

carotid arteries at end-diastole, and CCA-IMT was calculated as the mean value for each subject. We defined a plaque as a focal CCA-IMT thickening with advanced fibrofatty lesions but significant calcification and/or thrombosis, a scan area with CCA-IMT ≥ 1.1 mm, and plaque was detected in the internal or external carotid artery-IMT, or CCA-IMT on the right and left side. The PN was calculated by counting the number of plaques in the bilateral carotid arteries in the scanned area. The PS was calculated by totaling the maximal thickness values of all plaques in the scanned area, and categorized as normal (PS < 1.1), mild (PS = 1.1 to < 5), moderate (PS = 5 to < 10), and severe (PS ≥ 10) [12]. The increase in plaque over the five-years was defined as Δ PN, and percentage change of IMT progression was calculated by the following formula: progression rate = (value at five-year – baseline value) \times 100/baseline value.

2.7. Statistical analysis

The survival time for each participant was calculated from the date of initial ultrasonography to the date of death or the end of follow-up for 60 months, whichever came first. The first end-point was defined as all cause death including the second end-point which defined vascular death as cerebro- and cardiovascular death. Two categorical variable comparisons were done by the Fisher's exact test. The mean values of numerical variables were compared by the unpaired *t*-test or the Mann-Whitney *U*-test, the paired *t*-test, or the Wilcoxon-test. The predictors of a fatal event included in multivariate analysis are as follows; age, sex, hypertension, hyperlipidemia, DM, dialysis duration, BMI, PN, CCA-IMT, PS (0/1: normal and mild/moderate and severe), serum albumin, serum total protein, serum qualitative CRP, serum

Table 1
Characteristics.

	Deceased patients (n = 73) mean \pm S.D.		Surviving patients (n = 123) mean \pm S.D.		P-value*	Patients lost to follow-up (n = 30) mean \pm S.D.	
Physical condition							
Male, n (%)	39	53.4	71	57.7	0.558	14	46.7
Age (years)		67.9 \pm 9.0		66.8 \pm 12.9	<0.001		56.4 \pm 15.1
Smoker, n (%)	34	46.6	52	42.3	0.558	12	40.0
Alcohol consumption, n (%)	16	21.9	40	32.5	0.112	7	23.3
BMI (kg/m ²)		19.9 \pm 2.6		20.2 \pm 2.5	0.409		20.7 \pm 3.6
Blood pressure (mmHg)							
Systolic		159.4 \pm 25.6		150.2 \pm 21.5	<0.001		147.1 \pm 19.4
Diastolic		78.9 \pm 12.6		78.8 \pm 11.7	0.950		81.1 \pm 8.7
Dialysis duration (month)		103.7 \pm 75.9		114.1 \pm 89.2	0.387		96.6 \pm 70.2
LVH, n (%)	28	38.4	31	25.2	0.052	5	16.7
Present history							
Diabetes mellitus, n (%)	27	37.0	19	15.4	0.001	5	16.7
Hypertension, n (%)	67	91.8	103	83.7	<0.001	25	83.3
Hyperlipidemia, n (%)	4	5.5	12	9.8	0.290	8	26.7
Past history							
Cardiovascular events, n (%)	14	19.2	10	8.1	0.023	5	16.7
Cerebrovascular events, n (%)	24	32.9	23	18.7	0.025	6	20.0
Blood sample data							
Total cholesterol (mg/dl)		156.6 \pm 32.8		159.5 \pm 30.4	0.535		182.5 \pm 35.3
HDL-C (mg/dl)		46.8 \pm 15.6		45.8 \pm 12.3	0.632		50.3 \pm 15.3
LDL-C (mg/dl)		88.5 \pm 26.4		90.2 \pm 23.9	0.644		106.2 \pm 28.0
Triglycerides (mg/dl)		106.2 \pm 63.4		117.0 \pm 59.1	0.232		130.0 \pm 80.2
Total protein (g/dl)		7.0 \pm 0.5		7.0 \pm 0.5	0.932		7.1 \pm 0.4
Albumin (g/dl)		3.8 \pm 0.3		3.9 \pm 0.3	<0.001		3.9 \pm 0.3
Creatinine (mg/dl)		8.91 \pm 2.12		11.06 \pm 2.14	<0.001		10.69 \pm 2.35
Uric acid (mg/dl)		8.8 \pm 9.2		8.1 \pm 1.3	0.376		8.2 \pm 1.4
Calcium (mg/dl)		9.5 \pm 0.9		9.5 \pm 0.9	0.961		9.8 \pm 1.3
Phosphorus (mg/dl)		5.6 \pm 1.5		5.6 \pm 1.3	0.997		5.3 \pm 1.4
Magnesium (mg/dl)		2.7 \pm 0.5		2.7 \pm 0.4	0.482		2.9 \pm 0.4
Calcium-phosphate product (mg/dl) ²		54.3 \pm 16.2		53.3 \pm 14.7	0.666		51.8 \pm 14.8
Intact parathyroid hormone (pg/dl)		178.7 \pm 212.2		166.8 \pm 180.4	0.677		152.2 \pm 157.8
Hemoglobin (g/dl)		9.8 \pm 1.2		9.9 \pm 1.1	0.662		10.0 \pm 0.9
Hematocrit (%)		30.7 \pm 3.4		30.9 \pm 3.1	0.630		31.1 \pm 2.8
White blood cell ($\times 10^3/l$)		5788 \pm 1678		5818 \pm 1687	0.903		5967 \pm 1269
CRP (>0.5 mg/dl), n (%)	9	12.3	10	8.1	0.337	4	13.3
Ultrasonographic findings							
Prevalence of plaque, n (%)	72	98.6	103	83.7	0.001	24	80.0
Calcification plaque, n (%)	69	94.5	87	70.7	<0.001	23	76.7
PN		4.63 \pm 3.18		2.54 \pm 2.07	<0.001		2.97 \pm 2.48
CCA-IMT (mm)		0.97 \pm 0.16		0.86 \pm 0.16	<0.001		0.87 \pm 0.16
PS (normal, mild/moderate, severe)		23/50		75/48			18/12
PS (moderate, severe; %)	50	68.5	48	39.0	<0.001	12	40.0

Values presented as mean value \pm S.D. and number followed by (%).

Patients lost to follow-up were 23 who changed hospitals and 7 who received kidney transplantation.

BMI: body mass index, LVH: left ventricular hypertrophy, HDL-C: High density lipoprotein-cholesterol.

LDL-C: Low density lipoprotein-cholesterol, CRP: C-reactive protein.

CCA-IMT: common carotid artery intima-media thickness, PN: plaque number,

PS: plaque score; PS < 1.1 mm: normal, 1.1 \leq PS < 5.0 mm: mild, 5 \leq PS < 10 mm: moderate, PS \geq 10.0 mm: severe.

