

大阪府立大学獣医臨床研究会
Aug 31, 2014

皆で語ろう！
皮膚科専門獣医師との熱いライブトーク

西藤 公司
東京農工大学動物生命科学部門 准教授
同 動物医療センター 皮膚科
アジア獣医皮膚科専門医
アジア獣医皮膚科学会 会長

ライブトーク：その1

犬の膿皮症 - 何故治りにくくなった？-

以前は簡単に治っていたのに・・・

- ~2004年ごろ：表在性膿皮症が簡単に治った時代
 - 適切な診断
 - CEX 25 mg/kg q12h x 3 wks
 - *S. intermedius*はCEXに対する耐性を過去30年間獲得していない
Ikhrke PJ, WCV06 2004
- 2006年の北米獣医皮膚科学会
 - 最近膿皮症の犬から耐性菌が分離されるようになってきた
知らない米国人 獣医時の会話
- 2007年の農工大皮膚科
 - 診断は間違いなく表在性膿皮症
 - CEX 25 mg/kg q12h x 8 wks
 - まったく症状が改善していない・・・

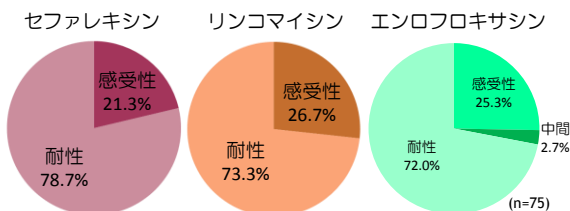
犬表在性膿皮症における分離菌

分離株195株の菌種別分類

• <i>Staphylococcus pseudintermedius</i> (<i>S. intermedius</i> groupに分類)	187株 (95.9%)
• <i>S. schleiferi</i>	4株 (2.1%)
• <i>S. aureus</i>	2株 (1.0%)
• others	2株 (1.0%)

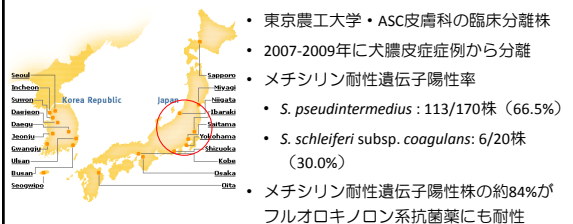
東京農工大 未発表

東京農工大において犬膿皮症患者から
分離されたSIGにおける薬剤耐性株出現率
2007年10月~2009年9月 (n=75)



日本の獣医皮膚科専門病院における
メチシリン耐性/多剤耐性ブドウ球菌の分離率

Kawakami et al, J Vet Med Sci, 2010



ではアメリカでは？

犬膿皮症由来*S. intermedius*：97株

ウィスコンシン州：1988-1992



Hartmann et al, Vet Microbiol 2005

抗菌薬	耐性率(%)
ペニシリン	55
オキシサリリン	0
セフトロキシム	0
セフトリアキソン	0
テトラサイクリン	38
クロラムフェニコール	3
エリスロマイシン	23
クリンダマイシン	22
ST合剤	28
メロピロキサシン	0
オフロキサシン	0

たしかに増えてた・・・

テネシー州：2003-2005

*S. intermedius*の薬剤耐性率の推移 (ディスク法)



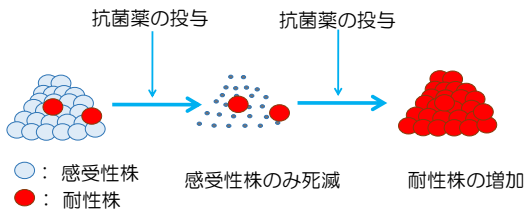
Kania et al, AVJ 2004

抗菌薬	Year	
	2003(273)	2005 (278)
オキシサリリン	2	16
クリンダマイシン	17	25
エリスロマイシン	15	24
ST合剤	19	28
テトラサイクリン	34	36
クロラムフェニコール	0	0
メロピロキサシン	3	17

*2005年のオキシサリリン耐性率はメチシリン耐性遺伝子の保有率とほぼ一致

どうして多剤耐性ブドウ球菌が蔓延したのか？

抗菌薬選択圧



多剤耐性ブドウ球菌が蔓延すると・・・

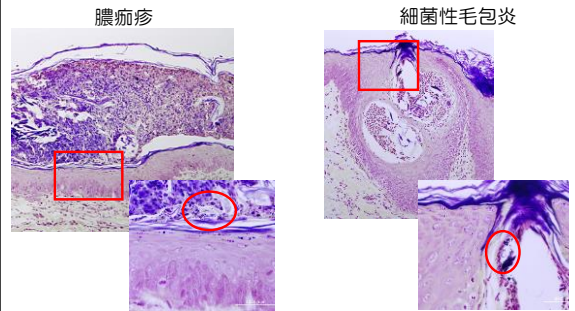
- 犬表在性膿皮症
 - 治らない・ただし死なない
- 犬深在性膿皮症
 - 重症例では全身感染症になりうる
- 肺炎・脳炎
 - 致命的になりうる
- 骨髄炎
 - 治らない・下手すれば断脚

