

アトピー性皮膚炎（セミナー） The Lancet, August 1, 2020

「僻地で世界最先端」西伊豆健育会病院早朝カンファ 仲田和正 令和2年9月

Atopic dermatitis (Seminar)

著者

Prof. Sinéad M Langan,

Institute of Dermatology, Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, London
Alan D Irvine,

Department of Clinical Medicine, Trinity College Dublin, Ireland

Prof. Stephan Weidinger

Department of Allergy, University Hospital Schleswig-Holstein, Kiel, Germany

The Lancet, August 1, 2020 にアトピー性皮膚炎の総説がありました。

著者は英国、アイルランド、ドイツの皮膚科、アレルギー科の医師達です。

トップジャーナル総説でアトピー性皮膚炎が扱われたのは2005年以来です
(NEJM June 2, Atopic dermatitis, Clinical Practice)。

今回15年ぶりのアトピー性皮膚炎総説を読んでその激変ぶりに仰天しました。

15年前の総説では牧歌的に、皮膚軟化剤 (emollient:ワセリン、ヒルドイド、ケラチナミン等) とステロイド塗布剤、プロトピック (tacrolimus) 軟膏の使い分け等に終始していました。

しかし翌2006年に「アトピー性皮膚炎の最大の遺伝子リスクは皮膚防御蛋白 filaggrin を暗号化 (encode) する FLG 遺伝子変異である」ことが Nature Genetics で発表され、病態生理が解明、これがブレイクスルー (breakthrough) となり突如、凄まじい治療革命が始まりました。

The Lancet セミナー「アトピー性皮膚炎」最重要点は下記15です。

- ① アトピー性皮膚炎の最大リスクは皮膚防御蛋白 filaggrin 暗号化の FLG 遺伝子変異！
- ② アトピー性皮膚炎の7割で黄ブ菌定着、皮膚バリア破壊、引っ掻きで悪化 (itch-scratch cycle)。
- ③ アトピー性皮膚炎の最大リスク因子はアトピー性皮膚炎の家族歴。
- ③ Atopic march:アトピー性皮膚炎→喘息、花粉症等への進展。真菌、ウイルス疾患合併もあり。
- ④ 軽症アトピーは当初3-7日は局所ステロイドでコントロール、以後皮膚軟化剤 (ワセリン等) で維持。
- ⑥ プロトピック軟膏は初期数日痒み、灼熱感あるがステロイドのように皮膚萎縮起こさぬ。
- ⑦ 新塗布薬: PDE4 阻害 (crisaborole)、JAK1/2 阻害 (ジャカビ)、PanJAK 阻害 (コレクム)
- ⑧ 痒みはデュピクセント (抗 IL-4R α)、Nemolizumab (抗 IL-31R α)、抗 JAK で軽快。
- ⑨ 全身治療に ciclosporin, MTX, azathioprine, mycophenolate, IL-4R α 抗体、JAK 阻害剤。
- ⑩ 局所塗布で改善しない場合紫外線療法も考慮。

- ⑪ 悪化因子：毛織物、アルカリ洗剤、天候、感染、精神ストレス、食物、吸入粒子など。
- ⑫ 診断は痒み、典型的分布、慢性皮膚炎、アトピー歴・家族歴のうち3つ必須。
- ⑬ 目の下の皴、黒い眼周囲、手掌・足底の皴、円錐角膜、眉毛外側薄い、白内障も。
- ⑭ 幼児は顔面、体幹の発疹、2歳以上から関節屈側へ。
- ⑮ 妊娠中の局所塗布剤はOK、全身治療は要注意！

今回、The Lancet を読んでアトピー性皮膚炎治療がまるで関節リウマチなみの治療体系に変貌しているのを目の当たりにし、すっかり浦島太郎の気分でした。誠に医学は日進月歩です。吉田松陰が掲げた「飛耳長目：アンテナを高くして情報を集めよ。そこから自分のすべきことが見えてくる」を日々心掛けないと医師は、あっという間に時代に取り残されるのだなあ、つくづく思いました。

以下は特攻機桜花搭乗員だった患者さんの御遺族に頂いた遺品「搭乗員の栞」の一節です。

「技量の練磨：航空機の戦闘力発揮は一に懸かって人にあるは言を俟たず。如何に優秀なる性能を有する航空機と雖もその搭乗員にして技量拙劣ならんか、其の能力発揮は望み得べからず。

是に反して技量優れたるものは性能劣れる航空機を持ってするも能く戦闘の目的を達成し得たるものなり。

故に搭乗員たるものは自己の技量の練磨を一日も疎かにすべからず。」

医師も全く同じだよなあと思います。

「自己の技量の練磨を一日も疎かにすべからず」なのです

1. アトピー性皮膚炎の最大リスクは皮膚防御蛋白 filaggrin 暗号化の FLG 遺伝子変異！

アトピー性皮膚炎の最大の遺伝子リスクは皮膚防御蛋白 filaggrin を暗号化 (encode) する FLG 遺伝子変異です。これは 2005 年の Nature Genetics の下記の論文で発表されました。これを契機としてスカイロケットのような凄まじい革新が始まったのです。

Palmer CN et al, Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis, Nat Genet 2006;38:41-46

