

# veterinary/ focus #34.1

コンパニオンアニマル獣医師のための世界的ジャーナル誌

## 皮膚科 最新情報



犬の脂腺炎 | 犬の掻痒:原因と治療対策 | 犬の膿皮症:階層的アプローチ | 蛍光バイオモデュレーションによる皮膚疾患の管理 | 犬の慢性耳炎:治療より予防が効果的 | 犬の耳炎におけるバイオフィルムの謎を解き明かす | 犬のアトピー性皮膚炎における皮膚バリア | 猫のアトピー性皮膚症候群…私のアプローチ法とは

**ROYAL CANIN®**

# JOIN US ON-LINE



<https://vetfocus.royalcanin.com>



**veterinary focus** #34.1

Origine du papier : Autriche  
Taux de fibres recyclées : 0%  
Certification : 100% PEFC  
Eutrophisation Ptot : 0,056 Kg/tonne



Nous faisons le choix de travailler avec un imprimeur labellisé imprim vert et d'utiliser du papier certifié PEFC issu de forêts gérées durablement.

## 編集主幹

- Andrée-Anne Blanchet, BSc., MSc., DVM, Scientific Communications Specialist, Royal Canin, Canada
- Adrienne Bautista, DVM, PhD, DABVT Scientific Affairs Manager, Royal Canin, USA
- Penny Chao, DVM, MSc., Scientific Communication Manager, Royal Canin, Taiwan
- Craig Datz, DVM, Dip. ACVN, Senior Scientific Affairs Manager, Royal Canin, USA
- María Elena Fernández, DVM, Spain
- Ana Gandolfo, DVM, Scientific Communication Manager, Royal Canin, Argentina
- Anita Pachatz, DVM, Scientific communication Manager, Royal Canin, Austria
- Cecilia Passeri, DVM, Scientific Communication Specialist, Royal Canin, Italy
- Sally Perea, DVM, Dip. ACVN, Augmented Algorithms Certified Nutritionist, Royal Canin, USA
- Henri Poncet, DVM, Scientific Communication Manager, Royal Canin, France
- Emmanuelle Sagols, DVM, Scientific Communication Manager, Royal Canin, France
- Paul Slon, BSc., DVM, Scientific Communication and Affairs Expert, Royal Canin, Israel

## 翻訳管理

- Andrea Bauer-Bania, DVM (German)
- Irma Villanueva, DVM, PhD (Spanish)

- Sergey Perevozchikov, DVM, PhD (Russian)
- Deputy publisher:** Buena Media Plus  
**Chairman:** Julien Kouchner;  
**CEO:** Bernardo Gallitelli  
19-21, rue Dumont d'Urville  
75016 Paris, France  
**Phone:** +33 (0) 1 76 21 91 78

**編集長:** Ewan McNeill, BVMS, Cert VR, MRCVS

## 編集事務

- Laurent Cathalan (laurent.cathalan@1health.fr)
- Ana Maslo

## デザイン担当

- Pierre Ménard
- Printed in the European Union**  
ISSN 2430-7874

**Legal deposit:** March 2024

**表紙:** Royal Canin

**筆者の似顔絵:** Manuel Fontègne

Veterinary Focus は、ブラジルポルトガル語、中国語、英語、フランス語、ドイツ語、イタリア語、日本語、ポーランド語、ロシア語、スペイン語及び韓国語で発行されています。

**最新号は <https://vetfocus.royalcanin.com> 及び [www.ivis.org](http://www.ivis.org) をご覧ください。**

小動物への使用を目的とした治療薬の認可は世界各国で大きく異なります。特定の認可が存在しない薬剤の投与時には十分ご注意ください。

Veterinary Focus は著作権で保護されています。発行者の文書による事前の許

可なく本書又は本書の一部を複製、複写又は転載することは、いかなる形式及び手段でも禁じられています(画像、電子的、物理的な形式及び手段を含む)。© Royal Canin SAS 2024.

商標名(登録商標)の具体的な表記は行っておりません。ただし、このような情報が掲載されていないからといって、これらの名称が登録商標ではなく、何者でも利用してよいということの意味するものではありません。掲載されている用量・用法に関する情報は、発行者が責任を負うものではないことをご承知ください。この種の情報については、使用する個人が適切な文献等で正確性の確認を行う義務があります。翻訳者は翻訳の正確性について万全を期しておりますが、原文の正確性については責任を負うものではなく、これに関連して生じる業務上の過失に対する申し立ては一切受け付けておりません。著者及び寄稿者の見解は、必ずしも発行者、編集者及び編集顧問の意見を反映するものではありません。

## 皮膚 — 体表面を覆うだけの存在をはるかに超えたもの

「英知とは学校教育の産物ではなく、それを手に入れようと生涯をかけて努力することで生まれる」 - アルバート・アインシュタイン

医学歴史家の間では、人類初の皮膚科医は誰かという議論が続けられているが、これは容易に解決できる問題ではない。16世紀フランドル地方の解剖学者アンドレアス・ファン・ヴェセルは候補者の一人で、皮膚専門医というわけではなかったが、皮膚を正しく分析し、皮膚を構成する層やさまざまな要素について書き記した最初の人物であった。「ファブリカ」という人体の構造に関する著書を残し、皮膚は「簡単に剥がすことができる体表を覆うものに過ぎない」という太古の時代から信じられてきた定説を葬った最初の人物である(実際に、ギリシャ語で皮膚を意味する「derma」は動物の皮革や野菜の皮も包括する単語である)。もう一人の候補は、「皮膚病」という皮膚科教本を記したロンドンの医者ダニエル・ターナーである。1714年に出版され、非常に高い評判を得たことから、その後何度も版を重ね、さまざまな言語に翻訳された。そして、パリの病院でさまざまな皮膚疾患の治療を行ってきたジャン＝ルイ＝マルク・アリペールがいる。彼は、皮膚病の基本的な分類体系を構築した。この分類法は、現在の厳密な定義下では成り立たないが、基本的な論理は備わっており、彼もまた「皮膚疾患の解説」という教本を書き残している。

さて、誰が最初の獣医皮膚科医かについての議論ははるかに簡単である。事実、本分野の最初の教科書が出版されたのは、ほんの120年ほど前、正確には1903年である。獣医皮膚科学という分野を確立させたウィーン獣医大学のヒューゴ・シンデルカによる「ペットの皮膚病」という本である。

これらの人物とそれに続く専門家には少なくとも1つの共通点がある。それは、皮膚疾患の理解を深め、その知識を他者に伝えたいという欲求である。1世紀以上が経過し、疾患の特定から診断検査技術、新たな治療選択肢まで、本分野はあらゆる方面に拡大を続けている。本誌もささやかではあるが、数ある皮膚科の教科書や学会誌とともに我々が日々の診療で出会う患者の役に立つことを目標に掲げ、皮膚疾患治療のさらなる進展に捧げるものである。



**Ewan McNeill**  
Veterinary Focus 編集長

## 今号の主要トピック Veterinary Focus

犬の脂腺炎 p.02  
Elad Perry

犬の掻痒:原因と治療対策 p.08  
Frédéric Sauvé

犬の膿皮症:階層的アプローチ p.16  
Jason B. Pieper

蛍光バイオモデュレーションによる  
皮膚疾患の管理 p.22  
Neoklis Apostolopoulos

犬の慢性耳炎:治療より予防が効果的 p.26  
Gustavo Machicote Goth

犬の耳炎におけるバイオフィルムの謎を  
解き明かす p.33  
Caroline Léonard

犬のアトピー性皮膚炎における皮膚バリア  
p.38  
Yun-Hsia Hsiao

猫のアトピー性皮膚症候群  
…私のアプローチ法とは p.44  
Sandra Diaz

# 犬の脂腺炎



## Elad Perry

BSc, DVM, Dip. ECVD, The Veterinary Teaching Hospital, Koret School of Veterinary Medicine, The Hebrew University of Jerusalem, Israel

2011年ヘブライ大学獣医学部を卒業後、同校でインターン研修を修了。4年間一般診療に携わったのち、皮膚科レジデント課程に進み、2023年に学会認定医となる。イスラエル各地の民間病院や二次診療病院にて皮膚科診療に携わり、大学の動物病院の皮膚科において学生の教育にも積極的に貢献している。

犬の脂腺炎とは？多くの獣医師は本症を知らないが、知っておくべきすべての情報を詳細に本稿にまとめた。

## キーポイント

犬の脂腺炎は、皮脂腺の炎症と破壊を特徴とするまれな皮膚疾患である。

病歴、特徴的な臨床像及び組織病理検査を組み合わせることで確定診断を行う。

犬種によって臨床症状が異なることがあるが、脱毛、紅斑、毛包円柱が認められることが多く、重症例では二次感染も生じる。

治療選択肢は全身療法及び局所療法から成るが、重症度と治療に対する反応によって予後は異なる。

## イントロダクション

犬の脂腺炎は主に皮脂腺の炎症を病態機序とし皮脂腺の変性を来す特徴的な皮膚疾患である(1)。世界中の臨床獣医師が遭遇する疾患であり、本症の包括的な理解は最適な治療を行うにあたって非常に重要となる。本稿では、この困難な疾患の管理を行う上で獣医師の役に立つ脂腺炎の臨床像、診断方法、利用可能な治療方法及び予後について解説を行う。

## 病因論

「脂腺炎」は、皮脂腺の炎症とそれに続く破壊を指す用語である。皮脂腺は皮膚と被毛の健康を維持する油性成分である皮脂を産生している(1,2)。犬の脂腺炎の正確な病因は完全には理解されていないが、多因子が関与していると考えられ、本症の発症には遺伝素因が大きい

関与していると強く疑われている(1)。秋田犬、プードル等の一部の犬種では、脂腺炎が常染色体劣性遺伝すると考えられており、発症に寄与する特異的な遺伝子マーカーや突然変異を特定する研究が進められている(3-5)。

遺伝因子に加えて、免疫系の機能不全も病因に大きく関与していると考えられている(1)。皮脂腺の破壊は、皮脂腺に対する細胞性免疫反応の関与が報告されている。罹患個体の検体の免疫組織学的解析では、毛包の中心部に抗原提示樹状細胞とT細胞が集中しており、皮脂腺管まで波及しているのが確認されている(6)。この所見は、免疫介在性の病態機序を強く示唆するものであり、シクロスポリンの投与後に認められる良好な反応は、この説をさらに裏付けている。

また、脂質代謝異常や脂質貯蔵異常、角化異常も病態に寄与する可能性がある因子と考えられており、これらの異常により皮脂腺管の閉塞や皮脂の漏出による炎症

が起こる(1)。さらに、疾患、全身麻酔、手術、熱への暴露といったストレスの大きい出来事等のさまざまな環境因子も本症を誘発又は悪化させる可能性があり(1,3)、日光への暴露(光線増悪)も本症をさらに悪化させることがある(1)。脂腺炎の診断と管理において、これらの考えられる因子に関して総合的に理解することが不可欠である。

## ●●● シグナルメント

犬の脂腺炎は、主にスタンダード・プードル、秋田犬、サモエド、ハバニーズ、ビズラ等の特定の犬種で認められるものの、雑種犬でも確認されることのあるまれで複雑な皮膚疾患である(1,7)。本症は、若齢～中齢期に発生する傾向があるが、どの年齢でも起こりうる。性差は確認されていない(1,7)。

## ●●● 臨床像

脂腺炎の臨床症状と重症度は、個々の犬で大きく異なり、犬種にも影響される(8)。ビズラ、ミニチュア・ピンシャー、ダックスフンド等の短毛種では、脱毛及び紅斑を特徴とする円形の皮膚病変から始まることが多い。これらの病変部では、細かくて白い乾燥したフケが認められることが多い(図1)。時間の経過とともに辺縁へと拡大し、多数の円形病変又は合体して大きな病変を形成する(図2)(1,6)。

脂腺炎による皮膚病変は、左右対称性を示すことが多く、体の特定の部位に認められるのが典型的である。耳介(図3)、顔面(図4)、頭部、体幹背面(1,9)に現れることが多い。重症例では、外耳の炎症(外耳炎)が確認されることがあり、耳介の潰瘍性病変も報告されている(10)。加えて、近年の報告において、脂腺炎の犬1頭において眼瞼炎及びマイボーム腺機能不全が認められている(11)。

脂腺炎の特徴的な症状の1つに、さまざまな程度で観察される毛包円柱がある。毛包円柱はケラチン塊によって毛束同士がくっついてできる(図5・6)。これらの塊は毛包口の上で被毛に絡みついたままになっている。完全に特異的な症状というわけではないが、本症の診断に役立つ所見である(3,12)。

罹患犬では、さまざまな程度の掻痒が認められるが、続発性の膿皮症がない限りは必ずしも本症の決定的な特徴ではない(2,7)。ただし、個人的には続発性膿皮症がない脂腺炎の犬でも掻痒を示す症例を経験してきている。さらに、脂腺炎の犬24頭の記録を検討したところ、19頭



© Elad Perry

図1: 脂腺炎の犬の鼻部及び眼周囲に認められた白色の付着性の落屑、軽度の紅斑及び乏毛症を伴う剥脱性皮膚炎



© Elad Perry

図2: 脂腺炎のビズラの体幹に認められた円形から多角形の脱毛



© Elad Perry

図3: 脂腺炎の犬の耳介内面に認められた白色で付着性の落屑



© Elad Perry

図4: 脂腺炎のビズラの顔面で観察された脱毛と白色で粉末状の落屑

で掻痒が確認されたのに対し、表在性膿皮症の併発が認められたのは8頭だけだった(13)。

秋田犬、プードル、サモエド等の長毛種でも、短毛種と似たような症状を示す。これらの犬種では皮脂の産生が障害され、毛が絡まりあってひどい毛玉ができていることがある。頭部や耳介、頸部、背部及び尾部にできることが多く、これは短毛種よりも顕著な特徴である。紅斑を伴う又は伴わない脱毛もよく認められ、特に背中、尾部及び頸部に明らかな脱毛病変が形成される(図7~9)(7,12)。

長毛種では、毛色に変化し、毛質も巻毛から波状又は直毛に変化することもある。これらの変化はやせて光沢のない、脆弱な被毛につながることもある。これらの部位には死んだ皮膚細胞と毛玉が蓄積し、細菌による二次感染が起こりやすい環境を作っており、罹患犬に不



© Courtesy of Dr. Caroline Léonard

図5: 脂腺炎の犬から抜き取った被毛。毛根部にケラチンが詰まっている(毛包円柱)。

快感や掻痒を引き起こす(1,7)。

## 診断

脂腺炎の診断では、同様の臨床症状を示す他の皮膚疾患との鑑別が重要である。考えられる鑑別疾患には、アトピー性皮膚炎、リーシュマニア症(流行地のみ)に加えて、皮膚糸状菌症、毛包虫症、細菌性毛包炎等の感染性疾患が挙げられる。落葉状天疱瘡、皮膚エリテマトーデス等の免疫介在性の皮膚疾患も考慮に入れる。さらに、内分泌疾患、栄養不足(亜鉛や脂肪酸欠乏症)及び栄養反応性疾患(亜鉛反応性皮膚症やビタミンA反応性皮膚症)も脂腺炎と同じ臨床像を示すことがある(1,7)

このように脂腺炎には多くの鑑別疾患があり、臨床症状が異なることから診断の確定には包括的なアプローチが必要である。丁寧な身体検査による円形病変、脱毛、紅斑及び毛包円柱などの特徴的な徴候の確認が第一のステップである。皮膚病変の分布と左右対称性は本症を示唆する重要な所見である。

毛髪検査では、病変部の被毛をピンセットで抜きとり、毛幹に異常がないか検査を行う。脂腺炎の場合は、被毛は特徴的なワックス様の外見をしており、毛根にケラチンが充満していることがある(毛包円柱)。さらに、皮膚掻爬検査を組み合わせると、ニキビダニ等の毛包寄生虫の除外に役立つ。

皮膚病変の細胞診により、二次感染や炎症細胞が確認できる。この情報は、本症の重症度の評価や治療計画に役立つ。一部の症例では、血液検査を実施すると、脂腺炎と同じ症状を示す疾患の除外に役立つ(例:流行地ではリーシュマニア症、内分泌系疾患等)。

皮膚生検は診断の確定に推奨されることが多い。脂腺



© Courtesy of Dr. Pavlina Bouza-Rapti

図6: 脂腺炎の犬の被毛の拡大像。毛包開口部に毛包円柱が確認できる。



© Courtesy of Dr Tamara Weitzer

図7: 脂腺炎の犬の体幹背面に確認された落屑及び毛包円柱



© Courtesy of Dr Ronnie Kaufmann

図8: 脂腺炎の犬の体幹で認められた重度の脱毛

炎の組織病理所見は大きく異なることがあるが、びまん性の皮脂腺の欠損及び毛包周囲峽部の肉芽腫性～化膿性肉芽腫性炎症が典型像である。皮脂腺に対するリンパ球、肥満細胞、形質細胞及び好酸球の皮膚浸潤が認められることもある。その他の特徴として、正角化性過角化、毛包の角化及び棘細胞の増殖が認められることがある(図10)(2,14,15)。

脂腺炎は、特発性として生じることあれば、流行地では鑑別疾患として考慮される犬のリーシュマニア症のような他の炎症性皮膚疾患に続発することもある。組織学的には、犬のリーシュマニア症と特発性脂腺炎のいずれにおいても皮脂腺の肉芽腫性又は化膿性肉芽腫性の炎症を呈することがあるが、近年の研究によりこれら2種類の疾患を組織病理検査によって鑑別できることが明らかになった(14)。この研究によると、リーシュマニア症の脂腺炎は、表皮及び表皮下の病変に加えて、結節性からびまん性の皮膚浸潤像が認められ、著明な過角化や毛包の角化を伴わないことを特徴とし、一方の特発性脂腺炎では、皮脂腺の炎症は概して皮脂腺周囲にとどまり、過角化や毛包の角化が確認される。

## ●●● 治療選択肢

○

犬の脂腺炎の管理では、包括的なアプローチを必要とする。治療の第一の目標は過剰な落屑の蓄積を抑制し、被毛の質を高め、炎症と皮脂腺の損傷を緩和することである。このような多角的なアプローチは、本症の効果的な管理に役立ち、犬の全体的な不快感や外観を改善することができる。治療選択肢は、全身療法と局所療法から成り、どれを選ぶかは重症度と個々の患者によって決まる。それ1つで全症例に通用するアプローチはなく、最大の成果を出すには定期的な経過観察と初期の治療プランの修正がしばしば必要になることを知っておくことが重要である。



© Courtesy of Dr Ronnie Kaufmann

図9: 脂腺炎のシュナウザーの体幹で確認された脱毛、落屑及び毛包円柱

免疫抑制剤のシクロスポリンは脂腺炎の治療によく用いられる選択肢である。本症の引き金となる異常な免疫反応を抑制する重要な役割を果たし、発毛を促してケラチン物質による毛包漏斗部の詰まりを抑制する可能性がある。5mg/kg/日の用量で脂腺炎による炎症を効果的に抑制することが示されており(16)、多くの症例では、臨床症状が解消したら漸減することが可能である。しかしながら、本症のコントロールには、長期の投与が必要になることを強調しておかねばならない(16)。

特に、シクロスポリンに局所療法を組み合わせると、脂腺炎の炎症を抑制しながら、相乗作用により落屑や脱毛に好ましい効果が認められる(17)。さらに、シクロスポリンは、局所療法だけを行った場合と比べて、皮脂腺の再生を良好に促す可能性がある(17)。

必須脂肪酸は、経口投与した場合も局所に塗布した場合も、特定の患者において有効性が示されている(18)。必須脂肪酸は一般的に副作用がほとんどないことから、

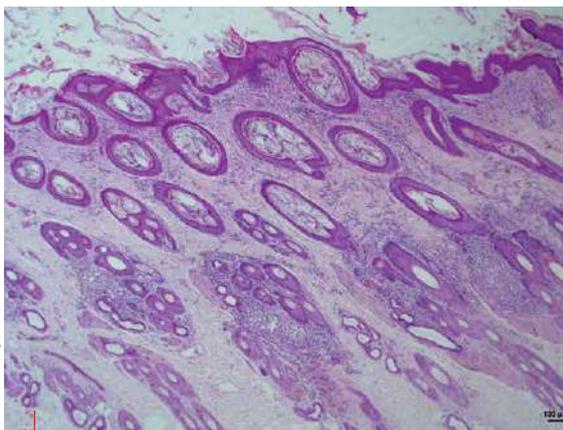


図10:脂腺炎の犬の皮膚被毛部の顕微鏡写真。低倍率では毛包峽部に中等度から重度の浸潤が確認され、皮脂腺の欠損、毛包の角化を伴う表皮の過角化が認められる。HE染色。スケールバーは100 $\mu$ m。

単剤又は免疫抑制剤との併用による初期の治療選択肢として考慮されることが多い。

ビタミンA(レチノール)及びビタミンA誘導体である合成レチノイドは、脂腺炎の治療法として報告されているが、効果の度合いはまちまちである(13,19)。これらの化合物は、抗炎症作用に加えて、ケラチノサイトの増殖と分化に重要な役割を果たしていることから、角化プロセスの正常化と皮膚の健康の促進に役立つ(20)。レチノイドは、入手しにくく、乾燥性角結膜炎、催奇形性、消化器症状、肝毒性等の有害な副作用を生じるため臨床医にはあまり好まれていない。投与を行った患者では、これらの副作用を検出するために慎重なモニタリングを行うことが重要である(20)。

テトラサイクリンとナイアシンアミドの経口投与は一部の症例で有効であることを示す逸話的報告がある。25kg未満の犬ではいずれの薬剤も250mgで、25kg以上の犬では500mgで8時間おきに投与する(7)。



「犬の脂腺炎の管理では、包括的なアプローチを必要とする。治療の第一の目標は過剰な落屑の蓄積を抑制し、被毛の質を高め、炎症と皮脂腺の損傷を緩和することである。」

Elad Perry

全身療法に加えて、臨床症状の緩和と皮膚及び被毛の健康の改善を目的としたさまざまな外用薬も脂腺炎に役立つことがある。局所療法は、特に軽症の症例に、または包括的な治療計画の一部として重要な役割を果たし、シャンプー剤、保湿剤及びバスオイルを添加した入浴等が行われる。硫黄及びサリチル酸を含む特殊なシャンプー剤は、脂腺炎の管理に欠かせない療法で、通常は週2～3回行い、洗い流す前に10分間の接触時間を設ける(1,18)。薬浴中は、柔らかいブラシを使うと落屑を取り除くのに役立つ。洗い流したら、コンディショナーを用いるか、50～75%濃度に希釈したプロピレングリコールを被毛にスプレーするか流しかける(9,18)。スプレーは毎日使用することもでき、その後は週2～3回の使用で維持する。プロピレングリコールは保湿剤として働き、水分の保持に役立つ(9,18)。加えて、ベビーオイルをそのまま又は水で1:1に希釈し、マッサージして被毛にすり込み、1～6時間放置することもできる。その後、シャンプー剤又は食器用洗剤を用いて余分なオイルを除去する(9)。

## 予後

犬の脂腺炎の予後は、疾患の重症度、治療に対する反応、個々の動物の一般健康状態等の複数の要因によって大きく異なる。臨床症状が限定され、治療に良好な反応を示した軽症例では、予後は全般的に良好である。適切な管理を行うことにより、罹患犬は快適に暮らすことができ、皮膚及び被毛の健康も目に見えて改善することが多い。しかし、脂腺炎が重症化又は進行した症例では、予後不良の場合がある。臨床症状を緩和し、生活の質を改善する治療選択肢は存在するが、通常、脂腺炎は慢性疾患であると知っておくことが重要である。多くは長期の管理を必要とし、治療中でも悪い状態に逆戻りする可能性がある(6,8)。したがって、ペットオーナー及び獣医師が協力し、各症例に合わせた治療プランを立てることが重要である。最良の予後を得るには、定期的な診察や治療プランの変更がしばしば必要であり、慢性疾患ではあるが、懸命なケアと適切な治療により多くの犬は楽しく快適な生活を送ることができる。

## 結論

犬の脂腺炎は、多様な臨床症状を示す複雑な皮膚疾患である。原因は多岐にわたり、遺伝的素因、免疫系の機能不全、環境因子等が含まれる。診断には包括的なアプローチを必要とし、治療選択肢は免疫抑制剤を用いた全身療法から局所療法まで幅がある。予後はさまざまであり、長期の管理が必要になることが多く、犬の生活の質を最大限に高めるにはそれぞれの症例に合わせた治療プランが必要である。



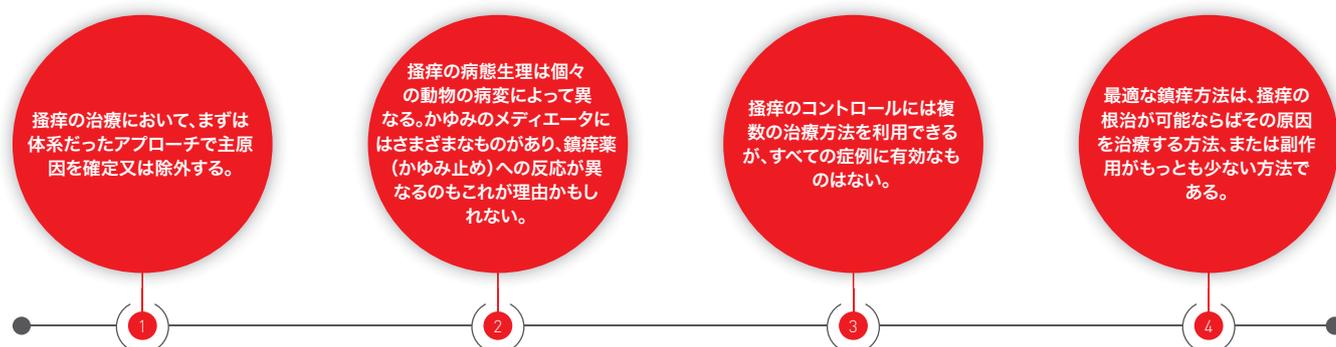
## 参考文献

1. Miller WH, Griffin CE, Campbell KL. Granulomatous sebaceous adenitis. In: *Muller and Kirk's Small Animal Dermatology*, 7<sup>th</sup> ed. St. Louis, Missouri: Elsevier Mosby, 2013;695-699.
2. Gross TL, Ihrke PJ, Walder EJ, et al. Sebaceous Adenitis. In: *Skin Diseases of the Dog and Cat. Clinical and Histopathologic Diagnosis*, 2<sup>nd</sup> ed. Oxford: Blackwell, 2005;186-188.
3. Reichler IM, Hauser B, Schiller I, et al. Sebaceous adenitis in the Akita: clinical observations, histopathology and heredity. *Vet. Dermatol.* 2001;12:243-253.
4. Pedersen NC, Brucker L, Tessier NG, et al. The effect of genetic bottlenecks and inbreeding on the incidence of two major autoimmune diseases in Standard Poodles, Sebaceous adenitis and Addison's disease. *J. Canine Genetics Epidemiol.* 2015;2:1-18.
5. Pedersen NC, Liu H, McLaughlin B, et al. Genetic characterization of healthy and sebaceous adenitis affected Standard Poodles from the United States and the United Kingdom. *Tissue Antigens* 2012;80(1):46-57.
6. Pye C. Canine sebaceous adenitis. *Can. Vet. J.* 2021;62(3):293-296.
7. Sousa CA. Sebaceous adenitis. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 2006;36(1):243-249.
8. Tevell E, Bergvall K, Egenvall A. Sebaceous adenitis in Swedish dogs, a retrospective study in 104 cases. *Acta Vet. Scand.* 2008;50:11-19.
9. Simpson A, McKay L. Applied dermatology: sebaceous adenitis in dogs. *Comp. Contin. Educ. Vet.* 2012;34:E1-7.
10. Zur G, Botero-Anug AM. Severe ulcerative and granulomatous pinnal lesions with granulomatous sebaceous adenitis in unrelated vizslas. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 2011;47:455-460.
11. Sartori R, Peruccio C. A case of sebaceous adenitis and concurrent meibomian gland dysfunction in a dog. *Vet. Sci.* 2020;7:37-42.
12. Frazer MM, Schick AE, Lewis TP, et al. Sebaceous adenitis in Havanese dogs: a retrospective study of the clinical presentation and incidence. *Vet. Dermatol.* 2011;22:267-274.
13. Lam AT, Affolter VK, Outerbridge CA, et al. Oral vitamin A as an adjunct treatment for canine sebaceous adenitis. *Vet. Dermatol.* 2011;22:305-311.
14. Bardagi M, Fondevila D, Zanna G, et al. Histopathological differences between canine idiopathic sebaceous adenitis and canine leishmaniosis with sebaceous adenitis. *Vet. Dermatol.* 2010;21:159-165.
15. Bond R, Brooks H. Transverse sectioning for histological assessment of sebaceous glands in healthy dogs and canine sebaceous adenitis. *J. Small Anim. Pract.* 2013;54:299-303.
16. Linek M, Boss C, Haemmerling R, et al. Effects of cyclosporine A on clinical and histologic abnormalities in dogs with sebaceous adenitis. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2005;226:59-64.
17. Lortz J, Favrot C, Mecklenburg L, et al. A multicentre placebo-controlled clinical trial on the efficacy of oral ciclosporin A in the treatment of canine idiopathic sebaceous adenitis in comparison with conventional topical treatment. *Vet. Dermatol.* 2010;21:593-601.
18. Rosser EJ. Therapy of sebaceous adenitis. In: Bonagura JD, Kirk RW, eds. *Kirk's Current Veterinary Therapy XIII*. Philadelphia, PA: W.B. Saunders Co, 2000;572-573.
19. White SD, Rosychuk RA, Scott KV, et al. Sebaceous adenitis in dogs and results of treatment with isotretinoin and etretinate: 30 cases (1990-1994). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1995;207:197-200.
20. Miller WH, Griffin CE, Campbell KL. Dermatologic therapy. In: *Muller and Kirk's Small Animal Dermatology*, 7<sup>th</sup> ed. St. Louis, Missouri: Elsevier Mosby, 2013;139-141.

