

湿疹・皮膚炎とは

2 内因性の湿疹・皮膚炎とは

体質的あるいは遺伝的要因によって生じる湿疹・皮膚炎は、内因性の湿疹・皮膚炎に分類される。代表的なものはアトピー性皮膚炎であるが、そのほかに脂漏部位しろうに左右対称性に生じる脂漏性皮膚炎などがある。

1 脂漏性皮膚炎

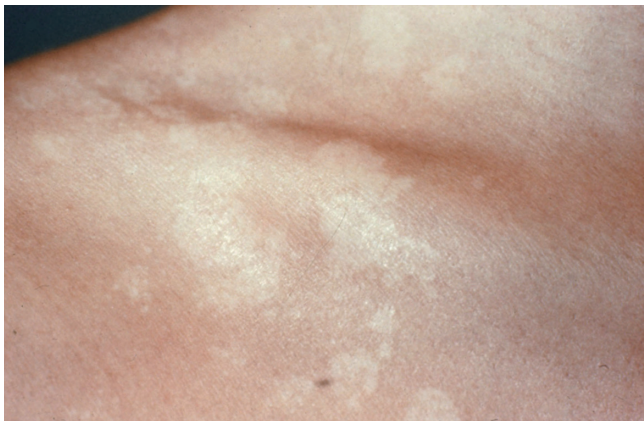
① 病因

脂漏性皮膚炎は、1887年Unnaが湿疹病変の中から、脂漏部位（顔、頭、胸骨部、肩甲骨間部）に好発する皮膚病変を分離独立させたものである。

原因として、皮脂分泌亢進が考えられていたが、皮脂分泌に関しては正常もしくは減少しているという報告もあり、脂漏性皮膚炎は単なる皮脂腺の分泌過剰ではなく、皮脂腺機能の異常、あるいは皮脂腺成分の質的变化などが原因であるとの考え方も出てきている。そのほか、神経疾患や、精神的な要因や温度・湿度といった環境要因や、光線療法や亜鉛欠乏症との関連も指摘されている。

一方、脂漏性皮膚炎の原因として、細菌、あるいは真菌による感染症説が古くからある。しかしすべての症例から共通する細菌や真菌が見つかるわけではないため、脂漏性皮膚炎の好発部位である脂漏部位でのpHの変化や皮脂成分の変化により生じた二次的な細菌・真菌叢の変化によるとする説や、これらの病原菌の産生物が、脂漏性皮膚炎を引き起こすとする説もある。

その中で、最近注目されているのが皮膚に常在しているマラセチア属真菌である。脂漏性皮膚炎にイミダゾール系の抗真菌薬のケトコナゾールが有効であること、およびエイズ患者にしばしば脂漏性皮膚炎様病変がみられることがわかったためである。しかしマラセチアはヒト皮膚に存在する正常真菌叢の1つで、今のところマラセチアによる確実な皮膚感染症は癬風でんぷう（図1）で、脂漏性皮膚炎の原因とする説には反論もある。



→図1 白色癬風

癬風はマラセチア属真菌による感染症で、自覚症状はないが、皮膚色がこの図のように白くなる白色癬風と、色素沈着が生じる黑色癬風がある

Column

■ マラセチアとは

マラセチアは酵母様真菌の仲間で、自身では脂質を合成できないので、脂質が入っていないサブロウ培地では培養できない。皮脂の存在するヒトや動物の皮膚に寄生し、特に毛穴には常在しているとされている。かつてマラセチアは *Malassezia furfur* の1種類とされていたが、最近では分子生物学的手法により、動物から分離されたマラセチアを含めると17菌種が存在するとされている。今後さらに菌種が増える可能性もあるが、これらの菌種には分子生物学的にほとんど差がみられないものもあるため、その分類にはまだ紆余曲折があると思われる。

② 皮膚症状

境界明瞭な帯黄褐色の紅斑局面からなり、浸潤は触れず、表面に淡黄色の脂漏性、^{ひこう} 秕糠様の^{りんせつ} 鱗屑が付着する。皮疹は乾燥しているが、間擦部位では湿潤傾向を示すことがある。痒痒はないか、あっても軽度である。皮疹は一般に頭にはじまり、ついで下降性にかつ対側性に拡大波及する傾向があり、頭部はほとんど常に侵される。小児脂漏性皮膚炎と成人の脂漏性皮膚炎に分類されることが多い。

(a) 小児脂漏性皮膚炎

新生児・乳幼児期の脂漏性皮膚炎では被髪頭部に黄白色の厚い^{かひじょうか} 痂皮(乳痂)がみられ(図2)、前額、眉毛部に黄白色の痂皮の付着する毛孔一致性の紅色丘疹が^{しゅうぞく} 集簇する(図2)。経過は数週間から数カ月と続くが、予後は良い。また、頭、肛囲などの間擦部位にはじまり、油性帯黄色鱗屑痂皮が全身に波及し、紅皮症を呈し、頑固な下痢、全身衰弱をきたすものはライネル(Leiner) ^{らくせつ} 落屑性紅皮症と呼ばれて、乳児

