0
IL-12/23 阻害薬	1	1	0	0
ウステキヌマブ	1	1	0	0
IL-23 inhibitors	3	3	0	0
グセルクマブ	2	2	0	0
リサンキズマブ	1	1	0	0
チルドラキズマブ	0	0	0	0
IL-17 inhibitors	5	2	2	1
プロダルマブ	1	1	0	0
イクセキズマブ	2	1	0	1
セクキヌマブ	2	0	2	0

表 12 COVID-19 懸念による生物学的製剤の中止症例

疾患	年齢	性別	生物学的製剤	重症化リスク	再投与
乾癬(尋常性乾癬)	50	男	IL-17阻害薬(プロダルマブ)	喫煙	なし
乾癬(関節症性乾癬)	51	男	TNF阻害薬(インフリキシマブ)	喫煙、慢性腎臓病	あり(2ヶ月後)
乾癬(関節症性乾癬)	50	男	IL-17阻害薬(セクキヌマブ)	なし	あり(2ヶ月後)
アトピー性皮膚炎	38	男	IL-4/13阻害薬(デュピルマブ)	なし	あり(6ヶ月後)
化膿性汗腺炎	52	男	TNF阻害薬(アダリムマブ)	なし	なし

また、この結果を検討するために確認した、2018年11月1日～2019年12月31日に生物学的製剤を中止した患者は乾癬で210名中11名、掌蹠膿疱症で2名中0名、アトピー性皮膚炎で35名中1名、化膿性汗腺炎で5名中1名だった。

### 3.4 生物学的製剤の導入

乾癬患者では、2020年1月1日～2021年2月28日の観察期間内に227名中27名(11.9%; 男性15名、女性12名)の患者で、生物学的製剤の導入が行われた(表13)。平均年齢は、 $51.6 \pm 15.1$ 歳だった。生物学的製剤導入時の平均PASIスコアは、 $7.8 \pm 2.3$  (n=23)だった。製剤別に導入患者を観察すると、アダリムマブの導入が2名、グセルクマブが2名、リサンキズマブが12名、チルドラキズマブが2名、イキセキズマブが2名、セクキヌマブが7名だった(表14)。

掌蹠膿疱症患者では、2020年1月1日～2021年2月28日の観察期間内に6名中4名(66.7%; 男性1名、女性3名)の患者で、生物学的製剤(グセルクマブ)の導入が行われた(表13)。平均年齢は、 $52.3 \pm 5.9$ 歳だった。生物学的製剤導入時の平均PPPASIスコアは、 $10.2 \pm 7.4$ だった。生物学的製剤導入患者のうち、3名の女性で関節炎があった。

アトピー性皮膚炎では、2020年1月1日～2021年2月28日の観察期間内に69名中33名(47.8%; 男性24名、女性9名)の患者で、生物学的製剤(デュピルマブ)の導入が行われた(表13)。平均年齢は、 $35.4 \pm 13.7$ 歳だった。生物学的製

剤導入時の平均 IGA および EASI スコアは、それぞれ  $3.3\pm 0.4$ 、 $25.8\pm 9.5$  だった。

化膿性汗腺炎では、2020 年 1 月 1 日～2021 年 2 月 28 日の観察期間内に 5 名中 2 名 (40.0%) の男性患者で、生物学的製剤 (アダリムマブ) の導入が行われた (表 13)。平均年齢は、 $31.5\pm 9.5$  歳だった。生物学的製剤導入時の Hurley 病期分類は、全例病期 III で、平均 IHS4 スコアは、 $13.8\pm 5.5$  だった。

また、この結果を検討するために確認した、2018 年 11 月 1 日～2019 年 12 月 31 日に生物学的製剤を導入した患者は、乾癬 210 名中 34 名、掌蹠膿疱症で 2 名中 2 名、アトピー性皮膚炎で 35 名中 30 名、化膿性汗腺炎で 5 名中 3 名だった。

表 13 乾癬、掌蹠膿疱症、アトピー性皮膚炎、化膿性汗腺炎患者の、  
生物学的製剤の導入

	乾癬		掌蹠膿疱症		アトピー性皮膚炎		化膿性汗腺炎	
患者数	27/227		4/6		33/69		2/5	
男:女	15 : 12		1 : 3		24 : 9		2 : 0	
年齢 平均値±標準偏差	51.6±15.1		52.3±5.9		35.4±13.7		31.5±9.5	
重症度	PASI	7.8±2.3 (n = 23)	PPPASI	10.2±7.4	IGA	3.3±0.4	Hurley	III
			関節炎	女 3	EASI	25.8±9.5	IHS4	13.8±5.5

表 14 乾癬患者の生物学的製剤の導入 (病型別)

	乾癬	尋常性乾癬	関節症性乾癬
患者数	27	17	10
男:女	15 : 12	9 : 8	6 : 4
年齢 平均値±SD	51.6±15.1	55.1±16.0	45.7±11.1
PASI 平均値±SD	7.8±2.3 (n = 23)	10.4±3.9 (n = 13)	4.4±4.9 (n = 10)
TNF阻害薬	2	0	2
アダリムマブ	2	0	2
セルトリズマブペゴル	0	0	0
インフリキシマブ	0	0	0
IL-12/23阻害薬	0	0	0
ウステキヌマブ	0	0	0
IL-23阻害薬	16	16	0
グセルクマブ	2	2	0
リサンキズマブ	12	12	0
チルドラキズマブ	2	0	0
IL-17阻害薬	9	1	8
ブロダルマブ	0	0	0
イクセキズマブ	2	1	1
セクキヌマブ	7	0	7

### 3.5 電話再診

本研究で対象とした炎症性皮膚疾患患者 307 名のうち、電話再診を選択できる患者は、自己注射が可能な生物学的製剤を使用している患者に限定される。TNF 阻害薬のインフリキシマブ、IL-12/23 阻害薬のウステキヌマブ、および全ての IL-23 阻害薬は自己注射が認められておらず、観察期間内で自己注射が可能な生物学的製剤は、TNF 阻害薬のアダリムマブ、セルトリズマブペゴル、IL-17 阻害薬のプロダルマブ、イキセキズマブ、セクキヌマブだった。そのため、電話再診を選択できる患者はこれらの薬剤を使用していた 199 名だった。これらのうち、電話再診を行った患者は 6 名 (3.0%) だった (表 15)。6 名中 4 名は乾癬、2 名はアトピー性皮膚炎の患者だった。電話再診の回数は 1-3 回であり、継続的に電話再診を利用した患者は観察されなかった。