犬膿皮症の治療に抗菌薬は必要か？



ブドウ球菌は皮膚のどの深さまで侵入しているか？

表在性膿皮症



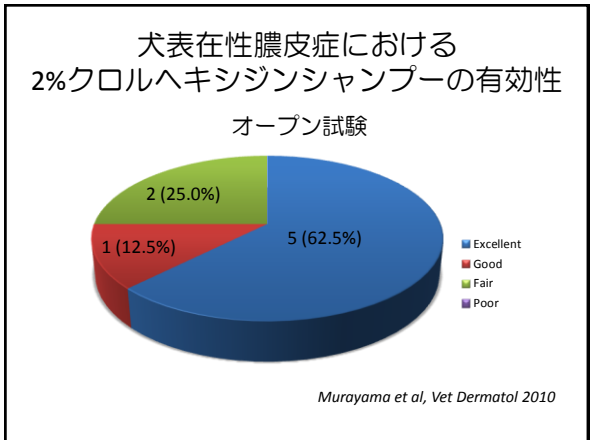
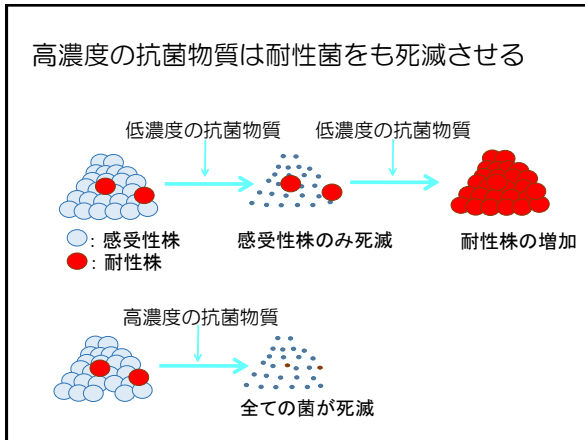


犬表在性膿皮症の治療に関する私見

- 外用薬
 - 高濃度の抗菌物質に菌を暴露させることが可能
- クロルヘキシジン
 - Murayama et al, Vet Dermatol 2010
- フシジン酸軟膏
 - Saijonmaa-Koulumies et al, J Small Anim Pract 1998

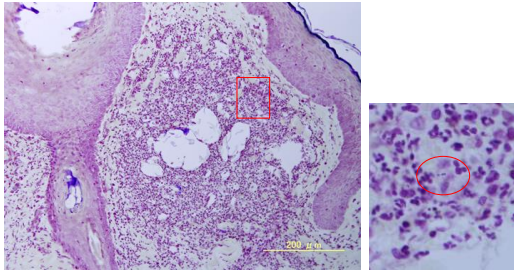
↓

- 第一選択薬として使用
- 抗菌薬との併用：病変の早期発見が困難な場合



ブドウ球菌は皮膚のどの深さまで侵入しているか？

深在性膿皮症



犬深在性膿皮症における分離菌

- *Staphylococcus sp.*
- *Streptococcus sp.*
- *Pusturella multocida*
- *Escherichia coli*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Proteus sp.*
- *Klebsiella sp.*

山本昌彦ら 第28回動物臨床医学会年次大会
三上寛 卒業論文2009

どちらが効きそう？

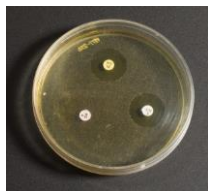


犬深在性膿皮症の治療対策

- 感受性試験により抗菌薬を選択
 - 起因菌がブドウ球菌とは限らない
 - 治療中の菌交代現象に注意する
- 抗菌シャンプーによる洗浄
 - クロルヘキシジンシャンプーなど
 - 剃毛後に実施するのが望ましい
 - 病変部は連日洗浄
- 基礎となる要因 / 合併症の管理

意外と知られていない 感受性ディスク試験の正しい手技

- まずは増菌培地で培養
- 単一のコロニーを採取し液体培地で増やす
- 菌液の濃度を 1.5×10^8 CFU/mL に調整
- 綿棒や白金耳で播種
- ディスクを静置
- 阻止円の直径を測定



阻止円のカットオフ値は 菌種によっても異なる

セフトロキシムの場合

菌種	耐性	中間	感受性
腸球菌属	≤17	18-20	≥21
ヘモフィルス属	≤20		≥21
ナイセリア属	≤28		≥29
<i>S. pseudintermedius</i>	≤25		≥26

Terai-Nishifuji et al, Manuscript in preparation

ライブトーク：その2

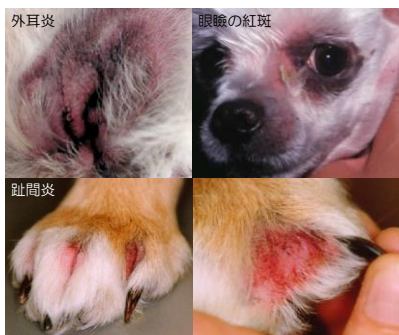
犬アトピー性皮膚炎
- 除外診断の重要性 -

犬アトピー性皮膚炎（CAD）

- 遺伝的素因（アトピー素因）
 - 免疫学的素因
 - 非免疫学的素因
- 慢性・反復性のかゆみと皮膚炎
- 増悪因子
 - アレルゲン、皮膚常在菌、食物など



CADに特徴的な臨床症状



CADにおける現況での診断基準

ITFCAD, Vet Dermatol 2010

1. 初発が3歳以下である
2. 室内飼育である
3. かゆみがグルココルチコイド製剤により改善する
4. かゆみが皮疹の出現よりも先行する
5. 肢端に病変を認める
6. 耳介に病変を認める
7. 耳介辺縁には臨床症状を認めない
8. 腰仙部には臨床症状を認めない

難治性CADとして紹介された症例①

- ウェルシュ・コーギー、8歳、雄
- 主訴：
 - 去年の夏にドッグランに行ってから、顔面・胸腹部・臀部・四肢に強いかゆみを認めるようになり、やがて被毛が薄くなった
 - 近医にてステロイドによる治療を行ったところかゆみは少し改善した
 - 減薬するとかゆみが再燃したため東京農工大学を紹介受診
- 飼育環境：
 - 室内単頭飼育、ノミ・ダニ予防済み、オーナーにかゆみ有り
- アレルギー検査：
 - 各種花粉、真菌に対するIgE陽性

