

教育講演 5

アレルギー治療の考え方 —アトピー性皮膚炎を中心に—

眞弓 光文 (福井大学医学部病態制御医学講座小児科学)

I. アレルギー疾患治療の基本

小児の代表的なアレルギー疾患であるアトピー性皮膚炎や気管支喘息などの「アトピー性疾患」と呼ばれる一群の疾患は、いずれも、一旦発症すると長期間の治療が必要となる慢性疾患であるが、その一方で、児の成長とともに軽快・治癒することが期待しうる疾患でもある。

これらの疾患の主な病態は、原因アレルゲン(原因抗原)と特異IgE抗体との反応を中心として、肥満細胞、抗原提示細胞、ヘルパーT細胞、好酸球、気道上皮細胞、ケラチノサイトなどのさまざまな細胞や、肥満細胞由来の化学伝達物質、肥満細胞、抗原提示細胞、ヘルパーT細胞、ケラチノサイト由来のサイトカイン、好酸球由来の細胞傷害性顆粒蛋白などの機能性物質が、相互に作用しあって引き起こす炎症(=アレルギー性炎症)である。アレルギー性炎症は皮膚や気道などに浮腫、じんま疹、血管透過性亢進、気道収縮などの可逆的な変化を起こすのみならず、例えば喘息において見られる気道上皮剥離など、組織傷害も引き起こす。さらに、傷害された組織が修復される過程で、組織は必ずしも元通りには修復されず、さまざまな組織変化が生じる。

リモデリングと呼ばれるこの現象で見られる組織変化は、一旦生じると、完全に不可逆的のとはまでは言えないものの、元通りの状態に戻るには長い期間が必要である。リモデリングで見られる組織変化は、アトピー性皮膚炎や喘息では、その遷延化、重症化、難治化に関係していると考えられている。

したがって、小児のアトピー性疾患の治療では、早期診断に基づいて、発症早期から適切な治療介入を実施することにより、アレルギー(性)炎症を制御し、組織のリモデリングを生じさせないようにして、疾患の遷延化・重症化を防ぎ、早期の寛解・治癒を目指すことが重要である。

アトピー性皮膚炎の治療においてもこの基本は同じで、治療が遅れたり、適切な治療がなされなかったりすると、皮膚の苔癬化が進み、結果として非常に強いステロイド軟膏しか治療効果が期待できないにも関わらず、患者やその家族がそのような強いステロイド軟膏の使用を嫌がって使用しないことにより、皮膚炎が益々増悪することが危惧される。早期からの適切な治療介入により、このような悪循環に陥らないようにすることが重要である。

II. アトピー性皮膚炎治療の3本柱

アトピー性皮膚炎に対する治療は、(1)アレルゲン・増悪因子対策、(2)スキンケア、(3)薬物治療(軟膏療法)の3つからなる(図)。

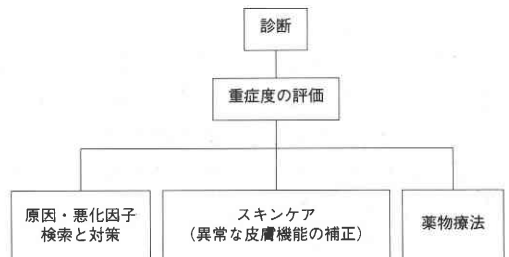


図 アトピー性皮膚炎治療の基本

(1) アレルゲン・増悪因子対策

アレルギー疾患である以上、アトピー性皮膚炎の治療では、なによりもまず、アレルゲンをできるかぎり除去することが基本である。同時に、原因アレルゲンではないが非特異的に症状を悪化させる因子(=増悪因子)についても、できる限り除去するなど、対策を講じる必要がある。原因アレルゲンか増悪因子かの区別はつかないことも多い。

一方で、皮膚炎の症状が軽く、同時に、アレルゲンや増悪因子に対して対策をとることに非常なストレスがある場合などでは、患児や家族の生活全体を見渡して、アレルゲン・増悪因子対策にばかりとらわれず、全体のバランスを考慮することも重要である。

小児のアトピー性皮膚炎はその約70%が乳児期に発症し、特に乳児期前半の発症が多い。この時期のアトピー性皮膚炎の特徴は食物アレルギーが病因・病態に関与するものが多いことである。現時点では、食物アレルギーを制御できる治療薬はないため、食物アレルギーが関与したアトピー性皮膚炎で、かつその症状が強い患者では、好むと好まざるに関わらず、治療の一環として食物除去を実施せざるを得ない。この時、乳児の食物アレルギーは比較的早期に寛解・治癒することも多いため、いつまでも漫然と食物除去を継続するのではなく、食物除去の解除を常に念頭に置きながら治療に当たることが重要である。

幼児期以降は、アトピー性皮膚炎に対する食物アレルギーの関与度は次第に低くなる一方、高率にダニを中心とした吸入性抗原に対する特異IgE抗体が陽性となり、ダニ対策が重要になる。

増悪因子の主なものとして、汗、皮膚の汚れ、細菌感染、機械的刺激などが挙げられる。乳幼児では食事の塩分等の非特異的な刺激による口周囲の皮膚炎がよく見られ、この皮膚炎を特定の食物に対する食物アレルギーと誤診しないようにする必要がある。

数多い増悪因子の中で、皮膚炎に最も悪影響をおよぼすのは、かゆいために皮膚を掻くことで生じる機械的刺激である。重症のアトピー性皮膚炎のかゆみは制御することが難しく、掻か

