

# アトピー性皮膚炎とウイルス感染症

研究代表者 古江増隆

研究協力者 吉村映里、竹内聡、江崎仁一

九州大学大学院医学研究院皮膚科学講座

## 要旨

アトピー性皮膚炎に関するウイルス感染症に関してPubMed、医中誌の検索データベースを用いて、検索評価をおこなった。

## はじめに

アトピー性皮膚炎(AD)には様々な病原微生物感染症が合併しやすいことが知られている。ウイルス性疾患としては、単純ヘルペスウイルス(herpes simplex virus; HSV)や伝染性軟属腫ウイルス(molluscum contagiosum virus; MCV)による皮膚感染症がよく知られている。いずれも、健常者においても日常的に認められる感染症であるが、ADを基盤として、重症化するとされており、前者は広範囲に小水疱が波及する状態となり、カポジ水痘様発疹症、疱疹性湿疹と呼ばれる。伝染性軟属腫は、健康な小児では自然消退も認められるが、湿疹病変や乾燥した皮膚に合併しやすく、ADの患者では広範に拡大し難治化しやすいと言われている。

## 研究目的

2002年までのSRを引き継ぎ、ADに合併するカポジ水痘様発疹症や伝染性軟属腫に対する治療についてEBMによる観点から評価すること。またその発症頻度の評価を行うこと。

## 方法

- 1) 検索データベース:PubMed、医中誌
- 2) 検索期間:2003年1月1日から2009年9月30日まで
- 3) 検索式とヒット数

Pubmed:

#1.(atopic or atopy) and (dermatitis or eczema) and (Kaposi's varicelliform eruption)

#2.(atopic or atopy) and (dermatitis or eczema) and (eczema herpeticum)  
#3.(atopic or atopy) and (dermatitis or eczema) and (molluscum)  
#4. Humans, Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial  
#5. Humans, Randomized Controlled Trial  
#1.+#4.; 0 報  
#2.+#4.; 2 報      #2.+#5.; 0 報  
#3.+#4.; 2 報      #3.+#5.; 0 報

#### 医中誌:

#1.アトピー性皮膚炎 and カポジ水痘様発疹症  
#2.アトピー性皮膚炎 and ヘルペス  
#3.アトピー性皮膚炎 and 伝染性軟属腫  
#4.症例報告除く、原著論文、ヒト、メタアナリシス、ランダム化比較試験、準ランダム化比較試験、比較研究  
#5.ランダム化比較試験  
#1.+#4.; 4 報      #1.+#5.; 1 報  
#2.+#4.; 0 報  
#3.+#4.; 1 報      #3.+#5.; 0 報

#### 結果と考察

カポジ水痘様発疹症、ヘルペス湿疹に関して検索を行った。Pubmed では eczema herpeticum で、2 報の報告が検索されたが、1 報はピメクロリムス外用による加療についての報告であった<sup>8</sup>。1 報に関しては SR に取り上げた。医中誌で検索された 4 報はすべて、シクロスポリン内服、タクロリムス外用加療の併発症としての報告であった。久留米大学からの報告では、プロトピック軟膏使用の患者の 5% でカポジ水痘様発疹症を認めたと報告されている<sup>1</sup>。また、ネオール内服加療中の患者では 56 例中 1 例でカポジ水痘様発疹症が認められた<sup>2</sup>。ピメクロリムスの外用にて加療された小児では、76 例中 2 例で疱疹状湿疹と診断された<sup>8</sup>。発症の誘因として、インターロイキン(IL)-18 の低下が考えられている。タクロリムス軟膏で治療した AD 患者で IL-18 遺伝子プロモーターの多型を分析した結果、治療中にカポジ水痘様発疹症が認められた 6 名は認められなかった 15 名に対し、IL-18 遺伝子プロモーター領域-137 における G の C への変異が高頻度に認められ、健常者ではこの変異を認めなかったとの報告がある<sup>3</sup>。また、ヘルペス性湿疹を合併した患者では、抗原感受性が高く、食物アレルギー、喘息の既往が多く、より Th2 優位に偏っているとも報告されている<sup>9</sup>。治療に関しては、アシクロビル、バラシクロビルなどの抗ウイルス薬で行われている。2003 年以降新たに治療に関して報告された論文は検索されなかった。これまでに、ファミシクロビル<sup>4</sup>、アシクロビル<sup>5</sup>、バラシクロビル<sup>6</sup>での内服療法はいずれも RCT によって有効性が示されている。しかし、それぞれの薬剤の優劣に関する報告は検索されなかった。外用療

法に関しては、帯状疱疹とカポジ水痘様発疹症の患者でビダラビン軟膏とゲンタシン軟膏で比較された論文があり、ビダラビン軟膏の有効性が示されている<sup>7</sup>。