症例①の臨床症状（全身像）



症例①の臨床症状（拡大像）

肩甲部の脱毛・紅色丘疹
表皮剥離・痂皮

耳輪の厚い鱗屑



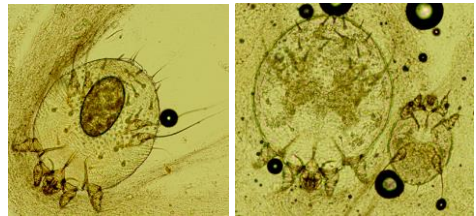
CADの診断基準との比較

1. 初発が3歳以下である
2. 室内飼育である
3. かゆみがグルココルチコイド製剤により改善する
4. かゆみが皮疹の出現よりも先行する
5. 肢端に病変を認める
6. 耳介に病変を認める
7. 耳介辺縁には臨床症状を認めない
8. 腰仙部には臨床症状を認めない

皮疹をみて考慮したいこと

- 分布を考慮する
 - 左右対称性
 - 原則として内因性の疾患を考える
 - 内的要因を伴って初めて発症する感染症もある
 - 耳輪・四肢に強調
- 境界は明瞭か？不明瞭か？
 - どちらかというとも不明瞭
- 原発疹は何か？
 - 紅色丘疹
- かゆみを伴うか？
 - 強いかゆみを伴う

症例①における皮膚掻爬物鏡検所見



犬疥癬の診断は難しい

- 虫体に対する過敏症が本症の病態



- 時に特徴的な臨床症状に乏しい
 - 左右対称性・かゆみ主体
- 重症のわりに虫体数が少ない
 - どこから採取すればよいか？
 - どのくらいの深さまで掻爬すればよいか？

犬疥癬を考慮すべき皮膚症状

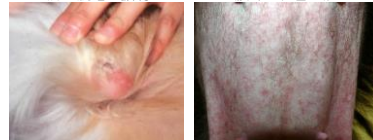
耳介辺縁の脱毛・鱗屑

腹側を主体とした裂毛



肘の脱毛・鱗屑

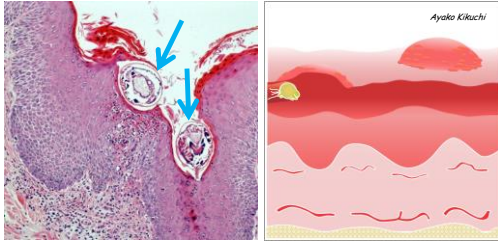
腹部の紅色丘疹



虫体が多い ← | → 虫体が少ない

犬疥癬虫を検出するための皮膚搔爬

浅く広く搔爬：虫体は角層内にわずかに存在



難治性CADとして紹介された症例②

- シェットランド・シープドッグ、9ヶ月、メス
- 主訴：
 - 昨年11月より眼瞼に赤み・脱毛を認め、やがてかゆみを伴う。症状は四肢、腋下、腹部へと拡大した
 - 近医にて抗菌薬・ステロイド薬による治療を行ったが反応しなかったため東京農工大を紹介受診
- 飼育環境：
 - 室内単頭飼育、ノミ・ダニ予防済み
- アレルギー検査：
 - 未実施

症例②の臨床症状（全身像）



症例②の臨床症状（拡大像）

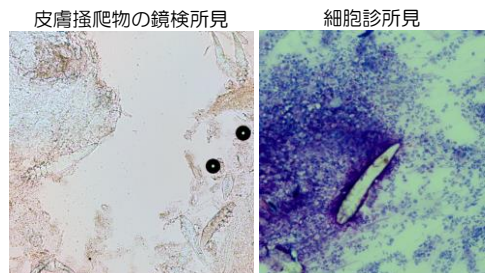
頭部、四肢、腹部の毛孔一貫性過角化・紅色丘疹・膿疱



CADの診断基準との比較

1. 初発が3歳以下である
2. 室内飼育である
3. かゆみがグルココルチコイド製剤により改善する
4. かゆみが皮疹の出現よりも先行する
5. 肢端に病変を認める
6. 耳介に病変を認める
7. 耳介辺縁には臨床症状を認めない
8. 腰仙部には臨床症状を認めない

症例②の皮膚搔爬物鏡検・細胞診所見



発疹から犬毛包虫症を推測できるか？

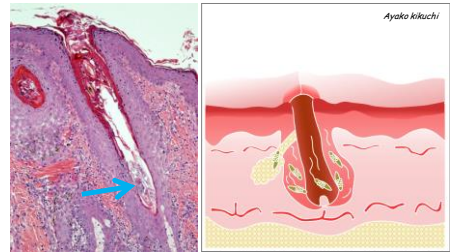
典型的な皮疹を知る

毛孔一様性紅色小丘疹 毛包周囲の色素沈着 毛孔一様性過角化



犬毛包虫を検出するための皮膚搔爬

深く搔爬：虫体は真皮の血管より深層に存在



難治性CADとして紹介された症例③

- ジャックラッセル・テリア、3歳、雌
- 主訴：
 - 昨年10月より頸部に脱毛を認めた。当初はかゆみを認めなかった。
 - 近医にてステロイドを中心とした治療を行ったが奏功せず、やがて症状が全身に拡大してかゆみを認めるようになった。
- 飼育環境：
 - 室内飼育、同居犬1頭、猫2頭、ノミ・ダニ予防済み
- アレルギー検査：
 - 各種花粉、真菌、食物抗原に対するIgE陽性

症例③の臨床症状（全身像）



症例③の臨床症状（拡大像）

紅色丘疹の多発



環状に配列する紅斑・鱗屑



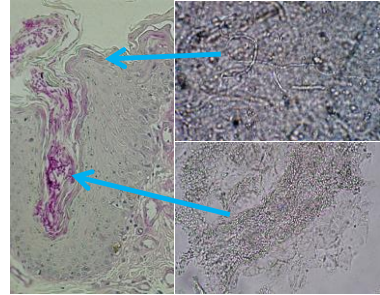
CADの診断基準との比較

1. 初発が3歳以下である
2. 室内飼育である
3. かゆみがグルココルチコイド製剤により改善する
4. かゆみが皮疹の出現よりも先行する
5. 肢端に病変を認める
6. 耳介に病変を認める
7. 耳介辺縁には臨床症状を認めない
8. 腰仙部には臨床症状を認めない

