

マルホ皮膚科セミナー

2022年11月7日放送

「第121回日本皮膚科学会総会 ④ 教育講演7-2

アトピー性皮膚炎の新規治療薬を使いこなす

JAK 阻害薬を中心に」

近畿大学 皮膚科
教授 大塚 篤司

アトピー性皮膚炎の基本的治療

アトピー性皮膚炎の新規治療薬を使いこなすというテーマで本日はお話したいと思います。アトピー性皮膚炎の治療は近年、新しい治療薬が上市されております。2018年に販売されたデュピルマブを皮切りに、経口 JAK 阻害剤、外用の JAK 阻害剤、PDE4 阻害剤などが登場しています。しかし基本的な治療は、ステロイド外用剤やタクロリムス軟膏を使った従来の治療法がベースとなります。

ステロイド外用剤に関しましては、塗る量と塗る期間が重要となります。塗る量は FTU、フィンガーチップユニットが基本となります。人さし指の第一関節まで絞り出したチューブの量が両手のひら分に塗るサイズとなります。

またプロアクティブ療法ですが、皮疹が見かけ上治ったと思っても、その後間隔を空けながら外用を続けることが必要となります。これは皮膚の下の部分に炎症が残っており、ここを抑えるイメージで治療して行く戦略になります。このように FTU とプロアクティブ療法を用いて外用治療を行うことがまずは基本となります。

日本でのアトピー治療

基本的な治療

ステロイド外用剤
タクロリムス軟膏
抗ヒスタミン薬
シクロスポリン
光線療法

新規治療法

(2018年以降に上市された治療)

デュピルマブ
デルゴシチニブ
バリシチニブ
ウパダシチニブ
アブロシチニブ
ジファミラスト
ネモリズマブ

アトピー性皮膚炎の新規治療戦略

ここでアトピー性皮膚炎の新規治療戦略について、私案をご紹介します。これまでお話ししてきましたステロイド外用剤による FTU やプロアクティブ療法を行い、約6ヶ月間しっかりと治療を行った後に、病勢の評価を行います。一般的にここで EASI が評価として使われますが、私は POEM を用いて治療強化の指標にしております。

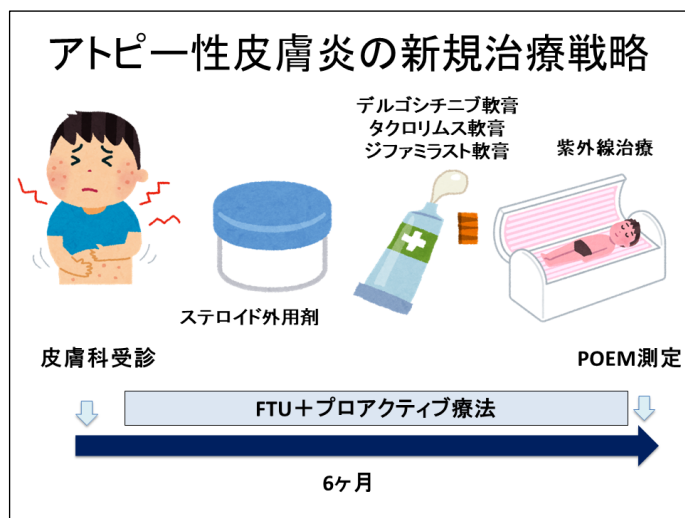
POEM が7点以下の場合、これは治療のコントロールができていますと判定し、従来の治療を継続します。例えばステロイド外用剤やデルゴシチニブ軟膏、タクロリムス軟膏、紫外線治療などを従来と同様に継続します。一方 POEM が8点以上になった場合、これは中等症であり治療の強化が必要と考えます。POEM 8点以上の場合には生物学的製剤、経口 JAK 阻害剤、シクロスポリンの投与を検討します。

アトピー性皮膚炎の新規治療薬剤

アトピー性皮膚炎の新規治療薬剤について説明いたします。デュピルマブはみなさんご存じのように、IL-4 レセプター α を阻害することで Th2 サイトカインである IL-4 や IL-13 をブロックし治療効果を発揮します。また近年登場したネモリズマブは IL-31 レセプターA を阻害し、IL-31 からのシグナルをブロックすることでアトピー性皮膚炎に重要なかゆみを抑制します。また近い将来 IL-13 を単独で阻害できる生物学的製剤も登場する予定です。