* Comparing deceased patients and surviving patients.

calcium–phosphate product, serum intact parathyroid hormone, serum uric acid, history of cerebrovascular and cardiovascular disease, prevalence of LVH. Mortality was compared by Kaplan–Meier analysis and log rank statistics, with 95% confidence intervals (95% CI). The explanatory variables for DM, PN, age, calcium–phosphate product, and albumin were extracted using the Cox regression analysis. The relative risks and their 95% CI were calculated using the estimated regression coefficients and standard errors. In addition, time-to-fatal event curves were compared by the log–rank test and were used to estimate the absolute risk over five years for each of the ultrasound values. Adjustment variables were chosen for the multiple regression model based on the possibility that the covariate of interest may be associated with the risk of mortality. All statistical calculations were done with the Biomedical Computer Programs-P (BMDP) Statistical Software (Release 7.1, SUN/UNIX). A probability (*P*) value <0.05 was considered statistically significant.

3. Results

3.1. The characteristics of 73 deceased, 123 surviving, and 30 patients lost to follow-up (Table 1)

The prevalence of a history of DM (37.0%), hypertension (91.8%), and past history of a cardiovascular (19.2%), or cerebrovascular event (32.9%) at baseline were significantly higher in the deceased than in surviving patients (15.4%, 83.7%, 8.1%, and 18.7%, respectively). Additionally, the mean systolic blood pressure (159.4 mmHg) at baseline was significantly higher in the deceased than in the surviving patients (150.2 mmHg). However, the mean serum albumin (3.8 mg/dl) and the mean creatinine (8.91 mg/dl) were significantly lower in the deceased than in the surviving patients (3.9 mg/dl and 11.06 mg/dl, respectively). In carotid ultrasonographic findings, the mean PN (4.63), the mean CCA-IMT (0.97 mm), the prevalence of moderate and severe groups of PS (68.5%), plaque (98.6%), and calcification (94.5%) were significantly higher in the deceased than in the surviving patients (2.54, 0.86 mm, 39.0%, 83.7%, and 70.7%, respectively). There were no significant differences between the deceased patients in relation to smoking, alcohol consumption, sex, BMI, LVH, duration of hemodialysis, serum total cholesterol, high density lipoprotein, triglycerides, uric acid, intact PTH, qualitative CRP, mineral, or hematological values.

3.2. Multivariate analysis for the development of a fatal event

The Cox regression analysis with backward stepwise regression of 226 hemodialysis patients showed the significantly independent risk factors at baseline for all cause death to be a history of DM ($P=0.005$), PN ($P=0.023$), age ($P=0.001$), calcium–phosphate product ($P=0.049$), and serum albumin ($P=0.009$) (Table 2).

The five-year survival rate was compared for four groups, classified by the PN by ultrasonography (0–1, 2, 3–4, and ≥ 5) and by DM

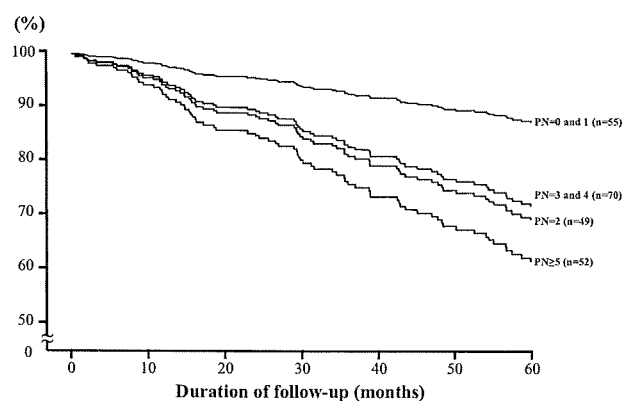


Fig. 2. The five-year survival rates of hemodialysis patients grouped by plaque number (PN). The five-year survival rate of patients with $PN \geq 5$ was significantly lower than that of the other three patient groups (log–rank test: $P < 0.001$).

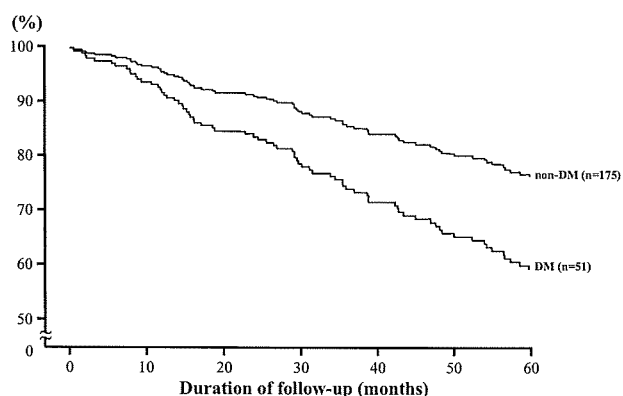


Fig. 3. The five-year survival rates of hemodialysis patients with and without diabetes mellitus (DM). The five-year survival rates of patients with DM ($n=51$) was significantly lower than that of non-DM patients ($n=175$) (log–rank test: $P < 0.001$).

status, and was adjusted for independent factors such as age, serum calcium–phosphate product, albumin, and related covariates. The highest group of $PN \geq 5$ had a significantly lower survival rate than the other groups (log–rank test, $P < 0.001$) (Fig. 2). The survival rate of DM patients was significantly lower than that of non-DM patients (log–rank test, $P < 0.001$) (Fig. 3). To clarify the effect of PN and DM on survival, the combined risk factors for PN and DM were divided into four groups: PN <5 and non-DM (group A, $n=141$), PN <5 and DM (group B, $n=33$), $PN \geq 5$ and non-DM (group C, $n=34$), $PN \geq 5$ and DM (group D, $n=18$). The five-year survival rate by all cause mortality (Fig. 4a) and the five-year survival rate by vascular mortality (Fig. 4b) were adjusted for independent markers such as age, dialysis duration, albumin, and uric acid (Table 3). The five-year survival rate of group A was higher than that of the other groups (all $P \leq 0.001$). Moreover, the all cause and vascular mortality of group

Table 2

Cox regression analysis with backward stepwise regression of the risk factors for a fatal event in 226 hemodialysis patients.

Parameters	β	Relative risk	95% CI		<i>P</i> -value	
			Lower	Upper		
Diabetes mellitus	Yes	0.707	2.029	1.242	3.313	0.005
Plaque number	1	0.100	1.105	1.014	1.205	0.023
Age	1 y.o.	0.041	1.042	1.017	1.068	0.001
Ca \times P	1 (mg/dl) ²	0.014	1.014	1.000	1.029	0.049
Albumin	1 g/dl	–1.165	0.312	0.131	0.745	0.009

95% CI: 95% confidence intervals.

Ca \times P: serum calcium–phosphate product.

Table 3
Cox regression analysis with backward stepwise regression for all cause and vascular mortality according to significant risk markers and the combined plaque number (PN) and diabetes mellitus (DM) status.

