

マルホ皮膚科セミナー

2023年3月6日放送

「第46回 日本小児皮膚科学会 ③ シンポジウム2

小児アトピー性皮膚炎治療における外用 JAK 阻害剤」

埼玉医科大学 皮膚科
教授 中村 晃一郎

はじめに

アトピー性皮膚炎は、小児期に発症し慢性に経過する皮膚疾患です。この湿疹を生じる疾患を、1933年に Sulzberger がアトピー性皮膚炎という病名で提唱し、その後、Hanifin らが、かゆみ、特異的な形態を示し、慢性再発性の経過をとることを診断基準の大項目として提唱しました。小項目として、乾皮症、血清 IgE 値、細胞性免疫の低下、発汗時のかゆみ、即時型反応、食物不耐性として特徴づけています。本日は、アトピー性皮膚炎の病態、外用療法、外用 JAK 阻害剤について話をします。

アトピー性皮膚炎の病態

アトピー性皮膚炎の病態について話をします。角層の上部にはフィラグリン、細胞間脂質、ヒアルロン酸があり、水分保持を行っています。タイトジャンクションとともに皮膚のバリア機能を担います。アトピー性皮膚炎の皮膚では、バリア機能の破綻が生じ、角質に微小な損傷を生じた結果、低分子物質、タンパク質が角層を浸透します。抗原がタイトジャンクションまで到達すると、ランゲルハンス細胞を介して、Th2 細胞の表皮への浸潤が起こります。表皮内に神経が伸び、痒みを生じます。かゆみによる搔抓が加わることで、表皮内で様々なサイトカイン産生が誘導されます。IL-4 などのサイトカインはかゆみを増強し、同時にセラミドの合成低下を招きます。

私たちのデータですが、アトピー性皮膚炎患者の末梢血で Th2 細胞は細胞質内に IL-4 を産生しています。TARC、およびその受容体である CCR4 受容体は、アトピー性皮膚炎患者の末梢血 T 細胞で増加します。この図では IL-4 を産生する (CCR4 陽性) Th2 細胞が病変部の表皮

内に多数浸潤していることがわかります (文献 1)。

このように、皮膚に、角質の水分保持の低下、バリア機能の低下があると、かゆみを生じ、2 型免疫応答の亢進が生じます。これが湿疹反応を引き起こし、さらに二次的なバリア機能異常、表皮の増殖異常を生じます。

アトピー性皮膚炎の外用療法

次に、アトピー性皮膚炎の外用療法について説明します。アトピー性皮膚炎の治療の主体は、ステロイド外用療法をはじめとした抗炎症外用薬が基本となります。

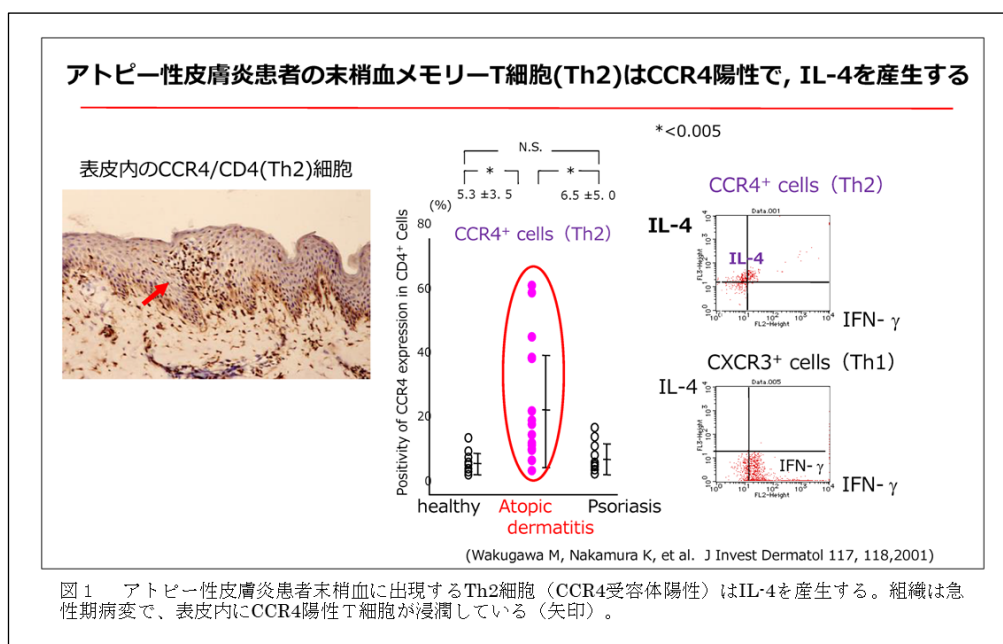
症例を示します。アトピー性皮膚炎の 6 歳の患児で、不適切な民間療法を行い、厳格な食事除去を行ったため、栄養障害があらわれました。正しい標準治療を行い、強力なランクのステロイド外用療法を一定期間塗布することで、皮疹が改善しました。

