



図6 JAK阻害薬内服によって皮疹の改善がみられた成人アトピー性皮膚炎の男性例

それにより炎症性サイトカインの産生を抑制するなどの作用があり、アトピー性皮膚炎の治療薬として有力と考えられている³⁴⁾。皮膚局所の炎症反応の抑制と、IL-4やIL-31といった痒みに関係するサイトカインの産生抑制が見込まれるため、痒みに対しても良好な治療効果を発揮すると考えられる。ジファミラストは外用薬として開発され、施行された臨床試験の結果も良好であり³⁵⁻³⁸⁾、2022年に新規外用薬物として臨床現場に登場した。これから実臨床でのデータの蓄積が始まり、適切な使用方法が検討されていくと思われる。

内服薬

抗ヒスタミン薬

最新のガイドラインにおける抗ヒスタミン薬の位置づけは、アレルギー性鼻炎、結膜炎、蕁麻疹などADで高率にみられる合併症の症状を緩和する効果と併せて、「非鎮静性第二世代抗ヒスタミン薬の使用はアトピー性皮膚炎における抗炎症外用治療の補助療法として提案される」(CQ8: 推奨度2, エビデンスレベルB)となっている¹⁾。なお、抗ヒスタミン薬単剤での治療効果については、信頼できるエビデンスは存在しない。

免疫抑制薬

本邦では2008年10月、16歳以上の既存治療で十分な効

果が得られない最重症AD患者にシクロスポリンの適用が追加された。国内外においてADに対する有効性が示されており、最新のガイドラインでも推奨度2, エビデンスレベルAと評価されている¹⁾。腎機能障害や高血圧の発症など、長期使用による安全性が確立していないことから、用量(3~5 mg/kg/日)、期間(12週以内)をしっかりと遵守して使用していくことが求められる¹⁾。

JAK阻害薬

2022年1月現在、本邦でADの治療薬として保険適用されているJAK阻害内服薬は、JAK1/2阻害薬であるバリシチニブ、JAK1阻害薬であるウパダシチニブとアプロシチニブである。JAK阻害薬の概要についてはJAK阻害剤含有外用薬の項に記してある。複数の臨床試験の結果は、JAK阻害薬内服による明らかなADの皮膚症状改善、掻痒の改善を示しており、また、早期から(~2週間)有意な治療効果を発揮することも示している³⁹⁻⁴¹⁾(図6)。注意を払うべきは、副反応の問題である。ADの臨床試験においては、あまり重篤な有害事象が報告されていないが、単純ヘルペス感染症や痤瘡、上気道感染症などは用量依存性の発症が報告されている³⁹⁻⁴¹⁾。また、機序ははっきりしないようであるが、クレアチンキナーゼ(creatine kinase; CK)もまた用量依存性に上昇する例があることや、頻度