FLG 遺伝子は前蛋白の profilaggrin を暗号化しており、これが皮膚防御蛋白 filaggrin に変化します。FLG の機能喪失型変異 (loss-of-function mutation) によりホモ接合 (homozygous) でも、ヘテロ接合 (heterozygous) の場合でも蛋白表出が 50%減少します。ホモでもヘテロでも 50%減少しますから、それでアトピー性皮膚炎の罹患率が高いのかなあと思いました。

当初、この FLG 遺伝子変異はヨーロッパ人、日本人、漢族で見つかりましたが、その後
バングラデシュ、アフリカ系アメリカ人でも発見されました。
しかしサハラ以南のアフリカでは稀です。

2. アトピー性皮膚炎の7割で黄ブ菌定着、皮膚バリア破壊、引っ掻きで悪化 (itch-scratch cycle)。

小生の長男は小さい頃ひどいアトピー性皮膚炎でした。

ドラゴンボールの歌を「手に入れろ、ドラゴンボール、そうさ今こそ
アトピージャー (アドベンチャー)」と歌っていました。

特に幼児の頃は頬部によくトビヒ (伝染性膿痂疹、ブドウ球菌による) を起こしてジクジクして
いました。

この総説によると幼児のアトピー性皮膚炎の分布は顔と体幹、2歳を過ぎると
関節屈側に分布するようになるということです。

アトピー性皮膚炎で FLG loss-of-function による filaggrin 欠損が見られるのは
20-40%に過ぎません。アトピー性皮膚炎は filaggrin 欠損のみが原因ではなくて、
表皮バリアー破壊、皮膚微生物叢 (skin microbiome) 変化、Type 2-skewed immune
dysregulation などの複合的要因によります。

filaggrin 欠損により皮膚バリアが脆弱化して炎症、T細胞浸潤を起こし

黄色ブドウ球菌 (Staphylococcus aureus) 感染により皮膚バリアが破壊され炎症を起こします。
長男が小さい頃の頬のトビヒ (黄色ブドウ球菌) を思い出してなるほどなあと思いました。

学生時代、ギリシャを旅行しました。アテネの市場でブドウに「σταφύλη (スタフィリ)」
と書いてあったのには「そうか、スタフィロってブドウなんだあ」とひどく感動しました。
アテネの街のキオスクで「エナ コーラ パラカロ (コーラ1つ下さい)」と言ったところ
隣のおっさんがニヤッと笑って「ミア コーラ」と直してくれました。
コーラは男性形でなく女性形だったのです。

葡萄 (ぶどう) と言えば小生、ホメロスのオデュッセイアを思い出します。

オデュッセイアの中に「葡萄酒色の海に帆を馳せて」という文が何回も出てきます。
なんてきれいな文章だろうと思います。この言葉を見た瞬間、小生の中では
地中海世界への憧憬がダブルクリックされます。

アテネからバスで 70 km 南東のスニオン岬に行きポセイドン神殿を見学しました。
ここに詩人バイロンの落書きがあると聞いていたのですが見つけられませんでした。
夕方最終バスに乗り遅れ、近くの砂浜で野宿するはめになりました。
夜ふと目が覚めると空は満天の星、海上に月が照り海面がキラキラと輝き
不気味なくらいに美しいのです。
この瞬間ギリシャ神話の世界が理解できたような気がしました。

遺蹟を訪ねてつくづく思うのは、私達が習う歴史はほんの一瞬の事に過ぎない
ということです。

記録されない歴史、語られない膨大な数千年、数百年の歴史がそこには存在します。

井上靖の自伝的小説「しろばんば」の中に小さい頃の祖母との生活が出てきます。
しみじみとしたとても心打たれる小説です。

靖は祖母とお蔵の中に住んでいたのですが蔵の入り口に腰かけて二人並んで氷を
食べる場面があります。伊豆湯ヶ島に井上靖が住んだ蔵の跡があります。

100年以上前、靖と祖母はここに腰かけて2人で氷を食べたのだなあとしみじみ感慨にふけりました。
何気ない遺蹟に本人たちしか知らないささやかな過去があるのです。

小説を知らなければ全く見過ごしてしまいます。

アトピー性皮膚炎の主役はTh2免疫反応です。Th2免疫反応とはマクロファージが花粉、
ダニ、ホコリに接するとヘルパーT細胞を刺激してTh2（2型ヘルパーT）細胞が出来て
アレルギー反応を起こします。Th2細胞がIL4とIL13を活性化してB細胞からIgEを
産生するのです。局所Th2免疫反応はさらに皮膚バリアを破壊し掻痒、微生物叢変化
によりS. aureusの増殖を起こします。

一方、ウイルスや細菌を担当するのがTh1免疫反応です。マクロファージが
ウイルスや細菌に接するとヘルパーT細胞のうちTh1を活性化してIFN- γ 経路で
B細胞が抗体を作ります。

Th1細胞やTh17細胞系の抑制はアトピー性皮膚炎の治療につながりません。

アトピー性皮膚炎ではStaphylococcus aureus（黄色ブドウ球菌）が主に定着しています。
メタアナリシスでは正常皮膚で39%、アトピー性皮膚炎では実に70%で見られます。
皮膚が正常に近づくとS. aureusも減少します。

初期に非S. aureusのstaphylococcusが皮膚に共生（commensal）すると
アトピー性皮膚炎のリスクが減少し、S. aureusが共生するとリスクが増加します。
事程左様にS. aureusはアトピーを悪化させるのです。

