

Table of contents

AA Update: Racing Toward the Sweet Spot	1
Conventional Therapies for AA	2
Riding the Roller Coaster of AA	6
Bullying and Alopecia Areata	7
An Editorial Supervisor's Comment	8

Vol.48



マルホデルマレポートは
北米における優れた
Marketing Communication
の集まるコンテスト
Hermes Creative Awardsで、
Gold Hermes Creative Awardsを
受賞しました。

MARUHO DERMA REPORT

マルホデルマレポートのバックナンバーは右のURLからご覧になれます

<https://www.maruho.co.jp/medical/>



AA Update: Racing Toward the Sweet Spot

In recent years, basic science discoveries suggesting that Janus kinase (JAK) inhibitors have utility for alopecia areata (AA) have motivated dermatologists to begin exploring this indication. Although research is in its early stages, JAK inhibitors are giving patients renewed hope.

"The climate for development of treatments for AA is very brisk right now, which is great because for many years it had been very stagnant," says Amy McMichael, M.D., professor and chair of dermatology at Wake Forest University School of Medicine in Winston-Salem, North Carolina.

With no medications approved by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) for AA, says Natasha Mesinkovska, M.D., Ph.D., "The whole JAK inhibitor movement is, in a way, revolutionary." JAK inhibitors are not only the first medication class that could potentially earn approval for AA, she says, but these drugs also are expected to be very effective. Dr. Mesinkovska is assistant professor and director of clinical research at the University of California Irvine (UCI), California.

Around five years ago, says Brett King, M.D., Ph.D., dermatologists believed AA was incurable, and few of them paid attention to JAK inhibitors. Dr. King is associate professor of dermatology at Yale University School of Medicine in New Haven, Connecticut.

"HUNGRY FOR THERAPY"

The situation changed when, based on results from a mouse model of AA,¹ Dr. King used the JAK1/3 inhibitor tofacitinib citrate (hereinafter referred to as "tofacitinib") successfully to treat a male patient with alopecia universalis (AU) and published the results.² "It led to enormous national and international media attention and, more importantly, attention from the AA community, which is very hungry for therapy." Also instrumental in the adoption of JAK inhibitors for AA was genetic research published by a group led by Angela Christiano, Ph.D.³ Dr. Christiano is the Richard and Mildred Rhodebeck Professor of Dermatology and professor of genetics and development at Columbia University in New York, New York.

AA 最新情報: 最適な治療を目指す競争

近年、ヤヌスキナーゼ(JAK)阻害薬が円形脱毛症(AA)に有用であることを示唆する基礎研究の発見がきっかけとなって、皮膚科医らがAAに対するJAK阻害薬の開発を始めている。研究は初期段階であるが、JAK阻害薬は患者に新たな希望を与えている。

米国ノースカロライナ州ウィンストン・セーレムにあるWake Forest University School of Medicineの皮膚科主任教授であるAmy McMichael先生は、「AAの治療薬開発の気運は現在、極めて高まっています。長年停滞していただけに、非常に嬉しいことです」と述べている。

これまでに米国食品医薬品局(FDA)の承認を受けたAAの治療薬がないことから、Natasha Mesinkovska先生は「JAK阻害薬に関する動向全体がある意味では画期的です」と述べている。先生によると、JAK阻害薬はAAに対して承認取得の可能性がある初めての薬剤であるだけでなく、高い有効性が期待されるという。Mesinkovska先生は、米国カリフォルニア州にあるUniversity of California Irvine (UCI)の助教兼臨床研究部長である。

Brett King先生によると、5年ほど前まで皮膚科医はAAが治療不可能だと考えており、JAK阻害薬に注目する皮膚科医はほとんどいなかったという。King先生は米国コネチカット州ニューヘブーンにあるYale University School of Medicineの皮膚科准教授である。

「治療法を渴望」

AAのマウスモデルから得られた結果¹を基に、King先生がJAK1/3阻害薬のトファシチニブクエン酸塩(以下、トファシチニブ)を汎発性脱毛症(AU)の男性患者に使用して効果が得られたこと²を発表してから状況が変化した。「この発表は国内外のメディアの注目に加えて、治療法をまさに渴望しているAA患者会から大きな注目を集めました」。また、AAに対してJAK阻害薬を適用する助けとなったのは、Angela Christiano先生が率いるグループが発表した遺伝子研究であった³。Christiano先生は、米国ニューヨーク州ニューヨーク市にあるColumbia Universityの皮膚科学のRichard and Mildred Rhodebeck Professorであり、同大学の遺伝学・発達生物学の教授である。

About one in 3 people with severe AA will regrow their hair taking tofacitinib 5 mg twice daily,⁴ says Dr. King. "Another 33% of people will regrow their hair completely on a higher dose, up to 10 mg twice daily." A small percentage of patients – 5% to 10% – experience disease relapse early in treatment, he says, but most will regrow their hair if they continue treatment. JAK inhibition also may improve the nail dystrophy that patients with AA often suffer.⁵ Additionally, a 12-patient study showed that with the JAK1/2 inhibitor ruxolitinib phosphate (hereinafter referred to as "ruxolitinib") 20 mg twice daily, 9 patients with severe AA regrew their hair.⁶

Wilma F. Bergfeld, M.D., adds that her department has been following approximately 20 patients treated with JAK inhibitors for AU or alopecia totalis (AT) for more than 3 years. "We have seen 80% of them regrow total head hair. And if they had nail dystrophies, those became normal." Dr. Bergfeld is emeritus director of dermatopathology and current dermatopathology fellowship director at the Cleveland Clinic in Cleveland, Ohio.