# 犬の掻痒：原因と治療対策

犬の掻痒では、その原因を理解することが治療成功への第一歩である。本稿でその理由を解説する。

## キーポイント



## イントロダクション：掻痒とは？

掻痒（かゆみ）とは、「ひっかく、咬む、吸う、擦すりつける、過剰になめるといった反射行動を動物に引き起こす不快な感覚」と定義される(1,2)。ときに掻痒のサインはごくわずかで、脱毛（自傷性脱毛）しか認められないこともある(3)。これらの行動は外部の刺激物質（昆虫、化学物質、毒性植物等）(1,2,4)から自己を守る方法だが、このような状況が慢性的に続くとペットとペットオーナーの生活の質に影響を及ぼす(5)。

掻痒は小動物皮膚科診療で最も多く出会う主訴の一つである(2)。人医療では、種類（急性、慢性、神経障害性、掻痒受容性又は心因性）又は臨床像（皮膚病性、全身性、神経性、心因性、混合型等）で分類される(1,6,7)。動物では掻痒の明確な分類はないが、皮膚病性(図1)、心因性(図2)及び神経障害性(図3)の病因が報告されている(2,3)。動物の場合は皮膚病に伴うことが多いが、動物が実際に感じている感覚を正確に定義することはできない(3)。実際に、人で報告されているいわゆる焼け付けようなかゆみ、ちくちくするかゆみ、刺すようなかゆみ、しびれるようなかゆみなど(1)、動物でもさまざまな感覚がひっかく、咬むといった行動を起こさせているのかもしれない(3)。



図1：ヒゼンダニ症の犬に認められた耳介とその周辺部に限局する自傷性脱毛（皮膚病性の病変）



## Frédéric Sauvé

DVM, MSc, DES, Dip. ACVD, Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Université de Montréal, Canada

1996年にモントリオール大学卒業後、同校にて科学修士号を取得し、獣医皮膚科学のレジデント研修を修了。2004年に米国獣医皮膚科学会の認定を取得、モントリオール大学獣医学部大学病院の臨床指導医として従事。現在は、同院臨床業務部にて准教授兼副部長を務める。カナダ獣医皮膚科学会の前会長でもある。

掻痒の症状は、視床の刺激によって生じる運動性の反応である。視床の活性化は、ヒスタミン感受性と非ヒスタミン感受性のどちらの神経が刺激されるかによって異なる(1,2,8)。掻痒には複数のメディエータが関与しているが、皮膚から視床へ掻痒のシグナルを伝達する神経生理学的経路には主に2種類のものがある。1つ目は、機械的刺激には反応しない一次求心性神経が関与するヒスタミン刺激性経路で、2つ目は皮膚の侵害受容器の活性化によって誘導されるヒスタミン非依存性経路である(1,2,9)。皮膚には掻痒受容器が存在するが、この受容器が侵害受容器と異なるものかどうかはまだ明らかになっていない(9,10)。

刺激物質によって突然(急性的に)皮膚反応が引き起こされると、掻痒受容器が作動し、局所の細胞から多数の掻痒原性物質が放出される。これらの物質(ヒスタミン、サイトカイン、プロテアーゼ及びケモカイン)を最も効率的に放出する皮膚の細胞は、ケラチノサイト、肥満細胞及び好塩基球である。急性掻痒に関与する重要な分子はヒスタミンで、ヒスタミン感受性神経終末のH1及びH4受容体に結合する(2,7,8)。刺激物質によって生じた掻痒と炎症は刺激物質の抑制に成功した場合、掻痒が数日間以上続くことはない(7)。

しかし、慢性掻痒では急性掻痒とは異なり、全身疾患や皮膚疾患に起因する非ヒスタミン感受性の化学的及び機械的刺激によって生じることが多い。一連の複雑な事象により、掻痒原性のメディエータが常に放出される状態になる(1,4)。掻痒原性物質に対する慢性的な暴露は、末梢性、場合によっては中枢性の感作を来すことがある(1,8)。この感作という現象は、低掻痒性又は非掻痒性の刺激に対する感受性の増強と定義されるが(1)、犬や猫についてはあまり報告がない。しかしながら、炎症性メディエータへの慢性的な暴露は、特にアレルギーに関する掻痒の閾値を変える可能性があることから、末梢性又は中枢性の感作はかなり大きい可能性がある。末梢レベルでは、皮内の掻痒受容器の増加や肥満細胞の増加等のさまざまな機序によってこの閾値が変えられることがある(1,8-11)。中枢レベルでは、持続する掻痒によって脊髄及び脊髄視床路における掻痒の伝達が修飾され、脳の機能や構造に変化が現れる可能性がある(8,10,11)。



© Frédéric Sauvé

図2: このドーベルマン・ピンシャーでは鼠径部とその左側部を繰り返し吸うことによって紅斑が生じた(心因性疾患)。



© Frédéric Sauvé

図3: フレンチ・スパニエルで認められた肢端切断症候群。爪母がむき出しになり、肢端背面に広範な脱毛が認められる。自傷性の病変である(神経障害性疾患)。

本稿の掻痒の病態生理の簡単なレビューは、例えばアレルギーによる慢性掻痒なのになぜ抗ヒスタミン薬に反応を示さない動物が多いのか、なぜ複数の鎮痒薬が必要になる場合があるのかを理解する手助けになるだろう。

# 皮膚科 問診票

日付 \_\_\_\_\_

主訴: \_\_\_\_\_

自宅へ迎えたときの年齢: \_\_\_\_\_ 入手先:  保護施設  ペットショップ  個人・ブリーダー

- 症状が始まったのは何歳のときですか? \_\_\_\_\_
- 症状はどこから始まりましたか? \_\_\_\_\_
- 初めはどのような外観でしたか? \_\_\_\_\_
- 皮膚病変のその後の経過は? \_\_\_\_\_
- 同居動物はいますか? \_\_\_\_\_
- いる場合は動物種を記載してください: \_\_\_\_\_
- 家族や同居動物にも症状はでていますか? 出ている場合はどのような皮膚病変か記載してください: \_\_\_\_\_
- ノミ予防薬を投与していますか? どの製品を1年のうちいつ使用しているか記載してください: \_\_\_\_\_
- 室内の飼育環境について記載してください(寝る場所、床材の種類、カビは生えていないかなど): \_\_\_\_\_
- 屋外の環境について記載してください(郊外又は農村部、泳ぐことがあるなど): \_\_\_\_\_
- 室内で過ごす時間の割合(%): \_\_\_\_\_  
屋外で過ごす時間の割合(%): \_\_\_\_\_
- かゆみの症状はありますか(ひっかく、咬む、舐める、擦る)? \_\_\_\_\_
- かゆみの強さを0~10の点数で表してください(0 = なし 10 = ひっきりなしに/夜もかゆがる): \_\_\_\_\_
- 1年を通してかゆがっていますか? それとも特定の季節だけですか? 季節性の場合は該当を選んでください。  
 春  夏  
 秋  冬
- 流涙や鼻汁は見られますか? \_\_\_\_\_
- くしゃみはしますか? \_\_\_\_\_
- 全食事歴を記載してください。 \_\_\_\_\_
- 消化器症状はありますか(おなら、下痢、ゲップ、嘔吐など)? \_\_\_\_\_
- 使用した医薬品(用量と投与日)と効果について教えてください。 \_\_\_\_\_
- 現在使用中の医薬品はありますか? \_\_\_\_\_
- 他にもかかっている病気はありますか? \_\_\_\_\_
- その他、重要事項がありましたら記入してください(旅行歴、グルーミング、ペットホテル滞在歴、入浴歴、犬の公園訪問歴など): \_\_\_\_\_

図4: 皮膚科診療における問診票の例

## ●●○ 掻痒に対する ○ 全体的なアプローチ

掻痒症例が来院した時の第一ステップは病歴の完全な聴取だが、これには標準的な皮膚関連の問診票(図4)や他の疾患に関する情報が含まれる(例えば、四肢を過剰に舐める犬では、かゆみではなく例えば変形性関節症による痛みが原因かもしれない)。ビジュアル・アナログ・スケール1は(図5)、ペットオーナーが感じている掻痒の重症度を目盛りで評価するもので、初診時にも経過観察時にも非常に役立つ。臨床症状が最初に現れた年齢、品種等の背景情報も診断の補助に役立つことがある。例えば、キャバリア・キング・チャールズ・スパニエルが側頸部をかくような行動を示した場合、脊髄空洞症によく附随する原発性分泌性中耳炎である可能性が高い(12)。同様に、若いドーベルマン・ピンシャーにおいて脇腹を舐めたりかじったりするのは、行動問題の可能性が高い(3,13)。

第二のステップは、皮膚病変の状態と分布について確認することである。例えば、腰部の病変は、ノミアレ르기性皮膚炎の可能性があるが、腹部や顔面の掻痒はアトピー性皮膚炎の可能性が高い(図6)(14)。

ひと通り検査を行った後、もっとも多い原因を除外する。これには、皮膚感染症(細菌性及び真菌性)、外部寄生虫症、食物又は環境アレルゲンに対する皮膚過敏症が含まれる(14,15)。これには厳格なアプローチが必要で、論理的なステップに従って皮膚感染症や寄生虫症を確定又は除外してから食物アレルギーや環境アレルギーの検討を行う。膿疱や小環、痂皮、びらん又は潰瘍の形成が認められる場合は、病変の簡単な細胞診を行うことが必須である(図7)。掻痒の原因又は少なくとも関連因子になる細菌(例:ブドウ球菌)や真菌(例:マラセチア、カンジダ)による感染症や異常増殖は、細胞診で確認できることがある(2,14,15)。紅斑が認められる場合は、



© Frédéric Sauvé

図6:ブル・テリアにおけるアトピー性皮膚炎。口唇部及び下顎を含む腹側の全般性紅斑。腋窩及び腹部に一部黄色の痂皮を伴う苔癬化が認められ、慢性の皮膚疾患であることがうかがえる。犬のアトピー性皮膚炎に典型的に現れやすい病変部位である。

丘疹や脱毛、面皰、痂皮、落屑を伴う場合も伴わない場合も、皮膚掻爬法、櫛取法、セロテープ法又は油滴下法(耳垢)により外部寄生虫がいまいか確認を行うことが推奨される(2,14,15)。いくら探しても何も検出されないことがあるが、その場合の仮診断の確定又は除外を行う唯一の方法は、広域駆虫剤の試験的投与を行うことである(14)。

その他の有用と考えられる検査には、皮膚真菌に対する紫外線(ウッド灯)法、真菌培養検査又はポリメラーゼ連鎖反応検査(polymerase chain reaction: PCR)、また細菌培養検査、皮膚生検等がある(2,15)。ただし、皮膚生検は掻痒性皮膚疾患の原因の特定にはあまり有用ではない。非典型的な臨床例や抗菌剤にも駆虫薬にも反応しない症例にとっておくべきであり、皮膚過敏症の診断はできない。皮膚生検は、自己免疫性疾患(落葉状天疱瘡等)(図8)や腫瘍(表皮向性リンパ腫)などが原因と疑われる皮膚疾患に推奨される(2,15)。

### ビジュアル・アナログ・スケール(VAS)

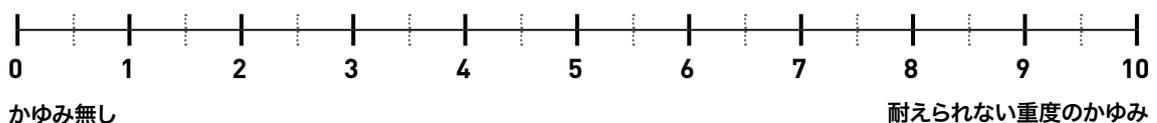


図5:かゆみの重症度の評価を目的に開発されたビジュアル・アナログ・スケール。ペットオーナー自身で、今ペットが感じていると思うかゆみの程度を目盛り上書き込むことができる。例えば、2点はごく軽度のかゆみを、6点は定期的かつ中等度のかゆみを、10点はやむことがない重度のかゆみを示す。



図7:さまざまな細胞診検体採取手技。(a)スワブ法(b)捺印塗抹法(c)セロテープ法。最適な細胞診所見を得るには病変の種類(痂皮、潰瘍、瘻管等)に応じて方法を選択する。

皮膚感染症及び寄生虫症が除外されたら、8週間の除去食試験により過敏症の可能性を検討する。加水分解タンパク質(理想的には当該動物にとって新奇のタンパク質)を含む療法食を利用する。代替法として、新しい種類のタンパク質を用いたフードを利用することもできるが、異なる動物性タンパク質の間でも多くの交差反応が起こることが示されていることを覚えておく必要がある。アレルギー検査(皮内検査又は血清学的検査)は、診断過程で除去食試験を行っても掻痒が持続する場合の最終手段と考えるべきである。アトピー性皮膚炎の診断は、背景情報、病歴、および感染症、寄生虫症及び食物有害反応を除外したうえで過敏症と一致する臨床像に基づいて行われることに注意する。アレルギー検査は、可能性のある環境アレルギーを特定し、アレルギー免疫療法を開始するために行うものである(14,15)。

## ●●● 掻痒の管理における一般的な概念

掻痒の主な原因は、寄生虫、炎症性皮膚疾患(感染性、刺激性物質、自己免疫性、免疫介在性)、アレルギー及び神経障害・腫瘍の4種類に大別される(2,15)。これらの分類は排他的ではなく、2種類の異なる疾患によって同時に掻痒が生じる可能性もある。掻痒をコントロールする最適な方法は、環境から原因物質を取り除くことである。刺激性物質を特定し(毒性植物や化学物質との接触、異物、最近のシャンプー剤、日焼け止め、殺虫剤のスプレーや粉末の使用、ノミ取り首輪等)、排除することで根治できる可能性がある。同様に、皮膚感染や外部寄生虫が存在する場合は、抗菌剤や駆虫薬が最適なかゆみの治療になる。ノミアレルギー、アトピー性皮膚炎及び食物有害反応を含むアレルギー性皮膚炎の場合

は、可能ならばアレルギーを回避することで根治できる(16)。ノミアレルギー性皮膚炎の場合は積極的なノミの駆除と予防を、食物有害反応の場合は食事管理を行うことで掻痒をコントロールできるが、環境アレルギーが関与する場合は、回避することは難しい。この場合、アレルギー免疫療法、ステロイドまたは非ステロイド性鎮痒薬、生物学的療法等の他の長期的対策を取り入れるべきである(16)。アレルギー性皮膚炎では、薬物過敏症や接触性皮膚炎も原因の可能性があるが、この場合は、原因の薬物や物質を除去することで掻痒がおさまる。最後に、心因性又は神経原性の疾患が疑われる



図8:(a)この秋田犬では痂皮病変が落葉状天疱瘡に典型的な分布を示していた。鼻の色素脱、びらん及び潰瘍と背面の痂皮形成に着目。(b)痂皮の下の組織の細胞診により棘融解ケラチノサイトが好中球とともに認められ、落葉状天疱瘡の可能性が示唆されたが、確定診断が行えるのは組織病理検査だけである。

表1: グルココルチコイドの全身及び局所投与後に報告された副作用

器官系	副作用
外皮系	<ul style="list-style-type: none"> <li>皮膚萎縮</li> <li>脱毛</li> <li>面皰</li> <li>皮膚血管隆起</li> <li>静脈拡張</li> <li>紫斑</li> <li>表皮下水疱</li> <li>色素減少</li> <li>創傷治癒の遅延</li> <li>細菌性膿皮症</li> <li>毛包虫症</li> <li>皮膚石灰沈着症</li> <li>鱗屑</li> </ul>
心血管系 代謝系	<ul style="list-style-type: none"> <li>高血圧</li> <li>パンティング</li> <li>高脂質血症</li> <li>耐糖能障害性肝腫大</li> <li>脂肪再分布・肥満</li> <li>多食</li> <li>多飲多尿</li> </ul>
内分泌系	<ul style="list-style-type: none"> <li>不妊、無発情、精巣萎縮</li> <li>流産</li> <li>発育不全</li> <li>副腎萎縮</li> <li>医原性副腎皮質機能亢進症</li> <li>甲状腺ホルモンの変動</li> </ul>
消化器系	<ul style="list-style-type: none"> <li>消化管潰瘍</li> <li>胃出血</li> <li>腸管穿孔</li> </ul>
筋骨格系	<ul style="list-style-type: none"> <li>骨粗鬆症</li> <li>筋萎縮・筋力低下</li> <li>腹部膨満</li> <li>運動不耐性</li> <li>靭帯弛緩</li> </ul>
その他	<ul style="list-style-type: none"> <li>免疫抑制</li> <li>行動の変化(イライラ、攻撃的、元気消失)</li> <li>緑内障・白内障</li> <li>末梢神経障害</li> </ul>

場合は、行動療法(三環系抗うつ薬、選択的セロトニン再取り込み阻害薬等(2,8))や末梢性又は中枢性の経路を標的にした治療薬(ガバペンチン、プレガバリン等)が好ましい治療法である(2,8,9)。

## ●●● 鎮痒療法

### 急性搔痒

鎮痒薬は、原因の特定とコントロールを模索する間の不快感の短期的かつ速やかな緩和に有用である。この場合、(抗炎症作用量の)グルココルチコイドの外用又



© Frédéric Sauvé

図9: アトピー性皮膚炎のため長期のグルココルチコイドの経口投与を行っていた犬の皮膚に認められた副作用。外陰部の皮膚石灰沈着及び面皰の形成、および皮膚の菲薄化と緊張の低下を示唆する腹部の皺にも注目。

は全身投与は、強力な抗炎症作用と速効性があるため、もっとも効果の高い治療薬である。炎症カスケードと搔痒経路のさまざまな過程で働くため、慎重な使用を行えば搔痒性炎症性皮膚疾患に特に効果的である(2,16-18)。ただし、グルココルチコイド(外用及び全身投与)には多数の副作用があり(表1)、特に長期間使用した場合に副作用がやすい(図9)。

### 慢性搔痒

あらゆる種類の搔痒を効果的にコントロールできるたった1つの方法はない。鎮痒薬の検討を報告した研究の多くは、アレルギー性皮膚炎を対象にしており、さまざまな治療の標的が検討されている。犬のアトピー性皮膚炎において搔痒を誘発する可能性が考えられているサイトカインにはインターロイキン(interleukin: IL)-4、IL-13、IL-31、IL-33及び胸腺間質性リンパ球新生因子(thymic stromal lymphopoietin: TSLP)がある(1,7,16,19)。後者は2型炎症反応(ヘルパーT2リンパ球)が関与している(猫では研究が進んでおらず、ヒスタミン、IL-4及びIL-31が搔痒のメディエータ候補と考えられている(16,20))。

アレルギーに起因する慢性搔痒では、グルココルチコイド、0.1% タクロリムス等の局所投与が有効な場合もあるが、被毛、塗布部位の大きさ及び(猫の方が問題になりやすいが)セルフグルーミング行動によって制限されることがある(2,18,21)。慢性及び広汎性の搔痒では、全身療法が望ましい。もっとも多く使用される鎮痒薬は、グルココルチコイド、オクラシチニブ、シクロスポリン及びロキベトマブである(表2)。

## グルココルチコイド

もっとも処方されることが多い経口グルココルチコイド剤は今でもプレドニゾンとメチルプレドニゾンである。安価であり、用量と投与頻度が抑えられている限りは急性な掻痒と慢性皮膚炎のコントロールに有効である(2,17,19)。長時間作用型の注射剤は副作用がやすいため避けるべきである。

## オクラシチニブ

オクラシチニブは速効性があるため(1時間で最高血漿中濃度に達する)、12ヵ月齢以上の犬の急性及び慢性の掻痒のいずれにも治療選択肢となる。JAK-STAT 経路を抑制することでIL-4、IL-13、特にIL-31等の掻痒原性のサイトカインの活性を妨げる(21)。

## シクロスポリン

シクロスポリンは、CD4陽性Tリンパ球のカルシニューリンを阻害することで、炎症性又は掻痒原性サイトカインの放出を抑制する。シクロスポリン経口薬は、免疫応答のさまざまな過程に作用することから(IL-2及びIL-4の合成低下、肥満細胞数とヒスタミン量の抑制、好酸球の生存性と機能の変化及び血清IL-31濃度の低下)(22,23)、アレルギー性皮膚炎の抑制を適応としている。しかしながら、犬の掻痒の低下が認められるには少なくとも4週間は投与する必要があるため、慢性疾患の治療により役に立つ(2,17)。

## ロキベトマブ

ロキベトマブは犬に限定して使用が認可されている生



**「皮膚生検は掻痒性皮膚疾患の原因の特定にはあまり有用ではない。非典型的な臨床例や抗菌剤にも駆虫薬にも反応しない症例にとっておくべきであり、皮膚過敏症の診断はできない。」**

Frédéric Sauvé

表2: 犬の掻痒、特に皮膚の過敏症の治療に用いられる全身鎮痒薬

治療薬	用量
プレドニゾン メチルプレドニゾン	掻痒がコントロールできるまで0.5mg/kgで24時間毎に経口投与。 その後、快適さの維持に理想的な量が見つかるまで先に投与頻度、その後投与量を漸減していく。
オクラシチニブ	0.4~0.6mg/kg・経口・12時間毎で14日間 その後24時間毎に変更。 軽度~中等度の掻痒には24時間毎から開始可能。
シクロスポリン	5mg/kg・経口・24時間毎で4~6週間 その後、投与量と投与頻度をときおり減らすことができる。 冷凍したカプセル又は冷蔵した液剤を投与することで消化管副作用を抑えるのに役立つ。
ロキベトマブ	1~2mg/kg・4週間毎又は必要に応じて皮下投与

物学的製剤で、循環血中のIL-31を標的とする「犬に特化」したモノクローナル抗体である。特にアトピー性皮膚炎に関連する掻痒の抑制に非常に効果が高く、この治療薬は犬のアトピー性皮膚炎の掻痒はIL-31がメディエータとして重要な役割を果たすという大発見により開発された(21,24)。非常に安全性が高く、他の医薬品や関与する疾患との相互作用は確認されていない。本治療薬は、急性又は慢性の掻痒を適応症とする(作用は3日以内に現れる)(21)。

## 抗ヒスタミン薬

上述した理由のため、抗ヒスタミン薬の効果はそれほど大きくない。最大でも急性掻痒のコントロール後にときおり又は定期的な投与により軽度の掻痒を抑える程度である(2,17)。さらに、個々の動物に適した抗ヒスタミン薬が見つかるまで、さまざまな製品を試す必要がある。

## その他

アミトリプチリンは抗ヒスタミン効果がある三環系抗うつ薬である。約32%の犬で掻痒を少なくとも部分的に抑制できることが試験で示されている(25)。他の治療薬も検討が行われているが(ミソプロストール、アロフィリン、ペンチキシフィリン及びアザチオプリン)、特に掻痒の管理に有効だという結果は得られていない(2)。



## 結論

成功の鍵は、異なる搔痒の原因を一つ一つ除去していく体系的なアプローチである。ペットオーナーと良好なコミュニケーションを保ち、図表やアルゴリズム、パンフレット等の臨床ツールを用いると、ペットオーナーに確実に参加してもらいやすく、どのようなステップを踏めばいいのか理解してもらいやすくなる。最適な診断と治療を確実に行うためには、搔痒の程度を定期的に検査し、評価を行う必要がある。慢性搔痒性の皮膚疾患は、動物とペットオーナー双方の心理的及び身体的な健康に大きく影響することから、病態機序と搔痒メディエータについて理解することでさまざまな治療法をより効果的に活用することができる。こうすることで、愛するペットがいずれは快適かつ健康に暮らしていけるとペットオーナーに確信してもらうことができる。



