

エビデンスに基づく アトピー性 皮膚炎治療 あたらしい潮流

編集 花島健治 京都大学
宮地良樹 京都大学名誉教授

中山書店



はじめに

アトピー性皮膚炎の患者さんは世界で二億人を超えると言われ、アトピー性皮膚炎は、われわれにとって大変なじみの深い皮膚疾患の一つである。しかしながら、「アトピー性皮膚炎の患者さんに十分満足してもらえる医療を行えているのか？」という疑問に対して、はっきり YES と答えられる医師はそれほど多いとは思えない（かく言う私もそう答えられない一人である）。われわれは、診療ガイドラインを頭に入れつつも、とにかく自身の経験に基づいて治療に介入しがちである。決して自身の経験に基づく医療が悪いわけではないが、それには自ずと限界がある。

近年になり、アトピー性皮膚炎に関する疫学調査、病態の解明を目指した基礎・臨床研究、新薬の開発や臨床試験が多数報告されている。すなわち、自身が経験できないことが国内外で実施され、エビデンスに基づく新たな知見が集積している。一方、皮膚科領域では皮膚悪性腫瘍や尋常性乾癬など幾つかの疾患において新薬が開発され、治療の選択肢が広がるとともに、患者さんの治療に対する満足度も高まってきた。そして、アトピー性皮膚炎の治療においても同様の状況が訪れつつある。

本書の企画に際し、こうした時代の要請を鑑み、宮地良樹・京都大学名誉教授と一緒に、アトピー性皮膚炎において「ベストな診療を実践するためには一体何が必要なのか」という議論をした。『アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2018』を治療戦略の基軸としつつ、IL-4 受容体を標的とした新規治療や、JAK 阻害薬、抗 IL-31 受容体抗体など、未来の治療の可能性について意見を交わした。病態についても、自然リンパ球をはじめとする新知見を積極的に盛り込むことにした。これらの情報は、アトピー性皮膚炎の治療を実践するうえで、将来非常に有益になると確信する。また、最近のトピックスとして皮膚常在菌（マイクロバイオーーム）や、アトピー性皮膚炎のサブセットの可能性などの詳細に触れた。さらにコラムとして、汗や入浴など日常生活の指導での有益な助言や、教育入院、ブリーチバス療法なども盛り込んだ。こうして皮膚科医のみならず、小児科医や基礎医学の研究者らの知を結集させた本書『エビデンスに基づくアトピー性皮膚炎治療—あたらしい潮流』が完成したことを、とても喜ばしく感じている。

最後に、お忙しいなか快く執筆を受け入れてくださった多くの執筆者の方々に心より感謝申し上げますとともに、本書が、読者にとって明日からの診療、そして来るべきアトピー性皮膚炎治療の新時代において、診療の一助となることを心より願っている。

2019 年 8 月

梶島 健治

CONTENTS

第1章 アトピー性皮膚炎の三位一体病態論 梶島健治 1

1—はじめに	2
2—アトピー性皮膚炎の概説	3
3—皮膚バリア	5
① 角層とフィラグリン	6
② アトピー性皮膚炎とフィラグリン	6
4—アトピー性皮膚炎発症におけるアレルギー炎症	8
① 各種アレルギーに対する皮膚免疫応答	9
② アトピー性皮膚炎とT細胞	10
③ バリア破壊とアレルギーマーチ	11
④ アレルギー炎症によるバリア機能の変調	12
5—かゆみ	13
① かゆみの伝達神経	13
② かゆみ過敏とitch-scratchサイクル	14
③ かゆみとアレルギー炎症	14
6—アトピー性皮膚炎の三位一体病態論	16

第2章 アトピー性皮膚炎の治療とバイオマーカーのパラダイムシフト 19

1—アトピー性皮膚炎の治療の歴史	20
① 新薬の開発の歴史	野村尚史 20
1 はじめに	20
2 病態論の進歩	21
3 サイトカインからみたアトピー性皮膚炎の病態	21
4 主な新薬の開発の歴史	24
5 おわりに	28
② アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2018	加藤則人 30
1 はじめに	30
2 診療ガイドラインとは	30
3 アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2018におけるエビデンスレベルと推奨度	31
4 アトピー性皮膚炎の治療の目標とゴール	31
5 アトピー性皮膚炎の治療の柱と意義	34
6 アトピー性皮膚炎に対する薬物療法	34