ステロイド外用剤の塗布によって皮膚炎の改善と同時に、血清 TARC 値の減少も認められました。アトピー性皮膚炎の皮疹では、非病変部にも T 細胞の浸潤が残っているため、十分なステロイド外用療法が必要です。

外用 JAK 阻害剤

さて近年、免疫の生体分子をターゲットとした分子標的療法が開発されていますが、アトピー性皮膚炎の診療においても導入されてきました。本日は、新しい抗炎症治療薬である外用 JAK 阻害剤について説明します。

サイトカインの細胞内シグナルは、細胞内の複数の JAK によって担われています。サイトカインが受容体に結合すると、細胞内で JAK が活性化され、STAT (Signal Transducers and Activator of Transcription) がリン酸化されます。リン酸化した STAT



が重合し、その結果、転写活性を誘導します。JAKにはJAK1、JAK2、JAK3、TYK2がありますが、たとえばIL-4を介する細胞内経路はJAK1、JAK3を介します。またIFN γ では細胞内シグナルはJAK1、TYK2を介しています。

外用JAK阻害剤として、海外（国内未承認）を含めて、デルゴシチニブ軟膏（JAK1、2、3、TYK2阻害）、トファシチニブ軟膏（JAK1、2、3阻害）、ルキソリシチニブクリーム（JAK1、2阻害）があります。このうちトファシチニブ軟膏、ルキソリシチニブ軟膏については国内未承認です。

デルゴシチニブ軟膏

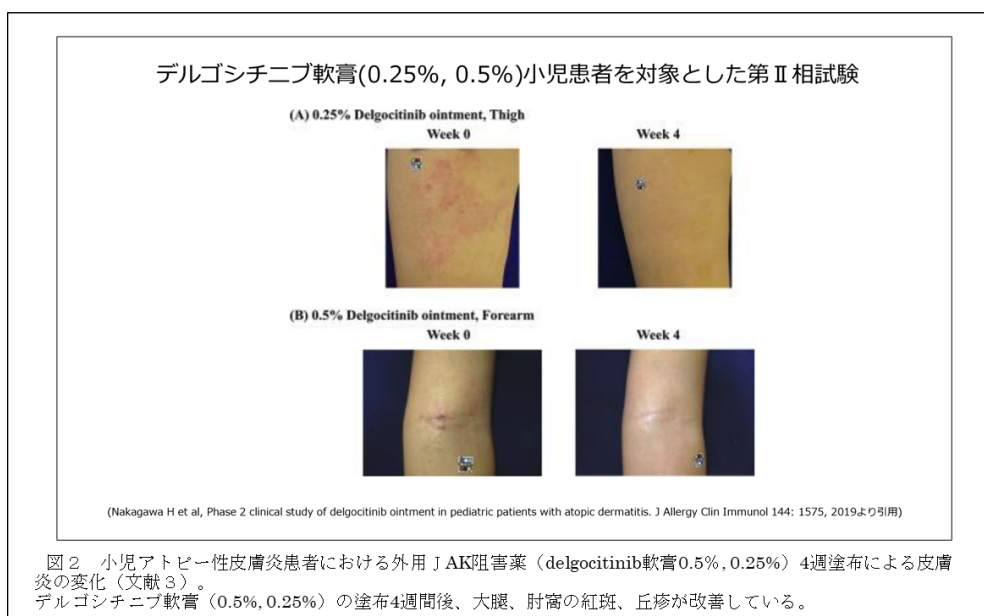
まず国内では、デルゴシチニブ軟膏が承認されました。このデルゴシチニブ軟膏について、実際の使用経験を踏まえてこれから説明します。

