

厚生労働科学研究費補助金

免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業

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

平成 14-16 年度 総合研究報告書

主任研究者 古江 増隆

平成 17 (2005) 年 3 月

# 目 次

## I. 総合研究報告

「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」----- 1-9

主任研究者 古江増隆

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 10-11

III. 研究成果の刊行物・別刷

## 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

本研究は、アトピー性皮膚炎の既存治療法の EBM による評価とその普及を目的とした。そこで、アレルギー除去食療法、抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬、バリア機能・スキンケア、ステロイド外用薬、タクロリムス外用薬、シクロスポリン内服、紫外線療法、漢方療法、環境アレルギー除去療法、合併症（細菌・ウイルス感染、眼病変）、民間療法などについて EBM に基づいた解説書あるいはデータブックを作成することとした。研究成果は「アトピー性皮膚炎—よりよい治療のための Evidence-based medicine (EBM)とデータ集」([http://www.kyudai-derm.org/atopy\\_ebm/index.html](http://www.kyudai-derm.org/atopy_ebm/index.html))として 2004 年 10 月 13 日にインターネット上で公開した。同サイトには、治療法のエビデンスに関して一般向けのわかりやすい Q&A も作成した。現在 15660 件のアクセスを得ている(2005 年 2 月 28 日現在)。また 2003 年 7 月には「アトピー性皮膚炎についていっしょに考えましょう」(<http://www.kyudai-derm.org/atopy/>)と題した一般向けのアトピー性皮膚炎の治療解説をインターネット上で公開した。すでに 369580 件(2004 年 2 月 24 日現在)の閲覧があり、広く普及しつつあると考えている。

### 分担研究者

秋山一男(国立病院機構相模原病院臨床研究センターセンター長)、大矢幸弘(国立成育医療センター第一専門診療部アレルギー科医長)、金子史男(福島県立医科大学医学部皮膚科学講座教授)、幸野 健(市立吹田市民病院皮膚科部長)、佐伯秀久(東京大学大学院医学系研究科皮膚科学講師)、柴田瑠美子(国立病院機構福岡病院小児科医長)、高森建二(順天堂大学医学部附属浦安病院皮膚科教授)、竹原和彦(金沢大学大学院医学系研究科皮膚科学教授)、野瀬善明(九州大学大学院医学研究院医療情報分野教授)、秀道広(広島大学大学院医歯薬学総合研究科創生医科学専攻探索医科学講座教授)、溝口昌子(聖マリアンナ医科大学皮膚科教授)、諸橋正昭(富山医科薬科大学医学部皮膚科学講座教授)

### 研究協力者

赤司賢一(東京慈恵会医科大学小児科助手)、明石真幸(国立成育医療センター第一専門診療部アレルギー科レジデント)、赤澤 晃(国立成育医療センター総合診療部小児期診療科医長)、青田明子(国立成育医療センター第一専門診療部アレルギー科レジデント)、今福信一(九州大学病院皮膚科助手)、占部和敬(九州大学大学院医学研究院皮膚科学助教授)、越後岳士(金沢大学大学院医学系研究科皮膚科学助手)、上西香子(聖マリアンナ医科大学皮膚科助手)、川口博史(国立病院機構相模原病院臨床研究センター室長)、

絹川直子(九州大学病院医療情報部助手)、斉藤明美(国立病院機構相模原病院臨床研究センター、国立成育医療センター第一専門診療部アレルギー科レジデント)、高路 修(県立広島病院皮膚科部長)、古賀哲也(福岡赤十字病院皮膚科部長)、国場尚志(九州大学大学院医学研究院皮膚科学助手)、小嶋なみ子(国立成育医療センター第一専門診療部アレルギー科心理療法士)、須田友子(国立成育医療センター第一専門診療部アレルギー科医員)、田中稔彦(広島大学大学院医歯薬学総合研究科創生医科学専攻探索医科学講座講師)、手塚純一郎(国立病院機構福岡病院小児科医師)、豊田雅彦(富山医科薬科大学医学部皮膚科講師)、鳥居秀嗣(社会保険中央総合病院皮膚科部長)、中村晃一郎(福島県立医科大学医学部皮膚科助教授)、成田雅美(国立成育医療センター第一専門診療部アレルギー科臨床修練医)、二村昌樹(国立成育医療センター第一専門診療部アレルギー科医員、国立病院機構東埼玉病院小児科併任)、西岡謙二(国立病院機構相模原病院臨床研究センター)、野村伊知郎(国立成育医療センター第一専門診療部アレルギー科医員)、羽白 誠(大阪警察病院皮膚科部長)、深川修司(九州大学大学院医学研究院皮膚科学大学院生)、古川裕利(福島県立医科大学医学部皮膚科助手)、増田禎一(九州大学病院皮膚科講師)、松葉祥一(順天堂大学医学部附属浦安病院皮膚科学助手)、松本美江子(国立成育医療センター第一専門診療部アレルギー科心理療法士)、

望月 満(国立病院機構呉医療センター皮膚科部長)、師井洋一(九州大学病院皮膚科講師)、安元慎一郎(久留米大学医学部皮膚科学助教授)、安枝 浩(国立病院機構相模原病院臨床研究センター)、渡辺博子(国立成育医療センター第一専門診療部アレルギー科医員、国立病院機構神奈川病院併任)

## A. 研究目的

我々は平成 11～13 年度の厚生科学研究において、アトピー性皮膚炎の既存治療の有効性と適応の再評価を行い、治療ガイドラインの作成に関わってきた。初版である治療ガイドライン 1999 は 2001 年版に改訂された。このガイドラインが作成されたことで、当時ともすれば混乱していた本疾患の治療に一定の目安が確立されたことは高く評価されている。この間、日本皮膚科学会の治療ガイドラインも大筋において共通する主旨の上に作成され、ステロイド外用薬のランクについても統一が図られた。しかしこれらのガイドラインはいずれもその治療の骨子をまとめたもので、個々の治療を詳述したものではない。このガイドラインを今後も改良していくことが重要であることはいうまでもないが、それと並行して個々の治療の有用性を evidence-based medicine に基づいて評価しまとめた解説書(データブック)が必要と思われる。一方、我が国では世界に先駆けてタクロリムス外用薬が市販され、その高い有用性が認められるにつれ、タクロリムス外用薬とステロイド外用薬との使い分けについても世界的に注目されている。

14～16 年度にわたった本研究では、食物アレルギー除去食療法、抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬、バリア機能・スキンケア、ステロイド外用薬、タクロリムス外用薬、シクロスポリン内服、紫外線療法、漢方療法、環境アレルギー除去療法、合併症(細菌・ウイルス感染、眼病変)、民間療法などについて EBM に基づいた解説書あるいはデータブックを作成することを目的とした。

## B. 研究方法

### (1) EBM に基づく治療法の評価

以下の各項目についての RCT (randomized controlled trial) を中心に検索、その一覧表を作成し、それらの結果から得られたエビデンスについてまとめる。

- 1) 解説書の作成・総括(古江) 解説書の作成を総括する。
- 2) EBM 総論、評価表・方法の解説(幸野)

- 3) 食物アレルギー除去療法の EBM による評価(柴田)
  - 4) 抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬・痒みの EBM による評価(溝口)
  - 5) バリア機能・スキンケアの EBM による評価(秀)
  - 6) ステロイド外用薬の EBM による評価(大矢)
  - 7) タクロリムス外用薬の EBM による評価(佐伯)
  - 8) シクロスポリン内服の EBM による評価(竹原)
  - 9) 紫外線療法の EBM による評価(高森)
  - 10) 漢方療法の EBM による評価(諸橋)
  - 11) 環境アレルギー除去療法の EBM による評価(秋山)
  - 12) 合併症(細菌・ウイルス感染、眼病変)の EBM による評価(古江)
  - 13) 民間療法の EBM による評価(金子)
  - 14) 研究全体の統計学的な評価(野瀬)
- (2) EBM 解説書の公表と普及(古江)