Currently, the following JAK inhibitors are undergoing FDA Phase 2 studies in AA:

- PF-06651600 and PF-06700841 (Pfizer; NCT02974868) – The former inhibits JAK 3; the latter inhibits TYK2 (Tyrosine Kinase 2) / JAK1. Pfizer expects study completion in 2019.
- CTP-543 (Concert Pharmaceuticals; NCT03137381) – Because this JAK1/2 inhibitor is closely related to ruxolitinib, says Dr. King, "We have good reason to believe that CTP-543 will be efficacious in AA at the right dose." Study completion is expected at the end of 2018.
- ATI-501 (Aclaris; NCT03594227) – Phase 2 results of this oral JAK1/3 inhibitor are expected in mid-2019.
- ATI-502 (Aclaris; NCT03354637) – A topical inhibitor of JAK1/3, ATI-502 is in Phase 2 trials for AA of the scalp and eyebrows. In late June 2018, the company announced positive interim data in AT/AU: Pharmacokinetic data showed low systemic exposure and skin penetration consistent with preclinical models. Aclaris says, "This data is the first indication that ATI-502 is absorbed through human skin in the clinical setting and binds the target."⁷ Preliminary data from the eyebrow trial were expected by the end of July 2018. Top-line results are expected by the end of 2018. Although topical tofacitinib ointment was relatively ineffective in a series of 10 patients with AA, Dr. King says this trial should show if, when a JAK inhibitor is specifically formulated for scalp delivery, topical JAK inhibitor therapy of AA is possible.

King先生によると、重度AA患者群では約3分の1でトファシチニブ5mgの1日2回投与により脱毛症状が改善する⁴という。「最大10mg 1日2回の高用量ではさらに約3分の1の患者で完全に脱毛症状が改善します」。同先生によると、治療の初期にごく一部の患者(5%~10%)で脱毛が再発するが、治療を継続すると多くの患者で脱毛症状が改善する。JAKを阻害すると多くのAA患者で併存する爪の萎縮も改善し得る⁵。さらに、12例を対象とした試験で、JAK1/2阻害薬のルキシソリチニブリン酸塩(以下、ルキシソリチニブ)20mgを1日2回投与したところ、重度AA患者9例で脱毛症状の改善が認められた⁶。

さらに、Wilma F. Bergfeld先生は、自施設でAUまたは全頭脱毛症(AT)に対してJAK阻害薬による治療を受けた患者約20例を3年以上にわたって経過観察していると付け加える。「80%の患者さんで頭髪全体の脱毛症状の改善が認められています。また、爪の萎縮がある場合はこれも正常に回復しました」。Bergfeld先生は、米国オハイオ州クリーブランドにあるCleveland Clinicの皮膚病理学名誉科長であり、現在皮膚病理学フェローシップの部長である。

現在、以下のJAK阻害薬について、AAを対象とした第II相試験がFDAの承認を得て実施されている。

- PF-06651600 およびPF-06700841 (Pfizer社; NCT02974868) – 前者はJAK3を、後者はTYK2(チロシンキナーゼ2)/JAK1を阻害する。Pfizer社は2019年の試験終了を見込んでいる。
- CTP-543 (Concert Pharmaceuticals社; NCT03137381) – このJAK1/2阻害薬はルキシソリチニブと近縁の薬剤であるため、「CTP-543は適正用量を使用すればAAに有効であると信じるだけの十分な根拠があります」とKing先生は言う。試験終了は2018年末となる見込みである。
- ATI-501 (Aclaris社; NCT03594227) – この経口JAK1/3阻害薬の第II相試験の結果は2019年半ばに得られる見込みである。
- ATI-502 (Aclaris社; NCT03354637) – JAK1/3の局所阻害薬のATI-502は頭髪および眉毛のAAに対して第II相試験が実施されている。Aclaris社は2018年6月下旬、AT/AUに対して有望な中間データを発表した:薬物動態データから、全身曝露量が低いことと、皮膚浸透性についての結果が非臨床モデルの結果と一致することが示された。同社は、「このデータは、ATI-502がヒトの皮膚から吸収され、標的に結合することを臨床で初めて示しました」と述べている。眉毛を対象とした試験の予備的データは2018年7月末までに得られる予定である。トップラインデータは2018年末までに得られる見込みである。AA患者10例にトファシチニブ局所軟膏を適用したところ、あまり効果がなかったが、King先生はJAK阻害薬を頭皮吸収用に特別に製剤化した場合に、局所JAK阻害薬によるAAの治療が可能かどうか、この試験からわかるはずだと言う。

Conventional Therapies for AA

Off-label conventional therapies for AA are often chosen by dermatologists for their patients, many times with limited results, because of an absence of standardized treatment recommendations.

"Many people who find the NAAF are not having a successful experience with treatment," Ms. Dory Kranz explains. "They say, 'I tried everything, and nothing worked consistently over time. And I got tired of continuing the hope and despair cycle.'" Patients complain of unreliable treatments that were painful or very inconvenient, or both. Ms. Kranz is president and CEO of the National Alopecia Areata Foundation (NAAF), based in San Rafael, California.

円形脱毛症(AA)の従来の治療法

AAには推奨される標準療法がないため、皮膚科医はしばしばAA患者の治療に承認適応外の従来の治療法を選択するが、多くの場合、その効果は小さい。

「NAAFにたどり着いた人たちの多くは治療が成功していない人たちです」とDory Kranzさんは説明する。「彼らは、『あらゆる方法を試みたが効果が長く持続したものはない。希望と絶望の繰り返しに疲れ果てた』と言います」。患者らは苦痛を伴い面倒で信用できない治療法に不満を感じている。Kranzさんは米国カリフォルニア州サンラファエルに拠点を置く全米円形脱毛症財団(NAAF)の会長兼CEOである。

Dr. Maria Hordinsky says that for AA, “There’s no single drug that does it all.”

“All the current treatments we have work for not all patients, but in some cases the treatments work very well. The problem is, you have to select a treatment and set expectations,” says Dr. Hordinsky. If someone is losing their hair very quickly, she says, very little data suggests that JAK inhibitors will prevent that hair loss. (*For more on JAK inhibitors, please see the main article, “AA Update: Racing Toward the Sweet Spot”*). “We may still turn to oral prednisone to stop the excessive shedding that some patients experience early on, then use other tools for regrowth,” she explains. Dr. Hordinsky is professor and chair of dermatology at the University of Minnesota, Twin Cities Campus, in Minneapolis, Minnesota. Patients typically present with sudden onset of focal patches of scalp hair loss, without significant inflammation or scarring.