S. aureusは皮膚バリアの破綻、type 2免疫活性化の直接の向炎症
（proinflammatory）作用があります。

またMalassezia（癬風）も皮膚炎症を悪化させます。

癬風はときどき外来患者さんの背中に見かけます。白い脱色斑が多くカビの一種です。
重症アトピー性皮膚炎ではMalassezia抗原に対しIgE反応があります。

皮膚炎症はアトピー性皮膚炎で最も重要な（central）原因です。

特にCD4表出によりT細胞浸潤が見られます。細胞間に液体が貯留して海綿化
（spongiosis）しT細胞が浸潤します。

表皮防御能破綻により alarmin が放出され炎症性表皮樹状細胞 (dendritic cell) と 2 型免疫反応が活性化します。

Th2 細胞により IL-4 と IL-13 が放出され B 細胞が IgE を産生するのです。

アトピー性皮膚炎の主症状は痒みであり引っ掻く (scratch) ことにより皮膚バリアが破壊されアレルゲンや刺激物が皮膚に浸透しアラーム信号が活性化して、Itch-scratch cycle が始まります。引っ掻くことによりますます悪循環に陥るのです。へー、「itch-scratch cycle」って言うんだなあと思いました。この悪循環を絶つためにも痒みを抑えなければなりません。

アトピー性皮膚炎患者では様々なアレルゲンに対する IgE が上昇しています。しかしアレルゲンを避けることにより、アトピー性皮膚炎が改善するのにはよくわかりません。食物アレルゲンでフレアを起こしますが、たいていの食物アレルギーは小児期で改善し食事介入が改善につながるのかもわかりません。

病巣部でない正常皮膚のサイトカインも 2 型免疫に傾き (skew)、自然免疫 (innate immunity) と新生血管のマーカーが過剰表出されます。アトピー性皮膚炎では NK (natural killer) 細胞活性は減少しています。一方、病巣部皮膚では keratinocyte 活性と T 細胞浸潤に関連する遺伝子が活性化され Th2 関連の IL-4、IL-10、IL-13、また Th22 関連の IL-22 が表出されます。

求心性ニューロンの Type2 IL-4 receptor subunit α (IL-4R α) が発見されましたがこれは Type 2 免疫反応と神経学的搔痒に関与するのです。

Dupilumab (デュピクセント) による IL-4R α 阻害で痒みが治まるのはこれを裏付けるものです。

3. アトピー性皮膚炎の最大リスク因子はアトピー性皮膚炎の家族歴。

アトピー性皮膚炎の最大のリスク因子は家族歴にアトピー疾患、とりわけアトピー性皮膚炎があることです。遺伝傾向は強く双子では 75% です。しかし小生の長男はひどいアトピーでしたが小生も家内もアトピーではありません。ただ小さい頃は山に遊びに行くと漆の木 (ななかまど) にはよくかぶれました。アトピー性皮膚炎で FLG loss-of-function による filaggrin 欠損が見られるのは 20-40% に過ぎません。

34 の遺伝子 loci (座) が報告されましたがそれでも遺伝の 20% しか説明できません。

なお loci はラテン語男性名詞単数主格 locus の複数主格 loci です。

以前、ドナルドキーンの本を読んでいたらキーンは松尾芭蕉の

「枯枝に鳥のとまりたるや秋の暮」という句が好きなのですが、気になるのはこのカラスが単数なのか複数なのかだと言うのにはのけ反りました。

その頃西伊豆にいた ALT (assistant language teacher) に

「何で米国人はいちいち単数、複数を気にするのかわからない」と言ったところ
「なぜ気にしないのかわからない」とのことでした。

FLG 以外では染色体 5q31.1 の type 2 cytokine cluster の locus (座の単数) があります。

これは IL-4、IL-13、RAD50 などのサイトカイン表出を行います。

また染色体 11q13.5 は二つの遺伝子 EMSY と LRRC32 の間にあり多彩なアトピーの
表現型に関与します。この二つの蛋白の表出、機能が影響されると思われます。

表皮防御不全はアトピー性皮膚炎では常に見られます。表皮からの水分漏出、
pH 変化、透過性亢進、保湿低下、脂質含有量低下です。

これは filaggrin 欠損だけでなく搔破 (scratching) にもよります。

また *S. aureus*、*Malassezia yeasts* (癬風菌) も関与します。

4. Atopic march: アトピー性皮膚炎→喘息、花粉症等への進展。真菌、ウイルス疾患合併もあり。

アトピー性皮膚炎とアトピー疾患との関連は確立されています。

特に重症、早期発症のアトピー性皮膚炎は喘息、アレルギー性鼻炎、食物アレルギーの
リスクは高いのです。

アトピー性皮膚炎から喘息、花粉症 (hay fever) などへの進展を「atopic march」と
言います。米国の調査ではアトピー性皮膚炎では健常者に比べ結膜炎が著明に増加します
(OR: odds ratio 4.38, 95%CI 1.39-13.79)。角結膜炎、円錐角膜 (keratoconus)、
白内障などが起こります。

またアトピー性皮膚炎では eosinophilic oesophagitis (好酸球性食道炎) の
OR 2.85、95%CI 1.87-4.34 です。

アトピー性皮膚炎では細菌、真菌、ウイルス感染をしばしば合併します

前述したように *S. aureus* はアトピー性皮膚炎で特に膿痂疹 (impetigo) 様
病変 (有痛性の染み出る病変で黄色痂痂を伴う) のある場合、最もよく合併する細菌です。