皮疹をみて考慮したいこと

- 分布を考慮する
 - 左右非対称！
 - 外的要因だけで発症する疾患を考える
- 境界は明瞭か？不明瞭か？
 - 明瞭！
- 原発疹は何か？
 - 環状紅斑、紅色丘疹
- かゆみを伴うか？
 - 初期にはかゆみを伴っていない

被毛鏡検・皮膚掻爬物鏡検所見



皮膚糸状菌症の診断もまた難しい

- ウッド灯検査
 - スクリーニング・治療モニタに適している
 - 偽陽性・偽陰性が多い
- 皮膚掻爬物の直接鏡検
 - 感染を直接証明できる
 - 検出に熟練が必要
- 真菌培養
 - 菌種の同定が可能 = 感染源の推定に有用
 - キャリア動物との鑑別はできない = 診断には時に不適

皮膚糸状菌症における疾患動物と キャリア動物の違い

- 疾患動物
 - 皮膚糸状菌の感染が成立し、症状を発症している動物
- キャリア動物
 - 皮膚糸状菌の胞子を保有だけ
 - 感染は成立していない
 - 皮膚糸状菌症以外の皮膚疾患を伴うこともある

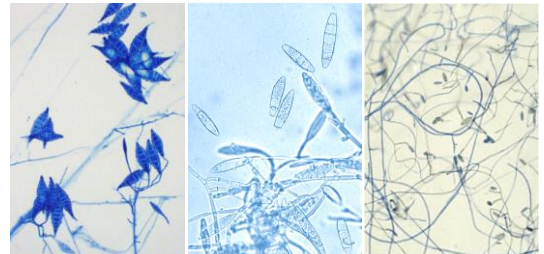
培地が赤くなれば病原糸状菌？

(一) 汚染真菌 病原糸状菌



病原糸状菌の感染源は？

M. canis *M. gypseum* *T. mentagrophytes*



Courtesy of Drs. Yasuki Hata and Toshiroh Iwasaki

皮膚糸状菌症の治療もまた難しい

- 抗真菌薬は被毛に浸透しにくい
 - 外用薬： 表面の孢子・角層の菌糸を除去できる
被毛内の菌糸には無効
有毛部への塗布は難しい
→ 汚染被毛の洗浄除去が限界
 - 内服薬： 毛根へは浸透
毛幹へは浸透しない
→ 発症期間の短縮が限界
 - 長毛種では剪毛が望ましい
- 孢子は乾燥下でも生存できる
 - 布やカーペットなどが感染源となるリスク

難治性CADとして紹介された症例④

- 柴、13歳、雌
- 主訴：
 - 8歳より腹部・腋窩・鼠径を中心にかゆみと脱毛を認めた。
 - 初期には季節性あり、ステロイド薬と抗菌薬で改善。
 - 今年から通年性となり、治療への反応が悪くなった。
- 飼育環境：
 - 室内飼育、同居動物なし、ノミ・ダニ予防済み
- アレルギー検査：
 - 複数の食物抗原に対するIgE陽性

症例④でみられた臨床症状

腹部・耳介の苔癬化・色素沈着 + 趾間炎

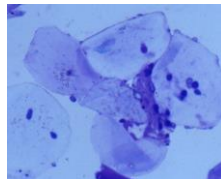


CADの診断基準との比較

1. 初発が3歳以下である
2. 室内飼育である
3. かゆみがグルココルチコイド製剤により改善する
4. かゆみが皮疹の出現よりも先行する
5. 肢端に病変を認める
6. 耳介に病変を認める
7. 耳介辺縁には臨床症状を認めない
8. 腰仙部には臨床症状を認めない

各種検査所見および治療経過

- 皮膚科検査
 - 被毛・皮膚掻爬物鏡検
 - 外部寄生虫(-)・糸状菌(-)
 - 細胞診
 - マラセチア(+++)
- 治療
 - マラセチアシャンプー 週2回
 - イトラコナゾール 5 mg/kg 週2日
- 経過
 - 3週でかゆみ・紅斑の改善
 - 苔癬化・色素沈着は改善せず



難治性CADとして紹介された症例⑤

- シー・ズー x マルチーズ、15歳、雄
- 主訴：
 - 14歳より全身に赤み・ふけ・かゆみ。
 - 近医にてプレドニゾロン1 mg/kg/dayにより治療されるも改善がないため東京農工大を紹介受診。
- 飼育環境：
 - 室内飼育、同居動物なし、ノミ・ダニ予防済み
- アレルギー検査：
 - 複数の花粉・真菌・食物抗原に対するIgE陽性

症例⑤でみられた臨床症状

背部の紅斑・大型の鱗屑・腹部のびらん

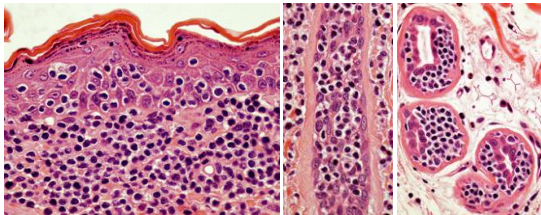


CADの診断基準との比較

1. 初発が3歳以下である
2. 室内飼育である
3. かゆみがグルココルチコイド製剤により改善する
4. かゆみが皮疹の出現よりも先行する
5. 肢端に病変を認める
6. 耳介に病変を認める
7. 耳介辺縁には臨床症状を認めない
8. 腰仙部には臨床症状を認めない

症例⑤でみられた皮膚病理組織所見

表皮・毛包上皮・汗腺へのリンパ球浸潤



CADにおける現況での診断基準

ITFCAD, Vet Dermatol 2010

1. 初発が3歳以下である
2. 室内飼育である
3. かゆみがグルココルチコイド製剤により改善する
4. かゆみが皮疹の出現よりも先行する
5. 肢端に病変を認める
6. 耳介に病変を認める
7. 耳介辺縁には臨床症状を認めない
8. 腰仙部には臨床症状を認めない