アトピー性皮膚炎とは

1 アトピー性皮膚炎の概要

1 日本のアトピー性皮膚炎患者の変遷

① 「ステロイド外用薬でコントロール」からの変化

筆者が皮膚科に入局した40年前は、アトピー性皮膚炎はステロイド外用薬で簡単にコントロールできるもので、重症アトピー性皮膚炎患者はほとんどいなかった。しかし30年ぐらい前から、大学教授をはじめとする一部の皮膚科医、あるいは大手メディアにより、脱ステロイド療法が提唱されるようになり、状況が一変した。その内容を一言で言えば、「ステロイド外用薬は悪魔のような薬で、それを使用すると廃人になってしまう」というものである。

Column

■ 約40年前の皮膚科の治療

筆者が入局した頃の東京大学医学部附属病院（以下、東大病院）皮膚科では、ステロイド外用薬を他の薬剤と混合して使用することはなかった（最近も東大病院でもステロイド外用薬を他の薬剤と混合しているという）。ところが40年前頃のほかの病院では、ステロイドをほかの薬剤と混合しており、その組み合わせが皮膚科医の醍醐味であるかのような話を聞いたことがある。

実際、30年以上前に東大病院の皮膚科を見学した医師は、ステロイド外用薬を混合しないで使用していることに大変驚いたという。当時筆者も他院にアルバイトとして勤務する機会があり、しばしばステロイド外用薬をほかの外用薬と混合して使用しているのを目にした。

チューブの軟膏をそのまま処方すると、どのような治療を受けているのか患者が簡単にわかるため、その病院特有の外用薬であることを患者に印象づけさせるために混合していると説明された記憶がある。しかし現在では、患者には「お薬手帳」を渡すことになっているので、どのような薬と混合したのかは、「お薬手帳」をみればわかる仕組みになっている。

② 脱ステロイド療法により重症患者が増えた時代

脱ステロイド療法を信じたアトピー性皮膚炎患者は、世界標準治療であるステロイド外用療法から遠ざけられ、民間療法や医学的根拠の乏しい治療を受けるようになり、重症アトピー性皮膚炎患者が増えた。

つまり医学的根拠に基づいた正しい治療を悪者に仕立て上げ、医学的根拠のない治療や製品(石鹸や化粧品、スキンケア用品、寝具など)をアトピー性皮膚炎患者に売り、患者およびその家族から収入を得るといった医療の名を借りたビジネスがはびこるようになった。

中にはアレルギーを取り除いたというたい文句で従来の粉ミルクと異なるものが発売されたことがある。しかしこれらの粉ミルクには亜鉛とかビオチンなどの必須栄養素が入っていないものがあったため、亜鉛欠乏症やビオチン欠乏症を発症した乳児もいた。

このようなアトピー性皮膚炎患者の弱みに付け込んだ商売を、金沢大学医学部皮膚科教授の竹原和彦先生は「アトピービジネス」と呼び、厳しく糾弾している。しかし本書はアトピービジネスを糾弾するのが目的ではなく、また竹原先生は既にアトピービジネスに関する書籍を数多く上梓しているので、詳細は竹原先生の著書を読んで頂きたい¹⁾。

いずれにせよアトピービジネスから発せられる種々の言葉を信じた患者は脱ステロイド療法に走り、重症アトピー性皮膚炎患者が増え、社会問題化し、中には死亡した患者も出てしまった。

その後、脱ステロイド療法に対する反省から日本皮膚科学会は、ステロイドの外用療法の見直しを行うようになり、今では「アトピー性皮膚炎治療の基本はステロイドの外用薬である」としている。

その結果、医療の名を借りた営利事業は徐々に下火になったと思われたが、インターネットをみると、ステロイド外用薬を使用するのはほとんどないと、アトピービジネスに患者を駆り立てる宣伝が今でも行われているし、皮膚科医であっても、ステロイド外用薬は使用するが、弱いものや薄めたものしか使用しないという医師は多い。

Column

■ なぜ脱ステロイド療法に走る患者が出てしまうのか

もともとアトピー性皮膚炎は子どもの病気であるので、治療の選択権は親が握っている。親は子どもの痒みやつらさを実際に体験することはできないので、将来ステロイドの副作用で廃人になってしまうと脅されれば、それを信じてしまうことが多い。しかもアトピー性皮膚炎の8割程度は思春期以降、自然に良くなるこ

