

総説

重症のアトピー性皮膚炎患者に対する積極的な治療介入の有用性

向井 秀樹

東邦大学医学部皮膚科学第2講座教授

要約: Atopic dermatitis (AD) は多病因的な疾患で、年齢や季節で悪化要因が変化する。適切な治療や生活指導を行わないと、慢性に経過して重症かつ治療抵抗性になる。

AD 治療の3原則は、①患者の痒みにあった抗アレルギー薬を用いてかゆみを抑える、②重症度別に薬効ランクの適切かつ十分なステロイド外用薬、免疫抑制外用薬そして保湿外用薬を上手に使うことで皮膚症状を改善する、③悪化因子や原因を究明し生活指導を行うことである。最重症例の積極的な治療には、短期間で皮膚症状が改善する入院療法が有効である。患者のコンプライアンスや治療に関するアドヒアランスの向上に役立つ。とくに重症例は入院時に副腎機能が抑制されているが、入院療法により副腎機能は退院時に正常値に復している。入院中に使用したステロイド外用量の副腎機能への影響は認めなかった。

重症のAD患者の治療に関しては、早期から積極的に治療介入することで重症化や難治化の改善や予防に大いに役立つ。

東邦医会誌 59(2): 73-78, 2012

索引用語: 重症なアトピー性皮膚炎, 積極的な治療介入, 早期介入, 入院療法, 副腎機能抑制

アトピー性皮膚炎 (atopic dermatitis: AD) は角層のバリア機能が障害されやすく、このため種々の外的な要因による非特異的な刺激反応やアレルギー炎症を惹起する。日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎治療ガイドライン2003改訂版¹⁾によると、かゆみに対しては抗アレルギー薬の内服、皮膚炎症に対してはステロイド外用薬、バリア障害に対して保湿薬やスキンケアなどで十分に治療を行うなど、悪化要因の除去や生活指導などが治療の基本である。積極的に治療介入して大幅に皮膚症状を改善させ、慢性化や難治化の治療および移行を予防することが重要である。

Tunemi et al.²⁾の報告によると、Th2ケモカインを過剰産生するマウスに環境抗原を反復塗布すると、より強いアレルギー状態を誘導する。皮膚炎の持続はTh2反応をさらに増強すると報告している。また九州大学皮膚科のグループ³⁾は、石垣島の乳幼児の皮膚を経年的に調査し、出生時にADが発症し4年後も皮疹が継続している群だけが血清immunoglobulin E(IgE)値、thymus and activation-

regulated chemokine (TARC) 値が高値であった。ADの持続がアレルギー反応を増悪させている。したがって、皮膚炎の持続に積極的に治療介入する重要性、必要性がある。

適切かつ十分な治療法

ADモデルマウスに、抗アレルギー薬を投与すると明らかに皮膚炎の予防効果および治療効果を認める⁴⁾。重症度、かゆみの程度、内服回数や眠気などを考えて適切な抗アレルギー薬を選択することが大切である。抗アレルギー薬はADの病態を抑えるかゆみの治療薬であり、かゆみ予防薬として連日内服させる。

皮膚炎症の治療は、ステロイドおよび免疫抑制剤の外用薬が主体である。目に見えない副作用を考え、ステロイドの不十分かつ不適切な外用治療は、かゆみ循環 (Fig.1) を繰り返し、慢性化、長期化や重症化の要因に繋がる。積極的に外用治療を行い、皮膚炎の持続をブロックする。アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2009⁵⁾には、皮膚症状の重

