

(話題のサイトポイント[®] ケースレポート速報)

筆者 池 順子 先生

(吉田動物病院 皮膚科、日本獣医皮膚科学会認定医)

はじめに

2019年12月に犬アトピー性皮膚炎(Canine atopic dermatitis: CAD)の治療薬ロキベトマブ(サイトポイント[®]、ゾエティス・ジャパン)が本邦でも使用可能になった。この抗体医薬が海外で使用されていることを知ったのは2016年4月にフランスで開催された第8回世界獣医皮膚科会議(8th World Congress of Veterinary Dermatology: WCVD 8)のことだ。同年7月に本邦ではオクラシチニブ(アボキル[®]錠、ゾエティス・ジャパン)の発売が開始された。これらの薬剤が発売されるまでCADの全身療法にはステロイドやシクロスボリン、イヌインターフェロンγ、アレルゲン特異的免疫療法などが使用されてきた。2015年に動物アレルギー性疾患国際委員会(International Committee on Allergic Diseases of Animals: ICADA)によってアップデートされたCADの治療ガイドラインでは、急性期および慢性期の治療にオクラシチニブの使用が推奨されており¹、本邦でも徐々に使用される機会が増えてきたのではないだろうか。

CADは多因子性の皮膚疾患で、免疫学的な素因(アレルギー反応)と、非免疫学的な素因(皮膚バリア機能の異常)、また増悪因子としてアレルゲンや皮膚常在菌の増殖が関与すると考えられている。病態が複雑なため症例ごとに症状が異なり、良化と悪化を繰り返す。このような疾患に向き合うには治療の選択肢が多い方がよい。

POINT

1 痒みサイクルをいかに早く断ち切るか

犬は痒みを感じると、舐める、搔くといった搔破行動を示す。傷ついた表皮のバリア機能は低下し、炎症性サイトカインが放出されると、さらに痒みが強くなる。そのためいかに早く痒みを抑えるかがCADの治療では重要となる。ロキベトマブはシクロスボリンとの比較試験において投与翌日に痒みスコアの低下²(図1)が、オクラシチニブはプレドニゾロンとの比較試験において投与4時間後までにプレドニゾロンに匹敵する痒みスコアの低下³(図2)が報告されている。

かし新しい薬は使い方がよくわからないからまだロキベトマブを使用していない、ロキベトマブとオクラシチニブは「即効性があり①」「忍容性が高い②」点が似ているため、この2つの薬をどう使い分けるのか悩んでいるという先生もおられるだろう。

本稿ではオクラシチニブの適応外となる若齢の症例や、オクラシチニブを1日2回投与しても痒みのコントロールが難しい症例、薬の経口投与が難しい症例にロキベトマブを使用したので治療経過を報告し、ロキベトマブの使い方を考えてみたい。

