

三豊観音寺医師会学校医部会講演会

アトピー性皮膚炎 最新治療について

三豊総合病院 皮膚科
齊藤まり

本日のテーマ

- 1.アトピー性皮膚炎とは？
- 2.日本での治療の歴史と新しい病態論
- 3.アトピー性皮膚炎の4つの外用剤
- 4.当院で行っているIL4/IL13抗体製剤について

定義

アトピー性皮膚炎は、増悪と軽快を繰り返す掻痒のある湿疹を主病変とする疾患

「アトピー素因*」を持つ。

① 家族歴・既往歴

(気管支喘息, アレルギー性鼻炎, 結膜炎, アトピー性皮膚炎のうちいずれか, あるいは複数の疾患),

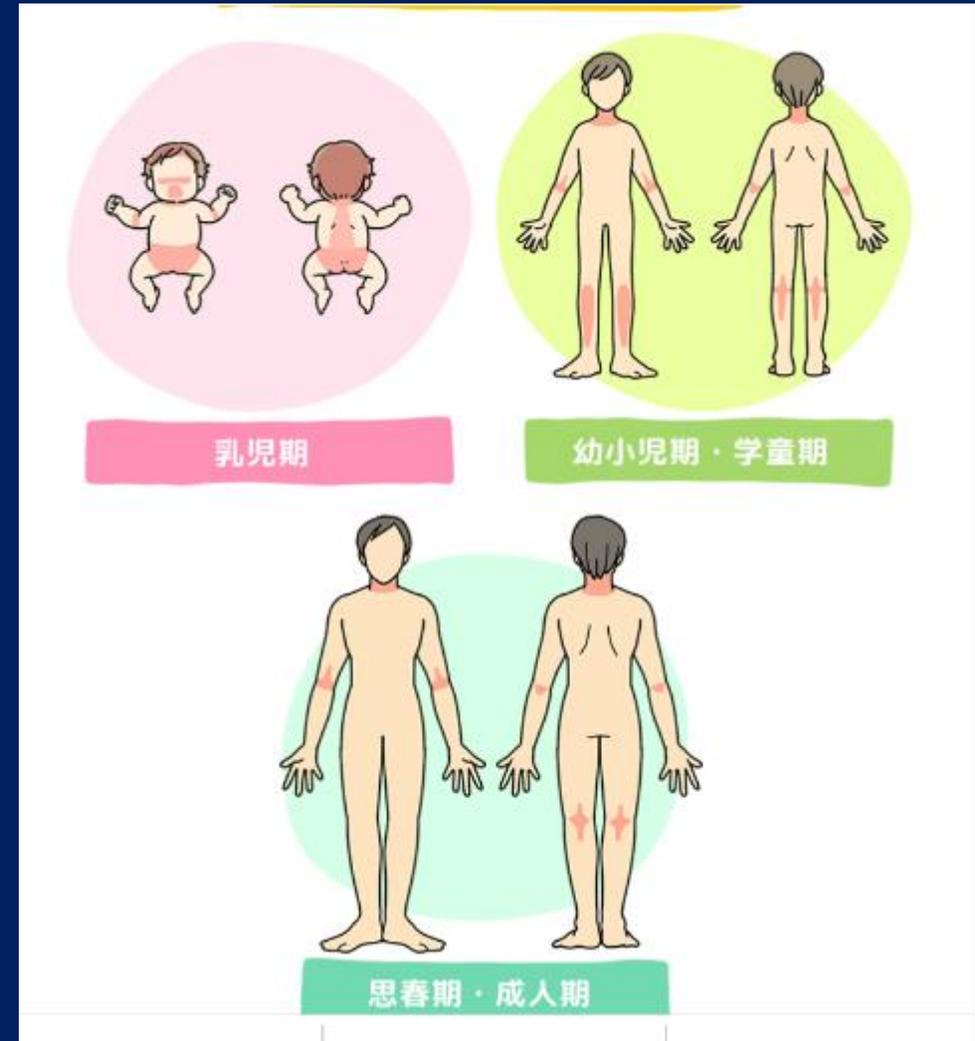
② IgE 抗体を産生しやすい素因。

アトピー性皮膚炎の定義ではアレルギーの存在は必須ではない。

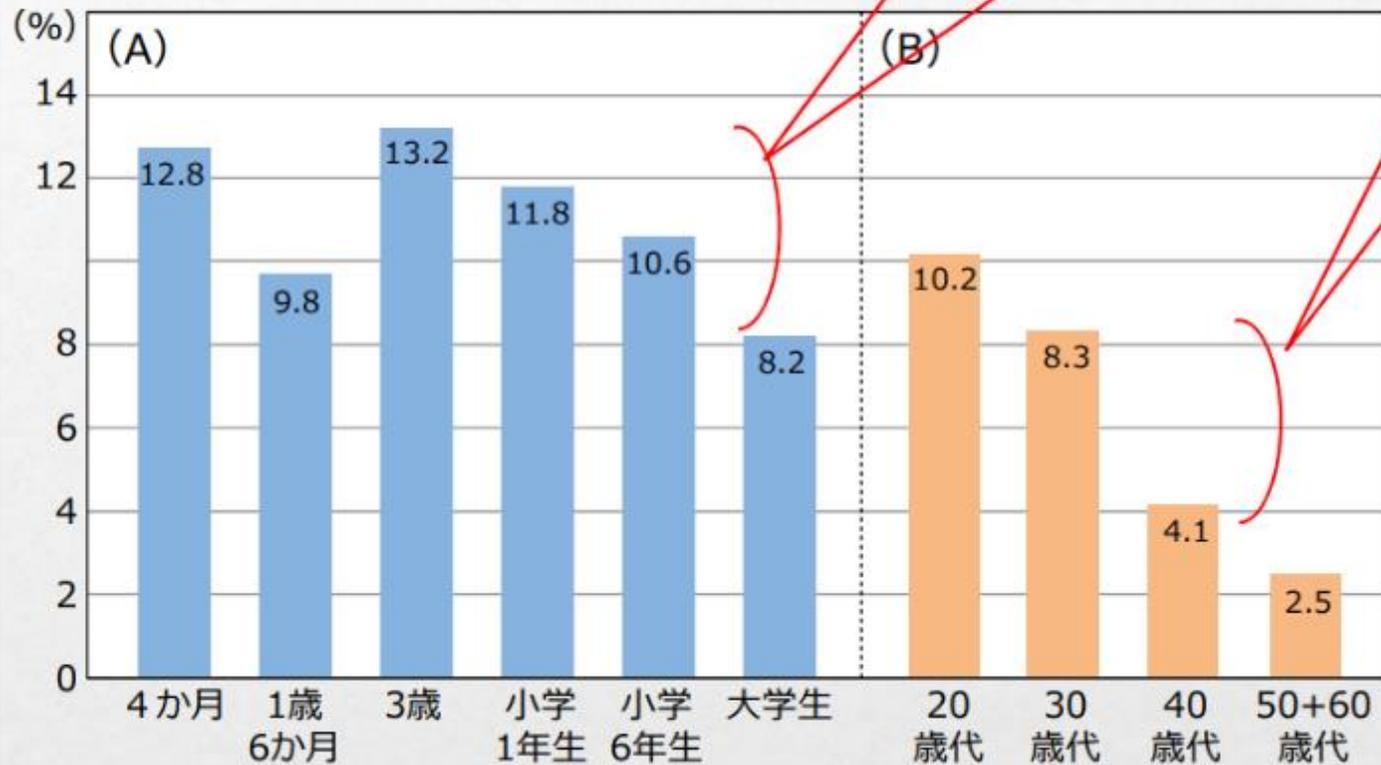
アトピー性皮膚炎の診断基準

年齢による症状のでやすい部位

1. 掻痒
2. 特徴的分布
皮疹は湿疹
左右対称性
3. 慢性・反復性経過



年齢別有症率



(調査年度・A：2000-2002年度，B：2006-2008年度)

