

アトピー性皮膚炎の既存治療法の適応と
有効性の再評価に関する研究

目次

アレルギー部門

| | | |
|--|-------------------------------|--------------|
| アトピー性皮膚炎の既存治療法の適応と有効性の再評価に関する研究 | 九州大学大学院医学研究院 皮膚科学分野 教授 | 古江 増隆 (203) |
| ステロイド外用薬・免疫抑制薬の長期使用に関する研究 | 九州大学大学院医学研究院 皮膚科学分野 教授 | 古江 増隆 (207) |
| アトピー性皮膚炎に対する移植免疫抑制外用剤の中止後の再燃に関する研究 | 東京大学医学部皮膚科 教授 | 玉置 邦彦 (211) |
| アレルゲン除去食療法の適応と有効性に関する研究 | 国立療養所福岡病院小児科 医長 | 柴田 瑠美子 (213) |
| 小児のADに対するステロイド外用薬の適応と有効性に関する研究 | 千葉大学医学部小児科 教授 | 河野 陽一 (216) |
| アトピー性皮膚炎の顔面皮疹に対するタクロリムス（プロトピック®） 外用療法、ステロイド外用中止後のリバウンド現象抑制に関する研究 | 聖マリアンナ医科大学皮膚科 主任教授 | 溝口 昌子 (219) |
| 血中ヒスタミン・トリプターゼ濃度を指標とする抗アレルギー薬のアトピー性皮 膚炎に対する有効性の研究 | 聖マリアンナ医科大学皮膚 主任教授 | 溝口 昌子 (223) |
| 成人型アトピー性皮膚炎に対するUVB療法に関する研究 | 順天堂大学医学部附属順天堂伊豆長岡 病院皮膚科 教授 | 吉池 高志 (226) |
| アトピー性皮膚炎におけるいわゆる民間療法の評価に対する研究 | 東京大学大学院医学系研究科皮膚科 講師 | 中村 晃一郎 (229) |
| アトピー性皮膚炎治療ガイドラインの作成およびその評価に関する研究 | 広島大学医学部皮膚科 教授 | 山本 昇壯 (232) |
| 環境抗原からみたアトピー性皮膚炎の治療法の確立とその評価 I. <i>Candida</i> Mn SODのアレルゲン活性について II. 抗真菌薬によるアトピー性皮膚炎治療前後での菌相の変化 | 国立相模原病院臨床研究センター 部長 | 秋山 一男 (235) |
| NC系マウスの搔痒反応に対するステロイドと免疫抑制薬の作用 | 富山医科大学薬学部 教授 | 倉石 泰 (237) |
| 環境因子が及ぼすアトピー性脊髄炎への影響 | 九州大学大学院医学研究院脳研 神経内科 教授 | 吉良 潤一 (240) |
| 福岡市乳幼児健診データにみるアトピー性皮膚炎・湿疹の危険因子に 関する研究 | 九州大学大学院医学研究院医療情報学 教授 | 野瀬 善明 (242) |

アトピー性皮膚炎の既存治療法の適応と有効性の再評価に関する研究

主任研究者 古江増隆

(九州大学大学院医学研究院皮膚科学分野教授)

研究要旨：本研究の目的はアトピー性皮膚炎（以下 AD と略す）に従来から行われている治療法であるアレルギー除去療法、ステロイド外用療法、抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬の内服療法、紫外線療法の各々の適応と有効性の再評価、その他の治療法として重症 AD に対する治療薬として免疫抑制剤の適応と有効性、環境抗原としての真菌抗原の意義を検討し、痒みのメカニズムについての解析、民間療法とされている治療法の持つ問題点を検討した。これらの検討を踏まえ、1999年に作成された AD 治療ガイドラインの改定を行い、近年注目を浴びているアトピー性脊髄炎(AM)の病態解明や治療についても検討した。結果として免疫抑制剤のプロトピック軟膏と従来のステロイド外用剤を併用することで特に顔面においてステロイド外用剤のみの治療で問題になる副作用を改善させながら、成人 AD の長期のコントロールが可能となり、また抗アレルギー薬は血中ヒスタミン濃度の有意な低下を認めたことより AD の治療として有用であることが示唆された。難治性 AD に対しての UVB 療法も有用であった。不適切な民間療法に対しての危険性も指摘された。乳幼児 AD では食物アレルギーの影響が考えられ、さらに4か月時点での母乳哺育の増加が3歳時点での AD と湿疹の増加の危険因子であることが考えられた。小児のステロイド外用薬の使用法に関して皮膚科医と小児科医では大きな相違は無かった。環境抗原として *Candida albicans* の manganese superoxide dismutase は AD のヒトに対するアレルギーであることが確認された。AD モデルマウスの実験ではタクロリムスとステロイドはともに掻痒反応を抑制することが示唆された。感染性因子が AM の発症や増悪に関与している可能性も考えられた。

分担研究者

玉置邦彦（東京大学医学研究科皮膚科教授）柴田
瑠美子（国立療養所南福岡病院小児科医長）河野
陽一（千葉大学医学部小児科教授）溝口昌子（聖
マリアンナ医科大学皮膚科教授）吉池高志（順天
堂大学医学部伊豆長岡病院皮膚科教授）中村晃一
郎（東京大学医学研究科皮膚科講師）山本昇壯（広
島大学医学部皮膚科教授）秋山一男（国立相模原
病院臨床研究センター部長）倉石泰（富山医科薬
科大学薬学部教授）吉良潤一（九州大学大学院医
学研究院神経内科科学分野教授）野瀬善明（九州
大学大学院医学研究院医療情報科学分野教授）

研究協力者

片山一朗（長崎大学医学部皮膚科教授）
古川福実（和歌山県立医科大学皮膚科教授）中山
樹一郎（福岡大学医学部皮膚科教授）久保田由美

子（福岡大学医学部皮膚科講師）高路 修（県立
広島病院皮膚科部長）古賀哲也（九州大学医学系
研究科皮膚科助教授）下条直樹（千葉大学医学部
小児科助手）田中洋一（国立療養所川棚病院皮膚
科医長）寺尾 浩（九州大学医学系研究科皮膚科
助手）小澤 明（東海大学医学部皮膚科教授）
青木敏之（あおきクリニック院長）
今山修平（九州大学医学系研究科皮膚科講師）
鳥居新平（愛知学泉大学家政学部教授）
森田栄伸（広島大学医学部皮膚科講師）中川秀巳
（自治医科大学医学部皮膚科教授）中山秀夫（中
山皮膚科クリニック院長）真弓光文（福井医科大
学小児科教授）山下直美（帝京大学医学部内科助
教授）絹川直子（九州大学医学部附属病院医療情
報部助手）安枝 浩（国立相模原病院臨床研究セ
ンター）斉藤明美（国立相模原病院臨床研究セン
ター）本村知華子（国立療養所南福岡病院小児科）

西江温子（国立療養所南福岡病院皮膚科）
川口博史（国立相模原病院臨床研究センター）
高橋一夫（国立相模原病院臨床研究センター）
相馬良直（聖マリアンナ医科大学皮膚科助教授）
蒲原 毅（国立相模原病院臨床研究センター）
末柄信夫（帝京大学細菌学）池田達夫（帝京大学細菌学）山口英世（帝京大学細菌学）竹迫一任（宝酒造バイオ研究所）大西佳美（宝酒造バイオ研究所）遠藤政博（宝酒造バイオ研究所）利谷昭人（国家公務員共済浜の町病院皮膚科部長）師井洋一（九州厚生年金病院皮膚科部長）武下泰三（佐賀県立病院好生館皮膚科医長）原 幸子（原三信会病院皮膚科医長）黒木りえ（福岡徳洲会病院皮膚科医長）武石正昭（福岡赤十字病院皮膚科部長）佐藤恵美子（九州中央病院皮膚科部長）中村恭子（国立小倉病院皮膚科）野田啓史（国立療養所南福岡病院皮膚科）今福信一（広島赤十字原爆病院皮膚科）国場尚志（大分赤十字病院皮膚科）後藤多佳子（国家公務員共済新小倉病院皮膚科）辻田淳（社会保険稲築病院皮膚科）濱田 学（北九州市立医療センター皮膚科部長）増野賀子（新日鐵八幡記念病院皮膚科）川上民裕（聖マリアンナ医科大学皮膚科助手）村上富美子（聖マリアンナ医科大学皮膚科講師）今泉明子（聖マリアンナ医科大学皮膚科大学院）

