治　　療

当院の重症円形脱毛症におけるバリシチニブ投与症例の有効性および安全性の検討

栗栖卓哉・下村　裕

Effectiveness and Safety of Baricitinib in Patients with Severe Alopecia Areata in Yamaguchi University Hospital

Takuya KURISU and Yutaka SHIMOMURA

2022年6月に，円形脱毛症の新たな治療薬として経口ヤヌスキナーゼ阻害薬の1つであるバリシチニブ（オルミエント®）が本邦で適応承認された。当院で2022年6月から2023年12月までに36週以上内服を継続した21症例について検討を行った。脱毛面積の評価にはSALTスコア（Severity of Alopecia Tool score）を用いた。投与開始から34～45週時点で，21症例のうち11症例（52.4%）でSALTスコア20以下を達成した。性別，アトピー性皮膚炎の合併の有無および投与開始時の重症度は治療効果に影響を与えていないと考えられた。一方，症状固定期に至ってからバリシチニブを導入するまでの期間が8年未満の症例ではSALTスコア平均改善率は80.6±19.2%と大幅な改善を認めたが，8年以上の症例では14.2±17.5%に留まり，両群間で統計学的有意差を認めた。また，後者の群では投与開始から34～45週時点でSALTスコア20以下を達成した患者はいなかった。これらの結果から，脱毛部位が広範囲におよぶ難治例には，固定期に陥ってから可能な限り早期にバリシチニブを導入することが望ましいと考えられた。

Key words：円形脱毛症，バリシチニブ，JAK阻害薬，SALT

はじめに

円形脱毛症（Alopecia Areata：以下AA）は，瘢痕を伴わない類円形の脱毛巣を特徴とした後天性の自己免疫疾患であり，重症例では増悪・軽快を繰り返しながら治療に抵抗性を示し難治な経過を辿ることが多い[1]。本邦のガイドラインでは，AAの治療法としてステロイド外用・局所注射，局所免疫療法，紫外線療法などが示されているが，推奨度はB（行うように勧める）～C1（行ってもよい）程度とエビデンスレベルが高い治療は存在していないのが現状である[2]。

2022年6月に，AAの新規治療薬として経口ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害薬の1つであるバリシチニブが，脱毛部位が広範囲におよぶ難治性の円形脱毛症の成人例に対して適応承認された[3]。AAの急性期には，成長期毛包の毛球部が一過性に破壊され脱毛をきたすが，細胞傷害性T細胞が産生するインターフェロンγが毛包上皮細胞を刺激し，毛包上皮細胞からはIL-15が分泌され細胞傷害性T細胞をさらに活性化するというサイトカインループが病態の形成に深く寄与している[1]。これらの炎症性サイトカインは，急性期だけでなく症状固定期にも少なからず作用し慢性的な炎症を引き起こすことが明らかになっており，バリシチニブはJAK1/2を特異的に阻害することにより毛包周囲の炎症を抑制し，その効果を発揮する[2)4)]。

当院で2022年6月から2023年12月までに経験した，AAに対してバリシチニブの投与を行った21症例について検討し，文献的考察を踏まえて報告する。

方　　法

過去6カ月間毛髪に自然再生が認められず，頭部全体の50%以上で脱毛をきたしている16歳から62歳までの21症例に対し，2022年6月から2023年12月までにバリシチニブ4 mgを投与し36週以上継続した。2 mgから投与を開始した症例はなく，投与途中に経済的理由から2 mgへ減量した1症例，効果不十分のため投与を中止した2症例が含まれる。また，とくに症状固定期が8年以上におよぶ症例については，既存治療にてわずかでも発毛を認めた症例に対してバリシチニブの投与を行った。脱毛範囲の評価には，頭部を頭頂部（40%），後頭部（24%），右側頭部（18%），左側頭部（18%）の4領域に分割し，個々の脱毛割

山口大学大学院医学系研究科皮膚科学講座
Department of Dermatology, Yamaguchi University Graduate School of Medicine
（2024年2月5日 受付・2024年3月26日　採用決定）
別刷請求先：〒755-8505　山口県宇部市南小串1-1-1
山口大学大学院医学系研究科
皮膚科学講座
栗栖　卓哉
e-mail　kurisubz@yamaguchi-u.ac.jp