「小児期に寛解する」
のはこれだけ？

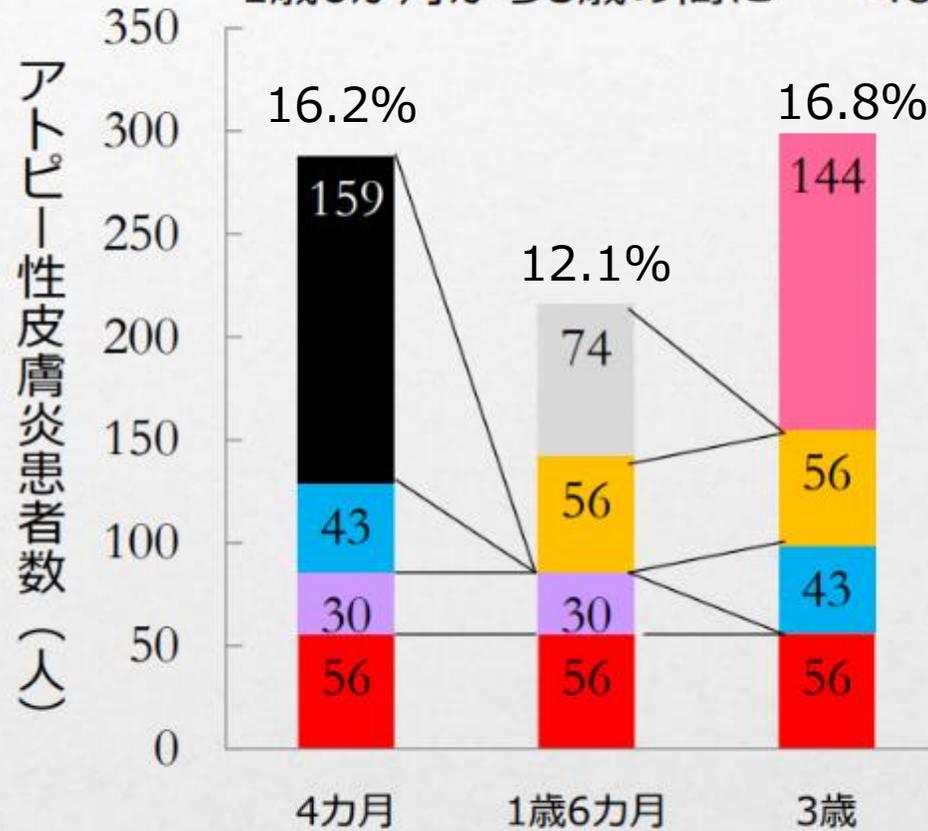
若い人の病気？

- 4か月 (n=2,744)
北海道、関東、中部、近畿、
中国、四国、九州の7地域
- 1歳6か月 (n=6,424)
3歳 (n=6,868)
小学1年生 (n=12,489)
小学6年生 (n=11,230)
北海道、東北、関東、中部、
近畿、中国、四国、九州の
8地域
- 大学生 (n=8,317)
東京大学、近畿大学、
広島大学の3大学
- 成人 (20~60代)
東京大学、近畿大学、
旭川医科大学の3大学の
職員健診

どのくらいの人々が'治る'のか

寛解率 4か月から1歳6か月の間に 70.1%
 1歳6か月から3歳の間に 48.1%

1778名
 ↓
 4か月検診
 ↓
 1歳6か月検診
 ↓
 3歳検診



他にも、小学校1年生時の患者 → 中学入学時に4分の3が寛解
 成人では20歳代がピーク → 40歳代までに3分の2が寛解

アトピー性皮膚炎の治療原則

悪化因子



環境整備など生活の見直し

皮膚機能異常



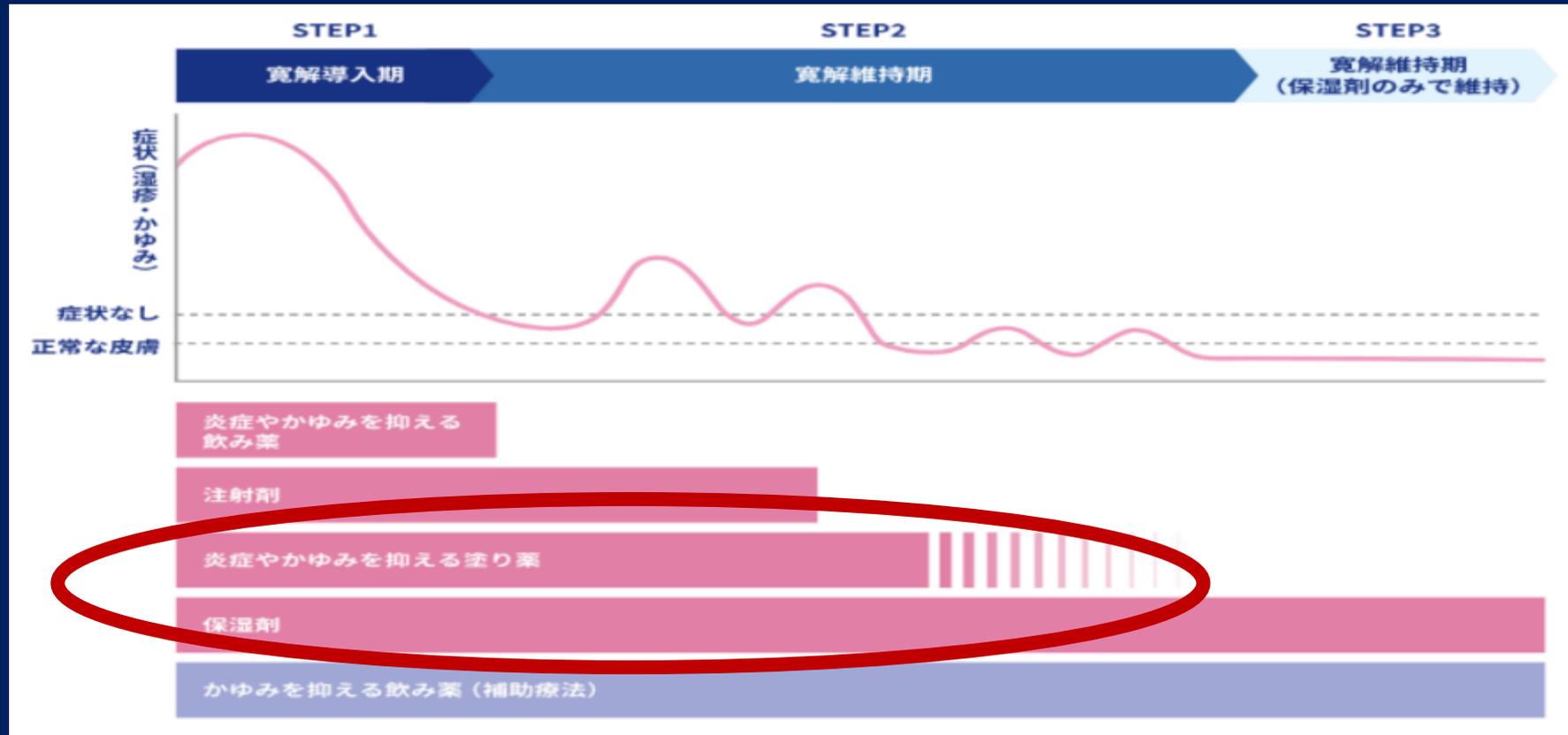
スキンケア（保湿剤、清潔など）

炎症反応



抗炎症療法（薬物療法）

アトピー性皮膚炎の治療目標



目標：軽い症状があっても急激な悪化が起こらないよう維持すること

最終目標：症状ないかあっても軽く、薬物療法をあまり必要としない（寛解）に到達し維持すること
(寛解状態)

主治医と患者の価値観 治療に対する希望も十分反映して 協働して行う

アトピー性皮膚炎治療は飛躍的進歩を遂げてきている

1952年
ステロイド外用剤

1999年
タクロリムス軟膏

2008年
シクロスポリン

2018年
生物学的製剤
IL4/IL13抗体製剤
デュピルマブ

2020年
JAK阻害剤
バリシチニブ 内服
ウパタシニブ

2021年
JAK阻害剤
アブロチニブ内服

1990年代

ステロイド論争
ステロイドバッシング
脱ステロイド療法
アトピービジネス

2002年
N-UVB紫外線療法

デルゴシニブ軟膏
(コレクテム軟膏)

PDE4阻害剤
ジファミランスト軟膏
(モイゼルト軟膏)

2022年

生物学的製剤
IL31抗体製剤
ネモリツマブ
IL13抗体製剤
アドトラサー

2024年

生物学的製剤
IL13抗体製剤
レブリキスマブ



アトピー性皮膚炎の治療 (保険診療)

寛解導入のための治療

ステロイド外用剤
タクロリムス軟膏
デルゴシチニブ軟膏
ジファミラスト軟膏



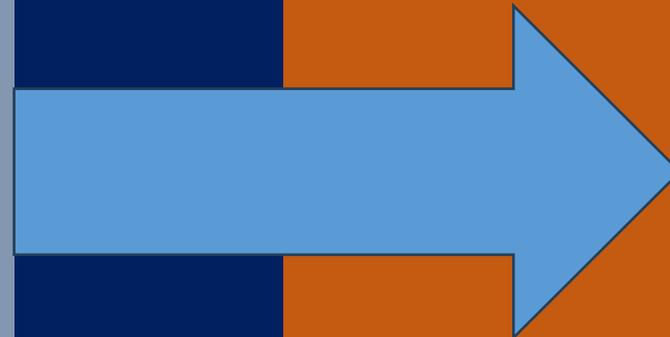
寛解維持のための治療

リアクティブ療法
プロアクティブ療法

保湿剤の継続

中等症以上の寛解導入のための治療

シクロスポリン内服
抗体製剤皮下注
JAK阻害剤内服
紫外線療法 など



アトピー性皮膚炎の三位一体病態論の登場

「アトピー素因」はType2サイトカインの産生素因 (Th2細胞 自然リンパ球)