7 抗炎症外用薬のプロアクティブ療法	35
8 アトピー性皮膚炎に対する内服抗ヒスタミン薬	36
9 その他	36
③ アトピー性皮膚炎治療のパラダイムシフト	野村尚史 38
1 はじめに	38
2 アトピー性皮膚炎の病態と従来の治療選択肢	39
3 原因分子を標的とする新薬	40
4 新薬による治療のパラダイムシフト	43
5 おわりに	44
2—アトピー性皮膚炎のバイオマーカー	佐伯秀久 46
① 血清 IgE 値	46
② 末梢血好酸球数	48
③ 血清 LDH 値	49
④ 血清 TARC 値	49
⑤ 血清 SCCA2 値	51
Column アトピー性皮膚炎の発症と人種差	江川形平 54
Column アトピー性皮膚炎のプロアクティブ療法	加藤則人 55
Column アトピー性皮膚炎と乾癬の違い	中島沙恵子 56

皮膚バリア障害・経皮感作に対するアプローチ

第3章

—スキンケアによる発症予防, フィラグリン制御による治療	57
------------------------------	----

1—皮膚バリア障害・ドライスキンの病態論はどのように変容してきたか	58
① ドライスキンのメカニズムと保湿剤の作用機序—皮脂, セラミド, NMF	内田良一 58
1 ドライスキン発症のメカニズム	58
2 物質透過バリア	59
3 保湿性	62
② ドライスキンによる皮膚バリア障害の機序—フィラグリン, タイトジャンクション	松井 毅 67
1 皮膚表皮の最終分化とバリア形成機構	67
2 フィラグリンとバリア構造	71
3 ドライスキンの形成機序	72
4 角層の層構造の違いとその機能	72
Column 汗はアトピー性皮膚炎にとっていいのか?	室田浩之 75
③ ドライスキンによるかゆみの発症機序	江川形平 76
1 ドライスキンとはどのような状態か	76
2 角層への水分供給	76
3 バリア機能の低下によるドライスキン	77
4 なぜドライスキンがかゆみにつながるのか	78

5 異物の侵入とかゆみ	78
④ 新薬はどのような作用機序で奏効するのか	江川形平 80
1 ドライスキンの治療ストラテジー	80
2 皮脂膜の補強	80
3 保湿因子の補強	81
4 角質細胞間脂質の補強	81
5 デュピルマブによる角層バリア機能の補強	82
6 角層バリア補強薬—これからの展望	83
2 — 皮膚バリア障害・ドライスキンが経皮感作にどのように介在するのか	福家辰樹・大矢幸弘 84
① アトピー性皮膚炎における経皮感作の重要性	84
1 アトピー性皮膚炎はアレルギーマーチのリスク要因	84
2 アレルギーマーチと食物アレルギーの関連性	85
② スキンケアにより経皮感作を回避すればアトピー性皮膚炎発症を抑えられる？	86
③ アトピックマーチに対するドライスキンケアの有用性	88
3 — 新薬は従来の治療に欠けていた点をどのように補完できるのか	大塚篤司 92
① 従来の保湿剤の有用性と限界	92
② 新薬はその欠点をどのように補完できるか	96
③ 新薬によってどのような治療のパラダイムシフトが起こるか	104
④ 現時点におけるベストな治療は何か	109
Column 入浴・シャワー浴はアトピー性皮膚炎にとっていいのか？	室田浩之 116
Column アトピー性皮膚炎の病理組織	加来 洋 117
Column アトピー性皮膚炎と教育入院	海老原全 118

免疫異常・アレルギー炎症に対するアプローチ

第4章 — 生物製剤、従来のステロイド・抗ヒスタミン薬の効用と限界	119
--	-----

1 — アトピー性皮膚炎の病態論はどのように変容してきたか	本田哲也 120
① アレルギー炎症の最新の情報と解説	120
1 アトピー性皮膚炎はアレルギー炎症か	120
2 アレルギーの定義と分類	120
3 アトピー性皮膚炎は抗原特異的炎症なのか	121
4 アトピー性皮膚炎病変部でのサイトカイン環境	121
5 2型サイトカインの産生細胞	122
6 自然リンパ球の活性化誘導因子	123
7 Th2細胞は病変部でどのようなメカニズムで活性化するのか	123
8 アトピー性皮膚炎におけるアレルギー炎症とは	124
9 今後の展望	124
② 病態に応じてどのような新薬が開発されているか？ 新薬の功罪は？	127