表 15 乾癬、掌蹠膿疱症、アトピー性皮膚炎、化膿性汗腺炎患者の、電話再診の利用

疾患	年齢	性別	治療	治療期間(月)	回数
尋常性乾癬	55	男	プロダルマブ	16	2
関節症性乾癬	61	女	イキセキズマブ	28	2
関節症性乾癬	43	男	イキセキズマブ	21	1
関節症性乾癬	41	女	アダリムマブ	78	1
アトピー性皮膚炎	27	女	デュピルマブ	14	1
アトピー性皮膚炎	21	男	デュピルマブ	16	3

また、この結果を検討するために確認した、自治医科大学附属病院皮膚科外来全体での電話再診延べ人数と、本研究で対象とした炎症性皮膚疾患に対する生物学的製剤使用患者での電話再診延べ人数は、下表のとおりだった（表 16）。緊急事態宣言の出された 2021 年 1 月 14 日から 2 月 7 日の期間では、皮膚科外来全体での電話再診利用患者が多い傾向にあった。

表 16 生物学的製剤使用患者と、皮膚科外来全体での電話再診の比較（2020 年 1 月 1 日～2021 年 2 月 28 日）

期間	皮膚科外来延べ人数	皮膚科外来全体 電話再診延べ人数	生物学的製剤使用患者 電話再診延べ人数
2020年1月	2179	-	-
2020年2月	1923	-	-
2020年3月	2097	-	-
2020年4月	1959	11	1
2020年5月	1696	20	1
2020年6月	1995	11	1
2020年7月	1938	8	2
2020年8月	1912	4	0
2020年9月	1958	3	0
2020年10月	1976	2	0
2020年11月	1843	4	1
2020年12月	1929	2	2
2021年1月	1772	11	1
2021年2月	1630	4	1

### 3.6 関節症性乾癬に対する、生物学的製剤と免疫抑制薬の併用

2020 年 1 月 1 日～2021 年 2 月 28 日の 14 ヶ月で、生物学的製剤に加えて、免

疫系に作用する薬剤を併用した関節症性乾癬患者数は 84 名中 10 名だった（表 17）。具体的な薬剤として、メトトレキサートが 6 名、アプレミラストが 2 名、サラゾスルファピリジンが 1 例、プレドニゾロンとタクロリムスの併用が 1 例だった。一方、2018 年 11 月 1 日～2019 年 12 月 31 日の 14 ヶ月の期間で、生物学的製剤に加えて、免疫系に作用する薬剤を併用した関節症性乾癬患者数は 77 名中 15 名だった（表 17）。具体的な薬剤として、メトトレキサートが 13 名、アプレミラストが 1 名、サラゾスルファピリジンが 1 例、プレドニゾロンとタクロリムスの併用が 1 例だった。

表 17 生物学的製剤投与中の関節症性乾癬患者に対する免疫抑制薬の併用

期間	総数	免疫抑制薬の併用	メトトレキサート	アプレミラスト	サラゾスルファピリジン	プレドニゾロン +タクロリムス
2018-2019年	77	15	13	1	1(メトトレキサート併用)	1
2020-2021年	84	10	6	2	1	1

## 考察

2019年12月に中国より拡大したCOVID-19パンデミックの中で、臨床現場では、新型コロナウイルス流行下での炎症性皮膚疾患に対する生物学的製剤の投与の可否について、判断する必要が生じた。このような中で、2020年3月にAmerican Academy of Dermatology (AAD) より、暫定的に生物学的製剤の使用に対するガイダンスが出された。ガイダンスの内容は、「①患者の自己判断で生物学的製剤を中止しない、②生物学的製剤をすでに投与中で、COVID-19に罹患した場合には、COVID-19より回復するまで、生物学的製剤は中止・延期する、③生物学的製剤をすでに投与中で、COVID-19に罹患していない場合には、生物学的製剤中止には十分なエビデンスはなく、ケースバイケースで判断する、④これから生物学的製剤の導入を検討する場合、重症化リスクの低い患者には、リスク、ベネフィットを考慮し、ケースバイケースで判断、重症化リスクの高い患者では導入の延期を検討する」、とするものであった。COVID-19の重症化リスクファクターとしては、男性、高齢、肥満、糖尿病、慢性腎臓病、慢性閉塞性呼吸器疾患、悪性腫瘍、心血管疾患、妊娠、喫煙歴等が報告されていた<sup>27-32)</sup>。しかし、AADの指針は、実臨床を行う医師にその裁量が委ねられている部分が多く、リアルワールドでの生物学的製剤の使用状況は不明で、その報告が待たれる状況だった。

本研究では、COVID-19 パンデミックにおける実臨床での生物学的製剤の使用状況を日本ではじめて報告した。本研究の調査対象期間は、COVID-19 が本邦で初めて確認された日（2020年1月15日）や、栃木県の緊急事態宣言の期間（2021年1月14日から2月7日）を考慮し、2020年1月1日～2021年2月28日までの14ヶ月を調査期間とした。本研究で得られた結果を考察するにあたり、新型コロナウイルス流行直前の期間として、2018年11月1日～2019年12月31日の14ヶ月間の生物学的製剤の使用状況についても確認した（表18）。ただし、この期間は、本研究で対象とした期間と比較し、使用できる生物学的製剤が少なく（乾癬に対するチルドラキズマブは使用不可）、また、観察期間内に使用可能となった製剤も複数（乾癬に対するリサンキズマブ、セルトリズマブペゴル、チルドラキズマブ、化膿性汗腺炎に対するアダリムマブ）あったため、あくまで参考のデータである。

表18 新型コロナウイルス流行前（2018年11月1日～2019年12月31日）との比較（参考）

・乾癬

期間	総数	Bioswitch	中止	導入
2018-2019年	210	43	11	34
2020-2021年	227	25	14	27

・乾癬（導入患者の詳細）

	乾癬	尋常性乾癬	関節症性乾癬	膿疱性乾癬	乾癬性紅皮症
総数(2018-2019年)	34	21	9	3	1
TNF阻害薬	5	0	5	0	0
IL-12/23阻害薬	1	1	0	0	0
IL-23阻害薬	19	15	0	3	1
IL-17阻害薬	9	5	4	0	0

	乾癬	尋常性乾癬	関節症性乾癬	膿疱性乾癬	乾癬性紅皮症
総数(2020-2021年)	27	17	10	0	0
TNF阻害薬	2	0	2	0	0
IL-12/23阻害薬	0	0	0	0	0
IL-23阻害薬	16	16	0	0	0
IL-17阻害薬	9	1	8	0	0

