

第 73 回和歌山県皮膚科医会学術講演会

特別講演

演題：アトピー性皮膚炎の病因から考える治療戦略～アドトラーザの位置づけ～

講師：上出皮膚科クリニック 院長 上出 康二 先生

ヒト皮膚の最大の機能は角層のバリア機能です。最初に、角層細胞間には角層細胞間脂質があり水透過性のバリアを形成しています。その成分はセラミド、コレステロール、遊離脂肪酸からなり小胞体の中でエロンガーゼの作用で鎖を伸ばしていき長鎖のセラミドや脂肪酸が合成されます。アトピー性皮膚炎 (AD) ではエロンガーゼ活性が低下しており、IL-4、IL-13 がこの活性低下の原因とされています。このエロンガーゼの活性低下により短鎖の脂肪酸および短鎖のセラミド、そして不飽和脂肪酸が増加するため、アトピー性皮膚炎は水透過性が亢進します。

顆粒層のケラトヒアリン顆粒内にはプロフィラグリンが充満し、酵素によりフィラグリン (FLG)、NMF (天然保湿因子) が形成されます。NMF はケラチン線維間に介入し、水を吸着してケラチン線維間を拡げケラチン線維の滑りをよくします。またフィラグリンから生成されたウロカニン酸やピロリジンカルボン酸は角層を酸性環境にすることで抗菌作用を、またウロカニン酸には紫外線防御作用もあります。フィラグリンはケラチン線維を束ねて角層細胞の壁をなすロリクリンやインボルクリンのような硬い蛋白からなる周辺帯 (Cornified Cell Envelop) に結合させ、物理的な防御機能を果たします。AD はフィラグリンの機能喪失変異が有名ですが人種差があり、日本人では 27% に変異が認められます。その他 73% の日本人の FLG 発現低下は IL-4, IL-13 によるものです。そのほか IL-4, IL-13 はロリクリン、インボルクリン、K1, K10 の発現を低下させ、また直接表皮に海綿状態を誘発します。

顆粒層にはタイトジャンクション (TJ) が存在し、アレルゲン、微生物、刺激物質の侵入を制限し、TEWL を調節します。また角層に傷がつくとランゲルハンス細胞が TJ を貫通して突起を皮膚表面まで伸ばします。AD では TJ の構成蛋白である Claudin (CLDN) -1 の発現が低下し、多数のランゲルハンス細胞の突起が TJ を貫通しています。また汗管の TJ である Claudin3 も発現が低下しているので真皮内、表皮内への汗漏れの原因にもなります。そして IL-4, IL-13 が CLDN-1 や Occludin の発現を減少させます。また AD では角層剥離に関与するプロテアーゼの活性が亢進しています。このように角層のバリア機能は脂質、ケラチン、FLG、ロリクリン、インボルクリン、Microbiome、プロテアーゼ、NMF、TJ、汗腺、抗菌ペプチド、皮膚 pH で構成されており、これらは全て type2 炎症によって破壊されます。

次に炎症の側面から AD をみます。最初に自然免疫が発動します。角層細胞が障害されると、角化細胞から TLSP, IL-33, IL-25 のアラミンと呼ばれるサイトカインが産生され、

2型自然リンパ球(ILC2)が誘導されてきます。ILC2はIL-13、IL-31を産生します。IL-13は直接角層細胞を破壊します。IL-31は表皮内に分布する非ヒスタミン作働性の痒みの神経の受容体に結合して搔破行為に導きます。IL-13はさらに抗菌ペプチドの産生を抑制することで黄色ブドウ球菌優位のdysbiosisを導くことで角層が破壊され黄色ブドウ球菌が真皮内に侵襲し炎症を悪化させます。これが持続すると獲得免疫の局面に入ります。寄生虫と同じ成分を有する卵白やダニ抗原などが角層の傷から侵入すると、ランゲルハンス細胞がこれを処理して抗原提示し、所属リンパ節に移行してナイーブT cellをTh2に分化させます。Th2は皮膚に戻り、IL-13、IL-31を産生することで角層のバリア障害、痒みを誘発します。またIL-5を産生することで好酸球を活性化します。所属リンパ節ではIL-4はB cellにIgEを産生するように仕向け、IgEとTh2は全身循環に入り全身の抗原感作が成立することで消化管、気管支、鼻粘膜、結膜のような外界と接する場所にアレルギー炎症、つまりアレルギーマーチを引き起こします。IgEは皮膚では肥満細胞や好塩基球と結合して、好塩基球からIL-4が産生されます。皮膚局所でのIL-4は抗原を処理するマクロファージやTregを誘導することで炎症を抑制する方向にも働きます。ここで治療上重要なことは、サイトカインの面から考えると、皮膚ではIL-13が、皮膚以外の造血細胞にはIL-4が作用します。炎症のマーカーでは皮膚ではTARCで、全身(造血細胞)のアレルギー炎症を表すマーカーはIgEと考えられます。

