

表1 タクロリムス軟膏市販前の治療前および治療6か月後の重症度の推移

乳児期		治療前				思春期・成人期		治療前			
		最重症	重症	中等症	軽症			最重症	重症	中等症	軽症
治療後	最重症							15*	2*		
	重症		8*		1*			6*	65*	6*	
	中等症	2	9	41	6*			7	58	161	4*
	軽症		6	57	76			2	21	92	64
	詳細不明			1				1	1		
全例 (207)		2	23	99	83	全例 (505)		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。

幼小児期		治療前			
		最重症	重症	中等症	軽症
治療後	最重症	3*	2*		
	重症	5*	27*	3*	
	中等症	5	44	155	11*
	軽症	1	17	141	117
	詳細不明		1	2	6
全例 (540)		14	91	301	134

表2 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 (思春期・成人期のみ)

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

*：コントロール不良群，6%

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

3. 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同様の使用量調査(215例、全例思春期・成人期、2000～2001年調査)を行ったところ、タクロリムス軟膏の使用によってステロイド外用量が減少していることが窺えた³⁾。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

表3 タクロリムス軟膏外用によって、ステロイドの使用量は少なく
なり、ステロイド外用による副作用の発現は減少した

		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) %

ントロール不良群は6か月間で6%に激減していた(表2)。また、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の発現頻度も減少した。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3)³⁾。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時には、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分かった。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³⁾。

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、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⁴⁾。むしろタクロリムス外用によって特に顔

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³⁾。ただし、単純疱疹ウイルス感染症には十分留意すべきである。

4. タクロリムス軟膏外用のEBM

わが国で行われた大規模臨床試験を表4にまとめた。本剤は、1) 長期間外用しても高い有効性は維持されること、2) 経皮吸収され血中濃度が検出される症例は極めて少なく、検出されても微量であること、3) 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、最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⁵⁾。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⁶⁾。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、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。

本邦のガイドラインで強調されているように、本剤の1回塗布量は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)では5gを超

表4 わが国におけるタクロリムス軟膏の主なEBM

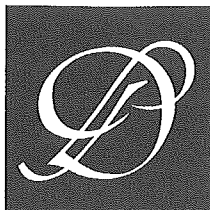
西日本皮膚科 59 : 427-435, 1997	2重盲検パラレルRCT, 212例, 16歳以上。基剤; 72例, 0.03%タクロリムス; 70例, 0.1%タクロリムス; 70例, 0.1%タクロリムス; 70例, 0.1%タクロリムス; 70例, 0.1%タクロリムス。中等度以上改善: 基剤; 49.2%, 0.03%タクロリムス; 71.3%, 0.1%タクロリムス; 91.9%。灼熱感: 基剤; 9.9%, 0.03%タクロリムス; 35.7%, 0.1%タクロリムス; 36.2%。
皮膚科紀要 92 : 277-288, 1997	パラレルRCT, 151例, 16歳以上。0.1%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%。
西日本皮膚科 59 : 870-879, 1997	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。軀幹・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%。
臨床医薬 17 : 705-726, 2001	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年間外用。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。
臨床医薬 19 : 569-595, 2003	2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, 0.1% タクロリムス。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。
臨床医薬 19 : 597-636, 2003	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。
臨床医薬 21 : 335-360, 2005	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; 1060日。中等度改善以上: 52週以降90%。有害事象: 皮膚刺激感; 41%, 皮膚感染症; 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)。

えないようにする。1 g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⁷⁾、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。本剤の登場によって、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⁸⁾、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のない事実である。

文 献

- 1) 古江増隆, 古川福美, 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.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) Fleischer AB, Ling M, Eichenfield L, Satoi Y, Jaracz E, Rico MJ, Maher RM.: Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis is not associated with an increase in cutaneous infections. *J Am Acad Dermatol* 47: 562-570, 2002
- 5) Soter NA, Fleischer AB Jr, Webster GF, Monroe E, Lawrence I.: Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in adult patients: part II, safety. *J Am Acad Dermatol* 44(1 Suppl): S39-46, 2001.
- 6) Reitamo S, Rissanen J, Remitz A, Granlund H, Erkkö P, Elg P, Autio P, Lauerma AI.: Tacrolimus ointment does not affect collagen synthesis: results of a single-center randomized trial. *J Invest Dermatol* 111: 396-398, 1998.
- 7) Long CC, Finlay AY, Averill RW.: The rule of hand: 4 hand areas = 2 FTU = 1 g. *Archives of Dermatology* 128: 1129-30, 1992.
- 8) 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.

別刷請求先: 〒812-8582 福岡県福岡市東区馬出
3-1-1
九州大学大学院医学研究院皮膚科学
古江 増隆



◆特集/痒み up date

抗ヒスタミン剤による痒みの制御 up date

古江増隆*

Key words : 抗ヒスタミン剤(anti-histamine drug), 痒み(itch), evidence-based medicine : EBM, ヒスタミン(histamine), スクラッチテスト(scratch test)

Abstract 抗H1受容体拮抗剤(抗ヒスタミン剤)は、蕁麻疹・鼻炎・アトピー性皮膚炎などさまざまなアレルギー疾患の治療薬として処方されている。最近、本邦でもアトピー性皮膚炎治療に関する evidence-based medicine の総括が公表され(http://www.kyudai-derm.org/atopy_ebm/index.html)、抗ヒスタミン剤がアトピー性皮膚炎の痒みを抑制するというはっきりとしたエビデンスも示されている。抗ヒスタミン剤には長時間作用型のものや即効性に優れたものなどがあり、効果や副作用の程度には個人差も大きいことから、患者に効果のある薬剤の選択が重要と思われる。