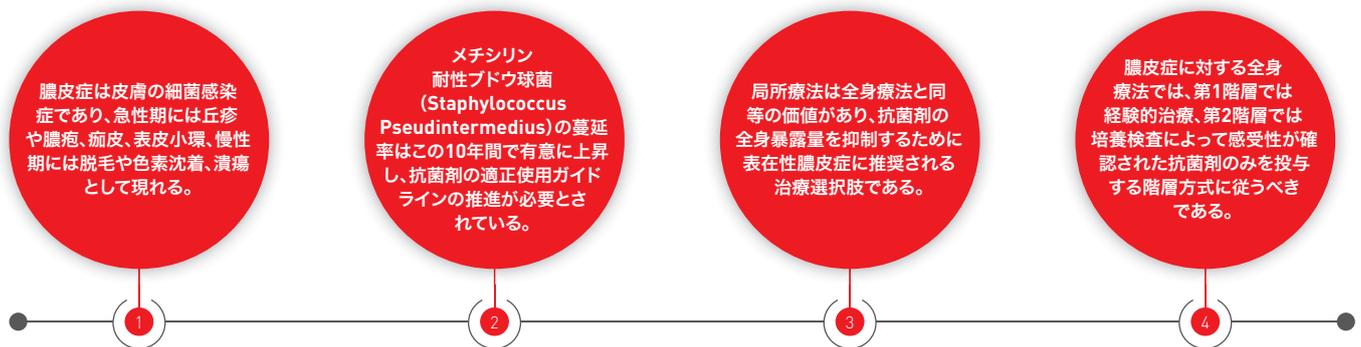
## 参考文献

1. Cevikbas F, Lerner EA. Physiology and pathophysiology of itch. *Physiol. Rev.* 2020;100:945-982.
2. Miller WH, Griffin CE, Campbell KL. Structure and function of the skin and diagnostic methods. In: Muller and Kirk's *Small Animal Dermatology*. 7<sup>th</sup> ed. St. Louis, Missouri: Elsevier Mosby, 2013;1-56,57-107.
3. Prélaud P, Gnirs K. Diagnostic du prurit alésionnel circonscrit. *Point Vétérinaire* 2006;264.
4. Lerner EA. Pathophysiology of itch. *Dermatol. Clin.* 2018;36:175-177.
5. Noli C, Colombo S, Cornegliani L, et al. Quality of life of dogs with skin disease and of their owners. Part 2: Administration of a questionnaire in various skin diseases and correlation to efficacy of therapy. *Vet. Dermatol.* 2011;22:344-351.
6. Ständer S, Weisshaar E, Mettang T, et al. Clinical classification of itch: A position paper of the International Forum for the Study of Itch. *Acta Derm. Venereol.* 2007;87:291-294.
7. Dong X, Dong X. Peripheral and central mechanisms of itch. *Neuron.* 2018;98:482-494.
8. Yosopovitch G, Rosen JD, Hashimoto T. Itch: From mechanism to [novel] therapeutic approaches. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018;142:1375-1390.
9. Schmelz M. Itch and pain. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2010;34:171-176.
10. Li C, Kim HJ, Back SK, et al. Common and discrete mechanisms underlying chronic pain and itch: Peripheral and central sensitization. *PLoS Arch.* 2021;473:1603-1615.
11. Jin SY, Wang F. Sensitization mechanisms of chronic itch. *Int. J. Dermatol. Venereol.* 2019;2:211-215.
12. Rusbridge C, McFadyen AK, Knowler SP. Behavioral and clinical signs of Chiari-like malformation-associated pain and syringomyelia in Cavalier King Charles spaniels. *J. Vet. Intern. Med.* 2019;33:2138-2150.
13. Moon-Fanelli AA, Dodman NH, Cottam N. Blanket and flank sucking in Doberman Pinschers. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2007;231:907-912.
14. Hensel P, Santoro D, Favrot C, et al. Canine atopic dermatitis: detailed guidelines for diagnosis and allergen identification. *BMC Vet. Res.* 2015;11:196.
15. Puchen-Haston C. Diagnostic approach to the pruritic dog. *Today's Vet. Pract.* 2021;May/June:71-81.
16. Gedon NKY, Mueller RS. Atopic dermatitis in cats and dogs: A difficult disease for animals and owners. *Clin. Transl. Allergy* 2018;8:41.
17. Olivry T, DeBoer DJ, Favrot C, et al. Treatment of canine atopic dermatitis: 2015 updated guidelines from the International Committee on Allergic Diseases of Animals (ICADA). *BMC Vet. Res.* 2015;11:210.
18. Sauvé F. Use of topical glucocorticoids in veterinary dermatology. *Can. Vet. J.* 2019;60:795-798.
19. Nuttall TJ, Marsella R, Rosenbaum MR, et al. Update on pathogenesis, diagnosis and treatment of atopic dermatitis in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2019;254:1291-1300.
20. Halliwell R, Banovic F, Mueller RS, et al. Immunopathogenesis of the feline atopic syndrome. *Vet. Dermatol.* 2021;32:13-e4.
21. Outerbridge CA, Jordan TJM. Current knowledge on canine atopic dermatitis: Pathogenesis and treatment. *Adv. Small Anim. Care* 2021;2:101-115.
22. Guaguère E, Steffan J, Olivry T. Cyclosporin A: A new drug in the field of canine dermatology. *Vet. Dermatol.* 2004;15:61-74.
23. Otsuka A, Tanioka M, Nakagawa Y, et al. Effects of cyclosporine on pruritus and serum IL-31 levels in patients with atopic dermatitis. *Eur. J. Dermatol.* 2011;21:816-817.
24. Furue M, Furue M. Interleukin-31 and pruritic skin. *J. Clin. Med.* 2021;10:1906.
25. Miller WH, Scott DW, Wellington JR. Nonsteroidal management of canine pruritus with amitriptyline. *Cornell Vet.* 1992;82:53-57.

# 犬の膿皮症：階層的アプローチ

犬の膿皮症に関する知識は進化しつづけている。本稿では、本症にいかにかアプローチを行うか現在の考え方を解説する。

## キーポイント



## イントロダクション

膿皮症は、一般的に病変のある皮膚層に応じて表在性又は深在性に分けられる皮膚の細菌感染症である。表在性膿皮症の病変としては、紅斑性丘疹及び膿疱(図1)があり、毛包を中心に認められることがある。蜂蜜色から茶色の痂皮(図2)もよく認められ、毛幹に絡みついていることがある。環状の鱗屑として現れる表皮小環(図3)が認められることもある。慢性化すると、脱毛、色素沈着及び潰瘍が認められる(図4)。深在性膿皮症の病変では、臨床的には潰瘍と瘻管が認められる(図5)(1)。

## 原因菌

膿皮症を起こす細菌は、基本的に動物の正常な細菌叢が異常増殖したものである。膿皮症で確認されることがもっとも多い細菌は、コアグラーゼ陽性のブドウ球菌である。このうち、犬でもっとも多いのは *Staphylococcus pseudintermedius* で、やはり同じコアグラーゼ陽性の黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) は犬でも原因菌として確認されることがあるが、猫の方がより多い。*S. schleiferi* は、犬の膿皮症で2番目に多い細菌であると報告されてきたが、この菌の独特な点はコアグラーゼが一定でないことで、コアグラーゼ陽性菌であるとする報告もあれば、また陰性菌とする報告もある(2)。従来、コアグラーゼ陰性ブドウ球菌は、非病原性と考えられてきたが、近年の報告では、病原性を持ちうるようになってきている(*S. epidermidis*, *S. xylosus*, *S. haemolyticus*

等(1,3,4))。ときに、*Streptococcus canis*、緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*)、*Corynebacterium auriscanis*、大腸菌 (*Escherichia coli*) 及びプロテウス菌が膿皮症の原因菌として確認されることがある(1)。

## 薬剤耐性

細菌は常に進化を続け、耐性機序や遺伝子突然変異を獲得している。ブドウ球菌は、抗菌剤を回避する突然変異を起こすことでよく知られている。多いのは、*S. pseudintermedius* の症例の80~94%で確認される *blaZ* 遺伝子の変異で、βラクタム系の抗菌剤に対して耐性を示すため、アモキシシリン、アンピシリン及びペニシリンは効果がない。アモキシシリンは、アモキシシリ



図1：写真の中央部には膿疱、右下には丘疹が確認できる。



## Jason B. Pieper

DVM, MS, Dip. ACVD, Iowa State University, Ames, Iowa, USA

ネブラスカ大学リンカーン校にて獣医学学士を修了、2009年にアイオワ州立大学にて獣医学位を取得。2015年に皮膚科認定医となり、2016年にはイリノイ大学で修士号を取得。現在は、アイオワ州立大学獣医学部の助教授を務める。

ン/クラブラン酸などで強化すれば、このような場合でも効果を示す可能性がある(5,6)。

ワンヘルスの観点からみると、獣医療におけるより大きな問題は、*mecA* 遺伝子の突然変異である。この遺伝子は、ペニシリン、セファロスポリン及びカルバペネムを含むβラクタム系抗菌剤に対する親和性が低い変異型のペニシリン結合蛋白 (penicillin-binding protein: PBP2a) をコードするため、βラクタム系抗菌剤が細胞壁に結合できず、細菌を死滅させることができなくなる。この遺伝子突然変異を持つブドウ球菌は、メチシリン耐性ブドウ球菌 (methicillin-resistant staphylococcus: MRS) と呼ばれ、例えばメチシリン耐性 *Staphylococcus pseudintermedius* (MRSP)、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) など、菌種を語尾に付けて呼ばれる(2,7)。MRSAに効果を示す新世代セファロスポリンが開発されているが、これらは人医療用にとっておくべきである。MRSがアミノ配糖体、クロラムフェニコール、フルオロキノロン、リンコサミド、テトラサイクリン、強化サルファ剤、リファンピシン等の他の薬剤の配合剤にも耐性を示すことはよくある。他に2種類以上の分類の薬剤耐性を示す場合は多剤耐性 (multidrug-resistant: MDR) と呼ばれ、1~2種類を除くあらゆる分類の抗菌剤に耐性を示す場合は超多剤耐性 (extensively drug-resistant: XDR) と呼ばれる(2,7)。

年に28%だったMRSPの蔓延率が2020年に80%に上昇していることが示された(11)。このように、蔓延率は過去10年間で有意に上昇している。

リスク因子に関していうと、ある研究で1ヶ月以内に抗菌剤による治療歴がある犬では、メチシリン感受性 *Staphylococcus pseudintermedius* (methicillin-susceptible) (MSSP) よりもMRSPが確認されるリスクが高いことが報告されている(5)。また別の研究では、前年に抗菌剤の投与を受けた犬で多剤耐性菌の発現リスクが高いことが示されている(11)。また、MRSPの発現は、過去のフルオロキノロンの使用との関連性も示されている(12)。



© Jason B. Pieper

図2: 表在性膿皮症に典型的に認められる被毛を巻き込んだ大型の痂皮



© Jason B. Pieper

図3: 辺縁部には紅斑及び鱗屑、中心部には色素沈着が認められる表皮小環



## 蔓延率とリスク因子

MRSPは動物において2005年にベルギーで最初に確認されたが(8)、それ以降、ほとんどすべての国で確認されている。しかし、その蔓延率は地域によって大きく異なり、抗菌剤の適正使用基準や使用制限の違いを反映している可能性がある。2011年、MRSPの陽性率は、地域全体で0~4.5%、皮膚病の犬では最大7%と報告されている。当時は、国によって割合が異なるが、分離された *S.pseudintermedius* の30~66%がメチシリン耐性だった(9)。近年の米国の研究において、オキサシリン(メチシリン耐性を検査する薬剤)に耐性を示す *S.pseudintermedius* 分離株の割合が2010年から2021年にかけて統計学的に有意に上昇していることが示されており(10)、米国における別の研究でも、2010



© Jason B. Pieper

図4:慢性表在性膿皮症の例。写真の左側には中等度の色素沈着が認められ、被毛とともにある程度の痂皮の形成が確認される。潰瘍も多発性に確認できる。



## 診断

### 細胞診

膿皮症のもっとも簡単で効果的な診断方法は、患部(膿疱、痂皮、表皮小環)の細胞診である。直接捺印法、セロハンテープや綿棒を使う方法、スラリー法などさまざまな手法がある(13)。検体を採取する方法は、病変の特徴によって決める。例えば、膿疱や潰瘍では滲出液が生じるため、直接捺印で簡単に検体の採取が行える。痂皮や表皮小環は乾燥しているため、セロハンテープ法がよい方法だろう。細菌とともに炎症性細胞が観察されれば(図6)、膿皮症を支持する所見であり、炎症性細胞の内部に球菌が認められれば(図7)、診断確定となる(1)。

### 細菌培養

経験的な抗菌剤療法で反応が認められない場合は、どの全身性抗菌剤が適切か判断するために細菌培養と感受性試験が必要である。膿皮症の培養試験を行ってはいけないというわけではないが、強く推奨される基準がある。現在、細菌培養と感受性試験が推奨されているのは次の場合である。

1. 適切な全身性抗菌剤療法を2週間行っても病変の抑制が50%未満である。
2. 細胞診で膿皮症と診断され、適切な抗菌剤療法を行ったが、2週間以上経過してから新たな病変が現れた(丘疹、膿疱、表皮小環、痂皮)。
3. 細胞診により膿皮症と診断され、抗菌剤療法を6週間行ったが、まだ病変が残っている。
4. 細胞診で細胞内に桿菌が確認された。
5. 患者又は同居動物において過去に多剤耐性が確認されている(1)。

膿疱は穿刺して培養検査用のスワブで検体を採取でき

るため理想的な病変である。痂皮の下から培養検査用のスワブで採取するのも、膿性の滲出液がある場合はよい選択肢である。痂皮や表皮小環のように完全に乾燥性の病変の場合は、培養検査用のスワブを生理食塩液に浸してから皮膚を擦るとよい。この方法は、ドライスワブよりも得られる細菌数が多いことが示されている(14)。上述の検体採取方法はいずれも患部の消毒の必要はない。ただし、組織培養用の皮膚生検を予定している場合は、消毒を行って汚染を除去することが推奨される(1)。



## 治療

表在性膿皮症の治療は、局所療法及び全身療法のいずれか又は併用を行う。薬剤耐性が増加していることを考慮すると、全身性抗菌剤よりも外用剤が推奨される傾向にある(10)。犬の表在性膿皮症では、4週間にわたり全身性抗菌剤(アモキシシリン/クラブラン酸)で治療した場合も、クロルヘキシジンシャンプー剤で薬浴を行った場合も、差がないことが確認されている(15)。

### 局所療法

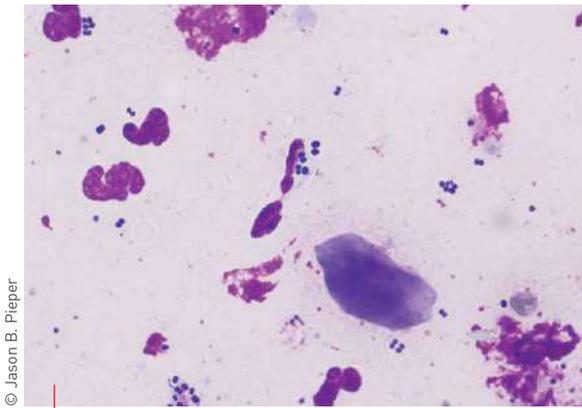
局所療法は、表在性膿皮症の治療にこれまで十分に活用されてこなかった経緯があるが(1)、全身療法と比べて高濃度の薬剤を局所に届けることができるという利点がある。加えて、皮膚に直接適用するため、代謝による薬物濃度の低下の心配がない。局所療法を行う際には、1)どの有効成分を選ぶか、2)どの剤型が理想的か2点について決める必要がある。

有効成分に関しては、クロルヘキシジンが入手しやすく、もっともよく使用される薬剤である。さまざまな濃度(2~4%)が販売されており、ミコナゾール、ケトコナゾール、クリンバゾール等の抗真菌剤が配合されている製品もある。クロルヘキシジンの濃度は有効性とは直接相関しないことを示した研究がある。例えば、クロルヘキシ



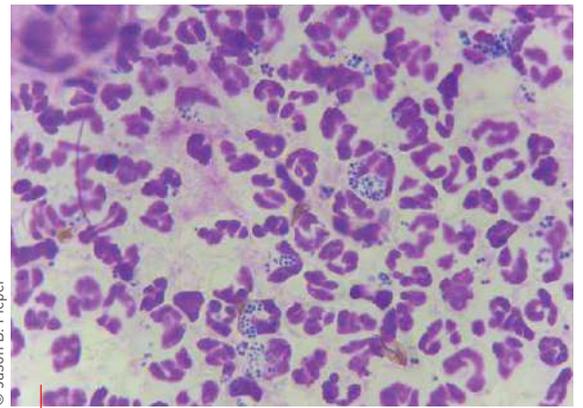
© Jason B. Pieper

図5:潰瘍形成と漿液血液性の排液が確認された深在性膿皮症



© Jason B. Pieper

図6:この顕微鏡画像では細胞外に二連または塊になった球菌が多数確認され、膿皮症が疑われた(1000倍拡大)



© Jason B. Pieper

図7:この写真のように好中球内に多数の二連または塊になった球菌が確認されると、膿皮症の診断が確定できる(1000倍拡大)

ジンを4%で含有するシャンプー剤は、クロルヘキシジン2%及びミコナゾール2%を含むシャンプー剤と比べて優れた効果を示さない。クロルヘキシジンはMRSP及びMSSPの治療に同程度の効果があることが示されており、クロルヘキシジンに対する耐性がよく心配されているようだが、これが臨床上に重要な問題であることを示すエビデンスはない(16)。

過酸化ベンゾイル及び乳酸エチルは、クロルヘキシジンの次に多く用いられる有効成分である。過酸化ベンゾイルは、表在性膿皮症の治療に有効であることが示されているが、利用できる製剤は限られている。奏効率については報告によってさまざまだが、過酸化ベンゾイルの真の活性を確認するにはin vivoでの試験が必要であることを付け加えておかねばならない。これは、皮膚との接触により反応性の高い酸素ラジカルが発生し、細菌に非常に高い効果を示すという作用機序のためである。乳酸エチルは、多くの点で過酸化ベンゾイルと似ているが、やはり製剤が限られており、皮膚と接触することでエタノールと乳酸に加水分解されて効果を発揮するため、真の活性を確認するにはこれもin vivo試験が必要である(16)。

表在性膿皮症の治療に効果が示されている新しい有効成分には、次亜塩素酸ナトリウム、加速化過酸化水素、銀化合物、精油、植物エキス等が含まれる。次亜塩素酸ナトリウムを有効成分とする希釈漂白剤は、*S.pseudintermedius* に対する効果が示されており(16)、0.005%まで希釈すれば健康な犬の皮膚における忍容性は良好なようである(17)。一部の国では、次亜塩素酸ナトリウムとサリチル酸と一緒に配合したシャンプー剤も販売されている。加速化過酸化水素も有効性が示されており、シャンプー剤が利用できる。銀化合物はクロルヘキシジン等の他の製剤と組み合わせると魅力的な有効成分で、複数の製剤が利用できる。精油及び植物エキスは、膿皮症の解消又は予防の補助を目的に外用薬に添加されているものがある(16)。

外用療法として利用できる剤形には、シャンプー剤、スプレー剤、ワイド、ムース剤、リンス剤、コンディショナー、ゲル、クリーム及び軟膏がある。広汎性、限局性又は巣状など、病変の範囲は、どの剤形が適しているか判断する1つの材料になる。広汎性の場合、シャンプー、スプレー、ムース、リンス及びコンディショナーが理想的である。限局性や巣状の場合は、ワイド、ゲル、クリーム及び軟膏が適した選択肢である。シャンプー剤は、有効成分の種類が最多で、利用されることがもっとも多い剤形である。シャンプー、スプレー及びムースは、一般的に治療後7日目まで週2~3回使用する。シャンプー剤の場合は、洗い流す前に10分間の接触時間を設ける。ワイド、ゲル、クリーム及び軟膏は、毎日使用する(1)。

最後に、蛍光光線療法は、近年になって深在性及び表在性の両方の膿皮症に使用されている新しい技術である。このテクノロジーでは、ゲル中の発色団に蛍光ライ



「食事療法も膿皮症の予防に役立ち、アトピー性皮膚炎の症状の再発と重症度を緩和させる可能性がある。ある研究において、罹患犬に適切な食事を給与したところ、アトピー性皮膚炎の症状が9ヶ月間以上減少したことが示されている。」

Jason B. Pieper

表1: 抗菌剤による全身療法の階層的アプローチ

階層	抗菌剤
第1階層 膿皮症の経験的治療の第一選択肢	<ul style="list-style-type: none"> <li>● クリンダマイシン又はリンコマイシン</li> <li>● 第一世代セファロスポリン(セファレキシム、セファドロキシル等)</li> <li>● アモキシシリン/クラバン酸</li> <li>● トリメトプリム又はオルメトプリム強化サルファ剤</li> </ul>
第1又は第2階層	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 第三世代セファロスポリン(セフトキシム、セフォキシム)</li> </ul>
第2階層 経験的治療及び局所療法が適切ではなく、培養試験によって感受性と判定された場合に使用	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 培養検査によって感受性と示された場合は第1階層の抗菌剤(クリンダマイシン、強化サルファ剤、セファロスポリン)</li> <li>● ドキシサイクリン又はミノサイクリン</li> <li>● クロラムフェニコール</li> <li>● フルオロキノロン(エンロフロキサシン、マルボフロキサシン、オルビフロキサシン、プラドフロキサシン、シプロフロキサシン)</li> <li>● リファンピシン</li> <li>● アミノ配糖体(アミカシン、ゲンタマイシン)</li> </ul>
第3階層 第1階層及び第2階層(及び局所療法)が適切ではなく、培養試験によって感受性と判定された場合に使用	<ul style="list-style-type: none"> <li>● リネゾリド</li> <li>● テイコプラニン</li> <li>● バンコマイシン</li> </ul>

トを当て、皮膚の深部まで届く異なる波長を持つ光子を発生させ、生物学的活性に影響を及ぼし、皮膚の修復や抗菌活性を促進させる。本療法は、全身性抗菌剤療法と比べた場合症状の解消及び必要な治療回数において、表在性膿皮症の単剤療法として効果を示している(18)。

## 全身療法

現在、表在性膿皮症に対する全身性抗菌剤療法では、21日間又は臨床症状が消えてから1週間の投与、深在性膿皮症では6週間又は臨床症状が消えてから2週間の投与が推奨されている。これらの推奨についてはさらなる検討が行われており、今後変更される可能性がある。深在性膿皮症においては、局所投与では感染部位に到達しそうにないため、全身療法が必要である。抗菌剤の適正使用が重要視されるようになっており、表在性膿皮症に対する抗菌剤の選択に関するガイドラインが設定され、階層化が取り入れられている(表1)。第1階層の抗菌剤は、培養検査を行う前の経験的治療に推奨される。第三世代セファロスポリンは、第1階層と第2階層の間のグレーゾーンに分類されているが、これは、遠隔部位におけるグラム陰性の耐性菌の選択を促進させる懸念があるためである。第2階層の抗菌剤は、培養検査と感受性試験により適切な選択肢だと示されない限りは使用すべきではない。第3階層の抗菌剤は、人用に確

保されている薬剤であり、本感染の治療に他の選択肢が無い限りは使用すべきではない。表在性膿皮症は局所療法で治療を行うことができるため、第3階層の抗菌剤は推奨されない。これらが適応とされるのは、全身療法を必要とする深在性膿皮症のみである(1)。

ある研究において、2010年から2021年までの米国における薬剤耐性の経時的変化の検討が行われている。クリンダマイシン、アモキシシリン/クラバン酸、オキサシリン、セフォキシチン、セフトキシム、テトラサイクリン、クロラムフェニコール、エリスロマイシン、マルボフロキサシン及びゲンタマイシンに対する耐性の有意な増加が認められた。この期間に耐性の上昇が認められなかったのは、セファロチン及びサルファ剤の2種類の抗菌剤のみだった(10)。このことは、階層的アプローチに示したように抗菌剤の適正使用基準に従い、全身性抗菌剤の賢明な使用が必要であることを物語っている。



## 保菌状況

膿皮症が解消したら、治療の対象だった細菌も正常な細菌叢の一部になる場合が多いということを知ることが重要である。ある研究では、MRSPによる膿皮症の犬のほとんど半数(45.2~47.6%)において感染の解消後に皮膚又は保菌部位からMRSPが検出されたことが報告されている(19)。また、MSSPによる膿皮症の犬では、治療が奏功したのち、38.3%でMRSPが皮膚又は保菌部位から検出されたことは同じくらい憂慮すべきである(19)。人のMRSAと同様に、MRSPに感染した犬からMRSPを完全に除去することは不可能である。加えて、接触歴のある犬では無症状でもMRSP感染犬と同程度の頻度でMRSPが検出されており(67.4%対66.7%)、同居犬の間の接触により感染する可能性が示されている(20)。この研究では、MRSPの保菌状態が断続的に10ヶ月は続くことが報告されており、この1年以内にMRSPの感染歴がある膿皮症の犬で培養検査を行う理由の根拠となっている。



## 再発性膿皮症の予防

多くの症例において膿皮症は続発症であるため、膿皮症の再発の予防には原因となった疾患の検討とコントロールが必要である(1)。犬の膿皮症ではアトピー性皮膚炎がよくある一次疾患であり、このような場合に抗菌剤の過剰使用を回避するためには、アトピーのコントロールに治療の焦点をシフトさせる必要がある。オーストラリアの研究において、アトピー性皮膚炎の犬を対象としオクラシチニブによる治療の検討が行われた。対照群の犬と比べると、オクラシチニブを投与した犬では抗菌剤の処方回数が少なかった(21)。食事療法も膿皮症の予防に役立ち、アトピー性皮膚炎の症状の再発と重症

度を緩和させる可能性がある。ある研究において、罹患犬に適切な食事を給与したところ、アトピー性皮膚炎の症状が9ヶ月間以上有意に減少したことが示されている(22)。



## 人獣共通感染の懸念

膿皮症の管理にあたってよくあるペットオーナーの懸念は、人獣共通感染の可能性があるかどうかである。ペットからペットオーナー、そして、ペットオーナーからペットへ細菌が伝播するリスクは確実にある(1)。台湾の研究において、3頭以上の犬を飼育しており、犬がペットオーナーの顔を舐めるのを許している場合、ペットオーナーに *S.pseudintermedius* が定着するリスクが高くなることが示されている(5)。ペットオーナーが動物由来の MRSP を保菌している場合、ペットオーナーの正常な細菌叢に存在するブドウ球菌に MRSP の遺伝子突然変異が導入される可能性があり、このことは、MRS に感染するリスクがあるということを示している(7)。

膿皮症の薬剤耐性は有意な増加を示している。従って、全身性抗菌剤に対する細菌の耐性発現の選択圧を抑制するには、局所療法を第一選択肢として考慮すべきである。全身性抗菌剤の投与が必要な場合は、段階的アプローチが非常に重要になる。第1階層の抗菌剤は経験的治療に理想的だが、第2階層の抗菌剤は培養検査によって感受性が確認された場合のみ使用すべきである。



