

マルホ皮膚科セミナー

2023年1月16日放送

「第121回日本皮膚科学会総会 ⑭

教育講演 22-4 痒みを標的とした治療のアップデート」

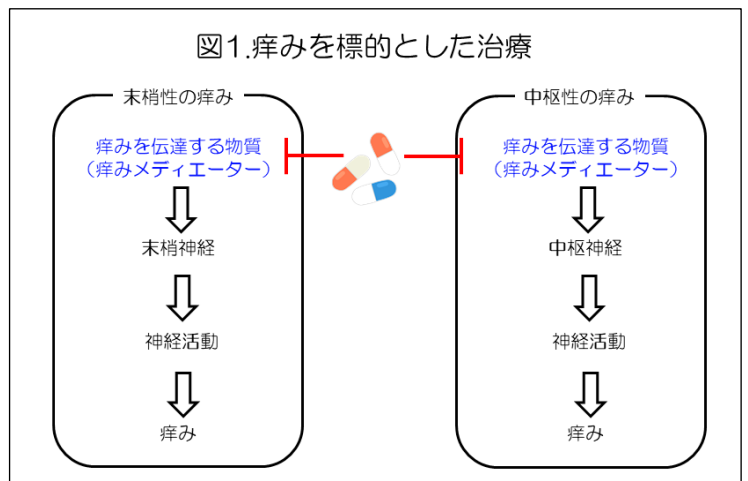
浜松医科大学 皮膚科
教授 本田 哲也

はじめに

本日は、「痒みを標的とした治療のアップデート」というタイトルで、お話をさせていただきます。

痒みの分類法はいくつかありますが、その一つの分類法として末梢性の痒みと中枢性の痒みに分けることができます。末梢性の痒みでは、機械的刺激や痒みを伝達する物質、すなわち痒みのメディエーターが、痒みを伝達する末梢神経に作用します。刺激を受けた末梢神経では活動電位が発生し、痒み情報が脳に伝達されます。中枢性の痒みにおいても、なんらかの痒みメディエーターによって中枢神経が刺激されることで痒みが伝達されます。すなわち、末梢性の痒み、中枢性の痒み、いずれにおいても痒みメディエーターからのシグナルを止めてあげれば、痒みの治療につながります(図1)。

これまで痒みのメディエーターとして臨床的にその意義が明らかだったものは、末梢性の痒みであればヒスタミン、中枢性の痒みであればオピオイドなど非常に限られたものでした。しかし近年、特に末梢性の痒みにおいて、IL-4、IL-13、IL-31など新しい痒みメディエーターが相次いで発見されました。これらの痒みメディエーターは特にアトピー性皮



膚炎の痒みに深く関わっており、それらの作用を阻害する生物学的製剤が、臨床的に使用されるようになってきました。したがって本日は、IL-4、IL-13、IL-31の痒み誘発作用とその阻害薬を中心に、痒み治療のアップデートを解説したいと思います。

デュピルマブとIL-4/IL-13

痒み治療のアップデートとして、デュピルマブとそのターゲットであるIL-4/IL-13の作用についてまず説明します。IL-4、IL-13は皮膚では主にTh2細胞と呼ばれるCD4陽性T細胞から産生されるサイトカインです(図2,図3)。IL-4、IL-13はタイプ2IL-4受容体と呼ばれる共通の受容体を介してその作用を発揮します(図4)。2017年に、この受容体が一部の末梢神経に発現しており、IL-4/IL-13が末梢神経に作用し痒みメディエーターとして作用していることが報告されました(1)。その論文では、IL-4、IL-

13はヒスタミンや、後でも述べるIL-31による痒み刺激を増幅・持続させ、慢性の痒み誘導に深く関わっていると報告されました。実際、アトピー性皮膚炎に適用になっているデュピルマブはタイプ2IL-4受容体の機能を阻害する薬剤ですが、アトピー性皮膚炎の痒みに対し、有意に改善効果を示します。デュピルマブはアトピー性皮膚炎の炎症も抑制するため、炎症の抑制の結果として痒みが抑制される側面もあります。しかし、実臨床において、デュピルマブ投与後、炎症が治まるより早く痒みの改善効果が見られることも多く経験されます。すなわち、IL-4、IL-13はアトピー性皮膚炎の痒みに直接的にも関与しているものと思われま。なお、当初の研究で

