

皮膚科における シャンプー療法の ストラテジー

第3回 (最終回)

伴侶動物における
アレルギー性皮膚炎と
シャンプー療法について

竹内和義

たけうち動物病院

はじめに

シャンプー療法は、シャンプー製剤に含まれる有効成分の治療効果と、物理的に皮膚表面に蓄積された汚れ、細菌、真菌、皮脂、痂皮、鱗屑等を除去する効果の2つの側面をもつ。さらに、物理的洗浄効果は皮膚表面に付着したアトピー性皮膚炎(AD: Atopic Dermatitis)の原因物質である「アレルゲンを洗い落とす効果」と同時に「角質層の再水和作用」を促進して「皮膚バリアを正常化する効果」を有するため、AD治療において不可欠な補助療法の一つである^{1,2)}。

シャンプー療法単独でADを良好にコントロールできる症例は多くはないが、シャンプー以外の外用剤、必須脂肪酸製剤、抗ヒスタミン剤、環境因子への配慮、食物有害反応因子(AFR: Adverse Food Reactions)の除外等、さまざまな補助療法を組み合わせることによって、ADに対する内科治療の主体である「グルココルチコイド」や「シクロスポリン」などの長期連用による副作用の頻度および用量を減ずる効果が期待できる^{3,4)}。

アトピー性皮膚炎における 皮膚バリア機能

皮膚の主要な機能には、さまざまな有害環境因子からの防御機能がある。これらの防御機能は、皮膚組織が固有にもつ物理的バリア効果に加え、生物化学的および免疫学的因子が複雑に関与する。

皮膚バリア因子で最も重要な要素は、最外層を構成する角質層である。角質層は細胞間隙に存在する脂質(セラミドまたはスフィンゴシン、トリグリセリド、遊離脂肪酸など)によって適度に接着(レンガとモルタルの関係)されることで、そのバリア機能を発揮する。細胞間脂質で最も重要な成分がセラミドで、細胞間において自在に伸縮する特性を有する。

ADおよび犬アトピー性皮膚炎(CAD: Canine Atopic Dermatitis)では、正常な皮膚に比べ構造および構成成分に欠陥があることが指摘されている。例えば、ヒトのAD患者の約50%において角質細胞を被覆するプロフィラグリンの形成に関与する「フィラグリン*」遺伝子の欠損が認められる。同様に、皮膚のセラミドおよびリノレン酸の欠乏がADの重症度に比例して認められる⁵⁷⁾。