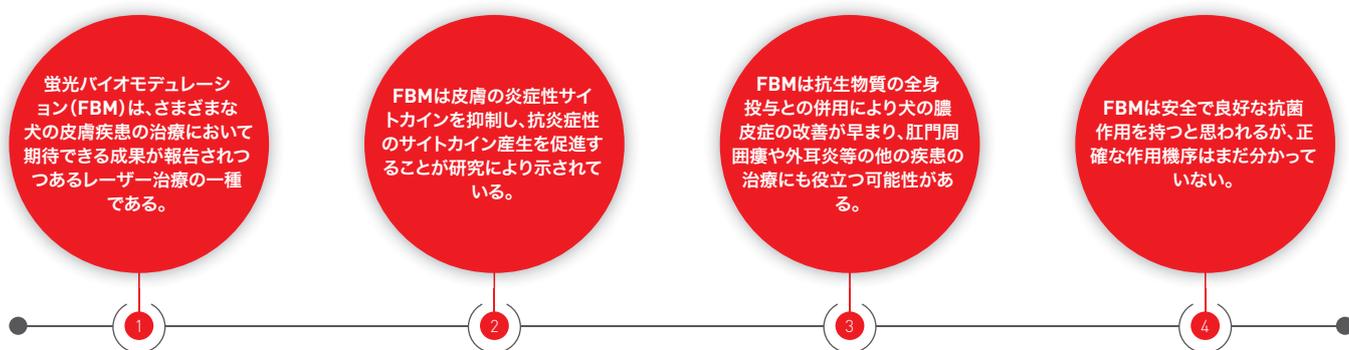
## 参考文献

- Hillier A, Lloyd D, Weese J, et al. Guidelines for the diagnosis and antimicrobial therapy of canine superficial bacterial folliculitis [Antimicrobial Guidelines Working Group of the International Society for Companion Animal Infectious Diseases]. *Vet. Dermatol.* 2014; 25:163-175.
- Morris D, Loeffler A, Davis M, et al. Recommendations for approaches to methicillin-resistant staphylococcal infections of small animals: diagnosis, therapeutic considerations and preventative measures. Clinical Consensus Guidelines of the World Association for Veterinary Dermatology. *Vet. Dermatol.* 2017;28:304-330.
- Citron L, Cain C, Dietrich J, et al. Genomic and clinical case characterisation of *Staphylococcus haemolyticus* isolated from dogs and cats in the United States, including strains with high-level mupirocin tolerance. *Vet. Dermatol.* 2023;34:298-309.
- Cain C, Morris D, Rankin S. Clinical characterization of *Staphylococcus schleiferi* infections and identification of risk factors for acquisition of oxacillin-resistant strains in dogs: 225 cases (2003-2009). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2011;239:1566-1573.
- Lai C, Ma Y, Shia W, et al. Risk factors for antimicrobial resistance of *Staphylococcus* species isolated from dogs with superficial pyoderma and their owners. *Vet. Sci.* 2022;9:306.
- Kang M, Chae M, Yoon J, et al. Antibiotic resistance and molecular characterization of ophthalmic *Staphylococcus pseudintermedius* isolates from dogs. *J. Vet. Sci.* 2014;15:409-415.
- Morris DO, Cole SD. The epidemiology of antimicrobial resistance and transmission of cutaneous bacterial pathogens in domestic animals. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2023;261:S122-S129.
- Devriese L, Vancanneyt M, Baele M, et al. *Staphylococcus pseudintermedius* sp. nov., a coagulase-positive species from animals. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 2005;55:1569-1573.
- van Duijkeren E, Catry B, Greko C, et al. Review on methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius*. *J. Antimicrob. Chemother.* 2011;66: 2705-2714.
- Phophi L, Abouelkhair M, Jones R, et al. Temporal changes in antibiotic resistance and population structure of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* between 2010 and 2021 in the United States. *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.* 2023;100:102028.
- Burke M, Santoro D. Prevalence of multidrug-resistant coagulase-positive staphylococci in canine and feline dermatological patients over a 10-year period: a retrospective study. *Microbiology-Sgm* 2023;169:001300.
- Descloux S, Rossano A, Perreten V. Characterization of new staphylococcal cassette chromosome *mec* (SCC*mec*) and topoisomerase genes in fluoroquinolone- and methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius*. *J. Clin. Microbiol.* 2008;46:1818-1823.
- Rich N, Brune J, Duclos D. A novel cytological technique for bacterial detection on canine skin. *Vet. Dermatol.* 2022;33:108-112.
- van Dusseldorp P, Berger DJ, Kreuder A, et al. Comparison of two sampling methods for obtaining aerobic bacterial cultures from lesions associated with superficial pyoderma in dogs. *Vet. Dermatol.* 2023;34:258.
- Borio S, Colombo S, La Rosa G, et al. Effectiveness of a combined [4% chlorhexidine digluconate shampoo and solution] protocol in MRS and non-MRS canine superficial pyoderma: a randomized, blinded, antibiotic-controlled study. *Vet. Dermatol.* 2015;26:339-344.
- Santoro D. Topical therapy for canine pyoderma: what is new? *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2023;261:S140-S148.
- Banovic F, Reno L, Lawhon S, et al. Tolerability and the effect on skin *Staphylococcus pseudintermedius* density of repeated diluted sodium hypochlorite (bleach) baths at 0.005% in healthy dogs. *Vet. Dermatol.* 2023;34:489-494.
- Marchegiani A, Spaterna A, Fruganti A, et al. Exploring fluorescent light energy as management option for canine superficial bacterial folliculitis. *Front. Vet. Sci.* 2023;10:1-5.
- Beck KM, Waisglass SE, Dick HLN, et al. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* (MRSP) from skin and carriage sites of dogs after treatment of their methicillin-resistant or methicillin-sensitive staphylococcal pyoderma. *Vet. Dermatol.* 2012; 23:369-375.
- Frosini S, Bond R, King R, et al. Effect of topical antimicrobial therapy and household cleaning on methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* carriage in dogs. *Vet. Rec.* 2021;e937.
- Rynhoud H, Croton C, Henry G, et al. The effects of oclacitinib treatment on antimicrobial usage in allergic dogs in primary practice: an Australia wide case-control study. *BMC Vet. Res.* 2022;18:151.
- Watson A, Rostaeh A, Fischer N, et al. A novel therapeutic diet can significantly reduce the medication score and pruritus of dogs with atopic dermatitis during a nine month controlled study. *Vet. Dermatol.* 2022;33:55-61.

# 蛍光バイオモデュレーション による皮膚疾患の管理

細菌の薬剤耐性が増加していることに関する懸念から、膿皮症等の疾患に対する新たな代替療法の模索が始まっている。本稿では、そういった方法の中のある一つの治療法の可能性について概説を行う。

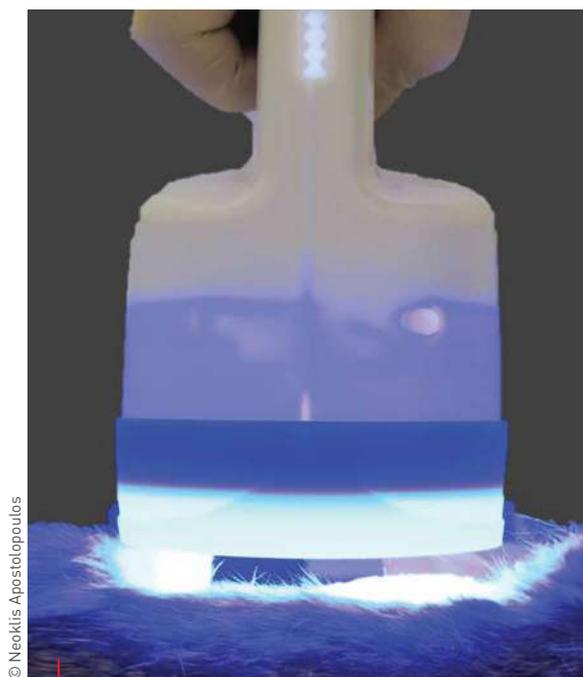
## キーポイント



## ●○○ インTRODクシヨN

蛍光バイオモデュレーション (fluorescence biomodulation: FBM) は、低出力レーザー治療 (low-level laser therapy: LLLT) の一種で、獣医療における特定の疾患の治療に活用できる選択肢として人気を集めている。一般的に、LLLTはさまざまな波長の光子を利用し、熱を生じない程度の照射量で生物学的過程を調節するものである(1)。これを達成するには、光が組織を透過する必要があり、透過深度は波長によって決まる。皮膚にはさまざまな内因性のクロモフォア(特定の波長の光子を吸収する分子)が存在する。もっとも代表的なものはヘモグロビンとメラニンだが、それぞれ光の波長によって大きく異なる散乱係数と吸収係数を持つ(2)。このことから、LLLTでは波長の選択がもっとも重要な因子の一つとなる。FBM装置では、クロモフォアを含有する光変換ゲル(図2)である基質を活性化するために青色LEDライト(図1)が使われる。活性化したクロモフォアはエネルギーを蛍光として放出し、これが患者の皮膚に浸透する。透過深度は、発光スペクトルの特性によって異なる(2)。青～緑色のスペクトルでは、皮膚の深さ約1～2.5mmに到達するため、主に表皮と真皮上層に作用する。赤色光は、およそ5mmまで到達するため真皮の深層にとどき、その下の組織層にも届く可能性がある(2)。本稿では、臨床現場で出会う一部の

皮膚疾患に対するFBM治療の使用について洞察を行う。



© Neoklis Apostolopoulos

図1: 市販のFBM用青色LEDランプの例



## Neoklis Apostolopoulos

DVM, Dip. ECVD, University of Wisconsin-Madison, School of Veterinary Medicine, Madison, WI, USA

ギリシャのテッサリア大学にて獣医学学位を取得。ドイツに渡り、各科インターン研修及びレジデント研修を修了、犬の皮膚微生物叢をテーマとした大学院での研究を行う。現在、ウイスコンシン大学マジソン校の獣医皮膚科臨床助教授を務め、犬の皮膚微生物叢及び獣医皮膚科学における応用人工知能の研究を行っている。皮膚科、アレルギー科及び耳科のあらゆる分野の臨床に関心を持つとともに、皮膚疾患の治療における炭酸ガスレーザー手術及び蛍光バイオモデュレーションの経験もある。

### ●●○ 獣医療における FBM

元来、FBMは人医療で使用されていたもので、現在では獣医療においても、ペットが動物病院を訪れるもっとも一般的な理由の一つである各種の皮膚疾患の治療に用いられている(3)。少なくとも1種類の機器が製造・販売されており、今や多くの国の動物病院で利用できるようになっている。治療に要する時間は短く、痛みも伴わないため、通常は鎮静なしで行うことができる。手順も簡単である。治療が必要な部位を毛刈りし(必要な場合)、滅菌生理食塩水で洗浄したのち、ヘラを用いてクロモフォアゲルを約2mmの厚さで塗布する。その後、LEDランプで照射を2分間行う。FBMの検討を行った研究により、炎症性サイトカインの抑制と抗炎症サイトカインの増加が示されている。完全な創傷治癒を促進する新たな肉芽組織の増殖、血管新生及びコラーゲンの再構築に重要な成長因子が治療後に上昇することも研究によって明らかになっている(1,2,4)。



© Neoklis Apostolopoulos

図2: クロモフォア(オレンジ色の液体)を混ぜた市販の光変換ゲルを、治療が必要な部位に塗布する。

群では10.4週間だった。FBMは病変の消失に必要な時間を有意に低下させた結論付けられている(8)。したがって、週2回のFBM治療は、犬の趾間膿皮症の治療方法として推奨することができる(9)。週1回の治療(1回の治療で2回連続照射)も選択肢として考慮することができる(10)、より大規模な無作為化試験により、この示唆的なデータの検証を行う必要がある(9)。

これらの研究結果は、臨床におけるFBMの抗菌効果を示すものだが、作用機序についてはまだ分かっていない。2本のin vitro予備試験では、FBM(11)及び青色LED(12)の殺菌作用は確認することができなかった。

### ●●● 膿皮症

FBMは犬の表在性細菌性毛包炎(5)及び深在性膿皮症(6)の治療に用いられており、期待できる成果が示されている。これらの研究から、本法は安全で、抗菌剤の全身投与との併用により犬の膿皮症の治療を促進することが示された。犬の表在性膿皮症に対しては、単独療法としても考慮することができる(1,2,5,7)、これを証明するにはさらなる研究が必要である。図3に外陰部襲に膿皮症が認められた犬の治療前の画像を示す。1週間間隔でFBMによる治療を2ヶ月間継続したところ(1回の治療につき2回連続照射)、図4のような良好な効果が認められた。

無作為化前向き盲検臨床試験において、犬の趾間膿皮症に対するFBMの有効性の検討が行われた。犬36頭を抗菌剤のみ又は抗菌剤とFBMの併用のいずれかの試験群に無作為に割り付け、FBM群では、病変が消失するまで光治療を週2回2分間実施した。12週間にわたるスコア評価が行われ、併用を行った群では病変消失までの平均時間が4.3週間、抗菌剤単独使用を行った

### ●●● 外耳炎

無作為化非盲検臨床試験において、FBMが犬の外耳炎の治療にも役立つ可能性が示唆されている(13)。外耳炎は小動物診療の20%を占めるよくある疾患である(14)。外耳道へのFBMの照射は、炎症、疼痛及び細菌増殖を調節する可能性がある(13)、上述したとおり、in vitro試験ではFBMや青色LEDがなぜ殺菌作用を示すのか明らかにされていない。しかしながら、予備的なin vitro試験では、FBMが少なくとも4分の照射後にMalassezia pachydermatisの増殖を阻害することが示されている(15)。



© Neoklis Apostolopoulos

図3: 外陰部襲に膿皮症が認められた犬の治療前の写真。皮膚の紅斑、滲出液及びびらん注目。



© Neoklis Apostolopoulos

図4: 図3と同じ症例。FBMを週1回2ヶ月間実施した(1回の治療につき2回照射)。

## ●●● その他の皮膚疾患

犬の肛門周囲癢についてもFBMの使用が報告されている(16)。この研究では、本症を発症した犬4頭にFBM治療を単独で週1回行い、1回の治療につき2回の連続照射が行われた。治療開始後2週間で全頭に改善が認められ、5週間後には発声、しぶり、舐める行動及び肛門周囲病変に有意な減少が確認された。これらの症例でもやはりFBMの作用機序は不明である。図5に市販のFBM装置で週1回の治療を開始する前の犬の肛門周囲癢の1例を示す。初回の治療から3週間後には、紅斑が軽減し、瘻管にも改善が認められた(図6)。従って、このような症例では創傷治癒に対するFBMの効果

が役立つのではないかと考えられる(1-3)。

上述した疾患の多くは、アトピー性皮膚炎、皮膚に現れる食物有害反応、外部寄生虫症、内分泌疾患、解剖学的異常等の基礎疾患の結果生じるということを覚えておくことが重要である。適切な検査(皮膚掻爬法、細胞診、血液検査、除去食試験等)で基礎疾患の確認をできるかぎり行い、適切な対策を行うことが重要である。

最後に、FBMは合併症のない術創の治癒も促進することが報告されている(3)。FBMは創傷治癒を促進するサイトカインの放出を刺激し、顕微鏡レベルで切開創の改善が認められることが示されている。組織の上皮再形成は完全であり、コラーゲン沈着が改善し、皮膚の炎



© Amaury Briand

図5: FBM治療前の犬の肛門周囲癢。FBMによる治療を週1回行った(1回の治療につき2回照射)。



© Amaury Briand

図6: 初回治療から3週間後の図5と同じ症例。

症も軽いことが示されている。ただし、肉眼ではFBMによる術創の違いは認められなかったことから(3)、さらに大規模な試験によりこれらの結果の検討を行う必要がある(9)。



「FBMは犬の表在性細菌性毛包炎及び深在性膿皮症の治療に用いられており、期待のできる成果が示されている。」

Neoklis Apostolopoulos

### 結論

FBMによるこれらの有望な所見は、複数の犬の皮膚疾患の治療にFBMが利用でき、獣医療においてさらに適用が広がる可能性を示すものである。しかしながら、種々の皮膚疾患治療における本法の有効性と正確な作用機序を解明するには、さらなる研究が必要である。

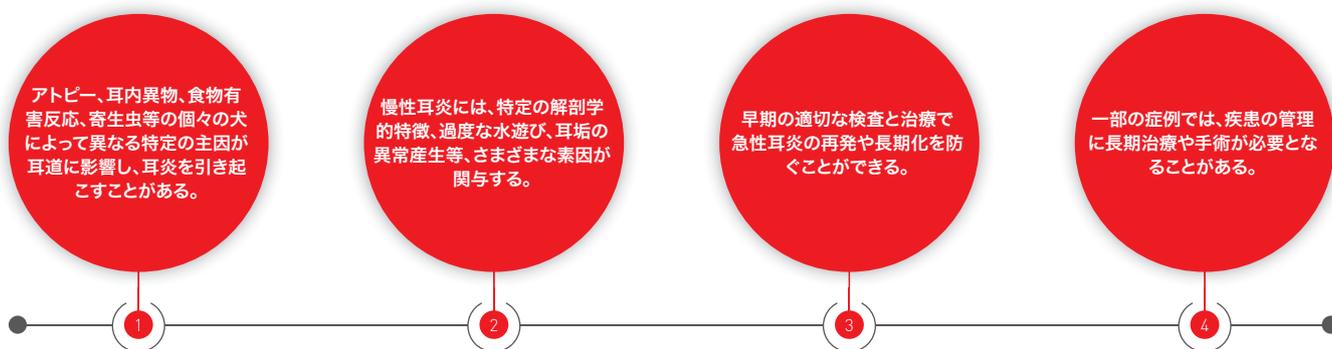
## 参考文献

1. Marchegiani A, Spaterna A, Cerquetella M. Current applications and future perspectives of fluorescence light energy biomodulation in veterinary medicine. *Vet. Sci.* 2021;8:20. <https://doi.org/10.3390/VETSCI8020020>
2. Scapagnini G, Marchegiani A, Rossi G, et al. Management of all three phases of wound healing through the induction of fluorescence biomodulation using fluorescence light energy. *BioS* 2019;31. <https://doi.org/10.1117/12.2508066>
3. Hill PB, Lo A, Eden CAN, et al. Survey of the prevalence, diagnosis and treatment of dermatological conditions in small animals in general practice. *Vet. Rec.* 2006;158:533-539. <https://doi.org/10.1136/VR.158.16.533>
4. Salvaggio A, Magi GE, Rossi G, et al. Effect of the topical Klox fluorescence biomodulation system on the healing of canine surgical wounds. *Vet. Surg.* 2020;49:719-727. <https://doi.org/10.1111/VSU.13415>
5. Marchegiani A, Spaterna A, Fruganti A, et al. Exploring fluorescent light energy as management option for canine superficial bacterial folliculitis. *Front. Vet. Sci.* 2023;10:1155105. <https://doi.org/10.3389/FVETS.2023.1155105/BIBTEX>
6. Marchegiani A, Fruganti A, Spaterna A, et al. The effectiveness of fluorescent light energy as adjunct therapy in canine deep pyoderma: A randomized clinical trial. *Vet. Med. Int.* 2021;66:43416. <https://doi.org/10.1155/2021/6643416>
7. Apostolopoulos N, Mayer U. Use of fluorescent light energy for the management of bacterial skin infection associated with canine calcinosis cutis lesions. *Vet. Rec. Case Rep.* 2020;8:e001285. <https://doi.org/10.1136/VETRECCR-2020-001285>
8. Marchegiani A, Spaterna A, Cerquetella M, et al. Fluorescence biomodulation in the management of canine interdigital pyoderma cases: a prospective, single-blinded, randomized and controlled clinical study. *Vet. Dermatol.* 2019;30:371-e109. <https://doi.org/10.1111/VDE.12785>
9. Perego R, Mazzeo M, Spada E, et al. Critically appraised topic on low-level laser therapy (LLLT) in dogs: An advisable treatment for skin diseases? *Vet. Sci.* 2022;9:505. <https://doi.org/10.3390/VETSCI9090505>
10. Marchegiani A, Fruganti A, Gavazza A, et al. Fluorescence biomodulation for canine interdigital furunculosis: updates for once-weekly schedule. *Front. Vet. Sci.* 2020;9:880349. <https://doi.org/10.3389/FVETS.2022.880349/BIBTEX>
11. Lundberg A, Hathcock T, Kennis RA, et al. *In-vitro* activity of fluorescence photobiomodulation therapy on methicillin-susceptible and -resistant *Staphylococcus pseudintermedius* and *S. aureus*; NAVDF congress abstracts. In: *Vet. Dermatol.* 2023;249-265.
12. Schnedeker AH, Cole LK, Lorch G, et al. *In-vitro* bactericidal activity of blue light (465 nm) phototherapy on methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius*. *Vet. Dermatol.* 2017;28:463-e106. <https://doi.org/10.1111/VDE.12451>
13. Tambella AM, Attili AR, Beribè F, et al. Management of otitis externa with a led-illuminated gel: A randomized controlled clinical trial in dogs. *BMC Vet. Res.* 2020;16:1-14. <https://doi.org/10.1186/S12917-020-02311-9/FIGURES/8>
14. Saridomichelakis MN, Farmaki R, Leontides LS, et al. Aetiology of canine otitis externa: a retrospective study of 100 cases. *Vet. Dermatol.* 2007;18:341-347. <https://doi.org/10.1111/J.1365-3164.2007.00619.X>
15. Gil N, Santoro D, Marsella R. *In-vitro* susceptibility of *Malassezia pachydermatis* to low-level light therapy; NAVDF congress abstracts. In: *Veterinary Dermatology*. John Wiley & Sons, Ltd, 2023;249-265
16. Marchegiani A, Tambella AM, Fruganti A, et al. Management of canine perianal fistula with fluorescence light energy: preliminary findings. *Vet. Dermatol.* 2020;31:460-e122. <https://doi.org/10.1111/VDE.12890>

# 犬の慢性耳炎： 治療より予防が効果的

耳炎は犬でよく認められる疾患だが、適切な対策を速やかに行わないと慢性化しやすい。本稿では、最適なアプローチ法について解説する。

## キーポイント



## イントロダクション

「慢性」とは、臨床経過が長びき、確実な治癒が難しい又は根底にある原因が長く続く状態を指す。これらの定義はいずれも、原疾患のコントロールが十分にできていない、または、持続化させる因子が存在し、それが確認されていない又は十分に解消されていないために治療が奏効しない耳炎にも当てはまる(1,2)。本稿では、なぜ犬は耳炎を起こしやすいのか、耳炎が慢性化するリスクを最小限に留めるためには何ができるのかについて解説を行う。

最初に、耳の解剖学的構造自体が微生物叢のバランスを崩しやすくしていることについて触れておく必要がある。構造的に間擦疹(皮膚同士が擦れ合うことによって生じる炎症)が起こりやすく、重力に反した形態は排液もしにくい(3,4) (図1)。しかしながら、すべての耳炎症例で微生物叢の崩れが認められるわけではなく、大量の耳垢の産生とかゆみが耳炎の原因になることもある。加えて、耳の防御機能と微生物叢による抑制がうまく働かないと二次的に病原体が増殖し、これらが細胞診で確認されるようになる(図2・3) (5,6)。実際に、確定診断には耳炎の全症例で細胞診を行うべきであり、表1にそのヒントを示した。



図1: 耳道の重度な潰瘍を伴う化膿性耳炎

## 急性や慢性の耳炎の原因は何？

獣医師がもっとも間違いやすく慢性化につながりやすい原因には次のようなものがある。

- 細胞診で確認することなく、臨床症状が改善しただけで治療をやめてしまう。
- 薬剤感受性試験を行わずに適当に抗菌剤を使用している。
- 抗菌剤の投与は適切に行っているが、洗浄を十分に行っていない。
- 耳炎の主因の治療を積極的に行わず、再発を招いている。
- 経済的又は通院上の問題(治療費や長期の治療の必



## Gustavo Machicote Goth

DVM, MS (oncology), Clínica Veterinaria Vilanova, Pontevedra, Spain

プエノスアイレス大学卒業、現在は、スペインのポンテベドラ及びサンティアゴ・デ・コンポステラの病院にて皮膚科主任を務める。スペイン小動物専門獣医師会の皮膚科認定医であり、同獣医師会皮膚科学評議会のメンバーとして2004～2008年には事務局長も務めた。欧州及び米国でさまざまな研修コースを担当しており、皮膚病に関する数多くの記事や論文を発表、複数の教科書の共同執筆にも携わっている。

要性)のため、治療選択肢が限られている。

したがって、耳内の恒常性の変動を引き起こし、急性炎症を生じさせる原因を念頭に置いておくことが非常に重要である。効果的なコントロールが行われなかった場合、外耳道や中耳の構造的変化を引き起こし、問題が持続化しやすくなる(2)。犬の耳炎に関するすべての研究において本症を起こしやすくする患者特有の因子について言及しており、犬に多く認められ、耳炎が発生しやすい環境を作っている(7)これらの因子は以下のとおりである(頻度の高い順)。

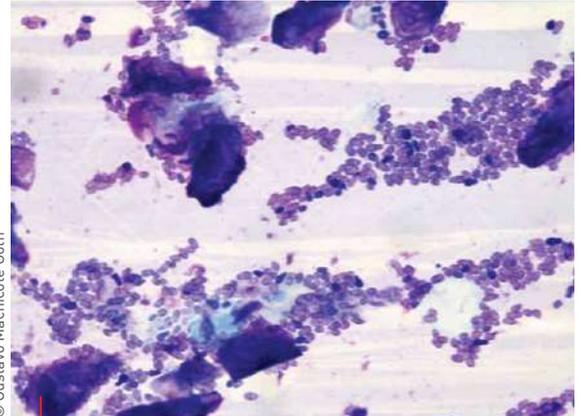
- 犬アトピー性皮膚炎
- 異物(植物片や耳垢結石)
- 食物有害反応
- ミミヒゼンダニの寄生
- 外耳道のポリープや腫瘍
- 点耳薬に対する有害反応
- 内分泌疾患
- 原発性脂漏性疾患
- 一過性の耳内環境の変化(十分な管理が行われていない)
- 耳の毛包虫症(又は他のまれな寄生虫症)
- 耳の糸状菌症

これら根本原因以外では、再発を起こしやすい状況にさせ、治療を難しくかつ効果を出しにくくさせているさまざまな素因が慢性化に寄与していることがある。これらには次のものが含まれる。

- 水遊びをする機会が多い
- 耳道が狭い、長い、深い、毛が多いなど、形態的な因子
- 特発性の耳垢の過剰産生
- 耳が垂れている

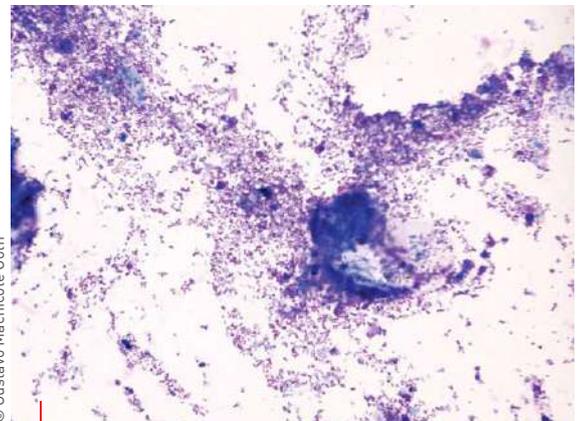
耳炎が生じると、耳垢の産生の増加や炎症による耳道の狭小化により耳内の微小環境の状態も変化する。当然のことながらこれは上皮の移動にも影響を及ぼし、微生物叢のバランス異常を来す。この状態が速やかに解消されない場合は、変化が持続し、耳炎が慢性化する(図4)。

耳炎症例の多くは、前述した主因から始まるが、この問題が解決されなければ、その後に発生するさまざまな病



© Gustavo Machicote Goth

図2:慢性アレルギーの犬の細胞診で確認されたマラセチアのバイオフィーム(40倍拡大)



