

マルホ皮膚科セミナー

2022年6月13日放送

「第70回日本アレルギー学会②

シンポジウム4-4 アレルギー性皮膚疾患の生涯管理」

東京医科大学 皮膚科
教授 大久保 ゆかり

はじめに

アトピー性皮膚炎は、乳幼児期に10数%の有症率があるといわれています。そして中学生、高校生の時期に少し減り、そして二十歳前後にまた発症してくる場合があります。

またアトピー性皮膚炎は年齢により皮疹の好発部位が異なります。乳児期には顔面を中心に、そして四肢、体幹へひろがっていきます。幼小児期には肘窩、膝窩の苔癬化局面が特徴です。成人になりますと上半身、そして顔面の紅斑、赤鬼様顔貌といわれるような紅斑が特徴です。

アトピー性皮膚炎の三大発症要因と治療目標

アトピー性皮膚炎の三大発症要因は、環境、素因（炎症）そして皮膚バリア機能の低下です。それぞれに対して環境整備・悪化因子の除去、薬物療法、スキンケア・保湿の継続が必要になります。

2018年のアトピー性皮膚炎診療ガイドラインでの治療の最終目標、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、その状態を維持することです。

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起こらない状態を維持することを目標とします。

アトピー性皮膚炎の3大発症要因とその治療

- | | | |
|-----------------------|---|--------------|
| 1. 環境 | → | 環境整備,悪化因子の除去 |
| 2. 素因(炎症) | → | 薬物療法 |
| 3. 皮膚
(皮膚バリア機能の低下) | → | スキンケア(保湿の継続) |

環境整備・悪化因子の除去

環境の中で特に大切なのは、汗です。アトピー性皮膚炎では汗腺の障害、汗の組織中の漏出、発汗低下、汗孔の閉塞による発汗減少が報告されています。また、汗成分の変化として、グルコース濃度の増加、抗菌ペプチド量の変化により皮膚バリアの異常、常在菌の変化が見られます。また汗の皮膚表面抗原のコンタミネーションとしては、マラセチア抗原が含まれていて、それがアレルギーを起こし、皮膚肥満細胞の脱顆粒を起こすといわれています。

それでは汗をかかない方がいいのかと申しますと、そういうことではありません。しっかり汗をかいて、その後の、発汗後の汗対策指導を重要視しております。例えば小学校においてシャワー浴を昼休みに3～5分間行い、それによって皮膚炎が良くなったか、どうかということを調べてみたところ、シャワー浴をした群のほうが約4～8週で皮疹が改善したことがわかりました。したがって、汗をかいた後、シャワーで流す、あるいはおしぼりで拭く、あるいは衣類を着替えるといったことをきちんと行えば、汗をかくことは決して避けることなく、むしろ推奨したほうがよいといえます。

薬物療法

次に薬物療法の基本ですが、外用療法としてステロイド外用薬、免疫調節外用薬としてタクロリムス軟膏、それから JAK 阻害薬のデルゴシチニブ軟膏があります。内服療法では抗ヒスタミン薬、そして免疫抑制薬としてシクロスポリン、最近では JAK 阻害薬（3種類）があります。

そして光線療法として PUVA 療法、ナローバンド UVB 療法が使われています。特にかゆみの強い方に効果があります。

生物学的製剤として抗 IL-4、IL-13 受容体抗体であるデュピルマブの皮下注があります。

アトピー性皮膚炎は、以前は症状が悪化した時に薬を塗る、あるいは内服を追加する、などが考えられていましたが、それでは症状の大きな波を防ぐことができません。したがってプロアクティブ療法といいまして、症状が少し落ち着いたときにも、ステロイドあるいはプロトピック軟膏などの外用薬を時々続けることによって、症状の悪化を防ぐ、予防する、ということで、症状を小さな波にするということが今の治療法として大切だといわれています。