はじめに

抗H1受容体拮抗剤(抗ヒスタミン剤)は、蕁麻疹・鼻炎・アトピー性皮膚炎などさまざまなアレルギー疾患の治療薬として処方されている¹⁾²⁾。第1世代の抗ヒスタミン剤は、中枢神経抑制作用や抗コリン作用などの副作用が強い傾向にあったが、第2世代の抗ヒスタミン剤はこれらの副作用を抑えながらも有効性は高い薬剤として数多く開発されてきた²⁾。第2世代の抗ヒスタミン剤には、1日1回内服の長時間作用型でコンプライアンスの向上に寄与するもの、即効性に優れたものなどそれぞれに特徴を有している。本稿では、抗ヒスタミン剤による痒み抑制効果の evidence を紹介するとともに、ヒスタミンイオントフォーシス法あるいはアレルギースクラッチテストをもとに我々が検討した抗ヒスタミン剤の特徴をまとめてみたい。

抗ヒスタミン剤による痒み抑制効果

抗ヒスタミン剤による痒み抑制効果について

* Masutaka FURUE, 〒 812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1 九州大学大学院皮膚科学, 教授

は、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」の研究の中で、溝口昌子、上西香子によってアトピー性皮膚炎に対する抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬の効果に関する evidence-based medicine として詳述されている(http://www.kyudai-derm.org/atopy_ebm/index.html)ので、ここではその一部を紹介する。また一般向けサイトとしては、「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/>)をご覧ください。

抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬(抗ヒスタミン作用のあるもの)はアトピー性皮膚炎の治療薬として適応が認められ、広く使用されている。しかし、日常の診療ではステロイド外用薬との併用で使用されることが多いため、その強力な抗炎症作用にマスクされて効果が患者に実感されにくく、処方する医師にもわかりにくい。一方、抗ヒスタミン薬の内服を中止すると痒みが増すと訴える患者もしばしば経験する。溝口らはアトピー性皮膚炎に対する抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬治療の文献(対象群10例以上, 比較群10例以上, 計20例以上の文献)の検索, 集積を行った。その結果,

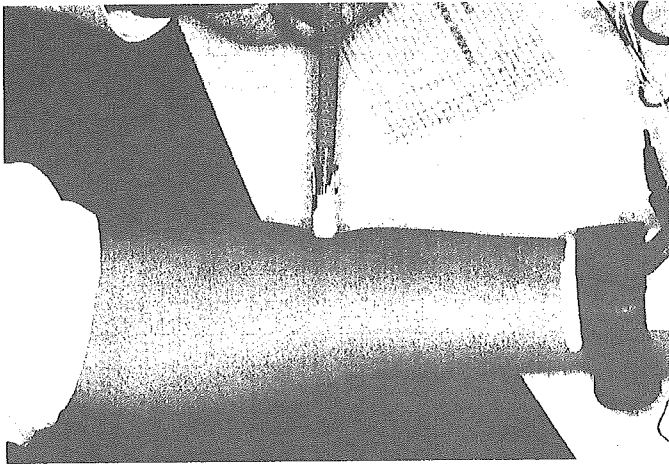


図 1. ヒスタミン溶液(10 mg/ml)を0.1 mAで1分間投与しているところ。

23の文献が抽出され、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17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。中でも塩酸フェキソフェナジン(アレグラ®)では、塩酸フェキソフェナジン内服群201例、プラセボ内服群199例を用いた大規模なプラセボ対照二重盲験ランダム化比較試験によって、アトピー性皮膚炎の痒みを有意に抑制することが明らかになっている³⁾。

長時間作用型抗ヒスタミン剤

ヒスタミンを用いた皮膚テストには皮内注射やプリックテスト、スクラッチテストが用いられ、抗ヒスタミン剤の効果などが検討されている。セチリジン(ジルテック®)とエピナスチン(アレジオン®)は1日1回の内服で有効な長時間作用型抗ヒスタミン剤として知られているが、我々はヒスタミンによるイオントフォレーシス法を用いて、セチリジンとエピナスチンの有効時間を検討した⁴⁾。ヒスタミンイオントフォレーシス法では大きな紅斑および膨疹を比較的均一に誘導することができる(図1, 2)。イオントフォレーシス法によるヒスタミンの紅斑反応・膨疹反応に対する両薬剤の抑制効果は内服2時間後ごろより発現し、4~8時間後には強い抑制ピークを示し、24時間後まで弱いながらも抑制効果が持続することを確認した(図3, 4)。ヒスタミン誘発性痒みも抑制ピーク時に強く抑制した。

