

症 例

アトピー性皮膚炎の顔病変に対し、デュピルマブ投与下、
トレチノイン・ハイドロキノン外用が奏功した1例

古橋 卓也*・三橋 功明*・浅井 詩乃*・大林 三裕佳*

要旨：43歳，女性。アトピー性皮膚炎に対しデュピルマブ投与6週間後より0.05%トレチノイン，4%ハイドロキノン3日に1回にて使用を開始し，徐々に使用頻度を増やし4ヵ月後より毎日塗布としたが強いレチノイド反応は生じなかった。6ヵ月後には角質水分量の改善（頬16.0→80.2，前額部28.0→73.8）のみならず小じわやくすみも改善傾向であった。トレチノイン，ハイドロキノンを中止2年後でも状態が保たれている。デュピルマブ治療ではしばしば顔病変の問題があり，またトレチノインなどのビタミンA誘導体がアトピー性皮膚炎のような敏感肌には使いにくいという問題があるが，それらを併用することで相補できる可能性が考えられた。

Key Words：アトピー性皮膚炎，トレチノイン，ハイドロキノン，角質水分量（SCH），
経皮水分蒸散量（TEWL）

はじめに

2018年にデュピルマブ（Dupilumab；以下DUP）の登場以来，アトピー性皮膚炎（Atopic Dermatitis；以下AD）の治療において多くの新規薬剤が治療選択肢を広げてくれている。それらにより暗く長い悪循環のトンネルから抜け出し，生活が大きく変わったAD患者は少なくないだろう。今までが本当に苦しただけに，治療に対しまったく不満がないという患者もいると思うが，たとえば，DUPにより首から下の症状はほぼ寛解したのに対し，顔病変が残存したり逆に悪化したりする事象¹⁾は，今後メカニズムが解明されることを願うばかりであるが，しっかりと向き合っていきたい問題点である。

以前われわれは7例のAD患者にDUPを投与し，前額部，頬，後頸部，上腕，前腕内外側の計6ヵ所を隔週で6ヵ月間，角質水分量（Stratum

Corneum Hydration；以下SCH）と経皮水分蒸散量（Trans Epidermal Water Loss；以下TEWL）を測定する臨床研究を報告した²⁾。結果としては，湿疹病変の改善に伴いTEWLはすみやかに改善したものの，SCHは前額部と後頸部をのぞき，頬，上腕，前腕，そして各患者の病変部では，半年間での回復を認めなかった。この論文のメッセージとしては，生物学的製剤を使用しても少なくとも半年間以上は乾燥しやすい部位には保湿を継続してほしいということであるが，AD治療という領域においては特に，全身療法開始をゴールにするのではなく，そこをスタートとし，今まであきらめていた「患者の困っていること」に向かい合っていきたいと考えている。

今回われわれが使用したZO Skin Health[®]（ゼオスキンヘルス）は，Dr. Zein Obagiのスキンヘルス理論³⁾に基づき，健康な肌を追求し続けているメーカーである。本邦ではおもに美容クリニッ

*春日井市民病院皮膚科

[連絡先] 古橋卓也：春日井市民病院皮膚科（〒486-8510 愛知県春日井市鷹来町1-1-1）

E-mail：furutaku523@gmail.com



図1 顔面に掻痒を伴う丘疹，紅斑，鱗屑を認める。

クなどで扱われることが多く美しい肌にクローズアップされがちであるが，健康な肌を追求した先が美しい肌であるという理論からは，皮膚疾患に対峙する皮膚科医こそが学ぶべき学問であるように，個人的には思う。そのなかでもセラピューティックというプログラムが有名であるが，ビタミンA誘導体であるトレチノイン（レチノイン酸）とハイドロキノンとを混合使用し，レチノイド反応（紅斑，刺激感，鱗屑など）をコントロールしながら効果を出していく方法である。当然，ほぼ必発であるこのレチノイド反応がAD患者に生じれば，それを悪化因子として皮膚炎の悪化（フレア）が起こってしまうため，基本的にAD患者，敏感肌や不安の強い患者では避けられる傾向にある。そこで今回は，DUP投与下という条件の下，トレチノインの使用を少ない頻度から徐々に増やしていく方法にて，AD患者であっても問題なく使用し効果を認めた。もちろんすべてのAD患者で問題なく使用できるわけではないが，顔病変問題に対する一つの解決策となる可能性を考え報告する。