症例報告

症例①:若齢の症例

プロフィール

柴犬、11カ月齢、未避妊雌、体重8.95kg、室内飼育。

主訴

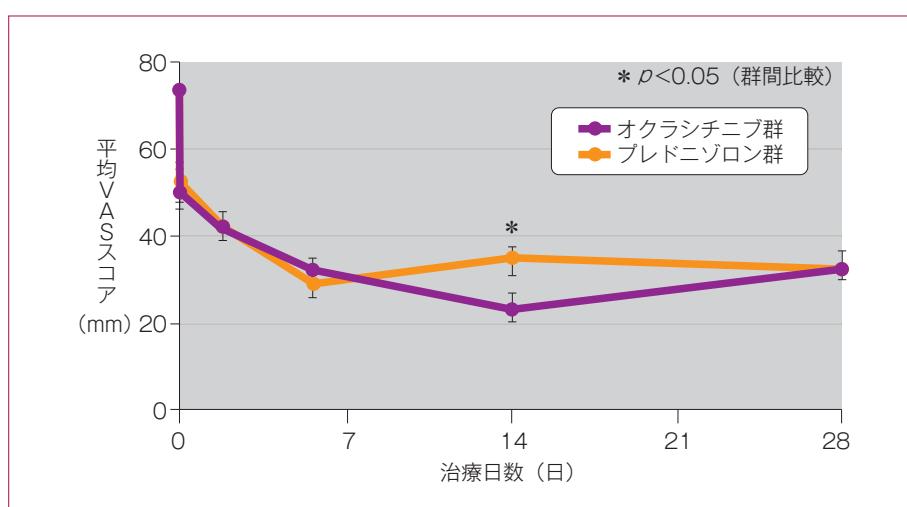
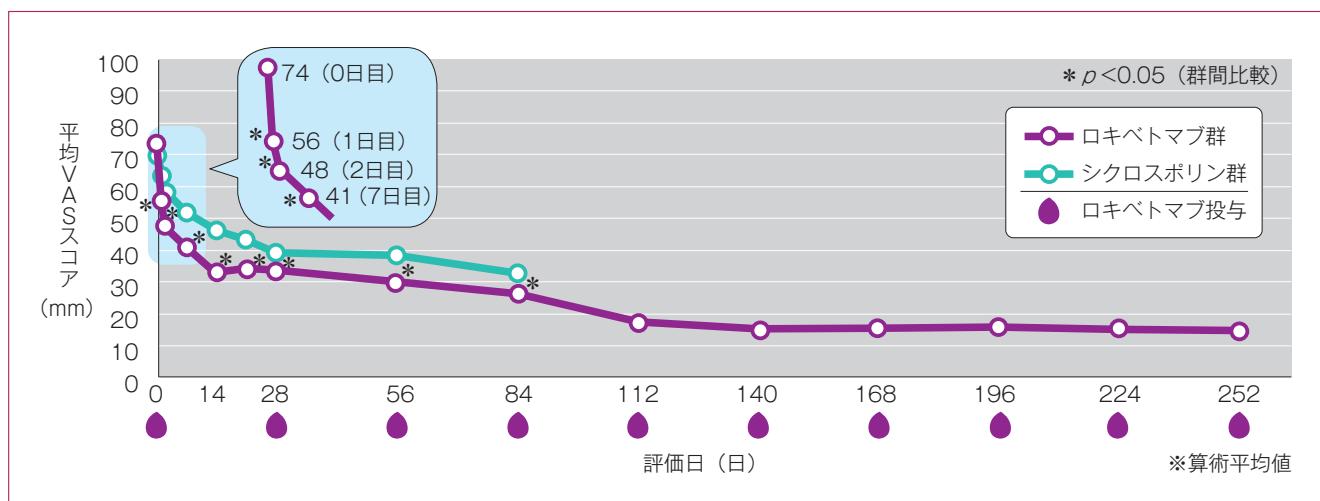
プレドニゾロンを経口投与し、療法食を与えているが痒がるため、当院皮膚科を紹介受診となった。

病歴

7カ月齢で眼や口周囲、四肢に痒みを伴う皮膚炎を発症した。抗菌薬の投与やアミノペプチドフォーミュラ(ロイ

2 より安全に治療を行うために

CADの一般的な初発年齢は6カ月~3歳齢と考えられており、犬の平均的な寿命を考えると10年以上の治療が必要となる症例も少なくない。そのため忍容性の高い薬剤の使用がのぞましい。ロキベトマブの有害事象の発生頻度はシクロスボリンより低く²、プラセボ群と同程度であったと報告されている⁴。またオクラシチニブはプレドニゾロンよりも忍容性が高く³、有害事象の発生頻度はシクロスボリンよりも低いと報告されている⁵。



ヤルカナン ジャポン)を用いた除去食試験を3ヶ月間行ったが、改善がみられなかった。プレドニゾロンを経口投与中は痒みが緩和するが、休薬すると数日で痒みが悪化するため、初診時はプレドニゾロン0.3mg/kgを1日おきに経口投与していた。アレルゲン特異的IgE検査③は陰性、