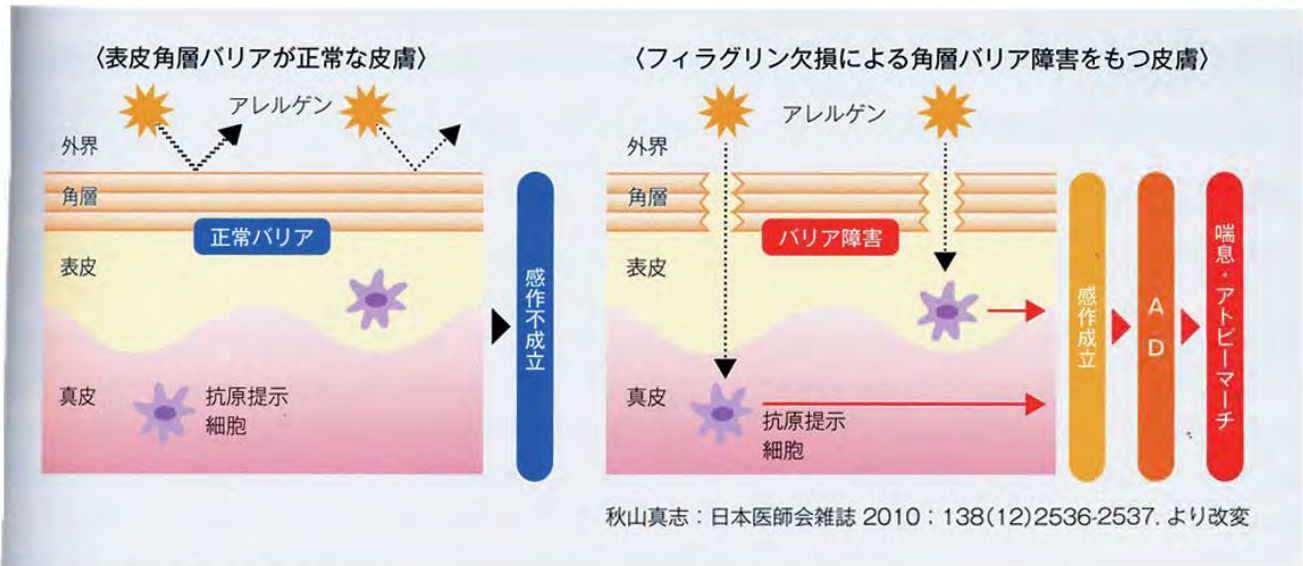


図1 AD発症のメカニズム(仮説)

*アトピー性皮膚炎の発症とフィラグリン遺伝子との関係

ADは多様な病因、増悪因子が絡んで発症し、その病像をつくりあげているが、角層のバリア機能障害も大きな発症因子である。皮膚は乾燥した外界に対する強靭な防御システムとして、表皮の角化機構を発達させた。バリアシステムとしての角化において、角化細胞質内を満たすフィラグリンとその分解産物、さらに角質細胞間に存在するセラミドなどの脂質は、水分保持やバリア機能の維持に不可欠である。2006年に英国人の皮膚において、表皮のバリア関連タンパク質、フィラグリンの遺伝子変異がADの重要な発症因子であることが示された。2007年に秋山真志らは、欧州以外では初めて、日本人においてフィラグリン遺伝子変異を同定し、それらが日本人でもADの重大な発症因子であることを示した。その後、さらに日本人のフィラグリン遺伝子変異を網羅的に同定し、日本人AD患者の少なくとも27%にフィラグリン遺伝子変異があり、ADの発症因子となっていることを明らかにした^{5,6}(図1)。

ヒトのアトピー性皮膚炎における皮膚バリア機能損傷の臨床的意義

- 皮膚から喪失する水分が増加する(乾燥皮膚：dry skin)
- 角質細胞間に多数の微細な間隙が形成され、細菌やアレルゲンが侵入しやすくなり、さらに化学物質に対する過敏性が増悪する
- 皮膚に鱗屑が増加・蓄積すると、細菌や酵母菌に好適な培地が形成され、二次感染に発展しやすくなる
- アレルゲンの経皮的侵入の増加により、アレルギー症状(痒痒)が増悪する
- 皮膚過敏症(irritable skin)や乾燥皮膚においては、炎症性サイトカインの増加や環境および細菌由来のタンパク質分解酵素の増加が起こり、さらに皮膚の炎症が悪化する

ヒトのAD患者はセラミドやヘパリン類似物質(ヒルドイド[®])等を主成分とする外用剤を適応することによって、バリア機能および臨床症状(痒痒や乾燥)が顕著に改善することが示され、バリア機能の臨床的重要性が認知されている⁵。

犬のアトピー性皮膚炎における皮膚バリア機能の臨床的意義に関する最近の研究⁸

- 正常な犬に比べCADの皮膚は明確な変性と脂質層の構造異常が認められる
- 正常な犬に比べCADでは、皮膚からの水分喪失量 (TEWL: Transepidermal Water Loss; ヒトのバリア効果の指標)が増加する
- CADの病変部および非病変部の皮膚では、TEWLの増加およびセラミドの減少が認められる
- CADのピーグルにフィラグリン遺伝子発現の減少がある^{9,10}
- CADのピーグルは非CADのピーグルと比較すると、TEWLの増加およびアレルゲンへの曝露率が增大する

CAD発症に皮膚のバリア機能障害が強く関与しているという考え方が近年一般的となっているが、CAD発症においてバリア機能の異常が一次性か、二次性かに関しては議論が分かれ、現時点では前者が有力である。

筆者の犬アトピー性皮膚炎に対する治療概念

日常の獣医皮膚科臨床におけるCADの診察頻度は高く、難治症例が比較的多いため、獣医師および飼い主にとって悩みの種といっても過言ではない。筆者は、シャンプー療法を最大限に活用することで、皮膚バリア機能の改善・保持を図り、CAD治療の効果を高めると同時に、さまざまな薬剤による副作用の軽減に努めている。つまり、シャンプー療法はCADの治療において不可欠な補助的治療手段である。

