

# 皮膚アレルギー フロンティア

---

Vol.2 No.3 2004-9

別刷

メディカルレビュー社

日本臨床皮膚科医学会スポンサードレクチャー

# 「納得できるアレルギー診療の展開のために」

## 蕁麻疹の QOL

京都大学大学院医学研究科皮膚科学 神戸直智

蕁麻疹の外来診療では利用可能な薬剤のなかから患者に合ったものを探ることが、蕁麻疹の治療方針となっているのが現状である。

医療や疾患に対する思いは患者によって異なり、日常診療で医師がそれを知ることは容易ではなく、一方、患者も臨床の場で自分の感情をなかなか医師に表現できないという問題がある。そこで、患者の抱える問題や、医療に対する患者の要望、満足度を科学的、客観的に評価するために、QOL調査票が用いられるようになってきた。現在、日本語版が使われているQOL調査票はいくつかあるが、皮膚疾患特異的に用いられる疾患特異的QOL調査票と皮膚疾患非特異的に用いられる包括的QOL調査票とに大きく分けられる。

皮膚疾患特異的QOL調査票のSkindex 29は、症状、機能、感情の3項目についてそれぞれ評価するものである。実際に当科外来で、蕁麻疹とニキビに対してSkindex 29によるQOL調査を行ったところ、蕁麻疹でも、症状や機能面においてはニキビと同様に、QOLの障害が認められることがわかった(図1)。

さらに、皮膚疾患特異的QOL調査票のDLQIは、6領域10項目の簡単な質問からなり、Skindex 29とは異なり皮膚症状により現実におこった行動の支障を質問しているため、非常に具体的で、またそれぞれの小さな項目ごとに解析することが可能である。海外で行われた塩酸フェキソフェナジン投与後のDLQI評価によると、塩酸フェキソフェナジン群ではプラセボ群に比べ症状、日常生活、レジャー、職業・学校、人間関係、治療上の不便が有意に改善することが示されている(図2)。

包括的QOL調査票としては、8領域36項目から構成されるSF-36がしばしば使われる。とくに心の健康にあたる問9のイ)、ウ)、エ)、カ)、ク)の5項目(図3)は、うつ尺度として広く汎用されているZung Self-Rating Depression Scaleと関連性が高く、回答者の背景の確認とともに、精神面でのケアが検討できるといわれている。これは健常者の評価も可能なため、患者と健常者の健康状態を比較することができる。

QOL質問票を初診時の問診票と一緒に、また

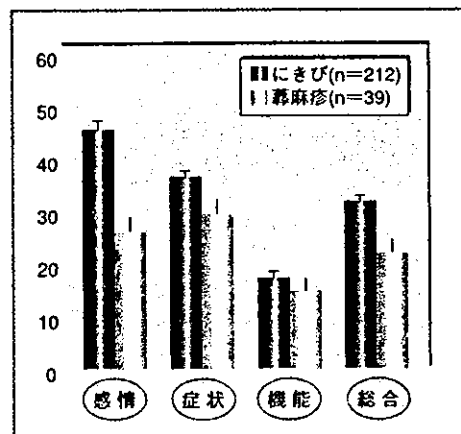


図1 Skindex 29の「にきび」および「蕁麻疹」の得点

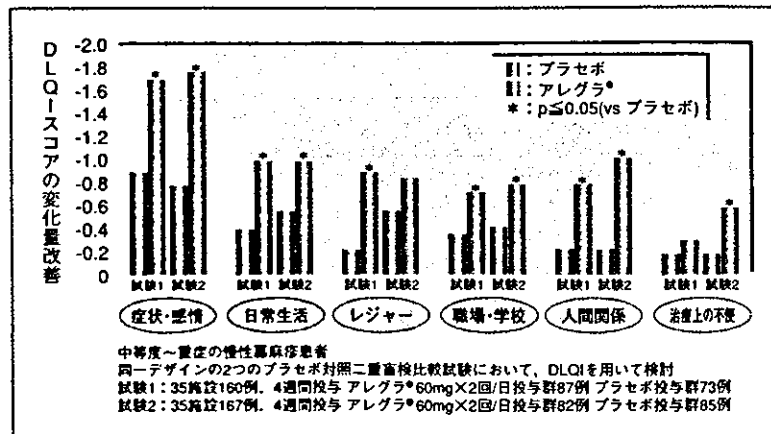


図2 塩酸フェキソフェナジン(アレグラ®)投与後のDLQI評価項目別スコアの変化量 (Thompson AK et al: J Am Acad Dermatol 43: 24-30, 2000より引用)

通院中の患者には定期的に待ち合い時間を利用して記入してもらうことで、熟練した医師であれば患者の訴えのなかから汲み取ることができる心理的社会的背景や、皮膚疾患に伴う不安などの目に見えない問題を、忙しい日常診療のなかでも見逃

すことなく対応することが可能となる。とくに出没を繰り返すことが症状の1つであり、受診時の皮膚の状態が必ずしも病状を反映しない蕁麻疹では、QOL 質問票による評価が有用であると考えている。

問 次に挙げるのは、過去1カ月間に、あなたがどのように感じたかについての質問です。  
(A～ケまでのそれぞれの質問について、いちばんよくあてはまる番号に○をつけてください)

	いつも	ほとんどいつも	ときどき	まれに	全然ない
ア) 元気がいっぱいでしたか	1	2	3	4	5
イ) 元気がありませんでしたか	1	2	3	4	5
ウ) どうにもならないくらい、 気分が落ち込んでいましたか	1	2	3	4	5
エ) 気分が落ち込んでいましたか	1	2	3	4	5
オ) 活力(エネルギー)に溢れていましたか	1	2	3	4	5
カ) 活力(エネルギー)が足りませんでしたか	1	2	3	4	5
キ) 疲れはてていましたか	1	2	3	4	5
ク) 疲れを感じましたか	1	2	3	4	5

図3 SF-36を用いた回答者背景の確認

## 保湿剤はアトピー性皮膚炎の寛解維持療法になり得るか

自治医科大学皮膚科学教授 大槻マミ太郎

Hoareらによるアトピー性皮膚炎 (atopic dermatitis ; AD) 治療に関する Systematic review で、無作為化比較試験 (RCT) で有用性があると判断されたものには、ステロイド外用剤やタクロリムス軟膏などがある。保湿剤に関しては5件のRCTが検討されているが、EBMの見地からはその有用性の科学的根拠が十分でないと結論づけられている。むしろ、保湿剤はエビデンスが乏しいため、その選択は患者の嗜好によって規定される部分が大きいともコメントされている。

一方、米国のADガイドラインでは、保湿剤に関して3つの論文が検証された結果、保湿剤はステロイド外用剤やタクロリムス軟膏などと同様に other topical therapies に分類され、きわめて標準的な治療として、ステロイド外用剤の使用量や副作用を軽減し、ADの再燃予防と寛解維持に有用であると述べられている(表1)。

わが国の厚生科学研究によるガイドラインでも、スキンケアは薬物療法や原因・悪化因子の検索・対策と同様に重要であり、そのなかで軽微な皮膚炎は保湿剤のみでも改善することが記載されている。

また2004年に改訂された日本皮膚科学会のガイドラインでも、軽微な炎症、あるいは炎症が軽快した状態ではステロイドを含まない外用剤を選択することになっており、それを怠ると炎症が容易に再燃し、ステロイド外用剤の意義の低下につながると明言されている。

2003年に広島大学・秀らは、フルチカゾンクリーム(ステロイド外用剤)によって皮疹が消滅した後に、週2回の外用を継続し保湿剤を併用した群と、保湿剤と基剤だけ使用した群を比較した海外の試験についてコメントしている。それによると、再燃までの中央値は保湿剤+基剤群では6週間であったが、ステロイド外用剤群では16週以上であり、寛解導入後も保湿剤とともにランクの強いステロイド外用剤を週2回程度併用すれば、再燃を有意に予防し得ることを示唆している。しかし逆に考えれば、ステロイド外用剤による症状軽快後は、保湿剤のみでも約半数は6週後まで再燃抑制が可能であるという見方もできる(表1)。

