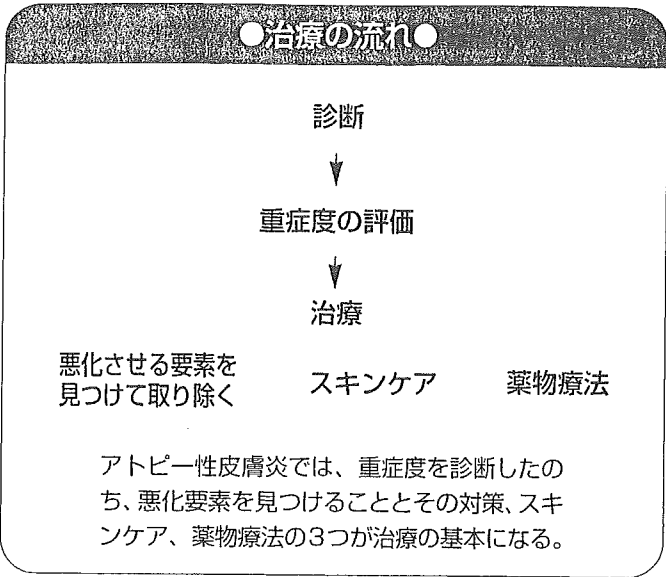


●治療の流れ●



る要素です。皮膚は乾燥するとそれだけでかゆみを生じます。かゆいといつかいてしまいますが、かくと皮膚は傷つき、皮膚のバリア機能はさらに低下します。そして、ちよつとした刺激で湿疹ができやすくなり、さらなるかゆみを引き起こすという悪循環が起こってしまうのです。

そのほか、汗をかいたままにしておくことも、症状を悪化させることとなります。また、「とびひ」などの皮膚の感染症を合併しやすくなります。

乳幼児期では食物アレルギーの合併が悪化要素となる人もいます。

ダニやほこりが悪化要素となることもありま
す。掃除や部屋の換気など、生活のなかで悪化要
素を減らす工夫をすることも治療に役立ちます。

アトピー性皮膚炎の治療

繰り返す症状を
コントロールすることが大切

アトピー性皮膚炎の治療は、まず診断を受け、重症度と症状を把握するところから始まります。

治療では、悪化要素を見つけて、除去するための対策をとることと、日ごろのスキンケアで皮膚の乾燥を防ぎ、皮膚のバリア機能を正常に保つこと、そして、炎症を抑えるための薬物療法が行われます。

アトピー性皮膚炎を起こしやすい体質そのものを変えることは難しいのが現状です。そのため、アトピー性皮膚炎は、よくなったり悪くなったりを繰り返します。しかし、適切な治療によって、生活に支障がない程度にまで症状を改善することができます。これらのことをよく理解して、病気と根気よく付き合いながら、症状をコントロールするコツを身につけることが大切です。

●講師紹介

古江 増隆
(ふるえ・ますたか)



●経歴 1956年生まれ。80年東京大学医学部卒業。専門は皮膚科、特に皮膚免疫学、アトピー性皮膚炎

九州大学病院 (皮膚科)
〒812-8582 福岡県福岡市東
区馬出3-1-1

九州大学医学部皮膚科学教室のホームページ「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/>

正しく理解！アトピー性皮膚炎

薬の効果と副作用

古江増隆

九州大学大学院教授

2月21日放送
2月28日再放送

アトピー性皮膚炎の薬による治療は、外用薬（塗り薬）が中心です。外用薬での治療は、使用方法や使用量を正しく理解して、続けていくことが大切です。薬の効果と正しい使い方を覚えましょう。

アトピー性皮膚炎の薬物療法

外用薬で炎症を抑えるのが基本。
かゆみ止めを内服することもある

アトピー性皮膚炎では皮膚をよい状態に保つスキンケアが重要です（詳しくは75〜77ページ参照）。それとともに、炎症を抑える薬や、かゆみを抑える薬による治療が行われます。

アトピー性皮膚炎の薬については、「アトピー

性皮膚炎治療ガイドライン」のなかで基本的な使い方が定められています。

薬物療法の中心となるのが「ステロイド外用薬」です。ステロイド外用薬は、その強さによって、1〜5群までのランクがあり、患者さんごとに適切な強さの薬が使われます。炎症の部位によっては、「タクロリムス軟膏」も用いられます。また、かゆみが強い場合には、「抗ヒスタミン薬」などの内服薬が用いられることもあります。



ステロイド外用薬 正しく使用して 炎症を抑える

「ステロイド」とは、もともと腎臓じんぞうの上にある「副腎」という器官でつくられる、ホルモンの一種です。これを人工的に合成したのがステロイド薬で、炎症を抑える効果があります。1952年から使用されており、長い歴史をもつ薬です。

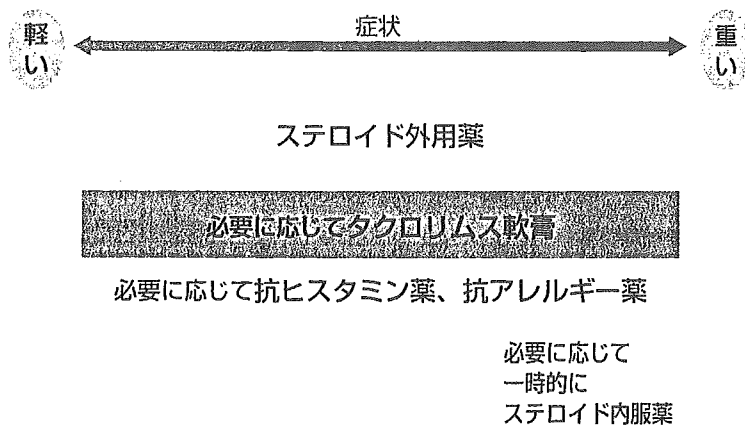
ステロイド外用薬は、炎症の程度、炎症が起きている部位、患者さんの年齢などを考慮して、適切な強さのものが処方されます。部位を考慮するのは、薬の吸収率が部位によって大きく異なるためです。顔や首など皮膚が薄いところは吸収率が高く、手や足などの皮膚が厚い部位では低くなります。また、乳幼児は吸収率が高く、お年寄りも皮膚が薄くなっているため薬がよく吸収されます。そのため、どちらも弱めの薬を使用します。

●正しい使用方法

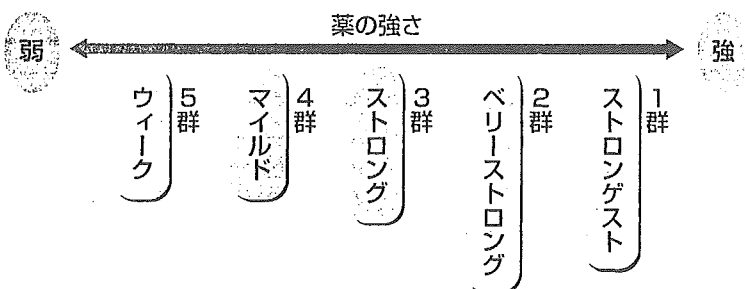
ステロイド外用薬の効果を引き出すためには、必要となる量をきちんと塗る必要があります。薬の量が少なすぎると十分な効果は期待できません。適量のわかりやすい目安があります。軟膏の薬を大人の人さし指の先から第一関節の線まで出す

