

し、ステロイド外用剤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剤を使用する。また腋窩、ソケイ部、陰部でもステロイドの経皮吸収率が高いので、不可逆性の局所副作用である皮膚線条を引き起こさないように十分に注意する(図1)<sup>2)</sup>。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剤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

に当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。ステロイド外用剤に対する誤解(ステロイド内服剤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剤の副作用との混同が多い)から、ステロイド外用剤への恐怖感、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。

表1 ステロイド外用剤のランク

#### ストロングスト

- 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(ジフラール®、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®、シマロン®)
- 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®)
- 0.1% 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(パンドル®)

#### ストロング

- 0.3% プロピオン酸デプロドン(エクラール®)
- 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(プロパデルム®)
- 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% 吉草酸酢酸プレドニゾロン(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®)
- 0.1% 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®)
- 0.1% デキサメタゾン(オイラゾンD®、デキサメサゾン®)

#### ウィーク

- 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®)

日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎治療ガイドライン2004年改訂版を改変  
日皮会誌 114:135-142,2004

表2

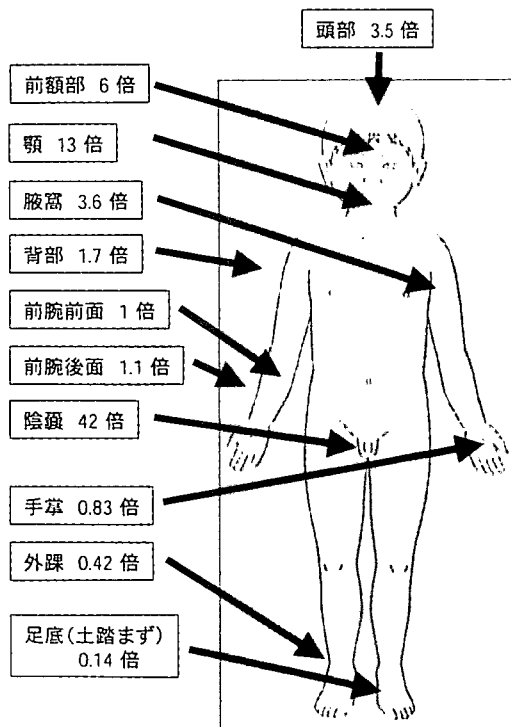
皮疹の重症度と外用薬の選択

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ク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

日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎治療ガイドライン2004年改訂版  
日皮会誌 114:135-142,2004

図1 ステロイド外用薬の部位別の吸収率

前腕屈側部の吸収率を1とした場合の、体の各部位の吸収率の比



Feldmann RJ and Maibach HI, 1967 より

最も多い。

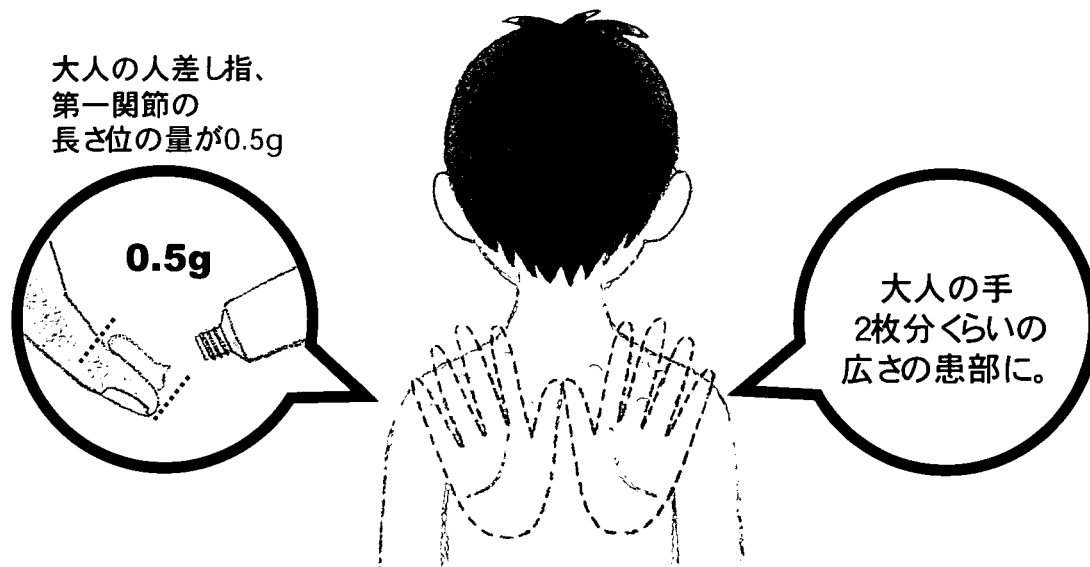
第2指の先端から第1関節部まで5gチューブから軟膏を出すと大体0.5gとなり、この量が成人の手で2枚分すなわち体表面積のおよそ2%に対する外用適量である(図2)<sup>3,4)</sup>。患者さんに分かりやすい言い方をすると、5gチューブ1本で手のサイズ20枚分である。たとえば、アトピー性皮膚炎のお子さんで悩んでいるお母さんに、以下のような説明をていねいにすると、十分な理解が得られる。「お子さんにお母さんの手で5枚分の皮膚症状があったら、1日1回塗るとして4日間で1本使用してください。塗り始めて3~4日で赤みや痒みは治まります。赤みがとれても、指でつまんでまだ硬いところは、柔らかくなるまで10日から2週間くらいは続けてください。2週間すると、塗る量ははずいぶん少なくなります。たとえばお母さんの手で2枚分くらいに塗る場所が狭くなると、10日間で1本です。」指でつまんで硬い苔癬化のある皮疹部は、苔癬化がなくなるまで継続外用した方がいい。もちろん、軟膏の使用量には個人差が多い。べとべと感を極端に嫌う患者さんは、軟膏はほとんど外用してくれない。クリームやローション剤を組み合わせる必要がある。医師はつまるところ、外用効果と使用量をモニターしながら治療経過をフォローしていく中で、個々の患者に適した外用指導をみつけていくわけである。しかし一度は上記のような説明を受けないと、適量概念がなかなか患者には伝わらない。

塗る範囲が広い場合には、指でこまめに塗ることは困難である。外用前に皮疹の面積が手何枚分かの見当をつけ、たとえば、患部の面積が手10枚分の場合には、あらかじめ5gチューブ半本分のステロ

## ステロイド外用薬 の適量について

ステロイド外用療法の子を上述したが、患者さんへの説明にはもっと具体的な説明が要求される。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