CADの診断基準に対する解釈

ITFCAD, Vet Dermatol 2010

- 単独で用いられる完全な診断基準ではない！
 - CAD症例の15%は基準を満たさない（カットオフ：5項目）
 - CAD以外の症例の21%が基準を満たす（カットオフ：5項目）
 - 発症初期では多くの項目を満たさない
- 除外診断と組み合わせると診断一致率が高くなる
 - 外部寄生虫症：ノミの関与、疥癬、ツメダニ症など
 - 皮膚感染症：マラセチア皮膚炎、表在性膿皮症など
- アレルギー検査はCADの診断をもたらすものではない！！
 - 抗原回避・免疫療法のためのアレルギー同定には有用
 - 擬陽性・擬陰性を考慮：飼育環境や季節性などとあわせて考察

ライブトーク：その3

犬アトピー性皮膚炎の治療
- エビデンスって何？ -

CADの治療コンセプト

- アトピー素因って治るの？
 - 遺伝的素因は持ち続ける
 - = 犬では完治や自然治癒はしない？
 - 体質は改善しない
- 増悪因子って避けられるの？
 - 暴露の機会を減らすことはできる
 - ただし必ずしも完全には避けられない
- かゆみや皮膚炎って治るの？
 - 管理はできる (QOLの向上)

CADの治療ガイドライン

ITFCADガイドライン (2010) より (一部抜粋)

1. 急性期における管理
 - 悪化因子への対策：ノミ・食物・二次感染など
 - スキンケア
 - かゆみや皮膚炎の管理
 - ステロイド薬：外用（限局性）・内服（汎発性）
2. 慢性期における管理
 - 悪化因子への対策
 - スキンケア
 - かゆみや皮膚炎の管理
 - ステロイド薬：外用（限局性）
 - シクロスポリン・ステロイドの内服（汎発性）
 - 再発の防止
 - タクロリムス軟膏・アレルゲン特異的減感作療法

食物有害反応とは

Gaschen & Merchant, Vet Clin Small Anim 2011

- 原因食物の摂取後に生体にとって不利益な症状が惹起
 - 食物アレルギー：
 - 食物抗原に対する免疫学的異常
 - 食物不耐症：
 - 食物中の成分に対する非免疫学的異常
 - 乳糖不耐症、グルテン腸症、食品添加物に対する反応
 - 食中毒：
 - 有害物質の摂取後に起こる反応
 - 化学性食中毒：血管作用性アミン類（ヒスタミンなど）

イヌの皮膚食物有害反応における症状

Picco et al, Vet Dermatol 2008

- アトピー性皮膚炎と共通する臨床症状
 - グルココルチコイドに反応： 74% (CAD: 84%)
 - 四肢端における皮膚炎： 65-66% (CAD: 69-75%)
 - 外耳炎： 55% (CAD: 44%)
 - 腋窩・鼠径における皮膚炎： 52% (CAD: 65%)
 - 顔面の皮膚炎（眼瞼・口唇）： 23-35% (CAD: 27-33%)
- アトピー性皮膚炎よりも頻発する臨床症状
 - 慢性嘔吐・下痢の合併： 31% (> CAD: 1%)

犬アトピー性皮膚炎と皮膚食物有害反応の異同

1. アトピー性皮膚炎（広義）
 - 診断基準(後述)を満たす
 - 外部寄生虫症・微生物の関与が除外
 - 原因物質は診断基準に含まれない
2. アトピー性皮膚炎（狭義）
 - 1から食物が関与する症例を除外
3. 皮膚食物有害反応
 - 特定の食物を摂取後に生じる皮膚疾患

皮膚食物有害反応で用いられる主な除去食

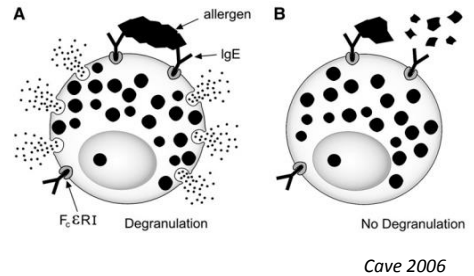


蛋白加水分解食・アミノ酸ダイエット

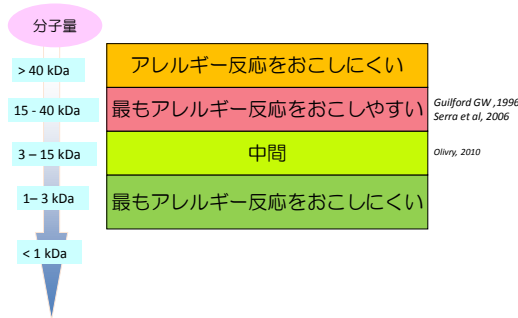
- 抗原特異的IgEは> 50 kDaの食物蛋白と反応
- 食物有害反応の69%で改善 *Groh et al, 1998*
- 10%で有害事象（消化器症状） *Loeffler et al, 2004*



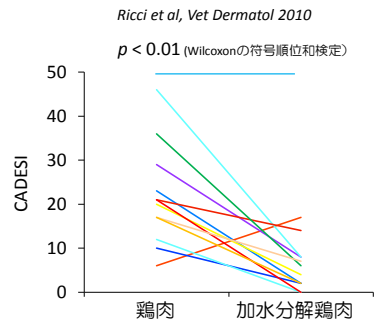
食物蛋白を加水分解すると肥満細胞からの脱顆粒が軽減する



超低分子蛋白はアレルギー反応をおこしにくい



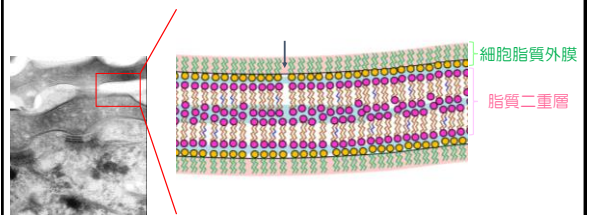
加水分解鶏肉は実験的鶏肉アレルギー誘発犬における皮膚症状を緩和させる



療法食による治療の意義と限界

- うまいければ薬剤が不要
- 皮膚食物有害反応の症例は少ない
- 改善例が全て皮膚食物有害反応とは限らない
 - 食物以外の要因による改善例も多い
 - 負荷試験が必要
- 完璧な除去食はない
 - 自家製食：栄養の偏り
 - 市販除去食：未表示の蛋白源が時に混合される
 - 加水分解食：有効性に個体差あり