●アトピー性皮膚炎の薬物療法●

●基本的な薬の使い方



●ステロイド外用薬の分類



(厚生労働省 アトピー性皮膚炎治療ガイドライン2005)

と、薬の量はおよそ0.5gです。この量で大人の手のひら2個分の面積に塗ることができると覚えておきましょう。医療機関で処方される軟膏は、通常1本5gなので、手のひら20個分程度の面積に塗ることができます。

また、ローションタイプのもは、1円玉程度の大きさで、手のひら2個分を目安にしましょう。

通常、塗り始めて3〜4日で赤みやかゆみは治まります。ただし、そこで使用をやめず、皮膚を指でつまんで固い部位が柔らかくなるまで、10日〜2週間ぐらい続けて使用します。途中で中止したりすると、かえって症状を悪化させてしまうこともあるので注意が必要です。

●副作用

ステロイド外用薬の副作用を心配する人が多いようですが、治療に使用する塗り薬では、重篤な副作用はまず心配ありません。

ステロイド外用薬により、症状が改善してきたら、強さの弱い薬に替えたり、使用量を減らしたりして、「皮膚が薄くなる」「毛細血管が拡張する」などの副作用が出ないようにしていきます。副作用は、薬を塗った部分にだけ現れ、程度の軽いものがほとんどです。治療が終了すれば、約50%の人は半年で副作用が治まります。

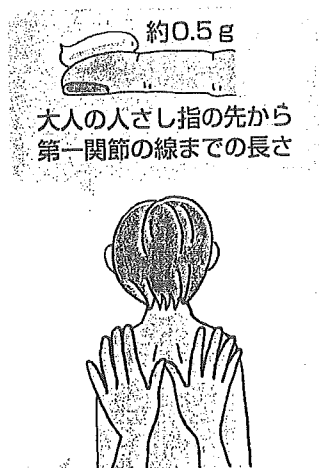
タクロリムス軟膏 顔など皮膚の薄いところにも 使える外用薬

タクロリムス軟膏は、成人用が1999年に認可され、小児用が2003年に認可された、比較的新しい薬です。

体の免疫反応が過度に高まっている状態を正常に整える働きがあり、ステロイド外用薬と同じように皮膚の炎症を抑える効果があります。

この薬が登場するまで、成人のアトピー性皮膚炎では、薬物療法（ステロイド外用薬）でも症状をコントロールできない患者さんが約19%いました。それが、タクロリムス軟膏の登場で約6%に減少しました。

●塗り方の目安●



約0.5gを大人の手のひら2個分の患部に塗る

軟膏の場合、大人の人さし指の先から第一関節の線までの長さ分（約0.5g）で、大人の手のひら2個分程度の患部に塗ることができる。皮膚を指でつまんで固いところが柔らかくなるまで、使用を中止しないようにする。

アトピー性皮膚炎の情報を

インターネットで見ることができます

アトピー性皮膚炎治療ガイドライン2005
<http://www.jaanet.org/medical/guide.html>

アトピー性皮膚炎

一よりよい治療のためのEBMとデータ集
http://www.kyudai-derm.org/atopy_ebm/

●使用量と注意点

タクロリムス軟膏の抗炎症作用は、ステロイド外用薬の3群と同じ程度です。しかし、ステロイド外用薬のような副作用は起こらないため、ステロイド外用薬の副作用が起こりやすい顔や首などに使われています。

日本で定められている成人の1日の使用量は、10g以内です。小児では、年齢や体重に応じて異なります。

使用する量の目安は、ステロイド外用薬と同じです。大人の人さし指の先から第一関節の線までの量(0.5g)で、大人の手のひら2個分の面積に塗ることができます。

タクロリムス軟膏は、にきびや傷ができていない部位、皮膚がジクジクしている部位などへの使用は控えます。口や鼻の中などの粘膜にも使用できません。また、妊娠中や授乳中の患者さん、2歳未満の乳幼児は使えません。

塗ったあとしばらくの間、かゆみが出たり、ほてり感やヒリヒリ感などの刺激が現れたりすることがあります。こういった刺激は、皮膚の状態がよくなるにつれ、3日間ぐらいで治まります。

また、局所的な副作用として、にきびやヘルペスができやすくなるということがあげられます。

●タクロリムス軟膏●


抗炎症作用	ステロイド外用薬の3群と同程度
注意点	<ul style="list-style-type: none"> ・刺激がある ・傷のある部位や粘膜には使用不可 ・妊娠中や授乳中は使用不可 ・2歳未満の乳幼児は使用不可
副作用	にきびやヘルペスができやすくなる

かゆみを抑える薬
「抗ヒスタミン薬」や「抗アレルギー薬」が用いられる

かゆみ止めの薬として、内服薬の「抗ヒスタミン薬」や「抗アレルギー薬」が用いられます。これらは、かゆみを和らげること、かくことによる症状の悪化を抑えることができます。

副作用は少し眠くなる程度ですが、眠くなりにくいものも使われています。かゆくて眠れないほどの症状の人には、眠気を生じたほうが望ましいこともあるので、担当医とよく相談して適したものを処方してもらいましょう。

タクロリムス軟膏は、ステロイド外用薬の副作用が出やすい顔や首などの部位に使われている。



正しく理解！アトピー性皮膚炎

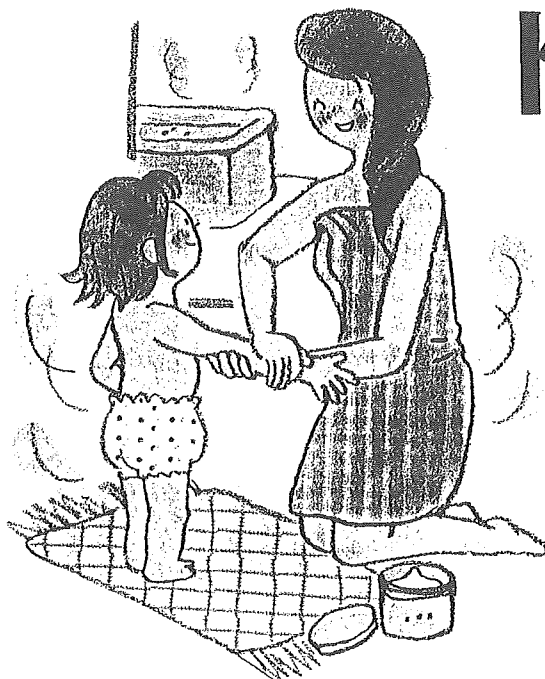
スキンケアのポイント

古江増隆

九州大学大学院教授

2月22日放送
3月1日再放送

アトピー性皮膚炎の治療では、
スキンケアで皮膚をよい状態に保つことで、
外用薬の治療効果も上がります。
正しいスキンケア方法をも身につけて、
毎日続けることで、症状の軽減に役立てましょう。