リンパ球反応検査④は大豆に要注意との結果であった。

初診時現症

両眼や口周囲、四肢に脱毛および紅斑、左腋窩に搔破痕と紅斑を認めた(図3)。

POINT

3 アレルゲン特異的IgE検査

痒みの原因となる抗原をみつけて回避するため、また、アレルゲン特異的免疫療法に使用する抗原を選択するために実施する。

4 リンパ球反応検査

食物アレルギーを疑う症例で原因となるアレルゲンをみつけ、食事の選択に活かすために実施している。ステロイドやオクラシチニブ、シクロスボリンなど免疫抑制作用のある薬剤が投与されていると数値が低く出る可能性がある。検査を行う際には2週間の休薬を行うことがのぞましい。



図3 初診時現症(症例①)

A:飛節から肢端にかけ自傷によって生じた紅斑を伴う脱毛を認めた。痒み(VAS)スコアは75 (mm)であった。

B:左腋窩に紅斑や搔破痕を認めた。

C:後肢に脱毛や紅斑を認めた。

D:手根部腹側から肢端にかけて自傷によって生じた紅斑を伴う脱毛を認めた。

臨床検査

皮膚搔爬検査および押捺塗抹細胞診で特記すべき異常は認められなかった。

診断

CADと診断。鑑別疾患として食物アレルギー⑤をあげ、また、イヌセンコウヒゼンダニおよびノミの感染⑥の除外が必要と考えた。

POINT

5 食物アレルギー

1歳齢未満で痒みを発症した場合や季節性のない痒みがみられる場合、眼や口周囲、肢端、腋窩、腰背部、肛門周囲に皮疹を認める場合、消化器症状がみられる場合には食物アレルギーを疑う。ロキベトマブはCADの治療薬であり、食物アレルギーに対する効果は不明である。

治療経過

プレドニゾロンを休薬して、ロキベトマブ 10 mg/頭の皮下投与（サイトポイント[®]10を使用）に変更し、イヌセンコウヒゼンダニ症を除外するため、セラメクチン（レボリューション[®]12%、ゾエティス・ジャパン）を塗布した。1週間後には痒みは半分以下になり、皮疹の改善を認めた。ノミの感染を除外するためフィプロニル・S-メントプリン（フィプロスポット[®]プラスドッグ、共立製薬）を塗布し、2週間後にもう一度セラメクチンを塗布する

6 外部寄生虫の除外

CADの診断には類似する他の搔痒性皮膚疾患を除外する。イヌセンコウヒゼンダニは検出が困難なため、耳介や肘、飛節を痒がる場合や、止痒薬を使用しても痒みがおさまらない場合には、イヌセンコウヒゼンダニが検出されなくても試験的治療を行い、反応を見る。



図4 ロキベトマブ投与後(症例①)
皮疹は略治した。痒み(VAS)スコアは25 (mm)であった。

よう指示した。飼い主には痒みを認める場合はプレドニゾロン (0.3 mg/kg) を頓服するよう提案していたがロキベトマブのみで維持が可能であり、4 週間後まで痒がることなく経過した。5 週間後には紅斑は消失し発毛を認めたが、数日前より少し痒がる様子がみられるようになったため、ロキベトマブの 2 回目の皮下投与を行った(図4)。

本症例では 2 回目のロキベトマブの皮下投与までプレドニゾロンの休薬が可能であった。今後、痒みがみられた際にロキベトマブの投与を予定しているが、1 年を通して痒みが継続するようであれば、もう一度加水分解蛋白食や新奇蛋白質を主成分とした低アレルゲン療法食による除去食試験を行う予定である。