・掌蹠膿疱症

期間	総数	中止	導入
2018-2019年	2	0	2
2020-2021年	6	0	4

・アトピー性皮膚炎

期間	総数	中止	導入
2018-2019年	35	1	30
2020-2021年	69	10	33

・化膿性汗腺炎

期間	総数	中止	導入
2018-2019年	5	1	3
2020-2021年	5	4	2

Bioswitch に関しては、複数の生物学的製剤を使用可能な疾患は乾癬のみだったため、乾癬のデータで考察する。本研究で対象とした、2020-2021 年の 14 ヶ月において、COVID-19 懸念による治療変更を行った患者はおらず、全例が治療効果不十分による治療の変更だった。2018-2019 年のデータと比較すると、2020-2021 年では Bioswitch の数が減少しているが、この理由については、2018 年から 2019 年にかけて、乾癬に対する初めての IL-23 阻害薬として、グセルクマブが承認、発売（2018 年 5 月）となり、続いて IL-23 阻害薬であるリサンキズマブも承認、発売（2019 年 3 月）となったことの関連を考えた。これらの IL-23 阻害薬は、登場してから飛躍的にその使用頻度が高くなり、2018 年の全国統計ですでに、TNF 阻害薬や IL-17 阻害薬の使用頻度を超え、最も高い頻度で使用されるようになった。当院においても、2018 年 11 月 1 日～2019 年 12 月 31 日の 14 ヶ月間で Bioswitch を行った患者 43 名のうち、21 名がこれらの 2 剤への治療変更であった（2020 年 1 月 1 日～2021 年 2 月 28 日の期間では 25 名の Bioswitch のうち 8 名）。2020 年 1 月 1 日～2021 年 2 月 28 日の新型コロナウイルス流行下においては、Bioswitch の理由が全て治療効果不十分によるものだったこと、2018-2019 年は本邦初の IL-23 阻害薬の登場により、それらへの治療変更が多かったことを考慮し、Bioswitch については、COVID-19 の明らかな影響は観察されず、従来どおりに担当医の判断に基づいて生物学的製剤が導入されていたと

考えた。

生物学的製剤の導入については、本研究期間での導入数は、2018-2019年と比較し、乾癬で7名の減少（34→27名）、掌蹠膿疱症で2名の増加（2→4名）、アトピー性皮膚炎で3名の増加（30→33名）、化膿性汗腺炎で1名の減少（3→2名）だった。乾癬においては、導入数の減少がやや目立つ結果だった。しかし、乾癬に対する生物学的製剤導入患者の詳細を観察すると（表18）、前述のBioswitchと同様に、特に尋常性乾癬で、IL-23阻害薬の導入が多かった。生物学的製剤の導入については、尋常性乾癬に対してはIL-23阻害薬が多く導入され、関節症性乾癬に対しては、TNF阻害薬、あるいはIL-17阻害薬が導入される傾向にあるというコロナ禍前からの傾向は変わっておらず、生物学的製剤の導入に関して、明らかなCOVID-19の影響は観察されていない可能性を考えた。そのため、本研究で対象とした炎症性皮膚疾患に対する生物学的製剤の導入は、明らかなCOVID-19の影響は観察されず、従来どおりに担当医の判断に基づいて生物学的製剤が導入されていた可能性を考えた。生物学的製剤の導入に関しては、本邦におけるその後の報告でもCOVID-19パンデミックの影響は観察されておらず<sup>33)</sup>、本研究の結果とも一致した。

生物学的製剤の中止については、本研究での観察期間に、COVID-19懸念により生物学的製剤を中止した患者は5名で、2名のCOVID-19の重症化リスクをも

つ乾癬患者 (プロダルマブおよびインフリキシマブ) と、1名の COVID-19 の重症化リスクのない乾癬患者 (セクキヌマブ) 、1名の COVID-19 の重症化リスクのないアトピー性皮膚炎患者 (デュピルマブ) 、1名の COVID-19 の重症化リスクのない化膿性汗腺炎患者 (アダリムマブ) だったことが分かった。これらの中止例の中止の妥当性については、それぞれの疾患毎に現在までのエビデンスをまとめながら後述する。2018-2019 年との比較では、生物学的製剤の中止例は、乾癬で3名の増加 (11→14名)、掌蹠膿疱症で不変 (0→0名)、アトピー性皮膚炎で9名の増加 (1→9名)、化膿性汗腺炎で3名の増加 (1→4名) で、アトピー性皮膚炎での中止例が目立った。この背景には COVID-19 懸念による中止 (1名) の影響もあるが、それ以上に、アトピー性皮膚炎に対する生物学的製剤であるデュピルマブが、2018年4月の発売であり、2018-2019年の観察期間内にほとんどの患者が導入され (35名中30名)、治療開始からの期間が短いことにより中止例が少なかった影響を考えた。

生物学的製剤を投与中に、COVID-19 に罹患した患者は1名 (0.4%) 観察された。関節症性乾癬に対しアダリムマブで加療中の患者だったが、関節症性乾癬の病状は安定していた。通常、アダリムマブの投与は2週間毎であるが、病状の安定に伴い、本人の希望により2-3ヶ月に1度の自己注射が行われていた。COVID-19 発症直前のアダリムマブ投与は発症2ヶ月前であり、生物学的製剤の投与と

COVID-19 発症との関連は不明だった。また、COVID-19 は入院加療となったが、軽症の経過で軽快した。

本研究では、4名の乾癬患者および2名のアトピー性皮膚炎患者で、電話再診が観察された。電話再診の回数は1-3回で、緊急事態宣言中の電話再診の利用は、アトピー性皮膚炎の21歳男性患者の1回のみだった。継続的に電話再診を利用した患者は観察されなかった。この結果を検討するにあたり、本研究と同じ調査期間（2020年1月1日～2021年2月28日）における、自治医科大学附属病院皮膚科外来全体での電話再診延べ人数と、本研究で対象とした炎症性皮膚疾患に対する生物学的製剤使用患者での電話再診延べ人数を比較した（表16）。

栃木県では、2021年1月14日から2月7日の期間に緊急事態宣言が出されたが、それを反映してか、2021年1月は、その前後の月と比較して皮膚科外来全体での電話再診利用患者が多い傾向にあった。生物学的製剤を使用した患者においては、電話再診の利用に一定の傾向は見られなかった。生物学的製剤を使用した患者で電話再診を利用した患者は6名（延べ人数10名）と少ないことが、一定の傾向を認識できなかった一因である可能性を考えた。電話再診 (telemedicine, teledermatology) は、コロナ禍により皮膚科診療が制限されている中で、それを補完する安全かつ簡便な方法として注目された。ただし、海外での電話再診 (telemedicine, teledermatology) は、ビデオモニタリングシステムで臨床