CADに対する内科治療の主役は「グルココルチコイド療法」であり、個体によっては高用量を連用しないと痒痒性を適切にコントロールできないことから、グルココルチコイドによるさまざまな副作用との戦いを強いられることがある。このような難治症例の多くは、原発性または続発性の脂漏症の併発や、多剤耐性菌、マラセチアの二次感染を伴うことがよくあるが、これらの問題に対してもシャンプー療法(特に抗菌性シャンプー)は非常

に効果的である¹¹。

近年CADの特効薬として急速に普及した「シクロスポリン: アトピカ[®](ノバルティス アニマルヘルス)」は「免疫抑制剤」であることから、気軽に第一選択薬として推奨する薬剤とは考えにくい。ちなみに、筆者は「シクロスポリン」が日本でCADの治療薬として認可される前から相当数の難治性CADや自己免疫性疾患に使用した経験をもつが、現在はシクロスポリンの長期投与は常に第三選択薬(第一選択がステロイド療法、第二選択が減感作療法)と位置付けている¹²(表)。

CAD治療における問題点を考慮すると、副作用が予想される薬剤の減量または中止を常に基本理念とすることが望ましく、この理念を実現する最良の治療選択肢は、現時点では減感作療法(ASIT: Allergen-Specific Immunotherapy: アレルゲン特異的免疫療法)が最も理想的である^{13,14}。

減感作療法適応について

CADは、間欠的(1週間に1~2度程度)なグルココルチコイドの投与で良好かつ長期間にコントロールできるレベルから、さまざまな補助療法(シャンプー療法、抗ヒスタミン剤³、必須脂肪酸製剤、AFRの除外など)を総動員しても、グルココルチコイドの長期連用から離脱不可能なレベルまで、症例ごとに治療反応はさまざまである。日本の獣医皮膚科臨床の現状は、グルココルチコイド療法を主体としたCADのコントロールに抵抗性を示す場合には、第二選択として「シクロスポリン」が好まれる傾向にあるが、筆者は第二選択薬としては「減感作療法」を考慮すべきだと考える。2010年に発表されたWSAVAの「犬アトピー性皮膚炎国際調査委員会による標準的治療ガイドライン」¹³においても「ASITは体系的な評価によって効果的で安全なCADの臨床症状を改善する治療手段」であることが示されている。

犬アトピー性皮膚炎治療におけるシャンプー療法

前述のように、CADに対するシャンプー療法は使用するシャンプー製剤の有効成分にかかわらず、適切に実

表 ヒトのアトピー性皮膚炎における免疫調節剤の全身性投与と適用に関する推奨基準

推奨基準
免疫調節剤の全身投与は、適切な外用療法によって臨床症状が適切にコントロールできない一部の集団において適用される
全身性免疫調節剤は患者の皮膚が、明確な身体的、精神的、社会的影響が認められる場合において適用される
全ての免疫調節剤は、治療反応が得られ、維持可能となった段階で最小効果的用量レベルに減量調節する必要がある
多くの免疫調節剤は、確定的推奨用量や治療継続期間、適切なモニタリング法等が十分に確立されていない
治療開始の判断は、個々のAD患者の状態(現在および過去の病歴)や併発疾患、優先順位等を考慮する必要がある
シクロスポリンは効果的な薬剤で、コンベンショナルな外用療法に抵抗性のAD患者の治療選択肢として使用できる
アザチオプリンは難治性AD患者に対する全身療法剤として使用できる
メトトレキサートは難治性AD患者に対する全身療法剤として使用できる。メトトレキサートの治療中は葉酸の補充療法を併用することが推奨される
ミコフェノール酸モフェチルによる難治性AD患者の治療反応は多様性が認められるため、代替療法薬として位置付けるべきである
インターフェロンγの効果は控えめで多様性があるため、他の全身療法剤に抵抗性の患者や、副作用が認められる成人および子供のAD患者に対する代替療法である
AD患者に対する全身性ステロイド療法は、可能な限り回避すべきである。従ってその使用は、他の全身療法またはステロイド節約療法への短期暫定療法(架橋療法: bridge-therapy)に限定すべきである

