

マルホ皮膚科セミナー

2023年7月24日放送

「第71回 日本アレルギー学会 ②

シンポジウム19-2 重症小児アトピー性皮膚炎の治療戦略」

大阪はびきの医療センター 皮膚科
主任部長 片岡 葉子

はじめに

近年アトピー性皮膚炎の治療は目覚ましく進歩し、効果の高い治療薬が次々と開発されています。小児に対しても複数の全身治療薬が使用可能となり、従来難治であった重症の小児アトピー性皮膚炎が改善することが期待されます。しかし現状で“重症”あるいは“難治”とされている症例のすべてが新規治療薬の適用となる“真の重症”というわけではありません。2021アトピー性皮膚炎診療ガイドラインの診断治療アルゴリズムを改めて確認してみましょう。確実な診断、治療ゴールの設定と説明、薬物療法の方法、合併症の判断と管理、外用薬による寛解導入、寛解維持の薬物療法のプロセス、アドヒアランス、悪化因子の確認と除去、これらをすべて見直したうえで薬物治療のステップアップを選択する必要があります。

診断の再検討

一見重症アトピー性皮膚炎のように見える疾患には数多くのものがあり、鑑別が必要です。

疥癬は、昨今乳児アトピー性皮膚炎に対して早期から積極的に治療すべきことが周知されるようになったためか、アトピー性皮膚炎と誤診されてステロイド外用を継続し、改善せず難治とされている例に少なからず遭遇します。

1. 診断の再検討

- 疥癬
- 接触皮膚炎
- 乾癬
- 皮膚T細胞性リンパ腫
- 膠原病（SLE, 皮膚筋炎）
- 遺伝性症候群（Netherton, HyperIgE, IPEXなど）

この例はアトピー性皮膚炎の痒疹型と考えられたのかもしれませんが、しかし、乳児アトピー性皮膚炎で痒疹を形成することはまれで、足底の水疱、関節屈側の結節などから疥癬を疑うべきでしょう。

また頻度が少ないものの、小児期発症の皮膚T細胞性リンパ腫や、皮膚筋炎などの膠原病の皮膚症状も見逃してはなりません。さらに、Netherton, HyperIgE, IPEX 症候群などの遺伝子疾患は皮膚症状が強く、ステロイド外用治療に抵抗性の皮膚炎を呈します。特に低年齢小児の難治例には、遺伝子疾患が混在している可能性もあり、注意が必要です。



外用薬物療法・アドヒアランスの再検討

重症難治例とされる症例の中には、従来の外用療法を見直すことで十分な改善が達成できる例が少なくありません。アトピー性皮膚炎では次の様な過程で増強し、拡大し重症化していくことを観察できます。同じ部位に繰り返す皮膚炎を診たとき、接触因子等悪化因子の検討も必要ですが、多くの場合、断続的、不十分な外用コントロールの存在を意味しています。平たく言えば塗ったりやめたりをしています。このようにして制御されない皮膚炎は局所で活動性を増し、次いで、遠隔地へ拡大し重症化していくのです。

例えば、顔面の皮膚炎が難治のとき、複数の独立した病態を推測することができます。第1に局所の接触源、刺激、搔破。第2に全身の皮膚炎の活動性が強いまま、コントロールされていないために顔面にまで波及している。第3は頭皮の皮膚炎がコントロールされていないために頭皮の生え際から顔面へと連続性に拡大している。第4は局所に限局した皮膚炎の活動性が異常に強い。それぞれによって外用すべき範囲や部位は異なります。全身の活動性が高いなら全身への外用に注目すべきですし、頭皮の皮膚炎が問題なら頭皮に集中して外用しなければなりません。顔面局所に限局して強いなら顔面だけに、しかし、十分な強さのステロイド外用薬を塗布すべきです。ところが寛解導入できない失敗例で

2. 外用薬物療法・アドヒアランスの再検討

①医師側の要因 (何を、どこに、どれだけ、いつまで)
寛解導入・寛解維持を意識した外用療法

②患者側の要因 (アドヒアランス)
アドヒアランスの把握
アドヒアランス向上の工夫

外用薬の宿命
処方するだけでは治療は成功しない

は、往々にして、これらの背景を意識しないまま、目に見える顔面の病変に対してのみの外用薬選択が行われています。

外用療法は処方するだけでは成功しません。これは外用薬の宿命であることを意識しなければなりません。私は外用療法成功のために医師側の要因と患者側の要因双方を意識するようにしています。

