

主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：堀江 明弘

専攻分野：皮膚科学

指導教授：門野 岳史

主論文の題目：

Clinical Effectiveness, Clinical Stability, and Effects on Serum Galectin-7 Levels of Dupilumab and JAK Inhibitors in Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Real-World, Single-Center Analysis

(中等症から重症のアトピー性皮膚炎におけるデュピルマブおよび JAK 阻害薬の臨床的有効性、臨床的安定性、および血清ガレクチン-7 濃度への影響：実臨床における単施設解析)

共著者：

Tomomitsu Miyagaki, Chikako Hiranuma, Mami Iijima, Yoshiaki Hara, Shinya Oba, Mina Hashimoto, Reina Omori, Tatsuro Okano, Takafumi Kadono

緒言

近年、IL-4/13 受容体抗体であるデュピルマブをはじめとした生物学的製剤やヤヌスキナーゼ (Janus kinase: JAK) 阻害薬が開発され、中等症～重症のアトピー性皮膚炎 (Atopic Dermatitis: AD) に対する安全性や有効性が証明されている。今回、当施設にて生物学的製剤と JAK 阻害薬で治療した中等症～重症の AD 患者の転機の評価を目的とし、約 1 年程度の有効性、治療効果の安定性と血清 Galectin-7 値への短期的影響について検討した。

方法・対象

2018 年 1 月から 2024 年 12 月までに当施設でデュピルマブまたは

JAK 阻害薬(バリシチニブ、ウパダシチニブ)で治療した AD 患者の診療記録と血清サンプルのデータを後ろ向きに解析した。適格性基準は、EASI スコア 16 以上、IGA スコア 3 以上、BSA10%以上である。解析対象より前の期間に上記治療歴のある患者や治療開始 16 週間以内に治療の変更・中止をした患者は解析から除外した。治療開始 16 週間後に治療の変更・中止をしたり、フォローを脱落した患者については、それ以前のデータを解析に含めた。

抽出したデータには、デュピルマブまたは JAK 阻害薬の開始時年齢、性別、ベースラインの IGA スコア・BSA、ベースラインと治療後の EASI スコア・POEM スコア・DLQI スコア、およびベースラインの臨床検査データ (LDH、IgE、TARC、末梢血好酸球数) が含まれた。血清 Galectin-7 値をベースラインと治療後の患者血清から ELISA 法で測定した。

そして、治療開始 16・28・40 週後の POEM スコアと比較して、治療開始 28・40・52 週後の POEM スコアが 3 ポイント以上増加した来院を有効性が不安定な来院と定義した。

統計は、2 群間の差は量的変数についてはマン・ホイットニーの U 検定、質的変数についてはフィッシャーの正確確率検定を用いて解析した。治療前後の差はウィルコクソンの符号付順位和検定を用いて解析し、相関係数はスピアマンの順位相関係数を用いて算出した。統計的有意差は $p < 0.05$ とした。

なお、本研究は聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会(承認 5970 号、6746 号)の承認を得たものである。

結果

全患者の治療後 4・8・16 週時点での平均 EASI スコアはベースラインから有意に減少しており、デュピルマブ群と JAK 阻害薬群の治療後 4・8・16 週時点での EASI スコア減少率に有意差はなかった。

ベースラインの AD 患者の血清 Galectin-7 値は健康対象群に対して

有意に高値で、末梢血好酸球数、血清 LDH・TARC 値と正の相関を示した。また、治療後 4・16 週の血清 Galectin-7 値は開始前と比較して有意に減少していた。

DLQI スコアと POEM スコアは治療後 4 週で全ての患者で有意に減少し、さらに治療後 52 週まで徐々に減少した。デュピルマブ群では、16・28・40・52 週で平均 DLQI スコア 5 以下 (QOL への影響が小さい～ない) が達成されたのに対し、JAK 阻害薬群では、8・16・28・40・52 週で平均 DLQI スコア 5 以下が達成された。また、デュピルマブ群では、8・16・28・40・52 週で平均 POEM スコアが 7 以下 (自覚的な皮膚症状が軽度～消失) であったのに対し、JAK 阻害薬群では、4・8・52 週時点で平均 POEM スコアが 7 以下であった。

有効性が不安定な来院の頻度は、デュピルマブ群よりも JAK 阻害薬群の方が高かった。

考察

本研究ではデュピルマブと JAK 阻害薬は共に EASI スコアの低下に高い有効性を示し、両者の間でその減少率に有意な差はなかった。一方で、JAK 阻害薬は 8 週目時点で平均 DLQI スコア 5 以下、4 週目時点で平均 POEM スコア 7 以下を達成したが、デュピルマブはそれぞれ 16 週目と 8 週目でこの基準を達成した。これは、既報告で見られる各薬剤の AD に対する高い有効性とデュピルマブと比較した際の JAK 阻害薬の即効性を裏付けていると考えられた。

また、本研究ではデュピルマブと JAK 阻害薬が、AD 患者の血清 Galectin-7 値を有意に低下させていることを確認した。Galectin-7 は AD 病変の表皮ケラチノサイトに発現しており、IL-4/IL-13 刺激によって放出される。細胞内 Galectin-7 は細胞間接着に寄与し、IL-4/IL-13 を介した組織損傷に対する保護的作用を果たしていることから、ケラチノサイトから放出された Galectin-7 の量 (血清 Galectin-7 値) は AD

における皮膚バリア機能障害のバイオマーカーであると考えられる。すなわち、デュピルマブと JAK 阻害薬は AD における皮膚炎症だけでなく、皮膚バリア機能障害も改善させる可能性が示唆された。

さらに、本研究では血清 Galectin-7 値が、血清 LDH 値・血清 TARC 値・末梢血好酸球数と相関しており、血清 Galectin-7 値が AD 重症度マーカーとなりうると考えられた。

本研究で、治療後 16 週以降の効果不安定な来院の割合は、JAK 阻害薬群の方がデュピルマブ群よりも高かった。したがって、JAK 阻害薬はデュピルマブと比較して効果が不安定な可能性がある。JAK 阻害薬の性質上、肝機能・腎機能・薬物相互作用といった背景因子の影響を受けやすく、デュピルマブと比較して血中濃度が不安定になることが関係していると推測された。

結論

デュピルマブと JAK 阻害薬は、AD の皮膚症状に対して高い有効性を示し、16 週以内に皮膚バリア機能障害を反映するバイオマーカーを低下させた。JAK 阻害薬はデュピルマブよりもスコアの改善が早かったが、16 週から 52 週における治療効果は JAK 阻害薬の方が不安定であった。