セラミドは脂質ラメラ構造をつくることで角層に水分を保持する



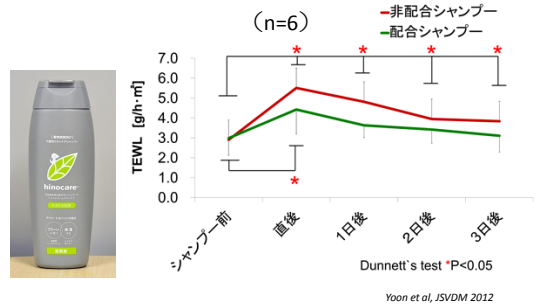
Nishifuji et al, Vet Dermatol 2013

セラミド成分・擬似成分配合シャンプー



セラミド擬似成分はシャンプー後における経表皮水分蒸散量の上昇を早期に回復させる

セラキュート+リピシユア (バイエル)



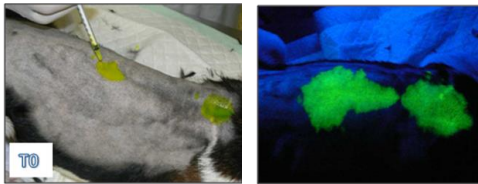
セラミドを含有するスポットオン製剤は皮膚に付着した後に拡散する

ダーム1 (ビルバック)



塗布直後

塗布後30分



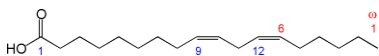
セラミド(擬似成分) 配合剤の適応

- シャンプー剤
 - 一部の製剤ではTEWLの上昇を早期に改善させる = 洗浄による皮膚バリア破綻を最小限にとどめる
- スポットオン製剤
 - 付着後に角層内を拡散する
 - 塗布部位+周囲の皮膚バリア機能を改善させる?
- 効果が期待される疾患
 - 犬アトピー性皮膚炎など
 - ただし臨床的エビデンスはない

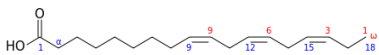
必須脂肪酸とは?

- ω-3, ω-6脂肪酸:
 - 哺乳動物の体内で合成できない
 - 食事から摂取する必要
- 摂取しないと重度の乾燥肌 (ラット)

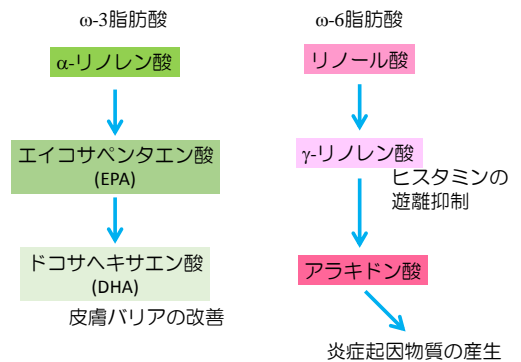
ω-6脂肪酸 (例: リノール酸)



ω-3脂肪酸 (例: α-リノレン酸)



脂肪酸の代謝と体における意義



ピアクタンプラスは必須脂肪酸製剤である



- リノール酸・γ-リノレン酸を含有
 - ヒスタミンの遊離抑制
- EPA・DHAを含有
 - アラキドン酸の産生抑制
- 期待される効果
 - 皮膚バリアの改善
 - 炎症抑制は限定的か？
 - ただし臨床的エビデンスはない
- 適応
 - CAD
 - 天然成分を希望するオーナー向け

CADにおけるかゆみ・皮膚炎の治療

- 有効性のエビデンスがあるもの
 - ステロイド薬：内服・外用
 - シクロスポリン（マイクロエマルジョン）：内服
 - タクロリムス：外用
 - 抗ヒスタミン薬：内服
 - 組換えイヌインターフェロン-γ：皮下
 - アレルゲン特異的減感作療法：皮下

かゆみ・皮膚炎の治療法って何を元を選ぶ？

- 皮膚科専門獣医師の経験？
- 基礎研究のデータ？
- 臨床的なエビデンス？

個人的経験は偶然性に左右される

東京農工大の出席簿		治療成績に例えると・・・
001	青●●子 女	有効
002	荒●●帆 女	有効
003	荒●●里 女	有効
004	石●●り 女	有効
005	井●●子 女	有効
006	江●●唯 女	有効
007	檀●●子 女	有効
008	大●●佑 男	無効
009	岡●●子 女	有効
010	小●●智 男	無効
⋮		⋮
女性21名/男性19名		有効21例/無効19例

私の経験によるとかなり成績がいい

実は大して効かない

エビデンスに基づいた医療（EBM）とは？

- エビデンス = 客観的根拠
- 臨床試験のデータを最も重要視する
 - 個人的経験：偶然性に左右される
 - 基礎研究データ：必ずしも臨床と合致しない
- エビデンスレベルが高い ≠ 治療効果が高い
- 診断・治療方針を立てる上で役に立つ
 - 根拠をもって飼い主と相談できる
 - 個々の飼い主にとって最良の方法を選択できる