アトピー性皮膚炎の治療

1 難治性となったアトピー性皮膚炎患者に対し 当科で行った治療とその治療成績

2012年1月から2014年10月までの間に帝京大学医学部附属病院皮膚科を受診した難治性アトピー性皮膚炎患者の治療成績^{1, 2)}について述べる。なお、ここで提示した症例は治療経過が良かったものを選択して報告したのではなく、上記の時期に筆者が診察した難治性アトピー性皮膚炎患者すべてである。

① 対象

対象は2012年1月から2014年10月までの間に帝京大学医学部附属病院皮膚科を受診し、病歴と臨床症状からアトピー性皮膚炎と診断した53例の外来患者のうち、初診のみで再診に訪れなかった7例を除外した46例のアトピー性皮膚炎患者である。

患者の内訳は男性25人、女性21人で、平均年齢は 33.2 ± 19.3 歳と、成人のアトピー性皮膚炎患者がほとんどである。いずれも長期間いくつかの皮膚科で治療を受けているにもかかわらず、良くならないということで筆者の治療を求めて来院した患者である。

② 治療

これらの患者に対し、原則strongestクラスのステロイド外用薬〔クロバタゾールプロピオン酸エステル(デルモベート[®])軟膏〕を処方したが、皮疹の程度が軽い部位にはvery strongクラスのステロイド外用薬も処方した。また顔の皮疹に対し、軽症の場合はタクロリムス(プロトピック[®])軟膏を使用した患者もいたし、患者によっては今まで受けていた外用薬をそのまま使用したり、デルモベート[®]軟膏より弱いステロイド外用薬を使用した患者もいた。

しかしデルモベート[®]軟膏以外の外用薬では、顔の皮疹の改善が悪い患者が多かったので、2013年以降は重症度に応じて顔にも積極的にデルモベート[®]軟膏を使用するようにした。さらに乳幼児では皮疹の重症度は低いものが多かったので、ステロイドはstrongクラスのものを多く使用した。

ステロイドの外用は皮疹部位のみにし、回数は1日2回、皮疹部位から多少はみ

出てもよいが、原則として健常皮膚には外用しないようにした。また使用量は多少べとつき、ティッシュペーパーが皮膚につくつかないぐらい外用するように指導した。その治療を行って、赤みがなくなり、痒みが消失した部位にはステロイドの外用をやめるように指導した。なおステロイド外用薬をほかの外用薬と混合したり、重層したりすることはなく、単剤で使用し、また、内服薬は一切使用しなかった。

③ 結果

個々の症例をすべて提示することはできないので、一部ではあるが、臨床経過の写真を撮ることができた患者の症例を以下に示す。

症例1 27歳，男性

受けていた治療：子どもの頃からアトピー性皮膚炎で、様々な治療を受けていた。直近の治療は、d-クロルフェニラミンマレイン酸塩・ベタメタゾン配合(セレスタミン[®])と漢方薬[ツムラ顆粒(53)]の内服とグリチルレチン酸(デルマクリン[®]A)軟膏の外用であった。

当科での治療：顔も含め皮疹のある部位にデルモベート[®]軟膏を1日2回多少べとつくぐらい外用したところ、1週間後にはかなり軽快し、眠れるようになった(図1)。その後、顔にはデルモベート[®]軟膏に代わってプロトピック[®]軟膏の外用に変更し、顔以外の部位は皮疹が残っているところだけにデルモベート[®]軟膏を継続して外用した。治療開始5週間後にはほぼ治癒したので、デルモベート[®]軟膏の外用をすべて中止した(図1)。しかし顔は軽度の紅斑があるので、プロトピック[®]軟膏の外用は継続した。

初診9週間後の来院時にはデルモベート[®]軟膏の外用を中止しているにもかかわらず、体のほうの皮疹の再燃はない(図1)。顔にはプロトピック[®]軟膏を使用しているが、プロトピック[®]軟膏に変更してから、顔の紅斑が少し増した感じとなり、顔にもデルモベート[®]軟膏の外用を2週間行っていれば、早く良くなり、治療早期から顔の皮疹も良くなった状態を維持できていたかもしれない。

アトピー性皮膚炎の治療

2 難治性アトピー性皮膚炎となった患者がそれまでに受けていた治療とその治療法に対する検証

前項で述べたように、長期間複数の病院で治療を受けているにもかかわらず軽快しなかったアトピー性皮膚炎患者が、2~3週間程度の治療で寛解し、その後は無治療か、一部の病変だけにステロイドの外用を行うだけですむことを多く経験した。このことから、“難治性アトピー性皮膚炎患者と思われていた患者は実はそうではなかった”ことが示された。つまり難治性となった原因は今まで受けていた治療(図1)が不適切であったためと考えられた。そこで難治性となった原因を探る目的で、当科を受診する前に受けていた治療を、できる限り詳細に患者から教えてもらった。

