

慢性光線性皮膚炎の病態解明と新規治療戦略の構築

米倉 慧

京都大学大学院医学研究科 皮膚科学

【研究の背景】

慢性光線性皮膚炎 (CAD) は、主に高齢男性に発症し、露光部に慢性の皮疹を生じる難治性の疾患である¹⁾。作用波長は主に UVB で、時に UVA~可視光も関与する。現在の治療は遮光や対症療法 (外用・内服) が中心だが、治療抵抗性であることが多い。近年、2 型炎症を抑制する抗 IL-4/13 受容体抗体 (デュピルマブ) が有効だったという症例報告²⁾がある一方で、増悪した報告もあり、その病態は未だ不明な点が多い。

【目 的】

CAD における光免疫反応を担う炎症反応のメカニズムを解明し、新規治療戦略を構築する。特に、CAD の病態をなす免疫反応が、アトピー性皮膚炎 (2 型炎症) との類似点/相違点を有するという仮説を検証する。

【方 法】

1. MEDLINE を用いて、CAD に対する抗 IL-4/13 受容体抗体 (デュピルマブ) 使用例のシステマティックレビューを実施した。
2. CAD 患者 (n=6)、アトピー性皮膚炎患者 (AD, n=6)、乾癬患者 (PSO, n=6) の皮膚生検検体 (FFPE) から、nCounter Human Immunology V2 Panel (nanosting 社) を用いて免疫関連遺伝子 594 種類の発現解析を行った。

【結 果】

- ・ システマティックレビューでは最終的に 16 の症例報告が採用された³⁻⁹⁾。治療効果の内訳では完全寛解 31%、部分寛解 69%であった。2 型炎症を抑えることで CAD の改善に役立つ報告が多かったものの、著効例は 1/3 程度にとどまった³⁻⁹⁾。
- ・ 自験例は先行研究に反し、デュピルマブにより 2 型炎症を抑えることで CAD が増悪した症例であった (Yonekura et al. 未発表)。
- ・ 遺伝子発現解析により、以下が明らかになった: (1) 全体的な免疫学的プロファイルについて CAD、AD (アトピー性皮膚炎)、PSO (乾癬) の 3 群で比較したところ、多次元尺度構成法 (MDS) では CAD は他の 2 疾患とは異なる独自のクラスターを形成した。一部の CAD 症例は AD に近いプロファイルを示したが、大半は CAD 独自のプロファイルを示した。
- ・ CAD と PSO の比較解析において、CAD で特異的に高発現する遺伝子群を同定した。特に IL13、IL28A/B、KIR3DL3、DEFB103A、CCL26、CCL15 などの発現上昇を確認した。パスウェイ解析では、JAK-STAT 経路、サイトカイン-サイトカイン受容体相互作用、炎症性腸疾患関連経路などのエンリッチメントを同定した。
- ・ CAD と AD の比較解析では、2 型炎症関連遺伝子に加え、Th17 細胞分化関連遺伝子、IL-17 シグナル経路関連遺伝子、Th1 細胞分化関連遺伝子、JAK-STAT 経路の関与を認めた。

【考 察】

本研究により、CADにおける2型炎症の関与が遺伝子発現レベルで初めて同定され、デュピルマブの有効性を示す症例報告の根拠が示された。しかしながら、デュピルマブの完全寛解率が31%にとどまる理由も、本研究結果から説明することが可能となった。CADの病態にTh17関連遺伝子群の発現上昇が確認されたが既報によれば、Th2とTh17は互いに抑制し合う関係性にあることが知られている¹⁰⁻¹¹⁾。デュピルマブによりTh2応答を抑制した場合、それまで抑制されていたTh17応答が活性化される可能性が考えられる。また、CADにおいては症例によってTh2優位型とTh17優位型が存在する可能性や、治療抵抗性を示す症例では、もともとTh17応答が優位である可能性が示唆される。

しかしながら、本研究にはいくつかの限界が存在する。まず、症例数が各群6例と限られていることから、より多くの症例での検証が必要である。また、CADの実験モデル(マウスモデル)が存在しないため、メカニズムの詳細な解析が困難である点も課題である。さらに、治療反応性を予測するバイオマーカーの同定や、長期的な治療効果の検証も今後必要となる。

JAK-STAT経路の阻害は、新たな治療アプローチとして期待されるが、今後はJAK阻害薬の臨床試験を計画し、その有効性と安全性を検証する必要がある。

本研究は、CADの病態理解を大きく進展させ、新規治療戦略の開発に向けた重要な基盤を提供した。特にJAK-STAT経路の中心性の発見は、治療抵抗性のCADに対する新たな治療アプローチの可能性を示すものである。今後、さらなる症例集積と基礎研究の進展により、CADの治療選択肢が拡大し、患者のQOL向上につながることを期待される。さらに、本研究で得られた知見は、他の難治性皮膚疾患の病態理解や治療法開発にも応用できる可能性があり、皮膚科学全体への貢献も期待される。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

JAK-STAT経路が複数の炎症経路の中心的な役割を果たしていることから、JAK阻害薬がCADの新規治療選択肢となる可能性が示された。この発見は、JAK阻害薬がCADの新規治療選択肢となる可能性を示唆しており、JAK阻害剤は現在の対処療法としてのステロイド外用薬に代わる選択肢候補である。JAK阻害外用剤・内服薬はアトピー性皮膚炎で既に承認されており、将来的にCADにおいても利用が期待される。

【参考・引用文献】

1. Beach et al, Journal of Cutaneous Medicine and Surgery. 2009.
2. Verma et al. SAGE Open Medical Case Reports. 2019.
3. Ali K et al. Clearance of Chronic Actinic Dermatitis With Dupilumab Therapy in Chinese Patients: A Case Series. Front Med 2022;9:803692.
4. Smith MP, Ly K, Thibodeaux Q, Beck K, Berger T, Khodosh R, et al. Dupilumab for the treatment of severe photodermatitis. JAAD Case Rep 2019;5:614-616.
5. Chen J, Li H, Zhu H. Successful Treatment of Chronic Actinic Dermatitis with Dupilumab: A Case Report and Review of the Literature. Clin Cosmet Investig Dermatol 2021;14:1913-1917.
6. Chen JC, Lian CH. Chronic actinic dermatitis in an old adult significantly improved by dupilumab. Photodermatol Photoimmunol Photomed 2022;38:176-177.
7. McFeely O et al. Chronic actinic dermatitis successfully treated with methotrexate and dupilumab. Photodermatol Photoimmunol Photomed 2022;39:172-174.
8. Verma L, Pratt M. A case report of therapeutically challenging chronic actinic dermatitis. SAGE Open Med Case Rep 2019;7:2050313X19845235.
9. Patel N et al. Dupilumab for the treatment of chronic actinic dermatitis. Photodermatol Photoimmunol Photomed 2020;36:398-400.
10. Balakirski et al. J Dermatolog Treat. 2023.

11. Ma et al. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2023.