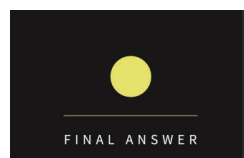




どうぶつのスキンケア2.0

～ 犬アトピー性皮膚炎と膿皮症を攻略せよ！ ～

伊従 慶太



犬アトピー DE 再発性膿皮症

Favrot C, Vet Dermatol, 2010

再発性膿皮症 DE アレルギー

Seckerdieck, Vet Rec, 2018



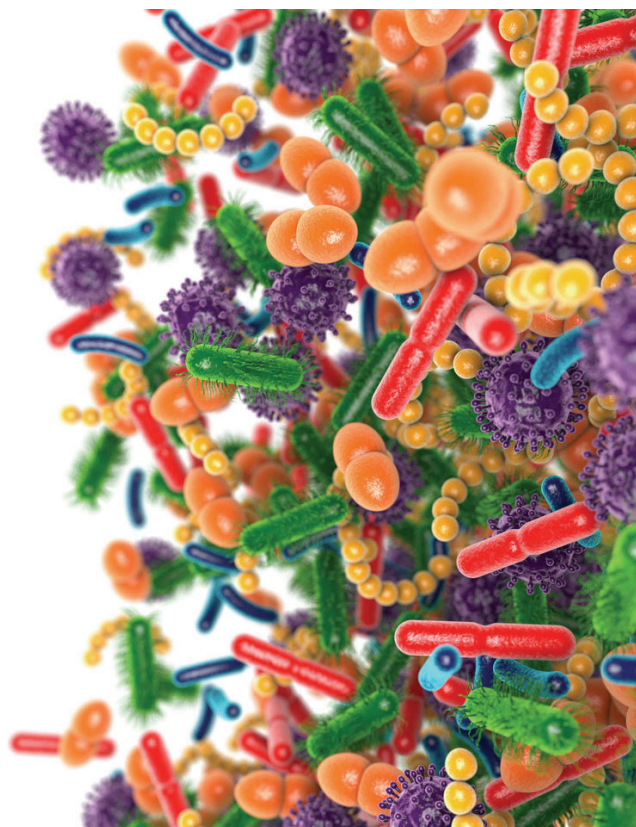
彼奴等の共通点を 知る・叩く

膿皮症

アトピー

皮膚マイクロバイオータ (微生物叢)

- 微生物叢
 - 細菌、古細菌、ウイルスを含む
- 役割
 - 微生物バリア
 - 宿主免疫能に貢献



多様性の減少
ディスバイオーシス



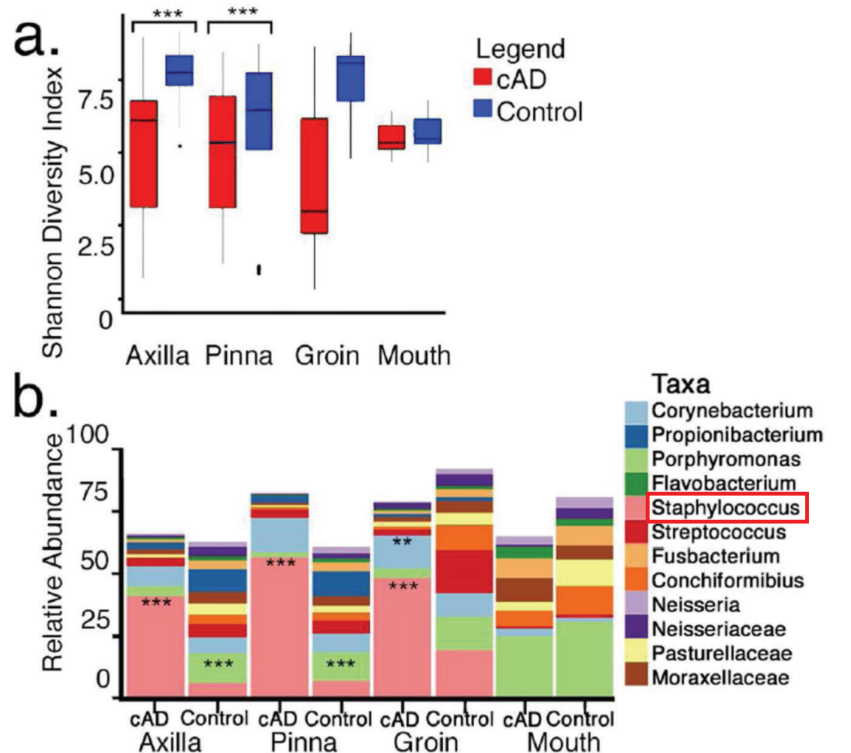
多様性に富む
すなわち皮膚健康

犬アトピーでは ディスバイオーシス が起きている

健康犬に比べると・・・

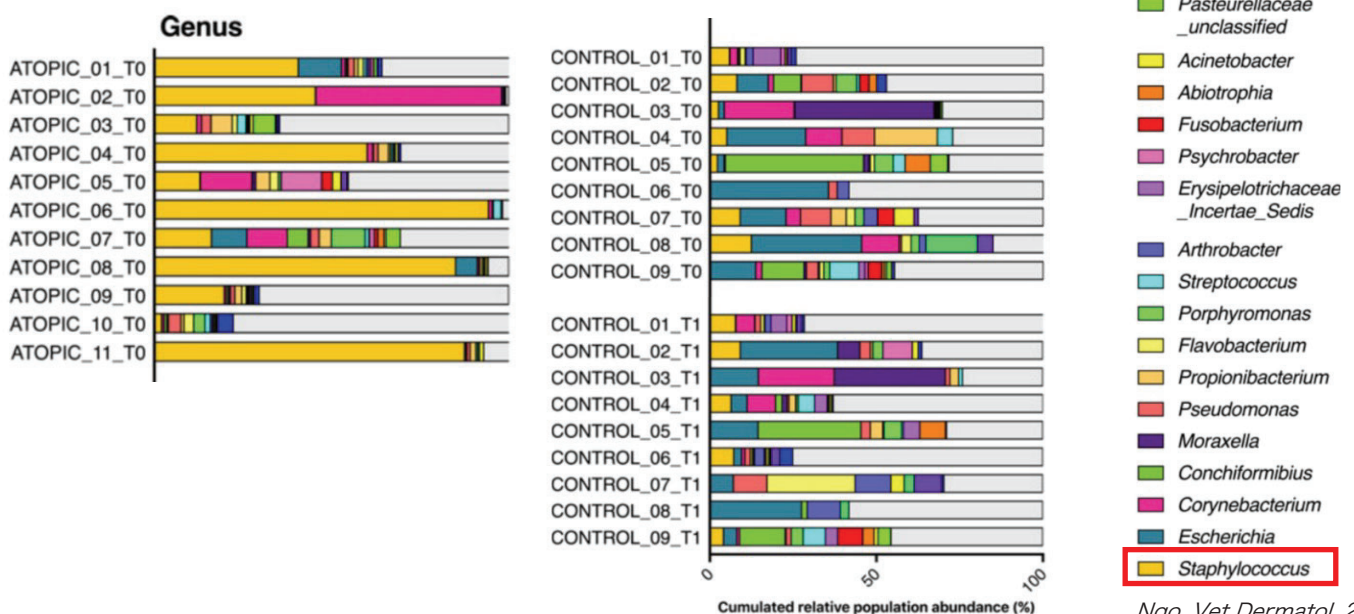
- ・ 菌の多様性が乏しい
- ・ ブドウ球菌が優位

Bradley, et al. J Invest Dermatol, 2016



Bradley, et al. J Invest Dermatol, 2016

犬アトピーは耳でもディスバイオーシス

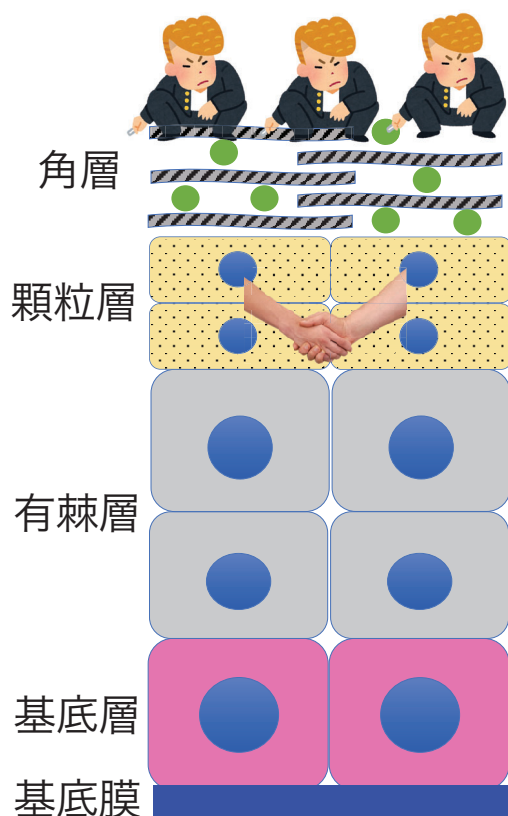


Ngo, Vet Dermatol, 2018

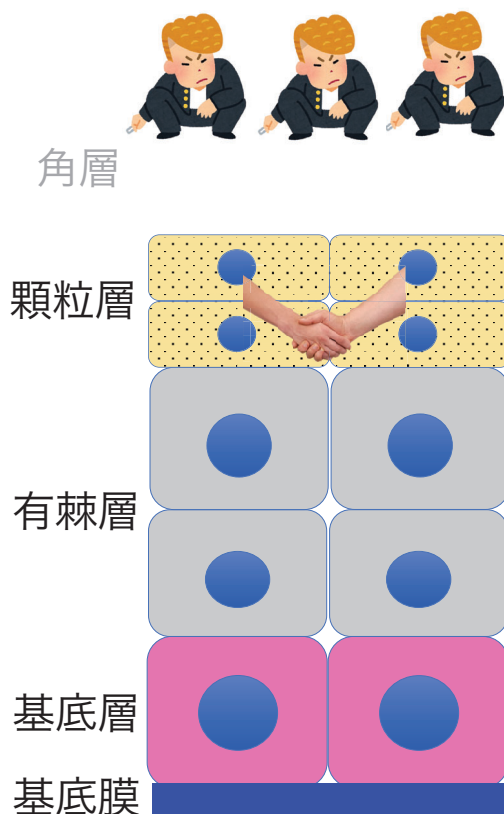
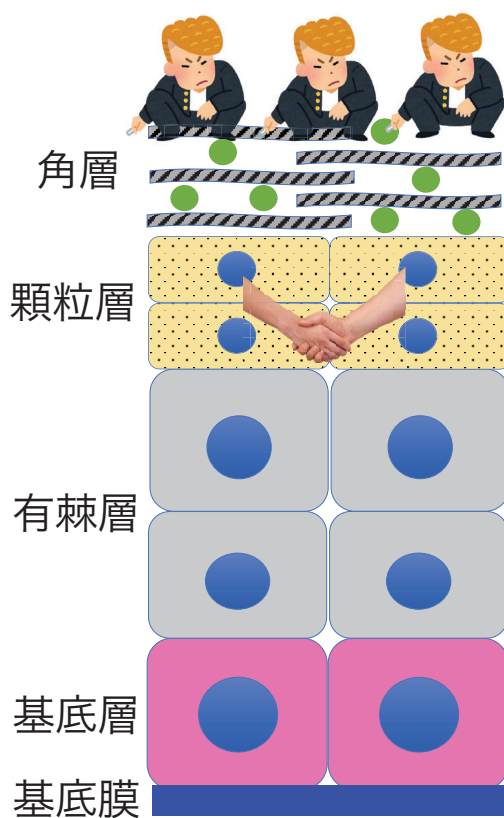
3年健康ひふ組