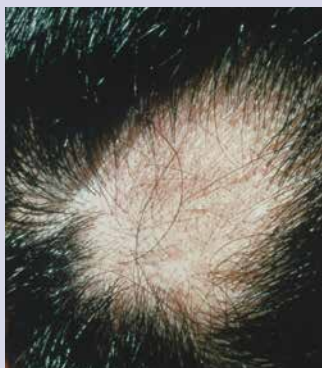


Photo credit: America Academy of Dermatology

AA can cause patchy hair loss, occurring in otherwise healthy people.

FIRST LINE: STEROIDS

First-line conventional treatment for AA worldwide involves topical, oral, intravenous, or intralesional steroids, says Dr. Natasha Mesinkovska.

Dr. Amy McMichael says that for some of her patients, intralesional steroids work so well that she sees these patients only every 2 to 3 years when flares occur. “And I have other patients whom I’m just able to maintain at about 60% hair growth with injections every 3 months,” often adding topical treatments, she says.

Generally, Dr. McMichael limits younger children to mid- to high-potency topical steroids and minoxidil. “For patients at around age 13,” she says, “I will start using intralesional steroids, because if children have patchy disease, they can accept the pain that it causes, and I’m not as worried about steroid absorption. But we don’t overdo it, and we certainly don’t treat anybody who has more than 50% scalp involvement with intralesional steroids.”

For patients age 16 to 18, says Dr. McMichael, dermatologists often consider systemic medications because of the stress that AA can cause both females and males of high-school age. (*For more on the psychosocial impact of AA, please see the sidebar “Riding the Roller Coaster of AA” and the excerpted NAAF article “Bullying and Alopecia Areata”*).

Among less common treatments, says Dr. Mesinkovska, methotrexate has failed to provide adequate results and cyclosporine can be useful – but only briefly, on account of its

Maria Hordinsky先生は、AAに対して「単剤ですべてを解決できる薬剤はありません」と言う。

「現在の治療法は、すべての患者さんに効くわけではありませんが、一部の患者さんではとてもよく効きます。問題は、予測をもって治療を選択しなくてはならないという点です」とHordinsky先生は言う。同先生によると、急速に脱毛している患者に対して、JAK阻害薬が脱毛症状を阻止するというデータはわずかしかないという。(JAK阻害薬に関する詳細は主要記事の「AA最新情報：最適な治療を目指す競争」を参照)。「一部の患者さんで初期にみられるひどい脱毛を止めるには、今でもプレドニゾン経口剤を使用し、それから他の薬剤を毛髪再生に使用します」と、同先生は説明する。Hordinsky先生は、米国ミネソタ州ミネアポリスにあるUniversity of Minnesota, Twin Cities Campusの皮膚科長兼教授である。一般的にAA患者では、炎症所見や瘢痕を伴うことなく頭部に突然脱毛斑が出現する。



写真提供：米国皮膚科学会

AAは、その他の点では健康な人々においても斑状の脱毛を引き起こし得る。

第一次選択：ステロイド剤

世界各国でAAの第一次選択薬となる従来の治療法は、ステロイド剤の外用、経口、静注または局注の投与であるとNatasha Mesinkovska先生は言う。

Amy McMichael先生によると、自施設にはステロイド剤の局注投与が極めて有効で、2～3年に1回症状が再燃したときにしか診察に訪れない患者がいるという。同先生は「一方で、3ヵ月ごとの局注で約60%の発毛をようやく維持できる患者さんもおられ」、しばしば外用治療を追加すると述べている。

McMichael先生は、通常、若年の小児に対してはミディアムクラスからストロングクラスのステロイド外用薬およびミノキシジル外用薬の使用を制限している。「13歳くらいの患者さんは斑状の病変があれば、注射の痛みを受け入れることができ、またステロイドの吸収について心配があまりないので、ステロイド剤の局注投与を始めます。ただし、過度な使用はせず、頭皮の50%を超える脱毛が認められる方にはステロイド剤の局注投与はしません」と、同先生は言う。

McMichael先生によると、皮膚科医は高校生の少女にAAがもたらすストレスを考慮して、16歳から18歳の患者に対しては多くの場合、全身治療を検討するという。(AAの心理社会的な影響の詳細については補足記事の「AAのジェットコースターに乗る」とNAAFの抜粋記事の「いじめと円形脱毛症」を参照)。

Mesinkovska先生によると、あまり一般的でない治療法のうち、メトトレキサートは満足のいく結果が得られず、シクロスポリンは有用な可能性があるが、毒性があるため短期間しか使用できないという。

toxicity. To avoid relapse of severe disease, she adds, anything that works must be taken chronically.

Topical immunotherapy with diphenylcyclopropenone (DPCP) or anthralin is approved by the FDA for treatment of AT and AU. However, says Ms. Kranz, "Topical immunotherapies are horrible to use. Would you want to give yourself something like poison ivy on your scalp so that your hair will grow back?"

Yet, says Dr. Bergfeld, in her experience, 60% of patients respond to DPCP. "And with continuous treatment, the hair stays for almost 6 years before a major outbreak recurs. This exceeds the durability that's been reported."

Some dermatologists also use light therapy, such as excimer lasers,¹ says Dr. Mesinkovska. Early studies have shown that fractionated lasers can also "wake up" hair follicles,² which then may need topical steroids or minoxidil to maintain success, she explains.

THE AA PIPELINE

Because many patients with AA are children, says Dr. Mesinkovska, several topical medications are in development. Researchers also are investigating existing biologic agents including dupilumab (P-II; NCT03359356) for AA. Dermatologists also continue to explore anti-TNF psoriasis medications for AA, she says.