1997年に報告された軽症～中等症の小児ADに対する左右比較試験では、弱いランクのステロイ

表1 保湿剤を用いたおもな臨床研究報告とその批判的吟味

報 告	試験方法と結果	結 論	批判的吟味 (演者の個人的評価を含む)
Lucky AW et al : Pedr Dermatol 14 : 321, 1997	軽症～中等症の小児 AD に対する左右比較試験 (25 例, 3 週間) で, ステロイド単独 1 日 2 回外用 vs. ステロイドと保湿剤 1 日 1 回ずつ外用の両者で比較したところ, 皮疹, 痒疹, 全般改善度いずれも両群間に有意差なし	保湿剤による補完療法は, ステロイド外用剤の使用量を減らし, 副作用を軽減し得る (steroid-sparing) 治療法である	ステロイド外用剤の使用は本来 1 日 1 回でも十分なのでは? 本来はステロイド単独 1 日 1 回外用との比較が必要だが, その場合は盲検化することが不可能
Hanifin JM et al : Curr Ther Res 59 : 227, 1998	軽症～中等症の AD に対する無作為化左右比較試験 (80 例, 3 週間) で, Desonide lotion 1 日 2 回単独群 vs. 市販の保湿クリーム 1 日 3 回併用群とで比較したところ痒疹と全般改善度において併用群が有意に優れていた	ステロイド外用剤を単独で外用するよりも, 保湿剤を併用したほうが有用である	単純に併用の上乗せ効果のみをみたもので, 必ずしも臨床の現場における実際の使用法を反映しているわけではない ローションではなくクリームや軟膏基剤のステロイドを使ったら?
Ainley-Walker PF et al : Arch Dis Child 79 : 149, 1998	小児 AD への各種力価のステロイド外用剤と保湿剤の部位別比較試験で, Potent との比較 (2 例) ではすべてステロイド > 保湿剤だったが, Moderately potent との比較 (3 例) では, ステロイド = 保湿剤 2 例, Mildly potent との比較 (17 例) ではステロイド = 保湿剤 5 例, ステロイド < 保湿剤 2 例	力価の低いステロイド外用剤と保湿剤との比較では, 小児の軽症の皮疹であれば保湿剤単独でもステロイドに匹敵する効果あり	軽微な皮膚炎は保湿剤のみでも改善し得ることを裏付けているが, 比較が乱暴ではないか?むしろ AD におけるプラセボ効果の大きさをよく表していると解釈可能
Chamlin SL et al : J Am Acad Dermatol 47 : 198, 2002	小児 AD に対するセラミド含有保湿クリーム外用試験 (24 例, 20 週間) で, ステロイドやタクロリムスによる外用治療は変更せず, 前治療として併用したところ, SCORAD, TEWL, バリア機能評価において 6 週間後より有意な改善あり	セラミド含有保湿クリームによる前治療は有用であり, また経過を通して TEWL は SCORAD とよく相関し, かつ病勢を反映していた	ステロイドやタクロリムスの使用量に関する言及はなく, sparing effect については不明
Berth-Jones J et al : BMJ 326 : 1367, 2003	プロピオン酸フルチカゾンクリーム塗布によって軽快後, 保湿剤を使用しながら同クリームを週 2 回外用して維持した群と, 保湿剤と基剤だけの群を比較したところ, 再燃までの中央値は保湿剤群では 6 週間, ステロイド使用群では 16 週以上	寛解導入に使用したランクの強いステロイド外用剤を, 導入後も保湿剤を併用しながら週 2 回程度の外用を継続すれば, 再燃を有意に予防し得る	逆に考えれば, ステロイド外用剤で症状軽快後は, 保湿剤のみの使用でも半数の患者は 6 週間再燃を抑制可能

ド 1 日 2 回外用と, ステロイドと保湿剤の 1 日 1 回ずつの外用を比較しているが, 皮疹, 痒疹, 全般改善度いずれも両群間に有意差は認められず, 保湿剤の併用によりステロイド外用剤の使用量や副作用を軽減し得ると結論している (表 1)。

実際にステロイド外用剤で炎症を軽快させてから保湿剤に移行し, 一方には保湿剤を, もう一方には何も塗らない状態で経過観察して左右比較を行ってみると, 保湿剤を塗布したほうが入浴時や紫外線曝露時の刺激感には明らかに少なくなり, かゆみを感じる頻度も減り, 見た目も良好である。しかし, 強いかゆみが生じたときは全体に及び, 保湿剤を塗ったほうも掻破してしまう。重症の AD では very strong クラスのステロイド外用剤を塗

ても, 中途半端に恐々使っていると症状悪化を繰り返すため, ステロイド外用剤をもっと短期集中的に使い, その後タクロリムス軟膏でバックアップしてさらに状態をよくしておけば, 保湿剤のみでコントロールできる可能性もあるが, みた目に炎症が軽快していても寛解とはいえない状態で保湿剤に移行すると, きわめて再燃しやすくなる。

AD に対する保湿剤の有用性を検討するために, 電顕を用いた角層細胞の状態や角層剥離パターンを調べ, ドライスキンに基づく皮膚バリア機能障害の機序を解明して, 保湿剤塗布によるバリア機能の指標の改善を示すデータが文科省のスキンケア有効性評価法専門委員会から報告されてきており, それがさらなる科学的論拠になると期待される。

## 皮膚科生き残りをかけた EBM 戦略 ～抗ヒスタミン薬篇～

市立吹田市民病院皮膚科部長 幸野 健

皮膚科を取り巻く環境は厳しくなっているが, 現実にはアレルギー性皮膚疾患は増加しており, 社会の皮膚科に対するニーズは高まっていると考えられる。今後, われわれ皮膚科医は社会に対し

て, 皮膚疾患は致命的ではないが, いかに社会生活を妨害し, 人生を蝕んで破壊しているかをアピールする必要があり, 患者を納得させるためには自分自身が十分納得し, その治療にどれだけのエ

ビデンスがあるかを知悉していなければならない。

①臨床試験で証明された証拠, ②臨床医の技能と判断, ③患者の好み・価値観, ④保健資源の4つの要素を統合した医療をもってEBMに則した医療とっている。EBMとは医療を行うための臨床医の行動指針である。

オクスフォード大学EBMセンターの分類ではエビデンスのレベルはその研究デザインによって1~5に, また治療の勧告度はA~Dにそれぞれ分けられる。ガイドラインは外向け文書のためわかりやすいが, 一方, Systematic reviewはどちらかという内部文書であり, その内容は厳格である。Systematic reviewではアトピー性皮膚炎(atopic dermatitis; AD)に対して, 抗ヒスタミン薬は無作為化比較試験(RCT)によるエビデンスが不十分な治療に含まれており, またRCTで有意差が出にくかったことから, ADのかゆみに対して無効であるといわれていた。しかし, 抗ヒスタミン薬のADへの有効性を調べたところ, レベル2b, 治療勧告度Bのエビデンスはあり, この程度のエビデンスがあれば患者に適用してもよいと考えられる。

さらに, 2003年に報告された塩酸フェキソフェナジンをを用いたADの掻痒に対する大規模多施設共同研究の論文は, レベル1であり, またRCT論文の国際評価基準コンソート声明では98%, ChalmersらのRCTとしての妥当性は93点と, 塩

酸フェキソフェナジンの有用性は質の高いエビデンスにより示されている(図1)。このようなエビデンスがあれば, われわれは自信をもって患者に対して強く勧めることができ, 患者側にも納得感が生まれると思われる。