治療ガイドラインと EBM 解説書(データブック)は出版するだけでなく、ホームページに掲載し、広く国民に公表する。

### (倫理面への配慮)

本研究の過程で取り扱った個人情報については、漏洩することのないように主任研究者が責任を持って保護致します。

## C.D. 結果と考察

### 1) EBM に基づく治療法の評価

本研究の成果を「アトピー性皮膚炎—よりよい治療のための Evidence-based medicine (EBM) とデータ集」([http://www.kyudai-derm.org/atopy\\_ebm/index.html](http://www.kyudai-derm.org/atopy_ebm/index.html))として 2004 年 10 月 13 日にインターネット上で公開し、すべての成果をダウンロード可能とした。2005 年 2 月 24 日現在、15200 件の閲覧を得ている。

### 2) 食物アレルギー除去療法の EBM による評価

AD におけるアレルギー除去食療法の RCT に基づく臨床研究の結果から、7 件で RCT による除去食療法がおこなわれ、卵や牛乳誘発歴または感作の確認された乳幼児中心の症例での検討による 3 件の論文で除去食療法による一定の治療効果が評価された。小児 AD で食物アレルギー合併例ではある程度の除去食療法の有用性があるが、食物アレルギー評価のない小児および成人での治療効果はなく、除去食療法の適応判断が必要であると考えられた。リスク家系での AD 発症予防効果については、妊娠中の効果はみられず、授

乳中の母親の除去食、分解乳による発症予防効果が乳児期より数年間のみ評価された。これらの治療効果について評価論文を整理し医師向けに解説した。これらのADにおける除去食療法は論文評価表に、発症予防の母子の除去食については論文と内容結果を表にまとめた。一般向けには、アトピー性皮膚炎における除去食療法とリスク児の発症予防効果について、Q&Aの形でわかりやすく解説した。いずれも医療機関で適応を明らかにして行う必要がある食事療法であることを強調した。

### 3) 抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬・痒みの EBM による評価

25 の文献が抽出された。抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬の効果に肯定的なものは 19 報告、否定的なものは 5 報告、安全性についての検討が 1 報告あった。このうち、複数の報告が一致していたのは塩酸ヒドロキシジンとロラクジンで、前者は 2 報告が有意な有効性を示し、後者は 3 報告が有意な有効性を示していた。塩酸フェキソフェナジンでは 1 報告のみが抽出されたが、エビデンスのレベル 1 に属する有効性を示した報告であった。塩酸セチリジンは安全性に関するレベルの高い報告が 1 報告あった。クロルフェニラミン、テルフェナジン、塩酸アゼラスチン、ケトチフェン、クレマスチン、アクリバスタチン、アステミゾール、オキサトミド、LN2974 は、意見が分かれるかレベルの高くない報告が 1 報告見られるのみだった。

### 4) バリア機能・スキンケアの EBM による評価

皮膚炎の激しい時期と沈静化した時期とで外用薬の使用方法が異なることに対して、45%が理解していなかった。ステロイドの外用回数は一日一回でよいとの説明に対し、16%は1日2回以上ステロイドを外用し保湿外用薬を使用していなかった。25%はステロイドを1日1回外用するのみで保湿外用薬は併用せず、45%はステロイドを1日1回と保湿外用薬を併用していた。保湿外用薬はできるだけ広範囲に塗るべきとの説明に対して、62%は乾燥している部分だけか手の届く範囲だけに塗っていた。保湿外用薬は手のひらでまんべんなく塗るという説明に対しては55%が指先で塗っていた。皮膚炎が落ち着いても保湿外用薬の外用を続け、良い状態を保つという点に関しては61%が保湿薬あるいはステロイドの外用を継続して良い状態の維持に心がけていたが、39%は皮膚炎が落ち着いた時点で外用を全て中止していた。皮膚炎が再燃したらステロイドを塗るようとの説明に対し、21%は皮疹が再燃してもできるだけ保

湿外用薬だけを塗るかあるいは何も塗っていなかった。

### 5) ステロイド外用薬の EBM による評価

アトピー性皮膚炎治療におけるステロイド外用剤の効果と安全性に関して、文献を網羅的に収集吟味しエビデンスの水準の高い研究から得られた知見をまとめた。ステロイド外用剤は一部の弱いものを除けば大半がプラセボとの間に有意な効果の差があり、アトピー性皮膚炎の治療に対する有効性としては水準 1 のエビデンスがある。ステロイド外用剤同士の比較は多いが、論文ごとに使用条件が異なっているため、臨床効果に基づいて全てのステロイド外用剤をランキングすることは不可能であった。1 日の塗布回数はⅢ群以上の強いステロイド外用剤では1回でも複数回でも有意差はなかった。連日塗布では皮膚の萎縮などの副作用が生じるが、強いステロイド外用剤

(0.1%betamethasone valerat, fluticasone propionate)でもおのおの1日2回週3日あるいは週2回以下の間欠塗布であれば寛解を維持し副作用の回避が可能であった。ステロイド外用剤に抗生剤を添加してもアトピー性皮膚炎に対する治療効果は有意に改善はしなかったが、抗真菌剤の添加には効果が認められたという報告があった。ウェットラップ法で使用した場合の効果は有意であったが、ウェットラップ法自体の効果については2004年に発表された小規模のRCTでは有意差を検出できなかった。他の外用剤との比較では、タクロリムスを除けばステロイド外用剤に匹敵するような治療効果を確認できたものはなかった。

### 6) タクロリムス外用薬の EBM による評価

タクロリムスとADをキーワードとして(ヒトに限定)検索すると英語論文149件、日本語論文109件がヒットし、このうち臨床効果を検討した原著論文は英語論文29件、日本語論文25件であった。これらの文献のなかには、多施設での二重盲検によるランダム化比較試験が多数認められた。Hanifinらは632名の中等症から重症の成人AD患者を対象に解析を行ない、0.1%のタクロリムス軟膏は、基剤や0.03%のタクロリムス軟膏に比べて有意に高い有効性を示したと報告している。本邦におけるタクロリムス軟膏とステロイド外用薬との群間比較試験では、顔面や頸部においては、プロピオン酸アルクロメタゾン軟膏より有意に高い効果が示され、躯幹や四肢においては、吉草酸ベタメタゾン軟膏とほぼ同等の有効性が示されている。本邦での長期観察試験の結果からは、本剤使用開始10週後に90%以上に達した全般改善度は、その後最長で

2年間にわたり減弱せず、タクロリムス外用薬の高い有効性が長期に維持された。大槻らは2-15歳の小児AD患者221名を対象に3週間塗布の臨床試験を行っており、0.03%および0.1%タクロリムス外用剤は基剤に比べて有意に高い有効性が示されたが、0.03%軟膏と0.1%軟膏の間では有意差は無かったと報告している。副作用に関しては、Soterらが631名のAD患者を対象に行なった調査で最も多くみられた副作用は局所の灼熱感であったが、これは一過性であり使用開始1週間以内にかかり軽減していた。本邦では川島らが小児AD患者を対象に1年間の長期投与試験で安全性を評価しており、治験薬塗布部位の刺激感は0.03%タクロリムス軟膏群で50%に、0.1%軟膏群で62%に認められたが、皮疹の改善とともに減少した。タクロリムスの血中濃度で3ng/mLを超えたのは0.1%軟膏群の2例のみ(全体で214例)で、これらの症例では皮疹の改善とともに血中濃度は低下したと報告している。また、その他の文献をみても重篤な全身性の副作用の報告はみられていない。

#### 7) シクロスポリン内服のEBMによる評価

##### ①短期投与法

重症アトピー性皮膚炎患者に対してシクロスポリン2.5-5mg/kg/日を1-2ヶ月投与し、6-8週間で高い有効性を認めたが、投与中止による再発も多く、副作用にも注意が必要であった。また、サンディムン®とネオオラル®の2剤の比較では、ネオオラル®の方が速やかに治療効果が得られた。

##### ②長期投与法

約1年間シクロスポリン内服を継続したRCTがあった。腎障害や高血圧などの副作用に注意が必要だが、比較的低下用量で治療開始しても長期間にわたって十分にコントロールできた。

##### ③間歇投与法

漸減療法と間歇療法を比較するRCTでは、いずれでも症状はコントロールされたが、間歇療法の方がより有効であった。シクロスポリン内服療法を長期間行う場合、間歇療法がより有用である。

##### ④本邦報告

本邦におけるアトピー性皮膚炎に対するシクロスポリン内服の症例集積研究は2本あり、海外での報告と同様にシクロスポリンの重症アトピー性皮膚炎に対する有用性が示された。