A.研究目的

本研究はアトピー性皮膚炎（以下 AD と略す）に従来から行われている治療法であるアレルギー除去療法、ステロイド外用療法、抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬の内服療法、紫外線療法の各々の適応と有効性を再評価することを目的としている。その他の治療法として重症 AD に対する治療薬として免疫抑制剤の適応と有効性を検討するとともに、環境抗原としての真菌抗原の意義を検討し、痒みのメカニズムについて実験的に解析を行う。さらに、いわゆる民間療法とされている治療法の持つ問題点を検討するこれらの検討を踏まえ、1999年に作成された AD 治療ガイドラインの

改定を行う。また近年注目を浴びているアトピー性脊髄炎の病態解明や治療についても検討する。そして、これらのデータを統計学的に解析し有用性を評価する。ステロイド外用療法に関しては、小児と成人に区分してより有用性の高い解析を行う。

B.方法

- 1) 九州大学皮膚科古江による「ステロイド外用薬・免疫抑制薬の長期使用に関する研究」では成人の AD 患者に対して治療開始時より1ヶ月ごとに観察し、治療開始後6ヵ月までのグローバルな重症度評価、臨床改善度、副作用・合併症等についてステロイド軟膏・プロトピック軟膏外用を中心に調査した。
- 2) 東京大学皮膚科玉置教授による「AD に対する移植免疫抑制外用剤の中止後の再燃に関する研究」では新しい免疫抑制剤であるプロトピック軟膏と吉草酸ベタメサゾン軟膏について、それぞれの薬剤中止後の皮疹再燃までの期間およびその程度について顔面と顔面以外について比較検討した。
- 3) 南福岡病院小児科柴田医長による「アレルギー除去食療法の適応と有効性に関する研究」では①AD 児に卵、牛乳、大豆、小麦、米のパッチテストを行う、②重症度別にダニ陽性、陰性群に分けて、3年間の皮疹経過、検査値の推移およびステロイド、抗アレルギー薬の使用状況を比較検討した。
- 4) 千葉大学小児科河野教授による「小児の AD に対するステロイド外用薬の適応と有効性に関する研究」では皮膚科医および小児科医が使用するステロイド外用薬の量について差異があるか否か、また小児 AD のステロイド外用薬治療における副作用発現についてアンケート方式による検討を行った。
- 5) 聖マリアンナ医科大学皮膚科溝口教授による「血中ヒスタミン濃度を指標とする抗アレルギー薬の AD に対する有効性の研究」では抗アレルギー薬の AD に対する有効性を知る為、治療前後の皮疹の重症度評価と血中ヒスタミン濃度を

測定した。また「AD の顔面皮疹に対するタクロリムス（プロトピック）外用療法、ステロイド外用中止後のリバウンド現象抑制に関する研究」ではステロイド外用長期使用 AD 患者で急激なステロイド外用を中止した直後から、プロトピック外用薬に変更した時の治療効果を検討した。

6) 順天堂大学伊豆長岡病院皮膚科吉池教授による「成人型 AD に対する UVB 療法に関する研究」では UVA 療法に比べて簡便で保険適応があり欧米で広く行われている UVB 療法についてステロイド外用と併用しながら効果を検討した。

7) 東京大学皮膚科中村講師による「AD における民間療法の功罪に対する研究」では文献的に記載されている民間療法施行後の悪化事例についての昨年度の集計に加えて、4、334、143例の文献の中から新たな悪化事例を加え40例として検討した。

8) 広島大学皮膚科山本教授による「AD 治療ガイドラインの作成およびその評価」では専門医を対象とした「AD 治療ガイドライン1999」に対するアンケート調査の結果に基づき、改定すべき点を検討し、「AD 治療ガイドライン2001」を作成した。

9) 国立相模原病院臨床研究センター秋山部長による「環境抗原からみた AD の治療法の確立とその評価」で *I. Candida albicans* (C.a.) manganese superoxide dismutase (MnSOD) のアレルギー活性については、今回、粘膜常在真菌である C.a. の不溶性膜画分の抗原タンパクのひとつである MnSOD のアレルギー活性について検討した。さらに II. 抗真菌薬による AD 治療前後での菌相の変化では AD における C.a.、マラセチア(Ma)の関与をみる目的で、皮表、口腔粘膜、便の真菌培養を行い、抗真菌療法前後での菌数、菌相の変化を治療前後で比較した。

10) 富山医科薬科大学薬学部倉石教授による「NC マウスの掻痒反応に対するステロイドと免疫抑制薬の作用」では NC マウスは通常環境下で飼育すると痒み関連反応としての掻き動作を惹起するようになる。そこで、このマウスを用いて

皮膚炎を伴う痒みの発症に対するステロイドホルモンとタクロリムスの作用を検討した。

11) 九州大学神経内科吉良教授による「環境因子が及ぼすアトピー性脊髄炎への影響」ではアトピー性脊髄炎(AM)患者におけるエンテロトキシンやブタ回虫に対する抗体応答を検討することで、これらの感染性因子が AM の増悪因子として作用しているかを検討した。

12) 九州大学医療情報科学野瀬教授による「福岡市乳幼児健診データにみる AD・湿疹の危険因子に関する研究」では福岡市乳幼児健診データから AD・湿疹の危険因子を探索した。

C.結果と考察

1) 「ステロイド外用薬・免疫抑制薬の長期使用に関する研究」ではステロイド軟膏とプロトピック軟膏をうまく組み合わせることにより（顔面ではプロトピック軟膏を主体に躯幹・四肢ではステロイド軟膏を主体に使用する）、両方の軟膏の総用量を少なくし、AD の皮疹を十分にコントロールできると考えられた。

2) 「AD に対する移植免疫抑制外用剤の中止後の再燃に関する研究」では顔面については吉草酸ベタメタゾン軟膏に比してプロトピック軟膏の方が中止後の再燃の程度は軽く、再燃までの期間も長くなる傾向が認められた。この結果はプロトピック軟膏には、今までのステロイド外用剤とはまた違った有効利用法の可能性があることを示唆している。

3) 「アレルギー除去食療法の適応と有効性に関する研究」では乳幼児 AD では食物アレルギー特異抗体強陽性、低年齢ほど食物パッチテストの陽性率は高く、即時反応だけでなく、遅発相にも食物アレルギーが影響していることが示唆された。

4) 「小児の AD に対するステロイド外用薬の適応と有効性に関する研究」では乳幼児 AD 患者に対して、両者に大きな相違はないものの小児科医はランクの低いステロイドを比較的少量に使用するのに対し、皮膚科医はより強いステロイドを少量使う傾向があると考えられた。

5) 「血中ヒスタミン濃度を指標とする抗アレルギー薬の AD に対する有効性の研究」では保湿

剤外用群でも抗アレルギー薬内服前後で血中ヒスタミン濃度の有意な低下を認め、掻痒スコアの有意な低下をみたことより抗アレルギー薬は、ADの治療として有用であると考えられた。また「ADの顔面皮疹に対するタクロリムス（プロトピック）外用療法、ステロイド外用中止後のリバウンド現象抑制に関する研究」ではAD顔面皮疹で長期に使用されたマイルドレベルのステロイド外用を中止し、直後からプロトピック軟膏に切り替えても、リバウンド現象はなく、すみやかな変更が可能と考えられた。

6) 「成人型ADに対するUVB療法に関する研究」ではステロイド外用薬単独治療で改善の明らかでないADの症状を低減するのに有効であり、ステロイド外用薬の使用量も低減したが、日焼けの問題もあり、今後の検討が必要と考えられた。

7) 「ADにおける民間療法の功罪に対する研究」では不適切な民間療法によって、アトピー性皮膚炎患者において健康被害を生じていることが明らかにされ、不適切な民間療法としてこれらに留意する必要があると考えられた。

8) 「AD治療ガイドラインの作成およびその評価」では平成12年度は「アトピー性皮膚炎治療ガイドライン1999」の一部を修正・追加し、2001年版を作成した。次年度は本小冊子の別冊としてその解説書を作成する予定である。

9) 「環境抗原からみたADの治療法の確立とその評価」ではC.a.のMnSODはヒトに対するアレルギーであることが確認された。またMnSODに対するIgE抗体陽性例は、大半がADの症状を有していた。さらに抗真菌薬を使用することにより明らかに皮膚のM.f.の減少は認められたが効果との関連は不明であり、今後の症例の増加が必要である。