Parameters		All cause mortality					Vascular mortality				
		β	Relative risk	95% CI		P-value	β	Relative risk	95% CI		P-value
				Lower	Upper				Lower	Upper	
Age	1 y.o.	0.048	1.05	1.02	1.08	<0.001					
Dialysis duration	1 month	0.004	1.00	1.00	1.01	0.029					
Albumin	1 g/dl	-0.978	0.38	0.16	0.89	0.025					
Uric acid	1 mg/dl	0.030	1.03	1.00	1.06	0.031					
group A vs. group B		1.280	3.60	1.78	7.28	<0.001	2.069	7.92	2.23	28.14	0.001
group A vs. group C		0.941	2.56	1.31	5.03	0.006	2.212	9.13	2.57	32.52	0.001
group A vs. group D		1.183	3.27	1.52	7.03	0.003	2.242	9.42	2.35	37.74	0.002

95% CI: 95% confidence intervals. Group A ($n = 141$), PN <5 and Non-DM; group B ($n = 33$), PN <5 and DM; group C ($n = 34$), PN >5 and Non-DM; group D ($n = 18$), PN >5 and DM.

C patients were not significantly different than those of group B and D patients (vs. group B, $P = 0.336$ and $P = 0.802$, respectively; vs. group D, $P = 0.783$ and $P = 0.944$, respectively). Therefore, PN was an important marker for the survival of hemodialysis patients, irrespective of DM status.

Table 3 shows significant risk parameters of the combined PN and DM for all cause and vascular mortality by Cox regression analysis with backward stepwise regression. The relative risk (RR) of significant parameters for all cause mortality were age (RR: 1.05), dialysis duration (RR: 1.00), serum albumin (RR: 0.38), serum uric acid (RR: 1.03), and group A vs. group B (RR: 3.60), group C (RR:

2.56), group D (RR: 3.27). The RR of significant parameters for vascular mortality were group A vs. group B (RR: 7.92), group C (RR: 9.13), and group D (RR: 9.42). Therefore, these findings suggest that PN ≥ 5 and DM were related to all cause and vascular mortality.

3.3. Change of carotid atherosclerosis from baseline to follow-up for the 113 surviving patients (Table 4)

The mean PN and CCA-IMT levels were adjusted for independent factors such as age, calcium-phosphate product, and albumin by Cox regression analysis with backward stepwise regression. The mean PN in 2005 (at follow-up) of both DM and non-DM patients were significantly higher than those in 2000 (at baseline) (both $P \leq 0.001$). Notably, the mean PN of DM patients was significantly higher than that of non-DM patients at both baseline and follow-up ($P = 0.019$ and $P \leq 0.001$, respectively). Moreover, the increase of PN (Δ PN) during the follow-up period was significantly higher (4.81 ± 0.55) in DM patients than in non-DM patients (2.83 ± 0.23) ($P \leq 0.001$).

In the case of DM patients, the mean CCA-IMT was also significantly higher (1.14 ± 0.05 mm) at follow-up than at baseline (0.94 ± 0.03 mm) ($P = 0.017$). The mean CCA-IMT of DM patients was significantly higher than that of non-DM patients at both baseline and follow-up ($P = 0.010$ and $P \leq 0.001$, respectively), and the mean progression rate of CCA-IMT of DM patients was significantly greater ($22.4 \pm 4.9\%$) than that of non-DM patients ($1.7 \pm 2.0\%$) ($P \leq 0.001$). However, there was no statistically significant increase of the mean CCA-IMT of the 96 non-DM patients between baseline and follow-up (0.84 ± 0.01 mm and 0.82 ± 0.02 mm, $P = 0.090$). DM patients had significantly higher frequency of PS severity of moderate/severe than that non-DM at baseline ($P = 0.00$). Additionally, all 5 DM patients who had normal or mild PS at baseline changed to moderate or severe PS at follow-up, and 37 of 67 (55.2%) of non-DM patients who had normal or mild PS changed to moderate or severe PS.

4. Discussion

The present study of three ultrasonographic parameters, PN, CCA-IMT, and PS, revealed new information that may be useful for the evaluation of carotid atherosclerotic risk factors related to a fatal event, including all cause and vascular death, and the prognosis of Japanese hemodialysis patients. We found that the follow-up PN was significantly increased in comparison with the baseline PN, but that the CCA-IMT of non-DM patients was unchanged, CCA-IMT and PS were not independent risk markers in a multivariate analysis. We also found the predictive risk markers for all cause and vascular death by ultrasonography to be associated with PN parameters,

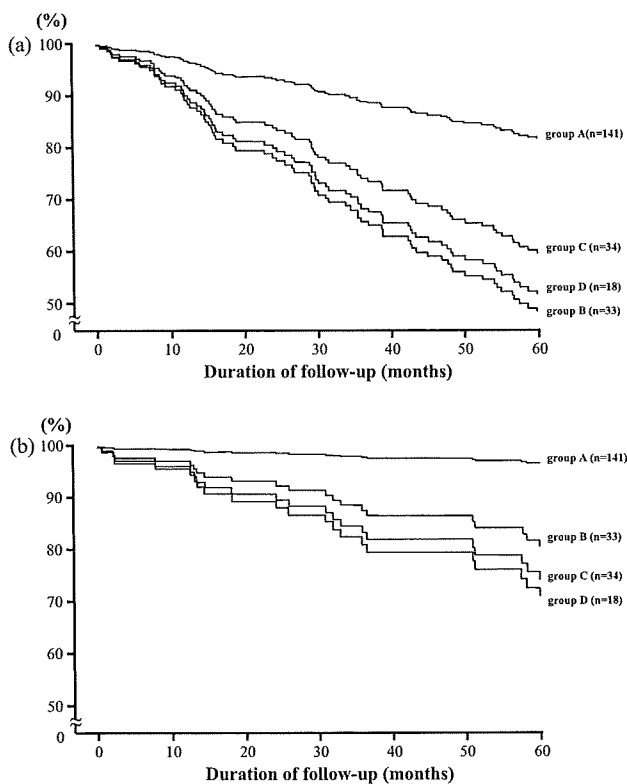


Fig. 4. The survival rate after adjustment for all cause mortality (a) and for vascular mortality (b) adjusted for age, calcium-phosphate product, and albumin. The five-year survival rates of hemodialysis patients grouped by plaque number (PN) and diabetes mellitus (DM) status (group A: $n = 141$, DM and PN <5; group B: $n = 33$, DM and PN ≥ 5 ; group C: $n = 34$, non-DM and PN <5; group D: $n = 18$, non-DM and PN ≥ 5). The survival rate after adjustment for all cause and vascular death in group A was significantly higher than that of the other three groups (log-rank test: both $P \leq 0.001$). Moreover, the all cause and vascular mortality of group C patients were not significantly different than those of group B and D patients (vs. group B, $P = 0.336$ and $P = 0.802$, respectively; vs. group D, $P = 0.783$ and $P = 0.944$, respectively).

Table 4
Changes of carotid atherosclerosis.