伝染性軟属腫に関しては、Pubmed、医中誌合わせて3報の報告があった。RCTの報告はなかった。報告が少なかったため、#3で検索された論文のアブストラクトにて複数の症例にて評価されているものを追加してSRに取り上げた。

伝染性軟属腫の患者で行われた検診では、24%、18%にアトピー性皮膚炎を認めており<sup>10,11</sup>、アトピー性皮膚炎の患者では病変の数が多い傾向にあった。一般に、感染様式は、ヒからヒへの直接的な接触感染、器物を媒介する間接的な接触感染、同一個体内での自家接種などの経路が臨時的観察から推察されてきた。実際に生活用品や手などからPCR法を用いて行われた検診では、スイミングスクールのビート板などで効率よくMCVDNAを検出した。しかし、ADの有無で両手及び、非病変部からの検出率に差を認めず、全身へのウイルス散布と播散以外の経路の存在が示唆された<sup>12</sup>。薬物治療に関して、伝染性軟属腫に関しては、imiquimod<sup>13</sup>、podophyllotoxin<sup>14</sup>、10% potassium hydroxide solution<sup>15</sup>、salicylic acid gel<sup>16</sup>などの有効性がRCTにて報告されているが、ADの患者において検討されたものはなかった。鉗子での摘除に関してAD患者を含めて行われた検診があったため、SRに取り上げた。

## 結論

今回の検索ではADにおいて報告されるウイルス感染症ではほぼすべての例で何らかの加療が行われており、発症頻度などに関して、薬剤との関連性の除去は非常に困難であると考えられた。

## 参考資料:

1. 井上光世ら、久留米大学皮膚科におけるプロトピック軟膏の使用経験. 西日本皮膚科;64(6):758-62, 2002
2. 中川秀己、成人の重症アトピー性皮膚炎患者に対するシクロスポリン MEPC 間歇投与法の安全性及び有効性評価. 臨床皮膚科; 63(2):163-71, 2009
3. Osawa kouji et al, Relationship between Kaposi's varicelliform eruption in Japanese patients with atopic dermatitis treated tacrolimus ointment and genetic polymorphisms in the IL-18 gene promoter region. The Journal of Dermatology; 34(8):531-6, 2007
4. 新村真人ら、ファムシクロビルの単純ヘルペス感染症に対する臨床効果 二重盲検比較試験による至適容量の検索. 臨床医薬;12(16):3567-95, 1996
5. Niimura M. et al, Treatment of eczema herpeticum with oral aciclovir. Am J Med 85(2A):49-52, 1998
6. 新村真人ら、塩酸バラシクロビルのカポジ水痘様発疹症(疱疹状湿疹)に対する後期第II相臨床試験二重盲検比較試験による至適用量の検討. 臨床医薬;18(10):1131-54, 2002
7. 加地明ら、帯状疱疹およびカポジ水痘様発疹症に対するアラセナ A 軟膏の有用性の検討.ゲンタシン軟膏との比較. 皮膚科紀要;89(2):323-9, 1994

8. Papp KA. et al, Long-term control of atopic dermatitis with pimecrolimus cream 1% in infants and young children:a two-year study. *J Am Acad Dermatol*;52(2):240-6, 2005
9. Beck LA. et al, Phenotype of atopic dermatitis subjects with a history of eczema herpeticum. *J Allergy Clin Immunol*;124(2):260-9, 2009
10. Dohil MA. et al, The epidemiology of molluscum contagiosum in children. *J Am Acad Dermatol*;54(1):47-54, 2006
11. Kakourou T. et al, Molluscum contagiosum in Greek children:a case series. *Int J Dermatol*;44(3):221-3, 2005
12. 河原亜紀子、伝染性軟属腫の分子疫学的研究—自家接種と日常生活用品を媒介する伝播経路に関する検討—、*東邦医学会雑誌*;51(4):222-30, 2004
13. Theos AU. et al, Effectiveness of imiquimod cream 5% for treating childhood molluscum contagiosum in a double-blind, randomized pilot trial. *Cutis*;74(2):134-8, 141-2, 2004
14. Syed TA. et al, Treatment of molluscum contagiosum in males with an analog of imiquimod 1% in cream: a placebo-controlled, double-blind study. *J Dermatol*;25(5):309-13, 1998
15. Short KA. et al, Double-blind, randomized, placebo-controlled trial of the use of topical 10% potassium hydroxide solution in the treatment of molluscum contagiosum. *Pediatr Dermatol*;23(3):279-81, 2006
16. Leslie KS., Dootson G., Sterling JC., Topical salicylic acid gel as a treatment for molluscum contagiosum in children. *J Dermatolog Treat*;16(5-6):336-40, 2005
17. 古江増隆、アトピー性皮膚炎—よりよい治療のための Evidence-based medicine (EBM)とデータ集. 中山書店、2005

