

臨床医のために

アトピー性皮膚炎の診断と治療

川名 誠司

日本医科大学皮膚科学教室

Diagnosis and treatment of Atopic dermatitis

Seiji Kawana

Department of Dermatology, Nippon Medical School

アトピー性皮膚炎の診断

はじめに

アトピー性皮膚炎は本来小児の湿疹性疾患で、症状は繰り返すけれど年齢とともに自然治癒する予後の良い疾患と考えられていた。ところが、近年、難治な皮膚疾患とみなされるようになり、アトピー性皮膚炎をめぐる周辺事情は社会問題化するまでに人々の関心が高まっている。その理由として、マスコミや一部の医療機関が作り上げた「アトピー性皮膚炎イコール難病、ステロイドは悪魔の薬」などの負のイメージが、患者およびその家族の不安をいたずらにかき立てたことがあげられる。誤った情報は社会的混乱を助長する。

我々医療従事者はこうしたゆゆしき現状を打開すべく正しい知識を提供し、患者にとってより良い医療を実践する責務がある。そのためには、的確な診断と、病態に即した治療法の選択が前提となるのは言うまでもない。

日本皮膚科学会の提唱する診断基準を表1に示す。アトピー性皮膚炎の診断は、湿疹病変を的確に捉えることに始まる。その際、年齢による症状の変化を念頭に置く必要がある(図1 a-c)。乳児期は、顔面、躯幹の湿潤しやすい紅斑、湿疹局面が特徴で、幼児期、学童期は、乾燥傾向が増し、四肢屈曲部に苔癬化病変が目立つようになる。思春期、成人期は、全身、特に上半身の皮膚の粗造化、苔癬化、落屑性、浮腫性紅斑が特徴で、顔面の紅斑は治療に抵抗する。残念ながら、当科に来院した患者をみても前医による誤診を少なからず経験する。接触皮膚炎、脂漏性皮膚炎、疥癬、汗疹、魚鱗癬、皮脂欠乏性湿疹、悪性リンパ腫、紅皮症、乾癬などは、時にアトピー性皮膚炎と類似することがあり、注意しなければならない。

アトピー性皮膚炎は、経過中にしばしば合併症が生じる。尋常性魚鱗癬、黄色ブドウ球菌、溶連菌などの細菌感染症、カポジ水痘様発疹症(図2)、伝染性軟属腫などのウイルス感染症、白内障、結膜炎、網膜剥離

表1 アトピー性皮膚炎の診断基準

1. 瘙 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：湿潤性紅斑・苔癬化病変，痒疹，鱗屑，痂皮
② 分 布
左右対側性 好発部位：前額，眼囲，口囲・口唇，耳介周囲，頸部，四肢関節部，体幹
年齢による特徴 乳 児 期：頭，顔に始まりしばしば体幹，四肢に下降
幼小児期：頸部，四肢屈曲部の病変
思春期・成人期：上半身(顔，頸，胸，背)に皮疹が強い傾向
3. 慢性・反復性の経過：乳児では2カ月以上，その他では6カ月以上を慢性とする。
除外すべき診断
接触皮膚炎 脂漏性皮膚炎 単純性痒疹 疥癬 汗疹 魚鱗癬 皮脂欠乏性湿疹
手湿疹(アトピー性皮膚炎以外)

(日本皮膚科学会，1994より抜粋)