Type2サイトカイン=IL4,IL13,IL31など

皮膚バリア機能低下の一部もType2サイトカインで説明可能

Type2サイトカインがフィラグリン、バリア機能低下で説明できる

抗ヒスタミン薬不応性のかゆみ

Type2サイトカイン (IL4,IL13,IL31) などが関与 CyAがかゆみに効く

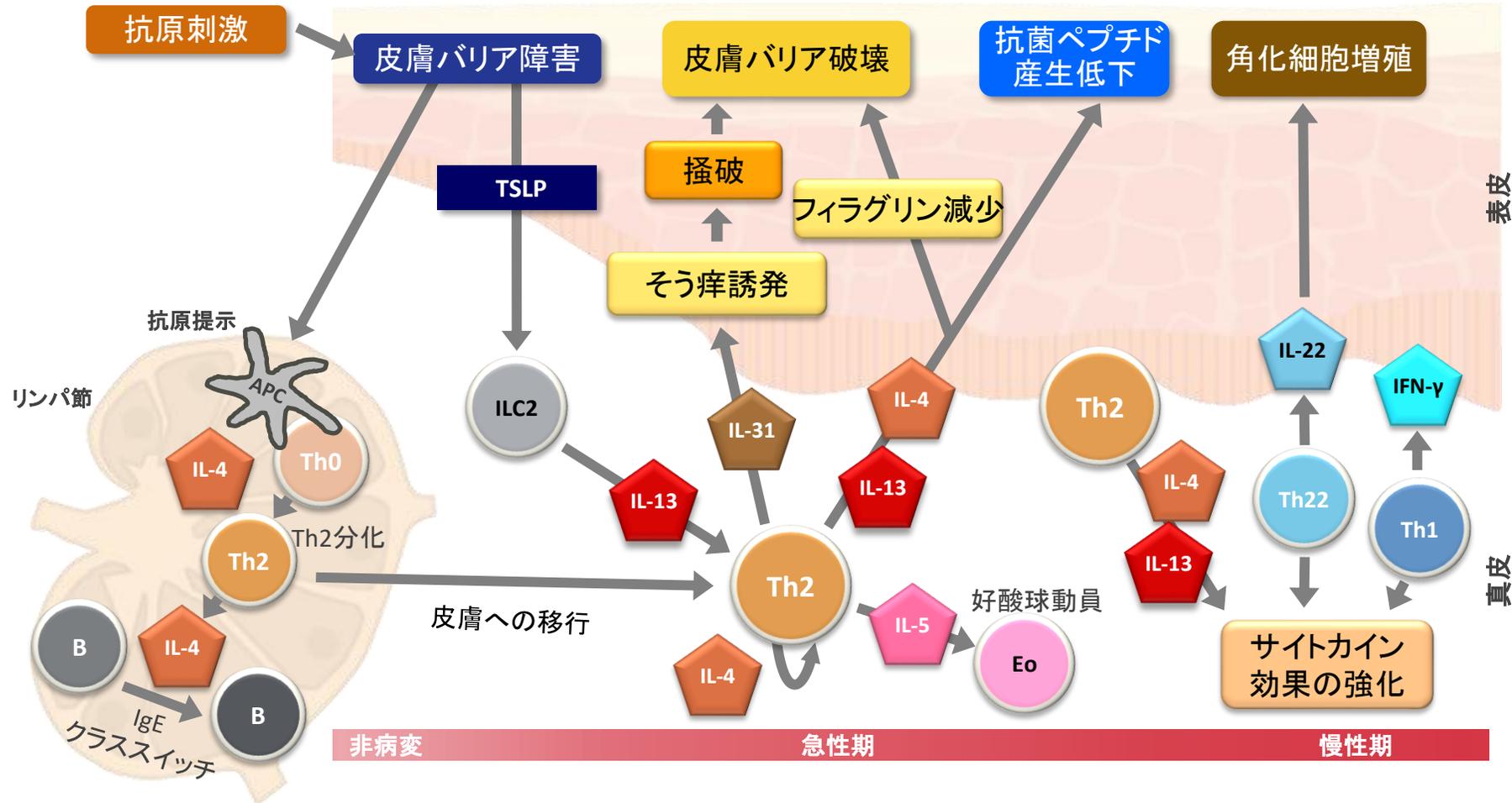
Type2サイトカインが直接知覚神経を介してかゆみを誘発する可能性

デュピルマブ (抗IL4、13抗体) やネモリズマブ (IL31受容体抗体) が発疹よりかゆみに奏功



アトピー性皮膚炎の発症機序

- アトピー性皮膚炎の病態形成にはTh2細胞や**Type2サイトカイン**の関わる**Type2炎症**反応が深く関係しています。



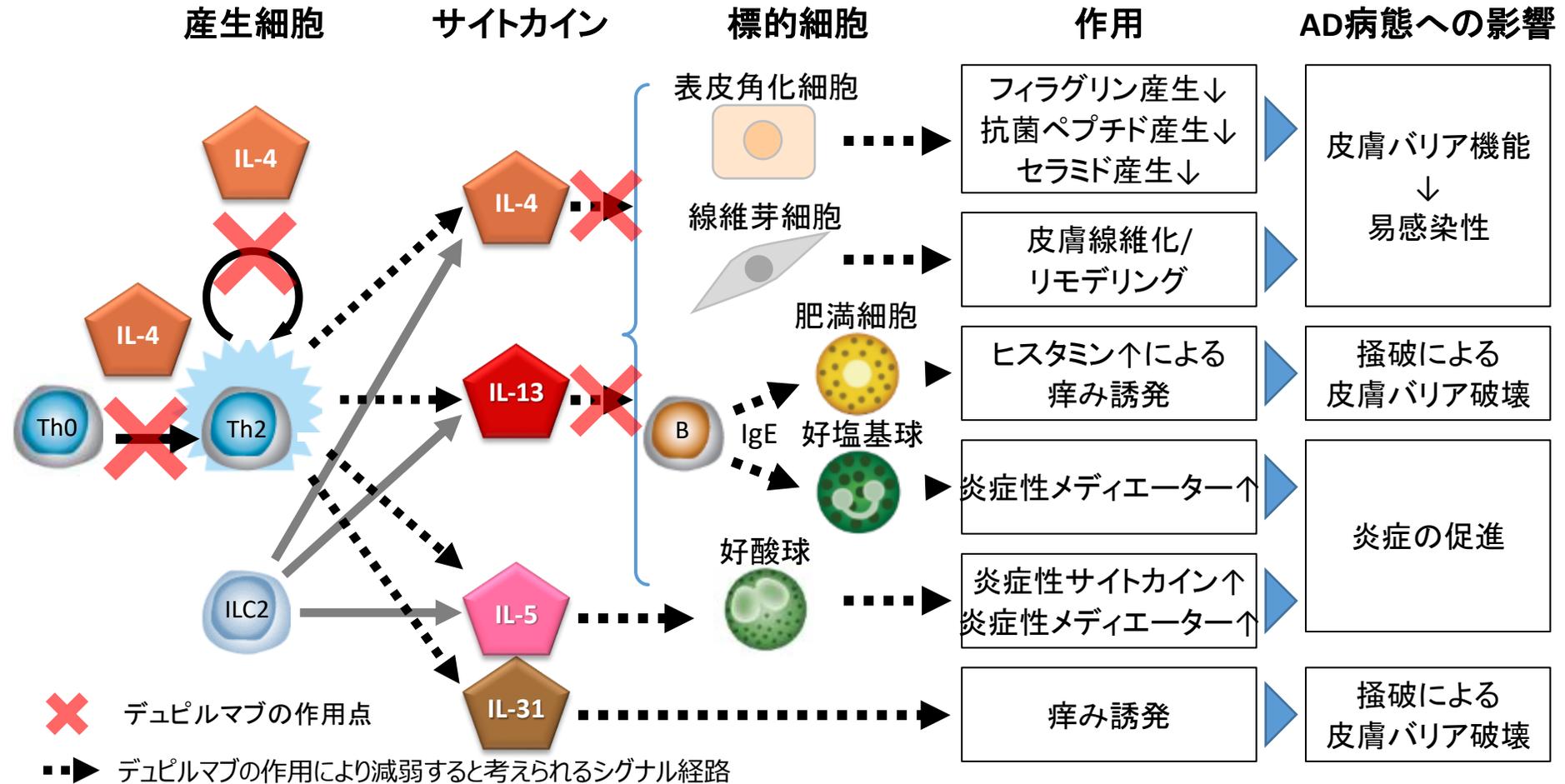
Th2サイトカイン
IL4 IL13 IL31など



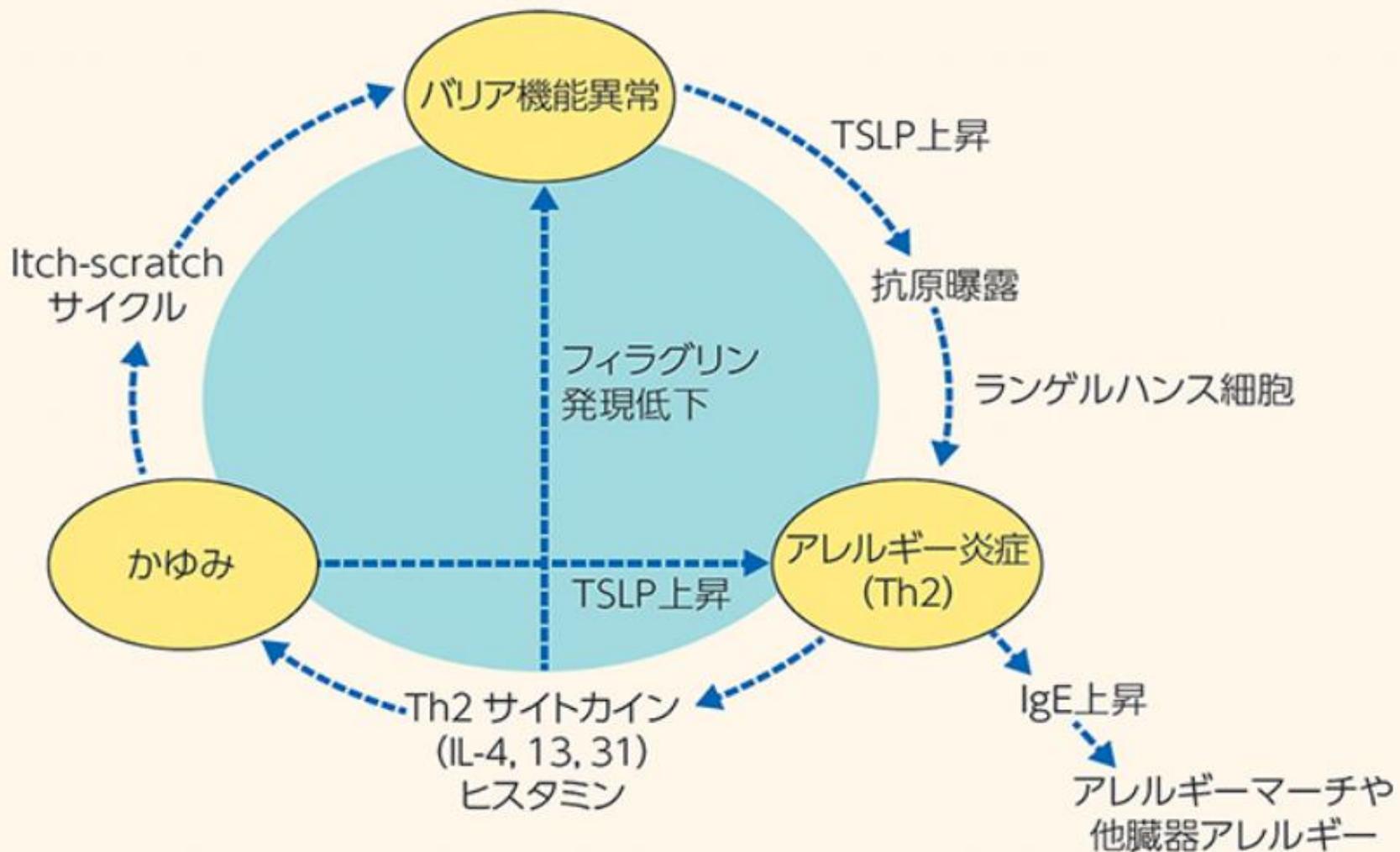
Gittler JK et al. J Allergy Clin Immunol 2012;130:1344-1354 Guttman-Yassky E et al. J Allergy Clin Immunol 2011;127:1420-1432
 Noda S et al. J Allergy Clin Immunol 2015;135:324-336 Guttman-Yassky E et al. Expert Opin Biol Ther 2013;13:549-561
 Biedermann T et al. Front Immunol 2015;6:353 Gandhi NA et al. Nat Rev Drug Discov 2016;15:35-50
 Wynn TA. Nat Rev Immunol 2015;15:271-282 Bai B et al. J Dermatol Sci 2007;47:259-262