合の和を算出するSALTスコアを用いた[5]。SALTスコア0は脱毛なし，SALTスコア100は頭部全体での脱毛を表している。また，SALTスコアの評価対象は硬毛のみである。SALTスコアの評価は当院の外来受診時に適宜行った。外来受診日は患者個人によって異なったため，primary end pointを34～45週に設定し評価を行った。投与を行った21症例について年齢，性別，病型，アトピー性皮膚炎の合併の有無，前治療の種類，固定期に至ってからバリシチニブ投与までの期間，投与週数とSALTスコアの推移，有害事象についてデータを抽出した。統計学的処理は，SALTスコア20以下達成率についてはχ^2検定を，SALTスコア改善率については対応のないt検定をそれぞれ実施し，$p<0.05$を統計学的有意差ありと判定した。

結　　果

男性10例，女性11例と男女比は約1：1であり平均年齢は36.5±12.8歳であった。AAの病型は汎発型が10例と最も多く，全頭型が5例，蛇行型5例，多発型1例であった（**表1**）。汎発型の症例の中で，症例5と18に関しては，前治療により発毛をある程度認めたものの，SALTスコア50～60の状態がそれぞれ約1年，約10年にわたり続いていた（**表1**）。アトピー性皮膚炎（Atopic Dermatitis：以下AD）は，21例中7例（33%）に合併していたが，すべてEASI 10以下であり重症例はいなかった（**表1**）。前治療はSADBEによる局所免疫療法が8例と最も多く，ステロイド内服・ステロイドパルス療法を含む全身治療が7例，紫外線療法が5例，ステロイド外用療法が1例であった。症状固定期に至ってからバリシチニブ投与までの期間は，6カ月以上4年未満が12例，4年以上8年未満が3例，8年以上が5例だった（**表1**）。ステロイド内服からバリシチニブ内服への切り替えにより症状固定期が正確に判定できなかった1症例を除いた症状固定期の平均期間は5.18±5.67年であった。投与開始時のSALTスコアの平均は78.4±20.2であった。投与週数とSALTスコアの推移についてのスパゲッティプロットを作成した結果，各患者がさまざまな経過を辿ったことが示された（**図1**）。有害事象については，ざ瘡が最も多く6例，単純ヘルペス感染症が4例，grade 1の肝機能障害が3例，grade 1の好中球減少が3例，悪心，COVID-19感染症が2例，帯状疱疹，全身倦怠感が1例であった。いずれも有害事象により

表1　バリシチニブを36週以上投与した21症例の詳細
年齢，性別，固定期に至ってからバリシチニブまでの投与期間，アトピー性皮膚炎の有無，primary end pointでの投与週数，投与開始時のSALTスコア，primary end pointでのSALTスコアの改善率，現在の投与週数，現在のSALTスコア，現在のSALTスコアの改善率を記載した。症例19では経済的理由から2 mgへ減量し，症例18・20では効果不十分のため投与を中止した