薬物療法の基本

外用療法

- ・ステロイド外用薬
- ・免疫調節外用薬(成人では1日2回、1回5gまで)
タクロリムス軟膏：0.1%、2歳以上0.03%
デルゴシチニブ軟膏：0.5%、2歳以上0.25%

内服療法

- ・抗ヒスタミン薬
- ・シクロスポリン(16歳以上)
- ・JAK阻害薬(成人、一部12歳以上)

光線療法

- ・PUVA, NB-UVB

生物学的製剤

- ・抗IL-4/IL-13受容体抗体(デュピルマブ)皮下注

またエキスパートコンセンサスとして主な全身療法は、シクロスポリンの内服、デュピルマブの注射、そして JAK 阻害薬としてバリシチニブ、ウパダシチニブ、アブロシチニブが示されています。一部では小児でも使用することができます。

エキスパートコンセンサス

When does atopic dermatitis warrant systemic therapy? Recommendations from an expert panel of the International Eczema Council

Simpson EL et al. J Am Acad Dermatol 2017;77:623-633

アトピー性皮膚炎における主な全身療法（本邦承認薬のみ抜粋、一部改変）

薬剤	アトピー性皮膚炎への適応	投与量	主な副作用または重篤な副作用
シクロスポリン	米国：なし 欧州：あり	成人および小児： 2.5~5mg/kg 経口	腎不全、高血圧、薬物相互作用
デュピルマブ	あり	成人：初回600mg 皮下注 その後は300mg/2週 小児：生後6か月以上で治験中	注射部位反応、結膜炎
バリシチニブ (JAK1/JAK2阻害薬)	あり	成人：4 mg/回/日 経口 中等度腎機能障害 2 mg/回/日	感染症、静脈血栓塞栓症、好中球減少、帯状疱疹、単純ヘルペス、高脂血症
ウパダシチニブ (JAK1/JAK2/JAK3阻害薬)	あり	成人：15~30mg/回/日 経口 65歳以上 15mg/回/日 小児：12~17歳かつ>体重30kg 15mg/回/日	感染症、静脈血栓塞栓症、好中球減少、帯状疱疹、単純ヘルペス、高脂血症
アブロシチニブ (JAK1阻害薬)	あり	成人及び12歳以上の小児：100mg/回/日 経口 状態に応じて 200mg/回/日 中等度腎機能障害 50mg/回/日	感染症、静脈血栓塞栓症、血小板減少、帯状疱疹、単純ヘルペス、

Simpson EL et al. J Am Acad Dermatol 2017;77:623-633 より引用、一部改変

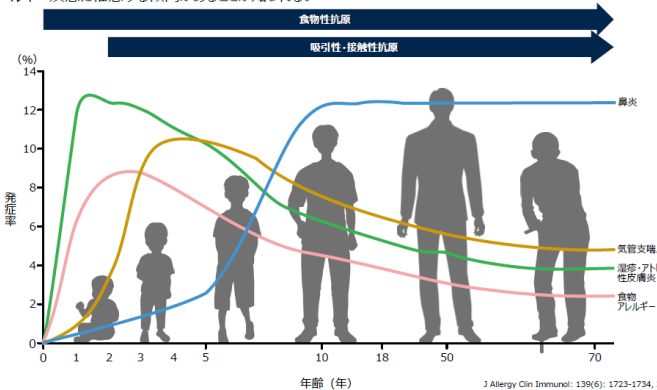
バリア機能障害における保湿の重要性

また三つめとしまして、皮膚のバリア機能障害についてお話します。通常は経口的に食物が入っていった場合は免疫寛容が起こりまして、食物アレルギーは起こりにくいわけですが、バリアが壊れている皮膚から侵入すれば、感作されて Type 2 炎症の方向にいつてしまふ、アレルギーを起こしやすくなるといわれています。これは奇しくも、小麦の成分が入った石鹸を使ったことによって、顔が腫れたり、あるいは食物アレルギーを起こしたことから、経皮感作が食物アレルギーを起こすという事実が明らかになったわけです。したがってきちんとバリア機能を整えるために、保湿をし、それを継続するということが非常に重要になってきます。