# アトピー性皮膚炎と細菌感染症

研究代表者 古江増隆

研究協力者 吉村映里、竹内聡、江崎仁一

九州大学大学院医学研究院皮膚科学講座

## 要旨

アトピー性皮膚炎に関連する細菌感染症に関してPubMed、医中誌の検索データベースを用いて、検索評価をおこなった。

## はじめに

アトピー性皮膚炎患者では表皮バリア機能の障害や局所の免疫不全を背景として、細菌合併症を引き起こすといわれている。日常診療において頻繁に見られる伝染性膿痂疹は、アトピー性皮膚炎の患者で合併しやすく、その頻度も高いといわれている。また、健常人の皮膚常在菌細菌叢は大部分が表皮ブドウ球菌を主体とするコアグラールゼ陰性ブドウ球菌 (coagulase negative *Staphylococcus*, CNS)であるが、アトピー性皮膚炎患者の皮膚では皮疹部、健常様皮膚にかかわらず黄色ブドウ球菌が高頻度に存在する。皮膚炎の軽快とともに検出率が低下し、アトピー性皮膚炎の悪化、遷延化に深く関与していることが考えられている。これらのことから、アトピー性皮膚炎患者での黄色ブドウ球菌をはじめとする細菌感染症に対する治療効果に関して評価を行った。

## 研究目的

2002年までのSRを引き継ぎ、アトピー性皮膚炎の患者に生じた伝染性膿痂疹をはじめとする皮膚細菌感染症に関する治療、またアトピー性皮膚炎に対する抗菌薬による治療についてEBMによる観点から評価すること。アトピー性皮膚炎での細菌感染症の頻度に関して評価すること。

## 方法

- 1) 検索データベース:PubMed、医中誌
- 2) 検索期間:2003年1月1日から2009年9月30日まで
- 3)検索式とヒット数

Pubmed :

- #1.(Atopic or atopy) and (dermatitis or eczema) and (impetigo)
- #2.(Atopic or atopy) and (dermatitis or eczema) and (staphylococcal skin infection)
- #3.(Atopic or atopy) and (dermatitis or eczema) and (pyoderma)
- #4. Humans, Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial
- #5. Humans, Randomized Controlled Trial
- #1.+#4.; 0 報
- #2.+#5.; 11 報
- #3.+#4.; 1 報

医中誌 :

- #1.アトピー性皮膚炎 and 膿痂疹
- #2.アトピー性皮膚炎 and ブドウ球菌
- #3.アトピー性皮膚炎 and 膿皮症
- #4. 原著論文、ヒト、症例報告を除く
- #5.メタアナリシス、ランダム化比較試験、準ランダム化比較試験、比較研究
- #6.ランダム化比較試験
- #1.+#4.; 14 報、#1.+#4.+#5.; 3 報、#1.+#6.; 0 報
- #2.+#4.; 40 報、#2.+#4.+#5.; 15 報、#1.+#6.; 2 報
- #3.+#4.; 2 報

## 結果と考察

PubMed において pyoderma で 1 報 が検索されたが、ロシア語の文献であり、詳細な評価は困難であった。staphylococcal skin infection にて検索された RCT 11 報のうち、1 報は真菌感染症の項で取り上げ、ここでは記載しなかった。1 報はドイツ語での報告であり、評価は困難であった。そのほか 9 報を SR に取り上げた。医中誌では、RCT で検索されたのはブドウ球菌に関して検索された、2 報のみであった。そのほか、伝染性膿痂疹の治療に関して複数の症例に関して記載されている 1 例を追加して記載した。また、膿皮症で検索された 2 報は、それぞれせつ、慢性膿皮症に関する論文であり、いずれも AD と直接の関連性のない論文であった。

AD では、黄色ブドウ球菌が高率に検出され、皮疹の重症度と相関が認められる。黄色ブドウ球菌の産生する抗原 (SEA, SEB, SEC, SED, SEE, TSST-1) に対するアレルギー反応などが、増悪因子の一つとして検討されている<sup>1,7)</sup>。重症のアトピー性皮膚炎群で、TSST-1 に対する特異的 IgE 抗体価が高く、TSST-1 が AD 患者を感作し、免疫抑制剤感受性に影響を与える可能性が末梢血単核細胞における評価から考察された論文も検索された<sup>8)</sup>。合併症と