© Gustavo Machicote Goth

図3:慢性耳炎の犬の細胞診で認められた球菌の異常増殖(10倍拡大)

表1:耳道スワブ細胞診の解釈におけるヒント

- マラセチアは炎症細胞を伴わないことが多い(図2)
- 球菌は好中球性の炎症反応を誘導することが多いが、耳垢に囲まれていることもある(図3)。
- Pseudomonas属及びProteus属は、通常、重度の好中球性炎症反応を引き起こす。
- Corynebacteria属は、他の細菌と共に又は単独で認められることがある。しかし、桿菌であるため、Pseudomonas属やProteus属と比べると病原性は低く、従来型の点耳薬で治療しやすい。



図4: 耳介にポリープ状の過形成が認められた慢性化膿性耳炎



図5: 慢性耳炎に二次的に生じた重度の耳道狭窄を伴う外耳の過形成

態により慢性化することがある(8)。これらの病態には以下のものが含まれる。

- 不適切な治療により耐性菌が発現しやすくなる。
- 侵襲性の細菌が分泌する酵素により鼓膜が破裂する。
- 中耳炎が解消されず、感染が持続する。
- 時間の経過とともに耳道の過形成、線維化、狭窄、石灰化が生じる(図5)。
- 耳垢の蓄積(結石)により上皮の移動が妨げられ、細菌の隠れ蓑になる。
- 治療に反応しない微生物バイオフィームが形成される。
- 過剰な又は刺激性のある耳道洗浄により炎症が起こりやすくなる。

## ●●● 急性耳炎の慢性化を防ぐ

### 主因

主因を特定することができれば、もっとも適切な治療の選択に役立つ。

- **犬アトピー性皮膚炎:** 本疾患が耳内微小環境のバランス異常を引き起こすことは明らかである。罹患犬では、炎症に続発して耳垢が過剰に産生されるだけでなく、ディフェンシン(抗菌ペプチド)が欠損しているため、耳垢による微生物叢のコントロールを上手く行うことができない。微生物叢のバランス異常を伴う又は伴わない耳垢性の耳炎の再発を予防するには、微小環境を乱す可能性のある再燃を防ぐことが重要である。各症例ごとに個別化したアプローチが必要だが、例えば月1回のロキベトマブの投与、毎日のオクラシニブ又はシクロスポリンの維持量の投与、コルチコステロイドのパルス療法(例:週2回)、抗真菌性アゾール(パルス投与を行う)など、全身療法による積極的な対策が推奨される。点耳薬が適している症例もある。コルチコステロイド、消毒剤、抗真菌性アゾール、清浄な耳道を維持する耳垢溶解剤等の点耳薬を週に1~2回投与する。コルチコステロイド点耳薬は、炎症と過剰な耳垢による負の作用を抑制し、微生物が本来の防御機能を発揮できるようにする。多くの症例で

は、消毒薬や抗菌剤を使用することなく微生物叢のバランス異常をコントロールできる。

- **異物:** 臨床経験より、異物や耳垢結石が長期間詰まったままになり、鎮静下又は全身麻酔下で耳鏡検査を行って初めて検出された耳炎症例がある。したがって、丁寧な耳の検査を行い、耳道閉塞の除外や炎症による過剰な耳垢の検出を行うことが強く推奨される。
- **食物有害反応:** 食物アレルギーを見逃すと、耳炎が発生または持続し、慢性化することがある。再発性の耳炎の診断プロトコルでは、除去食試験によりこの可能性を検討すべきである。
- **耳ダニ:** 近年、大環状ラクトン及びイソキサゾリンによる定期的な外部寄生虫駆除薬が用いられるようになってから耳ダニ症はあまり見かけなくなった。耳ダニ症の診断は比較的簡単で、耳垢のタイプによって判断することができる。
- **ポリープ及び腫瘍:** ポリープは主に慢性的な刺激の結果として生じるが、耳道内にはさまざまな腫瘍も発生する可能性がある。増殖性病変は、上皮の移動を妨げ、慢性的な微生物叢のバランス異常を起こしやすくする。中耳に生じた場合は、診断がより難しく、炎症が持続したり、慢性感染が生じる原因になる。
- **点耳薬に対する有害反応:** 点耳薬の使用後耳炎の症状が悪化した場合は、使用した薬剤への接触によって引き起こされる有害反応の可能性が示唆される。点耳薬の使用後、短時間で現れることが多く、主に耳道口に重度の紅斑及び滲出が認められる。
- **内分泌疾患:** 特に甲状腺機能低下症に加えて、副腎皮質機能亢進症、性ホルモンの変動等のホルモンの異常は、耳垢分泌に悪影響を及ぼし、微生物叢のバランス異常が起こりやすい環境を作ることから、さまざまな程度の耳炎が生じる。

- **原発性脂漏性疾患:**一部の犬種で多く認められ、耳垢の性質と量の変化により耳内環境に影響を与える(図6)。
- **一過性の耳内環境の変化:**1つ以上の主因により耳炎を起こしやすい患者では、不適切な洗浄やグルーミングが耳炎の発生と持続化の引き金になることがある。例えば、耳道の毛を抜いたり、耳垢溶解剤の過剰使用や刺激性の強い耳垢溶解剤の使用、綿棒の使用は、耳内環境のバランスの崩れを促進する(8)。
- **耳の毛包虫症:**耳ダニと同様、今日ではまれな疾患であり、新世代の駆除剤の使用によりさらに見かけることがなくなった。ただし、外耳にニキビダニが寄生する可能性は考えられ、大環状ラクトンやイソキサゾリン以外の駆除剤を用いている場合は常に可能性がある。

## 素因

耳炎を起こしやすくする因子については、耳炎の慢性化を防ぐ特定の対策を行うことができる(9)。例を以下に挙げる。

- **泳ぐ機会が多い:**この習慣を完全にやめることができればよいのだが、難しい場合は、水泳後に点耳消毒薬や酸性化剤を用いることで微生物叢のバランス異常の抑制に役立つことがある。
- **構造的な問題:**特定の犬種では耳炎が起りやすい解剖学的特徴を持つ。シャー・ペイがもっとも多い。臨床経験からいうと、介入が必要ない場合は、洗浄剤を使用しない方がよい。解剖学的な構造によって急性炎症が生じた場合は、耳道を清浄に保つことが難しく、多くの場合は、コルチコステロイド点耳薬や耳垢溶解剤を定期的使用する必要がある。



© Gustavo Machicote Goth

図6: コッカー・スパニエルで認められた重度の脂漏症による耳炎

- **耳道の毛が多い:**ビション・フリーゼ等、これも犬種特異的な問題である。耳鏡検査を行うと、被毛が鼓膜の方まで伸びているのが分かる。これらの犬では、主因が存在する場合は耳道を清浄に保つために毛を抜く必要があるかもしれないが、毛包の微小なダメージを防ぐためには、このような方法は避けた方が無難である。
- **耳道が狭い、長い又は深い:**これらの特徴は耳炎の複雑化の最も重要な寄与因子の一つであり、やはり犬種特異的である(例: ジャーマン・シェパード)。例えば、耳道が長いと老廃物が蓄積しやすく、取り除くのも難しい。
- **耳垢の過剰産生:**一部の犬種又は個体では、耳垢の過剰産生が全身性の脂漏症と直接関係していることがあるが、原因を特定するのは必ずしも容易ではない。これらの患者では、耳垢の産生量を減らすために耳垢溶解剤やコルチコステロイド点耳剤の定期的な使用が必要となる。
- **耳が垂れている:**耳介が耳道を覆っている場合、治療が難しく、通気をよくして湿気や老廃物の蓄積を予防することが難しい。

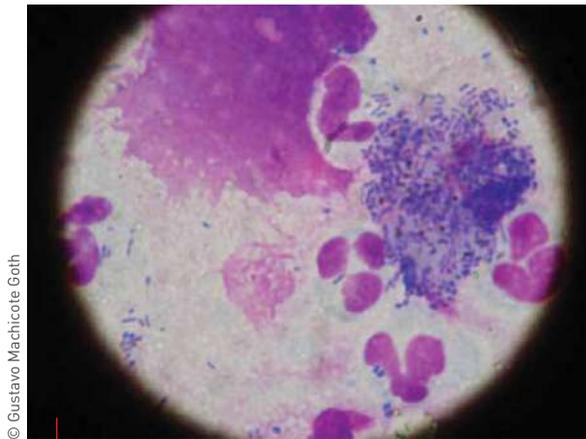
## 持続因子

上述の推奨事項は、耳炎の発生と再発又は慢性化を防ぐためのものである。しかしながら、持続因子が存在する場合は、再発がやむを得ない場合があることを考慮することが大切である。バイオフィームの形成、中耳炎、及び耳道の狭小化、線維化及び石灰化の3つが主な因子として知られている。

### ● バイオフィームの形成

酵母及び一部の細菌(主に *Pseudomonas* 属)は、糖蛋白と空気及び液体の分布経路とともに従来の洗浄方法や抗菌剤が効かない層構造を形成し、持続化を促進している(図7)。 *Fingoldia magna* という細菌は、外耳道の嫌気性日和見病原体で、 *Pseudomonas* 菌によるバイオフィームの形成を促進する(10)。バイオフィームを確認するのはときに容易でないことがあるが、治療に十分に反応しない、色の濃い粘り気のある明るい粘液状の分泌物として認められることがある。バイオフィームは治療によって減らすことができるが、微生物の異常増殖は完全に抑制することができない。

アセチルシステイン及びトリス EDTA は、主にバイオフィームを安定化させている硫黄結合に作用することでバイオフィームを分解するよう働く。鼓膜がダメージを受けていない場合は、過酸化カルバミド等の強力な洗浄液を使



© Gustavo Machicote Goth

図7: 重度の耳炎が認められた犬の細胞診。球菌及び桿菌のバイオフィルムが確認できる(10倍拡大)



© Gustavo Machicote Goth

図8: 中耳炎の犬において認められたホルネル症候群

用することも可能である。いくつかの研究によると、耐性菌による耳炎には、ラクトフェリン、ラクトペルオキシダーゼ、リゾチーム等の酵素洗浄液も効果を示す場合がある。多剤耐性菌による中耳炎には新ブロー液(2% 酢酸アルミニウム及び0.1% ベタメタゾンがベース)が推奨される場合がある(11)。もう一つの選択肢は、全身麻酔下で耳内視鏡を用いて生理食塩液の注入・吸引を行いながら回転ブラシ洗浄を行うことである(12)。

#### ● 中耳炎

中耳の問題は、慢性化した耳炎によくある合併症であり、特に *Pseudomonas* 属等のグラム陰性菌が関与している場合に多く認められる(13)。これらの細菌が分泌する蛋白分解酵素は鼓膜を破り、中耳に感染や炎症産物を波及させる可能性がある。中耳にバイオフィルムが形成されることもあり、鼓室腔に及び、大幅に予後を難しくさせる状況を作り出す(1,14)。中耳炎の全症例について細胞診が必須であり、球菌と桿菌の鑑別を行うことで取るべき対策の判断に大きく役立つ(15,16)。アレルギーのある犬では、マラセチアの異常増殖により慢性化が持続し、一部の症例では、やはりバイオフィルムの形成によって治療が非常に困難になる可能性があることを考慮に入れることが非常に重要である(1,14-16)。加えて、これらの状況では培養検査と感受性試験も必須だが、これらの *in vitro* 検査の結果と *in vivo* での反応には直接的な関係が認められないこともある(1,5,9,10)。経験からいうと、鼓膜が破れている場合は、キノロン系がもっとも安全な抗菌剤であり、通常は広域活性スペクトルを示す。通常、トリス EDTA や N-アセチルシステインを含む洗浄液の併用が推奨されるが、これは、洗浄液を朝に使用することで炎症性物質の除去とバイオフィルムの分解を促進し、あとから使用する抗菌剤に対する感受性を高めることができるためである。

鼓膜破裂を伴う中耳炎が疑われるサインには次のようなものがある。

- 洗浄時に咳をする、嚥下しようとする。
- 鼓室腔付近の喉を押すと痛がる。

- 外耳のフラッシュ洗浄中に泡が出てくる。
  - 健康な耳と比べると鼓膜が破裂した耳ではプローブをより深く挿入することができる。
  - 神経症状がある(図8)。
  - 耳炎が治療に反応せず、レントゲンで鼓室腔内の不透過性の亢進や壁の肥厚が認められる。
- ただし、最適な診断用の画像が得られるのは MRI や CT である(17)。

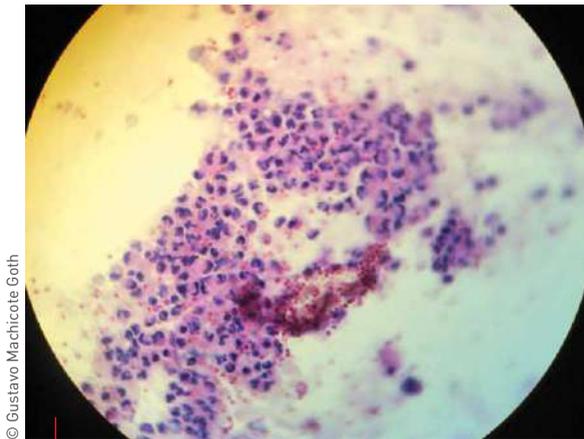
#### ● 耳道の変化

真皮及び外耳軟骨を含む耳道の慢性炎症では、組織の線維化を引き起こし、カルシウム塩が蓄積し、硬く非可逆的な構造を形成する。カルシウムが蓄積する前の早期の段階では、主に皮下層の浮腫によって耳道の狭小化が生じるが、免疫抑制用量のコルチコステロイドの15日間の全身投与により狭窄を改善し、上皮の移動を回復させることができる(14)。加えて、0.1% モメタゾンクリーム又はローションを点耳すると、耳道の開放に役立つかもしれない。



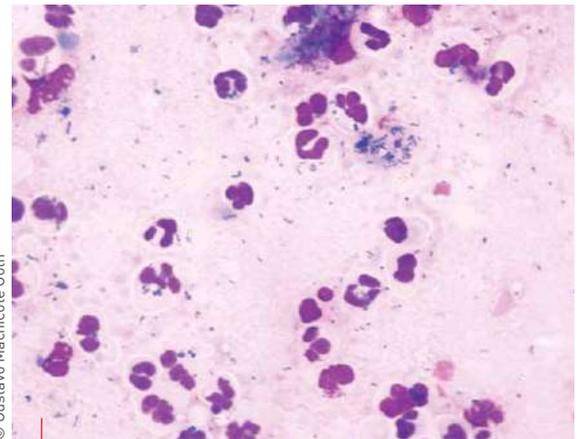
© Gustavo Machicote Goth

図9: アスペルギルス感染による耳炎の耳鏡検査



© Gustavo Machicote Goth

図10: 図9の犬の細胞診ではアスペルギルスの胞子が確認された(10倍拡大)



© Gustavo Machicote Goth

図11: 耳炎の犬の細胞診で確認された桿菌と変性好中球(40倍拡大)

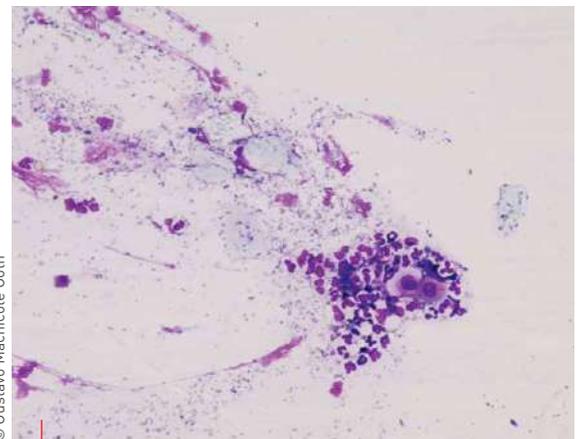
## ●●● 再発しやすい患者の管理

耳内環境のバランスによって非常に再発しやすくなっている場合がある。また、構造的な変化があまりにも重度なため上皮移動の回復が不可能で、焼灼術以外の選択肢が限られている場合もある。以下のように、状況によってはパルス療法が必要になる場合もある。

- 細胞診で豊富な耳垢及びケラチノサイトとともに微生物の異常増殖が持続的に認められる。
- 耳道腔の狭小化が改善せず、洗浄が容易にできない。
- 鼓膜が治癒せず、中耳の細胞診により炎症細胞が観察されなくても微生物が継続的に確認される。

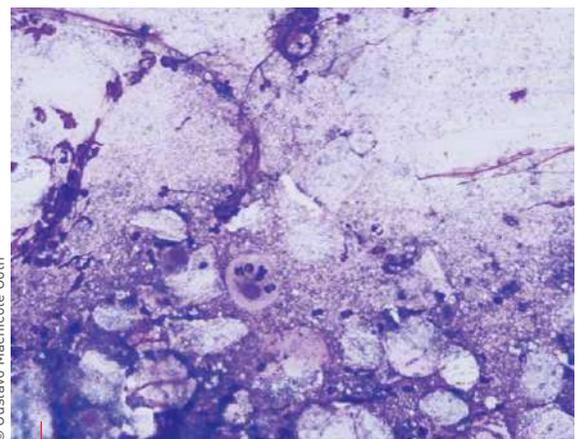
パルス療法では、通常、効果の高い耳垢溶解剤と抗真菌薬及び消毒薬を組み合わせることで異常増殖を抑制し、増殖を予防する。場合によっては、コルチコステロイド(例: ヒドロコルチゾンアセポキシエステル)が役に立つことがあり、過剰な耳垢の産生を抑制して、炎症を抑えるよい方法かもしれない(18)。一部の慢性耳炎の患者では、抗菌剤の過剰投与により治療が困難になり、アスペルギルス等の真菌の感染を生じることがある。これらの症例は、潰瘍等の重度の病変を特徴とし、丁寧な洗浄とアゾール等の抗真菌薬の点耳及び全身投与の併用による集中治療が必要になる(14) (図9・10)。

治療に反応しないバイオフィルムが持続する場合(図11~13)や耳道狭窄が重度で抗炎症薬が効果を示さない場合など、治癒が不可能になる末期的な状況に至ることもある。不可逆的な構造の変化により上皮移動の回復が難しい場合は、再発を防ぐために外科的に耳道を露出し、鼓室胞を搔爬するしか選択肢がない場合がある(図14) (表2)。ただし、主因が残った一部の耳道の上皮に作用しつづける場合は、手術は必ずしも決定的な解決策になるとは限らない。飼い主は、手術は最後の手段であることを理解し、臨床医はこれまで行ってきた内科的治療が失敗したために手術を行うと解釈される可能性があることを知っておく必要がある。



© Gustavo Machicote Goth

図12: 耳炎の犬の細胞診で確認された桿菌(10倍拡大)



© Gustavo Machicote Goth

図13: 治療が困難だった重度の慢性化膿性耳炎の犬の細胞診(10倍拡大)

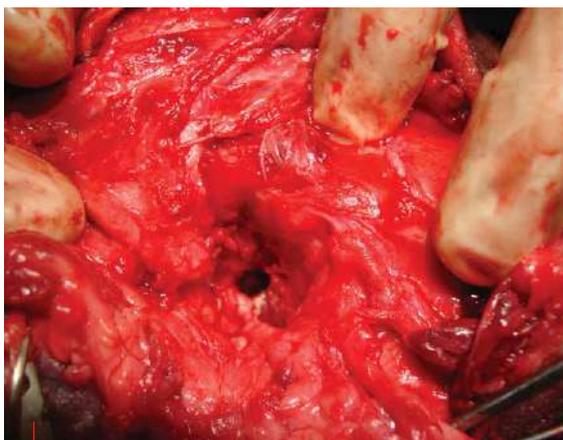


図14:この術中の画像は掻爬術のために鼓室胞を露出したところ

表2:慢性外耳炎の外科的選択肢(1,14,19,20)

#### 側壁の切除

- 垂れ耳のため通気が悪い
- 耳道狭窄のため通気が悪い
- 耳道の毛が多いため通気が悪い
- 内科的コントロールができない脂漏性耳炎
- 垂直耳道の耳垢腺の過形成
- 治療に反応せず垂直耳道が線維化
- 垂直耳道の腫瘍

#### 耳道の全焼灼及び鼓室胞の骨切り術

- 持続性又は不応性の中耳炎
- 鼓室胞の骨髄炎
- 水平耳道の線維化
- 水平耳道の石灰化
- 水平耳道又は鼓室胞の腫瘍

## 結論

予防は常に治療に勝るが、特に耳炎についてはそうと言える。臨床医は、耳炎の主因を知り、素因のために耳炎のリスクが高い犬を見分けられなければならない。丁寧な細胞診に基づく適切で積極的な治療は、急性耳炎が慢性化し非可逆的な変化を起こす可能性を最小限にするのに役立つはずである。



## 参考文献

- Hill, P. Management of chronic infection. In; *Proceedings*, WCVD Congress. Sydney 2020.
- Griffin CE. Otitis techniques to improve practice. *Clin. Tech. Small Anim. Pract.* 2006;21(3):96-105.
- Getty R. Anatomy of the canine. In: *Sisson and Grossman's Anatomy of Domestic Animals*. Philadelphia, WB Saunders. 1996;1214-1245.
- Blauch B, Straffuss AC. Histologic relationship of the facial (7<sup>th</sup>) and vestibulocochlear (8<sup>th</sup>) cranial nerves within the petrous temporal bone in the dog. *Am. J. Vet. Res.* 1974;35:481.
- Ngo J, Taminiou B, Fall PA, et al. Ear canal microbiota – a comparison between healthy dogs and atopic dogs without clinical signs of otitis externa. *Vet. Dermatol.* 2018;29:425-e140.
- Boynosky NA, Stokking LB. Retrospective evaluation of canine dermatitis secondary to *Corynebacterium* spp. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 2015;51(6):372-379.
- Gotthelf NL. Enfermedades del oído. In; *Animales de Compañía*. Buenos Aires; Intermédica. 2001;26-32.
- Carlotti DN. Diagnosis and medical treatment of otitis externa in dogs and cats. *J. Small Anim. Pract.* 1991;32(8):394-400.
- Bajwa J. Canine otitis externa: treatment and complications. *Can. Vet. J.* 2019;60(1):97-99.
- Apostolopoulos, N. The Canine Skin and Ear Bacterial Microbiota. *Today's Vet Pract.* May/June 2023.
- Zalke A. Clinical efficacy of Neo Burow's solution in six dogs with suppurative otitis media. In; *Proceedings*, WCVD Congress Sydney 2020.
- Noxon J. Canine Otitis Externa – Best Clinical Practices: Clinical Consensus Guidelines of the World Association for Veterinary Dermatology. In; *Proceedings*, ESVD Congress Porto 2021.
- Shell LG. Otitis media and otitis interna: Etiology, diagnosis, and medical management. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 1988;18(4):885-899.
- Miller Jr. WH, Griffin CE, Campbell KL. Miscellaneous skin diseases. In *Muller and Kirk's Small Animal Dermatology* 7<sup>th</sup> ed. Missouri: Elsevier Mosby, 2013;708-709.
- Lipscomb H, de Bellis F. A diagnostic approach to canine otitis. *Vet. Focus* 2021;32(1).
- Angus JC. Otic cytology in health and disease. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 2004;34:411-424.
- Sturges BK, Dickinson PJ, Kortz GD, et al. Clinical signs, magnetic resonance imaging features and outcome after surgical and medical treatment of otogenic intracranial infection in 11 cats and 4 dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 2006;20:648-656.
- Niza Virbac Otology Meeting 2023.
- Lanz OI, Wood BC. Surgery of the ear and pinna. *Vet. Clin. Small Anim. Pract.* 2004;34(2):567-599.
- Radlinsky MG, Masan DE. Enfermedades del oído. In; *Tratado de medicina interna veterinaria. Enfermedades del perro y el gato*. Ettinger SJ, Feldman EC (eds). Madrid; Elsevier España S.A.;2007;1168-1186.

