

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⁹⁾。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¹⁰⁾。

「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は、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なってくる。

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

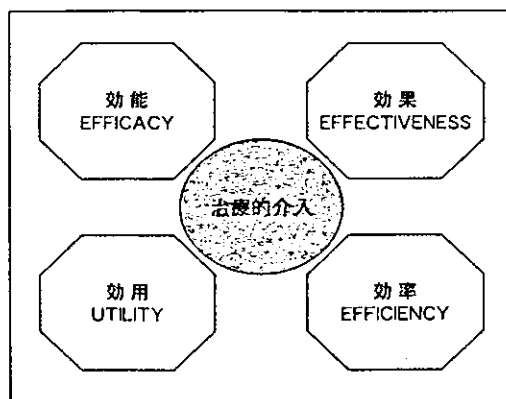


図1 治療的介入は4側面からみつめなければならない

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)¹⁾²⁾。

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

り」に分類されている³⁾⁴⁾。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)⁵⁾⁶⁾。

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)⁷⁾。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)⁸⁾。結果を要約する。

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

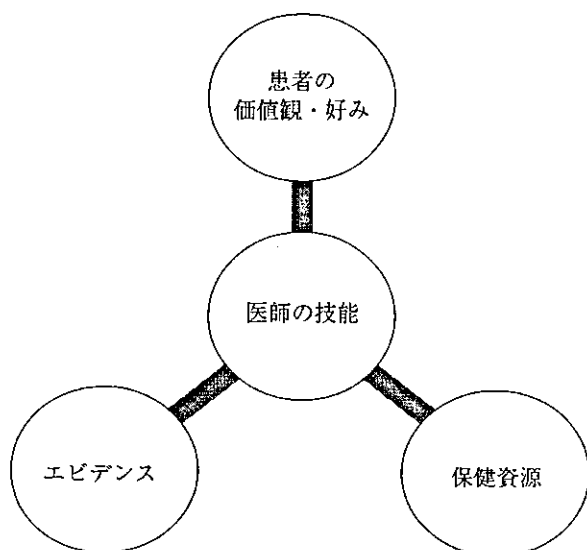


図1 医師の立場から見たEBMの4要素。EBMは4要素の統合を目指す。

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⁷⁾と古江らの結果⁸⁾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 ¹⁾ [日本での相当薬] ²⁾	ランク ³⁾	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o [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c	S	20 (2-75)	2週	75 : 20
Sidilovsky et al 1981	0.2%ハルシノニドc [アドコルチンc]	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c [ロコイドc]	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o	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o [リンデロンDPo]	VS	30 (19-57)	4日	36 : 22
Stalder et al 1994	デソニドc	M	40 (0.4-15)	1週	67 : 16
Lawlor 1995	0.25%プレドニカルベートo	S	51 (18-60)	4週	87 : 8
Gehring et al 1996	1%ヒドロコルチゾンc	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o [アドコルチンo]	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c [デルモベートc]	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

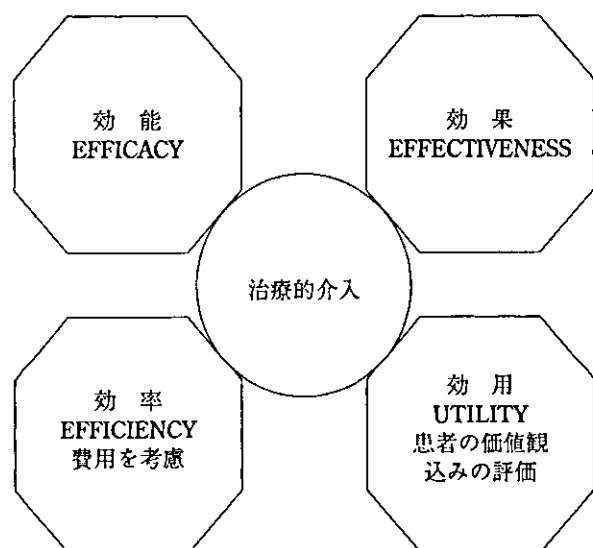


図2 治療的介入は4側面から評価されねばならない。

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⁹⁾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ようになる。

