

- dose and adverse effects of topical steroids in daily management of atopic dermatitis, *Br J Dermatol*, **148**: 128–133, 2003.
- 6) Nakagawa H, Etoh T, Ishibashi Y, et al: Tacrolimus ointment for atopic dermatitis, *Lancet*, **344** (8926): 883, 1994.
 - 7) Reitamo S, Rustin M, Ruzicka T, et al: European Tacrolimus Ointment Study Group. Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with that of hydrocortisone butyrate ointment in adult patients with atopic dermatitis, *J Allergy Clin Immunol*, **109**: 547–555, 2002.
 - 8) Lazarus MC, Kerdel FA: Topical tacrolimus protopic, *Drugs Today*, **38**: 7–15, 2002.
 - 9) Japanese FK-506 ointment study group: Long-term study of FK-506 (Tacrolimus) ointment in patients with atopic dermatitis. Analysis at the time of 1-year observation, *Rinsho Iyaku*, **14**: 2405–2432. (in Japanese), 1998.
 - 10) Japanese Dermatological Association criteria for the diagnosis of atopic dermatitis, *Jpn J Dermatol*, **106**: 64–65, 1996.
 - 11) Aoki T, Committee of Japanese Dermatological Association for the severity classification of skin lesions of atopic dermatitis: Japanese Dermatological Association criteria for the severity classification of skin lesions of atopic dermatitis, *Jpn J Dermatol*, **111**: 2023–2033, 2001.
 - 12) Hoare C, Li Wan Po A, Williams HC: Systemic review of treatments of atopic eczema, *Health Technol Assess*, **4**: 25–30, 2000.
 - 13) Furue M, Furukawa F, Hide M, Takehara K, Committee for revised guidelines 2003 for therapy for atopic dermatitis of Japanese Dermatological Association: Guidelines for therapy for atopic dermatitis 2003, *Jpn J Dermatol*, **113**: 451–457, 2003. (in Japanese)
 - 14) Przybilla B, Eberlein-Konig B, Rueff F: Practical management of atopic eczema, *Lancet*, **343**: 1342–1346, 1994.
 - 15) Sidbury R, Hanifin JM: Old, new and emerging therapies for atopic dermatitis, *Dermatol Clin*, **18**: 1–11, 2000.
 - 16) Raimer SS: Managing pediatric atopic dermatitis, *Clin Pediatr*, **39**: 1–14, 2000.
 - 17) Williams HC: Do topical steroids reduce relapses in adults with atopic dermatitis?, *Arch Dermatol*, **135**: 1530–1531, 1999.
 - 18) Hanifin J, Gupta AK, Rajagopalan R: Intermittent dosing of fluticasone propionate cream for reducing the risk of relapse in atopic dermatitis patients, *Br J Dermatol*, **147**: 528–537, 2002.
 - 19) Thomas KS, Armstrong S, Avery A, et al: Randomised controlled trial of short bursts of a potent topical corticosteroid versus prolonged use of a mild preparation for children with mild or moderate atopic eczema, *BMJ*, **324**: 768–774, 2002.
 - 20) Furue M, Koga T, Moroi Y, et al: Dosage and adverse effects of topical tacrolimus and steroids in daily management of atopic dermatitis, *J Dermatol*, **31**: 277–283, 2004.

ステロイド軟膏適正使用ガイドライン

九州大学大学院医学研究院皮膚科学教授 古江 増隆

アレルギー・免疫 (2004 年 8 月号) 別刷

Vol. 11, No. 8, 16 ~ 23

〒101-0061 東京都千代田区三崎町3丁目
1番1号高橋セーフビル
電話 03 (3265) 7681 (代) FAX03 (3265) 8369

(株) 医薬ジャーナル社

〒541-0047 大阪市中央区淡路町3丁目
1番5号淡路町ビル21
電話 06 (6202) 7280 (代) FAX06 (6202) 5295

ステロイド軟膏適正使用ガイドライン

Furue Masutaka

古江 増隆*

*九州大学大学院医学研究院皮膚科学教授

アトピー性皮膚炎は遺伝的素因も含んだ多病因性の疾患であり、疾患そのものを完治させる薬物療法は現時点ではない。よって対症療法を行うことが原則となる。本邦ではアトピー性皮膚炎治療ガイドラインが作成され、日常診療に寄与している。アトピー性皮膚炎の炎症に対してはステロイド軟膏ならびにタクロリムス軟膏による外用療法が主として用いられている。本稿ではステロイド軟膏の適正使用について私見を述べたい。

アトピー性皮膚炎 / 治療ガイドライン / ステロイド軟膏 / タクロリムス軟膏 / 外用薬

はじめに

アトピー性皮膚炎に対しては、日本皮膚科学会を中心に診断基準、重症度分類、治療ガイドラインが作成され、アトピー性皮膚炎治療問題検討委員会による相談窓口も設けられている (<http://web.kanazawa-u.ac.jp/~med24/atopy/therapy.html>)^{1)~3)}。また一般臨床医を広く対象とした治療ガイドラインは、山本昇壯らを中心として厚生労働省研究班によっても作成されている。このような活動の過程で本症の病態と治療に対する医師間のコンセンサスは得られつつある。著者らは、ガイドラインの情報を患者にできるだけ平易に解説する目的で、「アトピー性皮膚炎について一緒に考えましょう」

(<http://www.kyudai-derm.org/atopy/>)というホームページを作成し、その普及に努めている。このサイトはおよそ300件/日と比較的多くのアクセスを得ているが、患者の治療への不安や不満が払拭されたとはとても言いがたい状況である。本稿では、患者の関心が最も高いステロイド軟膏の適正使用に関する考察を述べたい。

I. 日常臨床におけるステロイド外用薬の使用量調査

日本皮膚科学会による治療ガイドラインに示されているように、外用療法の選択は「個々の皮疹の重症度」によってなされるべきである(表1)。長期治療が必要な本症においては、特に高い専門性が要求される。

表1 皮疹の重症度と外用薬の選択

	皮疹の重症度	外用薬の選択
重症	高度の腫脹/浮腫/浸潤ないし苔癬化を伴う紅斑、丘疹の多発、高度の鱗屑、痂皮の付着、小水疱、びらん、多数の掻破痕、痒疹結節などを主体とする。	必要かつ十分な効果を有するベリーストロングないしストロングクラスのステロイド外用薬を第一選択とする。痒疹結節でベリーストロングクラスでも十分な効果が得られない場合は、その部位に限定してストロングストラスを選択して使用することもある。
中等症	中等度までの紅斑、鱗屑、少数の丘疹、掻破痕などを主体とする。	ストロングないしミディアムクラスのステロイド外用薬を第一選択とする。
軽症	乾燥および軽度の紅斑、鱗屑などを主体とする。	ミディアムクラス以下のステロイド外用薬を第一選択とする。
軽微	炎症症状に乏しく乾燥症状主体。	ステロイドを含まない外用薬を選択する。