方 法

SCH 測定：MoistureMeterSC[®]（Delfin Technologies）

ハイドレーティングクレンザー，バランサートナー，ミラミックス（ハイドロキノン4%含有），デイリーPD：ZO Skin Health[®]

0.05%トレチノイン：ATRAC 50（トレチノ

インオイルジェル），株式会社ケイセイ

症 例

患者：43歳，女性

主訴：顔面を含む全身の湿疹

既往歴：特記すべきことなし

現病歴：幼少時からのADで，近医にて顔面にはマイルドクラスのステロイド軟膏，体幹四肢にはベリーストロングクラスのステロイドクリームを塗布していた。初診2年前から顔面に酒さ様皮膚炎が生じたため，顔に対するステロイド外用剤を中止し，タクロリムス軟膏，デルゴシチニブ軟膏，ジファミラスト軟膏を順番に使用するも皮膚炎が難治であったため紹介受診となった。

現症：顔面，四肢，体幹に掻痒を伴う丘疹，紅斑，鱗屑を認めた（図1）。

IGA：4，EASI：20.8，BSA：50%

血液検査所見：WBC 6,000/ μ l（好酸球9%），LDH 235 U/l，TARC 401 pg/ml，IgE 57.9 IU/ml

診断：左右対称性分布，慢性・反復性の経過および鑑別疾患の除外にてADと診断した。

治療および経過（図2）：DUP投与開始により6週間後には体幹四肢の湿疹はほぼ寛解した。同意説明書によりレチノイド反応等の副作用について説明し同意を得たのち，顔の病変に対し，マイルドプログラムとして3日に1回の頻度でハイドレーティングクレンザー，バランサートナー，そしてミラミックス：トレチノイン0.05%を1：0.5

