

Feldmann RJ and Maibach HI, 1967²⁾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

か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でない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、原則としてミディウ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)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。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搔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。

ステロイド外用剤の適量について

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ぬったらいいのか?」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(finger tip unit という)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)³⁾⁴⁾。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。アトピー性皮膚炎患児のお母さんへの説明の一例を示すと、「たとえばお母さんの手で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。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」というような具合である。上記の説明で、「指でつまんで硬いところ」というのは、苔癬化の部位である。苔癬化のところは、

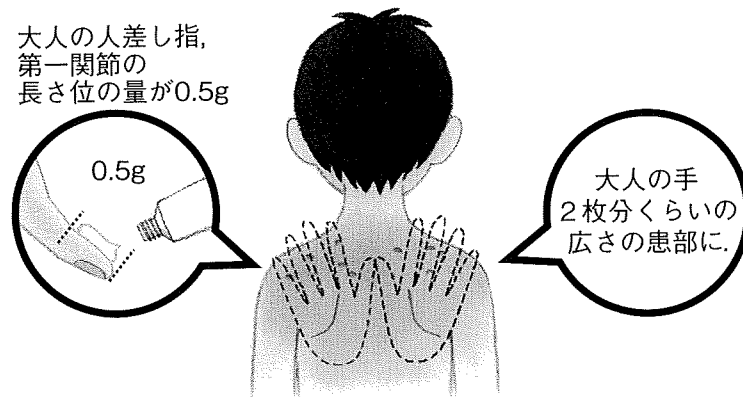


図2. 塗り薬の使用量の目安 (フィンガーチップユニット).

赤みが消失した段階でステロイド外用を止めるとすぐにかゆくなり再発してしまう。苔癬化が消失する（指でつまんで柔らかくなる）までしっかりと外用を継続させると再発が少ない。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。

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⁵⁶⁾。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⁾。

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¹⁾。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。角層を剝離した皮膚では、4~6時間後に78~90%が吸収される⁸⁹⁾。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⁸⁾。またbetamethasone 0.5mg/日 内服は、0.05% clobetasol 17-propionate 軟膏（ストロングストラック）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カ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⁾。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カ月に15g

表3 日常診療における6カ月間のステロイド外用使用量 (g)
タクロリムス軟膏市販前

		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%

未満の使用量がほとんどであることを意味している。このような使用量以内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¹¹⁾。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カ月間でおよそ半分に減少する(皮膚線条のみは不可逆性)¹¹⁾。

保湿剤との併用による長期療法

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(保湿剤・保護剤など)でスキンケアを行う必要がある。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る。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。保湿剤・保護剤の外用がアトピー性皮

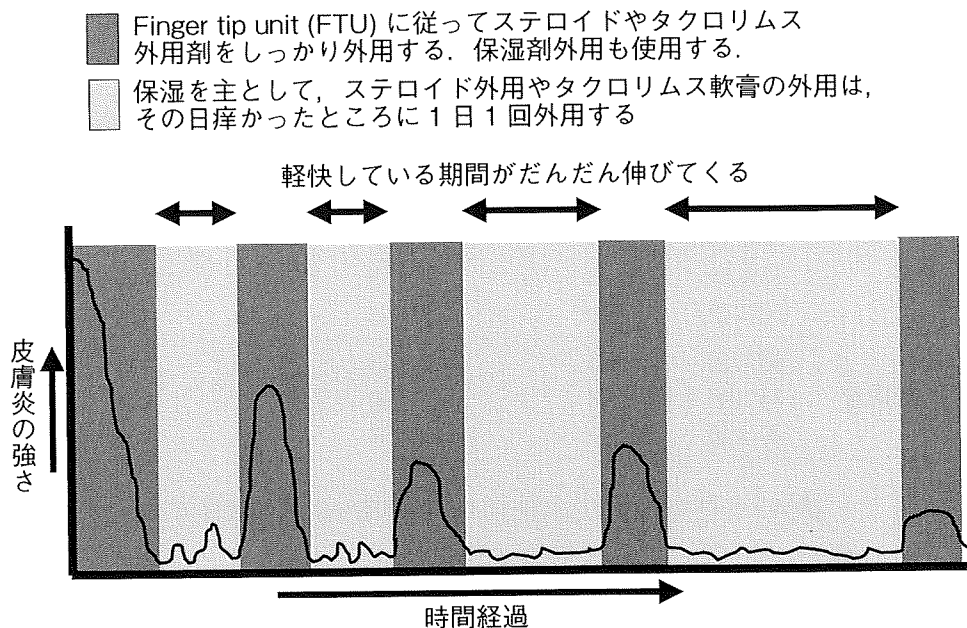


図3. アトピー性皮膚炎の治療経過。

膚炎の再燃を抑制することは、無作為化比較試験で明らかになっている¹²⁾。炎症が再燃した時は、保湿剤の外用に加えてステロイド外用剤あるいはタクロリムス外用剤をフィンガーチップユニット法に従ってしっかり外用させ、炎症が軽快したら保湿剤外用を主とし、ステロイド外用あるいはタクロリムス外用はその日かゆみが強い部位のみに外用させるようにすると、ステロイド外用量やタクロリムス外用量はきわめて少なくなる。また再燃したら同様な治療を繰り返すのであるが、いったいいつまで続けるのかという患者の不満や不安は強い。患者にはこれを繰り返すことによって、次第に軽快している期間が長くなり、次第にとてもいい状態にコントロールできることを十分に説明し、安心感を与える必要がある(図3)。患者のおおよそ5%を占める重症・最重症例¹³⁾は、このような外用療法のみでは治療は困難である。紫外線療法や他の全身療法を組み合わせる場合が多い。

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¹⁴⁾。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¹⁵⁾、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、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診療ガイドライン作成委員会. 古江増隆, 佐伯秀久, 古川福実, 秀道広, 大槻マミ太郎, 他. 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 2008; 118: 325-42.
- 2) Feldmann RJ, Maibach HI. Regional variation in percutaneous penetration of ¹⁴C cortisol in man. *J Invest Dermatol* 1967; 48: 181-3.
- 3) Long CC, Finlay AY. The finger-tip unit—a new practical measure. *Clin Exp Dermatol* 1991; 16: 444-7.
- 4) Long CC, Finlay AY, Averill RW. The rule of hand: 4 hand areas=2FTU=1g. *Arch Dermatol* 1992; 128: 1129-30.
- 5) Sudilovsky A, Muir JG, Bocobo FC. A com-

- parison of single and multiple applications of halcinonide cream. *Int J Dermatol* 1981; 20: 609-13.
- 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* 1995; 133: 592-7.
- 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* 1995; 6: 103-6.
- 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* 1978; 40: 5-24.
- 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* 1977; 101: 817-29.
- 10) Furue M, Terao H, Rikihisa W, Urabe K, Kinukawa N, Nose Y, et al. Clinical dose and adverse effects of topical steroids in daily management of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2003; 148: 128-33.
- 11) Furue M, Terao H, Moroi Y, Koga T, Kubota Y, Nakayama J, et al. Dosage and adverse effects of topical tacrolimus and steroids in daily management of atopic dermatitis. *J Dermatol* 2004; 31: 277-83.
- 12) 川島 眞, 林 伸和, 乃木田俊辰, 柳澤恭子, 水野惇子. アトピー性皮膚炎の緩解維持における保湿剤の検討. *日皮会誌* 2007; 117: 1139-45.
- 13) 山本昇壯. 疫学調査でわかったこと. *皮膚アレルギーフロンティア* 2003; 1: 85-90.
- 14) 古江増隆. アトピー白内障とステロイド外用. *日白内障会誌* 2001; 13: 58-61.
- 15) Brunsting LA. Atopic dermatitis (disseminated neurodermatitis) of young adults. *Arch Derm Syph* 1936; 34: 935-57.

