

氏名	角 総一郎 <small>かど そういちろう</small>
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	乙第 863 号
学位授与年月日	令和 6 年 6 月 13 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 3 項該当
学位論文名	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
論文審査委員	(委員長) 教授 佐藤 浩二郎 (委員) 教授 長嶋 孝夫 教授 畠山 修司 (学外委員) 教授 井川 健

論文内容の要旨

1 研究目的

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、慢性かつ難治の経過となりうる疾患であり、中等症から重症例では病勢のコントロールのために全身療法が必要となる。近年では、各疾患に対して生物学的製剤が使用可能となり、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。

2019 年 12 月に中国より拡大した新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の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、栃木県内にも緊急事態宣言がだされた。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。今後も COVID-19 患者数は増加していくことが予想された中で、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。

2 研究方法

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、病型、重症度、併存症、喫煙習慣、治療内容、治療期間、治療内容の変更、治療中止、新規治療とその背景、COVID-19 の合併の有無、電話での診療件数である。それぞれ疾患の重症度は、乾癬では Psoriasis Area and Severity Index (PASI)、掌蹠膿疱症では Palmoplantar Pustulosis Area

Severity Index (PPPASI)、アトピー性皮膚炎では Investigator Global Assessment (IGA)および Eczema Area and Severity Index (EASI)、化膿性汗腺炎では Hurley 病期分類および IHS4 (International Hidradenitis Suppurativa 4)を用いて評価した。

これらの結果を検討するために、2018年11月1日から2019年12月31日の期間においても、同様に患者診療情報を抽出した。また、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日から2021年2月28日までの14ヶ月と、2018年11月1日から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。

3 研究成果

自治医科大学附属病院皮膚科外来および入院で、2020年1月1日から2021年2月28日までに生物学的製剤を投与された患者は、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。

COVID-19に罹患した患者は全307名中1名(0.3%)だった。COVID-19症例としては軽症例だった。

生物学的製剤間の治療変更(Bioswitch)を行った患者は、乾癬227名中25名(11.0%)であった。いずれの患者も、Bioswitchの理由は、治療効果不十分によるものであり、COVID-19感染による治療変更や、COVID-19感染懸念による治療変更はみられなかった。この結果を検討するために確認した、2018年11月1日から2019年12月31日に生物学的製剤を変更した患者は乾癬210名中43名だった。

生物学的製剤を中止した患者は、乾癬で227名中14名(6.2%)、掌蹠膿疱症で6名中0名(0%)、アトピー性皮膚炎で69名中10名(14.5%)、化膿性汗腺炎で5名中4名(80.0%)だった。これらのうち、COVID-19感染懸念による生物学的製剤の中止は、乾癬で14名中3名(21.4%)、アトピー性皮膚炎で10名中1名(10.0%)、化膿性汗腺炎で4名中1名(25.0%)だった。この結果を検討するために確認した、2018年11月1日から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。

生物学的製剤を新規に導入した患者は、乾癬で227名中27名(11.9%)、掌蹠膿疱症で6名中4名(66.7%)、アトピー性皮膚炎で69名中33名(47.8%)、化膿性汗腺炎で5名中2名(40.0%)だった。この結果を検討するために確認した、2018年11月1日から2019年12月31日に生物学的製剤を導入した患者は乾癬で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。

電話での診療を行った患者は対象患者199名中6名(3.0%)だった。6名中、4名(66.7%)は乾癬、2名(33.3%)はアトピー性皮膚炎患者だった。電話での診療は1-3回のみで、継続的に電話での診療を行った患者はいなかった。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。

2020年1月1日から2021年2月28日までの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。一方、2018年11月1日から

2019年12月31日の14ヶ月では、77名中15名だった。

4 考察

生物学的製剤には免疫抑制効果があることが知られているが、COVID-19 パンデミックの中で、その免疫抑制効果を懸念して生物学的製剤を中止すべきか、あるいは導入を見送るべきかどうか等に関しては、エビデンスに乏しく明確にはなっていなかった。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ていたが、こ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大きく、リアルワールドでの生物学的製剤の使用状況の報告が待たれる状況だった。本研究は、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初めて報告した。13ヶ月の観察期間内に生物学的製剤を投与された炎症性皮膚疾患患者 307 名を後方視的に観察した結果、1名の患者で COVID-19 の発症が観察されたが、生物学的製剤の投与と COVID-19 発症との直接的な関連は不明であった。観察期間内の、生物学的製剤の変更および導入については、従来通りに担当医の判断に基づいて行われ、COVID-19 の影響は観察されなかった。一方、生物学的製剤の中止については、COVID-19 感染懸念による中止が5名で観察された。