10) 「NCマウスの掻痒反応に対するステロイドと免疫抑制薬の作用」ではタクロリムスとステロイドホルモンはADモデルマウスの掻痒反応を抑制したが、その効果発現はタクロリムスの方が早かった。両薬物の抑制作用の主な作用部位は、末梢の皮膚レベルであると考えられた。

11) 「環境因子が及ぼすアトピー性脊髄炎への影響」ではAM患者では、ダニ抗原以外にも、黄色ブドウ球菌エンテロトキシンやブタ回虫に対して高いIgE応答を示すことが明らかとなったことから、黄色ブドウ球菌から産生されるエンテロトキシンや寄生虫との接触が、AMの発症や増悪に関与している可能性が考えられた。

12) 「福岡市乳幼児健診データにみるAD・湿疹の危険因子に関する研究」では4か月時点での母乳哺育の増加が3歳時点でのADと湿疹の増加の危険因子であることが考えられた。

D.結論

今回、成人のファーストラインの治療法に免疫抑制剤のプロトピック軟膏を加え従来のステロイド外用剤と併用することで成人ADの長期のコントロールが可能となり、また抗アレルギー薬療法もADの治療として有用であることが再確認された。小児のステロイド外用薬の使用法に関して皮膚科医と小児科医では大きな相違は無かった。ADモデルマウスの実験ではタクロリムスとステロイドはともに掻痒反応を抑制することが示唆された。セカンドラインの治療法として難治性ADに対してのUVB療法も有用であった。AD発症の原因に関して乳幼児ADでは食物アレルギーの影響が考えられ、さらに4か月時点での母乳哺育の増加が3歳時点でのADと湿疹の増加の危険因子であることが考えられた。さらに環境抗原として *Candida albicans* の manganese superoxide dismutase はADのヒトに対するアレルギーであることが確認された。感染性因子がAMの発症や増悪に関与している可能性が考えられた。ADに対する社会的混乱に対しても不適切な民間療法に対しての危険性も実際の文献発表を通して指摘され、「AD治療ガイドライン2001」を作成したことで診療現場での治療の一貫性に貢献できうと考えられる。

占江増隆

九州大学大学院医学研究院皮膚科学分野教授

研究要旨：最近、アトピー性皮膚炎の治療薬として免疫抑制外用薬であるプロトピック軟膏が発売されたが、今回、長期に外用したときのプロトピック軟膏とステロイド軟膏の有効性、副作用、合併症の発現について prospective な検討を行った。ステロイド軟膏とプロトピック軟膏をうまく組み合わせることにより（顔面ではプロトピック軟膏を主体に軀幹・四肢ではステロイド軟膏を主体に使用する）、両方の軟膏の総使用量を少なくし、AD の皮疹を十分にコントロールできると考えられた。

A.研究目的

我々は以前、13歳以上のアトピー性皮膚炎（以下、AD と略す）患者452例に対しステロイド外用量の retrospective な検討を行い患者の80%以上で顔面へは60g 未満/6ヶ月、頭部へは120g 未満/6ヶ月、顔面・頭部以外の部位へは300g 未満/6ヶ月という結果をえた。昨年度はステロイド外用のみの治療において1・3ヶ月後で特に副作用を認めずグローバルな重症度毎に十分な治療効果が得られた。そこで、今年度はさらに症例数を増やし、また長期治療期間におけるステロイド外用療法の効果について統計学的解析を含め検討する。また1999年11月 AD の治療薬として免疫抑制外用薬であるプロトピック軟膏が発売されたが、今回、長期に外用したときのプロトピック軟膏の有効性、副作用、合併症の発現についても prospective な検討を行う。

B.方法

成人のAD患者に対して

1) 治療開始時に問診（年齢、性別、身長、体重、アレルギー疾患既往歴・家族歴、AD の治療歴等）、グローバルな重症度評価（軽症、中等症、重症、最重症の4段階に分ける）、治療前の副作用・合併症についての記載を行う。

2) 治療薬についての制限は行わない。

3) できるだけ治療開始後1ヵ月毎に観察し、6ヵ月までフォローする。

4) その際、ステロイド軟膏外用量（ステロイドのランク別にも分ける）、プロトピック軟膏外用量、ステロイド・プロトピック軟膏以外の外用薬、消毒薬、内服薬を調査する。また治療開始後6ヵ月でのグローバルな重症度評価、臨床改善度、副作用・合併症についても調査する。

C.結果と考察

6ヵ月での判定が行われたものは135例であった。重症度をみた場合（表1）、重症以上が治療前31.1%が6ヶ月後3.7%に、中等症以上でみた場合、治療前84.4%が6ヶ月

後 37%と、全般改善度をみた場合でも（表 2）軽快以上が 74.1%と改善傾向を示していた。副作用および合併症をみた場合（表 3）、顔面のびまん性紅斑の中度以上が治療前 43%が、6ヶ月後 4.4%に、顔面の血管拡張においては軽度以上の治療前 33.3%が6ヶ月後 18.5%、肘窩・膝窩の皮膚萎縮は6ヶ月後に中等症以上が 0 と改善していた。部位別の6ヶ月の使用量をみた場合、顔面ではプロトピック軟膏は 133 例で 31.7±21.7g、ステロイド軟膏は 46 例で 13.4±10.9g、躯幹・四肢ではプロトピック軟膏は 47 例で 65.2±85.5g、ステロイド軟膏は 120 例で 132.4±131.1g であった。プロトピック軟膏による副作用は軽度の接触皮膚炎が 1 例認められた。以上よりステロイド軟膏とプロトピック軟膏をうまく組み合わせることにより（顔面ではプロトピック軟膏を主体に躯幹・四肢ではステロイド軟膏を主体に使用する）、両方の軟膏の総使用量を少なくし、AD の皮疹を十分にコントロールできると考えられた。、特にステロイド外用が問題となる顔面の皮疹においてプロトピック軟膏は、著明な効果をもたらしたと考えられる。今後、さらに症例数を増やし、重症度との関連、副作用等検討したいと考えている。

D.結論

長期の AD 治療において免疫抑制剤であるプロトピック軟膏をステロイド軟膏と併用することで特に顔面においてステロイド外用のみの治療で問題になる副作用を改善させながら AD の皮疹をコントロールする十分な治療効果が得られた。

E.健康危険情報

特記すべき事項なし

F.研究発表

論文発表

- 1 アトピー性皮膚炎コンセンサスアップデート、宮地良樹、永倉俊和編集、ステロイド外用薬の使い方、古江増隆、71-80 ページ、メディカルレビュー社、2000 年
- 2 今日の小児治療指針、矢田純一、柳澤正義、山口規容子、大関武彦編集、アトピー性皮膚炎、古江増隆、547-548 ページ、医学書院、2000 年
- 3 古江増隆、ステロイド外用療法、小児科診療 63:79-86,2000
- 4 古江増隆、アトピー性皮膚炎とステロイド外用薬 b. 成人に対する使い方 アレルギー・免疫 7:29-35,2000
- 5 古江増隆、成人型アトピー性皮膚炎におけるステロイド療法 Derma 31:29-35,2000
- 6 古江増隆、アトピー性皮膚炎の治療ガイドラインの概要 アレルギー 49:324-326,2000
- 7 川島 眞、瀧川雅浩、中川秀己、古江増隆、飯島正文、飯塚 一、伊藤雅章、塩原哲夫、竹原和彦、玉置邦彦、宮地良樹、橋本公二、吉川邦彦、日本皮膚科学会編「アトピー性皮膚炎治療ガイドライン」、日本皮膚科学会雑誌、110:1099-1104、2000
- 8 寺尾 浩、古江増隆、アトピー性皮膚炎の病態と薬物療法、薬局 51:2185-2192、2000
- 9 Izumi Horiuchi, Yuji Kawano, Kenji Yamasaki, Motozumi Minohara, Masutaka Furue, Takayuki Taniwaki, Toshiyasu Miyazaki, Jun-ichi Kira

Th1 dominance in HAM/TSP and the optico-spinal form of multiple sclerosis versus Th2 dominance in mite antigen-specific IgE myelitis. J Neurol Sci 172:17-24,2000

10 Wakugawa M, Nakamura K, Hino H, Toyama K, Hattori N, Okochi H, Yamada H, Hirai K, Tamaki K, Furue M. Elevated levels of eotaxin and interleukin-5 in blister fluid of bullous pemphigoid : correlation with eosinophilia. Brit J Dermatol 143:112-116, 2000