スキンケアの役割

スキンケアをすることで
外用薬の治療効果も上がる

アトピー性皮膚炎の治療では、薬物療法と、皮膚をよい状態に保つための「スキンケア」が欠かせません。スキンケアをしっかり行い、皮膚の乾燥を防ぐことによって、外用薬の治療効果を上げることができるのです。

●ドライスキンとスキンケア

皮膚には、細菌や有害な化学物質などが体内に侵入するのを防いだり、水分が失われるのを防いだりする「バリア機能」があります。しかし、アトピー性皮膚炎の原因の1つである「ドライスキン」では、皮膚が著しく乾燥し、バリア機能が低下するため、炎症が起きやすくなります。このドライスキンに対して行うのがスキンケアで、アトピー性皮膚炎の治療の根幹ともいえます。

スキンケアのポイント

入浴後に、

自分の体に合ったものを

スキンケアの中心は、入浴と保湿です。

●入浴のポイント

まず入浴で皮膚を清潔に保ち、皮膚に水分を与えます。症状の強いときには、1日に2回の入浴かシャワーが理想的ですが、それが無理な場合でも、1日1回は欠かさないようにしましょう。

汗や汚れが皮膚に長時間とどまると、湿疹を悪化させてしまうので、きちんと洗うことが大切です。体を洗うときには、強くこすらないように注意してください。石けんをよく泡立てて、手のひらで優しく洗うのがおすすです。ただし、洗淨力の強い石けんやシャンプーの使用は避けます。石けんやシャンプーを使うのは1日1回までにし、よくすすぐことも大切です。

熱すぎるお湯や、刺激を感じるような入浴剤は、かゆみを増す原因になるので避けましょう。

●保湿のポイント

入浴後は、皮膚が水分を吸収しています。できれば入浴後5分以内に保湿剤を塗るようにしましょう。保湿剤を塗ることで、水分が逃げないように

皮膚に“ふた”をします。5分を過ぎてしまった場合などには、お湯を入れた霧吹きで皮膚を湿らせたあとに保湿剤を塗ると、効果があります。保湿剤は、湿疹ができていない部位だけでなく、広い面積に塗るようにします。指先ではなく、手のひらで、体のしわの方向に平行に塗ると、皮膚に広がりやすくなります。また、季節に関係なく、年間を通じて続けることも大切です。ステロイドなどの外用薬を使用している場合は、どちらを先に塗ってもかまいません。

●保湿剤の種類

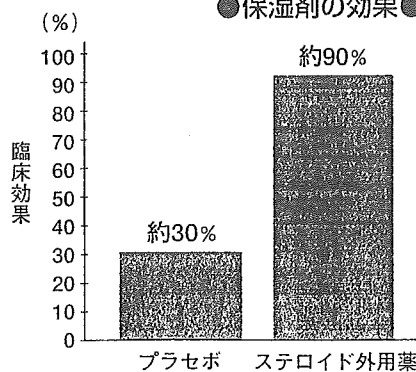
医師に処方された保湿剤は、安全性が高い、医師が効果などを把握しやすいといった長所がありますが、市販されている保湿剤のなかから、使いやすいものを選んでかまいません。ただし、かぶれるようなことがあれば、ほかのものに変更し、自分に合ったものを見つけて使用してください。

市販されている保湿剤のなかには、以下のようなものがあります。

▼ワセリン……皮膚の表面に膜をつくり、水分が蒸発するのを防ぎます。寒いと固くなるため、手のひらで温めると塗りやすくなります。ベタつきやすいのが難点です。

▼尿素入り保湿剤……皮膚の乾燥や軽い炎症を改

●保湿剤の効果●



ステロイド外用薬の効果を調べる臨床試験では、保湿効果だけがある偽薬（プラセボ）が用いられるが、この偽薬でも、通常、約30%の人に症状の改善が見られる。このことから、保湿剤だけでも効果を得られることがわかる。

善させる効果があります。乾燥の強いところや赤みのある部分に塗ると刺激があります。

▼セラミド配合保湿剤……セラミドを化学的に合成したものです。尿素入り保湿剤と同様の効果がありますが、やや高価です。

日常生活の注意

衣類や寝具など 皮膚に触れるものは清潔に

アトピー性皮膚炎の患者さんは、清潔で皮膚への刺激が少ない衣類を選ぶようにします。ウール素材のものを着る場合には、皮膚に直接触れるとチクチクすることがあるので、木綿のシャツなどを下に着るとよいでしょう。乳児のアトピー性皮膚炎の場合は、乳児に接する周りの人にも、皮膚に刺激の少ない素材の衣類をお勧めします。

また、夏など汗をかきやすい時期は、通気性のよいものを選ぶようにします。新しい肌着は、使用する前に、一度洗濯するとよいでしょう。

なお、いろいろな民間療法がありますが、安易に手を出すことは勧められません。多くの場合、標準的な治療を適切に行うことで、症状を十分にコントロールすることが可能です。あせらず根気よく治療に取り組んでいきましょう。

●スキンケアのポイント●

●入浴で皮膚を清潔にする

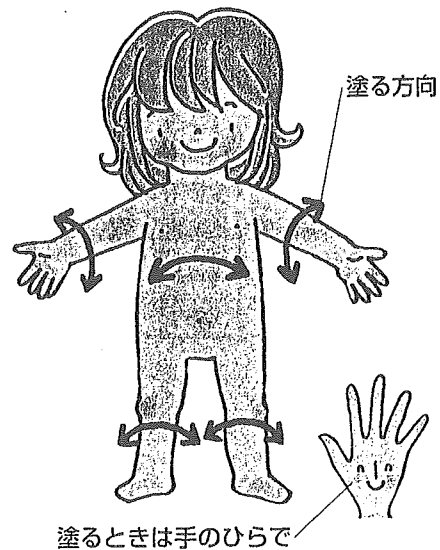
入浴時の注意

- ・ 洗うときは強くこすらない
- ・ 洗浄力の強い石けん、シャンプーの使用は避ける
- ・ 石けんやシャンプーの泡はよくすすぐ
- ・ かゆみを増すほどの高温のお湯は避ける
- ・ 刺激を感じるような入浴剤は避ける



