



## 羅針盤

花島 健治  
Kenji Kabashima

京都大学医学部皮膚科教授, Visual Dermatology 編集委員



# アトピー性皮膚炎の病態解明と新規治療薬開発を目指して

私が、医学部学生時代の基礎の授業で一番興味を抱いたのは免疫学でした。おそらく1992～93年ごろだったと思います。とくに自己免疫疾患とアレルギー疾患の発症機序は面白く、かつわかっていないことが多く残っていることも私の中で関心を惹きました。IgEを発見された石坂公成先生のお弟子さんだった淀井淳司先生の研究室でIgEの受容体の研究を開始するも、大してものにできず悔しい思いをしたことを覚えています。

「アトピー性皮膚炎のメカニズムを解明して新しい治療薬を開発したい」と思って皮膚科を志望したのが1996年。それからしばらくはタクロリムス軟膏の上市はあったものの、治療面においては大きなブレイクスルーがないまま時間ばかりが過ぎ去りました。そうこうしているうちにこの数年間で尋常性乾癬においては新規治療薬が次々に開発されていき、外来でも乾癬の患者さんの笑顔を見ることが増える一方で、アトピー性皮膚炎の患者さんにはなかなか十分に満足のいく治療ができたかどうか疑問が残りました。

しかしながらアトピー性皮膚炎に関する病態の解明や治療開発のシーズが見つからなかったわけではありません。まず大きな転機となったのは2006年にPalmerらが発表した「フィラグリン遺伝子の変異がアトピー性皮膚炎の発症のリスクを上昇させること」、さらに「喘息との合併のリスクも上昇させること」を示した論文ではないでしょうか。この論文を契機に、アトピー性皮膚炎の少なくとも一部は皮膚のバリア破壊が契機となっていること、そして経皮感作が皮膚以外の他臓器のアレルギーの進展へつながること（アレルギーマーチ）が共通認識となりました。そして、小児期からの保湿の重要性も国内外の臨床研究から確立しつつあります。

その後、アトピー性皮膚炎の病態において、外因性と内因性アトピー性皮膚炎の違いが明確になり、また、ア

トピー性皮膚炎の病態も欧米人とアジア人とでは多少異なる可能性も示唆されています。さらに発汗の病態への関与も明らかにされました。

診断においては、TARCがアトピー性皮膚炎のバイオマーカーとして同定され、現在さらなる血清バイオマーカーの探索が進んでいます。角層のスペクトロメトリー・ラマン分光分析・ダーモスコピーなどの非侵襲的技術も診断や病態解明に有用になりつつあります。

一方、「アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2016」が作成され、一時はステロイドフォビアなどで混乱があったアトピー性皮膚炎の治療も、本ガイドラインにきちんと沿って治療を行えば多くのアトピー性皮膚炎はコントロールが可能になりました。

しかしながらわれわれの挑戦は、病態に基づく新しい治療薬を患者さんに届けるまでは終われません。そのような中、2017年3月によりやく米国のFDA（アメリカ食品医薬品局）が、中等度から重症のアトピー性皮膚炎患者に対してIL-4受容体の中和抗体デュピルマブ（dupilumab）を承認しました。その他にJAK、IL-31、PDE4などを標的とした新規治療を目指した薬剤開発が国内で続々と進んでいます。1992年に私が免疫・アレルギー学を学んでいたときは隔世の感があります。

近い将来、アトピー性皮膚炎の治療薬の選択肢が増えることが期待され、それは患者さんにとっては朗報です。しかしながら、効果の程度も患者さんにより異なりますし、どの薬剤にも副作用が存在します。これらの状況を正しく乗り越えるためには、病態や新規薬剤の作用機序などを理解しなければなりません。今回は、来るべきアトピー性皮膚炎の新時代を乗り越えることができるように特集を組みました。読者の皆様の今日と将来の診療のお役に少しでも立てば幸いです。