デルゴシチニブは分子量310であり、健常皮膚へ吸収される分子量の限界が500ですから、デルゴシチニブは皮膚に容易に吸収されると考えられます。

小児のアトピー性皮膚炎を対象としたデルゴシチニブ軟膏0.25%の国内第3相比較試験です。軟膏0.25%、および基剤を4週間、1日2回まで適量を外用します。4週間後のmEASIスコアの変化率は、基剤群10.9ですが、0.25%軟膏が-39.35であり、デルゴシチニブ軟膏0.25%でmEASIスコアの有意な改善を認めています（文献2）。また痒みに関してですが、日中の痒みスコア、夜間の痒みスコアを示しますが、両者ともに0.25%軟膏の塗布3日目より痒みが軽減しており、さらに28日目まで痒みの軽減が持続しました（文献2）。

これは論文より引用の、外用4週後の皮膚の状態を図示していますが、大腿、肘窩の紅斑、丘疹が改善しています（文献3）。

デルゴシチニブ軟膏0.5%、軟膏0.25%の実際の、外用方法を示します。成人では、通常、0.5%製剤を1日2回、1回あたりの塗布量は5gまでです。また、小児では通常、0.25%軟膏を1日2回、塗布します。症状に応じて、0.5%軟膏も1日2回塗布することができます。1回あたりの塗布量は、同じく5gまでで、体重を考慮して外用します。1回あたりの塗布量は体表面積30%までを目安とします（文献4）。



また、外用に際する注意として、粘膜やびらん面には使用しないこと、外用で眼に入った場合にはすぐに水で流すこと、など注意が必要です。

基本的には単剤の投与となりますが、ステロイド外用薬との併用は、たとえば部位を分けて外用するなど可能です。また、保湿外用薬との併用に関しても、例えば部位を分けて塗布するなど、保湿外用薬との併用は可能です。

副作用に関しては、適応部位毛包炎、適用部位ざ瘡、接触皮膚炎、カポジ水痘様発疹症の報告があります。これらの多くは軽度ないし中等度で、重篤な副作用は報告はされていません。ただし、本剤使用中にこれらが生じた場合には、本剤による可能性を考え、外用を中止し、適切な治療を行うことが求められます。

症例を示します。初診の患者さんですが、口の周りのじくじくした発疹で受診しました。0.25%軟膏を口囲に1週間外用して、紅斑が消えました。皮膚のかさかさもとれていきます。

デルゴシチニブ軟膏は、分子量310と小さく、皮膚に吸収されやすい外用薬です。

小児アトピー性皮膚炎の急性増悪期で、顔面、頸部、体幹、四肢のいずれにも外用が可能です。

軟膏を使用する場面として、例えば、ステロイド外用薬による皮膚萎縮、血管拡張などのある場合、ステロイド外用薬を使用したくない場合（忌避）、他剤で刺激などがある場合に特に使用しやすいと思います。

また急性増悪期以外にも、炎症のおさまった後に使用し、皮膚に残っている subclinical な炎症を抑えることで、長期的に継続しプロアクティブ療法にも適応があると考えます。

トファシチニブ軟膏、ルキソリシチニブ軟膏

次に、これらの軟膏は国内では承認されておらず、海外のデータを示します。

トファシチニブ軟膏の実験結果を示します。In vitro の実験では表皮のケラチノサイトのタイトジャンクションは IFN γ の添加によって claudin、occludin（クローディン、オクルディン）で構成されるタイトジャンクションで細胞間ギャップを生じま