	DM (n= 17)		non-DM (n= 96)		p - value
PN (mean ± S D)					
2000	3.46 ± 0.45] < 0.001 ^a	2.33 ± 0.18] < 0.001 ^b	0.019 ^c
2005	8.18 ± 0.61		5.17 ± 0.25		< 0.001 ^d
ΔPN	4.81 ± 0.55		2.83 ± 0.23		< 0.001 ^c
CCA-IMT (mm, mean ± S D)					
2000	0.94 ± 0.03] 0.017 ^a	0.84 ± 0.01] 0.090 ^b	0.010 ^c
2005	1.14 ± 0.05		0.82 ± 0.02		< 0.001 ^d
Progression rate (%)	22.4 ± 4.9		1.7 ± 2.0		< 0.001 ^e

PN: plaque number, CCA-IMT: common carotid artery-intima-media thickness. The increase in plaque over the five-years was defined as ΔPN. percentage change of IMT progression was calculated by the following formula: progression rate=(value at five-year – baseline value) × 100/baseline value. ^aComparing atherosclerotic change of DM patients in 2000 and 2005. ^bComparing atherosclerotic change of non-DM patients in 2000 and 2005. ^cComparing DM and non-DM in 2000. ^dComparing DM and non-DM in 2005. ^eComparing five-year changes of DM and non-DM.

irrespective of DM status. Therefore, PN was an important marker for the survival of hemodialysis patients.

Benedetto et al. [16] reported that mean-IMT was an independent predictor of cardiovascular death among end-stage renal failure patients. However, our study documented no relation between CCA-IMT and mortality. This is because we more strictly defined vascular death as stroke and myocardial infarction excluding sudden death, heart failure, embolism, and aortic aneurysm. Although we used a 6 point average of CCA-IMT as in Benedetto et al., the following two points differed between our study and theirs. Firstly, the percentage of the studied patients with DM in our study (22.6%) was higher than in Benedetto et al. (6.5%). Secondly, the methodology of our study was classified according to DM status, and Benedetto's study included DM status and both hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. Therefore, we believe our study adds useful data for comparison with that of the previous report.

Some studies have shown that the rate of vascular events of hemodialysis patients is substantially higher than that of the general population (2.4–18.0%) [11,21], moreover, hemodialysis patients are characterized by an exceptionally high mortality rate by such diseases [7–12]. Of 226 hemodialysis patients, 73 (32.3%) in this study died within the five-year period, and 20 of the deceased patients (27.4%) had had a fatal vascular event, similar to that of studies from other laboratories, which found rates of 16–42% [7,18].

Complication with DM is a reproducible, traditional risk factor associated with the progress of atherosclerosis [9,18–19,22]. Some previous studies have shown that DM and/or hypertension are significantly involved in such fatal events [5,9,10,21], and that patients with both DM and ESRD have significantly higher CCA-IMT values than those with either DM or ESRD alone [9]. DM was also found to be strongly associated with a fatal event in this study. Many previous studies have used ultrasonography to assess risk factors for the progression of carotid atherosclerosis in the general population [2,13–15] and hemodialysis patients [2,5,7–12,16,17].

Our study demonstrated that PN was clearly correlated with all cause mortality. Moreover, PN was strongly associated with vascular mortality, irrespective of DM status, and the relative risk of non-DM patients with PN ≥ 5 was the same risk of DM for all cause

and cardiovascular death, by multivariate analysis. These results suggest that PN is one of the most important markers for the prognosis of hemodialysis patients. None of the other ultrasonographic parameters were predictive in this study.

The mechanisms for the accelerated atherosclerosis of hemodialysis patients may be inflammation associated with dialysis-related causes [3,4,6,20,23] and/or the hemodialysis procedure itself [5–8]. One study reported that the dialysis procedure causes progressive endothelial cell injury that leads to both macro- and micro-vascular disease [13]. However, the reason for the increase of the PN in hemodialysis patients is not clear.

There are several limitations to this study. First, we were not able to classify the cause of death of 11 (15.1%) of the 73 deceased patients (7 sudden deaths and 4 for whom cause of death was unknown because of a change of hospitals), and we could not do ultrasonographic follow-up of 10 of the 123 surviving patients (8.1%) in 2005. Second, there were only two dialysis units, so the results would have only internal validity. A future, large-scale study with long-term observation will be necessary to fully clarify the risk factors of the fatal events of hemodialysis patients.

The present study revealed that PN by ultrasonography was an important marker for the survival of hemodialysis patients.

Acknowledgements

We thank Naoyasu Maeda, M.D., Yuko Koga, M.D., and Shigeo Furukawa, M.S. of Shigematsu Clinic and Yoshito Shogakiuchi M.D. of Shinnai Clinic for their invaluable assistance. We also thank Naoko Kinukawa for providing advice about the statistical analysis.

This study was supported in part by a Grant-in-Aid for the Comprehensive Research on Aging and Health from the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan.

References

- [1] Nakai S, Wada A, Kitaoka T, et al. An overview of regular dialysis treatment in Japan (as of 31 December 2004). *Ther Apher Dial* 2006;10:476–97.
- [2] Maeda N, Sawayama Y, Tatsukawa M, et al. Carotid artery lesions and atherosclerotic risk factors in Japanese hemodialysis patients. *Atherosclerosis* 2003;169:183–92.

- [3] Maeda N, Sawayama Y, Tatsukawa M, et al. *Chlamydia pneumoniae* seropositivity and early carotid atherosclerosis in a suburban Japanese population. *Atherosclerosis* 2002;164:313–9.
- [4] Sawayama Y, Ariyama I, Hamada M, et al. Association between chronic *Helicobacter pylori* infection and acute ischemic stroke: Fukuoka Harasanshin Atherosclerosis Trial (FHAT). *Atherosclerosis* 2005;178:303–9.
- [5] Yao Q, Pecoits-Filho R, Lindholm B, Stenvinkel P. Traditional and non-traditional risk factors as contributors to atherosclerotic cardiovascular disease in end-stage renal disease. *Scand J Urol Nephrol* 2004;38:405–16.
- [6] Nguyen-Khoa T, Massy ZA, De Bandt JP, et al. Oxidative stress and haemodialysis: role of inflammation and duration of dialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:335–40.
- [7] Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G, et al. The Hemodialysis (HEMO) Study. Atherosclerotic cardiovascular disease risks in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000;58:353–62.
- [8] Locatelli F, Canaud B, Eckardt KU, et al. Oxidative stress in end-stage renal disease: an emerging threat to patient outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1272–80.
- [9] Shoji T, Kawagishi T, Emoto M, et al. Additive impacts of diabetes and renal failure on carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2000;153:257–8.
- [10] Lorenz MW, von Kegler S, Steinmetz H, Markus HS, Sitzer M. Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Stroke* 2006;37:87–92.
- [11] Sawayama Y, Shimizu C, Maeda N, et al. Effects of probucol and pravastatin on common carotid atherosclerosis in patients with asymptomatic hypercholesterolemia Fukuoka Atherosclerosis Trial (FAST). *J Am College Cardiol* 2002;39:610–6.
- [12] Handa N, Matsumoto M, Maeda H, et al. Ultrasonic evaluation of early carotid atherosclerosis. *Stroke* 1990;21:1567–72.
- [13] Okada K, Maeda N, Tatsukawa M, et al. The influence of lifestyle modification on carotid artery intima-media thickness in a suburban Japanese population. *Atherosclerosis* 2004;173:329–37.
- [14] Okada K, Maeda N, Kikuchi K, et al. Pravastatin improves insulin resistance in dyslipidemic patients. *J Atheroscler Thromb* 2005;12:322–9.
- [15] Tatsukawa M, Sawayama Y, Maeda N, et al. Carotid atherosclerosis and cardiovascular risk factors: a comparison of residents of a rural area of Okinawa with residents of a typical suburban area of Fukuoka, Japan. *Atherosclerosis* 2004;172:337–43.
- [16] Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi G, Zoccali C. Prognostic value of ultrasonographic measurement of carotid intima media thickness in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2458–64.
- [17] Yamauchi T, Kuno T, Takada H, et al. The impact of visceral fat on multiple risk factors and carotid atherosclerosis in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1842–7.
- [18] Di Benedetto A, Marcelli D, D'Andrea A, et al. Risk factors and underlying cardiovascular diseases in incident ESRD patients. *J Nephrol* 2005;18:592–8.
- [19] Yokoyama S, Hirano H, Uomizu K, et al. High incidence of microbleeds in hemodialysis patients detected by T2*-weighted gradient-echo magnetic resonance imaging. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2005;45:556–60.
- [20] Iseki K, Yamazato M, Tozawa M, Takishita S. Hypocholesterolemia is a significant predictor of death in a cohort of chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002;61:1887–93.
- [21] Seshadri S, Beiser A, Kelly-Hayes M, et al. The lifetime risk of stroke: estimates from the Framingham Study. *Stroke* 2006;37:345–50.
- [22] Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;23:1296–305.
- [23] Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993;362:801–9.