11 Goto Y, Inoue Y, Tsuchida M, Isobe M, Ueno T, Uchi H, Furue M, Hayashi H. Suppressive Effect of Topically Applied CX-659S, a Novel Diaminouracil Derivative, on the Contact Hypersensitivity Reaction in Various Animal Models. Int.Arch.Allergy Immunol. in press

学会発表

- 1 第 63 回日本皮膚科学会東京支部学術大会 ランチョンセミナー アトピー性皮膚炎治療の現況と今後の治療 古江増隆 2000 年 2 月 20 日
- 2 平成 11 年度福岡県医薬品卸業協会継続研究会 教育講演：アトピー性皮膚炎 古江増隆 2000 年 2 月 22 日
- 3 第 16 回日本臨床皮膚科医学会総会・臨床学術大会 教育講演：免疫抑制剤外用薬の使い方 古江増隆 2000 年 4 月 9 日
- 4 第 48 回日本化学療法学会総会 ワークショップ：アトピー性皮膚炎と細菌感染、総論 古江増隆 2000 年 6 月 2 日
- 5 第 16 回日本臨床皮膚科医学会九州支部総会 教育講演：アトピー性皮膚炎に対する

ステロイド外用療法指針の作成に向けて一福岡県臨床皮膚科医会のアンケート調査をもとに一占江増隆 2000 年 6 月 11 日

G.知的財産権の出願・登録状況

なし

表1 皮膚の重症度

| | 重症化 | 悪化 | 中等症 | 軽症 | 計 |
|------|-----------|------------|------------|------------|-----|
| 治療前 | 10 (7.1%) | 32 (23.7%) | 73 (53.7%) | 21 (15.5%) | 136 |
| 6ヵ月後 | 0 | 7 (5.1%) | 41 (33.7%) | 82 (69.1%) | 130 |

表2 全数改善度

| 治療 | かなり軽快 | 軽快 | やや軽快 | 不変 | 悪化 | 計 |
|------------|------------|------------|----------|----------|-----|---|
| 21 (21.7%) | 71 (72.4%) | 21 (21.6%) | 6 (6.1%) | 1 (1.0%) | 130 | |

表3 副作用・合併症の推移

| | 高度 | | 中等度 | | 軽度 | | なし | | 計 | |
|----------------------|----------|------|-----------|---------|-----------|-----------|------------|------------|----------|----------|
| | 治療前 | 6ヶ月後 | 治療前 | 6ヶ月後 | 治療前 | 6ヶ月後 | 治療前 | 6ヶ月後 | 治療前 | 6ヶ月後 |
| 1 顔面のびまん性紅斑 | 19(4.1%) | 0 | 39(28.9%) | 6(1.1%) | 43(31.9%) | 18(35.8%) | 31(25.2%) | 80(59.3%) | 135 | 135(欠損1) |
| 2 顔面の血管拡張 | 3(2.2%) | 0 | 10(7.4%) | 2(1.5%) | 32(23.7%) | 23(17%) | 90(66.7%) | 109(80.7%) | 135 | 135(欠損1) |
| 3 顔面のざ瘡・毛囊炎 | 2(1.5%) | 0 | 5(3.7%) | 2(1.5%) | 30(22.2%) | 26(19.3%) | 98(72.6%) | 106(78.5%) | 135 | 135(欠損1) |
| 4 顔面の多毛 | 0 | 0 | 10(7%) | 0 | 7(5.2%) | 32(2.2%) | 127(94.1%) | 130(96.3%) | 135 | 135(欠損2) |
| 5 顔面の細菌感染症 | 0 | 0 | 2(1.5%) | 0 | 7(5.2%) | 10(7%) | 126(93.3%) | 133(98.5%) | 135 | 135(欠損1) |
| 6 顔面の酒さ様皮膚炎 | 2(1.5%) | 0 | 5(3.7%) | 0 | 22(16.3%) | 10(7.1%) | 100(78.5%) | 123(91.1%) | 135 | 135(欠損2) |
| 7 顔面の真菌感染症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 133(98.5%) | 131(99.3%) | 135(欠損2) | 135(欠損1) |
| 8 顔面のヘルペス感染症 | 0 | 0 | 2(1.5%) | 3(2.2%) | 1(0.7%) | 2(1.5%) | 132(97.8%) | 129(95.6%) | 135 | 135(欠損1) |
| 9 顔面の伝染性軟疣腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 131(99.3%) | 131(99.3%) | 135(欠損1) | 135(欠損1) |
| 1 0 肘窩の皮膚萎縮 | 0 | 0 | 3(2.2%) | 0 | 21(17.8%) | 10(1.3%) | 108(80%) | 118(87.1%) | 135 | 135(欠損1) |
| 1 1 膝窩の皮膚萎縮 | 0 | 0 | 2(1.5%) | 0 | 25(18.7%) | 11(10.1%) | 108(80%) | 119(88.1%) | 135 | 135(欠損2) |
| 1 2 腕背・四肢のざ瘡・毛囊炎 | 0 | 0 | 2(1.5%) | 10(7%) | 9(6.7%) | 6(1.1%) | 12(91.9%) | 127(91.1%) | 135 | 135(欠損1) |
| 1 3 腕背・四肢の多毛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 6(1.1%) | 3(2.2%) | 129(95.6%) | 130(96.3%) | 135 | 135(欠損2) |
| 1 4 腕背・四肢の細菌感染症 | 0 | 0 | 0 | 10(7%) | 5(3.7%) | 0 | 130(96.3%) | 133(98.5%) | 135 | 135(欠損1) |
| 1 5 腕背・四肢の真菌感染症 | 0 | 0 | 10(7%) | 0 | 0 | 1(0.7%) | 131(99.3%) | 132(97.8%) | 135 | 135(欠損2) |
| 1 6 腕背・四肢のヘルペス感染症 | 0 | 0 | 0 | 10(7%) | 10(7%) | 0 | 131(99.3%) | 133(98.5%) | 135 | 135(欠損1) |
| 1 7 腕背・四肢の伝染性軟疣腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 135 | 131(99.3%) | 135 | 135(欠損1) |
| 1 8 ステロイドによる皮膚線状 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 135 | 131(99.3%) | 135 | 135(欠損1) |
| 1 9 フロトリック軟膏による接触皮膚炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 10(7%) | 0 | 133(98.5%) | 135 | 135(欠損1) |
| 2 0 フロトリック軟膏による胃障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 131(99.3%) | 135 | 135(欠損1) |

研究要旨

現在アトピー性皮膚炎治療の中心であるステロイド外用剤は、使用中止後の皮疹の再燃が比較的早期にみられ、これが使用上の問題点となっている。一方、最近使用可能となった免疫抑制剤FK506の外用剤であるタクロリムス軟膏は、特に本症における顔面の難治性皮疹に対して極めて有用であることが知られている。そこでタクロリムス軟膏とこれと同等効果のステロイド外用剤について、薬剤中止後の皮疹再燃までの期間およびその程度を比較検討した結果、顔面ではステロイド外用剤に比してタクロリムス軟膏の方が中止後の再燃の程度は軽く、再燃までの期間も長くなる傾向が認められた。タクロリムス軟膏のこの利点を活用し、従来のステロイド外用剤とうまく組み合わせることで、アトピー性皮膚炎の長期にわたる良好なコントロールが可能になるものと期待される。

A. 研究目的

免疫抑制剤FK506の外用剤であるタクロリムス軟膏は、すでにアトピー性皮膚炎においてその有効性が十分に確立されており、特に顔面の難治性皮疹に対して極めて有用であることが知られている。一方、現在なおアトピー性皮膚炎治療の中心であるステロイド外用剤については、特に顔面などに使用の際、中止後の皮疹の再燃が比較的早期にみられ、まれながらリバウンドにいたる症例すら経験される。そこで、本研究においてはタクロリムス軟膏とこれと同等効果のステロイド外用剤とされる吉草酸ベタメタゾン軟膏について、それぞれの薬剤中止後の皮疹再燃までの期間およびその程度について比較検討し、これらの薬剤の臨床的効果発現に関する特性を明らかにし、最終目標として既存の薬剤の組み合わせによる長期の良好なコントロール実現をめざす。

B. 方法

1) 部位: 顔面およびそれ以外の部位に分けて検討した。

①顔面: 同一患者においてタクロリムス軟膏あるいは吉草酸ベタメタゾン軟膏のいずれか一方のみを皮疹が軽快するまで使用し、軽快後これらの薬剤を中止、白色ワセリンの外用へと変更した上で、皮疹再燃までの期間およびその程度を群間比較試験として検討した。

