

論文内容の要旨

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

The Journal of Dermatology 第49巻 第11号 (2022) 掲載

【背景と目的】

アトピー性皮膚炎(atopic dermatitis, 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。ADの病態には、IL-4、IL-5、IL-13、IL-22、IL-31、thymic stromal lymphopoietin(TSLP)などのTh2, Th22 サイトカインが関与している。これらのサイトカインは、Janus kinase (JAK)/signal transducer and activator of transcription (STAT) 経路により細胞内にシグナルを伝達する。JAK/STAT 経路を阻害する薬剤は、ADの有効な治療薬である。日本では3種類のJAK阻害薬(baricitinib、upadacitinib [UPA]、abrocitinib)が中等症～重症のADの治療薬として承認された。UPAは、4種のJAKのうちJAK1に選択的な阻害活性を示し、JAK1を介したIL-4、IL-13、IL-22、IL-31、TSLPの作用を抑制する。UPAは臨床試験において、中等症～重症のADに対して高い治療効果をもたらし、安全性も問題ないことが報告されている。しかしながら、実臨床においてその有効性と安全性は、検討されていない。

本研究では、中等症～重症AD患者において、UPAと副腎皮質ステロイド外用剤の併用療法の実臨床における有効性と安全性を本邦で初めて検討した。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。

【方法】

・研究のデザインとデータの収集

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UPA15mg/day内服とステロイド外用併用治療を行った。治療前に患者の年齢、body mass index、罹患期間などの患者背景因子を調査した。皮疹の重症度スコア Eczema area and severity index (EASI)、かゆみの重症度スコア peak pruritus numerical rating score (PP-NRS)、ADのコントロール指標 AD control tool (ADCT)、血中IgE、thymus and activation-regulated chemokine (TARC)、LDH、total eosinophil count (TEC)の値を、治療の0(開始前)、4、12週後に算出あるいは測定した。UPA開始から最終投与30日後までのtreatment-emergent adverse events (TEAE)の発現を検討した。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(EASI 75達成)患者の比率を算出した。

・統計解析

統計ソフトEZRを用いて行った。治療後0、4、12週の変数の相違はrepeated measures of analysis of varianceあるいはFriedman's testを用いて分析し、事後解析にはBonferroni correctionを用いた。独立した2群間の変数の比較は、Student's t-testあるいはMann-Whitney U testで解析した。変数間の相関はSpearman's correlation coefficientで解析した。 $p < 0.05$ を統計学的有意とした。

UPA治療の4、12週後の高いEASI減少率を予測する患者背景因子を決定するため、linear multivariate regression analysisを行った。この解析では、単変量解析で $p < 0.05$ を示す変数のみを説明変数として用い、結果を年齢、性別およびBMIで補正した。分散拡大係数 > 10 となる変数は、多重共線性を避けるため、説明変数から除外した。

【結果】

UPA 投与後の EASI、PP-NRS、ADCT の改善

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 投与後の IgE、TARC、LDH、TEC 値の推移

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。

EASI,PP-NRS 減少率と ELR, NLR, MLR, PLR 減少率との相関

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。

AD 患者の UPA 治療の反応性を予測する患者背景因子

Linear multivariate regression analysis 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と判明した。

【考察】

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。したがって、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。

Linear multivariate regression analysis の結果、UPA 治療による 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 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。あるいは UPA は高濃度では JAK2 も抑制しうるため、IL-5 による JAK2 /STAT3 シグナルを阻害することにより、好酸球の生存維持を直接抑制している可能性がある。

TEC は、UPA による AD 治療において、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。

【結論】

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。治療前と比較して血清 LDH と TEC は UPA 治療 4 週後および 12 週後、TARC と IgE は 4 週後、有意に低下した。UPA 治療 4 週後および 12 週後で、TEC の低下率は EASI 低下率に相関した。Linear multivariate

regression analysis の結果、UPA 治療による 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と判明した。TEC は、UPA による AD 治療において、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。