1) 効能研究：短期的有効性は疑いがない。

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, 厚生科学研究費「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

EBD

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>

広島大学大学院医薬学総合研究科皮膚科学教授

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⁴⁾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剤と比較したところ、両薬剤は基剤に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⁵⁾、桑ら⁶⁾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⁷⁾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、ほぼ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) 桑 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。

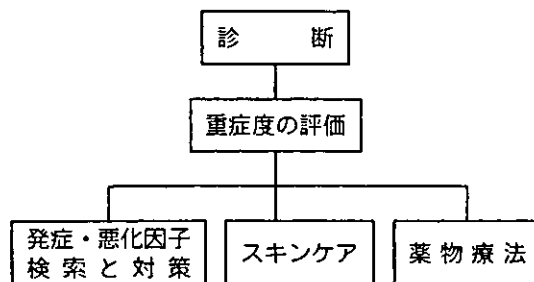


図1 アトピー性皮膚炎治療ガイドラインの概要

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¹⁾。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（プロパデルム軟膏®）に変更し、さらに一週間後にはプロパデルム軟膏®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パデルム軟膏®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²⁾。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^{3), 4)}。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⁵⁾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

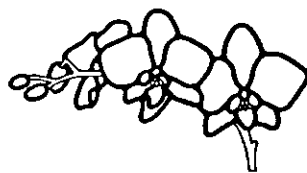
以上述べたとおり、アトピー性皮膚炎については厚生科学研究班と日本皮膚科学会の両者から治療ガイドラインが作成され、標準的治療法はすでに確立されていると言えよう。しかしそのような標準治療に則ってもコントロール困難な症例は少なくない。大阪大学のグループは核酸医薬を用いた新規治療法を開発し、ヒトに対するオープン試験で高い有効性が示された⁶⁾ことから、現在多施設二重盲検試験も計画されている。また広島大学皮

膚科学教室ではアトピー性皮膚炎患者における汗に対する過敏性を証明し⁷⁾、現在汗に含まれる抗原の同定を進めるとともに、精製した自己汗抗原による減感作療法を試行中である。

アトピー性皮膚炎の治療はあくまでも標準的治療を基本としつつ、今後、それだけでは治療困難な少なからぬ症例に対しての新しい治療法の開発にも期待したい。

参考文献

- 1) 田中稔彦, 秀 道広: EBMによるスキンケアの再評価. 皮膚の科学2 (増刊3号) 40-43, 2003.
- 2) Berth-Jones J, Damstra RJ, Golsch S, Livden JK, Van Hooteghem O, Allegra F, Parker CA: Twice weekly fluticasone propionate added to emollient maintenance treatment to reduce risk of relapse in atopic dermatitis: randomized, double blind, parallel group study. *BMJ* 326: 1367-1342, 2003.
- 3) Hanifin JM, et al: Tacrolimus ointment for the treatment fo atopic dermatitis in adult patients: part I, efficacy. *J Am Acad Dermatol* 44:s65-72, 2001.
- 4) Reitamo S, et al: Efficacy and safety of tacrolimus ointment compaired with that of hydrocortisone butyrate ointment in adult patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 109:547-555, 2002.
- 5) 古江増隆, 古川福実, 秀 道広, 竹原和彦: 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: 日皮会誌114: 135-142, 2004.
- 6) 玉井克人, 森下竜一, 中邨弘重, 青木元邦, 金田安史, 花田勝美: アトピー性皮膚炎に対する核酸医薬導入による新しい治療法. *アレルギー・免疫*10: 349-356, 2003.
- 7) Hide M, Tanaka T, Yamamura Y, Koro O, Yamamoto S: IgE-mediated hypersensitivity against human sweat antigen in patients with atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 82: 335-340, 2002.



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。