1 アトピー性皮膚炎の病態に根ざした新薬開発	127
2 新薬・新薬候補のまとめ	136
2 — 新薬は従来の治療に欠けていた点をどのように補完できるのか	鬼頭昭彦 138
① 従来の治療には何が欠けていたか	138
② 新薬はその欠点をどのように補完できるか	139
③ 新薬によってどのような治療のパラダイムシフトが起こるか	140
④ 現時点におけるベストな治療は何か	141
1 寛解導入療法	141
2 寛解維持療法	144
3 重症・難治性状態に対する治療	145
Column アトピー性皮膚炎とコモビリティ（合併疾患）	中溝 聡 150

かゆみに対するアプローチ

第5章

— 抗ヒスタミン薬から IL-31 まで

中嶋千紗・大塚篤司 151

1 — かゆみの病態論はどのように変容してきたか	152
① かゆみの機序・神経生理学の進歩	152
1 起痒物質	152
2 温度感受性 TRP チャネル	158
3 かゆみ伝達経路	160
② かゆみがアトピー性皮膚炎の病態にもたらす影響	161
③ かゆみの制御はアトピー性皮膚炎のアウトカムにどのように影響するか	165
1 タクロリムス軟膏によるかゆみ	165
2 タクロリムス軟膏誘発性瘙痒モデルマウスの樹立	165
3 モデルマウスの解析	166
4 IL-4 受容体阻害抗体	169
5 IL-31 受容体阻害抗体	169
2 — 新薬は従来の治療に欠けていた点をどのように補完できるのか	室田浩之 174
① 従来の治療の有用性と限界	174
1 従来の治療薬（外用薬・内服薬）	174
2 治療効果の評価	177
② 新薬はその欠点をどのように補完できるか	178
1 分子標的薬	178
2 JAK 阻害薬	181
3 ホスホジエステラーゼ 4 (PDE4) 酵素阻害薬	183
4 非ステロイド系抗炎症薬	184
③ 新薬によってどのような治療のパラダイムシフトが生じるのか	184
1 第一選択薬の選択肢拡大に伴う患者および医師双方における治療意欲の向上	185
2 難治例に対する代替治療法の拡充—臨床経過の短縮への期待	185

3 患者の疾病負担軽減	185
4 患者数と年齢別構成割合に与える影響	185
5 長期寛解維持への期待	186
④ 現時点におけるベストな治療は何か	186

第6章 アトピーをめぐる最近のトピックス 191

1 皮膚常在菌を標的とした新規治療	中島沙恵子	192
① はじめに		192
② 正常の皮膚常在微生物叢とその特徴		192
③ アトピー性皮膚炎と皮膚常在細菌叢の異常		195
④ 皮膚常在菌をターゲットとしたアトピー性皮膚炎治療		197
⑤ おわりに		197
2 抗菌ペプチドによる治療の可能性	山崎研志	199
① 抗菌ペプチドの概念と発見の経緯		199
② 疾患形成における抗菌ペプチドの作用		199
③ アトピー性皮膚炎における宿主由来抗菌ペプチド発現		200
④ アトピー性皮膚炎の細菌叢と皮膚微生物叢由来の抗菌ペプチド		201
⑤ アトピー性皮膚炎における抗菌ペプチド治療の可能性		201
⑥ おわりに		202
Column アトピー性皮膚炎と PDE4 阻害薬	中原剛士	204
3 衛生仮説とは	塩原哲夫	206
① はじめに		206
② 衛生仮説の歴史的変遷		206
③ マイクロバイームと喘息の関係		208
④ 動物実験からの検証		211
⑤ 環境湿度の影響		212
⑥ 衛生仮説の矛盾点		212
⑦ おわりに		214
Column アトピー性皮膚炎と肥満	中溝 聡	216
4 外因性・内因性アトピー性皮膚炎	戸倉新樹	218
① はじめに		218
② 外因性と内因性のアトピー性皮膚炎		218
1 両タイプの背景		218
2 内因性アトピー性皮膚炎の検査上の定義		219
3 両タイプの皮膚バリア機能		220
4 両タイプの免疫異常		220
③ 外因性アトピー性皮膚炎の特徴		222
1 フィラグリン遺伝子変異に基づくもの		222