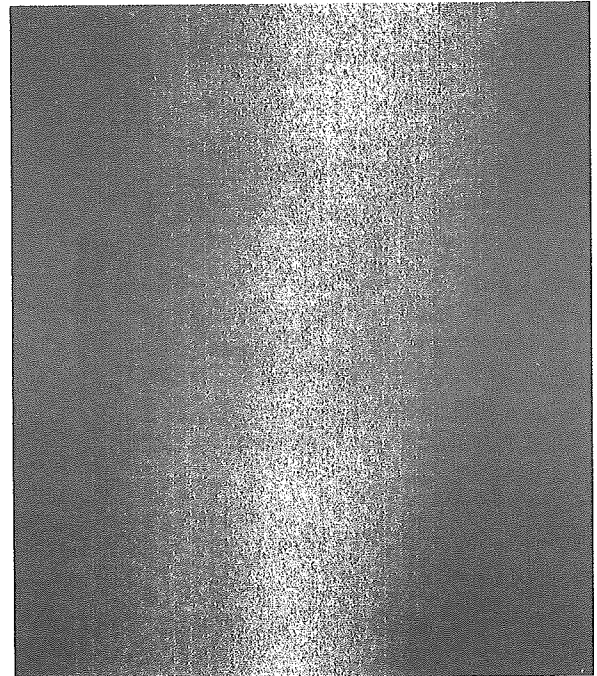


図 2. ヒスタミンイオントフォレーシス法によって誘導された膨疹を伴う紅斑。痒みも伴う。

抗ヒスタミン剤の即効性

最近、わが国で開発されたオロパタジン(アレロック®)やベポタスチン(タリオン®)には、内服後速やかに効果が発現されるという即効性があることが明らかになった^{5)~7)}。ヒスタミンイオントフォレーシスによる紅斑反応・膨疹反応はオロパタジン内服後1時間後には有意に抑制される(図5)⁵⁾。ヒスタミン誘発性痒みの抑制は内服90分後には有意に観察される⁵⁾。一方、ベポタスチンはアトピー性皮膚炎患者に対するダニ抗原スクラッチテストによる紅斑・膨疹反応を内服1時間後には有意に抑制し、痒みも抑制される(図6-a)⁶⁾。スギ花粉症患者に対するスギ花粉抗原スクラッチテストに対する紅斑や痒み反応はベポタスチン内服30分後には有意に抑制される(図6-b)⁷⁾。

抗ヒスタミン剤の長期投与の効果

アトピー性皮膚炎患者9例にフェキソフェナジン(120 mg/日)を4週間投与し、その投与前後でダニ抗原スクラッチテストを施行しその反応性を検討したところ、投与前に比べ紅斑反応は $88.5 \pm 2.8\%$ 、膨疹反応は $99.4 \pm 0.6\%$ と著明に抑制された(図7)⁸⁾。ダニ抗原スクラッチテストによる痒み

図 3. セチリジン 1 錠(10 mg)内服後、ヒスタミンイオントフォレーシスを経時的に施行し抑制効果をプラセボと比較した。24 時間後まで紅斑反応は有意に抑制された。膨疹反応も 24 時間まで抑制される傾向にあった。

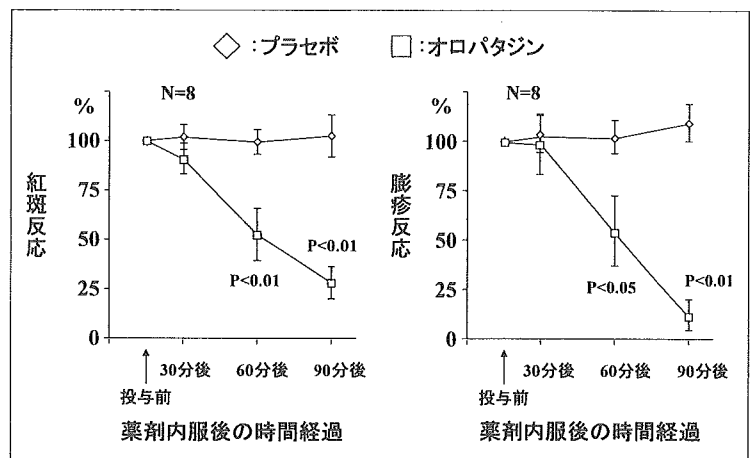
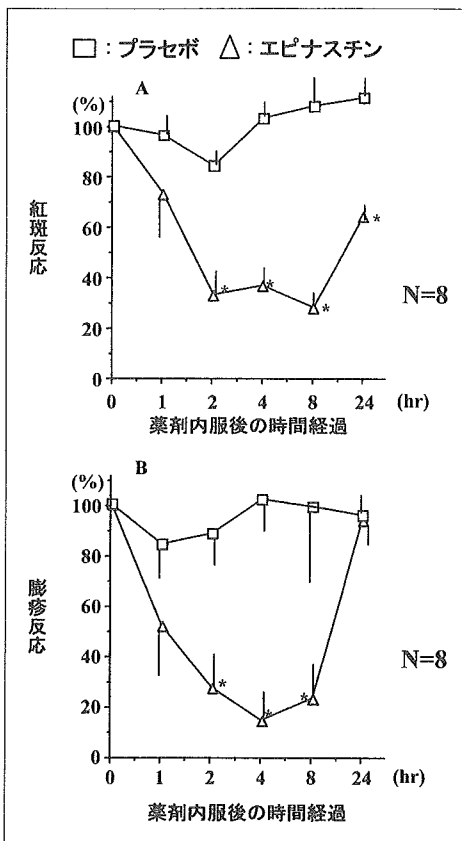
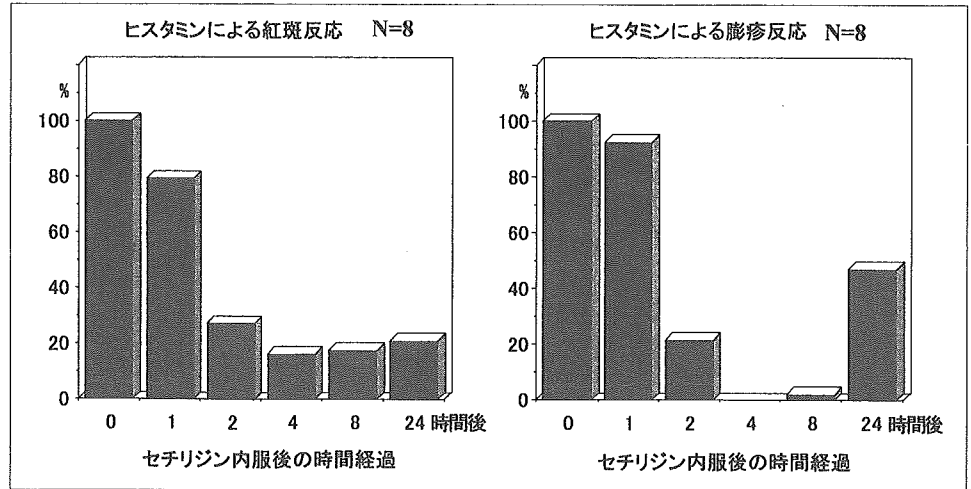