して、抗毒素 IgE 抗体値の推移と十二指腸潰瘍、頸椎症、病的反射などが、AD の皮疹とともに改善したとの報告がある<sup>2</sup>。また、皮疹中に高頻度に黄色ブドウ球菌が存在することから、化膿性関節炎、骨髄炎などを合併症として引き起こすことがあると報告されている<sup>3,4</sup>。治療に関しては、抗菌力を有する保湿剤の外用などでも、皮疹の改善と皮膚細菌のコロニー数の減少が得られると報告されている<sup>12,13,14,15,19,20,21</sup>。しかし、ステロイド外用、タクロリムス外用への抗菌薬の併用には明らかな有用性は示されなかった<sup>16,18</sup>。外用抗菌薬と全身抗菌薬の比較では、両者の治療効果に差はなかったとの報告があった<sup>17</sup>。前回までの報告でも、有意差は示されていない。小児科で比較的行われているイソジン消毒法に関して、アンケート調査では8割程度の両親が効果を感じたとの報告があった<sup>5</sup>が、消毒液使用による接触性皮膚炎の可能性もあり、慎重な検討も必要と思われる。

AD に合併した伝染性膿痂疹に限定して比較された報告は今回の検索ではなかった。現在市中感染のおおよそ30%が MRSA と報告されている。今回の検索でも、同様の頻度で報告されている<sup>6,10,11</sup>。一般に夏季に多い疾患であるが、AD では一年を通して発症しやすく、反復感染も多い。年長児で発症する例では AD 患者が多い。伝染性膿痂疹では、MSSA を第一に考え、CFDN など初期治療を開始し、3-4 日で改善がなければ薬剤感受性を確認し内服変更が妥当とする報告があった<sup>6</sup>。また、MRSA では MINO に感受性が認められている<sup>10</sup>。8 例の AD、2 例の健常児の伝染性膿痂疹でナジフロキサシン軟膏外用にて行われた検討では内服との併用で MRSA に対しても有効性が示されている<sup>9</sup>。

## 結論

AD では皮疹の重症度と相関をもって高度に黄色ブドウ球菌が検出されるが、スタンダードな治療に加えての抗菌薬による治療の有効性については明らかには示されていない。また、AD における伝染性膿痂疹の合併に関して研究が行われている論文は今回の検討では検索されず、今後さらなる検討が必要であると考えられた。

## 参考資料:

1. Hanada Miho et al, A Study of Specific IgE Antibodies to Staphylococcal Exotoxin in Patients with Atopic Dermatitis. *Journal of Environmental Dermatology*;12(4):202-210, 2005
2. 杉本和夫ら、アトピー性皮膚炎における黄色ブドウ球菌産生毒素(スーパー抗原)の意義. *皮膚の化学*;3(4):86-92, 2004
3. 小松原悟史ら、化膿性脊椎炎に対する経皮的椎間板搔破術と持続洗浄の治療成績. *西日本脊椎研究会会誌*;34(1):59-64, 2008
4. 中村恒一、藤岡文夫、小児の化膿性関節炎の検討. *小児科臨床*;59(1):115-20, 2006
5. 青木敏之、アトピー性皮膚炎患児に対するイソジン消毒法の両親による評価. *皮膚の化学*;4(増 5):99-108, 2005