3年アトピー組



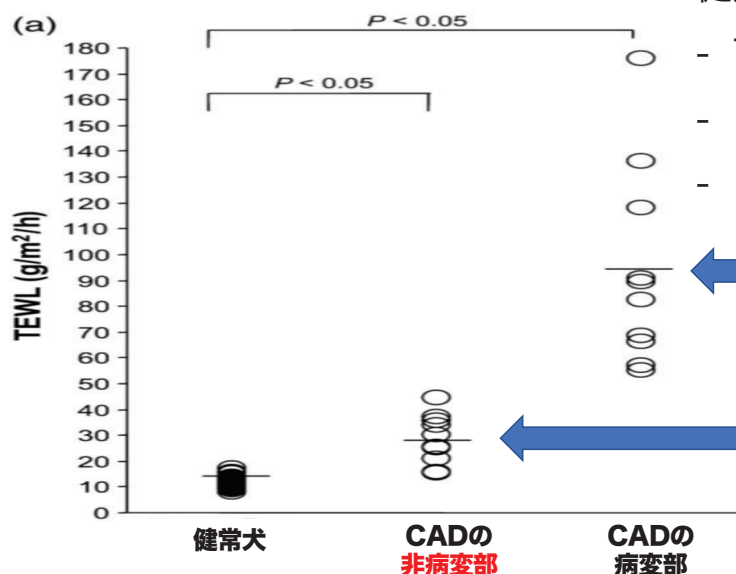
- 膿皮症の起因菌はブドウ球菌
- ブドウ球菌は常在菌
- ブドウ球菌は皮表にいる
- アトピーではブドウ球菌優位でディスバイオーシス
- 健康な皮膚にブドウ球菌を塗っても膿皮症は起きない



犬アトピーでは皮膚バリア障害

TEWL (経表皮水分蒸散量)

健康犬に比べると犬のアトピーでは・・



- TEWLが高い
- つまり皮膚バリアが障害
- しかも！

引っ掻いた
部分で高いだけでなく

引っ掻いてない
部分も高いんです

Shimada, et al. Vet Dermatol, 2009

CADにバリア低下にはセラミド不足が関与？

	コレステロール	セラミド	遊離脂肪酸
CAD 非病変部 (10)	63.6±4.1	25.6±3.8 ↓	10.9±2.7
CAD 病変部 (10)	63.9±3.9	24.4±5.6 ↓	11.7±3.2
健康犬 (30)	58.5±7.4	31.4±6.9	10.1±3.0

Shimada K et al, Vet Dermatol, 2009



**IgEを作りやすい体質を
実験的に再現しても
アトピーを発症しない**



**皮膚バリアを
破壊すると発症！**



**IgEだけじゃ
痒くねーっす**

皮膚バリア障害のある乳児（生後2日）が、
正常な乳児よりも1歳でアトピーになるリスク

7.1
倍

Kelleher, et al. J Allergy Clin Immunol, 2015

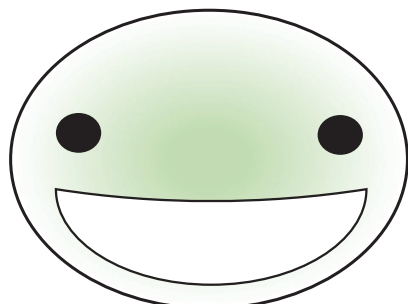
遺伝的背景

免疫要因



皮膚バリア
障害

犬アトピーにおける 二次感染の有病率



66～68%

薬物療法中の犬アトピーにおける 二次感染の発生率



11～29%

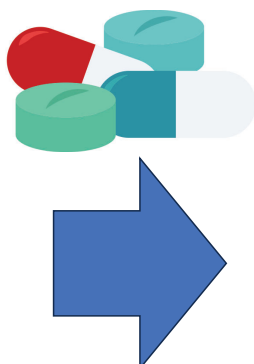


9～11%

Hill, Zoetis Technical Update, 2018

薬で痒みを抑えることでバリア障害を防ぐ？

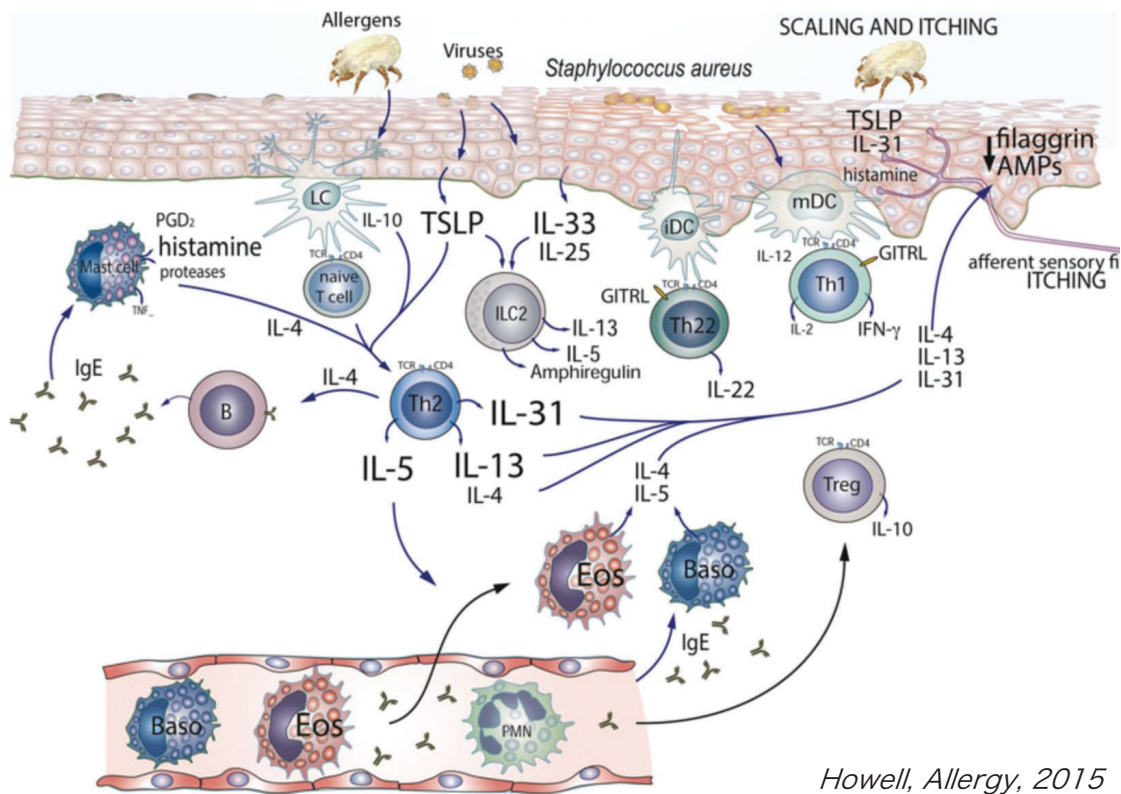
痒いいい！
膿皮症もあるうう！



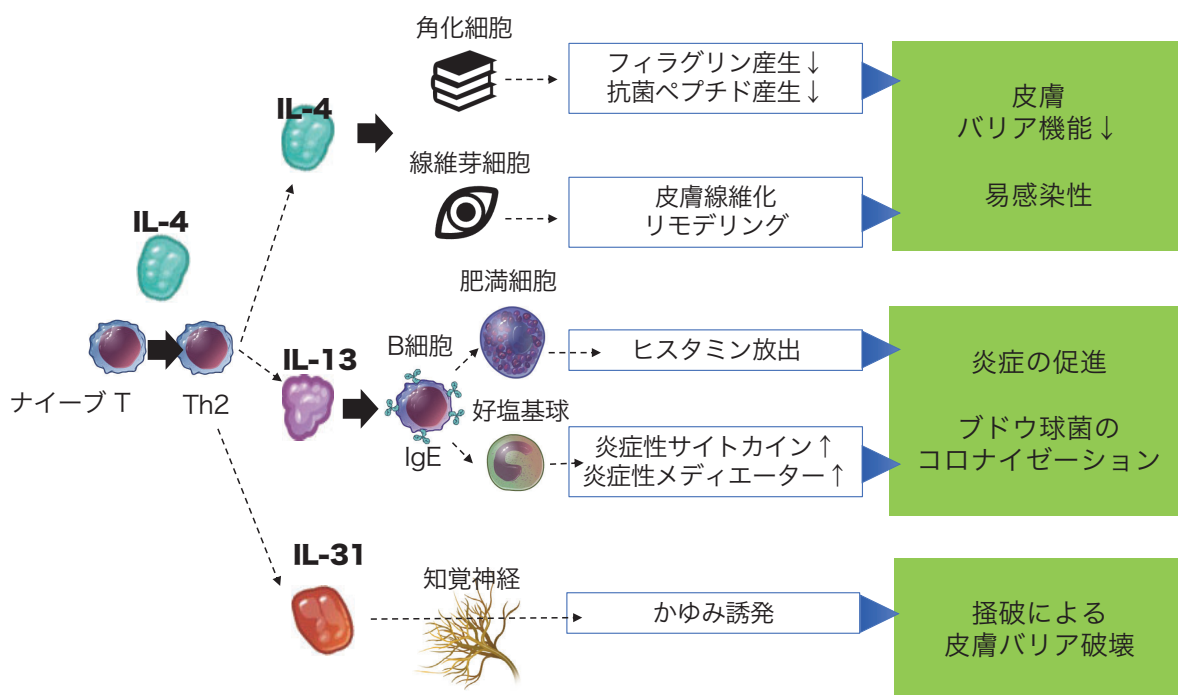
痒くな～い！
膿皮症もな～い！



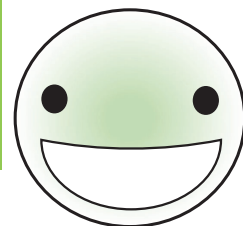
事情は
複雑だ



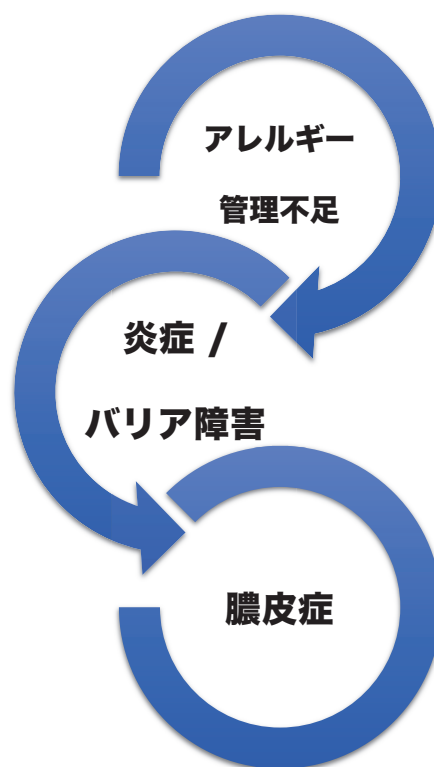
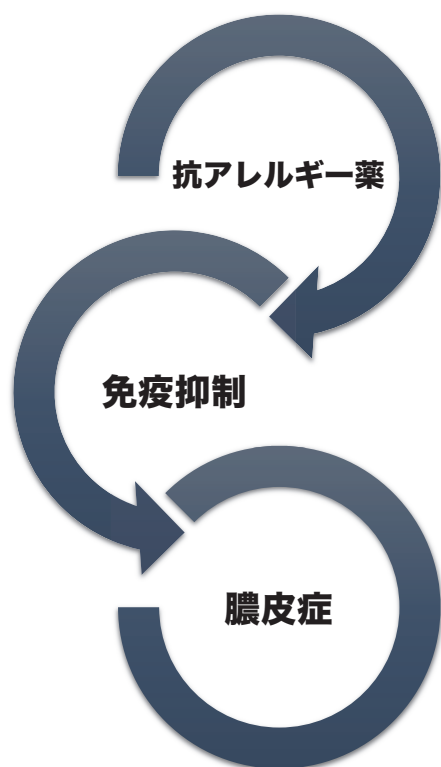
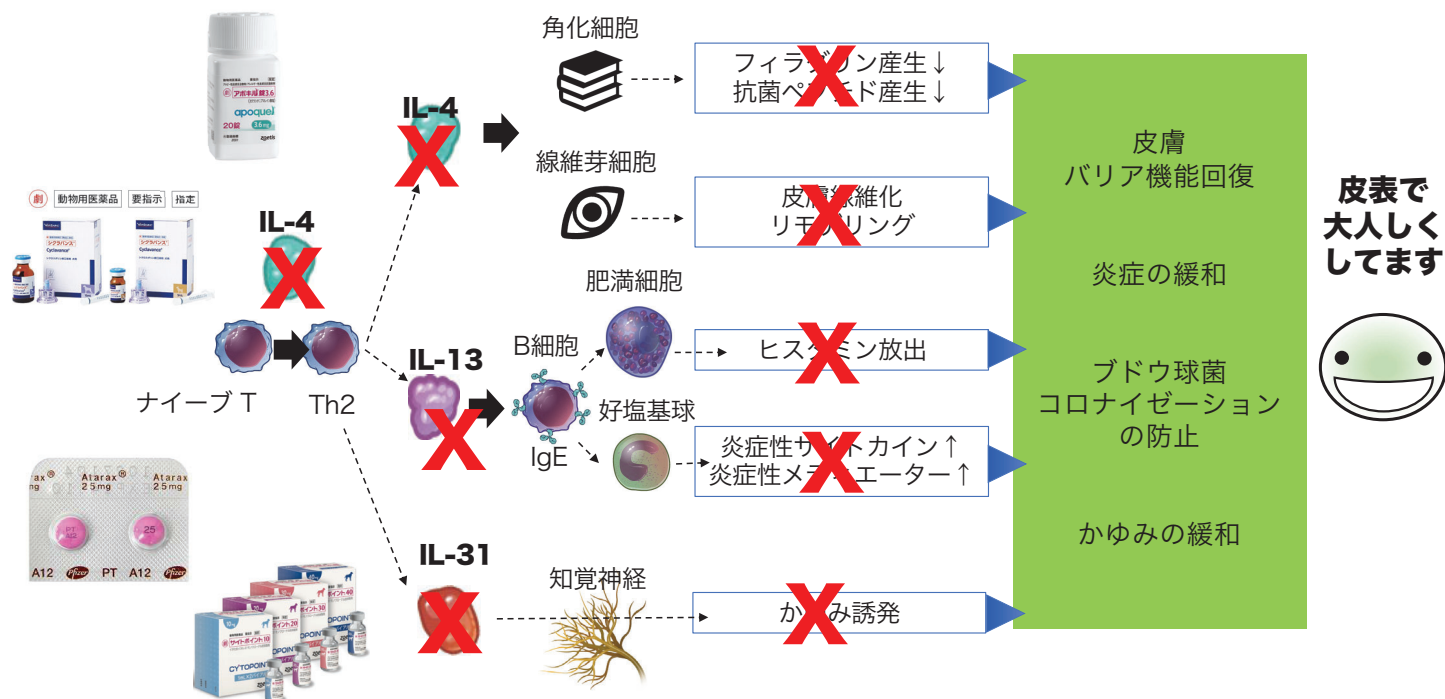
サイトカインとブドウ球菌感染