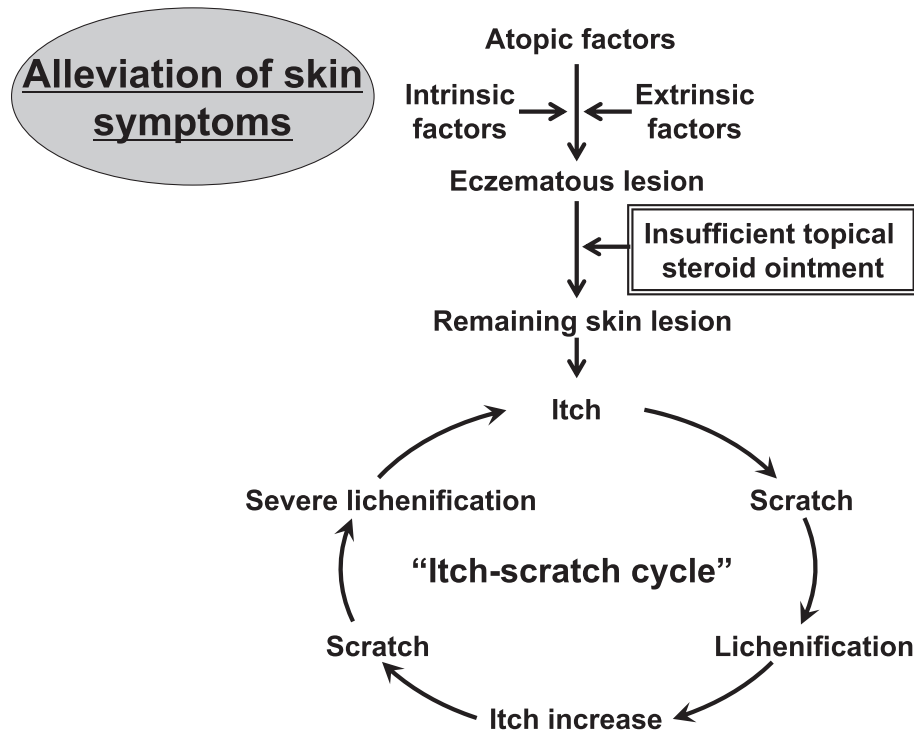


Fig. 1 The itchy-scratch cycle

Active topical drug therapy is needed to rapidly alleviate skin inflammation. Insufficient topical drug therapy tends to result in chronic or severe disease.

症度別および年齢別に使用するステロイド外用薬の薬効ランクや使用量を設定している。これを参考にすると標準的な治療が行える。とくに重症例では積極的な治療介入が必要である。ステロイド外用薬の使用法、副作用や安全性などを十分に説明・理解させ患者のアドヒアランスが向上すると治療効果は上がる⁶⁾。

治療効果が上がらない、再燃を繰り返す場合、その原因を考える必要がある。普段治療に使用している薬剤、化粧品、洗顔料、装飾品などによる接触皮膚炎を合併している症例が多いが、疑わしい日用品等の使用を中止させる、パッチテストを行うなど原因究明をすべきである。

重症例の治療薬と入院療法の有用性と安全性

アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2009⁵⁾によると、強い炎症を伴う皮疹が30%以上は最重症にランクされ、成人例は薬効ランクが「very strong」のステロイド外用薬を1日に4~5本使用するように記載されている。しかし、この標準的な治療を行っても日常診療で改善できない症例は少なくない。そこで、外来診療では免疫抑制薬のネオオーラル[®] [ノバルティスファーマ(株)、東京] やステロイドの内服が行われている。ネオオーラル[®]は、16歳以上の重症例、急性に増悪し紅皮症状態を呈する症例などに適応を有する治療薬である。適正な使用指針⁷⁾が作成され、重症例の治療薬として試みる価値のある薬剤といえる。しかし、

腎機能障害や高血圧などの全身的な副作用を生じる可能性はあり、使用指針に準じた間欠投与を行い漫然とした長期連用は避けるべきである。

大橋病院皮膚科では積極的にADの入院療法を展開している⁸⁾。1~2週間程度の短期集中型の治療介入により、劇的に皮疹は改善し社会復帰ができる。最重症例に、正しい外用方法、生活指導や対処法などを修得する教育入院である。昨年われわれは当科に入院した患者を対象にしたアンケート調査を実施した。入院前の皮膚症状および皮膚以外(精神)の症状は、“外出がしにくい”“周りの目が気になる”“対人関係が辛い”などの外見上の問題を訴える人が26~44%、“熟睡ができない”“寝つきが悪い”などの睡眠障害が41~55%、“仕事や勉強に支障がでる”“集中力の低下”などのパフォーマンスの低下が27~53%にみられた。これらは、退院時に皮膚症状は92%、皮膚以外(精神)の症状は79%と高率に改善したから、入院療法は患者の満足度を高める有効な治療法といえる。

入院療法の有用性や安全性を検証するために、21症例に入院中に使用したステロイド外用量を量り、入院治療前後で血中のコルチゾール値を測定した。多量のステロイド外用薬は副腎皮質機能を抑制することはよく知られている。副作用を回避する安全な塗布量に関して、成人は薬効ランクI群(strongest)が5g/日以下、II群(very strong)が10g/日以下とされている。当科において入院時に使用

Table 1 Relationship of sleep disorders, blood and urinary cortisol levels, and blood ACTH level

On admission, sleep disorders were correlated with blood cortisol level. Furthermore, both urinary cortisol level and blood adrenocorticotropic hormone (ACTH) level were lower than normal, indicating a marked reduction in pituitary-adrenal function. Suppression of adrenal function was less marked at hospital discharge.