2	その他の主に外因性アトピー性皮膚炎でみられる症状	223
4	内因性アトピー性皮膚炎の特徴	224
1	Dennie-Morgan fold (line)	225
2	金属アレルギー	225
5	おわりに	226
Column	アトピー性皮膚炎とブリーチバス療法	海老原全 228

第7章	三位一体論に基づくアトピー性皮膚炎ベスト治療	宮地良樹 229
------------	-------------------------------	----------

1	はじめに	230
2	スキンケア	230
3	アレルギー炎症治療	231
4	かゆみの制御	232
5	三位一体論に基づくアトピー性皮膚炎ベスト治療	234
Column	アトピー性皮膚炎とウイルス・真菌感染	中島沙恵子 237
索引		238

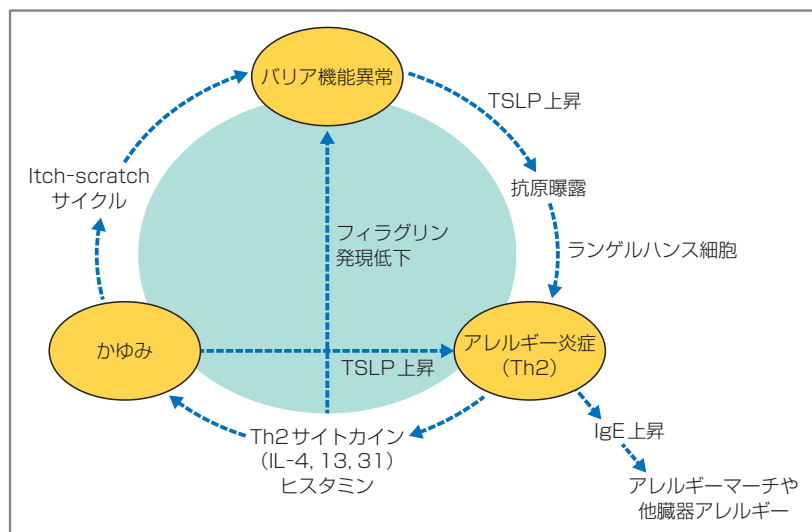
6

アトピー性皮膚炎の三位一体病態論

- アトピー性皮膚炎 (AD) の発症機序として想定されている要素は、**②**に示すとおり多数存在する。本項では、皮膚バリア・アレルギー炎症・かゆみ、という3つの要素が、独立してでなく、お互いに関連しながら発症機序に関与していることを概説した**(⑫)**²⁾。
- また、経皮感作を介した生体におけるIgEの上昇は、喘息などの他のアレルギーの発症にかかわることからも、ADを制御することはアレルギー全般のコントロールにもつながることが期待される²⁾。
- ADは一般に慢性に経過するが、病態に基づく適切な治療により症状をコントロールすることが可能である。また、皮疹がコントロールされた状態に維持されると自然寛解も期待される。一方近年、IL-4とIL-13の作用を阻害する抗IL-4Rα抗体デュピルマブ (dupilumab) は、ADに有効であることが報告され³⁷⁾、わが国でも臨床応用されている。本項でも記載したとおり、IL-4シグナルは、IgEを誘導するというアレルギー炎症の側面のみならず、バリア機能やかゆみの発症にも関与している。

2) Kabashima K. *J Dermatol Sci* 2013.

37) Beck LA, et al. *N Engl J Med* 2014.



⑫ アトピー性皮膚炎発症における三位一体論

皮膚バリア・アレルギー炎症・かゆみが三位一体となって、アトピー性皮膚炎の発症に関与している。

(Kabashima K. *J Dermatol Sci* 2013)

Column

アトピー性皮膚炎の発症と人種差

アトピー性皮膚炎 (AD) の発症には、遺伝的素因が大きく影響する。遺伝的素因は個人個人でも異なるが、大きくは「人種」でグループ分けすることができる。本コラムでは、人種間での遺伝的素因の違いが AD の病態にどのように影響するかについて述べる。

