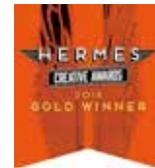


**Table of contents**

AAD Update 2018 \_\_\_\_\_ 1  
 An Editorial Supervisor's Comment \_\_\_\_\_ 8



Vol.47



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/>



## AAD Update 2018

The 76th Annual Meeting of the American Academy of Dermatology (AAD) in San Diego on February 16-20, 2018, drew more than 18,750 attendees from 100 countries. More than 1,000 speakers, in over 350 educational sessions, presented new research and clinical insights in regard to the diagnosis and treatment of skin, hair, and nail disorders. Selected highlights follow.

### The Future of JAK Inhibitors in Treating Alopecia, Vitiligo, and Eczema

In recent years, basic science discoveries suggesting that Janus kinase (JAK) inhibitors have utility for alopecia areata (AA), vitiligo, and atopic dermatitis (AD) have inspired dermatologists to begin exploring these indications. And pharmaceutical companies have followed.

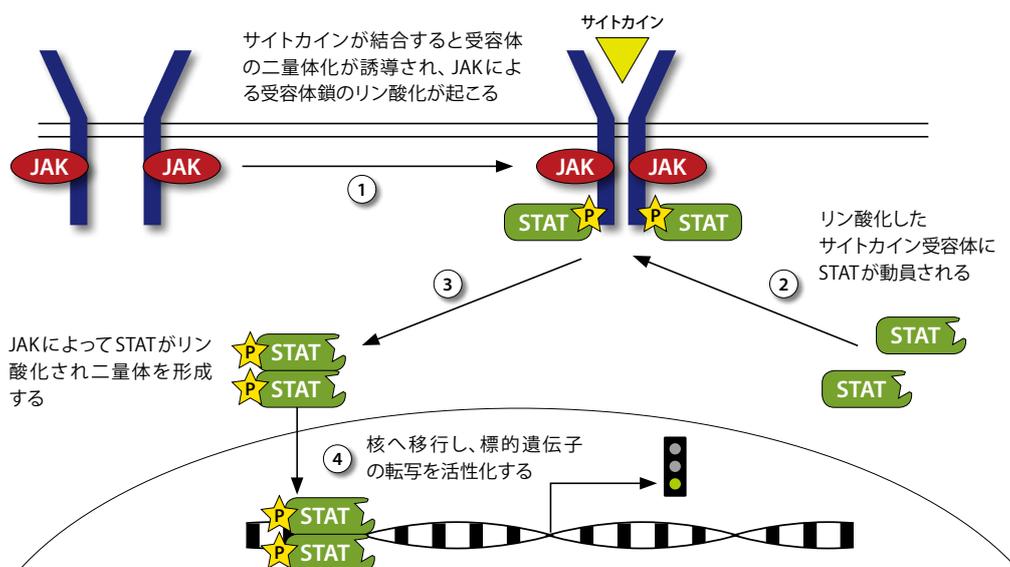
## AAD 2018 最新情報

2018年2月16～20日に米国サンディエゴで開催された米国皮膚科学会 (AAD) 第76回年次総会には、100カ国から18,750名を超える出席者が参集した。350を超える教育セッションでは、1,000名以上の演者が皮膚、頭髪、爪の疾患の診断と治療に関する新たな研究や臨床知見を発表した。以下に講演のハイライトを紹介する。

### 脱毛症、尋常性白斑、湿疹の治療におけるJAK阻害薬の今後

近年、円形脱毛症 (AA)、尋常性白斑、アトピー性皮膚炎 (AD) にヤヌスキナーゼ (JAK) 阻害薬が有用であることを示す基礎研究成果が発表されたことをきっかけに、皮膚科医らがこれらの適応症に対する研究を始めている。さらに製薬企業もこれに追随している。

### JAK-STAT 経路



Reprinted from Damsky W, King BA. JAK inhibitors in dermatology: The promise of a new drug class. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(4):736-744 with permission from Elsevier [OR APPLICABLESOCIETY COPYRIGHT OWNER]

Janus kinase–signal transducer and activator of transcription (JAK-STAT) signaling pathway.  
 JAK inhibitors antagonize JAK protein function and prevent activation of the pathway.

ヤヌスキナーゼ-シグナル伝達物質兼転写活性化因子 (JAK-STAT) シグナル伝達経路  
 JAK阻害薬はJAKタンパク質の機能に拮抗し、JAK-STATシグナル伝達経路の活性化を阻害する。

Based on results from a mouse model of AA,<sup>1</sup> Brett King, M.D., Ph.D., used the JAK1/3 inhibitor tofacitinib citrate successfully to treat a male patient with alopecia universalis and published the results.<sup>2</sup> “It led to enormous national and international media attention and, more important, attention from the AA community, which is very hungry for therapy.” Dr. King is associate professor of dermatology at Yale University School of Medicine in New Haven, Connecticut.

About one in 3 people with severe AA regrow their hair taking tofacitinib citrate 5 mg twice daily,<sup>3</sup> says Dr. King. Additionally, a 12-patient study showed that with the JAK1/2 inhibitor ruxolitinib phosphate 20 mg twice daily, 9 patients with severe AA regrew their hair.<sup>4</sup> Because CTP-543, an investigational drug, is closely related to ruxolitinib phosphate, says Dr. King, “We have good reason to believe that CTP-543 will be efficacious in AA at the right dose.”

The following JAK inhibitors are undergoing FDA Phase 2 studies in AA:

- PF-06651600 and PF-06700841 – (Pfizer; NCT [National Clinical Trial] 02974868)
- CTP-543 – (Concert Pharmaceuticals; NCT03137381)

Although topical tofacitinib citrate ointment was relatively ineffective in a series of 10 patients with AA, says Dr. King, he is looking forward to results of a Phase 2 trial of ATI-50002 (Aclaris Therapeutics; NCT03354637) to see if, when a JAK inhibitor is specifically formulated for scalp delivery, topical JAK inhibitor therapy of AA is possible.