6. 大石智洋、小児伝染性膿痂疹における治療薬の検討. 新薬と臨床;57(6):116-23, 2008
7. Ide fumihito et al, Staphylococcal enterotoxin-specific IgE antibodies in atopic dermatitis. *Pediatrics International*;46(3):337-41, 2004
8. 福島悠代ら、アトピー性皮膚炎における末梢血単核細胞の免疫抑制薬感受性と黄色ブドウ球菌由来スーパー抗原抗体価との関連. 臨床薬理;38(2):103-7, 2007
9. 佐々木りか子、野崎誠、伝染性膿痂疹に対する 1%ナジフロキサシン軟膏(アクアチム軟膏 1%®)の使用試験. 日本小児皮膚科;25(1):53-8, 2006
10. 鈴木道雄ら、小児膿痂疹患者の臨床的及び細菌学的検討. 小児感染免疫;20(3):292-300, 2008
11. 杉村徹ら、小児における伝染性膿痂疹とメチシリン耐性黄色ブドウ球菌. 小児科臨床;59(1):125-9, 2006
12. Juenger M. et al, Efficacy and safety of silver textile in the treatment of atopic dermatitis. *Curr Med Res Opin*;22(4):739-50, 2006
13. K. Masako et al, A novel method to control the balance of skin microflora Part 2. A study to assess the effect of a cream containing farnesol and xylitol on atopic dry skin. *Dermatological science*;38:207-13, 2005
14. Wohlrab J, Jost G, Abeck D. Antiseptic efficacy of a low-dosed topical triclosan/chlorhexidine combination therapy in atopic dermatitis. *Skin Pharmacology and physiology*;20(2):71-6, 2007
15. 龍敦子ら、アトピー性皮膚炎に対するメチルテトラデカン酸含有脂肪酸分画物の有用性. 西日本皮膚科; 67(2):160-5, 2005
16. Gong JQ. et al, Skin colonization by *Staphylococcus aureus* in patients with eczema and atopic dermatitis and relevant combined topical therapy: a double-blind multicentre randomized controlled trial. *Br J Dermatol*;155(4):680-7, 2006
17. Parish LC, et al. Topical retapamulin ointment(1%, wt/wt) twice daily for 5 days versus oral cephalexin twice daily for 10 days in the treatment of secondarily infected dermatitis: results of a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol*;55(6):1003-13, 2006
18. Hung SH, et al. *Staphylococcus* colonization in atopic dermatitis treated with fluticasone or tacrolimus with or without antibiotics. *Ann Allergy Asthma Immunol*;98(1):51-6, 2007
19. Gueniche A. et al, Effects of nonpathogenic gram-negative bacterium *Vitreoscilla filiformis* lysate on atopic dermatitis: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Br J Dermatol*;159(6):1357-63, 2008
20. Verallo-Rowell VM. et al, Novel antibacterial and emollient of coconut and virgin olive oils in adult atopic dermatitis. *Dermatitis*; 19(6):308-15, 2008
21. Hung JT. et al, Treatment of *Staphylococcus aureus* colonization in atopic dermatitis decreases disease severity. *Pediatrics*;23(5):e808-14, 2009
22. Kimata H. Increase in dermcidin-derived peptides in sweat of patients with atopic eczema caused by a



humorous video. *J psychosom Res*;62(1):57-9, 2007

# アトピー性皮膚炎と白内障

研究代表者 古江増隆

研究協力者 吉村映里、竹内聡、江崎仁一

九州大学大学院医学研究院皮膚科学講座

---

## 要旨

アトピー性皮膚炎に関連する眼合併症に関してPubMed、医中誌の検索データベースを用いて、検索評価をおこなった。

## はじめに

アトピー性皮膚炎(AD)では、眼瞼炎、角結膜炎、円錐角膜、白内障、網膜剥離など様々な眼合併症がみられる。頻度は眼疾患全体では、25-50%と報告されている。その中でも、白内障や、網膜剥離は視力を著しく悪化させる危険性が高い。白内障に関しては、主に掻破に伴って眼球が機械的に圧迫されることに起因するといわれており、顔面皮疹の重症例で発生しやすい。アトピー性皮膚炎と白内障の合併は1921年Davisによって初めて報告された。その後、1936年には、Brunstingによって、アトピー性皮膚炎のおよそ10%に若年性の白内障が併発することが明らかにされた<sup>1</sup>。1952年にはステロイド外用剤が初めて臨床応用されたが、ステロイド外用薬登場後もアトピー性皮膚炎における白内障合併率に大きな変化はない。ステロイド使用による副作用との鑑別が問題となる場合もあるが、アトピー性白内障としての独立疾患のほうが頻度は高い。また、これまでステロイド外用薬の有無で、白内障の合併頻度の比較もされているが、いずれもステロイド外用剤の影響は考えがたいと報告されている<sup>2</sup>。

## 研究目的

2002年までのSRを引き継ぎ、アトピー性皮膚炎の代表的な眼合併症に対する予防と治療に関し、EBMによる観点から評価すること。

## 方法

- 1) 検索データベース:PubMed、医中誌
- 2) 検索期間:2003年1月1日から2009年9月30日まで
- 3) 検索式とヒット数:

Pubmed :

#1.(atopic or atopy) and (dermatitis or eczema) and (cataract or detachment or keratoconus)

#2.Human

#3. Humans, Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial

#1.+#2.; 16 報 #1.+#3.; 0 報

医中誌 :

#1.アトピー性皮膚炎 and (白内障 or 網膜剥離 or 円錐角膜)