症例	年齢	性別	病型	固定期に至ってからバリシチニブ投与までの期間	アトピー性皮膚炎の有無	primary end pointでの投与週数	投与開始時のSALTスコア	primary end pointでのSALTスコア	primary end pointでのSALTスコア改善率	現在の投与週数	現在のSALTスコア	現在のSALTスコア改善率
1	53	男	蛇行型	約6ヵ月	有	45週	50	0	100%	45週	0	100%
2	16	女	全頭型	約6ヵ月	無	39週	100	0	100%	51週	5	95%
3	30	男	全頭型	約7ヵ月	無	40週	78	0	100%	40週	0	100%
4	42	男	汎発型	約9ヵ月	無	39週	100	35	65%	63週	2	98%
5	50	女	汎発型	約1年	有	36週	52	25	51.9%	36週	25	51.9%
6	45	女	蛇行型	約1年	無	34週	67	38	43.3%	71週	14	79.1%
7	30	男	汎発型	約1年	無	39週	93	20	78.5%	63週	14	84.9%
8	24	男	全頭型	約1年4カ月	有	36週	60	0	100%	36週	0	100%
9	30	男	蛇行型	約1年5カ月	無	45週	62	12	80.6%	45週	12	80.6%
10	37	女	汎発型	約2年6カ月	無	39週	100	11	89%	39週	11	89%
11	21	女	全頭型	約3年	無	40週	50	0	100%	40週	0	100%
12	38	女	蛇行型	約3年	無	41週	54	28	48.1%	70週	30	44.4%
13	24	男	汎発型	約5年	無	40週	100	18	82.0%	40週	18	82.0%
14	33	女	蛇行型	約6年	有	39週	70	8	88.6%	71週	6	91.4%
15	16	女	全頭型	約6年	有	43週	98	17	82.7%	43週	17	82.7%
16	32	女	多発型	不明（PSL→Bari）	無	39週	60	60	0%	63週	3	95.0%
17	34	男	汎発型	約10年	有	39週	100	100	0%	51週	100	0%
18	62	女	汎発型	約10年	無	39週	58	50	13.8%	51週	42	27.6%
19	41	男	汎発型	約15年	無	36週	95	50	47.4%	60週	50	47.4%
20	49	男	汎発型	約15年	有	38週	100	100	0%	52週	100	0%
21	59	女	汎発型	約20年	無	36週	100	90	10%	60週	72	28%
平均	36.5±12.8	N/A	N/A	5.18±5.67年	N/A	N/A	78.4±20.2	31.5±31.8	61.0±36.2%	N/A	24.8±30.4	70.3±32.4%

投与中止に至った症例はなかった。なお，バリシチニブは腎排泄の薬剤だが，当院の症例ではeGFRが正常範囲から逸脱した症例はなかった。ただし，8症例(38.1%)において，eGFRの10 ml/min/1.73 m^2以上の低下が認められた。いずれの症例もeGFRの低下は軽度と判断し，バリシチニブの減量は行わなかった。

Primary end pointでは，21症例のうち11症例(52.4%)でSALTスコア20以下を達成した(**図2**，**表1**)。また，全21症例のSALTスコア平均改善率は61.0 ± 36.2%だった(**図3**)。SALTスコア20以下達成率(**図2**)とSALTスコア平均改善率(**図3**)ともに，性別，AD合併の有無，開始時のSALTスコア90未満・90以上で比較すると明らかな差異は認められなかった。患者の年齢については，40歳未満の患者の方が40歳以上の患者よりもSALTスコア20以下達成率は統計学的に有意に高かったが(**図2**)，SALTスコア平均改善率に関しては統計学的有意差を認めなかった(**図3**)。特記すべきことに，SALTスコア20以下を達成した11症例は全て症状固定期が8年未満であり(**図2**，**表1**)，SALTスコア平均改善率においても，症状固定期が8年未満の症例では，8年以上の症例群と比較して統計学的に有意な改善を認めた(**図3**)。