図 5. オロパタジン 1 錠(5 mg)内服後、ヒスタミンイオントフォレーシスを経時的に施行し抑制効果をプラセボと比較した。1 時間後には紅斑反応、膨疹反応ともに有意に抑制された。

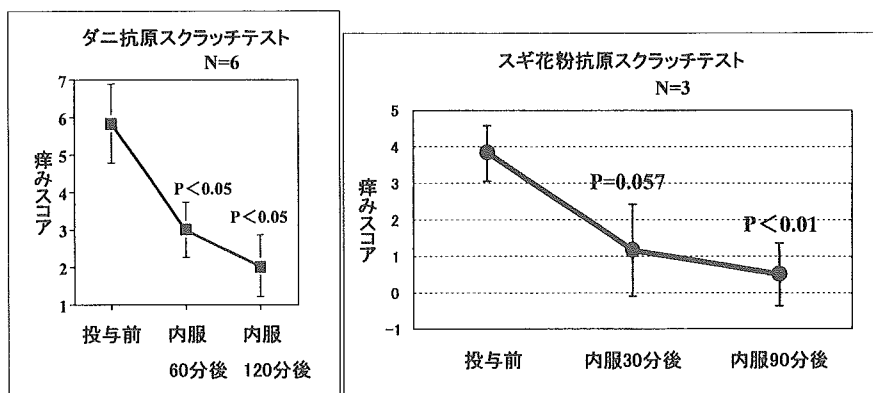
図 4. エピナスチン 1 錠(20 mg)内服後、ヒスタミンイオントフォレーシスを経時的に施行し抑制効果をプラセボと比較した。24 時間後まで紅斑反応は有意に抑制された。

も減少していた。このことは抗ヒスタミン剤の長期内服によって、即時型反応の閾値を上昇させ発現しにくくさせる可能性があることを示唆している。

おわりに

Takahashi らもヒスタミンイオントフォレーシス法を用いて、セチリジン、フェキソフェナジン、オロパタジン、ベポタスチンの効果と中枢神

経系副作用をプラセボコントロールと比較している⁹⁾。4 剤ともに有意な抑制効果を示したが、セチリジンとオロパタジンの抑制作用は他剤に比べ強く、一方オロパタジン、フェキソフェナジン、セチリジンには鎮静性副作用がやや強い傾向にあることを報告している⁹⁾。大切なことは、各薬剤の効果や副作用の程度には個人差も大きいことから、患者個々人に有効な薬剤を選択していくことが重要と思われる。



a|b

図 6-a. ベポタスチン 1錠(10 mg)内服後, アトピー性皮膚炎患者にダニ抗原スクラッチテストを経時的に施行し抑制効果を検討した。内服 1 時間後には痒み反応は有意に抑制された。

図 6-b. 同様に, ベポタスチン 1錠(10 mg)内服後, スギ花粉症患者にスギ花粉抗原スクラッチテストを経時的に施行し抑制効果を検討した。内服 30 分後には痒みを抑制する傾向が認められた。

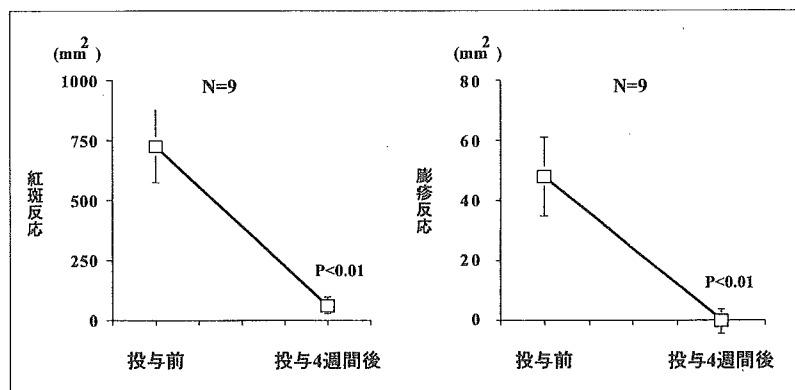
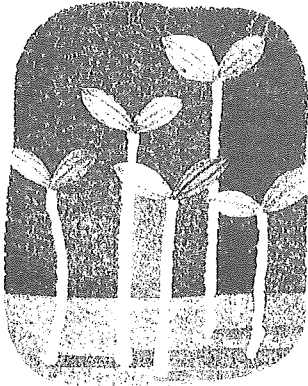


図 7.

アトピー性皮膚炎患者にフェキソフェナジン(120 mg/日)を 4 週間投与し, その投与前後でダニ抗原スクラッチテストを施行しその反応性を検討した。投与前に比べ紅斑反応, 膨疹反応は著明に抑制された。

