

アトピー性皮膚炎-病態理解と治療に関する 最近の進歩



井川 健



獨協医科大学 医学部 皮膚科学講座

第69回社会保険指導者講習会プログラム
生涯教育講演 II
2025年10月26日

COI開示

井川 健

講演料等:

サノフィ株式会社、日本イーライリリー株式会社、アッヴィ合同会社、レオファーマ株式会社、マルホ株式会社、ファイザー株式会社、大塚製薬株式会社

本日の内容

- 総論
- 病態、治療(急速な進歩)
- 症例呈示
- さらに加速する新規治療薬開発
- 課題(経済的なことを含めて)

○ 総論

○ 病態、治療(急速な進歩)

○ 症例呈示

○ さらに加速する新規治療薬開発

○ 課題(経済的なことを含めて)

アトピー性皮膚炎

定義：アトピー性皮膚炎は、増悪・軽快を繰り返すかゆみのある、湿疹を主病変とする疾患であり、患者の多くはアトピー素因を持つ。

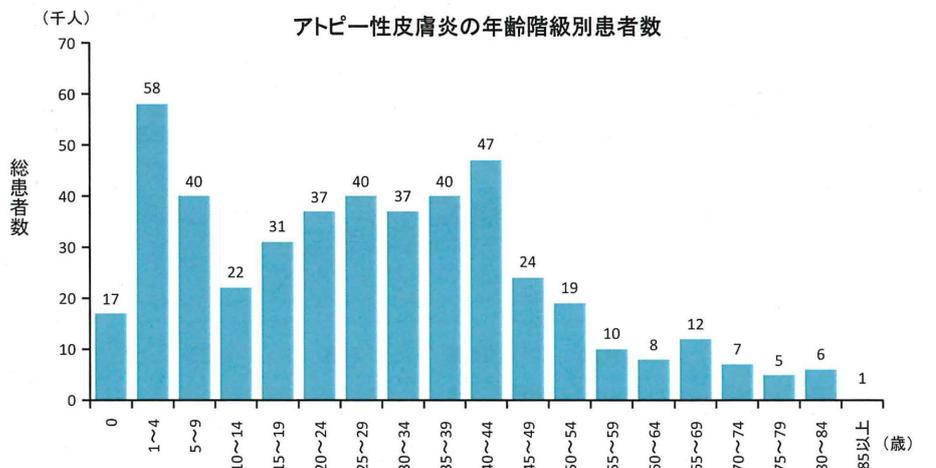
小児期以降、寛解となる症例が多いとされているが...



重症成人型アトピー性皮膚炎

アトピー性皮膚炎の疫学

- アトピー性皮膚炎は成人にも多くみられる疾患である。

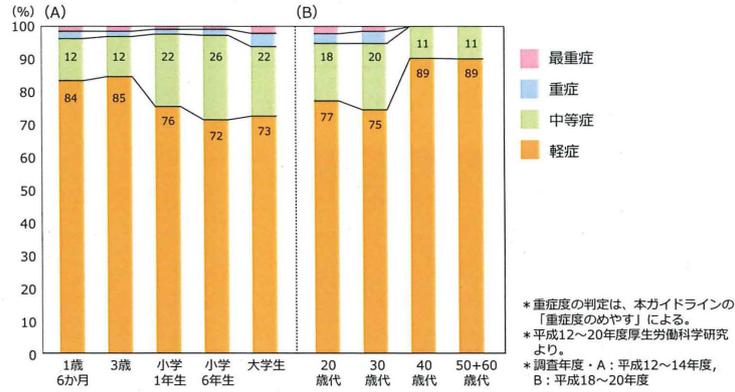


* 不詳を除く

調査方法：全国の医療施設を利用する患者を対象した調査を行い、調査日現在において、継続的に医療を受けている者を以下の式で推計した。総患者数＝入院患者数＋初診外来患者数＋再来外来患者数×平均診療間隔×調整係数（6/7）

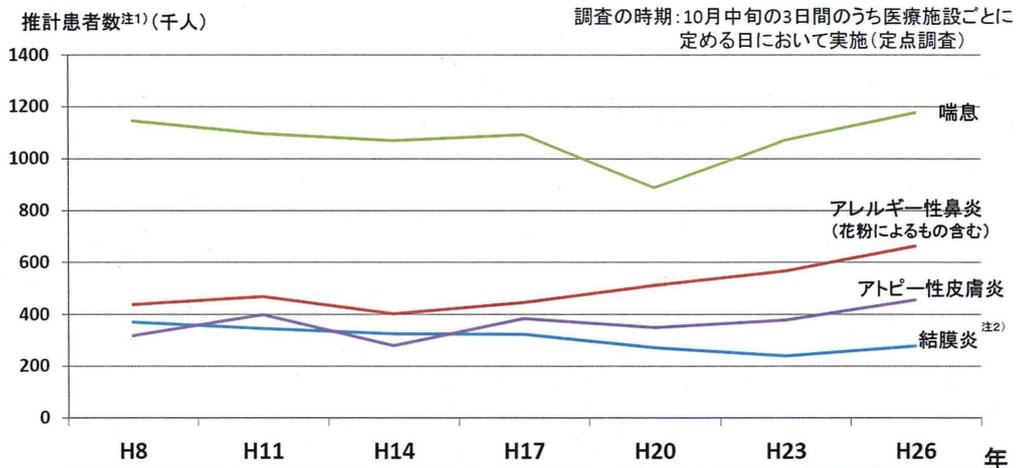
厚生労働省 平成26年度患者調査より作図

アトピー性皮膚炎の重症度別割合



簡易版 アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2015 (p2)

アレルギー疾患 推計患者数の年次推移

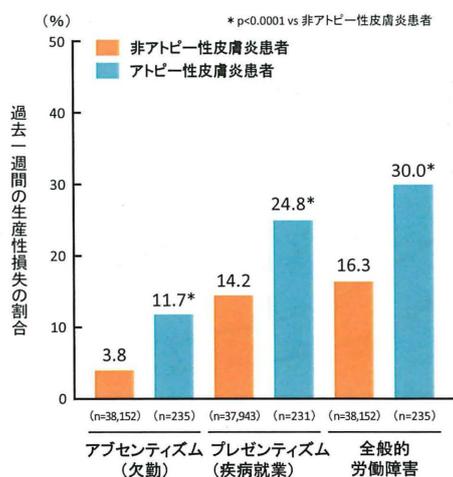


注1) 推計患者数: 患者調査において、調査日現在、継続的に医療を受けている者(調査日には医療施設を受療していない者も含む。)の数を、算式により推計したもの。
 注2) 結膜炎: 非アレルギー性の結膜炎患者を含む。