②顔面以外: 同一患者の肘窩あるいは膝脛を用いてタクロリムス軟膏および吉草酸ベタメタゾン軟膏を左右いずれかに決めて使用、顔面と同様に皮疹軽快後はこれらの薬剤を中止、白色ワセリンへと変更の後、皮疹再燃までの期間およびその程度を左右比較試験として検討した。

2) 皮疹の評価: ①紅斑、浮腫、苔癬化およ

び掻痒のそれぞれについて0点から4点までスコア化し、皮疹の範囲も加えて試験開始時、軽快時、中止後1週目および2週目に評価した。さらに②開始時と比較した全般改善度について5段階にスコア化した上で、軽快時、中止後1週目および2週目に評価した。尚、1週間目で再燃の著明であったものについては、その段階で試験終了とした。③それぞれの項目についての再燃率を(中止後1週目あるいは2週目・軽快時) / (試験開始時・軽快時)にて算出し、t検定にて有意差を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究の目的及びこの試験により予想される皮疹のリバウンドなどの可能性、さらにいずれの段階においても試験の中断を申し受けること、個人のプライバシーは必ず保護されることなどを十分説明し、口頭にて同意を得た。

C. 結果

①顔面: タクロリムス軟膏使用例は7例で、このうち3例については中止後1週目で再燃が著明であったため、その段階で試験終了とした。一方、吉草酸ベタメタゾン軟膏使用例は6例であるが、うち2週目まで試験が継続できたものはわずかに1例のみであった。さらに1週目の再燃度を両軟膏で比較した場合、未だ症例数が少ないため紅斑、浮腫、苔癬化のいずれの項目においても有意差は示されなかったが、3項目とも平均値ではタクロリムス軟膏の方が吉草酸ベタメタゾン軟膏よりも低い結果であった。掻痒については両軟膏でほとんど差はなかったが、開始時と比較した全般改善度については、中止後1週目でタクロリムス軟膏の方が有意に吉草酸ベタメタゾン軟膏よりも高い値を示した ($p < 0.01$)。

②顔面以外:タクロリムス軟膏と吉草酸ベタメタゾン軟膏の左右比較試験は肘窩を被験部位としたもの7例、膝関節にて検討したものの2例の合計9例で、このうち2週目まで試験が継続できたものは8例であった。再燃度についていずれの項目においても、中止後1週目、2週目ともに、ほとんど両軟膏間での差は認められなかった。

D. 考察

FK506 の抗炎症作用機構に関しては、ステロイドのそれと比較して数多くの相違点があることが知られており、当然これらの外用剤のアトピー性皮膚炎に対する臨床上的効果発現様式についても何らかの違いがあるものと推定される。今後症例数を増やしてさらに検討を進める予定であるが、顔面については吉草酸ベタメタゾン軟膏に比してタクロリムス軟膏の方が中止後の再燃の程度は軽く、再燃までの期間も長くなる傾向が認められた。この結果はタクロリムス軟膏には、今までのステロイド外用剤とはまた違った有効利用法の可能性があることを示唆している。

E. 結論

タクロリムス軟膏はステロイド外用剤よりも効果持続時間が長い可能性があり、タクロリムス軟膏のこの利点を活用し従来のステロイド外用剤とうまく組み合わせることで、アトピー性皮膚炎の長期にわたる良好なコントロールを得ることは可能になるものと期待される。

F. 健康危険情報

特記すべき事項なし

G. 研究発表

1. Wakugawa M et al :INF- γ induced RANTES production by human keratinocytes is enhanced by IL-1 β , TNF- α , IL-4, and IL-13 and is inhibited by dexamethasone and FK506. Dermatology (in press)

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

アレルギー除去食療法の適応と有効性に関する研究

分担研究者 柴田瑠美子
国立療養所南福岡病院小児科医長
研究協力者 本村知華子 西江温子
国立療養所南福岡病院小児科 皮膚科

研究要旨：乳児期発症のアトピー性皮膚炎の食物アレルギー感作と皮膚炎への影響を食物パッチテストにより検討した。特異 IgE 抗体の強陽性程パッチテスト陽性率は高く（卵で 77%）、即時と遅発の 2 相性の影響が考えられた。また、RAST 陰性でも 30～10% にパッチ陽性を示した。食物アレルギーを有する乳児発症アトピー性皮膚炎での乳児期ダニ早期感作の有無による除去食療法の改善効果を検討した。ダニ早期感作は重症例の半数でみられ、最重症では皮疹の改善効果の時期が遅かったが、ダニ早期感作の有無での差異は無く、皮疹、好酸球数は 6 か月以降同様な改善経過を示した。

研究目的：昨年の検討で乳児期発症のアトピー性皮膚炎児では重症例ほど食物アレルギー感作率は高く、食物アレルギー即時症状の陽性率も高率であることを報告したが、アトピー性皮膚炎における食物による遅延型反応の影響を検査するためには、主要食物によるパッチテストの検討が必要である。またアレルギー除去食療法の重症度別の効果、予後について、早期ダニ感作が食物アレルギーを有するアトピー児の除去食療法の治療経過へどのように影響しているか検討を行った。

研究方法：1) 4 か月から 6 歳のアトピー性皮膚炎児 85 例に全卵乾燥粉末、牛乳（粉乳）、大豆（乾燥粉末）、小麦粉、米粉のパッチテストをフィンチャンバーを用いた 72 時間後判定により行った。米粉以外はキューピー株作成の負荷試験用乾燥食品で、生食により、0.2g～1g/ml に調整して使用した。2) 乳児期発症アトピー性皮膚炎児の 123 例において、発症時の皮疹重症度により分類した。最重症 24 例、重症 50 例、中等症 49 例の 3 群について乳児期早期ダニ陽性、陰性群に分けて、3 年間の皮疹経過、検査値 (IgE、RAST、好酸球) の推移およびステロイド、抗アレルギー薬の使用状況を比較検討した。

研究結果：1) 食物パッチテストは、CAPRAST スコアの陽性および高値ほど、陽性率は高く、卵では、RAST 強陽性 (スコア 4～6) で 77%、弱陽性 (3 以下) 50%、ミルクで 60%、大豆、小麦、米で 40% パッチ陽性となり、RAST 陰性でも 30～10% に陽性を示した。年齢との関係では、パッチテスト陽性率も 15～6 歳の 41% に対し、0～15 歳の低年齢群では 71% と高率で、乳児および 1 歳台でパッチ陽性率が高かった。

食品別には、卵では、IgE-RAST 陽性率は低年齢群で高率であり、パッチテスト陽性率も高年齢群 41% に対し、低年齢群 71% と高率であった。大豆、米では年齢による RAST 陽性率に差はなかったがパッチテスト陽性率はそれぞれ高年齢群 12%、0% に対し、低年齢群 52%、34% と有意に低年齢群で高率であった。

2) アレルギー除去食療法施行の各重症度群の乳児期早期ダニ感作率は、最重症 24 例中 14 例 (58%)、重症 50 例中 25 例 (50%)、中等症 49 例中 5 例 (10%) であった。ダニ陽性月齢は、早期ダニ感作群で、平均 7 か月であり、後期感作群では 19 か月から 23 か月にダニ陽性となっていた。最重症群で皮疹の発症月齢が平均 1.7 か月と早かったが、全例 3 か月平均で発症していた。

重症度の高い程、総 IgE は中等症の平均 190 から最重症の 3000 U/ml まで著増しており、好酸球% も重症で高い傾向がみられた (好酸球; 中等症 8～9%、重症 15～19%、最重症 18～20%)。各重症度群の早期ダニ感作群ほど有意に総 IgE は高値であったが、アレルギー食品数、即時食物アレルギー誘発率 (82～88%)、遅発・遅延型誘発率 (35～60%)、好酸球% は、早期ダニ感作による差異はみられなかった。

これらの 0 歳時から 2 歳までの IgE 値はほとんど同様の値で推移したが、好酸球% は、ともに 6 か月の経過で正常化していた。皮疹の改善率は、1 歳時中等症 95%、重症 80%、最重症 30～50% で、2 歳時それぞれ 98%、80～84%、64～80% で重症度が重い程、改善率は低かったが、同じ重症度内でのダニの早期感作の有無による年齢的な改善率には、差異はなかった。3 歳までに 90～98% が重症度 1 以上に改善していた。ステロイドの使用状況、抗アレルギー薬の使用率もダニの早期感作の有無で差異はなかった。