したがって, 強く, 頼れる, 語れる, 反論できる皮膚科医であるためにはエビデンスを収集し, 批判的吟味ができ, また患者の好みや保健資源を考慮しつつ治療薬剤を適用する必要がある。一方, 皮膚科医の専門集団としては, Systematic reviewの作成と流通, QOL研究や経済研究といった負担研究, 診療ガイドラインの整備が必要である。

英国皮膚科学会蕁麻疹診療ガイドラインでは蕁麻疹の第一選択薬は塩酸フェキソフェナジンなどの非鎮静性抗ヒスタミン薬であり, 鎮静性のは推奨されていない。ヒスタミンH<sub>2</sub>受容体拮抗薬の追加や, 夜間の鎮静性抗ヒスタミン薬の追加も認められているが, いずれもグレードBである(表1)。なお, このガイドラインは, 患者と医師との知識の共有という立場から, 患者にも理解できるような冊子も作られている。

最後に, われわれ皮膚科医は他科, 社会や行政に統計学的エビデンスをもって発言すべきであり, 患者の不幸を科学的に社会, 行政に伝達できてこそ, 真の患者との連帯や社会の支持を得ることができると考える。

表1 英国皮膚科学会 蕁麻疹診療ガイドラインのポイント

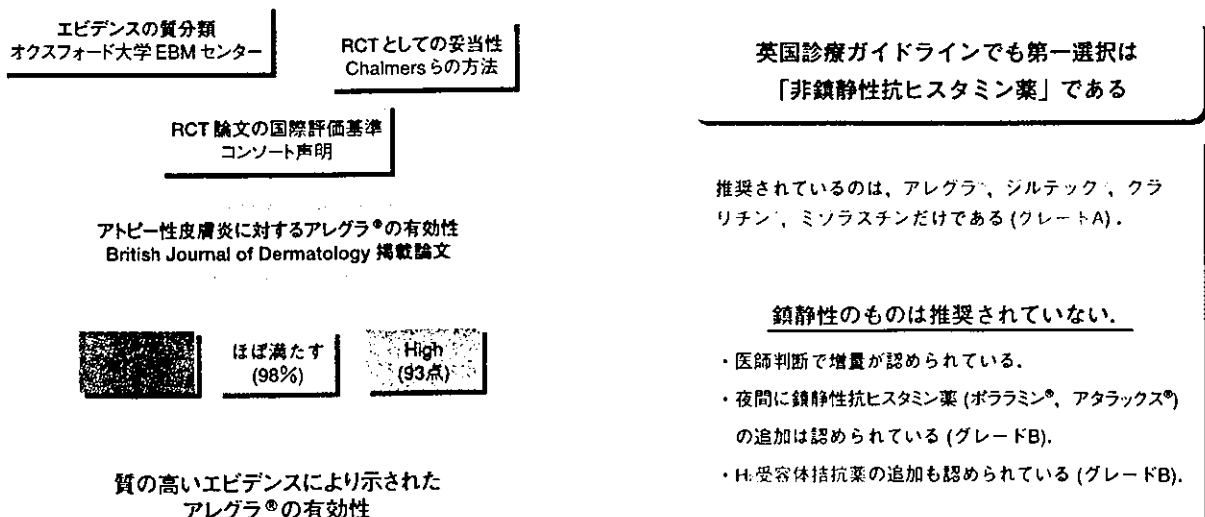


図1 試験デザインとしての論文評価  
 評価論文: Kawashima M et al: Br J Dermatol 148: 1212, 2003.

# EBM

根拠に基づく皮膚疾患診療

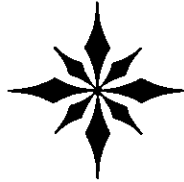
---

Evidence-Based Dermatology

## 抗ヒスタミン薬の エビデンス

---

「アトピー性皮膚炎の痒痒に抗ヒスタミン薬は無効」という主張がある。またわが国ではいまだに第一世代の抗ヒスタミン薬が繁用されている。これらの問題点について論考するとともに、最近発表された塩酸フェキソフェナジンのエビデンスへ寄せられた質問点について解説し、EBMの観点から治療法選択のポイントについて概説した。



幸野 健 <KONO Takeshi>  
市立吹田市民病院皮膚科部長

## アトピー性皮膚炎の掻痒に抗ヒスタミン薬は本当に無効か？

「無効」という主張があったため、いまだにそう考えている人もいる。重症例や心理的要因が強い例(習慣性掻破など)では奏効しにくい面があるだろう。しかし、中等症・軽症例に対してもそうだろうか？

この主張は、「アトピー性皮膚炎(atopic dermatitis; AD)の掻痒に関してテルフェナジン、クレマスチン、プラセボ間に有意差なし」という Wahlgren らの研究などに端を発したものである<sup>1)</sup>。

### 1. 「プラセボと有意差なし」と「無効」とを同一視する誤解

これら「ADに抗ヒスタミン薬は無効」とする臨床試験の多くは症例数の少ないものが多く、偽陰性が出やすい傾向があった。つまり、「有意差が出せない」ということで、「現時点では肯定も否定もできない」という中立的な結論しか語れないのだが、「プラセボと有意差なし=無効」と誤解されてきた。これは非常に根強い困った誤解である。「有意差が出なかった」と「両者には差がない、あるいは同等」とは統計学的・論理的に異なった命題であることを銘記すべきである。「無効」とは、統計学的に妥当な症例数を計算して試験し、プラセボと有意差がなく初めていえることで、その判断は容易ではない。

既報の検索・批判的吟味を行ったところ、ヒドロキシジン(アタラックス<sup>®</sup>)に2報、セチリジン(ジルテック<sup>®</sup>)に5報、ロラタジン(クラリチン<sup>®</sup>)に2報の無作為化比較試験(RCT)を確認した<sup>2)</sup>。最も詳細で厳密なOxford大学EBMセンターの5段階分類で検討した結果、これらのエビデンスの質を“レ

ベル2”と評価した。つまり、限定的とはいえ、「ADに抗ヒスタミン薬は有効」とするエビデンスは存在し、「無効」とするエビデンスは存在しないのである。

### 2. どうしてレベル2に留まったのか？理由をいくつか挙げる。

- ① 重症度など、症例が非常に不均一。
- ② 無作為化、二重盲検の方法の記載なし。
- ③ 臨床疫学で常識となっている割付け通りの(脱落例込みの)解析(intention-to-treat; ITT)が行われていない。
- ④ 種々のステロイド外用薬が併用されており、抗ヒスタミン薬の効果がマスクされた可能性が高い。

3. 塩酸フェキソフェナジンのエビデンス  
最近、塩酸フェキソフェナジン(FEX:アレグラ<sup>®</sup>)に関するエビデンスがわが国より報告された<sup>3)</sup>。ADの掻痒に対し抗ヒスタミン薬が有効であることを示した世界初の“レベル1”のエビデンスであり、RCT評価の国際標準コンソート(CONSORT)声明<sup>4)</sup>を98%満たし、ChalmersらのRCT評価リスト<sup>5)</sup>でも93点という高得点で、優れた研究と評価された<sup>6,7)</sup>。すでに海外でも注目されつつある。

### 4. 同論文に対する質問点とその回答

評価者にすぎない筆者にも多くの質問が寄せられた。試験当事者ではない筆者に可能な回答は限られるが、重要な問題点を含んでいたので記載しておく。

① 症例数が多いから有意差が出たのではないか？

回答：本研究では統計学者が、「多過ぎもせず、少な過ぎもしない」、統計学的誤謬が最少となる妥当な人数をあらかじめ計算して試験が行われている。これまでの臨床試験ではこの基本的事項が欠けていたのだが、問題にされるのが少なかったのは不思議である。

