

## 第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

### Association study of transition of laboratory marker levels and transition of disease activity of atopic dermatitis patients treated with dupilumab

デュピルマブを使用したアトピー性皮膚炎患者における各種検査マーカーと疾患活動性の推移の相関性についての検討

日本医科大学大学院医学研究科 皮膚粘膜病態学分野  
研究生 水野 真希

*Australasian Journal of Dermatology*, volume 62, number 4, 2021 掲載

DOI: 10.1111/ajd.13719

デュピルマブは IL-4 と IL-13 の働きを抑える IL-4 受容体抗体（皮下注射薬）であり、アトピー性皮膚炎（AD）の症状改善に有効であることが示されている。一方、デュピルマブで治療した AD 患者において、各種検査マーカーの推移と疾患活動性の推移の相関についての報告はない。そこで申請者らは、血清 TARC、LDH、IgE の値および末梢血好酸球数の推移と、デュピルマブで治療中の AD 患者の疾患活動性の推移との相関について解析した。

日本医科大学付属病院皮膚科にてデュピルマブを使用した 15 歳以上の中等症～重症の AD 患者で、同薬剤開始後に 4 か月以上の通院歴があり、3 回以上診察した 60 人（男性 45 人、女性 15 人）を解析対象とした。疾患活動性の評価には *Eczema Area and Severity Index* (EASI) スコアを使用した。血液検査および EASI スコアは、診察ごとに実施および評価した。EASI スコアと各種検査マーカー（TARC、LDH、IgE、好酸球数）の関連性については、EASI スコアを応答変数、各種検査マーカーを固定効果、患者を変量効果とした一般線形混合モデルを用いて解析した。EASI スコアと各種検査マーカーとの時間的推移パターンの相関については、患者ごとに求めた EASI の回帰係数と各種検査マーカーそれぞれの回帰係数とのピアソン相関係数を算出することにより解析した。

EASI スコアと各種検査マーカーの関連性について多変量解析を行ったところ、全てのマーカーにおいて EASI 値と相関が認められたものの、好酸球数については係数矛盾現象が起きた。EASI スコアと各種検査マーカーとの時間的推移パターンの相関については、TARC、LDH、IgE、好酸球数と EASI とのピアソン相関係数はそれぞれ、0.83、0.65、0.39、0.22 であった。

2006 年に実施した抗炎症外用薬により治療を受けた AD 患者を対象とした同様の調査では、血清 TARC と好酸球数の推移は疾患活動性の推移と強く相関したが、血清 LDH は弱い

相関で、IgE 値は相関がなかった。今回の解析では、血清 TARC と LDH の推移は疾患活動性の推移と強く相関したが、IgE は中等度の、好酸球数は弱い相関であった。検査マーカーの推移は AD 治療効果の判定に有用であるものの、それらの持つ意味合いは治療法によって変わってくることを示された。なお、IL-13 は eotaxin の誘導を介して好酸球を炎症局所に導くが、同薬剤により好酸球の組織への移行が阻害され、末梢血に留まりやすくなったことが、今回好酸球が疾患活動性と弱い相関になった理由と推察された。

第二次審査では、①JAK 阻害内服薬による治療でのデータ、②デュピルマブの二次無効例、③AD の疾患活動性の評価方法、などに関して質疑がなされ、それぞれに対する確かな回答が得られ、本研究に関する知識を十分に有していることが示された。

本研究はデュピルマブにより治療を受けた AD 患者の疾患活動性の推移と各種検査マーカーの推移の相関を検討した初めての報告であり、その臨床的意義は高いと考えられた。以上より本論文は学位論文として価値あるものと認定した。