"Another approach is to use drugs that are not immunosuppressive, but more anti-inflammatory, such as phosphodiesterase (PDE)-4 inhibitors (apremilast oral; NCT 02684123)," Dr. Mesinkovska says. However, Dr. McMichael says that considering what is known about AA pathology, she does not expect apremilast to offer significant benefit, and the scalp probably will not absorb topical crisaborole well. In a prior case series, apremilast 30 mg daily showed no efficacy in 9 patients with severe AA.³

Mouse models of the human microbiome have shown that certain infections or antibiotics can cause or prevent AA,⁴ Dr. Mesinkovska says. Researchers at UCI are comparing skin, hair, and stool samples from patients with AA against normal controls, including family members. "We're trying to see if there are any differences that can be altered, because the autoimmunity in certain diseases such as uveitis has been shown to come from the gut. We have enrolled 50 patients, and microbiome samples are currently being analyzed."

Overall, says Dr. Hordinsky, "It's an exciting era. The dermatology and medical community will have to learn how to use the new, evolving medications, but we're all very accustomed to that because of the incredible progress that has been made with biologics for psoriasis. We now have that same opportunity with AA."

References

1. Mehraban S, Feily A. 308 nm excimer laser in dermatology. *J Lasers Med Sci*. 2014;5(1):8-12.
2. Junqueira Bertin AC. Non-ablative fractional laser as an emerging treatment for alopecia areata. 10th World Congress for Hair Research. October 31-November 3, 2017. Kyoto.
3. Liu LY, King BA. Lack of efficacy of apremilast in 9 patients with severe alopecia areata. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(4):773-774.
4. Nair L, Dai Z, Christiano AM. Gut microbiota plays a role in the development of alopecia areata. *J Invest Dermatol*. 2017;137(5 Suppl 1):S112.

重度疾患の再発を防ぐには、有効な薬剤を長期使用する必要があると付け加える。

ジフェニルシクロプロペノン (DPCP) またはアンスラリンによる局所免疫療法は、ATおよびAUに対する治療薬としてFDAの承認を受けている。しかし、Kranzさんは「局所免疫療法は使用するのに抵抗があります。髪の毛を再生させるために自分の頭皮にツタウルシのような有毒なものを塗りたいと思いますか?」と話す。

一方、Bergfeld先生は経験上、60%の患者がDPCPに反応すると言う。「さらに投与を続けると、大きな再発をきたすまで約6年間毛髪を維持できます。この結果はこれまでに報告された持続期間を超えます」。

皮膚科医の中にはエキシマレーザーのような光線療法を用いる人もいる¹と、Mesinkovska先生は言う。初期の研究では、フラクショナルレーザーが毛包を「目覚めさせ得る」ことが示され²、効果を持続させるためにステロイド外用薬またはミノキシジル外用薬が必要になるかもしれないと、同先生は説明する。

AAパイプライン

AA患者の多くは小児であるため、数種類の局所治療薬が開発中であるとMesinkovska先生は言う。デュピルマブ (P-II; NCT03359356) など既存の生物学的製剤もAAに対して研究されている。Mesinkovska先生によると、皮膚科医はAAに対して乾癬治療薬であるTNF阻害剤の研究も継続中であるという。

「別のアプローチとして、免疫抑制作用はないが抗炎症作用を有するホスホジエステラーゼ (PDE) -4阻害薬 (経口アプレミラスト; NCT02684123) のような薬剤を使用する方法があります」とMesinkovska先生は言う。しかし、McMichael先生は、現在知られているAAの病理を考えるとアプレミラストが大きな効果をもたらすことは期待できず、おそらく外用クリサボロールは頭皮からはあまり吸収されないと言う。過去の症例では、アプレミラスト 30mgの1日1回投与を行った重度AA患者9例では効果が認められなかった³。

Mesinkovska先生によると、ヒトマイクロバイオームのマウスモデルで、ある種の感染症または抗生物質はAAを引き起こすか予防し得るかが示された⁴という。UCIの研究者らは、AA患者から採取した皮膚、毛髪および便の検体を、家族を含む健常対照者のものと比較している。「ブドウ膜炎など、ある種の疾患にみられる自己免疫は腸に由来することが示されているので、我々は治療可能なAA独自の所見を探そうとしています。現在、50例の患者さんを登録して、検体のマイクロバイオームを分析しているところです」。

全体として、「今は刺激的な時期です。皮膚科学界と医学界は新しい発展中の薬剤をどのように使うのかを学んでいかなければなりません。生物学的製剤が乾癬分野にもたらした目覚ましい進歩の経験から、我々はこのように慣れていきます。今、AAにも同様の機会が訪れているのです」とHordinsky先生は言う。

ATI-502試験の試験責任医師であるMaria Hordinsky先生は、「患者さんたちはAAに対して局所治療を行うという考え方を気に入り、大いに期待しています。現在は患者さんを登録しているところです」と言う。

"Patients are excited because they like the idea of a topical treatment for AA. We are enrolling at the present time," says Maria Hordinsky, M.D., an investigator in the ATI-502 trial.

Once patients respond to oral JAK inhibitors, adds Dr. Hordinsky, “You then have to figure out how you’re going to maintain that response. That’s why there’s a lot of excitement about the topical JAK inhibitors too, because maybe you can jumpstart things with an oral formulation, then transition to the topical.”

MECHANISM OF ACTION

JAK inhibitors target the Interleukin(IL)-15 and IFN-gamma pathways. Biopsy specimens from patients with AA show overexpression of JAK 3, and, to a lesser extent, JAK1 and JAK2 signaling.⁸ The upregulated IL-15 pathway signals through JAK 1 and 3, while IFN gamma, which is prominently expressed in lesional skin from patients with AA, signals through JAK1/2; it is believed to contribute to an immune reaction through increased follicular expression of MHC class I and II molecules.⁹

The FDA approved ruxolitinib for myelofibrosis in 2011, and tofacitinib for rheumatoid arthritis (RA) in 2012. In practice, U.S. physicians, including dermatologists, use tofacitinib more frequently because it costs less.