2 ステロイド外用薬

Topical Steroids

九州大学大学院皮膚科学

ふるえ ますたか
古江 増隆



古江 増隆

九州大学大学院皮膚科学教授，1980年東京大学医学部卒業，88年東京大学講師，92年山梨医科大学助教授，94年東京大学助教授，97年九州大学教授。研究テーマ：アトピー性皮膚炎の基礎と臨床，皮膚免疫学，皮膚腫瘍免疫学。

Key words：アトピー性皮膚炎，治療ガイドライン，ステロイド外用薬，外用薬

Abstract

アトピー性皮膚炎の治療において，ステロイド外用療法は極めて重要な位置を占める。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。その使用方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なうことが肝要となる。本稿ではステロイド外用薬の種類や外用法，副作用などについて概説した。

はじめに

アトピー性皮膚炎の病態を，皮膚の生理学的機能異常を伴い，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とらえ，その炎症に対してはステロイド外用薬やタクロリムス軟膏による外用療法を主とし，生理学的機能異常に対しては保湿・保護剤外用などを

含むスキンケアを行い，痒みに対しては抗ヒスタミン薬，抗アレルギー薬の内服を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コンセンサスが確立されている。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。その使用方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なうことが肝要となる。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。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アトピー性皮膚炎診療ガイドライン(<http://www.dermatol.or.jp/index.html>)¹⁾ならびに一般臨床医を広く対象とした厚労省治療ガイドライン(<http://www.mhlw.go.jp/new-info/kobetu/kenkou/ryumachi/index.html>)を参

表1 ステロイド外用薬のランク

ストロングゲスト
0.05% クロベタゾールプロピオン酸エステル(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% モメタゾンフランカルボン酸エステル(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% ベタメタゾンジプロピオン酸エステル(リンデロンDP®)
0.05% ジフルブレドナート(マイザー®)
0.1% アムシノニド(ピスダーム®)
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ノン(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% デキサメタゾン吉草酸エステル(ボアラ®、ザルックス®)
0.1% ハルシノニド(アドコルチン®)
0.12% ベタメタゾン吉草酸エステル(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% 吉草酸酢酸ブレドニゾン(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% アルクロメタゾンプロピオン酸エステル(アルメタ®)
0.05% クロベタゾン酪酸エステル(キンダベート®)
0.1% ヒドロコルチゾン酪酸エステル(ロコイド®)
0.1% デキサメタゾン(グリメサゾン®、オイラゾン®)
ウィーク
0.5% プレドニゾン(プレドニゾン®)

(2008年1月現在) (文献1より引用)

照していただきたい。

1. ステロイド外用薬のランク 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、表2に示した¹⁾。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。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剤の長期

使用試験結果より、通常の成人患者では充分量である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ヶ月間使用しても、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ヶ月以上にわたって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欠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、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状を引き起こさないように十分に注意する(図1)²⁾。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。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

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診療ガイドライン
日皮会誌 118:325-542,2008

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。

2. 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)³⁴⁾。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個分である。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。」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。ベ

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のひら何枚分かの見当をつけ、たとえば、患部の面積が手のひら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優位差はない⁵⁾⁶⁾。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⁷⁾。