考按：アトピー性皮膚炎におけるダニ抗原パッチテストによる湿疹反応と病理所見によりダニの関与が指摘され1)、パッチテストはアトピー性皮膚炎における吸入性アレルギーによる炎症に最も類似したモデルとして認識されてきた2)。遅発相食物アレルギーでは、食物抗原刺激リンパ球培養試験が陽性を示し3)、食物アレルギーによるアトピー性皮膚炎への影響が指摘されてきた。近年アトピー性皮膚炎患者において、食物パッチテストと遅発、遅延型症状の関連性に関する報告4) 5) 6) が相次ぎ、Niggemannら⁵⁾は遅延型症状を呈した21例の乳幼児アトピー性皮膚炎患者ではパッチテストの感受性76%、特異性95%と良好な成績を報告しており5)、パッチテスト陰性例ではほとんどが遅延型症状がなく、食物除去の解除の基準として利用できる可能性が示唆された。

乳幼児アトピー性皮膚炎では、食物アレルギー特異抗体強陽性、低年齢ほど食物パッチテストの陽性率が高く、即時反応だけでなく、遅発相にも食物アレルギーが影響していることが示唆された。すなわち、アレルギー食品の摂取が食物アレルギーの即時症状を誘発するだけでなく、遅延型反応として慢性的な皮膚炎にも影響していることが示唆された。食物特異IgE抗体の検出されないアトピー児でも数十%に陽性を呈し、これらの症例は、即時症状はみられないが、摂取を続けることにより遅延型の皮膚悪化や掻痒がみられており、パッチテストはアレルギー除去食療法の導入、解除に利用できる検査と思われる。

食物アレルギーの関与は、基本的には負荷試験が必要であるが、乳幼児では即時症状を伴いやすく、食物パッチテストによる遅発相への影響を検査することで、アトピー性皮膚炎における除去食の適応および不要な除去食の解除など適切な食事指導に利用できると思われる。乳幼児アトピー性皮膚炎でのパッチテスト施行上の問題点として、RAST高値、プリック強陽性、および即時型症状を有する例では、アレルギーの貼付時に強い掻痒、蕁麻疹を生じやすく注意を要する。

アトピー性皮膚炎へのダニ抗原の影響は、これまで成人例での基礎的、臨床的検討で明らかとされており、乳幼児アトピー性皮膚炎でも、重症例では早期からダニ抗原の感作がみられることから、食物アレルギー感作例でのダニ感作の有無での除去食療法の改善率の差異を検討した。除去食による皮膚改善率は

各重症度別のダニ感作の有無による改善率は差がみられなかった。このことは、乳幼児アトピー性皮膚炎における食物アレルギーの関与が、ダニの影響以上に強いことを示しており、乳児期の除去食療法の有効性を示すものと思われた。

重症群では、アレルギー陽性食品数、程度も高度であり、重症、中等症に比して、早期改善率は低かったが、除去食療法が的確に行われた例では、ダニ早期感作に関わらず全く皮膚の消失した例も少なくない。重症例では、ステロイド使用中の皮膚の感染増悪や、減量悪化の繰り返しで来院している例も多く、ステロイドの使用無く比較的早期に改善していることは、アレルギー食品の確認により、乳児期早期より適切な除去指導を行うことの有用性を示している。アレルギー食品は6か月の除去後、食品によっては摂取可能な食品も増えるが、重症例では卵、牛乳、小麦、魚介類による強い食物アレルギー症状が幼児期にわたり誘発されやすく、細心のフォローが必要である。低アレルギー食品、代替食品の紹介により、栄養配慮した除去食指導、母親への知識と精神面へのサポート、安全な除去食解除指導などの確立も合わせて必要と思われる。

結語：アトピー性皮膚炎乳幼児では、食物アレルギーの感作例が多く、即時、遅延型反応の両方の影響が考えられた。アレルギー除去食療法は、重症例において早期ダニ感作に関わらず、ステロイド減量、非使用にて皮膚改善効果があり、アトピー性皮膚炎の子後も良好であった。

参考文献

1. Mitchell, E. B. et al: Lancet i:127-130, 1982.
2. de Bruin-Welker, M. S. et al: Allergy 54:784-791, 1999.
3. Kondo, N. et al: J Allergy Clin Immunol 91:658-668, 1993.
4. Werfel, T. et al: J Allergy Clin Immunol 99:124-133, 1997.
5. Majamaa, H. et al: Allergy 54:346-351, 1999.
6. Niggemann, B. et al: Allergy 55:281-285, 2000.

表1 アレルゲン除去食療法を施行したアトピー性皮膚炎乳幼児の検査値の推移
(ダニ早期感作の有無別の推移)

| | 乳児期早期 | | 総IgEの推移 | | | 好酸球%の推移 | |
|-----------|-------|----|---------------|---------------|---------------|---------------|-----------------|
| | ダニ感作 | n | 0y | 1y | 2y | 0y | 1~2y |
| 最重度 24 | 陰性 | 10 | 1372 ±974 | 1620 ±2759 | 2558 ±3469 | 17.7 ±7.5 | 8.95** ±4.7 |
| | 陽性 | 14 | 5406 ±6777 | 6739 ±5307 | 7974 ±7653 | 19.5 ±12.2 | 9.77** ±6.03 |
| 重度 50 | 陰性 | 25 | 301 ±254 | 475 ±653 | 476 ±598 | 18.8 ±24.7 | 5.2** ±2.7 |
| | 陽性 | 25 | 1176 ±1465 | 1275 ±1697 | 1009 ±1351 | 15.2 ±7.67 | 4.9** ±2.5 |
| 中等症 49 | 陰性 | 44 | 195 ±266 | 218 ±285 | 373 ±573 | 9.23 ±5.84 | 4.3** ±3.3 |
| | 陽性 | 5 | 184 ±108 | 166 ±103 | 418 ±546 | 8.2 ±4 | 6.1** ±2.1 |

**P<0.01

表2 ダニ早期感作の有無別、除去食療法後の改善率とステロイド、抗ア剤使用

| 重症度 | 乳児期早期 | | 改善率(重症度1以下) 例(率) | | | ステロイド使用状況 | | | 抗ア剤使用 | |
|-----------|-------|----|------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|----------|-----------|----|
| | ダニ感作 | n | 1y | 2y | 3y | なし | 減少 | 不変 | あり | なし |
| 最重度 24 | 陰性 | 10 | 3 30% | 8 80% | 9 90% | 3 30% | 6 60% | 1 | 8 80% | 2 |
| | 陽性 | 14 | 7 50% | 9 64% | 13 93% | 8 57% | 3 21% | 3 21% | 12 85% | 2 |
| 重度 50 | 陰性 | 25 | 19 76% | 21 84% | 23 92% | 7 28% | 11 44% | 2 8% | 17 68% | 8 |
| | 陽性 | 25 | 20 80% | 20 | 24 96% | 8 32% | 9 36% | 1 4% | 20 80% | 5 |
| 中等症 49 | 陰性 | 44 | 42 95% | 43 98% | 43 | 5 11% | 20 45% | 2 5% | 28 64% | 16 |

小児のADに対するステロイド外用薬の適応と有効性に関する研究

分担研究者 河野陽一 千葉大学小児科教授
研究協力者 下条直樹 千葉大学小児科助手

小児のアトピー性皮膚炎(AD)の治療は、主として皮膚科と小児科によって行われている。しかしながら、皮膚科医と小児科医の治療法の異同については情報は少ない。そこで本年度は、皮膚科医および小児科医が小児のADに使用するステロイド外用薬の量について差異があるか否か、また小児ADのステロイド外用薬治療における副作用発現について、日本アレルギー学会認定医を対象としてアンケート方式による検討を行った。その結果、両者に大きな相違はないものの、2歳以下の乳幼児アトピー性皮膚炎患者に対して、小児科医はランクの低いステロイドを比較的多量に使用するのに対し、皮膚科医はより強いステロイドを少量使う傾向があると考えられた。また、ステロイド外用薬の使用による副作用や合併症については、その頻度は少ないが、2/3以上の皮膚科医および小児科医がステロイド外用薬によると考えられる種々の副作用を経験していた。