2006 年にフィラグリン (FLG) 遺伝子の変異が AD の発症に大きな影響を与えていることが報告された¹⁾。最初のアイルランドからの報告では、AD 患者の実に 56% が FLG 遺伝子の変異をもつとされ、世界中の研究者はおおいに驚かされた。その後各地からの追試で、AD 患者における FLG 遺伝子変異の保有率が、地域によって異なることが報告されている。結果的には、当初のアイルランドからの報告が最も高い保有率で、ヨーロッパ、アメリカ、アジアからの報告では 15~20% 程度の保有率と報告されている (①)¹⁻⁹⁾。一方でエチオピアからの報告では FLG 遺伝子の変異保有率は 0.9% とされており、FLG 遺伝子変異の病態への寄与が人種によって大きく異なる可能性が示唆されている。一方でこれは気候による影響も大きい、との見解もある。日本の石垣島で行われた研究では、FLG 遺伝子変異の保有率が患者と対照群とで差がない (7.9% vs 6.1%) と報告されている⁹⁾。すなわち空気の乾燥しやすい地域では FLG の発現異常が AD の発症に関連する傾向があるのに対し、石垣島のような湿润環境下では、FLG の遺伝子異常があっても、代償されて AD の発症にはつながらないのかもしれない。

白人とアジア人の AD 患者のサンプルを集めて、病理像および遺伝子発現を比較した研究がある。本研究によれば、アジア人の患者では表皮の厚さがより厚い傾向があること、IL-17A や IL-22 といった Th17 サイトカインの発現が高いことが明らかとなっている¹⁰⁾。このことは、今後 AD でも拡大していくと考えられる生物学的製剤による抗サイトカイン療法を選択するうえで、人種差によって効果に

① フィラグリン遺伝子変異保有率

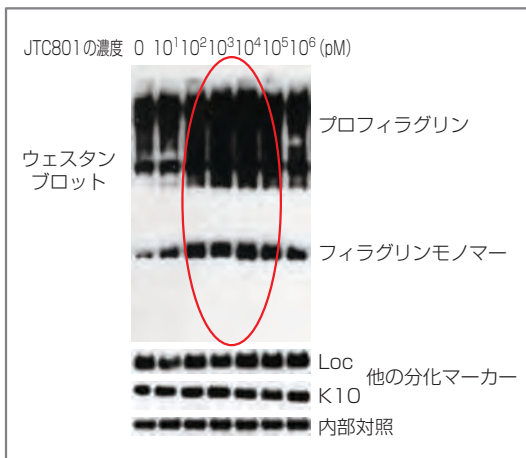
国	患者 (%)	コントロール	文献
アイルランド	56.1	8.6	1)
イギリス	19.8	7.9	2)
ドイツ	16.3	5.8	3)
オランダ	20.9	7.5	4)
アメリカ	16.2	—	5)
エチオピア	0.9	0	6)
中国	15.0	6.5	7)
日本	20.6	3.0	8)
日本・石垣島	7.9	6.1	9)

差がある可能性を示唆している。このような人種による違いがどのような遺伝子で決定されているのかが明らかになれば、個々の患者に最適なオーダーメイドの治療法につながっていくことも期待される。

(江川形平)