1 内服療法

多くの患者が内服薬を処方されていた(図2)。内服薬の主なものは表1に示す通りであるが、抗ヒスタミン薬を内服していた患者が多かった。しかし強力なステロイド外用薬で治療すれば、抗ヒスタミン薬の内服をしなくても軽快することより、

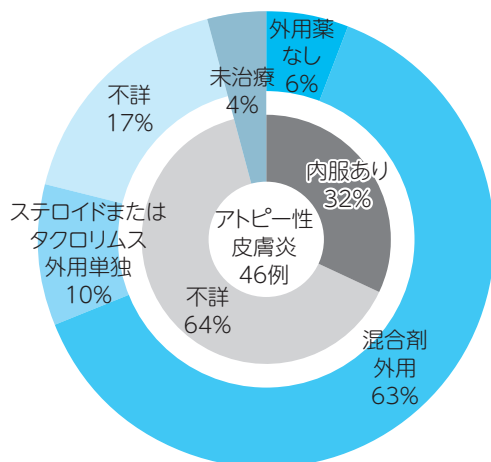


図1 当科を受診した難治性アトピー性皮膚炎患者が今までに受けていた治療の内訳

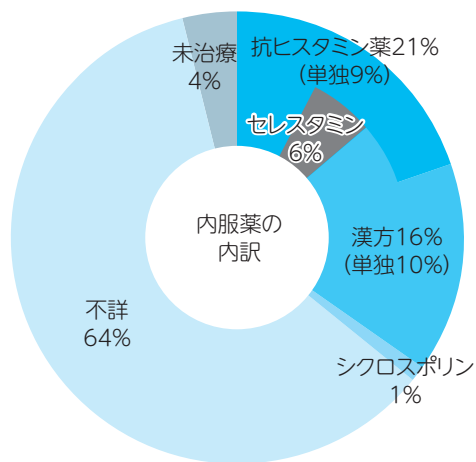


図2 当科を受診した難治性アトピー性皮膚炎患者が今までに処方されていた内服薬の内訳

表1 当科を受診するまでの内服薬

- 抗ヒスタミン薬
 - ・多くの症例が抗ヒスタミン薬を内服していたが、いずれも効果がみられなかった
- 漢方薬
 - ・多くの症例が漢方薬を内服していたが、いずれも効果がみられなかった
- 経口ステロイド
 - ・投与量が少なかったせいかな？ 効果がみられなかった
 - ・ステロイドの内服は副作用があるので、他に治療法がある場合は選択すべきではない
- シクロスポリン
 - ・たった1例であるが、効果がなかった
 - ・腎障害の副作用があるため、米国では1年以上の連続投与を禁止
- ビタミン剤など
 - ・エビデンスはない

抗ヒスタミン薬にはアトピー性皮膚炎の治療効果がほとんどないことがわかった。また漢方薬も無効であった。一部の症例ではd-クロルフェニラミンマレイン酸塩・ベタメタゾン配合(セレスタミン[®])やステロイドを内服していたが、症状の改善はあまり認められなかった。また1例はシクロスポリンを長期間内服していたが、無効であった(図4左)。幸いこの患者には血液検査上シクロスポリン腎症はみられなかった。

以下にこれらの内服療法の検証を、米国と欧州の皮膚科学会におけるアトピー性皮膚炎のガイドラインに基づいて行う。

① アトピー性皮膚炎治療における抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬の役割 —

日本で痒み止めの効能が認められている薬には第1世代の抗ヒスタミン薬と、その副作用である眠気や緑内障、前立腺肥大などの副作用が少ない第2世代の抗ヒスタミン薬がある。そして第2世代の抗ヒスタミン薬を日本では抗アレルギー薬と呼んで、あたかもアレルギー疾患すべてに有用であるとの印象を患者だけでなく医師にも与えている。

しかしこれらの薬剤が効くのは、ヒスタミンが関与する蕁麻疹やアレルギー性鼻炎で、アトピー性皮膚炎や湿疹・皮膚炎の痒みに有効という明確な証拠はない。実際、欧州のアレルギー学会におけるアトピー性皮膚炎治療のガイドラインにはこれらの抗ヒスタミン薬は入っていないし、米国(表2)¹⁾と欧州の皮膚科学会(表3)²⁾のアトピー性皮膚炎治療のガイドラインでも、抗ヒスタミン薬がアトピー性皮膚炎に有効とのエビデンスはほとんどない、あるいは乏しいと記載されている。また第1回東アジア皮膚科学会でEvidence-Based Dermatologyの大家であるHywel C. Williams教授による特別講演では、筆者の質問に対し、「抗ヒスタミン薬がアトピー性皮膚炎に有効であるとのエビデンスは乏しいし、自分の経験でもアトピー