# 犬の耳炎におけるバイオフィルムの謎を解き明かす



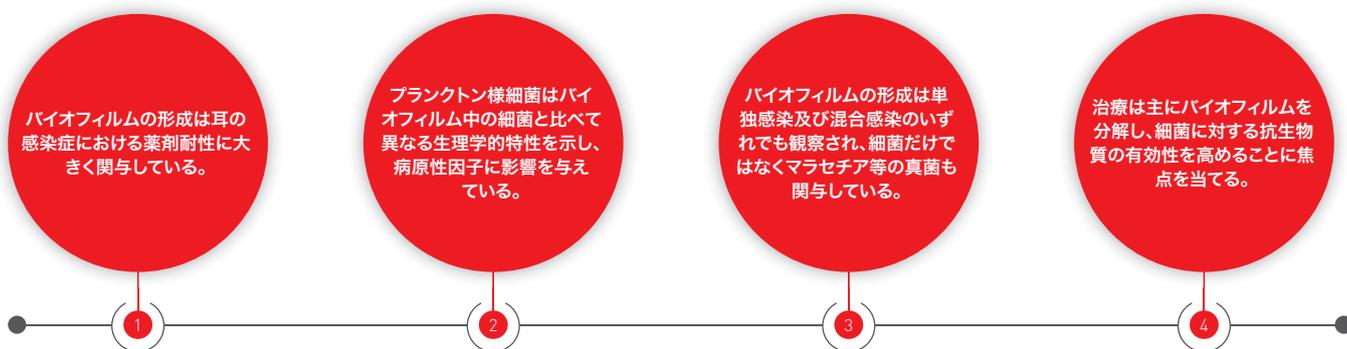
## Caroline Léonard

DMV, Dip. ECVD, MSc., Faculty of Veterinary Medicine, University of Liege, Belgium

2017年にリエージュ大学獣医学部卒業、同校で各科インターン研修を修了。フランス・ボルドーの民間病院に1年間勤務したのち、2019年にリエージュ大学獣医学部に戻り、皮膚科レジデント課程を開始。2023年欧州獣医皮膚科学会の認定を取得。大学で皮膚科診療を続けるかたわら、犬の耳の微生物叢をテーマにした博士論文研究を実施中。

外耳炎の管理ではバイオフィルムが大きな懸念となる。なぜバイオフィルムが問題になるのか、その最善の確認方法と効果的な管理方法について本稿で解説する。

## キーポイント



## イントロダクション

耳炎は一次診療施設でよく遭遇する疾患であり、犬ではアレルギーがもっとも一般的な引き金である。耳道の炎症に二次的に細菌や酵母菌の増殖が起こり、治療を行わないと耳炎は慢性疾患に移行する。このような場合、例えば中耳炎、耳道の石灰化、微生物叢の変化等の持続因子が働き、病原性がより強い細菌の出現につながる(1)。

一部の症例では、特にPseudomonas属等の特定の病原菌が関与している場合、バイオフィルムの形成が観察されることがある(1)。バイオフィルムは特殊な構造をした複雑な微生物の集合体で、一度形成されると取り除くことが非常に難しい。バイオフィルム中の微生物は、

さまざまな因子を利用して免疫系や抗菌剤に対する耐性を強めている(2)。本稿では、バイオフィルムの概念について説明し、その存在を見極め、適切な対策を取り入れるために必要な知識を提供する。

## その下に潜むもの： バイオフィルムの謎を解く

バイオフィルムは微生物の蓄積によって形成された複雑な構造で、独特の組成を持つ細菌集合体を作る。バイオフィルムの構成要素は、主に水分(90%)で、残りの10%が微生物の集合体である(2)。水以外では、細胞外多糖類(extracellular polysaccharides: EPS)、DNA及びタンパク質がバイオフィルム基質の主成分である。これらの成分の組み合わせが、バイオフィルムに

非常に特殊な性質を与えており、細菌の生存性と持続性に大きく影響している(3)。

バイオフィルムの3次元構造は、複数の段階を経て形成される。プランクトン様細菌と呼ばれる自由生活性の細菌が表面に付着又は接着することから始まる。この接着が不可逆的になると、細菌は固着性となる。続いて、増殖した細菌が集まって微小コロニーを形成し、特定の遺伝子を活性化させて細胞外基質を作り始める。バイオフィルムが成熟すると、プランクトン様細菌を含む断片が付着部位から離れて周囲の環境に分散し、バイオフィルムの拡大を促進する(2)。バイオフィルムの大きな利点は、最外層から最内層にかけて栄養素や酸素濃度、増殖速度、遺伝子発現に勾配を生じるということである(4)(図1)。

細菌のバイオフィルムの重要因子の一つに、抗菌剤に耐性を示す保護膜を形成する能力がある。バイオフィルムに包まれた細菌は抗菌剤の作用から守られているため、バイオフィルムを伴う感染は除去が難しくなる(5)。さらに、バイオフィルムは、宿主の免疫系による攻撃を含む環境ストレスに対しても耐性が強く、例えば、白血球による貪食にも抵抗性を示す(6)。もう一つ重要なバイオフィルムの特徴は、遺伝子の水平伝達能を持つことである。バイオフィルム中では細菌同士が密接しているため、遺伝子交換がより効率的で、細菌集団の内部で有利な薬剤耐性形質の拡散が促進される(7)。

クオラム・センシング(細菌が菌体密度を検知し、遺伝子制御によって応じる仕組み)は、バイオフィルム形成の複雑な過程で大きな役割を果たしている。つまり、細菌はクオラム・センシングにより菌体密度に応じて自らの行動を制御し、バイオフィルム中の細菌はEPS等の細胞外基質の重要分子の生成とシンク口することができる(2)。

## ●●● バイオフィルム形成の探究： ○ ○ ○ どの微生物が関与しているのか

グラム陽性菌とグラム陰性菌の両方がバイオフィルムを作ることができる。犬の耳の感染でバイオフィルムの形成がよく報告されている又は観察されている細菌の中では、Pseudomonas属が特に頻繁に認められる病原体であり、高いバイオフィルム形成率が報告されている(8)。バイオフィルムは、単一の微生物で構成されることもあれば、複数の微生物を含むこともあり、後者は多菌性バイオフィルム形成として知られる現象である。このようなバイオフィルムの多様性は、この構造物の複雑さとさまざまな感染において果たす役割を如実に表している(9)。

バイオフィルムを形成することが知られている他の菌種として、表皮ブドウ球菌(Staphylococcus epidermidis)、大腸菌(Escherichia coli)、肺炎桿菌(Klebsiella pneumoniae)、ミラビリス変形菌(Proteus mirabilis)、緑色レンサ球菌(Streptococcus viridans)、黄色ブドウ球菌(Staphylococcus aureus)、Enterococcus faecalis等が人医療における研究で確認されている(2)。獣医療では、耳以外の部位でバイオフィルム形成菌が確認されており、ブドウ球菌や大腸菌などが含まれる(10)。また、バイオフィルムという概念は細菌に限られるものではない。マラセチア等の真菌もバイオフィルム形成能を持つ(11)。このことは、微生物の種を超えたバイオフィルムの形成の重要性を強調しており、さまざまな臨床状況や獣医療という観点からバイオフィルムを理解し、対策をとっていくことの重要性を浮き彫りにしている。また、バイオフィルム対策ではPseudomonas属だけに集中するのではなく、他の微生物の存在について検討することの重要性も強調している。このような感染を効果的に治療するには、病原体

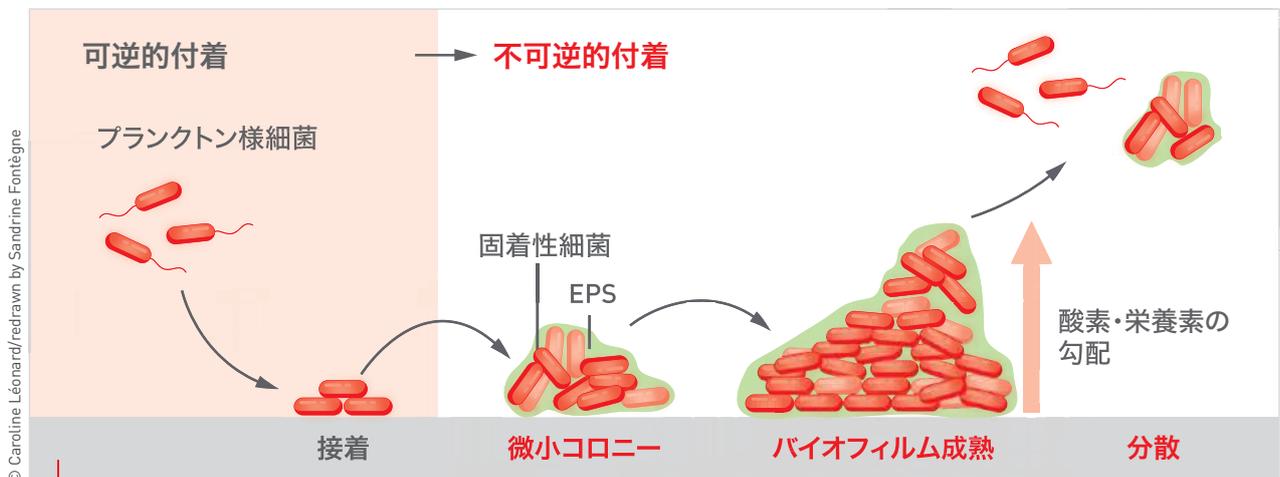


図1: 細菌のバイオフィルム周期の例。3次元構造の形成と分散には、さまざまな段階がある。EPS: 細胞外多糖類

© Caroline Léonard



図2: 粘着質の滲出物と慢性的な構造の変化が認められた犬の外耳道。

の特定が必須である。バイオフィームは、さまざまな菌種で構成される複雑なコミュニティを形成することがあるため、原因菌を特定するまでに起こるであろう多種多様な問題に取り組むには、丁寧に多角的なアプローチが非常に重要となる。

細菌によるバイオフィーム形成の程度は、強弱で分類されることが多く、関与する細菌や真菌によって決まる(12)。例えば、ある研究では、他の細菌と比べて緑膿菌(*Pseudomonas aeruginosa*)を強いバイオフィーム形成菌として着目している(13)。このようなバイオフィーム形成能の分類は、さまざまな菌株の病原性や治療耐性の推定に利用できる可能性があり、臨床上の判断や治療アプローチに役立つかもしれないが、真に臨床および治療上の効果があるかどうかについてはさらなる研究が必要である(12)。

## ●●● バイオフィームの正体： ○ 検出及び視覚化の方法

バイオフィームは肉眼では簡単に見えず、特殊な検出方法が必要になるため、検出は難しいかもしれない(14)。臨床的には、バイオフィームの肉眼的特徴は成熟度、関与する微生物の種類及び部位によって異なり(図2・3)、以下のような異なる特徴を示す(14)。

- 色: 白色透明から灰色、緑色までさまざまである。
- 質感: ヌルヌル、ネバネバした質感から粘液状まで外観が異なる。
- 形状: 薄膜から立体構造までさまざまな形をとる。

臨床経験からいうと、*Pseudomonas* 属感染の場合、典型的な灰色～緑色の粘り気のある又はネバネバした外観のバイオフィームを形成する。これは、これらの性質を示すアルギン酸の存在やピオシアニンの産生によるものかもしれない(15)。

細胞診におけるバイオフィームの所見は、関与する微生物

© Caroline Léonard



図3: 図2と同じ犬の右耳。滲出液が内側一面に広がっている。

物と検体処理の方法によって異なる。多糖類を検出するPAS染色等の特殊染色を用いることができるが、通常の病院では一般的ではないため、検出が難しい(16)。しかし、バイオフィームは細胞外基質(見えないかもしれないが)に囲まれた菌体(細菌、芽胞、菌糸体)の集塊として観察されることがあり、多形核好中球や単核球を伴うことも伴わないこともあることに注意しておく(17)(図4)。

培養検査により、バイオフィーム形成能のある細菌又は真菌を確認することはバイオフィームの有無の診断基準の1つである。しかしながら、偽陰性を示すことがあり、細菌培養と16Sアンプリコン解析に一致しない結果が報告されていることから(18)、確定的な判定方法とは考えない方がいいだろう。従来の培養検査は、主にプランクトン様細菌の増殖を促進するもので、バイオフィーム内での増殖条件を正確に反映するものではない。したがって、プランクトン様細菌の感受性試験の結果に基づいて治療を行っても、真の薬剤耐性を反映するものではないかもしれない。さらには、プランクトン様細菌の培養によりバイオフィーム形成条件を再現することは、

© Caroline Léonard

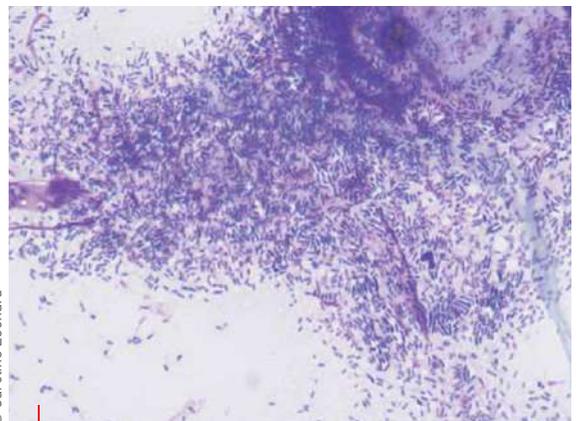


図4: *Pseudomonas* 属によるバイオフィームを含む耳垢検体の細胞診像。高密度に増殖した微生物が確認できる。100倍対物レンズ(油浸)使用。(ディフ・クイック®染色)

採取された細菌と増殖した細菌の間でバイオフィルムの成熟度が異なる可能性があるため、難しいと考えられている。バイオフィルム中の細菌は、プランクトン様細菌と比べてはるかに高い薬剤耐性を示し、感受性試験を行っても治療効果の予測能は低くなる(15)。

このような限界は、液体培地(例:LB培地、ミューラー・ヒントン培地、トリプチケースソイ培地)を用いたクリスタル・バイオレット染色によるバイオフィルム検査等の方法を用いて吸光度測定を行うことでバイオフィルムの形成量を検討する等の代替法の必要性を強調している。これらの方法により、細菌性バイオフィルムの存在とバイオフィルムが抗菌剤治療に及ぼしうる影響についてより包括的な理解を得ることができ(8)、一般的な細菌培養検査では採用されていない。同様にやはり標準的な診断検査には取り入れられていないが、次のような方法もある(19)。

- 走査電子顕微鏡法
- 透過電子顕微鏡法
- 共焦点レーザー走査顕微鏡法
- 蛍光 in situ ハイブリダイゼーション法
- バイオフィルム形成菌の特異的遺伝子を検出するPCR等の分子生物学的手法

バイオフィルムを直接可視化することが難しいため、正確かつ包括的な検査を行うには多くの場合、複数の方法を組み合わせる必要がある。

## ●●● バイオフィルムの制御： 効果的な管理戦略

前述したとおり、バイオフィルムにより細菌は抗菌剤に対する非常に高い耐性を身に付けており、プランクトン様細菌と比べて100~1000倍も高い耐性を示す(5)。そのため、抗菌剤や抗真菌薬によって効果的に細菌感染や真菌感染を治療するには、バイオフィルムを壊すための戦略的なアプローチを開発することが重要である。バイオフィルムを減らすための画期的な解決策の模索は、抗菌剤の作用を高めるだけでなく、薬剤耐性菌による問題の対策への利用が大いに期待でき、獣医療においても研究開発を続けていくことの重要性は明白である。バイオフィルムの分解補助としてよく使用され、効果が証明されているいくつかの方法を知っておくことが役に立つだろう。

**N-アセチルシステイン(N-acetylcysteine:NAC)**は、粘液溶解作用と抗菌作用を併せ持つ。バイオフィルムに対する正確な作用機序は部分的にしか理解されていないが、バイオフィルムを溶解する分子として働くことが示されている。具体的には、細菌の接着を阻害し、細胞外多糖類の産生を抑制、細胞外基質中でジスルフィド

結合を切断して成熟バイオフィルムの分解を促進する。これにより、バイオフィルムの透過性が上昇し、抗菌剤が浸透しやすくなる(20)。さらに、耳道から分離した *S. pseudintermedius* 株及び *P. aeruginosa* 株を用いた in vitro 試験でも、バイオフィルム分解能が示されている。その効果は使用されたNACの濃度によって違いがあるが、約1~2%が推奨されている(13)。実験環境において鼓室内にNACを注入しても安全であることが示されているということも重要で、慢性的な耳漏の治療に耳毒性のない有望な選択肢になりうる(21)。

**エチレンジアミン四酢酸・トロメタミン(トリスEDTA)**の抗菌効果の作用機序については明らかになっている。EDTAはキレート剤として機能し、2価カチオンを捕捉することでグラム陰性菌外膜を障害する。その結果、リポ多糖類が放出されて細菌の細胞膜の透過性が亢進し、抗菌剤が浸透しやすくなる。これと同時に、トリスが緩衝剤として働き、EDTAのキレート作用を高める(22)。トリスEDTAは、緑膿菌に対する抗バイオフィルム作用が示されているが、ブドウ球菌のバイオフィルムに対する作用は異なり、根絶ではなく増殖を阻害することが多い(13)。特定の抗菌剤については、トリスEDTAと組み合わせることで抗菌作用が低下することがあり、このような相互作用を完全に理解するにはさらなる研究が必要であることを付け加えておかなければならない。しかしながら、一部の抗菌剤については、トリスEDTAは補助剤として優れた力を発揮し、相乗的に抗バイオフィルム活性を示す。トリスEDTAは、特に多剤耐性緑膿菌に対する最小殺菌濃度(minimum bactericidal concentration:MBC)及び最小発育阻止濃度(minimum inhibitory concentrations:MIC)を低下させ、マルボフロキサシン、ゲンタマイシン等の抗菌剤の有効性を高めることが in vitro 研究によって示されている(22)。



**「細菌のバイオフィルムの重要因子の一つに、抗菌剤に耐性を示す保護膜を形成する能力がある。バイオフィルムに包まれた細菌は抗菌剤の作用から守られているため、バイオフィルムを伴う感染は除去が難しい。」**

Caroline Léonard

トリス EDTA に加えて、複数の化合物がバイオフィルムに対する活性を持つことが示されており、細菌感染と闘うための武器の幅が広がっている。例えば、銀ナノ粒子、ポピドンヨード及びハチミツはバイオフィルムの管理の代替法として用いられている(23,24)。さらに、バイオフィルム分野の研究が進められ、面白い発見が報告されている。低温大気圧マイクロ波プラズマ、クオラム・センシング阻害剤、バクテリオファージ等の画期的な方法も抗バイオフィルム作用を持つ可能性のある方法として開発されつつある(23,25)。これらのアプローチは、バイオフィルム関連の問題に取り組む私たちの能力を高め、将来の効果的な治療方法になるのではと期待されている。

## 結論

バイオフィルムの形成は、特に慢性耳炎における *Pseudomonas* 属、ブドウ球菌等のさまざまな細菌感染症の病原性を決める重要な因子である。しかしながら、バイオフィルムの形成においてはマラセチア等の酵母菌の役割も無視してはならない。特定の肉眼的及び顕微鏡的特徴が観察され、治療が上手くいかないときは、バイオフィルム形成が関与している可能性を考慮することが非常に重要である。バイオフィルムの存在を検出する又は疑うことで、より確実な治療戦略を取り入れることができ、これらの頑固な感染を完全に制圧する望みを高めることができる。



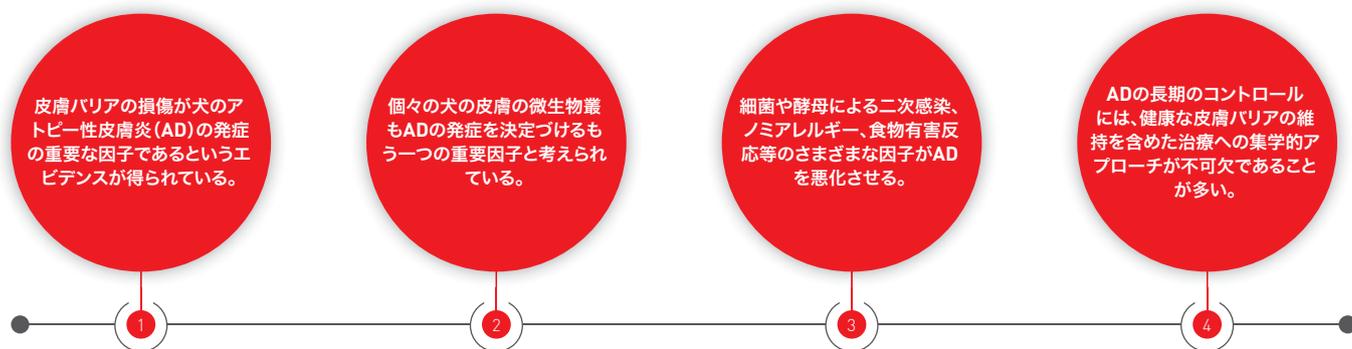
## 参考文献

1. Paterson S. Discovering the causes of otitis externa. *In Pract.* 2016;38(S2):7-11. DOI:10.1136/inp.i470
2. Sharma S, Mohler J, Mahajan SD, et al. Microbial biofilm: a review on formation, infection, antibiotic resistance, control measures, and innovative treatment. *Microorganisms* 2023;11(6):1614. DOI:10.3390/microorganisms11061614
3. Mann EE, Wozniak DJ. *Pseudomonas* biofilm matrix composition and niche biology. *FEMS Microbiol. Rev.* 2012;36(4):893-916. DOI:10.1111/j.1574-6976.2011.00322.x
4. Stewart PS, Franklin MJ. Physiological heterogeneity in biofilms. *Nat. Rev. Microbiol.* 2008;6(3):199-210. DOI:10.1038/nrmicro1838
5. Høiby N, Bjarnsholt T, Givskov M, et al. Antibiotic resistance of bacterial biofilms. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2010;35(4):322-332. DOI:10.1016/j.ijantimicag.2009.12.011
6. Ciofu O, Moser C, Jensen PØ, et al. Tolerance and resistance of microbial biofilms. *Nat. Rev. Microbiol.* 2022;20(10):621-635. DOI:10.1038/s41579-022-00682-4
7. Jolivet-Gougeon A, Bonnaure-Mallet M. Biofilms as a mechanism of bacterial resistance. *Drug Discov. Today Technol.* 2014;11:49-56. DOI:10.1016/j.ddtec.2014.02.003
8. Robinson VH, Paterson S, Bennett C, et al. Biofilm production of *Pseudomonas* spp. isolates from canine otitis in three different enrichment broths. *Vet. Dermatol.* 2019;30(3):218-e67. DOI:10.1111/vde.12738
9. Orazi G, O'Toole GA. "It Takes a Village": Mechanisms underlying antimicrobial recalcitrance of polymicrobial biofilms. *J. Bacteriol.* 2019;202(1):10.1128/jb.00530-19. DOI:10.1128/jb.00530-19
10. Abdullahi UF, Igwenagu E, Mu'azu A, et al. Intrigues of biofilm: A perspective in veterinary medicine. *Vet. World* 2016;9(1):12-18. DOI:10.14202/vetworld.2016.12-18
11. Brilhante RSN, Rocha MG da, Guedes GM de M, et al. *Malassezia pachydermatis* from animals: Planktonic and biofilm antifungal susceptibility and its virulence arsenal. *Vet. Microbiol.* 2018;220:47-52. DOI:10.1016/j.vetmic.2018.05.003
12. Monfredini PM, Souza ACR, Cavalheiro RP, et al. Clinical impact of *Candida* spp. biofilm production in a cohort of patients with candidemia. *Med. Mycol.* 2018;56(7):803-808. DOI:10.1093/mmy/myx133
13. Chan WY, Hickey EE, Page SW, et al. Biofilm production by pathogens associated with canine otitis externa, and the antibiofilm activity of ionophores and antimicrobial adjuvants. *J. Vet. Pharm. Ther.* 2019;42(6):682-692. DOI:10.1111/jvp.12811
14. Aparna MS, Yadav S. Biofilms: microbes and disease. *Braz. J. Infect. Dis.* 2008;12:526-530. DOI:10.1590/S1413-86702008000600016
15. Høiby N, Bjarnsholt T, Moser C, et al. ESCMID guidelines for the diagnosis and treatment of biofilm infections 2014. *Clin. Microbiol. Infect.* 2015;21:S1-S25. DOI:10.1016/j.cmi.2014.10.024
16. Parnell-Turner H, Griffin CE, Rosenkrantz WS, et al. Evaluation of the use of paired modified Wright's and periodic acid Schiff stains to identify microbial aggregates on cytological smears of dogs with microbial otitis externa and suspected biofilm. *Vet. Dermatol.* 2021;32(5):448-e122. DOI:10.1111/vde.13009
17. Gelardi M, Giancaspro R, Cassano M. Biofilm in sino-nasal infectious diseases: the role nasal cytology in the diagnostic work-up and therapeutic implications. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2023;280(4):1523-1528. DOI:10.1007/s00405-022-07748-2
18. Léonard C, Thiry D, Taminiau B, et al. External ear canal evaluation in dogs with chronic suppurative otitis externa: comparison of direct cytology, bacterial culture and 16S amplicon profiling. *Vet. Sci.* 2022;9(7):366. DOI:10.3390/vetsci9070366
19. Kishen A, Haapasalo M. Biofilm models and methods of biofilm assessment. *Endodontic Topics* 2010;22(1):58-78.
20. Dinicola S, De Grazia S, Carlomagno G, et al. N-acetylcysteine as powerful molecule to destroy bacterial biofilms. A systematic review. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2014;18(19):2942-2948.
21. Chan CY, Conley SF, Salameh S, et al. Otologic safety of intratympanic N-acetylcysteine in an animal model. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2023;173:111702. DOI:10.1016/j.ijporl.2023.111702
22. Buckley LM, McEwan NA, Nuttall T. Tris-EDTA significantly enhances antibiotic efficacy against multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* *in vitro*. *Vet. Dermatol.* 2013;24(5):519-e122. DOI:10.1111/vde.12071
23. Sadekuzzaman M, Yang S, Mizan M, et al. Current and recent advanced strategies for combating biofilms. *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.* 2015;14(4):491-509. DOI:10.1111/1541-4337.12144
24. Hoekstra MJ, Westgate SJ, Mueller S. Povidone-iodine ointment demonstrates *in-vitro* efficacy against biofilm formation. *Int. Wound J.* 2017;14(1):172-179. DOI:10.1111/iwj.12578
25. Kim EJ, Hyun JE, Kang YH, et al. *In-vitro* antibacterial and antibiofilm effects of cold atmospheric microwave plasma against *Pseudomonas aeruginosa* causing canine skin and ear infections. *Vet. Dermatol.* 2022;33(1):29-e10. DOI:10.1111/vde.13030

# 犬のアトピー性皮膚炎における皮膚バリア

犬のアトピー性皮膚炎について私たちの理解は進歩し続けている。本稿では、特に皮膚バリアの役割とその機能不全が本疾患にいかんして寄与するか見ていこう。

## キーポイント



## イントロダクション

皮膚は驚異的な構造をもち、かつ身体で最大の臓器である。体内の臓器と外的環境を隔てる極めて重要なバリアであり、異物から個体を守るとともに全体的な健康にも寄与し、表皮は環境条件の変化に合わせて恒常性維持能を持つ動的な構造として進化してきた。本稿では、犬のアトピー性皮膚炎(canine atopic dermatitis: cAD)における皮膚バリアの役割について見直し、その健康をいかんして最適に維持するか解説を行う。

## 表皮の解剖

皮膚の表皮層は、(内側から外側へ)基底層、有棘層、顆粒層及び角質層の角質細胞で構成される複数の層から成る。角質細胞は、皮膚の角化過程の最終産物であり、犬では表皮の入れ替わりに約22日かかる。基底層で生まれた新しい細胞が外側へと移動し、外層の死んだ細胞を置換していく。細胞同士は、コレステロール、遊離脂肪酸及びセラミドから成る脂質が豊富なラメラ構造を持つ細胞外の脂質マトリックスでつなぎ止められている。皮膚バリアはよく「レンガ構造」に例えられる。角質細胞が「レンガ」で、細胞間の脂質の豊富な層が「モルタル」の役目を果たしている(図1a)(1)。角質層、特

に脂質マトリックスの正常構造は、皮膚のバリア機能の維持に重要である。

細胞間脂質に加えて、最外層の角質層はさまざまな疎水性分子で覆われ、微生物やアレルゲンに対する保護バリアを形成している。人及び犬のアトピー性皮膚炎(atopic dermatitis: AD)における、皮膚表面の機能と脂質については盛んに研究が行われており、AD病変における脂質組成(遊離脂肪酸及びセラミド)とラメラ構造の変化は皮膚バリアの健全性を損なうものと考えられている(図1b)(2)。皮膚バリアの機能不全とcADの発症との因果関係については決定的なエビデンスはまだないが、cADの表皮バリア構造の欠損については、細胞骨格蛋白プラコフィリン2(PKP2)やフィラグリン(FLG)等をコードする複数の遺伝子が候補として関連が報告されている(3)。人医学では、経表皮水分蒸散量(transepidermal water loss: TEWL)及び皮膚水分量(skin hydration: SH)が皮膚バリア機能、アトピー患者における治療の有効性及び化粧品の評価に用いられている(4)。TEWL及びSHの測定は非侵襲的で簡便なため、臨床試験にも取り入れられることが多いが、犬への使用についてはまだ標準化されていない。



## Yun-Hsia Hsiao

DVM, Dip. AiCVD, Vet Derm Tokyo, Kanagawa, Japan

台湾の嘉義大学にて獣医学位を取得。中興大学において外科学修士課程を修了後、アジア獣医皮膚科学会のレジデント研修を経て専門医に。皮膚科医として台北の二次診療センターに7年間務めたのち、2019年に日本へと渡り皮膚科獣医師グループVet Derm Tokyoに参加。臨床診療を行う傍ら、獣医療検査機関における開発にも携わる。

### ●●● 皮膚微生物叢



皮膚には微生物叢として知られる多種多様な種類の微生物(細菌、マラセチア及び真菌)がコロニーを形成して住んでいる。近年、次世代シーケンシングの発達により、さまざまな皮膚常在菌が特定されており、同じ犬でも体の部位によって微生物叢が非常に大きく異なることが明らかになった。特筆すべきは、局所療法や全身投与薬(特に抗菌剤)、ときには環境条件の影響すら受けやすいということである。

