

## 痒みの治療（オクラシチニブの使い方）

鳥取大学獣医学科獣医内科学教室 講師 辻野 久美子

Topics vol. 99 において、痒みのメカニズムについてご紹介させていただきました。今回は、オクラシチニブ（アポキル®）についてお話しします。

オクラシチニブが獣医療で使用されるようになって約6年経ち、多くの一般開業獣医で使用されるようになってきました。オクラシチニブは分子標的薬に分類される薬剤で、痒みに対して非常に効果があり、副作用の強いプレドニゾロンを用いなくても痒みを抑えることができます。本薬剤の出現により、開業獣医からの「難治性掻痒皮膚炎」として本院に紹介される症例数は減るだろうと思っていました。ところが、その症例数は一向に減ることはありませんでした。紹介状を見ると、「オクラシチニブを使用しても痒みが治らない」とのこと。オクラシチニブを正しく使用できていない獣医師が多いことに気がつきました。そこで、オクラシチニブを正しく使うことができるようになるために、痒みのメカニズムと照らし合わせて、この薬剤がどのように痒みに働くのかをお話ししたいと思います。

アトピー性皮膚炎で使用される糖質コルチコイド（いわゆるステロイド製剤）は、細胞核内にあるレセプターに結合して多くの遺伝子の発現を抑制し、種々の炎症性サイトカインの産生を広範囲にわたり抑制することで、強力な免疫抑制作用を示します。しかし、その多くの遺伝子の中には、感染防御、糖代謝や骨代謝などに関与する遺伝子も含まれており、種々の副作用が現れることが問題となります。一方、分子標的薬とは、特定の分子（サイトカインやその受容体、細胞内シグナル伝達に関連する分子など）に特異的に効果を表す薬剤のことで、病因となる病変だけを分子レベルで治療することができ、病変以外の組織が薬剤によりダメージを受けないという点が、分子標的薬の一番の利点と言えます。しかし、この利点は別の視点から見ると、「病因（ここでは痒みの原因）を誤って診断して使用すると効果が全くない」ということを意味します。

オクラシチニブは、ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤という分子標的薬に分類される薬剤で、多くの炎症性サイトカインの細胞内シグナル伝達を担っている JAK/STAT 経路で重要な働きを持つヤヌスキナーゼ（JAK1）を標的としています。ヤヌスキナーゼは4種類（JAK1, JAK2, JAK3 および Tyk2）あり、これらのうち2種類のヤヌスキナーゼが細胞表面にあるサイトカインのレセプターに結合しており、サイトカインがレセプターに結合すると、そのシグナルを細胞内へ伝達します。サイトカインのレセプターに結合しているヤヌスキナーゼの種類の組み合わせは、サイトカインの種類により異なっており、オクラシチニブの標的である JAK1 は、アトピー性皮膚炎において重要なサイトカインである IL-4（JAK1/JAK3）、IL-10（JAK1/Tyk2）、IL-6、IL-13、IL-31（JAK1/JAK2/Tyk2）のレセプターに結合しています<sup>(1)</sup>。

オクラシチニブは、これらのサイトカインによる細胞内シグナル伝達を阻害することで、アトピー性皮膚炎のような Th2 ヘルパーT 細胞由来のサイトカインが優位な炎症を抑制することで痒みを抑えます。しかし、ここで痒みのメカニズムを思い出してください（Topics vol.99 参照）。痒みを引き起こす物質は多岐にわたり存在し、それに伴ってそれぞれの物質に対するレセプターも多種類あります。このことから、オクラシチニブは痒み伝達経路の一部に

しか効果がなく、決して痒みを止める万能薬ではないということがわかります。本院に紹介される症例の紹介状を見ると、症状の「痒み」に対してオクラシチニブを処方していますが、上記のように、オクラシチニブでは対応できない痒みがあるため、痒みの原因を精査しないで使用すると、オクラシチニブの効果が現れない場合が出てくるのは当然のことです。

皮膚は常に外界の様々な物質に曝されており、皮膚に病変が発症（皮膚バリア機能が低下した）場合、必ず二次感染による皮膚炎が生じます。オクラシチニブの効果が現れない痒みとして最も多い原因は、二次感染です。二次感染の原因菌として最も多いブドウ球菌やマラセチアは、痒みを引き起こします。ブドウ球菌もマラセチアも、それらが放出する物質（PAMPs, protease,  $\alpha$ -toxin, ceramidase, lipase など）により皮膚のバリア機構にダメージを与え、Th2 サイトカイン優位な炎症を皮膚に引き起こすことで、痒みを誘発します<sup>(2)</sup>。これらの機序で引き起こされた痒みについて、オクラシチニブは、Th2 サイトカインの作用を阻害することである程度の効果を表します。しかし、皮膚バリア機構のダメージにより角化細胞から分泌される TSLP は、Th2 サイトカイン優位に導くだけではなく、皮膚の痒み伝達神経上のレセプター（TSLPR）に結合し痒みを誘発しますが、この痒みに対してオクラシチニブは作用しません。

さらに、これらの微生物は、上記以外の機序でも痒みを誘発します。ブドウ球菌から分泌される N-formyl peptides や  $\alpha$ -hemolysin は、痒み伝達神経上の FPR1 および ADAM10 レセプターにそれぞれ結合し、直接的に痒みを誘発させます<sup>(2)</sup>。マラセチアは、Th17 ヘルパーT 細胞由来のサイトカインが優位な（IL23-IL17 経路による）炎症を引き起こします<sup>(3)</sup>。この Th17 サイトカイン優位な炎症は、正常な皮膚では、皮膚常在菌であるマラセチアの過剰増殖を抑えて、宿主との共生を促す重要な働きを持ちますが、皮膚炎を発症している皮膚では、その働きは一変して、皮膚炎をより増悪させる働きへと変化します<sup>(3)</sup>。このように、Th17 サイトカイン優位性による皮膚炎症の増悪により、マラセチア感染では痒みが益々酷くなってしまいます。さらには、マラセチア増殖の背景に必ず存在する脂漏症の皮膚では、皮膚の樹状細胞によって多量に産生される Cathepsin S という物質が、痒み伝達神経上の MrgprC11 レセプターに結合することで、直接的に痒みが誘発されます<sup>(4)</sup>。これらの痒み誘発機序に対して、オクラシチニブは作用しません。

このように、二次感染はオクラシチニブの効果を著しく減弱させます。したがって、オクラシチニブを使用する前には、必ず徹底した二次感染の治療を行う必要があります。必ず細胞診によってグラム陽性球菌およびマラセチアの有無を確認すること、抗生剤感受性試験を行い適切な抗生剤を選択すること、脂漏症がある場合はそのケアを行うことが最も重要です。飼い主様から「痒みがひどい」と言われても、慌てずにまずは二次感染の治療を確実に行ってください。これだけでもかなり痒みが軽減します。そして、二次感染のコントロールができてから、オクラシチニブを使用してみてください。良好な痒み抑制効果が得られるはずです。

1. Gonzales, et al., J. vet. Pharmacol. Therap. 2014, 37, 317-324
2. Kim, et al., J. Clin. Med. 2020, 9, 1190
3. Sparber, et al., Cell Host & Microbe 2019, 25, 389-403
4. Viode, et al., Experimental Dermatology, 2014, 23, 272-293