(文献1より引用)

表2 6カ月間のステロイド外用薬使用量 (g)

		2歳以上		
		2歳未満	13歳未満	13歳以上
患者数		210	546	515
顔面	50%値	1	0	0
	75%値	5	5	15
	90%値	10	15	35
頭部	50%値	0	0	0
	75%値	0	0	0
	90%値	10	10	65
躯幹・四肢	50%値	21	45	80
	75%値	40	80	160
	90%値	74.5	130	280
総外用量	50%値	25	45	95
	75%値	43	80	180
	90%値	90	130	304

しかし日常診療上ステロイド外用薬がどの程度使用されているのかについての具体的な報告は極めて少ない。表2は1999年(タクロリムス軟膏発売前)福岡県臨床皮膚科医会を中心に行った使用量調査の一例であるが、乳児期、幼小児期、思春期・成人期

の6カ月間のステロイド外用薬使用量の50%値、75%値、90%値(全患者の50%、75%、90%が使用している外用量)が外用部位ごとに示されている。6カ月間の総使用量をみると、患者の90%は2歳未満で90g以内、2歳以上13歳未満で130g以

内、13歳以上で304g以内を使用していた⁵⁾。顔面ではmild/weakのステロイド外用薬が頻用され、年齢別では13歳以上になるとstrong以上の外用薬が頻用される傾向が明らかであった。

このような外用量でほとんどの患者は軽快あるいは中等症以下に留まっていたが、コントロール不良の患者（ステロイド外用量はコントロール群に比べ多かった）が2歳未満で7%、2歳以上13歳未満で10%、13歳以上で19%にみられた（表3）。このことは①アトピー性皮膚炎が年長になるにつれ難治性になること、②ステロイド外用だけではうまくコントロールできない症例があり、このような難治の患者が診療する側の大きな悩みであったこと、③難治の症例では治療に対する教育や生活指導、精神的なカウンセリング、外用療法の見直しや紫外線療法などの他治療法の活用などが必要であることを示していた。

ステロイド外用薬による副作用（表4）は、乳児期にはきわめて低頻度であった。頬部の血管拡張や肘窩・膝窩の皮膚萎縮は思春期・成人期では10%～15%に認められ、予想よりも低頻度であった。皮膚線条は思春期・成人期の1%に認められた。頬部の血管拡張と性別、年齢、罹病期間、ステロイド（strongest + very strong + strong）使用量、ステロイド（mild + weak）使用量、総ステロイド使用量とを組み合わせたlogistic regression analysisを行ったところ、頬部の血管拡張は①罹病期間が6年未満までは1年に約1.8倍ずつ起こりやすくなるが、6年以上はほぼ横ばいとなる、②乳児期、幼小児期、思春期・成

人期となるにつれて起こりやすい、③顔面への総ステロイド使用量が6カ月間で20g以上になると徐々に起こりやすくなることが明らかとなった。同様の解析の結果、肘窩の皮膚萎縮は、①乳児期、幼小児期、思春期・成人期となるにつれて起こりやすい、②罹病期間が9年未満までは1年に約1.2倍ずつ起こりやすくなるが、9年以上は起こりにくくなる、③女性よりも男性の方が起こしやすい、④ステロイド（strongest + very strong + strong）使用量が6カ月間で500g以上になると徐々に起こりやすくなることが分かった。またヘルペス感染症と伝染性軟属腫の合併は乳児期で2.4%と7%に、幼小児期で2.5%と9%に、思春期・成人期で3.5%と0.2%にそれぞれ認められた。

II. タクロリムス軟膏によるステロイド外用療法へのインパクト

その後、タクロリムス外用薬^{※1)}の登場後に行われた同様の使用量調査（215例、2001年調査）では、タクロリムス軟膏が顔面には99.1%に、躯幹には39.5%に使用されていることがわかった（表5）⁷⁾。顔面へのタクロリムスとステロイドの外用量の90%値はそれぞれ70g/6カ月、15g/6カ月で（表5）、表1と比較するとタクロリムス軟膏の使用によってステロイド外用量が減少していることが窺える。興味深いことは、タクロリムス外用薬の登場によって思春期・成人期のコントロール不良群は6カ月間で6%に激減していた（表6）。ステロイド外用薬による局所性副作用は可逆性で使用量が少なくなると回復することが知ら

*注1

免疫抑制薬であるFK506（タクロリムス）を含有する外用薬。成人用と小児用がある。

表3 治療前後の重症度の変化

乳児期					思春期・成人期						
		治療前						治療前			
		最重症	重症	中等症	軽症			最重症	重症	中等症	軽症
治療後	最重症							15	2		
	重症		8		1			6	65	6	
	中等症	2	9	41	6			7	58	161	4
	軽症		6	57	76			2	21	92	64
	総計 (206)	2	23	98	83			30	146	259	68

幼小児期					
		治療前			
		最重症	重症	中等症	軽症
治療後	最重症	3	2		
	重症	5	27	3	
	中等症	5	44	155	11
	軽症	1	17	141	117
	総計 (531)	14	90	299	128

6カ月間でコントロール不良の患者（内）が、2歳未満で7% (15/206)、2歳以上13歳未満で10% (51/531)、13歳以上で19% (98/503) 有意差あり

表4 ステロイド外用薬の局所性副作用

	2歳未満	2歳以上	
		13歳未満	13歳以上
頬部の血管拡張	0%	2.3%	13.3%
肘窩の皮膚萎縮	1.5%	5.2%	15.8%
膝窩の皮膚萎縮	1.9%	4.1%	9.8%
ご瘡・毛囊炎	0%	1.3%	8.2%
多毛	0.5%	1%	2.7%
細菌感染症	1.4%	2.1%	2.5%
真菌感染症	1.9%	0.6%	1.2%
酒さ様皮膚炎	0%	0.4%	3.1%
接触皮膚炎	0%	0.4%	0.8%
皮膚線条	0%	0%	1%

れている。実際にタクロリムス外用薬の使用によりステロイド外用量が減少すると、ステロイドによる局所性副作用は6カ月間

でかなり軽快・消失することが日常診療の場でも観察される(表7)。免疫抑制作用を有するタクロリムス軟膏とステロイドの併

表5 6カ月間のタクロリムスおよびステロイド外用量

	タクロリムス	ステロイド	使用頻度
50%値	29 (g)	0 (g)	
顔面・頸部	75%値 49	5	(99.1%, 213/215)
90%値	70	15	
50%値	0	75	
軀幹・四肢	75%値 10	175	(39.5%, 85/215)
90%値	75.8	322	
保湿性外用薬	50%値 130		
	75%値 315		
	90%値 600		