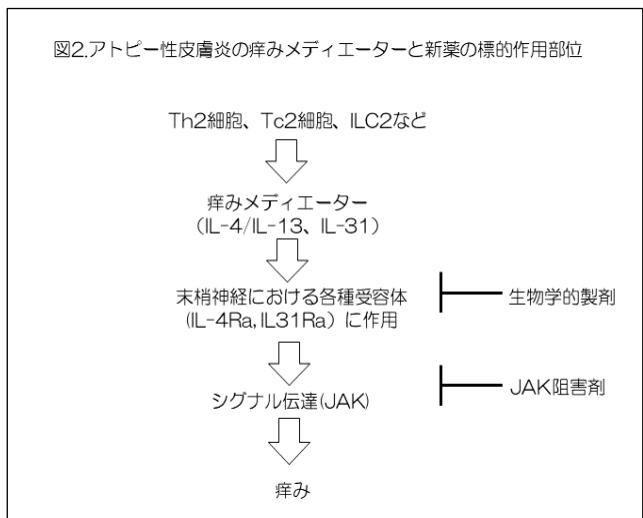
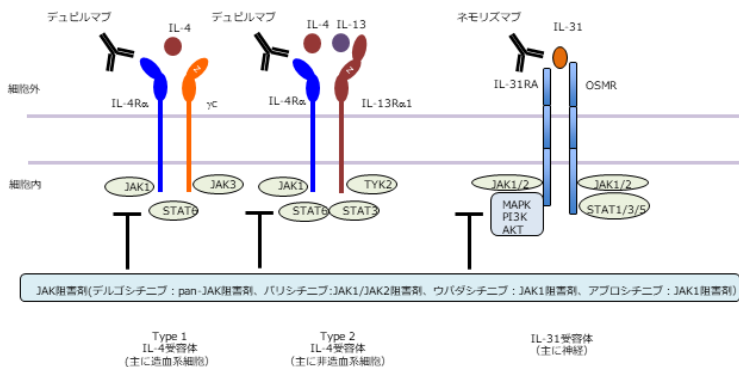


図3.アトピー性皮膚炎の痒みメディエーター

痒みメディエーター	受容体	痒みへの作用
IL-31	IL-31受容体	痒みを直接的に誘導
IL-4/IL-13	IL-4受容体	痒みメディエーター (IL-31など) の刺激を増幅

図4. 生物学的製剤とJAK阻害剤の作用点



は IL-4、IL-13 はそれ自体では痒み誘発効果はないと報告されましたが、動物モデルを用いた別の実験条件下では IL-4、IL-13 を皮膚に投与することで痒みが誘発されることが報告されました(2)。すなわち、IL-4、IL-13 は痒みの増幅・遷延作用ではなく、直接的な痒み誘導因子として作用している可能性が示唆されます。

ネモリズマブと IL-31

次に、ネモリズマブと IL-31 について説明します。IL-31 が痒み誘発作用をもっていることは 2004 年に報告されました(3)。IL-31 も IL-4/IL-13 と同様に、皮膚では主に Th2 細胞から産生されます。また IL-31 の受容体も末梢神経に発現しており、IL-31 は末梢神経に作用して直接的に痒み誘導作用を発揮します(図 2, 図 3)。実際、IL-31 を過剰に産生するように遺伝子改変されたマウスは著しい搔破行動を示し、アトピー性皮膚炎様の皮膚炎を呈します。また IL-31 を皮膚に投与すると用量依存性に痒み行動が誘発されます(4)。アトピー性皮膚炎患者さんの血中では IL-31 が上昇しており、またその濃度はアトピー性皮膚炎の重症度スコアと有意な相関があることがわかっています(5)。ネモリズマブは IL-31 の受容体の構成要素の一つである IL-31RA に対する抗体ですが(図 4)、アトピー性皮膚炎の痒みを用量依存性に有意に抑制します。すなわち、IL-31 はアトピー性皮膚炎の痒みの重要なメディエーターであり、その作用をピンポイントで阻害することが臨床的に可能となっています。