参考文献 12 より一部改変



図2 主な保湿剤

CADに対する外用保湿剤の効果には、皮膚の保水維持、セラミド補充、バリア機能維持などがあり、さまざまな研究によって有効性が証明されている。

施すると、物理的にアレルゲンを洗い落とす効果と、角質層の再水和作用(すなわち皮膚バリア効果の保持)を有するため、CADの補助療法として非常に有効である¹⁵。シャンプー療法を効果的に行う上で、最も重要なポイントは「頻度」である。治療の初期は、2日に1回程度のペースでシャンプーを「自宅」で実施するよう家族に指導する。この頻度は症状の改善とともに徐々に減らすことが可能だが、最終的に週に1~2回の継続が必要となることが多い¹⁶。また、頻回にシャンプー療法を行う場合は、必ず「保湿剤」を併用する必要がある²。ペットの家族には、「保湿剤とリンスはまったく異なった機能を有

する」ことを必ず説明しておく必要がある。筆者が好んで使用する保湿剤は「ヒュミラック®(ビルバックジャパン)」で、事前にぬるま湯に適切な濃度に溶解しておき、シャンプー成分を完全に洗い流した後、地肌に保湿剤を十分なじませる。その後は水洗いしないで(リンスと異なる重要なポイント)、そのままタオルで拭き取った後ドライヤーで乾燥する。ヒュミラック®は水溶性保湿成分が主体で皮膚の再水和の促進作用が優れている^{11,17}。また、「EFA スキンコントロールコンディショナー(キリカン洋行)」は多価不飽和脂肪酸を含有するリンスタイプの保湿剤で、皮膚バリア機能の改善が期待できる(図2)。



図3 業務用マイクロバブル



図4 マイクロバブル浴中の犬

環境因子への配慮

難治性CADには前述のようなシャンプー療法の指導と同時に、しばしば室内清浄化の奨励、空気清浄機(HEPAフィルター、プラズマクラスター[®]など)の設置などを家族に指導する。ハウスダストの軽減を考慮すると、床面は絨毯よりフローリングの方が好ましいが、滑りやすいフローリングによる四肢・関節への負担はこの場合目をつぶる。犬はあたかも「掃除機の吸い込み口」のように「ホコリ=ハウスダスト=アレルゲン」を鼻から「吸引」し、さらに「体にふりかけ」ながら室内を歩いていることを説明(強調)すると、ペットにCADが多発する理由の好例として家族は理解しやすい。

減感作療法とマイクロバブル浴

多飲多尿、多食、肥満、肝腫大(ポットベリー)、薄毛、筋肉虚弱、皮膚菲薄化などの医原性クッシング症候群に起因した臨床症状に対する悩み、あるいは「免疫抑制剤までは使いたくない」といった思いなどは、CADをもつ動物の家族に共通した悩みである。このような悩みから解放されることが見込まれる治療法は、現時点では「減感作療法」しかない。減感作療法は統計学的に70%前後の反応性とされているが、筆者の経験では40~50%は完全に近いレベルまで薬物療法から解放され、残りの30~40%は薬用量の顕著な減量や維持療法の簡

略化が可能で、まったく反応を示さない症例はおそらく10~15%未満であると考え^{13,14,18,19}。

免疫抑制作用を有する薬剤は減感作療法に影響を与えるという明確なエビデンスは示されていないため、臨床症状に応じて併用が許容されている¹⁴。しかし、「可能な限り免疫抑制作用を有する薬剤を減量または中止」することが理想的である。この場合、代替療法を考慮する必要がある、その一つがアレルゲンの物理的除去効果と皮膚バリアの正常化である。アレルゲンの物理的除去効果はシャンプー療法よりマイクロバブル浴の方が優れている(図3)。マイクロバブル浴はその微小な泡によって、高い洗浄効果および毛包深部のフラッシング効果に加えて、「癒し効果」が非常に優れている点も過小評価できない。マイクロバブル浴による癒し効果は、微小の泡が皮膚表面に心地よい刺激を与える作用(多くの犬はマイクロバブル浴中にうたた寝をしてしまうことが多い)によると考えられている(図4)。重度のCADでも、マイクロバブル浴によって4~5日間は強い痒痒性から解放されることが多い。

筆者は、気候が涼しくなる晩夏から秋口に減感作療法を開始することが多い。CADの多くは春先から夏期に強い痒痒性を示す傾向があり、この時期はステロイド剤やシクロスポリン等の減量が難しいからである。血清IgE抗体の測定は減感作療法開始前(夏の間)に済ませ、気候が涼しくなったタイミングで開始する。筆者が使用している免疫療法ワクチン液は血清IgE検査結果をもと