アトピー性皮膚炎の顔病変に対し、デュピルマブ投与下、トレチノイン・ハイドロキノン外用が奏功した1例

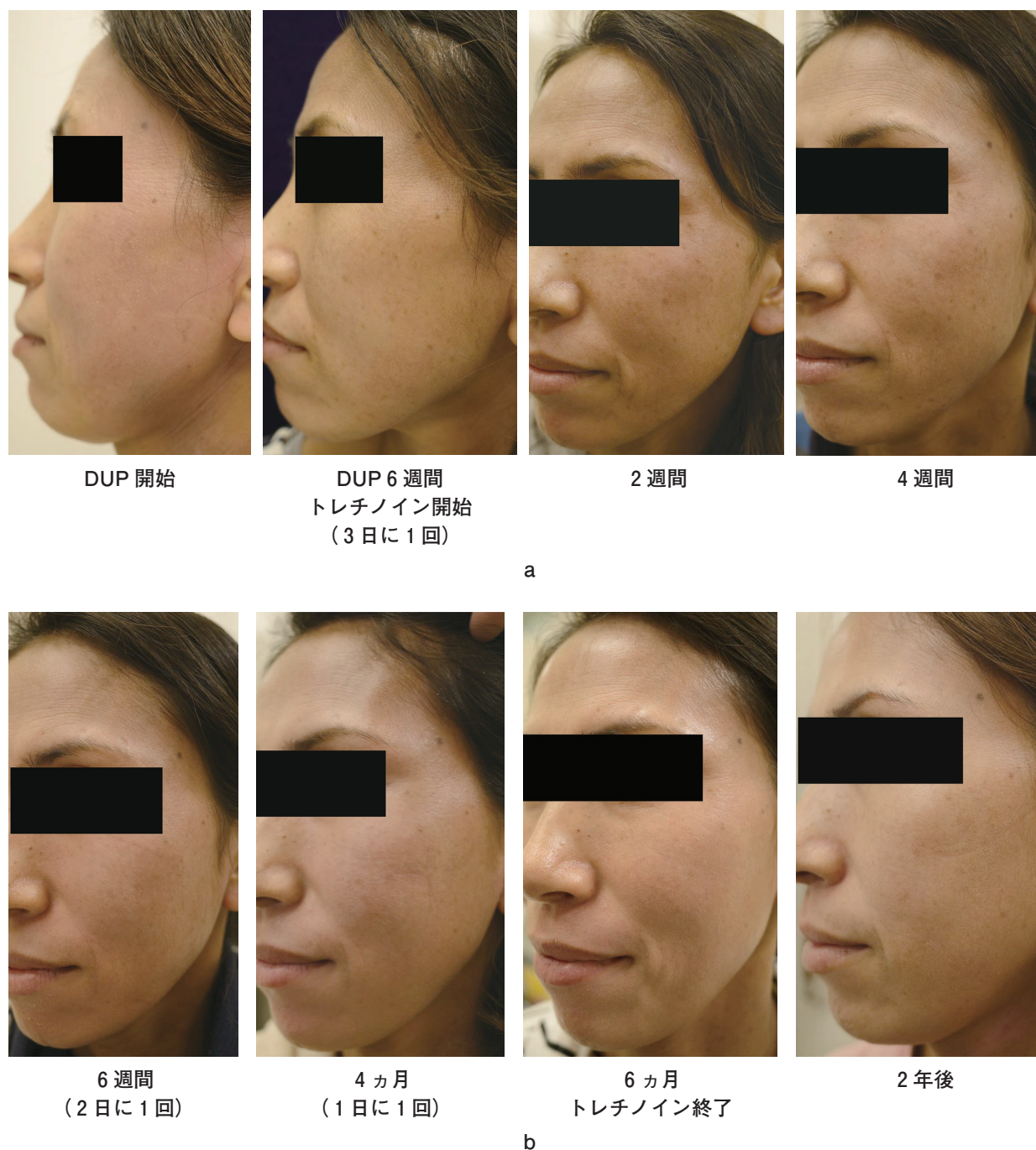


図2 デュピルマブ、トレチノイン、ハイドロキノンによる治療経過

- a : デュピルマブによって症状が落ち着いたのちトレチノインを開始、2週間で淡い紅斑を認めたが、4週間で口周囲の鱗屑を認める程度である。
- b : トレチノイン開始6週間で頻度を増やし、4ヵ月後より毎日外用とした。6ヵ月ではくすみ小しわが改善し、張りを認める。トレチノイン終了2年後でも状態が保たれている。

の割合となるように手掌で混合し、目、口の周りを避け、小さい範囲から塗布開始し、少しずつ塗り広げた。トレチノイン開始2週間後には顔全体に淡い紅斑を認める程度、4週間後には口周囲に鱗屑が軽度付着しているのを認めた (図 2a)。

6週間後から2日に1回の頻度に増やし、4ヵ月後から毎日塗布、6ヵ月でトレチノイン、ハイドロキノンの外用を終了した。メンテナンス期として、デイリーPDの使用を開始した。初診時のSCHは頬16.0、前額部28.0 (正常値: 頬40、前額部50、

相対値)であったのが、6ヵ月後では頬 80.2、前額部 73.8と著明に増加した。経過中に強い紅斑反応や落屑を認めることはなく、小じわ・くすみの改善も認めた。また、トレチノイン使用2年後においても状態は保たれている(図2b)。

考 察

ADは遺伝的および環境的な要因により、各年代に特有な分布を示す皮膚炎が繰り返し生じることで、外見的にも内面的にも患者に大きな影響を及ぼす難治性皮膚疾患である。

ADの慢性的な皮膚炎が及ぼす影響として豊島らが報告した、日本人女性20~34歳⁴⁾と35~49歳⁵⁾におけるアトピー性皮膚炎患者の皮膚の老化特徴は非常に興味深い内容である。おのおのの年齢層で共通していたのが、頬の皮膚柔軟性、肌色が暗い(いわゆるくすみ)ことであり、若年層ではさらに皮膚粘弾性、目じりの細かいしわ、中年層では赤みの強さ、目じりのしわの深さ、見た目年齢が高いことが、健常人と比較し優位であった。また一方で、中年層では逆にシミが少ないという点が興味深く考察でも調査中とのことであるが、これは実臨床のなかではよく経験されることであり、脂性肌や高齢の肌の美容とAD肌の美容では、問題とされるターゲットが異なる点の一つである。著者らはさまざまなパラメータの評価から、やはりAD患者では若年時からいわゆる老化と考えられる変化が認められ、ADの治療が美容という観点からも重要であると締めくくっている。