## 塗り薬の使用量の目安 (フィンガーチップユニット)



イド軟膏を小皿の上に取り出し、それを指でチョンチョンと患部全体に分布できるように置いていき、それから手のひらで塗り伸ばす。

外用回数は1日2回（朝、夕：入浴・シャワー浴後）を原則とする。症状が軽快したら、1日1回外用させる。ストロングクラス以上のステロイド軟膏は1日2回外用しても1回外用しても治療効果に有意差はない<sup>5,6)</sup>。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回外用して早く軽快させ、軽快したら1日1回外用させるようにするのがよい。ただし、マイルドクラスの場合には、1日2回外用の方が1日1回外用よりも有効である<sup>7)</sup>。

### ステロイド外用薬の副作用と 日常診療における使用量

ステロイド外用剤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みられる全身的副作用は起こり得ない。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<sup>8)</sup>。ステロイド外用剤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、ステロイド外用剤によるものではない。まれにステロイド外用剤によるアレルギー性接触皮膚炎が生じうる。一般にステロイドの経皮吸収率は正常皮膚の場合、単純塗布で3～5%、密封外用療

法で約28%とされている。角層を剥離した皮膚では、4～6時間後に78～90%が吸収される<sup>8,9)</sup>。皮膚のバリア機能が低下している病巣皮膚では、ステロイド経皮吸収率が上昇しているため、広範囲の皮疹にステロイドを外用した場合に副腎機能抑制を一過性に引き起こす。しかし抗炎症効果によってバリア機能が回復すると、ステロイドの経皮吸収は急激に減少するため、外用を継続しているにもかかわらず副腎機能抑制は回復することが多い。ちなみに0.12% betamethasone-valerate 軟膏（ストロングランク）では10gの密封外用療法、20gの単純塗布が副腎機能抑制を生じうる1日外用量であるという<sup>9)</sup>。またbetamethasone 0.5mg/日内服は、0.05% clobetasol 17-propionate 軟膏（ストロングストランク）10g/日単純塗布に相当するが、その40g/日単純塗布はbetamethasone 1mg/日内服以下に相当する<sup>9)</sup>。

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。我々の調査によると、2歳未満のアトピー性皮膚炎患者の6ヶ月間のステロイド外用薬の総使用量の90%値（90%の患者さん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135g、13歳以上の患者の90%値は304gであった（表3）<sup>10)</sup>。表3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ヶ月に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極めて少ない(表4)<sup>10)</sup>。

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>11)</sup>。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明らかに軽減することが明らかとなった<sup>9)</sup>。ステロイド外用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ヶ月間でおおよそ半分に減少する(皮膚線条のみは不

可逆性)<sup>11)</sup>。

上記のような情報を医師がしっかりと身につけて、1) 広範囲外用であっても2週間ほどであれば、持続的な全身性影響は心配する必要はないこと<sup>10-12)</sup>、2) 皮疹軽快時には保湿剤外用を主とし、増悪時にはステロイド軟膏をしっかりと外用させるというメリハリのある外用法を行うこと、3) 皮疹の重症度に合わせたステロイド軟膏の選択によって、局所性副作用をできるかぎり防止すること、4) そのために保湿剤やタクロリムス軟膏の併用療法に熟練すること、5) ステロイド外用使用量をモニターすること、を実践すべきである。

表3 日常診療における6ヶ月間のステロイド外用使用量 (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例	546例	515例
顔面	50% 値	1	0	0
	75% 値	5	5	15
	90% 値	10	15	35
総使用量	50% 値	25	45	95
	75% 値	43	80	180
	90% 値	90	135	304

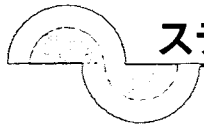
表4 合併症ならびにステロイド外用薬の局所性副作用

●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・毛囊炎	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%



## 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剤による白内障や緑内障の誘発はよく知られている<sup>13)</sup>。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<sup>14)</sup>、ステロイド外用剤がはじめて臨床応用されたのはその14年後の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) 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, 日皮会誌 114: 135-142, 2004
- 2) Feldmann RJ, Maibach HI. Regional variation in percutaneous penetration of <sup>14</sup>C cortisol in man. *J Invest Dermatol* 48: 181-183, 1967
- 3) Long CC, Finlay AY. The finger-tip unit—a new practical measure. *Clinical & Experimental Dermatology*. 16: 444-7, 1991
- 4) Long CC, Finlay AY, Averill RW. The rule of hand: 4 hand areas=FTU=1g. *Archives of Dermatology*. 128: 1129-30, 1992
- 5) Sudilovsky A, Muir JG, Bocobo FC. A comparison of single and multiple applications of halcinonide cream. *Int J Dermatol* 20: 609-613, 1981
- 6) Bleehen SS, Chu AC, Hamann I, Holden C, Hunter JA, Marks R. Fluticasone propionate 0.05% cream in the treatment of atopic eczema: a multicentre study comparing once-daily treatment and once-daily vehicle cream application versus twice-daily treatment. *Br J Dermatol* 133: 592-597, 1995.
- 7) Koopmans B, Lasthein Andersen B, Mork NJ, Austad J, Suhonen RE. Multicentre randomized double-blind study of locoid lipocream fatty cream twice daily versus locoid lipocream once daily and loco-base once daily. *J Dermatol Treat* 6: 103-106, 1995
- 8) 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
- 9) 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
- 10) 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.
- 11) 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* 31: 277-283, 2004.
- 12) Munro DD: The effect of percutaneously absorbed steroids on hypothalamic-pituitary-adrenal function after intensive use in in-patients. *Br J Dermatol* 94 (suppl 12): 67-76, 1976
- 13) 古江増隆, アトピー白内障とステロイド外用, *日本白内障学会誌*13: 58-61, 2001
- 14) Brunsting LA: Atopic dermatitis (disseminated neurodermatitis) of young adults. *Arch Derm Syph* 34: 935-957, 1936



## 皮膚科領域における 抗ヒスタミン薬の役割と使い方



### 7. 抗ヒスタミン薬のEBM 2) ガイドラインなどから

Furue Masutaka  
古江 増隆\*

\*九州大学大学院医学研究院皮膚科学教授

#### はじめに

抗ヒスタミン薬は、蕁麻疹、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎など様々なアレルギー疾患の治療薬として頻用されている<sup>1)</sup>。第一世代の抗ヒスタミン薬は、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、第二世代の抗ヒスタミン薬は、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<sup>2)</sup>。第二世代の抗ヒスタミン薬は、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。各種皮膚疾患における抗ヒスタミン薬の位置づけについては他稿で詳述されているので、本稿ではそれらの行間を埋めるような部分に焦点を当てたい。

#### 治療ガイドラインにおける 抗ヒスタミン薬の位置づけ

日本皮膚科学会のアトピー性皮膚炎治療ガイドラインでは、「アトピー性皮膚炎の痒みという苦痛の軽減と、痒みによる掻破のための悪化を予防する目的で、抗ヒスタミン作用を有する薬剤を使用する」と記載されている<sup>3)</sup>。2003年に公表されたInternational Consensus Conference on Atopic Dermatitis II (ICCAD II)によるコンセンサスガイドラインでも、抗ヒスタミン薬はステロイド外用薬・タクロリムス軟膏による外用療法の補助療法としての位置づけを得ている<sup>4)</sup>。