像を可視化したり、写真と臨床情報などをあらかじめ確認しておく等、患者の症状を実際に見られることが前提になっているのに対し<sup>34)</sup>、日本の電話再診はビデオモニタリングシステムがなく可視化できない状態で行っていることが多い。本邦では、本研究の後に別施設でも電話再診の状況が報告されているが<sup>33)</sup>、本研究と同様に、電話再診の普及率は5%未満と、自験例の結果(6名;3.0%)と類似していた。今後も COVID-19 の流行が持続される見通しであることを考慮すると、日本においても電話再診の設備の確立が望まれる。

生物学的製剤を使用中の患者において、免疫系に作用する薬剤を併用する場合がある。炎症性皮膚疾患においては、その頻度は少ないが、関節症性乾癬では、生物学的製剤に加え、シクロスポリン、メトトレキサート、アプレミラスト等の免疫系に作用する薬剤を併用する場合がある。そこで、本研究期間である 2020 年 1 月 1 日～2021 年 2 月 28 日の 14 ヶ月と、2018 年 11 月 1 日～2019 年 12 月 31 日の 14 ヶ月の期間で、生物学的製剤投与中の関節症性乾癬患者の、免疫系に作用する薬剤を併用した患者数を比較した(表 17)。その結果、生物学的製剤に併用していた免疫系に作用する薬剤のうち、最も頻度が高く併用されていたメトトレキサートの使用頻度は減少していた。メトトレキサート中止の理由は、生物学的製剤導入後、治療効果が得られたことからその使用を終了した患者が多く、COVID-19 を懸念しメトトレキサートを終了した患者は確認できなかった。

日本リウマチ学会による医師向けの提言でも、新型コロナウイルス流行下の免疫抑制剤や生物学的製剤の投与は、原疾患の再燃や増悪を来す懸念から、同量での継続投与とし、感染の徴候がある際には、ステロイドは原則同量で維持、その他の免疫抑制剤や生物学的製剤は減量や一時的延期を検討するよう勧められている。関節症性乾癬に対する生物学的製剤に追加する薬剤としては、感染リスクの低いアプレミラスト等も選択肢になり得るため、状況によってはその併用は検討されると考えた。

炎症性皮膚疾患に対する生物学的製剤と COVID-19 との関連を考えるにあたり、それぞれの疾患毎に、これまでの報告をまとめる。

乾癬の場合、乾癬を基礎疾患にもつこと自体が、COVID-19 に罹患するリスクを上昇させる可能性が示唆されている<sup>35,36)</sup>。しかし、その場合には、COVID-19 を発症しても、人工呼吸器を必要とするような重症の経過をとるリスクは低いとされる<sup>35)</sup>。一方で、乾癬に対する生物学的製剤 (TNF 阻害薬、IL-12/23 阻害薬、IL-23 阻害薬、IL-17 阻害薬) の投与については、COVID-19 に対しむしろ有益である可能性が示唆されている<sup>37)</sup>。COVID-19 は、重症化すると、サイトカインストームを生じ、致死的な ARDS を発症することが知られている<sup>2, 38)</sup>。サイトカインストームの中では、種々の炎症性サイトカインやケモカインが産生されるが、その中で、TNF- $\alpha$ <sup>39)</sup>や、IL-17<sup>40)</sup> の血中濃度が上昇することが報告され

ている。このような中で、これらのサイトカインを阻害する TNF 阻害薬や IL-17 阻害薬の、COVID-19 に対する有効性を示唆する論文が多数報告されている<sup>41-45)</sup>。一方で、IL-23 については、COVID-19 患者での血中濃度の上昇は見られないことが分かっている<sup>44,46)</sup>。しかし、IL-23 により増殖する Th17 細胞は、COVID-19 患者で増加していることから<sup>47)</sup>、IL-23 阻害が COVID-19 に有益に働く可能性も示唆されている<sup>48)</sup>。また、IL-23 阻害薬を投与中に COVID-19 に罹患し、良好な経過をとった報告や<sup>48,49)</sup>、COVID-19 の症状が、IL-23 阻害薬投与後に改善した報告<sup>50)</sup>が散見されている。このように、COVID-19 パンデミックの中で、乾癬に対する生物学的製剤の投与が有益な方向に働く可能性はあるが、積極的に投与すべきとするにはエビデンスが十分ではない。従来からも報告されているように、TNF 阻害薬、IL-12/23 阻害薬、IL-23 阻害薬、IL-17 阻害薬は、それぞれ、投与に伴う感染症発症のリスクが存在するのは確かである<sup>51)</sup>。そのため、現状では、COVID-19 急性期にはその投与の中止を勧める報告が多い<sup>51, 52)</sup>。また、生物学的製剤を、より感染リスクの低い製剤へ変更することを勧める報告もあるが、よりリスクの低い製剤についての見解は一致していない<sup>51, 53)</sup>。そのため、現時点での COVID-19 罹患を懸念した Bioswitch は行いづらい状況ではある。生物学的製剤の導入についても、Bioswitch と同様に感染リスクの低い製剤での加療を勧める報告があるが、同様に感染リスクの低い製剤についての見解は一

致していない<sup>51, 53)</sup>。現時点では、乾癬治療において生物学的製剤と同等の効果を期待でき、感染リスクの低い薬剤は存在しないことを考慮すると、新型コロナウイルス流行下においても、従来と同様に、それぞれの患者の病状や病型、患者背景を勘案した薬剤の導入を行うのが現実的と思われる。今回の研究では、臨床の現場においても、そのような導入が行われていたことが確認できた。また、COVID-19 懸念による生物学的製剤の中止については、上述の通り、生物学的製剤自体が COVID-19 に有益な可能性があることから、投与を中止するメリットは必ずしも高くないと考える。また、生物学的製剤を一時中止し、乾癬の症状が再燃した場合、その再投与を行っても、生物学的製剤に対する抗薬物抗体の産生により、治療が奏効しなくなる可能性があること<sup>54-56)</sup>も考慮する必要がある。臨床の現場では、これらのメリット・デメリットと、それぞれの患者の重症化リスクを考え、最新の情報をもとに患者と相談し、治療方針を決定するべきである。本研究では、上述の通り 227 名中 2 名の重症化リスクのある乾癬患者と、1 名の重症化リスクのない乾癬患者で COVID-19 懸念による生物学的製剤の中止があった。

掌蹠膿疱症については、現時点でも疾患自体と COVID-19 罹患リスクについて解析された報告はない。また、掌蹠膿疱症に対する生物学的製剤 (IL-23 阻害薬: グセルクマブ) 投与の COVID-19 に対する効果等を評価した報告もみられない。