ウイルス疾患でよく合併するのは伝染性軟属腫 (molluscum contagiosum)、
単純性ヘルペス (herpes simplex)、帯状疱疹、尋常性疣贅 (warts) です。

アトピー性皮膚炎はまた精神的ストレス、自尊心 (self-esteem) 低下、不眠を伴います。
Systematic review ではうつ、不安、自殺傾向もあります。

心血管リスクの relative risk ratio は 1.15 (95%CI 1.09-1.21) です。

湿疹の重症さとリンパ腫の相関もあります。

小児疾患でQOL（生活の質）に影響を及ぼすのは、アトピー性皮膚炎は
実に脳性麻痺に次ぐ2位です。

生産性も低下し、欠勤（absenteeism）や出勤疾病（presenteeism：
出勤しても仕事をしない）もあります。Presenteeismと言うのは小生初めて聞きました。

5. 軽症アトピーは当初3-7日は局所ステロイドでコントロール、以後皮膚軟化剤（ワセリン等）で維持。

軽症のアトピー性皮膚炎では昔ながらの保湿剤（moisturizer, emollient）や
ステロイド塗布剤を用います。

この辺については2005年NEJMのアトピー性皮膚炎総説（Atopic dermatitis,
Clinical Practice, NEJM, June 2, 2005）がよくまとまっていますので以下に引用します。

治療の最大のポイントは、当初集中的に（burst）3~7日は局所ステロイドを
怖がることなく使用してとりあえずアトピーをコントロールしてしまうことです。
その後は皮膚軟化剤（moisturizer、emollient：ワセリン、硼酸亜鉛華軟膏、
ヒルドイド、セラチナミンなどでしょうか）のみで寛解を維持するのです。

もし再発したら強力（potent）または中等度（moderate）の局所ステロイドを
5日間まで使用します。これであまうかかなければ週末療法（weekend therapy）を
行います。即ち強力（potent）局所ステロイドを以前アトピーがひどかった部分に
土曜日、日曜日のみ塗布して再燃を抑えます。

あるいはプロトピック軟膏（tacrolimus）を使用します。顔のアトピーが続く時、
局所ステロイドの代わりにプロトピック軟膏を1日2回3週間、その後皮膚炎が
軽快するまで1日1回使用します。

プロトピック軟膏はステロイドのような皮膚萎縮を起こさないからです。

ステロイド外用剤の強弱は以下の通りです。原則として顔に使うのは中等度
から弱いステロイドのみです。顔に強力ステロイドを使用すると尋常性ざ瘡
（ニキビ）や酒さ（しゅさ、赤ら顔）を起こします。

皮膚科の平本力先生はケアネットTVで「デルモベートは原爆なので皮膚科医以外は
使ってくれるな」とおっしゃっていました。それ以来、小生はデルモベートは
使ったことがありません。

【ステロイド外用剤の強弱分類：日本皮膚科学会、アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2018】

- ・最強（the strongest）：デルモベート、ダイアコート、ジブラー
- ・かなり強力（very strong）：リンデロンDP、マイザー、ネリゾナ、テクスメシ、トプシム、アンテベート、フルメタ、ピスターム、パントデル
- ・強力（strong）：エクラ、メサデルム、ホアアラ、リンデロンV、ベトネベート、フルコート
- ・中等度（mild）：リドメックス、レダコート、アルメタ、キンダベート、ロイド、グリメサゾン、オイラゾン、
- ・弱い（weak）：プレトニゾロン

局所ステロイド塗布薬は抗炎症治療として第1選択でありリスクは少ないとのこと。ただし不適切な使用により皮膚萎縮、顔面ざ瘡（にきび）、紫斑、線条、血管拡張、色素変化などが起こります。強力ステロイドで血管収縮が起こります。

伝統的に塗布薬は1日2回を推奨しますが1日1回に比し優れているかは判りません。急性期には局所ステロイド塗布は希釈し湿潤したドレッシングで覆い皮膚透過を助け皮膚を湿潤化させます。

6. プロトピック軟膏は初期数日痒み、灼熱感あるがステロイドのように皮膚萎縮起こさぬ。

ただ今回2020年のThe Lancetによると局所 calcineurin inhibitor (tacrolimus: プロトピックや pimecrolimus) の効果は中等～強力ステロイド塗布薬と同等かやや劣るとのことです。この薬剤は初期数日、灼熱感、痒みがあり、また高価なのが欠点です。ただステロイドのように皮膚萎縮を起こさないので間擦部や顔の使用には便利です。局所ステロイドや局所 calcineurin inhibitor は以前皮膚炎がひどかった部分に週2日ほど炎症を減らすために使用するとよいそうです。

7. 新塗布薬: PDE4 阻害 (crisaborole)、JAK1/2 阻害 (ジャカビ)、PanJAK 阻害 (コクナム)

2016年米国FDAはPDE4阻害薬 crisaborole 軟膏を認可しました。

現在、国内でもこの治験(ファイザー)が行われていますがまだ商品名は決まっていません。これは細胞内酵素 phosphodiesterase 4 阻害剤で、2歳以上の軽症から中等度のアトピー性皮膚炎に使用されます。