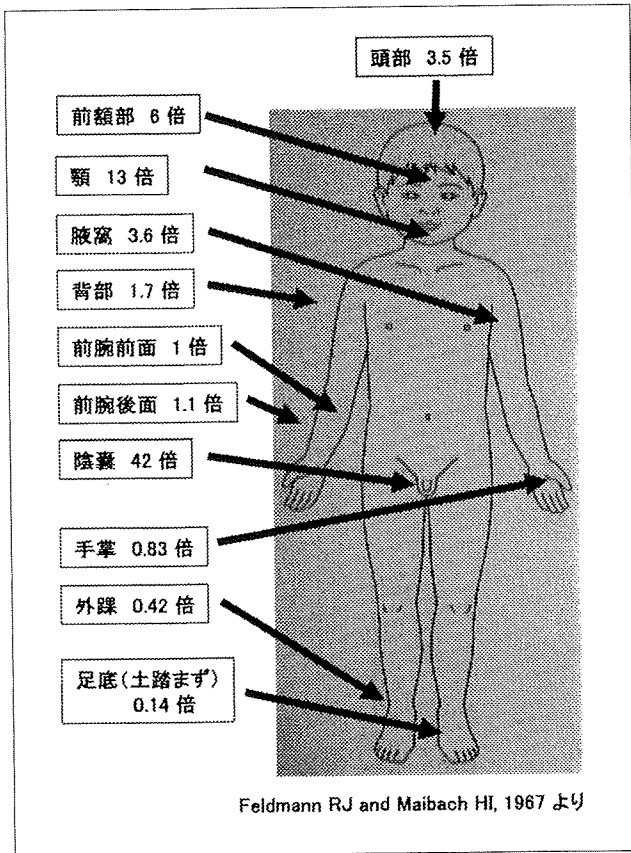


図1 ステロイド外用薬の部位別の吸収率
前腕屈側部の吸収率を1とした場合の
体の各部位の吸収率の比

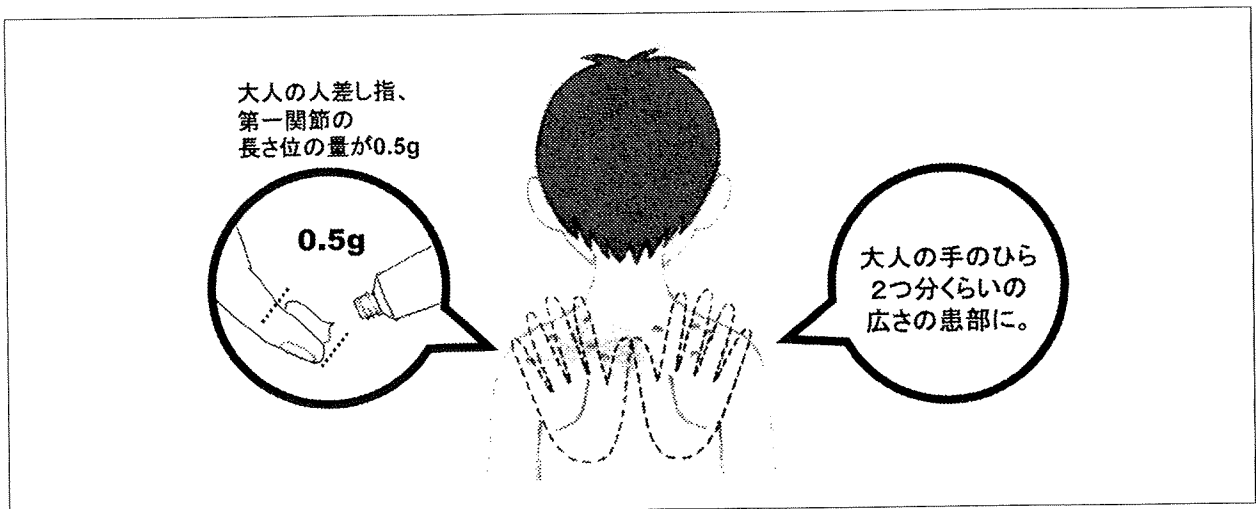


図2 塗り薬の使用量の目安 (フィンガーチップユニット)

3. 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⁹⁾。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⁸⁾⁹⁾。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。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⁸⁾。またbetamethasone 0.5mg/日内服は, 0.05% clobetasol 17-propionate 軟膏(ストロングエストランク) 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⁹⁾。

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)¹⁰⁾。図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

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%

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)¹⁰⁾。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¹¹⁾。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⁸⁾。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(皮膚線状のみは不可逆性)¹¹⁾。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^{10)~12)}、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。

4. 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¹³⁾。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¹⁴⁾、ステロイド外用剤がはじめて臨床応用されたのは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、抗ヒスタミン剤の内服を併用していることが多いので、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, 佐伯秀久, 古川福実, 秀道広, 大槻マミ太郎, 中村敏明, 佐々木りか子, 須藤一, 竹原和彦, 日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎診療ガイドライン作成委員会, 日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎診療ガイドライン, 日皮会誌 118:325-542,2008
- 2) Feldmann RJ, Maibach HI. Regional variation in percutaneous penetration of ¹⁴C 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 = 2 FTU = 1 g. *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として—, 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

<話題あれこれ>

第42回日本職業・環境アレルギー学会総会・学術大会
第42回日本職業・環境アレルギー学会総会・学術大会は下記日程で開催します。

会期：2009年7月19日（日）～7月20日（月）

会場：名古屋国際会議場

会長：杉浦 真理子（第一クリニック 皮膚科・アレルギー科）

プログラム：

【特別講演】「紫外線と皮膚—波長ごとの光生物学的差違」森田 明理 先生（名古屋市立大学教授）

「ベビースキンケア用品と環境アレルギー」矢作 一朗 先生（ビジョン株式会社）

連絡先：日本職業・環境アレルギー学会事務局

〒460-0008 名古屋市中区栄2-1-1 日土地名古屋ビル2F

TEL/FAX (052) 204-0834 <http://www.daiichiclinic.jp/>

アトピー性皮膚炎治療の考え方

九州大学大学院医学研究院皮膚科学教授

古江 増隆 (ふるえますたか)

【要旨】

アトピー性皮膚炎の治療は、①増悪因子の検索と除去、②スキンケア、③薬物療法の三つの柱からなる。外用療法では、その使用方法や使用量について、より具体的に分かりやすい説明を行うことが治療のコンプライアンスを高める上で重要である。

はじめに

乳児期から成人期まで幅広い年齢を対象とし、患者数も多いアトピー性皮膚炎の治療では、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。治療は、①増悪因子の検索と除去、②スキンケア、③薬物療法の三つの柱からなる。薬物療法として、ステロ

イド外用薬やタクロリムス軟膏 (topical calcineurin inhibitor: カルシニユールリン阻害外用薬) を用いた外用療法、保湿・保護剤によるスキンケア、加えて痒みや炎症を軽減させる抗ヒスタミン薬の内服を補助的に用いる。外用療法では、その使用方法や使用量について、より具体的に分かりやすい説明を行うことが治療のコンプライアンス

を高める上で重要である。

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いっしょに考えましょう」(<http://www.kyudai-derm.org/atopy/>)を、治療ガイドラインの詳細については日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎診療ガイドラインを参照されたい¹⁾。

1. 治療の目標

治療の目標は患者を次のような

状態に到達させることにある。

①症状はない、あるいはあっても軽微であり、日常生活に支障がなく、薬物療法もあまり必要としない。

②軽微ないし軽度の症状は持続するも、急性に悪化することは稀であり、悪化しても遷延することはない。

2. 薬物療法

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ない。よって、対症療法を行うことが原則となる。

◆キーワード

アトピー性皮膚炎
治療
ステロイド外用薬
タクロリムス軟膏
抗ヒスタミン薬



表1 皮疹の重症度とステロイド外用薬の選択

	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薬を第一選択とする。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、その部位に限定してストロングゲ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ウムクラスのステロイド外用薬を第一選択とする
軽症	乾燥および軽度の紅斑、鱗屑などを主体とする	ミディウ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薬を選択する

(1) スキンケア

乾燥およびバリア機能の低下を補完し、炎症の再燃を予防する目的で、ステロイドあるいはタクロリムスを含まない外用薬(保湿薬・保護薬など)でスキンケアを行う。すなわち、軽微な皮膚症状に対しても外用療法を継続する必要があり、これを怠ると炎症が容易に再燃し、ステロイド外用薬やタクロリムス軟膏使用の意義の低下につながる。1日2回の保湿薬(ヘパリン類似物質含有製剤)の外用は、無処置群(無外用群)に比べてアトピー性皮膚炎の炎症の再燃を有意に抑制することが報告されている²⁾。

1日2回の外用を原則とするが、再燃を生じないことが確認されれば、漸減ないし間欠投与に移行する。副作用としての接触皮膚炎の発生には注意が必要であり、アトピー性皮膚炎の再燃との鑑別は重要である。スキンケアでの維持療法中にアトピー性皮膚炎の再燃が見られた部位については、炎症の程度に応じてステロイド外用療法あるいはタクロリムス外用療法に戻り、炎症の早期鎮静化および維持療法へと回帰することを目指す。

(2) 炎症に対する外用療法

現時点において、アトピー性皮膚炎の炎症を十分に鎮静しうる薬剤で、その有効性と安全性が科学的に立証されている薬剤は、ステロイド外用薬とタクロリムス軟膏である。これらの外用薬をいかに選択し組み合わせ使用するかは治療の基本である。

① ステロイド外用薬

ステロイド外用薬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¹⁾。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。外用回数には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、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回あるいは隔日など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。