皆さまご存じのようにアレルギーマーチはアトピー性皮膚炎、食物アレルギー、そして

アレルギーマーチ

疫学的調査から、アトピー性皮膚炎の患者は加齢とともに、食物アレルギーや喘息、花粉症といったアレルギー疾患に罹患する傾向があることが知られる。

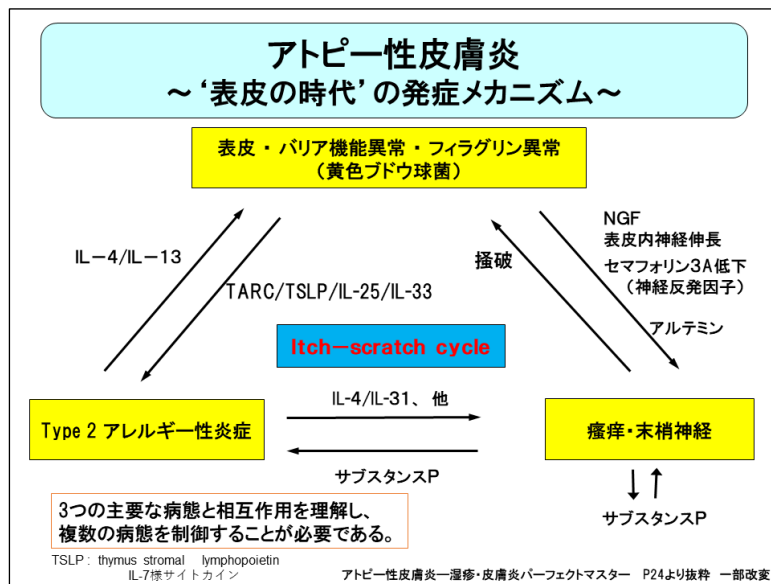


J Allergy Clin Immunol. 139(6): 1723-1734. 2017
原簿アレルギー・免疫学 17(1): 7-14, 2019

気管支喘息、アレルギー性鼻炎と発展していきます。それをどこかで断ち切ることが大切

で、それにはアトピー性皮膚炎のバリア機能障害において、しっかり保湿、あるいはスキンケアをしていくことが重要です。

アトピー性皮膚炎のメカニズムとして、今お話ししたバリア機能異常、Type 2のアレルギー炎症、痒痒、末梢神経の作用という3つのトライアングルが重要な役割を示します。IL-4、IL-13を中心としたサイトカインあるいは他の化学伝達物質が、そういった炎症を惹起するといわれています。そのどこかを断ち切るということが治療にとっては大切です。



アトピー性皮膚炎の眼の合併症

アトピー性皮膚炎の眼の合併症としては、アトピー性眼瞼炎、感染性の眼瞼炎、そして春季カタル、アトピー性角結膜炎、感染性の角膜炎、円錐角膜、そしてアトピー性白内障、網膜裂孔、網膜剥離などがあります。

眼の合併症のリスクが高い皮膚病変は、顔面、特に目の周囲に皮疹がある場合、顔面の皮膚病変が10年以上に及ぶ、皮疹の増悪期間が長い場合といわれています。しかしながら自覚症状がない場合が多いため、眼科的な訴えがなくても、定期的に半年から1年に1回の眼科的な精査が不可欠です。現在、目の周囲にはステロイドだけではなく、タクロリムスなどの免疫調節薬でもコントロール可能となっています。