©2009 Japanese Society of Allergology Journal Web Site : <http://jja.jsaweb.jp/>

＝ステロイド外用薬の使い方：コツと落とし穴に関する問題＝

5-1) 正しいのはどれか.

- ステロイド外用は, ステロイド内服よりも全身性副作用がある.
- 外用ステロイドの経皮吸収率は身体部位によって異なる.
- 外用ステロイドの経皮吸収率は, 炎症部位では低くなる.
- 我が国では外用ステロイドは3ランクに分類されている.
- 保湿剤は皮膚炎の再燃には有効ではない.

5-2) 誤りはどれか.

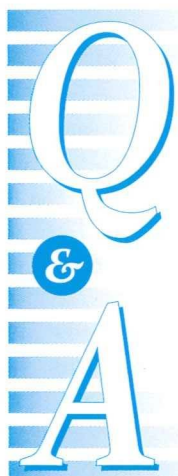
- 外用量の目安は1 finger tip unit = 2 hands である.
- マイルドクラスのステロイド外用剤は1日2回の方が1日1回外用よりも有効である.
- 保湿剤の外用はステロイド外用に比べ効果がきわめて弱いので, 使用する意味がない.
- ストロングクラス以上のステロイド外用は皮疹が軽快してきたら1日1回外用とする.
- ステロイド外用の局所性副作用には, 多毛, 血管拡張, 皮膚萎縮, ざ瘡・毛囊炎などがある.

＝専門医のためのアレルギー学講座問題の解答＝

第5回 アレルギー疾患におけるステロイドの使い方

「5. ステロイド外用薬の使い方：コツと落とし穴」：古江増隆

- 5-1. 正解 b
- 5-2. 正解 c



Question

アトピー性皮膚炎に対する早期介入を行っても喘息を発症してしまうと聞きましたが本当ですか？

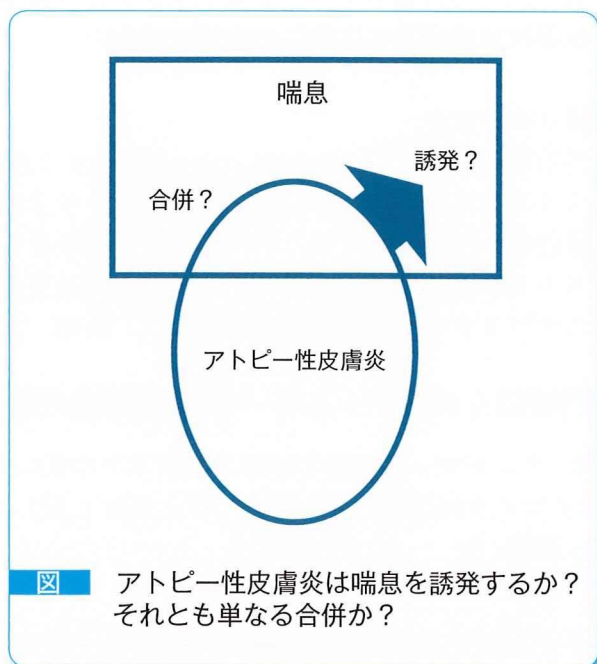
古江増隆

九州大学大学院医学研究院皮膚科学

Answer

アトピーとはもともと、喘息・鼻炎(枯草熱)・特徴的な屈側部皮膚炎(アトピー性皮膚炎)が同一家系あるいは同一人物に発症することが奇妙であることから作られた医学用語です。ですから喘息とアトピー性皮膚炎がどのように関連しているのかは1800年代からの命題ということになります。東京大学分院の自験例の統計では、アトピー性皮膚炎患者における喘息、アレルギー性鼻炎、花粉症、アレルギー性結膜炎、蕁麻疹の合併率はそれぞれ40%、36.8%、17.9%、18.9%、17.9%でした。このようにアトピー性皮膚炎と喘息の合併は高頻度であるのは明らかです。一般にアトピー性皮膚炎の発症年齢は喘息よりも若年であるため、この合併は単に合併しているのか、それともアトピー性皮膚炎が喘息を誘発する可能性があるのかは判然としません(図)。Mayumiらは¹⁾、本邦6施設における1994~1995年の小児気管支喘息患者の統計をまとめていますが、280例の小児喘息患者のうち、アトピー性皮膚炎合併例152例(54%)の喘息の平均発症年齢は2.8±2.0歳、アトピー性皮膚炎非合併例128例(46%)の喘息の平均発症年齢は3.3±2.7歳で有意差を認めていません。アトピー性皮膚炎合併喘息患者群152例のうち、130例(86%)はアトピー性皮膚炎が初発、14例(9.1%)はアトピー性皮膚炎と喘息が同時発症、8例(5%)は喘息が初発でした。喘息患者280例中、喘息あるいはアトピー性皮膚炎の家族歴を有するもの

69%(喘息の家族歴のあるもの49%、アトピー性皮膚炎の家族歴のあるもの34%)でした。アトピー性皮膚炎合併喘息患者で、アトピー性皮膚炎の家族歴を有するものは43%(うち両親にアトピー性皮膚炎があるもの18%)に認められ、アトピー性皮膚炎非合併喘息患者で、アトピー性皮膚炎の家族歴を有するものは23%(うち両親にアトピー性皮膚炎があるもの7%)に認められ、両群間で有意差を認めました¹⁾。Mayumiらのデータでは、アトピー性皮膚炎と



喘息は合併しやすいけれども、アトピー性皮膚炎が喘息を誘発しているようには見えません。

アトピー性皮膚炎があると喘息を発症する危険性が増加するのではないかといういわゆる atopic march の考え方は本当に正しいのでしょうか。今のところ確実な結論は得られていません。Reijonenらは、呼吸器感染に伴う喘鳴で入院した乳児89例（2歳以下）を3年間フォローし喘息の発症を検討したところ、室内塵・ペットアレルギープリックテスト陽性（RR = 9.5）やアトピー性皮膚炎の合併（RR = 3.4）がある場合に有意に高頻度に発生したことから、アトピー性皮膚炎を抑えると喘息にならないのではないかと報告しました²⁾。Loweらも、生後2年以内にアトピー性皮膚炎があると、喘息の発症が有意に増加することを発表しておりますが、この現象は男児のみに見られております³⁾。しかしこれらの報告でも実際にアトピー性皮膚炎の発症を下げるような介入を行って、その後の喘息の発症を比較したわけではないのでアトピー性皮膚炎が喘息を誘発したとは言えません。

von Bergらは、アトピー家系に生まれた新生児2,252人を対象に、母乳授乳が不十分なときに用いる人工乳を牛乳群、乳漿部分水解物人工乳群、乳漿完全水解物人工乳群、完全水解力ゼイン人工乳群の4群に分け生後4カ月間哺乳し、アトピー性皮膚炎や喘息などの発症を調査する無作為二重盲検試験を行っています⁴⁾。その結果、3歳時の喘息の発症率は4群間で有意差を認めませんでした。しかしアトピー性皮膚炎の発症率は、完全水解力ゼイン人工乳群で有意に減少していました（adjusted odds ratio = 0.53 [0.32-0.88]）。このことは、アレルギー疾患を家系内に持ついわゆる high risk 児に、生後4カ月以内で母乳栄養に加えて人工乳を哺乳する場合には、完全水解力ゼイン人工乳を与