Phase 3 trial で32%の患者が primary endpoint の clear またはほぼ clear を達成しました (IGSA: Investigator Static Global Assessment score で0または1)。

しかしこの結果は vehicle (賦形剤、媒剤) の効果の18-25% に較べず少し優れる程度だそうです。

現在 JAK-STAT と脾臓 tyrosine kinase pathway の阻止薬の局所製剤が開発

されつつあります。Ruxolitinib (ジャカビ: JAK1/2 阻害薬、国内では内服のみ)

クリーム2回/日は JAK1 と JAK2 阻害ですが賦形剤やトリアムシノロンクリームよりも優れていました。

Ruxolitinib (ジャカビ) による4週後の湿疹改善は71.6%、賦形剤で15.5%、

triamcinolone で59.8%でした。Phase 3 トライアルが進行中です。

JAK 阻害剤って何だろうと調べてみました。JAK は、ATP からリン酸を細胞内蛋白に移動させる tyrosine kinase です。

最初、これは何と「JAK : just another kinase」と名付けられました。産まれた子供に棄八（すてはち）とか捨松とかやけっぱちの名を付けるようなものです。ところがこの酵素が重要な働きをすることが次第にわかり、Janus kinase と大層な名前に変更になりました。Janus というのは二つの顔を持ったローマ神です。JAK はサイトカインの受容体に 2 分子がくっついて作用するのでそれで二面神ヤヌスの名前になったようです。

以前イタリア、サレルノ南方の Paestum のギリシャ神殿群を見学しました。サレルノは第二次大戦中、米国の日系人部隊が上陸したところです。このギリシャ植民市 Paestum にいくつもの神殿が大変良好に保存されているのです。この入口にあったレストランでは各種のパスタ全てにギリシャ、ローマの神々の名前（ゼウス、アテナ、ジュピター、ビーナス、マース・・・）がつけられていてうれしくなりました。モッツァレラチーズで有名な場所です。

Pan-JAK 阻害薬 delgocitinib（コレクチム軟膏、日本たばこ、2019.10 承認）は日本での phase 3 トライアルで、16 歳以上の中等度から重症のアトピー性皮膚炎 158 人で、modified EASI (mEASI) で delgocitinib 群が-44.3%、賦形剤で-1.7%でした。mEASI 50 (ベースラインから 50%改善) が前者 51.9%、後者 11.5%、mEASI 75 (75%改善) は前者 26.4%、後者 5.8%でした。

352 例の中等度から重症アトピー性皮膚炎の 16 歳以上日本人で delgocitinib（コレクチム軟膏）使用 4 週で mEASI 50（ベースラインから 50%改善）が 31.5% mEASI 75 (75%改善) が 10.9%でした。24 週で mEASI 50 が 42.3%、コントロール群 22.7%、52 週でそれぞれ 51.9%、27.5%でした。

8. 痒みはデュピクセント（抗 IL-4R α ）, Nemolizumab（抗 IL-31R α ）, 抗 JAK で軽快。

ヒスタミンは肥満細胞（mast cell）や好塩基球（basophil）から放出され搔痒源となりますが、抗ヒスタミン剤が痒みも含めてアトピー性皮膚炎を改善するかはっきりしません。

最近、治療の進歩からサイトカイン抑制により痒みが治まることがわかってきました。IL-4R α 阻害（dupilumab、デュピクセント、83,152 円/1 本、2018 年薬価収載）や JAK 阻害、IL-31R α 阻害（nemolizumab）などのサイトカイン抑制により痒みが治まるのです。

痒みは dupilumab（デュピクセント、ヒト型抗ヒト IL-4/13 受容体モノクローナル抗体で Th2 型炎症反応を抑制）による IL-4R α 阻害や下流の Janus kinase（JAK）阻害で軽快します。

Type2 サイトカインの IL-4, IL-13, TSLP, IL-31 は痒みを起こします。
求心性ニューロンの Type2 IL-4 receptor subunit α (IL-4R α) が発見されましたが
これは Type 2 免疫反応と神経学的搔痒に関与するのです。
Dupilumab による IL-4R α 阻害で痒みが治まるのはこれを裏付けるものです。

また Type 2 免疫細胞は IL-31 を放出し IL-31 受容体 subunit α (IL-31R α) や
TRPV1-expressing または TRPA1-expressing neuron を直接刺激して痒みを起こします。
Nemolizumab はヒトモノクローナル抗 IL-31R α であり、痒みは著明に改善します。
IL-31R α がアトピー性皮膚炎の痒みに大きく関与すると思われます。

9. 全身治療に ciclosporin, MTX, azathioprine, mycophenolate, IL-4R α 抗体, JAK 阻害剤。

局所塗布や phototherapy で改善しない場合、関節リウマチのような全身療法
(systemic treatment) が行われるようになりました。
但しステロイド全身投与はフレアに対する短期間のみとします。

アトピー性皮膚炎の全身治療としてはまさかの ciclosporin, methotrexate,
azathioprine, mycophenolate mofetil(セルセプト：プリン拮抗)や phototherapy を
始め、ヒトモノクローナル IL-4R α 抗体 duplimab (デュピクセント) や経口 JAK 阻害剤
(baricitinib: オルミエント) が使われるようになりました。