Case	Sleep disorders		Blood cortisol level (4.0 ~ 19.3 µg/dl)		Urinary cortisol (11.2 ~ 80.3 µg/day)		Blood ACTH level (7.0 ~ 56.0 pg/ml)	
	On admission	At hospital discharge	On admission	At hospital discharge	On admission	At hospital discharge	On admission	At hospital discharge
1	(-)	(-)	6.6	12.5	6.6	nd	29	45
2	(+)	(-)	3.8	13.7	10.3	nd	7	16
3	(+)	nd	0.6	10.3	25.0	30.5	6	33
4	(-)	(-)	11.8	5.2	19.0	29.3	39	12
5	(-)	(-)	3.5	11.3	15.9	nd	43	38
6	(+)	(+)	2.9	10.6	LDL	18.0	20	62
7	(+)	(-)	0.6	<0.4	LDL	LDL	<5	<5
8	(+)	(-)	0.8	7.6	LDL	20.9	<5	35
9	(+)	(-)	0.6	9.4	LDL	20.0	<5	39
10	(+)	(+)	4.1	12.8	LDL	79.9	17	33
11	(+)	(-)	4.3	7.6	6.7	11.6	35	21
12	(+)	(-)	0.6	9.8	LDL	29.6	11	42.3
13	(+)	(-)	0.6	15.0	LDL	70.2	5	7.6
Mean ±SD			3.1 ± 3.3	9.7 ± 3.9	8.9 ± 7.1	31.6 ± 24.4	17.5 ± 14.3	29.9 ± 16.6

LDL: Lower than the detectable limit

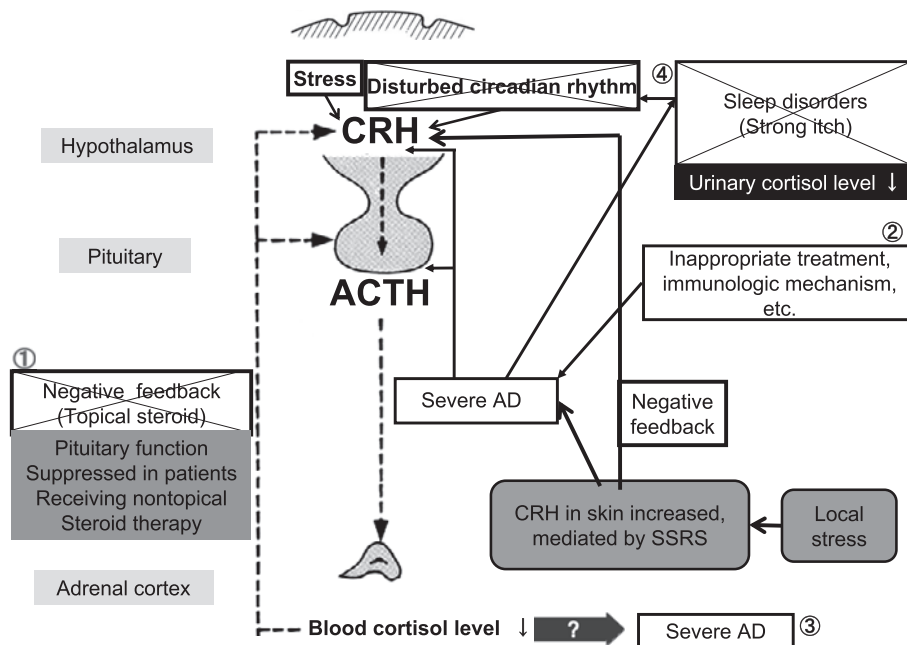


Fig. 2 Suppression of pituitary-adrenal function in patients with severe atopic dermatitis (AD).

The results suggest that corticotropin-releasing hormone (CRH) produced locally in skin induces failure of the skin stress response system and that persistent, intense systemic stress suppresses pituitary-adrenal function.

ACTH : adrenocorticotropic hormone, SSRS : skin stress response system

したステロイドIIおよびIII群 (strong) の使用量は、平均 12.59 g/日と上記の安全域を超えていた。ところが、治療前のコルチゾール値は予想に反して 3.7 $\mu\text{g}/\text{dl}$ と正常値 (4.0~19.3 $\mu\text{g}/\text{dl}$) より低かった。76% が正常値以下であり、そのうちの4例は入院前にステロイドをまったく使用していない症例も含まれていた。そして退院時には 11.5 $\mu\text{g}/\text{dl}$ の正常範囲になった。入院を要する重症例では可逆性の副腎機能抑制状態が生じており、入院療法により皮膚症状が大幅に改善するばかりでなく、副腎機能も正常化・回復することが判明した⁹⁾。さらに睡眠障害による血中コルチゾール値の日内変動を検討するために、血清 adrenocorticotrophic hormone (ACTH) 値や尿中コルチゾール値も測定したが、血中のコルチゾール値と同様の変動を示した (Table 1)。すなわち、下垂体-副腎機能は入院時に明らかに抑制状態にあることが確認された。入院中に 12.59 g/日と安全域を超えたステロイド外用量を使用した。副腎機能に影響を及ぼさなかった。したがって、アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2009⁹⁾ の最重症例に推奨するステロイド外用量の安全性をわれわれは検証することができた。