文 献

- 1) Simons FER: H1-receptor antagonists: clinical pharmacology and therapeutics. *J Allergy Clin Immunol*, 84: 845-861, 1989.
- 2) Simons FER, Simons KJ: The pharmacology and use of H1-receptor-antagonist drugs. *N Engl J Med*, 330: 1663-1670, 1994.
- 3) Kawashima M, Tango T, Noguchi T, Inagi M, Nakagawa H, Harada S: Addition of fexofenadine to topical corticosteroid reduces the pruritus associated with atopic dermatitis in a 1-week randomized, multicentre, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Br J Dermatol*, 148: 1212-1221, 2003.
- 4) Furue M, Terao H, Koga T: Effects of cetirizine and epinastine on the skin response to histamine iontophoresis. *J Dermatol Sci*, 25: 59-63, 2001.
- 5) Morita K, Koga T, Moroi Y, Urabe K, Furue M: Rapid effects of olopatadine hydrochloride on histamine-induced skin response. *J Dermatol*, 29: 709-712, 2002.
- 6) Nakahara T, Urabe K, Moroi Y, Morita K, Furue M: Bepotastine besilate rapidly inhibits mite-antigen induced immediate reactions in atopic dermatitis. *J Dermatol Sci*, 32: 237-238, 2003.
- 7) 古江増隆, 中原剛士, 師井洋一, 占部和敬: ベシル酸ベポタスチンの即効性について. *臨床と研究*, 81: 1067-1070, 2004.
- 8) Urabe K, Nakahara T, Moroi Y et al: Mite-antigen induced immediate reactions in atopic dermatitis are inhibited by daily administration of fexofenadine. *J Dermatol*, 30: 847-848, 2003.
- 9) Takahashi H, Ishida-Yamamoto A, Iizuka H: Effects of bepotastine, cetirizine, fexofenadine, and olopatadine on histamine-induced wheal-and flare-response, sedation, and psychomotor performance. *Clin Exp Dermatol*, 29: 526-532, 2004.



皮膚科最新事情

アトピー性皮膚炎

ステロイドとタクロリムスが治療の両輪に

古江 増隆 九州大学大学院医学研究院皮膚科学教授

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。アトピーの炎症に対してはステロイド軟膏ならびにタクロリムス軟膏による外用療法が主として用いられている。本稿ではタクロリムス軟膏の位置付けおよびその利点について概説した。

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など、インターネットでも公開されている。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。

■ ステロイド外用薬療法

使用量も副作用もタクロリムスで減少

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カ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(乳児期)で90g以内、2歳以上13歳未満(幼小児期)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カ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(120ページ表1)。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ステロイド外用薬だけではうまくコントロールできない症例があり、このような難治性の患者さんが診療する側の大きな悩みであったこと③難治性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、ほかの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薬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療法を行っていた。このことは、これらの難治群はステロイド外用薬に抵抗する群であることを示している。

その後、タクロリムス外用薬の登場後に同様の使用

ふるえ ますたか氏 1980年東大卒。88年東大皮膚科講師、92年山梨医大皮膚科助教授、95年東大皮膚科助教授、97年より現職。2002-04年九大病院副病院長併任。

表1 ステロイド治療6カ月後の重症度推移
(タクロリムス市販前)

乳児期					
	治療前				
	最重症	重症	中等症	軽症	
治療後	最重症				
	重症	8*		1*	
	中等症	9	41	6*	
	軽症	6	57	76	
	詳細不明		1		
	計(207)	2	23	99	83

幼小児期					
	治療前				
	最重症	重症	中等症	軽症	
治療後	最重症	3*	2*		
	重症	5*	27*	3*	
	中等症	5	44	155	11*
	軽症	1	17	141	117
	詳細不明		1	2	6
	計(540)	14	91	301	134

思春期・成人期					
	治療前				
	最重症	重症	中等症	軽症	
治療後	最重症	15*	2*		
	重症	6*	65*	6*	
	中等症	7	58	161	4*
	軽症	2	21	92	64
	詳細不明	1	1		
	計(505)	31	147	259	68

*: 6カ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2 タクロリムス軟膏市販後の重症度推移

思春期・成人期					
	治療前				
	最重症	重症	中等症	軽症	
治療後	最重症				
	重症	5*	5*		
	中等症	5	30	31	3*
	軽症	5	20	79	32
	計(215)	15	55	110	35

*: コントロール不良群 (6%)

量調査 (215例、全例思春期・成人期、2000～01年調査) を行ったところ、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た³⁾。興味深いこととして、タクロリムス外用薬の登場によって思春期・成人期のコントロール不良群は6カ月間で6%に激減していた (表2)。また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の発現頻度も減少した。例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カ月後には18.7%と6カ月間で半減するともに軽度化している (表3)³⁾。

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しかなかった時には、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分かった。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。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カ月間の顔面のステロイド外用量が有意に多かった³⁾。

表3 タクロリムス使用によるステロイドの減量に伴う副作用発現率の変化

		合計				
		治療前	治療後	重症	軽度	
頬部の血管拡張	治療前	34.9%	18.7%	1.9%	6.5%	26.5%
	治療後	18.7%	0.0%	1.9%	16.8%	
顔面の多毛	治療前	4.7%	1.9%	0.0%	0.5%	4.2%
	治療後	1.9%	0.0%	0.0%	1.9%	
肘窩の皮膚萎縮	治療前	19.1%	13.6%	0.0%	2.3%	16.7%
	治療後	13.6%	0.0%	0.5%	13.1%	
膝窩の皮膚萎縮	治療前	18.1%	10.8%	0.0%	1.9%	16.3%
	治療後	10.8%	0.0%	0.5%	10.3%	

一方、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危惧されたが、皮膚感染症を増加させている明確な証拠は今のところ見いだせていない⁴⁾。タクロリムス外用によって特に顔面の皮疹が改善するためと思われるが、皮膚感染症はむしろ全般的に減少する³⁾。ただし、単純疱疹ウイルス感染症には十分留意すべきである。