また局所塗布剤も JAK1/2 阻害薬の ruxolitinib (ジャカビ、国内では内服のみ)や、
2019 年 10 月日本で承認された Pan-JAK 阻害薬 delgocitinib(コレクチム軟膏、日本たばこ)
など聞いたこともないような新薬が続々と出現しています。驚いたのは日本たばこが、
たばこはもはや売れないと見てか、このような製薬分野に進出していることでした。

全身療法で広く使われるのは ciclosporin, methotrexate, azathioprine,
mycophenolate mofetil(セルセプト：プリン拮抗)です。
しかしこれらの長期にわたるはっきりした効果は不明であり head-to-head 比較
(薬対薬のガチンコ対決) もありません。

Ciclosporin はヨーロッパ 15 カ国、オーストラリア、日本で承認されましたが
それ以外の薬剤は適用外使用 (off label indication) として使われています。
Off label と言えば、デパート地下の食料品売り場では夜 8PM を過ぎると、価格ラベルが
剥がされて (off label) 安くなります。東京にいる長女がいつも 8PM 過ぎにデパ地下に
行くので店員にすっかり顔を覚えられてしまいました。
当院に来た研修医が近くのスーパーに夜 8 時以降出沒するので職員から
「夜 8 時の男」と呼ばれていました。

Ciclosporin は特に RCT で最も確実な効果、安全性が確認されています。
6-8 週の治療でベースラインから 55%の改善が得られます。ただ効果発現は早いのですが蓄積により終末臓器 (end-organ) 毒性や悪性腫瘍のリスクがあり、従ってほとんどのガイドラインで 1-2 年以内の使用としています。

Azathioprine と methotrexate は効果的で比較的安全であり重症アトピー性皮膚炎の小児でも使用されます。遅効性であり azathioprine は 4-8 週、methotrexate は 8-12 週で最大の効果があります。

関節リウマチで使う methotrexate がよもやアトピー性皮膚炎でも使われるなんて小生、思いもよりませんでした。

Azathioprine 12 週の治療で 37%改善、プラセボで 20%でした。

mycophenolate mofetil (セルセプト：プリン拮抗薬) 使用に確実なエビデンスはありませんが比較的安全なので選択肢として考慮されるとのことです。

経口 JAK 阻害剤も使われるようになりました。

アトピー性皮膚炎では IL4、IL13 以外にも多彩なサイトカイン、免疫経路が関与しており経口 JAK 阻害剤はサイトカイン、成長因子、ホルモン受容体シグナル経路を阻止するため有用 (promising) です。

経口 JAK 阻害薬はアトピー性皮膚炎に対し高い効力を示した即効性で、痒みは最初の 1-2 週で改善し臨床症状は 2-4 週で改善します。しかし長期使用で関節リウマチでの使用のように免疫系抑制、造血系への影響、血栓形成が危惧されます。

Baricitinib (オルミエント：1 日 1 回 4 mg、2 mg 2722.7 円、4 mg 5274.9 円、国内の適応は関節リウマチのみ) は JAK1、JAK2 阻害剤ですが 2 つの Phase 3 が行われました。4 mg/日で 1 つのトライアルでは EASI 75 (75%改善) は baricitinib 群で 24.8%、プラセボ群 8.8%、他のトライアルで baricitinib 群 21.1%、プラセボ群 4.4%でした。2 mg/日では効果は乏しかったようです。副作用は鼻咽頭炎、頭痛、CPK 上昇、上気道炎などです。

upadacitinib は選択的 JAK1 阻害薬で Phase 2 ですが 16 週で全ての臨床症状が改善しました。30 mg/日で EASI 75 (75%改善) は 69%、プラセボ群で 10%でした。副作用は尋常性ざ瘡 (acne)、CPK 上昇、鼻咽頭炎などです。

abrocitinib も選択的 JAK1 阻害薬ですが JADE MONO-1 トライアルでは 12 歳以上 387 人で abrocitinib 200 mg、100 mg/日、プラセボに分けました。12 週で 100 mg 群の 23.7%、200 mg 群の 43.8%が IGA (investigator's global assessment) で clear (0) またはほぼ clear (1) を達成しました。EASI 75 は 100 mg 群で 39.7%、プラセボ群 17.9%、200 mg 群で 62.7%、プラセボ群 11.8%でした。

JADE MONO-2 も同様の成績です。391 人で IGA0 または 1 を達成したのは Abrocitinib (国内未発売) 200 mg 群で 38.1%、100 mg 群 28.4%、プラセボ 9.1%。EASI 75 達成は 200 mg 群 61.0%、100 mg 群 44.5%、プラセボ群 10.4% でした。患者のアンケートでもこれらのトライアルで特に掻痒の軽減は最初の 48 時間で得られました。Abrocitinib の副作用は嘔気、頭痛、鼻咽頭炎が多く血小板中央値の用量依存性減少、帯状疱疹、単純ヘルペス増加が見られこれらは全ての JAK 阻害薬に共通です。

10. 局所塗布で改善しない場合紫外線療法も考慮。

局所塗布で改善しない場合、4-8 週の phototherapy も考慮します。Narrow-band ultraviolet B と medium-dose ultraviolet A1 が使われます。ただし蓄積による皮膚障害、皮膚がん発生に注意します (特に ultraviolet A1)。