##### ⑤小児に対する投与

ヨーロッパにおいては小児にも適用され良好な効果が得られているが、小児では腸管での吸収が悪いため、成人よりも高用量が必要である。

Harperらは、シクロスポリン継続内服と間歇内服のRCTにおいて両投与法は同等の効果が得られることを示しており、間歇療法が推奨される。

#### 8) 紫外線療法のEBMによる評価

##### 1. 有用性

###### 1) PUVA療法

PUVA療法単独ではオープン試験のみでランダム化比較試験(RCT)は行われておらずEBMによる有用性評価に耐えうる報告は今日まで認められないが、内服PUVA療法と紫外線(UVB)療法、無治療のbilateral comparison studyにて、PUVA療法はUVB照射より優れていること、bath-PUVA療法とnarrow-band ultraviolet B(UVB)療法のhalf-side comparison studyにて、両者とも等しく有効であった事などが報告されている。

###### 2) 紫外線(UVB)療法

Narrow-band UVB, UVA, visible lightの照射効果の比較では、narrow-band UVB療法はUVA療法より効果があり、中等度から重症のアトピー性皮膚炎の有効な治療法であると報告されている。

###### 3) UVA1療法

high dose UVA1とステロイド外用、UVA/UVB混合照射の比較において、high dose UVA1は急性増悪した皮疹に対してステロイド外用薬と同等の効果を示し、UVA/UVBよりも有意に効果があること、また照射量の検討ではhigh doseとmedium doseが有効であることが報告されている。

##### 2. 有害性

紫外線療法、中でもPUVA療法の副作用は急性(光毒性急性皮膚症、色素沈着)と慢性(慢性光線性皮膚変性、白内障、発癌)に大別される。しかし、重要な副作用は発癌の問題である。

PUVAと有棘細胞癌のリスクについては200回あるいは2000J/cm<sup>2</sup>以上の照射群での発癌率は100回あるいは1000J/cm<sup>2</sup>以下の照射群の14倍高いとする報告や、200回以上PUVA照射を受けた患者は一般の有棘細胞癌の頻度の実に30倍以上を示すとする報告がある。また、300回以上のPUVA照射を受けた患者の25%は15年間に有棘細胞癌を発生していること、メラノーマも用量依存的に発生することなども報告されている。しかし、乾せん患者のstudyではあるが、bath-PUVAと皮膚癌発生との間にはなんら相関がないとする報告もある。

#### 9) 漢方療法のEBMによる評価

海外文献は全てZemaphyteの臨床試験であり英国から5例、中国から1例の報告がみられた。小児(エビデンスの質:1b)あるいは成人(2b)に対す

る有効性の評価、それらの症例の1年間の追跡試験(小児:4、成人:4)、中国人患者に対する有効性の評価(1b)および実薬を煎薬投与群とエキス剤投与群に分けて行った試験(2b)である。エビデンスの質を高く評価した報告においてもITTがなくランダム化の方法の記載が無かった。国内からの臨床研究では、ランダム化比較試験およびそのシステマティックレビュー、ケース・コントロール試験、コホート研究は皆無であった。薬剤別に以下の報告がみられた。小柴胡湯 3 例(2b,4,4)、十味敗毒湯 1 例(3b)、柴胡清肝湯 3 例(全て 4)、消風散 2 例(全て 4)、柴朴湯 2 例(全て 4)、補中益気湯 1 例(4)、梔子柏皮湯(4)、および柴胡清肝湯・治頭瘡一方・消風散・加味逍遙散のいずれかの長期投与試験(4)であった。いずれも評価は臨床症状による primary endpoint であった。また記載のなかった報告を除くほとんどの試験でステロイド外用薬などの併用療法が用いられており、漢方薬単独投与の試験は極めて少数であった。

#### 10) 環境アレルゲン除去療法の EBM による評価

環境アレルゲン除去療法の効果については、有効が 5 論文、無効が 2 論文で、特にエビデンスの質が 1 の論文は 2/3 が無効と結論しており、長期的視点での検討を含め今後のさらなる検討が必要と思われる。減感作療法については、1985 年の著効を示した 1 例報告以外は、評価可能な論文は 1992 年の 1 論文のみであり、その後はみられない。本論文ではヤケヒョウヒダニ抗原による 8 ヶ月間の減感作療法では placebo と差がなく、さらなる 6 ヶ月の治療で placebo 群に比較して治療群で臨床症状の一部が有意に優っていた。AD 児における体表 Der 1 量を検討した。対象児の月齢は、3ヶ月:8名、4ヶ月:6名、5ヶ月:6名、6ヶ月:7名、7ヶ月:5名、8ヶ月:3名、9ヶ月:4名、10ヶ月:2名、11ヶ月:1名であった。皮膚表面の Der1量は、最小値  $< 0.5 \text{ ng/m}^2$ 、最大値  $136 \text{ ng/m}^2$ 。皮膚表面 Der 1 量が全部位で検出不能であったのは、3名であった。1. 皮膚表面 Der 1 量は乳児において、頬が有意に高値を示した。2. アトピー性皮膚炎の臨床症状の軽症部位と重症部位の間には、Der 1 量に有意の差を認めた。3. アトピー性皮膚炎乳児の頬部の臨床症状の重症度と、頬表面 Der 1 量の間には、有意の相関を認めた。4. 頬表面 Der 1 量と敷き布団表面 Der 1 量の間には、乳児限定の今回では相関が認められなかった。

#### 11) 合併症(細菌・ウイルス感染、眼病変)の EBM による評価

カポジ水痘様発疹症については 2 つの RCT が

検索された。プラセボとの比較ではアシクロビル内服により良好な治療結果がえられており、安全性も高く重篤な副作用はなかった。またバラシクロビルを用いた第 II 相臨床試験では、有効性が確認され、重篤な副作用はなかった。伝染性軟属腫の治療としては、外用薬剤についての 2 つの RCT が検索されたが、エビデンスのレベルは低いものだった。

細菌感染症(膿痂疹)については 15 の RCT が検索された。その結果をまとめると、外用抗菌剤はプラセボよりも有効であることがわかった。Erythromycin のように外用抗菌剤が経口抗菌剤よりも優れているという弱いエビデンスもあった。また外用抗菌剤である mupirocin と fusidic acid の効果には有意差はなかった。局所に限局した膿痂疹に対して外用抗菌剤は有効であり、一部の外用抗菌剤は内服抗菌剤よりも有効だった。全身に拡大する膿痂疹の治療に関して評価した研究はなかった。

アトピー性白内障については本邦を含め多数の報告がなされ、その合併頻度は 0%~25%とさまざまである。ステロイド外用剤が上市される以前にもアトピー性皮膚炎のおよそ 10%前後に白内障が合併するという報告がみられた。

#### 12) 民間療法の EBM による評価

本邦における二重盲検比較試験は 3 例の報告例が認められた。いずれも症例数が少ない、また多施設における比較調査ではない、また脱落症例の記載がないものが多いなどエビデンスレベルは決して高いものではなかった。また systematic review において、evening primrose oil, aromatherapy, massage therapy などによる民間療法の統計が認められたが、これらも Pilot study であり、エビデンスレベル 3 ないし 4 であった。このような民間療法の二重盲検試験による報告と同時に、JMEDICINE、医学中央雑誌の検索の中で、民間療法によって生じた有害事象が多数認められた。これらの報告例のなかには腎機能不全、横紋筋融解症状、ケトン性低血糖など重篤な症状を呈した報告も認められた。後遺症をきたすような不適切な民間療法に関しては医療側、患者側で認識をする必要があると思われた。

(2) 治療ガイドラインと EBM 解説書の公表と普及  
ホームページを作成し、アトピー性皮膚炎治療ガイドライン 2001 を見やすく掲載した。その後、改訂版であるアトピー性皮膚炎治療ガイドライン 2002 も掲載した

(<http://www.kyudai-derm.org/atopy/atopy.html>)。また 2003 年 7 月には「アトピー性皮膚炎についていっしょに考えましょう」

(<http://www.kyudai-derm.org/atopy/>)と題した一般向けのアトピー性皮膚炎の治療解説をインターネット上で公開した。すでに 369580 件(2004 年 2 月 24 日現在)の閲覧があり、広く普及しつつあると考えている。前述したが、本研究成果は「アトピー性皮膚炎—よりよい治療のための Evidence-based medicine (EBM)とデータ集」([http://www.kyudai-derm.org/atopy\\_ebm/index.html](http://www.kyudai-derm.org/atopy_ebm/index.html))にすでに公開した。このサイトでは、治療法のエビデンスに関して一般向け Q&A も作成した。

#### E. 結論

アトピー性皮膚炎の治療の EBM に基づいた評価を本邦ではじめてまとめあげ、インターネット上で公開した。今後は、患者のニーズにあわせもつと患者の視点に立った解説書の改訂が必要である。

#### F. 研究発表

##### 1 論文発表

Obata C, Zhang M, Moroi Y, Hisaeda H, Tanaka K, Murata S, Furue M, Himeno K.