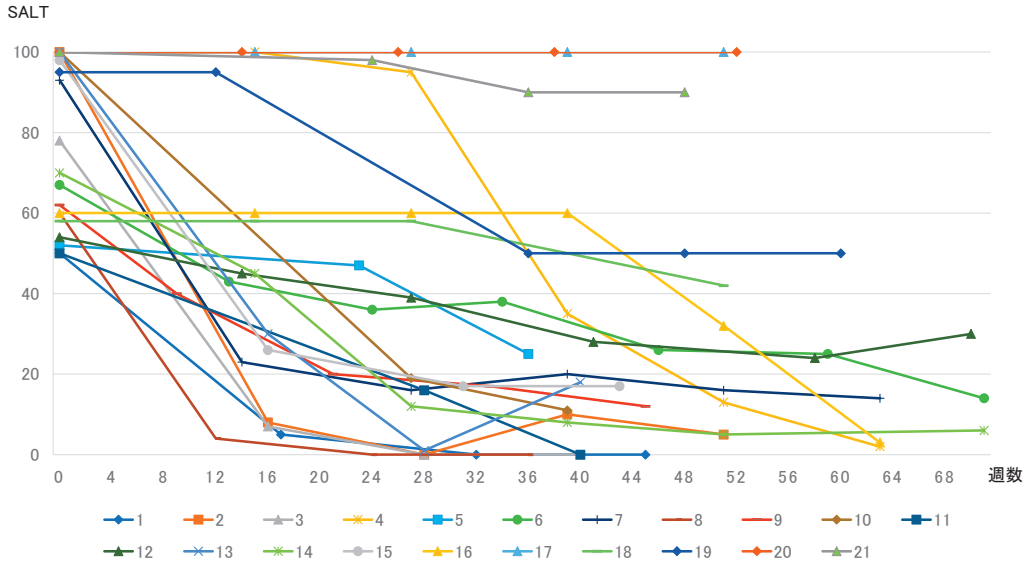


図1　投与週数とSALTスコアの推移
縦軸にSALTスコア(0～100)，横軸を週数として36週以上投与した21症例の投与週数とSALTスコアの変化についてスパゲッティプロットを作成した

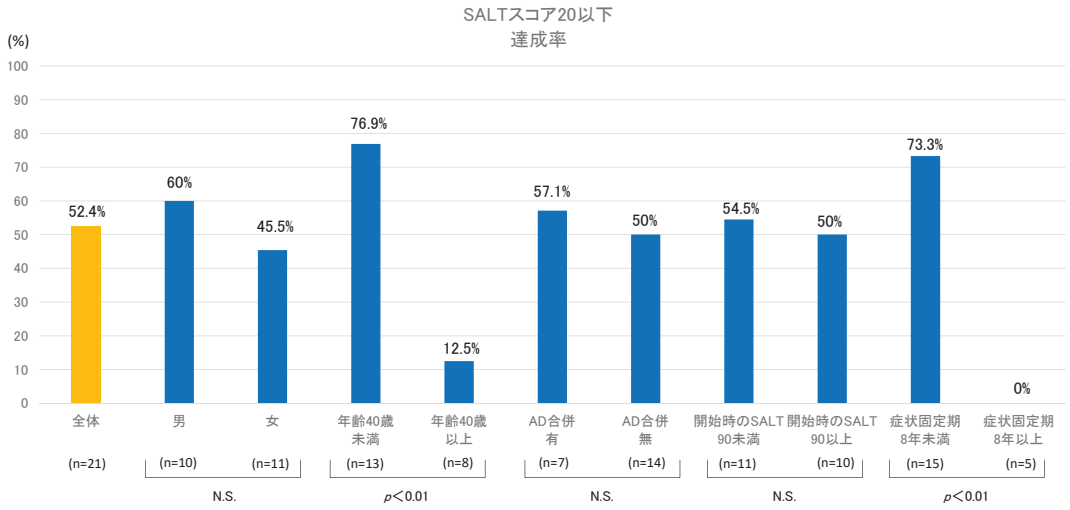


図2　SALTスコア20以下達成率
36週以上投与した21症例のSALTスコア20以下達成率について，全体(黄色)に加え，性別，年齢(40歳未満，40歳以上)，アトピー性皮膚炎合併の有無，投与開始時のSALTスコア(90未満，90以上)，症状固定期の期間(8年未満，8年以上)のそれぞれの群に分けて(青色)グラフ化した。χ^2検定を用いて群間比較を行った。N.S.は統計学的有意差がなかったことを示す