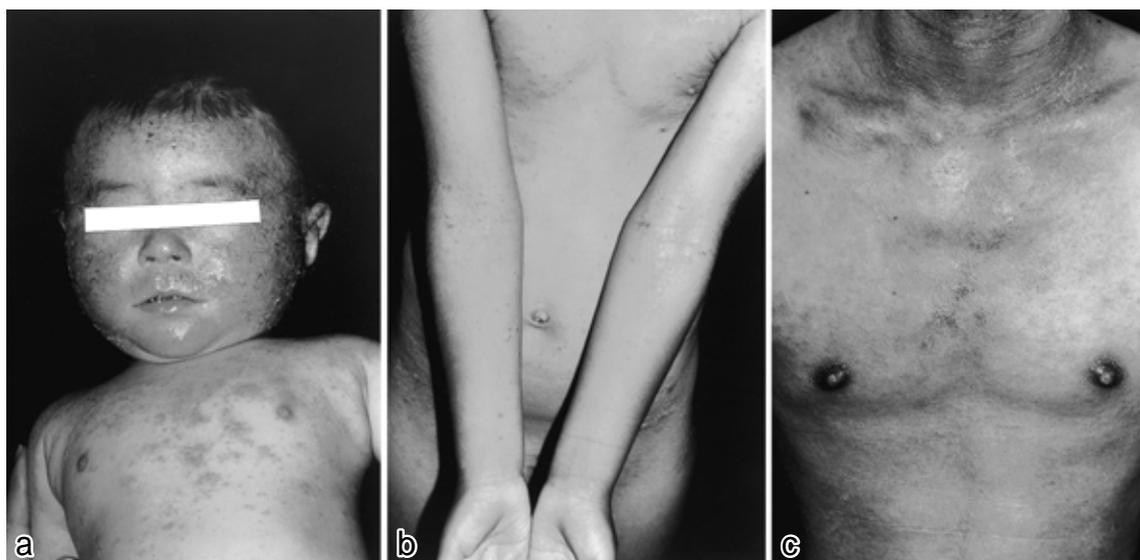


図1 アトピー性皮膚炎の皮膚症状。a)乳児期, b)学童期, c)成人期



図2 カポジ水痘様発疹症

などの眼合併症, 光線過敏症, 接触皮膚炎などが合併症としてあげられる。

アトピー性皮膚炎の病態

アトピー性皮膚炎の病態は複雑である。主として免疫・アレルギー異常と皮膚バリア機能異常の2つが病態形成の軸になっている。以下に述べるように, これらは相互に密接な関連性を持っている。

最近の免疫・アレルギー学の研究からアトピー性皮膚炎では, Th1/Th2型リンパ球の比率の不均衡性が指摘され, 症状の経過に伴ってTh2細胞優位となることが明らかになった^{1,2}。この現象がアトピー性皮膚炎の多様な症状の発現に関与しているらしい。すなわち, Th2細胞によるIL-4, IL-5産生亢進はIgE産生の増加, 好酸球増多につながり, IFN- γ 産生の低下はウイルスなどの感染症が合併しやすくなる。また, アトピー性皮膚炎患者皮膚のランゲルハンス細胞の表面には高親和性IgEリセプターが発現し, その抗原提示能は

IgEが結合することによって100から1,000倍に増強されることが見いだされた³。このことは高IgE血症とアトピー性皮膚炎の湿疹病変の形成を直接結び付ける重要な根拠となった。

アトピー性皮膚炎では, 病変部皮膚, 健常部皮膚とも化膿性細菌が高頻度に証明される。事実, 抗生剤の全身投与が皮膚炎の改善に有用であることから, 発症に細菌の関与が無視できない。黄色ブドウ球菌の菌体外毒素がスーパー抗原として, 抗原提示細胞上のMHCクラスIIに依存することなく微量でT細胞を活性化し, 皮膚炎の増悪に関与するのではないかと推測されている。

アトピー性皮膚炎においては, 皮膚のバリア機能が低下することは以前から指摘されていた。患者皮膚では角層のバリア機能の低下と表皮層の水分吸収・保持能の低下が特徴的に現れる。皮膚のバリア機能の中心的役割を担うのは, 細胞間脂質の主要成分であるセラミドであり, 実際, アトピー性皮膚炎患者皮膚を調べると, セラミド含有量が低下していることがわかった⁴。バリア機能の低下したアトピー性皮膚炎の皮膚・粘膜は, 外来の抗原物質が侵入しやすくなり, 前述のIgEを介したI型アレルギー反応, およびIV型アレルギー反応がより起こりやすくなると考えられる。炎症が局所に持続することにより, その部位のバリア機能はさらに低下する。その結果, さらに局所のアレルギー反応の発現を増強するという悪循環となる。また, セラミド含有量の低下はケラチノサイトのサイトカイン放出を促進するという。

アトピー性皮膚炎の治療

アトピー性皮膚炎の原因，病態は複雑であり，その分治療も単一ではない．いいかえれば，一人の患者で有効であった治療が他の患者に同じように有効とは限らない．患者を前にしたとき，今見られる病態を正確に把握し，それを踏まえたきめ細かい治療が望まれる．