JAK inhibitors offer promise in the treatment of vitiligo, too.<sup>5</sup> Recently, says Dr. King, “We published a case series showing that patients really need a JAK inhibitor plus light therapy in order to achieve repigmentation.<sup>6</sup> The JAK inhibitor suppresses the autoimmune attack on the melanocytes; light stimulates the melanocyte stem cells to repopulate the skin and produce new pigment.”

Based on the success of topical ruxolitinib phosphate in a small series of patients, in particular in those with facial vitiligo,<sup>7</sup> Incyte Co. is now conducting a Phase 2 study of ruxolitinib phosphate cream for vitiligo (NCT03099304).

In AD, the following JAK inhibitors are moving into Phase 3 trials:

- Baricitinib (JAK1/2) (Eli Lilly)
- Upadacitinib (JAK1) (AbbVie)

## References

1. Jabbari A, Dai Z, Xing L, et al. Reversal of longstanding alopecia areata in C3H/HeJ mice using topical JAK inhibitors. 7th 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. 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.
4. 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.
5. Craiglow BG, King BA. Tofacitinib citrate for the treatment of vitiligo: a pathogenesis directed therapy. *JAMA Dermatol.* 2015;151(10):1110-1112.
6. Liu LY, Strassner JP, Refat MA, et al. Repigmentation in vitiligo using the Janus kinase inhibitor tofacitinib may require concomitant light exposure. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77(4):675-682.e1.
7. Rothstein B, Joshipura D, Saraiya A, et al. Treatment of vitiligo with the topical Janus kinase inhibitor ruxolitinib. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(6):1054-1060.e1.

## Oral Contraceptives Provide Acne Option

For women whose acne cannot be adequately controlled with topical agents or systemic antibiotics, oral contraceptives offer a safe, effective alternative that requires extensive patient counseling.

Brett King 先生は、AA のモデルマウスで得られた結果<sup>1</sup>に基づいて全身性脱毛症の男性患者の治療に JAK1/3 阻害薬のトファシチニブクエン酸塩を使用し、治療に成功したという結果を発表した<sup>2</sup>。「これは国内外の巨大メディアから、そしてなによりも、治療法を渴望している AA の患者会から大きな注目を集めました」。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。

King 先生によると、トファシチニブクエン酸塩 5mg を 1 日 2 回服用した重度の AA 患者のほぼ 3 人に 1 人で毛髪が再生する<sup>3</sup>。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 20mg を 1 日 2 回投与したところ、重度の AA 患者 9 例で毛髪の再生が認められた<sup>4</sup>。治療薬の CTP-543 はルキシソリチニブリン酸塩と近縁の薬剤であるため、「適正用量の CTP-543 は、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。

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 ; NCT [National Clinical Trial] 02974868)
- CTP-543 — (Concert Pharmaceuticals 社 ; NCT03137381)

King 先生によると、AA 患者 10 例にトファシチニブクエン酸塩軟膏を外用したところ、あまり効果はなかったが、同先生は ATI-50002 (Aclaris Therapeutics 社 ; NCT03354637) の第 II 相試験の結果に期待しており、JAK 阻害薬を頭皮吸収用に特化して製剤化した場合、外用 JAK 阻害薬による AA の治療が可能かどうかをみたいとしている。

JAK 阻害薬は、尋常性白斑の治療にも有望である<sup>5</sup>。最近、「私たちは、色素再生を達成するには、実際に JAK 阻害薬に加えて光線療法が必要であることを示す少数例の患者さんでの報告を発表しました<sup>6</sup>。JAK 阻害薬が自己免疫によるメラノサイトへの攻撃を抑制し、光線が皮膚におけるメラノサイト幹細胞の再増殖および新たな色素の産生を促進します」と King 先生は言う。

少数例の患者で、特に顔面白斑患者に対してルキシソリチニブリン酸塩の外用が奏効したことから<sup>7</sup>、現在、Incyte 社は、尋常性白斑に対するルキシソリチニブリン酸塩クリーム第 II 相試験を進めている (NCT03099304)。

AD に対しては、以下の JAK 阻害薬が第 III 相試験に移行している。

- バリシチニブ (JAK1/2) (Eli Lilly 社)
- ウパダシチニブ (JAK1) (AbbVie 社)

## 経口避妊薬はざ瘡に対する治療選択肢となり得る

外用薬や全身性抗菌薬でざ瘡を十分にコントロールできない女性患者に対しては、安全で有効な治療法として経口避妊薬を選択肢として使用できるが、これには患者への十分なカウンセリングが必要である。

In the United States, 4 combined oral contraceptives (COCs) – Ortho Tri-Cyclen (norgestimate/EE [Ethinyl Estradiol]), Estrostep FE (norethindrone acetate/EE), YAZ (drospirenone/EE), and BEYAZ (drospirenone/EE/levomefolate calcium) – are FDA-approved for acne in women who also choose to use contraception.

When counseling patients on COCs, says Julie C. Harper, M.D., “It’s easy to weigh the risk of a birth control pill against the risk of pregnancy. But it’s harder to weigh the risk of a birth control pill against the risk of acne. When acne is severe, we can use COCs off-label in women who don’t desire contraception, but then we have to have a more meaningful discussion about potential risk.” Dr. Harper is a clinical associate professor of dermatology at the University of Alabama in Birmingham, Alabama.

COCs increase the risk of stroke and myocardial infarction slightly, she says, and to a greater degree in women who also smoke cigarettes or have hypertension.<sup>1</sup> More important, she notes, “We know that birth control pills increase the risk of somebody having a venous thromboembolism [VTE].”