医師側の要因とは寛解導入が適切に行われているかどうかです。治療開始前の皮疹を正確にアセスメントして、何を、どれだけ、どこに外用するかを正確に患者に伝えなければ成功しません。治療開始前の皮疹のアセスメントの材料として、病歴：初発部位、拡大の経緯を聞きます。個疹の視診、触診も大切です。炎症の強弱の差をみながら皮疹の分布を観察し、どこがフォーカスでどのように拡大してきたのかを推測しながら塗布範囲を把握します。また dermatopathic

lymphadenopathy としての所属リンパ節腫大をともなう領域は皮膚炎活動性が高いことの参考となります。

具体例を2例お見せします。乳児は顔面の皮膚炎で初発することが多いですがその多くは頭皮から始まり耳介から顔面・頬へと連続性に拡大し、さらに下方の背部へと下降拡大していきます。顔面だけに外用してもコントロールは困難で、頭皮から上背部とともに顔面に外用しなければ寛解導入できません。

小児によくみられるアトピックドライスキンにも注意が必要です。保湿剤だけが処方され、かゆいところにステロイドと指示されている例が多いのですが、いつも全身かゆく、血清の TARC も上昇している例では、すでに軽度の炎症がびまん性に起きていると考えて、保湿剤だけでなく、広範囲のステロイド外用を開始すべきです。

①医師側の要因

皮疹のアセスメントと寛解導入は適切か？

- ・治療開始前皮疹のアセスメント
- * 病歴：初発部位、拡大の経緯
- * 個疹の視診、触診
- * 皮疹の分布、炎症の強弱の差：focusはどこか？
- * 所属リンパ節 (dermatopathic lymphadenopathy)腫大は？

“皮疹部のスケッチ”
“皮膚炎拡大のstoryを読む”



- ・何をぬるか？
- ・どれだけぬるか？
- ・どこにぬるか？

Remissionがmission !!



患者側の要因とはアドヒアランスです。良好な共同関係を確立し、治療のゴールや見通しを伝えているでしょうか。また塗布部位や外用方法はできるだけ平易で、人体図に塗り絵するなどして具体的に指導しているでしょうか。

早期に寛解させることはアドヒアランス向上のためにも重要ですし、患者の理解度や生活状況にあわせて、塗布回数や薬効の強さ、受診間隔を工夫することも大切です。大きく言えば患者教育、ゴールまで伴走するコーチングです。

しかし重症例では医師側、患者側ともに外来加療では寛解導入が困難なことがあります。そのような例では入院によって集中した外用療法による早期寛解導入とともに患者および保護者の教育を同時に行うことも外用薬による治療成功のコツです。

②患者側の要因 アドヒアランス向上の工夫

- ・良好な共同関係の確立
- ・治療の見通しを伝える
- ・平易な外用指示
- ・具体的な外用指導（ぬりかた表を用いて）
- ・早期寛解
- ・受診間隔
- ・患者の能力・生活状況に合わせた薬物選択
- ・患者教育
- ・コーチング

合併症の判断・管理

アトピー性皮膚炎治療中に別の皮膚病変が併存することは当然ありますが、同様のステロイド外用を継続しては改善せず難治化してしまいます。

表在性感染症を見分けることはもちろんですが、注意しておきたいのは、酒さ、酒さ様皮膚炎です。小児発症例はまれではなく、ステロイドやタクロリムスの外用を継続していると難治化します。

小児では口周囲や下眼瞼周囲の LMDF の形で始まることが多く、本症の発症に気づいたら、適宜トラニラストなどの内服を併用しながら、外用薬を漸減、中止する判断が求められます。