However, tofacitinib has a “black box” warning mandated by the FDA. The warning is listed that tofacitinib raises users’ risk of cancer and infection. This warning stems from clinical trials in RA, says Dr. King. “So if we take that at face value, then it’s probably JAK3 that is the most concerning, because that is the one that targets T cells. That’s the JAK inhibitor that is in a sense immune suppressive.” Tofacitinib has been approved for RA in Japan since 2013.

Concerns with ruxolitinib, which inhibits JAK1/2, include myelosuppression. However, says Dr. King, “In polycythemia vera and myelofibrosis, conditions for which ruxolitinib is approved, I don’t know that it’s fair to say that a JAK1/2 inhibitor is profoundly myelosuppressive, because people in those clinical trials had diseased bone marrow to begin with.”

Additionally, says Dr. King, no JAK inhibitor has 100% fidelity for a single member of the JAK family. “We can’t really say at this moment that we know that inhibiting JAK1, JAK2, or JAK3 is ‘safe,’ because with the data that we have today, one could imagine concerns across the spectrum of JAK inhibition.”

Dr. McMichael says that while research remains in its early stages, “The thought is that perhaps you don’t need to have JAK 1, 2, and 3 blocked. Maybe you just need 2 of the 3, and you can actually do better. Or you may be able to block even farther upstream” for equivalent or better safety and efficacy. For example, she says, the experimental intravenous drug BNZ-1 (Bioniz Therapeutics) inhibits IL2, IL-9, and IL-15. It has shown Phase 1b success in granular lymphocyte leukemia and refractory cutaneous T-cell lymphoma.¹⁰ Bioniz and Dr. McMichael are preparing to test the drug in a Phase 2 AA trial (NCT03532958).

“We have been suggesting to pharmaceutical companies that perhaps their investigation should involve other molecular pathways, some of which have been identified in diabetes, thyroiditis, and hyperparathyroidism,” adds Dr. Bergfeld.

Along with research into modified and additional JAK inhibitors, says Dory Kranz, “There’s also clinical work looking at other factors that affect the IL-17 and IL-23 pathways, and different parts of the autoimmune pathway that are looking promising.”¹¹ Because JAK inhibitors currently do not work for every patient with AA, she

経口JAK阻害薬が有効な場合、「その効果を持続させる方法を見つけ出す必要があります。経口剤で大きな効果を得てから局所剤に移行できるかもしれないということも、局所JAK阻害薬の大きな魅力です」とHordinsky先生は付け加える。

作用機序

JAK阻害薬はインターロイキン(IL)-15経路とIFN- γ 経路を標的としている。AA患者から採取した生検検体はJAK3の過剰発現を示しており、また少量ではあるがJAK1およびJAK2のシグナルも発現している⁸。亢進したIL-15経路シグナルはJAK1およびJAK3を介して伝達されるのに対して、AA患者の皮膚病変部に顕著に発現しているIFN- γ のシグナルはJAK1/2を介して伝達され、毛包におけるMHCクラスI分子およびクラスII分子の発現増加を介して免疫反応に寄与すると考えられる⁹。

FDAは、2011年に骨髄線維症に対してルキシソリチニブを、また2012年に関節リウマチ(RA)に対してトファシチニブを承認した。実臨床では、皮膚科医を含む米国の医師はより安価なトファシチニブを多く使用している。

しかし、トファシチニブはFDAによって義務付けられた「黒枠警告」がある。警告には、トファシチニブ使用者では癌および感染症のリスクが増加すると記載されている。King先生によると、この警告はRAの臨床試験に由来するものだという。「文字通りに受け取るなら、T細胞を標的とするのはJAK3なので、最も問題なのはおそらくJAK3でしょう。ある意味では免疫抑制性のJAK阻害薬なのですから」。トファシチニブは、日本で2013年以降RAに対して承認されている。

JAK1/2を阻害するルキシソリチニブには骨髄抑制の懸念がある。しかし、King先生は「ルキシソリチニブが承認されている適応症である真性多血症および骨髄線維症においてJAK1/2阻害薬が骨髄を著明に抑制するとするのが正しいかどうかはわかりません。なぜなら、これらの疾患に関する臨床試験の被験者は最初から骨髄に疾患があるからです」と言う。

さらに、King先生によると、JAKファミリーの単一の分子に対して100%の適合性を示すJAK阻害薬はないという。「これまでに得られたデータではJAK阻害のスペクトル全体にわたって懸念が想定されるため、現時点ではJAK1、JAK2またはJAK3のいずれかの阻害が『安全』であるとは言えません」。

McMichael先生は、研究は初期段階にはあるが、「おそらくJAK1、2および3のすべてを遮断する必要はないという考えです。3種類のうち2種類のみを遮断すればよい可能性があります。」あるいは、同等以上の安全性と有効性を得るために、「さらに上流を遮断できるかもしれません」と述べている。例えば、同先生によると、治験中の静注薬BNZ-1 (Bioniz Therapeutics社)はIL-2、IL-9およびIL-15を阻害し、顆粒リンパ球性白血球病および難治性皮膚T細胞リンパ腫を対象とした第1b相試験で効果が認められている¹⁰という。

Bioniz社とMcMichael先生は、AAを対象とする第II相試験(NCT03532958)で本剤を評価する準備を進めている。

また、Bergfeld先生は「製薬会社には、糖尿病、甲状腺炎および副甲状腺機能亢進症で特定されている他の分子経路についても研究する必要があるかもしれないと言いつけてきました」と付け加える。

改変および別のJAK阻害薬の研究と併せて、「IL-17経路およびIL-23経路に作用する他の因子や有望と思われる自己免疫経路の別の箇所に着目した臨床研究も行われています¹¹」と、Dory Kranzさんは言う。現在、JAK阻害薬がすべてのAA患者に有効というわけではないため、「我々は、患者支持団体として、様々な研究の方向性を引き続き強く支持しています」と

adds, "We, as a patient advocacy group, are still pushing strongly in many research directions."