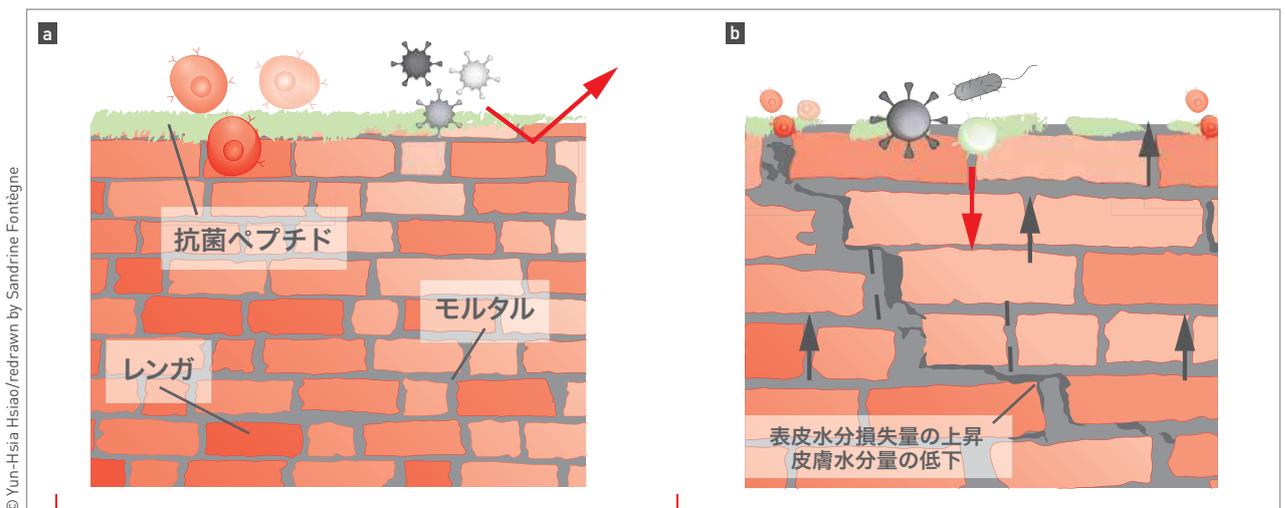
生後早期に多様な微生物叢に接することで、無害な微生物に順応することができるが(5)、これは人のアトピーにおける「衛生仮説」を反映している。この仮説は、人での増加が続いているアトピー性疾患の有病率を説明するために、1989年に提唱された。幼少期の感染率が高いほど、その後の人生でアトピー性疾患から守られる可能性を示唆している。新生児はヘルパーT2(Th2)細胞よりの免疫応答を示す傾向にあるが、生後、微生物への暴露の影響を受けて急速にこのスイッチが切られるか、または、アレルゲンへの早期の接触により高められる。Th2はアレルギー反応に関与することが知られており、

一方のTh1は基本的には感染性病原体に対して誘導される。Th1とTh2は平衡状態にあるのが理想的であり、Th1/Th2のバランスがとれている幼児はその後の人生でアトピー性疾患を起こしにくい。残念ながら、cADではこの衛生仮説を支持する研究結果は得られていないが、健康な犬では皮膚微生物叢が多様性に富むが、これに比べてアトピーの犬では皮膚微生物叢の多様性が低いことが研究で示されている(6)。さらにcADの再燃においては、ブドウ球菌の大幅な増加により微生物叢のバランスが一時的に崩れる(ディスバイオーシス)。しかし、抗菌薬による治療後と寛解中は、TEWLが低下し、微生物叢の多様性も回復する(7)。

### ●●● 犬のアトピー性皮膚炎



cADは、主にT細胞によって引き起こされる炎症を伴う掻痒性皮膚疾患である。その発症には複数の因子が関わっており、免疫調節の異常、皮膚バリアの異常、遺伝的素因、環境因子及びディスバイオーシスの複雑な相互作用が関与している(図2)。cADの発症には環境因子が大きな役割を果たしていると考えられており(3)、特に子犬期の生活スタイルは免疫系の成熟に大きな影



© Yun-Hsia Hsiao/redrawn by Sandrine Fontégne

図1a:「レンガとモルタル」で例えられる角質層のモデル概念。レンガ(角質細胞)は隙間を生めるモルタルでつなぎ止められている。皮膚の脂質マトリックスには、抗菌作用を持つことが知られているペプチドが存在し、正常な微生物叢のバランスを維持し、病原菌を抑制している。

図1b:「レンガとモルタル」モデルは、表皮バリアが損傷すると何が起きるかも説明できる。セラミドの分布が減少するとともに表皮の水分損失量が上昇し、皮膚の水分量が低下する。皮膚の脂質バリアの損傷により微生物やアレルゲンの侵入を効果的に防げなくなることも着目。

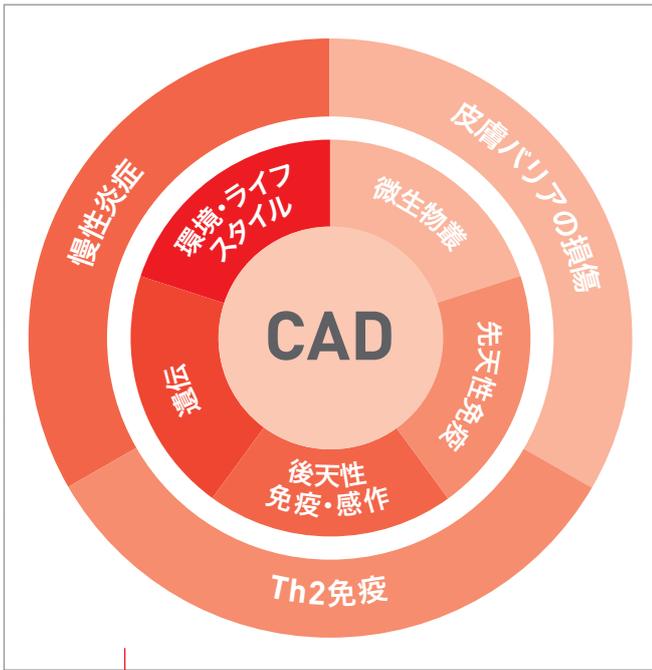


図2:cADの病態発現にはさまざまな相互作用因子が関与する。単一の疾患と考えられているが、その効果的な管理には多種多様な治療戦略を取り入れることが重要である。

響を及ぼす。そのため、自然の多い環境で育つ、家族が多い、他の動物と接する機会があるといった要素は、その後のcADの発症リスクを抑制する可能性がある。加えて、犬回虫への感染は、コナヒョウダニ(チリダニ)によるcADに対して保護効果がある可能性もある(3)。

cADの主な臨床像は、季節性又は非季節性のパターンを示す掻痒である。眼周囲、口唇部、腋窩、鼠径部、肛門周囲及び四肢に病変が観察されることが多い(図3)。cADの犬は、二次細菌感染やマラセチアの異常増殖を伴うことが多い外耳炎や肢端炎等の問題が再発しやすい。cADの診断は、ノミの寄生、ノミアレルギー性皮膚炎、ヒゼンダニ症、食物有害反応等の特にcADと類似する

他の掻痒性皮膚疾患を除外することで行う。外部寄生虫駆除剤の投与、診断検査及び除去食試験が完了したら、Favrotの診断基準を用いてcADの臨床診断を行う(表1)(8)。cADに關与するアレルゲンの特定には、皮膚検査及び血清IgE検査があるが、これらの検査はアレルゲン特異的免疫療法を考慮する場合にのみ必要とされることを知っておくべきである(9)。



## 複雑化因子：膿皮症

Staphylococcus pseudintermediusは、犬の皮膚の常在菌の1つであり、日和見感染を起こして膿皮症や外耳炎を起こすが、cADや食物有害反応が根底にあることも多い(10)。健康な皮膚の角質層細胞外間隙には、抗菌ペプチド、ペータディフェンシン、カテリシジン等の細菌の異常増殖を抑える防御機構が生まれつき備わっている(11)。微生物叢と皮膚バリアは一緒に働いて正常な構造を保ち、外部環境から体を守っている。cADにおいてブドウ球菌に対する感受性を上昇させる正確な寄与因子については完全には解明されていない。皮膚の細菌感染(表在性毛包炎及び膿皮症)の診断は、臨床像(丘疹や膿疱、表皮小環(図4)及び細胞診による細胞内球菌の存在に基づいて行われる。細菌による二

表1:Favrotの犬アトピー性皮膚炎診断基準

5個以上に該当する場合は、少なくとも80%の確率でADが掻痒の原因と考えられる。

1. 3歳未満で発症
2. 主に室内で飼育している
3. グルココルチコイド反応性の掻痒が認められる
4. 初発時は掻痒のみで病変はない
5. 前肢に病変が出現
6. 耳介に病変が出現
7. 耳の辺縁部には病変がない
8. 腰背部には病変がない

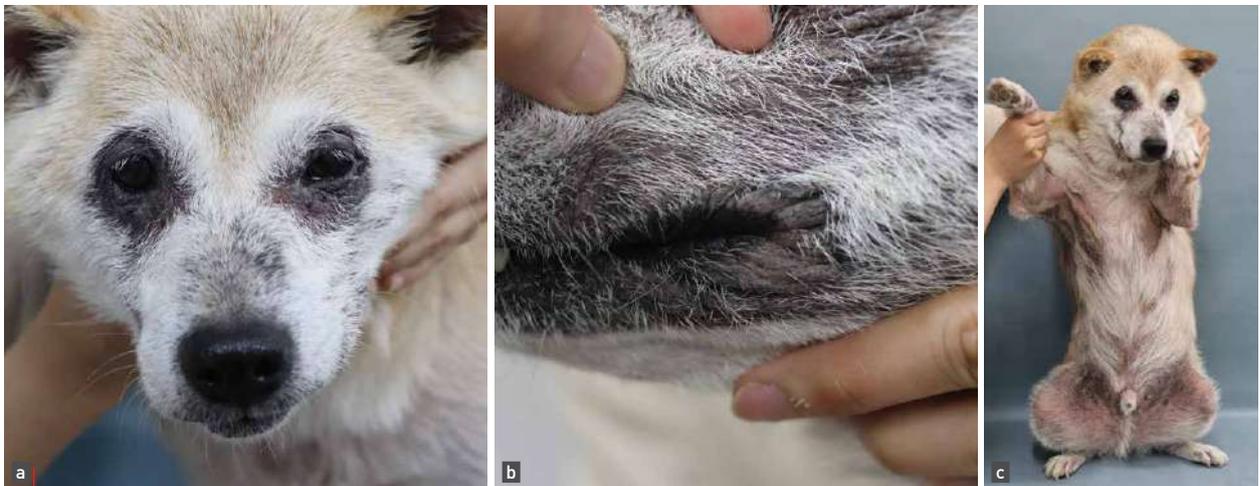


図3:cADに多い病変分布と臨床像。(a)眼周囲(b)口唇部及び(c)腹部に脱毛が確認された。

次感染の管理は、局所療法が有効である。シャンプーによる清潔な皮膚と被毛の維持は健康な皮膚バリアの促進に役立ち、cADの犬には特に効果的である。シャンプーは、皮膚表面や被毛に付着したアレルゲンを取り除き、さらなる刺激を防ぐことができる。さらに、in vitro 試験において、消毒成分が含まれるシャンプー剤やムース剤により効果が最長で14日間持続することが報告されている(12)。したがって、表在性膿皮症の治療にはクロルヘキシジン、過酸化ベンゾイル、乳酸エチル、ポビドンヨード又はトリクロサンを含む製品が治療に役に立つと考えられる(13)。週2~3回使用し、病変が消失したら週1回に減らす(13)。加えて、ムピロシン及びフシジン酸は多剤耐性 *S. pseudintermedius* (multidrug-resistant *S. pseudintermedius*: MRSP) を生じにくいため、外用剤としての使用が推奨される。抗菌薬の全身投与は、局所療法で効果がなかった場合や局所療法では届かない深さや部位の感染が認められる場合のみ考慮し、感受性試験の結果に基づき抗菌剤の選択を行うべきである。一般的に、病変が解消してから2週間は治療を継続する。ただし、MRSPが世界的に増加していることから、患者の状態が許せば、全身性抗菌薬の繰り返しの投与よりも局所療法を優先することが強く推奨される。

## ●●● 複雑化因子：マラセチア



*Malassezia pachydermatis* は、皮膚表面に住む脂質依存性の酵母である。cADにおける過剰な皮脂、角質層バリア機能の損傷、免疫応答の異常は、この日和見病原体の異常増殖を促進する可能性がある(14)。ブドウ球菌と同じように、生後ごく間もない時期に母犬が舐めたり、授乳したりすることで子犬に定着する。マラセチアは、条件が合えば角質層内で増殖し、大量の抗原やアレルゲンを産生する(14)。cADでは、これらの抗原が表皮に浸透して免疫反応を誘発し、掻痒や紅斑を生じる。マラセチアは、耳周囲の皮膚皺、口唇、肛門、腋窩、鼠径部、爪・趾間など、湿度が高い部位で増殖する傾向がある。臨床症状は、悪臭や脂漏を伴う掻痒及び紅斑として現れることが多い。マラセチア皮膚炎の標準的な診断方法はないが、皮膚細胞診と一致する臨床像がもっとも有効な方法である。培養検査、組織病理検査及びIgE検査は、臨床上診断の価値はほとんどない。

イミダゾール、クロトリマゾール、クリンバゾール、ミコナゾール等の外用抗真菌薬が治療の第一選択肢である。テルピナフィンと2%クロルヘキシジン・2%ミコナゾールを含むシャンプー剤でも代用することができる。消毒成分もマラセチアの異常増殖を大きく抑制することができるが、クレンジングオイルを含む保湿系薬浴剤やセラミドベースの保湿剤を含む保湿シャンプー剤でも同様の臨床効果が示されている(15)。



© Yun-Hsia Hsiao

図4: (a) 丘疹 (b) 膿疱及び (c) 表皮小環は、アトピー性皮膚炎に続発する表在性細菌感染症によく見られる臨床症状である。

## ●●● 複雑化因子： ノミ及び食物有害反応



ノミの駆除と食物アレルゲンの除去は、かゆみの閾値を下げ、最終的に生活の質を改善するため、cADの管理で非常に重要な戦略である。薬浴は外用薬を洗い流して効果を下げってしまうため、年間を通したノミのコントロールには経口の成虫駆除剤が有効である。イソキサゾリン製剤は、速効性で投与後24時間以内にノミを駆除し、ノミの咬傷を最小限に防ぐことができる。

食物有害反応はcADと併発することがあり、cADが疑われる病変を示す犬の9～50%が食物有害反応も有すると推定されている。食物有害反応とアトピー性皮膚炎(主に環境アレルギーが原因)を鑑別するには、新奇タンパク又は加水分解タンパクを用いた厳密な除去食試験を8週間行う必要がある。また、どの食物がアレルギーなのか特定するために除去食試験後に負荷試験を実施し、毎日の食事からアレルギーを除去することが推奨される。食物有害反応の正確な免疫機序は完全には理解されていないが、除去食試験で臨床症状に大きな改善が認められた罹患犬の90%において負荷試験で臨床症状の再発が認められ(掻痒、肢端を舐める、顔を擦る)、一部の症例では負荷試験の数時間以内に症状が再発したことが研究によって報告されている(16)。

## ●●● cADのコントロールと管理

cADは根治しない皮膚疾患であり、通常は、生涯とおして個々の患者に合わせた管理を必要とする。アレルギー特異的免疫療法が特異的な治療であり、皮膚検査及び血清IgE検査で特定された環境アレルギーを徐々に濃度を上げながら注射で投与する。免疫療法の臨床有効性は約60%で、目に見える改善が認められるようになるまで9～12ヶ月間を必要とすることがある(17)。近年、従来の皮下注射法に代わって、経リンパ節免疫療法及び舌下免疫療法が可能になった。これらは、誘導が早く、舌下投与では注射針を必要としない(18)。ただし、免疫療法で臨床症状が改善するまでは、掻痒と皮膚病変の管理を継続することが重要である。cADの管理は、病期によって異なる。例えば、急性的な再燃に対する速やかな介入、慢性期の管理、再発の防止などである。掻痒がADの主な症状で、皮膚病変は掻痒に二次的に起こることが多いことから、治療の焦点は掻痒のコントロールに置くべきである。掻痒の強さ及び病変の分布と範囲に応じて局所療法又は全身療法を選択することができる。急性の再燃をコントロールするには、グルココルチコイド(局所及び全身投与)及びオクラシチニブが速効性があるためもっとも効果が高いと考えられているが、グルココルチコイドは多飲多尿、多食、易感染性、医原性副腎皮質機能亢進症等の有害作用を示す可能性がある。長期又は高用量のグルココルチコイドの使用は、注意深くモニタリングを行う必要があり、可能であれば他の方法に切り替える。病変が軽度になったら、残存する掻痒と軽度の炎症の管理には、掻痒原性のシグナル伝達経路と炎症性サイトカインの抑制に効果のあるオクラシチニブが推奨される。ただし、初期の1日2回2週間の投与期間の終了後に1日1回に切り替えた際にリバウンド現象を示す患者も多い(19)。これを防ぐには、外用のヒドロコルチゾンアセポネ酸エステルを追加し、併用療法を行うことができる(20)。

これらの方法は、リアクティブ療法と呼ばれ、主に再燃中や掻痒の管理に用いられる。皮膚の状態がコントロールできたら、シクロスポリンやタクロリムス等の身体への負担が少なく、狭域の薬剤に治療を切り替える。シクロスポリンは、リンパ球細胞質と結合してカルシニューリンを阻害し、T細胞の活性化を阻害してそのメディエータを抑制する。シクロスポリンが臨床効果を示すまでには2～4週間かかるが、半減期が長いので、他の医薬品と比べると、投与頻度を漸減しやすい。長期投与にも安全と考えられているが、初期には嘔吐や下痢などの一過性の副作用が生じる可能性がある。これらの副作用は特に治療を行うことなく自然解消することが多い。タクロリムス軟膏は、外用グルココルチコイドで観察されるような有害反応(皮膚萎縮、面皰等)を起こさないが、一部の犬では軽度の刺激が認められることがある。良好に管理された症例では、ロキベトマブ(cADの掻痒メディエータであることが多いインターロイキン-31に対するモノクローナル抗体)がプロアクティブ療法として推奨される(21)。急性再燃の引き金になる可能性がある残存する無症候性の炎症を一貫して抑制するというのがコンセプトである。

cADの再発を予防するには、皮膚バリア機能を直接回復させることも重要な要素であり、長年にわたり必須脂肪酸の経口投与又は脂肪酸が豊富な食事が用いられてきた。必須脂肪酸は、cADの犬の投薬スコアと掻痒を9ヶ月にわたり減少させることが示されているが(22)、抗ヒスタミン薬やプロバイオティクスについては、cADの治療選択肢としての役割を支持する十分なエビデンスは得られていない。



「cADの発症には環境因子が大きな役割を果たしていると考えられており、特に子犬期の生活スタイルは免疫系の成熟に大きな影響を及ぼす。」

Yun-Hsia Hsiao

## 結論

犬のアトピー性皮膚炎(cAD)は、獣医療でよく認められる慢性かつ再発性の掻痒性皮膚疾患である。病態の発症機序には皮膚バリアの損傷が関与しており、角質層の異常に関連する遺伝子や免疫系のバランスに影響を及ぼす微生物叢及び環境因子のすべてが発症に関与している。治療プロトコールと治療戦略は、この10年間で大きな進歩を遂げたが、適切な診断がcADの管理の第一歩である。細菌や酵母による感染の併発は治療の有効性を妨げる可能性があり、治療方法の選択は最終的には病期と重症度によって決まる。アトピー性皮膚炎は、根治する疾患ではないが、多角的なアプローチにより良好な生活の質が得られ、健康な皮膚バリアの構築は掻痒と炎症のさらなる悪化の防止に役立つはずである。



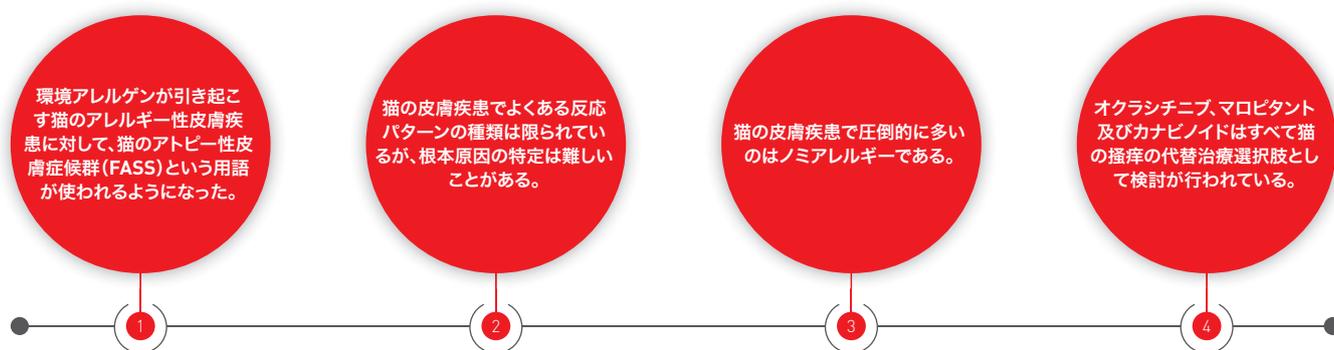
## 参考文献

1. Elias PM. Epidermal lipids, barrier function, and desquamation. *J. Invest. Dermatol.* 1983;80 Suppl:44s-49s.
2. Chermprapai S, Broere F, Gooris G, et al. Altered lipid properties of the stratum corneum in Canine Atopic Dermatitis. *Biochim. Biophys. Acta Biomembr.* 2018;1860(2):526-533.
3. Hensel P, Saridomichelakis M, Eisenschenket M, et al. Update on the role of genetic factors, environmental factors and allergens in canine atopic dermatitis. *Vet. Dermatol.* 2023; <https://doi.org/10.1111/vde.13210>.
4. Darlenski R, Kozyrskyj AL, Fluhr JW, et al. Association between barrier impairment and skin microbiota in atopic dermatitis from a global perspective: Unmet needs and open questions. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2021;148(6):1387-1393.
5. Bizikova P, Pucheu-Haston CM, Eisenschenk NCM, et al. Review: Role of genetics and the environment in the pathogenesis of canine atopic dermatitis. *Vet. Dermatol.* 2015;26(2):95-e26.
6. Meason-Smith C, Diesel A, Patterson AP, et al. What is living on your dog's skin? Characterization of the canine cutaneous mycobiota and fungal dysbiosis in canine allergic dermatitis. *FEMS Microbiol. Ecol.* 2015;91(12):fiv139.
7. Santoro D, Hoffmann AR. Canine and human atopic dermatitis: Two faces of the same host-microbe interaction. *J. Invest. Dermatol.* 2016;136(6):1087-1089.
8. Favrot C, Steffan J, Seewald W, et al. A prospective study on the clinical features of chronic canine atopic dermatitis and its diagnosis. *Vet. Dermatol.* 2010;21(1):23-31.
9. Olivry T, Deboer DJ, Favrot C, et al. Treatment of canine atopic dermatitis: 2015 updated guidelines from the International Committee on Allergic Diseases of Animals (ICADA). *BMC Vet. Res.* 2015;11:210.
10. Lord J, Millis N, Jones RD, et al. An epidemiological study of the predictors of multidrug resistance and methicillin resistance among *Staphylococcus* spp. isolated from canine specimens submitted to a diagnostic laboratory in Tennessee, USA. *PeerJ.* 2023;11:e15012.
11. Chermprapai S. A canine keratinocyte cell line expresses antimicrobial peptide and cytokine genes upon stimulation with bacteria, microbial ligands and recombinant cytokines. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 2018;206:35-40.
12. Taketa TT, Rosenkrantz WS, Griffin CE, et al. *In-vitro* efficacy of a topical antimicrobial mousse and shampoo at proximal and distal hair locations against *Staphylococcus pseudintermedius* and *Staphylococcus schleiferi*. *Vet. Dermatol.* 2023;9;online ahead of print.
13. Hillier A, Lloyd DH, Weese JS, et al. Guidelines for the diagnosis and antimicrobial therapy of canine superficial bacterial folliculitis [Antimicrobial Guidelines Working Group of the International Society for Companion Animal Infectious Diseases]. *Vet. Dermatol.* 2014;25(3):163-e43.
14. Bond R, Morris DO, Guillot J, et al. Biology, diagnosis and treatment of *Malassezia* dermatitis in dogs and cats: Clinical Consensus Guidelines of the World Association for Veterinary Dermatology. *Vet. Dermatol.* 2020;31(1):28-74.
15. Esumi M, Kanda S, Shimoura H, et al. Preliminary evaluation of two bathing methods for the management of *Malassezia* overgrowth in dogs with atopic dermatitis. *Vet. Dermatol.* 2021;32(3):228-e59.
16. Shimakura H, Kawano K. Results of food challenge in dogs with cutaneous adverse food reactions. *Vet. Dermatol.* 2021;32(3):293-e80.
17. Fennis EEM, van Damme CMM, Schlotter YM, et al. Efficacy of subcutaneous allergen immunotherapy in atopic dogs: A retrospective study of 664 cases. *Vet. Dermatol.* 2022;33(4):321-e75.
18. Mueller RS. A systematic review of allergen immunotherapy, a successful therapy for canine atopic dermatitis and feline atopic skin syndrome. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2023;261(S1):S30-s35.
19. Fukuyama T, Ganchingco JR, Bäumer SW. Demonstration of rebound phenomenon following abrupt withdrawal of the JAK1 inhibitor oclacitinib. *Eur. J. Pharmacol.* 2017;794:20-26.
20. Takahashi J, Kanda S, Imanishi I, et al. Efficacy and safety of 0.0584% hydrocortisone aceponate topical spray and systemic oclacitinib combination therapy in dogs with atopic dermatitis: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Vet. Dermatol.* 2021;32(2):119-e25.
21. Tamamoto-Mochizuki C, Paps JS, Olivry T. Proactive maintenance therapy of canine atopic dermatitis with the anti-IL-31 lokivetmab. Can a monoclonal antibody blocking a single cytokine prevent allergy flares? *Vet. Dermatol.* 2019. online ahead of print.
22. Watson A, Rostaher A, Fischer N, et al. A novel therapeutic diet can significantly reduce the medication score and pruritus of dogs with atopic dermatitis during a nine-month controlled study. *Vet. Dermatol.* 2022;33(1):55-e18.
23. Eyerich K, Eyerich S, Biedermann T. The multimodal immune pathogenesis of atopic eczema. *Trends Immunol.* 2015;36(12):788-801.
24. Nuttall T. Should atopic dermatitis be redefined and the diagnostic approach amended? In: *Proceedings, WCVD Congress Sydney, Australia 2020.*

# 猫のアトピー性皮膚症候群 …私のアプローチ法とは

猫の皮膚症状は非常に多くの原因によって引き起こされることがよくある。このような症例へのアプローチ方法について解説する。

## キーポイント



## イントロダクション

猫の皮膚診療は、疾患の認識、既存の疾患の発症機序の理解及び新たな治療選択肢という点においてこの数年で進展を遂げた。さらに、猫のアレルギー性皮膚疾患に関する用語も見直され、環境アレルゲンによって引き起こされるアレルギー性皮膚疾患を表す用語として猫アトピー性皮膚症候群 (Feline Atopic Skin Syndrome: FASS) が採用された。さまざまなアレルギー性皮膚疾患が以下に挙げる反応パターンのうち1つかそれ以上を臨床症状として示すため、FASS は診断が難しい。