ステロイドとの組み合わせ方が重要

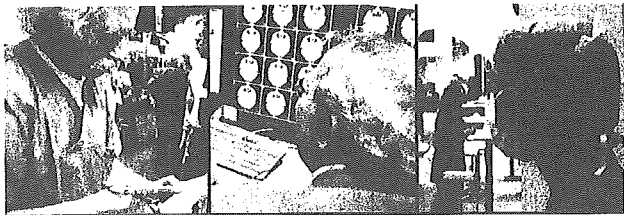
わが国で行われた大規模臨床試験を表4にまとめた。本剤は①長期間外用しても高い有効性は維持されること②経皮吸収され血中濃度が検出される症例は極めて少なく、検出されても微量であること③しかしながら外用量のモニタリングは大切であること——が明らかとなっている。また最も頻度の高い有害事象は外用部位の灼熱感であり、患者への十分な説明が必要である。この灼熱感外用開始初期に認められるが、外用開始数日後にはおおむね消失することが知られている⁵⁾。タクロリムス軟膏はステロイド外用と異なり、皮膚萎縮を来すようなホルモン作用はない⁶⁾。しかしながら総じてステロイド軟膏よりは効力が弱く、外用部位に灼熱感を呈する。現時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。

ガイドラインで強調されているように、本剤の1回塗布量は、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)は1g、6～12歳(20kg以上50kg未満)は2～4g、13歳以上(50kg以上)では5gを超えないようにする。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⁷⁾、このような使用量制限があっても、日常診療に支障を来すことはない。

本剤の登場によって、様々な外用療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年であるから⁸⁾、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。

表4 わが国におけるタクロリムス軟膏の主なEBM

西日本皮膚科 1997;59:427-435.
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。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%。
皮膚科紀要 1997;92:277-288.
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%。
西日本皮膚科 1997;59:94-103.
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%。
臨床医薬 2001;17:705-726.
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カ月～2年間外用。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;4.4 ng/mL。
臨床医薬 2003;19:569.
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;1.78 ng/mL)に検出された。
臨床医薬 2003;19:597-636.
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。
臨床医薬 2005;21:335-360.
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;1060日。中等度改善以上:52週以降90%。有害事象:皮膚刺激感;41%、皮膚感染症;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(0.5 ng/mL以下)。



MEDICA®

37th WORLD FORUM FOR MEDICINE

International Trade Fair
with Congress

第37回 国際医療機器展

www.medica.de

ドイツ・デュッセルドルフ

2005年11月16日～19日

デュッセルドルフ見本市日本代表部
（株）メッセ・デュッセルドルフ・ジャパン
〒102-0094
東京都千代田区紀尾井町4-1
ニューオータニガーデンコート7F
TEL: (03) 5210-9951
FAX: (03) 5210-9959
e-mail: mdj@messe-dus.co.jp


Messe
Düsseldorf

以前、タクロリムスを使用することでリンパ腫や皮膚癌が増える可能性が報道され、論議を巻き起こしたことがある。免疫抑制作用を持つ薬である以上、理論的に腫瘍が増加する可能性はあり、混乱を招いた。しかし現在では、正しい使用法を守っていれば問題ないという見解が主流である。

この薬は日本のみならず海外でも承認され、既に数十万人以上が治療を受けているが、患者にリンパ腫や皮膚癌が発生する割合は、健常人に発生する割合と変わらないと考えられている。

むしろ、患者さん（または家族）に薬の特徴や正しい使用法を理解してもらう方が副作用対策として重要であろう。成人では1回使用量5g、1日使用量10gという制限を守り、長時間の日光浴や日焼けサロンなど紫外線の暴露を避けるよう注意するなどだ。

なお、日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎治療問題委員会がこの問題の見解をまとめ、事務局のある金沢大学のサイトで公開している (<http://web.kanazawa-u.ac.jp/~med24/atopy/tacrolimus.html>)。

【参考文献】

- 1) 古江増隆, 古川福美, 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. 2004;114:135-142.
- 2) 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. 2003;148:128-133.
- 3) 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. 2004;31:277-283.
- 4) Fleischer AB, Ling M, Eichenfield L, Satoi Y, Jaracz E, Rico MJ, Maher RM, 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;47:562-570.
- 5) Soter NA, Fleischer AB Jr, Webster GF, Monroe E, Lawrence I. Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in adult patients: part II, safety. J Am Acad Dermatol. 2001;44 (1 Suppl): S39-46.
- 6) Reitamo S, Rissanen J, Remitz A, Granlund H, Erkko P, Elg P, Autio P, Lauerma AI. Tacrolimus ointment does not affect collagen synthesis: results of a single-center randomized trial. J Invest Dermatol. 1998;111:396-398.
- 7) Long CC, Finlay AY, Averill RW. The rule of hand: 4 hand areas = 2 FTU = 1 g. Archives of Dermatology. 1992;128:1129-30.
- 8) 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;65:177-186.



外用療法 1

ステロイド外用薬の使用法

古江増隆

ふるえ ますたか：九州大学大学院皮膚科学

● 要旨

アトピー性皮膚炎は遺伝的素因も含んだ多病因性の疾患であり、疾患そのものを完治させる薬物療法は現時点ではない。よって対症療法を行うことが原則となる。本邦ではアトピー性皮膚炎治療ガイドラインが作成され、日常診療に寄与している。本稿では、本症の薬物療法の基本の一つであるステロイド外用薬の使用法について解説した。

● はじめに

さまざまな皮膚疾患の治療において、ステロイド外用療法はきわめて重要な位置を占める。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上がらない。その使用法や使用量に対してより具体的なわかりやすい説明を行うことが肝要となる。アトピー性皮膚炎の治療では、乳児期から成人期まで幅広い年齢を対象とし患者数も多く、患者のみならず家族のQOLを含めた十分な説明が必要である。アトピー性皮膚炎の治療に関する EBM は http://www.kyudai-derm.org/atopy_ebm/index.html に掲載されている。また患者向けのサイトは、「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/>) を参照されたい。本稿では、具体的なステロイド外用指

導について解説したい。

● ステロイドの多彩な薬理作用

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。皮膚炎の場合、表皮細胞・線維芽細胞・肥満細胞などの炎症の場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。とくにT細胞の活性化を抑制するいわゆる免疫抑制作用が、さまざまな炎症性皮膚疾患に有効性を示す理由と考えられる。