表6 タクロリムス軟膏市販後の治療前および治療6カ月後の重症度の推移

		治療前				Total (215)
		最重症	重症	中等症	軽症	
治療後	最重症					0
	重症	5	5			10 (5%)
	中等症	5	30	31	3	69 (32%)
	軽症	5	20	79	32	136 (63%)
	Total (215)	15 (7%)	55 (26%)	110 (51%)	35 (16%)	

□: コントロール不良群, 6%

表7 ステロイド外用による副作用の治療前および治療6カ月後の推移

		計 (重症, 中等度, 軽度)
頬部の血管拡張	治療前	34.9% (1.9, 6.5, 26.5) %
	治療後	18.7% (0, 1.9, 16.8) %
顔面の多毛	治療前	4.7% (0, 0.5, 4.2) %
	治療後	1.9% (0, 0, 1.9) %
肘窩の皮膚萎縮	治療前	19.1% (0, 2.3, 16.7) %
	治療後	13.6% (0, 0.5, 13.1) %
膝窩の皮膚萎縮	治療前	18.1% (0, 1.9, 16.3) %
	治療後	10.8% (0, 0.5, 10.3) %

*注2
アトピー性皮膚炎では単純疱疹ウイルス感染症を合併しやすい。重症例はカボシ水痘様発疹症とよばれている。

用外用療法によって皮膚感染症が増加することがとても危惧されたが、治療前後の皮膚感染症の頻度を見ると(表8)、皮膚

感染症を増加させている明らかな証拠は今のところ見出せていない。ただし、顔面・頸部の単純疱疹ウイルス感染症^{*注2}が治療

表8 治療前および治療6カ月後の皮膚感染症

顔面・頸部

		計 (重度, 中等度, 軽度)		
ざ瘡・毛囊炎	治療前	22.8% (0.9	2.8	19.1) %
	治療後	17.3% (0	1.4	15.9) %
細菌感染症	治療前	5.6% (0	1.4	4.2) %
	治療後	1.9% (0	0.9	0.9) %
真菌感染症	治療前	0% (0	0	0) %
	治療後	0% (0	0	0) %
単純疱疹ウイルス感染症	治療前	2.8% (0.5	0.9	1.4) %
	治療後	4.7% (0	2.8	1.9) %
伝染性軟属腫	治療前	0% (0	0	0) %
	治療後	0% (0	0	0) %

躯幹・四肢

ざ瘡・毛囊炎	治療前	5.6% (0	0.9	4.7) %
	治療後	4.2% (0	0.5	3.7) %
細菌感染症	治療前	2.8% (0	0.5	2.3) %
	治療後	2.3% (0	0.9	1.4) %
真菌感染症	治療前	0.5% (0	0.5	0) %
	治療後	1.4% (0	0	1.4) %
単純疱疹ウイルス感染症	治療前	0.9% (0.5	0	0.5) %
	治療後	0.9% (0	0.5	0.5) %
伝染性軟属腫	治療前	0% (0	0	0) %
	治療後	0.5% (0	0	0.5) %

前の2.8%から治療6カ月後4.7%に増加していた。タクロリムス外用薬の市販前の調査では前述のごとく思春期・成人期の3.5%に単純疱疹ウイルス感染症が認められたことを考えると明らかな増加とすべきかどうか今後の調査が待たれる。ちなみにFleischerらはタクロリムス軟膏によって皮膚感染症の増加は認められなかったと報告している⁹⁾。

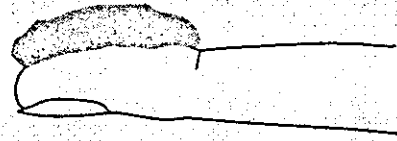
Ⅲ. 外用量指導

どのくらいの面積にどの程度の量を外用

するのが適当なのであろうか。実際アトピー相談会などを開催すると、必ずどのくらい塗ったらいいのか教えてほしいという質問を受ける。Longらは、第2指の指尖から遠位指節間関節部まで、5gチューブより軟膏を押し出した量で体表面積のおよそ2%(手掌面積の2倍に相当する)に外用できることを報告している^{9), 10)}。これを、finger-tip unit (FTU, およそ0.5gである)という(表9)。すなわち1FTUが2%に相当するわけである。厚生労働省研究班による重症度のめやすは皮膚炎に罹患してい

表9 1回の外用量はどの程度が適量か？

	重症度のめやす	5gチューブで
軽症	面積に関わらず、軽度の皮疹のみみられる。 強い炎症を伴う皮疹が	ごく少量
中等症	体表面積の10%未満にみられる。 強い炎症を伴う皮疹が	1/2本以内
重症	体表面積の10%以上、30%未満にみられる。 強い炎症を伴う皮疹が	3/2本以内
最重症	体表面積の30%以上にみられる。	全身に塗るには4本～5本必要



第2指の指尖から遠位指節間関節部まで、5gチューブより軟膏を押し出すと、およそ0.5gである。この量で体表面積のおよそ2%（手掌面積の2倍に相当する）に外用できる。これを、finger-tip unit (FTU) という。1FTU = 2%ということになる。
(文献9, 10より引用)

厚生労働省研究班による重症度のめやす

- ・軽度の皮疹：軽度の紅斑、乾燥、落屑主体の病変
- ・強い炎症を伴う皮疹：紅斑、丘疹、びらん、浸潤、苔癬化などを伴う病変

る体表面積をめやすにおおよその重症度を定めているが、これにこのFTUの概念を当てはめてみると、1回の外用に必要な外用量は、5gチューブで軽症はごく少量、中等症は1/2本以内、重症は3/2本以内、最重症で仮に全身くまなく塗る場合には4本～5本必要ということになる。患者によってはこのような外用量指導を行なったほうがよいケースもある。

「ステロイド軟膏を塗ると2～3日で赤みがとれて治るけど、塗るのをやめるとまた痒くなって赤くなる」としばしば質問を受ける。しかし赤みがなくなったからといって皮膚の炎症が治まったわけではない。患部をつまんでみると、まだ浸潤・苔癬化が残っているためにやや硬く触れる。赤みがとれても、この硬さが残っているうちは、ステロイド軟膏外用を中止するとすぐに炎症がぶり返す。「赤みがとれても、つまんだ皮膚の硬さが健康な部位と同じくら

い軟らかくなるまで塗り続けてください」と患者には説明すべきである。平均して2週間塗ると軟らかくなってくる。つまんで軟らかくなってから、ステロイド軟膏を塗る日と保湿性外用薬を塗る日を1日交代にしてみる(これを隔日外用療法とよぶ)。隔日外用でうまくいくようであれば、ステロイド軟膏外用を3日に1回、4日に1回と減らしていく。それでも赤みが再発した部位はがまんしないできちんとステロイド軟膏を再度塗るように指示すべきである。このようにするとステロイド軟膏の使用量は結果的に少なくなる。