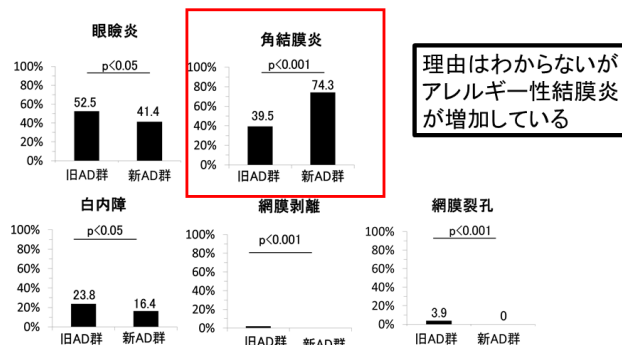
当院では眼科の臨床研究として、眼の合併症の頻度を調べました。眼をたたいてしまうくせの方が10数%、そして嗜癖的な掻破が6割、眼の周りの皮膚病変が7割、角結膜炎が7割となっていました。こういった調査を20年前も行ってありますが、20年前との違いは、網膜裂孔、

眼合併症の頻度

眼部叩打癖	17 / 140眼(12.1%)
嗜癖的掻破	86 / 140眼(61.4%)
眼周囲皮膚病変	120 / 140眼(71.4%)
眼瞼炎	58 / 140眼(41.4%)
角結膜炎(アレルギー性を含む)	104 / 140眼(74.3%)
白内障	23 / 140眼(16.4%)
網膜裂孔	0 / 140眼(0%)
網膜剥離	0 / 140眼(0%)

Yamamoto K, et al: Jpn J Ophthalmol. 2019;63:410-416
Numata T, et al: J Cutan Immunol Allergy. 2020;3:109-110

20年前との眼症状の比較



Yamamoto K, et al: Jpn J Ophthalmol. 2019;63:410-416
Numata T, et al: J Cutan Immunol Allergy. 2020;3:109-110

網膜剥離が数%あったものが、今回は0になりました。そしてまた角結膜炎が3割から7割に増えたということです。これは原因はよくわかっておりません。網膜裂孔、網膜剥離が減ったのは、やはり顔面の治療が正しく行われて、かゆみを止めることができるようになった、そういった治療の進歩からではないかと推測されています。

患者と医師の間の治療に対する嗜好性の違い

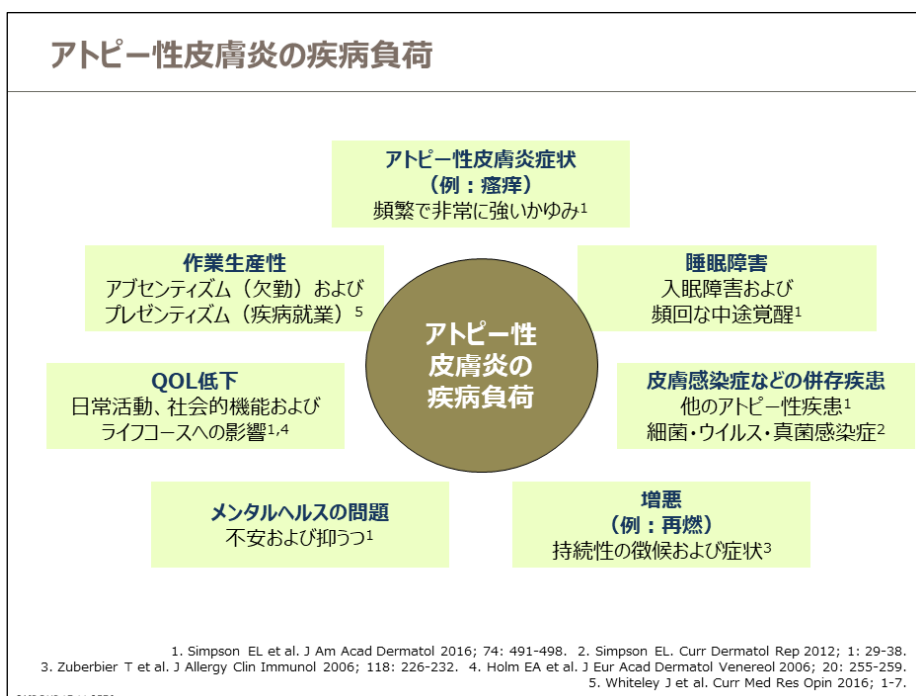
また患者さんと医師の間には、アトピー性皮膚炎治療に対する嗜好性の違いがあるといわれています。インターネットを使った調査を行い、さまざまな治療法のシナリオを、患者さんとドクターにお見せして、どういう治療がお好みかを選んでいただきました。その結果、患者さんの治療の目標としては痒痒の軽減が最も高く、一方で医師は痒痒の軽減と皮疹の改善の両方を求めています。患者さんが、皮疹の改善に対してはあまり執着がないことは意外でした。また治療法としては、注射はあまりお好みではなく、注射部位反応を心配していらっしゃるということがわかりました。したがって生物学的製剤のような治療では、新しい治療を試みたい方が、患者さんでは46%、ドクターでは78%と開きがありました。したがって、患者さんには新しい情報提供をしっかりとし、納得していただいて、その上でゴールを見据えて治療法を選択することが大切になってくると思います。