症例②:オクラシチニブを 1 日 2 回投与しても痒みのコントロールが難しい症例

プロフィール

チワワ、8 歳齢、去勢雄、体重 3.7 kg、室内飼育。

主訴

オクラシチニブを 1 日 2 回経口投与しているが、痒みが悪化すると顔や頸部を搔いて出血する。

病歴

6 カ月齢で口周囲に痒みを認め、膿皮症やマラセチア皮膚炎、外耳炎を繰り返す。除去食試験やイヌインターフェロン γ (組換え型) (インタードッグ[®]、東レ) の皮下投与、抗ヒスタミン薬の経口投与では痒みを十分に抑えることができなかった。シクロスボリン 20 mg/頭 (シクロスボリン 10 mg カプセル、日医工) を経口投与すると痒みは緩和したが、悪化時にプレドニゾロンを併用すると多飲多尿を認めた。2016 年からオクラシチニブ 0.49 mg/kg 1 日 1~2 回の経口投与と、搔痒の悪化時に抗蕁麻疹薬配合のステロイド外用薬 (リンデロン[®] A 軟膏、シオノギファーマ) の塗布、2 週間に 1 回の定期的なシャンプーで治療を継続していた。体のべたつきはなくなり痒みや皮膚症状も以前に比べて改善したが、オクラシチニブ

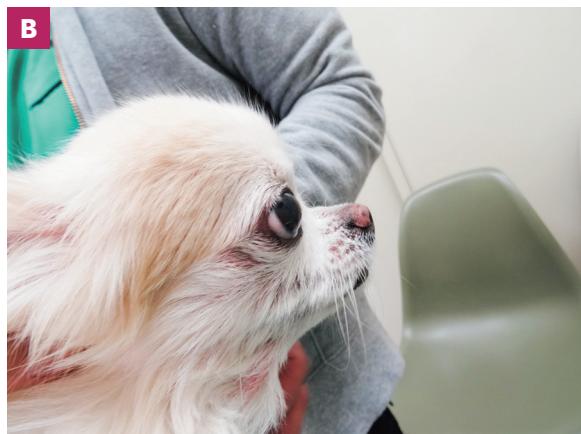


図5 ロキベトマブ投与前(症例②)

A:痒み(VAS)スコアは40 (mm)であった。
B:眼の周囲と頸部腹側に脱毛および紅斑を認めた。

ブを1日1回に減量することが困難^⑦で、2週間に1回程出血を認めるほど激しく顔や頸部を搔いていた。

ロキベトマブ使用前の現症

両眼の周囲と下顎、頸部腹側に脱毛および紅斑を認めた(図5)。

臨床検査

皮膚搔爬検査や押捺塗抹細胞診、血液一般検査、血液化学検査において特記すべき異常は認められなかった。

診断と治療の目標

CAD。オクラシチニブを通常の維持用量である1日1回に減量し、外用薬の塗布頻度を減らすことを目標に、ロキベトマブの併用を提案した。

治療経過

2019年12月からロキベトマブ10 mg/頭(サイトトイ

ント[®]10を使用)を1カ月ごとに皮下投与した。オクラシチニブは痒みが落ち着いていれば1日1回に減量し、外用薬は皮膚症状の悪化時と症状の再燃を抑えるために1週間に1~2回塗布^⑧するよう提案した。3カ月後にはオクラシチニブの投与回数がほぼ1日1回に、外用薬の塗布頻度は1カ月に数回程に減量が可能となった(図6)。

しかしながら夏になり気温が上昇すると顔や頸部を搔く回数が増加し、再びオクラシチニブの1日2回の経口投与と外用薬の1日1回の塗布が必要となった。顔と頸部腹側の脱毛および紅斑が顕著となったため(図7)、押捺塗抹細胞診を行ったところ、多数のマラセチアを認めた。症状の悪化には季節的な要因に加えてマラセチアの関与^⑨が疑われた。外用薬を抗真菌薬が配合されたステロイド外用薬(モメタオティック[®]、MSDアニマルヘルス)に変更して1日1回塗布したところ、1週間後には痒みの緩和と皮疹の改善を認めた(図8)。その後もロキベトマブの皮下投与を1カ月に1回併用することでオクラシチニブはほぼ1日1回の経口投与で、ステロイド

POINT

7 オクラシチニブを1日1回に減量した際の痒みの変化

慢性再発性搔痒性皮膚疾患の犬69例を対象としたオクラシチニブの試用試験では、投与回数を1日2回から1日1回に減量すると28例(41%)で痒み(VAS)スコアの上昇がみられ、このうち22例(32%)は投与回数が1日2回に増量された^⑩。オクラシチニブの1日2回の長期投与に関する安全性は十分に検討されていない。