11. 悪化因子：毛織物、アルカリ洗剤、天候、感染、精神ストレス、食物、吸入粒子など

以前、カナダから来た女性 ALT (Assistant language teacher) がアパートのカビでアトピーがひどく悪化し、気の毒なのでしばらく我が家で暮らしました。カナダ製の入浴剤のバスオイルを使用していました。皮膚がヌルヌルします。

2 年前、彼女が 18 年ぶりで子供さんとともに西伊豆を訪れました。彼女が日本を去る時残っていたエンジェルス・トランペット (朝鮮朝顔) や葛がまだ庭で健在なのに感動していました。昔彼女が通っていた空手道場を訪れたあと、昔よく通ったお好み焼き屋さんで一緒に食べていたところ、空手道場の先生が子供たち数人を率いて駐車場にやってきて空手型「燕飛 (えんぴ)」の見事な集団演武を見せてくれてスマホで撮影しながら涙ぐんでいました。

アトピー性皮膚炎を悪化させる刺激物は数多くあります。毛織物 (wool fabrics)、アルカリ系洗剤 (alkaline detergents)、天候、感染、精神的ストレス、食物、吸入粒子、アレルゲンとの皮膚接触などです。エビデンスに基づく回避策はありません。上記の毛織物は意外でした。セーターなど着るとアトピーが悪化するのです。また皮膚は弱酸性ですから Ph がかけ離れたアルカリ石鹸で皮膚が荒れます。

表皮バリアの欠損がアトピー性皮膚炎の鍵であり乾燥肌 (xerosis) を伴います。トライアルはありませんが湿潤剤 (moisturisers: ワセリン、ケラチナミン、ウレパール、パスタロン等でしょうか) は防御能を改善します。Cochrane の systematic review では湿潤剤で皮膚湿潤、乾燥化減少、痒み、炎症が減少しました。

湿潤剤は極力芳香剤や余計な含有物のないものを推奨します。刺激とアレルゲンを避けるためです。患者に日に2, 3回、入浴後などに自由につかわせます。
西伊豆のALTが使っていたようなバスオイルを含め入浴剤のエビデンスはありません。

石鹼の代わりに石鹼でない芳香剤フリーで中性から低PHのクリーナーを推奨です。
なお抗菌薬や消毒剤 (antiseptic) 含有の塗布薬のエビデンスはありません。

1 2. 診断は痒み、典型的分布、慢性皮膚炎、アトピー歴・家族歴のうち3つ必須。

アトピー性皮膚炎は確定診断のテストが存在しません。
診断は臨床医の評価がゴールドスタンダードです。
臨床症状、重症度、経過が極めて多彩 (heterogenous) なのです。
診断補助のためいくつかのクライテリアがあり小児疫学研究には
the UK Working Party criteria、臨床ではThe Hanifin and Rajka criteria と
その簡易版があります。

Hanifin も Rajka (ライカ) も変わった名前なのでルーツを調べたところ
Hanifin はアイルランド、Rajka はハンガリーでした。
カメラのライカはハンガリー人だったのですね。
下記が Hanifin & Rajka のクライテリアです。基本的特徴4つのうち3つを満たし
Minor features²³のうち、3つ以上存在することが条件です。

【Diagnostic Standard of Hanifin & Rajika】

A. 下記の3つ以上の基本的特徴 (basic features) の存在は必須

- (1) 痒み、
- (2) 典型的形態と分布：
 - ・成人の関節部屈側の苔癬化 (flexural lichenification)
 - ・幼児、小児では顔面、関節部伸側の発疹。
- (3) 慢性、再発する皮膚炎
- (4) アトピー歴または家族歴 (喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎)

B. 下記3つ以上の minor features の存在。

- (1) 皮膚乾燥化 (xerosis)
- (2) 魚鱗癬 (ichthyosis) 、手掌の過剰な皺 (palmar hyperlinearity) 、毛孔性苔癬
- (3) 皮膚即時反応 (type I)
- (4) 血清 IgE 上昇
- (5) 早い年齢での発症
- (6) 易皮膚感染 (Staphylococcus aureus、herpes simplex) 、細胞免疫低下
- (7) 非特異的手・足の皮膚炎
- (8) 乳頭湿疹

- (9) 口唇炎
- (10) 再発性結膜炎
- (11) Dennie-Morgan infraorbital fold
- (12) 円錐角膜 (keratoconus)
- (13) 前嚢下白内障 (anterior subcapsular cataracts)
- (14) Orbital darkening (目の周囲が黒い)
- (15) 顔面蒼白 (facial pallor) 、顔面発赤 (facial erythema)
- (16) 白色秕糠疹 (いわゆる「はたけ」、pityriasis alba)
- (17) 前首ひだ (anterior neck folds)
- (18) 発汗で痒み
- (19) 脂肪族溶剤加ウール (wool ad lipid solvents) に対する不寛容
- (20) Perifollicular accentuation
- (21) 食物アレルギー
- (22) 環境、感情的因子で悪化
- (23) 白色皮膚描記症、消退遅延 (delayed blanch)