ガイドラインではADの治療の基本は抗炎症外用薬や保湿剤による外用療法です。しかし外用療法は患者に大きな負担をかけます。最初の3ヶ月間はかなり改善しますが、その後あまり改善は見られません。また患者も治療を変えてほしいとの希望は実に8割になります。このような背景を考えると、漫然と外用薬を続けるべきではない。期間と目標をきめて、3ヶ月や6ヶ月後にEASI90を目指そう、医師側もADCT、itch NRS、POEMなどのツールを用いて目標を決めて、患者、医師両方ともに目標を達成できなければ、新規全身治療薬を考慮します。ADに対する新規全身治療薬は現在抗体製剤4種、JAK阻害薬は3種あります。JAK阻害薬はJAKのATP結合部位にATPと競合的に結合します。その結合はそれほど強くなく、比較的早くはずれますので効果は一過性です。サイトカインの阻害活性はJAK阻害薬の種類によって異なりますが40~90%の阻害活性を示します。内服1時間から3時間に阻害作用はピークに達し、24時間以内に消失します。一方抗体製剤はサイトカインや受容体との結合は強く、また薬物動態をみるとゆっくり血中濃度が上がってきて7日頃にピークとなり、1ヶ月から数ヶ月かけて血中から消失していきます。これが臨床効果にも反映され、JAK阻害薬の効果は非常に早く、特に痒みへの作用は非常に早く強く効果が現れ内服1日後にはプラセボと有意差がでています。一方効果は短時間のため中止ですぐに再発し、やや効果が不安定なところがあります。一方抗体製剤は徐々に効果が現れ、その効果は安定しており、中止してもしばらく寛解は得られます。特にアドトラザーはデュピルマのT1/2よりも4倍長いのでさらに寛解期間が長く得られます。ネモリズマブは痒みをまず0にしてから皮疹がゆっくり改善していく薬剤で、デュピルマブやJAK阻害薬

と同程度の効果に達するには1年近くかかります。そのため抗炎症外用薬との併用が必須です。ADは単一の疾患ではなく年齢、経過、人種によってヘルパーT細胞のプロファイルが異なるヘテロな疾患の集団です。Th2が有意な典型的なADにはデュピルマブやアドトラザーは非常に効果がよいのですが、痒みが非常に激しい場合、慢性化して苔癬化が高度の症例、Th1やTh17が有意な顔面潮紅が高度な症例、不適切な治療でリアクティブ療法を何度も繰り返してきた場合はTh1、Th17、Th22が有意になり抗体製剤が効かない可能性があり、この場合はJAK阻害薬がより適応となります。安全性に関して、JAK阻害薬の問題点は特に日本人では帯状疱疹の発生頻度が高くなることです。一方抗体製剤はピンポイントに作用するので比較的安全な薬剤です。デュピルマブはIL-4、IL-13をブロックし、アドトラザーはIL-13のみをブロックします。この違いを考えると、皮膚ではIL-13が作用し、所属リンパ節など中枢ではIL-4が作用します。従ってIgEが非常に高値、喘息など他のアレルギー疾患を併発している場合にはデュピルマブのほうが有効であることが想像できます。IgEがあまり高値ではなく他のアレルギー疾患を合併していない場合はアドトラザーのような抗IL-13抗体のほうが有効性が高い可能性があります。安全性に関してはデュピルマブはTh2誘導に関するIL-4をブロックするために、Th1、Th17の反応である接触皮膚炎、酒皰、ドライアイ、結膜炎、円形脱毛症、関節痛、乾癬用皮疹が生じる可能性があります。日常診療では特に結膜炎と顔面潮紅が問題です。一方アドトラザーにはこのような有害事象の頻度は少なく安心して使用できます。効果の強さをEASI75達成率、投与16週後のメタ解析からみるとウパ30mg>アブロ200mg>ウパ15mg>レブリ250mg>デュピ>300mg>アブロ100mg>バリ4mg>バリ2mg>トラロ>300mgと最も効果が劣ります。しかし32週時点ではアドトラザーの効果はデュピルマブに匹敵するようになります。またリアルワールドの世界では32週後も右肩上がりに効果は上がっています。またデュピルマブ無効例、結膜炎や顔面潮紅による中止例にも有効です。以上をまとめると

アドトラザーの位置づけ

- 使えば使うほど味が出る薬
- 中止後の寛解期間が長い
- 安全
- 結膜炎、顔面紅斑が少ない
- IL-4R抗体無効（結膜炎・顔面紅斑）例にも有効