暖簾
くぐりたく
なっちゃう
じゃない



抗アレルギー薬はメリットいっぱいだ





Invited Review

What has changed in canine pyoderma? A narrative review

A. Loeffler*, D.H. Lloyd

Department of Clinical Science and Services, Royal Veterinary College, University of London, UK



- なぜ表在性膿皮症が再発しやすいか？十分に解明されていない
 - トリガーとしてはアレルギーが重要
 - はっきりと見つからないことも多い
 - すぐに原因不明 / 特発性にしない
 - マイルドなアレルギー性疾患が特に厄介
 - ヒストリーを入念に聴取
 - 抗アレルギー療法の実施

Loeffler A and Lloyd DH, Vet J, 2018







パターンA

1. 抗菌薬 /
外用クロルヘキシジンの使用（2-4週）
- ②感染(一)の確認
- ③状況に応じて抗アレルギー薬の投与

パターンB

1. 抗アレルギー薬の投与
- 1 or 1.5. トータルスキンケア
（皮膚バリア＆菌ケア＆抗炎症後押し）



パターンA

1. 抗菌薬 /
外用クロルヘキシジンの使用（2-4週）
- ②感染(一)の確認
- ③状況に応じて抗アレルギー薬の投与

パターンB

1. 抗アレルギー薬の投与
- 1 or 1.5. トータルスキンケア
（皮膚バリア＆菌ケア＆抗炎症後押し）

抗アレルギー剤の選択

薬	痒み	皮膚炎	その他
オクラシチニブ	+	+	
ロキベトマブ	+	±	
シクロスポリン	+	+	脂漏+
抗ヒスタミン剤	±	±	他と併用可

プレドニゾロンは重症例, 治療初期のみ短期間使用であればOK



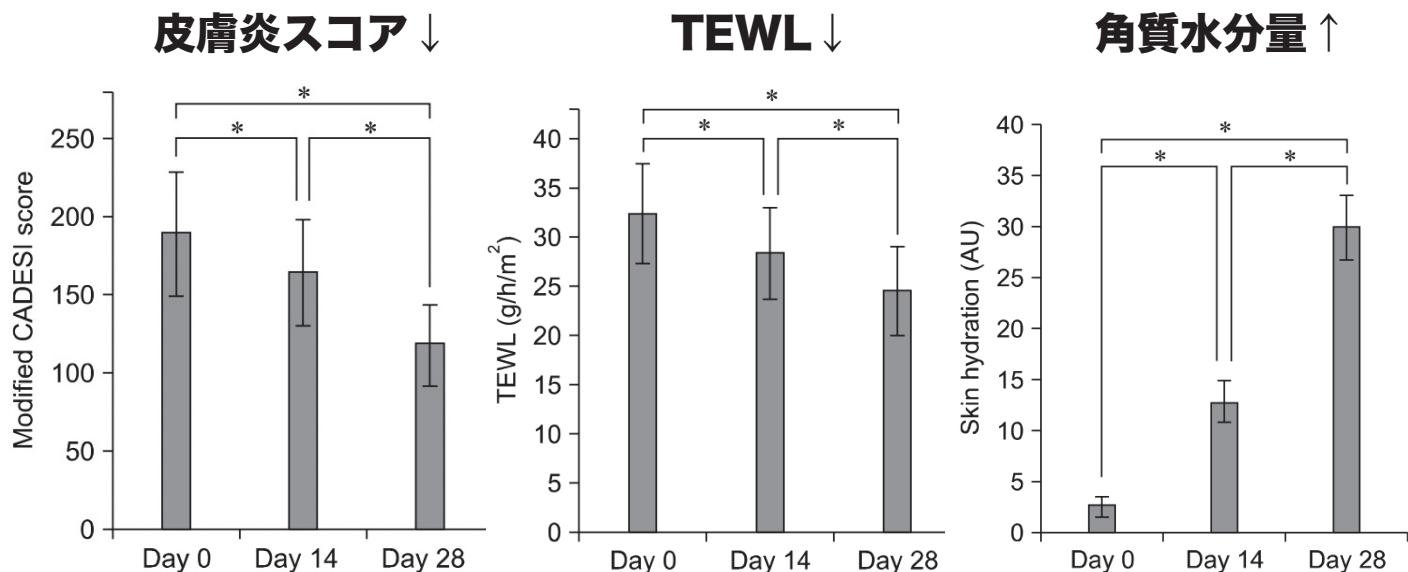
外からのケア 保湿



大分類	特徴	小分類	代表成分
エモリエント	皮脂の補充効果・水分の喪失を物理的に防ぐ作用	油性成分	スクワラン, ワセリン
モイスタライザー	水を保持する作用を有した成分	多価アルコール	グリセロール プロピレングリコール
		生体水溶性高分子	ヒアルロン酸, コラーゲン, コンドロイチン, 硫酸, ケラチン
		天然保湿因子類似成分	アミノ酸, 尿素, 乳酸, ヘパリノイド
		細胞間脂質成分	セラミド, 脂肪酸エステル コレステロール

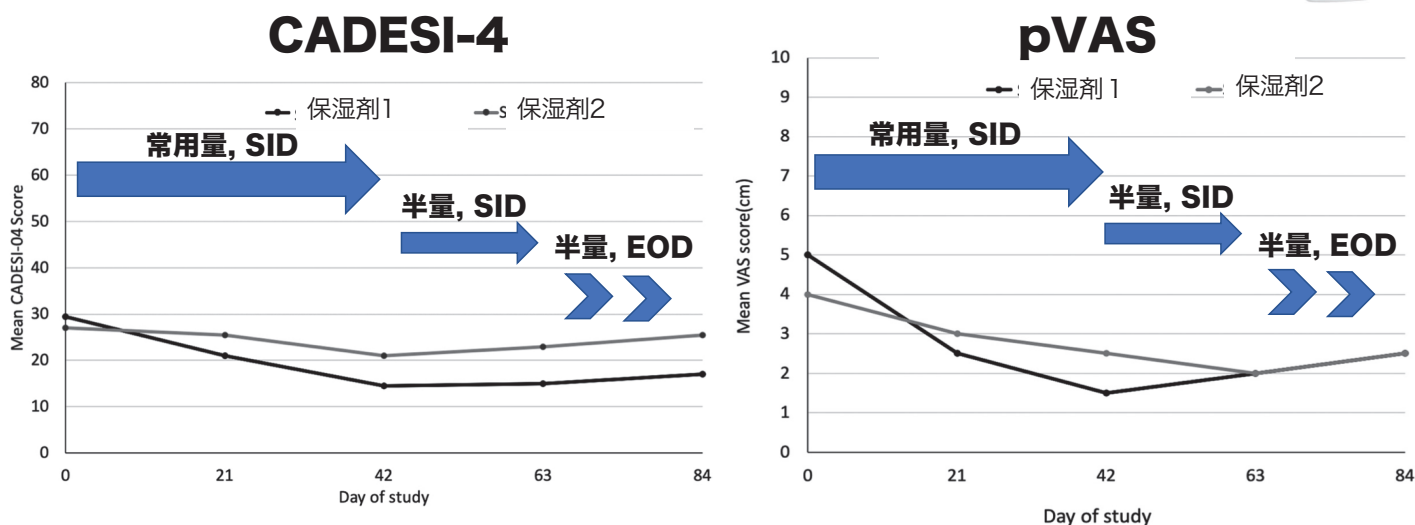
保湿剤は犬アトピーの症状とバリアを改善

犬アトピー20例, 1日1回, 4週間, セラミド配合クリームを塗布



Jung, et al. J Vet Sci, 2013

保湿の継続は力なり



保湿剤1: セラミド含有スプレー,
保湿剤2: セラミド含有スポット剤

Terashima, et al, Jpn J Vet Dermatol, 2020

保湿剤 + α =アンチノール スキン



- 水
- PEG-40水添ヒマシ油
- フェネチルアルコール
- カプリリルグリコール
- カプリル酸グリセリル
- **トタラマキ抽出物**

トタラマキ抽出物（トタロール）

- ニューージーランド原産の針葉樹
 - 腐敗に強い / 抗菌作用
 - マオリ族が解熱剤や抗喘息剤として利用

黄色ブドウ球菌（Staphylococcus aureus）への抗菌活性

- MICは2-4 $\mu\text{g/mL}$
- メチシリン耐性株にも低濃度で有効

Shi C, et al. J Food Sci Technol, 2018
Muroi J and Kubo I, J Appl Bacteriol, 1996

犬猫由来ブドウ球菌に対するトタロール

番号	動物	細菌種	メチシリン耐性	MIC ($\mu\text{g/mL}$)
1	猫	<i>S. pseudintermedius</i>	—	4
2	猫	<i>S. pseudintermedius</i>	—	4
3	猫	<i>S. pseudintermedius</i>	—	4
4	猫	<i>S. pseudintermedius</i>	+	4
5	犬	<i>S. pseudintermedius</i>	+	4
6	犬	<i>S. pseudintermedius</i>	+	4
7	犬	<i>S. pseudintermedius</i>	—	4
8	犬	<i>S. pseudintermedius</i>	—	4
9	犬	<i>S. pseudintermedius</i>	+	4
10	犬	<i>S. pseudintermedius</i>	+	4

Harada K, et al. Jpn J Vet Res, in press

犬猫由来ブドウ球菌に対するトタロール

S. pseudintermedius のMIC
4 $\mu\text{g/mL}$



0.3%のトタロール配合
3000 $\mu\text{g/mL}$



トタロールVS膿皮症

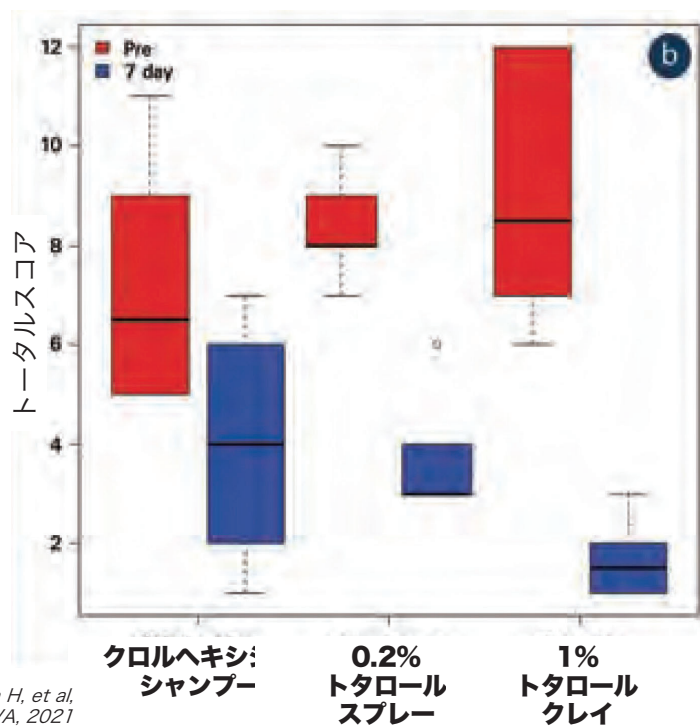
表在性膿皮症 (n=18) における検討

- 3%クロルヘキシジンシャンプー (n=6)
- 0.2%トタロールスプレー (n=6)
- 1%トタロールクレイ (n=6)