アレルギー疾患により医療機関を受診する患者数は、増加傾向である。

アレルギー疾患の現状等 資料2 (平成28年2月3日 厚労省) より

アトピー性皮膚炎による生産性の損失



定義

- ▶ アブセンティズム (Absenteeism)
 - 欠勤や休職、あるいは遅刻、早退など、職場にいないことができず、業務に就けない状態。
- ▶ プレゼンティズム (Presenteeism)
 - 出勤しているにも関わらず、心身の健康上の問題により、十分にパフォーマンスが上がらない状態。
- ▶ 全般的労働障害
 - アブセンティズム又はプレゼンティズムによる生産性損失。

Whiteley J et al. Curr Med Res Opin 2016; 1-7より改変

他疾患と比較したQOLへの影響①

- ▶ アトピー性皮膚炎患者は、皮膚疾患の中でQOLが最も低かった。

診断	患者の例数 (男/女)		DLQIスコア平均値 (標準偏差)	
	外来患者	入院患者	外来患者	入院患者
乾癬	19 (7/12)	31 (13/18)	13.3 (8.7)	12.3 (7.3)
アトピー性皮膚炎	14 (3/11)	21 (7/14)	15.3 (8.1)	16.2 (7.4)
他の湿疹	38 (14/24)	17 (6/11)	7.9 (7.6)	15.2 (5.7)
蕁麻疹	12 (4/8)	4 (2/2)	6.4 (5.4)	8.3 (5.5)
水疱症	2 (1/1)	3 (1/2)	4.5 (4.9)	12.5 (4.9)
紅皮症	5 (0/5)	2 (1/1)	4.0 (2.5)	6.5 (3.5)
多汗症	6 (2/4)	-	9.0 (4.0)	-
膠原病	7 (3/4)	2 (0/2)	4.9 (5.0)	4.5 (6.4)
そう痒症	6 (2/4)	7 (2/5)	11.3 (8.0)	7.7 (5.2)
ざ瘡	9 (5/4)	-	6.1 (4.7)	-
ウイルス性疣贅	8 (6/2)	-	4.4 (0.9)	-
その他諸々	74 (27/47)	13 (4/9)	6.2 (5.3)	12.9 (7.4)
すべて	200 (74/126)	100 (36/64)	7.9 (6.9)	12.9 (7.0)
健康対照者	100 (34/66)		0.4 (1.3)	

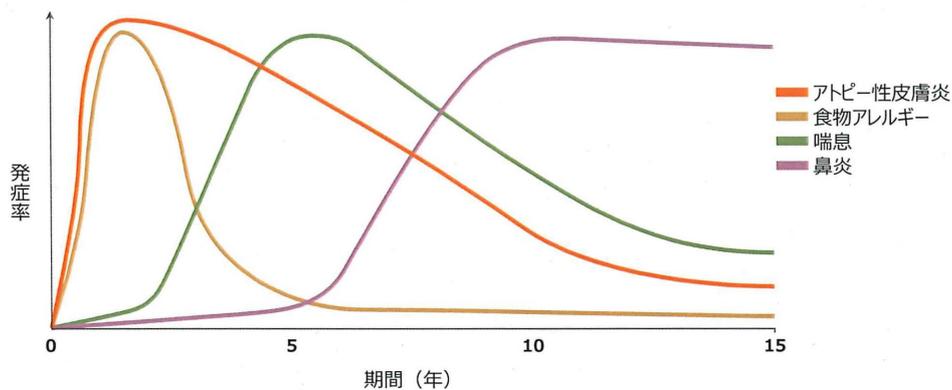
【対象・方法】 皮膚科受診中の患者300例と性・年齢をマッチさせた健康成人100例を対象に、DLQIによるQOL評価を比較した。

* DLQIはスコアが高いほどQOLが低下していることを示す。
DLQI=皮膚の状態に関するアンケート

Zachariae R et al. Acta Derm Venereol 2000;80:272-276.

アレルギーマーチ

- ▶ アトピー性皮膚炎は、通常、喘息、食物アレルギー、アレルギー性鼻炎などの他のアレルギー性疾患に先行して発症する¹⁾。
- ▶ 重症アトピー性皮膚炎患者の70%は喘息を発症する²⁾。
- ▶ 経皮感作とその後のアレルギー疾患発症との関連が示唆されている³⁾。



- 1) Barnetson RS et al. BMJ 2002; 324(7350): 1376-1379
- 2) Bantz SK et al. J Clin Cell Immunol 2014; 5(2).pii: 202
- 3) Du Toit et al. N Engl J Med 2015; 372:803-813

- 総論
- **病態、治療(急速な進歩)**
- 症例呈示
- さらに加速する新規治療薬開発
- 課題(経済的なことを含めて)

ガイドライン におけるアトピー性皮膚炎の治療の目標

- ▶ 日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎診療ガイドラインと厚生労働省研究班および日本アレルギー学会の診療ガイドラインが統合され、すべての医師、医療従事者を対象として作成されたアトピー性皮膚炎診療ガイドライン2018/2021をベースに、国内外の新しい知見を加えた改訂版が2024年11月にリリースされた。

日本皮膚科学会ガイドライン

アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2024

公益社団法人日本皮膚科学会
一般社団法人日本アレルギー学会
アトピー性皮膚炎診療ガイドライン策定委員会
佐伯秀久¹⁾ 大矢幸弘²⁾ 荒川浩一³⁾ 市山 進⁴⁾ 勝沼俊雄⁵⁾ 加藤則人⁶⁾
田中暁生⁷⁾ 谷崎英昭⁸⁾ 常深祐一郎⁹⁾ 中原剛士¹⁰⁾ 長尾みづほ¹¹⁾ 成田雅美¹²⁾
秀 道広¹³⁾ 藤澤隆夫¹⁴⁾ 二村昌樹¹⁵⁾ 益田浩司¹⁶⁾ 松原知代¹⁷⁾ 室田浩之¹⁸⁾
山本貴和子¹⁹⁾ 古田淳一²⁰⁾