Formalin-fixed tumor cells effectively induce antitumor immunity both in prophylactic and therapeutic conditions.

J Dermatological science 34: 209-219, 2004

Hamada Y, Yasumoto S, Furue M.

A case of Vericella associated idiopathic thrombocytopenic purpura in adulthood. J Dermatol 31:477-479, 2004

Watanabe T, Murakami T, Okochi H, Kikuchi K, Furue M.

Eccrine poroma associated Bowen's disease.

Int J Dermatol 43:472-473, 2004

Yoshida S, Yoshikawa H, Yoshida A, Nakamura T, Noda Y, Gondoh H, Fukagawa S, Moroi Y, Urabe K, Furue M.

Bilateral epiretinal membranes in nevoid basal cell carcinoma syndrome.

Acta Ophthalmol Scand 82: 488-490, 2004

Zhang M, Ishii K, Hisaeda H, Murata S, Chiba T,

Tanaka K, Li Y, Obata C, Furue M, Himeno K. Ubiquitin-fusion degradation pathway plays an indispensable role in naked DNA vaccination with a chimeric gene encoding a syngeneic cytotoxic T lymphocyte epitope of melanocyte and green fluorescent protein.

Immunology 112: 567-574, 2004

Hamada M, Kiryu H, Ohta T, Furue M. Ciliated cyst of the vulva.

Eur J Dermatol 14: 347-349, 2004

Nakahara T, Koga T, Fukagawa S, Uchi H, Furue M.

Intermittent topical corticosteroid/tacrolimus sequential therapy improves lichenification and chronic papules more efficiently than intermittent topical corticosteroid/emollient sequential therapy in patients with atopic dermatitis.

J Dermatol 31(7): 524-528, 2004

Masuda T, Furue M, Masuda T.

Photocured, styrenated gelatin-based microspheres for de novo adipogenesis through corelease of basic fibroblast growth factor, insulin, and insulin-like growth factor I.

TISSUE ENGINEERING 10(3/4): 523-535, 2004

Furue M.

Photosensitive drug eruption induced by efavirenz in a patient with HIV infection.

Internal Medicine 43(7): 533, 2004

S Fujii-Maeda, K Kajiwara, K Ikizawa, M Shinazawa, B Yu, T Koga, Furue M, Y Yanagihara Reciprocal regulation of thymus and activation-regulated

chemokine/macrophage-derived chemokine production by interleukin(IL)-4/IL-13 and interferon- $\gamma$  in HaCaT keratinocytes is mediated by alternations in E-cadherin Distribution .

J Invest Dermatol 122:20-28, 2004

K Urabe, J Xia, T Masuda, Y Moroi, Furue M and T Matsumoto.

Pilomatricoma-like changes in the epidermoid cysts of gardner syndrome with an APC gene mutation.



- J dermatol 31: 255–257, 2004
- Yoshida Y, Nakayama J, Furue M, Matsuda T.  
Dermatomyositis with tuberculous fasciitis.  
Eur J Dermatol 14: 123–124, 2004
- Furue M, H Terao, Y Moroi, T Koga, Y Kubota, J Nakayama, F Furukawa, Y Tanaka, I Katayama, N Kinukawa, Y Nose, K Urabe  
Dosage and adverse effects of topical tacrolimus and steroids in daily management of atopic dermatitis.  
J Dermatol 31: 277–283, 2004
- Yoshida Y, Kiryu H, Furue M, Nakayama J, Matsuda T.  
Rheumatoid neutrophilic dermatitis.  
J Dermatology 30: 255–256, 2003
- Koga T, Duan H, Urabe K, Furue M.  
IFN- $\gamma$ -positive immunostaining in psoriatic lesional keratinocytes reply to the comments of McKenzie et al.  
Eur J Dermatol 13: 99, 2003
- Dainichi T, Nakahara T, Moroi Y, Urabe K, Koga T, Tanaka M, Nawa Y, Furue M.  
A case of cutaneous paragonimiasis with pleural effusion. Int J Dermatol 42: 699–702, 2003
- Koga T, Duan H, Moroi Y, Urabe K, Furue M.  
Activated and mature CD83-positive dendritic cells and interferon-gamma-positive cells in skin eruptions of secondary syphilis.  
Acta Derm Venereol 83: 214–7, 2003
- Terao H, Moroi Y, Urabe K, Koga T, Furue M.  
A case of nodular cutaneous lupus mucinosis.  
J Dermatol 30: 341–3, 2003
- Urabe K, Nakahara T, Moroi Y, Morita K, Furue M.  
Mite-antigen induced immediate reaction in atopic dermatitis re inhibited by daily administratio of Fexofenadine.  
J Dermatol 30: 847–848, 2003
- Yoshida Y, Duan H, Nakayama J, Furue M.  
Lymphadenosis benigna cutis induced by iatrogenic contact dermatitis from dinitrochlorobenzene.  
Contact Dermatitis 49: 165–6, 2003
- T Tsukuba, K Okamoto, Y Okamoto, M Yanagawa, K Kohmura, Y Yasuda, H Uchi, T Nakahara, Furue M, K Nakayama, T Kadowaki, K Yamamoto and K Nakayama.  
Assoication of cathepsin E deficiency with development of atopic dermatitis.  
J Biochem 134: 893–902, 2003
- Dainichi T, Tanaka M, Tsuruta N, Furue M, Noda K.  
Development of multiple paronychia and periungual granulation in patients medicated with gefitinib (an inhibitor of epidermal growth factor receptor). Dermatol 207: 324–325, 2003
- S Saigoh, A Tashiro, S Fujita, M Matsui, S Shibata, H Takeshita, H Duan, Y Moroi, K Urabe, T Koga, M Furue.  
Successful treatment of intractable scleromyxoedema with cyclosporine A.  
Dermatol 207: 410–411, 2003
- Dainichi T, Koga T, Furue M, Ueda S, Isoda M.  
Paradoxical effect of trichloroacetic acid (TCA) on ultraviolet B-induced skin tumor formation.  
J Dermatol Sci 31: 229–31, 2003
- Dainichi T, Ueda S, Isoda M, Koga T, Kinukawa N, Nose Y, Ishii K, Amano S, Horii I, Furue M.  
Chemical peeling with salicylic acid in polyethylene glycol vehicle suppresses skin tumor development in hairless mice.  
Br J Dermatol 148: 906–12, 2003
- H Terao, T Koga, K Urabe, Y Moroi and Furue M.  
Plasma IL-13 levels in patients with atopic dermatitis. J Dermatol 30: 76–77, 2003
- K Fujii, Y Kohno, K Sugita, M Nakamura, Y Moroi, K Urabe, M Furue, M Yamada, and T Miyashita.  
Mutations in the human homologue of Drosophila patched in Japanese nevoid basal cell carcinoma