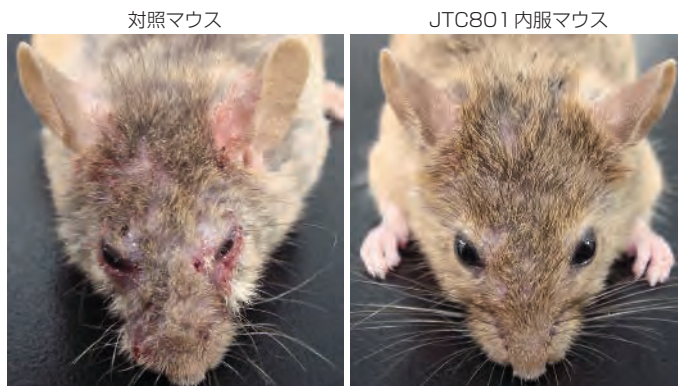
◎ 文 献

- 1) Palmer CN, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet* 2006 ; 38 : 441-6.
- 2) Henderson J, et al. The burden of disease associated with filaggrin mutations : A population-based, longitudinal birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2008 ; 121 : 872-7.
- 3) Weidinger S, et al. Filaggrin mutations, atopic eczema, hay fever, and asthma in children. *J Allergy Clin Immunol* 2008 ; 121 : 1203-9.
- 4) Bonnelykke K, et al. Filaggrin gene variants and atopic diseases in early childhood assessed longitudinally from birth. *Pediatr Allergy Immunol* 2010 ; 21 : 954-61.
- 5) Margolis DJ, et al. The persistence of atopic dermatitis and filaggrin (FLG) mutations in a US longitudinal cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2012 ; 130 : 912-7.
- 6) Winge M, et al. Novel filaggrin mutation but no other loss-of-function variants found in Ethiopian patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2011 ; 165 : 1074-80.
- 7) Ma L, et al. Association analysis of filaggrin gene mutations and atopic dermatitis in Northern China. *Br J*



⑧ JTC801 がフィラグリン発現に与える影響

ヒト表皮三次元培養を用いた解析では、JTC801 はフィラグリン蛋白の発現を亢進することが明らかとなった。また、フィラグリン以外の分化マーカーであるロリクリン (Loc) や K10 への発現には影響を与えないことを見出した。



⑨ アトピー性皮膚炎モデルマウス NC/Nga マウスを用いた JTC801 の治療効果

フィラグリン発現を亢進させる化合物 JTC801 を投与した NC/Nga マウスと対照マウス。JTC801 を投与したマウスでは皮膚炎症を遅らせた。

- FLG は、IL-4/IL-13 などの Th2 サイトカイン存在下では発現が低下する。このことから Th2 サイトカインは表皮分化を抑制すると考えられている。一方、IL-4/IL-13 を含む多くのサイトカインは、JAK (Janus kinase)-STAT (signal transducer and activator of transcription) といったシグナル蛋白が産生に関与する。AD の皮膚では JAK-STAT の活性化が報告されているが、これまで皮膚バリア機能における JAK-STAT シグナルの関与は不明であった。
- そこで筆者らは皮膚バリア機能における JAK-STAT シグナルの関与について検討を行った。三次元培養皮膚を用いたマイクロアレイ解析では、IL-4/IL-13 の存在下で表皮分化に関連する遺伝子発現は抑制され、新規 JAK 阻害薬である JTE-052 (デルゴシチニブ) を添加するとこれらの発現低下を抑制することができた³⁴⁾。また、培養表皮細胞を用いた実験から、IL-4/IL-13 は STAT3 をリン酸化し表皮細胞の分化を抑制する

34) Amano W, et al. *J Allergy Clin Immunol* 2015.

2 病態に応じてどのような新薬が開発されているか？ 新薬の功罪は？

1 アトピー性皮膚炎の病態に根ざした新薬開発

- 前項で述べたように、アトピー性皮膚炎（AD）の病態は多様性があるものの、基本的に2型サイトカインが主体となって皮膚炎症、バリア機能障害、痒痒を誘発していると考えられる。そのため現在、2型サイトカイン制御を目指した新薬開発が急激に進み、一部はすでに臨床応用され、また臨床応用間近の新薬候補も多く存在している（①）。本項では、それら新薬・新薬候補の作用機序、特徴について解説する。

承認済新薬

■ デュピルマブ（デュピクセント®）

- ADに対して初めての生物学的製剤である（皮下注製剤）。FDAで2017年3月28日承認、EUで2017年9月28日承認、日本では2018年1月19日に承認された。
- 本薬剤による治療効果から、AD病態における2型サイトカインの重要性が確認されたといっても過言ではない。

① 作用機序

- IL-4受容体（IL-4Rα）をターゲットとした、抗ヒトIL-4Rαモノクローナル抗体（IgG4）である。IL-4の受容体はtype 1受容体とtype 2受容体の2つが存在するが^{1,2)}、IL-4Rαはtype 1受容体^{*1}、type 2^{*2}受容体に共通する構成分子であるため、デュピルマブは両受容体からのシグナル伝達を阻害することができる（②、③）³⁾。type 1はIL-4に結合し、

1) Nelms K, et al. *Annu Rev Immunol*/1999.

2) Luzina IG, et al. *J Leukoc Biol* 2012.