 Nomura I et al. J Immunol 2003;171:3262-3269 より作成

Type2炎症について

- Th2、ILC2などが産生するType2サイトカインによる炎症はType2炎症と称します。
- アトピー性皮膚炎を引き起こす源流では代表的なType2サイトカインである
- IL-4/13が関与しています。



アトピー性皮膚炎の三位一体病態論



Reprinted from J Dermatol Sci., 70, Kabashima K., New concept of the pathogenesis of atopic dermatitis: interplay among the barrier, allergy, and pruritus as a trinity., 3-11., Copyright 2013, with permission from Elsevier on behalf of Japanese Society for Investigative Dermatology.

Kabashima K.: J Dermatol Sci., 70 (1), 3-11, 2013.
梶島健治, 高池良樹 編集: Tピデンスに基づくアトピー性皮膚炎治療. 新たな潮流. 中山書店; 2019. p16.

ステロイド外用剤

: 炎症細胞を抑制する

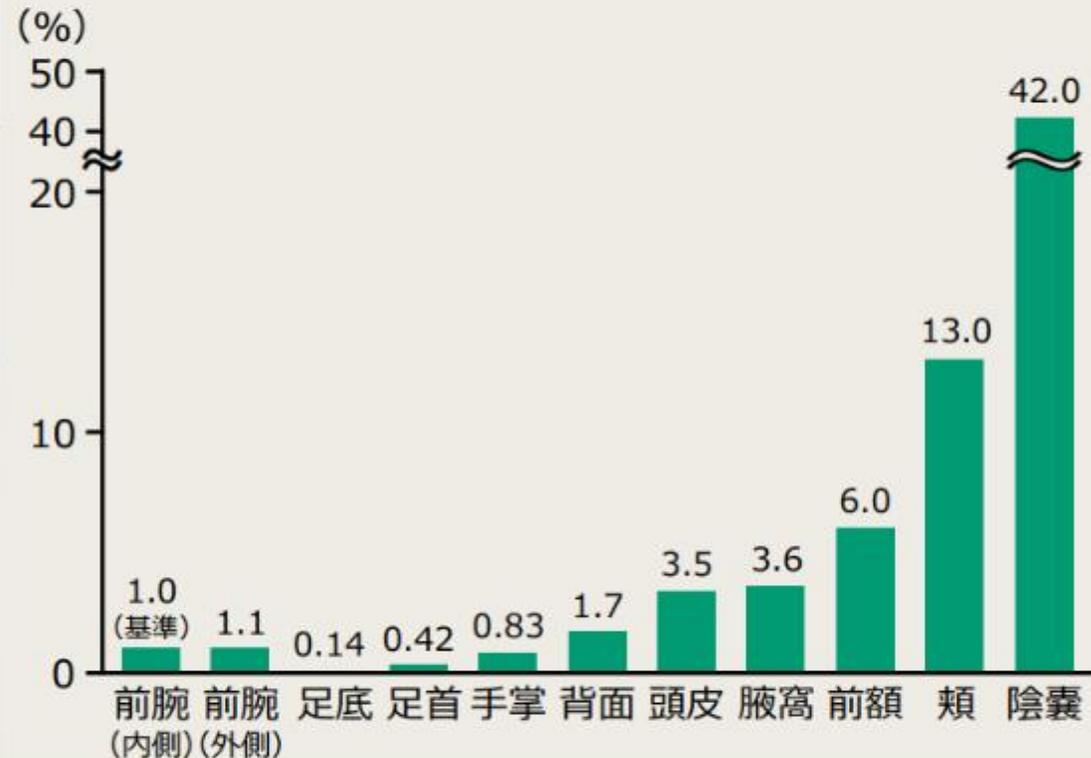
ランク	薬剤製品名
ストロングゲスト (I群)	デルモベート®、ジフラル®・ダイアコート®
ベリーストロング (II群)	フルメタ®、アンテベート®、トプシム®、 リンデロンDP®、マイザー®、ビスダーム®、 テクスメテン®・ネリゾナ®、パンデル®
ストロング (III群)	エクラー®、メサデルム®、ボアラ®、 アドコルチン®、ベトネベート®・リンデロンV®、 フルコート®
ミディアム (IV群)	リドメックス®、レダコート®、アルメタ®、 キンダベート®、ロコイド®、 グリメサゾン®・オイラゾン®
ウィーク (V群)	プレドニゾン®