- syndrome patients. *Hum Mutat* 21: 451-452, 2003
- Koga T, Matusda T, Matsumoto T, Furue M.  
Therapeutic approaches to subcutaneous mycoses.  
*Am J Clin Dermatol* 4: 537-543, 2003
- M Furue, H Terao, W Rikihisa, K Urabe, N Kinukawa, Y Nose and T Koga.  
Clinical dose and adverse effects of topical steroids in daily management of atopic dermatitis.  
*Br J Dermatol* 148: 128-133, 2003
- T Nakahara, K Urabe, Y Moroi, K Morita, M Furue.  
Bepotastine besilate rapidly inhibits miteantigen induced immediate reactions in atopic dermatitis.  
*J Dermatol Sci* 32: 237-238, 2003
- T Uenotsuchi, S Imafuku, M Nagata, H Kiryu, K Morita, T Koga, M Furue.  
Cutaneous and lingual papules as a sign of  $\beta$ 2 microglobulin-derived amyloidosis in a long-term hemodialysis patient.  
*Eur J Dermatol* 13: 393-395, 2003
- Uchi H, Koga T, Urabe K, Moroi Y, Furue M.  
CX-659S, a diaminouracil derivative, indirectly inhibits the function of Langerhans cells by blocking the MEK1/2-Erk1/2 pathway in keratinocytes.  
*J Invest Dermatol* 120: 983-989, 2003
- Yoshida Y, Urabe K, Mashino T, Duan H, Kiryu H, Masuda T, Koga T, Furue M.  
Basal cell carcinomas in association with basaloid follicular hamartoma. *Dermatol* 207: 57-60, 2003
- Goto Y, Watanabe N, Kogawa N, Tsuchiya M, Takahashi O, Uchi H, Furue M, Hayashi H.  
CX-659S: a novel diaminouracil derivative that has antioxidative and acute anti-inflammatory activities.  
*Eur J Pharmacol* 438: 189-196, 2002
- Koga T, Duan H, Furue M.  
Immunohistochemical detection of interferon- $\gamma$ -producing cells in granuloma formation of sporotrichosis.  
*Med Mycol* 40: 111-114, 2002
- Koga T, Duan H, Moroi Y, Urabe K, Furue M.  
Activated and mature CD83-positive dendritic cells and interferon-gamma-positive cells in skin eruptions of secondary syphilis.  
*Acta Derm Venereol* 83: 214-217, 2002
- Koga T, Duan H, Urabe K, Furue M.  
In situ localization of IFN- $\gamma$ -positive cells in psoriatic lesional epidermis.  
*Eur J Dermatol* 12:20-23, 2002
- Koga T, Duan H, Urabe K, Furue M.  
In situ localization of CD83-Positive dendritic cells in psoriatic lesions.  
*Dermatol* 204: 100-103, 2002
- Kohda F, Koga T, Uchi H, Urabe K, Furue M.  
Histamine-induced IL-6 and IL-8 production are differentially modulated by IFN- $\gamma$  and IL-4 in human keratinocytes.  
*J Dermatol Sci* 28:34-41, 2002
- Rapid effects of olopatadine hydrochloride on histamine-induced skin response. Morita K, Koga T, Moroi Y, Urabe K, Furue M.  
*J Dermatol* 29: 709-712, 2002
- Nakazono-Kusaba A, Takahashi-Yanaga F, Motimoto S, Furue M, Sasaguri T.  
Staurosporine-induced cleavage of alpha-smooth muscle actin during myofibroblast apoptosis.  
*J Invest Dermatol* 119: 1008-1013, 2002
- Uchi H, Arrighi J F, Aubry J P, Furue M, Hauser C.  
The sesquiterpene lactone parthenolide inhibits LPS- but not TNF- $\alpha$ -induced maturation of human monocyte-derived dendritic cells by inhibition of the p38 mitogen-activated protein kinase pathway.  
*J Allergy Clin Immunol* 110: 269-276, 2002
- Wakamatsu K, Kageshita T, Furue M, Hatta N, Kiyohara Y, Nakayama J, Ono T, Saida T, Takata M, Tsuchida T, Uhara H, Yamamoto A, Yamazaki N, Naito S, Ito S.

Evaluation of 5-S-cysteinyldopa as a marker of melanoma progression:10 years' experience.  
Melanoma Res 12: 245-253, 2002

## 2 学会発表

古江増隆

アトピー性皮膚炎の内服療法・外用療法  
日本臨床皮膚科医学会北海道支部第38回研修  
講演会 2004

古江増隆

ヒスタミンの新しい作用と皮膚疾患 アトピー性皮  
膚炎の治療アルゴリズム  
第34回日本皮膚アレルギー学会総会・学術大会  
2004

古江増隆

アトピー性皮膚炎治療ガイドラインータクロリムス軟  
膏の使用法を中心にー  
第103回日本皮膚科学会総会 2004

古江増隆

外用療法の適切な指導方法について  
第35回医薬研究「ふくおか」 2004

古江増隆

免疫抑制薬/調整薬の臨床応用最前線  
第55回日本皮膚科学会中央支部学術大会 2004

## G. 知的財産権の出願・登録状況

特許

発明の名称: 遺伝子ワクチン

発明者: 産学連携機構九州

出願者: 姫野國祐、前原喜彦、古江増隆

出願先: 特許庁

特許出願年月日: 平成 15 年 10 月 31 日

特許出願番号: PCT/JP03/13279

査定結果: 受理

特許登録年月: 2003 年 11 月 4 日

特許番号: PCT/JP03/13279

## 研究成果の刊行に関する一覧表

「アトピー性皮膚炎についていっしょに考えましょう」

<http://www.kyudai-derm.org/atopy/>

「アトピー性皮膚炎—よりよい治療のためのEvidence-based medicine (EBM)とデータ集」

[http://www.kyudai-derm.org/atopy\\_ebm/index.html](http://www.kyudai-derm.org/atopy_ebm/index.html)

### 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
古江増隆	アトピー性皮膚炎の症状と治療	調剤と情報	11(2)	10-15	2005
Furue M, H Terao, Y Moroi, T Koga, Y Kubota, J Nakayama, F Furukawa, Y Tanaka, I Katayama, N Kinukawa, Y Nose, K Urabe	Dosage and adverse effects of topical tacrolimus and steroids in daily management of atopic dermatitis.	The Journal of Dermatology	31(4)	277-283	2004
Nakahara T, Koga T, Fukagawa S, Uchi H, Furue M.	Intermittent topical corticosteroid/tacrolimus sequential therapy improves lichenification and chronic papules more efficiently than intermittent topical corticosteroid/emollient sequential therapy in patients with atopic dermatitis.	The Journal of Dermatology	31(7)	524-528	2004
古江増隆	ステロイド軟膏適正使用ガイドライン	アレルギー・免疫	11(8)	16-23	2004
古江増隆	アトピー性皮膚炎:病態・診療における共通認識	日本皮膚科学会雑誌	114(9)	1501-1506	2004
古江増隆	小児アトピー性皮膚炎の長期予後	アレルギー・免疫	11(6)	64-70	2004
古江増隆	アトピー性皮膚炎治療ガイドラインの普及と効果	診断と治療	92(8)	1361-1365	2004
古江増隆	アトピー性皮膚炎診療の現況	臨床と研究	81(3)	389-392	2004

古賀哲也 古江増隆	ステロイド外用薬の総括	Pharma Medica	21(4)	47-50	2003
佐伯秀久	アトピー性皮膚炎におけるタクロリムス外用薬のEBM	日本小児皮膚科学会雑誌	23(2)	150-153	2004
中村晃一郎 古川裕利 加藤保信 金子史男	民間療法におけるEBMの評価	皮膚の科学	2(増3)	49-50	2003
中村晃一郎 玉置邦彦	サイトカイン・ケモカインとアトピー性皮膚炎	医学のあゆみ	210(1)	17-22	2004
中村晃一郎	アトピー性皮膚炎と免疫 編集 玉置邦彦、塩原哲夫	皮膚免疫ハンドブック		176-182	2004
中村晃一郎 加藤保信	アトピー性皮膚炎-民間療法と心身医学- 編集 宮地良樹、久保千春	皮膚心療内科		69-73	2004
幸野 健 谷口彰治	皮膚科医のための臨床トピックス-コクラン共同計画	臨床皮膚科	58(5)	153-156	2004
幸野 健	アトピー性皮膚炎治療の最前線-EBMからみた治療の選択	アレルギーの臨床	24(6)	433-437	2004
幸野 健	納得できるアレルギー診療の展開のために~抗ヒスタミン薬篇皮膚アレルギーフロンティア	皮膚アレルギーフロンティア	2(3)	192-193	2004
幸野 健	根拠に基づく皮膚疾患診療-抗ヒスタミン薬のエビデンス	皮膚アレルギーフロンティア	2(4)	246-248	2004
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	日本小児皮膚科学会雑誌	23(2)	146-149	2004
田中稔彦 秀 道広	アトピー性皮膚炎に対する保湿剤のエビデンス	皮膚アレルギーフロンティア	2(3)	182-184	2004
田中稔彦 秀 道広	アトピー性皮膚炎の標準治療と今後の課題	広島県小児科医会会報	38	28-31	2004

