

小児科診療 UP-to-DATE

2013年8月14日放送

アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2012

国立成育医療研究センター アレルギー科
医長 大矢 幸弘

【アトピー性皮膚炎の定義・疾患概念】

きょうは新しく改定されました日本アレルギー学会のアトピー性皮膚炎診療ガイドライン2012に基づきまして、小児アトピー性皮膚炎の治療の話をしてしたいと思います。

アトピー性皮膚炎の定義は、寛解、増悪を繰り返す掻痒のある湿疹を主病変とする疾患であり、患者の多くはアトピー素因を持つと書かれております。患者の多くはということですから、アトピー素因がない場合もあるのですが、アトピー素因を持つ方が多いことが1つ特徴として上げられております。

【アトピー性皮膚炎の診断基準】

アトピー性皮膚炎の診断基準はさまざまな基準が国内外にありますが、ガイドラインでは日本皮膚科学会の診断基準を採用しています。その特徴は3つあります。

1つは、掻痒、かゆみがある。2つ目が特徴的皮疹と分布。3番目が慢性・反復性の経過をたどるということです。

最初の掻痒があるということが非常に大事で、掻痒がなければアトピー性皮膚炎ではありません。時々この一番肝心なことが忘れられていることがございます。

特徴的な皮疹と独特の分布については、湿疹病変を見分けるのはそう難しいことではないと思いますが、分布は左右対称性であります。ですから、右しかない、左しかないというような湿疹病変を見たときには、本当にアトピー性皮膚炎なのかなと疑ってみる必要があります。

そして、年齢による特徴があります。乳児期、まだ立って歩く前には、頭や顔に始まって、頬に多いです。普通は屈側にあるというのが諸外国の診断基準にあります。乳児期に関しては、四肢の伸側などに結構見られます。

乳幼児期、思春期になってくると、諸外国の基準と同じような関節部、どちらかというと屈曲部に多いという特徴が出てまいります。

慢性・反復性の経過も非常に大事です。これは慢性疾患なので、虫刺されとか一過性のかぶれ

アトピー性皮膚炎の定義・疾患概念

アトピー性皮膚炎は、増悪・寛解を繰り返す、掻痒のある湿疹を主病変とする疾患であり、患者の多くはアトピー素因を持つ*

アトピー素因

- ①気管支喘息、アレルギー性鼻炎・結膜炎、アトピー性皮膚炎のうちいずれか、あるいは複数の疾患の家族歴・既往歴
- ②IgE抗体を産生しやすい素因。

*アトピー性皮膚炎診療ガイドライン(日本皮膚科学会2009、日本アレルギー学会2012)

アトピー性皮膚炎の診断基準

日本皮膚科学会の診断基準(1. 2. 3. を満たすもの)

1. 掻痒
 2. 特徴的皮疹と分布
 - ①皮疹は湿疹病変 ●急性病変: 紅斑、湿潤性紅斑、丘疹、漿液性丘疹、鱗屑、痂皮
 - 慢性病変: 深潤性紅斑・苔癬化病変、痒疹、鱗屑、痂皮
 - ②分布 ●左右対称性
 - 好発部位: 前額、眼周、口周・口唇、耳介周囲、頸部、四肢関節部、体幹
 - 参考となる年齢による特徴
 - 乳児期: 顔、顔にはじまり、しばしば体幹、四肢に下降
 - 幼少時期: 頸部、四肢関節部の病変
 - 思春期・成人期: 上半身(顔、頸、胸、背)に皮疹が強い傾向
 3. 慢性・反復性経過(しばしば新旧の皮疹が混在する)
- 乳児では2ヶ月以上、その他では6ヶ月以上を慢性とする

除外診断(合併することはあるが、接触性皮膚炎や脂漏性皮膚炎など13の疾患を鑑別する)

とかとは違います。一般的には、6カ月以上そのような経過をたどるのが慢性ということになります。しかし、乳児の場合は診断にそれではちょっと困りますので、2カ月以上、慢性・反復性の経過をたどるものをアトピー性皮膚炎とするの基準を設けてあります。但し、除外診断が必要です。接触性皮膚炎、あるいは乳児は難しいかもしれませんが、この脂漏性皮膚炎など、13の疾患を鑑別して除外することになります。両方とも合併している場合も実際にはあります。