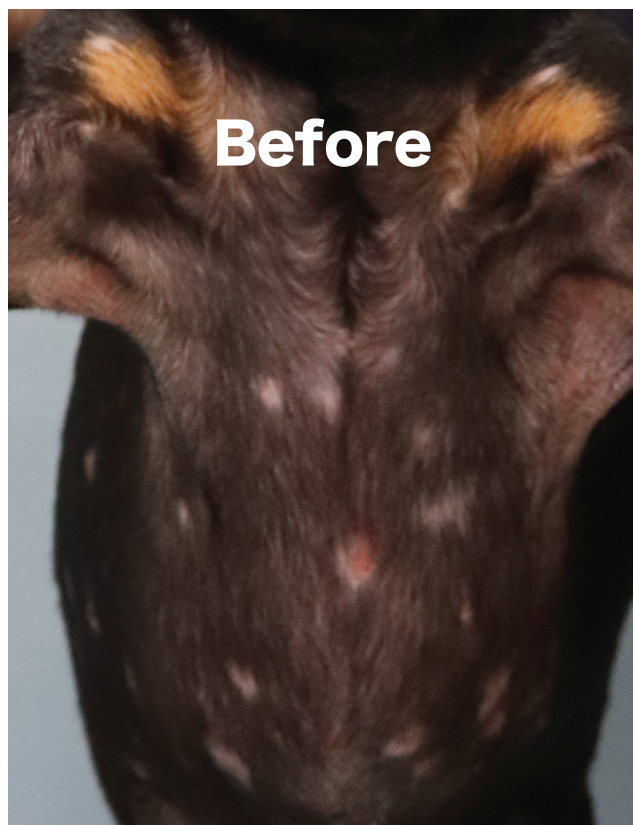
毎日, 7日間加療

重症度スコアを評価 / 比較

→ 治療効果に群間差なし



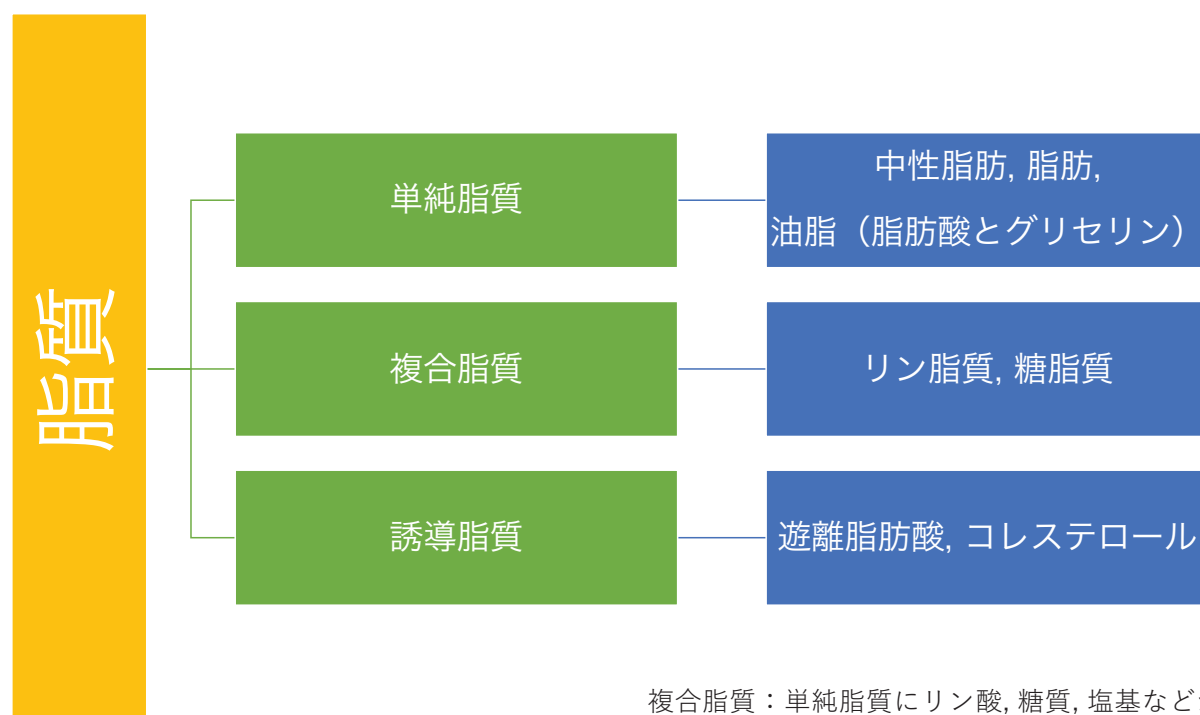
Ward-Mcgrath H, et al.
Official Newsletter of the Companion Animal Veterinarians Branch of the NZVA, 2021



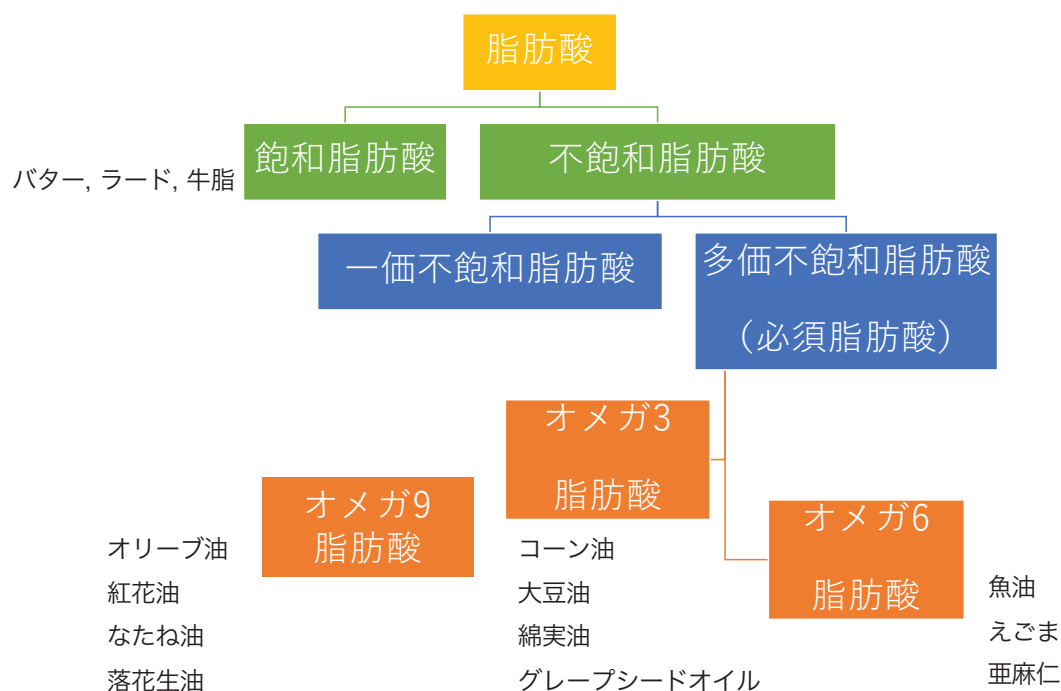
内からのスキンケア：脂質の補給



- 脂質はバリアの要
 - 角化の調整
 - 角質細胞間脂質の合成
 - 皮脂膜の合成



複合脂質：単純脂質にリン酸, 糖質, 塩基などが結合
誘導脂質：単純脂質や複合糖質が加水分解されたもの



必須脂肪酸（多価不飽和脂肪酸）

- 体内では合成できない（食事から摂取する）脂質

ω -3

α リノレン酸

EPA（エイコサペンタエン酸）

DHA（ドコサヘキサエン酸）

ω -6

リノール酸

γ リノレン酸

アラキドン酸

必須脂肪酸（多価不飽和脂肪酸）

- 体内では合成できない（食事から摂取する）脂質

ω -3

抗炎症

血流改善

ω -6

皮膚バリア機能

組成	ベースラインフード	試験フード
灰分 %(w/w)	6.2	6.5
セルロース %(w/w)	1.8	1.6
脂質 %(w/w)	13.3	13.2
タンパク質 %(w/w)	25.4	24.4
リノール酸 (g/Mcal)	4.05	10.07
アラキドン酸 (g/Mcal)	0.129	0.163
EPA/DHA (g/Mcal)	0.15	0.15

試験フード給与後のセラミドの変化	12週後	24週後
遊離セラミド (μ g/mg)	132.6 $\pm$ 20.4 (n=5)	212.2 $\pm$ 23.5* (n=5)

Popa, Arch Dermatol Res, 2018

犬アトピーの治療ガイドライン (2015, ICADA)

慢性期

1. 悪化要因の同定と回避
 - 非季節性症例への除去食/経口負荷試験
 - ノミの管理
 - アレルゲン特異的皮内試験/血清IgE値測定による環境アレルゲンの同定
 - ハウスダストマイトやその他のアレルゲンの管理対策
 - 細菌/酵母菌感染の管理（抗菌療法の検討）
2. 皮膚・被毛の衛生状態の向上とケア
 - 皮膚病変に合わせた低刺激性, 抗脂漏, 抗菌シャンプーによる入浴
 - 必須脂肪酸の補給
3. 薬物療法による掻痒と皮膚病変の緩和
 - 外用GC（局所病変）
 - 経口GC, オクラシチニブ, シクロスポリン, 組換えイヌインターフェロン- γ （汎発性病変）
 - **必須脂肪酸**, 抗ヒスタミン剤（GCの減薬目的で使用）
4. 症状の再燃防止の戦略
 - 悪化要因の回避
 - 外用GCによるプロアクティブ療法
 - アレルゲン特異的免疫療法（減感作療法）

O'lvry T, et al. BMC Vet Res, 2015

必須脂肪酸 VS 犬アレルギー性皮膚炎

必須脂肪酸	用量	治療法	結果	期間
メマツヨイグサ油 (EPO)	540-720 mg/kg/day (GLA, LA配合)	単独	紅斑を有意に改善	9週
ω -3サプリメント or 亜麻仁油	110 mg/kg EPA, 75 mg/kg DHA 200-335 mg/kg (ALA, LA配合)	複合	両サプリ共に皮膚と痒みスコアを有意に改善	10週
ω -3・ ω -6 混合サプリメント	25-50 mg/kg cis-LA, 15-30 mg/kg GLA, 1.5-3 mg/kg EPA	複合	プレドニゾロン減薬 (64日) 痒みと臨床スコアを有意に改善 (84日)	9週
ω -3・ ω -6 混合サプリメント	65-100 mg/kg ALA, 70-110 mg/kg EPA DHA, LA, DPA(unknown),	複合	シクロスポリン減薬 痒みを有意に改善	12週

※ 全て二重盲検, プラセボコントロール, 無作為試験

Amersfort KV, et al. Vet Dermatol, 2023.

アンチノール®+（主成分EAB-277）

- PCSO-524® & クリルオイル
- PCSO-524®
 - 91種類の脂肪酸（フラン脂肪酸含有）
 - 抗炎症効果が期待

緑イ貝、魚油や ω -3脂肪酸サプリと比較し100倍以上の抗浮腫作用（ラット関節炎）

Whitthouse M, et al. Inflammopharmacology, 1999.