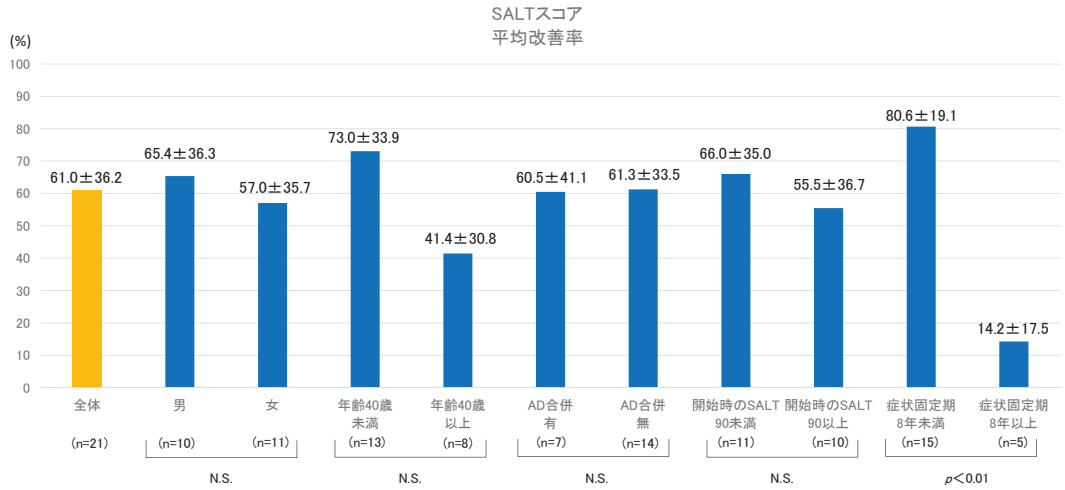


図3　SALTスコア改善率
図2と同様にSALTスコア改善率のグラフを提示した。対応のないt検定を用いて群間比較を行った。N.S.は統計学的有意差がなかったことを示す。年齢に関しては，わずかにp値が0.05を上回ったのでN.S.と判定した

かんがえ

AAに対するバリシチニブの国際第Ⅲ相臨床試験として，男性は18歳以上60歳以下，女性は18歳以上70歳以下の患者654名を対象としたBRAVE-AA1試験（第Ⅲ相部分）と546名を対象としたBRAVE-AA2試験が実施され，その結果が公表されている[6]。同試験は，SALTスコアが50以上であり過去6カ月以上8年以内に毛髪の自然再生を認めない症状固定期の患者に対してバリシチニブ2 mgまたは4 mgを1日1回投与した際の有効性，安全性をプラセボ群と比較検証した多施設共同，ランダム化二重盲検試験であり，baselineのSALTスコアの平均は約85で，投与開始までの症状固定期の平均期間は約4年だった。過去8年以上にわたり自然にもしくは治療による脱毛巣の毛髪再生が認められない患者については除外されており，投与開始から36週時点でのSALTスコア20以下の達成を主要評価項目としていた。 BRAVE-AA1試験では4 mg群で38.8%，2 mg群で22.8%，プラセボ群で6.2%（p≦0.001），BRAVE-AA2試験では4 mg群で35.9%，2 mg群で19.4%，プラセボ群で3.3%（p≦0.001）の割合でSALTスコア20以下を達成しており，バリシチニブ投与群で統計学的に有意な改善を認めた[6]。また，52週投与時点でBRAVE-AA1試験では4 mg群で40.9%，2 mg群で21.2%，BRAVE-AA2試験では4 mg群で36.8%，2 mg群で24.4%がSALTスコア20以下を達成した[7]。以上から，最大の治療効果を得るにはバリシチニブ4 mgの長期間投与が必要であるとされている。当院の症例ではprimary end pointの週数にばらつきがあるものの，52.4%の症例でSALTスコア20以下を達成しており，臨床試験よりも良好な結果が得られた。これは，当院の症例のバリシチニブ開始時の平均SALTスコアが臨床試験よりも低かったことや，前治療でわずかでも発毛が認められた患者を主な対象としたからかもしれない。また，primary end point以降の長期投与においては更なるSALTスコア改善を認めた症例も散見された（**図1**，**表1**）。**図1**からは，症例2のように投与開始から16週程度でSALTスコアの改善を認める早期反応群，症例4のように緩徐に改善を認める段階的反応群，症例16のように36週以降に改善を認める遅発反応群，症例21のような治療抵抗性群の4群に大別される傾向があることが示され，過去の報告結果と同様であった[8]。当院の症例では，遅発反応群は1例（症例16）のみであり，極めて稀と言える。AAに対するバリシチニブ内服療法では36週時に効果判定を行うことが推奨されているが，SALTスコアそのものよりも，36週時にSALTスコア改善率が概ね40%以上を達成していることの方が内服継続の可否を決定する際の重要な評価ポイントになりうると考えられる。なお，性別，アトピー性皮膚炎の有無，投与開始時の重症度がSALTスコアの改善に寄与しているかについては当院の症例からは明らかではなかった（**図2**，**3**）。しかし，当院の症例では，症状固定期が8年未満の場合，SALTスコア平均変化率は80.6±19.1%と大幅な改善が確認された。一方で，症状固定期が8年以上におよぶ場合ではSALTスコア改善率の平均値は14.2±17.5%と統計学的有意差をもって発毛効果は限定的と考えられた。SALTスコア20以下達成率においては，年齢40歳未満の症例群で76.9%，年齢40歳以上の症例群では12.5%であり統計学的有意差が認められ（**図2**），SALTスコア平均変化率においても同様の傾向を示したが（**図3**），これは年齢40歳未満の症例群に固定期が8年未満の症例がより多く含まれていたためと推測される。以上から，症状固定期に陥った難治性のAAに対して早期にバリシチニブの導入を行うことが良好な発毛につながることが強く示唆された。また，有害事象については臨床試験で5%以上に認められた頻度の高いものとして，上気道感染，頭痛，上咽頭炎，ざ瘡，尿路感染や血中クレアチンキナーゼの上昇が報告されている[6]。日本皮膚科学会から公表されている「安全使用マニュアル バリシチニブ：円形脱毛症」では，投与により免疫抑制作用の増強を