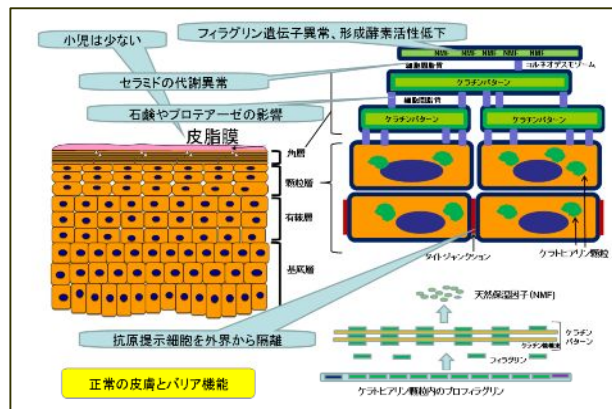
【皮膚のバリア機能】

アトピー性皮膚炎は、皮膚のバリア機能の低下とアレルギー性炎症があるのが特徴だと言われています。では、バリア機能というものは、一体どういうものから成り立っているのかということですが、皮膚の一番外側を覆っている皮脂膜が子どもの場合には少ないわけです。生まれたばかりのときは胎脂に包まれています。それが落ちると、10歳ぐらいまでの間は、皮脂の分泌が少ない状況となります。子どもは大人に比べて全体にかさかさした皮膚になっているわけです。そういうことも、子どもにアトピー性皮膚炎が多い原因になっているかもしれません。

そして、最近発見されましたフィラグリンの遺伝子異常がアトピー性皮膚炎患者には多いということですが、フィラグリンの遺伝子異常があると、最終的な生成物である天然保湿因子の形成に影響が出ると考えられます。従って、天然保湿因子が少ないことも特徴になります。ですから、これらを保湿剤で補っていくことも、治療の重要なポイントになってくると思います。

また、角質細胞の間にある例えばセラミドのような細胞間脂質の代謝異常があり、細胞間脂質が少なくなっているという指摘も従来からされております。

それから、こうした細胞をつなぐ接着班であるコルネオデスモゾームが、さまざまな刺激の影響で破壊されたりします。皮膚の環境というのは、弱酸性が本来健康な皮膚のpHですが、石けんが皮膚に残ると皮膚が中性環境になります。そうすると、プロテアーゼ活性が上がり、コルネオデスモゾームが破壊されていきます。あるいはダニやカビから出る外因性のプロテアーゼなども恐らく影響するだろうと思われま。従って、皮膚をきれいにするのはとても大事なのですが、石けんが残らないようにすることも大事なポイントになります。

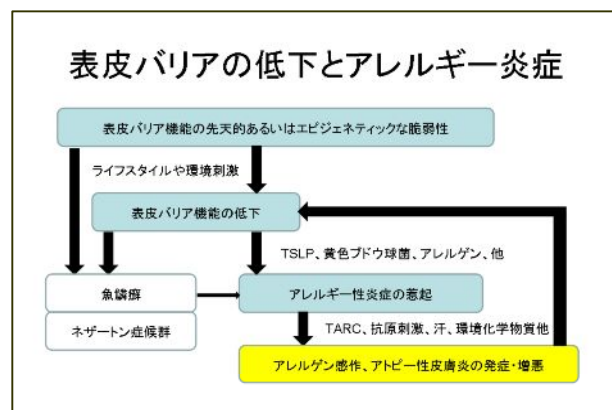


また、顆粒層にはタイトジャンクションがあり、いわゆるランゲルハンス細胞などの抗原提示細胞を外界から隔離しているわけですが、アトピー性皮膚炎患者の場合は、これを突き抜けて、外界もこの抗原を受け取ってしまうことがあることが最近わかってきたようであります。

【表皮バリアの低下とアレルギー炎症】

こうした皮膚バリア機能の低下が、アトピー性皮膚炎の状態としては重要なことかと思えます。もともと表皮バリア機能が先天的に弱い方もおられるわけです。魚鱗癬、あるいはネザートン症候群などを持っている方もおられます。そのような病気はアトピー性皮膚炎とは別なのですが、例えば魚鱗癬などはアトピー性皮膚炎と合併する方もおられます。このような表皮バリア機能低下にアレルギー炎症ということが加わってくると、アトピー性皮膚炎の病態が成立してくるわけです。