●保湿剤は入浴後5分以内に

塗り方の基本



症状がひどい場合は、1日2回の入浴かシャワーが理想的。やさしく洗い、きちんとすすぐ。

保湿剤は、入浴後5分以内に塗るようにする。指先ではなく、手のひらを使い、体のしわに沿って広い範囲に塗る。

特集

皮膚アレルギーの発症機序と治療

皮膚アレルギー疾患治療と カルシニューリン阻害薬*

古江増隆**

Key Words : atopic dermatitis, calcineurin inhibitor, tacrolimus ointment, steroid ointment, treatment guideline

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、日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎治療問題検討委員会によるWeb窓口も設けられている (<http://web.kanazawa-u.ac.jp/~med24/atopy/therapy.html>)^{1)~5)}。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 (<http://www.mhlw.go.jp/new-info/kobetu/kenkou/ryumachi/index.html>)。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。われわれは、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製し、その普及に努めている。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」の成果が、「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13

日に公開された (http://www.kyudai-derm.org/atopy_ebm/index.html)。また、英国のNational Coordinating Centre for Health Technology Assessmentによるアトピー性皮膚炎治療のEBMの日本語訳は、<http://www.allergykid.jp/ad/>でアクセスすることができる。タクロリムス軟膏(作用機序より最近ではカルシニューリン阻害薬と呼称される)は1999年からわが国で使用されるようになった。ステロイド外用薬に加えて、本症の治療にとってきわめて重要な位置を占めるようになった。カルシニューリン阻害薬にはシクロスポリンが内服や注射でよく用いられているが、皮膚アレルギー疾患にはまだ保険適応がない。シクロスポリンに関する諸外国のデータは上記のEBMのサイトを参照されたい。本稿では、外用カルシニューリン阻害薬が保険適応疾患となっているアトピー性皮膚炎に焦点を絞り、ステロイド外用薬の具体的な使用量調査を含めて、タクロリムス軟膏の本症治療における役割を考察したい。

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、外用療法を選択は「個々の皮疹の重症度」によってなされるべきである²⁾(表1)。長期治療が必要な本症においては、とくに高い専門性が要求される。1999年(タクロリムス軟膏発

* Allergic skin disease and calcineurin inhibitor.

** Masutaka FURUE, M.D.: 九州大学大学院医学研究院皮膚科学(☎812-8582 福岡市東区馬出3-1-1); Department of Dermatology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka 812-8582, JAPAN

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剤を選択する.

(文献²⁾より引用改変)

表2 6か月間のステロイド外用使用量(g)

	乳児期 2歳未満	幼少児期 2歳以上13歳未満	思春期・成人期 13歳以上
症例数	210	546	515
顔面 50% dose	1	0	0
75% dose	5	5	15
90% dose	10	15	35
全身 50% dose	25	45	95
75% dose	43	80	180
90% dose	90	135	304
合併症			
ヘルペスウイルス感染症	2.4%	2.5%	3.5%
伝染性軟属腫	7%	9%	0.2%

売前), われわれは福岡県臨床皮膚科医会を中心にステロイド外用療法の効果や使用量調査を行った⁶⁾. 表2は乳児期, 幼小児期, 思春期・成人期の6か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か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135g以内, 13歳以上で304g以内を使用していた⁶⁾. 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. また, ヘルペスウイルス感染症は全年齢で2.4~3.5%に認められ, 伝染性軟属腫の合併は幼小児期では9%であったが, 思春期・成人期では0.2%であった(表2).

このような6か月間のステロイド外用療法でほとんどの患者は軽快あるいは中等症以下にとどまっていたが, コントロール不良の患者が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が必要であることを示していた. さらに, コントロール可能群とコントロール不良群のステロイド外用総使用量を比較してみると, コントロール不良群の方が可能群に比べ有意に多量のステロイド外用を行っていた(表4). このことは, これらの難治群はステロイド外用に抵抗する群であることを示している.

表 3 治療前後の重症度の変化

治療前	乳児期				幼少児期				思春期・成人期			
	最重症	重症	中等症	軽症	最重症	重症	中等症	軽症	最重症	重症	中等症	軽症
最重症					3*	2*			15*	2*		
重症		8*		1*	5*	27*	3*		6*	65*	6*	
中等症	2	9	41	6*	5	44	155	11*	7	58	161	4*
軽症		6	57	76	1	17	141	117	2	21	92	
詳細不明			1			1	2	6	1	1		64
全例(207)	2	23	99	83	14	91	301	134	31	147	259	68

* 6 か月間でコントロール不良の患者が、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)に認められた。

表 4 コントロール可能群とコントロール不良群のステロイド外用総使用量

	コントロール可能群		コントロール不良群	
	No.			
乳児期	No.	191		15
	50% dose	20(g)		30(g)
	75% dose	40		60
	90% dose	70		90
	Mann-Whitney's U-test		0.3002	
幼少時期	No.	481		51
	50% dose	40		60
	75% dose	75		120
	90% dose	120		207.8
	Mann-Whitney's U-test		0.0018	
思春期・成人期	No.	406		98
	50% dose	75		140
	75% dose	150		252.5
	90% dose	250		400.5
	Mann-Whitney's U-test		0.0000	

表 5 6 か月間のタクロリムスおよびステロイド外用量(16歳以上の患者：215例)

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

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の登場後に行われた同様の使用量調査(215例、全例思春期・成人期、2000~2001年調査)では、タクロリムス軟膏が顔面に99.1%に、躯幹には39.5%に使用されていることがわかった⁷⁾(表5)。顔面へのタクロ

リムとステロイドの外用量の90%値はそれぞれ70g/6か月、15g/6か月であった(表5)。表2のタクロリムス軟膏登場前の顔面へのステロイド外用量と比較すると、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うかがえる。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か月間で6%に激減していた

表6 タクロリムス軟膏市販後の治療前および治療6か月後の重症度の推移

	治療前				Total(215)
	最重症	重症	中等症	軽症	
治療前					0
治療後	5*	5*			10(5%)
	5	30	31	3*	69(32%)
	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か月後の推移

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

表8 顔面の血管拡張というステロイドの局所性副作用が減少した群としなかった群のステロイド外用量の比較

顔面へのIV群・V群のステロイド外用量	副作用減少群	副作用非減少群
50%値	0(g)	0
75%値	3	10
90%値	10	26
Mann-Whitney's U-test	0.032	

(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れている. このように, 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減少していくものであろうか. 表7には6か月間の治療前後におけるステロイド外用薬により局所性副作用の発現率を示している. たとえば頬部の血管拡張は, 軽度のものも含めると治療前には34.9%発現していたものが, 6か月後には18.7%と6か月間で半減するとともに軽度化している(表7). アトピー性皮膚炎の炎症を抑える外用薬としてステロイド外用薬しかなかったときには, 長期外用に伴う局所性副作用をいかに少なくするかに腐心していた. タクロリムス軟膏が登場したことによって, ステロイド外用薬の使用量を確実に減少させることができる時代となった. ステ

ロイド外用量が少なくなると, すでに発現していたステロイド外用薬の副作用も消失していくこともわかった. このような臨床的観察は, 外用療法を長期に行わなければならない患者にとって福音となるばかりか, 日常診療に携わる皮膚科臨床医にも安堵感を与える事実である. たしかにステロイドの副作用である顔面の血管拡張が減少した群と減少しなかった群のステロイド外用量を調べてみると, 減少しなかった群では6か月間の顔面のステロイド外用量が有意に多かった⁷⁾(表8).