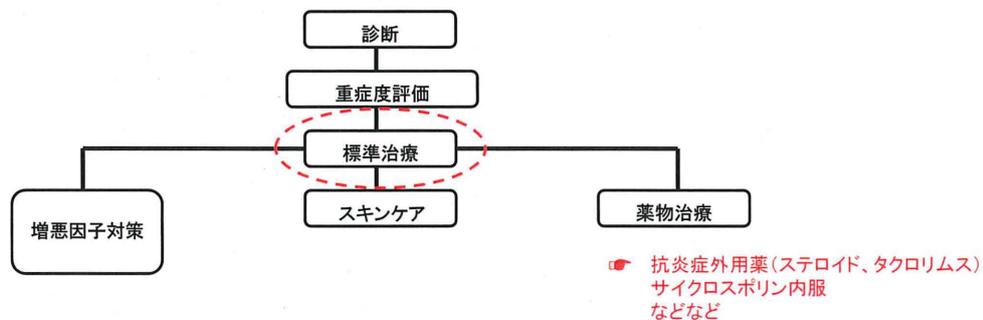
治療の目標

治療の最終目標（ゴール）は、症状がないか、あっても軽微で、日常生活に支障がなく、薬物療法もあまり必要としない状態に到達し、それを維持することである。

また、このレベルに到達しない場合でも、症状が軽微ないし軽度で、日常生活に支障をきたすような急な悪化がおこらない状態を維持することを目標とする。

日皮会誌: 134(11), 2741-2843, 2024(令和6)

アトピー性皮膚炎の診療指針



アトピー性皮膚炎治療ガイドライン, 2005 より改変

「標準治療」とは？

◎臨床試験や研究によりその**効果と安全性が証明**され、**医療専門家の間で一般的に受け入れられている**治療方法。

◎**医療保険が適用**される、現在利用できる**最良の**治療法。



その時代の「診療ガイドライン」等において推奨される治療、
と考えてよい。

外用療法(私見)

- ・ アトピー性皮膚炎の治療薬の基本
- ・ 安全性が高い(全身への影響が最も少ない薬剤投与方法)
- ・ 保湿外用剤も大きくみたときの外用療法薬
- ・ 現時点では外用療法なしのアトピー性皮膚炎治療は考えにくい



外用ステロイド薬 (私見)

- | | |
|---------------------|----------------|
| ○ バリエーションの豊富さ | × 局所副作用(連用による) |
| ○ 良好な治療効果 | × 治療の限界? |
| ○ アトピー性皮膚炎治療(外用)の中心 | |

外用免疫抑制薬 (私見)

- | | |
|-------------------------|------------|
| ○ 良好な治療効果 | × 刺激感 |
| ○ 痒みに有効 | × 炎症抑制力に限界 |
| ○ ステロイド外用剤の副作用の多くが起きにくい | × 毛包虫 |
| | × 感染リスク |

全身療法(これまでの)(私見)

経口免疫抑制剤 → シクロスポリンA

- 即効性
- 痒みに有効
- 中止が容易(薬物としては)
- × 腎機能障害、高血圧
- × 定期的モニタリング
- × 発がんリスク
- × 感染リスク

経口ステロイド

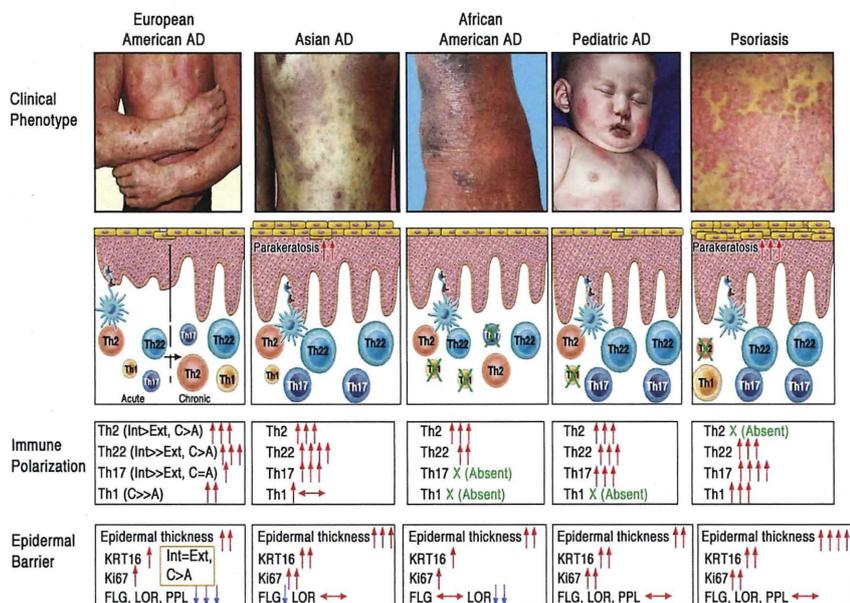
- 皮膚科医にとって使い慣れている
- ある程度良好な治療効果
- × 様々な全身性副作用
- × 定期的モニタリング
- × 中止が困難(効果として、薬物としても)