Dr. Harper advises keeping VTE risk in perspective. The average woman’s baseline VTE risk is 3 per 10,000 woman-years, she says. If a woman takes a birth control pill, “It doubles, to 6. If she takes a fourth-generation progestin like drospirenone, the risk triples, to 9.” If a woman gets pregnant, the risk rises to 12 per 10,000 woman-years.<sup>2</sup> Because VTE risk is so low at baseline, “Even if we double or triple it, the risk is still very low,” notes Dr. Harper.

Similarly, a study involving 1.8 million Danish women showed that compared to women who had never used hormonal contraception, the relative risk of breast cancer among current and recent users of hormonal contraception was 1.20.<sup>3</sup> “Overall,” says Dr. Harper, “the absolute increase in breast cancers diagnosed among current and recent users of any hormonal contraception was about 1 extra breast cancer for every 7,690 women using hormonal contraception.” Additionally, she says, COCs provide protection against ovarian, endometrial, and colorectal cancers.

Dr. Harper advises counseling women that taking concomitant antibiotics of the types typically used for acne will not reduce COC efficacy.<sup>4</sup> But women taking COCs for acne must have patience, she emphasizes. COCs require at least 3 months to show antiacne effects, she explains, and if they work, patients can potentially take them for years. Dermatologists should take a thorough medical history and document patients’ blood pressure before starting them on COCs, she says.

Spironolactone also provides high efficacy against acne.<sup>5</sup> To avoid dose-related side effects such as menstrual irregularities and breast tenderness, Dr. Harper advocates “starting at 25 or 50 mg a day,” and her “maximum daily dose is usually 100 mg.” A recent study shows that there is no need to monitor potassium levels in healthy young women on spironolactone.<sup>6</sup>

Spironolactone’s black box warning may scare some patients, says Dr. Harper. To reassure them, she points out that the warning says only that spironolactone has proven to be tumorigenic in studies where rats were given doses at least 25 times higher than recommended acne doses for humans. Moreover, recent reviews have shown no increased breast cancer risk.<sup>7,8</sup>

米国では、避妊薬の服用を選択した女性のざ瘡に対して、混合型経口避妊薬 (COCs) の Ortho Tri-Cyclen (ノルゲスチメート/EE [エチニルエストラジオール])、Estrostep FE (酢酸ノルエチンドロン/EE)、YAZ (ドロスピレノン/EE) および BEYAZ (ドロスピレノン/EE/葉酸代謝物のレボメ葉酸カルシウム) の4剤がFDAに承認されている。

患者にCOCについて説明する場合、「妊娠のリスクと経口避妊薬のリスクを比較検討することは簡単です。ところが、ざ瘡のリスクと経口避妊薬のリスクを比較するとそれほど簡単ではありません。ざ瘡が重度の場合、避妊を望まない女性にCOCを適応外使用することもできますが、その場合は、考えられるリスクについてより深く説明する必要があります」と語るのはJulie C. Harper先生である。先生は、米国アラバマ州バーミングハムにあるUniversity of Alabamaの皮膚科臨床准教授である。

同先生によると、COCは脳卒中や心筋梗塞のリスクをやや高めるが、喫煙習慣や高血圧のある女性ではそのリスクがさらに高まる<sup>1</sup>。より重要なことは、「経口避妊薬は静脈血栓塞栓症 [VTE] の発症リスクを上昇させることが分かっています」と同先生は指摘する。

Harper先生は、VTEのリスクは大局的にとらえるよう助言している。同先生によると、平均的な女性におけるVTEのベースラインリスクは10,000人/年あたり3例である。経口避妊薬を服用している女性では、「リスクは倍の6例になります。ドロスピレノンなどの第4世代プロゲステンを服用しているとリスクは3倍の9例です」。妊娠女性では、リスクは10,000人/年あたり12例に上昇する<sup>2</sup>。VTEのベースラインリスクはかなり低いので、「仮に2倍や3倍になったとしても、依然としてリスクはきわめて低いといえます」と同先生は指摘する。

同様に、デンマーク人女性180万人を対象とした研究によると、ホルモン避妊法を使用中か最近使用した女性では、ホルモン避妊法の使用歴のない女性に比べ、乳癌の相対リスクが1.20であった<sup>3</sup>。Harper先生は、「全体として、現在および最近に何らかのホルモン避妊法を使用した女性で乳癌と診断される人の絶対増加数は、ホルモン避妊法を使用する7,690人ごとに乳癌が約1例増える程度です」と言う。さらに同先生によると、COCには卵巣癌や子宮内膜癌、そして大腸癌の予防効果もある。

Harper先生は、ざ瘡治療に一般的に用いられるような抗菌薬を併用してもCOCの効果は低下しない<sup>4</sup>ことを女性に説明するよう勧めている。ただし、ざ瘡治療にCOCを服用する女性は忍耐が必要だと同先生は強調する。先生の説明によると、COCがざ瘡に対して効果を示すまでに少なくとも3ヵ月は必要であり、効果がある場合、長年にわたって服用を続けることが可能である。皮膚科医は、COCの投与を開始する前に病歴を詳細に聴取し、患者の血圧を記録すべきだと先生は言う。

ざ瘡にはスピロラクトンも高い効果がある<sup>5</sup>。月経不順や乳房圧痛といった用量依存性の副作用を避けるために、Harper先生は「1日の用量は25または50mgから開始して、1日最大用量は通常100mg」とすることを推奨している。健康な若年女性の場合、スピロラクトン服用中のカリウム濃度のモニタリングは必要ないことが最近の研究で示されている<sup>6</sup>。

スピロラクトンの黒枠警告は一部の患者に不安を与えるおそれがあるとHarper先生は言う。先生は患者さんを安心させるために、この警告は、ヒトのざ瘡に対する推奨用量の25倍以上の用量をラットに投与した研究でスピロラクトンに腫瘍原性が確認されたといっているに過ぎないと指摘している。さらに、最近のレビューでは乳癌リスクは上昇しないことが示されている<sup>7,8</sup>。