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みても(表9), 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. むしろタクロリム外用によってとくに顔面の皮疹が改善するためと思われるが, 皮膚感染症は全般的に減少する⁷⁾. ただし, 顔面・頸部の単純疱疹ウイルス感染症が治療前の2.8%から治療6か月後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ように思春期・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(表2)⁶⁾, 明らかな増加とすべきかどうか今後の調査が

表9 治療前および治療6か月後の皮膚感染症

顔面・頸部		重度(%)	中等度(%)	軽度(%)	計(%)
痤瘡・毛嚢炎	治療前	0.9	2.8	19.1	22.8
	治療後	0	1.4	15.9	17.3
細菌感染症	治療前	0	1.4	4.2	5.6
	治療後	0	0.9	0.9	1.9
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	0.5	0.9	1.4	2.8
	治療後	0	2.8	1.9	4.7
伝染性軟属腫	治療前	0	0	0	0
	治療後	0	0	0	0
躯幹・四肢					
痤瘡・毛嚢炎	治療前	0	0.9	4.7	5.6
	治療後	0	0.5	3.7	4.2
細菌感染症	治療前	0	0.5	2.3	2.8
	治療後	0	0.9	1.4	2.3
真菌感染症	治療前	0	0.5	0	0
	治療後	0	0	1.4	1.4
単純疱疹ウイルス感染症	治療前	0.5	0	0.5	0.9
	治療後	0	0.5	0.5	0.9
伝染性軟属腫	治療前	0	0	0	0
	治療後	0	0	0.5	0.5

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⁾。

タクロリムス軟膏外用のEBM

アトピー性皮膚炎治療におけるタクロリムス軟膏のEBMに関しては、佐伯らによって先に述べたウェブサイトで詳述されているので参照されたい。ここでは、わが国で行われた大規模臨床試験についてまとめてみたい(表10)。212例(16歳以上)を対象とした二重盲検パラレルRCT(基剤群：72例，0.03%タクロリムス群：70例，0.1%タクロリムス群：70例)では，3週間外用後に中等度以上改善を認めたものは，基剤群：49.2%，0.03%タクロリムス群：71.3%，0.1%タクロリムス群：91.9%であり，有害事象としての灼熱感は，基剤群：9.9%，0.03%タクロリムス群：35.7%，0.1%タクロリムス群：36.2%に認められている⁹⁾。16歳以上の151例(0.1%タクロリムス群：75例，0.1%プロピオン酸アルクロメタゾン軟膏群：76例)によるパラレルRCTにおいて，顔面頸部への1週間外用後の著明改善率は，0.1%タクロリムス群で86.3%，0.1%プロピオン酸アルクロメ

タゾン群で35.7%であった。灼熱感の有害事象は0.1%タクロリムス：80%，0.1%プロピオン酸アルクロメタゾン：6.6%に認められている¹⁰⁾。また，パラレルRCTによる181例(16歳以上，0.1%タクロリムス群：89例，0.12%吉草酸ベタメタゾン軟膏群：92例)の検討では，躯幹・四肢に3週間外用後の中等度以上改善率は，0.1%タクロリムス群：93.6%，0.12%吉草酸ベタメタゾン軟膏群：90.5%で，同程度の改善率を示した。灼熱感の有害事象は，0.1%タクロリムス群で59.1%に，0.12%吉草酸ベタメタゾン軟膏群で8.9%に認められた¹¹⁾。16歳以上を対象とした570例のオープン試験では，0.1%タクロリムス軟膏を1日10g以内，6か月～2年間外用し観察している。著明改善率は，10週後：90%，104週後：93.1%であり，2年間外用を継続しても有効率の低下は認められていない。1年間外用完結群(568例)での有害事象は，皮膚刺激感：79.2%，皮膚感染症：20.8%，合併症：11.1%であった。1年以上外用群(418例)での有害事象は，皮膚刺激感：5.5%，皮膚感染症：16.7%，合併症：2.2%であり，外用が継続されると外用後灼熱感は急速に消失することがうかがえる。タクロリムス軟膏の平均外用量は

表10 わが国におけるタクロリムス軟膏の主なEBM

参考文献	二重盲検パラレルRCT, 212例, 16歳以上. 基剤: 72例, 0.03%タクロリムス: 70例, 0.1%タクロリムス: 70例. 3週間外用.
9)	中等度以上改善 基剤: 49.2%, 0.03%タクロリムス: 71.3%, 0.1%タクロリムス: 91.9% 灼熱感 基剤: 9.9%, 0.03%タクロリムス: 35.7%, 0.1%タクロリムス: 36.2%
10)	パラレルRCT, 151例, 16歳以上. 0.1%タクロリムス: 75例, 0.1%プロピオン酸アルクロメタゾン軟膏: 76例. 顔面頸部に1週間外用. 著明改善率 0.1%タクロリムス: 86.3%, 0.1%プロピオン酸アルクロメタゾン: 35.7% 灼熱感 0.1%タクロリムス: 80%, 0.1%プロピオン酸アルクロメタゾン: 6.6%
11)	パラレルRCT, 181例, 16歳以上. 0.1%タクロリムス: 89例, 0.12%吉草酸ベタメタゾン軟膏: 92例. 躯幹・四肢に3週間外用. 中等度以上改善 0.1%タクロリムス: 93.6%, 0.12%吉草酸ベタメタゾン軟膏: 90.5% 灼熱感 0.1%タクロリムス: 59.1%, 0.12%吉草酸ベタメタゾン軟膏: 8.9%
12)	オープン試験, 570例, 16歳以上. 0.1%タクロリムス軟膏を1日10g以内, 6か月~2年間使用. 著明改善率 10週後: 90%, 104週後: 93.1%. 有効率の低下は認められない. 1年間外用完結群 (N=568, 皮膚刺激感: 79.2%, 皮膚感染症: 20.8%, 合併症: 11.1%) 1年以上外用群 (N=418, 皮膚刺激感: 5.5%, 皮膚感染症: 16.7%, 合併症: 2.2%) タクロリムス軟膏の平均外用量はおよそ2g/日. 3ng/ml以上の血中濃度は4/398サンプルで検出, 最大値: 4.4ng/ml.
14)	二重盲検パラレルRCT, 221例, 2~15歳. 基剤群: 75例, 0.03%タクロリムス: 75例. 0.1%タクロリムス: 71例. 3週間外用. 著明改善 基剤: 12.7%, 0.03%タクロリムス: 66.7%, 0.1%タクロリムス: 75.7% 血中濃度は0.03%群で5/134サンプル(最大値; 0.85ng/ml)に, 0.1%群で20/139サンプル(最大値; 1.78ng/ml)に検出された.
15)	オープンパラレルRCT, 214例, 2~15歳. 0.03%タクロリムス: 104例, 0.1%タクロリムス: 110例. 1年間外用. 中等度改善以上 36週以降52週まで両群ともに90%以上の改善率. 0.03%タクロリムス 皮膚刺激感: 50%, 皮膚感染症: 33.7%, 合併症: 5.8%. 0.1%タクロリムス 皮膚刺激感: 62.4%, 皮膚感染症: 22%. 合併症: 8.3%. 血中濃度が3ng/ml以上で検出されたのは2例のみ. 血中濃度は皮膚症状の改善とともに低下し, 全身性副作用は認められなかった.
16)	上記2試験の継続試験: 134例(2~15歳). 0.03%タクロリムス外用(うち増悪時に0.1%タクロリムス外用を行ったのは17例のみ). 観察期間: 平均792日, 最長観察期間: 1,060日. 中等度改善以上 52週以降: 90%. 有害事象 皮膚刺激感: 41%, 合併症: 11.2%. 3ng/ml以上の血中濃度が検出された症例はなかった(最大値; 2.24ng/ml). 95%以上の症例で検出限界以下(0.5ng/ml以下).