光線療法

- 治療効果
- 痒みに対する効果
- × 機器が必要
- × 通院頻度
- × 上記等含めての継続性
- × 再発の速さ

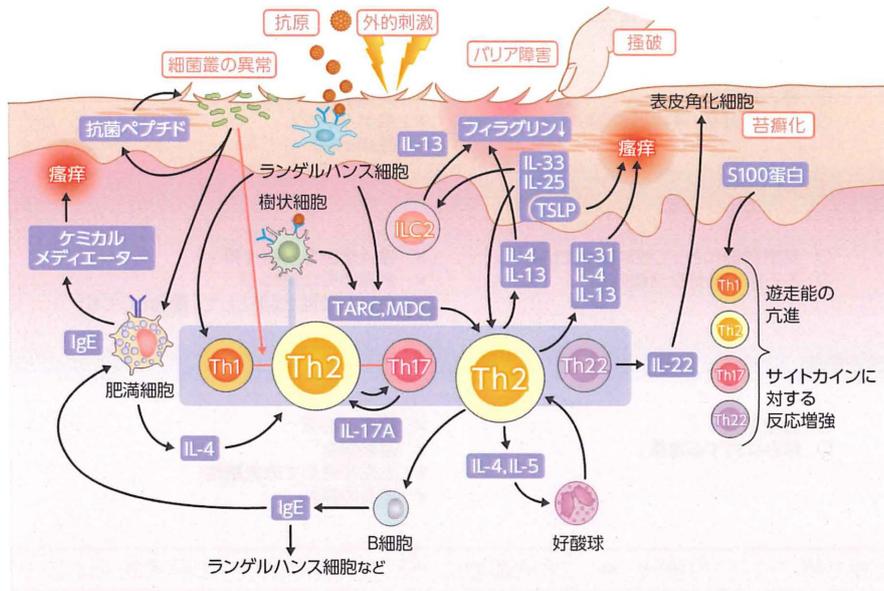
長期で使いにくい治療法 → これら薬物による「長期寛解維持」は現実的ではない？

アトピー性皮膚炎は同じような症状のようでも、背景は多彩な疾患である



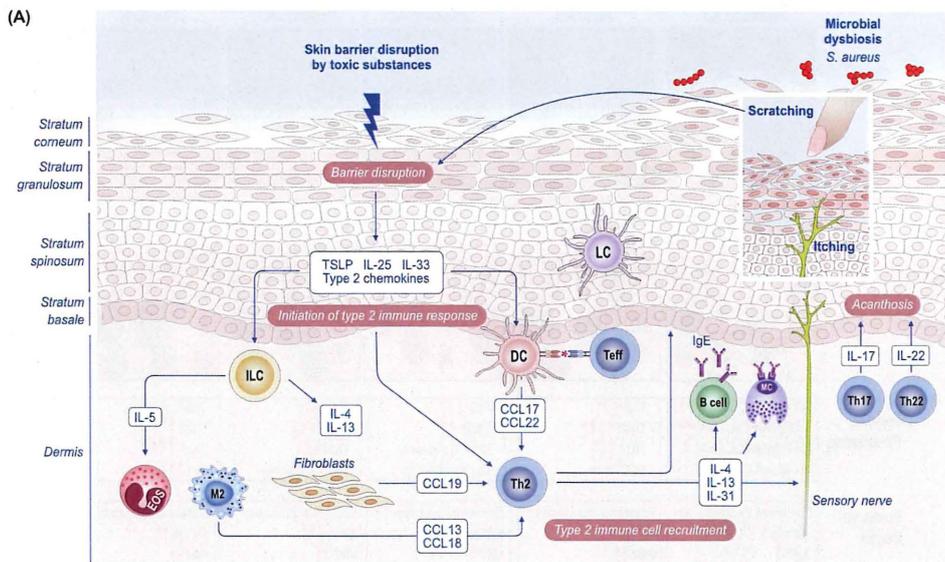
Journal of Allergy and Clinical Immunology
Volume 143 Issue 1 Pages 1-11 (January 2019)

アトピー性皮膚炎の炎症の機構



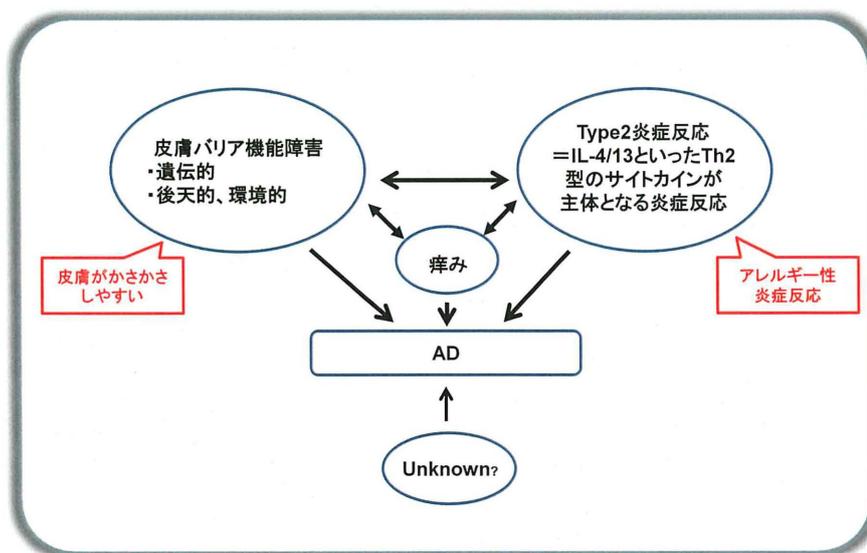
一般社団法人日本アレルギー学会/公益社団法人日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎診療ガイドライン作成委員会
アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2021. アレルギー 2021; 70: 1257-1342.

Type2炎症を中心としたADの病態形成メカニズム



Cellular & Molecular Immunology (2025) 22:211 – 242

多くのアトピー性皮膚炎患者さんに共通する要因



演者作

アトピー性皮膚炎の新規治療薬 (日本に於いて, -2018)

生物学的製剤

- 🔴 デュピルマブ (anti-IL-4R antibody) 2018
- 🔵 ネモリズマブ (anti-IL-31R antibody) 2022
- 🔴 トラロキヌマブ (anti-IL-13 antibody) 2022-3
- 🔴 レプリキズマブ (anti-IL-13 antibody) 2024

小分子化合物

- 🔴 JAK 阻害薬
 - デルゴシチニブ (外用薬) 2020
 - バリシチニブ (全身投与薬) 2020
 - ウパダシチニブ (全身投与薬) 2021
 - アプロシチニブ (全身投与薬) 2021

ターゲットが狭い(病態特異的)
安全性↑
治療効果↑
が基本コンセプト!