## References

1. Burkman R, Schlesselman JJ, Ziemann M. Safety concerns and health benefits associated with oral contraception. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190(4 Suppl):S5-22.
2. Reid RL. Oral contraceptives and venous thromboembolism: pill scares and public health. *J Obstet Gynaecol Can*. 2011;33(11):1150-1155.
3. Mørch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, et al. Contemporary hormonal contraception and the risk of breast cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(23):2228-2239.
4. Hersh EV. Adverse drug interactions in dental practice: interactions involving antibiotics. Part II of a series. *J Am Dent Assoc*. 1999;130(2):236-251.
5. Sato K, Matsumoto D, Iizuka F, et al. Anti-androgenic therapy using oral spironolactone for acne vulgaris in Asians. *Aesthetic Plast Surg*. 2006;30(6):689-694.
6. Plovanich M, Weng QY, Mostaghimi A. Low usefulness of potassium monitoring among healthy young women taking spironolactone for acne. *JAMA Dermatol*. 2015;151(9):941-944.
7. Biggar RJ, Andersen EW, Wohlfahrt J, et al. Spironolactone use and the risk of breast and gynecologic cancers. *Cancer Epidemiol*. 2013;37(6):870-875.
8. Mackenzie IS, Macdonald TM, Thompson A, et al. Spironolactone and risk of incident breast cancer in women older than 55 years: retrospective, matched cohort study. *BMJ*. 2012;345:e4447.

## Antibiotics for Acne

Prescribing systemic antibiotics for acne is complicated – head-to-head data are scarce, and guidelines published by the American Academy of Dermatology (AAD) for such prescribing are not black and white.

To minimize potential overuse of antibiotics, the concept of antibiotic stewardship involves ensuring that patients get the right antibiotic, at the right dose and time, for the right duration.<sup>1</sup> With topical treatments, says Jonette E. Keri, M.D., Ph.D., this generally means combining antibiotics with benzoyl peroxide or retinoids, or both.<sup>2</sup> Dr. Keri is an associate professor of dermatology at the Miller School of Medicine at the University of Miami and chief of dermatology at the Miami Veterans Affairs Medical Center, Florida.

“Probably the harder issue,” says Dr. Keri, “is systemic antibiotics,” which AAD guidelines also suggest combining with topical retinoids and benzoyl peroxide. Sometimes, she says, dermatologists must prescribe systemic antibiotics for longer than 3 months because patients reject other options such as oral contraceptives. To avoid scarring, “Sometimes you need a little leeway with an extra month or 2 of antibiotics. The guidelines are meant to be a guide, not an absolute rule.”

Dr. Keri notes that when she and colleagues developed the AAD guidelines, “We generally believed tetracyclines should be first line, and other categories like the macrolides and trimethoprim should be reserved for people who can’t take tetracyclines.” A subsequent review found insufficient evidence for recommending any antibiotic class over others.<sup>3</sup> “There were so many studies done in different ways, it’s hard to say which is better.” Therefore, she says, dermatologists also can prescribe the macrolides, azithromycin hydrate, erythromycin (used much less due to resistance), as well as the  $\beta$ -lactams, amoxicillin hydrate and cephalexin.

As a practice-management concern, Dr. Keri says she “[tells] patients at the beginning, if we’re not getting where we want to be after about 3 months, we need to think about other treatments. This message is received much better than when the patient is doing great on antibiotics. After 3 months, you try to take them off and they flare again. Then the parent and child want the antibiotics back,” requesting another 3 months, then another 3 months. Telling patients at their first appointment that long-term antibiotics are not an option makes it much easier to transition them to other therapies when needed, she explains.

AAD guidelines recommend maintenance with topical therapy once patients’ acne clears or greatly improves. “That’s something that wasn’t really taught to me when I was a resident – I had very good teachers, but people weren’t thinking about maintenance as much until about 10 years ago,” says Dr. Keri.

## ざ瘡に対する抗菌薬

ざ瘡に対して全身性抗菌薬を処方するのは簡単ではない。直接比較のデータが不足しており、全身性抗菌薬の処方に対して米国皮膚科学会 (AAD) のガイドラインははっきりさせるものではない。

抗菌薬が過剰に使用されるのを最小限に抑えるため、抗菌薬適正使用の考え方では、確実に適正な抗菌薬を適正な用量とタイミングで、適正な期間使用させることとされている<sup>1</sup>。Jonette E. Keri 先生によると、適正使用の考え方は外用療法の場合、一般的に抗菌薬を過酸化ベンゾイルまたはレチノイドのいずれか(または両方)と併用することを意味する<sup>2</sup>。Keri 先生は、フロリダ州にある University of Miami の Miller School of Medicine の皮膚科准教授および Miami Veterans Affairs Medical Center の皮膚科部長である。

「おそらく、全身性抗菌薬の問題のほうが難しいと思います」と Keri 先生は言い、AAD のガイドラインでも外用のレチノイドや過酸化ベンゾイルと全身性抗菌薬を併用することを推奨している。同先生によると、患者が経口避妊薬など他の治療法を希望しないときは、皮膚科医は全身性抗菌薬を3ヵ月以上処方しなければならない場合がある。瘢痕を予防するためには「場合によっては、抗菌薬をもう1～2ヵ月投与することもあります。ガイドラインはひとつの指針であって、絶対的なルールではありません」。

Keri 先生らが AAD ガイドラインを策定したとき、「我々は、一般的にテトラサイクリン系抗菌薬を第一選択とすべきで、マクロライド系やトリメトプリムなどの他のカテゴリーの薬剤は、テトラサイクリン系を服用できない患者の場合に使用すると考えていました」と同先生は指摘する。その後のレビューによると、いずれかの抗菌薬系統を他の系統より推奨する十分なエビデンスはないことが分かった<sup>3</sup>。「非常に多くの研究がさまざまな方法でなされており、どれが優れているというのは困難です」。そのため、皮膚科医はマクロライド系のアジスロマイシン水和物やエリスロマイシン(耐性のためあまり使われない)のほか、 $\beta$ -ラクタム系のアモキシシリン水和物やセファレキシンを処方することも同先生は言う。