それぞれに、軟膏（ワセリン基剤）、クリーム、ローション、
ゲル、スプレーなどの剤型あり

皮膚の部位によるステロイドの吸収のされやすさ

- ステロイドの経皮吸収率は皮膚の部位によって異なる¹⁾。
- 前腕部の内側からの吸収を1とした場合、陰囊では42倍、頬は13倍、前額は6倍、腋窩・頭皮は約4倍で、足底は角層が厚く約1/7である²⁾。
- 顔面や頸部などの吸収性の高い部位では、ミディアムクラス以下のランクの低いステロイド外用薬を使用し、長期連用しないように注意する³⁾。

ヒトにおけるヒドロコルチゾンの部位別経皮吸収率²⁾



1) 塩原哲夫 (編) : ステロイド外用薬パーフェクトブック. 南山堂. 2015. p.22.

2) Feldmann RJ, et al: J Invest Dermatol. 1967; 48(2): 181-183.より改変

3) 日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎診療ガイドライン作成委員会: 日皮会誌. 2016; 126(2): 121-155.

ステロイド長期外用による副作用

: 潮紅（毛細血管拡張作用）

: 皮膚萎縮・菲薄化（線維新生抑制作用）

: 酒さ様皮膚炎 ステロイド中止時は離脱皮膚炎

: ステロイドざ瘡、多毛（男性ホルモン様作用）

→ **ひどい赤ら顔**

: ステロイド白内障・緑内障（眼周囲の使用）

→ **視力障害**

*** 内臓への副作用はほぼありません**

タクロリムス含有軟膏（プロトピック®）

ステロイド外用薬とは別の機序で炎症細胞を抑える

炎症をおさえる効果はミディウム（マイルド）～
ストロングクラスのステロイド外用薬と同じくらい



タクロリムス含有軟膏（プロトピック®）

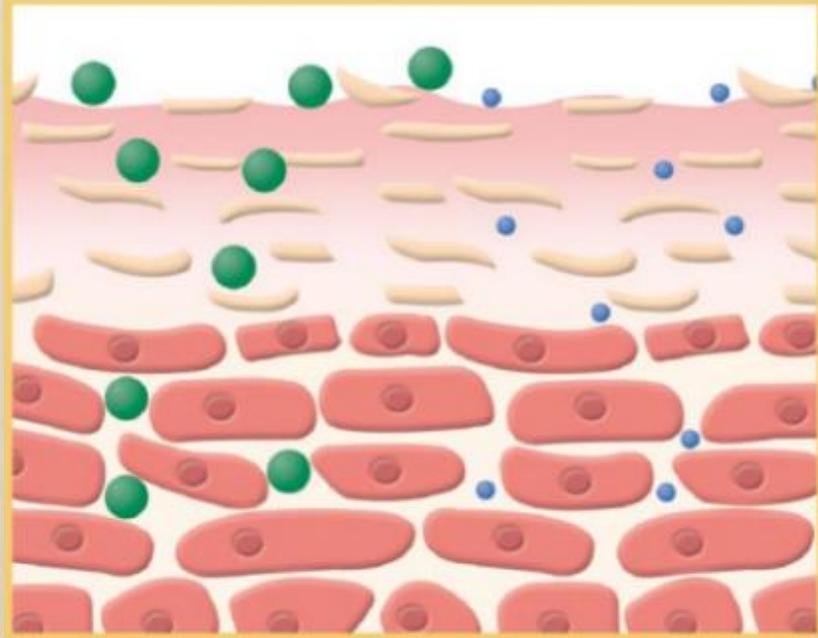
肥満細胞（ヒスタミンなどの痒み物質を産生）
神経細胞（痒みを知覚）

↑
タクロリムス軟膏は、直接作用して直接「痒み」に効く

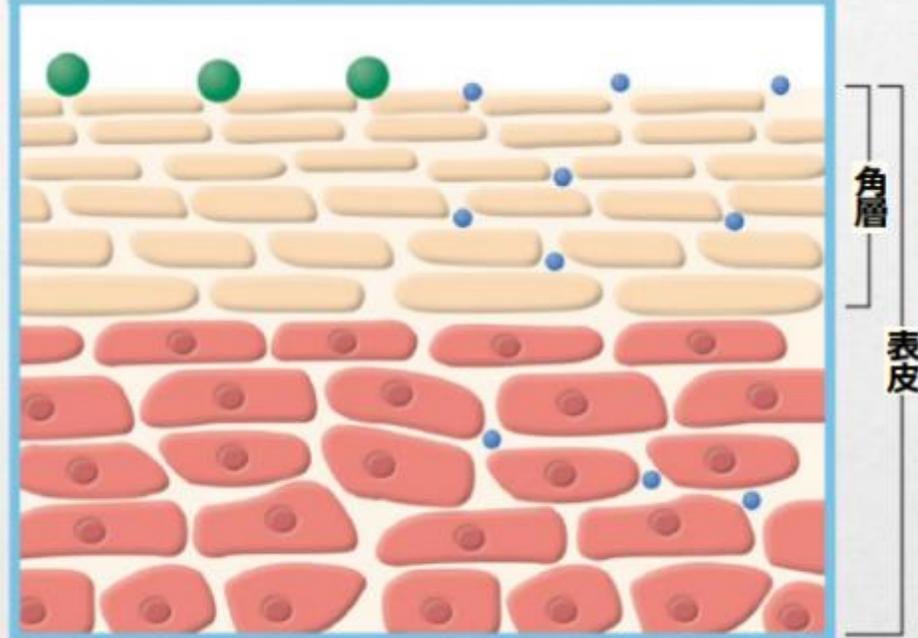
ただし、神経細胞に直接作用する働きのため、塗り始めの1週間ほどは、トウガラシを塗ったようなカーッとほてる痒みが必ず出現します
当初のその反応を軽減する工夫は必要です

タクロリムス含有軟膏（プロトピック®）

アトピー性皮膚炎の皮膚



正常な皮膚



● タクロリムス軟膏 ● ステロイド外用薬

プロトピック軟膏の有効成分は粒が大きいので正常な皮膚からはほとんど吸収されない：病変部ターゲットのお薬

デルゴシチニブ軟膏 (コレクテム軟膏®)

世界発のJAK阻害薬の外用剤

細胞内伝達阻害剤

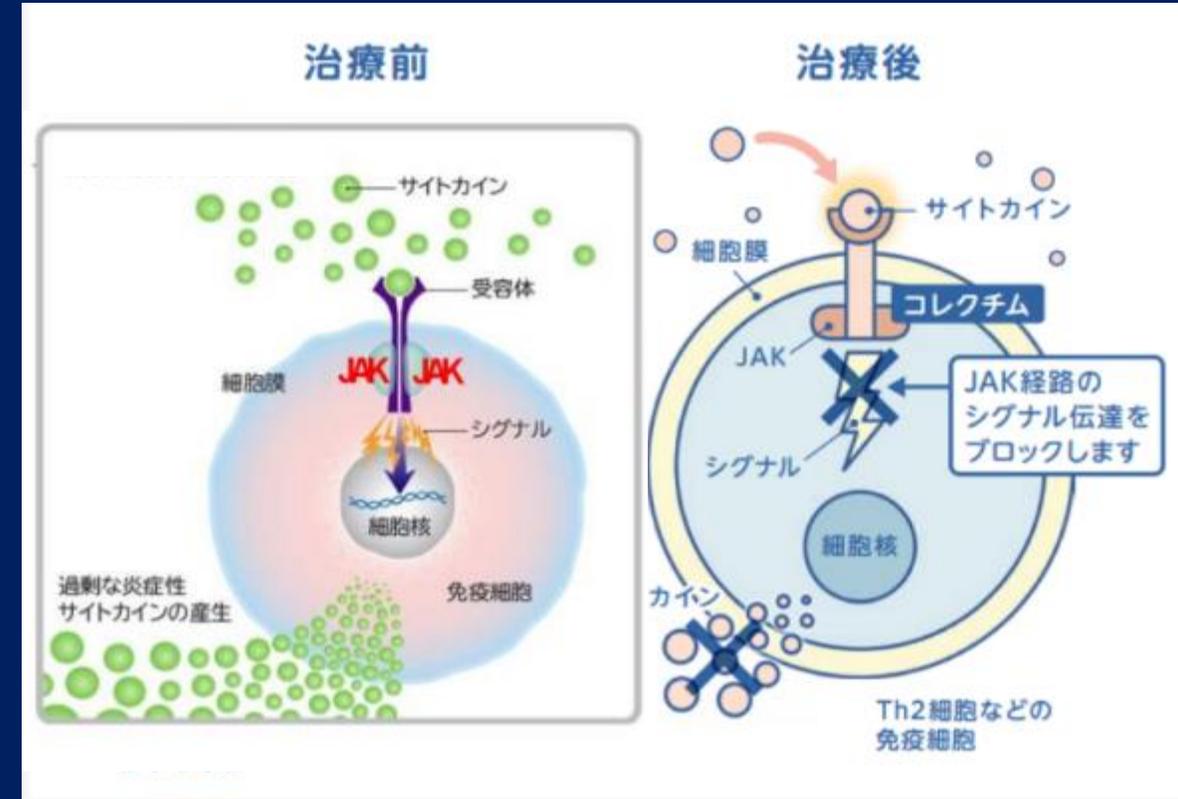
4つのJAKファミリー (JAK1, JAK2, JAK3、Tyk2) がペアになり、細胞外からのシグナルを細胞内に伝え免疫、生命の恒常性に関与するサイトカインを放出する経路。