第1次世界大戦中に発見されたとされるレチノール(ビタミンA)は、3000年前の古代エジプトでも使用されていた歴史をもち、外用に関しては1980年代より光老化、皮膚老化に対する有効性の報告が次々となされ現在にいたる⁶⁾。日本でも化粧品の中に配合できるレチノールに対し、20倍の効果のあるトレチノイン(レチノイン酸)は反応も強く、処方には医師免許が必要となる成分であるが、一般病院勤務の皮膚科医ではトレチノインの使用について研修できる機会も限定的であるため、能動的に情報を得ていく必要がある。トレチノインの皮膚へのおもな作用⁷⁾として、表皮に対する角質剥離、表皮肥厚、表皮ターンオーバー促進、間質ムチン沈着(ヒアルロン酸など)があり、真皮に対する真皮乳頭層の血管新生、コ

ラーゲン賛成促進、皮脂腺機能抑制がある。痤瘡に対する作用も多いが、くすみ、きめ、小じわ、皮膚の張り改善に効果が証明されていることから、前述のAD肌の皮膚老化に対する有効な方法に、理論的にはなるのであろう。しかしながら、AD肌にトレチノインを使用する際の最大の問題点は、もちろんレチノイド反応とそれによって引き起こされる局所のフレア、さらに全身へのフレアの波及である。そこで今回はいくつかの工夫を試みた。1点目としては、まずDUPを投与することで顔を含む全身の皮膚炎を鎮静化させた状態にしたことである。これは、仮にレチノイド反応が強く生じたとしても、局所でのフレアを生じにくく長引かせない効果と、皮膚炎が全身に広がるのを防ぐことに貢献するだろうと考えた。また、トレチノインには少ないが、ハイドロキノンなどによる感作、アレルギー性接触皮膚炎を防ぐ効果も考えられた。

ゼオスキンヘルスのセラピューティックプログラム⁸⁾では、一般的に、エクスフォリエーティンググレンザー、バランサートナーにてオイルコントロールをし、pHを下げたのち、ミラミン(ハイドロキノン4%配合)にてブリーチング(皮膚を白くする)し、ミラミックスとトレチノイン混合にてブレンディング(色むらをなくす)をフルセットで使用し、それらを3~4ヵ月継続する。期間が限定されているのは、トレチノインもハイドロキノンも4~5ヵ月程度で耐性が生じ効果が減弱することがいわれており、3ヵ月程度休薬することで耐性が解除されることに基づく。当症例のようなAD肌や肝斑の活動性が高い肌においては、ミラミンを使用するブリーチングを省き、ブレンディングだけにすること、加えてミラミックス1に対しトレチノイン0.5の割合に下げ、週2回程度から開始することが推奨されている⁸⁾。工夫の2点目は、実際にその方法に従うことで、当症例では強いレチノイド反応を伴わず、軽度の紅斑と落屑のみでコントロールすることが可能であった。また肌のスキントypesがレチノイド反応を生じにくかったことも3点目なのかもしれない。AD肌の場合、もしレチノイド反応やフレアが強く生じてしまった場合は、無理をせず反応が治まるまで休薬をすることも必要かもしれないが、可能であればトレチノインの使用頻度を少なくした

り、ノンスステロイドの外用剤を使用することで乗りこえられるようにサポートしていきたい。

DUPはIL-4R α ブロッカーであり、IL-4、13の作用を阻害し、ADの症状を強力に抑える。ADの全身療法はその他の注射製剤や内服製剤が多数登場しているが、幅広い年齢層、数多くの疾患に使用されているDUPの臨床実績は、患者だけでなく医療者にも大きな安心感をもたらしている。一方でDUPによる問題点として、結膜炎、関節痛などの合併症、今回取り上げている顔首病変の問題などがあるが、おのおのについて細かく丁寧に掘り下げて対応していく姿勢は大切にしたい。