これら Th2 サイトカインはすべて JAK という分子でコントロールされています。細胞内シグナルの JAK を抑える経口 JAK 阻害剤は現在3剤使用が可能です。バリシチニブ、アブロシチニブ、ウパダシチニブがその3剤となります。JAK1、JAK2 それぞれを阻害できる経口 JAK 阻害剤になりますが、JAK2 に関していえば、造血系のシグナルを担当しているため、できる限り JAK1 選択性が高い薬剤が好まれます。ですのでアブロシチニブやウパダシチニブの方が、選択性が高い薬剤となってきます。

JAK シグナルについてここで解説します。JAK シグナルは、受容体の細胞内の部分に発現している分子であり、サイトカインが細胞の受容体に結合すると細胞内の JAK はリ



ン酸化され、そして STAT のリン酸化を誘導します。二量体となった STAT は核内に移行し、そこで、新たなサイトカインやケモカインの産生を誘導します。

JAK には JAK1、JAK2、JAK3、TYK2 が存在します。それぞれの JAK の組み合わせによって担当するサイトカインが変わります。多くのサイトカインは、この JAK シグナルに依存しており、特に Th2 サイトカインは、すべて JAK シグナルが担当しています。

経口の JAK 阻害剤は、アトピー性皮膚炎に対し非常に有効です。高い治療効果を持つ一方、副作用に関しても注意が必要です。経口 JAK 阻害剤の主な副作用ですが、一つは帯状疱疹を含む感染症を発生するリスクがあります。続いて血球減少、さらに CPK の上昇、そして薬剤の特性により変わりますが、肝機能障害もしくは腎機能障害などのリスクがあります。これらの副作用に注意しながら、経口 JAK 阻害剤を使っていくことが必要となります。

経口JAK阻害剤の主な副作用

- ✓帯状疱疹などの感染症
- ✓血球減少
- ✓CPKの上昇
- ✓肝機能障害or腎機能障害

JAK 阻害剤 3 剤とデュピルマブの治療効果

JAK 阻害剤 3 剤とデュピルマブの治療効果について、システマティックレビューが報告されましたので紹介いたします。

まず治療効果に関して EASI を見てみますと、デュピルマブに対しアブロシチニブ 200mg、ウパダシチニブ 30mg、これらが治療効果が高いというデータが出ております。

ウパダシチニブ 15mg はデュピルマブと同等の効果を持ち、また、バリシチニブの 4mg、2mg はデュピルマブよりも治療効果が弱い、という報告になっております。

また POEM も同様の結果が見られます。一方、かゆみのスコアであります NRS ではこれまでのデータと少し異なります。アブロシチニブ 200mg はデュピルマブに対してややかゆみ抑制効果が強いものの、アブロシチニブ 100mg はデュピルマブと同等もしくは若干弱い治療効果が見られます。

一方バリシチニブ 4mg はデュピルマブと同等もしくは若干弱い治療効果がみられるのに対し、バリシチニブ 2mg はデュピルマブよりもかゆみ抑制効果は弱いというデータになっています。一方、ウパダシチニブ 30mg はデュピルマブに対し優位な治療効果、かゆみ抑制効果が見られます。そしてウパダシチニブ 15mg はデュピルマブと同等もしくはデュピルマブよりも強い痒み抑制効果が見られるというデータになっております。

以上のことを踏まえ、デュピルマブに対してではありますが、ウパダシチニブ 30mg は、より強い皮疹の改善効果、更にかゆみ抑制効果がみられ、アブロシチニブ 200mg もウパダシチニブ 30mg ほどではないですが、デュピルマブに対して治療の効果がみられるということがわかります。バリシチニブに関していいますと、皮疹の改善効果は

デュピルマブに対してやや弱く、かゆみ抑制効果に関しては同等もしくは若干劣る程度であるということがわかります。

JAK3 剤の使い分けに関しては、有効性を指標とするのが重要となりますが、他にも薬価、副作用、そしてデュピルマブと比較した利便性を検討し、選択する必要があります。十分なデータがまだ揃っていませんので、今回紹介したシステムティックレビューは参考になる一部かと思いますが、今後はデータの集積を待って、3 剤の使い分けをしていくことが必要となろうかと思えます。

「マルホ皮膚科セミナー」

https://www.radionikkei.jp/maraho_hifuka/