およそ2g/日であり, 3ng/ml以上の血中濃度は4/398サンプルで検出されたのみであった(最大値: 4.4ng/ml)¹²⁾. これらの思春期・成人期アトピー性皮膚炎に対する結果から, ①タクロリムス軟膏はアトピー性皮膚炎の治療に有効な薬剤であること, ②0.1%タクロリムス軟膏の有効性はステロイド軟膏ランク4群(mediumランク)のアルメタ軟膏よりは高く, ランク3群(strongランク)のリンデロンV®軟膏と同等であること, ③

長期間外用しても高い有効性は維持されること, ④経皮吸収され血中濃度が検出される症例はきわめて少なく, 検出されても微量であること, ⑤しかしながら外用量をモニタリングすることは大切であること, が明らかとなっている. また, もっとも頻度の高い有害事象は外用部位の灼熱感であり, 患者への十分な説明が必要である. この灼熱感は外用開始初期に認められるが, 外用開始数日後にはおおむね消失することが知

られている¹³⁾。

幼小児期患者でも上記と同様の試験結果が得られている。2~15歳の221例による二重盲検パラレルRCT(基剤群:75例, 0.03%タクロリムス群:75例, 0.1%タクロリムス群:71例)では, 3週間外用後の著明改善率は基剤群:12.7%, 0.03%タクロリムス群:66.7%, 0.1%タクロリムス群:75.7%であった。血中濃度は0.03%群で5/134サンプル(最大値:0.85ng/ml)に, 0.1%群で20/139サンプル(最大値:1.78ng/ml)に検出された¹⁴⁾。2~15歳の214例によるオープンパラレルRCT(0.03%タクロリムス群:104例, 0.1%タクロリムス群:110例)では, 1年間外用後の中等度改善以上は36週以降52週まで両群ともに90%以上に認められている。0.03%タクロリムス群の有害事象は, 皮膚刺激感:50%, 皮膚感染症:33.7%, 合併症:5.8%で, 0.1%タクロリムス群では皮膚刺激感:62.4%, 皮膚感染症:22%, 合併症:8.3%に認められた。血中濃度が3 ng/ml以上で検出されたのは2例のみであった。血中濃度は皮膚症状の改善とともに低下し, 全身性副作用は認められなかった¹⁵⁾。次いで上記2試験の継続試験が134例(2~15歳)で行われ, 0.03%タクロリムス外用(うち増悪時に0.1%タクロリムス外用を行ったのは17例のみ)が継続された。観察期間は, 平均:792日, 最長観察期間:1,060日であった。中等度改善以上は52週以降90%が維持された。有害事象は, 皮膚刺激感:41%, 皮膚感染症:41%, 合併症:11.2%であった。3 ng/ml以上の血中濃度が検出された症例はなかった(最大値:2.24ng/ml)。95%以上の症例では, 血中濃度は検出限界以下(0.5ng/ml以下)であった¹⁶⁾。幼小児期の場合, 0.03%と0.1%製剤で有効率に差がないことから, わが国では, 0.03%タクロリムス軟膏が小児用として保険適応になった。0.03%タクロリムス軟膏小児用の長期外用でも血中濃度が検出されることはごく稀であった。後述するように, 外用量を基準内に守ることと2歳未満では試験データがないので使用しないことが大切である。

タクロリムス軟膏の利点

タクロリムス軟膏はステロイド外用と異なり,

皮膚萎縮をきたすようなホルモン作用はない¹⁷⁾。しかしながら, 総じてステロイド軟膏よりは効力が弱く, 外用部位に灼熱感を呈する。現時点ではステロイド軟膏とタクロリムス軟膏をいかに上手に組み合わせて, 副作用が少なくしかも効力を最大限にできるかを患者ごとに工夫する必要がある。保湿剤との組み合わせを考えると, さまざまなバリエーションを患者ごとに試用することになる。実はこのように多彩な組み合わせを用いた治療が可能になったことが, きわめて大きな利点であり進歩である。2003年に公表されたInternational Consensus Conference on Atopic Dermatitis IIによる治療手順では, 外用カルシニューリン阻害薬の維持療法としての重みは, ステロイド外用薬よりも高い位置に据えられている¹⁸⁾。一方, ステロイド外用薬は急性病変の寛解導入としての重みづけが従来よりも明確になっている。ステロイド外用薬よりも効果は弱い, タクロリムス軟膏はホルモン作用による副作用がなく, 灼熱感も外用継続で消失し, 長期外用でも効力の低下が認められないことから当然のことと思われる。日本皮膚科学会治療ガイドラインでも, タクロリムス軟膏はステロイド軟膏と並んで, アトピー性皮膚炎の炎症を抑える第一選択薬の中に組み込まれている。とくに, 経皮吸収の良い顔面・頸部の皮疹に対して高い適応のある薬剤として位置づけられている。

2005年3月, 米国Food and Drug Administrationが外用カルシニューリン阻害薬による発癌の可能性について注意を喚起した(<http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2005/ANS01343.html>)。動物実験やこの薬剤の基礎的作用機序, これまでの臨床症例検討からあくまでも可能性として指摘したものである。発癌に関する結論は10年以上の臨床データの蓄積の上に判断されるべきであると結論づけている。この注意が喚起された背景には, 2歳未満の患者への処方諸外国で急増したこともあげられている²¹⁾。