PCSO-524® VS 犬アレルギー性皮膚炎

- アレルギー性皮膚炎の犬（n=12）
 - 症状は軽度
- PCSO-524®（アンチノール）単独投与
 - 規定量、2週間はBID, その後SID
 - 16週間
- モニター項目
 - 皮膚と被毛質
 - 痒み（pVAS）
 - 重症度（CADESI-3）

Tanrattana C, et al. 34th WVA, 2018

PCSO-524® VS 犬アレルギー性皮膚炎

	改善	変わらず	悪化
皮膚・被毛質	9	3	0
痒み	6	5	1
CADESI-3	11	1	0

	PRE	2週	4週	8週	12週	16週
皮膚・被毛質	6±0.67	5.7±0.61	3.91±0.64	2.67±0.56	2.89±0.66	1.88±0.63
痒み	5±0.72	4.4±0.59	3.5±0.63	2.33±0.6	2±0.58	2±0.78
CADESI-3	250±52.51	196±53.17	89.75±36.77	94.44±26.75	75.89±32.18	37.25±34.31

Tanrattana C, et al. 34th WVA, 2018

犬アトピーに対するオクラシチニブとアンチノールの併用療法

Received: 21 September 2022 | Accepted: 6 July 2023

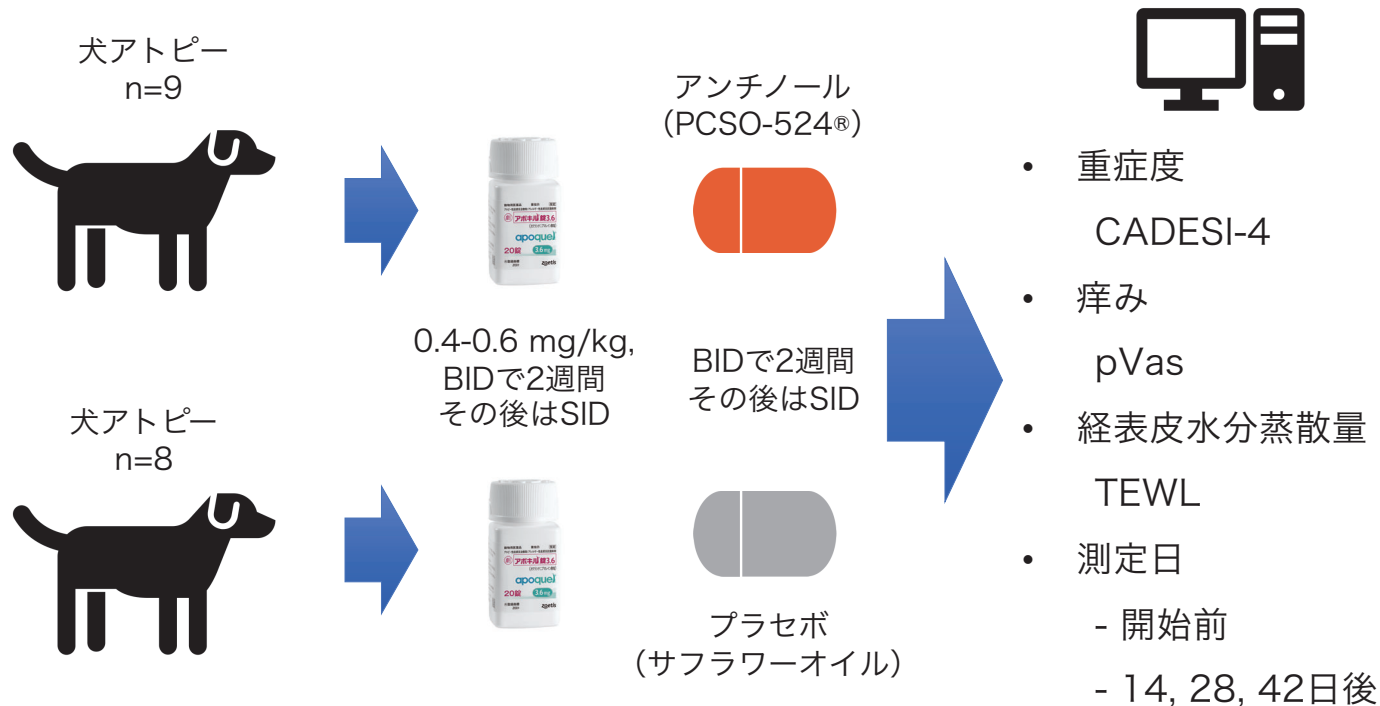
DOI: 10.1111/vde.13193

Veterinary Dermatology

ORIGINAL ARTICLE

A randomised, double-blinded, controlled trial to determine the efficacy of combined therapy of oclacitinib and marine oil extract PCSO-524 in dogs with atopic dermatitis

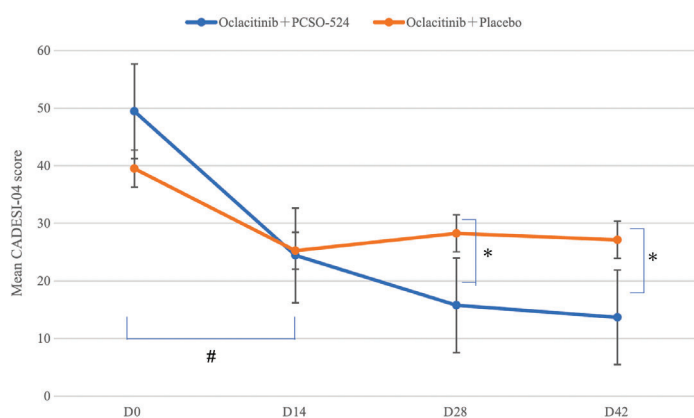
Takeo Nishiyama¹ | Masashi Kusakabe¹ | Ichiro Imanishi² | Tadashi Hisano² |
Teruyasu Fukamachi² | Norihito Taguchi³ | Keita Iyori³  | Yun-Hsia Hsiao³ 



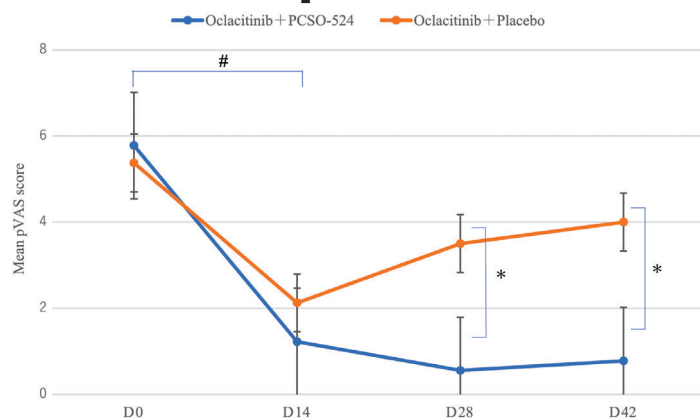
Nishiyama T, et al. vet Dermatol, 2023.

PCSO-524®併用群は アポキルSID減薬時の症状再燃を認めなかった

CADESI-4

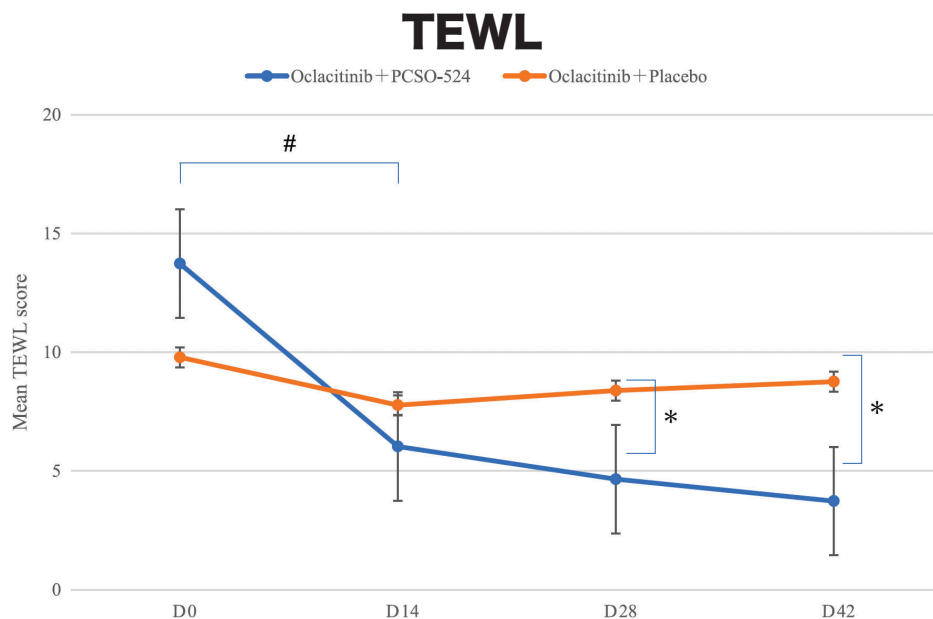


pVAS



Nishiyama T, et al. vet Dermatol, 2023.

PCSO-524®併用群は皮膚バリアを有意に改善



Nishiyama T, et al. vet Dermatol, 2023.