(1) 基本的治療

まず，基本的な治療方針について述べる．アトピー性皮膚炎に必発する乾燥肌は，前述のバリアー機能の低下，水分保持能低下の皮膚表現であって，保湿剤外用と日常生活におけるスキンケアで対処する．軽症の場合，それだけで軽快する．保湿剤は皮表からの水分の蒸発を防ぐことと，大気中からの水分を吸収することを目的とし，尿素軟膏，ヘパリン類似物質，亜鉛華軟膏，白色ワセリンなどを用いる．乾燥肌は痒みを誘発し，激しい搔破行動によって湿疹化する．この場合は，ステロイド外用剤，抗ヒスタミン剤，抗アレルギー剤内服が必要である．また，症状に応じてミノマイシンなどの抗生物質内服や柴苓湯，清上防風湯などの漢方薬を併用する．非ステロイド外用薬は接触皮膚炎を起こすことがあり，注意しなければならない．ステロイド全身投与は緊急の場合を除いて禁忌である．

(2) ステロイド治療，副作用について

アトピー性皮膚炎のステロイド治療に対し，過剰とも思われる批判が世間に広まっている！「ステロイドの副作用はたいへん怖いものであり，体がぼろぼろになる」と思いこんだステロイド忌避の患者に日常診療の場でしばしば会うようになり，診療現場が混乱している．

副作用に関して，ステロイドの全身投与と局所外用とははっきり区別しなければならない(表2)．前述の副作用は長期間の全身投与の場合であり，通常のアトピー性皮膚炎に用いる外用治療，つまり strong クラスのステロイド軟膏を 10～20 g/日(子供は半量)塗布するぶんには全身的にほとんど問題にはならない．表2に掲げたような局所の副作用の出現に注意しながら，むしろ，積極的にステロイドの効用を利用して早期に皮膚炎の寛解を得ることが望ましい．ただし，ステロイド外用が効果なく，むしろ増悪する症例も稀なれど存在する．この場合，ステロイドリセプターの欠如ないし機能低下があると推測される．この場合は，ステロイド外用に固執せず，別の治療に切り替えることも必要である．

(3) 原因，増悪因子の除去

アトピー性皮膚炎の治療において，個々の患者について原因，増悪因子を見つけることが大切である．ダ

表2 ステロイド外用剤の副作用

1. 全身的副作用	Ⅲ群ステロイド 10～20 g/日(子供は半量)以下を目安に使用
2. 局所的副作用	<ul style="list-style-type: none"> ●毛細血管拡張 ●瘰癧(ニキビ) ●皮膚感染症(細菌，真菌，ウイルス)の誘発 ●紫斑 ●多毛 ●皮膚の萎縮 ●乾皮症ないし魚鱗癬様変化 ●眼障害(白内障，緑内障) ●酒皸様皮膚炎 ●色素沈着，色素脱失 副作用の起こりやすい部位：顔面，頸部，陰股部，陰のう，手背 老人，幼児に起こりやすい

ニ抗原の関与については，ハウスダスト，ダニ抗原に特異的 IgE 抗体が患者血中に陽性であること，同抗原を用いたパッチテストが陽性であることが主たる根拠になっている．最近の室内環境は，抗原となるチリ，ダニの成育を助長している．床を板張りにする，防ダニ布団の使用などを検討する．特異的減感作療法は今のところ成功していない．

食物抗原の関与は乳児アトピー性皮膚炎の 5～10%程度にあるとされる．食物抗原の同定は慎重さが必要である．詳細な問診，皮内テスト，IgE-RAST で陽性の食物抗原を特定し，さらに除去試験，経口負荷試験で最終的に判断する．

(4) 特殊療法

アトピー性皮膚炎の特殊療法として，光線療法は以前より行われ，一定の評価を得ている．日光浴，海水浴療法，デルマレイによる UVA ないし UVB 照射，PUVA 療法がある．紫外線によるマスト細胞の脱顆粒抑制やランゲルハンス細胞の機能抑制が効果発現に関与しているらしい．

最近，シクロスポリン A 内服療法⁵，タクロリムス(FK 506)外用療法などの免疫抑制療法が注目されている．主に，活性 T 細胞・ランゲルハンス細胞機能抑制がその作用機序と考えられる．長期投与による腎機能障害，発癌作用など未解決の問題もあり，他の治療法が無効な重症例のみに限定すべきと考える．