8 外用薬のプロアクティブ療法

ステロイド外用薬は皮膚炎を認める場合に使用し、症状が落ち着けば副作用を避けるために1週間に2回、1週間に1回と塗布回数を減らす。再発を繰り返す場合には、症状の再燃を防ぐために以前皮膚炎があった部位にヒドロコルチゾンアセボン酸エステルのスプレー(コルタバンス[®]、ビルバックジャパン)を週に2回連続塗布するプロアクティブ療法が推奨されている¹¹。スプレーが使用できない場合には中等度の力値のステロイド外用薬を使用することで同様の効果が得られると予想されるが、力値が強いものを使用する場合には副作用に注意する。



図6 ロキベトマブ投与3カ月後(症例②)
痒み(VAS)スコアは25(mm)、眼周囲の皮疹は略治した。



図7 ロキベトマブ投与7カ月後(症例②)
頸部腹側に脱毛を伴う紅斑を認めた。



図8 抗真菌薬と抗菌薬を配合したステロイド
外用薬併用1週間後(症例②)
皮疹は略治した。痒みスコア(VAS)は20(mm)。

外用薬の塗布頻度も1カ月に数回で維持している。

皮膚科を受診した。経口投与は犬の性格的に不可能のことであった¹⁰。

症例③:薬の経口投与が難しい症例

プロフィール

雑種犬（トイ・プードル×ペキニーズ）、7歳齢、雌性、体重5.58kg、室内飼育。

主訴

1カ月前から腹部に皮膚炎を発症し痒がるため、当院

病歴

1カ月前（6月末）にトリミングを行った後から腹部を搔くようになった。1年前の同時期にもトリミング後に搔痒を認め、プレドニゾロン0.7mg/kgの皮下投与と、セフォベシンナトリウム8mg/kg（コンベニア[®]注、ゾエティス・ジャパン）の皮下投与で改善した。以前から体が脂っぽいため、市販のシャンプーで10日に1回体を

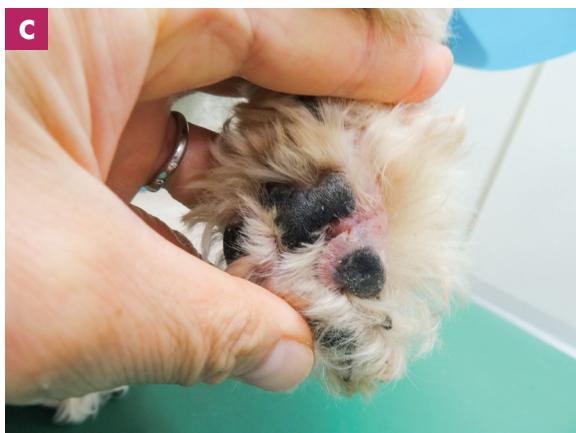
POINT

9 マラセチア

マラセチア皮膚炎や膿皮症はCADの犬によくみられる併発疾患で、悪化因子にもなる。膿皮症はブツブツした皮疹（膿疱、痂皮、丘疹）を認めることが多いため、視診だけでも診断がつきやすい。しかし、マラセチア皮膚炎の皮疹はべたっと赤い（紅斑、脂漏）ため、視診だけでは診断することが難しい。「薬が効かないのはおかしい」と感じたら押捺塗抹細胞診を行う。

10 経口投与の壁

ロキベトマブが発売されてから18例のCADと診断あるいはCADを疑う犬に使用したが、このうち7例の飼い主は「経口投与が困難」なため、この薬の使用を希望していた。中にはオクラシチニブの1日1回の投与で非常に良好に維持されていた症例もあり、犬と飼い主にとって経口投与がいかに日々のストレスになっていたかを改めて考えさせられた。