ないようにすることは不可能で、患者はしばしば皮膚組織が壊れるほどに強く掻く。掻くことが悪いことであると理解することができない乳幼児などでは、掻いてもできるだけ皮膚が傷つかなないように、寝る時は手袋をしたり、腕や足や腹部がめくり上がらないパジャマを着せるなど、皮膚を掻くことによる症状の増悪をできるだけ少なくするように工夫することが重要である。

また、身体が温まるとかゆみが強まることが多いので、熱めの風呂に長く入るなど、不必要に身体を温めることは避ける。同じ意味で、保温効果のある入浴剤は使用しない。増悪因子への対策は、下記のスキンケアと重なる部分を含む。

(2) スキンケア

正常の皮膚は微生物や一定以上の分子量を持つ抗原が容易に体内に侵入するのを防ぎ、同時に、水分の喪失を防いで皮下組織の水分を保持するといった、生体の維持に重要なバリアー機能を有している。アトピー性皮膚炎患者の皮膚ではこのバリアー機能が低下しており、抗原や非特異的刺激物が容易に体内に侵入したり、皮膚の水分含量が低下したりする結果、特異的および非特異的炎症が起きたり、かゆみが増したりしやすい。このような状態ではかゆくて掻かざるを得なくなり、更に皮膚炎が悪化する。したがって、アトピー性皮膚炎の治療として、低下した皮膚のバリアー機能を補うことが重要となる。

皮膚のバリアー機能の低下への対策としては、(i) 皮膚が不潔なために新たな炎症が起されれば皮膚バリアー機能がさらに低下するので、それを防ぐために皮膚を清潔にすること、(ii) できるだけ皮膚から水分が失われるのを防ぐことの2点を目指した、スキンケアが大切である。

この時、スキンケアと皮膚の消毒とは別であり、消毒はしばしば皮膚バリアー機能の回復に逆効果となるため、不必要な消毒薬の使用は勧められない。皮膚は石けんで洗って清潔にすべきであるが、石けんで洗うことは皮膚のバリアー機能に貢献している皮脂を取り除くことに

もなり、「過ぎたるは及ばざるがごとし」にならないよう、洗いすぎに注意する。皮膚にはワセリンや保湿外用薬を使用して水分保持をはかるが、風呂上がりなど、皮膚の水分含量が多い間に塗布するとより有効と考えられている。

(3) 薬物療法

アトピー性皮膚炎の薬物療法の基本は外用薬の塗布である。外用薬としては副腎皮質ステロイド薬（以下、ステロイド薬と略す）、免疫抑制薬（FK506）、保湿薬などがある。剤型として、軟膏、クリーム、ローションなどがあり、それぞれ、ベトベト感、保湿性などが異なる。塗る場所や季節などを考慮して、適切な剤型を選択する。

ステロイド外用薬はその抗炎症作用の強さによっておおよそ5段階に分類される。同一患者でも、皮疹の程度に応じて、部位毎に適切な強さのステロイド外用薬を選択する。また、顔面などは薬剤成分が吸収されやすいので弱いステロイド薬で効果が期待できるが、四肢などで苔癬化が強い場所では吸収が悪いので、強いステロイド薬が必要になるなど、塗る部位の特性も考慮する。一般に、乳児や年少の幼児では年長児や成人に使用するよりも弱いステロイド外用薬で効果が期待できる。

FK506軟膏は、炎症を抑える強さはステロイド外用薬の中ぐらいの強さ（strongクラス）のものと同等とされるが、顔面などのステロイド外用薬を継続しては使いにくい場所への使用や、ステロイド外用薬と聞いただけで拒否反応を示す患者や家族に対して、有用である。分子量が大きいため、ステロイド外用薬と違って、炎症が落ち着いた皮膚からはほとんど吸収されない。長期使用の安全性に関しては未だ必ずしも十分なデータがないので、添付文書を良く読んでそれに基づいて処方する。

ステロイド外用薬も FK506軟膏も、いずれも、アトピー性皮膚炎を治す薬ではなく、症状を抑える薬である。すなわち、薬剤塗布によりアトピー性皮膚炎が良くなったので塗布を止めれば、ほとんどの場合、しばらくすると皮膚炎は再度悪化する。アトピー性皮膚炎を治そうと思って長期間ずっと使い続けても、アトピー性皮膚炎を治癒させることはできないし、副作用の出現する可能性もある。それでは、これらの薬は使用しても意味がないのかというと、決してそうではない。症状が強いかかゆみが強くて皮膚を掻いてしまい、皮膚炎が益々悪化する。これでは、いくらアレルゲン対策を行っても意味がない。これらの外用薬は、皮膚がかゆくて掻かなければいられないような状態にならないように症状を軽快させ、成長に伴ってアトピー性皮膚炎が寛解・治癒するまでの間、アトピー性皮膚炎と上手に付き合っていくようにするために使用する薬剤である。症状に応じて塗布し、良くなったら弱い薬に変えたり塗布を中止したりし、それでまた悪くなったら塗布を再開すればよい。

一方、ステロイド外用薬を含め、アトピー性皮膚炎に対して使用する軟膏といえども薬物過敏症を来すことがあり、注意を要する。特に、小児科領域で比較的良好に使われる非ステロイド系抗炎症薬軟膏は、主に成人領域ではあるが、薬物過敏症の出現が多いとされる。

アトピー性皮膚炎に対する内服薬による治療は、外用薬だけでは十分ではないほど皮膚炎が重く、かゆみが強い場合などに、適用となる。かゆみの軽減を目指して、抗ヒスタミン作用を合わせ持つ経口抗アレルギー薬（ヒスタミンH₁拮抗薬）が主に使用されるが、かゆみに対するその効果は限定的で、今後、アトピー性皮膚炎においてかゆみを生じる機序の解明と、それに基づくかゆみを抑える効果の強い薬剤の開