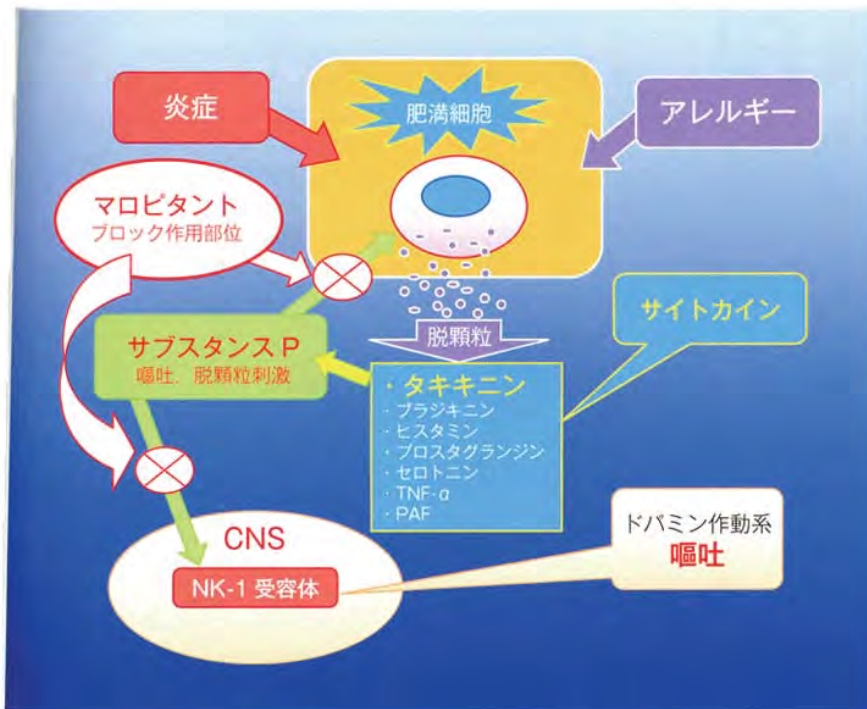


図5 クエン酸マロピタントの肥満細胞脱顆粒抑制メカニズム

制吐剤として販売されている「クエン酸マロピタント：セレニア®（ゾエティス・ジャパン）」はサブスタンスPのNK-1受容体への刺激をブロックして制吐作用を発揮すると同時に、肥満細胞の脱顆粒を阻害する作用を有し、アレルギー反応への制御効果が期待できる。

に米国で（オーダーメイドで）調製されるため、ワクチンが手元に届くまでに1カ月前後待たなければならない。従って治療開始の1～2カ月前にオーダーを済ませておく必要がある。

減感作療法の開始と同時にマイクロバブル浴を週に1回のペースで約1カ月継続し、その後は2週間間隔で症状が安定するまで継続することを推奨している。グルココルチコイド製剤およびシクロスポリンの代替薬として、筆者はしばしば「クエン酸マロピタント：セレニア®（ゾエティス・ジャパン）」を使用する。適用外使用ではあるが、マロピタントは肥満細胞からのヒスタミン放出を阻害する作用を有するため、ある程度の効果を発揮してくれる（図5）。ただし、マロピタントの抗癢痒作用はさまざま（予測不能）で、まったく効果を示さない症例もあることを家族に事前に説明することになっている。マロピタントは中枢のドバミン受容体に対する抑制作用を有するため、必ず5日間連続投与後は2日間休薬する必要がある。このパターンを守れば、まず中枢性の副作用を心配する必要はないが、個体により感受性が異なるため、長期連用時は中枢性の副作用に注意する必要がある。筆者は1例だけマロピタントの中枢性の副作用として、後駆のふらつきを示した症例の経験があるが、投薬

を中止後は速やかに中枢性の症状が消失した。

おわりに

アレルギー性皮膚炎は皮膚科臨床の要である。簡便で特異的な検査手法が利用できないこの疾患群は、除外診断と経験が診断の主体となる。たとえ診断が確定しても、適切な治療を遂行するためには、アレルギー性疾患に関する知識と経験を総動員して家族への懇切丁寧な指導を行う必要がある。