PDE4 inhibitor

ジファミラスト (外用薬) 2022

AhR agonist

タピナロフ (外用薬) 2024

演者作

アトピー性皮膚炎新規全身治療薬適用年齢 (2025年6月現在)

	0.5y	2y	~	6y	12y	(13y)	15y
デュピルマブ (サノフィ)	○	○	○	○	○	○	○
トラロキヌマブ (レオファーマ)							○
レプリキズマブ (イーライリリー)					○	○	○
ネモリズマブ (マルホ)				○	○	○	○
バリシチニブ (イーライリリー)		○	○	○	○	○	○
ウバダシチニブ (アッヅイ)					○	○	○
アプロシチニブ (ファイザー)					○	○	○

黒字はbio製剤
赤字は小分子化合物(内服)

各添付文書から 演者作

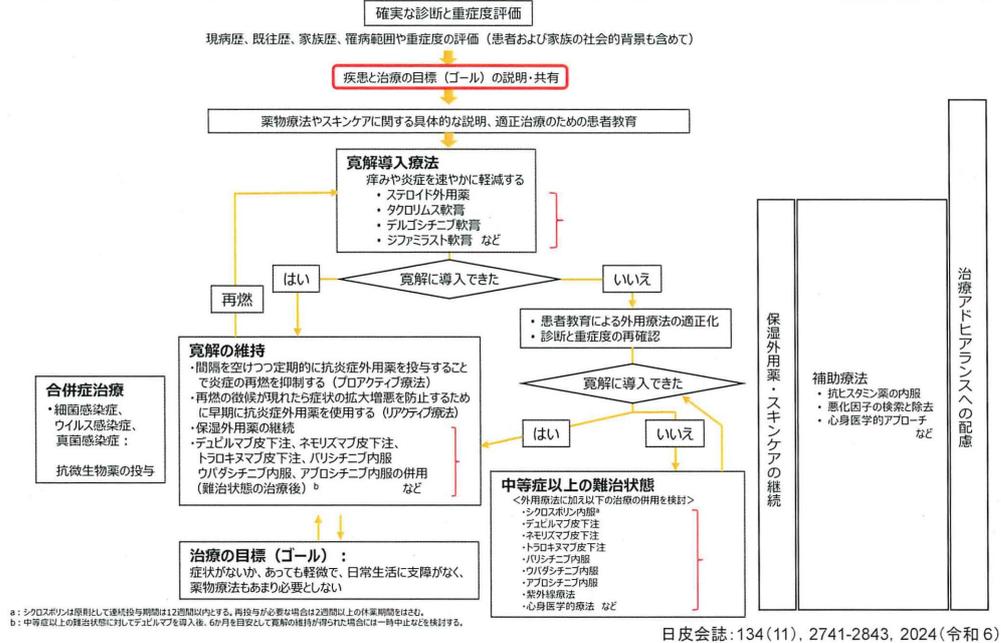
アトピー性皮膚炎新規外用薬適用年齢 (2025年6月現在)

	0.3y	0.5y	~	6y	12y	(13y)	15y
デルゴシチニブ (鳥居)		○	○	○	○	○	○
ジファミラスト (大塚)	○	○	○	○	○	○	○
タピナロフ (鳥居)					○	○	○

*タクロリムス軟膏は小児用は2歳から使用可能

各添付文書から 演者作

アトピー性皮膚炎の診断治療アルゴリズム [日本皮膚科学会ガイドライン]



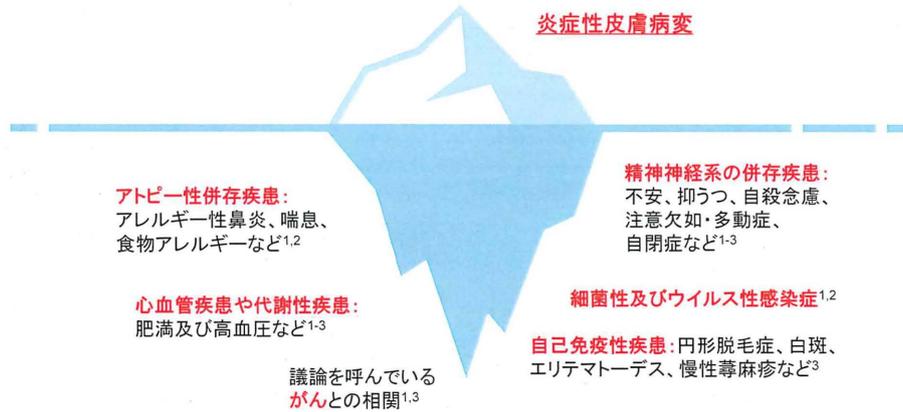
主たる全身療法薬(生物学的製剤、小分子化合物)投与基準

*一部薬物では異なるので添付文書あるいは最適使用推進ガイドラインを確認のこと。

- ① 施設要件:「施設要件ア」又は「施設要件イ」と記載
 - ア 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に、5年以上の皮膚科診療の臨床研修を行っていること。
 - イ 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に6年以上の臨床経験を有していること。うち、3年以上は、アトピー性皮膚炎を含むアレルギー診療の臨床研修を行っていること。
- ② 前治療要件:「前治療要件ア」又は「前治療要件イ」と記載
 - ア 成人アトピー性皮膚炎患者であって、アトピー性皮膚炎診療ガイドラインで重症度に応じて推奨されるステロイド外用薬(ストロングクラス以上)やカルシニューリン阻害外用薬による適切な治療を直近の6か月以上行っている。
 - イ 成人アトピー性皮膚炎患者であって、ステロイド外用薬やカルシニューリン阻害外用薬に対する過敏症、顕著な局所副作用若しくは全身性副作用により、これらの抗炎症外用薬のみによる治療の継続が困難。
- ③ 疾患活動性の状況として、次に掲げるすべての項目の数値を記載
 - ア IGAスコア ⇒ 3以上
 - イ 全身又は頭頸部のEASIスコア ⇒ 16以上(頭頸部で2.4以上)
 - ウ 体表面積に占めるアトピー性皮膚炎病変の割合(%) ⇒ 10%以上

★継続投与にあたっては、投与開始時の情報を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。

皮膚病変はアトピー性皮膚炎の病態全体からみると 氷山の一角に過ぎない・・・かも



1. Brunner, P. M. et al.: J Invest Dermatol., 137(1), 18(2017); 2. Silverberg, J. I.: Ann Allergy Asthma Immunol., 123(2), 144(2019); 3. Andersen, Y. M. F. et al.: Curr Dermatol Rep., 6(1), 35(2017)