抗ヒスタミン薬は、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。抗ヒスタミン薬による痒み抑制効果については、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](http://www.kyudai-derm.org/atopy_ebm/index.html)) ので、ここではその一部を紹介する。

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、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。なかでも、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検ランダム化比較試験によって、フェキソフェナジンが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<sup>5)</sup>。

日本皮膚科学会の蕁麻疹・血管性浮腫の治療ガイドラインでは、「多くの急性蕁麻疹およびほとんどの慢性蕁麻疹、血管性浮腫においては、ヒスタミンH<sub>1</sub>受容体

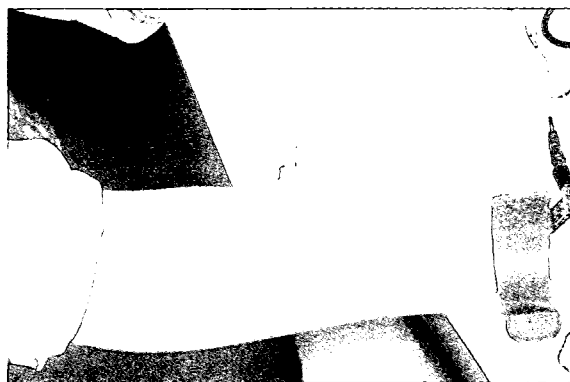


図1 ヒスタミンイオントフォレーシス法の実際

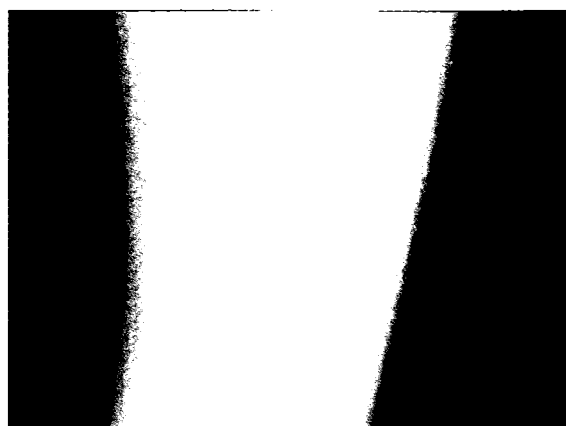


図2 ヒスタミンによる紅斑，膨疹

拮抗薬の継続的内服が最も有効である」と述べられている<sup>9)</sup>。海外の蕁麻疹・血管浮腫の治療ガイドラインや総説でも、中枢性副作用の少ない第二世代の抗ヒスタミン薬を第一選択とすることが明示されている<sup>7,8)</sup>。

### ○第二世代抗ヒスタミン薬を ○第一選択とすべき

抗ヒスタミン薬には、眠気や倦怠感などの副作用がある。そのため、運転や危険な労働の際には十分留意するように指示すべきことは周知の事実である。しかし、このような中枢鎮静性副作用は年齢を問わず、勉学、労働業務、日常生活のあらゆる場面で不利益を与えていると考えられる。第一世代の抗ヒスタミン薬はH<sub>1</sub>ヒスタミン受容体以外の受容体にも結合するために、抗セロトニン作用、抗コリン作用、抗アルファアドレナリン作用を示すだけでなく、脂溶性の高い低分子であることから血液脳関門を通過しやすいため、中枢性鎮静作用を示す<sup>9)</sup>。

第一世代の抗ヒスタミン薬はOTC(over-the-counter)薬として市販されていることが多いが、小児では過剰投与になったり、逆に痙攣や神経過敏などの中枢刺激作用を示すこともある<sup>9)</sup>。抗ヒスタミン薬による鎮静作用は、本人が全く自覚していないこともあるので留意すべきである<sup>10)</sup>。Vuurmanらは、季節性アレルギー性鼻炎を有する10~12歳の児童にジフェンヒドラミン、ロラタジン、プラセボを投与し、その間の学習効果を健常コントロール児童と比較した。ジフェンヒドラミン内服群の学習効果が最も劣っており、次いでロラタジン内服群、プラセボ内服群、健常コントロールの順であった<sup>11)</sup>。すなわち、アレルギー性鼻炎はそれだけで学習効果を低下させてしまうが、鎮静作用

の強い抗ヒスタミン薬を内服させると、さらに学習効果を低下させてしまうという結果であった<sup>11)</sup>。学童の勉学への影響を考慮すると、鎮静作用の少ない第二世代の抗ヒスタミン薬の投与を第一選択にすべきである。

### ○継続投与について

抗ヒスタミン薬は規則正しく内服した方がより有効であり、継続投与しても効果は減弱しないことが知られている<sup>12)</sup>。わが国の大規模調査でも、間歇投与よりも継続投与の方が痒み抑制効果が高いことが知られている<sup>13)</sup>。第二世代の抗ヒスタミン薬で効果が低い場合には、内服量を増量したり、第一世代の抗ヒスタミン薬を追加投与すると有効率が高くなることが知られている<sup>8,14)</sup>。

### ○長時間作用型第二世代抗ヒスタミン薬

ヒスタミンを用いた皮膚テストには、皮内注射やブリックテスト、スクラッチテストが用いられ、抗ヒスタミン薬の効果などが検討されている。セチリジンとエピナスチンは、1日1回の内服で有効な長時間作用型抗ヒスタミン薬として知られているが、われわれ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<sup>15)</sup>。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時間後頃より発現し、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。ヒスタミン誘発性痒みも、抑制ピーク時に強く抑制した。

### 〇〇〇 〇即効型第二世代抗ヒスタミン薬

最近、わが国で開発されたオロパタジンやベポタスチンには、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<sup>16-18)</sup>。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<sup>16)</sup>。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<sup>16)</sup>。

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<sup>17)</sup>。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<sup>18)</sup>。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<sup>19)</sup>。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<sup>19)</sup>。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、患者個々に有効な薬剤を選択していくことが重要と思われる。