本研究では、試走期間が設定されており、一定の患者を選別するようにデザインされていたのも成功要因であろう。

### ② 有意差があったといっても、かゆみスコアでわずかな変化ではないか？

回答：そのわずかな変化(平均値の変化であり、実際のデータはかなり幅がある)を、他の多くの臨床試験では検出できなかったのである。どの抗ヒスタミン薬なら「わずかでない変化が有意差をもって出る」のだろうか？明らかに有意差が出た薬剤から順に使用するのが当然で、有意差が出なかった、あるいはADに対して臨床試験が行われていない抗ヒスタミン薬をわざわざADに使用する根拠は何だろうか？

### ③ 患者はFEXに止痒効果を実感できないといっているが？

回答：有効性が確定している多くの内科用薬剤でもそうだが、患者が副作用なく有効性を実感できるような薬剤はきわめてまれである。シクロスポリンの止痒効果は顕著とされるが、生データでのバラツキは著しい(標準偏差と平均値が同程度)<sup>8)</sup>。かゆみに関しては、個人差、日内・日間変動、心理的要因などの関連が大きく、それら乗り越えて「実感」させるのは難しいだろう。ところで、どの抗ヒスタミン薬であれば患者に確実に効果を「実感」させられるのだろうか？

### ④ 無作為割付け、二重盲検は適正に行われたのか？

回答：これまでの抗ヒスタミン薬の臨床試験において、この点は非常に不明確なのだが、あまり問題にされなかったのは不思議である。本研究では「ブロック置換法」という手法が用いられており、方法論的に無作為割付けと二重盲検が保証されている。この状況で中途介入することはきわめて困難である。

## 5. 本研究が語っていること

この研究は「ADの掻痒に抗ヒスタミン薬が有効である」ことを主張しているが、「FEXが他の抗ヒスタミン薬に優っている」ことを主張しているのではない。他の抗ヒスタミン薬も、統計学・臨床疫学的基本に則って、より適正な臨床試験を行えば、同様の好結果が得られるはずであるが、そのような高質なデータは存在しないし、また新たな試験が実施される予定もないようで残念である。

「臨床試験はどのように行われ、どのように記述されるべきか」の模範的論文でもあり、医師だけでなく学生にも読ませることを推奨する。

エビデンスにはエビデンスをもって反論せねばならない。バイアスに左右されず、偏見・先入観なしに、まず「エビデンスはエビデンスとして認める」態度が肝要である。医療提供者側の意識が変わらない限り、何事も始まらないからである。

## 高価な第二世代の抗ヒスタミン薬など不要ではないか？

医療費を考慮した良心的意見のように聞こえるが、エビデンスに裏打ちされていない主張である。わが国ではいまだに第一世代の鎮静性抗ヒスタミン薬が繁用されている。しかし、海外の教科書、ガイドラインのほとんどが第二世代の低鎮静性あるいは非鎮静性抗ヒスタミン薬から使用することを推奨している<sup>9)</sup>。米国の蕁麻疹診療ガイドラインは文献を挙げて以下のように警告している<sup>10)</sup>。

「鎮静性抗ヒスタミン薬には、運転能力障害による致命的な自動車事故、職場での生産能力低下と労働災害、在宅患者の転倒事故、学生の学習能力低下といった危険性がある。多くの患者

は鎮静性抗ヒスタミン薬による能力障害を認識していない。鎮静を主観的に認識していなくても、客観的に能力障害がおこっていることがある」

薬効、費用対効果を考慮すべきことは当然であるが、患者の安全性とQOLが最重視されねばならない。副作用（鎮静性に限らない）について説明なく処方するなど、エビデンス以前の問題である。医療が訴訟時代に入っていることも認識する必要がある。

## エビデンスをどうみつめるか？

臨床試験は、コンプライアンス良好で、症状も比較的揃った患者を専門医が入念に診療するという理想的環境で行われ、その結果を臨床疫学では「効能：efficacy」とよんでいる。一方、コンプライアンスや重症度もさまざまな患者を短時間で診療しなければならない一般臨床現場での結果を、「(真の)効果：effectiveness」という、通常、効能と効果は一致しない。とくに副作用の強い薬剤では大いに異ってくる。

治療的介入は効能・効果(そして有効性と有害性のバランス)のみならず、患者の価値観・好みへの影響(効用：utility)、保健資源や患者の生産性へ

の影響(効率：efficiency)も総合的に勘案して患者に推奨せねばならない(薬剤使用を決断するのは医療消費者である患者本人である)(図1)。FEXにおいてAD患者のQOL研究や鼻炎患者での効率研究が行われつつあるが、抗ヒスタミン薬の効用、効率に関するエビデンスは皮膚科・アレルギー科領域ではまだまだ不足している。今後、他の抗ヒスタミン薬においても、これらの研究の進展が希求される。

## References

- 1) Wahlgren CF, Hagermark O, Bergstrom R: *Br J Dermatol* 122: 545-551, 1990
- 2) 幸野 健, 谷口彰治, 青木敏之: *新薬と臨床* 52: 128-137, 2003
- 3) Kawashima M, Tango T, Noguchi T et al: *Br J Dermatol* 148: 1212-1221, 2003
- 4) Moher D, Schulz KF, Altman D: *JAMA* 285: 1987-1991, 2001
- 5) Chalmers TC, Smith H Jr, Blackburn B et al: *Control Clin Trials* 2: 31-49, 1981
- 6) 幸野 健: *今月の治療* 11: 877-881, 2003
- 7) 幸野 健: *皮膚アレルギーフロンティア* 2: 192-193, 2004
- 8) Hoare C, Li Wan Po A, Williams H: *Health Technol Assess* 4: 1-191, 2000
- 9) 幸野 健: *Topics in Atopy* 3(3): 4-10, 2004
- 10) Joint Task Force on Practice Parameters: *Ann Allergy Asthma Immunol* 85(6 Pt 2): 521-544, 2000

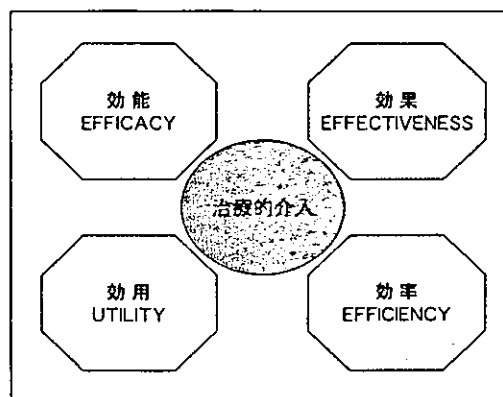


図1 治療的介入は4側面からみつめなければならない



日本小児皮膚科学会雑誌 別刷  
第23巻 第2号 2004年11月

## アトピー性皮膚炎におけるステロイド外用薬のEBM

市立吹田市民病院 皮膚科

幸 野 健

## アトピー性皮膚炎におけるステロイド外用薬の EBM

幸野 健

Evidence-based Review on Topical Corticosteroid Treatment for Atopic Dermatitis

Takeshi KONO

[J. Pediat. Dermatol., Vol. 23, No. 2, 2004]

Key Words : アトピー性皮膚炎, 治療, ステロイド外用薬, EBM

1. ステロイド論争が残した陰影  
：仲介者としての EBM

20世紀末のステロイド論争・裁判は本邦皮膚科学史に大きな陰影を投げかけている。最近に至り本問題も落ち着きを見せて来たかに見えるが、今でもステロイドに不安を感じている患者は多い。我々はステロイドについてどこまで分かっているかを十分に把握した上で、患者の不安を聴き、患者に語り応えて行かねばならない。

ここにこそ EBM の出番がある。EBM ではエビデンス(適正な臨床試験の結果)が重視されるが、それを絶対視するのではなく、医師の技能、患者の価値観・好み、保健資源という要素も考慮することが求められる(図1)<sup>1)2)</sup>。