文 献

- 1) 川島 眞, 瀧川雅浩, 中川秀己, 古江増隆ほか：アトピー性皮膚炎治療ガイドライン（日本皮膚科学会編）。日本皮膚科学会雑誌 110：1099-1104, 2000
- 2) 古江増隆, 古川福実, 秀 道広, 竹原和彦：アトピー性皮膚炎治療ガイドライン2003改訂版（日本皮膚科学会編）。日皮会誌 113：451-457, 2003

- 3) 日本皮膚科学会：アトピー性皮膚炎の定義・診断基準. 日皮会誌 104 : 1326, 1994
- 4) アトピー性皮膚炎重症度分類検討委員会からの中間報告 (委員長 吉田彦太郎). 日皮会誌 108 : 1491-1496, 1988
- 5) アトピー性皮膚炎重症度分類検討委員会第2次報告書 (第2次委員長 青木敏之). 日皮会誌 111 : 2023-2033, 2001
- 6) Furue M, Terao H, Rikihisa W et al : Clinical dose and adverse effects of topical steroids in daily management of atopic dermatitis. Br J Dermatol 148 : 128-133, 2003
- 7) Furue M, Terao H, Moroi Y et al : Dosage and adverse effects of topical tacrolimus and steroids in daily management of atopic dermatitis. J Dermatol, in press.
- 8) Fleischer AB, Ling M, Eichenfield L et al : Tacrolimus ointment study group. Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis is not associated with an increase in cutaneous infections. J Am Acad Dermatol 47 : 562-570, 2002
- 9) Long CC, Finlay AY : The finger-tip unit--a new practical measure. Clinical & Experimental Dermatology 16 : 444-447, 1991
- 10) Long CC, Finlay AY, Avenill RW : The rule of hand : 4 hand areas = 2 FTU = 1 g. Archives of Dermatology 128 : 1129-30, 1992

アトピー性皮膚炎：病態・診療における共通認識

古 江 増 隆

日本皮膚科学会雑誌 第114巻 第9号 第1501-1506頁（平成16年8月）別刷
Reprinted from the Japanese Journal of Dermatology
Vol.114, No.9, pp.1501-1506, August 2004

アトピー性皮膚炎：病態・診療における共通認識

古江 増 隆

1) はじめに

アトピー性皮膚炎 (atopic dermatitis; AD) は増悪・寛解を繰り返す, 掻痒のある湿疹を主病変とする疾患であり, 患者の多くはアトピー素因を持つ。アトピー素因とはアトピー疾患の家族歴・既往歴 (気管支喘息, アレルギー性鼻炎・結膜炎, アトピー性皮膚炎のうちいずれか, あるいは複数の疾患) を有することまたは IgE 抗体を産生し易い素因をいう。AD では, 血中 IgE 値高値, 好酸球増多の他にさまざまな血中マーカーが知られている。2 型ヘルパー T 細胞 (Th2) が 1 型ヘル

パー T 細胞 (Th1) よりも活性化されると, IgE 産生やアレルギー発症が亢進するという Th1/Th2 バランス理論については免疫学の基本として広く認知されるようになったので割愛する。本稿では病態や治療に関するそれ以外の最近の知見 (疑問?) を基に, AD に対する共通認識を深めたい (図 1)。

2) 血中マーカーとしてのケモカイン・TARC

AD の病勢を反映する血中マーカーには, IgE, 好酸球, LDH, soluble IL-2 receptor, soluble E-selectin など様々なマーカーが知られている (図 2)。中でも