⇒ 全身療法の早期導入の議論や、
導入の目安の変化(皮膚症状の重症度のみではない基準)がでてくるかもしれない。

- 総論
- 病態、治療(急速な進歩)
- **症例呈示**
- さらに加速する新規治療薬開発
- 課題(経済的なことを含めて)

重症AD患者
Bio製剤による治療前後(半年程度)



中等症AD患者
Bio製剤による治療前後(3か月程度)

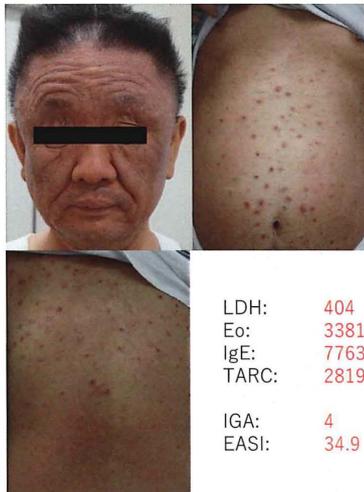


重症AD患者
JAK阻害剤による治療前後(4週間)



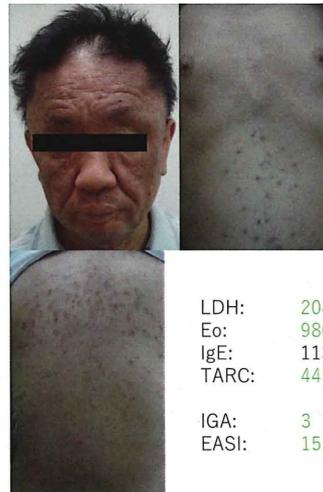
Not all cases will have the same outcome.

54歳 男性, 痒疹型 (JAK阻害薬による治療例)



LDH: 404
Eo: 3381
IgE: 7763.6
TARC: 28190
IGA: 4
EASI: 34.9

start



LDH: 204
Eo: 980
IgE: 11373.0
TARC: 4452
IGA: 3
EASI: 15.95 (EASI54)

4W

"after 3 days,
already no
itch!"

JAK阻害薬投与 小児AD例（自験例）

8歳男児。

3歳ごろから皮膚症状出現。喘息、鼻炎あり。花粉症あり。家族歴なし。
顔面は皮膚症状ほぼなし。体幹は乾燥肌と軽度の湿疹反応。
四肢に痒疹結節。



IGA:3、EASI:19.6、DLQI:13、POEM:17、ADCT:11、itchVAS:54/100
IgE:877、Eo:12.8%(WBC:7800)、SCCA2:1.3、TARC:1790

* 紹介した症例は臨床症例の一部を紹介したもので、全ての症例が同様の結果を示すわけではありません。

小分子化合物製剤投与 小児AD例 3Mo later（自験例）

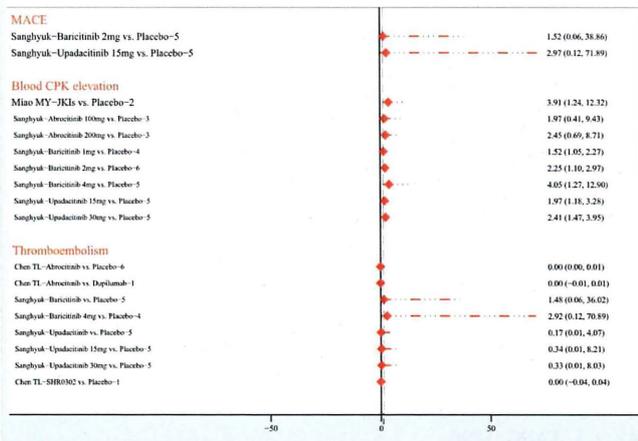


IGA:1、痒みスコアは1/0
IgE:500、Eo:4.8%(WBC:6300)、TARC:810

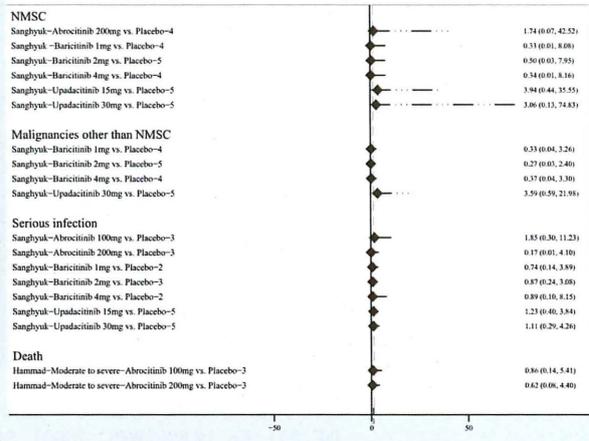
* 紹介した症例は臨床症例の一部を紹介したもので、全ての症例が同様の結果を示すわけではありません。

JAK阻害薬をアトピー性皮膚炎治療に使用する際のAEs (重度なものについて抜粋)

Cardiovascular System

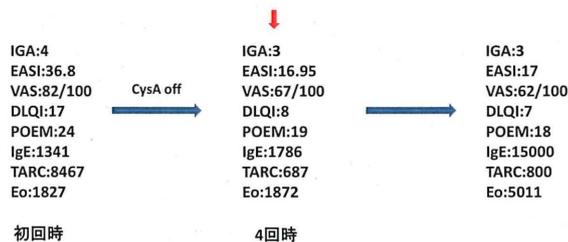


Serve adverse effects



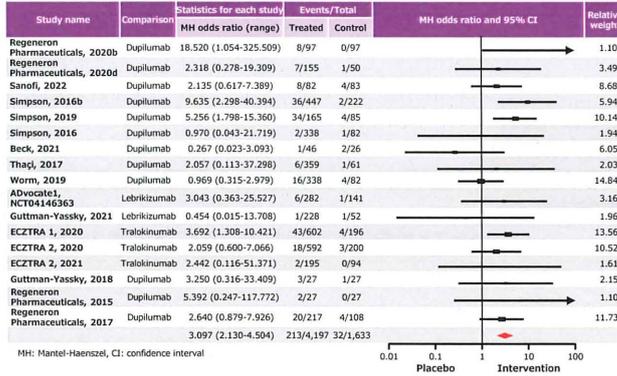
Front Immunol. 2024 Feb 23;15:1342810.