# 調剤<sup>Re Info</sup>と情報

---

別 刷

発行：じほう

# アトピー性皮膚炎の症状と治療

九州大学大学院皮膚科学 古江 増隆 [FURUE Masutaka]

## アトピー性皮膚炎とは

アトピー性皮膚炎は、遺伝的素因も含んだ多病性の疾患である。現時点では疾患そのものを完治させ得る薬物療法がないため、対症療法を行うことが原則となる。

わが国では、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。ガイドラインでは、アトピー性皮膚炎を皮膚の生理的機能異常を伴い、複数の非特異的刺激あるいは特異的アレルゲンの関与により炎症を生じ、慢性の経過をとる湿疹としてその病態を捉える。その炎症に対してはステロイド外用療法およびタクロリムス軟膏を主に使用し、生理学的機能異常に対しては外用保湿剤などを含むスキンケアを行う。痒痒に対しては抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬を補助療法として併用し、悪化因子を可能な限り除去することを治療の基本とする。本稿では、外用療法の指導法についても言及した。

## 情報の収集

アトピー性皮膚炎については、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委員会によるホームページも設けられている (<http://web.kanazawa-u.ac.jp/med24/atopy/therapy.html>)<sup>1-5)</sup>。また、山本昇壯らを中心とした厚生労働省研究班によって、一般臨床医を広く対象とした治療ガイドラインも作成されている。このような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。

また、患者にできるだけ平易にガイドラインの情報を解説することを目的に、筆者らは「アトピー性

皮膚炎についていっしょに考えましょう」というホームページ (<http://www.kyudai-derm.org/atopy/>) を作成し、その普及に努めている。このサイトはおよそ400件/日と比較的多くアクセスされているが、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。

このほか、厚生労働省研究班「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」による研究成果を、「アトピー性皮膚炎—よりよい治療のためのEvidence-based Medicine (EBM) とデータ集—」として、インターネット上で2004年10月に公開した ([http://www.kyudai-derm.org/atopy\\_ebm/index.html](http://www.kyudai-derm.org/atopy_ebm/index.html))。アトピー性皮膚炎治療のEBMに関する詳細は、このホームページを参照されたい。

## ステロイド・タクロリムスの外用療法

### 1. 日本皮膚科学会治療ガイドライン<sup>2)</sup>

日本皮膚科学会および厚労省研究班のステロイド外用薬のランクについては表1のように統一されている。

軟膏、クリーム、ローション、テープ剤などの剤形の選択は、病変の性状、部位などを考慮して選択する。外用回数は1日2回(朝、夕:入浴後)を原則とする。ただし、ステロイド外用薬のランクを下げる、あるいはステロイドを含まない外用薬に切り替える際には、1日1回あるいは隔日投与などの間欠投与を行いながら、再燃のないことを確認する必要がある。

### (1) 用法・用量

顔面や頸部の皮疹に対してタクロリムス軟膏を用いる場合は1日1~2回を原則とし、症状の改善とともに間隔を空ける。

表1 主なステロイド外用薬の分類

薬効	一般名	代表的な製品名
I群 strongest	プロピオン酸クロベタゾール 酢酸ジフロラゾン	デルモベート ジフラル、ダイアコート
II群 very strong	フランカルボン酸モメタゾン 酪酸プロピオン酸ベタメタゾン フルオシノニド ジプロピオン酸ベタメタゾン ジフルブレドナート アムシノニド 吉草酸ジフルコルトロン 酪酸プロピオン酸ヒドロコ ルチゾン ブデソニド	フルメタ アンテベート トプシム、シマロン リンデロンDP マイザー ビスダーム ネリゾナ、テクスメテン バンドル
III群 strong	プロピオン酸デブドロン プロピオン酸デキサメタゾン 吉草酸デキサメタゾン ハルシノニド 吉草酸ベタメタゾン プロピオン酸ベクロメタゾン フルオシノロンアセトニド	エクラー メサデルム ボアラ、ザルックス アドコルチン リンデロンV、ベトネベート プロパデルム フルコート、フルゾン
IV群 medium(Mild)	吉草酸酪酸ブレドニゾロン トリアムシノロンアセトニド ピバル酸フルメタゾン プロピオン酸アルクロメタゾン 酪酸クロベタゾン 酪酸ヒドロコルチゾン	リドメックス レダコート、ケナコルトA ロコルチン アルメタ キンダベート ロコイド
V群 weak	ブレドニゾロン 酢酸ヒドロコルチゾン	ブレドニゾロン コルテス

ステロイド外用薬の用量については、very strongクラスの長期使用試験結果より、通常の成人患者では十分量である1日5～10g程度の初期外用量で開始し、症状に合わせて漸減する。この使用方法であれば、一過性で可逆性の副腎機能抑制は生じ得るが、不可逆性の全身的副作用は3カ月間使用しても生じない。極めて例外的であるが、3カ月以上にわたって1日5～10g程度のステロイド外用薬を連用するような例では、全身への影響に対する十分な検査を定期的に行う必要があり、個々の患者に対してステロイド外用薬の減量を可能ならしめるような適切な対応が検討されるべきである。乳幼児、小児においては、より少量の初期外用量で通常開始する。体重を基に、成人での使用量から1日使用量を換算し、目安とする。

タクロリムス軟膏を用いる場合、1回塗布量が0.1%成人用では成人で5g、0.03%小児用では、2～5歳(20kg未満)で1g、6～12歳(20kg以上50kg未満)で

2～4g、13歳以上(50kg以上)で5gを超えないようにする。さらに1日の使用回数は、1～2回までとする。広範囲に用いる場合、皮疹の程度に合わせてほかのステロイド外用薬を併用するなど、使用方法を工夫する。

なお、炎症症状の鎮静後にステロイド外用薬を中止する際には、急激に中止することなく、症状を見ながら漸減あるいは間欠投与を行い徐々に中止する。ただし、ステロイド外用薬による副作用が明らかな場合はこの限りではない。

## (2) 顔面への使用

顔面に塗布する場合は、高い薬剤吸収率を考慮し、原則としてmediumクラス以下のステロイド外用薬を使用する。その場合でも1日2回の外用は1週間程度にとどめ、その後は間欠投与に移行し、休薬期間を設けながら使用する。近年、成人患者にしばしば見られる顔面の紅斑性病変の多くは、掻破などを含むステロイド外用薬以外の要因に起因するものではあるが、局所性副作用の発生には注意が必要な部位であり、処方には十分な診察を行う必要がある。なお、顔面はタクロリムス軟膏の高い適応がある部位であり、ガイドラインに従って積極的に使用することを考慮する。

## (3) ステロイドの適正使用

ステロイド外用薬に対する誤解(ステロイド内服薬の副作用との混同や、アトピー性皮膚炎そのものの悪化とステロイド外用薬の副作用との混同が多い)から、ステロイド外用薬への恐怖感や忌避が生じ、コンプライアンス低下がしばしば見られる。誤解を解くために時間をかけて説明し、指導することが必要であり、それが治療効果を左右する。

ステロイド外用薬を適切に使用すれば、副腎不全、糖尿病、ムーンフェイスなどの内服剤で見られる全身的副作用は起こり得ない。局所性副作用のうち、ステロイドざ瘡、ステロイド潮紅、皮膚萎縮、多毛、細菌・真菌・ウイルスによる皮膚感染症などは生じ得るが、中止あるいは適切な処置により回復する。ステロイド外用薬の使用後に色素沈着が見られるこ