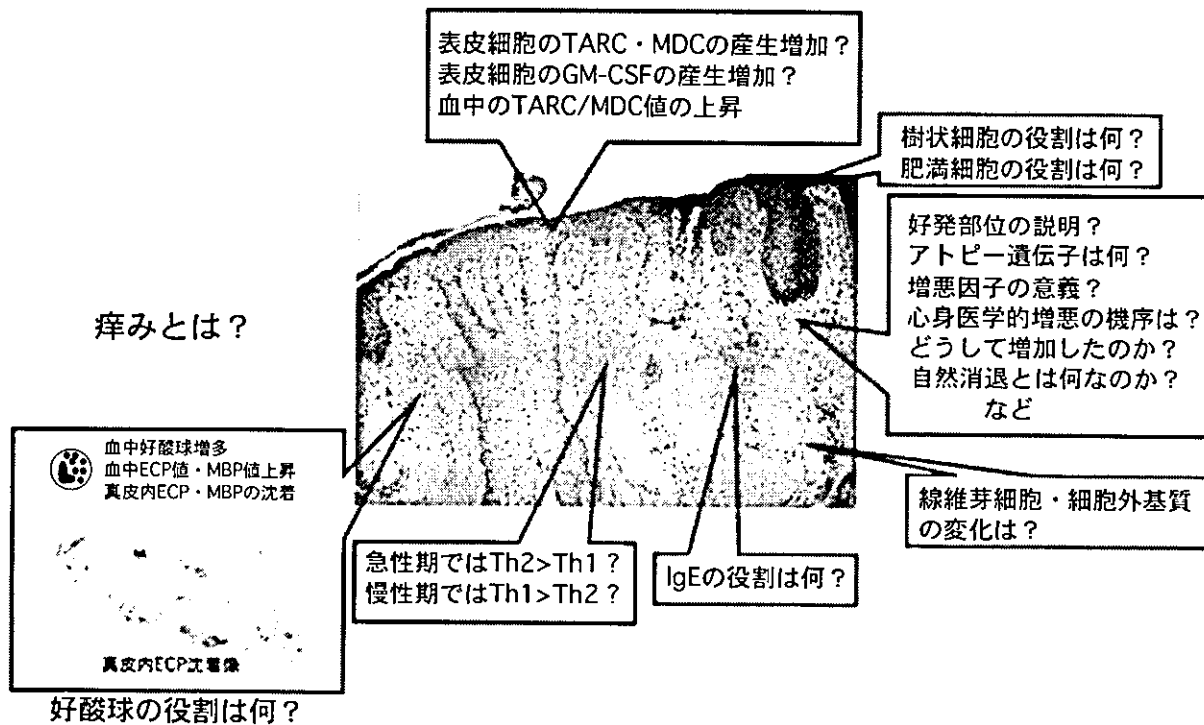


図1 アトピー性皮膚炎の疑問の数々

九州大学大学院皮膚科
平成 16 年 7 月 9 日受理
別刷請求先：(〒812-6562) 福岡市東区馬出 3-1-1
九州大学大学院皮膚科学教室 古江 増隆

IgE は長期的な病勢のマーカーとして、一方好酸球、LDH, soluble IL-2 receptor, soluble E-selectin などは短期的な病勢のマーカーとしておおむね考えられている。最近、ケモカインの一種である Thymus- and Activation-Regulated Chemokine (TARC) の血中濃度が AD の短期的病勢の鋭敏なマーカーであることが認知されるようになった。TARC は CC ケモカインの一種で、白血球上の CCR4 という受容体に特異的に結合してその遊走活性を発現している。IgE の産生に重要なインターロイキン 4 を産生する Th2 細胞が主として CCR4 を発現していることから、TARC 産生とアレルギー疾患の関与が注目されていた¹⁾。Kakinuma らは、2001 年に TARC 血中濃度を AD 患者、乾癬患者、健常人で測定し AD 患者で有意に増加していること、そしてその血中濃度は AD の病勢を反映する鋭敏なマーカーであることをはじめて明らかにした。また TARC の血中濃度は好酸球数値や soluble E-selectin 濃度と相関することも明らかにした²⁾。その後、Horikawa らも TARC の血中濃度が AD の病勢のみならず血中 LDH 値と相関することを報告した³⁾。TARC と同じ CC ケモカインである macrophage-derived chemokine (MDC) も CCR4 に結合する Th2 ケモカインであるが、TARC と同様に MDC の血中濃度も AD で増加していることが明らかになっているが、今のところ TARC の血中濃度の推移の方が、MDC の血中濃度の推移よりも鋭敏と考えられている。

3) IgE の役割は何だろう。

AD のおよそ 80% で血中 IgE 値の産生亢進が認められる。病勢が慢性・重症であるほど、IgE 値は高い傾向にある。肥満細胞や抗原提示細胞は IgE Fc レセプターを発現し、IgE が結合すると脱顆粒や抗原提示能の増強が誘導されることも分かっている。しかし IgE が AD の発症・病態形成にどの程度重要であるのかは全く分かっていない。最近、喘息の新しい治療薬としてリコンビナント抗 IgE 抗体 (omalizumab) の臨床治験の報告が相次いでなされ、抗 IgE 抗体は喘息の臨床症状の改善、患者の QOL の改善に有効であることが明らかになった⁴⁾。AD に対する臨床治験も開始されているとのことであり、その臨床効果の有無によって AD の病態形成における IgE の役割が改めて見直されるのではないかと考える。

Thymus- and Activation-Regulated Chemokine(TARC)
Lactose dehydrogenase (LDH)
Macrophage-derived chemokine (MDC)
Major Basic Protein (MBP)
Eosinophil Cationic Protein (ECP)
Soluble E-selectin
IgE、
好酸球、
Soluble IL-2 receptor
Soluble intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1)
インターロイキン 4
など

図2 アトピー性皮膚炎の血中マーカー

4) 好酸球の役割はなんだろう

本症患者の多くが末梢血好酸球増多をきたすことは論を待たない⁵⁾。好酸球は活性化に伴って Major Basic Protein (MBP), Eosinophil Cationic Protein (ECP), Eosinophil Peroxidase (EPO) および Eosinophil Derived Neurotoxin (EDN) 等の様々な cationic 蛋白質を放出する。寄生虫感染では好酸球増多が認められるが、好酸球から放出されたこれらの蛋白質は寄生虫を傷害し生体防御に関わっている。一方、これらの蛋白質は正常組織にも傷害を与えることが知られ、好酸球浸潤はアレルギー性炎症を増悪させる要因ではないかと考えられるようになった⁶⁾。宮里らはアトピー性皮膚炎患者末梢血好酸球の電顕像と比重分布の検討を行い、正常人に比べて明らかに低比重好酸球(何らかの刺激によって脱顆粒した活性化好酸球であると考えられる)が増加していることを報告した⁸⁾。AD では血中の MBP 値や ECP 値が AD の病勢にある程度平行して推移することが知られている⁹⁾。Leiferman らは好酸球 MBP に対する抗血清を用いて免疫組織学的に AD 病巣部を検討し、18 症例から得た 20 検体すべてに MBP の真皮内沈着を認められたと報告した¹¹⁾。

Th2 細胞は、好酸球の活性化、増殖、生存延長を誘導するサイトカインであるインターロイキン 5 (IL-5) を産生することが知られている。最近報告された喘息に対するヒト化抗 IL-5 抗体 (mepolizumab) の臨床治験では、プラセボに比べ、TGF- β を発現している好酸球浸潤が有意に低下するとともに、気道の組織学的リモデリングが軽快することが報告されている¹²⁾。さらに mepolizumab を喘息患者に投与した後に、好酸球および T 細胞の機能を検討したところ、末梢血好酸球数

	皮疹の重症度	外用薬の選択
重症	高度の腫脹/浮腫/浸潤ないし苔癬化を伴う紅斑、丘疹の多発、高度の鱗屑、痂皮の付着、小水疱、びらん、多数の掻破痕、痒疹結節などを主体とする	必要かつ十分な効果を有するベリーストロングないしストロングクラスのステロイド外用剤を第一選択とする。痒疹結節でベリーストロングクラスでも十分な効果が得られない場合は、その部位に限定してストロングストロクラスを選択して使用することもある
中等症	中等度までの紅斑、鱗屑、少数の丘疹、掻破痕などを主体とする	ストロングないしミディアムクラスのステロイド外用剤を第一選択とする
軽症	乾燥および軽度の紅斑、鱗屑などを主体とする	ミディアムクラス以下のステロイド外用剤を第一選択とする
軽微	炎症症状に乏しく乾燥症状主体	ステロイドを含まない外用剤を選択する

日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎治療ガイドライン2003改訂版
日皮会誌113: 451, 2003 より

図3 皮疹の重症度と外用薬の選択

と血中 ECP 濃度が著明に減少することが判明した。一方、血中 T 細胞数および T 細胞の Th1/Th2 サイトカイン発現率にはなんら影響を与えなかったことより、ヒトにおいても IL-5 は特異的に好酸球の分化・成熟に関与していることが明らかになっている¹³⁾。好酸球が患者の血中で高値を示し、皮膚病変局所に浸潤し活性化されているという臨床的事実は、AD の病態形成に重要な役割を担っていることを示唆している。ヒト化抗 IL-5 抗体を用いた AD に対する臨床試験が現実のものになると、その臨床効果の有無によって、好酸球の役割についての概念は大きな変革期を迎えるかもしれない。