疾病負荷

アトピー性皮膚炎は疾病負荷があることは皆さまご存じだと思います。痒痒、それに伴う睡眠障害、皮膚感染症などの併存疾患、増悪・寛解を繰り返すこと、それに伴うメンタルヘルスの問題、不安や抑うつ、そして結果的にQOLが低下、働けなくなり労働生産性が低下するなどがあります。

こういった悪循環をどこかで断ち切る治療が必要になります。生物学的製剤や JAK 阻害薬のような全身的な治療

で、皮疹のコントロールをすることが日常生活を取り戻すことに役に立っていることがわかってきています。当院でも生物学的製剤のデュピルマブを使うことによって、8割の患者さんが改善し、さらに患者さんの満足度が非常に高いことがわかっております。ただし



5割くらいの方に結膜炎が合併しますので、眼科医との連携が必要になります。また安定した場合には自己注射が可能ですので、まず看護師、あるいは医師からしっかりと自己注射を説明し、見守りながら練習をし、患者さんに指導を行います。その結果として慣れてきてから処方します。こういった治療法に慣れましたら、次に地元の一般病院あるいはクリニックで、この寛解維持を行っていただくことが理想的だと思います。そこには紹介・逆紹介・医療連携が必須ということになります。



移行期支援

移行期支援としては、小児期から成人移行支援として他科連携が大切です。アトピー性皮膚炎に関しては小児科から皮膚科へ、気管支喘息では小児科から呼吸器内科へ、食物アレルギーについては小児科から皮膚科あるいは呼吸器内科へ、アレルギー性鼻炎、好酸球性副鼻腔炎については耳鼻科、アレルギー性結膜炎、眼の合併症については眼科が経過をみていきます。院内院外での顔の見える地道な連携が必要だと思います。院内でも、院外でもアレルギーの勉強会、あるいは地域診療連携の会などの定期的な開催が必要だと思います。

多科連携、成人移行支援(移行期医療)のイメージ

	呼吸器内科	小児科	皮膚科	耳鼻咽喉科	眼科
アトピー性皮膚炎		✓	→		✓
気管支喘息	✓	←	✓		
食物アレルギー	✓	←	✓	→	✓
アレルギー性鼻炎 好酸球性副鼻腔炎				✓	
アレルギー性結膜炎 眼合併症					✓

院内・院外での顔の見える地道な連携が必要。

院内のアレルギー検討会、院外の地域診療連携アレルギー勉強会の定期的な開催など。

まとめ

スキンケアを継続し、アトピー性皮膚炎をコントロールすることにより、引き続くアレルギーマーチの発症を抑えることが重要です。生活指導と治療アドヒアランスの確認を繰り返し行い、患者さんに新規治療情報の提供を行います。成人移行支援には患者さんを中心に考えた診療連携が必要です。