2. ステロイド外用薬の  
エビデンス状況

皮膚科学における最大の EBM 推進者、Williams らによるシステマティック・レビューでは、ステロイド外用薬は「強固なエビデンスあ

市立吹田市民病院 皮膚科  
Department of Dermatology, Suita Municipal Hospital

り」に分類されている<sup>3)4)</sup>。我々もアトピー性皮膚炎(AD)におけるステロイド外用薬のランダム化比較試験を検索し、短期的(4日~4週間)にはエビデンス基盤は確立していると評価した(表1)<sup>5)6)</sup>。

九大・古江教授を中心に、本邦独自の AD 治療のシステマティック・レビューが作成されている。本邦皮膚科における最初のシステマティック・レビューとして画期的なものであるが、その中でステロイド長期外用に関するレビューを大矢らが発表している(表2)<sup>7)</sup>。下記に要約する(顔・頸は対象外)。

1) Strong から very strong のステロイド外用薬を1日2回半年外用しても重篤な副作用は見られず有益であった。

2) ステロイド外用薬で寛解導入後は、週2-3回の外用で再燃予防効果があり、かつ重篤な副作用は認められなかった(1年間)(間欠的使用の有益性)。

## 3. 古江らによる大規模調査結果

一方、古江らは一般診療現場における約1,300例を半年間に渡り調査した(症例対照及び症例集積研究)<sup>8)</sup>。結果を要約する。

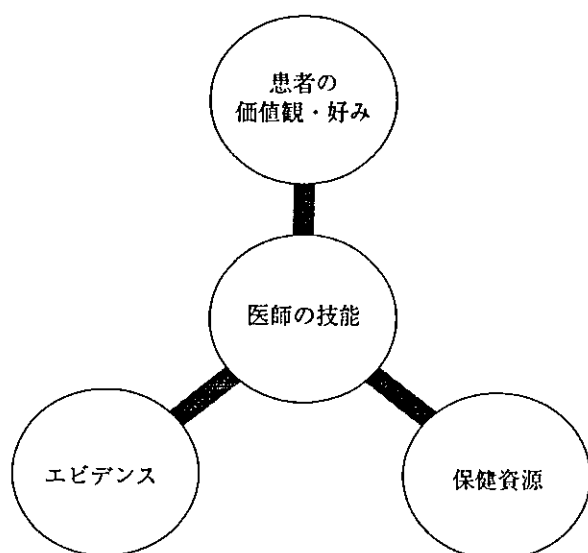


図1 医師の立場から見たEBMの4要素。EBMは4要素の統合を目指す。

1) 副作用は罹病期間が長くなるにつれ起こり易い。

2) 顔面では20g/6か月(約3g/月)以上使用群, 体幹・四肢では男性に多く, 500g/6か月(約80g/月)以上使用群で副作用が増加。

3) 大部分はコントロール良好だったが, 2歳未満で7%, 2~13歳で10%, 13歳以上で19%がコントロール不良であった。

#### 4. 設定の相違と効能・効果

表2に示された結果<sup>7)</sup>と古江らの結果<sup>9)</sup>との差異は設定 setting の相違により説明できる。表2に示された研究はいずれも, 一定の症状を有する

表1 アトピー性皮膚炎へのステロイド外用薬対プラセボのランダム化比較試験(短期)

報告者年	ステロイド <sup>1)</sup> [日本での相当薬 <sup>2)</sup> ]	ランク <sup>3)</sup>	患者数 (年齢)	期間	有効性(%) 実薬群: プラセボ群
Vanderploeg 1976	0.05%ジプロピオン酸ベタメサゾン <sup>o</sup> [リンデロンDPo]	VS	36 (2-63)	3週	94 : 13
Roth et al 1978	0.2%吉草酸ヒドロコルチゾン <sup>c</sup>	S	20 (2-75)	2週	75 : 20
Sidilovsky et al 1981	0.2%ハルシノニド <sup>c</sup> [アドコルチン <sup>c</sup> ]	VS	58 (0.8-86)	3週	24 : 2
Lupton et al 1982	0.1%酪酸ヒドロコルチゾン <sup>c</sup> [ロコイド <sup>c</sup> ]	M	194 (18-60)	2週	69 : 26
Sefton et al 1984	0.2%吉草酸ヒドロコルチゾン <sup>o</sup>	S	64 (12<)	2週	70 : 15
Wahlgren et al 1988	0.05%ジプロピオン酸ベタメサゾン <sup>o</sup> [リンデロンDPo]	VS	30 (19-57)	4日	36 : 22
Stalder et al 1994	デソニド <sup>c</sup>	M	40 (0.4-15)	1週	67 : 16
Lawlor 1995	0.25%プレドニカルベート <sup>o</sup>	S	51 (18-60)	4週	87 : 8
Gehring et al 1996	1%ヒドロコルチゾン <sup>c</sup>	W	69 (?)	2週	実薬群で有効
Lebwohl et al 1996	0.005%プロピオン酸フルチカゾン	VS	203 (?)	4週	81 : 37
Lebwohl et al 1996	同上	VS	169 (?)	4週	81 : 48
Sears et al 1997	0.1%ハルシノニド <sup>o</sup> [アドコルチン <sup>o</sup> ]	VS	233 (2-67)	2週	85 : 44
Maloney et al 1998	0.05%プロピオン酸クロベタゾール <sup>c</sup> [デルモベート <sup>c</sup> ]	Sest	81 (12<)	4週	82 : 29

1) o, ointment 軟膏; c, cream クリーム

2) 日本での相当薬は添加物などが異なり, 完全に同じ物ではない。

3) Sest, strongest; VS, very strong; S, strong; M, medium; W, weak

表2 ステロイド長期外用の臨床試験

報告者年	ステロイド1,2) (ランク)	コメント
Jorizzo et al. 1995	デソニド(VS)あるいはヒドロコルチゾン(W)	25週間連日外用。重篤な副作用なし。
Veien et al. 1999	フルメタ相当薬(VS)	連日3-9週間外用。改善後、3日/週、2日/週あるいは保湿薬のみで33週間フォロー。3日/週外用で再燃最小。重篤な副作用なし。
Van der Meer et al. 1999	フルチカゾン(VS)	連日2週間外用後、4日/週の頻度で2週間外用。その後、2日/週の頻度でステロイド外用するかプラセボを外用し、16週間(計20週)フォロー。ステロイドを2日/週の頻度で外用群の方が有意に再燃少なかった。重篤な副作用を認めず。
Hanifin et al. 2002	フルチカゾン(VS)	連日4週間、その後4回/週の頻度で4週間外用した後、2回/週の頻度でステロイドまたはプラセボを外用して16-20週間フォロー。2回/週ステロイド外用群で有意に再燃少なかった。重篤な副作用なし。
Thomas et al. 2002	リンデロンV相当薬(S)	3日/週の頻度で外用。18週間フォロー。重篤な副作用なし。

- 1) 日本での相当薬は添加物などが異なり、完全に同じ物ではない。  
 2) VS, very strong; S, strong; W, weak

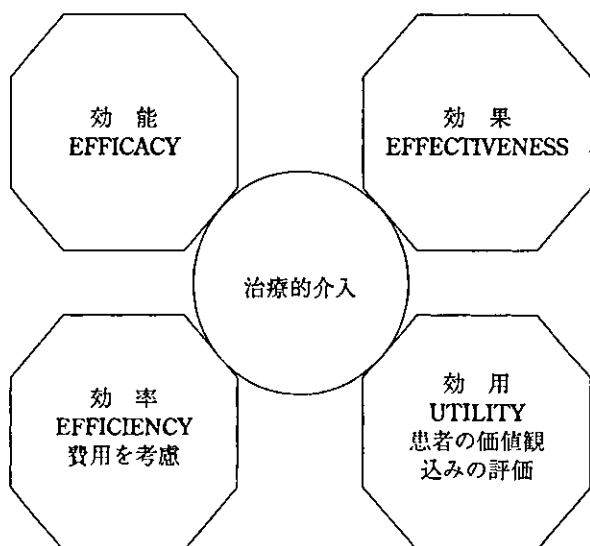


図2 治療的介入は4側面から評価されねばならない。

コンプライアンスが高い患者を大学病院等の専門医が極めて入念にフォローするという理想的環境でのデータで、臨床疫学では「効能 efficacy」と呼んでいる。

一方、古江らの結果<sup>8)</sup>はコンプライアンスも症状もバラツキのある一般臨床現場由来のもので、「効果 effectiveness」の研究と言われる。効能と効果は当然一致しない。