**図9 初診時現症(症例③)**

A:眼周囲に脱毛を伴う紅斑および鱗屑を認めた。痒み(VAS)スコアは60 (mm)。
B:腋窩に脂漏を伴う脱毛と紅斑、色素沈着、苔癬化、胸部に搔破痕と脂漏を伴う脱毛、紅斑、苔癬化を認めた。
C:右前肢指間に脂漏と腫脹を伴う紅斑を認めた。

洗っていた。外耳炎を発症し外用薬で治療したことがある。

初診時現症

眼と口周囲に脱毛を伴う紅斑および鱗屑、胸腹部に搔破痕と脂漏を伴う脱毛、紅斑、苔癬化、両腋窩および鼠径部に脂漏を伴う脱毛、紅斑、色素沈着、苔癬化、全指間に脂漏と腫脹を伴う紅斑を認めた(図9)。

臨床検査

皮膚搔爬検査および押捺塗抹細胞診で特記すべき異常は、認められなかった。

POINT

11 CADの治療にやはりリステロイドは欠かせない

ロキベトマブはステロイドに比べて副作用が少ないが、抗炎症作用は期待できない。新しい薬にはないステロイドの強みは即効性のある「止痒作用」に加えて、強い「抗炎症作用」を合わせても

診断と治療の目標

CAD。鑑別疾患として食物アレルギーをあげ、悪化要因として気候やトリミングの影響を考えた。

治療経過

ロキベトマブ 10 mg/頭(サイトポイント[®]10を使用)とプレドニゾロン 0.7 mg/kgを皮下投与したところ翌日から痒みの緩和を認め、3日後からは搔くことがほぼなくなった。1週間後には新たな皮疹は認められず、脂漏も軽減していた(図10)。1カ月後に肢端を痒がる様子と紅斑を認めたため、ロキベトマブのみ皮下投与した(図11)。2カ月後に来院した際にプレドニゾロンの皮下投与を併用した方が痒みの緩和により効果的^⑪であったと飼

つことだろう。さらに、内服薬、注射薬、外用薬と、投与経路に困ることもない。ステロイドを上手に取り入れることも、ときには必要となる。



図10 ロキベトマブ投与1週間後(症例③)
胸部に新たな搔破痕は認めず、紅斑は緩和した。
痒み(VAS)スコアは15 (mm)。

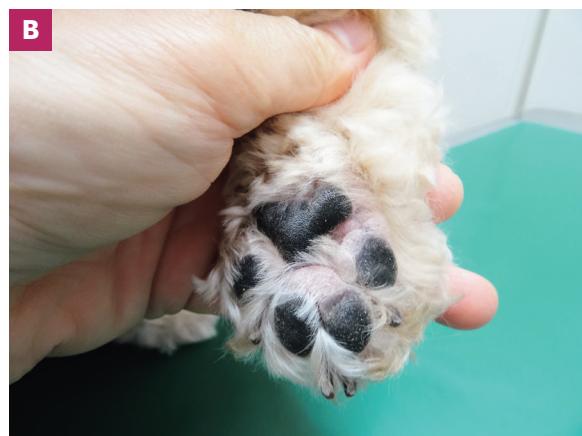


図11 ロキベトマブ投与1カ月後(症例③)

A:腋窩および胸部の脂漏を伴う紅斑と苔癬化、腋窩の色素沈着は改善し、発毛を認めた。
B:右前肢指間の紅斑が消失し、細かい白色の鱗屑を認めた。

い主が感じていたため、ロキベトマブとプレドニゾロンの皮下投与を併用した。今後、秋、冬になっても症状が継続するようであれば除去食試験を実施し、症状に合わせてロキベトマブにプレドニゾロンを併用した治療を行う予定である。

おわりに

ロキベトマブはCADの主要な痒みメディエーターであるインターロイキン(IL)-31のみを特異的に中和する抗体医薬で、1回の皮下投与で1カ月間CADの痒みを抑制する。免疫機能への影響が最小化されているため使用に年齢制限がなく、併用薬に関する制限もない。一方、オクラシチニブは主にJAKを介したIL-31のシグナル伝達を阻害することでアレルギー性皮膚炎の痒みや炎症を緩和するが、IL-2、4、6、13のシグナル伝達も阻害して免疫系