DUPによる皮膚バリア機能への効果として、TEWL、SCHなどのパラメータの推移を追った報告は近年散見される⁹⁾。TEWLは一般的に皮膚バリア機能の代名詞として考えられており、それらの報告のすべてにおいて、DUPにより有意に改善している。それに対しSCHについては5報告のうち3報告では有意に増加とあるも、われわれの報告を含む2報告ではDUPを投与するも不変としており、それらについて詳しく紹介していく。Leeら¹⁰⁾は、10例、12週間、肘前窩の病変部と上腕の非病変部にて、24.2%と59.9%の有意な増加を認めたと報告した。グラフから読み取ると、病変部では約20から24へ、非病変部では約35から55へ増加している。Cristandoら¹¹⁾は、30例、8週間、部位の記載はないが、グラフからは約16から22への緩やかな増加はあるも有意ではなかったと報告している。Montero-Vilchezらはまず、22例、16週間、ステロイド外用群、シクロスポリン内服群との比較のなかで、前腕屈側の病変部において、19.93から37.73、非病変部において32.68から41.68まで有意に増加したと報告し¹²⁾、さらに「Stratum Corneum Hydration As a Potential Marker of Response to Dupilumab in Atopic Dermatitis: A Prospective Observational Study」として、32例、16週間、治療がうまくいった22例では病変部で20.71から40.94、非病変部で34.25から44.90まで有意に増加したが、治療に失敗した10例ではTEWLもSCHも不変であったこと、治療の失敗とSCHの値が相関していたことを報告¹³⁾した。結論として、16週におけるDUPの治療反応性を示すバイオマーカーのなかで、最も有用であるものがSCHかもしれないと

締めくくっている。

われわれのデータ²⁾においては、DUPにより顔と首のSCHはいったん増加するも、その後季節の変化により14週間でベースラインまで戻っており、頬と上肢では一定して不変であった。個々のデータを詳細にみていけば、SCHが増加しているポイントもあるのである。これらの測定での最大のポイントは、いつからいつまで測定するかと、どこを測定するかによって、結果がまったく変わってくることである。そして、測定しながら感じていたことは、TEWLの変化はただ湿疹病変があるかないかを表す指標でしかなく、治療によってすみやかに低下するが、それに対しSCHは少なくとも湿疹病変が改善し、寛解状態がある一定期間継続しないと回復してこないため、治療の長期寛解の指標になるのではないかということであった。しかしながら、半年間7例の臨床研究のなかではそのポイントまでは証明も言及もできなかった。東北大学名誉教授の田上先生は自身の著書のなかで、「タンパク抗原の透過を許すような「角質バリアの破綻」までも起こしうる水分保持機能低下が起きる病的状態である乾燥にこそ注目すべきである」¹⁴⁾と述べている。水分含有量測定法の発見など、皮膚バリア機能の基本となる内容が記載されており、興味ある皮膚科医は是非一読されたい。今後、ADの皮膚バリア機能という概念と、TEWL、SCHの解釈について、事象に基づいたより深い議論がなされることを期待している。そして、いつの日か皮膚科医がSCH測定を日常診療のなかに一般的に取り入れることを願っている。

今回の症例では、DUP、トレチノイン、ハイドロキノンにより、長期間、顔のSCHを保つことができていた。DUPにより寛解状態を得ることができた他の患者のなかには、全身のSCHの回復を維持できている患者も存在する。やはりわれわれ皮膚科医は、DUPなどの全身治療開始をゴールにするのではなく、引き続き複合的な治療によってできるだけ広い範囲での寛解状態を維持し、皮膚のリモデリングを促すことで、たとえ全身治療を終了したとしても、皮膚炎の再発しにくい状態を作ることを次のゴールとしていきたい。そして症例の積み重ねにより、どのような患者で使用しやすいかを明確にしていくことも大切だろう。