診療上の問題として、Keri 先生は「患者さんには、最初に、3ヵ月くらい経っても望ましい結果に至らない場合、別の治療法を考える必要があると伝えます。ここで説明しておく、患者さんに抗菌薬がよく効いているときに説明するよりはるかに理解が得られます。3ヵ月経って抗菌薬を止めようとする、再燃します。そうすると、親御さんや患者さんは抗菌薬の再開を望んで、もう3ヵ月、また3ヵ月と頼んでくるという。先生の説明では、抗菌薬は長期間投与できないことを初診の際に患者に伝えることで、必要なときに他の治療にはるかに容易に移行できるという。

AAD のガイドラインは、患者のざ瘡が寛解するか大きな改善がみられた時点で外用薬による維持療法を推奨している。「私が研修医だったときはそんなことは教えられませんでした。私の先生はとても優秀な方々でしたが、10年ほど前までは維持療法という考え方はそれほど重視されていませんでした」と Keri 先生は言う。

Evidence supports the use of tretinoin, adapalene, benzoyl peroxide, dapson, and other agents to help keep patients clear, she says. No head-to-head studies show which drug or drugs work best for keeping clear. To choose a regimen, says Dr. Keri, "I use cost and what the patient is willing to do. Most patients will have to do something to keep their skin looking good."

## References

1. Dreno B, Thiboutot D, Gollnick H, et al. Antibiotic stewardship in dermatology: limiting antibiotic use in acne. *Eur J Dermatol*. 2014;24(3):330-334.
2. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(5):945-973.
3. Bienenfeld A, Nagler AR, Orlow SJ. Oral antibacterial therapy for acne vulgaris: an evidence-based review. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18(4):469-490.

## Addressing the Epidermal Barrier in Atopic Dermatitis

In recent years, dermatologists have focused primarily on the immune abnormalities and filaggrin deficiencies in skin associated with atopic dermatitis (AD). However, says Amy Paller, M.D., "Components of the skin barrier beyond filaggrin are also likely to be important in AD." Dr. Paller is chair of the Department of Dermatology and Walter J. Hamlin Professor of Dermatology at Northwestern University in Chicago, Illinois.

A recent study showed that having high levels of transepidermal water loss (TEWL), a marker of barrier impairment, at 2 days of age correlated with a 7-fold increased risk of the development of AD at 12 months.<sup>1</sup> The barrier itself begins in the stratum granulosum, where profilaggrin is expressed, and there is no question that filaggrin and its breakdown products, called 'natural moisturizing factors,' which help to maintain low skin pH, contribute to the barrier," says Dr. Paller.

Dermatologists also know that individuals with filaggrin deficiency, as occurs in ichthyosis vulgaris, are at increased risk of developing AD – especially when there is a severe reduction in filaggrin, i.e., with homozygous null mutations in *FLG*. In adults with chronic AD, says Dr. Paller, "Filaggrin – and several other proteins of differentiation – are markedly deficient without having *FLG* mutations."

Children in the first years of life who have had AD for 6 or fewer months have a somewhat different picture, adds Dr. Paller. "In contrast to adults, however, we find no deficiency of filaggrin or most proteins of differentiation in these young children with recent-onset early AD."<sup>2</sup>

Recent real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) and gene array studies performed on the skin of young children with AD confirm that Th2/Th22 immune skewing is shared universally, regardless of age, and that proteins of differentiation are not reduced.<sup>3</sup> At the same time, says Dr. Paller, "Young children do show a reduction in expression of other components of the barrier – specifically some tight junction proteins and proteins involved in lipid synthesis."<sup>2,3</sup>

Similarly, long-chain fatty acids and ceramides with long-chain fatty acids are reduced in AD skin, based on tape strip specimens and mass spectrometry. Indeed, among the deficient enzymes in pediatric AD skin are elongases that extend the fatty acid chains, notes Dr. Paller. "We know that in children, as in adults, the lipid abnormalities probably contribute greatly to the barrier dysfunction."

Having a better understanding of barrier issues in AD will one day allow dermatologists to go beyond simple moisturizers by

トレチノイン、アダパレン、過酸化ベンゾイル、ダブソン、その他の薬剤が寛解の維持に役立つことを支持するエビデンスがあるとKeri先生は言う。どの薬剤（または薬剤の組み合わせ）が寛解維持に最適を示す直接比較試験はない。同先生は、治療法の選択にあたっては「費用と患者さんの希望を考慮します。ほとんどの患者さんは、皮膚の見た目をよい状態に維持するための治療が必要になります」と言う。

## アトピー性皮膚炎における表皮バリアへの対処

近年、皮膚科医らの関心は主としてアトピー性皮膚炎 (AD) に関連する皮膚の免疫異常とフィラグリン欠乏に集まっている。しかし、Amy Paller先生は「ADでは、フィラグリンだけでなく皮膚バリアの他の構成成分も重要だと考えられます」と言う。Paller先生は、イリノイ州シカゴにあるNorthwestern Universityの皮膚科長兼Walter J. Hamlin皮膚科教授である。

生後2日時に、バリア機能異常のマーカーである経表皮水分蒸散量 (TEWL) が高いと、12ヵ月時におけるADの発症リスクが7倍になることが最近の研究で示されている<sup>1</sup>。バリア自体は、プロフィラグリンが発現している顆粒層から始まり、フィラグリンとその分解産物（「天然保湿因子」と呼ばれ、皮膚のpHを低く保つ）がバリア機能に寄与していることに疑問の余地はありません」とPaller先生は言う。