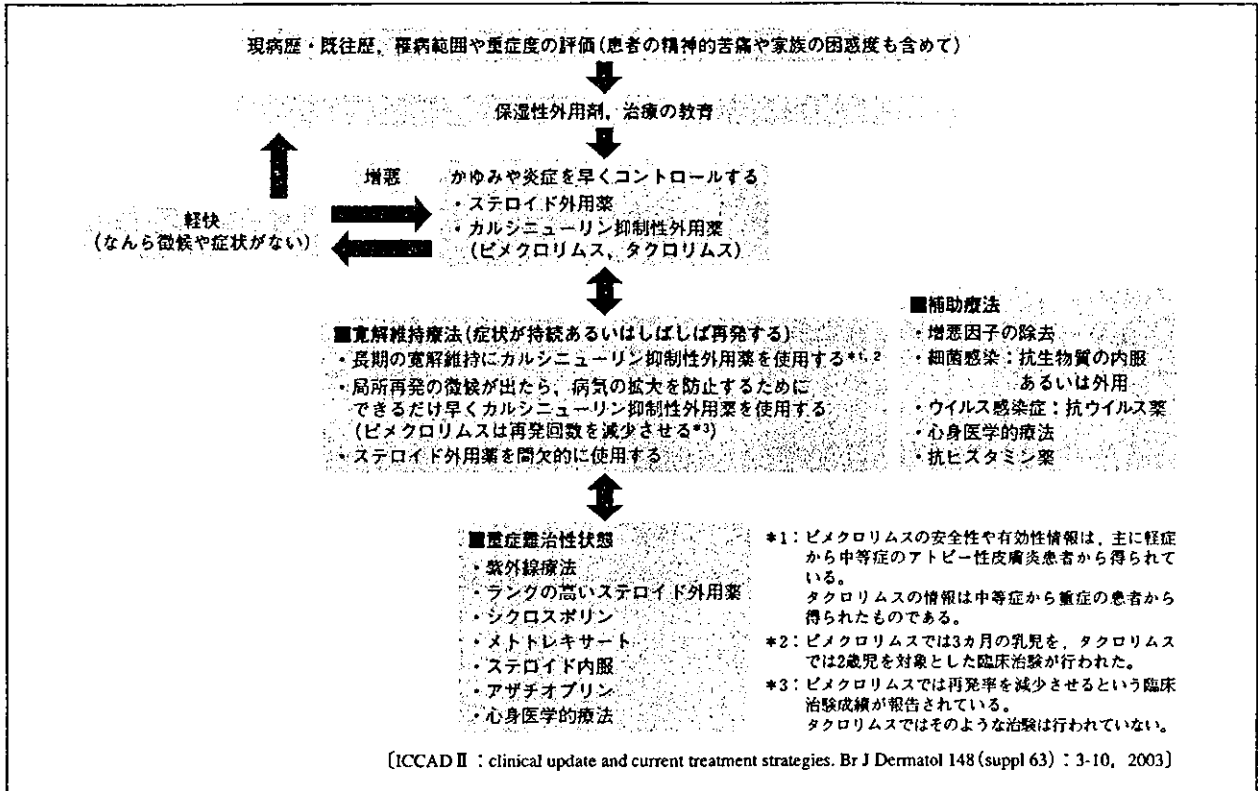


図1 アトピー性皮膚炎の治療手順

とがあるが、皮膚炎の鎮静後の色素沈着であり、ステロイド外用薬によるものではない。しかし、まれにステロイド外用薬によるアレルギー性接触皮膚炎が生じ得る。

## 最新のアトピー性皮膚炎治療手順

International Conference on Atopic Dermatitis II (ICCAD II) : Clinical update and current treatment strategie は、1999年に策定され2001年に公表された ICCAD I のリニューアル版で、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(図1)<sup>6)</sup>。

このICCAD IIは、患者のQOLを十分に考え、患者の精神的苦痛や家族の困惑度も十分に考慮して重症度を評価すべきであるとした点<sup>2)</sup>と、寛解維持療

法にカルシニューリン抑制性外用薬(タクロリムス軟膏)の使用を強く推奨している点に特徴がある。日本皮膚科学会の治療ガイドラインに比べ、長期の維持療法におけるタクロリムス軟膏の使用を積極的に支持している。

## ステロイド外用療法の適量について

日本皮膚科学会のアトピー性皮膚炎治療ガイドラインの骨子は前述の通りだが、患者への説明にはより具体的な内容のものが要求される。実際、患者相談会では「ステロイド軟膏をどのくらい塗ったらいのか」などという質問が最も多い。

目安としては、第2指の先端から第1関節部まで5gチューブから軟膏を出すと大体0.5gとなる。この量が成人の手2個分、すなわち体表面積のおよそ2%に対する外用適量である(図2)<sup>7, 8)</sup>。

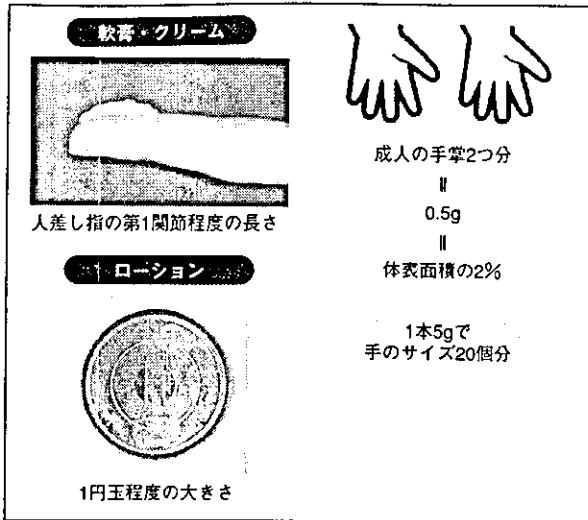


図2 Finger-tip unit

Long CC, Finlay AY, Averill RW : The rule of hand. Archives of Dermatology, 128 : 1129-1130, 1992  
 Long CC, Finlay AY : The finger-tip unit-a new practical measure. Clinical & Experimental Dermatology, 16 : 444-447, 1991  
 Long CC, Finlay AY : Area of skin disease can be used to indicate amount of treatment needed. [comment]. BMJ, 313 (7058) : 690, 1996  
 Long CC, Mills CM, Finlay AY : A practical guide to topical therapy in children. British Journal of Dermatology, 138 : 293-296, 1998  
 齊藤隆三 : スペシャリストとしての外用薬の使い方. 皮膚科診療プラクティス, 12 : 32, 2002  
 松永佳世子 : 大人のにきび肌. マルホ株式会社

患者にわかりやすい言い方をすると、5gチューブ1本で手のサイズ20個分である。例えば、アトピー性皮膚炎の子どもで悩んでいる保護者に、次のように説明すると十分な理解が得られるだろう。

「お母さんの手で5個分の皮膚症状がお子さんにある場合、1日1回塗るとして4日間で1本使用してください。塗り始めて3～4日で赤みや痒みは治まります。赤みがとれても、指でつまんでまだ硬いところは、柔らかくなるまで10日から2週間くらいは続けてください。2週間すると、塗る量はずいぶん少なくなります。例えばお母さんの手で2個分くらいに塗る場所が狭くなってくると、10日間で1本くらいになります」。

もちろん、軟膏の使用量は個人差が大きく、べとべと感を極端に嫌う患者は軟膏をほとんど外用しない。このような場合には、クリームやローション剤を組み合わせる必要がある。このように、医師は外用薬の効果と使用量をモニターしながら治療経過を

表2 6カ月間のステロイド外用薬使用量

		2歳未満	2歳以上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
軀幹・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

フォローしていく中で、個々の患者に適した外用指導を見つけていく。一度は前述のような説明を受けないと、適量の概念がなかなか患者には伝わらない。ちなみに全身にくまなく塗ると、乳児では2本、幼児では3本、思春期・成人では5本必要である。

### 日常診療におけるステロイド外用薬使用量

一方、日常診療におけるステロイド外用薬使用量はどの程度なのだろうか。われわれの調査によると、アトピー性皮膚炎患者の6カ月間のステロイド外用薬総使用量における90%値(90%の患者がこの使用量以下)は、2歳未満で90g、2歳以上13歳未満で130g、13歳以上で304gであった(表2)<sup>9)</sup>。

本調査をもとに、各年齢層における平均体重を設定して体重当たりのおよその目安を計算してみると、どの年齢層も体重10kg当たり1カ月に10g未満の使用量であった(表3)。この使用量ではステロイド外用薬による全身性の副作用は起こらない。一方、局所性副作用の発現は、ステロイド外用薬の累積使用頻度が増加するために、年齢が上昇するにつれ増加するが、すべての患者に発現するわけではなく、また2歳未満の患者では発現頻度は極めて少ない(表4)。