しかし、グセルクマブは、掌蹠膿疱症の他、上述の乾癬にも保険適用のある薬剤であり、IL-23 阻害薬自体は、その他の生物学的製剤と比較し、上気道感染のリスクは低いとする報告もある<sup>53,57)</sup>。そのため、乾癬患者に対する生物学的製剤と同様に、掌蹠膿疱症に対するグセルクマブについても、COVID-19 の急性期に積極的に使用するにはエビデンスは乏しいと考えられるが、中止を積極的に考える必要もないと考えられる。個々の患者における重症化リスクも勘案し、方針を決定する必要がある。本研究では掌蹠膿疱症患者においては、COVID-19 を懸念し生物学的製剤の中止は観察されなかった。

アトピー性皮膚炎の場合、乾癬と同様に、アトピー性皮膚炎を基礎疾患にもつこと自体が、COVID-19 に罹患するリスクを上昇させる可能性を示唆する報告もあるが<sup>35)</sup>、アトピー性皮膚炎自体は COVID-19 罹患のリスクや、重症化のリスクにはならないという報告もある<sup>58)</sup>。一方で、アトピー性皮膚炎に対する生物学的製剤 (IL-4/13 阻害薬: デュピルマブ) の投与については、COVID-19 に対し有益である可能性が高い<sup>59)</sup>。中等症から重症のアトピー性皮膚炎 1237 人の患者を対象とした研究では、IL-4/13 製剤を使用していた患者の方が、生物学的製剤以外の全身治療 (ステロイド全身投与や免疫抑制薬) を行った患者や、局所治療のみあるいは無治療の患者よりも、COVID-19 に罹患しにくく、罹患した場合にも重症化した割合は低かったと報告している<sup>60)</sup>。さらに、1611 名のアトピー性

皮膚炎患者のメタ解析を行ったシステマティックレビューにおいても、COVID-19 の罹患の有無に関わらず、IL-4/13 阻害薬は安全に使用することができ、COVID-19 パンデミックにおいてもその継続が勧められるとしている<sup>61)</sup>。IL-4/13 阻害薬は、そもそも上気道炎等のウイルス感染のリスクが低いことは知られており<sup>62-64)</sup>、乾癬に対する生物学的製剤以上に安全性に対するエビデンスは集積されてきているものと思われる。デュピルマブが COVID-19 の急性期に有効とするエビデンスは現状ではないが、投与の継続、導入に関しては、適応症例には従来通りに施行してよく、COVID-19 懸念による中止は積極的に考えなくても良いように思われた。本研究の観察当時にはここまでの安全性のエビデンスは揃っていなかったこともあり、1名の重症化リスクのないアトピー性皮膚炎患者で、COVID-19 罹患懸念による IL-4/13 阻害薬の投与中止が観察された。

化膿性汗腺炎の場合、化膿性汗腺炎を基礎疾患にもつ患者は COVID-19 に罹患しにくい可能性が複数の研究で示唆されている<sup>65-68)</sup>。化膿性汗腺炎患者が COVID-19 に罹患しにくい理由として、化膿性汗腺炎患者は特に感染に注意した生活を送っている可能性を示唆する報告もあるが<sup>67)</sup>、明確な理由は分かっていない。化膿性汗腺炎は、自己免疫等による炎症に起因する疾患であるが、これらの研究結果から、その炎症は COVID-19 罹患のリスクを上昇させるものではないと考えられる<sup>68)</sup>。また、化膿性汗腺炎に対する生物学的製剤 (TNF 阻害薬: ア

ダリムマブ) の投与についても、COVID-19 の罹患リスクを上昇させない可能性が示唆されている<sup>68, 69)</sup>。化膿性汗腺炎に対するアダリムマブ投与の第三相臨床試験では、呼吸器感染症の頻度はプラセボ群と比し有意差はなく<sup>70)</sup>、また、アダリムマブを投与中の化膿性汗腺炎患者 316 名を対象とした研究では、アダリムマブを継続した群と、中止した群で、COVID-19 発症の頻度に有意な差は確認されなかった<sup>69)</sup>。これらの結果から、COVID-19 に罹患していない化膿性汗腺炎患者の場合、COVID-19 罹患を懸念したアダリムマブの導入延期や投与中止の必要性は高くないと考えられる<sup>68)</sup>。本研究では観察期間内に、COVID-19 罹患を懸念したアダリムマブの導入延期は観察されなかったが、1 例の重症化リスクのない化膿性汗腺炎患者の生物学的製剤中止が観察された。一方で、COVID-19 急性期の化膿性汗腺炎患者に、アダリムマブを投与することに対する有効性および安全性についてのエビデンスは乏しく、乾癬に対する生物学的製剤と同様に、現状では、COVID-19 急性期には、化膿性汗腺炎に対するアダリムマブの投与は中止することが推奨されている<sup>71)</sup>。

以上より、現在までの報告からは、炎症性皮膚疾患に対する生物学的製剤の投与を積極的に中止すべきエビデンスには乏しく、状況によっては生物学的製剤がむしろ有益に働く可能性もあることがわかった。臨床の現場では、生物学的製剤投与のメリット・デメリットと、それぞれの患者の重症化リスクを対比し、最

新の情報をもとに患者と相談し、治療方針を決定するべきである。

本研究では、新型コロナウイルス流行下における炎症性皮膚疾患に対する生物学的製剤の使用状況を報告したが、生物学的製剤は、炎症性皮膚疾患のみならず、関節リウマチをはじめとする膠原病関連疾患や、喘息等にも使用される。これらの疾患における生物学的製剤の使用状況の報告として、膠原病関連疾患（脊椎関節炎、関節リウマチ、乾癬性関節炎、血管炎等）では、COVID-19 パンデミックの初期には、約 20%の患者の生物学的製剤（TNF 阻害薬であるアダリムマブ、インフリキシマブ、エタネルセプト、セルトリズマブ、ゴリムマブ）の使用に遅延等が確認されたが、12 ヶ月後にはほとんどの患者が治療を再開したと報告されている<sup>72)</sup>。また、喘息では、COVID-19 パンデミックにより、生物学的製剤（IL4/13 阻害薬であるデュピルマブ、IL-5 阻害薬であるメポリズマブ、抗 IgE 抗体製剤であるオマリズマブ）の使用は約半数に低下し、その後も生物学的製剤の使用は少ない状態が続いていることが報告されている<sup>73)</sup>。今後はさらに症例を蓄積し、炎症性皮膚疾患のみならず、生物学的製剤を使用しているすべての疾患の傾向についても把握の上、生物学的製剤の適正な使用について検討していくことが望ましいと考える。