皮膚科医の間では、尋常性魚鱗癬にみられるように、フィラグリンが欠乏している患者、特に重度のフィラグリン量低下がみられる、すなわち*FLG*遺伝子のホモ接合性機能喪失型突然変異のある患者では、AD発症のリスクが高いことが知られている。慢性ADの成人患者の場合、「*FLG*遺伝子変異がなくても、フィラグリンとその他いくつかの分化タンパク質が著しく欠乏しています」とPaller先生は言う。

生後数年以内でAD歴が6ヵ月以下の小児では、やや様相が異なるとPaller先生は補足する。「成人とは違って、初期のADを最近発症したこれらの幼児では、フィラグリンや大部分の分化タンパク質の欠乏はみられません」<sup>2</sup>。

ADの幼児の皮膚についてリアルタイムPCR (RT-PCR) や遺伝子アレイ解析を行った最近の研究で、免疫応答はTh2/Th22に偏っていることが年齢に関係なく広く共通しており、また、分化タンパク質は減少していないことが確認されている<sup>3</sup>。同時に、「確かに幼児では皮膚バリアの他の構成成分、具体的にはタイトジャンクション構成タンパク質の一部や脂質合成に関与するタンパク質の発現低下がみられます」とPaller先生は言う<sup>2,3</sup>。

同様に、テープストリッピング試料を用いて質量分析すると、ADの皮膚では長鎖脂肪酸や長鎖脂肪酸を持つセラミドが減少している。確かに、AD小児の皮膚における欠損酵素は、長鎖脂肪酸を伸長するエロンガーゼであるとPaller先生は指摘する。「小児では、成人と同様、こうした脂質異常がバリア機能異常の大きな原因となっていると考えています」。

ADにおけるバリア機能の問題について理解を深めることで、欠乏している特定の脂質サブタイプを明らかにし、これを補充したり増加させた

defining and replacing, or augmenting, specific lipid subtypes that are deficient, she says.

## References

1. Kelleher M, Dunn-Galvin A, Hourihane JO, et al. Skin barrier dysfunction measured by transepidermal water loss at 2 days and 2 months predates and predicts atopic dermatitis at 1 year. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(4):930-935.
2. Esaki H, Brunner PM, Renert-Yuval Y, et al. Early-onset pediatric atopic dermatitis is Th2 but also Th17 polarized in skin. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(6):1639-1651.
3. Brunner PM, Israel A, Zhang N, et al. Early-onset pediatric atopic dermatitis is characterized by Th2/Th17/Th22 centered inflammation and lipid alterations. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;pii: s0091-6749(18)30393-2, doi: 10.1016/j.jaci.2018.02.040.

## The Skin Microbiome and Atopic Dermatitis

A novel antimicrobial peptide (AMP) shows promise in controlling skin infection in atopic dermatitis (AD) without disrupting the microbial community as systemic antibiotic treatments do.

“Human skin harbors up to 1 million bacteria per square centimeter,” says Teruaki Nakatsuji, associate project scientist in the Department of Dermatology at the University of California San Diego, California.

Dr. Nakatsuji and a team led by Richard Gallo, M.D., are focusing on the most abundant skin bacteria – coagulase negative *Staphylococcus*; specifically, *S. hominis* and *S. epidermidis*. Research by Dr. Nakatsuji and colleagues has shown that *S. epidermidis* helps control skin inflammation after injury.<sup>1</sup>

Like gut bacteria, skin bacteria help to establish and maintain a healthy homeostasis. “We found that some species of commensal bacteria produce AMPs on the skin.<sup>2</sup> We purified very active peptides from the culture of the bacteria and identified that they are novel AMPs,” says Dr. Nakatsuji.

The targeted microbial transplant technique involves applying a bacterial strain that produces AMPs, and which is isolated from healthy human skin, to the skin of patients with eczema. A Phase 2a trial (NCT02144142) showed that this technique significantly reduced *S. aureus* counts on patients’ skin within 24 hours.<sup>3</sup> “We treated the whole arm, including non-lesional skin,” notes Dr. Nakatsuji. A subsequent week-long trial showed that microbiome transplantation improves eczema-associated inflammation.

Chemical antibiotics kill beneficial and pathogenic bacteria in a nonspecific manner, which can contribute to bacterial imbalance, says Dr. Nakatsuji. “Our AMP isolated from human skin has a selective antimicrobial activity against *S. aureus*. We believe the product has a low risk of inducing imbalanced microbiome, which can lead to immune disorder.”

That the beneficial bacteria produce multiple AMPs confers little risk of generating antibiotic resistance, Dr. Nakatsuji adds. And the technique produces no side effects, he says, because it transplants bacteria frequently found on healthy human skin. “Treatment with chemical antibiotics has much more risk,” he notes.

The experimental cream initially used was stable in a refrigerator for up to one week. Researchers have since partnered with MatriSys Bioscience, which developed a formulation that is shelf-stable at room temperature for longer than 6 months. Researchers’ next step will be to test this formulation in a larger Phase 2b trial. Extending the treatment period to a couple of months might provide enough time to suppress itching or normalize the skin barrier and immune systems, says Dr. Nakatsuji.

Researchers have observed that applying their product increases

りすることによって、単なる保湿を超えた治療ができる日がくるはずだと同先生は言う。

## 皮膚のマイクロバイオーームとアトピー性皮膚炎

抗菌薬の全身投与のように細菌叢を破壊せずにアトピー性皮膚炎 (AD) の皮膚感染をコントロールする方法として、ある新規抗菌ペプチド (AMP) が有望であることが示されている。

「人の皮膚には1平方センチメートルあたり最大で100万個の細菌が棲みついています」と言うのは、カリフォルニア州にあるUniversity of California San Diegoの皮膚科の准プロジェクト研究員 (associate project scientist)、Teruaki Nakatsuji先生である。

Nakatsuji先生とRichard Gallo先生が率いるチームは、皮膚に最も多量に常在する菌であるコアグララーゼ陰性ブドウ球菌属、具体的には *S. hominis* と *S. epidermidis* に注目している。Nakatsuji先生らの研究で、外傷後の皮膚の炎症を抑えるのに *S. epidermidis* が役立っていることが示されている<sup>1</sup>。