彼女は言う。

References

1. Jabbari A, Dai Z, Xing L, et al. Reversal of longstanding alopecia areata in C3H/HeJ mice using topical JAK inhibitors. Seventh World Congress for Hair Research Abstracts. *J Invest Dermatol*. 2013;133:1395.
2. Craiglow BG, King BA. Killing two birds with one stone: oral tofacitinib reverses alopecia universalis in a patient with plaque psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2014;134(12):2988-2990.
3. Betz RC, Petukhova L, Ripke S, et al. Genome-wide meta-analysis in alopecia areata resolves HLA associations and reveals two new susceptibility loci. *Nat Commun*. 2015;6:5966.
4. Liu LY, Craiglow BG, Dai F, et al. Tofacitinib for the treatment of severe alopecia areata and variants: A study of 90 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(1):22-28.
5. Dhayalan A, King BA. Tofacitinib citrate for the treatment of nail dystrophy associated with alopecia universalis. *JAMA Dermatol*. 2016;152(4):492-493.
6. Mackay-Wiggan J, Jabbari A, Nguyen N, et al. Oral ruxolitinib induces hair regrowth in patients with moderate-to-severe alopecia areata. *JCI Insight*. 2016;1(15):e89790.
7. Aclaris Therapeutics. Aclaris Therapeutics announces positive interim data from phase 2 study of ATI-502 (a topical JAK inhibitor) in patients with alopecia areata. <https://aclaristherapeuticsinc.gcs-web.com/news-releases/news-release-details/aclaris-therapeutics-announces-positive-interim-data-phase-2>. Published June 28, 2018. Accessed June 28, 2018.
8. Alves de Medeiros AK, Speckaert R, Desmet E, et al. JAK3 as an emerging target for topical treatment of inflammatory skin diseases. *PLoS One*. 2016;11(10):e0164080.
9. Gilhar A, Kam Y, Assy B, et al. Alopecia areata induced in C3H/HeJ mice by interferon-gamma: evidence for loss of immune privilege. *J Invest Dermatol*. 2005;124(1):288-289.
10. Bioniz Therapeutics. Bioniz Therapeutics announces positive Phase 1B clinical study results for investigational agent BNZ-1. <https://bioniz.com/bioniz-therapeutics-announces-positive-phase-1b-clinical-study-results-investigational-agent-bnz-1/>. Published May 1, 2018. Accessed July 8, 2018.
11. Malik K, Guttman-Yassky E. Cytokine targeted therapeutics for alopecia areata: lessons from atopic dermatitis and other inflammatory skin diseases. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2018;19(1):S62-S64.

Riding the Roller Coaster of AA

The stress of living with AA results not only from hair loss, but from the psychosocial impact of this underappreciated disease.

"Right now," says Ms. Dory Kranz, "common dermatology practice is to focus only on the hair loss," ignoring its impact on patients' daily lives and self-image.

Kristina Gorbatenko-Roth, Ph.D., says that children with AA can be bullied because of their condition. Dr. Gorbatenko-Roth, who has AA herself, is professor of psychology at the University of Wisconsin-Stout (UW-Stout) in Menomonie, Wisconsin.

Parents of patients with AA worry that their children may be shunned in school, says Dr. Natasha Mesinkovska. "Other kids may ostracize them," she says.

"There's very little being done in a standardized way to address those issues or those patients," adds Dr. Gorbatenko-Roth. "It's important to consider how we should be treating the whole person."

In collaboration with Dr. Gorbatenko-Roth and Dr. Maria Hordinsky, the NAAF is planning a pilot project, set to get under way at the University of Minnesota in the fall of 2018, that will offer counseling in Dr. Hordinsky's dermatology practice.

Ms. Kranz says that after talking to a dermatologist about their medical concerns, "Patients will have the opportunity to meet right there with a psychologist or psychodermatologist who can help them understand and proactively deal with the emotional burden that is the most disturbing thing for most people about living with AA." The program will offer each patient two 30-minute sessions to address these concerns.

Dr. Gorbatenko-Roth likened the relapsing, remitting nature of AA to an emotional roller coaster ride. She began experiencing patchy hair loss in her mid-20s, and eventually progressed to complete baldness at age 37. "Before that point, hair would fall out in spots, but it would probably grow back. I could just cover it up and keep going. But when it all fell out, it was very difficult. When you lose your hair, you don't recognize the person in the mirror anymore."

AAのジェットコースターに乗る

AAとともに生きるストレスは脱毛に起因するだけでなく、AAが正しく理解されていないことによる心理社会的影響も原因となっている。

「今現在、通常の皮膚科診療では脱毛にのみ注目しており、患者の日常生活や自己イメージに対する影響を無視していると、Dory Kranzさんは言う。

Kristina Gorbatenko-Roth先生によると、AAの小児は脱毛を理由にいじめられることがあるという。自身もAAを患うGorbatenko-Roth先生は、米国ウィスコンシン州メノモニーにあるUniversity of Wisconsin-Stout (UW-Stout)の心理学の教授である。

AA患者の親は子どもが学校で孤立していないかを心配していると、Natasha Mesinkovska先生は言う。「周りの子どもはAAの子を仲間外れにするかもしれません」と同先生は言う。

さらに、「こうした問題や患者への対処方法はほとんど標準化されていません」とGorbatenko-Roth先生は言う。「患者を全体的にどのように治療するべきかを考えることが重要です」。

NAAFは、Gorbatenko-Roth先生とMaria Hordinsky先生の協力を得て、2018年秋にUniversity of MinnesotaのHordinsky先生の皮膚科診療でカウンセリングを受けられるようにするパイロット計画が開始される予定である。

医学的問題を皮膚科医に相談したあと、「AA患者さんはその場で、心理学者や精神皮膚科医と面会する機会を与えられることにより、AAとともに生きる上で最も妨げとなるような心理的負担を患者さん自身が理解し、積極的に対処できるようになります」と、Kranzさんは言う。このプログラムではこうした問題に対処するため、各患者に30分のカウンセリングを2回実施する。

Gorbatenko-Roth先生は、再発したり、寛解したりするAAの特性を感情のジェットコースターに乗ることに例えた。彼女は20代半ばで斑状の脱毛が始まり、37歳で完全な禿頭症となった。「それまでは髪の毛がところどころで抜け落ちて自然と治ることがありました。私はただ脱毛を隠し、いつもどおりにしていました。しかし、すべての髪が抜けたとき、大変辛い思いをしました。人は髪の毛を失うと、鏡の中の自分を誰とも認めなくなるのです」。

Researchers have reported spontaneous AA remission rates between 8% and 68%.¹ But remission brings its own hardships, says Dr. Gorbatenko-Roth. When her hair grew back temporarily, she immediately began worrying it would fall out again.