JAK 阻害薬

最後に JAK 阻害薬について説明します。JAK とは、さまざまなサイトカインが細胞にシグナルを伝える際に使われる細胞内シグナル伝達分子であり、JAK1、JAK2、JAK3、Tyk2 の 4 種類が存在します。したがってこれら JAK の機能を阻害すると、さまざまなサイトカインの作用を阻害することができます。これまで述べてきた IL-4、IL-13、IL-31 はいずれもその細胞内シグナル

伝達に、JAK が関与しており、特に JAK1 の関与が大きいことがわかっています。現在、アトピー性皮膚炎においてバリシチニブ、ウパダシチニブ、アブロシチニブの 3 種類の JAK 阻害薬が保険適用になっていますが、これらはいずれも JAK1 の機能を阻害します(図 5)。したがって、これらの JAK 阻害薬は IL-4、IL-13、IL-31 の作用を阻害しますので、アトピー性皮膚炎の痒みを有意に抑えることができます。

図5.経口JAK阻害剤のIC₅₀比較

	主なターゲット	IC ₅₀ in cell free assay (nM)		
		JAK1	JAK2	JAK3
バリシチニブ	JAK1, JAK2	5.9	5.7	560
ウパダシチニブ	JAK1	43	200	2,300
アブロシチニブ	JAK1	29	803	>10,000

痒み治療における生物学的製剤と JAK 阻害薬の展望

炎症性皮膚疾患の多くは痒みを伴い、その痒みを適切にコントロールできない場合もこれまで多くあったと思います。特にアトピー性皮膚炎の痒みは抗ヒスタミン薬の効果が乏しく、なんらかの別の痒みメディエーターの存在が考えられてきましたが、その本態が不明なため、効果的治療が困難でした。しかし現在、これまで説明してきたように痒みメディエーターの本態があきらかとなってきました。そしてそれら痒みメディエーターの機能を阻害する新薬の登場により、アトピー性皮膚炎の痒みは制御可能となりつつあります。それら新薬は、現時点ではアトピー性皮膚炎の痒みに対する治療法ですが、IL-4、IL-13、IL-31 が病態に関わっている炎症性皮膚疾患はそれ以外にも複数存在する可能性があります。例えば IL-31 は、痒疹の病変部で強く産生されていることがわかっており(6)、痒疹の頑固な痒みにおいても関わっている可能性があります。今後アトピー性皮膚炎以外のそう痒性皮膚疾患治療においても、生物学的製剤や JAK 阻害薬が使用可能な時代が来るのかもしれない。

一方、生物学的製剤や JAK 阻害薬は非常に高額な薬剤です。患者さんの経済状態や医療経済全体を考えた上での適切な使用が必要です。副作用については、生物学的製剤であるデュピルマブやネモリズマブにおいては、治験において重篤な副作用は生じておらず、使用前後の採血やレントゲンなどの検査は必須ではありません。しかし、長期的に特定のサイトカイン機能を阻害することによる影響はまだ不明な点があります。一方 JAK 阻害薬ですが、JAK は多種のサイトカインのシグナル伝達に関わっている分子なので、その阻

害は痒みに無関係なサイトカインの機能阻害を引き起こす可能性があります。また薬剤の代謝・排泄経路が腎臓や肝臓であるため、腎機能障害や肝機能障害がある患者さんの場合には注意が必要です。JAK 阻害薬使用の際には、チェックリストを十分にチェックし(図 6)、適切に使用する必要があります。

図6. 経口JAK阻害剤の導入前のチェックリスト(例：オルミエント®)