以上を解釈すると下記のようなになる。

- 1) 効能研究：短期的有効性は疑いが無い。

長期使用に関して、注意深く使用するなら半年まで有効で重篤な副作用も出ない。寛解期に週2～3回間欠的使用で約1年間副作用なしに有効である(顔・頸は別)。

2) 効果研究：やはり部位、ランク、使用量を考慮しないと副作用が出る。またステロイド外用ではコントロール不良群が存在する。他の選択肢を考慮すべきである。

効能研究の結果から、臨床家は「科学性に裏付けられた自信」を得るであろうし、効果研究から「注意深さと謙虚さ」が要求される。これらは患者が医師に対し求めているものであろう。

## 5. まとめ

EBMの4要素(図1)に照応し、治療は効能・効果(有益性と有害性のバランスも含む)、効率 efficiency (費用対効果など)、効用 utility (患者の価値観・好みからの評価)という4側面から考慮せねばならない(図2)。上述の結果を把握し、図1, 2をよく勘案して、注意深くかつ謙虚に診療に当たって行く必要がある。

## 文 献

- 1) 幸野 健：EBMから見た治療の選択、アレルギーの臨床、24：433-437, 2004。  
 2) 幸野 健：アトピー性皮膚炎治療に対するEBMによ

- る評価 (総論), 皮膚の科学, 2 (増3): 1-10, 2003.
- 3) Hoare C, Li Wan Po, Williams H: Systematic Review of Treatments for Atopic Dermatitis, Health Technology Assessment, 4(37), 2000. (和訳は国立成育医療センターのホームページにて近日公開予定)
  - 4) Smethurst D, Macfarlane S: アトピー性皮膚炎, クリニカル・エビデンス(邦訳版), 1972-1992, 日経BP, 東京, 2004.
  - 5) 幸野 健, 谷口彰治, 青木敏之: アトピー性皮膚炎におけるステロイド外用薬のEBM, 医薬の門, 43: 526-530, 2003.
  - 6) 幸野 健: アトピー性皮膚炎・蕁麻疹の意外な話題-EBMの観点から, 大阪保険医雑誌, 7月号(No. 451): 87-93, 2004.
  - 7) 大矢幸弘: ステロイド外用剤のEBMによる評価, 厚労科学研究費「アトピー性皮膚炎の既存治療法のEBMによる評価と有用な治療法の普及」(主任: 古江増隆) 平成14年度研究報告書, 33-44, 2003. ([http://www.kyudai-derm.org/atopy\\_ebm/index.html](http://www.kyudai-derm.org/atopy_ebm/index.html)にて公開中)
  - 8) 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.
- 別刷請求先: 〒564-0082 大阪府吹田市片山町  
2-13-20  
市立吹田市民病院 皮膚科  
幸野 健

# 皮膚アレルギー フロンティア

---

Vol.2 No.3 2004-9

別刷

メディカルレビュー社

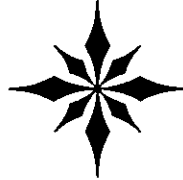
# EVIDENCE

根拠に基づく皮膚疾患診療

Evidence-Based Dermatology

## アトピー性皮膚炎に対する 保湿剤のエビデンス

アトピー性皮膚炎の治療においては、ステロイド外用剤を中心とした薬物療法のみでなく、保湿剤を用いたスキンケアが必須である。尿素、セラミド、ヘパリン類似物質などについては単独の使用での有効性に関するエビデンスもあるが、実地医療においてはステロイド外用剤との併用の仕方こそ治療成功の鍵があるといえよう。



田中稔彦 <TANAKA Toshihiko>

広島大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学講師

秀道広 <HIDE Michihiro>

広島大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学教授

## はじめに

アトピー性皮膚炎(atopic dermatitis; AD)患者は皮膚に慢性の炎症を繰り返す、その背景に角質水分量の低下や皮膚バリア機能の低下が存在することが知られている。したがってその治療にはステロイド外用剤を中心とした抗炎症外用療法のみならず、それらの皮膚機能異常を補正するために保湿剤を併用することが必要である。AD治療における保湿剤の併用は一般的に広く実施されているが、それぞれの薬剤がどれだけのエビデンスをもって有効性が証明されているのかはあまり知られていない。また、ADの治療全体における保湿剤の位置づけについてはこれまであまり議論されていない。そこで本稿では、ADに対する保湿剤の有用性についてすでに報告された臨床試験の結果を検討し、AD治療における保湿剤の位置づけを考えてみる。

## AD治療における保湿剤にかかわる問題の定式化

ある疾患に対する治療の有用性をEBMの手法を用いて検証する際に、最初に行うのがPECOと略される問題の定式化である<sup>1)</sup>。つまり、

- ① 何の疾患に対して(Patient)
- ② 何をすると(Exposure)
- ③ 何に比較して(Comparison)
- ④ どうなるか(Outcome)

という項目に分けて問題点を整理する。そこでADの治療における保湿剤に関する主たる疑問を以下のように整理して考えてみる。

**疑問1**▶ ADに対して保湿剤を使用すると、ステロイド外用剤単独に比較して、ステロイド外用剤の使用量を減量することができるか?

**疑問2**▶ 寛解状態に導入できたADに対して保湿剤を単独で使用すると、何も外用しないのに比較して、皮膚炎の再燃を抑制できるか?

**疑問3**▶ ADに対して保湿剤Aを使用すると、保湿剤Bに比較して、皮膚炎を改善できるか?

**疑問4**▶ ADに対して保湿剤を使用すると、何も外用しないのに比較して、細菌感染やウイルス感染の発症を予防できるか?

**疑問5**▶ 幼児期の乾燥肌に保湿剤を併用すると、何も外用しないのに比較して、ADの発症率を減少させることができるか?

## ステロイド外用剤使用量の減少に及ぼす効果 —疑問1に対して—

ADの治療の中心となるのはいうまでもなくステロイド外用剤であるが、皮膚局所に起こり得る副作用を回避するためには、長期間漫然と使用するのではなく、十分に効果を発現させたうえで、できるだけ使用量を少なくすることが必要である。保湿剤はこの目的にいかに関与できるのであろうか。Luckyら<sup>2)</sup>は軽症～中等症の小児のAD 25例に対して、左右対称的な皮疹を有する身体の内側を用い、一方には2.5%ヒドロコルチゾン外用剤を1日2回外用し、他の側には2.5%ヒドロコルチゾンと油中水(W/O)型クリーム<sup>3)</sup>の保湿剤を1日1回ずつ外用して皮疹の改善度を比較した。いずれの側も試験開始後に皮膚症状が明らかに改善し、両群間に有意な効果の差がなかった。このことから、保湿剤を併用す

ればステロイド外用剤は1日2回外用せずとも、1回だけの外用に減量できると結論づけている。ただしこの検討では、2.5%ヒドロコルチゾン程度の軽いランクのステロイド外用剤でコントロール良好な小児の症例のみを対象としており、重症の成人患者に対しても同様の効果が期待できるかどうかについては今のところエビデンスがない。