### 〇〇〇 〇文 献

- 1) Simons FER: H<sub>1</sub>-receptor antagonists: clinical pharmacology and therapeutics. *J Allergy Clin Immunol* 1989; **84**: 845-861.
- 2) Simons FER, Simons KJ: The pharmacology and use of H<sub>1</sub>-receptor-antagonist drugs. *N Engl J Med* 1994; **330**: 1663-1670.
- 3) 古江増隆, 古川福実, 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改訂委員会: 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.
- 4) 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): 3-10.
- 5) Kawashima M, Tango T, Noguchi T, et al: 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* 2003; **148**: 1212-1221.
- 6) 秀 道広, 古江増隆, 池澤善郎ほか: 蕁麻疹・血管性浮腫の治療ガイドライン. *日皮会誌* 2005; **115**: 703-715.
- 7) Muller BA: Urticaria and angioedema: a practical approach. *Am Fam Physician* 2004; **69**: 1123-1128.
- 8) Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Canonica W, et al: EAACI/GA2LEN/EDF guideline: management of urticaria. *Allergy* 2006; **61**: 321-331.
- 9) Blaiss MS; Allergic Rhinitis in Schoolchildren Consensus Group: Allergic rhinitis and impairment issues in schoolchildren: a consensus report. *Curr Med Res Opin* 2004; **20**: 1937-1952.
- 10) Vuurman EF, Rikken GH, Muntjewerff ND, et al: Effects of desloratadine, diphenhydramine, and placebo on driving performance and psychomotor performance measurements. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; **60**: 307-313.
- 11) Ng KH, Chong D, Wong CK, et al: Central nervous system side effects of first- and second-generation antihistamines in school children with perennial allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled comparative study. *Pediatrics* 2004; **113**: e116-e121.
- 12) Nash DR: Allergic rhinitis. *Pediatr Ann* 1998; **27**: 799-808.
- 13) 川島 眞, 原田昭太郎: 抗アレルギー薬を併用した標準的薬物療法がアトピー性皮膚炎患者の痒みとQuality of Life(QOL)に及ぼす影響に関する調査. *臨皮* 2006; **60**: 661-667.
- 14) Greaves M: Chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2000; **105**: 664-672.
- 15) Furue M, Terao H, Koga T: Effects of cetirizine and epinastine on the skin response to histamine iontophoresis. *J Dermatol Sci* 2001; **25**: 59-63.
- 16) Morita K, Koga T, Moroi Y, et al: Rapid effects of olopatadine hydrochloride on histamine-induced skin response. *J Dermatol* 2002; **29**: 709-712.
- 17) Nakahara T, Urabe K, Moroi Y, et al: Bepotastine besilate rapidly inhibits mite-antigen induced immediate reactions in atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* 2003; **32**: 237-238.
- 18) 古江増隆, 中原剛士, 師井洋一ほか: ベシル酸ベポタスチンの即効性について. *臨牀と研究* 2004; **81**: 1067-1070.
- 19) 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* 2004; **29**: 526-532.





◆特集／アトピー性皮膚炎最前線

アトピー性皮膚炎とステロイド・タクロリムス

古江増隆\*

**Key words** : アトピー性皮膚炎 (atopic dermatitis), カルシニューリン阻害薬 (calcineurin inhibitors), タクロリムス軟膏 (tacrolimus), ステロイド軟膏 (corticosteroids), 治療ガイドライン (guideline)

**Abstract** 皮膚アレルギー疾患のなかで、アトピー性皮膚炎は遺伝的素因に基づく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。我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。アトピー性皮膚炎の炎症に対してはステロイド外用剤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。本稿ではアトピー性皮膚炎治療におけるステロイド・タクロリムス外用療法の位置づけ、効果、副作用、具体的な使用方法について概説した。

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極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分かりやすい説明を行うことが肝要となる。例えば、アトピー性皮膚炎の治療では乳児期～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](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いっしょに考えましょう」(<http://www.kyudai-derm.org/atopy/>) を参照されたい。治療ガイドラインの詳細につい

ては、皮膚科専門医を対象とした日本皮膚科学会治療ガイドライン (<http://www.dermatol.or.jp/>) ならびに一般臨床医を広く対象とした厚生労働省治療ガイドライン (<http://www.mhlw.go.jp/new-info/kobetu/kenkou/ryumachi/index.html>) を参照していただきたい<sup>1)</sup>。ステロイド外用薬の有効性の EBM については、前記のホームページに詳述してある。本稿では「得られた EBM に基づいた患者への具体的な説明」に焦点を当てて論じたい。

ステロイド外用剤のランクおよび  
剤型による使い分け

ステロイド外用剤のランクおよび皮疹の重症度に合わせた選択の仕方を、表 1, 2 に示した<sup>1)</sup>。軟膏、クリーム、ローション、テープ剤などの剤型の選択は、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、ステロイド外用剤のランクを下げる、あるいはステロイドを含まない外用剤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歇投与を行いながら、再燃のないことを確認する必要がある。外用量については、ベリース

\* Masutaka FURUE, 〒812-8582 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, 教授

表 1. ステロイド外用剤のランク  
(文献 1 より引用改変)

<b>ストロングエスト</b>	
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(ジフラル®、ダイアコート®)
<b>ベリーストロング</b>	
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(トブシム®、シマロン®)
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®)
0.1%	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(パンテル®)
<b>ストロング</b>	
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(ポアラ®, 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(プロパデルム®)
0.025%	フルオシノロンアセトニド(フルコート®)
<b>ミディアム</b>	
0.3%	吉草酸酢酸プレドニソロン(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®)
0.1%	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®)
0.1%	デキサメタゾン(オイラゾン D®, デキサメタゾン®)
<b>ウィーク</b>	
0.5%	プレドニソロン(プレドニゾン®)
1%	酢酸ヒドロコルチゾン(コルテス®)

トロングクラスのステロイド外用剤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 か月間使用しても、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 か月以上にわたって 1 日 5g ないし 10g 程度のステロイド外用剤を連日継続して使用することは極めて例外的であるが、そのような例では全身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剤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されるが、体重を基に 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剤を中止する際には、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歌投与を行い徐々に中止する。ただし、ステロイド外用剤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剤を使用する。また腋窩、鼠径部、陰部でもステロイドの経皮吸収率が高いので、不可逆性の局所副作用である皮膚線条を引き起こさないように十分に注意する(図 1)<sup>2)</sup>。その場合でも 1 日 2 回の外用は 1 週間程度にとどめ、間歌投与に移行し、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

	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エストク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

表 2.  
皮疹の重症度と外用薬の選択  
(文献 1 より)

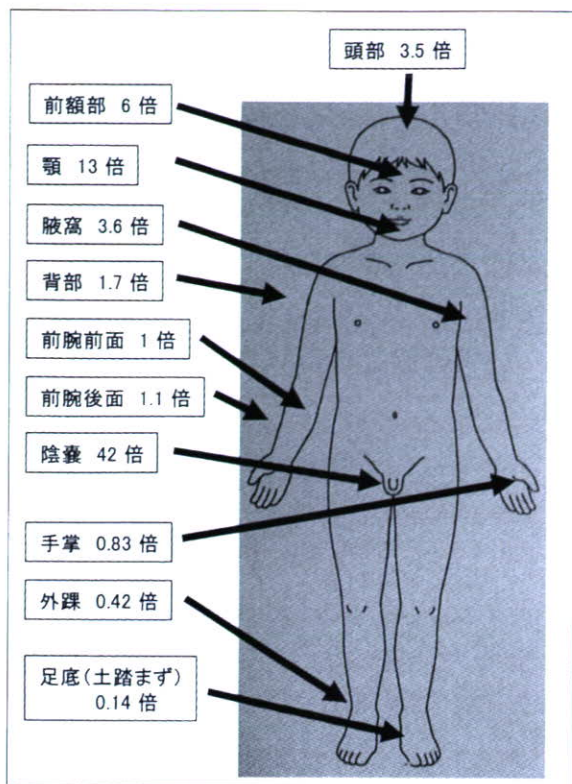


図 1. ステロイド外用薬の部位別の吸収率  
前腕屈側部の吸収率を 1 とした場合の、体の各部位の吸収率の比。(文献 2 より)