現在までのエビデンスにおいて、COVID-19 の感染リスクの低い生物学的製剤については、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、現状では従来通りに担当医の判断に基づいて行うのが現実的と考えた。本研究では実臨床においても、生物学的製剤はそのように使用されていたことが確認できた。一方で、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は、COVID-19 懸念のために中止する必要はないと考えられた。生物学的製剤の投与は、COVID-19 に対してむしろ有益である可能性を示唆した報告が多数みられ、疾患によっては生物学的製剤を投与した方が COVID-19 に罹患しにくく、重症化した割合が低かったことを示している報告もある。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。

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 結論

本研究では COVID-19 パンデミックにおける生物学的製剤のリアルワールドでの使用状況を報告した。COVID-19 パンデミックの中でも、生物学的製剤の導入および変更は、従来通りに担当医の判断に基づいて行われたが、COVID-19 懸念による中止は観察された。

今後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。

論文審査の結果の要旨

本研究は COVID-19 のパンデミックの中で、生物学的製剤による皮膚疾患の治療にどのような影響が見られたかを把握することを目的とする観察研究である。近年乾癬を始めとする各種炎症性疾患の治療に生物学的製剤が投与されるようになり、従来の治療法に比べて高い効果を示すことが明らかとなった。一方でこれらの生物学的製剤は炎症性サイトカインを中和するなどの作用メカニズムから、患者の免疫を抑制することが予想される。従って、パンデミックの期間中に生物学的製剤の投与が感染症の頻度や重症度を高めてしまう懸念が医療者側及び患者の双方に存在した。今回の COVID-19 のような特殊な状況において治療内容に変化があるかどうかは医学的に有用な情報である。そこに本論文の意義があると考えられる。ただし、審査の過程で審査員から共通して提示されたポイントは、治療内容が影響を受けたとして、「何と比較した場合の変化であるのか」という疑問点である。今回のデータは、治験とは違いリアルワールドの臨床データであるため、適切な比較の対照群を設定することが難しい。しかし、比較対象が無ければ定性的な議論すら困難である。このため、審査員から COVID-19 流行前のデータとの比較が求められた。このような「ヒストリカルコントロール」を設定することには欠点もある。時間の経過とともに治療法は変化する。特に生物学的製剤は比較的最近実用化された治療薬であり、現在も次々に臨床応用されている。そのため厳密な意味での比較が難しい。そうではあるものの、今回は次善の策として論文に過去のデータとの比較を記載して議論してもらう方針とした。また、他の治療薬や、他の疾患における変化についても記載することとなった。

その結果、COVID-19 パンデミック下でも炎症性皮膚疾患に対する生物学的製剤の新規導入及び変更はパンデミック以前と同様に行われていたことが、改定前の論文と比較するとより説得力をもって示された。また、重篤な感染症に至った症例は認めなかった。ただし患者が COVID-19 を懸念したことによる生物学的製剤の中止例も散見された。

以上のことから、改訂された論文は医学的な意義やその記述の体裁が学位論文としての水準を満たしていると判断され、合格と判定した。

試問の結果の要旨

- (1) 申請者による発表は論文の内容に基づいて行われた。審査員の質問の主要なポイントは前述の通り研究の比較対象を何にするか、という点にあり、ヒストリカルコントロールにおいて比較検討することになった。他の比較対象として、他疾患において COVID-19 流行前後で変化があったのか、生物学的製剤以外の治療薬の変化があったのかどうか、などの質問があり、これらについても論文に盛り込む旨の回答があった。
- (2) 炎症性皮膚疾患の重症度について質問があり、論文に記載することとなった。
- (3) COVID-19 の重症化リスクの内容と、本研究対象患者がそれらのリスク因子を持つ比率について、より具体的に定義して記載するように要求があった。
- (4) 電話再診のデータについては他の疾患と比較した場合にどのような差異があったのかについて

て質問があり、調査することになった。

(5) 炎症性皮膚疾患の発症メカニズムの解説の部分で、図表にあったマクロファージから産生される IL-10 の意義や、Th22 細胞の果たす役割について質問があり、それに対する解答は不十分であったため、図表はより分かりやすいものに作り直すことになった。

全体として、乾癬を始めとする炎症性皮膚疾患の臨床的な知識は十分であることが確認された。試問において提起された各問題点、特に比較対象とするデータが明確でない点について、論文を改訂することを条件として試問は合格と判定した。