A. 研究目的

小児のアトピー性皮膚炎(AD)は、特定の診療科のみで治療されているわけではなく、実際には皮膚科医、小児科医といった異なる専門性の医師により診療されていると考えられるが、実際の診療における異同についての情報は少ない。昨年度は、千葉県内の小児科医と皮膚科医にアンケートを行い、両科のAD治療の実態について調査を行った。その結果、皮診の部位や強さに対応したステロイド外用薬の選択には、両科において大きな相違はなかった。本年度は、皮膚科医および小児科医が使用するステロイド外用薬の量について差異があるか否か、また小児ADのステロイド外用薬治療における副作用発現についてアンケート方式による検討を行った。

B. 方法

ステロイド外用薬の使用量には一定の専門的知識が必要と考えられることから、アンケート調査の対象を日本アレルギー学会認定医とした。アンケートでの質問内容は、勤務形態、患者の年齢(0-2歳、2-6歳)、患部(顔面、顔面以外)に対応させた月あたりに使用しうるステロイド外用薬の最大量、さらに副作用の経験の有無とその頻度の認識などとした。本アンケートを日本アレルギー学会認定皮膚科医137名および同認定小児科医150名に返信用封書を同封して郵送した。

C. 研究結果

回収率は皮膚科医65%、小児科医55%であった。2-6歳の患者の顔面に用いるステロイド外用薬は、小児科、皮膚科とも大部分がstrong以下であった(図1)。使用するステロイド薬のランクとしては、両者ともにmildクラスがもっとも多く、両科に大きな差異は認められなかった。ステロイド外用薬を全く使用しないとする医師は小児科で6%、皮膚科では9%存在した。2-6歳の患者の顔面以外の部位に用いるステロイド外用薬は、小児科、皮膚科ともほとんどvery strong以下で、strongとmildクラスがほぼ同程度であり、また両科に大きな差異は認められなかった(図2)。一方、0-2歳における顔面に用いるステロイド外用薬は2-6歳と同様に小児科、皮膚科ともmildクラスが大部分であったが、strong以上のランクの外用薬の使用頻度が皮膚科医が27%、小児科医が19%と、皮膚科における使用率が小児科医よりも多い傾向が認められた(図3)。mildクラスについても皮膚科の方が小児科よりも多く使用できると考えていた。すなわち、2歳以下という低年齢における顔面へのステロイド外用薬の使用についてはより皮膚科医の方がランクの高いステロイド外用薬を使用する可能性が高いと考えられた。0-2歳のAD患者の顔面以外の皮疹に対する治療では、very strongのランクのステロイド外用薬を使用しうると考える皮膚科医が30%で

あったのに対し、小児科医では21%であった(図4)。すなわち、2歳以下という低年齢における顔面以外へのステロイド外用薬の使用についてもより皮膚科医の方がランクの高いステロイド外用薬を使用する可能性が高いと考えられた。同様に認められた。

一方、使用する外用薬の最大量に関する解析では、10%の小児科医がweakクラスの外用薬を月当たり10g以上は0-2歳の顔面に使用しているのに対し、すべての皮膚科医は10g以下と回答した(図5)。この傾向は、0-2歳の顔面以外でも認められた。すなわち、小児科医の27%が月当たり30g以上のweakランクの外用ステロイド薬を、0-2歳の顔面以外の皮疹に使用できると考えているのに対し、同様な考え方をした皮膚科医は6%にすぎなかった

(図6)。このような傾向は、2-6歳の顔面についても同様に認められた。以上の結果から、乳幼児アトピー性皮膚炎患者、特に2歳以下の患者に対して、小児科医はランクの低いステロイドを比較的多量に使用するのに対し、皮膚科医はより強いステロイドを少量使う傾向があると考えられた。

ステロイド外用薬の使用による副作用や合併症については、その頻度は少ないが、2/3以上の皮膚科医および小児科医がステロイド外用薬によると考えられる種々の副作用を経験していた(結果は示さず)。

D. 考察

本研究によって、アトピー性皮膚炎の診療に比較的精通していると考えられる医師の間でも小児科と皮膚科ではステロイド外用薬の使用に差異がある可能性が明らかとなった。小児科医は副作用の頻度が少ないと考えられるクラスの低いステロイド薬を好むが、弱いステロイド外用薬を長期、比較的多量に用いる可能性がある。この結果は、皮膚科医の方がステロイド外用薬を使用する機会が多く、その効果・副作用について詳しいためとも考えられる。

副作用については頻度は少ないものの、多くの皮膚科・小児科医が経験していることから、ステロイド外用薬の使用については一定の指針が必要と考えられる。

以上から昨年度のアンケート調査でも多くの小児科医がステロイド外用薬の小児ADにおけ

る使用のガイドラインを示してほしいとの希望があったことから、ガイドラインへの外用薬の使用量の記載が望ましいと考える。

E. 結論

本調査は、皮膚科医、小児科医を含めた小児AD治療におけるステロイド外用薬使用についての差異をある程度明らかとした。小児ADに使用するステロイド外用薬のランクならびに使用量について一定の指針を示すことが必要と考える。