腸内細菌と同様、皮膚細菌は健全なホメオスタシスの確立や維持に役立っている。「私たちは、一部の共生細菌が皮膚上でAMPを産生することを見いだしました<sup>2</sup>。その培養菌からきわめて活性の高いペプチドを精製し、それらが新規のAMPであることを明らかにしました」と Nakatsuji先生は言う。

標的化微生物移植法では、健康な人の皮膚からAMPを産生する細菌株を分離し、湿疹患者の皮膚に塗布する。第IIa相試験 (NCT02144142) では、この方法によって、患者の皮膚上の *S. aureus* 数が24時間以内に有意に減少することが示された<sup>3</sup>。「治療は、非病変部の皮膚も含む腕全体に行いました」と Nakatsuji先生は指摘する。その後行われた1週間にわたる試験では、マイクロバイオーーム移植によって湿疹に伴う炎症が改善することが示された。

化学的抗生物質は有用菌も病原菌も無差別に死滅させ、細菌バランスが崩れる原因となる可能性があるという。Nakatsuji先生は言う。「私たちがヒト皮膚から分離したAMPは、*S. aureus* に対して選択的な抗菌活性を持っています。このAMPは、免疫異常を招くおそれのあるマイクロバイオーームの不均衡を引き起こすリスクが低いと考えています」。

さらにNakatsuji先生によると、この有用菌は複数のAMPを産生するため、抗生物質耐性が生じるリスクはほとんどないという。また、この方法は健康な人の皮膚に常在する細菌を移植するため、副作用は生じない。「化学的抗生物質による治療のほうがはるかに高リスクです」と同先生は指摘する。

最初に用いられた試験用のクリームは、冷蔵庫で最長1週間、安定性を保った。研究者らはその後MatriSys Bioscience社と提携し、同社は室温で6ヵ月以上保存可能な製剤を開発した。研究者らの次のステップは、この製剤をより大規模な第IIb相試験で検証することである。治療期間を2～3ヵ月間に延長すれば、痒みを抑えたり、皮膚バリアや免疫系を正常化したりするのに十分な時間が得られるかもしれないと Nakatsuji先生は言う。

製剤を塗布することで皮膚の *S. aureus* 感染に対する抵抗性が高まるこ

the skin's resistance to *S. aureus* infection, but they have yet to test whether the transplanted bacteria can propagate on the skin and continue producing their AMPs long-term.

## References

1. Lai Y, Di Nardo A, Nakatsuji T, et al. Commensal bacteria regulate Toll-like receptor 3-dependent inflammation after skin injury. *Nat Med.* 2009;15(12):1377-1382.
2. Nakatsuji T, Chen TH, Narala S, et al. Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against *Staphylococcus aureus* and are deficient in atopic dermatitis. *Sci Transl Med.* 2017;9(378). pii: eaah4680. doi: 10.1126/scitranslmed.aah4680.
3. MatriSys Bioscience. Data on file.

## The Right Psoriasis Drug for Each Patient

When selecting systemic treatments for patients with psoriasis and comorbid conditions, dermatologists can choose safe, effective treatments that may also reduce certain comorbidities.

"We consider many factors when we think about which biologic to choose for which patient," says Mark Lebwohl, M.D. He is Waldman Professor and Chairman in the Kimberly and Eric J. Waldman Department of Dermatology at the Icahn School of Medicine at Mount Sinai in New York City, New York.

For a hypothetical patient with severe psoriasis, multiple sclerosis (MS), and Crohn's disease (CD), says Dr. Lebwohl, one could choose any biologic – but the interleukin (IL)-17 inhibitor secukinumab has been shown to benefit MS.<sup>1</sup> TNF- $\alpha$  inhibitors are known to exacerbate demyelinating diseases, including MS, he notes.<sup>2</sup>

For CD, Dr. Lebwohl advises, "Ustekinumab might emerge as the treatment for such patients. It does not worsen MS and it improves CD." Adalimumab, infliximab, ustekinumab, and certolizumab pegol are FDA-approved for CD. Phase II study of apremilast has been completed for ulcerative colitis, he adds, and methotrexate and cyclosporine are safe in the context of IBD.

For psoriatic arthritis, says Dr. Lebwohl, the TNF- $\alpha$  inhibitors and IL-17 inhibitors have the most convincing data. For patients who develop psoriasis while on a TNF- $\alpha$  inhibitor, he says, ustekinumab is very useful. The TNF- $\alpha$  inhibitors also have the most data showing that they protect against cardiovascular disease, he notes.

Regarding hepatitis C, says Dr. Lebwohl, the best study showed that etanercept given with interferon and ribavirin resulted in a higher degree of viral clearing and less hepatic fibrosis.<sup>3</sup> With hepatitis B, says Dr. Lebwohl, "The conclusions are murkier. We worry about reactivation if patients are surface-antigen positive or have an antibody to core antigen. The bottom line is, I would avoid TNF- $\alpha$  inhibitors in patients who are surface-antigen positive, and I would be cautious – thoroughly monitoring LFTs (Liver Function Tests) and viral titers – in patients who are antibody-to-core-antigen positive. The same can be said of all the other drugs – monitor viral titers and LFTs, because we don't have enough data. Methotrexate and cyclosporine are contraindicated. Acitretin appears to be safer."<sup>4</sup>

When dealing with obesity, he says, infliximab and ustekinumab work best owing to their weight-based dosing, but the anti-IL-17 and IL-23 antibodies are so effective that they work well even in obese patients. With skin malignancies such as squamous cell carcinoma (SCC), he adds, "We know that TNF- $\alpha$  inhibitors increase SCC. It appears the IL-17 and IL-23 inhibitors and apremilast will probably end up being safe, though it's too early to state that definitively." Acitretin is also protective here, he says.