		患者の状態			
年齢		<input type="checkbox"/> 65歳未満	<input type="checkbox"/> 65歳以上		一般に高齢者では生理機能が低下しているため、用量に留意して、患者の状態を観察しながら慎重に投与してください。
合併症・既往歴	本剤の成分に対する過敏症の既往歴	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有		本剤の投与は禁忌のため、他の治療をご検討ください。
	重度の肝機能障害の合併	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有		本剤の投与経験はありません。本剤の投与はお控えください。
	腎機能障害の合併	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有		副作用が強くあらわれることがあります。重度の腎機能障害患者への本剤の投与は禁忌のため、他の治療をご検討ください。
	感染症の合併	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有		
	肺炎炎の合併	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有		
	呼吸器疾患(間質性肺炎など)の合併	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有		患者の状態等を十分に観察し、慎重に投与してください。なお、 重篤な感染症(敗血症など) を有する患者への投与は禁忌のため、他の治療をご検討ください。
悪性腫瘍の既往歴・治療歴、前がん病変	悪性腫瘍の既往歴・治療歴、前がん病変	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有		
	静脈血栓塞栓症のリスク因子	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有		
妊産婦	妊娠	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有		本剤の投与は禁忌のため、他の治療をご検討ください。
	授乳中	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有 (授乳中である)		本剤投与中の授乳はお控えください。
結核	活動性結核	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有		本剤の投与は禁忌のため、他の治療をご検討ください。
	結核患者との濃厚接触歴 結核の治療歴(肺外結核を含む)	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有		必要に応じて本剤の投与開始前に抗結核薬を投与してください。
併用薬剤	プロベネド	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有		本剤の血中濃度が上昇する可能性があります。併用時は本剤を2mg 1日1回に減量してください。
	生物学的製剤、経口JAK阻害剤、強力な免疫抑制剤(シクロスポリン等)	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有		本剤とこれらの薬剤の併用経験はありません。本剤との併用はしないでください。

オルミエント®適正使用ガイド
オルミエント®添付文書

まとめ

本日は、アトピー性皮膚炎の痒みに対する新薬を中心に、痒み治療の現状を紹介いたしました。痒みは皮膚疾患の患者さんの QOL を最も障害する症状の一つです。これまで、痒みコントロールは必ずしも十分ではないケースも多く存在していましたが、新薬の登場により、少なくとも一部の痒みに対しては効果的な治療が可能となってきました。新薬にはいくつか課題や注意事項はあるものの、痒み治療において今後も重要な位置を占めると考えられます。

1. Oetjen LK, Mack MR, Feng J, Whelan TM, Niu H, Guo CJ, et al. Sensory Neurons Co-opt Classical Immune Signaling Pathways to Mediate Chronic Itch. *Cell*. 2017;171(1):217-28 e13.
2. Champion M, Smith L, Gatault S, Métais C, Buddenkotte J, Steinhoff M. Interleukin-4 and interleukin-13 evoke scratching behaviour in mice. *Exp Dermatol*. 2019;28(12):1501-4.
3. Dillon SR, Sprecher C, Hammond A, Bilsborough J, Rosenfeld-Franklin M, Presnell SR, et al. Interleukin 31, a cytokine produced by activated T cells, induces dermatitis in mice. *Nat Immunol*. 2004;5(7):752-60.
4. Cevikbas F, Wang X, Akiyama T, Kempkes C, Savinko T, Antal A, et al. A sensory neuron-expressed IL-31 receptor mediates T helper cell-dependent itch: Involvement of TRPV1 and TRPA1. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(2):448-60.
5. Raap U, Wichmann K, Bruder M, Ständer S, Wedi B, Kapp A, et al. Correlation of IL-31 serum levels with severity of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(2):421-3.
6. Sonkoly E, Muller A, Lauerma AI, Pivarcsi A, Soto H, Kemeny L, et al. IL-31: a new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(2):411-7.

「マルホ皮膚科セミナー」

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