利益相反：本論文について他者との利益相反はない。

本論文の要旨は、第42回日本美容皮膚科学会学術大会（2024年8月31日～9月1日、於名古屋）において報告した。

文 献

- 1) Kido-Nakahara M, Chiba T, Mizusawa Y, et al. : Cytokine profile of the stratum corneum in atopic dermatitis lesions differs between the face and the trunk, *Allergol Int*, 2024. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2024.08.010>
- 2) Furuhashi T, Oda T, Torii K, et al. : Dupilumab probably reduces transepidermal water loss but does not increase stratum corneum hydration in atopic dermatitis, *J Dermatol*, **48** : e74-e75, 2021.
- 3) Obaji Z : The art of skin health restoration and rejuvenation, CRC press, New York, 2015.
- 4) 豊島美咲, 仲尾次浩一, 濱田和彦, 他 : アトピー性皮膚炎患者の皮膚の老化特徴 (第2報), *Aesthet Dermatol*, **34** : 34-41, 2024.
- 5) 豊島美咲, 仲尾次浩一, 濱田和彦, 他 : アトピー性皮膚炎患者の皮膚の老化特徴, *Aesthet Dermatol*, **32** : 28-36, 2022.
- 6) Mukherjee S, Date A, Patravale V, et al. : Retinoids in the treatment of skin aging: an overview of clinical efficacy and safety, *Clin Interv Aging*, 1327-1348, 2006.
- 7) 吉村浩太郎 : [レチノイドを知る] トレチノイン療法 (解説), *Aesthet Dermatol*, **19** : 11-20, 2009.
- 8) 野本真由美 : Dr オバジのスキンヘルス理論とゼオスキンヘルス, 第39回日本皮膚科学会総会・学術大会講演レポート, 2021.
- 9) Chatzigeorgiou I, Koumaki D, Vakirlis E, et al. : Restoration of skin barrier abnormalities with IL4/13 inhibitors and jak inhibitors in atopic dermatitis: A systematic review, *Medicina (Kaunas)*, **60** : 1376, 2024.
- 10) Lee SJ, Kim SE, Shin KO, et al. : Dupilumab therapy improves stratum corneum hydration and skin dysbiosis in patients with atopic dermatitis, *Allergy Asthma Immunol Res*, **13** : 762-775, 2021.
- 11) Cristaudo A, Pigliacelli F, Sperati F, et al. : Instrumental evaluation of skin barrier function and clinical outcomes during dupilumab treatment for atopic dermatitis: An observational study, *Ski Res Technol*, **27** : 810-813, 2021.
- 12) Montero-Vilchez T, Rodriguez-Pozo JA, Diaz-Calvillo P, et al. : Dupilumab improves skin barrier function in adults with atopic dermatitis: A Prospective observational study, *J Clin Med*, **11** : 3341, 2022.
- 13) Montero-Vilchez T, Rodriguez-Pozo JA, Cuenca-Barrales C, et al. : Stratum corneum hydration as a potential marker of response to dupilumab in atopic dermatitis: A Prospective Observational Study, *Dermatitis*, **35** : 250-257, 2023.
- 14) 田上八朗 : 第5章 スキンケアの有効性における客観的評価法, *スキンケアの科学*, 南山堂, 東京, 2015, p.112.

A case of facial atopic dermatitis successfully treated with topical tretinoin and hydroquinone in combination with dupilumab

Takuya Furuhashi, M.D., Ph.D.^{*}, Komei Mitsuhashi, M.D.^{*},
Shino Asai, M.D.^{*} and Miyuka Obayashi, M.D.^{*}

^{}Department of Dermatology, Kasugai Municipal Hospital, Aichi, Japan 486-8510*

Abstract : A 43-year-old woman was administered dupilumab for atopic dermatitis. After six weeks, she started using 0.05% tretinoin and 4% hydroquinone once every three days, gradually increasing to daily application over four months without experiencing a strong retinoid reaction. After six months, she showed improvement in stratum corneum moisture content (cheek: 16.0 → 80.2, forehead: 28.0 → 73.8), as well as fine wrinkles and dullness. After two years of continued tretinoin and hydroquinone use, her skin remains in good condition. It is often challenging to resolve facial lesions in patients with atopic dermatitis. Furthermore, some patients are unable to tolerate vitamin A derivatives such as tretinoin. This case suggests that combining topical tretinoin and hydroquinone with dupilumab is an effective approach for addressing these challenges.

Key Words : atopic dermatitis, tretinoin, hydroquinone, stratum corneum hydration (SCH), trans epidermal water loss (TEWL)