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剤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。ステロイド外用剤に対する誤解(ステロイド内服剤の副作用と混同、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剤の副作用との混同が多い)から、ステロイド外用剤への恐怖感、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。

### ステロイド外用薬の適量について

ステロイド外用療法の骨子を前述したが、患者へはもっと具体的な説明が要求される。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 指の先端から第 1 関節部まで 5g チュー

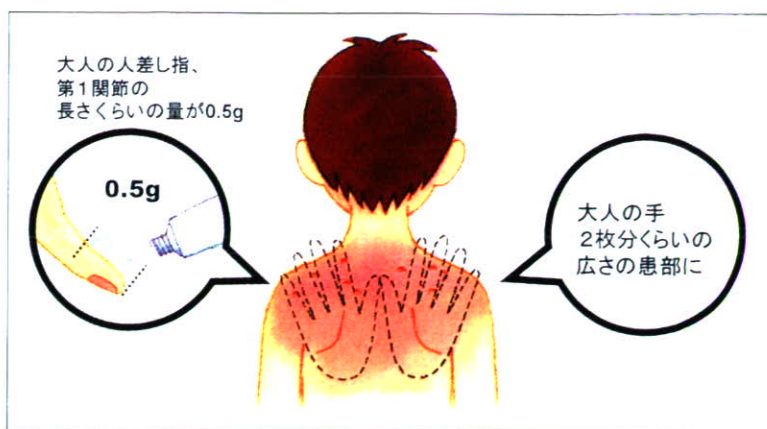


図 2. 塗り薬の使用量の目安(フィンガーチップユニット)

ブから軟膏を出すと大体 0.5g となり、この量が成人の手で 2 枚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>3)4)</sup>。患者に分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 枚分である。例えば、アトピー性皮膚炎の子どもで悩んでいる母親に、以下のような説明を丁寧にする、十分な理解が得られる。「お子さんにお母さんの手で 5 枚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 日で赤みやかゆみは治まります。赤みがとれても、指でつまんでまだ硬いところは、軟らかくなるまで 10 日~2 週間くらいは続けてください。2 週間すると、塗る量は少しずつ少なくなります。例えばお母さんの手で 2 枚分くらいに塗る場所が狭くなると、10 日間で 1 本です」。指でつまんで硬い苔癬化のある皮疹部は、苔癬化がなくなるまで継続外用したほうが良い。もちろん、軟膏の使用量には個人差が多い。ベトベト感を極端に嫌う患者は、軟膏はほとんど外用してくれない。クリームやローション剤を組み合わせる必要がある。医師はつまるところ、外用効果と使用量をモニターしながら治療経過をフォローしていくなかで、個々の患者に適した外用指導を見つけていくわけである。しかし一度は上記のような説明をしないと、適量の概念がなかなか患者には伝わらない。

塗る範囲が広い場合には、指でこまめに塗ることは困難である。外用前に皮疹の面積が手何枚分かの見当をつけ、例えば、患部の面積が手の 10 枚分の場合には、あらかじめ 5g チューブ半本分のステロイド軟膏を小皿の上に取り出し、それを

表 3. 日常診療における 6 か月間のステロイド外用使用量 (g)

		乳児期	幼・小児期	思春期・成人期
		2 歳未満	2 歳以上 13 歳未満	13 歳以上
症例数		210 例	546 例	515 例
顔 面	50%値	1	0	0
	75%値	5	5	15
	90%値	10	15	35
総使用量	50%値	25	45	95
	75%値	43	80	180
	90%値	90	135	304

指でチョンチョンと患部全体に分布できるように置いていき、それから手のひらで塗り延ばす。

外用回数は 1 日 2 回(朝, 夕:入浴・シャワー浴後)を原則とする。症状が軽快したら, 1 日 1 回外用させる。ストロングクラス以上のステロイド軟膏は 1 日 2 回外用しても 1 回外用しても治療効果に有意差はない<sup>5)6)</sup>。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 回外用して早く軽快させ, 軽快したら 1 日 1 回外用させるようにするのがよい。ただし, マイルドクラスの場合には, 1 日 2 回外用のほうが 1 日 1 回外用よりも有効である<sup>7)</sup>。

### ステロイド外用薬の副作用と 日常診療における使用量

ステロイド外用剤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, ステロイド瘡瘡, 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ときに生じうるが, 中止あるいは適切な処置により回復する<sup>1)</sup>。ステロイド外用剤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, ステロイド外用剤によるものではない。稀にステロイド外用剤によるアレルギー性接触皮膚炎が生じうる。一般にステロイドの経皮吸収率は正常皮膚の場合, 単純塗布で 3~5%, 密封外用療法で約 28%とされている。角層を剥離した皮膚では, 4~6 時間後に 78~90%が吸収される<sup>8)9)</sup>。皮膚のバリア機能が低下している病巣皮膚では, ステロイド経皮吸収率が上昇しているため, 広範囲の皮疹にステロイドを外

表 4. 合併症ならびに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
	<b>●アトピー性皮膚炎に伴う合併症</b>		
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	7.0%	9.0%	0.2%
<b>●ステロイド外用薬の局所性副作用</b>			
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%
瘡瘡・毛嚢炎	0%	1.3%	8.2%
多毛	0.5%	1.0%	2.7%
細菌感染症	1.4%	2.1%	2.5%
真菌感染症	1.9%	0.6%	1.2%
酒皰様皮膚炎	0%	0.4%	3.1%
接触皮膚炎	0%	0.4%	0.8%
皮膚線条	0%	0%	1.0%

用した場合に副腎機能抑制を一過性に引き起こす。ちなみに 0.12% 吉草酸ベタメタゾン軟膏(ストロングランク)では 10 g の密封外用療法, 20 g の単純塗布が副腎機能抑制を生じうる 1 日外用量であるという<sup>8)</sup>。またベタメタゾン 0.5 mg/日内服は, 0.05% プロピオン酸クロベタゾール軟膏(ストロングストラック)10 g/日単純塗布に相当するが, その 40 g/日単純塗布はベタメタゾン 1 mg/日内服以下に相当する<sup>9)</sup>。