デルゴシチニブ軟膏は4つのキナーゼをすべて阻害する。

2020年4月コレクテム軟膏0.5%承認

2021年5月 コレクテム軟膏0.25%承認

2023年1月～6ヵ月以上2歳未満のアトピー性皮膚炎の患者さんの臨床試験の結果が発表され、安全性が確認されたため、



- どの部位でもぬれる
- ステロイド外用剤のように長期間ぬったときの赤ら顔など副作用が少ない

- ステロイド外用剤にくらべて抗炎症効果弱い
→寛解維持療法向き

1日2回 1回の塗布量 5gまで
体表面積 30%まで

■ 副作用：毛包炎（オデキ）2.4%、ざ瘡（ニキビ）2.2%



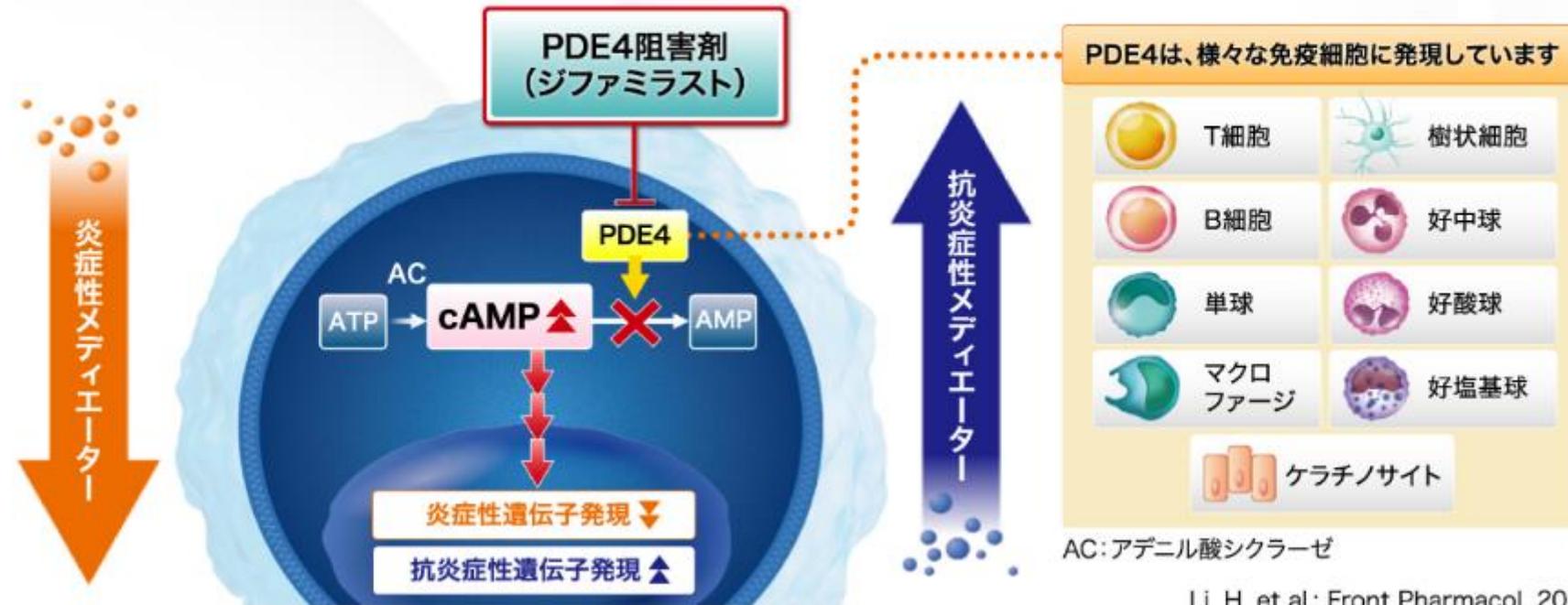
コレクチム軟膏0.25%	5g/本：696.5円
コレクチム軟膏0.5%	5g/本：724.5円 10g/本：1449円

ジファミラスト軟膏 (モイゼルト軟膏®)

PDE4 阻害剤軟膏

作用機序

ジファミラストはホスホジエステラーゼ(PDE)4の活性を阻害します。PDE4は多くの免疫細胞に存在し、cAMPを特異的に分解する働きを持ちます。本作用機序に基づいて、炎症細胞の細胞内cAMP濃度を高め種々のサイトカイン及びケモカインの産生を制御することにより皮膚の炎症を抑制します。



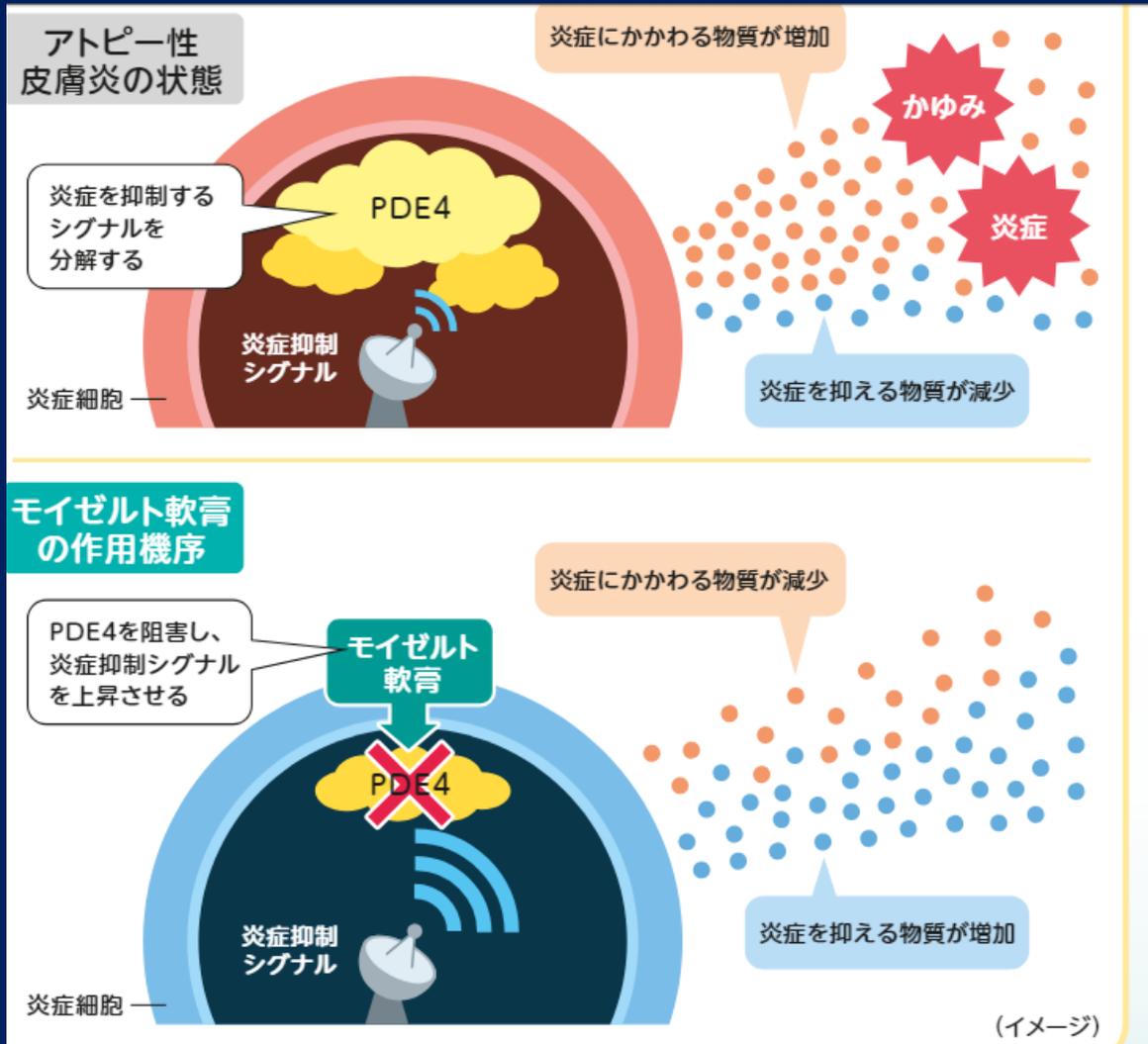
Li, H. et al.: Front Pharmacol. 2018; 9: 1048.
Raker, V. K. et al.: Front Immunol. 2016; 7: 123.