犬アトピー&膿皮症のスキンケア2.0 ～ アンチノールブラザーズ ～

抗アレルギー薬



0.6 mg/kg, SID
with ブラザーズ
でGOOD



ブラザーズは>3ヶ月継続
アポキルはゆ〜っくり減薬

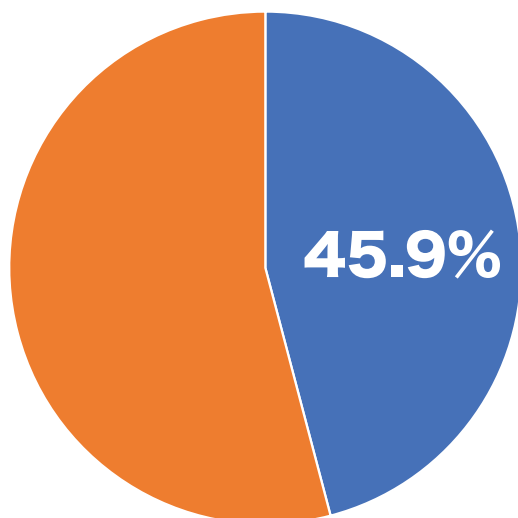


最初は週に1-2回の
オフ日を設定
目標は週2回 / 頓服

アポキルの常用量SIDのアンケート調査

獣医師の評価

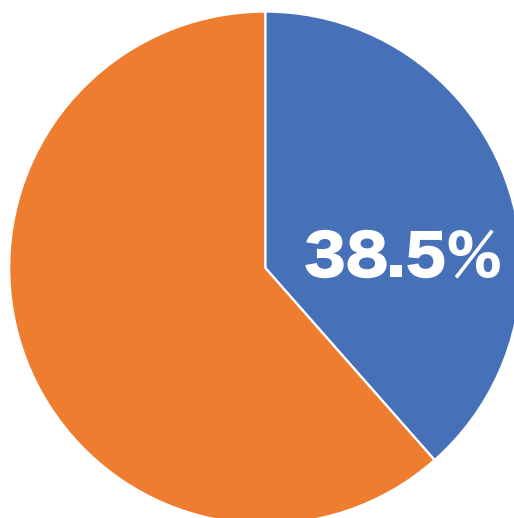
かゆみ



■ 正常 ■ 異常

飼い主の評価

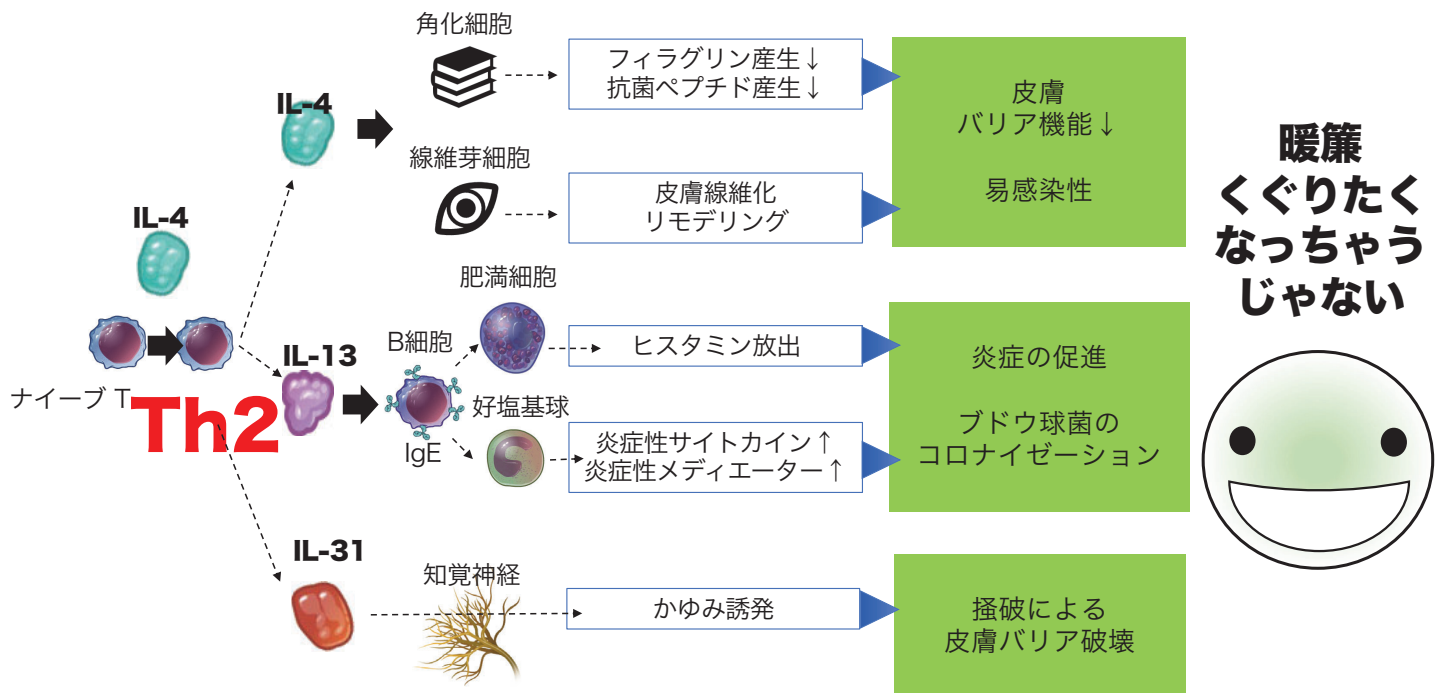
かゆみ



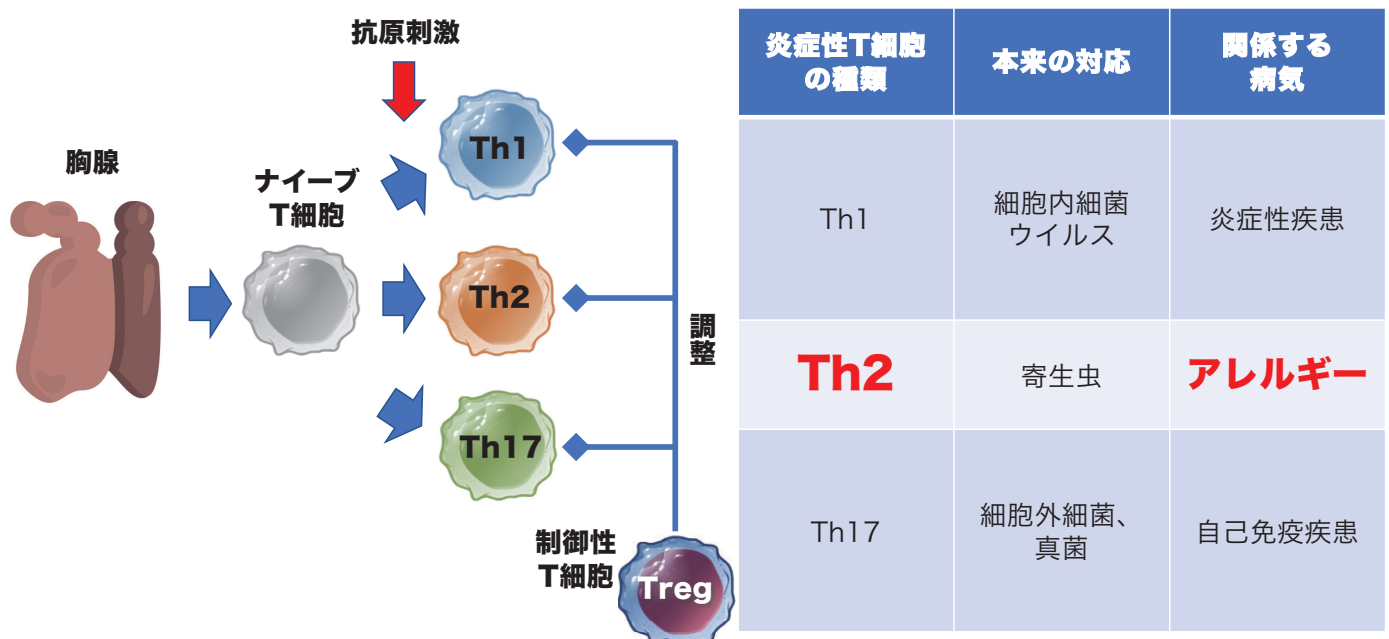
■ 正常 ■ 異常

Cosgrove, Vet Dermatol, 2015

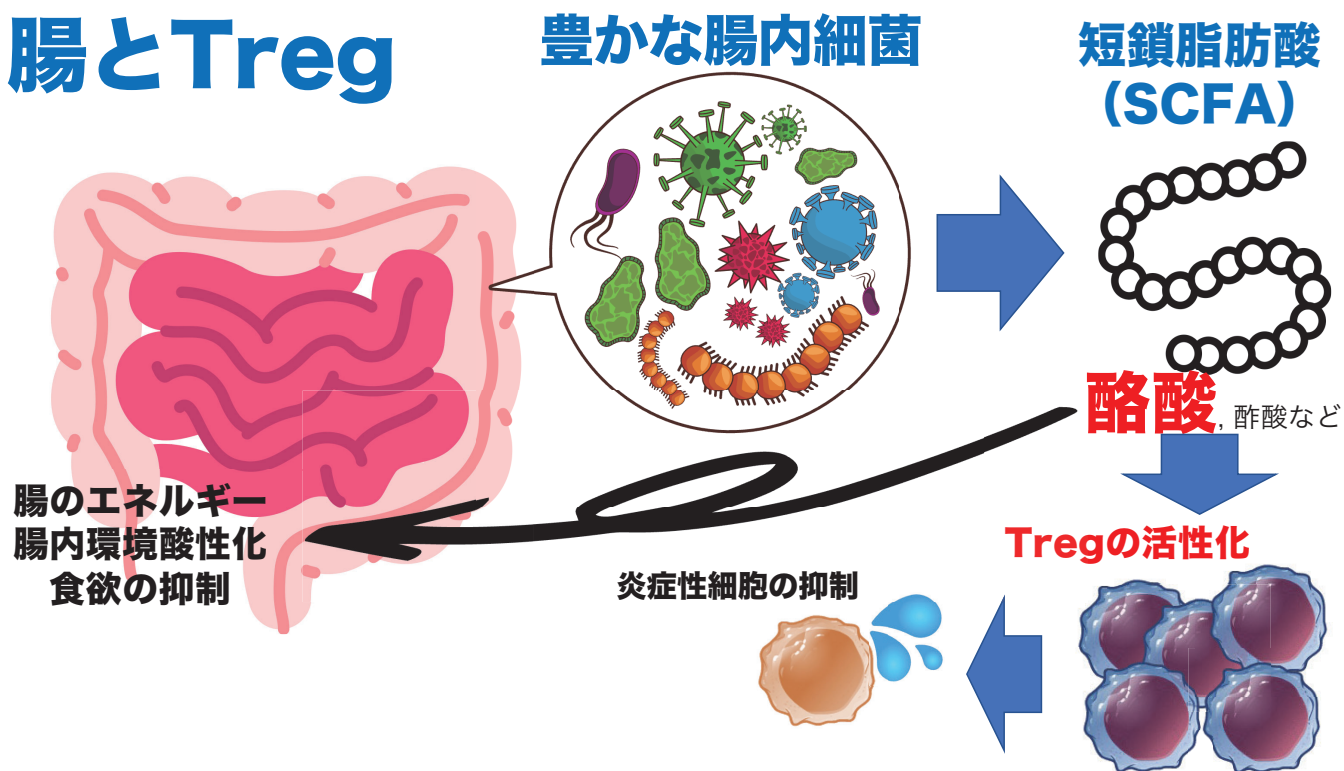
犬アトピーとサイトカインとブドウ球菌感染



アトピーの主役：Tリンパ球



腸とTreg



アトピーの乳幼児

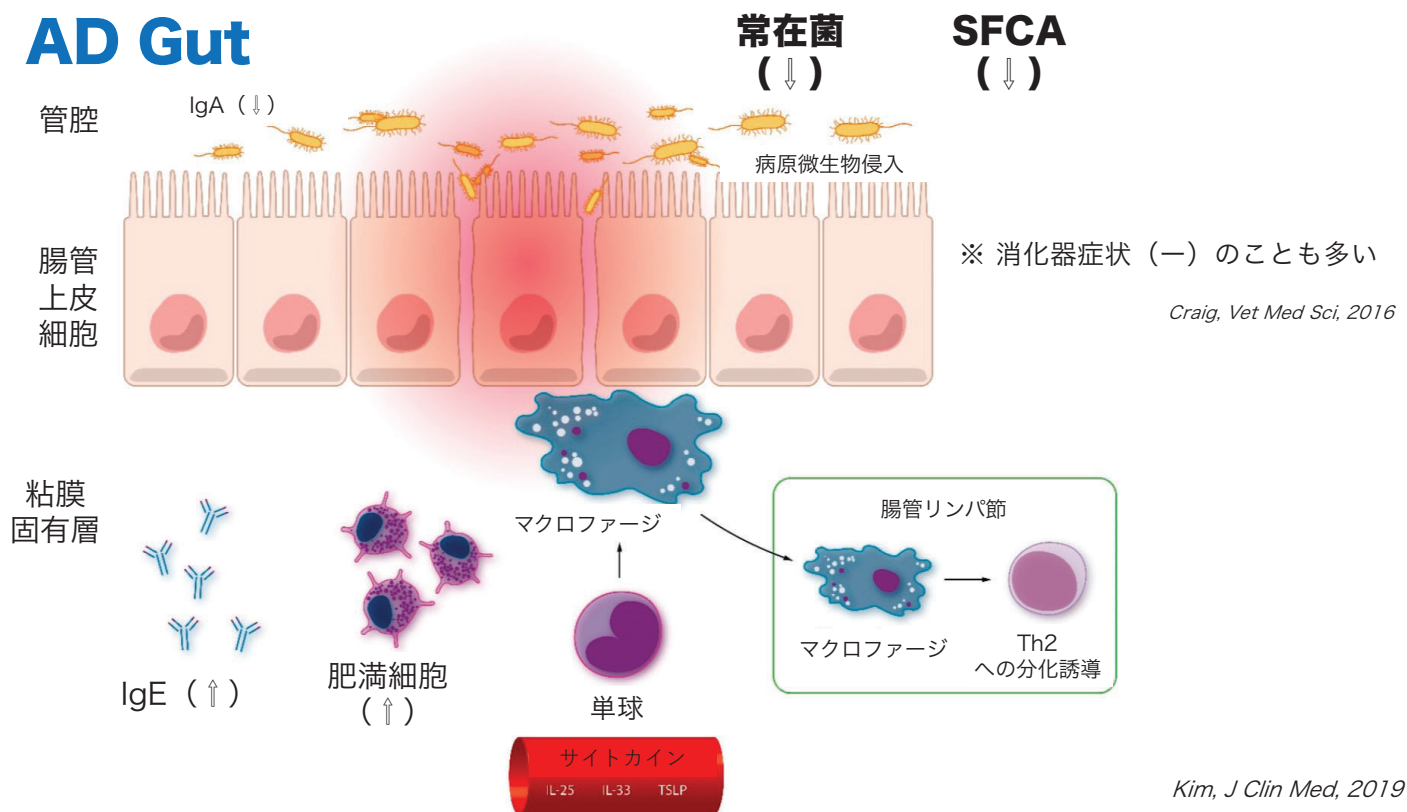
→ 腸内細菌の多様性が低い

- *Bifidobacterium* (↓)
- *Bacteroides* (↓)
- *Enterobacteriaceae* (↑)
- *Clostridium difficile*,
Eshelichia coli の常在化