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



表2 ステロイド外用薬のランク

ストロングゲスト	
0.05%	クロベタゾールプロピオン酸エステル (デルモベート [®])
0.05%	ジフロラゾン酢酸エステル (ジフラール [®] , ダイアコート [®])
ベリーストロング	
0.1%	モメタゾンフランカルボン酸エステル (フルメタ [®])
0.05%	ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル (アンテベート [®])
0.05%	フルオシノニド (トプシム [®])
0.064%	ベタメタゾンジプロピオン酸エステル (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%	ジフルコルトロン吉草酸エステル (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 (パンデル [®])
ストロング	
0.3%	デプロドンプロピオン酸エステル (エクラー [®])
0.1%	デキサメタゾンプロピオン酸エステル (メサデルム [®])
0.12%	デキサメタゾン吉草酸エステル (ボアラ [®] , ザルックス [®])
0.1%	ハルシノニド (アドコルチン [®])
0.12%	ベタメタゾン吉草酸エステル (ベトネベート [®] , リンデロン-V [®])
0.025%	ベクロメタゾンプロピオン酸エステル (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%	プレドニゾロン吉草酸エステル酢酸エステル (リドメックスコーワ [®])
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%	アルクロメタゾンプロピオン酸エステル (アルメタ [®])
0.05%	クロベタゾン酪酸エステル (キンダベート [®])
0.1%	ヒドロコルチゾン酪酸エステル (ロコイド [®])
0.1%	デキサメタゾン (グリメサゾン [®] , オイラゾン [®])
ウィーク	
0.5%	プレドニゾロン (プレドニゾロン [®])

(2009年4月現在)

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使用

法であれば、3カ月間使用しても、一過性で可逆性の副腎機能抑制は生じうるものの、不可逆性の全身的作用は生じない。3カ月以上

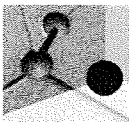
にわたって1日5〜10g程度のステロイド外用薬を連日継続して使用することはきわめて例外的であるが、そのような例では全身影

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る場合は、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。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。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。



近年しばしば見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、局所の副作用発生には注意が必要であり、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見られる。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。第2指の先端から第1関節部までチューブから押し出した軟膏量が、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³⁾。

べとべと感を極端に嫌う患者は

軟膏はほとんど使用してくれない。クリームやローション剤を組み合わせて必要がある。つまるところ、医師は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見つけていくわけである。

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回とする。ただし、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。外用回数が少なければ副作用が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回外用してもらうようにするのが良い。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¹⁾。

②タクロリムス軟膏

タクロリムスは副腎皮質ステロイドとはまったく異なる機序でTリンパ球の機能を抑制する。タクロリムス軟膏はステロイド外用薬

では治療が困難であったアトピー性皮膚炎に対しても、高い有効性を期待しうる。しかし、本薬の薬効は薬剤の吸収度に依存しており、塗布部位およびそのバリア機能の状態に大きく影響を受ける。2歳未満の小児には安全性が確立していないため使用できない。また、妊婦や授乳中の婦人にも使用しない。

本薬を用いる場合、1回塗布量が0・1%成人用では成人で1回5g、0・03%小児用については、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2回までとする。1回1gの外用量で成人の手4枚分の面積に外用できる。本薬はしばしば塗布部位に一過性の灼熱感、ほてり感などの刺激症状が現れることがあるが、皮疹の改善に伴い消失することが多いので、あらかじめそのことを患者に説明しておく。経皮吸収のよい顔面や頸部にはきわめて有効である。

ステロイド外用薬による局所性副作用が認められる部位など、ステロイド外用薬等の既存療法では効果が不十分、または副作用によりこれらの投与が躊躇される場合には高い適応を有する。

なお、体幹、四肢を対象とした本薬（成人用0・1%）の有効性はストロングクラスのステロイド外用薬とほぼ同等である。強力な薬効を必要とする重症の皮疹を生じた部位に使用する場合には、原則として、まずベリーストロングクラス以上のステロイド外用薬により皮疹の改善を図った後に、本薬に移行するとよい。本薬との使い分けによってステロイド外用薬の使用量を減量しうる場合も少なくない。本薬により皮疹の改善が得られれば、適宜1回塗布量を減さないし塗布間隔を延長する。本薬の血中への移行が高まる、刺激性が強まる可能性が考えられる部位や皮疹、すなわち粘膜および外陰部、びらん・潰瘍面には使用しない。

(3)全身療法

アトピー性皮膚炎は自覚症状と

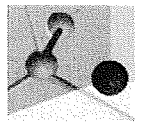


表3 抗ヒスタミン薬の鎮静作用による分類

非鎮静性	
フェキソフェナジン塩酸塩 (120mg)	
エピナスチン塩酸塩 (20mg)	
エバスチン (10mg)	
セチリジン塩酸塩 (10mg)	
オロパタジン塩酸塩 (5mg)	
ベポタスチンベシル酸塩 (10mg)	
軽度鎮静性	
アゼラスチン塩酸塩 (1mg)	
メキタジン (3mg)	
セチリジン塩酸塩 (20mg)	
鎮静性	
d-クロルフェニラミンマレイン酸塩 (2mg)	
オキサトミド (30mg)	
ジフェンヒドラミン (30mg)	
ケトチフェンフマル酸塩 (1mg)	
d-クロルフェニラミンマレイン酸塩 (5mg/i.v.)	

して痒みを伴うことが特徴であり、その苦痛の軽減と搔破による悪化を予防する目的で、抗ヒスタミン作用を有する薬剤(いわゆる抗ヒスタミン薬(第一世代抗ヒスタミン薬)または抗ヒスタミン作用を持つ抗アレルギー薬(第二世代抗ヒスタミン薬))を使用する。

抗ヒスタミン薬内服の併用は、アトピー性皮膚炎の痒みを有意に抑制すること、さらに12週間の維持療法試験において連続投与法が間欠投与法よりも痒み抑制効果が

高いことが、大規模調査により明らかとなつている。脳内のヒスタミンH₁受容体占拠率の解析から、抗ヒスタミン薬を非鎮静性、軽度鎮静性、鎮静性に分類することも提唱されている(表3)⁴⁾。眠気、倦怠感などの副作用の発生率を考慮すると、蕁麻疹・血管浮腫の治療ガイドラインに準じ、非鎮静性ないし軽度鎮静性の第二世代抗ヒスタミン薬を第一選択薬とし、副作用および搔痒抑制効果などを見ながら、その他の抗ヒス

タミン薬の追加投与を検討するべきである。第二世代抗ヒスタミン薬を含む、抗アレルギー薬が有するケミカルメデイエーター遊離抑制などの作用は、外用療法の補助療法としての効果を期待するものであり、単独でアトピー性皮膚炎の炎症を抑制しうるものではない。2008年より我が国においても、シクロスポリンのアトピー性皮膚炎に対する適応が追加された。シクロスポリンの適応となるのは既存の治療に抵抗する成人例で、間欠的に使用を繰り返してもよいが、使用開始(再開)後3カ月以内に休薬することが使用指針により求められている。