えたほうがアトピー性皮膚炎の発症率を低下させること、喘息の発症率には影響を与えないこと、さらにアトピー性皮膚炎の発症が低下しても喘息の発症の低下には結びつかないことを示唆しています⁴⁾。von Bergらは、このコホート研究を対象児が6歳時までフォローし最近報告していますが、やはり完全水解力ゼイン人工乳群ではアトピー性皮膚炎の発症は有意に低下しており、喘息の発症には有意差を認めておりません⁵⁾。

以上のような報告から、アトピー性皮膚炎に対する早期介入を行っても喘息の発症を止めることはできないのではないかと思います。

文 献

- 1) Mayumi M, Ohshima Y, Katamura K, Ito S, Hirao T, Akutagawa H, Kondo N, Morikawa A: Allergic march in children: atopic dermatitis in Japanese children with bronchial asthma. *Allergy International* 45: 145-149, 1996
- 2) Reijonen TM, Kotaniemi-Syrjänen A, Korhonen K, Korppi M: Predictors of asthma three years after hospital admission for wheezing in infancy. *Pediatrics* 106: 1406-1412, 2000
- 3) Lowe AJ, Carlin JB, Bennett CM, Hosking CS, Abramson MJ, Hill DJ, Dharmage SC: Do boys do the atopic march while girls dawdle? *J Allergy Clin Immunol* 121: 1190-1195, 2008
- 4) von Berg A, Koletzko S, Filipiak-Pittroff B, Laubereau B, Grübl A, Wichmann HE, Bauer CP, Reinhardt D, Berdel D; German Infant Nutritional Intervention Study Group: Certain hydrolyzed formulas reduce the incidence of atopic dermatitis but not that of asthma: three-year results of the German Infant Nutritional Intervention Study. *J Allergy Clin Immunol* 119: 718-725, 2007
- 5) von Berg A, Filipiak-Pittroff B, Krämer U, Link E, Bollrath C, Brockow I, Koletzko S, Grübl A, Heinrich J, Wichmann HE, Bauer CP, Reinhardt D, Berdel D; GINIplus study group: Preventive effect of hydrolyzed infant formulas persists until age 6 years: long-term results from the German Infant Nutritional Intervention Study (GINI). *J Allergy Clin Immunol* 121: 1442-1447, 2008

Key Word



アトピー性皮膚炎の発症率：2000～2002年に行われた厚生労働省研究班による検診による全国調査では、4カ月児；12.8%，1歳6カ月児；9.8%，3歳児；13.2%，小学1年生；11.8%，小学6年生；10.6%，大学1年生；8.2%でした。



Advice

アトピー性皮膚炎の歴史

ローマの歴史家スエトニウスの記述の中に、アウグストス皇帝がアトピー性皮膚炎・喘息・鼻炎に罹患していたことをうかがわせる所見が記載されています。

アトピー性皮膚炎治療におけるシクロスポリン MEPC の使用指針*

五十嵐敦之^{*1, #1}・中川 秀己^{*2, #1,2}・瀧川 雅浩^{*3, #1,2}
 古江 増隆^{*4, #1~3}・大槻マミ太郎^{*5, #1~3}・川島 眞^{*6, #1,2}
 佐伯 秀久^{*7, #1~3}・竹原 和彦^{*8, #1~3}・秀 道広^{*9, #1~3}
 古川 福実^{*10, #1,3}・両角 國男^{*11, #1}

要 約 シクロスポリン MEPC(シクロスポリン microemulsion pre-concentration; ネオール[®])は、2008 年 10 月にアトピー性皮膚炎の適応を取得した。そこで、シクロスポリン MEPC が安全に、かつ適正に使用されることを目的に、国内臨床試験に参加した医師および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らが中心となり、「アトピー性皮膚炎治療におけるネオール[®] の使用指針」を作成した。シクロスポリン MEPC の適応患者は、既存治療で十分な効果が得られない成人の最重症患者である。初期投与量は、3.0 mg/kg/日で開始し、症状の改善・有害事象・臨床検査値・血圧およびシクロスポリン血中トラフ値などモニタリングしながら 5.0 mg/kg/日以下で用量を調整する。投与期間は、連続投与期間を 12 週間以内とし、休薬期間を設ける間歇投与とした。また、感染症など注意を要する。

キーワード アトピー性皮膚炎, シクロスポリン使用指針, 内服療法

五十嵐敦之, 他: 臨皮 63:1049-1054, 2009

はじめに

アトピー性皮膚炎は、掻痒と炎症を主症状として寛解と増悪を繰り返す慢性の湿疹皮膚炎群の一疾患である。本疾患の治療は、悪化因子の検索・除去、心理的ストレスの除去、生活習慣の改善とともに薬物療法が中心となる。本邦における薬物

療法には、炎症の治療を目的としたステロイド外用薬・タクロリムス軟膏、皮膚の生理学的機能異常の治療を目的とした保湿剤・保護剤、掻痒の軽減を目的とした抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬などが用いられる¹⁾。しかし、これらの既存治療においても皮膚症状が十分に改善しない患者がい

* Guidance for the use of cyclosporine MEPC for atopic dermatitis

^{*1} Atsuyuki IGARASHI: NTT 東日本関東病院皮膚科, ^{*2} Hidemi NAKAGAWA: 東京慈恵会医科大学皮膚科, ^{*3} Masahiro TAKIGAWA: 浜松医科大学皮膚科, ^{*4} Masutaka FURUE: 九州大学大学院医学研究院皮膚科学, ^{*5} Mamitaro OHTSUKI: 自治医科大学皮膚科学, ^{*6} Makoto KAWASHIMA: 東京女子医科大学皮膚科, ^{*7} Hidehisa SAEKI: 東京大学大学院医学系研究科皮膚科学, ^{*8} Kazuhiko TAKEHARA: 金沢大学大学院医学系研究科皮膚科学, ^{*9} Michihiro HIDE: 広島大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学, ^{*10} Fukumi FURUKAWA: 和歌山県立医科大学皮膚科学, ^{*11} Kunio MOROZUMI: 名古屋第二赤十字病院腎臓内科