3.合併症の判断・管理

アトピー性皮膚炎治療中に併存する病変

感染症：

- ・単純ヘルペス・カポジ水痘様発疹症
- ・伝染性膿痂疹（ブドウ球菌性・溶連菌性）
- ・表在性真菌症、マラセチア毛包炎
- ・伝染性軟属腫
- ・毛包虫症

診断・
病態の理解

TCS, TCI
との
かけひき

毛包脂腺系疾患：

- ・好酸球性膿疱性毛包炎
- ・ざ瘡
- ・酒さ、酒さ様皮膚炎

追加
内服治療薬



悪化因子の確認と除去

接触皮膚炎や物理的刺激はないでしょうか。衣食住、睡眠、入浴などの生活習慣はどうでしょう。発達障害や家族関係などの心理社会的要因への対応は十分でしょうか。

以上の点を見直しても重症難治例の場合、全身投与薬剤による治療のステップアップを行います。

4. 悪化因子の確認と除去

- 接触皮膚炎（外用薬・日用品など）の合併
- 刺激性皮膚炎
- 生活習慣（睡眠・衣食住・入浴など）
- 食物アレルギー？
- 心理社会的要因（家族関係・発達障害・・・）

など

全身投与薬剤による治療

Nemolizumab は痒みの神経への伝達物質である IL31 の受容体抗体で、4 週間以上の十分な外用治療、ストロング以上のステロイド外用薬やタクロリムス、かつ、抗ヒスタミン薬内服治療を 2 週間以上継続しても強い掻痒の持続する例（投与開始までの 3 日間持続

性 掻痒 VAS \geq 50 または 掻痒 NRS \geq 5 かゆみスコア \geq 3、さらに

皮疹 EASI スコア \geq 10) であることが条件で 13 歳以上への使用が認可されています。投与前の検査は不要ですが、投与中に特有の広範囲に拡大する浮腫性紅斑がみられることがあり、軽症ならステロイド外用で対応可能ですが外用しても改善しないときは、中止も検討します。

Upadacitinib、Abrocitinib

は経口の JAK 1 選択性の高い阻害薬です。細胞内でのシグナル伝達系である JAK-STAT 系をブロックするためアトピー性皮膚炎に関与する複数のサイトカインの作用を抑制することによって炎症を制御します。免疫抑制作用による感染症に注意し、投与前の結核、肝炎などのスクリーニング検査、投与後も定期的なモニターが必要です。6 か月以上の十分な外用治療 ストロング以上のステロイド外用薬やタクロリムスの使用、IGA スコア \geq 3 EASI スコア \geq 16 又は顔面重症（頭頸部 EASI \geq 2.4） BSA \geq 10% の患者に投与が認可されています。Upadacitinib は 12 歳以上かつ体重 30 kg 以上の小児では 15 mg のみが認可、Abrocitinib は 12 歳以上の小児では体重に関係なく投与可能で、100 mg で効果不十分の際は 200 mg への増量が可能となっています。

アトピー性皮膚炎の新規治療薬（2018~2022.6現在） 12歳以上の中等症・重症例に対する全身治療薬

| | Dupilumab | Nemolizumab | Upadacitinib | Abrocitinib |
|------------------|-----------------|----------------|-----------------------------------|--------------------|
| 作用点 | IL-23/IL-17 | IL31RA抗体 | JAK1 | JAK1 |
| 投与量 | 300mg 1000mg | 60mg | 15mg・30mg | 100mg・200mg |
| 投与方法 | Q4w 皮下注 | Q4w 皮下注 | 1日1回経口 | 1日1回経口 |
| 適応年齢 | 12歳以上 | 成人 13歳以上の小児 | 成人 12歳以上かつ 体重30kg以上の小児 15mg | 成人 12歳以上の小児 |
| 効果判定 | 16週 | 16週 | 12週 | 12週 |
| 副作用 | 結核感染 | 皮膚症状の悪化 | 肝機能・造血系・CK 感染症(単純ヘルペス) | 消化器症状・ざ瘡 ・帯状疱疹) |
| 投与前検査 投与後定期検査 | 不要 | 不要 | 要 | 要 |

おわりに

重症小児アトピー性皮膚炎の治療戦略として、1.診断の再検討（鑑別診断）2.外用薬物療法・アドヒアランスの見直し3.合併症の判断・管理4.悪化因子の確認と除去について検討すること、その上で、真に **severe refractory** な症例に対して現時点では12歳以上で使用可能となった **Nemolizumab**、**Upadacitinib**、**Abrocitinib** の3剤について紹介させていただきました。

「マルホ皮膚科セミナー」

[https://www.radionikkei.jp/maruo_hifuka/](https://www.radionikkei.jp/maraho_hifuka/)