そして、我々が暮らしているこの現代社会のライフスタイルや環境とかが、恐らくエピジェネティックな影響をもたらして、表皮のバリア機能が低下するのではないかと想像されるわけです。乾燥している皮膚をかくだけでもTSLPが出てきて、皮膚が悪化していきます。アトピー性皮膚炎患者は、いわゆる汗から出てく



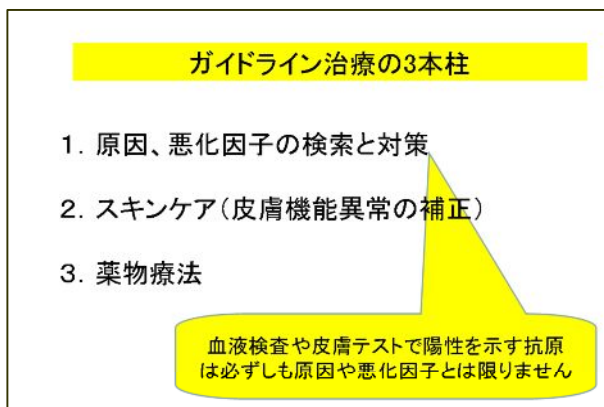
る抗菌物質が少なく、そのため黄色ブドウ球菌を十分に殺菌することが難しいとされています。健常な方とは違って、黄色ブドウ球菌が表皮にコロニー化して、リンパ球を刺激するトキシンを出し悪化させます。バリアが低下している皮膚からは、アレルゲンも侵入していきます。そしてアレルギー炎症とアレルゲン感作が起こり、悪循環に陥っていくということです。

【ガイドライン治療の3本柱】

治療に関しては、原因、悪化因子の検索と対策、皮膚機能異常を補正するスキンケア、そして薬物療法が、3本柱とされています。

ここで、ちょっと注意が必要なのは、原因、悪化因子の検索と対策という、血液検査や皮膚テストでアレルゲンを探してそれを除去すればいいのかといった短絡的な考えが浮かぶかもしれませんが、それは間違いです。そういうことで原因や悪化因子が必ずしも探せるわけではありません。つまり皮膚のバリア機能が低下しているとアレルゲンの感作を受けやすくなります。原因というよりはむしろ結果であるという可能性があるわけです。しかし、一旦感作を受けると今度は悪化因子ともなりますので、そこが複雑なところですが、単純に血液検査や皮膚テストで原因が見つかるとは考えないほうがよいと思います。

しかし、既にどんなものが悪化因子になるかは、かなり解明されてきています。例えば黄色ブドウ球菌はかなり強い悪化因子です。皮膚が乾燥し、そして掻破するというのも、やはり悪化因子になります。そして、ダニやカビは、アレルゲンになるだけではなくて、外因性のプロテアーゼを出しますので皮膚のバリアを低下させます。汗の中にはアトピー性皮膚炎を悪化させる因子があります。健常な人の汗の中には黄色ブドウ球菌を殺菌する成分がありますが、炎症があるとそういうものが出てきませんので、アトピー性皮膚炎は、悪化成分のほうが多くなります。疲労・ストレスも強い悪化因子になってきます。そして、食物抗原やペットに感作を受けてしまった方の場合、そういうものに曝露を受けると、やはりアトピー性皮膚炎が悪化することがあります。



【悪化因子の除去】

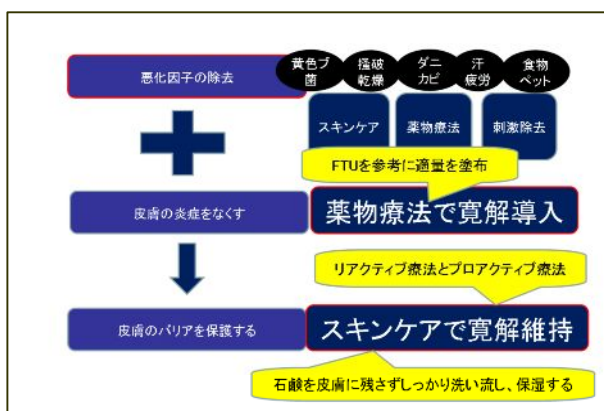
そうしたいろいろな悪化因子をどのようにして除去するかということですが、やはりスキンケアや薬物療法などを併用しなければ、なかなか改善しません。皮膚をつるつるにして、黄色ブドウ球菌がすめないような環境にしていくことも重要ですので、ただ単に皮膚を殺菌して黄色ブドウ球菌を殺せばいいと言った単純な問題ではないわけです。