筆者は約40年前、獣医科大学入学直前から「ヤマザキ学園」の前身である「シブヤ・カレッジ」でトリマーの免許（専科2部という毎週土曜日、2年性の定時制）を取得した経緯から、シャンプー療法に関して一般獣医師より多くの実践経験を有することが、今回のシャンプーシリーズ執筆に繋がったと考えている。シャンプー療法はADのような複雑な皮膚疾患において適応されるさまざまな治療手段の中で、最も副作用がなく効果的な補助療法であることを認識していただければ幸いである。

参考文献

1. Richard EW Halliwell. Canine atopic dermatitis. Using the latest research to improve therapeutic outcome. WSAVA/

- FECAVA/BSAVA World Congress, 2012.
2. Didier-Noel C. Shampoo Therapy In Veterinary Dermatology. World Small Animal Veterinary Association World Congress Proceedings. 2004.
 3. Eichenseer M, Johansen C, Mueller RS. Efficacy of dimetinden and hydroxyzine/chlorpheniramine in atopic dogs: a randomised, controlled, double-blinded trial. *Vet Rec.* 173(17): 423, 2013.
 4. Dip R, Carmichael J, Letellier I, et al. Concurrent short-term use of prednisolone with cyclosporine A accelerates pruritus reduction and improvement in clinical scoring in dogs with atopic dermatitis. *BMC Vet Res.* 9: 173, 2013.
 5. 秋山真志. 皮膚バリア障害とアトピー性皮膚炎, 皮膚アレルギーフロンティア. 10(3): 13-17, 2012.
 6. M Akiyama. Filaggrin mutations in ichthyosis vulgaris and atopic eczema: spectrum of mutations and population genetics. *Br J Dermatol.* 162(3): 472-477, 2010.
 7. Chervet L, Galichet A, McLean WH, et al. Missing C-terminal filaggrin expression, NFkappaB activation and hyperproliferation identify the dog as a putative model to study epidermal dysfunction in atopic dermatitis. *Exp Dermatol.* 19(8): e343-6, 2010.
 8. Jung JY, Nam EH, Park SH, et al. Clinical use of a ceramide-based moisturizer for treating dogs with atopic dermatitis. *J Vet Sci.* 14(2): 199-205, 2013.
 9. Kanda S, Sasaki T, Shiohama A, et al. Characterization of canine filaggrin: gene structure and protein expression in dog skin. *Vet Dermatol.* 24(1): 25-31, 2013.
 10. Mersella R. Does filaggrin expression correlate with severity of clinical signs in dogs with atopic dermatitis. *Vet Dermatol.* 24(2): 266-e59, 2013.
 11. 竹内和義. 皮膚科におけるシャンプー療法のストラテジー, 第2回 伴侶動物におけるブドウ球菌性皮膚感染症とシャンプー療法について. *Small Animal Dermatology.* 10(5): 48-54, インターズー.
 12. Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis. Section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol.* 71(2): 327-49, 2014.
 13. Olivry T, Sousa CA. The ACVD task force on canine atopic dermatitis(XIX): general principles of therapy. *Vet Immunol Immunopathol.* 81(3-4): 311-316, 2001.
 14. Olivry T, DeBoer DJ, Favrot C, et al. Treatment of canine atopic dermatitis: 2010 clinical practice guidelines from the International Task Force on Canine Atopic Dermatitis. *Vet Dermatol.* 21(3):233-248, 2010.
 15. Schilling J, Mueller RS. Double-blinded, placebo-controlled study to evaluate an antipruritic shampoo for dogs with allergic pruritus. *Vet Rec.* 171(4): 97, 2012.
 16. Hodson T, Custovic A, Simpson A, et al. Washing the dog reduces dog allergen levels, but the dog needs to be washed twice a week. *J Allergy Clin Immunol.* 103(4): 581-585, 1999.
 17. 竹内和義. 皮膚科におけるシャンプー療法のストラテジー, 第1回 皮膚疾患における薬用シャンプーの考え方: シャンプー剤の基礎知識と特性. *Small Animal Dermatology.* 10(4): 46-45, インターズー.
 18. Dell DL, Griffin CE, Thompson LA, et al. Owner assessment of therapeutic interventions for canine atopic dermatitis: a long-term retrospective analysis. *Vet Dermatol.* 23(3):228-e47, 2012.
 19. Schnabl B, Bettenay SV, Dow K, et al. Results of allergen-specific immunotherapy in 117 dogs with atopic dermatitis. *Vet Rec.* 158(3): 81-85, 2006.