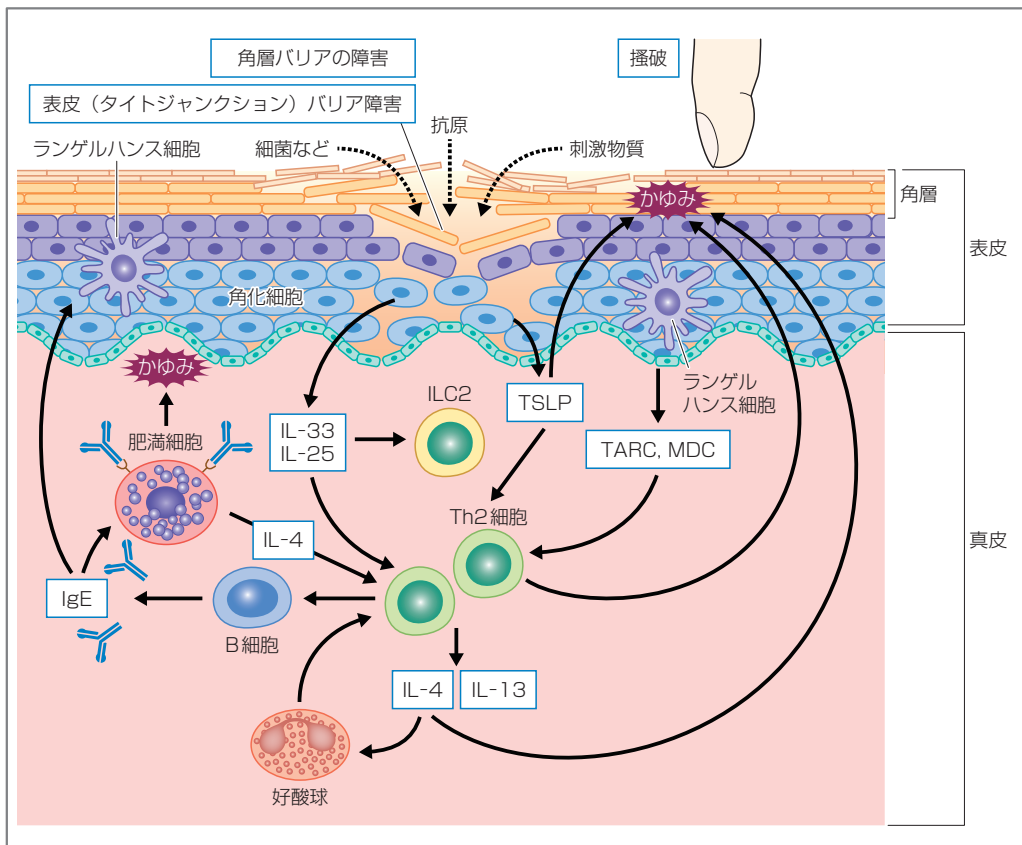
***1 type 1 受容体の構造：**
IL-4Rα と gamma common chain (γc) のヘテロ二量体。IL-4がIL-4Rαに結合すると、γcがリクルートされ、細胞内にシグナルが伝達される。IL-4Rαは幅広い細胞に発現しているが、γcは主に造血系細胞に発現しているため、type 1受容体はT細胞やB細胞など、主に造血系細胞に発現している^{1,2)}。

***2 type 2 受容体の構造：**
IL-4RαとIL-13Rα1により構成される。type 1受容体がIL-4のシグナルのみを伝達するのに対し、type 2受容体はIL-4、IL-13の両者のシグナルを伝達する。IL-4がIL-4Rαに結合すると、IL-13Rα1がリクルートされる。一方IL-13がIL-13Rα1に結合すると、IL-4Rαがリクルートされ、シグナルが伝達される。type 2受容体は、一部の造血系細胞にも発現しているが、上皮細胞など、非造血系細胞に主に発現していると考えられる^{1,2)}。

3) 本田哲也. *Visual Dermatology* 2018.