5) 治療ガイドライン

日本皮膚科学会を中心に AD の診断基準、重症度分類、治療ガイドラインが作成され、アトピー性皮膚炎治療問題検討委員会による相談窓口も設けられている^{14)~19)}。このような活動の過程で本症の病態と治療に対する医師間のコンセンサスは得られつつある(図3, 図4)。しかしながら患者の治療への不安や不満が払拭されたとは言いがたい状況である。海外では最近 International Consensus Conference on Atopic Dermatitis II (ICCAD II) によるコンセンサスガイドラインが公表されている²⁰⁾。ICCAD II は、アメリカ、ドイツ、イギリス、フランス、カナダ、スペイン、イタリア、メキシコ、スイスの9カ国16人の皮膚科医・小児科医が一同に会し策定されたもので、1999年に策定され2001年に公表された ICCAD I の renewal 版である(図5)。欧米でこうしたガイドラインが出されるに至ったのには、わが国と同じように欧米でも多かれ少なかれステロイド外用薬忌避などの臨床現場での問題

ストロングスト	0.05% プロピオン酸クロベタゾール (デルモベート®)
	0.05% 酢酸ジフロラゾン (ジフラル®、ダイアコート®)
ベリーストロング	0.1% フランカルボン酸モメタゾン (フルメタ®)
	0.05% 酪酸プロピオン酸ベタメタゾン (アンテベート®)
	0.05% フルオシノニド (トプシム®)
	0.064% ジプロピオン酸ベタメタゾン (リンデロンDP®)
	0.05% ジフルブレドナート (マイザー®)
	0.05% フデソニド (フデソソ®)
	0.1% アムシノニド (ビスダーム®)
	0.1% 吉草酸ジフルコルトロン (テクスメテン®, ネリゾナ®)
	0.1% 酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン (バンデル®)
ストロング	0.3% プロピオン酸デプロドン (エクラー®)
	0.1% プロピオン酸デキサメタゾン (メサデルム®)
	0.12% 吉草酸デキサメタゾン (ボアラ®, ザルックス®)
	0.1% ハルシノニド (アドコルチン®)
	0.12% 吉草酸ベタメタゾン (ベトネベート®, リンデロンV®)
	0.025% プロピオン酸ベクロメタゾン (プロバデルム®)
	0.025% フルオシノロンアセトニド (フルコート®)
ミディアム	0.3% 吉草酸酢酸プレドニゾロン (リドメックス®)
	0.1% トリアムシノロンアセトニド (レダコート®, ケナコルトA®)
	0.02% ビバル酸フルメタゾン (ロコルチン®)
	0.1% プロピオン酸アルクロメタゾン (アルメタ®)
	0.05% 酪酸クロベタゾン (キンダベート®)
	0.1% 酪酸ヒドロコルチゾン (ロコイド®)
	0.1% デキサメタゾン (デカダーム®)
ウィーク	0.5% プレドニゾロン (プレドニゾロン®)
	1% 酢酸ヒドロコルチゾン (コルテス®)

図4 ステロイド外用剤のランク
日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎治療ガイドライン
2003改訂版より

がその背景にあったようである。そして、免疫調整外用薬 (topical immunomodulators) の登場による治療戦略の変化が今回の改訂には反映されている。なお、ICCAD II では「免疫調整外用薬」を表す用語として、その直接の作用機序を表現した「カルシニューリン抑制性外用薬」(topical calcineurin inhibitors) が用いられている。保湿薬などによるスキンケア、炎症に対する薬物療法、悪化因子の除去という治療の三本柱は日

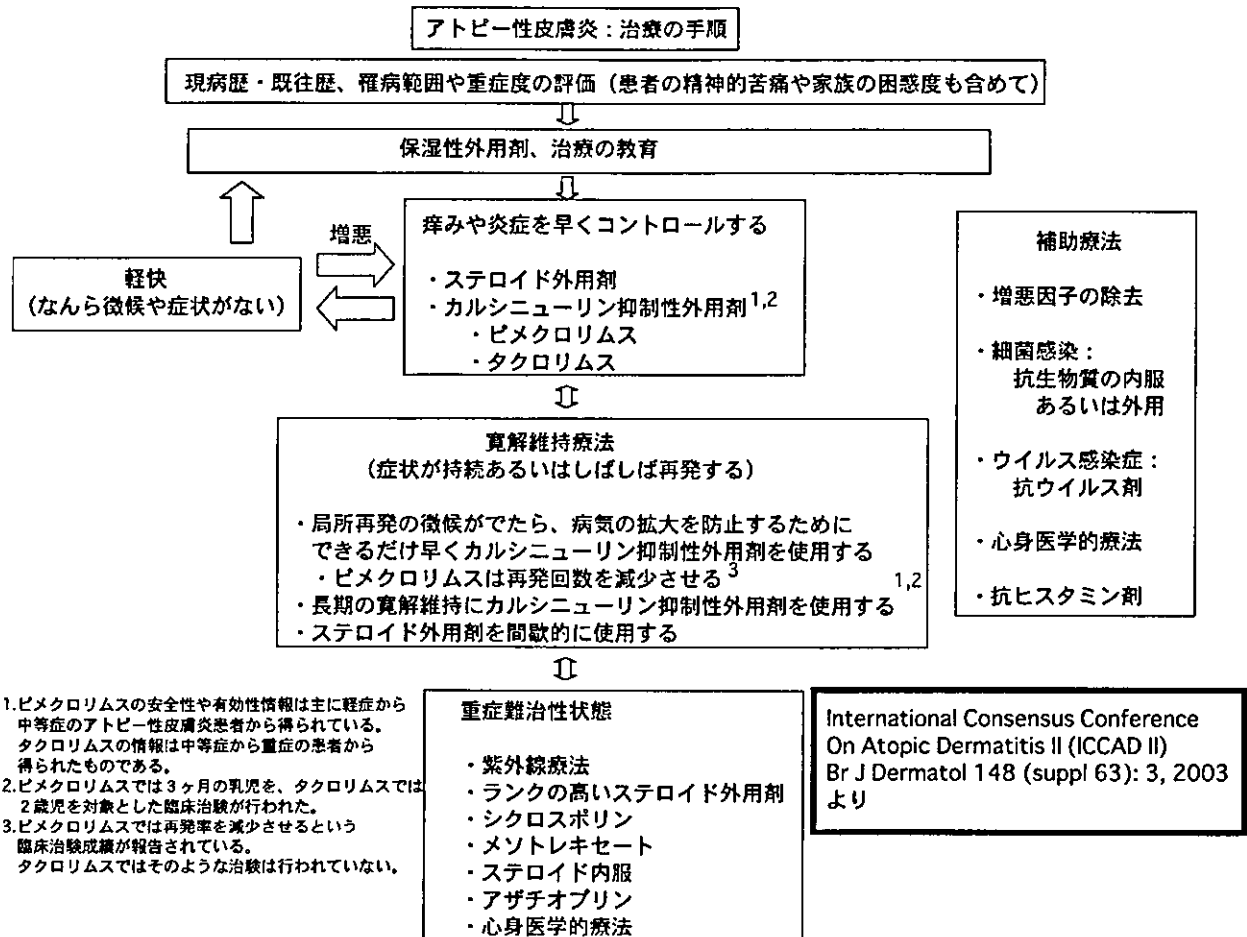


図 5

本のガイドラインと共通している。炎症に対する薬物療法に関してはステロイド外用薬が第一選択であるものの、タクロリムス、ピメクロリムスといったカルシニューリン抑制性外用薬の積極的な使用も推奨されている。むしろステロイド外用薬による従来の治療に伴うような副作用がなく、カルシニューリン抑制性外用薬は安全で効果の高い薬剤と結論づけている。ピメクロリムスは、タクロリムスよりは作用が弱いカルシニューリン抑制性外用薬で、現在欧米を中心に使用されている。日本では臨床試験が行われている最中である。ICCAD II ガイドラインではカルシニューリン抑制性外用薬を「長期にわたり身体のあらゆる部位で使用可能」と評価し、かなりの重きを置いている。副作用の点でも他剤に比べて利点が多いということも、欧米のガイドラインでカルシニューリン抑制性外用薬の位置づけが高くなっていることの原因である。