#2. 原著論文、ヒト、症例報告を除く

#3.ランダム化比較試験

#1.+#2.; 14 報 #1.+#3.; 1 報

## 結果と考察

PubMed、医中誌いずれにおいても、眼合併症に関するRCTは検索されなかった。PubMedで検索された16報のうち、症例報告、アトピー性皮膚炎の合併症と関連の薄いもの、治療に関連のないものを除いた3報についてSRに示した。医中誌では、ランダム化比較試験が1報検索されたが、白内障手術に対する眼内レンズの選択に関する論文であり、アトピー性皮膚炎に直接関連するものではなかった<sup>3</sup>。その他、5報に関して同様にSRに示した。眼合併症の発症頻度に関して報告されているものを、表1、2にまとめた。発症のリスクに関して、叩打癖の程度と顔面皮疹の重症度が高度に白内障発症に関与しており、年齢、ステロイド軟膏使用歴は関与が認められなかったとの報告があった<sup>4</sup>。中等度のアトピー性皮膚炎の小児(平均年齢36.2カ月)で行われた検討では、25.4%に眼周囲症状を認めたが、眼合併症の発症はアトピーの重症度などはいずれも関連性がなく、白内障は1例のみ、網膜剥離、円錐角膜の合併はなく眼合併症の頻度は低いと考えられた<sup>5</sup>。14歳以下の児100人で検討された報告では、43%に結膜炎などの眼合併症を認めたが、白内障、網膜剥離、円錐角膜の合併はなかった<sup>6</sup>。AD症例でのアレルギー性結膜疾患では、結膜嚢内細菌検査や涙液SEA/SEB特異的IgE抗体が陽性となることなどから黄色ブドウ球菌が増悪因子となる可能性も考えられている<sup>7</sup>。

発症要因として、近年、アトピー関連遺伝子と眼症状の有無に関しての検討などもなされており、interferon gamma receptor 1プロモーター領域の変異が、アトピー性白内障発症のリスク因子となることも示唆されている<sup>8</sup>。その他、角膜内皮細胞の変化を認めることなども報告されており<sup>9</sup>、何らかの素因を基に発症している可能性がある。また、外傷による水晶体上皮細胞の変化も加齢白内障と比較し、検討されている<sup>10</sup>。

白内障の治療に関しては、手術治療が選択される。網膜剥離も合併しやすく、術後網膜剥離のリスクの回避のために眼内レンズの挿入が勧められるとの報告があった<sup>11</sup>。

網膜剥離では、顔面叩打が最大の原因と考えられる。手術成績は他疾患によるものと変わりなく復位が得られる<sup>12</sup>。

若年性の裂孔原性網膜剥離では近視が最大の発症原因であり、アトピー性皮膚炎の関与は剥離全体の 6%程度に認められた<sup>13</sup>。手術加療が行われるが、アトピーの既往により術後感染症のリスクが上昇するとの報告があった<sup>14</sup>。

円錐角膜患者のうち 15%程度で眼周囲の湿疹を認めた<sup>15,16</sup>。アトピー性皮膚炎患者では角膜移植の術後強角膜炎の発症リスクが高いと報告されている<sup>17</sup>。

## 結論

眼合併症に関しての論文報告は非常に少なく、今後さらなる検討が必要と考えられた。

## 参考資料:

1. Brunsting LA, Atopic dermatitis(disseminated neurodermatitis)of young adults. Arch Derm Syph 34:935-57, 1936
2. 勝島晴美ら、アトピー性皮膚炎における白内障および網膜剥離の合併頻度. 日眼会誌 98(5):495-500, 1994
3. 麻生宏樹、林研、林英之、同一デザインのアクリルとシリコーン眼内レンズの固定状況状態の比較. 臨床眼科;61(2):237-42, 2007
4. 中川直之、塚原祐子、鉄本員章、アトピー性白内障に関する臨床的危険因子の統計学的検討. 赤穂市民病院誌;3(2):45-8, 2001
5. Carmi E. et al, Ocular complication of atopic dermatitis in children. Acta Derm Venereol;86(6):515-7, 2006
6. Kaujalqi R. et al, Ocular abnormalities in atopic dermatitis in Indian patients. Indian J Dermatol Venereol Leprol;75:148-51, 2008
7. 田淵今日子ら、アトピー性角結膜炎におけるブドウ球菌の関与に関する検討. 日本眼科学会雑誌;108(7):397-400, 2004
8. Matsuda A. et al, Genetic polymorphisms in the promoter of the interferon gamma receptor 1 gene are associated with atopic cataracts. Invest Ophthalmol Vis Sci;48(2):583-9, 2007
9. 鈴木詠美子ら、アトピー白内障患者の角膜内皮細胞変化. あたらしい眼科;21(4)523-5, 2004
10. 大井彩ら、アトピー白内障水晶体上皮細胞の生化学的検討. あたらしい眼科;23(2);263-7, 2006
11. Inoue M et al, Intraocular lens implantation after atopic cataract surgery decreases incidence of postoperative retinal detachment. Ophthalmol.;112(10):1719-24, 2005
12. 広瀬育隆ら、アトピー性皮膚炎に伴う網膜剥離に対する硝子体手術の手術成績. 臨床眼科;59(10):1785-90, 2005
13. Chang PY. et al, Clinical characteristics and surgical outcomes of pediatric rhegmatogenous retinal detachment