AD患者の末血白血球にPDE4様活性亢進、細胞内CAMPが低下している

サイクリックアデノシンーリン酸

ジファミラスト軟膏 (モイゼルト軟膏®)

PDE 4 阻害剤軟膏



潤い(MOIsture)のある正常な皮膚を確実に(CERTainly)に取り戻すという願いを込めてモイゼルト (MOIZERTO)

PDE4を選択的に阻害することで炎症性サイトカインなどの化学伝達物質の産生を抑制し抗炎症作用を発揮
ステロイドの維持期に置き換えて使用

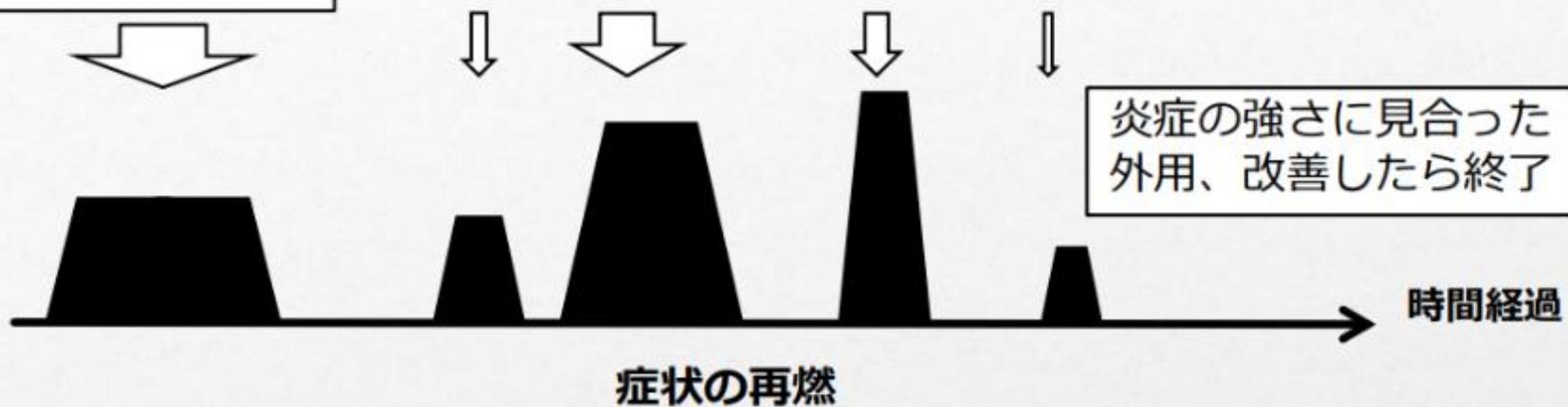
生後3か月から使用可能

3% 1g 142.00円 10gチューブ1本で、3割負担の方が426円
1% 1g 152.10円 10gチューブ1本で、3割負担の方が456円

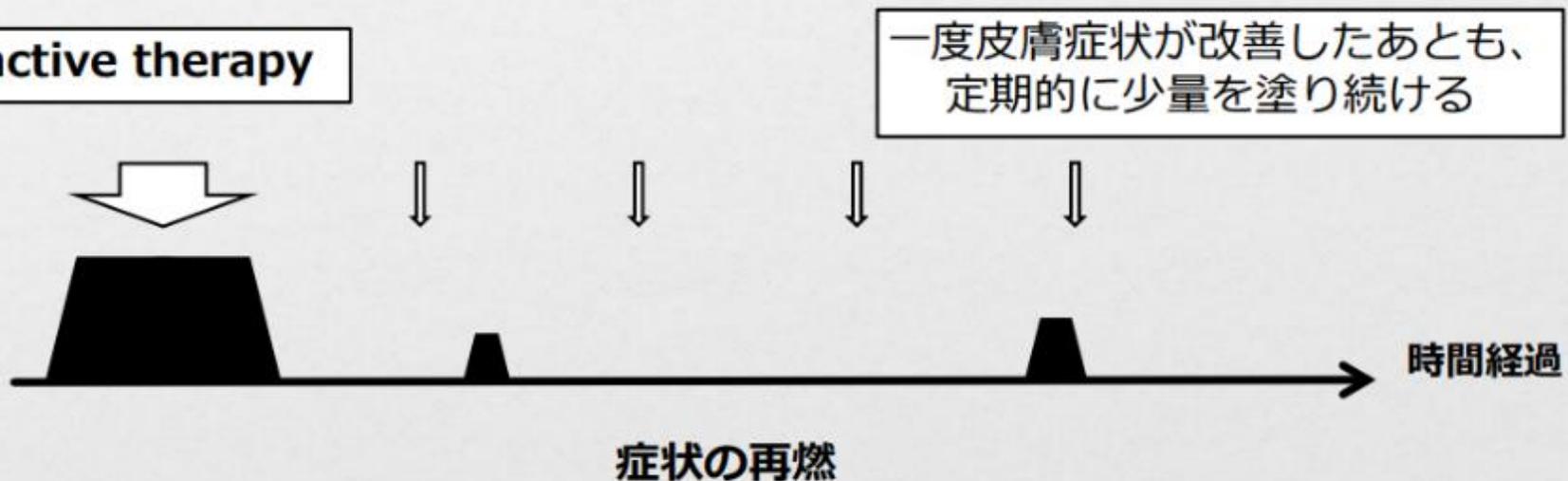
	ステロイド	プロトピック	コレクチム	モイゼルト
炎症を抑える力	強 (I) /II/III/ (IV) 群	中	中	中～弱
塗る量の制限	制限なし	2～5歳：1g 6～12歳：2～4g 13歳以上：5g	1回5gまで 体表面積の30%まで	皮疹の範囲に応じて
分子量 (Dalton)	360-521	822 健常皮膚では吸収されない	310	446
濃度	ランクで使い分ける	小児用0.03%のみ	中等症以上で成人用0.5%OK	中等症以上で成人用1%OK
使用感・効果 (私見も)	<ul style="list-style-type: none"> ・軟膏は各基剤による ・剤形が選べる ・即効性あり 	<ul style="list-style-type: none"> ・硬め ・顔、眼囲に有効 	<ul style="list-style-type: none"> ・伸びが良い ・長期外用で有効 ・部位を選ばない 	<ul style="list-style-type: none"> ・硬め、保護力あり ・厚めに外用で有効 ・長期外用で有効
副作用	多毛・ざ瘡・毛細血管拡張・酒さ様皮膚炎・皮膚の菲薄化 ※萎縮線条以外は可逆的 ※緑内障 (眼圧に注意)	一過性の刺激感 ほてり、ぴりぴり、熱い	(ざ瘡)	なし
バリア機能	TEWL↓	TEWL→	フィラグリン↑ SCL↑・TEWL↑/→	フィラグリン↑
プロアクティブ療法	○	○	△?	不明