IFN- γ ，IL-2 などのサイトカイン療法は，Th 1/Th 2 細胞の不均衡の是正を目的として試みられている．n-3 系多価不飽和脂肪酸であるドコサヘキサエン酸(DHA)やエイコサペンタエン酸(EPA)の投与は，n-6 系多価不飽和脂肪酸由来のアラキドン酸代謝物の産生を減じ，炎症の鎮静化が期待される⁶．

(5) 治療のまとめ

図3に治療手順の概略を示した．外来通院でコント

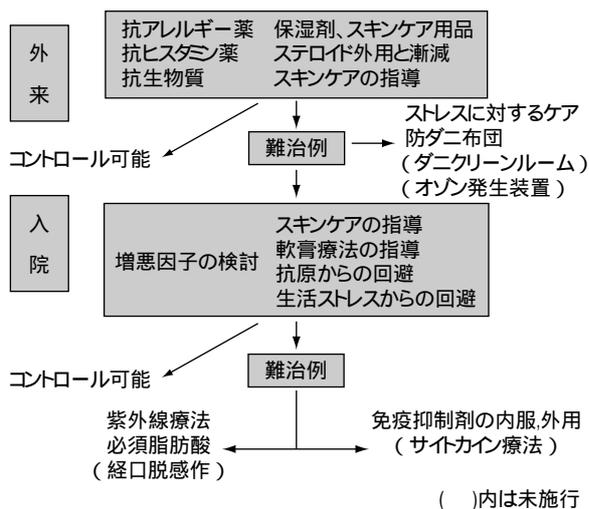


図3 アトピー性皮膚炎の治療の概要

コントロールできない患者には積極的に入院を勧めている。正しいスキンケア、外用療法を指導する教育入院を意図して、また、生活ストレスや環境アレルゲンからの回避のためでもある。

文 献

1. Kapsenberg ML, Wierenga EA, Bos JD, Jansen HM:

Functional subsets of allergen-reactive human CD 4⁺ T cells. Immunol Today 1991; 12: 392-395.

2. Parronchi P, Macchia D, Piccini MP, Biswas P, Simionelli C, Maggi E, Ricci M, Ansari AA, Romagnani S: Allergen- and bacterial antigen-specific T cell clones established from atopic donors show a different profile of cytokine production. Proc Natl Acad Sci USA 1991; 88: 4538-4542.

3. Bruijnzeel-Koomen CAFM: The presence of IgE molecules on epidermal Langerhans cells from patient with atopic dermatitis. Arch Dermatol Res 1986; 278: 199-206.

4. Imokawa G, Abe A, Jin K, Higaki Y, Kawashima M, Hidano A: Decreased levels of atopic dermatitis. An etiologic factor in atopic dry skin? J Invest Dermatol 1991; 96: 523-526.

5. Sowden JM, Berth-Jones J, Ross JS, Motley RJ, Marks R, Finlay AY, Salek MS, Graham-Brown RA, Allen BR, Camp RD: Double blind, controlled crossover study of cyclosporin in adults with severe refractory atopic dermatitis. Lancet 1991; 338: 137-140.

6. 関 大輔, 井田 充, 森松 進, 諸橋正昭: アトピー性皮膚炎に対する n-3 系多価不飽和脂肪酸内服療法の効果: イパオールを用いたアトピー性皮膚炎の食事療法の検討. 皮膚科紀要 1995; 90: 559-566.

(受付 : 1999 年 4 月 2 日)
(受理 : 1999 年 4 月 14 日)

トピックス・用語解説

チトクローム C (cytochrome c)

チトクローム c はミトコンドリアの電子伝達系(呼吸鎖)の構成成分をなすヘム蛋白質であり、ミトコンドリアの内膜に結合して存在している。近年ミトコンドリアのアポトーシスへの密接な関与が注目されるようになり、特にチトクローム c の放出がアポトーシスの引きがねの一つであることを強く示唆する報告が出現してきた。チトクローム c がミトコンドリアより放出されると、Apaf-1 と結合し、caspase-9 を活性化し、caspase-3 の活性化を引き起こしアポトーシスを引き起こす系が確かめられており、最初のステップであるチトクローム c の放出を Bcl-2 が抑制することも報告されている。神経変性疾患での神経細胞死、また脳虚血後の神経細胞死の過程で、チトクローム c の放出、caspase-3 の活性化が起こっていることも報告されており、この系を抑制することにより神経細胞死の抑制の可能性が着目されてきている。

(内科学第 2 桂 研一郎)