^{#1} アトピー性皮膚炎治療におけるネオール[®] の使用指針作成ワーキンググループ

^{#2} シクロスポリン MEPC 治験参加医師

^{#3} 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

(論文責任者) 五十嵐敦之: NTT 東日本関東病院皮膚科(☎ 141-8625 東京都品川区東五反田 5-9-22)

表1 適応患者

本剤の適応患者は、16歳以上で、下記1)と2)の条件を共に満たすアトピー性皮膚炎患者である。

1) 既存治療で十分な効果が得られない患者

アトピー性皮膚炎治療に精通した、皮膚科診療を専門とする医師による「日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎診療ガイドライン」¹⁾に基づいた薬物療法を十分な期間*1 継続しても症状が改善しない患者

2) 最重症患者

厚生労働科学研究「アトピー性皮膚炎治療ガイドライン」²⁾に基づいて最重症*2 と診断された患者

*1: 十分な期間: 患者総数503名に対して、6か月間のステロイド外用剤による治療経過を調査したところ、最重症患者は30名おり、治療後も改善が認められなかった最重症患者は全体の約3%(15名/503名)、最重症患者中では50%(15名/30名)であったとの報告がある³⁾。

*2: 強い炎症を伴う皮疹(紅斑、丘疹、びらん、浸潤、苔癬化等を伴う病変)が体表面積の30%以上にみられる。

注) 低出生体重児、新生児、乳児、幼児のアトピー性皮膚炎には投与しないこと。

小児アトピー性皮膚炎に対しては、ネオオラルの臨床データがなく、安全性が確立されていないため、本剤投与による治療上の有益性と危険性を慎重に検討し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断されない限り投与しないこと。

ることから、新たな治療薬が望まれてきた。シクロスポリンは、海外において、既存治療で効果が不十分な成人の重症アトピー性皮膚炎に対する薬剤としてその位置付けが確立されている²⁾。

シクロスポリンはカルシニューリンの活性化阻害を作用機序とする免疫抑制薬で、臓器移植後の拒絶反応抑制や種々の自己免疫疾患の治療に用いられている。シクロスポリンMEPC(シクロスポリンmicroemulsion pre-concentration; ネオオラル[®]、以下本剤)は、シクロスポリン製剤(サンディミュン[®])の吸収のばらつきを小さくしたマイクロエマルジョン前濃縮製剤³⁾、サンディミュン[®]よりも生物学的利用率が向上している。本剤は2008年10月、既存治療で十分な効果が得られないアトピー性皮膚炎に対する適応を取得した⁴⁾。これまでの臨床試験成績⁵⁻⁷⁾から、本剤は最重症のアトピー性皮膚炎に対する有効性が期待できる。一方で、腎臓に対する特異的な副作用などのリスクを有し、適正な使用を徹底するための

使用指針が必要であることから、本剤をアトピー性皮膚炎患者に使用する際の使用の手引きとして、「アトピー性皮膚炎治療におけるネオオラル[®]の使用指針」(以下、本使用指針)を作成した。

本使用指針の内容

本剤を慎重かつ適正に使用するために、本使用指針の冒頭には添付文書に示されている「警告」、「禁忌」および「慎重投与」に関する事項を記載して使用医師への注意を促した。

本剤は強い免疫抑制作用を有し、高い有効性を示す一方で、腎臓に対する特異的な副作用のリスクを有することから、その使用に先立ち、患者またはその家族に対して有効性および安全性を十分に説明し、それらを理解したことを確認する必要がある。

1. 適応患者について

本剤の適応患者(表1)は成人である。『「医療用医薬品添付文書」作成の手引き—改訂薬事法(平成17年4月)対応』では、年齢の分類は、小児: 15歳未満、幼児: 7歳未満、乳児: 1歳未満と定義されている。また、日本アレルギー学会が発行している「アレルギー疾患治療ガイドライン」(Japanese Guideline)では、年長児: 6~15歳、幼児: 2~5歳、乳児: 2歳未満と定義されている。また、アトピー性皮膚炎における皮膚科特定疾患指導管理料算定対象患者は16歳以上とされていることから、本使用指針では適応患者の年齢を16歳以上とした。

国内臨床試験における対象患者は、第II相試験では、既存治療に抵抗を示すアトピー性皮膚炎患者であり、第III相試験では厚生労働科学研究の「アトピー性皮膚炎治療ガイドライン(2002年版)」に従って「最重症」と診断されたアトピー性皮膚炎患者であった。この経緯をふまえたうえで、治療上の位置づけを考慮し、本剤の適応患者を既存治療に抵抗を示す最重症患者、すなわち「既存治療で十分な効果が得られず、強い炎症を伴う皮疹が体表面積の30%以上に及ぶ患者」が本剤の適応患者とした。ここで記載した既存治療とは、ストロングクラス以上のステロイド外用薬

表2 用法または用量

- 1) 用法
原則として、1日量を2回に分けて経口投与する。
- 2) 用量
初期用量：原則として、3 mg/kg/日とする。
用量調節：
増量：副作用がみられず、治療効果が十分でない場合は、0.5~1 mg/kg/日を目安に増量する。
ただし、5 mg/kg/日を超えないこと。
減量：副作用が発現した場合や、シクロスポリンの血中濃度が高値(血中トラフ値が200 ng/ml以上)を持続し、副作用の発現が懸念される場合は、投与量の25~50%を目安に減量する。
中止：問題のある副作用が発現した場合や、減量しても副作用が改善しない場合は投与を中止する。

治療効果判定には下記の指標を参考にする。

- ① 皮疹の程度や罹病範囲
- ② 痒痒の程度(問診による評価、痒痒スコア^{13,14)}, Visual Analog Scale¹⁵⁾など)
- ③ Quality of Life(QOL)スコア^{16~18)}など

またはプロトピックでの治療を指す。

なお、小児などについては、海外での報告^{10~12)}はあるものの、国内においては臨床試験を行わなかったことから、本使用指針では安全性を考慮し、低出生体重児、新生児、乳児、幼児には投与しないこととした。学童期の小児においては、難治性の皮疹が広範囲にある状態や強い痒みなどによる搔破が激しい状態等が持続すると精神的ストレスも加わり、休学、引きこもりといった社会生活上の弊害をきたすことがあり、集団生活への影響も懸念される。このような点を踏まえ治療上の有益性と危険性を慎重に検討し、小児に対しては治療上の有益性が危険性を上回ると判断されない限り投与しないこととした。

2. 用法・用量および投与期間について

アトピー性皮膚炎に対する初期用量は、国内臨床第II相試験および臨床第III相試験における有効性と安全性の結果より、3.0 mg/kg/日が妥当と判断され、投与法は国内臨床試験で行われた結果をもとに1日量を2回に分けて経口投与することと設定された(表2)。

本剤の増量は、副作用がみられず治療効果が十分でない場合において、0.5~1.0 mg/kg/日を目安に行うこととした。シクロスポリン長期投与時には「シクロスポリン腎症」と呼ばれる腎障害な

8週間以内	4週間以内	2週間以上	……
原則的な治療期 (①, ②)	延長可能な治療期 (③)	休薬期 (④)	