結膜炎(Th2サイトカイン阻害生物学的製剤による治療中)



アトピー性皮膚炎に対する生物学的製剤の臨床試験における結膜炎発症率のメタ解析

アトピー性皮膚炎に対する生物学的製剤による結膜炎の発症率¹



MH: Mantel-Haenszel, CI: confidence interval

目的: アトピー性皮膚炎 (AD) に対する生物学的製剤による結膜炎の発症率を評価する
 試験デザイン: ランダム化比較試験のシステマティックレビュー
 対象: AD患者における生物学的製剤 (デュピルマブ、レブリキズマブ、トラロキヌマブ) による結膜炎の発症率を報告した17のランダム化比較試験からの患者 (115,830例)
 方法: システマティックレビュー及びメタアナリシス (PROSPERO:332077) の標準化された手順を用いてシステマティックレビューを実施した。MEDLINE (PubMed), Directory of Open Access Journals, ClinicalTrials.govを用いて「アトピー性皮膚炎」及び「生物学的製剤」、「デュピルマブ」、「レブリキズマブ」、「トラロキヌマブ」、「IL-13」又は「IL-13シグナル」のキーワードで検索を行った。Mantel-Haenszelオッズ比を用いて結膜炎の発症率を推定した。出版バイアスの有無をEggerの回帰分析で評価した。

アトピー性皮膚炎に対する全身治療による結膜炎の発症率² (計40件のRCT[®]より) (N=14,598)

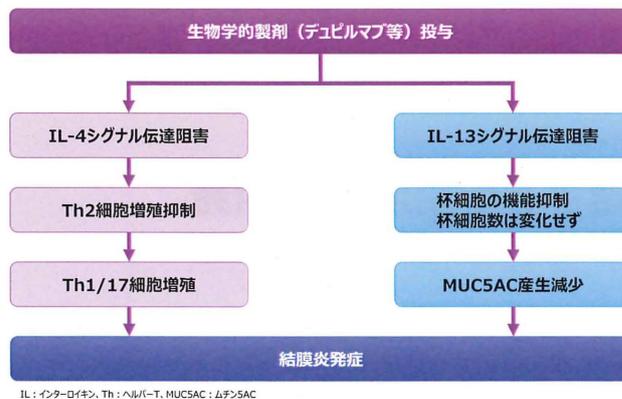
	OR	95% CI	Risk difference (per 1,000 patients)	95% CI
Dupilumab	2.88	2.13-3.90	40 more	25-61 more
Lebrikizumab	2.58	1.33-4.99	34 more	7-82 more
Tralokinumab	2.46	1.60-3.77	32 more	13-58 more

RCT: randomized controlled trials, OR: odds ratio, CI: confidence interval
 * EUCTRA2018-001543-30, NCT03428100, NCT03526861, NCT03568162, NCT03754309, NCT03809663, NCT04146363, NCT04178967, NCT04250337

目的: アトピー性皮膚炎 (AD) の全身治療のベネフィット及び有害事象について体系的に評価する
 試験デザイン: ランダム化比較試験のシステマティックレビュー及びネットワークメタアナリシス
 対象: ADの全身治療と対照療法に関する149のランダム化比較試験における中等度から重症のAD患者 (計28,686例)
 方法: 対象のランダム化比較試験について、MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, Web of Science及びGreyATデータベースにおける2022年11月29日までのデータを検索した。ペーパーレビューが適用して最終的スクリーニング、データ抽出、バイアスリスクの評価を行った。ランダム効果ネットワークメタアナリシスでは、ADの重症度、痒み、睡眠、AD関連の生活の質、再発及び有害事象を評価した。バイスランダム効果メタアナリシスによる従来のメタアナリシスとの結果差を算出した。オッズ比 (OR) を用いて二重アウトカムを要約し、患者1,000人あたり絶対リスク差を算出した。GRADEアプローチにより、エビデンスの確実性を評価した。

1. Alraddadi R, et al. JAAD Int. 2023;13:46-47.より改変
 2. Chu A.W.L, et al. J Allergy Clin Immunol. 2023;152(6):1470-1492.

アトピー性皮膚炎に対しIL-4/13阻害により結膜炎が発症する仮説



Achten R, et al. Clin Exp Allergy. 54(4):241-252.より改変

新規治療薬の特徴（これまでの薬物と比較して…）

- ① 病態形成機序を背景としたnarrow targeted therapeutics
- ② 上記のために、副反応もおこりにくくなっている（？いまのところ…）
- ③ 治療targetの中心にあるものが絞られてきた（type2炎症?）ため、治療効果↑

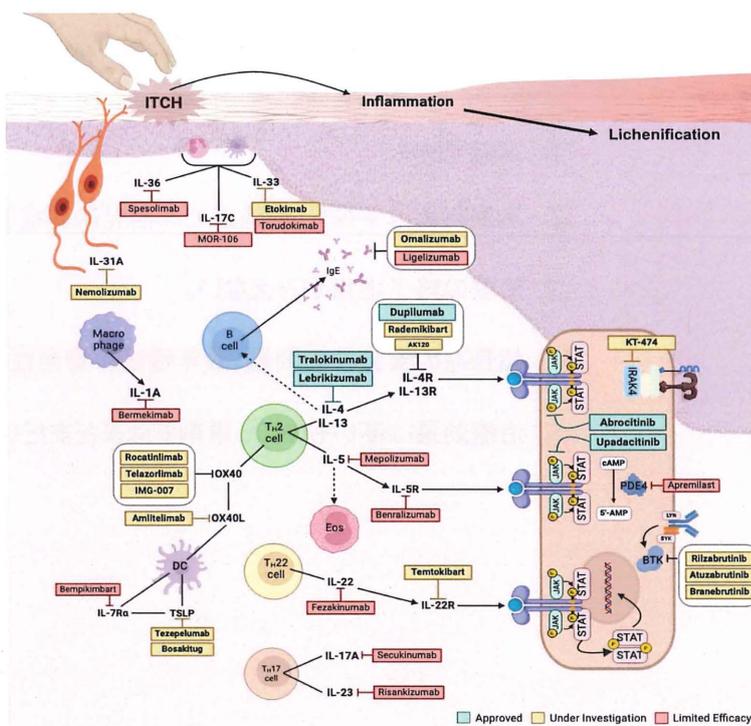
- ◎ 患者さんの疾病負荷の軽減、QOLの改善
- ◎ その結果として、様々な社会的損失の回復
- ◎ 安全性が高く、治療効果の高い新規治療薬の登場は、これまで治療に不信をもっていた患者さんたちに対する対策としても効果的であろう
…といったことが急速に図られているところと考えられる。