【皮膚の炎症をなくす】

皮膚の炎症をなくすことが、まず基本的なことになります。薬物療法、つまりステロイド外用剤や、タクロリムス軟膏で皮膚をまず寛解導入するというわけです。非ステロイド系抗炎症薬はアトピー性皮膚炎の炎症を抑えることができませんので、基本的に使うべきではありません。

薬物療法をするときの量が問題になります。多くの方はすり込むようにして塗っているようですが、適量を塗ることが必要になります。いわゆるフィンガーチップユニットというのを参考にします。これは指先から最初の関節のそのくびれのところまでチューブを出してきます。大体0.5gぐらいになります。それで両手のひらの面積ぐらいに相当すると言われています。

患者に、すり込まないで薄皮1枚を覆うようになるべく均一に塗りましょうとお話すると、

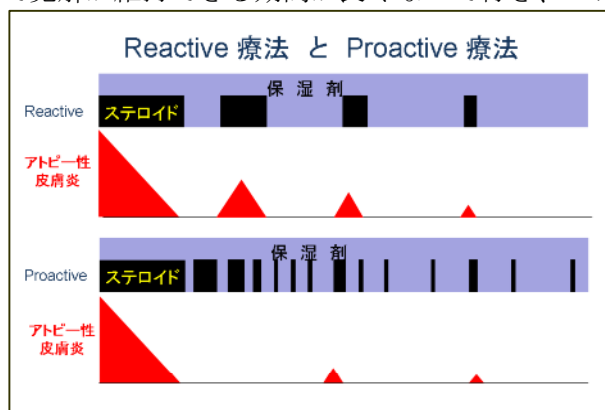


大体このフィンガーチップユニットになります。外用剤というのは、そもそも外用剤の基材にわずか（1%以下）に含まれている薬剤が吸収されて効きます。つまり皮膚の間との濃度勾配で効くわけですから、すり込んでしまったのでは、逆に効かなくなります。きちんと適量を塗ることが、薬物療法を効かせるという点では大事なポイントになります。

【皮膚のバリアを保護する】

スキンケアですが、石けんを使った場合は必ずしっかり洗い流す必要があります。そして、皮脂膜のとれた皮膚をきちんと保湿して覆っておくということが大事になります。寛解維持状態をつくるわけですが、保湿剤だけにしてしまいますと、また再燃してることがありますので、ステロイド外用剤やタクロリムスなどを間欠塗布しながら維持をするわけですね。そこにリアクティブ療法とか、プロアクティブ療法とかがあるわけですね。いわゆるリアクティブ療法というのが基本的なステロイド外用剤の使い方になります。これは従来から行っているように、連日塗布をして、アトピー性皮膚炎の皮疹が消えてきれいになったところで、今度は保湿剤に切りかえます。そしてまた皮疹が出現したら、ステロイドを塗ってきれいにするということを繰り返していくわけですね。軽症の方ですと、このようなやり方で寛解が維持できる期間が長くなって行き、ステロイド外用剤が少なくなり、やがて要らなくなっていくますが、重症な方の場合ですと、なかなか炎症がとれないので、保湿剤に変えた途端にまた再発することがありますので、プロアクティブ療法を行います。つまり、一旦きれいになった後、皮膚がきれいな状態であるにもかかわらず、ステロイドを間欠的に塗布することです。1日置き、あるいは2日置き、3日置きにすることで、その患者の重症度を勘案しながら、少しずつステロイドを塗る間隔を広げていきます。きれいな状態であるにもかかわらず、ステロイドを間欠的に塗布することによって、再発を極力防ぐということですね。こういう形で、目には見えないが残っている炎症を、なるべく早いうちにたたいて減らしながら、保湿剤の日をだんだん長くして、寛解を長期に維持するということになります。

いずれの方法も、ステロイド外用剤の連用による副作用を避けながら、長期間の寛解維持を図ろうとする治療になります。患者の重症度に合わせて、こうした方法で治療していくのがよいのではないかと考えております。



「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>