きたし感染症のリスクが上昇するため十分に注意する必要があるとされている[9]。当院の投与症例でもざ瘡，単純ヘルペス感染症，肝機能異常，軽度のeGFR低下を中心に有害事象を認めたが，いずれも軽症であり，有害事象によって投与中止に至った症例はなかった。おそらく，21症例の中で50歳以上の患者が4名のみだったことも重篤な有害事象を認めなかった理由かもしれない。

今回われわれは，難治性の重症AAに対してバリシチニブを投与した21症例について検討を行った。バリシチニブはAAの有用な治療選択肢の1つとなり，多くの患者の症状改善に寄与することが期待される。一方で，長期投与にて良好な発毛が得られるが，減量・中止のタイミングや残存する脱毛斑に対する併用療法の必要性など長期投与後の具体的な治療指針が定まっていないことは今後の課題と考える。BRAVE-AA1，BRAVE-AA2試験は200週まで追跡調査が行われることとなっており，今後の更なるデータの蓄積と詳細な検討が求められる。

文　　献

1） Fukuyama M, Ito T, Ohyama M : Alopecia areata : Current understanding of the pathophysiology and update on therapeutic approaches, featuring the Japanese Dermatological Association guidelines. *J Dermatol*, 2022 ; 49 : 19–36.

2） 坪井良治，板見　智，眞鍋　求ほか：日本皮膚科学会円形脱毛症診療ガイドライン2017年版. 日皮会誌, 2017；127：2741–2762.

3） 下村　裕，伊藤泰介，大山　学ほか：経口JAK阻害薬による円形脱毛症治療―バリシチニブの治療成績を中心に―．西日皮膚，2022；84：491–498.

4） Freitas E, Guttman-Yassky E, Torres T : Baricitinib for the Treatment of Alopecia Areata. *Drugs*, 2023 ; 83 : 761–770.

5） Olsen EA, Hordinsky MK, Price VH et al : Alopecia areata investigational assessment guidelines Part II. *J Am Acad Dermatol*, 2004 ; 51 : 440–447.

6） King B, Ohyama M, Kwon O et al : Two Phase 3 Trials of Baricitinib for Alopecia Areata. *N Engl J Med*, 2022 ; 386 : 1687–1699.

7） Kwon O, Senna M, Sinclair R et al : Efficacy and Safety of Baricitinib in Patients with Severe Alopecia Areata over 52 Weeks of Continuous Therapy in Two Phase Ⅲ Trials（BRAVE-AA1 and BRAVE-AA2）. *Am J Clin Dermatol*, 2023 ; 24 : 443–451.

8） Gargiulo L, Ibba L, Vignoli CA et al : Effectiveness and safety of baricitinib in patients with severe alopecia areata : a 36-week multicenter real-world experience. *J Dermatolog Treat*, 2023 ; 34 : 2268764.

9） 大山　学，天羽康之，伊藤泰介ほか：安全使用マニュアル　バリシチニブ～円形脱毛症～（販売名：オルミエント錠2 mg，オルミエント錠4 mg）．日皮会誌，2022；132：1813–1822.