- ① 早期に皮疹の改善がみられた場合は本剤の投与を中止し、通常の治療方法に戻す。
- ② 8週間の投与でも改善がみられない場合には本剤の投与を中止する。
- ③ 効果がみられた場合でも、1回の治療期間は12週間以内とする。
- ④ 再投与する場合、休薬期間は2週間以上とする。

図 ネオーラル® の治療期間

どのリスクがあり、自己免疫疾患患者に対する投与量は5.0 mg/kg/日を超えるべきではないとする報告がある¹⁹⁾ことから本疾患でも投与量は5.0 mg/kg/日を超えないこととした。

減量は、ノバルティスファーマ株式会社のCompany Core Data Sheet(CCDS)に記載されている腎機能障害が疑われた時の対応および乾癬におけるシクロスポリンのInternational Consensus Statementの報告²⁰⁾に記載されている腎障害および血圧上昇がみられた時の対応を参考に、本使用指針でも25~50%を目安に減量することとした。

投与期間(図)に関しては、有効性および安全性の評価を定期的に行い、投与期間はできる限り短期間にとどめるべきである。①早期に皮疹が改善した場合は本剤の投与を中止し、ステロイド外用薬等を中心とした既存治療へ切り換えるべきである。②8週間の投与でも改善がみられない場合には本剤の投与を中止すべきである。③海外の臨床試験から皮疹の改善効果は8週間ではほぼプラトーに達する²¹⁾。しかし、一部の患者においては本剤8週間投与により効果は得られるものの、既存治療でコントロールできる程度まで皮疹などの改善が得られないことがある。国内長期試験では、本剤投与を12週間まで延長可能として実施された。その結果、一部の患者では投与8週以降も更なる改善が得られることが示され、かつその忍容性にも問題はなかったことから、1回の治療期間を12週以内とした。④国内長期試験では、本剤による原則8週間(最長12週間)の治療期と、治療期終了後は2週間以上の休薬期を設けた。こ

表3 安全性に関する検査・測定項目

治療開始前：s-Cr と血圧の測定および現在服用中の薬剤をチェックする。
治療開始日：用法および用量に従って、ネオラル® の投与を開始する。
治療開始2週後：s-Cr, 血圧およびシクロスポリン血中濃度の測定を行い、ネオラル® の用量調節を行う。
治療開始4週後：s-Cr, 血圧およびシクロスポリン血中濃度の測定を行い、ネオラル® の用量調節を行う。
治療開始1か月以降：原則として1か月毎にs-Cr, 血圧およびシクロスポリン血中濃度の測定を行い、ネオラル® の用量調節を行うことが望ましい。
その他の検査は必要に応じて定期的に行うこと。

れは、シクロスポリン特異的な血清クレアチニン(s-Cr)の上昇を伴う腎障害の多くは、本剤の投与中止により回復することが報告されている²²⁾ことや中止後2週間以内の再燃は50%にみられるとの報告²³⁾などを考慮して、再投与する場合、休薬期間は2週間以上と設定した。

3. 安全性に関する検査・測定項目と注意を要する症状等について

本剤の使用にあたっては、乾癬に対する本剤の使用²⁴⁾同様に定期的に腎機能検査、高血圧およびシクロスポリン血中濃度測定(トラフ値)などを行うこと(表3)が重要である。

シクロスポリンは、臓器移植後の拒絶反応の抑制を目的として使用された当初は18 mg/kg/日以上という高用量が投与されたため²⁵⁾、重篤な腎障害が問題となったが、その後、腎障害の発現率および重症度は投与量に依存することが判明した^{26,27)}。一方、アトピー性皮膚炎に対する海外臨床試験²⁸⁻³²⁾および国内臨床試験における投与量はいずれも5.0 mg/kg/日以下であったが、s-Crの上昇が認められた患者が散見された。また、国内臨床試験ではs-Crが投与前値と比較して30%以上上昇した患者が2名確認されており⁷⁾、5.0 mg/kg/日以下の用量であっても腎臓への影響が考えられることから、定期的なs-Cr測定が必要である。特に、s-Crは投与開始後4週以内に変動することが多いため^{19,33)}、投与開始初期の検査は重要である。

また、シクロスポリンの投与時には血圧が上昇

する可能性がある。この血圧上昇には、レニンアンジオテンシン系^{34,35)}、一酸化窒素³⁶⁾およびエンドセリンや交感神経系³⁷⁾などが総合的に関与していると考えられている。このため、本剤投与中は定期的に血圧を測定し、血圧が臨床上問題のあるレベルに上昇した場合には、降圧薬を使用し、血圧を適切なレベルにコントロールできない場合は本剤を減量あるいは中止する。

降圧薬は、腎保護作用の期待できるアンジオテンシンII受容体拮抗薬やアンジオテンシン変換酵素阻害薬、一部のカルシウム拮抗薬を用いることが望ましい。なお、ニフェジピンでは歯肉肥厚が報告されており、ニフェジピンと本剤を併用すると歯肉肥厚の発現率が上昇する可能性がある³⁸⁾。

血中トラフ値は副作用の発現を予測するための指標として有用である。Behçet病^{39,40)}、乾癬⁴¹⁻⁴³⁾およびネフローゼ症候群^{44,45)}などにおいては、トラフ値が200 ng/ml以下となるよう本剤の用量を調整すべきとされている。特に、200 ng/mlを超える値が続くと腎障害が生じることがあるので、定期的にトラフ値を測定することが望ましい。

感染症には十分に気を付けることが必要である。アトピー性皮膚炎患者においては易感染性を有することが知られている。これは皮膚バリア機能が低下していることに加え、搔破による角質層の破壊により経皮的に細菌・ウイルスなどが侵入しやすい状態にあるためである。本剤は免疫抑制薬であることから免疫低下による感染症が発症した場合は本剤投与を中止する必要がある。

このほかに、多毛や歯肉肥厚(腫脹)などシクロスポリンに特異的なものがあるので注意が必要である。

4. その他の留意点について

ここでは、本剤中止後の治療、免疫抑制薬で懸念される発癌およびアトピー性皮膚炎で併発している気管支喘息などについて記載した。

本剤投与中止後のアトピー性皮膚炎の再燃は、2週間以内で患者の50%、6週間以内で80%との報告²³⁾があり、本剤投与中止後も日本皮膚科学会「アトピー性皮膚炎診療ガイドライン¹⁾」に基

づき症状に応じた薬物療法を行う必要がある。

シクロスポリン自体に癌原性は認められていない⁴⁶⁾が、免疫抑制薬であるため免疫システムへの影響が懸念される。乾癬における欧米のコホート研究では、シクロスポリン治療群の発癌リスクは一般集団と比較して皮膚以外の悪性腫瘍の発生率に有意な増加は認められなかった⁴⁷⁾。しかし、本剤をPUVA、メトトレキサートまたは他の免疫抑制薬と併用した場合、皮膚悪性腫瘍の発現率の上昇が認められている⁴⁷⁾。紫外線療法とシクロスポリンの併用による発癌リスク増加の可能性を考慮して、PUVA療法を含む紫外線療法と本剤を併用しないこととした。また、PUVAの照射量と照射回数は皮膚癌と関連する⁴⁸⁾との報告があることから、過去にPUVA療法を含む紫外線療法を受けた経験のある患者に本剤を投与する場合には、定期的に皮膚癌または前癌病変の有無を観察することとした。