CADの治療におけるEBMの限界

- エビデンスレベルの高い治験が少ない
- 古典的な治療ほどエビデンスに乏しい
 - 例：プレドニゾロン
- 効果が目に見えないとエビデンスがとれない
 - 例：シャンプー・必須脂肪酸
- 治療評価を順序尺度に依存
 - 皮疹：CADESIスコア
 - かゆみ：VASスコア
 - 主観的評価を数値化したもの
 - BUNのような客観的・数的根拠にはならない

エビデンスを高めるための臨床試験デザインとは？

- 前向き研究
 - 後向き研究：思い出すときにバイアスが含まれる
- ランダム化（無作為化）
 - 軽症例/重症例を恣意的に選択しない
- 比較対照試験
 - プラセボ群（偽薬）：偽りの効果じゃないことを確認
 - 実薬群：よく効く薬と同等/それ以上に有効かを確認
- 盲検化 = 薬の内容を知らせない
 - 思い込みによるバイアスを避ける

ランダム化比較試験の解釈とは？

- プラセボより有効・実薬と同様～より有効
 - 有効性は否定できない
 - 効果がある程度予測できる
 - シクロスポリンA
 - 0.0584%アセボン酸ヒドロコルチゾンスプレー
- プラセボより有効/実薬との比較試験は無し
 - 有効性は否定できない
 - 期待通りの効果が出るかは不明
 - タクロリムス軟膏
 - 組換えエイヌインターフェロンγ
 - アレルギー特異的減感作療法

CADにおけるステロイド内服薬のエビデンス

- ◎ 短時間作用型の内服薬
 - ◎ プレドニゾン・プレドニゾン・メチルプレドニゾン
- プラセボ薬との比較試験
 - 比較対象・盲検試験（ランダム化は不明）
 - Paradis et al, JAVMA 1991
- シクロスポリンAや抗ヒスタミン薬に関する臨床試験で実薬に用いられたという報告が多い
 - ◎ Olivry et al, Vet Dermatol 2002
 - ◎ Ferrer et al, Vet Rec 1999
 - ◎ Steffan J et al, Vet Dermatol 2003

CADにおけるステロイド内服薬の適応

- 即効性が期待できる
 - 安価・簡便
 - 長期投与による有害事象
 - PU/PD, 多食, 尿路感染症, 皮膚石灰沈着症, ニキビダニ症
- ↓
- 急性期の強いかゆみを改善したい
 - 短期間の投与
 - あまり費用や時間がかけられない
 - 減量＋頓服ができれば長期使用

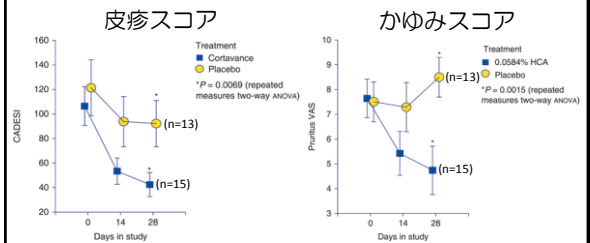
CADにおけるステロイド外用薬のエビデンス

- ◎ 国内で上市 + 有効性のエビデンスレベルが高いもの
- ◎ 0.0584%ヒドロコルチゾン・アセボン酸エステル（コルタバンススプレー：ビルバック）
 - ◎ プラセボ薬よりも有効
 - ◎ ランダム化二重盲検比較対照試験
 - ◎ 皮疹スコア・痒みスコアとも有意に低値（28日目）
 - ◎ Nuttal et al, Vet Dermatol 2009
 - ◎ シクロスポリンAの内服と同等に有効
 - ◎ ランダム化二重盲検比較対照試験
 - ◎ 皮疹スコア・痒みスコアとも有意差なし（84日まで）
 - Nuttal et al, Vet Dermatol 2011



0.0584%HCAスプレーはCAD症例の皮疹とかゆみを改善させる ランダム化二重盲検プラセボ対照試験

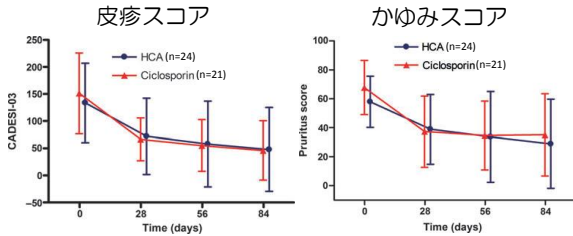
Nuttal et al, Vet Dermatol 2009



HCAが投与された73%の犬では皮疹スコアが50%以上低下した（28日目）

0.0584% HCAスプレーは CADに対してCyAと同等に有効である

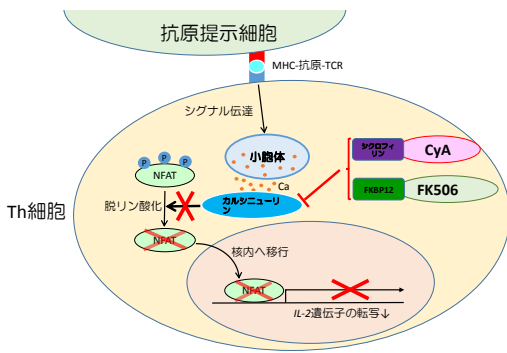
ランダム化試験者盲検プラセボ対照試験
Nuttall et al, Vet Dermatol 2011



CADにおけるステロイド外用薬の適応

- 0.0584% HCAスプレー
- プラセボより有効・シクロスポリンAと同等
 - 局所における皮膚炎（特に苔癬化病変）を改善
- 副腎萎縮は極めて生じにくい
 - 刺激性がなければルーチンに使用できる
- 長期連続噴霧による皮膚萎縮のリスク
 - 導入期：1日1回噴霧
 - 維持期：1日おき～週2回
タクロリムス軟膏に変更