Kim, J Clin Med, 2019



AD Gut



新生児



4-6ヶ月齢



1-3歳



6 years old onwards

自然分娩/帝王切開
母乳/人工乳
兄弟の存在
抗菌薬の使用
ペットの存在

多様性に富んだ腸内細菌

SFCA ↑, Treg ↑
免疫寛容

固形食の開始

多様性の欠乏
ディスバイオーシス

保育園/幼稚園

2-3歳までに細菌叢決定

小学校
ホルモン変化

↑ アトピーの発症

アレルギーマーチ

犬アトピーと腸のディスバイオーシス

- 人に似た腸内フローラのディスバイオーシスが示唆

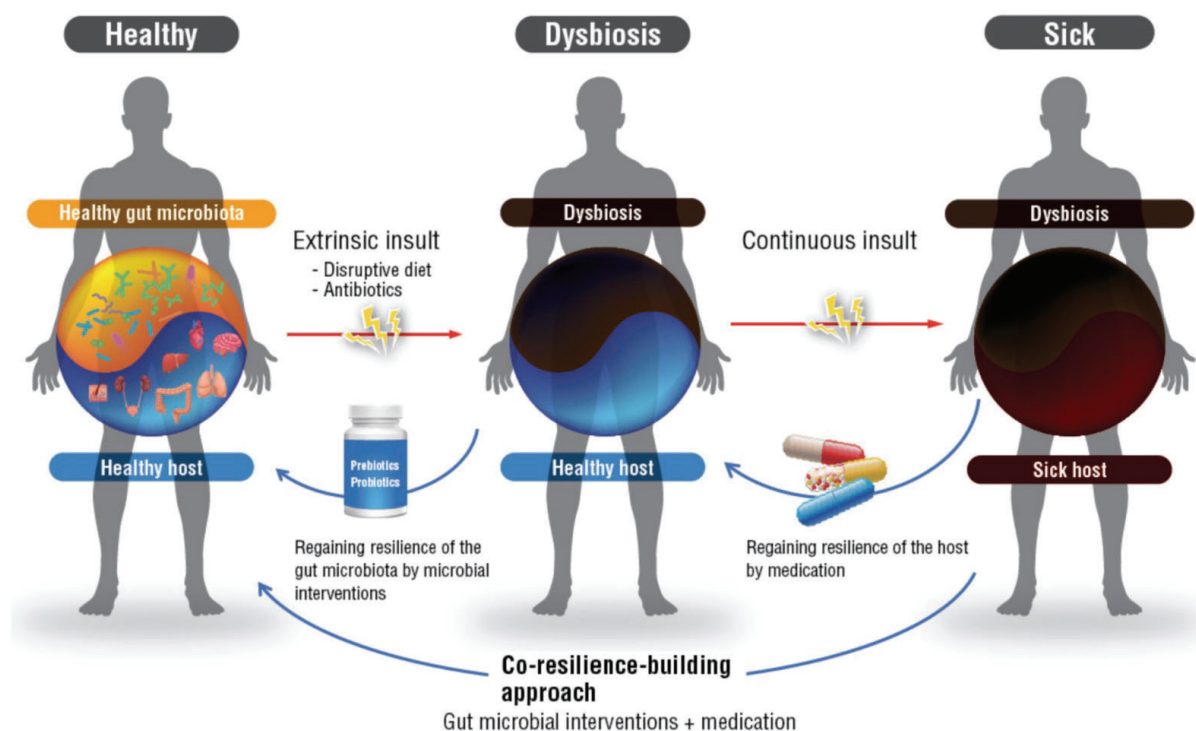
Craig JM. Vet Med Sci, 2016

- 食事療法によりディスバイオーシスが改善
 - アトピーの皮膚症状も改善

Guidi EE, et al. Animals, 2021

- 単回の糞便微生物移植でアトピーの症状が改善
 - 腸内フローラの変化を伴う

Sugita K, et al. Sci Rep, 2016



Tochio, Clin Microbiol, 2020

01

腸活に刮目せよ！

薬以外の方法で
病気を少しでも
ラクにしたい

健康で長生き
してほしい

病気を
予防したい

犬や猫と生きる

ご家族の皆様、動物医療関係者の誰もが願うことです。

これらの願いを実現させるために、

明日からすぐに始められるのが「**腸活**」です。

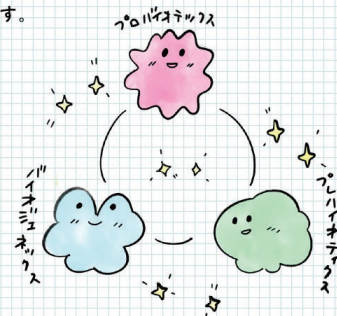
06

花の腸活トリオ

腸活として取り入れたい要素は、

プロバイオティクス、プレバイオティクス、バイオジェニックスの

3つになります。

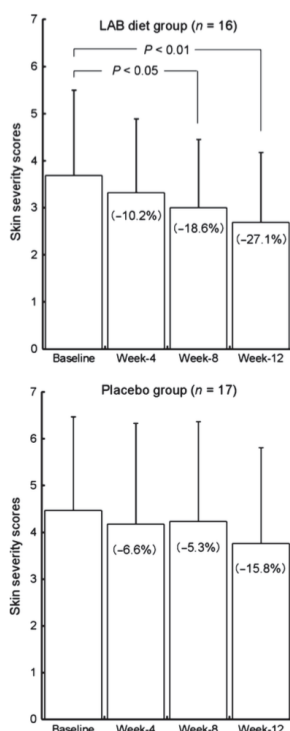


プレバイオティクスは腸内細菌のエサ（オリゴ糖や食物繊維など）

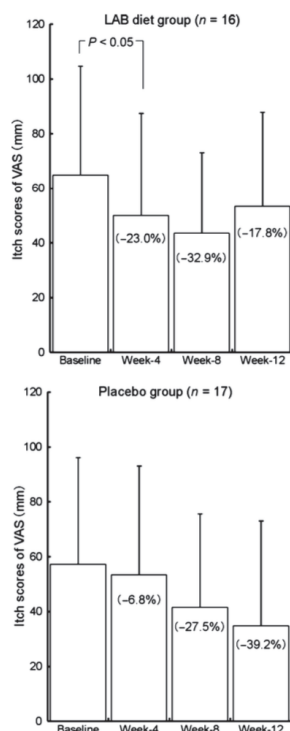
プロバイオティクスは生きた菌（乳酸菌、ヨーグルトなど）

バイオジェニックスはプロバイオティクスの進化版（乳酸菌の生産物質、死菌体など）と考えましょう。ちなみに、乳酸菌は生菌・死菌に関係なく、摂取した場合、その菌数が多いほど、効果が高いと考えられています。

皮膚症状のスコア



痒みのスコア



成人ADを対象とした試験

34例を対象とした二重盲検プラセボ試験

- *Lactobacillus paracasei* K71の給与
- >12週



プラセボ群に比較してコントロール群では

- 8週, 12週後に皮膚症状は
投与前に比較して優位に改善

Moroi, J Dermatol, 2011

腸活 VS 犬アレルギー性皮膚炎

腸活製剤	用量	治療法	結果	期間	エビデンス※
<i>Lactobacillus sakei</i> probio-65	1g (2×10^9 cfu)/day : <5kg 2g (4×10^9 cfu)/day : >5kg	単独	皮膚病変スコアの有意な減少	8週	1
加熱殺菌 <i>Enterococcus faecalis</i> FK-23	1g : <10kg 2g : <10-20kg 3g : <20-30kg	複合	皮膚病変スコアの有意な減少	12週	1
<i>Lactobacillus paracasei</i> K71	5mg/kg/day	複合	投薬スコアの有意な低下	12週	2

※ 1 : 二重盲検, プラセボコントロール, 無作為試験
2 : コントロールスタディ

Amersfort KV, et al. Vet Dermatol, 2023.

乳酸菌介入の効果はいかに？

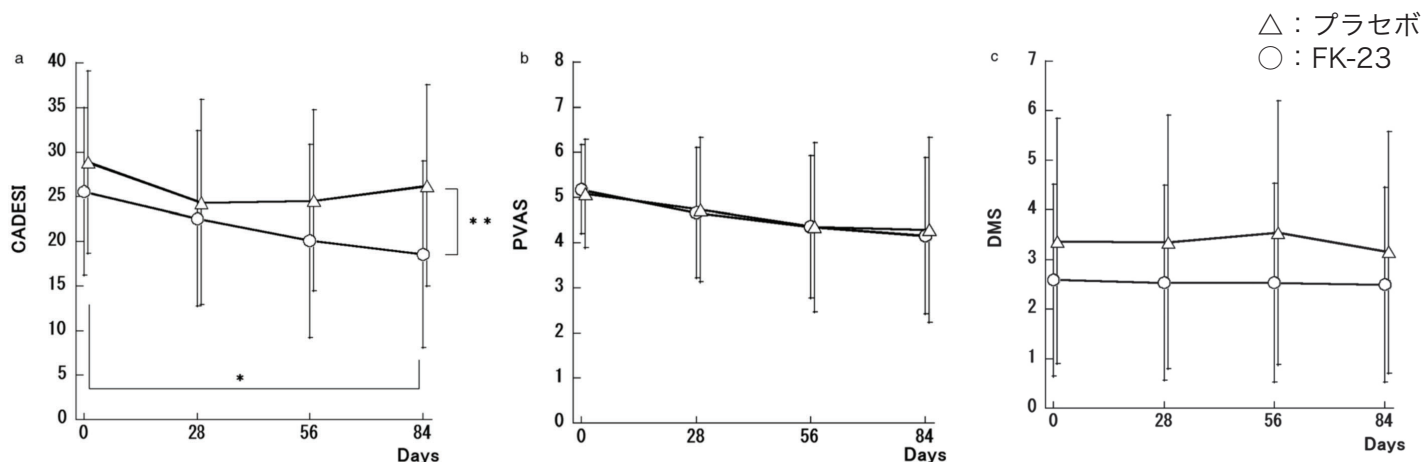
犬アトピー (n=37)

加熱殺菌 *Enterococcus faecalis* FK-23の投与, 12週間

皮膚炎スコア

痒みスコア

投薬スコア



Osumi T, et al. Vet Dermatol, 2019

PREBiOTiCS



＼有用菌を届ける！／

プロバイオティクス

善玉菌そのもの、
または死んだ善玉菌が
体内に数日間滞在することで、
腸内環境を整える

乳酸菌

ビフィズス菌

＼有用菌を育てる！／

プレバイオティクス

有用菌である善玉菌を増殖、活性化し腸内環境を整える

オリゴ糖

腸内環境改善
ビフィズス菌などの
有用菌のエサに

不溶性
食物繊維

便通改善
便のかさを増やし、
腸壁を刺激、
蠕動運動が促進

水溶性
食物繊維

短鎖脂肪酸の産生
血糖値上昇を抑制。
腸内細菌により分解され
できた短鎖脂肪酸が
腸内環境を改善

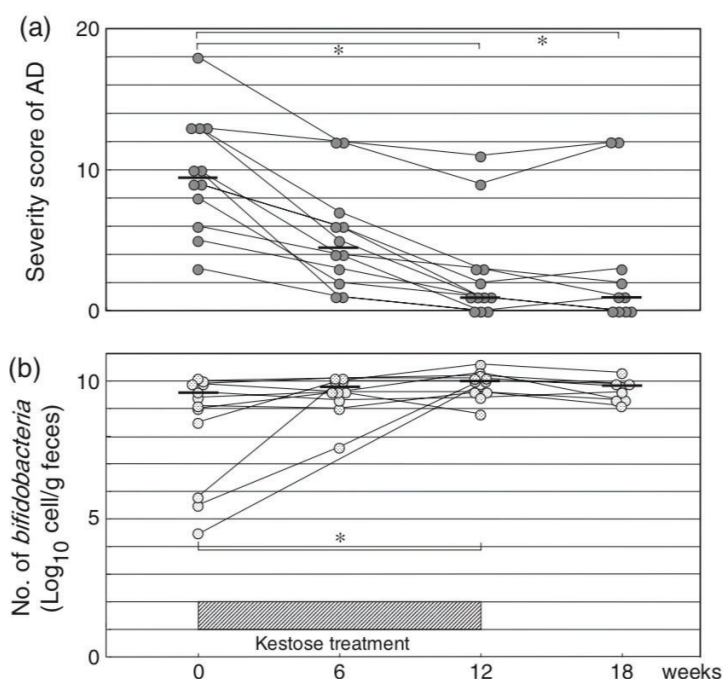
注目!