本邦のガイドラインで強調されているように, タクロリムス外用薬を用いる場合, 1回塗布量が0.1%成人用では成人で1回5g, 0.03%小児用では, 2~5歳(20kg未満)では1g, 6~12歳(20kg以上50kg未満)では2~4g, 13歳以上(50kg以上)

5 g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他のステロイド外用剤を併用するなど使用方法を工夫することが大切である²⁾。1gの軟膏で成人の手のひら4個分を十分に被うことができるので¹⁹⁾、このような使用量制限があっても、日常診療に支障をきたすことはない。ベリーストロングランクとタクロリムス軟膏の間欠的交互療法は、ベリーストロングランクと保湿薬との間欠的交互療法よりも、苔癬化を有意に抑制する²⁰⁾。タクロリムス軟膏の灼熱感²¹⁾は保湿ローションの前投与で有意に抑制される²¹⁾。繰返しになるが、外用カルシニューリン阻害薬の登場によって、さまざまな外用方法を患者と相談しながら組み立てていけるようになったことは、アトピー性皮膚炎の診療に大きな転換期をもたらした。ステロイド軟膏が初めて臨床に供されたのが1952年のことであるので²²⁾、実に50年ぶりのこととなる。加えて、今後の薬剤開発の起爆剤となったことは疑いようのない事実である。

文 献

- 1) 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. 日皮会誌 2000 ; 110 : 1099.
- 2) 古江増隆, 古川福美, 秀 道広, ほか. 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 2004 ; 114 : 135.
- 3) 日本皮膚科学会・編. アトピー性皮膚炎の定義・診断基準. 日皮会誌 1994 ; 104 : 1326.
- 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. 日皮会誌 1988 ; 108 : 1491.
- 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. 日皮会誌 2001 ; 111 : 2023.
- 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 2003 ; 148 : 128.
- 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 2004 ; 31 : 277.
- 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 2002 ; 47 : 562.
- 9) FK506軟膏研究会. アトピー性皮膚炎に対するFK506軟膏の濃度設定に関する後期第Ⅱ相試験(その2). 西日皮膚 1997 ; 59 : 427.
- 10) FK506軟膏研究会. FK506軟膏第Ⅲ相比較試験—アトピー性皮膚炎(顔面・頸部)に対するプロピオン酸アルクロメタゾン軟膏との群間比較試験—. 皮膚科紀要 1997 ; 92 : 277.
- 11) FK506軟膏研究会. FK506軟膏第Ⅲ相比較試験—アトピー性皮膚炎(軀幹・四肢)に対する吉草酸ベタメタゾン軟膏との群間比較試験—. 西日皮膚 1997 ; 59 : 870.
- 12) FK506軟膏研究会. アトピー性皮膚炎に対するFK506(タクロリムス)軟膏の長期観察試験—2年間の成績—. 臨床医薬 2001 ; 17 : 705.
- 13) Soter NA, Fleischer AB Jr, Webster GF, et al. Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in adult patients : partⅡ, safety. J Am Acad Dermatol 2001 ; 44 (1 Suppl) : S39.
- 14) 大槻マミ太郎, 川島 眞, 柴田義貞, ほか. FK-506軟膏研究会 : FK506(タクロリムス)軟膏の小児におけるアトピー性皮膚炎に対する第Ⅲ相試験—軟膏基剤を対照とした二重盲検群間比較試験—. 臨床医薬 2003 ; 19 : 569.
- 15) 川島 眞, 大槻マミ太郎, ほか. FK506軟膏研究会 : FK506(タクロリムス)軟膏の小児アトピー性皮膚炎患者に対する長期観察試験. 臨床医薬 2003 ; 19 : 597.
- 16) 大槻マミ太郎, 川島 眞, 原田昭太郎, ほか. FK-506軟膏研究会 : 小児アトピー性皮膚炎に対するFK506(タクロリムス)軟膏長期使用時の安全性および有効性の検討—二重盲検群間比較試験後の継続試験—. 臨床医薬 2005 ; 21 : 335.
- 17) Fleischer AB Jr, 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 2002 ; 47 : 562.
- 18) Ellis C, Luger T, Abeck D, et al. ICCAD Ⅱ Faculty. International Consensus Conference on Atopic

- Dermatitis II (ICCAD II) : clinical update and current treatment strategies. *Br J Dermatol* 2003 ; 148 Suppl 63 : 3.
- 19) Long CC, Finlay AY, Averill RW. The rule of hand : 4 hand areas = 2 FTU = 1 g. *Archives of Dermatology* 1992 ; 128 : 1129.
- 20) Nakahara T, Koga T, Fukagawa S, et al. 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* 2004 ; 31 : 524.
- 21) 小河祥子, 中原剛士, 深川修司, ほか. タクロリムス軟膏塗布に伴う刺激感に対する精製ツバキ油配合ローション(アトピコウォーターローション)の緩和作用の検討. *西日皮膚* 2005 ; 67 : 56.
- 22) Goldman L, Thompson RG, Trice ER. Cortisone acetate in skin disease, Local effect in the skin from topical application and local injection. *Arch Derm Syph* 1952 ; 65 : 177.

* * *

ステロイドの上手な使い方

How to use steroids in clinical practice

ーステロイドの使い方ー

九州大学大学院皮膚科学教授

ふるえ ますたか
古江 増隆



古江 増隆

1980年東京大学医学部卒業。88年東京大学皮膚科講師，92年山梨医科大学皮膚科助教授，95年東京大学皮膚科助教授，97年九州大学皮膚科教授，現在に至る。研究テーマは皮膚免疫アレルギー，アトピー性皮膚炎，皮膚腫瘍。

Key words : ステロイド，アトピー白内障，アトピー性皮膚炎

ステロイドは血管収縮作用を含め多彩な薬理作用によって抗炎症作用を発揮する。炎症の局所を構成する組織細胞だけでなく，浸潤してきた炎症性免疫細胞（T細胞，単球，好中球，好酸球など）の活性化や種々のサイトカインの産生を抑制することによって炎症の遷延化を抑制すると考えられる。特にT細胞の活性化を抑制するいわゆる免疫抑制作用がさまざまな炎症性疾患に有効性を示す理由と考えられる。

さまざまな疾患の治療において，ステロイドは極めて重要な位置を占める。アレルギー・炎症性疾患，肉芽腫性疾患，膠原病など多彩な疾患で，ステロイドは基本的な治療手段となる。しかしステロイドの副作用に対する恐怖感や忌避感が世間一般に広がっている現状では，その有用性をただただ強調するだけでは，患者のコンプライアンスはあがらない。その使用法や使用量に対してより具体的な分かりやすい説明を行うことが肝要となる。一方，患者側からみると，不適切な情報に惑わされてしまい，ステロイドを適切な時期に適量を使用しなかったために，病状が極