## 寛解維持療法としての保湿剤の有用性 —疑問2に対して—

ステロイド外用剤の皮膚局所での副作用は短期に生じるものではなく、強いランクのものを長期間連用することで発現の危険性が高まる。そのことから中等症～重症の患者に対しては、初期に強めのランクのステロイド外用剤を短期間集中的に使用して十分に皮膚炎を鎮静化し、その後弱めのランクに変更するか、あるいはステロイド外用剤の使用頻度を減らす方法が広く受け入れられている。保湿剤は、そのために必要な補助的併用剤として大きな意義をもつ。Berth-Jonesら<sup>4)</sup>は中等症～重症の成人型AD患者に対して強いランクのステロイド外用剤であるフルチカゾンを連日外用させ、寛解が得られた症例を、保湿剤を単独外用した群と週2回フルチカゾン間歇外用した群の2群に振り分け、両群間での皮疹の再燃率を比較した。この試験での結論は、寛解期においてステロイド外用剤を週2回間歇的に外用することで長期に寛解を維持できたというものである。なお、一般的にストロングクラス以上のステロイド外用剤で炎症を鎮静化した後に、いきなり外用剤の使用を中止すると、高率に激しい皮疹の再燃をみるが、この検討では寛解導入できた症例の3～4割は、保湿剤のみで16



週間にわたり寛解状態が維持できており、ステロイド外用剤中止後に保湿剤を継続することの効果を示した結果と考えることもできよう。

### どの保湿剤が最も有用か —疑問3に対して—

わが国で使用できる保湿剤は医師の処方によるものの他、いわゆる OTC (over the counter drugs) として患者が直接薬局で購入できる市販薬もある。前者では尿素製剤、ヘパリン類似物質、ビタミン E 軟膏、白色ワセリン、亜鉛華軟膏などがあり、後者では合成疑似セラミドクリーム(セラミドクリームと略す)が挙げられる。Loden ら<sup>4)</sup>は AD の乾燥肌に対する尿素製剤とグリセリンの効果を経験と比較したところ、両薬剤は基剤と比較して患者の訴える皮膚の乾燥感を有意に改善させたが、医師の視診上での乾燥状態のスコアの減少効果では基剤との差はなかった。なお外用時の刺激感の訴えについては尿素製剤で最も多くみられた。水谷ら<sup>5)</sup>、秦ら<sup>6)</sup>はセラミドクリームと尿素製剤の効果と比較し、いずれの薬剤も皮疹を改善させる効果がみられたが、セラミドクリームのほうが臨床的有用性の面で若干優れていたと結論づけている。また、両薬剤とも外用前値と比較して有意に経表皮水分喪失 (TEWL) と角質水分量を改善させたが、薬剤間での改善の程度の差は認められなかった。中村ら<sup>7)</sup>は、セラミドクリームをヘパリン類似物質と比較した。皮膚所見を含む有用性においてはセラミドクリームが有意に優れていたが、角質水分量についてはいずれの薬剤も効果があり、両群間の有意差は認められなかった。なお TEWL については両薬剤とも効果は認められなかった。

以上のように、保湿剤はおしなべて臨床的有効性は認められるものの、薬剤間の比較では、効果の大きさに決定的な違いはなく、薬剤の選択に際しては患者の使用感を優先して使用してよいと思われる。

### これから明らかに すべき課題 —疑問4, 5に対して—

AD の経過中には、皮膚炎の有無によらず伝染性膿痂疹や単純性疱疹、カポジ水痘様発疹症などの細菌感染、ウイルス感染が合併することがある。それらの予防に保湿剤が有用であるかどうかは今のところ明らかではない。また幼児期においては、乾燥状態が主体で湿疹病変がほとんどない症例も多い。そのような幼児達が、その後どれくらいの割合で AD の湿疹病変を発現するようになるのか、またそれらの症例に対し、保湿剤の外用を継続して皮膚の乾燥状態を改善することが、どれほど湿疹病変出現の割合を低下させ得るのかということも非常に重要な命題であるが、これまでのところ全くエビデンスがなく、今後に残された重要な課題である。

### おわりに

AD に対する保湿剤の有効性を高いレベルのエビデンスをもって証明した臨床試験は少なく、またそのほとんどが保湿剤同士の有効性比較であった。しかしこれまでに報告された結果から、保湿剤は少なくとも小児の軽症の AD に対し、ステロイド外用剤の使用量を減量させる効果があり、また寛解期にステロイド外用剤の補助的治療剤として継続的に外用することで、長期間の

寛解状態を維持できる割合が高いことが示されている。これらは、多くの臨床医家にとっては診療現場ですでに実感していることを確認、裏づけするものであろう。今後は残された臨床上の疑問、とくにより長期的な予後に及ぼす保湿剤の効果についてのエビデンスが集積され、AD に対して過不足のない治療が行われるようになることが望まれる。

### References

- 1) 名郷直樹：EBM 実践ワークブックよりよい治療をめざして一。南江堂，東京，1999
- 2) Lucky AW, Leach AD, Laskarzewski P et al : *Pediatric Dermatol* 14 : 321-324, 1997
- 3) Berth-Jones J, Damstra RJ, Golsh S et al : *BMJ* 326 : 1-6, 2003
- 4) Loden M, Andersson AC, Anderson C et al : *Acta Derm Venereol* 82 : 45-47, 2002
- 5) 水谷 仁, 高橋真智子, 清水正之ほか：西日本皮膚 63 : 457-461, 2001
- 6) 秦 まき, 戸倉新樹, 滝川雅弘ほか：西日本皮膚 64 : 606-611, 2002
- 7) 中村哲史, 本間 大, 柏木孝之ほか：西日本皮膚 61 : 671-681, 1999

# アトピー性皮膚炎の標準治療と今後の課題

広島大学医学部皮膚科学教室 田中稔彦・秀 道広

はじめに

アトピー性皮膚炎は、多くは幼小児期に発症し、慢性に経過する皮膚の炎症性疾患である。患者は皮疹による醜形と痒みのために著しくQOLが障害され、小児の場合には患者本人ばかりでなくその両親も疾患のために生活上に大きな制約を受けることが少なくない。またアトピー性皮膚炎の患者とその家族は、皮膚症状そのものに対する不快感を感じるだけでなく、治療に対する何らかの不安を持っていることが多い。その背景として、大きくはステロイド外用薬の副作用について過剰な報道がなされたことがあるが、加えて医師、ないし医療機関毎に治療方針が異なり、説明を受ける患者側もいずれの情報に信頼すべきか判断しにくく、アトピー性皮膚炎の治療法全体に対する信頼が揺らいだという状況があった。このような状況を克服するために、厚生科学研究班が組織され、アトピー性皮膚炎の標準治療を確認し、アトピー性皮膚炎治療ガイドラインが作成された。

そのガイドラインには、アトピー性皮膚炎治療の3本柱として個々の患者に応じた原因・悪化因子の対策、スキンケア、薬物療法が挙げられている(図1)。最近では薬物療法の選択肢の一つとしてタクロリムス軟膏が加わり、高い有効性が認められているが、使用方法については種々の制約があり、また副作用に対する不安も大きい。従って、その使用は製剤に関する正しい知識と、症例毎の治療全体における位置づけを踏まえたものであること

が大切である。以下に薬物療法を行う上での前提となるスキンケア、特に保湿外用薬の使用方法和ステロイド外用薬を中心とした薬物療法について概説し、タクロリムス軟膏の使い方を含めた今後の課題について紹介する。