とは認められているものの、移植された細菌が皮膚上で増殖して長期間にわたってAMPを産生し続けられるかどうかの検証はまだ行われていない。

## 個々の患者に応じた適切な乾癬治療薬

皮膚科医が乾癬と併存疾患のある患者に対して全身療法を選択する場合、安全で効果的なだけでなく、特定の併存疾患も軽減し得る治療法を選ぶことができる。

「どの患者さんにどの生物学的製剤を使うべきかを考えるとき、私たちは多くの因子を検討します」と言うのはMark Lebwohl先生である。同先生は、ニューヨーク州ニューヨークにあるIcahn School of Medicine at Mount SinaiのKimberly and Eric J. Waldman 皮膚科のWaldman教授兼学部長である。

重度の乾癬、多発性硬化症 (MS) およびクローン病 (CD) を有する患者を仮定した場合、いずれの生物学的製剤も選択可能だが、MSにはインターロイキン (IL) -17阻害薬のセクキヌマブが有効であることが明らかになっている<sup>1</sup>。TNF- $\alpha$ 阻害薬は、MSを含む脱髄疾患を増悪させることが知られているとLebwohl先生は指摘する<sup>2</sup>。

Lebwohl先生によると、CDに対しては「ウステキヌマブが治療薬として使われ始めているようです。この薬はMSを悪化させることはなく、CDを改善します」と助言する。アダリムマブ、インフリキシマブ、ウステキヌマブおよびセルトリズマブ ペゴールはCD治療薬としてFDAに承認されている。潰瘍性大腸炎に対するアプレミラストの第II相試験が完了しており、メトトレキサートとシクロスポリンは炎症性腸疾患に対し安全に使用できると同先生は補足する。

Lebwohl先生によると、乾癬性関節炎に対してはTNF- $\alpha$ 阻害薬とIL-17阻害薬で非常に信頼できるデータが得られているという。TNF- $\alpha$ 阻害薬を投与中に乾癬を発症した患者には、ウステキヌマブがきわめて有用であると同先生は言う。心血管系疾患の発症を防ぐことを示すデータが最も多いのもTNF- $\alpha$ 阻害薬であると同先生は指摘する。

C型肝炎に関しては、エタネルセプトをインターフェロンおよびリバビリンと併用するとより高いレベルのウイルス排除が得られ、肝線維症が抑えられることが研究によって示されているとLebwohl先生は言う<sup>3</sup>。同先生によると、B型肝炎については「結論はそれほど確かではありません。患者さんが表面抗原陽性の場合やコア抗原に対する抗体を持っている場合には、再活性化の心配があります。結論としては、表面抗原陽性の患者さんにはTNF- $\alpha$ 阻害薬を使うのを避け、コア抗原に対する抗体が陽性の患者さんには肝機能検査値 (LFT) とウイルス力価の綿密なモニタリングを行って用心します。他のすべての薬剤についても同じで、十分なデータがないのでウイルス力価とLFTをモニタリングします。メトトレキサートとシクロスポリンは禁忌です。アシトレチンはより安全だと考えられます<sup>4</sup>」。

同先生によると、肥満患者に対して最も効果的なのは体重に応じて用量調整できるインフリキシマブとウステキヌマブだが、抗IL-17抗体や抗IL-23抗体は非常に効果が高いため、肥満患者にもよく効く。さらに同先生は、扁平上皮癌 (SCC) などの皮膚悪性腫瘍では、「TNF- $\alpha$ 阻害薬はSCCの発症リスクを増加させることが知られています。IL-17およびIL-23阻害薬やアプレミラストはおそらく最終的には安全だと思われませんが、それを断言するには時期尚早です」とも述べた。SCCに関してもアシトレチンは予防効果があると同先生は言う。

## References

1. Havrdová E, Belova A, Goloborodko A, et al. Activity of secukinumab, an anti-IL-17A antibody, on brain lesions in RRMS: results from a randomized, proof-of-concept study. *J Neurol*. 2016;263(7):1287-1295.
2. Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, et al. Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor alpha therapy for inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum*. 2001;44(12):2862-2869.
3. Zein NN; Etanercept Study Group. Etanercept as an adjuvant to interferon and ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus infection: a phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Hepatol*. 2005;42(3):315-322.
4. Roenigk HH Jr, Callen JP, Guzzo CA, et al. Effects of acitretin on the liver. *J Am Acad Dermatol*. 1999;41(4):584-588.

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

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 鳥居 秀嗣 先生

今回は2018年2月に開催されたAADからの最新情報です。細胞内シグナル伝達経路を標的とするJAK阻害薬は近年さまざまな疾患においてその有効性に期待が寄せられていますが、特に皮膚科領域では脱毛症や白斑など、未だ有効な治療法に乏しい疾患にもその効果が期待されており、さまざまな臨床試験が進んでいる状況が伝えられています。ざ瘡に関しては経口避妊薬やスピロノラクトンなど本邦では一般に使用されていない薬剤の安全性について報じられていますが、全身抗菌薬の選択や使用方法については未だ十分なエビデンスは得られていないようです。アトピー性皮膚炎については、フィラグリン以外の皮膚バリア構成蛋白にも異常が報告されており、これらの

補正による治療の可能性が示唆されています。また皮膚の常在菌が産生する新規抗菌ペプチドをうまく利用することで、マイクロバイオームの不均衡を起さずに病原菌をコントロールする理想的な戦略も模索されているようです。最後に乾癬に関してですが、併存症への注意喚起がなされています。例えば生物学的製剤の中には、クローン病や多発性硬化症を悪化あるいは軽快させるものがあり、投与に際してこれらに配慮が必要なことがあります。また安全性の観点では、肝炎ウイルスの再活性化や悪性腫瘍の発症リスクなどに関する薬剤ごとの情報にも注意するよう勧められています。

### 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  
**Podiatric Medicine Editor:**  
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/>