アトピー性皮膚炎では気管支喘息を併発する患者がいるが、本剤とテオフィリンを併用するとテオフィリンの血中濃度を上昇させるとの報告⁴⁾があるので、本剤の使用前にテオフィリンの使用の有無を確認すべきである。また、本剤を併用する場合は、両薬剤の血中濃度測定を行い慎重に管理する必要がある。

5. 併用禁忌および注意を要する併用薬剤・食品

本剤は主にCYP3A4で代謝される。本酵素の活性に影響する医薬品・食品と併用すると、シクロスポリンまたは併用薬の血中濃度に影響を及ぼす可能性があるため注意が必要である。また、本剤によって免疫が抑制されている状態で生ワクチンを接種すると病原性をあらわす恐れがあるので併用禁忌である。この他に、本剤の血中濃度を上昇または下降させる薬剤・食品、腎障害を起こしやすくする薬剤との併用に注意する必要がある。詳細については添付文書⁴⁾を参照いただきたい。

臨床的位置づけ

アトピー性皮膚炎に対するシクロスポリンの有効性に関するエビデンス評価^{49,50)}および国内臨床

試験成績を踏まえると、本剤のアトピー性皮膚炎治療における位置づけは、既存治療で十分な効果が得られなかった患者に対して、速やかに強い炎症を伴う皮疹を改善し、痒みを軽減することのできる薬物療法と考えられる。また、本剤は難治性の苔癬化や痒疹などを有する治療抵抗性の患者にも適している。さらに、長期にわたるステロイド外用薬の使用が問題となる患者がよい適応となりうる。治療にあたっては、アトピー性皮膚炎治療に精通した皮膚科診療を専門とする医師が患者を適切に診断し、かつ重症度を適切に評価したうえで、本剤を3.0 mg/kg/日から投与を開始し、症状の改善・有害事象・臨床検査値・血圧・血中トラフ値などをモニタリングしながら5.0 mg/kg/日以下で用量を調整すれば、本剤の短期間投与は既存治療で十分な効果が得られない最重症のアトピー性皮膚炎患者に対して福音をもたらすと考えられる。

おわりに

本剤がアトピー性皮膚炎治療に精通した、皮膚科診療を専門とする医師により適正に使用されることを目的に、海外データと国内臨床試験に基づいて本剤の使い方に言及し、治療上の位置づけを示した。

既に、日皮会誌2009年119巻8号でアトピー性皮膚炎診療ガイドライン¹⁾に本剤が記載された。そこで、ここに紹介した内容を常に念頭に置き、本剤の使用にあたっては安全性に十分に留意して適切に使用されることを望む。

今後は国内臨床データを蓄積して、アトピー性皮膚炎治療における本剤の臨床的位置づけをより明確にしていくことが課題と思われる。

なお、本使用指針はアトピー性皮膚炎診療を行ううえで、皮膚科診療の専門医に対して有用な参考資料となることを目的に作成されたものであり、医療事故・過誤賠償に使用されるものではない。

〔利益相反〕あり。論文責任者は、医学専門家である五十嵐敦之が担当し、本使用指針作成会議に関わる諸費用についてはノバルティスファーマ株式会社が援助した。

文 献

- 1) 古江増隆, 他: 日皮会誌 119: 1515, 2009
- 2) Ellis C, et al: Br J Dermatol 148: 3, 2003
- 3) 高原史郎, 他: 今日の移植 12 (Suppl): 5, 1999
- 4) ノバルティスファーマ株式会社: ネオオーラル® 内用液・10 mg カプセル・25 mg カプセル・50 mg カプセル添付文書, 2008年10月改訂
- 5) ネオオーラル® によるアトピー性皮膚炎治療研究会: 西日皮膚 70: 541, 2008
- 6) ネオオーラル® によるアトピー性皮膚炎治療研究会: 臨床皮膚科 63: 73, 2009
- 7) ネオオーラル® によるアトピー性皮膚炎治療研究会: 臨床皮膚科 63: 163, 2009
- 8) 平成8年度厚生労働省長期慢性疾患総合研究事業アレルギー総合研究および平成9-16年度厚生労働科学研究分担研究: アトピー性皮膚炎治療ガイドライン 2005
- 9) Furue M, et al: Br J Dermatol 148: 128, 2003
- 10) Harper JI, et al: Br J Dermatol 142: 52, 2000
- 11) Berth-Jones J, et al: J Am Acad Dermatol 34: 1016, 1996
- 12) Bunikowski R, et al: Pediatr Allergy Immunol 12: 216, 2001
- 13) 川島 眞: 臨床皮膚科 56: 692, 2002
- 14) 白取 昭: 西日皮膚 45: 1042, 1983
- 15) 山田秀和, 他: 皮膚 38 (増18): 71, 1996
- 16) Chren MM, et al: J Cutan Med Surg 5: 105, 2001
- 17) Chren MM, et al: Arch Dermatol 133: 1433, 1997
- 18) Finlay AY, et al: Clin Exp Dermatol 19: 210, 1994
- 19) 両角國男, 他: 腎と透析 42: 921, 1997
- 20) Griffiths CEM, et al: Br J Dermatol 150: 11, 2004
- 21) Berth-Jones J, et al: Br J Dermatol 136: 76, 1997
- 22) Powles AV, et al: Br J Dermatol 128: 159, 1993
- 23) Granlund H, et al: Br J Dermatol 132: 106, 1995
- 24) 中川秀己, 他: 日皮会誌 114: 1093, 2004
- 25) McGregor CG, et al: Prog Allergy 38: 346, 1986
- 26) 両角國男, 武田朝美: 腎と透析 55: 478, 2003
- 27) Feutren G, Mihatsh MJ: N Engl J Med 32: 6:1654, 1992
- 28) Sowden JM, et al: Lancet 338: 137, 1991
- 29) Munro CS, et al: Br J Dermatol 130: 376, 1994
- 30) van Joost T, et al: Br J Dermatol 130: 634, 1994
- 31) Zonneved IM, et al: Br J Dermatol 135: 15, 1996
- 32) Zurbriggen B, et al: Dermatology 198: 56, 1999
- 33) 高橋義徳, 他: 臨床医薬 6: 1057, 1990
- 34) Avdonin PV, et al: Kidney Int 55: 2407, 1999
- 35) Nishiyama A, et al: Hypertension 42: 754, 2003
- 36) Shihab FS, et al: Kidney Int 58: 1174, 2000
- 37) Scherrer U, et al: N Engl J Med 323: 748, 1990
- 38) Slavin, J, Taylor J: Lancet 2: 739, 1987
- 39) Masuda K, Sakane T: Guide for the treatment of cyclosporine on Behcet's disease. In: Annual Reports of Behcet's Disease Research Committee Japan Ministry of Health and Welfare, p 245, 1993
- 40) Fujino Y, et al: Jpn J Ophthalmol 43: 318, 1999
- 41) シクロスポリン皮膚科研究会: 臨床医学 7: 617, 1991
- 42) 原田昭太郎, 他: 西日皮膚 60: 832, 1998
- 43) 原田昭太郎, 他: 西日皮膚 60: 842, 1998
- 44) 東條静夫, 他: 腎と透析 37: 565, 1994
- 45) 小山哲夫, 他: 腎と透析 45: 823, 1998
- 46) Ryffel B: Toxicology 73: 1, 1992
- 47) Paul CF, et al: J Invest Dermatol 120: 211, 2003
- 48) 小林桂子, 他: 日皮会誌 112: 1247, 2002
- 49) Hanifin JM, et al: J Am Acad Dermatol 50: 391, 2004
- 50) Hoare C, et al: Health Technol Assess 4: 1, 2000