大腸にもともと住む腸内細菌に働きかけてより元気に！

SUNSTAR, KENKODOJO, HP

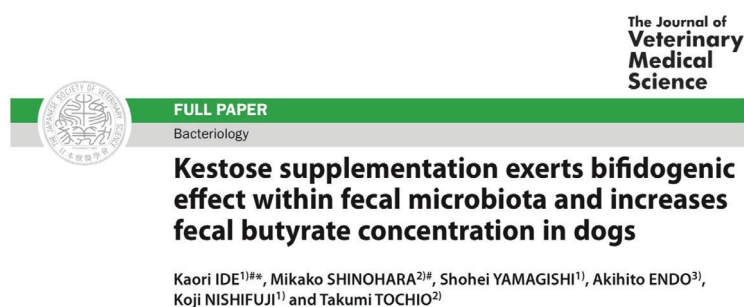
オリゴ糖 ケストース アトピー患児を対象とした試験

- 12例のオープン試験（18週の給与）
 - 臨床症状の有意な改善
 - *Bifidobacteria* の有意な増加
- 29例の二重盲検プラセボ試験
 - ケストース給与群の臨床スコアはプラセボ群より有意に低値（6, 12週後）



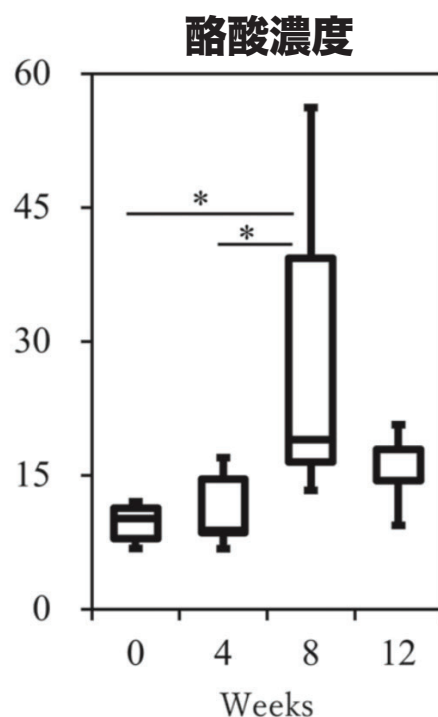
Shibata, Clin Exp Allergy, 2009

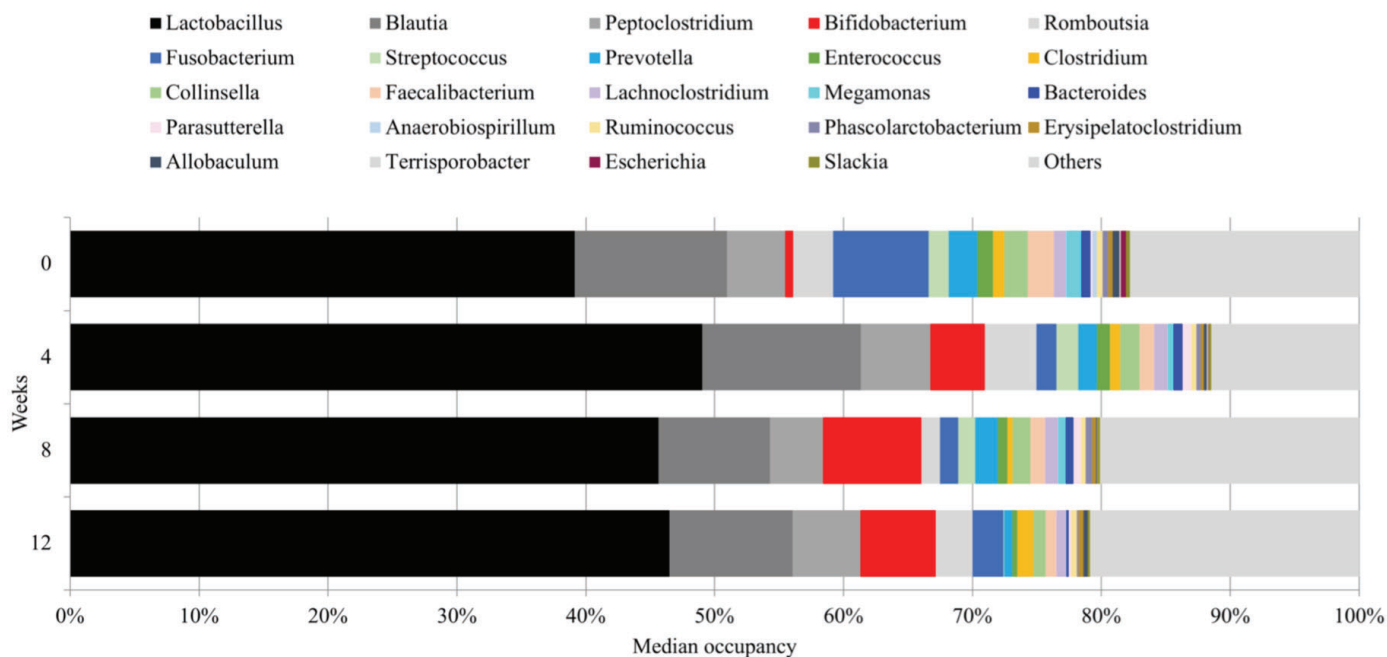
犬でも注目のケストース



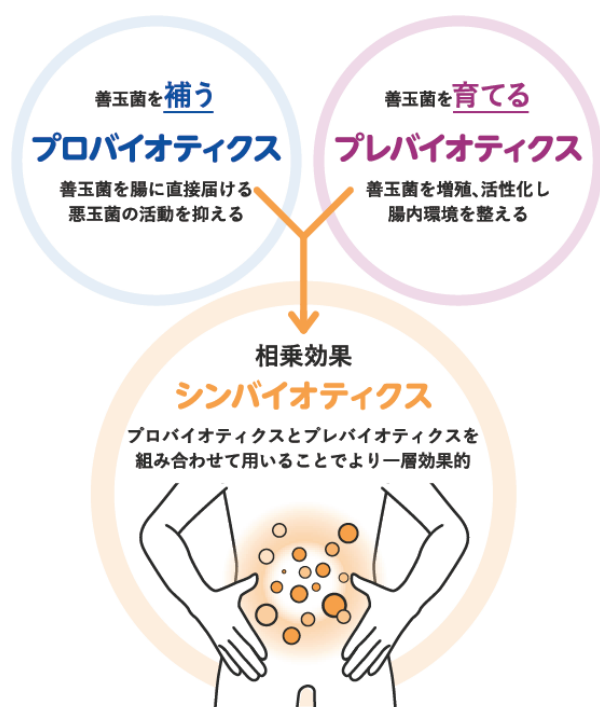
2020年の日本の報告

- ケストースを8週間給与し、4週休み
- 糞便内の細菌叢の変化（善玉菌増殖）
- 糞便内酪酸濃度の顕著な増加





Ide, J Vet Med Sci, 2020



Original article

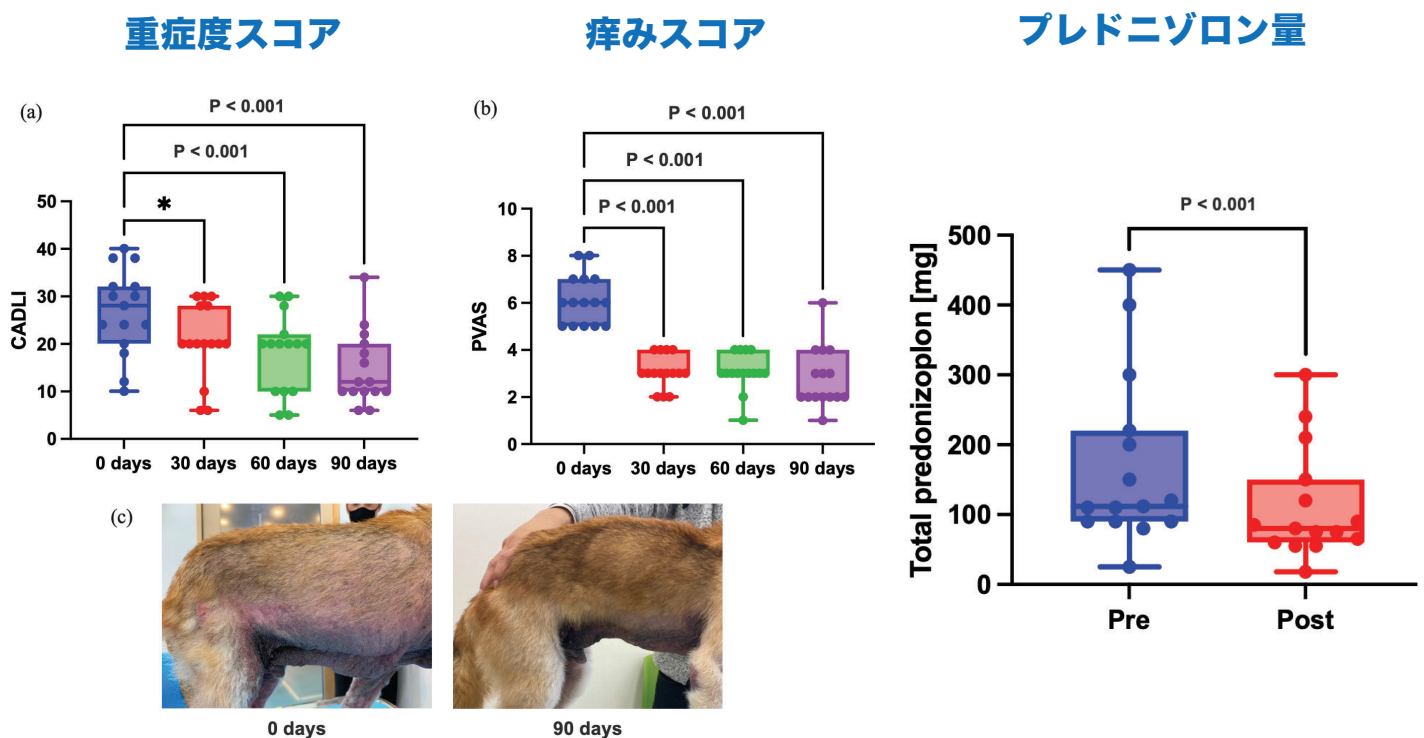
Clinical effects of combined *Lactobacillus paracasei* and kestose on canine atopic dermatitis

K. Kawano^{1,2}, K. Iyori³, N. Kondo^{2,4,5}, S. Yamakawa^{2,4,5}, T. Fujii⁶, K. Funasaka², Y. Hirooka^{2,6}, T. Tochio^{6*}

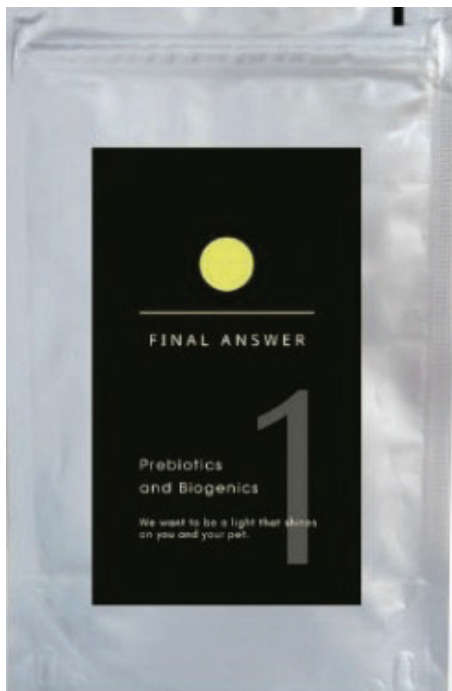
犬アトピーへのシンバイオティクス介入

- オープン試験
 - 犬アトピー（n=20, BW6.51±0.63, プレドニゾロン投与中）
- シンバイオティクス介入
 - プレバイオティクス：ケストース（400 mg/day
 - プロバイオティクス：パラカゼイ菌
(*Lactobacillus paracasei* M-1, 2x10¹⁰cfu)
 - 90日間
 - 重症度（CADLI），痒み（PVAS），投薬量の評価

Kawano K, et al. Pol J Vet Sci, 2023



Kawano K. et al. Pol J Vet Sci. 2023



FINAL ANSWER No.1

- パラカゼイ菌（FA1）
- ケストース

アトピーと膿皮症はガツチャンコ

バリア障害・ディスバイオーシス・炎症

抗炎症薬 & スキンケア2.0

- 炎症を抑えて
- バリアを高めて
- ブドウ球菌をおとなしくさせて
- シンバイオティクス介入

諦めずに継続すること！



どうぶつのスキンケア2.0

ANTINOL / FINAL ANSWER

アンチファイ！