福岡市立こども病院皮膚科科長、こどもアレルギーセンター副センター長の工藤恭子先生による

従来の治療法 =
reactive therapy



proactive therapy



抗炎症剤外用

軟膏・クリームの場合



ローションの場合



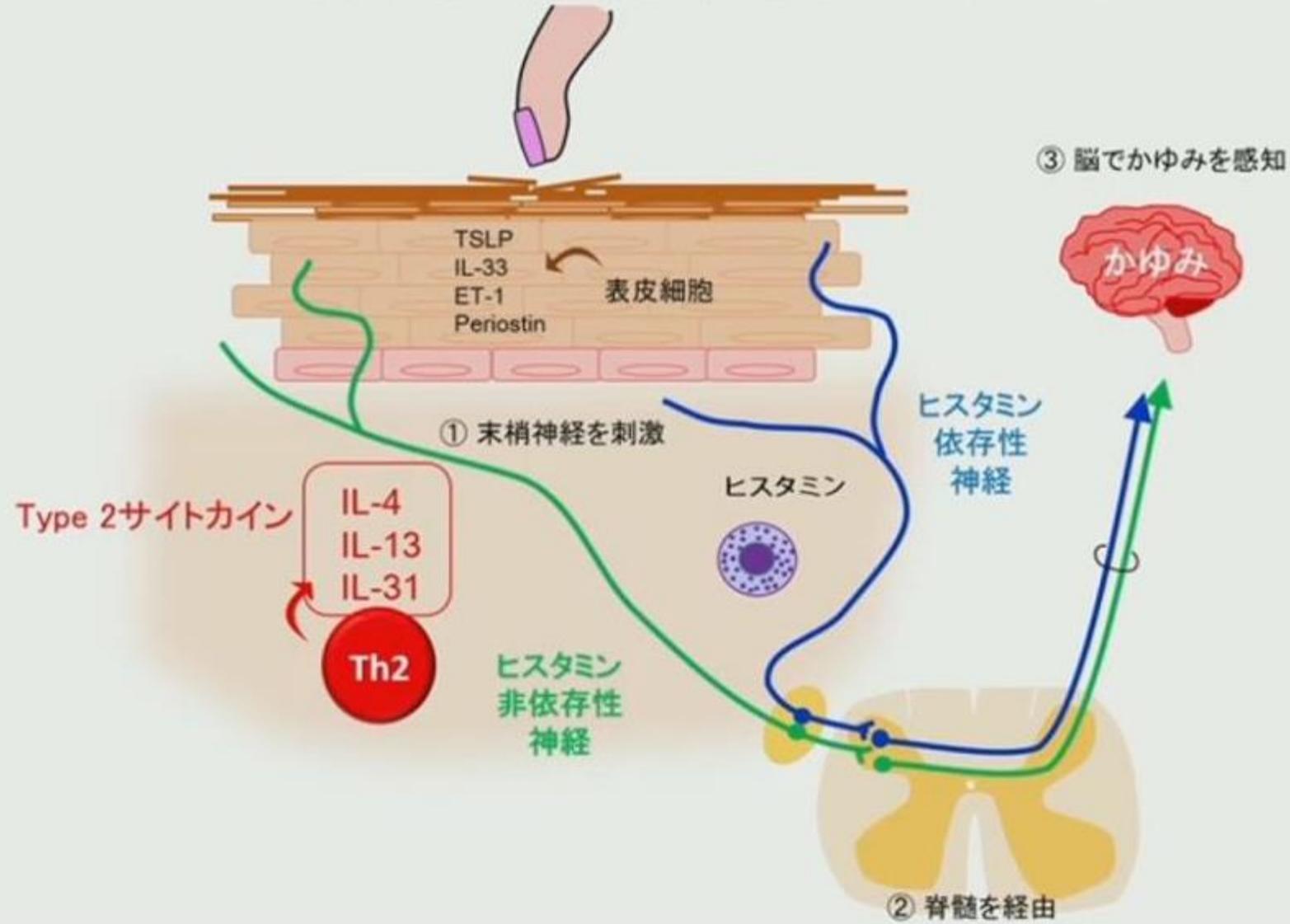
1FTUを「手のひら2枚分」
の広さに塗るのが適量^{※2}

※1 ステロイド外用薬のチューブの口径、開けた穴の大きさなどによって、量が異なる場合もあります。

※2 保湿剤の場合はステロイド外用薬より多めに塗布します。



ADにおける末梢のかゆみのメディエーター



①長年のステロイド外用で
皮膚委縮・菲薄化した症例

患者：49歳女性

既往歴：特記すべきことなし

主訴：全身のかゆみ 紅斑

現病歴：10年以上前から 躯幹・四肢のかゆみ 発疹あり。

近医皮膚科でADとしてステロイド外用剤などで加療。

5年前 難治であるため 当院紹介。

皮膚委縮著明で菲薄化あり。

ヒスタミン加人免疫グロブリン皮下注と

抗アレルギー剤内服ステロイド外用で一進一退を

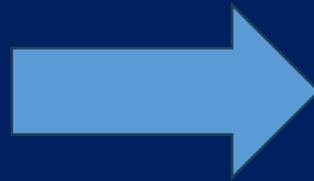
繰り返していた。3年前デュピルマブ導入した。

46歳時 デュピルマブ導入前

49歳時 デュピルマブ導入2年後

WBC 10130 / μ L
Eo 3.8 %
IgE 9418 IU/ml
TARC 10850 pg/ml

IGA 4
EASI 33.1
BSA 100%



IGA 2
EASI 4.6
BSA 30%

ステロイド外用使用量が減少し
長期使用でみられた紫斑・皮膚萎縮がみられなくなった

- | | |
|------------------|----------|
| ◆ <u>皮膚萎縮</u> | ◆ステロイド痤瘡 |
| ◆ <u>皮膚線条</u> | ◆多毛 |
| ◆ <u>ステロイド紫斑</u> | ◆感染症 |
| ◆毛細血管拡張 | ◆口囲皮膚炎 |
| ◆酒鼓様皮膚炎 | |

図 6. ステロイド外用剤の局所的副作用

成人アトピー性皮膚炎では炎症をおさえるために長期間ステロイド外用剤を使用せざるえない場合があった。とくに躯幹などではvery strong以上の外用剤使うこと多く 皮膚萎縮・皮膚線条・ステロイド紫斑などが生じやくなる

②

重症アトピー性皮膚炎に
硬膜外膿瘍を併発した症例

患者：74歳女性

既往歴：2型DM HT 高脂血症 甲状腺乳頭癌（20年前）大腸癌

胆嚢摘出後 **AD**

主訴：腰痛 発熱

現病歴：55歳ころから 軀幹・四肢のかゆみ 発疹あり。

近医皮膚科・高知県の病院・大阪の皮膚科通院するも
改善せず。原因わからず 放置。

X年12月～当然の発熱・腰痛のため救急外来受診。

体動困難であるため入院。同日整形外科受診。

MRIで腰椎には骨折・感染など疑う所見なし。

体温38.7
【血液検査】

WBC 12400 / μ L
RBC 369万 / μ L
Hb 11.4 g/dL
Plt 19.4万 / μ L

AST 27 U/L
ALT 20 U/L
 γ -GT 55 U/L
LDH 263 U/L

BUN 13 mg/dL
Cre 0.78 mg/dL
CRP 6.49mg/dL

12/21
血液培養:MSSA+ 4本

12/25
血液培養:MSSA+ 4本

12/26 MRI L4/5 微小膿瘍形成

腰椎化膿性脊椎炎
硬膜外膿瘍



皮膚が門戸でしょうか？
紹介された

血培
MSSA4+

血培(-)

退院

CMZ

CEZ

MRPM2g

CLDM600mg

硬膜外膿瘍+化膿性脊椎炎

POEM 0

デュピルマブ300mg

ステロイド外用剤

ベポタスチンベシル酸

IgE 2843

TARC 3161

ヤケヒョウヒダニ 6

ハウスダスト 6

IgE 366

TARC 255

ヤケヒョウヒダニ 3

ハウスダスト 3

0日

30日

60日

90日

||

330日

ADは皮膚のバリア機能の低下のため、二次感染を 起こしやすいとされており、特にStaphylococcus aureus による皮膚および軟部組織感染はしばしば認められる。

Staphylococcus aureusによる菌血症から重症感染症に発展しており、治療アドヒアランスの低下など、十分な治療が行われずにADに伴う皮膚バリア機能の低下を生じ感染症を誘発した。

デュピルマブは皮膚感染症の頻度をさげる

Fleming P, Drucker AM

Risk of infection in patients with atopic dermatitis treated with Dupilumab: A meta-analysis of randomized controlled trials.

J Am Acad Dermatol 2018 ;78:62-69e1

Dupilumab is associated with a decreased incidence of skin infections and eczema herpeticum in adults with moderate to-severe AD

ADに対してdupilumabを導入した際皮膚バリア機能の改善が見込めるため
皮膚感染のリスクが減少できる

My Messages

- アトピー性皮膚炎診療ガイドラインが2021年に改定された。
患者の価値観や治療に対する希望も十分に反映して協働して治療を行うことを強調されている
- アトピー性皮膚炎は軽～中等症例で適切なステロイド外用剤やデルゴシチニブ・ジファミラスト軟膏外用で寛解が期待される疾患である。
- 2018年以降 抗体製剤・JAK阻害剤などぞくぞくと新しい薬剤が登場している。
かなり重症であっても寛解状態めざせるようになってきた。