カルシニューリン阻害薬はNFATの脱リン酸化を阻害することでTh細胞からのIL-2発現を抑制する



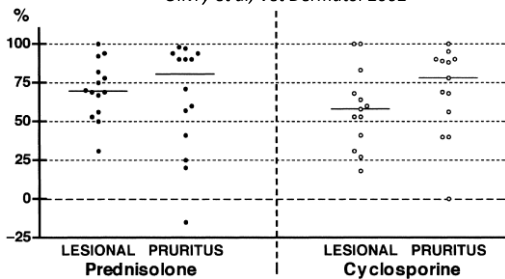
CADにおけるシクロスポリン内服薬のエビデンス

- シクロスポリンA（アトピカ：ノバルティス）
 - シクロスポリンのマイクロエマルジョン製剤
- プラセボ薬との比較
 - 5 mg/kg/day投与群：かゆみスコア・皮膚スコアとも有意に低値
 - Olivry et al, JAVMA 2002
- 実薬との比較
 - プレドニゾン Olivry et al, Vet Dermatol 2002
 - メチルプレドニゾン Steffan et al, Vet Dermatol 2003
 - 実薬と同等に有効

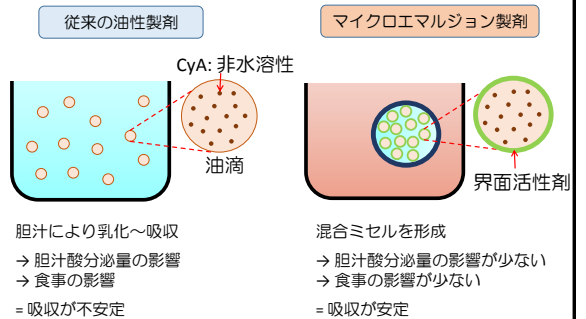


シクロスポリンAは プレドニゾンと同等に有効である

Olivry et al, Vet Dermatol 2002



マイクロエマルジョン製剤とは？



CADにおけるシクロスポリン内服薬の適応

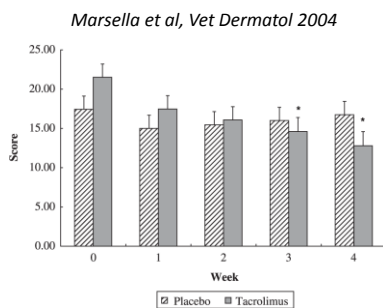
- シクロスポリンA (アトピカ：ノバルティス)
 - シクロスポリンのマイクロエマルジョン製剤
 - 他社には開発が難しい
 - プラセボより有効・ステロイド薬と同等
 - 多くの症例（100%ではない）で効果が期待できる
 - 即効性はない
 - 高額
 - 内服なので簡便
- ↓
- 慢性例なかゆみや皮膚炎を管理したい
 - 導入期は5 mg/kg, 1日1回を4-8w ~ 維持期は週2回へ
 - 有害事象：嘔吐・下痢・多くは一過性
疣贅様皮疹、歯肉の過形成、日和見感染症（高用量連用時）

CADにおけるタクロリムス外用薬のエビデンス

- 国内で上市 + 有効性のエビデンスレベルが高いもの
 - 1%タクロリムス（プロトピック軟膏：アステラス製薬）
 - ランダム化比較試験（二重盲検）
 - 対症薬よりも有効
 - Marsella et al, Vet Dermatol 2002
 - Marsella et al, Vet Dermatol 2004
 - Bensignor E, et al Vet Dermatol 2005
 - 実薬との比較試験：なし



タクロリムス軟膏はプラセボ薬よりも有効である



CADにおけるタクロリムス軟膏の適応

- プラセボより有効/実薬との比較試験は無し
 - 有効性は否定できない
 - 期待通りの効果が出るかは不明
 - 副作用は少ない
 - ヒトでは塗布部位の刺激性
 - 感染症の増悪
- ↓
- ステロイド外用薬で改善した後の維持療法
 - 皮膚萎縮のリスクを避けることができる

CADにおける抗ヒスタミン薬のエビデンス

- 有効性に関するエビデンスレベルが高いもの
 - ヒドロキシジン + マレイン酸クロルフェニラミン合剤
 - Ewert G, Daems T, Pract Med Chirug Anim Compag 2001
- 中等度のエビデンスがあるもの
 - トリメブラジン + プレドニゾン合剤：Temaryl P (Pfizer)
 - 非ランダム化比較試験：それぞれの単剤よりも有効
 - Paradis M et al, JAAHA 1991



CADにおける抗ヒスタミン薬の適応

- 薬剤によっては有効性のエビデンスがある
 - 有効性が一貫しない
 - 鎮静効果？
 - 副作用は少ない
 - 安価・簡便
- ↓
- お金をかけずに安全な治療から始めたい
 - かゆみ動作がそれほどひどくない症例

組換えインターフェロン(IFN)のエビデンス

- インタードッグ (東レ)
 - 組換えエイヌIFN- γ 製剤
- プラセボ薬との比較試験
 - ランダム化プラセボ盲検試験
 - プラセボ群よりかゆみ・皮疹とも低値 (8週目)

Iwasaki et al, Adv Vet Dermatol 2005

- 他の薬との比較試験
 - ランダム化比較試験
 - ジフェンヒドラミンスプレーより有効

Iwasaki et al, Vet Dermatol 2006



アレルギー特異的減感作療法のエビデンス

- 皮内反応/IgE検査で陽性となったアレルギーを皮下投与
- 陽性抗原の混合注射ではプラセボより有効
 - *Willense et al JAVMA 1984*
- 通常導入法と急速導入法との間で有効性に有意差なし
 - *Mueller RS et al, Am J Vet Res 2001*



CADにおけるIFN・減感作療法の適応

- プラセボより有効/実薬との比較試験は無し
 - 有効性は否定できない
 - 期待通りの効果が出るかは不明
- 導入時には手間と費用がかかる
- 副作用は極めて少ない
 - インターフェロン：報告無し
 - 減感作療法：注射後のかゆみ、顔面浮腫



- 手間とお金はかけてもいい
- まずは安全な治療法から始めたい