“AA often affects young people in the prime of their life who want to get married, get a job, or get promoted,” says Dr. Mesinkovska.

AA-related concerns drive patients’ choices about everything from education and careers to relationships, adds Dr. Mesinkovska. “We’ve heard from many patients who wear head coverings that they may choose not to dance, go to the beach, swim, or play team sports for fear of public embarrassment.”

Often, notes Dr. Gorbatenko-Roth, patients live in fear of having their condition noticed by others until they find camouflaging tools that work for them – or accept their condition. She tried hats and wigs for a while. “But they never felt right,” she says. “I eventually reached the point where I did not want to hide it anymore. When you come to acceptance – especially if you have AT or AU, where it’s very noticeable – many of the quality-of-life issues disappear, because much of the stress comes from concealing the condition.”

Reference

1. Tosti A, Bellavista S, Iorizzo M. Alopecia areata: a long-term follow-up study of 191 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55(3):438-441.

Bullying and Alopecia Areata

Your grade schooler’s hat is yanked off her head and tossed around the bus while she frantically tries to grab it. One of your child’s middle-school classmates calls her “gross” and tells everyone that they might “catch” what your child “has.” Your high schooler is spending weekends alone because someone found out she’s wearing a wig and told others. Is that bullying?

Yes. These are all examples of bullying. The U.S. Department of Health and Human Services defines bullying as “unwanted aggressive behavior among school-aged children that involves a real or perceived power imbalance.” According to StopBullying.gov, children who bully repeatedly use their “power” – through physical, emotional, or social means – to control or harm others.

Obvious bullying behaviors include kicking, hitting, tripping, and punching another child or taking his or her things. Other obvious forms of bullying include name-calling, taunting, or threats. More insidious forms of bullying include spreading rumors, excluding someone on purpose, telling others not to be friends with a particular child, or embarrassing someone publicly. Bullying behaviors can also happen online. In one survey, 30% of interviewed students said they were bullied because of the way they looked.

The National Alopecia Areata Foundation (NAAF) is on the forefront of bullying prevention efforts.

If you suspect your child is being bullied, there are ways you can help:

- Work with your child to understand and identify bullying behaviors.
- Keep communication open by checking in with your child often and listening closely to them.

研究者らは、AAの自然寛解率を8%～68%と報告している¹。しかし、寛解はそれ自体が困難をもたらすとGorbatenko-Roth先生は言う。彼女は一時的に髪が再生したとき、すぐにまた抜け落ちることを心配し始めたという。

「AAはしばしば、結婚、就職、昇進などを望む人生の全盛期にいる若い人々を襲います」とMesinkovska先生は言う。

さらに、AAに関する懸念によって教育やキャリアから人間関係に至るまで、あらゆる事柄に対して患者の選択が左右されると、Mesinkovska先生は言う。「頭部を覆うものを着用している患者さんの多くから、人前で恥をかくのを恐れて、踊る、海に出かける、泳ぐ、チームスポーツをすることなどを諦めることがあると聞いています」。

多くの場合、患者は自分に合った抜け毛を隠すためのものを見つけるか、自身の病状を受け入れるまで、自身の病状を他者に知られるのを恐れながら暮らしていると、Gorbatenko-Roth先生は指摘する。彼女は一時期帽子やかつらを試したが、「満足できるものはありませんでした」と述べている。「ついには、私はもうこれ以上隠すことはしたくない、という境地に至りました。特に気づかれやすいATやAUなどの場合、病状を受け入れたときにQOLの問題の多くは消滅するので、ストレスの多くは脱毛を隠していることから来ているためです」。

いじめと円形脱毛症

小学生の娘はスクール帽子を必死でつかもうとしているにもかかわらず、頭から引きはがされ、バスの周りに放り投げられた。子どもの中学校のクラスメートが娘を「キモい」といい、彼女が「かかっている病気」は「感染するかもしれない」と皆に呼びかける。高校生の娘が、かつらを着けていることを誰かに知られ、他の子たちにバラされたために、週末を一人で過ごしている。これはいじめだろうか？

そう、これらはすべていじめの一例である。米国保健福祉省は、いじめを「実際の、または認識されるパワーの不均衡が関与する学齢期の子ども望ましくない攻撃的な行動」と定義している。米国のウェブサイトStopBullying.govによると、いじめを繰り返す子どもは、物理的、感情的または社会的手段を通じて、他者を支配したり傷つけたるために自分の「パワー」を使う。

明らかないじめ行動には、他の子どもを蹴る、たたく、つまづかせる、殴る、またはその子の物を奪い取るなどがある。このほかに、悪口を言う（中傷する）、なじる、脅すなどの明らかないじめの形態もある。さらに陰湿な形では、うわさを広める、わざと仲間外れにする、特定の子と仲良くしないよう他の子に言う、人前で恥をかかせるなどのいじめもある。いじめ行動はインターネット上でも発生し得る。ある調査によると、インタビューした生徒の30%が見た目を理由にいじめを受けていた。

全米円形脱毛症財団（NAAF）はいじめ防止策の最前線に立っている。

自分の子どもがいじめられているのではないかと疑われる場合、次のような支援方法がある：

- 子どもと一緒にいじめられているきっかけを知り、それを特定する。
- 頻繁に子どもと話し合い、よく耳を傾けて、いつでもコミュニケーションを図れるようにする。

- Encourage your child to participate in activities that he or she enjoys. This will help build friendships that foster confidence.
- Model how to treat others with kindness and respect.
- Be aware that your child wants you to help, with ideas on how to manage him- or herself in a bullying situation.
- Actively talk with school and youth group leaders about AA so that they may intervene on behalf of your child.