- 粟粒性皮膚炎
- 自傷性脱毛
- 好酸球性肉芽腫群
- 頭部及び頸部の掻痒

皮膚は、異なる根本原因に対してこれらの「パターン」で反応を示しているのだが、臨床的には同じように見える。これらの反応パターンは、組織病理検査でも類似の所見を示すために診断を非常に複雑にしており、猫のペットオーナーと臨床医の双方にとって悩みの種となる。ノミや食物有害反応による皮膚炎もこれらの皮膚パターンとして現れるため、FASS の診断ではこれらを除外することが非常に重要である。加えて、寄生虫 [ネコニキバダニ (Demodex gatoi)、ミミヒゼンダニ (Otodectes

cynotis)、ネコショウセンコウヒゼンダニ (Notoedres cati)、ネコツメダニ (Cheyletiella blakei)]、感染症 (マラセチア皮膚炎、表在性膿皮症、皮膚糸状菌症) 及び自己免疫疾患 (落葉状天疱瘡) 等の他の掻痒性皮膚疾患も検討と除外又は治療を行う必要がある。

## ●●○ 粟粒性皮膚炎

粟粒性皮膚炎又は丘疹性痂皮性皮膚炎は、限局性又は全身性の紅斑と痂皮を伴う多数の小さな丘疹を臨床的特徴とする (図1)。小動物皮膚科においてもっとも多い猫の症状であり、特に長毛種の猫では皮膚の触診によって検出されることが多い。掻痒の有無、範囲及び重症度、接触歴のある動物や人間における皮膚症状の有無、季節性及び過去の投薬への反応が鑑別疾患リストの作成に役立つ。

## ●●● 自傷性脱毛

さまざまな疾患によって引き起こされる。過敏症が関与していることが多いが、非常にまれに心因性的原因によって自傷性脱毛が生じることがある (図2)。いずれにせよ、行動因子及びアレルギー因子の両方が認められることもよくあり、特にシャム、アビシニアン等の不安症になり



## Sandra Diaz

DVM, BVS, MS, Dip. ACVD, Veterinary Medical Center,  
The Ohio State University, Columbus, OH, USA

チリのサント・トマス大学にて獣医科学学士課程を修了後、1996年に同校で獣医学位を取得。ミネソタ大学の修士課程に進み、2006年に同校でレジデント課程を修了。現在、オハイオ州立大学獣医臨床学部の准教授を務める。被毛及び発毛の異常、犬及び猫のアレルギー性疾患、犬及び猫の耳炎を研究分野とする。

やすい品種で多い。脱毛は、休止期脱毛や甲状腺機能亢進症等の内臓疾患によるホルモンの変化に伴うこともある。前述のとおり、感染症や寄生虫も考慮する必要がある。ペットオーナーが過剰なセルフグルーミングを目撃していない場合は、被毛検査により毛幹の先の確認を行う。毛幹の先が破損している場合は、自傷による脱毛の可能性が高い。皮膚細胞診、皮膚搔爬、毛の直接検査、ウッド灯検査及び真菌培養を行い、可能性のある鑑別疾患を除外又は確定する。

尾側大腿部(線状)、口腔内、趾間及び顎(結節状)に現れることがもっとも多い。

好酸球の局面及び肉芽腫の鑑別疾患には、腫瘍、細菌感染及び真菌症が含まれる。診断検査には皮膚の細胞診及び生検が含まれ、診断が確定したら根本にある原因の特定と治療を行う。感染性及び腫瘍性の疾患が除外されたら、アレルギーが原因である可能性が高くなる。



## 好酸球性肉芽腫群

好酸球性局面、好酸球性肉芽腫及び無痛性潰瘍のいずれか又は組み合わせを主体とする。無痛性潰瘍は、上唇の片側性又は両側性のびらん性～潰瘍性の病変として現れる(図3)。境界が明瞭で隆起した潰瘍であり、疼痛や搔痒を伴うことはまれで、猫に不快感を生じることはない。鑑別疾患として、腫瘍性疾患(扁平上皮癌等)及び感染性潰瘍が含まれる。診断は生検によって行い、細胞診により感染が疑われる場合は事前の抗菌剤の投与が推奨される。好酸球性局面は、紅斑、滲出液及び重度の搔痒を伴う盛り上がった病変で、腹部や内側及び尾側の大腿部に生じることが多く、まれに顔面や頸部でも観察される。好酸球性肉芽腫は搔痒を伴わず、硬く黄色がかった線状から結節状の盛り上がった病変で、



© Shutterstock

図2:猫の自傷性脱毛はさまざまな疾患で生じるが、猫は隠すのが上手なためペットオーナーが過剰なセルフグルーミングに気付かないこともある。必要に応じて被毛検査により毛幹の先が破損していないか確認する。



© Sandra Diaz

図1:粟粒性皮膚炎は猫の皮膚病でもっとも多い症状であり、紅斑と痂皮を伴う多数の小さな局在性又は全身性の丘疹を特徴とする。



© Sandra Diaz

図3:無痛性潰瘍は好酸球性肉芽腫群の1症状である。上唇の片側性又は両側性のびらん性～潰瘍性の病変として現れることが多い。



図4:猫の頭部及び頸部の掻痒は、重度の自傷、脱毛、びらん、痂皮及び潰瘍を伴うことが多く、びらん又は潰瘍部は二次感染を起こしていることが多い。

## ノミアレルギーと鑑別疾患

猫の頭部及び頸部の掻痒は、重度の自傷、脱毛、びらん、痂皮及び潰瘍を伴うことが多い(図4)。鑑別疾患には、アレルギー、外部寄生虫症及び感染性皮膚症(細菌性、真菌性、ウイルス性)が含まれる。びらん又は潰瘍部は細菌や酵母による二次感染を起こしていることが多く、細胞診によって確認し、適切な治療を行う必要がある。除去食試験、外部寄生虫駆除薬の試験的投与及びノミの駆除は、診断検査の重要なステップである。改善が認められない場合は、生検及びPCR検査によるウイルス性疾患(ヘルペスウイルス等)の確認を検討する。

## 頭部及び頸部の掻痒

ノミアレルギー性皮膚炎は、猫のアレルギー性皮膚炎でもっとも一般的であるため、掻痒が確認されたら最初にこの疾患を除外する。掻痒の程度はさまざまで、重度の場合は重度の擦傷及び持続性膿皮症を引き起こすことがある。さまざまなノミ駆除薬が販売されており、イソキサゾリン系の成分を含むものはノミ寄生だけでなく、ミミヒゼンダニ、ショウセンコウヒゼンダニ、ニキビダニ、ツメダニ等の他の外部寄生虫にも有効である。スポットオン製剤が多いが、ロチラネルを配合した経口薬も販売されている。注意すべき点は、イソキサゾリンとその有害作用について米国FDAによりペットオーナー及び獣医師向けのファクトシートが発行されており、「イソキサゾリン製剤については、一部の犬及び猫において筋肉の振戦、運動失調、発作等を含む神経系の有害反応との関係が報告されている」と記されていることである。皮膚寄生虫症に対し駆除薬を試験的に投与する際は、すべての同居動物に同時に投薬を行うことが理想的である。必要と考えられる場合は、環境中のノミの駆除も推奨される(例えば多頭飼育家庭やペットの飼育密度が高い地域など)。メトプレンやピリプロキシフェン等の昆虫成長制御剤は安全かつ有効な環境コントロール方

法である。

ネコニキビダニが診断されることはあまりないが、鑑別疾患に含めることは重要であり、診断された場合は、石灰硫黄合剤による薬浴を少なくとも6週間継続すると効果的である。近年、10%イミダクロプリドと1%モキシデクチンを配合した市販のスポットオン製剤を製造会社が推奨する体重当たりの用量で週1回使用すると有効であり(適応外使用)(1)、8週間の治療で臨床症状が解消したと報告されている。この報告では、臨床症状の解消後に2種類の治療が追加で推奨されている。ネコニキビダニには、フルララネルの有効性も2頭の猫において報告されており、犬用のチュアブル錠が26~34mg/kgで投与されている(2)。ただし、現在では、フルララネルは猫用の外用薬として多くの国で販売されている。

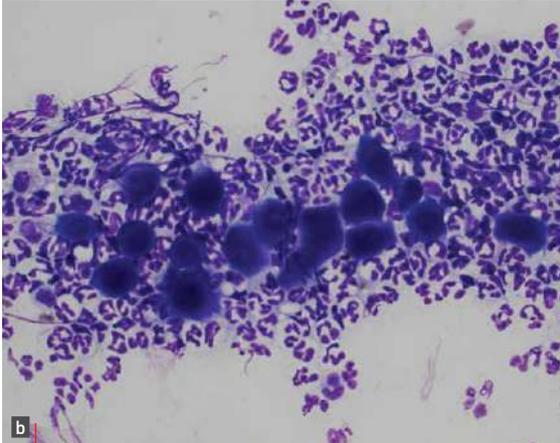
掻痒が重度の場合は、短期間の経口グルココルチコイドの投与により、かゆみとひっかきの悪循環を断ち切ることができる。プレドニゾロン又はプレドニゾンが初期の良好な選択肢である。筆者の場合、通常24時間おき約1mg/kgの3~5日間の投与から開始する。その後、48時間おきに3~5日間継続したのち、中止する。

筆者は、通常、4週間後に再診を行うが、ノミアレルギーの場合はこの時点で大きく改善しているだろう。

## その他の診断検査

初診時には、二次感染の有無を検査する皮膚細胞診も推奨される。棘融解細胞が多数認められた場合は落葉状天疱瘡が疑われるため、その診断にも役立つ(図5)。組織病理検査上の所見とともに、原因として感染症が除外されると、落葉状天疱瘡の確定診断につながる。皮膚糸状菌症も粟粒性皮膚炎として現れることがあるが、診断はウッド灯検査、被毛の直接顕微鏡検査及び真菌培養により行う。重要なことは、皮膚糸状菌症は他の多くの皮膚疾患と臨床的に非常に類似しているため、皮膚疾患のすべての猫において検討と除外を行う必要があるということである。

上述の皮膚反応パターンのいずれかが認められる猫では、食物有害反応による皮膚炎も非常に重要な鑑別疾患である。現在、食物アレルギーを含む食物有害反応のもっとも正確な診断方法又は除外方法は、除去食試験の実施である。このような試験は、コンセプトとしては非常にシンプルだが、特に猫のペットオーナーにとっては実施するのが難しいことが多い。フードの選択肢としては、原材料を制限した食事(市販又は手作り)及び加水分解タンパク食である。ただし、多くの加水分解食のタンパク質分子量は、1kD以下の一製品1を除くと、6~12kDの範囲である。筆者は原材料を制限した食事(過去の食事歴に基づいて選ぶ)又はアミノペプチドフォー



© Sandra Diaz

図5: (a)落葉状天疱瘡は頭部及び頸部に重度の病変を生じる。(b)皮膚の細胞診で多数の棘融解細胞が認められた場合は本症が疑われるものの、この疾病に限った特徴ではない。

ミユラを好んで使用しているが、最終的に「理想の食事」を決めるのは猫自身が何を食べるかである。最低でも8週間、選択した食事だけを与える必要がある。近年のエビデンスに基づく解析により、90%を超える犬及び猫において食物有害反応の診断に最低でもこの期間が必要だったと結論されている(3)。8週間の経過後、臨床症状が改善した場合は、元の食事を与える「負荷」試験(最長2週間)を行い、臨床症状が再発又は悪化するか確かめる。臨床症状が再発した場合は、除去食試験で用いた食事を再び給与し、症状がなくなれば確定診断となる。熱心なペットオーナーは、新しいタンパク質を2週間おきに1つずつ加える「連続負荷」を行い、原因のタンパク質の特定を行ってもよい。原因のタンパク質が特定できたら、今後はそれを避ける。手作り食の場合は、長期の給与にバランスがとれた食事となっているか栄養学専門獣医師に相談する。

これらの診断検査や試験のいずれでも診断が確定できなかった場合、環境アレルギーに対する過敏症が可能性の高い診断となる。この時点で、対症療法を行うか、アレルギー特異的免疫療法を行うかペットオーナーが選択を行う。

## ●●●● FASSの治療

### アレルギー特異的免疫療法

ペットオーナーがアレルギー特異的免疫療法を選択した場合、原因のアレルゲンの特定を行う必要があるため、アレルギー検査の実施が推奨される(皮膚検査又は血清アレルギー検査)。患者の約60~75%は、免疫療法に良好ないし優れた反応を示すが、臨床的な反応が認められるまで最長で1年かかることもあり、治療開始後6~12ヶ月間は補助対症療法も必要になることが多い。免疫療法で臨床症状が上手くコントロールできたら、対症療法を漸減し、やがては中止できることが多い。治療の不成功の原因は、治療の早過ぎる中止であることが比較的多い。私たちの病院では、1年分の免疫療法剤を処方するため、早期の中止はそれほど多くない。

免疫療法は、FASSと診断された猫において比較的安くて忍容性も良好な治療方法だが、治療の成功にはペットオーナーへの指導と定期的な経過観察が必須である。アレルギー専門会社は、ペットオーナー向けの資料や技術支援が必要な際に頼りになる。治療中は、病院の動物看護師もペットオーナーに優れたサポートを提供することができる。獣医皮膚科に紹介して検査と免疫療法を行うのも常に優れた選択肢である。

### 対症療法

もっとも多く用いられる対症療法には、脂肪酸、抗ヒスタミン剤、グルココルチコイド及びシクロスポリンが含まれる。脂肪酸の補給及び抗ヒスタミン剤の奏効率は約25%だが、併用することで相乗効果を発揮し、奏効率が上昇する可能性がある。筆者がもっともよく使用する抗ヒスタミン剤は、クロルフェニラミン(1頭あたり2~4mg・経口・12時間毎)、ヒドロキシジン(1頭あたり10mg・経口・12時間毎)及びクレマスチン(1頭あたり0.68mg・経口・12時間毎)である。アミトリプチリンは、三環系抗うつ薬で抗ヒスタミン、抗炎症及び鎮静作用があり、経口又は経皮投与できる。経皮剤は経口投与が難しい猫にも適しているだろう。筆者の場合、アミトリプチリンを1頭あたり10mg・24時間毎で開始する。多くはないが、猫における抗ヒスタミン剤の有害作用として、鎮静、過剰流涎、尿貯留、食欲廃絶、嘔吐・吐気、不整脈等が挙げられる。したがって、これらの副作用の発現リスクを上昇させる問題が存在しないか前もって検査を行い、投与中のモニタリングを行うことが重要である。投与開始前に血液検査及び尿検査を行い、6ヶ月おきにモニタリングを行うことが推奨される。

グルココルチコイドは、さまざまな剤形で頻繁に使用されており、猫におけるグルココルチコイドによる有害作用は犬と比べて少ない。ただし、顕著かつ独特な問題が

起きる可能性はある。複数の研究において、猫でグルココルチコイドの使用に伴う心血管系のリスクが報告されている。例えば、心疾患の既往がなかった猫において長時間作用型のデポ型コルチコステロイド(例:メチルプレドニゾロン酢酸エステル)とうっ血性心不全の発症の因果関係が報告されている(4)。糖尿病も比較的多い副作用であり、最大で75%の猫においてメチルプレドニゾロン酢酸エステルを5mg/kgで単回皮下投与した後に高血糖が認められている(5)。糖尿病は、一過性のこともあれば、投与中止後に持続することもある。

プレドニゾロン又はメチルプレドニゾロンは、0.5~1mg/kg・経口・24時間毎・5~7日間から開始し、その後は効果が維持できる低用量で1日おきに投与する。0.5mg/kg以下・48時間毎かそれ以下で良好なコントロールができない場合は、他の代替療法を検討する必要がある。プレドニゾロンで効果が得られなければ、トリウムシノロン又はデキサメタゾンを試してもよい。トリウムシノロンは0.2mg/kg・経口・24時間毎・5~7日間開始し、効果が維持できる最小用量に漸減し、0.08mg/kg以下・48~72時間毎で維持するのが理想的である。デキサメタゾンは、1頭あたり0.25~1mg・経口・24時間毎・5~7日間開始し、効果が維持できる最小用量に漸減し、0.125mg以下・48~72時間毎で維持するのが理想的である。維持量のグルココルチコイドを投与している猫では、投与開始時と6~12ヶ月おきに完全血球計算、血清化学検査及び尿検査を行うことが推奨される。

筆者はFASSの猫における長期の掻痒のコントロールにシクロスポリンを好んで使用している。効果的で安全な治療選択肢であることが研究から示されており(6)、通常5~7mg/kg・24時間毎で開始する。近年の研究では、7mg/kgが最適な用量だと報告されている(7)。治療開始から2週目までに最初の改善が認められるが、完全な反応が認められるまでには4~6週間かかることがある。治療は通常良好な忍容性を示す。嘔吐や下痢が認められることがあるが、多くの場合は治療を中止することなく解消する。まれな合併症だが、致死的なトキソプラズマ症が報告されている(8)。血清抗体陰性の屋外飼育猫には投与を行わないことが推奨される。血清抗体陽性の猫では、致死的な急性症は起こさないと考えられている。血清抗体陽性の猫に投与を行うかどうか決定する際は、再発の可能性を考慮に入れ、起こりうる合併症についてペットオーナーと話し合う必要がある。シクロスポリンで維持を行う場合も、グルココルチコイドを投与中の猫と同じ検査を(同じ間隔で)実施することが推奨される。

## その他の治療選択肢

ヤヌスキナーゼ阻害薬であるオクラシチニブは、FASSの治療に適応外使用されている。薬物動態試験により、



**「ペットオーナーが過剰なセルフグルーミングを目撃していない場合は、被毛検査により毛幹の先の確認を行う。毛幹の先が破損している場合は、自傷による脱毛の可能性が高い。」**

Sandra Diaz

猫における本薬物の吸収と排泄は犬よりも速いことが示されているため(9)、猫では投与間隔を短くし、用量を上げる必要があるかもしれない。健康な猫を対象にした安全性試験では、1mg/kg又は2mg/kgで12時間毎に28日間の投与が行われ、2mg/kgを投与していた猫で嘔吐と軟便が報告されている(10)。メチルプレドニゾロンを対照とした試験では、オクラシチニブを0.7~1.2mg/kgで12時間おきに投与したところ、メチルプレドニゾロンと同等のFASSの臨床症状の抑制効果が示されている(11)。猫ではオクラシチニブの長期投与による安全性試験は実施されておらず、長期投与や適応外使用については開始する前にペットオーナーと話し合う必要がある。報告されている副作用として、貧血、嘔吐、ALT・クレアチニン・BUNの上昇に加えて、ジアルジア陽性猫で軟便が報告されている(9)。オクラシチニブを投与していた猫において急性の致死的なトキソプラズマ症が1例報告されている(12)。

マロピタントはニューロキニン-1受容体拮抗薬で、サブスタンスPの作用を阻害する。サブスタンスPは肥満細胞及び感覚ニューロンの受容体を活性化し、かゆみを引き起こす。マロピタントは、ある非盲検試験においてFASSの抑制に2.2mg/kgで24時間毎に経口投与されており(13)、4週間の投与後、ペットオーナーより83.3%の症例で良好ないし優れた反応が報告されている。米国では、マロピタントクエン酸塩の経口薬の猫への使用が承認されておらず、猫における長期の安全性試験は実施されていない。したがって、やはり投与前に長期投与と適応外使用についてペットオーナーと話し合う必要がある。近年の臨床試験において、嘔吐が認められる猫については、マロピタントの経皮投与が良好かつ効果的な選択肢である可能性が示されている。しかし、用量と薬物動態を特定するにはさらなる試験が必要である(14)。

カナビノイドは、大麻に含まれる向精神作用のある化合

物と類似する生物学的活性物質である。植物由来、合成及び内因性(エンドカナビノイド)のものがある。エンドカナビノイドは、体内で自然に産生されており、アラキドノイルエタノールアミド、2-アラキドノイルグリセロール及びN-パルミトイルエタノールアミド(palmitoylethanolamide; PEA)が含まれる。エンドカナビノイドは、カナビノイド1(CB1)及び2(CB2)受容体に結合する。肥満細胞におけるCB2受容体の活性化は、IL-2等の炎症性サイトカインの放出を抑制し、炎症サイトカインIL-10の発現を高める。カナビノイド受容体は、皮膚の感覚神経線維にも存在し、これらの受容体の活性化は掻痒感を低下させる可能性がある。近年の研究において、アレルギーの猫では健康な猫と比べてCB1受容体及びCB2受容体の発現が上昇していることが示されており、PEA等のカナビノイド受容体拮抗薬がFASSの治療に役立つのではないかと考えられている(15)。現在では、カナビノイドの販売が承認されている国もある。例えば、米国では、スプーン1杯(2mL)あたりPEAを60mg含む無味無臭の粉末剤が発売された。推奨用量は、4kg(9ポンド)未満の猫では1日1杯、4kg以上の猫では1日1.5杯である。食事に振りかけて与えることができ、忍容性は良好で副作用も最小限である。

ガバペンチンは神経系に作用する薬物で、神経障害性疼痛に用いられている。慢性掻痒は神経細胞の感作を引き起こし、かゆみの刺激に対して感覚ニューロンが過敏な反応を示すようになる。ガバペンチン、プレガバリン

等のガバペンチノイドは、人において神経障害性の慢性掻痒に用いられており、良好な反応が得られている。ガバペンチンは、猫の知覚過敏症にも単剤又は鎮痒薬と併用で使用されている(16)。筆者は、10mg/kg・経口・12時間毎で開始し、PEAと併用することが多く、グルココルチコイドを控えるために用いる場合もある。多くはないが、報告されている副作用には鎮静、運動失調、脱力及び筋肉の振戦が含まれる。

## 結論

猫の皮膚疾患は、比較的限られた典型的なパターンとして現れるため、鑑別疾患が難しい。厳密かつ体系だったアプローチにいくつかのシンプルな診断検査を組み合わせることで、よくある原因の特定に至ることが多い。治療選択肢はさまざまで、最終的には原因によって決まるが、適切なノミのコントロールと慎重な鎮痒薬の使用により、皮膚アレルギーの猫の治療に役立ち、良好な生活の質を維持することが可能である。



## 参考文献

1. Short J, Gram D. Successful treatment of *Demodex gatoi* with 10% Imidacloprid/1% Moxidectin. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 2016;52(1):68-72.
2. Duangkaew L, Hoffman H. Efficacy of oral fluralaner for the treatment of *Demodex gatoi* in two shelter cats. *Vet. Dermatol.* 2018;29(3):262.
3. Olivry T, Mueller RS, Prélud P. Critically appraised topic on adverse food reactions of companion animals (1): duration of elimination diets. *BMC Vet. Res.* 2015;11:225.
4. Ployngam T, Tobias AH, Smith SA, et al. Hemodynamic effects of methylprednisolone acetate administration in cats. *Am. J. Vet. Res.* 2006;67(4):583-587.
5. Scott DW, Kirk RW, Bentine-Smith J. Some effects of short-term methylprednisolone therapy in normal cats. *Cornell Vet.* 1979;69(1):104-105.
6. Roberts ES, Vanlare KA, Strehlau G, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of 6-month daily dosing of an oral formulation of cyclosporine (ATOPICA for cats®) in cats. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 2014;37(2):161-168.
7. Colombo S, Sartori R. Cyclosporin and the cat: Current understanding and review of clinical use. *J. Feline Med. Surg.* 2018;20(3):244-255.
8. Last RD, Suzuki Y, Manning T, et al. A case of fatal systemic toxoplasmosis in a cat being treated with cyclosporin A for feline atopy. *Vet. Dermatol.* 2004;15(3):194-198.
9. Ferrer L, Carrasco I, Cristófol C, et al. A pharmacokinetic study of oclacitinib maleate in six cats. *Vet. Dermatol.* 2020;31(2):134-137.
10. Lopes NL, Campos DR, Machado MA. A blinded, randomized, placebo-controlled trial of the safety of oclacitinib in cats. *BMC Vet. Res.* 2019;15(1):137.
11. Noli C, Matricoti I, Schievano C. A double-blinded, randomized, methylprednisolone-controlled study on the efficacy of oclacitinib in the management of pruritus in cats with nonflea nonfood-induced hypersensitivity dermatitis. *Vet. Dermatol.* 2019;30(2):110-e30.
12. Moore A, Burrows AK, Malik R, et al. Fatal disseminated toxoplasmosis in a feline immunodeficiency virus-positive cat receiving oclacitinib for feline atopic skin syndrome. *Vet. Dermatol.* 2022;33(5):435-439.
13. Maina E, Fontaine J. Use of maropitant for the control of pruritus in non-flea, non-food-induced feline hypersensitivity dermatitis: an open-label, uncontrolled pilot study. *J. Feline Med. Surg.* 2019;21(10):967-972.
14. Boukaache Y, Ferret M-L, Delteil-Prévotat V, et al. Evaluation of the efficacy of transdermal administration of maropitant in managing vomiting in cats. *Open Vet. J.* 2022;12(5):618-621.
15. Miragliotta V, Ricci PL, Albanese F, et al. Cannabinoid receptor types 1 and 2 and peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$ : distribution in the skin of clinically healthy cats and cats with hypersensitivity dermatitis. *Vet. Dermatol.* 2018. DOI: 10.1111/vde.12658. Epub ahead of print.
16. Matsuda KM, Sharma D, Schonfeld AR, et al. Gabapentin and pregabalin for the treatment of chronic pruritus. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2016;75(3):619-625.

### Further reading

- *Kirk's Current Veterinary Therapy XV*, 1<sup>st</sup> ed. Bonagura J, Twedt DC (eds). Oxford, Elsevier Saunders 2014.
- *Feline Dermatology: cats are not small dogs. Today's Veterinary Practice*. November/December 2013.
- 2023 AAHA Management of Allergic Skin Diseases in Dogs and Cats Guidelines. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 2023;59(6):255-284.
- Mueller RS, Nuttal T, Prost C, et al. Treatment of the feline atopic syndrome – a systematic review. *Vet. Dermatol.* 2021;32:43-e8.

# かゆみは、 かいても、 かゆいまま。

アトピー性皮膚疾患の犬のための食事療法食

**スキントピック** 小型犬用 **S**

新登場



原寸大



Dライン製品

規格: 1kg・3kg

[原産国] フランス

## ■ 甘草、ウコン、EPA+DHA など複数の成分を配合



甘草



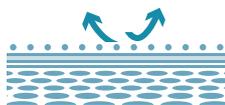
クルクミン(ウコン由来)



EPA+DHA

## ■ 皮膚のバリア機能に配慮

リノール酸(大豆油由来)、亜鉛、パントテン酸、ナイアシン、コリンを配合し、健康を維持することで、皮膚が本来持つバリア機能を維持。



## ■ 小型犬の健康維持に配慮

歯



歯の健康に配慮しボリン酸ナトリウムを配合

消化器機能



サイリウムとフラクトオリゴ糖などの食物繊維を配合することで健康的な便をサポート

下部尿路



ストルバイトおよびシュウ酸カルシウムに配慮し、ミネラル成分を調整