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。我々の調査によると, 2 歳未満のアトピー性皮膚炎患者の 6 か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 90 g, 2 歳以上 13 歳未満の患者の 90%値は 135 g, 13 歳以上の患者の 90%値は 304 g であった(表 3)<sup>10)</sup>。図 2 を基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 10 kg 当たり 1 か月に 15 g 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



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
顔面・頸部	50%値	29(g)	0(g)
	75%値	49	5
	90%値	70	15
躯幹・四肢	50%値	0	75
	75%値	10	175
	90%値	75.8	322
保湿性外用薬		50%値	130(g)
		75%値	315
		90%値	600

に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極めて少ない(表4)<sup>10)</sup>。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>11)</sup>。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明らかに軽減することが明らかとなった<sup>8)</sup>。ステロイド外用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か月間でおおよそ半分に減少する(皮膚線状のみは不可逆性)<sup>11)</sup>。前記のような情報を医師がしっかりと身につけて、①広範囲外用であっても2週間ほどであれば、持続的な全身性影響は心配する必要はないこと<sup>10)~12)</sup>、②皮疹軽快時には保湿剤外用を主とし、増悪時にはステロイド軟膏をしっかりと外用させるというメリハリのある外用法を行うこと、③皮疹の重症度に合わせたステロイド軟膏の選択によって、局所性副作用をできる限り防止すること、④そのために保湿剤やタクロリムス軟膏の併用療法に熟練すること、⑤ステロイド外用使用量をモニターすること、を実践すべきである。

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%

### 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分かった(表5)<sup>11)</sup>。顔面へのタクロリムス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3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)。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

### 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剤による白内障や緑内障の誘発はよく知られている<sup>13)</sup>。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<sup>14)</sup>、ステロイド外用剤が初めて臨床応用されたのは16年後の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。

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

		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)%

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る局所性副作用の発現率を示している。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 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、既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。確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<sup>11)</sup>。

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みると、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いだせていない。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<sup>11)</sup>。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ごとく思春期・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 4)<sup>10)</sup>、明らかな増加とするべきかどうか今後の調査が待たれる。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<sup>15)</sup>。

### 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、我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。212 例(16 歳以上)を対象とした 2 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<sup>16)</sup>。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軟膏群で 35.7% であった。灼熱感の有害事象は 0.1% タクロリムス群: 80%, 0.1% プロピオン酸アルクロメタゾン軟膏群: 6.6% に認められている<sup>17)</sup>。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: 59.1%, 0.12% 吉草酸ベタメタゾン軟膏群: 8.9% に認

められた<sup>18)</sup>。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おおよそ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)<sup>19)</sup>。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(ミディアムランク)のアルメタ軟膏よりは高く、ランク3群(ストロングランク)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極めて少なく、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<sup>20)</sup>。

幼小児期患者でも前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2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<sup>21)</sup>。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3ng/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<sup>22)</sup>。ついで上記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：1060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。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%以上の症例では、血中濃度は検出限界以下(0.5ng/ml以下)であった<sup>23)</sup>。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、我が国では、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<sup>24)</sup>。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、極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<sup>25)</sup>。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なかに組み込まれている。特に、経皮吸収のよい顔面・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、アメリカ 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うえ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が諸外国で急増したことも挙げられている<sup>1)</sup>。

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)では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<sup>1)</sup>。1gの軟膏で成人の手4枚分を十分に覆うことができるので<sup>4)</sup>、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の交互療法は、ベリーストロングランクと保湿薬との間の交互療法よりも、苔癬化を有意に抑制する<sup>26)</sup>。タクロリムス軟膏の灼熱感も保湿ローションの前投与で有意に抑制される<sup>27)</sup>。繰り返しになるが、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。ステロイド軟膏が始めて臨床に供されたのが1952年のことであるので<sup>28)</sup>、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) 古江増隆, 古川福実, 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, 114: 135-142, 2004.
- 2) Feldmann RJ, Maibach HI: Regional variation in percutaneous penetration of <sup>14</sup>C cortisol in man. *J Invest Dermatol*, 48: 181-183, 1967.
- 3) Long CC, Finlay AY: The finger-tip unit—a new practical measure. *Clinical & Experimental Dermatology*, 16: 444-447, 1991.
- 4) Long CC, Finlay AY, Averill RW: The rule of hand: 4 hand areas=2 FTU=1g. *Archives of Dermatology*, 128: 1129-1130, 1992.
- 5) Sudilovsky A, Muir JG, Bocobo FC: A comparison of single and multiple applications of halcinonide cream. *Int J Dermatol*, 20: 609-613, 1981.
- 6) Bleehen SS, Chu AC, Hamann I et al: Fluticasone propionate 0.05% cream in the treatment of atopic eczema: a multicentre study comparing once-daily treatment and once-daily vehicle cream application versus twice-daily treatment. *Br J Dermatol*, 133: 592-597, 1995.
- 7) Koopmans B, Lasthein AB, Mork NJ et al: Multicentre randomized double-blind study of locoid



- lipocream fatty cream twice daily versus locoid lipocream once daily and loco-base once daily. *J Dermatol Treat*, 6 : 103-106, 1995.
- 8) 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.
  - 9) 武田克之, 原田種雄, 安里哲時ほか：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.
  - 10) 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.
  - 11) 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*, 31 : 277-283, 2004.
  - 12) Munro DD : The effect of percutaneously absorbed steroids on hypothalamic-pituitary-adrenal function after intensive use in in-patients. *Br J Dermatol*, 94 (suppl 12) : 67-76, 1976.
  - 13) 古江増隆：アトピー白内障とステロイド外用。日本白内障学会誌, 13 : 58-61, 2001.
  - 14) Brunsting LA : Atopic dermatitis (disseminated neurodermatitis) of young adults. *Arch Derm Syph*, 34 : 935-957, 1936.
  - 15) 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*, 47 : 562-570, 2002.
  - 16) 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, 59 : 427-435, 1997.
  - 17) 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, 92 : 277-288, 1997.
  - 18) FK506 軟膏研究会：FK506 軟膏第 III 相比較試験—アトピー性皮膚炎(躯幹・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—。西日皮膚科, 59 : 870-879, 1997.
  - 19) 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, 17 : 705-726, 2001.
  - 20) Soter NA, Fleischer AB Jr, Webster GF et al : Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in adult patients : part II, safety. *J Am Acad Dermatol*, 44 (1 Suppl) : S39-46, 2001.
  - 21) 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, 19 : 569-595, 2003.
  - 22) 大槻マミ太郎, 川島 眞, 柴田義貞ほか：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, 19 : 597-636, 2003.
  - 23) 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, 21 : 335-360, 2005.
  - 24) Reitamo S, Rissanen J, Remitz A et al : Tacrolimus ointment does not affect collagen synthesis : results of a single-center randomized trial. *J Invest Dermatol*, 111 : 396-398, 1998.
  - 25) 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*, 148 (Suppl 63) : 3-10, 2003.
  - 26) 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*, 31 : 524-528, 2004.
  - 27) 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, 67 : 56-59, 2005.
  - 28) 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.