● 日本皮膚科学会治療ガイドラインにおけるステロイド軟膏療法の骨子

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は表1のように統一されている¹⁾。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。顔面や頸部の皮疹に対してタクロリムス外

表 1 ステロイド外用薬のランク

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

用薬を用いる場合、1日1~2回を原則とし、症状の改善とともに間隔をあける。外用量については、ベリーストロングクラスのステロイド外用薬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5gないし10g程度の初期外用量で開始し、症状に合わせて漸減する使用法であれば3ヵ月間使用しても、一過性で可逆性の副腎機能抑制は生じうるものの、不可逆性の全身的副作用は生じない。3ヵ月以上にわたって1日5ないし10g程度のステロイド外用薬を連日継続して使用することはきわめて例外的であるが、その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、個々の患者で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、通常より少量の初期外用量で開始されるが、体重をもとに1日使用量を成人での使用量から換算し目安とする。

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、症状をみ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。顔面は高い薬剤吸収率を考慮して、原則としてミディアム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、間欠投与に移行し、休薬期間を設けながら使用する。近年しばしばみられる成人患者の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、局所の副作用の発生には注意が必要な部位であり、処方にあたっては十分な診察を行う。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、そのガイドラインに従って使用することも積極的に考慮する。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混同、および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、忌避が生じ、コンプライアンスの低下がしばしばみられる。その誤解を解くためには十分な診察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薬でみられる全身的副作用は起こりえない。局所的副作用のうち、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時に生じうるが、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みられることがあるが、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。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うる。

● ステロイド外用療法に適量について

日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎治療ガイドラインの骨子を上述したが、患者への説明にはもっと具体的な内容のものが要求される。実際、患者相談会では「ステロイド軟膏をいったいどのくらい塗ったらいいのか？」などという質問が最も多い。

第2指の指尖から遠位指節間関節部までの軟膏量で体表面積のおよそ2%（手掌面積の2倍に相当する）に外用できる^{2,3)}。5gチューブでは、体表面積の20%すなわち手の面積で20個分をおおうことができる。外用の適量を患者に説明するときには便利な目安である。全身にくまなく外用すると成人では25g、幼児ではおよそ15g、乳児ではおよそ10gが必要である。

以下にアトピー性皮膚炎患児の母親への説明の一例を示す。「お母さんの手で5個分の皮膚症状があったら、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。たとえばお母さんの手で2個分くらいに塗る場所が狭くなると、10日間で1本です。よくなったらステロイド軟膏を塗る日と保湿剤を塗る日を1日交代にしてみます。隔日外用でうまくいくようであれば、ステロイド軟膏外用を3日に1回、4日に1回と減らしていきます。赤みが再発した部位にはステロイド軟膏をきちんと塗るようにしてください。こうすると結果的に少ない使用量で良好なコントロールを得ることができます。」

1日2回外用も1回外用も4週間後の軽快率を評価すると有意差を認めないことが多い⁴⁾。外用回数が少なければ副作用は少ないことを考慮すると、急性増悪した皮疹には1日2回外用して軽快を早め、軽快したら1日1回外用させるようにするのがよい。

● 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、2歳未満のアトピー性皮膚炎患者の6ヵ月間のステロイド外用薬の総使用量の90%値（90%の患者はこの使用量以下を使っている）は90g、2歳以上13歳未満の患者の90%値は130g、13歳以上の患者の90%値は304gであった（表2）⁵⁾。表2をもとに各年齢層における平均体重を設定して体重あ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あたり1ヵ月に15g未満の使用量がほとんどであることを意味している。この使用量ではステロイド外用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

表 2 日常診療における 6 ヶ月間のステロイド外用薬使用量 (g)

		乳児期 (2 歳未満)	幼小児期 (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	130	304

表 3 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

発現するわけではなく、また 2 歳未満の患者の副作用の発現頻度はきわめて少ない (表 3)。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⁶⁾。加えてタクロリムス軟膏の使用によってステロイド軟膏使用量は減少し、そのためにステロイド外用に伴う局所性副作用も軽減することが明らかとなった⁶⁾。ステロイド外用薬の使用量が少なくなると、ステロイド外用による局所性副作用は 6 ヶ月間でおよそ半分に減少する (皮膚線条のみは不可逆性)⁶⁾。

● ステロイド外用薬による眼病変

ステロイドの全身投与やステロイド点眼薬に

よる白内障や緑内障の誘発はよく知られている。白内障は局所投与よりも全身投与によって、逆に緑内障は全身投与よりも局所投与によって高頻度に誘発される。アトピー性皮膚炎では白内障がしばしば合併し、ステロイド外用薬の副作用であると安易に診断されることがある。しかしアトピー性皮膚炎のおよそ 10% に若年性の白内障が併発することが明らかにされたのは 1936 年のことであり⁷⁾、ステロイド外用薬がはじめて臨床応用されたのが 1952 年であることを考慮しても、アトピー白内障は確固とした独立疾患として対処せねばならない。一方、眼瞼へステロイドを外用している場合には緑内障の発生には十分に留意する必要がある。

文献

- 1) 古江増隆, 古川福実, 秀道広, 竹原和彦. 日皮会誌 2004 ; 114 : 135-42.
- 2) Long CC, Finlay AY. Clinical & Experimental Dermatology 1991 ; 16 : 444-7.
- 3) Long CC, Finlay AY, Averill RW. Archives of Dermatology 1992 ; 128 : 1129-30.
- 4) Bleehen SS, Chu AC, Hamann I, Holden C, Hunter JA, Marks R. Br J Dermatol 1995 ; 133 : 592-7.
- 5) Furue M, Terao H, Rikihisa W, Urabe K, Kinukawa N, Nose Y, et al. Br J Dermatol 2003 ; 148 : 128-33.
- 6) Furue M, Terao H, Moroi Y, Koga T, Kubota Y, Nakayama J, et al. J Dermatol 2004 ; 31 : 277-83.
- 7) Brunsting LA. Arch Derm Syph 1936 ; 34 : 935-57.