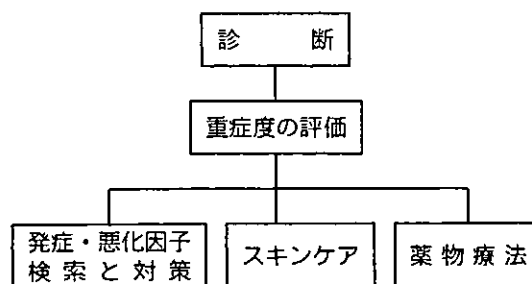


図1 アトピー性皮膚炎治療ガイドラインの概要

## スキンケア

アトピー性皮膚炎患者には水分保持能の低下、痒み閾値の低下、易感染性などの皮膚の機能異常があり、それらが皮膚炎の発生と悪化に深く関わっていることが知られている。スキンケアはそれらの異常を補正するために必要な行動として位置づけられており、シャワーや入浴の際の石けん・シャンプーの使用方法、その後の保湿外用薬の併用方法、居住環境の清潔などが挙げられている。それらの多くは患者自身が常識的に判断し、様々な情報源から得た知識を活用することでも実行することができる。しかし保湿外用薬は、ステロイド外用薬と併用される非常に重要な治療薬であり、その使用方法について、医師は具体的・詳細に指導することが求められる。

日常診療においては尿素軟膏、ヘパリン類似物質、白色ワセリン、ビタミンE軟膏など

が保湿外用薬として処方されることが多い。その他、角質細胞間脂質成分であり、皮膚のバリア機能に重要な役割を持つセラミドの擬似合成物質が市販薬として販売されている。個々の保湿外用薬では、有効性に優劣があることが臨床的に証明されている<sup>1)</sup>。しかし実際の治療にあたっては、どの保湿外用薬を選ぶかという問題よりも、アトピー性皮膚炎の治療全体における位置づけがより重要である。即ち、いわゆるアトピー皮膚と呼ばれる、乾燥が主体の状態には保湿外用薬の塗布のみで対処できるが、炎症の激しい時期には1日1回あるいは2回のステロイド外用薬の外用が必要である。しかしその場合でも、ステロイド外用薬の外用数時間後には皮膚が乾燥することが多いため、そこを補うものとして保湿外用薬が必要である。さらにステロイド外用薬によって皮膚炎が鎮静化された後にも、皮膚の乾燥状態は持続することが多く、その時期の寛解維持療法としても保湿外用薬の外用が有効である。

#### 薬物療法

アトピー性皮膚炎患者は種々の外的因子に対して過敏反応を生じる遺伝的体質をもち、皮膚の乾燥状態を合併していることが疾患の大きな背景要因である。それらに対する対策として原因・悪化因子対策やスキンケアに関する対処が行われるが、それらのみでは十分ではないことが多く、患者の苦痛を取り除くためには医師の指導にもとづく薬物を用いた対症療法が極めて重要である。

現時点で我々が提供することのできる薬物療法の基本は、言うまでもなくステロイド外用薬が中心であり、その他痒みに対しては抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬の内服を用い、

さらに近年ではタクロリムス軟膏が使用可能となった。これらの薬物を使用するにあたって最も重要なことは、各診察時点における治療目標を適切に設定し、その目標を確実に達成していくことである。例えば激しい皮膚炎が存在する時点においては早急に皮膚の炎症を鎮静化させることが必要であり、そのためには皮膚炎の程度に応じたランクのステロイド外用薬を選択する。治療の第1段階で皮膚炎を鎮静化できた後には、外用薬のランクを落とし、使用する薬剤の量を減量することに目標が変わる。それは急激なステロイド外用薬の中止による皮膚炎の再燃を防止しながらも、長期間にわたる強力なステロイド外用薬の使用による局所的副作用の発現を回避する意味がある。ステロイド外用薬のランクを落とすにはいくつかのステップを踏むことが大切である。1例を示すと、第1段階で酪酸プロピオン酸ベタメタゾン（アンテベート軟膏®）を1日2回外用させ、一週間後の再診時に皮膚炎が落ち着いているのを確認してプロピオン酸ベクロメタゾン（プロバデルム軟膏®）に変更し、さらに一週間後にはプロバデルム軟膏®は1日1回の外用に減らし、朝にはヘパリン類似物質（ヒルドイドソフト®）を外用するよう指導し、さらに改善がみられれば朝夕ヒルドイドソフト®を外用することとして、皮膚炎の明らかな部位のみ、あるいは皮膚炎の明らかな時のみプロバデルム軟膏®を外用させる、といった例が考えられる。このような外用薬のステップダウンの間隔、使用する薬剤の種類を選択など具体的な方法は、皮膚炎の重症度、乾燥状態の改善の具合により、また外用薬に対する患者の好みなどを踏まえて決定することが必要である。さらにその実施にあたっては、1日の外用回数や塗布

部位の指示など具体的な説明と指導を行うことが重要である。

### タクロリムス軟膏

このようにステロイド外用薬を中心とした外用療法を行っても、全ての患者を寛解導入に持ち込み、その状態を維持できる訳ではない。成人の中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者の3割から4割は、いくら初期に強力なステロイド外用薬を外用させても寛解に導入できないとの報告もある<sup>2)</sup>。また同じ報告によれば、一旦皮膚炎を寛解させることができても、それを維持できるのはよくて8割、悪くて6割程度という結果であった。

最近我が国で使用可能となったタクロリムス軟膏は、大規模な臨床試験により、0.1%酪酸ヒドロコルチゾン軟膏(ロコイド軟膏®)と比較して有意差のない効果を持つことが認められている<sup>3), 4)</sup>。またさらにはステロイド抵抗性で難治性の皮疹を有する患者の顔面に対しても有効性が報告されており、これまでステロイド外用薬の離脱やランクダウンが困難であった症例に対して高い有用性が期待できる。日本皮膚科学会のアトピー性皮膚炎治療ガイドライン2004年改訂版<sup>5)</sup>には外用療法の選択肢としてタクロリムス軟膏が明記され、対象年齢、禁忌、原則禁忌、慎重投与などの項目に十分注意しながら、主に顔面を中心として適応がある旨解説されている。副作用の面では外用局所の灼熱感と痒みが主たるものであり、この症状は外用開始初期に多く見られ、臨床治験では成人用0.1%軟膏で64.1%、小児用0.03%軟膏で53.1%の症例で起きたことが示されている。しかしながら使用開始一週間程度でかなり軽減することが多いので、投与開始時にはそのことを含めた十

分な説明が必要である。また免疫抑制薬の薬理作用からは感染症や癌の誘発が懸念され、実際マウス癌原性試験において、高い血中濃度の持続に基づくリンパ腫の増加が見られていることから、使用にあたってはその事実についての説明が義務づけられている。しかしながら現在までにタクロリムス軟膏外用との因果関係が明かな癌の発生の報告はなく、説明に際しては無用な不安を煽ることにならないような配慮も必要であろう。また潰瘍・糜爛面への使用制限、妊婦や腎障害患者への使用制限、さらには紫外線に対する注意など、タクロリムス軟膏の使用に際しては慎重な配慮が要求されている。さらに皮膚炎の抑制作用の即効性、確実性ではステロイドよりも若干劣る印象があり、少なくとも現時点ではタクロリムス軟膏がすべてのアトピー性皮膚炎に対する第一選択薬になるとは考えにくい。しかしこれまでステロイド外用薬を中心とした標準治療で満足すべき効果が得られなかった症例に対しては、慎重な適応の判断と十分な説明の上で使用を拡大し、治療の質を上げていくことは我々アトピー性皮膚炎の診療に従事する医師の役割であろう。

### 最後に

以上述べたとおり、アトピー性皮膚炎については厚生科学研究班と日本皮膚科学会の両者から治療ガイドラインが作成され、標準的治療法はすでに確立されていると言えよう。しかしそのような標準治療に則ってもコントロール困難な症例は少なくない。大阪大学のグループは核酸医薬を用いた新規治療法を開発し、ヒトに対するオープン試験で高い有効性が示された<sup>6)</sup>ことから、現在多施設二重盲検試験も計画されている。また広島大学皮