## Visual analogue scale (VAS) で評価した ベシル酸ベポタスチンによる慢性蕁麻疹の治療効果

大日 輝記 室田 浩之 片山 一郎 神戸 直智  
宮地 良樹 今福 信一 寺尾 浩 古江 増隆

ベシル酸ベポタスチンは抗アレルギー薬の中でも最高血中濃度到達時間が短く、蕁麻疹患者に対する投与での効果発現時間も短いことが知られている。ベシル酸ベポタスチンによる慢性蕁麻疹の治療効果を評価するために、慢性蕁麻疹と診断された患者46例に対して、初診時及び再診時に、医師による対面アンケートで、痒みの頻度、効果発現時間を調査した。また、visual analogue scale (VAS) で、痒み、眠気、生活への支障度を評価した。患者の70%で、服用後1時間以内に治療効果を実感できた。また、VASによる評価で、痒みが有意に軽減し、生活支障度が有意に低下した。眠気は治療開始前後で同程度であった。ベシル酸ベポタスチンは慢性蕁麻疹の治療においても、対症的即効性及び予防的症狀改善効果が示された。以上より、ベシル酸ベポタスチンは慢性蕁麻疹の治療に有用であると考えた。(皮膚の科学, 6:513-518, 2007)

キーワード：ベシル酸ベポタスチン, 慢性蕁麻疹, アンケート

### はじめに

選択的ヒスタミンH<sub>1</sub>受容体拮抗薬であるベシル酸ベポタスチン(タリオン®)は、慢性蕁麻疹に対する有効性が示されており、治療に広く用いられている<sup>1-5)</sup>。ベシル酸ベポタスチンは最高血中濃度到達時間(T<sub>max</sub>)が1.2時間と短い<sup>6)</sup>。我々はこれまでに、アトピー性皮膚炎患者及びスギ花粉症の患者で、イオントフォレーシス法によるヒスタミン皮内投与に伴う紅斑、膨疹、痒み

の皮膚反応を誘発し、ベシル酸ベポタスチン10mg経口投与を行ったところ、服用後30分から各々の皮膚反応が軽減し、治療効果を発現することを報告した<sup>7, 8)</sup>。慢性蕁麻疹に対する臨床的速効性も知られている<sup>9, 10)</sup>。我々も最近、蕁麻疹患者25例で効果発現時間を検討し、89%の患者で60分以内に効果が発現したことを報告した<sup>11)</sup>。

Teruki DAINICHI, M.D. and Masutaka FURUE, M.D.  
九州大学皮膚科  
〒812-8582 福岡市東区馬出3-1-1  
Hiroyuki MUROTA, M.D. and Ichiro KATAYAMA, M.D.  
大阪大学皮膚科  
〒565-0871 吹田市山田丘2-2  
Naotomo KAMBE, M.D. and Yoshiki MIYACHI, M.D.  
京都大学皮膚科  
〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町54  
Shinichi IMAFUKU, M.D.  
北九州市立医療センター皮膚科  
〒802-0077 北九州市小倉北区馬借2-1-1  
Hiroshi TERAU, M.D.  
浜の町病院皮膚科  
〒810-8539 福岡市中央区舞鶴3-5-27  
2007年9月1日掲載決定

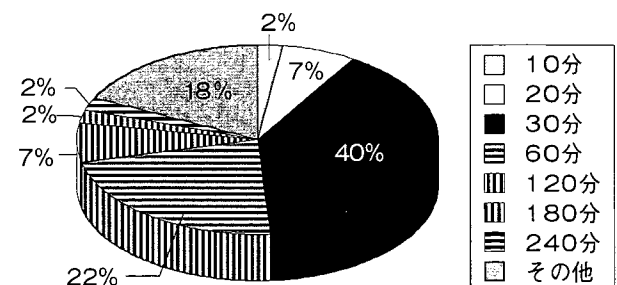
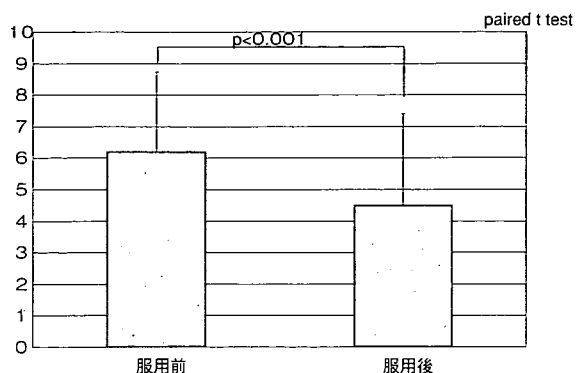
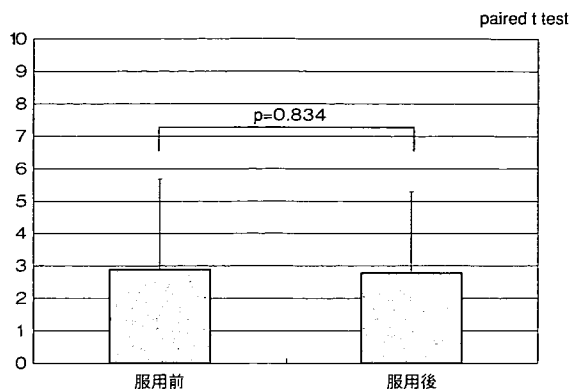


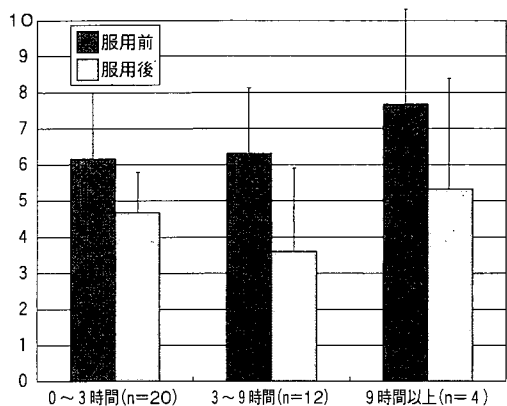
Fig. 1 効果発現時間の評価  
1時間以内に効果が得られた患者は70.0% (32/46)であった。