in Taiwan. Am J Ophthalmol.;139(6):1067-72, 2005

14. 今泉綾子、中村秀夫、早川和久、網膜剥離術後感染症の検討. 臨床眼科;57(9):1495-8, 2003
15. Weed KH. et al, The Dundee University Scottish Keratoconus study: demographics, corneal signs, associated disease, and eye rubbing. Eye;22(4):534-41, 2007
16. Assiri AA. et al, Incidence and severity of keratoconus in Asir province, Saudi Arabia. Br J Ophthalmol;89(11):1403-6, 2005
17. Tomita M. et al, Postkeratoplasty atopic sclerokeratitis in keratoconus patients. Ophthalmology;115(5):851-6, 2009
18. 古江増隆、アトピー性皮膚炎—よりよい治療のための Evidence-based medicine (EBM)とデータ集. 中山書店、2005

[表 1] ADと白内障の合併頻度

報告年	報告者	頻度(%)
1936	Brunstingら	10.0
1949	Katavisto	21.0
1950	Cowan and Klauder	8.0
1955	Brunstingら	3.0
1959	Kornerup and Lodin	0.4
1960	Korting	17.0
1965	Karelら	2.0
1975	西山ら	10.0
1979	松田ら	25.0
1980	Amemiya	25.0
1980	Christensen	0
1984	Garrityら	13.0
1985	Ueharaら	12.4
1985	西山ら	28.0
1994	勝島ら	17.3
1995	平野ら	20.0
1997	Matsuoら	22.9
1997	中野ら	23.8

1999	Nagaki ら	24.4
1999	Taniguchi ら	25.3
2001	中川ら	15.0
2006	Carmi ら	1.7(小児のみ)

[表 2] AD と網膜剥離の合併頻度

報告年	報告者	頻度(%)
1984	Garrity ら	1.0
1994	勝島ら	8.0
1997	中野ら	6.0
1999	maruyama ら	8.2
1999	Taniguchi ら	11.4

# アトピー性皮膚炎と真菌感染症

研究代表者 古江増隆

研究協力者 吉村映里、竹内聡、江崎仁一

九州大学大学院医学研究院皮膚科学講座

---

## 要旨

アトピー性皮膚炎に関連する真菌感染症に関してPubMed、医中誌の検索データベースを用いて、検索評価をおこなった。

## はじめに

近年、アトピー性皮膚炎(AD)における症状の悪化や難治化の要因の一つとしてカンジダ、マラセチアなどの真菌に対するアレルギーの関与が示唆されている<sup>1)</sup>。カンジダは口腔、消化管、膣などの粘膜に常在している真菌であり、マラセチアは全身の毛孔部に常在している。これらの真菌が、ダニ、ハウスダストなどの環境アレルゲンなどと同様に多彩なアレルギー反応を介して炎症を惹起している可能性が、特異的IgE抗体の測定や、パッチテスト、プリックテストなどの結果から考えられるようになった。一般的な治療ではないが、難治性のADに対し、抗真菌剤の併用を行い、症状が軽減したという報告もみられるようになり、抗真菌剤による治療に関してのEBMの評価を行った。

## 研究目的

アトピー性皮膚炎に対する、抗真菌剤による加療の有効性に関してEBMによる観点から評価すること。

- 1) 検索データベース:PubMed、医中誌
- 2) 検索期間:2003年1月1日から2009年9月30日まで
- 3) 検索式とヒット数:

Pubmed :

#1. (Atopic or atopy) and (dermatitis or eczema) and (malassezia or candida)

#2. Humans, Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial

#3. Humans, Randomized Controlled Trial

#1.#2.; 6報 #1.#3.; 1報

医中誌：

#1. アトピー性皮膚炎 and マラセチア

#2. アトピー性皮膚炎 and カンジダ

#3. 症例報告除く、原著論文、メタアナリシス、ランダム化比較試験、準ランダム化比較試験、比較研究、ヒト

#4. ランダム化比較試験

#1.+#3.; 7 報      #1.+#4.; 0 報

#2.+#3.; 6 報      #2.+#4.; 0 報

## 結果と考察

PubMed で RCT として検索された 1 報はおむつ皮膚炎に関する論文<sup>2</sup>であり、除外した。1 報は単純にマラセチアに対するプリックテストに対する陽性率を示したもの<sup>3</sup>であり、SRからは除外した。そのほか、抗真菌剤の外用、内服加療に関する 4 報に関して取り上げた。医中誌では、AD 患者においてスキンプリックテストや、特異的 IgE を測定した比較試験が多数であった。AD と直接の関連性のないものなどを除外し、抗真菌剤による治療に関する 2 報を SR に取り上げた。