- 総論
- 病態、治療（急速な進歩）
- 症例呈示
- **さらに加速する新規治療薬開発**
- 課題（経済的なことを含めて）

アトピー性皮膚炎の病態形成機序と新規治療薬開発状況

*開発中、本邦未承認薬等の情報を含む

現在、100~200の分子をターゲットにした、150以上の臨床試験が施行されている、と言われる。
 (https://www.prnewswire.com/news-releases/with-more-than-150-molecules-in-various-stages-of-development-the-atopic-dermatitis-market-to-witness-entry-of-new-drugs-market-revenue-to-cross-usd-11-billion-by-2027-arizton-301685406.html?utm_source=chatgpt.com)



J Immunol, 214, 9, 2025, 2165-2179

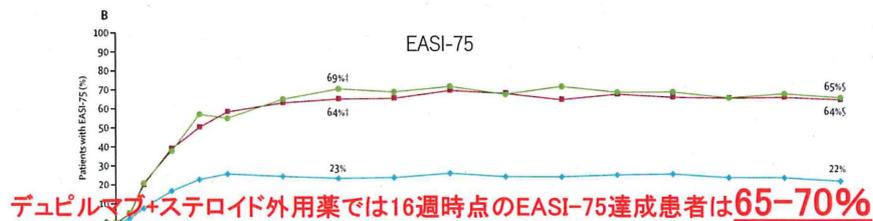
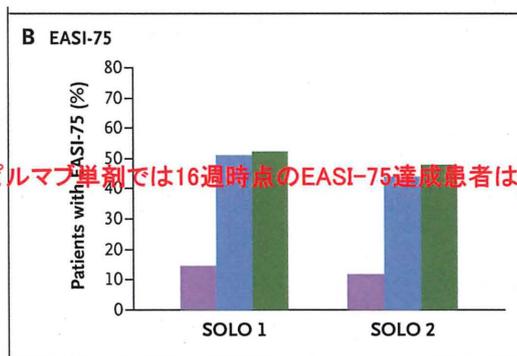
- 総論
- 病態、治療(急速な進歩)
- 症例呈示
- さらに加速する新規治療薬開発
- 課題(経済的なことを含めて)

現時点での新規AD治療に関する問題点

- ① 高額である。
- ② 治療対象は手探り(現時点では他覚的重症度のみ。中等症以上)。
- ③ 治療の終了地点がみえない。
- ④ 超長期の安全性の問題(数年程度の安全性はOK?)。
- ⑤ 治療効果は高いものの、単剤ではまだまだ(外用薬は必須)。

外用薬の併用は重要!

デュピルマブ単剤では16週時点のEASI-75達成患者は50%



Number of patients	0	1	2	4	6	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
Dupilumab qw (n=270)	35	56	106	136	158	171	176	177	188	184	174	182	177	176	177	173	
Dupilumab q2w (n=89)	5	19	34	51	49	58	63	61	64	60	64	61	61	58	60	58	
Placebo (n=264)	6	22	45	61	68	65	62	63	69	64	64	66	67	62	62	57	

The Lancet 2017 389:2287-2303 DOI: (10.1016/S0140-6736(17)31191-1)

高額療養費制度

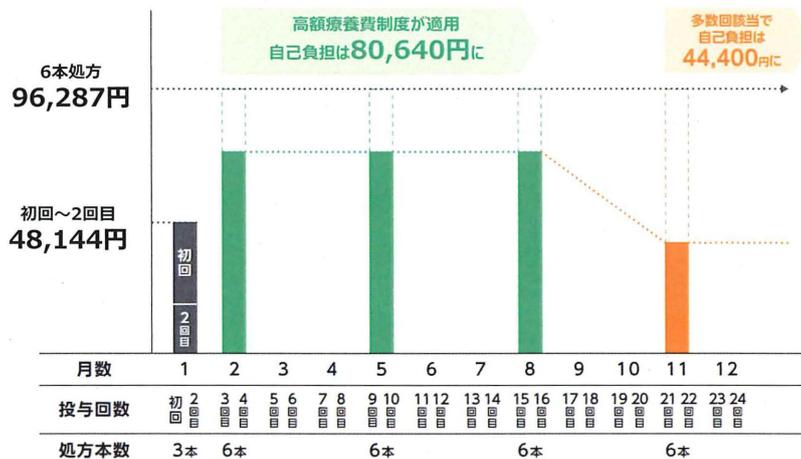
<69歳以下の方の上限額>

適用区分		ひと月の上限額(世帯ごと)
ア	年収約1,160万円～ 健保:標準報酬83万円以上 国保:旧ただし書き所得901万円超	252,600円+(医療費-842,000)×1%
イ	年収約770～約1,160万円 健保:標準報酬53万～79万円 国保:旧ただし書き所得600万～901万円超	167,400円+(医療費-558,000)×1%
ウ	年収約370～約770万円 健保:標準報酬28～50万円 国保:旧ただし書き所得210万～600万円	80,100円+(医療費-267,000)×1%
エ	～年収370万円 健保:標準報酬26万円以下 国保:旧ただし書き所得210万円以下	57,600円
オ	住民税非課税者	35,400円

患者負担額 (長期処方制限なし、高額療養費制度区分:ウ、3割負担の場合)

生物学的製剤Bの1年間の費用は約33.4万円*である
(*48,144円+80,640円×3回+44,400円=334,464円)

■ 3ヵ月分(6本)処方の場合 薬剤費の自己負担額



・月の自己負担上限額は年収約370万～約770万円では「80,100円+(医療費-267,000円)×1%」で計算する。
 ・なお薬剤費を医療費に代入して算出(5万3493円/筒)。
 ・実際の患者負担は、投与するタイミング・付加給付制度の利用、他疾患による高額療養費の利用状況によって変わってきますので、あくまで一例になります