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因子の疾患である。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。掻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、外用療法の指導演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>)^{1)~5)}。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)。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²⁾

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	成分	代表剤(商品名)
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 ビスターム ネリゾナ、テクスメテン パンドル
III群 strong	プロピオン酸デプロドン 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 ロコルテン アルメタ キンダベート ロコイド
V群 weak	プレドニゾロン 酢酸ヒドロコルチゾン	プレドニゾロン 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る。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、処方にあたって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

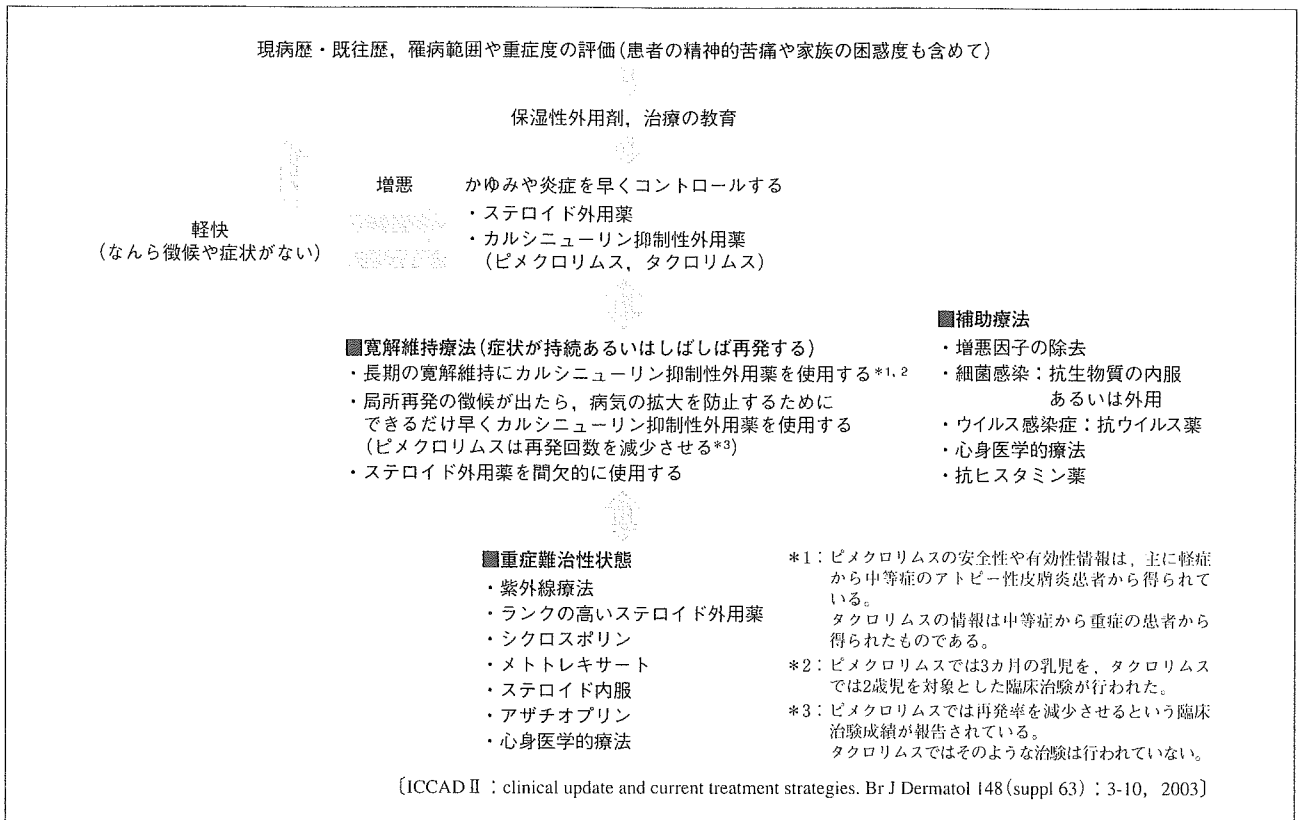


図1 アトピー性皮膚炎の治療手順

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。

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。

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)⁶⁾。

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²⁾と、寛解維持療

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いのかわかるか」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)^{7, 8)}。

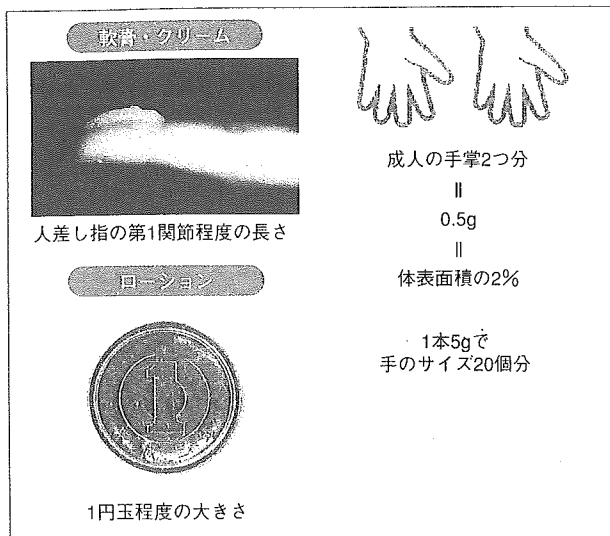


図2 Finger-tip unit

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
 斉藤隆三 : 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)⁹⁾。

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¹⁰⁾。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