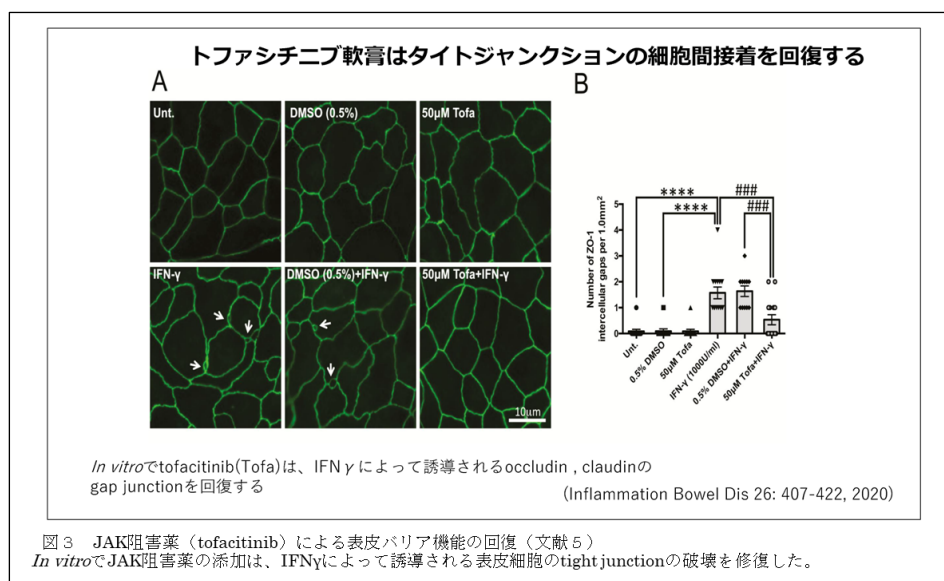


図3 JAK阻害薬 (tofacitinib) による表皮バリア機能の回復 (文献5)

In vitroでJAK阻害薬の添加は、IFN γ によって誘導される表皮細胞のtight junctionの破壊を修復した。

す。JAK 阻害外用剤は、この IFN γ によって誘導される表皮タイトジャンクションの破壊を修復します。すなわちバリア機能を回復すると考えられます（文献5）。

またルキシソリシチニブによる抗炎症作用及び止痒作用の海外の実験結果を示します。IL-33 トランスジェニックマウスは皮膚炎を自然発症するマウスです。ルキシソリシチニブクリームを外用すると、皮膚炎の細胞浸潤が減少します。皮膚への肥満細胞浸潤も見られなくなります。また搔抓行動も減少します（文献6）。

海外での報告ですが、外用 JAK 阻害剤の効果を見てみますと、トファシチニブ軟膏の第II相比較試験で、4週間後の EASI の変化率は、トファシチニブで-81.7、プラセボで-29.9 でした。トファシチニブ軟膏で EASI スコアの有意な改善を認めます（文献7）。

また、これも海外の報告ですが、ルキシソリシチニブ外用剤による *in vitro* での抗炎症作用の実験では、培養皮膚でルキシソリチニブクリームを外用した系で、外用前後での組織の炎症反応（転写シグナル）を測定したところ、転写活性ですが、Th2 サイトカイン、JAK-STAT 経路、IFN、TNF α 、インフラマゾーム、T 細胞接着分子などで、様々な分子レベルでの発現抑制が認められました（文献6）。

このように未承認ではありますが、外用 JAK 阻害剤はアトピー性皮膚炎の炎症を抑えることが期待できます。

おわりに

本日のまとめです。アトピー性皮膚炎の外用療法は標準療法として、急性増悪期に、ステロイド外用剤が外用療法の中心となります。

近年、新しい外用剤として、タクロリムス軟膏、外用 JAK 阻害剤などが加わりました。外用療法の基本としては、適切な外用量や期間、外用部位、塗布条件などを守って使用することが重要です。新しい外用 JAK 阻害剤は、急性期、プロアクティブ療法においても有効性が期待でき、アトピー性皮膚炎診療において、長期寛解を維持することが期待されます。

文献1 Wakugawa M, et al. J Invest Dermatol 117: 188-196, 2001

文献2 Nakagawa H, et al. J Am Acad Dermatol 85: 854-862, 2021

文献3 Nakagawa H et al. J Allergy Clin Immunol 144: 1575, 2019

文献4 デルゴシチニブ軟膏（コレクチム軟膏®0.5%）安全使用マニュアル作成委員会、ほか。日皮会誌。130:1581-1588, 2020

文献5 Sayoc-Becerra A, et al Inflammation Bowel Dis 26: 407-422, 2020

文献6 Scuron MD, et al. Front Immunol 11: 620098, 2021,

doi:10.3389/fimmu.2020.620098

文献7 Bissonnette R, et al. Br J Dermatol 175:902-911, 2016

「マルホ皮膚科セミナー」

https://www.radionikkei.jp/maruho_hifuka/