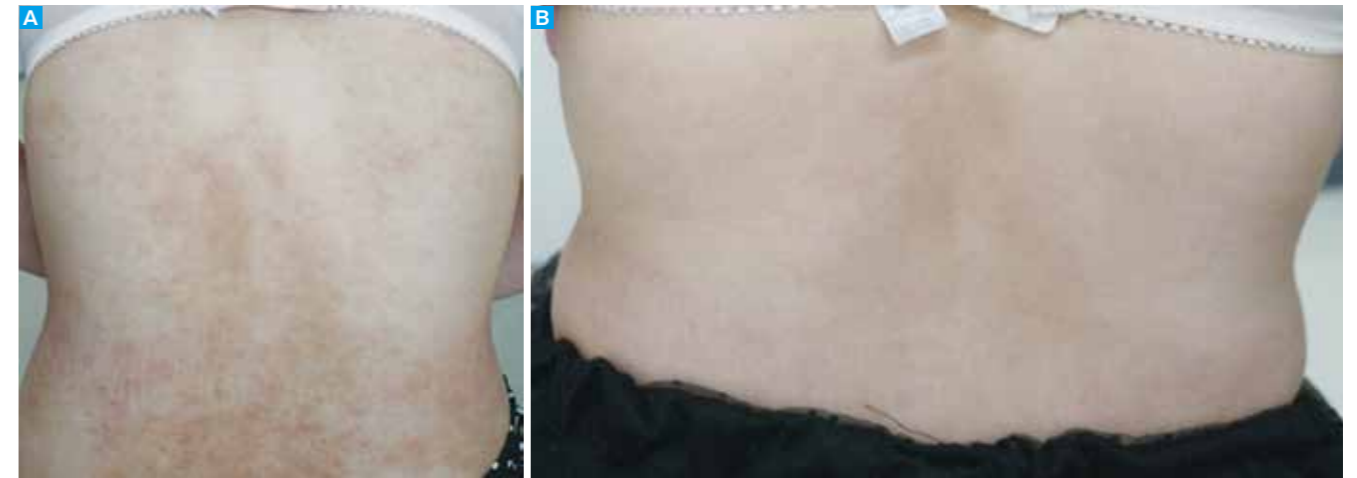


図7 デュピルマブ投与によって皮疹の改善がみられた成人アトピー性皮膚炎の女性例

は少ないものの、深部静脈血栓症、心血管系事象などの発症が報告されている³⁹⁻⁴¹⁾。したがって、本薬物をADに使用する際には、事前のスクリーニング検査と投与中のモニタリング検査を定期的に施行することが日本皮膚科学会から推奨されており、詳細はそれぞれの「最適使用推進ガイドライン」³⁹⁻⁴¹⁾をよく理解しておくべきである。

注射薬

デュピルマブ(抗IL-4受容体抗体)

デュピルマブは、完全ヒト化抗IL-4受容体 α 鎖抗体であり、IL-4とIL-13という、Th2型免疫を代表するサイトカインの細胞内へのシグナル伝達を阻害する。すなわち、Th2型免疫反応を抑制することによってADに対する治療効果を発揮する薬物であると考えられる。2018年4月に、本邦初のADに対する生物学的製剤として使用されることとなった。本薬物によるADを対象とした治験の結果は、SOLO試験、あるいはCHRONOS試験として、2014年~2017年に論文として報告されており⁴²⁻⁴⁴⁾、良好な治療効果が期待された。実際、使用開始より2022年1月現在で4年弱が経過しているが、眼周囲の炎症反応の出現以外に大きな副反応の報告がなく、また、作用機序から推測されたとおりの良好な抗皮膚炎症効果と鎮痒効果とをあわせて、AD治療に非常に有効な薬物であると評価されている(図7)。なお、使用するにあたっては、「最適使用推進ガイドライン」をよく理解しておくべきである⁴⁵⁾。他疾患への適用も順次

拡大しており、2019年には気管支喘息に、2020年には慢性副鼻腔炎に対する保険適用がされている。

ネモリズマブ(抗IL-31受容体抗体)

IL-31は、2004年にDillonらによりクローニングされた比較的新しいサイトカインである⁴⁶⁾。活性化されたT細胞、とくに、Th2型のCD4陽性T細胞が主たる産生ソースと考えられる。受容体はIL-31RAとoncostatin M receptor(OSMR)よりなるヘテロダイマーであり、活性化マクロファージ、好酸球、好塩基球、表皮角化細胞、そして後根神経節などに発現していることがわかった⁴⁶⁾。その後の研究により、IL-31は末梢神経に発現する機能的IL-31受容体に作用することでヒスタミン非依存性の痒みを誘発するサイトカインであることが明らかになった。現在、IL-31の働きを抑制する、ヒト化抗ヒトIL-31RA抗体であるネモリズマブが開発され、ADを対象とした臨床試験が行われ、とくに痒みに対しては顕著な有効性を示し、さらに皮膚症状の改善も認められた⁴⁷⁾。このような臨床試験の結果を基に、2022年8月、本薬がアトピー性皮膚炎の治療薬物として臨床の場に登場することとなった。まだ登場して間もない薬物であり、これから実臨床におけるデータが蓄積されていくと思われる。

おわりに

ADの定義、診断から現在考えられている病態形成機序、