

第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

The Efficacy and safety of upadacitinib treatment for moderate to severe atopic dermatitis in real-world practice in Japan

実臨床における中等症～重症のアトピー性皮膚炎に対する
ウパダシチニブの有効性と安全性

日本医科大学大学院医学研究科 皮膚粘膜病態学分野
大学院生 萩野 哲平
Journal of Dermatology, volume 49, number 11, 2022 掲載
DOI: org/10.1111/1346-8138.16549

アトピー性皮膚炎（AD）は、皮膚バリア機能障害、2型炎症、かゆみを伴う慢性炎症性皮膚疾患である。日本では3種類のJanus kinase（JAK）阻害薬（バリシチヌブ、ウパダシチニブ<UPA>、アブロシチヌブ）が中等症～重症のADの治療薬として承認された。UPAはJAK1に選択的な阻害活性を示し、IL-4、IL-13、IL-22、IL-31などのシグナル伝達を抑制する。UPAは臨床試験において有用性が確認されたが、実臨床における有用性に関する報告はまだ極めて少ない。そこで申請者らは、中等症～重症のAD患者におけるUPAとステロイド外用薬の併用療法の実臨床における有用性を本邦で初めて検討した。また、ADに対するUPAの治療の反応性を予測する背景因子と、治療効果を反映するバイオマーカーの検出も試みた。

日本医科大学千葉北総病院皮膚科通院中のAD患者31人にUPA 15mg/day内服とステロイド外用を行った。皮疹の重症度スコア（EASI）、かゆみの重症度スコア（PP-NRS）、ADのコントロール指標（ADCT）、血中IgE、TARC（thymus and activation-regulated chemokine）、LDH、末梢血好酸球数（TEC）を、治療の0、4、12週後に測定した。治療の4、12週後にEASIが治療前値と比較して75%以上低下した患者の比率（EASI 75達成率）を算出した。

治療前と比較し、UPA治療4週後、12週後で、それぞれEASIは73.6%、85.6%低下、ADCTは81.3%、81.3%低下、PP-NRSは70%、75%低下した（中央値）。EASI 75達成率は、UPA治療4週後で51.6%、12週後で67.7%であった。UPA投与4週以降、TEC及びLDHは減少した。IgE及びTARCは4週後に低下したが、12週以降治療前のレベルに戻った。UPA治療4、12週後のTEC減少率は、EASIの減少率と正の相関を示した。重回帰分析の結果、UPA治療による高いEASI低下率の予測因子は、4週後では治療前TECが高値であること、12週後では患者が女性であることが判明した。

UPA 治療 4、12 週後の TEC 減少率は EASI の減少率と正の相関を示したことから、TEC の減少は UPA による皮疹の改善を反映している可能性がある。また、この結果は AD の皮疹には好酸球が重要な役割を果たしており、好酸球が UPA 治療の標的となる可能性を示唆している。UPA による TEC の低下には、好酸球のアポトーシスを抑制し生存を維持する IL-5 の産生あるいは活性の抑制が関与している可能性がある。Th2 細胞の IL-5 産生は IL-4 により誘導されるため、UPA の JAK1 抑制による IL-4 産生抑制が IL-5 の産生抑制を誘導している可能性がある。UPA による AD 治療において、TEC は治療効果を反映するバイオマーカーとして、また治療 4 週後の治療反応性の予測因子として有用であると考えられる。

第二次審査では、①今回の臨床研究で新たに解明された点、②JAK 阻害薬と IL-4 受容体抗体（デュピルマブ）との使い分け、③3 種類の JAK 阻害薬の使い分け、などに関して質疑がなされ、それぞれに対して的確な回答が得られ、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 UPA による AD 治療において、TEC が治療効果を反映するバイオマーカーや治療反応性の予測因子として有用であることを明らかに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。