1 3. 目の下の皸、黒い眼周囲、手掌・足底の皸、円錐角膜、眉毛外側薄い、白内障も。

上記の Hanifin & Rajika の minor features のうち、眼の下に皸ができる

(Dennie-Morgan infraorbital fold) とかパンダのように眼の周囲が黒くなる

(orbital darkening) 、手掌、足底の過剰な皸 (hyperlinearity) 、眉毛外側が薄い

(Hertoghe's sign) 、円錐角膜 (keratoconus) は小生、全然知りませんでした。

ネットで画像検索するとすぐ出てきます。

また前嚢下白内障 (anterior subcapsular cataracts) がありますがこれは目が痒くてこするためなのでしょうか？

パンダ (orbital darkening) と言えば、外来でパンダの餌の笹を納めているという方がいて大変驚きました。

南伊豆伊浜や伊豆長岡で笹を採取して上野動物園に納めていると言うのです。

笹なんて使い道はありませんから育てるまでもなく野生の笹で十分なのでしょう。

よもや伊豆でパンダの餌を採取しているとは思いませんでした。

しかし何だってパンダはあんなまずそうな物を食べるのでしょうか。

昔、西安 (長安) に行った時、動物園を訪れたところ汚いパンダ舎にパンダがいました。

普通の動物と全く同じ扱いでした。和歌山の宮殿のようなパンダ舎と較べると、パンダも日本に住んだ方が幸せではなかろうかと思いました。

1 4. 幼児は顔面、体幹の発疹、2 歳以上から関節屈側へ。

また皮膚症状が年齢により分布が異なるというのも小生全然知りませんでした。
幼児の急性病変は境界不鮮明な浮腫を伴う発赤、水疱、皮膚糜爛 (excoriation)、
漿液性浸出液などが特に顔面、頬、体幹に出現し被髪部 (nappy area) にはありません。

2 歳以上では湿疹はより限局化、慢性となり発赤は薄く、乾燥肌 (xerosis) となり
関節屈側で苔癬化 (lichenification) します。

ポイントは幼児では顔面、体幹に発疹ができ、2 歳以上から関節屈側の
発疹が出ることだなと思いました。

思春期以降では湿疹はより広範となるか、限局化し手、瞼 (eyelids)、
関節屈側 (flexure) などに見られます。
成人では慢性の手の湿疹のみだったり頭頸部、体幹上部、肩、頭部などに見られます。

また形態的なバリエーションとして

- ・ follicular type (毛包性) : 毛包性丘疹の集簇でありアジア、アフリカ系で多い。
- ・ prurigo (痒疹) type : 長期経過でびらん性丘疹と硬結結節。

共通する特徴としては

- ・ 乾燥肌
- ・ 初期からの発症 (典型的には生後 2 年以前)
- ・ アトピー性疾患 (喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎) の既往または家族歴
- ・ IgE 高値

非特異的特徴として

- ・ 手掌、足底の過剰な皺 (hyperlinearity)
- ・ 下眼瞼の皺 (Dennie-Morgan infraorbital folds)
- ・ Hertoghe' s sign (眉毛外側が薄い)

などがあります。

1 5. 妊娠中の局所塗布剤は OK、全身治療は要注意！

妊娠中のアトピー性皮膚炎に対する emollients (湿潤剤)、Class II、III 局所
ステロイド塗布、calcineurin inhibitors, Ultraviolet A1 や
narrow-band ultraviolet B 使用に制限はありません。

しかし全身治療には注意が必要です。短期の全身ステロイド投与、
ciclosporin は綿密な観察を行えば比較的安全だが、azathioprine は避けるべきです。
Methotrexate や mycophenolate mofetil は妊娠、授乳中は禁忌です。

The Lancet セミナー「アトピー性皮膚炎」最重要点は下記 15 です。

- ① アトピー性皮膚炎の最大リスクは皮膚防御蛋白 filaggrin 暗号化の FLG 遺伝子変異！
- ② アトピー性皮膚炎の 7 割で黄ブ菌定着、皮膚バリア破壊、引っ掻きで悪化 (itch-scratch cycle) 。
- ③ アトピー性皮膚炎の最大リスク因子はアトピー性皮膚炎の家族歴。
- ④ Atopic march:アトピー性皮膚炎→喘息、花粉症等への進展。真菌、ウイルス疾患合併もあり。
- ⑤ 軽症アトピーは当初 3-7 日は局所ステロイドでコントロール、以後皮膚軟化剤 (ワセリン等) で維持。

- ⑥ プロトピック軟膏は初期数日痒み、灼熱感あるがステロイドのように皮膚萎縮起こさぬ。
- ⑦ 新塗布薬: PDE4 阻害 (crisaborole)、JAK1/2 阻害 (シヤカビ)、PanJAK 阻害 (コレクチム)
- ⑧ 痒みはデュピクセント (抗 IL-4R α)、Nemolizumab (抗 IL-31R α)、抗 JAK で軽快。
- ⑨ 全身治療に ciclosporin, MTX, azathioprine, mycophenolate, IL-4R α 抗体、JAK 阻害剤。
- ⑩ 局所塗布で改善しない場合紫外線療法も考慮。

- ⑪ 悪化因子: 毛織物、アルカリ洗剤、天候、感染、精神ストレス、食物、吸入粒子など。
- ⑫ 診断は痒み、典型的分布、慢性皮膚炎、アトピー歴・家族歴のうち 3 つ必須。
- ⑬ 目の下の皺、黒い眼周囲、手掌・足底の皺、円錐角膜、眉毛外側薄い、白内障も。
- ⑭ 幼児は顔面、体幹の発疹、2 歳以上から関節屈側へ。
- ⑮ 妊娠中の局所塗布剤は OK、全身治療は要注意！