タクロリムス軟膏を用いた アトピー性皮膚炎の長期管理

— 日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎診療ガイドラインから —

Long-term Management of Atopic Dermatitis Using Tacrolimus Ointment

東京大学大学院医学系研究科・医学部皮膚科学 講師 佐伯 秀久

■ はじめに

アトピー性皮膚炎（以下、AD）は皮膚の生理学的異常を伴い、多彩な非特異的刺激性反応および特異的アレルギー反応が関与して生じる、慢性に経過する炎症と痒疹を病態とする湿疹・皮膚炎群の一つであり、患者の多くはアトピー素因を持つと考えられている。

日本皮膚科学会はこれまでにまとめていた「アトピー性皮膚炎診断基準」「アトピー性皮膚炎の重症度分類」「アトピー性皮膚炎治療ガイドライン」の3つを統合し、2008年に「アトピー性皮膚炎診療ガイドライン」を策定した。

多因子性であり比較的若くして発症することが多く、またその症状は前述のように慢性的に経過することから、本疾患に対する「エビデンスのない治療法」も存在する。このような状況の中で医師の裁量、患者の意向を考慮しながら治療法を選択する上で、参考となる指針、すなわちガイドラインの策定意義は大きい。

■ 『日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2008』¹⁾

ガイドライン2008の主な特徴は、これまでステロイド外用薬を唯一の炎症に対するAD治療基本外用薬としていたところに、タクロリムス水和物（以下、タクロリムス）軟膏を加えたことである。タクロリムス軟膏は、免疫調整外用薬あるいは局所カルシニューリン抑制薬などと呼ばれる、ステロイド外用薬とは異なるカテゴリーの治療薬である。1999年に成人用が世界に先駆けて日本で承認、以降欧米アジア各国など60以上の国々でも承認されている。本剤は脱リン酸化酵素であるカルシニューリンを特異的に阻害することで、T細胞特異的転写因子（nuclear factor activated T cell：NF-AT）の核内移行を抑制し、サイトカイン産生抑制により免疫抑制作用を発揮する。その他、ランゲルハンス細胞の抗原提示能の抑制、マスト細胞や好塩基球からのIgE依存性ヒスタミン放出・サイトカイン産生の抑制、好酸球からの組織傷害性化学物質の放出抑制、およびサイトカイン刺激による表皮細胞からのケモカイン産生の抑制などの作用を有しており、ADにおける「アレルギー性炎症」を効果的に抑制する²⁾。

■ 『日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2009』³⁾

ステロイド外用薬、タクロリムス軟膏を用いた既存の治療に抵抗する、難治性で重症の成人ADに対するシクロスポリン内服の保険適応に伴い改訂を加えた。また、上市後10年を迎えたタクロリムス軟膏に関するエビデンスも反映され、2008年版に記載の「皮膚がんやリンパ腫の発生頻度は自然発症頻度を超えない」との記載に加え、3年以上の長期使用時安全性エビデンスからの考察、週に2～3回の間欠的な使用（proactive療法）により小児、成人ともに再燃が有意に抑制された^{4, 5)}、とする欧米報告に関する記載、およびそれらを含むエビデンスを統合し、国内版「治療の手順」も図示している（図）³⁾。

■ タクロリムス軟膏を用いたADの長期管理

ADの炎症を速やかに、かつ確実に鎮静させる薬剤として十分に評価されているステロイド外用薬とタクロリムス軟膏を、いかに選択し組み合わせるかが治療の基本である。ステロイド外用薬のランク、剤型、外用回数などは、病変の性状・部位、面積などを考慮して選択する。外用薬の量の目安は第2指の先端から第1関節部までのチューブから押し出した量（約0.5g）が、成人の手で2枚分に対する適量である。タクロリムス軟膏は、多毛、皮膚萎縮や毛細血管拡張などの副作用が少ない⁶⁾、皮膚神経因子を介したかゆみ抑制効果がある^{7, 8)}、などの特徴を有する一方で、外用開始直後に刺激感の発現を高頻度に認める。したがって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タクロリムス軟膏へ切り替え、連日塗布から間欠塗布をしながら中長期的にコントロールすることが推奨される。タクロリムス軟膏の間欠塗布は、かゆみ症状もコントロールするため、搔破による再燃の予防、またステロイド外用薬の使用量を減量する上でも有効である。