① デュピルマブおよび開発中の代表的な新薬候補（2019年6月現在）

一般名	ターゲット分子	開発段階
デュピルマブ	IL-4Rα	承認（日本、アメリカ、EUなど）
ネモリズマブ	IL-31RA	Phase III
トラロキヌマブ	IL-13	Phase III
レブリキズマブ	IL-13	Phase III
ANB020	IL-33	Phase IIa
フェザキヌマブ	IL-22	Phase IIa
MOR106	IL-17C	Phase II
ウパダシチニブ	JAK1	Phase III
PF-04965842	JAK1	Phase III
バリシチニブ	JAK1/2	Phase III



② アトピー性皮膚炎のバリア障害と炎症のサイトカインネットワークの模式図

アトピー素因あるいは掻破によるバリアの機能低下は抗原や刺激物質の皮膚内への侵入を許容する。表皮角化細胞は危機を察知し IL-33, IL-25, TSLP を放出し, Th2 細胞をリクルートすることで Th2 型免疫反応を誘導する。それに応じて生じる好酸球浸潤, IgE 抗体産生, 肥満細胞活性は Th2 型免疫反応を維持する。Th2 細胞から産生される IL-4 と IL-13 は Th2 型反応の維持とかゆみにかかわる。

した角層および表皮バリアの構築にかかわるフィラグリンやインボルクリン, ロリクリンといった蛋白質の mRNA 発現を低下させる^{11, 12)}。その結果, 皮膚バリア機能が損なわれ, 角化細胞を介した免疫の賦活化が AD 症状を悪化へ導く。つまり, AD の治療において Th2 関連分子を阻害することはバリア機能異常と炎症の連鎖を止める効率のよい治療戦略といえる^{13, 14)}。さらに IL-4 は末梢神経に発現している IL-4 受容体に作用すると JAK1 を介して起痒因子に対する神経の反応閾値を下げることで慢性掻痒の病態形成にかかわることが示された。

- デュピルマブは IL-4 受容体の α サブユニットに結合するヒト化モノクローナル抗体である。IL-4 受容体の α サブユニットは IL-4 および IL-13 受容体複合体双方の構成因子である。よってデュピルマブは, IL-4 および IL-13 の両方のシグナル伝達を制御できる。
- デュピルマブの効果検証についてはこれまでにいくつかの進行中の研究がある。デュピルマブの安全性と有効性を評価した 3 つのプラセボ対照

12) Howell MD, et al. *J Allergy Clin Immunol* 2007.

13) Andrews AL, et al. *J Immunol* 2006.

14) Werfel T, Biedermann T. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2015.

バリア異常大, IgE 高値, 通常型		バリア異常小, IgE 正常域	
外因性 約 80 %		内因性 約 10~20 % 70~80 % 女性	
フィラグリン遺伝子変異 20~30 %	不明のバリア異常	金属 アレルギー	その他

② 外因性アトピー性皮膚炎と内因性アトピー性皮膚炎

外因性 AD は血清 IgE 値が高く、一部はフィラグリン遺伝子変異をもつ。内因性 AD は血清 IgE 値が正常で、高率に金属アレルギーをもつ。



内因性 AD. 28 歳女性. IgE 6U/mL. ニッケル, コバルトのパッチテスト陽性.



内因性 AD. 22 歳女性. IgE 11U/mL. ニッケル, コバルトのパッチテスト陽性. オランダでの調査では内因性 AD に多いとされる Dennie-Morgan fold 陽性.

③ 内因性アトピー性皮膚炎の臨床像

も低値であり、蛋白質ではなく、別の抗原に対して反応し AD を発症していることが想定される (②).

- 外因性：内因性の割合は、73%：27% (ドイツ小児)⁶⁾, 88%：12% (ハンガリー成人), 78.2%：21.8% (デンマーク 13~37 歳)⁴⁾, 約 80%：20% (韓国) と報告され、おおむね 20% が内因性とみてよいであろう。元来、わが国の AD 患者では血清 IgE 値が欧米より高い傾向にあるため、内因性 AD の頻度は低めに算定されるかもしれない。しかし本質的に内因性である患者は、わが国では相当割合いるであろう。性別について、内因性 AD は女性に多いという結果はどの報告も共通しており、7~8 割が女性である⁴⁻⁷⁾。
- 内因性であってもある種のアレルギー反応であると考えられ、「非アレルギー性」あるいは「内から生じた」という意味あいはない。

② 内因性アトピー性皮膚炎の検査上の定義

- 内因性 AD (③) は、「IgE を介したアレルゲンの感作がみられない AD」

6) Ott H, et al. *Acta Derm Venereol* 2009.

7) Mori T, et al. *Br J Dermatol* 2010.