For more information on preventing, responding to or getting help for your child if he or she is experiencing bullying, go to StopBullying.gov.

Excerpted and edited from the NAAF webpage:
<https://www.naaf.org/alopecia-areata/alopecia-areata-and-emotional-wellness-in-children>

- 子どもが楽しめる活動に参加するようすすめる。そうすることで自信を高め交友関係を築くのに役立つ。
- 子どもの手本として、他者に親切にし、敬意をもって接する。
- いじめられたときにどうふるまえばいいかについて、子どもがあなたの助けを求めていることを知る。
- 学校や青年グループのリーダーとAAについて積極的に話し合い、子どもに代わって彼らに介入してもらえようにする*。

*介入例として、大人の監督機会を増やす、いじめ防止のための全校集会やコミュニケーション・キャンペーンなどのイベントを実施する、といったことが考えられる。

自分の子どもがいじめを経験したときに、いじめを防ぐ、対応するまたは助けを求める場合の詳細については、StopBullying.gov をご参照ください。

NAAFのウェブサイト
<https://www.naaf.org/alopecia-areata/alopecia-areata-and-emotional-wellness-in-children> より抜粋、編集した。

本誌は米国の治療に関するレポートであり、本邦では承認されていない薬剤あるいは本邦とは異なる用法・用量、効能・効果で使用されている成績が含まれていますので、ご注意ください。

An Editorial Supervisor's Comment

特別監修 浜松医科大学 皮膚科 病院准教授 伊藤泰介 先生

円形脱毛症(AA)は皮膚疾患の中でもQOLを低下させる疾患の代表的なものであり、学校生活や恋愛、結婚、就職など様々な社会生活において患者のハードルを高めている。患者の精神的な負担の大きさが必ずしも適正に評価されているとは言えない。今回のデルマレポートはAAの社会的・精神的側面、現在の治療の問題点、今後の新規治療への期待について理解が深まる内容となっている。

AAの病態研究はこの10年でかなり進み、すべての患者ではないにしろ、ある一定の患者においては、遺伝的な体質を背景にして毛包の自己抗原に対する自己免疫反応が起きているものと推察され、近年のGenome Wide Association Study (GWAS)では、NKG2Dリガンド(MICA、ULBP3/6)、CTLA-4、IL-2/21 locus、IL-2 receptor A、Eosなどをコードする遺伝子の一塩基多型(SNP)の頻度に有意差があると報告されている。この中で、特にAAを発症させる分子として細胞傷害性T細胞やNK細胞上に発現するNKG2Dが重要である。またこのリガンドであるMICAやULBP3などが病変部毛包上皮に強発現している。活性化したT細胞からIFN- γ が産生され、毛包上皮上のIFNR1/2に結合するとJAK1/2-STAT1が活性化し、リン

酸化した2量体のSTAT1はインポーチンを通じて核内へ移行し、DNA上のGASモチーフに結合し、CXCL10/IP-10、MHC class I、MICAなどの毛母細胞や近位毛根鞘での発現が亢進される。IFN- γ はさらに毛包上皮からのIL-15産生を促し、IL-15はIL-15受容体を介してNKG2D/DAP10、またJAK1/3-STAT5経路を刺激し細胞傷害性T細胞を活性化させ、さらにIFN- γ 産生が促されるというサイトカインループが形成されている。こうした病態に対して近年、JAK阻害薬のAAモデルマウスへ投与した研究やヒトのAAを改善させたという症例が報告されてきた。残念ながらAAの治療は30年以上新規の画期的な薬剤が開発されておらず、1978年にDamanらによって局所免疫療法が提示された以後、新しいアイデアの治療は生まれておらず、従来の治療を応用した治療法としてステロイドパルス療法やエキシマライトなどがガイドラインに推奨されているが、保険適用外の方法も多く問題をはらんでいる。

最近のAAの治療開発に対する社会のニーズは極めて高く、今後、画期的な治療選択肢が増えることを大いに期待したい。

Member of editorial board:

照井 正
 日本大学医学部 皮膚科学分野 教授

林 伸和
 国家公務員共済組合連合会
 虎の門病院 皮膚科 部長

鳥居秀嗣
 独立行政法人 地域医療機能推進機構
 東京山手メディカルセンター 皮膚科
 診療部長

Co-chairmen:

Steven R. Feldman, M.D., Ph. D.
 Professor of Dermatology,
 Pathology, and Public Health Sciences

Wake Forest University School of Medicine
 Medical Center Blvd.
 Winston-Salem NC

Lawrence F. Eichenfield, M.D.
 Professor of Dermatology and Pediatrics
 Chief, Pediatric and Adolescent Dermatology
 Vice Chair, Department of Dermatology

University of California, San Diego School of
 Medicine and Rady Children's Hospital, San
 Diego

KIKAKU AMERICA INTERNATIONAL

Executive Editor: Peter Sonnenreich
 Marc Alan Brenner, DPM
 Contributing Editor: John Jesitus
 Senior Editor: Toni Rosenberg
 Art Director: Tara Hager

To initiate or discontinue
MARUHO DERMA REPORT™
 subscription, contact:
 Kikaku America International
 7532 Royal Dominion Drive
 Bethesda, MD 20817
 Ph: (202) 246-2525
 info@maruhodermareport.com

©2018 Maruho Co., Ltd.

マルホデルマレポートのバックナンバーは右のURLからご覧になれます

<https://www.maruho.co.jp/medical/>



企画・発行：株式会社ファーマ インターナショナル 提供：マルホ株式会社 記事提供：Kikaku America International