患者本人の心理的側面については日本皮膚科学会のガイドラインでも重視されているが、ICCAD II ではさらに踏みこんで家族の負担を考慮すべきことが前提として記載され、治療のコンプライアンスを確保するためには医師・患者およびその家族間の良好な関係を構築しなければならないという意味がにじんでいる。さらに、補助療法に関して心身医学的療法が記載されている点も興味深い。ここにはステロイド忌避への対応を含めた軟膏療法の教育・指導も含まれるであろう。欧米でも、患者の精神的な問題あるいは治療への不信感にどう対応するかがアトピー性皮膚炎の治療を大きく左右するとの認識は定着しており、心理的影響が強い患者には、適切なカウンセリングを勧めるよう明記されている。以上、ICCAD II ガイドラインにおける薬物療法では、ステロイド外用薬を第一選択とする、もしくはステロイド外用薬またはカルシニューリン抑

制性外用薬を第一選択として両者をほぼ同等とするという考え方が主流である。両者をうまく使い分けていくことが治療戦略上、最も重要であることは間違いない。本邦では小児用タクロリムス軟膏が上市されたば

かりである。日常臨床の場でその有用性についてのコンセンサスが得られてきた段階で、本邦のガイドラインにおけるカルシニューリン抑制性外用薬の位置づけは新たな展開を示すものと考えられる。

文 献

- 1) Vestergaard C, Yoneyama H, Murai M, et al : Overproduction of Th2-specific chemokines in NC/Nga mice exhibiting atopic dermatitis-like lesions. *J Clin Invest*, **104** : 1097-1105, 1999.
- 2) Kakinuma T, Nakamura K, Wakugawa M, et al : Thymus and activation-regulated chemokine in atopic dermatitis : Serum thymus and activation-regulated chemokine level is closely related with disease activity. *J Allergy Clin Immunol*, **107** : 535-541, 2001.
- 3) Horikawa T, Nakayama T, Hikita I, et al : IFN-gamma-inducible expression of thymus and activation-regulated chemokine/CCL17 and macrophage-derived chemokine/CCL22 in epidermal keratinocytes and their roles in atopic dermatitis. *Int Immunol*, **14** : 767-773, 2002.
- 4) Finn A, Gross G, van Bavel J, et al : Omalizumab improves asthma-related quality of life in patients with severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*, **111** : 278-284, 2003.
- 5) Furue M : Atopic dermatitis, immunological abnormality and its background. *J Dermatol Sci*, **7** : 159-168, 1994.
- 6) Piliponsky AM, Gleich GJ, Nagler A, Bar I, Levi-Schaffer F : Non-IgE-dependent activation of human lung- and cord blood-derived mast cells is induced by eosinophil major basic protein and modulated by the membrane form of stem cell factor. *Blood*, **101** : 1898-1904, 2003.
- 7) Kim KC, Gleich GJ, Lee MK : Two eosinophil granule proteins, eosinophil peroxidase and major basic protein, inhibit mucin release from hamster tracheal surface epithelial cells in primary culture. *Inflammation Res*, **48** : 314-317, 1999.
- 8) 宮里 稔, 津田眞五, 笠田 守, 井料香代子, 笹井陽一郎 : アトピー性皮膚炎患者の好酸球比重分布に及ぼす ketotifen の影響. *炎症*, **8** : 260-262, 1988.
- 9) Wassom DL, Loegering DA, Solley GO, et al : Elevated serum levels of the eosinophil granule major basic protein in patients with eosinophilia. *J Clin Invest*, **67** : 651-661, 1981.
- 10) Furue M, Sugiyama H, Tsukamoto K, Ohtake N, Tamaki K : Serum soluble IL-2 receptor (sIL-2R) and eosinophil cationic protein (ECP) levels in atopic dermatitis. *J Dermatol Sci*, **7** : 89-95, 1994.
- 11) Leiferman KM, Ackerman SJ, Sampson HA, Haugen HS, Venencie PY, Gleich GJ : Dermal deposition of eosinophil-granule major basic protein in atopic dermatitis. Comparison with onchocerciasis. *New Engl J Med*, **313** : 282-285, 1985.
- 12) Flood-Page P, Menzies-Gow A, Phipps S, et al : Anti-IL-5 treatment reduces deposition of ECM proteins in the bronchial subepithelial basement membrane of mild atopic asthmatics. *J Clin Invest*, **112** : 1029-1036, 2003.
- 13) Buttner C, Lun A, Splettstoesser T, Kunkel G, Renz H : Monoclonal anti-interleukin-5 treatment suppresses eosinophil but not T-cell functions. *Eur Resp J*, **21** : 799-803, 2003.
- 14) 日本皮膚科学会「アトピー性皮膚炎の定義・診断基準」日皮会誌, **104** : 1326, 1994.
- 15) アトピー性皮膚炎重症度分類検討委員会からの中間報告 吉田彦太郎委員長 日皮会誌, **108** : 1491-1496, 1988.
- 16) アトピー性皮膚炎重症度分類検討委員会第2次報告書 第2次委員長 青木敏之 日皮会誌, **111** : 2023-2033, 2001.
- 17) 川島 眞, 瀧川雅浩, 中川秀己ほか : 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.
- 18) 日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎治療ガイドライン2003改訂版 古江増隆, 古川福美, 秀道広, 竹原和彦 日皮会誌, **113** : 451-457, 2003.
- 19) 日本皮膚科学会治療問題委員会,
<http://web.kanazawa-u.ac.jp/~med24/atopy/therapy.html>
- 20) Ellis C, Luger T, ICCAD II Faculty : International Consensus Conference on Atopic Dermatitis II (ICCAD II) : clinical update and current treatment strategies. *Br J Dermatol*, **148** (suppl 63) : 3-10, 2003.