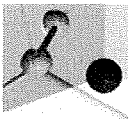
アトピー性皮膚炎では、ブドウ球菌あるいは溶血性連鎖球菌による皮膚感染症や、単純ヘルペスウイルスによるカポジ水痘様発疹症を合併しやすい。全身療法を施行中、ないし考慮する症例においてこのような感染症が疑われた場合は、速やかに適切な抗菌薬や抗ウイルス薬の内服加療を行う。漢方療法のEBMについては、その多くが数十症例規模の症例集

積研究であり、二重盲検ランダム化比較試験はこれまでにZemaphyteと補中益気湯に関する4件のみと少ない。Zemaphyteは、その有効性が報告される一方、別の研究班からは否定的な報告もある。また、補中益気湯の併用で外用ステロイド使用量を減量できることが報告されている。

3. 悪化因子の検索

患者と医師の信頼関係が構築され、前記の薬物療法が十分に行われれば、治療の目標を達成しうる場合が多い。しかし、日常生活・日常生活の中で個々の患者に特有の悪化因子が存在することも多く、このような悪化因子の検索ならびに対策はきわめて重要である。

乳児では、食物アレルギーの関与が認められることがある。食物アレルギーについては「食物アレルギー診療の手引き2008」(http://www.jaanet.org/guideline/05_syoku/index.html)を参照されたい。乳児期以降では環境アレルギー(ダニ、ハウスダストなど)の関与が疑われ、その他、



すべての年齢層で外用薬を含めた接触因子、ストレスなどが悪化因子となりうる。

アレルゲンの関連性については、病歴、皮膚テスト、血液検査などを参考に、可能であれば除去ないし負荷試験を行ってから判断すべきである。例えば、臨床症状のみ、あるいは血液検査のみで判断してはならない。また、アレルゲンを明らかにしえた場合でも、本疾患は多因子性であり、アレルゲン除去は薬物療法の補助療法であるため、これのみで完治が期待されるものではないことを認識すべきである。

4. 生活指導・合併症

一般的にアトピー性皮膚炎では以下の生活指導が有用である。

- 。入浴、シャワーにより皮膚を清潔に保つ。
- 。室内を清潔に保ち、適温・適湿の環境を作る。
- 。規則正しい生活を送り、暴飲・暴食は避ける。
- 。刺激の少ない衣服を着用する。
- 。爪は短く切り、搔破による皮膚

障害を避ける。

。顔面の症状が高度な例では眼科医の診察を定期的に受ける。ステロイド外用薬の使用が原因ではなく、眼瞼の皮疹を搔破、叩打することによって眼病変(白内障、網膜裂孔、網膜剝離)を生じうることと留意する。

。細菌・真菌・ウイルス性皮膚感染症を生じやすいので、皮膚を良好な状態に保つよう留意する。

5. アトピー性皮膚炎と

白内障

白内障、網膜剝離などの眼合併症には細心の注意を要する。主に搔破に伴い眼球が機械的に圧迫されることに起因し、顔面皮疹の重症例で発生しやすい。アトピー性皮膚炎と白内障の合併が初めて報告されたのは1921年で、1936年にはBrunsting⁵⁾によつて、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。10〜20歳代の患者に発生しやすく、急速に失明に至り、手術を要することも多い。

白内障の合併は、ステロイド外用薬の副作用と安易に診断されることがあるが、ステロイド外用薬が初めて臨床応用されたのは1952年であり、ステロイド外用薬登場後もアトピー性皮膚炎における白内障合併率に大きな変化がないことから、アトピー性白内障は確固とした独立疾患として対処しなければならない。

アトピー性白内障は顔面の皮疹の重症度と関連しているため、顔面の皮疹をできるだけ早く軽快させる必要性が指摘されている⁶⁾。しかし、眼瞼へのステロイド外用による緑内障の発症には注意する必要がある。

6. その他の治療法

紫外線療法はアトピー性皮膚炎における代替療法(付加的治療法)の一つである。従来アトピー性皮膚炎に対しては、PUVA療法、UVA1療法、ナローバンドUVB療法、UVB療法、UVA+UVB療法、UVA1+ナローバンドUVB療法などが有効であるとされている。紫外線療法を行う場合には、まずその適応を十分に考

慮した上で、作用機序や様々な副作用や対処法を十分に理解し、かつ器具に習熟した医師により慎重に行われる必要がある。

参考文献

- 1) 丹江 謙, 他: 日対外誌 118: 325, 2008.
- 2) 三崎 真, 他: 日対外誌 117: 1139, 2007.
- 3) Long CC, et al: Arch Dermatol 128: 1129, 1992.
- 4) 中内一彦, 他: 西日皮膚 71: 3, 2009.
- 5) Brunsting LA: Arch Derm Syph 34: 935, 1936.
- 6) Nagaki Y, et al: J Cataract Refract Surg 25: 96, 1999.

5. ステロイド外用薬の使い方：コツと落とし穴

九州大学大学院皮膚科学

古江 増隆

Key words: atopic dermatitis

はじめに

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。我々は厚生労働省研究班の成果としてアトピー性皮膚炎の治療に関するEBMを2004年にウェブサイト http://www.kyudai-derm.org/atopy_ebm/index.html で公開している。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。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診療ガイドライン (<http://www.dermatol.or.jp/>)ならびに一般臨床医を広く対象とした厚労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¹⁾。本稿では、日本皮膚科学会診療ガイドラインのステロイド外用に関する記述に準拠して概説したい。

ステロイド外用薬のランクおよび剤型による使い分け

ステロイド外用薬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、表2に示した¹⁾。

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。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充分量である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カ月間使用しても、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カ月以上にわたって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

利益相反 (conflict of interest) に関する開示：著者は本論文の研究内容について他者との利害関係を有しません。

TOPICAL CORTICOSTEROIDS: HOW TO USE IN CLINICAL PRACTICE

Masutaka Furue

Department of Dermatology, Kyushu University, School of Medicine

古江増隆：九州大学大学院皮膚科学 [〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1]

E-mail: furue@dermatol.med.kyusyu-u.ac.jp

表1 ステロイド外用薬のランク

ストロングスト	
0.05%	クロベタゾールプロピオン酸エステル (デルモベート®)
0.05%	酪酸ジフロラゾン (ジフラル®、ダイアコート®)
ベリーストロング	
0.1%	モメタゾンフランカルボン酸エステル (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%	ベタメタゾンジプロピオン酸エステル (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 (ビスゲーム®)
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%	デキサメタゾン吉草酸エステル (ボアラ®, ザルックス®)
0.1%	ハルシノニド (アドコルチン®)
0.12%	ベタメタゾン吉草酸エステル (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%	吉草酸酪酸プレドニゾロン (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%	アルクロメタゾンプロピオン酸エステル (アルメタ®)
0.05%	クロベタゾン酪酸エステル (キンダベート®)
0.1%	ヒドロコルチゾン酪酸エステル (ロコイド®)
0.1%	デキサメタゾン (グリメサゾン®, オイラゾン®)
ウィーク	
0.5%	プレドニゾロン (プレドニゾロン®)

(2008年1月現在).

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

日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎治療ガイドラインより引用¹⁾.