を抑制する可能性もある⁷。導入期には1日2回、維持期には1日1回の経口投与を行う。どちらの薬剤を使用するかについては、1歳未満の犬や経口投与が困難な犬、基礎疾患があり免疫系を抑制することが問題となる犬にはロキベトマブを、1カ月に1回の通院が難しい場合にはオクラシチニブを、健康状態に問題がない成犬であれば予想される通院頻度や治療費用をもとに犬と飼い主が受け入れやすい治療法を提案している。

症例②はオクラシチニブを1日2回経口投与していたが、ロキベトマブを併用することでオクラシチニブの投与回数を1日1回に減らすことが可能となった。オクラシチニブの減量が困難な症例に対してはロキベトマブとオクラシチニブをうまく併用することで、QOLを維持できるのではないかと考えている。また、本症例のようにロキベトマブやオクラシチニブで治療中に症状の悪化を経験することがある。そのような症例に対してはオク

ラシチニブやステロイドをただ增量するのではなく、季節的な要因以外に感染症の関与がないかを疑い、必要な検査と治療を行うことが重要であると感じる。

ロキベトマブはターゲットがIL-31にしばられているため、炎症を抑える効果は期待できない。そのため、症例③のように炎症が強い場合には必要に応じてプレドニゾロンの経口投与あるいは皮下投与を、症例②のように炎症が局所に限局する場合にはステロイド外用薬を併用している。

CADの治療を行う際には飼い主に「生涯何らかの治療が必要な疾患で良化と悪化を繰り返す」こと、「症状によってはいくつかの治療法を組み合わせる」ことを説明している。症例①のように急性期で症状が比較的軽度な症例はロキベトマブのみで導入・維持が可能であるかもしれないが、慢性期の症例や1つの治療法だけでは維持が難しい症例に対してはロキベトマブかオクラシチニブかを選択するのではなく、これらの薬剤を併用したり、ステロイドなど他のCADの治療薬の特徴を活かしてうまく併用するのがよいのではないかと感じている。

【参考文献】

- Olivry T, DeBoer DJ, Favrot C, et al. Treatment of canine atopic dermatitis: 2015 updated guidelines from the International Committee on Allergic Diseases of Animals (ICADA). *BMC Vet Res* 11.2015. 210.
- Moyaert H, Van Brussel L, Borowski S, et al. A blinded, randomized clinical trial evaluating the efficacy and safety of lokivetmab compared to ciclosporin in client-owned dogs with atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 28(6). 2017. 593-e145.
- Gadeyne C, Little P, King VL, et al. Efficacy of oclacitinib(Apoquel®) compared with predonizolone for the control of pruritus and clinical signs associated with allergic dermatitis in client-owned dogs in Australia. *Vet Dermatol* 25(6). 2014. 512-518.
- Michels GM, Walsh KF, Kryda KA, et al. A blinded, randomized, placebo-controlled trial of the safety of lokivetmab (ZTS-00103289), a caninized anti-canine IL-31 monoclonal antibody in client-owned dogs with atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 27(6). 2016. 505-e136.
- Panteri A, Strehlau G, Helbig R, et al. Repeated oral dose tolerance in dogs treated concomitantly with ciclosporin and oclacitinib for three weeks. *Vet Dermatol* 27(1). 2016. 22-e7.
- 池順子(執筆), 岩崎利郎(監修). 国内での試用試験のまとめ VetDerm Osakaによる臨床例のデータ解析. Small Animal Dermatology 45 2017年5月号別冊付録 みんなのアポキル®錠. 2017. 86-91
- Gonzales AJ, Bowman JW, Fici GJ, et al. Oclacitinib(APOQUEL®)is a novel Janus kinase inhibitor with activity against cytokines involved in allergy. *J Vet Pharmacol Ther* 37 (4). 2014. 317-324.