Atopic dermatitis : Consensus on Pathogenesis and Therapy

Masutaka Furue

Department of Dermatology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

(Received and accepted for publication July 9, 2004)

Atopic dermatitis (AD) is a multifactorial, chronically-relapsing, eczematous disease that usually manifests hyperimmunoglobulinemia E and eosinophilia. The significance of this IgE and eosinophilia still remains unclear. The Th1/Th2 balance theory can roughly outline the pathomechanisms of AD; however, the details remain largely unknown. Therapeutic guidelines are based on avoidance of exacerbating factors, skin care, and topical/oral medication. The recent development of topical calcineurin inhibitors has had a highly beneficial impact on the treatment of AD in combination with topical steroids.

(Jpn J Dermatol 114 : 1501~1506, 2004)

Key words : atopic dermatitis, IgE, eosinophilia, pathomechanism, therapy

特集●アレルギーマーチの今日的考え方 (pros and cons)

小児アトピー性皮膚炎の長期予後

九州大学大学院皮膚科学教授

古江 増隆

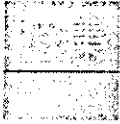
アレルギー・免疫 (2004年6月号) 別刷

Vol. 11, No. 6, 64～70

〒101-0061 東京都千代田区三崎町3丁目
1番1号高橋セーフビル
電話 03 (3265) 7681 (代) FAX03 (3265) 8369

(株) 医薬ジャーナル社

〒541-0047 大阪市中央区淡路町3丁目
1番5号淡路町ビル21
電話 06 (6202) 7280 (代) FAX06 (6202) 5295



小児アトピー性皮膚炎の 長期予後

序	(p.11)
アレルギーマーチ事始め	(p.14)
特異的 IgE 抗体産生パターンの 年齢による変化	(p.22)
アトピー素因を規定する要素	(p.28)
乳児における即時型食物アレルギーの 存在とその後のアレルギー性疾患 -臨床的事実-	(p.34)
特異 IgE 抗体陽性の食物アレルギー乳児 におけるその後のアレルギー疾患 -免疫学的考察-	(p.42)
環境アレルゲンと アレルギー疾患の推移	(p.47)
小児気管支喘息の長期的予後	(p.56)
小児期アレルギー性鼻炎 (花粉症) の 長期予後	(p.72)
アトピー素因とアレルギーマーチの 免疫学的俯瞰	(p.78)

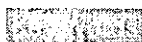
Furue Masutaka

古江 増隆*

*九州大学大学院皮膚科学教授



最近行われた厚生労働省研究班検診によるアトピー性皮膚炎の有症率は、4カ月児；12.8%，1歳半児；9.8%，3歳児；13.2%，小学1年生；11.8%，小学6年生；10.6%，大学1年生；8.2%で、3歳時にピークがあった。様々な疫学的調査を総合すると、本症の臨床経過には個人差が極めて大きいことが分かる。本稿では疫学調査を収集し、本症の予後とその多面性について概説したい。



アトピー性皮膚炎
小児
疫学
重症度

I. アトピー性皮膚炎の頻度

1. 皮膚科外来患者における頻度

増田によれば、1959～1961年の東大本

院外来患者数36,233名中の4.1%がAD (atopic dermatitis)であった^{1), 2)}。東大分院皮膚科における新来患者に占めるAD患者の頻度は、1967年では5.6%，1976年で

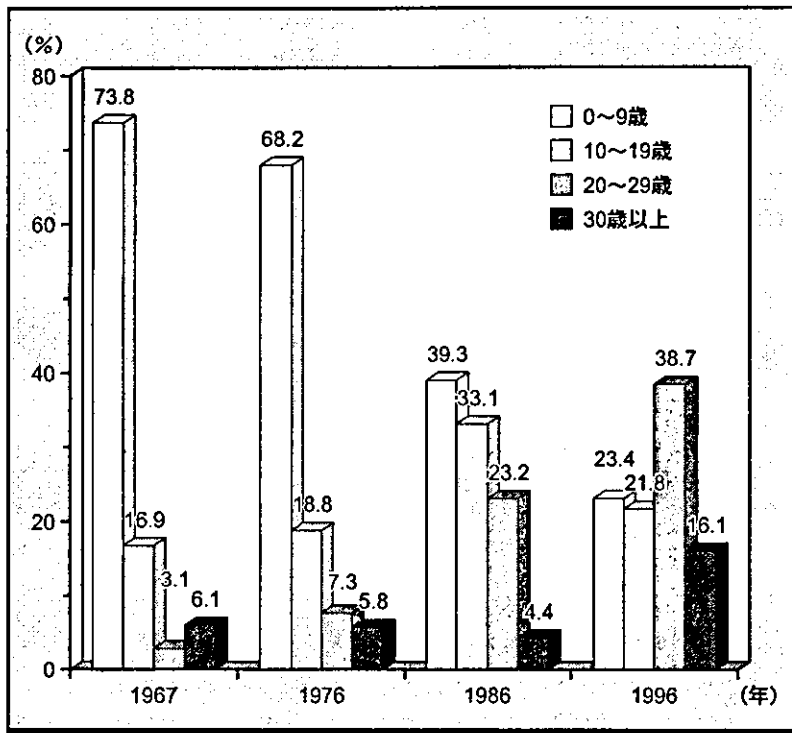


図1 東大分院皮膚科を受診したアトピー性皮膚炎患者の年齢分布の推移
受診患者の年齢分布をみると、幼小児期の割合は減少し、20歳代の成人期の患者が増加しつつある。

は8.7%，1986年では7.7%，1996年では10.1%であり、この30年間で増加傾向にあった。受診したAD患者の年齢分布の推移を検討してみると、1967年に受診したAD患者の年齢別内訳は、0～9歳；73.8%，10～19歳；16.9%，20～29歳；3.1%，30歳以上；6.1%であった。しかし0～9歳の占める割合は、1976年68.2%，1986年39.3%，1996年23.4%と下降し、一方で20～29歳の占める割合は、1976年7.3%，1986年23.2%，1996年38.7%と明らかに上昇し、成人型のADが増加しつつあることがわかる(図1)³⁾。また30歳以上の占める割合は1986年4.4%，1996年

16.1%と上昇し、最近では30歳以上のAD患者の増加が目立ってきている³⁾。479例を対象とした増田らの統計では、ADの年齢分布は3歳と20歳位を中心にした2つの山があり、この傾向は男女共通であるとしている²⁾。これらの数値からADの年齢別有病率は幼小児期と成人期にピークがあり、小児期のみならず成人期の患者数も増加していると考えられる。実はこれは世界的な傾向である。

2. 年齢別人口に占めるADの頻度

ADは1歳以下で発症するものが50～60%，5歳以下で発症するものはおよそ80%にのぼると考えられている^{1), 2), 4)}。自