2-6歳 顔面

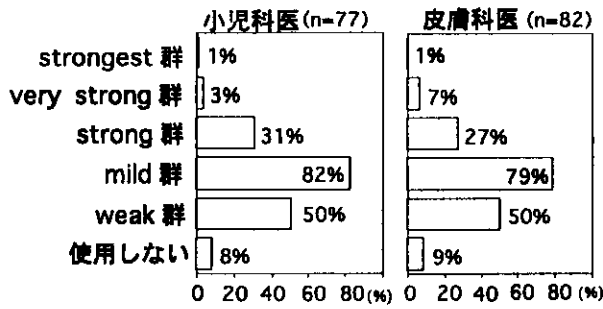


図1 ステロイド外用薬の使用頻度 - 1

2-6歳 頭・顔面以外

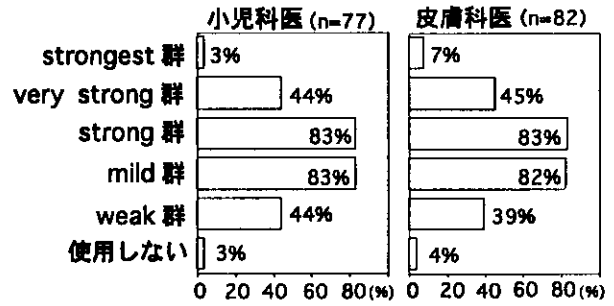


図2 ステロイド外用薬の使用頻度 - 2

0-2歳 顔面

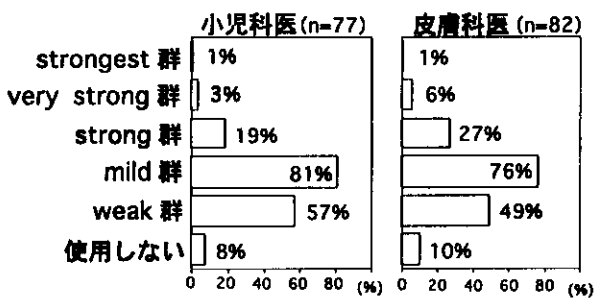


図3 ステロイド外用薬の使用頻度 - 3

0-2歳 頭・顔面以外

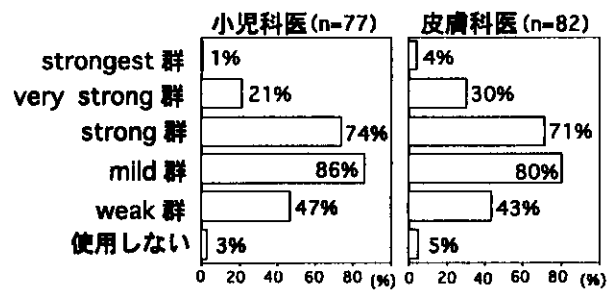


図4 ステロイド外用薬の使用頻度 - 4

0-2歳の顔面

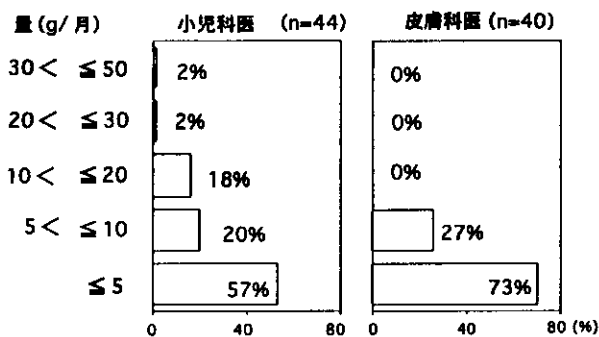


図5 weakのステロイド外用薬を使用する場合の量の上限-1

0-2歳の頭・顔面以外

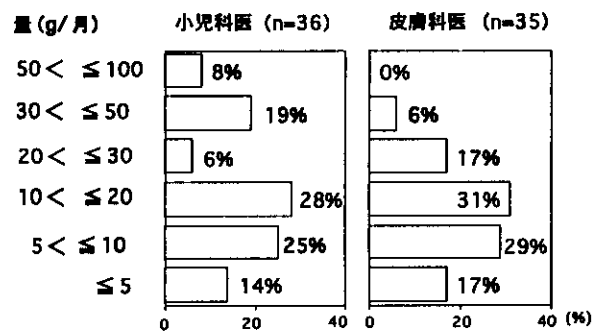


図6 weakのステロイド外用薬を使用する場合の量の上限-2

アトピー性皮膚炎の顔面皮疹に対するタクロリムス（プロトピック[®]）外用療法、ステロイド外用中止後のリバウンド現象抑制に関する研究

分担研究者氏名 溝口昌子
聖マリアンナ医科大学皮膚科主任教授

研究協力者 川上民裕（聖マリアンナ医科大学皮膚科助手）
相馬良直（聖マリアンナ医科大学皮膚科助教授）
森田栄伸（広島大学皮膚科講師） 高路 修（広島大学皮膚科講師）
中村晃一郎（東京大学皮膚科講師）

研究要旨

アトピー性皮膚炎（以下、AD）治療の主流は、副腎皮質ステロイド薬外用であるが、長期間外用するため、様々な局所的副作用が生じる。特にその急な中断は、リバウンド現象といわれる急激なAD皮疹の悪化をうむ。最近、新しいAD外用治療薬としてタクロリムス軟膏が発売されたが、今までの使用報告は、1週間以上ステロイド外用を中断した後から行われている。そこで、我々はステロイド外用長期使用AD患者で急激なステロイド外用を中止した直後から、本外用薬に変更した時の治療効果を検討した。

対象は日本皮膚科学会診断基準を満たす16歳以上の顔面の50%以上に皮疹をもつAD患者で、4週間以上マイルドレベルのステロイド外用をした患者（グループ1）と4週間以上ステロイド外用をしない患者（グループ2）の2群で検討した。治療効果の評価に皮疹スコアと掻痒スコアを設定し、リバウンド現象の有無を把握するため、患者に毎日、かゆみと皮疹の状態を記載させ、局所皮膚刺激症状の推移も記入させた。統計学的判定は対応のあるt検定を用いた。

グループ1は治療で両スコアが急速に低下し、開始時に比べ、1、2週後で共に有意に改善した（ $P<0.01$ ）。一方、グループ2は徐々に低下したが、1、2週後では開始時に比べ、スコア上有意差はない。そこで4週後まで観察したところ有意な改善をみた（ $P<0.05$ ）。症状日記のかゆみと皮疹の状態は、開始2日で軽減、3日目で開始時に比し有意に軽快の一途を辿った（ $P<0.01$ ）。リバウンド現象と思われる所見は全例、みなかった。また皮膚刺激症状は66%であり、開始2日間はやや悪化したが3日目以降有意に減少した（ $P<0.01$ ）。

以上の結果から、AD顔面皮疹で長期に使用されたマイルドレベルのステロイド外用を中止し直後からタクロリムス軟膏に切り替えても、リバウンド現象はなく、すみやかな変更が可能と考える。

A 研究目的

近年、アトピー性皮膚炎（以下、AD と略す）治療の主流は、優れた抗炎症、抗アレルギー効果をもつ副腎皮質ステロイド薬の外用である。効力の異なる多種多様なステロイド軟膏があるため、臨床でも極めて使いやすい。しかし、AD は慢性に経過する疾患であるため、長期間のステロイド外用を行うことが多く、様々な局所的副作用が起こり得る。不適切な使用により、病変皮膚局所に毛細血管拡張、多毛、皮膚萎縮、痤瘡などの副作用をみることがあるが、特に経皮吸収の良い顔面に発症することが多い。過度の顔面へのステロイド外用薬の投与は、酒さ様皮膚炎、口囲皮膚炎という新しい疾患を起こす可能性がある。一方、ステロイド外用療法の急な中断は、リバウンド現象といわれる急激なAD 皮疹の悪化をうむため、ステロイド薬の終了や変更には細心の注意が必要である。このような多くの副作用をもつことで、患者がその使用を不安視し、使用を拒否することすらある。これまで、ステロイド外用療法はAD の炎症を確実に抑制できる唯一の治療法であったが、以上の様な問題を抱えているため、新しい治療法や治療薬が模索されていた。最近、ステロイド外用療法に変わる新しい外用薬として0.1%タクロリムス軟膏（プロトピック®軟膏）が発売された。タクロリムス軟膏は、ステロイド外用薬でみられたような副作用をもたないため、AD の治療法により幅をもたせる結果をなした。すなわち、ステロイド外用以外にも治療の選択肢が増え、AD のコントロールは以前より容易になった。しかし、臨床治験で行われた、今までのタクロリムス外用薬の使用報告は、少なくとも1週間以上、ステロイド外用を中断した後から、行われている。そこで、われわれは、ステロイド外用長期使用AD 患者で急激なステロイド外用を中止した直後から、タクロリムス外用薬に変更した時の治療効果を検討した。すなわち、急な変更で、特にリバウンド現象が起こり易い顔面皮疹に注目し、その有無を確認した。

B 方法

対象は、日本皮膚科学会の診断基準を満たす16歳以上のAD 患者である。さらに、長期ステロイド外用投与で副作用の起き易い顔面への治療効果を調べるため、特に顔面の50%以上にAD 皮疹をもつ人に限った。患者にはすべて口頭による同意を得ている。治験直前まで少なくとも4週間以

上、マイルドレベルのステロイド外用薬（ロコイド®、キンダベート®、アルメタ®）を使用していた患者をグループ1とし、少なくとも4週間以上、ステロイド外用薬を使用していない患者をグループ2とし、集計した。除外項目は、1）治験開始前2週間以内にステロイド内服及び注射、免疫抑制薬内服（サンデミュン®、プログラフ®、イムラン®）を使用した患者、2）治験開始前2週間以内にPUVA療法を含む光線療法を施行した患者、3）高度の腎障害、高カリウム血症のある患者、4）妊娠または妊娠の可能性ある患者、5）担当医師が不適当と判断した患者、6）他の治験に参加している患者である。

顔面皮疹に対して、タクロリムス軟膏は1日1から2回毎日塗布したが、掻破痕を含む糜爛や潰瘍には使用していない。尚、顔面皮疹に保湿外用薬、非ステロイド抗炎症外用薬の併用を可とした。また、顔面以外の皮疹に対する外用療法では、使用していたステロイド軟膏、タクロリムス軟膏の継続や、保湿外用薬、非ステロイド抗炎症外用薬の併用を可とした。一方、内服薬は、抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬の併用は認めたが、ステロイド内服及び注射、免疫抑制薬内服、PUVA療法を含む光線療法の施行を禁止した。

治療効果の評価として、皮疹スコアと掻痒スコアを設定した。臨床所見を紅斑、浮腫、苔癬化に分け、各々の症状を、なし、軽症、中等症、重症、最重症の5段階に分け、0から4のスコア値で判定し、その合計を皮疹スコアとした。掻痒スコアは、0：なし、1：軽微（時々感じるが、軽い）、2：軽度（しばしば感じるが、我慢できる）、3：中等度（かなりひどいが、仕事、勉強、睡眠ができない程ではない）、4：高度（仕事、勉強、睡眠が妨げられる程、ひどい）の5段階に分け、数値化した。判定は治験開始時と1及び2週後に行い、治療開始時との統計学的判定は、対応のあるt検定を用いた。

症状の詳細な推移、特にリバウンド現象の有無を把握するため、直前までスライド外用をしていたグループ1の患者に毎日、かゆみと皮疹の状態を日記に記載してもらった。かゆみは、10：今まで経験のない程の激しいかゆみ。我慢できない。9：掻きむしりたい程、かゆい。仕事も勉強も手につかない。8：イライラする程、かゆい。たえず、かいている。7：かなりかゆい。人前でもかいてしまう。6：やや強いかゆみがあり、よくか