1999年にタクロリムス軟膏が登場したことによって、アトピー性皮膚炎の治療効果は著しく向上した<sup>10)</sup>。さらにタクロリムス軟膏の使用によってステロイド外用薬の使用量は減少し、ステロイド外用に伴う局

表3 日常診療における6カ月間のステロイド使用量の90%値

	2歳未満 (体重10kgとする)	2歳以上13歳未満 (体重25kgとする)	13歳以上 (体重50kgとする)
6カ月間の使用量	90g未満	130g未満	304g未満
体重10kg当たりの 1カ月間使用量	15g未満	9g未満	10g未満

表4 合併症ならびにステロイド外用薬の局所性副作用

アトピー性皮膚炎に伴う合併症			
	2歳未満	2歳以上13歳未満	13歳以上
ヘルペス感染症・ カポジ水痘様発疹症	2.4%	2.5%	3.5%
伝染性軟属腫	7%	9%	0.2%

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%
ざ瘡・毛嚢炎	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%

所性副作用も明らかに軽減した<sup>10)</sup>。表5に示す通り、ステロイド外用薬の使用量減少とともに、局所性副作用は6カ月間でおおよそ半分に減少する(皮膚線条のみは不可逆性)<sup>10)</sup>。タクロリムス軟膏の外用量を体重10kg当たり1g以内にとどめれば、血中濃度が長期にわたって検出されることはないため、発がんなどの全身性副作用は発生しないと現時点では考えられている。ステロイド外用薬も免疫抑制剤であり、1952年以降世界的に使用され、すでに50年以上経過しているが、外用による発がん性の危惧は報告されていない。

### 保湿剤の使い方

アトピー性皮膚炎相談会などで保護者に聞くと、子どもの外用治療時間に30分近くかかるのでつらいという悩みが意外と多い。理由を聞いてみると、保湿剤の外用をしっかりとっているが、指先で全身に

表5 ステロイド外用薬使用量の減量に伴うステロイド外用薬の局所性副作用の治療前および治療6カ月後の推移(%)

		計	重度	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

塗っているため時間がかかるという。

保湿剤はステロイド外用薬やタクロリムス軟膏と異なり、手のひらにとって全体的に塗るように指導する。こうすれば外用時間も短くてすむ。保湿の仕方については、広島大学皮膚科の秀道広教授と患者向けパンフレットを作成(マルホ提供)している。患者に対しては、次のように説明してはどうだろうか。

#### (1) 皮膚炎の激しいときの保湿外用剤の使用法

##### ・炎症を抑える

皮膚が赤くただれたりブツブツとした膨らみがある時期には、保湿外用剤のみでは症状を改善させることはできない。まずは適切なランク(強さ)のステロイド外用薬を選択して炎症を抑えることが必要である。

##### ・ステロイドは1日1回の使用で十分

保湿外用剤を追加して1日に1~2回塗る。皮膚炎を抑えるためには、ステロイド外用薬は1日1回塗るだけで十分効果が現れる。しかしこの時期には落屑(皮膚表面のポロポロした脱落)が多く、皮膚の保湿機能も大きく損なわれているため、夜入浴後に塗り薬を塗っても、翌日には皮膚が乾燥してがさがさになってしまう。このような場合には、朝または昼間にも塗り薬を塗り足すことが必要であり、このために使う外用薬は保湿外用剤だけでも構わない。

##### ・保湿外用剤は広い範囲に塗る

ステロイド外用薬は皮膚炎の明らかな範囲を中心に塗る。患部以外の正常に見える皮膚でも、多くはドライスキンの状態にあるため、できるだけ広い範囲に保湿外用剤を塗っておく。

### ・しわに沿って、まんべんなく

保湿外用剤は少し多めに取り、手のひらを使って皮膚表面にまんべんなく塗りのばす。皮膚のしわは概ね体軸に対して横方向に走っているため、できるだけしわに沿って薬を塗りのばすように指導する。背中など自分で塗りにくい部位には、誰かに手伝ってもらうように伝える。

### ・ステロイド、タクロリムス、保湿剤を組み合わせる

近年、アトピー性皮膚炎の治療には「タクロリムス軟膏」という、ステロイドとは異なる仕組みで皮膚の炎症を静める外用薬が用いられるようになってきた。明らかな炎症を抑えるための手段としては、ステロイド外用薬以外にタクロリムス軟膏が用いられることもあるが、保湿剤の使い方に変わりはない。

## (2) 保湿外用剤の使用法

### ・保湿剤で良い皮膚の状態を維持

ステロイド外用薬またはタクロリムス軟膏の使用によって皮膚炎が落ち着いても、多くの場合では皮膚が乾燥した状態が続いている。皮膚炎がないからといって外用剤の塗布を止めてしまうと、どうしても皮膚は乾燥しがちとなり、さまざまな刺激に敏感に反応して容易に皮膚炎を再発してしまうため、1日1回は必ず保湿外用剤を塗る。1日のうちでは入浴後が最も適切である。

### ・皮膚炎が再燃したら迷わずステロイド

一時期皮膚炎が治まっても、皮膚炎を起こしやすい体質そのものはなかなか変わらない。明らかに皮膚炎が再燃してきた場合には、保湿外用剤のみに頼ることなく、迷わず適切なランクのステロイド外用薬またはタクロリムス軟膏を塗って、皮膚炎を抑える。

### ・自分に合った剤形を探す

夏に保湿剤を塗るとベタついて気持ち悪い感じがする場合がある。クリームやローションといった、比較的ベタつきにくい剤形の保湿外用剤もあるので、季節、また個人の好みに合わせてそれらを試してみるのが良いだろう。

### 【参考文献】

- 1) 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
- 2) 日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎治療ガイドライン2004改訂版, 古江増隆, 古川福美, 秀 道広, 竹原和彦, 日本皮膚科学会雑誌, 114: 135-142, 2004
- 3) 日本皮膚科学会: アトピー性皮膚炎の定義・診断基準, 日本皮膚科学会雑誌, 104: 1326, 1994
- 4) 吉田彦太郎: 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. 日本皮膚科学会雑誌, 108: 1491-1496, 1988
- 5) 青木敏之: アトピー性皮膚炎重症度分類検討委員会第2次報告書. 日本皮膚科学会雑誌, 111: 2023-2033, 2001
- 6) 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 (6): 3-10, 2003
- 6) Furue M, Terao H, Rikihisa W, Urabe K, Kinukawa N, Nose Y, Koga T: Clinical dose and adverse effects of topical steroids in daily management of atopic dermatitis. Br J Dermatol, 148: 128-133, 2003.
- 7) Long CC, Finlay AY.: The finger-tip unit--a new practical measure. Clinical & Experimental Dermatology, 16: 444-447, 1991
- 8) Long CC, Finlay AY, Averill RW.: The rule of hand (4) hand areas = 2 FTU = 1g. Archives of Dermatology, 128: 1129-1130, 1992
- 9) Furue M, Terao H, Moroi Y, Koga T, Kubota Y, Nakayama J, Furukawa F, Tanaka Y, Katayama I, Kinukawa N, Nose Y, Urabe K: Dosage and adverse effects of topical tacrolimus and steroids in daily management of atopic dermatitis. J Dermatol in press.
- 10) Furue M, Terao H, Moroi Y, Koga T, Kubota Y, Nakayama J, Furukawa F, Tanaka Y, Katayama I, Kinukawa N, Nose Y, Urabe K: Dosage and adverse effects of topical tacrolimus and steroids in daily management of atopic dermatitis. J Dermatol, 31: 277-283, 2004

## PROFILE

### 古江 増隆 氏

1980年 東京大学医学部卒業  
同 年 東京大学皮膚科入局  
1986年 アメリカ National Institutes of Health  
の皮膚科部門に留学  
1988年 東京大学皮膚科講師  
1992年 山梨医科大学皮膚科助教授  
1995年 東京大学皮膚科助教授  
1997年 九州大学皮膚科教授  
2002～2004年 九州大学病院副病院長