AD 患者における副腎機能抑制に関しては (Fig. 2), 入院前のステロイド外用有無や睡眠障害による日内リズムの変調とは関係がないことから、AD の重症化が関与しているものと考えている。現在のところ皮膚局所で過剰に産生された corticotropin-releasing hormone (CRH) が皮膚ストレス応答系を破綻し negative feedback している、あるいは持続的で強い全身性ストレスが視床下部-下垂体-副腎機能を抑制する可能性を考えている。今後この点はわれ

われの検討課題である。

重症の AD 患者の治療に際しては、早期から積極的に治療介入することで重症化や難治化の改善や予防に大いに役立つ。

文 献

- 1) 古江増隆, 古川福実, 秀 道広, ほか: 日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎治療ガイドライン 2003 改訂版. 日皮会誌 **113**: 451-457, 2003
- 2) Tsunemi Y, Saeki H, Nakamura K, et al: CCL17 transgenic mice show an enhanced Th2-type response to both allergic and non-allergic stimuli. *Eur J Immunol* **36**: 2116-2127, 2006
- 3) Fukiwake N, Furusyo N, Kubo N, et al: Incidence of atopic dermatitis in nursery school children—A follow-up study from 2001 to 2004. Kyushu University Ishigaki Atopic Dermatitis Study (KIDS). *Eur J Dermatol* **16**: 416-419, 2006
- 4) 西村久美子, 江 拳, 中尾裕史, ほか: アトピー性皮膚炎モデルマウス (NC/Nga マウス) に経口投与した抗アレルギー薬 (フマル酸エメダスチン) の発症予防ならびに治療効果の検討. 日皮会誌 **114**: 1507-1516, 2004
- 5) 古江増隆, 佐伯秀久, 古川福実, ほか: アトピー性皮膚炎診療ガイドライン. 日皮会誌 **119**: 1515-1534, 2009
- 6) 向井秀樹: アトピー性皮膚炎: 小児と成人でのステロイド外用薬の使い方. *Monthly Book Derma* (153: ステロイドの上手な使い方): 29-34, 2009
- 7) 五十嵐敦之, 中川秀己, 瀧川雅浩, ほか: アトピー性皮膚炎におけるシクロスポリン MEPC の使用指針. *臨皮* **63**: 1049-1054, 2009
- 8) 向井秀樹: アトピー性皮膚炎の教育入院. 皮膚科ナーシングプラクティス (橋本公二, ほか編) p237-241. 文光堂, 東京, 2009
- 9) 福田英嗣, 鈴木 琢, 佐藤八千代, ほか: 重症アトピー性皮膚炎における入院療法の有用性, 血中コルチゾール値推移の検討. 日皮会誌 **120**: 2195-2201, 2010

Active Therapeutic Intervention in Patients with Severe Atopic Dermatitis

Hideki Mukai

Professor, 2nd Department of Dermatology, School of Medicine, Faculty of Medicine, Toho University

ABSTRACT: Atopic dermatitis (AD) is a multifactorial disease. The factors that aggravate this disease vary with age and season. AD tends to follow a chronic, severe, and therapy-resistant course unless appropriate treatment or advice on daily living is provided. The 3 principles for treatment of AD are suppression of itching sensation with the use of anti-allergy drugs, alleviation of skin symptoms with steroid and topical immunosuppressive treatment, and identification of factors that aggravate and cause AD in individual cases, which allows for accurate and appropriate advice on daily living. For patients with the most severe form of AD, inpatient care is effective because skin symptoms tend to rapidly resolve during hospital stays. The adrenal function of patients with the most severe form of AD tends to be suppressed at the time of admission but normalizes by the time of hospital discharge. Active therapeutic intervention and early intervention appear to be useful when managing severe AD.

J Med Soc Toho 59 (2): 73-78, 2012

KEYWORDS: severe atopic dermatitis, active therapeutic intervention, early intervention, hospitalization treatment, suppression of adrenal function

向井秀樹教授 略歴

1951年2月8日生
1976年3月 北里大学医学部医学科卒業
5月 北里大学病院皮膚科研修医
1981年4月 北里大学医学部皮膚科研究員（助手）
1984年4月 北里大学医学部皮膚科講師および医局長
1991年4月 横浜労災病院皮膚科部長
北里大学医学部皮膚科非常勤講師
2007年5月 東邦大学医学部皮膚科学第2講座教授
2008年4月 東邦大学医療センター大橋病院院長補佐および病診連携室
室長を兼任
現在に至る

主な学会などの役職

日本皮膚科学会代議員，日本アレルギー学会代議員，日本小児皮膚科学会
運営委員・推薦委員会副委員長，日本皮膚悪性腫瘍学会評議員，日本皮膚
科心身医学会評議員，アトピー性皮膚炎治療研究会世話人，皮膚疾患検討
会代表世話人，城南皮膚病カンファレンス代表世話人