#### 4. おわりに

本研究では、COVID-19 パンデミックにおける炎症性皮膚疾患（乾癬、掌蹠膿疱症、アトピー性皮膚炎、化膿性汗腺炎）に対する生物学的製剤の使用状況を本邦ではじめて報告した。COVID-19 パンデミックの中でも、炎症性皮膚疾患に対する生物学的製剤の新規導入および変更は、従来どおりに担当医の判断に基づいて行われていた可能性が考えられたが、COVID-19 懸念による中止は観察された。

疾患毎に差異はあるものの、現在までのエビデンスにおいて、本研究で対象とした炎症性皮膚疾患に対する生物学的製剤の投与を、COVID-19 懸念のために中止する必要はないと考えられた。しかし、COVID-19 に罹患した場合、その急性期においては、生物学的製剤の投与を継続するにはエビデンスが乏しく、現状ではその投与を中止にする方が良いと考えた。

一方、現在までのエビデンスにおいて、より COVID-19 感染のリスクの低い薬剤については見解が定まっていない。そのため、生物学的製剤の新規導入および治療変更については、現状では従来どおりに担当医の判断に基づいて使用していくのが現実的と考えた。

今後もさらに症例を集積し、常に最新の情報をもとに、生物学的製剤の適正な使用について検討していく必要がある。

## 5. 参考文献

- 1) Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol.* 19: 141–154, 2020
- 2) Cao X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. *Nat Rev Immunol.* 20: 269–270, 2020
- 3) Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med.* 361: 496–509, 2009
- 4) Boehncke WH, Schon MP. Psoriasis. *Lancet.* 386: 983–994, 2015
- 5) Murakami M, Terui T. Palmoplantar pustulosis: Current understanding of disease definition and pathomechanism. *J Dermatol Sci.* 98: 13–19, 2020
- 6) Furue M. Regulation of Skin Barrier Function via Competition between AHR Axis versus IL-13/IL-4/JAK/STAT6/STAT3 Axis: Pathogenic and Therapeutic Implications in Atopic Dermatitis. *J Clin Med.* 9: 3741, 2020
- 7) Nomura T. Hidradenitis Suppurativa as a Potential Subtype of Autoinflammatory Keratinization Disease. *Front Immunol.* 11: 847, 2020
- 8) Di Cesare A, Di Meglio P, Nestle FO. The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol.* 129: 1339–1350, 2009
- 9) Gooderham MJ, Papp KA, Lynde CW. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 32: 1111–1119, 2018
- 10) 佐伯秀久、馬淵智生、朝比奈昭彦、安部正敏、五十嵐敦之、今福信一、大久保ゆかり、小宮根真弓、佐野栄紀、鳥居秀嗣、森田明理、四柳宏、渡辺彰、大槻マミ太郎、日本皮膚科学会乾癬分子標的薬安全性検討委員会. 乾癬

における生物学敵製剤の使用ガイドンス（2022年版）. *日皮会誌*. 132:

2271–2296, 2022

- 11) 照井正、小林里実、山本俊幸、大久保ゆかり、阿部名美子、井汲菜摘、石井まどか、伊藤明子、梅澤慶紀、金蔵拓郎、川上洋、岸部麻里、黒木香奈、車谷紋乃、河野通良、清水忠道、辻成佳、十一英子、中村元樹、西田絵美、葉山惟大、平野宏文、藤澤大輔、藤城幹山、藤田英樹、松本由香、森田明理、村上正基、日本皮膚科学会掌蹠膿疱症診療の手引き策定委員会. 掌蹠膿疱症診療の手引き. *日皮会誌*. 132: 2055–2113, 2022
- 12) Hagforsen E, Hedstrand H, Nyberg F, Michaëlsson G. Novel findings of Langerhans cells and interleukin-17 expression in relation to the acrosyringium and pustule in palmoplantar pustulosis. *Br J Dermatol*. 163: 572–579, 2010
- 13) Murakami M, Hagforsen E, Morhenn V, Ishida-Yamamoto A, Iizuka H. Patients with palmoplantar pustulosis have increased IL-17 and IL-22 levels both in the lesion and serum. *Exp Dermatol*. 20: 845–837, 2011
- 14) Hamid Q, Boguniewicz M, Leung DY. Differential in situ cytokine gene expression in acute versus chronic atopic dermatitis. *J Clin Invest*. 94: 870–876, 1994
- 15) Kim BS, Siracusa MC, Saenz SA, Noti M, Monticelli LA, Sonnenberg GF, Hepworth MR, Van Voorhees AS, Comeau MR, Artis D. TSLP elicits IL-33-independent innate lymphoid cell responses to promote skin inflammation. *Sci Transl Med*. 30: 170ra16, 2013
- 16) 本田哲也. 臨床講義 アトピー性皮膚炎 病態理解と治療の進歩. *皮膚臨床*. 63: 479–487, 2021

- 17) 井川健. 新・皮膚科セミナリウム 炎症性皮膚疾患と抗体製剤 アトピー性皮膚炎における生物学的製剤. *日皮会誌*. 132: 1645–1649, 2022
- 18) 益田浩司. 新規治療薬・病勢マーカーを使いこなす JAK 阻害内服薬の最適患者像. *Derma*. 327: 43–50, 2022
- 19) 片岡葉子. 新規治療薬・病勢マーカーを使いこなす Dupilumab はいつまでどのように続けるべきか. *Derma*. 327: 35–42, 2022
- 20) 葉山惟大、井上里佳、大槻マミ太郎、大嶺卓也、門野岳史、黒川一郎、佐藤伸一、清水宏、高橋健造、鳥居秀嗣、乃村俊史、林健太郎、林伸和、藤田英樹、前川武雄、森田明理、吉崎歩、照井正. 化膿性汗腺炎診療の手引き策定委員会. *日皮会誌*. 131: 1–28, 2021
- 21) 乃村俊史. 化膿性汗腺炎の病態と治療. *皮膚診療*. 43: 406–411, 2021
- 22) Sabat R, Jemec GBE, Matusiak Ł, Kimball AB, Prens E, Wolk K. Hidradenitis suppurativa. *Nat Rev Dis Primers*. 6: 18, 2020
- 23) Carmona-Rivera C, O’Neil LJ, Patino-Martinez E, Shipman WD, Zhu C, Li QZ, Kerns ML, Barnes LA, Caffrey JA, Kang S, Kaplan MJ, Okoye GA, Byrd AS. Autoantibodies Present in Hidradenitis Suppurativa Correlate with Disease Severity and Promote the Release of Proinflammatory Cytokines in Macrophages. *J Invest Dermatol*. 142: 924–935, 2022
- 24) Jemec GB. Clinical practice. Hidradenitis suppurativa. *N Engl J Med*. 366: 158–164, 2012
- 25) Alikhan A, Sayed C, Alavi A, Alhusayen R, Brassard A, Burkhart C, Crowell K, Eisen DB, Gottlieb AB, Hamzavi I, Hazen PG, Jaleel T, Kimball AB, Kirby J,