AD 患者におけるカンジダや、マラセチアに対する特異的 IgE 抗体の測定や、プリックテストなどがこれまで多数報告されており、皮疹の重症化にこれらのアレルギーが関与している可能性が示唆されている。アトピー性皮膚炎の患者では気管支喘息の患者と比較しても *Candida albicans*, *Malassezia furfur* の精製抗原に対する反応性が高く、半数以上で特異的 IgE 抗体が陽性であった<sup>4</sup>。皮膚に定着している真菌に関しての報告もあり、AD 患者皮膚には *M.globosa*, *M.restricta*, *C.diffluens*, *C.liquefaciens* の 4 種が定着している<sup>5</sup>と報告されている。現在マラセチアは 11 種の菌の存在が確認されているが、そのうち *M.globosa*, *M.restricta* を含めた 8 種に対する特異的 IgE 抗体を AD 患者の血清で測定したところ、*M.restricta* の特異的 IgE 値が他のマラセチア菌より高かった<sup>6</sup>。*M.restricta* について、遺伝子多型に関しても検証されており、特定の遺伝子型を示す菌株がより AD の増悪に関与している可能性がある<sup>7</sup>。

AD に対する抗真菌剤での治療効果に関しては、プリックテストや RAST 陽性患者で施行された抗真菌剤内服による加療では抗真菌剤の有効性が示された<sup>8,11</sup>。また、頭頸部の皮疹に対しての外用療法、内服療法いずれも皮疹の改善が得られている<sup>9,12</sup>。体幹部の抗真菌剤外用で皮疹の改善が得られた報告もあった<sup>13</sup>が、肘部などの皮疹に関して抗真菌剤の外用を追加して行われた RCT では有効性は示されなかった<sup>10</sup>。元来頭頸部でマラセチアの分離率が高いことから、頭頸部の難治性の皮疹では抗真菌療法での治療効果がある可能性がある。

## 結論

AD における真菌感染症に関して、今回の検討ではマラセチアに対する治療効果を認めた論文が検索された。しかし、大規模な比較試験は行われておらず、今後も症例の蓄積が必要と考えられる。



参考資料:

1. Savolainen J. et al., M.Candida albicans and atopic dermatitis. Clin Exp Allergy ;23:332-9, 1993
2. Patrizi A. et al, Clinical evaluation of the efficacy and tolerability of the “NoAll Bimbi Pasta Trattante” barrier cream in napkin dermatitis. Minerva Pediatr;59(1):23-8, 2007]
3. Johansson C. et al, Atopy patch test reaction to Malassezia allergens differentiate subgroups of atopic dermatitis patients. Br J dermatol;148(3):479-88, 2003
4. 浅古佳子ら、Candida albicans, Malassezia furfur の精製抗原に対するアトピー性皮膚炎患者の反応性に対する検討. アレルギー;51(8):615-21, 2002
5. Sugita T. et al, アトピー性皮膚炎患者皮膚に定着する担子菌系酵母 Cryptococcus diffluens 及び C.liquefaciens. Microbiology and Lmmunology;47(12):945-50, 2003
6. Kato Hiroshi et al, 酵素免疫測定法を用いたアトピー性皮膚炎患者の 8 種の血清中マラセジア菌に対する特異的 IgE 抗体の検出と定量化. Microbiology and Lmmunology;50(11):851-56, 2006
7. Sugita T. et al, アトピー性皮膚炎および健常人皮膚に定着する Malassezia retriecta の遺伝子多型. Microbiology and Lmmunology;48(10):755-59, 2004
8. 小林照子ら、アトピー性皮膚炎における真菌アレルギーと抗真菌療法の効果についての検討 即時型反応、遅延型反応を含めて. アレルギー;55(2):126-33, 2006
9. Maysen P. et al, Treatment of head and neck dermatitis with ciclopiroxolamine cream—results of a double-blind, placebo-controlled study. Skin Pharmacol Physiol ;19:153-158, 2006
10. Wong AW. et al, Is topical antimycotic treatment useful as ajuvant therapy for flexural atopic dermatitis: randomized, double-blind, controlled trial using one side of the elbow or knee as a control. Int J Dermatol;47(2):187-91, 2008
11. Takechi M. Minimum effective dosage in the treatment of chronic atopic dermatitis with itraconazole. J Int Med Res.;33(3):273-83, 2005
12. Svejgaard EL. et al, Treatment of head and neck dermatitis comparing itraconazole 200 mg and 400 mg daily for 1 week with placebo. J Eur Acad Dermatol Venereol;18(4):445-9, 2004
13. 田嶋 磨美、Malassezia と脂漏性皮膚炎・アトピー性皮膚炎. 真菌誌;46:163-7, 2005