めて悪化し取り返しがつかなくなってしまうケースすらある。

たとえば，アトピー性皮膚炎に伴うアトピー白内障を例にとってみよう。1990年代のはじめ，アトピー性皮膚炎の増加が社会的に注目を浴びるに伴って，ステロイド外用剤の是非が大きな社会問題となり，ステロイドはまるで悪魔の薬であるといわんばかりの風潮がみられた。この頃，アトピー白内障はステロイド外用のせいであるという風評も飛び交い，ステロイドを全く使用しない患者が急増した。しかしステロイド忌避に伴って，逆にアトピー白内障に罹患してしまう患者を日常診療の中でより頻繁に経験するようになった。アトピー白内障の頻度は成人型アトピー性皮膚炎の10%にも及ぶ。確かにステロイドは白内障を誘発しうる。しかし顔面へのステロイド外用よりも眼内ステロイド濃度が高くなるステロイド点眼剤による白内障の発生頻度はとても少ない。3年間にわたり，ステロイド点眼剤を使用した136例の報告では，2例の白内障の発生が認められたのみである¹⁾。

そもそもアトピー白内障が初めて報告されたのは1921年に遡る。1936年には Mayo clinicでの101例（平均年齢22歳）のアトピー性皮膚炎患者の詳細な検討が報告され、10例（10%）にアトピー白内障を認めている²⁾。ステロイドがはじめて臨床に供されたのは1949年のことで、外用として用いられたのは1952年³⁾のことであるから、ステロイドが登場する10年以上前からアトピー白内障の頻度の高さは指摘されていたことになる。当時のアトピー性皮膚炎の論文を読むと、顔面の発疹が強いと白内障が起こりやすくなるので、できるだけ早く顔面の発疹は沈静化させるべきであると記載されている。このことは現在でも至極当然の考えである。すなわち顔面の発疹が強い場合にはできるだけしっかりと外用療法を行って、早く発疹を沈静化させた方が白内障を発症する危険性を少なくできると患者に説明すべきである。

しかしこのような歴史的な事実を知らない場合、ステロイドを外用すると白内障になりやすいから、顔にはステロイドを外用しないようにと全く逆の説明をすることになる。このような説明を受けた患者は顔面にステロイドを絶対に外用しなくなり、顔面の皮疹は悪化し白内障が発生する危険性が急激に高くなる。しかも顔面が痒いので、眼をこすったりたたいたりすることから、網膜剥離も発生しやすくなり、場合によっては失明する危険性さえ生まれる。医師として、良かれと思って行った説明が思ってもみない結果を生むことになる。

さらに外用薬の吸収による血中濃度のおおまかな目安も知っておくべきある。1) 0.12%

betamethasone-valerate（リンデロンV軟膏）では20gの単純塗布が副腎機能抑制を生じる1日外用量であり⁴⁾、2) 副腎皮質機能抑制度を指標とし、内服の場合と比較すると、betamethasone 0.5mg/日内服は、0.05% clobetasol 17-propionate軟膏（デルモベート軟膏）10g/日単純塗布に相当するが、0.05% clobetasol 17-propionate軟膏40g/日はbetamethasone 1mg/日内服以下に相当する⁵⁾。

どのような治療でもそれぞれのevidenceを十分に理解したうえで、患者にinformするという姿勢が必要なことはいうまでもない。本特集では、ステロイドの上手な使い方と題して、喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎のevidence-based medicine (EBM)に基づいた治療法を、それぞれのエキスパートに概説していただいた。明日からの臨床に大にお役立ただけければ幸甚である。

文 献

- 1) Renfro L, Snow JS. Ocular effects of topical and systemic steroids. *Dermatol Clinics* 10:505-512,1992
- 2) Brunsting LA : Atopic dermatitis (disseminated neurodermatitis) of young adults. *Arch Derm Syph* 34:935-957,1936
- 3) Goldman L, Thompson RG, Trice ER : Cortisone acetate in skin disease, Local effect in the skin from topical application and local injection. *Arch Derm Syph* 65:177-186,1952
- 4) 武田克之, 原田種雄, 安里哲時, 石本彰宏, 野本正志, 倉本昌明: 副腎皮質ホルモン外用剤の全身に及ぼす影響—特に副腎機能抑制を中心に, 医学の歩み 101 : 817-829, 1977
- 5) 島尾周平: 皮膚科領域におけるステロイド療法とその問題点—特にその副作用を中心として—, 西日皮膚 40 : 5-24, 1978

アトピー性皮膚炎治療ガイドラインにおける タクロリムス軟膏の位置付け

古 江 増 隆

Therapeutic guidelines for atopic dermatitis and role of topical tacrolimus

Masutaka FURUE

Atopic dermatitis (AD) is a multifactorial genodermatosis that causes severe pruritus. Therapeutic guidelines for AD are based on three fundamental principles: (1) elucidation and avoidance of trigger and aggravating factors, (2) skin care, and (3) medication including topical steroid and tacrolimus. Topical calcineurin inhibitors, such as tacrolimus, not only complement existing treatment options but also overcome some of the drawbacks of topical steroid therapy and fulfill the long-term needs of patients in preventing disease progression. Short- and long-term efficacy and safety of topical tacrolimus has been widely recognized. This review summarizes the beneficial and adverse effects of topical tacrolimus with reference to therapeutic guidelines.

〈J. Pediat. Dermatol., Vol. 24, No. 2, 2005〉

Key Words : Atopic dermatitis, Calcineurin inhibitor, Topical tacrolimus, Topical steroid, Therapeutic guidelines

1. はじめに

アトピー性皮膚炎の治療ガイドラインは専門医や一般臨床医を対象に普及しつつある¹⁾。

(<http://web.kanazawa-u.ac.jp/~med24/atopy/therapy.html>) (<http://www.mhlw.go.jp/new-info/kobetu/kenkou/ryumachi/index.html>)

われわれは治療ガイドラインを補完するために、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

九州大学大学院医学研究院皮膚科学
Department of Dermatology, Graduate School of
Medical Sciences, Kyushu University

上で公開(http://www.kyudai-derm.org/atopy_ebm/index.html)しているのでぜひ参照していただきたい。

本稿では、外用カルシニューリン阻害薬が保険適応疾患となっているアトピー性皮膚炎に焦点を絞り、ステロイド外用薬の具体的な使用量調査を含めて、タクロリムス軟膏の本症治療における役割を考察したい。

2. 日常臨床におけるステロイド 外用薬の使用量調査

1999年(タクロリムス軟膏発売前)、われわれはステロイド外用療法の効果や使用量調査を行った²⁾。6か月間のステロイド総使用量をみると、患者の90%は2歳未満で90g以内、2歳以上13歳未満で135g以内、13歳以上で304g以内を使用していた²⁾。このような6か月間のステロイド外用