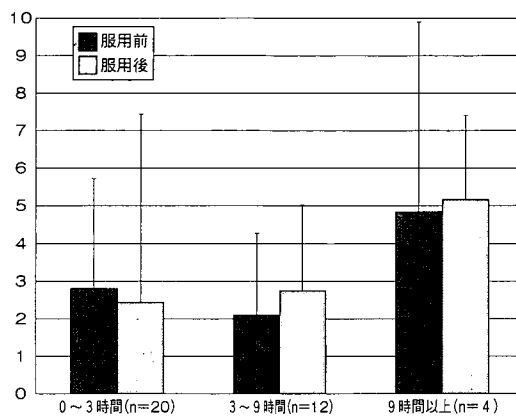
a



a



b



b

Fig. 2 VASによる痒みの評価

(a) 46例中39例(84.8%)で痒みの軽減が認められ、VAS平均値も6.2から4.5へと有意に低下した。(b) 治療開始前に痒みを感じた時間で、0~3時間、3~9時間、9時間以上の3群に分けて痒みの推移を評価した。VAS平均値は、0~3時間の群(n=20)で6.2から4.7、3~9時間の群(n=12)で6.3から3.6、9時間以上の群(n=4)で7.7から5.3へと低下し、いずれの群でも同様の改善を認めた。(Fig. 2~4で、棒グラフ上の線は標準偏差を示す。)

Fig. 3 VASによる昼間の眠気の評価

(a) 昼間眠気が大幅に軽減した症例も認められたが、VAS平均値は、服用前後で同程度であった。(b) 痒みを感じた時間群別の評価。治療前に痒みを感じた時間に係わらず同様の傾向を認めた。

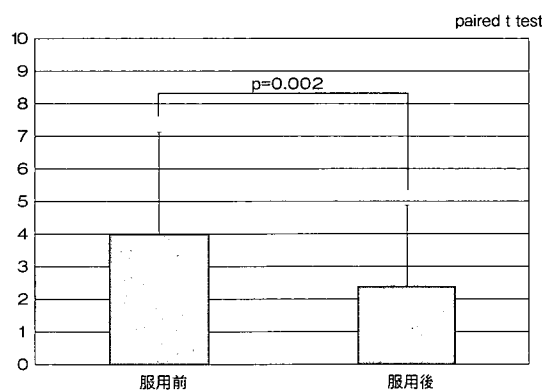
最近、ベシル酸ベボタスチンによる蕁麻疹の治療効果を、痒みのVAS (visual analogue scale) で評価した報告がなされたが<sup>12, 13)</sup>、治療前後の生活改善度を評価した報告はなかった。

今回、我々は、京都大学、大阪大学、九州大学皮膚科及びその関連施設で、慢性蕁麻疹患者に対する効果発現時間を再度評価し、「対症的内服」の有用性を検討した。合わせて、有効性、昼間眠気の推移、患者の生活支障度を評価することで、「予防的内服」における有用性を検討した。

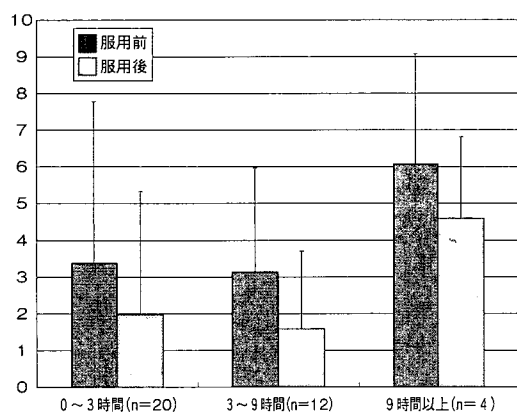
## 方 法

### 1. 患者

京都大学、大阪大学、九州大学皮膚科及びその関連施設を受診し、慢性蕁麻疹と診断された患者のうち、本研究について説明を行い、同意が得られた者46名。女性31名、男性15名。年齢、16~89歳(平均51.3±21.2歳)。初診時に行ったアンケートで、46症例のうち、1日に痒みを感じる平均時間は1~3時間が最も多く14例で、12時間以上という症例も9例あった (Table 1)。



a



b

Fig. 4 VASによる生活の支障度評価

(a) 46例中34例(74.0%)で生活の支障度の改善が見られ、VAS平均値も4.0から2.4へと有意に低下した。  
 (b) 痒みを感じた時間群別の評価。治療前に痒みを感じた時間に係わらず同様の傾向を認めた。

## 2. 治療

上記患者に対し、初診時にベシル酸ベポタスチン10mg錠経口投与(1日2錠、朝夕食後)を開始した。

## 3. 評価方法

初診時及び再診時(原則2週間後)に、医師による対面アンケートで、痒みの頻度、効果発現時間を調査した。また、visual analogue scale (VAS)で、痒み、眠気、生活への支障度を評価した。

## 結 果

慢性蕁麻疹患者で、ベシル酸ベポタスチンの内服治療を開始し、1時間以内に効果が得られた患者は70.0%

Table 1 患者背景

【性別】 男性：15例 女性：31例
【年齢】 最小：16歳 最大：89歳 平均：51.3±21.2歳 (mean±S.D.)
【かゆみを感じる平均時間/日(初診時)】 0～1時間：8例 1～3時間：14例 3～6時間：7例 6～9時間：7例 9～12時間：2例 12～時間：9例

初診時に行ったアンケートで、46症例のうち、1日に痒みを感じる平均時間は1～3時間が最も多く14例で、12時間以上という症例も9例あった。

(32/46)であった(Fig. 1)。

VASによる痒みの評価では、ベシル酸ベポタスチンの内服治療の開始前後で、46例中39例(84.8%)でVAS値が低下した。VAS平均値も6.2から4.5へと有意に低下した(Fig. 2a)。治療開始前に痒みを感じた時間で、0～3時間、3～9時間、9時間以上の3群に分けて痒みの推移を評価した。VAS平均値は、0～3時間の群(n=20)で6.2から4.7、3～9時間の群(n=12)で6.3から3.6、9時間以上の群(n=4)で7.7から5.3へと低下し、いずれの群でも同様の改善を認めた(Fig. 2b)。VASによる昼間の眠気の評価で、VAS値はベシル酸ベポタスチン服用開始前後で同程度であった(Fig. 3a)。また、VASによる評価で、46例中34例(74.0%)で生活の支障度の改善が見られ、VAS平均値も4.0から2.4へと有意に低下した(Fig. 4a)。眠気の評価、生活の支障度の改善のいずれも、治療前に痒みを感じた時間にかかわらず同様の傾向を認めた(Fig. 3b, 4b)。

## 考 察

慢性蕁麻疹の患者で、ベシル酸ベポタスチン服用開始後1時間以内に薬剤の効果を実感できた患者は70%であり、我々の昨年の報告と同様に、効果発現時間が非常に短いことが確認された。これらは、アトピー性皮膚炎患者及びスギ花粉症の患者で示された皮内反応の治療効果発現時間の早さを反映するものであった<sup>7, 8)</sup>。以上より、ベシル酸ベポタスチンは、慢性蕁麻疹の治療において、対症的内服として用いるのに有用性の高い薬剤であることが再確認された。

ベシル酸ベポタスチンによる治療開始により、自覚症状が有意に改善し、一方で眠気が大幅に悪化する症例は少なかったことが、結果として生活の支障度の有意な改