- Lowes MA, Micheletti R, Miller A, Naik HB, Orgill D, Poulin Y. North American clinical management guidelines for hidradenitis suppurativa: A publication from United States and Canadian Hidradenitis Suppurativa Foundations: PartII: Topical, Intralesional, and systemic medical management. *J Am Acad Dermatol*. 81: 91–101, 2019
- 26) 大嶺卓也. 化膿性汗腺炎. *Derma*. 324: 1–8, 2022
- 27) Cai Q, Huang D, Ou P, Yu H, Zhu Z, Xia Z, Su Y, Ma Z, Zhang Y, Li Z, He Q, Liu L, Fu Y, Chen J. COVID-19 in a designated infectious diseases hospital outside Hubei Province, China. *Allergy*. 75: 1742–1752, 2020
- 28) Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 323: 1061–1069, 2020
- 29) Wan S, Xiang Y, Fang W, Zheng Y, Li B, Hu Y, Lang C, Huang D, Sun Q, Xiong Y, Huang X, Lv J, Luo Y, Shen L, Yang H, Huang G, Yang R. Clinical features and treatment of COVID-19 patients in northeast Chongqing. *J Med Virol*. 92: 797–806, 2020
- 30) Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, Li C, Ai Q, Lu W, Liang H, Li S, He J. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. 21: 335–337, 2020
- 31) Mahamat-Saleh Y, Fiolet T, Rebeaud ME, Mulot M, Guihur A, El Fatouhi D, Laouali N, Peiffer-Smadja N, Aune D, Severi G. Diabetes, hypertension, body mass index, smoking and COVID-19-related mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ Open*. 11: e052777, 2021

- 32) Rasmussen SA, Jamieson DJ. COVID-19 and Pregnancy. *Infect Dis Clin North Am.* 36: 423–433, 2022
- 33) Uchida H, Kamata M, Egawa S, Nagata M, Fukaya S, Hayashi K, Fukuyasu A, Tanaka T, Ishikawa T, Ohnishi T, Tada Y. Impact of the COVID-19 pandemic on biologic treatment in psoriasis patients: A single-center retrospective study in Japan. *J Dermatol.* 49: 624–628, 2022
- 34) Elsner P. Tele dermatology in the times of COVID-19 – a systematic review. *J Dtsch Dermatol Ges.* 18: 841–845, 2020
- 35) Patrick MT, Zhang H, Wasikowski R, Prens EP, Weidinger S, Gudjonsson JE, Elder JT, He K, Tsoi LC. Associations between COVID-19 and skin conditions identified through epidemiology and genomic studies. *J Allergy Clin Immunol.* 147: 857–869, 2021
- 36) Gu X, Chen X, Shen M. Association of psoriasis with risk of COVID-19: A 2-sample Mendelian randomization study. *J Am Acad Dermatol.* 87: 715–717, 2022
- 37) Kamiya K, Komine M, Ohtsuki M. Biologics for Psoriasis during the COVID-19 Pandemic. *J Clin Med.* 10: 1390, 2021
- 38) McGonagle D, Sharif K, O’Regan A, Bridgewood C. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmun Rev.* 19: 102537, 2020
- 39) Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 395: 497–506, 2020

- 40) Shibabaw T. Inflammatory cytokine: IL-17A signaling pathway in patients present with COVID-19 and current treatment strategy. *J Inflamm Res.* 13: 637–680, 2020
- 41) Monteleone G, Sarzi-Puttini PC, Ardizzone S. Preventing COVID-19-induced pneumonia with anticytokine therapy. *Lancet Rheumatol.* 2: e255–e256, 2020
- 42) Zumla A, Hui DS, Azhar EI, Memish ZA, Maeurer M. Reducing mortality from 2019-nCoV: host-directed therapies should be an option. *Lancet.* 395: e35-e36, 2020
- 43) Pacha O, Sallman MA, Evans SE. COVID-19: A case for inhibiting IL-17?. *Nat Rev Immunol.* 20: 345–346, 2020
- 44) Conti A, Lasagni C, Bigi L, Pellacani G. Evolution of COVID-19 infection in four psoriatic patients treated with biological drugs. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 34: e360–e361, 2020
- 45) Megna M, Napolitano M, Fabbrocini G. May IL-17 have a role in COVID-19 infection?. *Med Hypotheses.* 140: 109749, 2020
- 46) Abbasifard M, Kazemi Arababadi M, Bahrehmand F, Bazmandegan G, Shabani Shahrabaki Z, Kamiab Z. Gender affects IL-23 serum levels in the hospitalized COVID-19 infected patients. *Am J Clin Exp Immunol.* 11: 28–33, 2022
- 47) Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, Liu S, Zhao P, Liu H, Zhu L, Tai Y, Bai C, Gao T, Song J, Xia P, Dong J, Zhao J, Wang FS. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 8: 420–422, 2020
- 48) Wang CJ, Truong AK. COVID-19 infection on IL-23 inhibition. *Dermatol Ther.* 33: e13893, 2020
- 49) Messina F, Piaserico S. SARS-CoV-2 infection in a psoriatic patient treated with IL-23 inhibitor. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 34: e254–e255, 2020

- 50) Benhadou F, Del Marmol V. Improvement of SARS-CoV-2 symptoms following Guselkumab injection in psoriatic patient. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 34: e363–e364, 2020
- 51) Ricardo JW, Lipner SR. Considerations for safety in the use of systemic medications for psoriasis and atopic dermatitis during the COVID-19 pandemic. *Dermatol Ther.* 27: e13687, 2020
- 52) Lebwohl M, Rivera-Oyola R, Murrell DF. Should biologics for psoriasis be interrupted in the era of COVID-19? *J Am Acad Dermatol.* 82: 1217–1218, 2020
- 53) Thatiparthi A, Martin A, Liu J, Egeberg A, Wu JJ. Biologic Treatment Algorithms for Moderate-to-Severe Psoriasis with Comorbid Conditions and Special Populations: A Review. *Am J Clin Dermatol.* 22: 425–442, 2021
- 54) Reich K, Ortonne JP, Gottlieb AB, Terpstra IJ, Coteur G, Tasset C, Mease P. Successful treatment of moderate to severe plaque psoriasis with the PEGylated Fab' certolizumab pegol: results of a phase II randomized, placebo-controlled trial with a re-treatment extension. *Br J Dermatol.* 167: 180–190, 2012
- 55) Ortonne JP, Taïeb A, Ormerod AD, Robertson D, Foehl J, Pedersen R, Molta C, Freundlich B. Patients with moderate-to-severe psoriasis recapture clinical response during re-treatment with etanercept. *Br J Dermatol.* 161: 1190–1195, 2009
- 56) Blauvelt A, Papp KA, Sofen H, Augustin M, Yosipovitch G, Katoh N, Mrowietz U, Ohtsuki M, Poulin Y, Shrom D, Burge R, See K, Mallbris L, Gordon KB. Continuous dosing versus interrupted therapy with ixekizumab: an integrated analysis of two phase 3 trials in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 31: 1004–1013, 2017

