

論文内容の要旨

Effects of biologics on fibrosis-4 index in patients with psoriasis

乾癬患者において生物学的製剤による治療が fibrosis-4 index に与える影響

日本医科大学大学院医学研究科 皮膚粘膜病態学分野

研究生 森 田 孝

Journal of Nippon Medical School 第 92 巻 第 1 号(2025)掲載予定

【背景】

乾癬は免疫が関与する慢性炎症性の皮膚角化症であり、肝臓を含めた全身性の炎症を伴いやすいことが知られている。Fibrosis-4 index (FIB-4 index) は肝の線維化を予測する指標として開発された。2010 年以降、難治性の乾癬（尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬）患者に生物学的製剤が使われ、2024 年 8 月時点で 12 の生物学的製剤（3 つの TNF 阻害薬、4 つの IL-17 阻害薬、4 つの IL-23 阻害薬、1 つの IL-36 阻害薬）が使用可能となった。乾癬患者において生物学的製剤による治療が FIB-4 index に与える影響に関する解析は少なく、報告によって結果が異なり、TNF 阻害薬に関する報告は今まで無かった。そこで今回、TNF 阻害薬を含む様々な生物学的製剤による治療が難治性の乾癬患者の FIB-4 index に与える影響を解析した。

【方法】

2014 年 6 月から 2024 年 1 月の間に日本医科大学付属病院皮膚科にて生物学的製剤を初めて使用した 20 歳以上、中等症～重症で難治性かつ、同薬剤開始後に 6 か月以上の通院歴がある乾癬患者を対象とした。生物学的製剤使用前と使用 6 か月後に採血し、血清 AST, ALT, 血小板数 (PLT) を計測した。FIB-4 index は $(\text{年齢[歳]} \times \text{AST[U/L]}) / (\text{PLT}[\times 10^9/\text{L}] \times \text{ALT[U/L]}^{1/2})$ で計算した。11 の生物学的製剤（3 つの TNF 阻害薬、4 つの IL-17 阻害薬、4 つの IL-23 阻害薬）のなかの 1 つが使用された。

TNF 阻害薬、IL-17 阻害薬、IL-23 阻害薬を使用した患者の年齢および使用前の FIB-4 index の比較には ANOVA を用い、有意差がみられた場合は各群間の比較に Wilcoxon t-test (Bonferroni 補正) を用いた。生物学的製剤使用前後の ALT、AST、PLT、FIB-4 index の比較には Wilcoxon t-test を用いた。有意水準は 5 % とし、両側検定とした。

【結果】

乾癬患者 105 人（男性 72 人、女性 33 人、尋常性乾癬 74 人、関節症性乾癬 25 人、膿疱性乾癬 6 人）が解析対象となった。TNF 阻害薬、IL-17 阻害薬、IL-23 阻害薬を使用した患者数はそれぞれ、43 人 (41.0%)、30 人 (28.6%)、32 人 (30.5%)、年齢の中間値はそれぞれ、51 歳、67.5 歳、58.5 歳だった。TNF 阻害薬を使用した患者は、IL-17 阻害薬や IL-23 阻害薬を使用した患者より有意に若かった（それぞれ、 $P < 0.001$ 、 $P < 0.005$ ）。

生物学的製剤使用前の FIB-4 index の中央値は 1.03 であった。TNF 阻害薬、IL-17 阻害薬、IL-23 阻害薬を使用した患者の FIB-4 index の中央値はそれぞれ、0.97、1.40、1.19 で

あった。TNF 阻害薬を使用した患者は、IL-17 阻害薬や IL-23 阻害薬を使用した患者より有意に FIB-4index が低かった（それぞれ、 $P<0.001$ 、 $P<0.005$ ）。

FIB-4 index は生物学的製剤使用前後で有意に増加した（ $P<0.001$ ）。薬剤系統別では、TNF 阻害薬と IL-17 阻害薬使用前後で有意に増加した（それぞれ、 $P<0.005$ 、 $P<0.05$ ）。AST と ALT は生物学的製剤使用前後で変化しなかった。PLT は生物学的製剤使用前後で有意に減少した（ $P<0.001$ ）。薬剤系統別では、TNF 阻害薬と IL-23 阻害薬使用前後で有意に減少した（それぞれ、 $P<0.005$ 、 $P<0.05$ ）。

【考察】

TNF 阻害薬を使用した患者は、IL-17 阻害薬や IL-23 阻害薬を使用した患者より有意に若かったのは、TNF 阻害薬は結核の既往などがある高齢者には使いにくいと考えた。また、FIB-4index が有意に低かったのは、計算式に年齢が入っているためである。

過去の報告では、IL-17 阻害薬を使用した患者で使用後に FIB-4 index は有意に減少した。別の報告では、IL-17 阻害薬と IL-23 阻害薬を使用した患者（36～64 歳）で使用後に FIB-4 index は変化しなかった。但し、使用前の FIB-4 index が 1.3 以上（中等値以上）の患者に限定すると、IL-17 阻害薬では使用後に FIB-4 index は変化しなかったが、IL-23 阻害薬では使用後に FIB-4 index が有意に減少した。

本研究では、TNF 阻害薬と IL-17 阻害薬を使用した患者では使用後に FIB-4 index は有意に増加したが、IL-23 阻害薬を使用した患者では使用後に FIB-4 index は変化しなかった。患者を 65 歳未満や FIB-4 index が 1.3 以上に限定すると、生物学的製剤使用後に FIB-4 index は変化しなかった。TNF 阻害薬を使用した患者では、65 歳未満でも 65 歳以上でも使用後に FIB-4 index は有意に増加した。PLT は TNF 阻害薬使用後に有意に減少した。TNF 阻害薬使用患者における FIB-4 index の増加は PLT の減少によるものと考えられた。FIB-4 index は肝の線維化を予測するマーカーとして有用であるが、生物学的治療前後での FIB-4 index の変化の意義を考察する際には注意が必要と考えられた。肝の線維化の状態を類推するには、FIB-4 index だけでなく、超音波エラストグラフィなどの画像検査も併せて実施する必要があると思われた。

過去の報告と今回の研究結果に相違が生じた理由のひとつとして、対象となる患者の違いが考えられた。過去の報告では、初めて生物学的製剤を用いた患者と他の生物学的製剤から切り替えた患者の両方が混在していた。

【結論】

TNF 阻害薬使用患者における FIB-4 index の増加は PLT の減少によるものと考えられた。