- 57) Syed MN, Shin DB, Wan MT, Winthrop KL, Gelfand JM. The risk of respiratory tract infections in patients with psoriasis treated with interleukin 23 pathway-inhibiting biologics: A meta-estimated of pivotal trials relevant to decision making during the COVID-19 pandemic. *J Am Acad Dermatol.* 83: 1523–1526, 2020
- 58) Yang JM, Koh HY, Moon SY, Yoo IK, Ha EK, You S, Kim SY, Yon DK, Lee SW. Allergic disorders and susceptibility to and severity of COVID-19: A nationwide cohort study. *J Allergy Clin Immunol.* 146: 790–798, 2020
- 59) Zhang HP, Sun YL, Wang YF, Yazici D, Azkur D, Ogulur I, Azkur AK, Yang ZW, Chen XX, Zhang AZ, Hu JQ, Liu GH, Akdis M, Akdis CA, Gao YD. Recent developments in the immunopathology of COVID-19. *Allergy.* 78: 369–388, 2023
- 60) Ungar B, Glickman JW, Golant AK, Dubin C, Marushchak O, Gontzes A, Mikhaylov D, Singer GK, Baum D, Wei N, Sanin A, Gruenstein D, Lebowitz MG, Pavel AB, Guttman-Yassky E. COVID-19 Symptoms Are Attenuated in Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis Patients Treated with Dupilumab. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 10: 134–142, 2022
- 61) EI-Qushayri AE, Mahmoud MA, Salman S, Sarsik S, Nardone B. Dupilumab therapy in atopic dermatitis is safe during COVID-19 infection era: A systematic review and meta-analysis of 1611 patients. *Dermatol Ther.* 35: e15476, 2022
- 62) Wollenberg A, Flohr C, Simon D, Cork MJ, Thyssen JP, Bieber T, de Bruin-Weller MS, Weidinger S, Deleuran M, Taieb A, Paul C, Trzeciak M, Werfel T, Seneschal J, Barbarot S, Darsow U, Torrelo A, Stalder JF, Svensson Å, Hijnen D, Gelmetti C, Szalai Z, Gieler U, De Raeve L, Kunz B, Spuls P, von Kobyletzki LB, Fölster-Holst R, Chernyshov PV, Christen-Zaech S, Heratizadeh A, Ring J, Vestergaard C. European Task Force on Atopic Dermatitis statement on severe acute respiratory

- syndrome coronavirus 2 (SARS-Cov-2) infection and atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 34: e241–e242, 2020
- 63) Halling AS, Loft N, Silverberg JI, Guttman-Yassky E, Thyssen JP. Real-world evidence of dupilumab efficacy and risk of adverse events: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 84: 139–147, 2021
- 64) Kearns DG, Uppal S, Chat VS, Wu JJ. Assessing the risk of dupilumab use for atopic dermatitis during the COVID-19 pandemic. *J Am Acad Dermatol.* 83: e251–e252, 2020
- 65) Lima XT, Cueva MA, Alora MB. COVID-19 in patients with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* 184: 182–184, 2021
- 66) Rozzo G, Ramondetta A, Fierro MT, Dapavo P, Ribero S. Moderate-to-severe hidradenitis suppurativa under systemic therapy during the COVID-19 outbreak. *Dermatol Ther.* 33: e13680, 2020
- 67) Giamarellos-Bourboulis EJ, Bettoli V, Jemec GBE, Del Marmol V, Marzano AV, Prens EP, Tzellos T, Zouboulis CC. Anti-COVID-19 measurements for hidradenitis suppurativa patients. *Exp Dermatol.* 30(Suppl 1): 18–22, 2021
- 68) Dewigne M, Orte Cano C, Daoud M, Del Marmol V, Benhadou F. Low incidence of COVID-19 in hidradenitis suppurativa: How to interpret it?. *Exp Dermatol.* 31: 435–436, 2022
- 69) Marzano AV, Moltrasio C, Genovese G, Muratori S, Dapavo P, Fabbrocini G, Patrizi A, Sechi A, Micali G, Pellegrino M, Gisondi P, Dini V, Bianchi L, Fania L, Offidani A, Prignano F, Atzori L, Miraglia E, Cannavò SP, Bettoli V, Stingeni L, Balestri R, Venturini M, Peris K. Hidradenitis suppurativa and adalimumab in the COVID-19 era. *Eur J Dermatol.* 30: 748–749, 2020

- 70) Kimball AB, Okun MM, Williams DA, Gottlieb AB, Papp KA, Zouboulis CC, Armstrong AW, Kerdel F, Gold MH, Forman SB, Korman NJ, Giamarellos-Bourboulis EJ, Crowley JJ, Lynde C, Regiai Z, Prens EP, Alwawi E, Mostafa NM, Pinsky B, Sundaram M, Gu Y, Carlson DM, Jemec GB. Two Phase 3 Trials of Adalimumab for Hidradenitis Suppurativa. *N Engl J Med.* 375: 422–434, 2016
- 71) Jones ME, Kohn AH, Pourali SP, Rajkumar JR, Gutierrez Y, Yim RM, Armstrong AW. The Use of Biologics During the COVID-19 Pandemic. *Dermatol Clin.* 39: 545–553, 2021
- 72) Gulle S, Erez Y, Karakas A, Yuce Inel T, Kocaer SB, Demirci Yildirim T, Can G, Sari I, Birlik M, Onen F. How has the COVID-19 pandemic affected our rheumatology patients using biological/targeted DMARDs? *J Infect Dev Ctries.* 17: 944–952, 2023
- 73) Khan NS, Rubin E, McKenna B, Palowitch BL, Sonnenberg F, Argon J, Panettieri RA Jr. The COVID-19 impact on severe uncontrolled asthma costs and biologic use. *Allergy Asthma Proc.* 44: 340–344, 2023