タクロリムス軟膏の有効成分であるタクロリムス水和物は分子量が822.03と大きく、皮膚バリアが正常の場合ほとんど浸透しないことが知られている⁹⁾。

7
皮膚
泌尿器

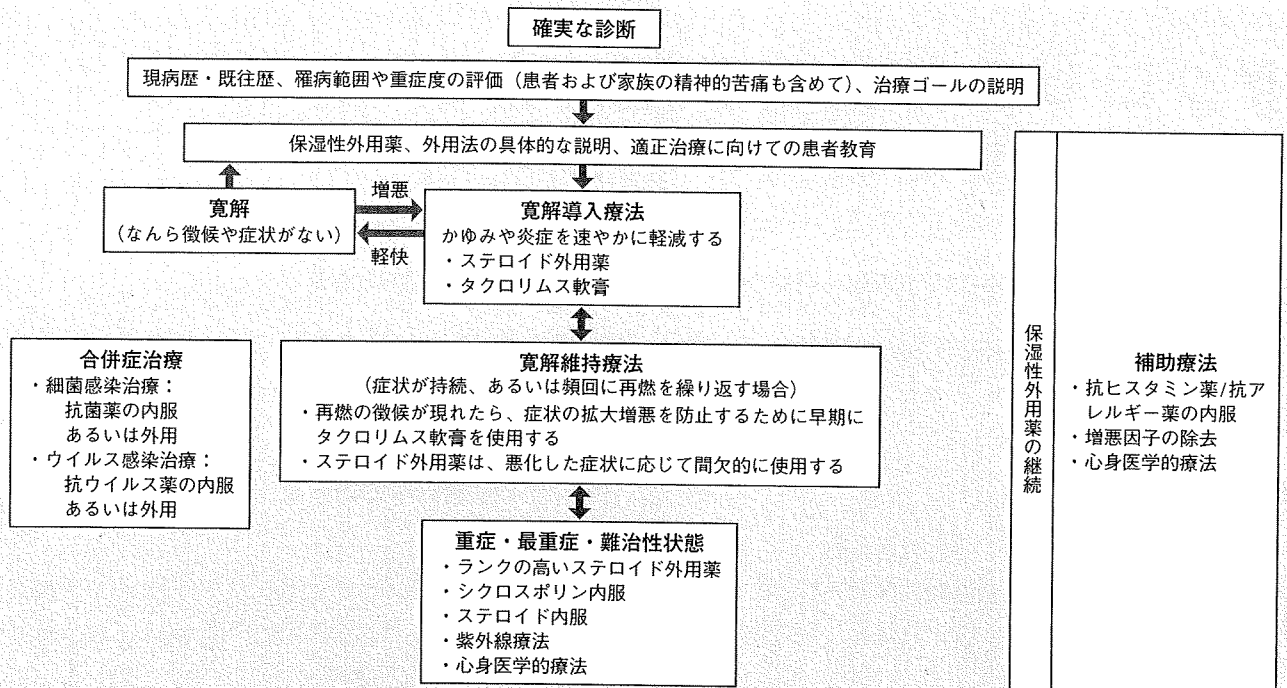


図 日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2009 治療の手順³⁾

表 外用薬治療とリンパ腫のリスク

使用薬剤	患者 n=294	対照 n=1,176	調整前			調整後 [†]		
			オッズ比	95%信頼区間		オッズ比	95%信頼区間	
無使用	131	603	1.00			1.00		
ステロイド外用薬(強)	72	195	1.81	1.27	2.56	1.23	0.83	1.84
ステロイド外用薬(弱)	61	263	1.09	0.78	1.53	1.06	0.72	1.57
Pimecrolimus*	14	65	0.99	0.54	1.82	0.82	0.42	1.61
Pimecrolimus* + ステロイド外用薬	9	27	1.62	0.73	3.57	1.09	0.45	2.64
Pimecrolimus* - ステロイド外用薬	5	38	0.60	0.23	1.55	0.60	0.21	1.69
タクロリムス軟膏	11	41	1.24	0.62	2.47	0.79	0.37	1.71
タクロリムス軟膏 + ステロイド外用薬	9	28	1.54	0.71	3.32	0.93	0.39	2.22
タクロリムス軟膏 - ステロイド外用薬	2	13	0.66	0.14	3.02	0.50	0.10	2.53
Pimecrolimus* + タクロリムス軟膏 + ステロイド外用薬	4	9	2.09	0.64	6.88	1.01	0.25	4.12
Pimecrolimus* + タクロリムス軟膏 - ステロイド外用薬	1	0	INF	0.00	INF	INF	0.00	INF

*国内未承認

[†]性別、年齢、地域、受診科、伝染性単核球症合併、喘息合併、抗喘息薬使用、内服ステロイド薬使用、AD重症度を考慮

文献11) より一部改変

発売後10年を経過した現在、タクロリムス軟膏の使用により皮膚がんやリンパ腫の発生頻度が高くなるといったデータは存在しない。海外から大規模な retrospective study の結果などが発表されているが、いずれもタクロリムス軟膏の使用と発がんの関連性を見いだすことはできなかったと論じられている¹⁰⁻¹²⁾ (表)。

このような特徴を有するタクロリムス軟膏の、臨床使用上蓄積された安全性情報を正しく理解し、患者(あるいは保護者)への説明を適切に行う必要がある。

■ おわりに

タクロリムス軟膏の登場により、再燃予防を見据えた長期の管理が可能になり、また強力なステロイド外用薬の短期限定的な使用も容易になった。

アトピー性皮膚炎の治療においては、このような外用

治療に加えて抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬の内服、悪化因子の検索、およびスキンケアも並行して行い、患者のQOLを高めるための長期管理が重要であると考えられる。

(文 献)

- 古江増隆, 他: 日皮会誌 118: 325-342, 2008.
- 広井 純: 細胞 31: 582-585, 1999.
- 古江増隆, 他: 日皮会誌 119: 1515-1534, 2009.
- Wollenberg A, et al.: Allergy 63: 742-750, 2008.
- Breneman D, et al.: J Am Acad Dermatol 58: 990-999, 2008.
- Furue M, et al.: J Dermatol 31: 277-283, 2004.
- 豊田雅彦: Derma. 101: 15-24, 2005.
- Inagaki N, et al.: Eur J Pharmacol 546: 189-196, 2006.
- Bos JD, et al.: Exp Dermatol 9: 165-169, 2000.
- Margolis DJ, et al.: Dermatology 214: 289-295, 2007.
- Arellano FM, et al.: J Invest Dermatol 127: 808-816, 2007.
- Arellano FM, et al.: J Allergy Clin Immunol 123: 1111-1116, 2009.

臨 牀 研 究

食 後 高 脂 血 症 に 対 す る
エ ゼ チ ミ ブ の 効 果

— 食事負荷試験 (クッキーテスト) を用いて —

林 純 澤山 泰典 貝沼 茂三郎
村田 昌之 金本 陽子 古庄 憲浩

緒

言

I. 対 象 お よ び 方 法

わが国での死因の約30%は心血管疾患であり、原因の大部分は動脈硬化によるものである。著者らは超音波装置を用いて頸動脈の内膜中膜厚により動脈硬化を診断し、いくつかの地域で疫学的に調査している¹⁾²⁾。その結果、動脈硬化の危険因子としては空腹時 low density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) 高値、空腹時 high density lipoprotein-cholesterol (HDL-C) 低値、糖尿病、高血圧、喫煙などで、空腹時の血清中性脂肪は多変量解析では抽出されなかった。その原因としてはいくつか考えられるが、血清中性脂肪は前回の食事内容によっても異なり、また食後長時間にわたって高値を示す例の存在も指摘され、いわゆる空腹時の血清中性脂肪の正確な値を獲得することが困難である面も考えられる。

近年、動脈硬化進展に寄与する因子として空腹時高血糖より食後高血糖が重要とされ、また食後高脂血症も注目されてきた。このようなことからわが国では、腸管からの脂質吸収を阻害し食後高脂血症を改善させるエゼチミブ³⁾の投与が2007年から認可され、その用い方に議論がなされているところである。また、食後高脂血症の判定基準はなく、種々の食事負荷試験がなされている^{4)~8)}。著者らはアビメディカル株式会社製のクッキー^{9)~11)}を用いて食後高脂血症と診断された例に対して、エゼチミブ単独あるいはプラバスタチンの併用投与を行い、エゼチミブの食後高脂血症に対する有用性を検討したので報告する。

九州大学病院総合診療科

LDL-C が120mg/dl 以上の110例について、食事負荷試験 (クッキーテスト; クッキー115g, 総カロリー592Kcal: 蛋白質8.0g, 脂肪28.5g, 糖質75.0g)^{9)~11)}を行い、食事負荷後2時間の血清中性脂肪が前値に比較して、66mg/dl 以上増加した54例を食後高脂血症例として本研究に対象として登録した。この54例のうち無作為に25例にはエゼチミブ10mgが単独投与され (単独群)、29例にはエゼチミブ10mgとプラバスタチン10mgが併用投与された (併用群)。

観察期間は24週で、治療開始前と治療24週後での空腹時総コレステロール (TC), HDL-C, 中性脂肪 (TG), レムナント・コレステロール (RLP-C), 遊離脂肪酸 (FFA), HbA_{1c}, 高感度CRPを測定した。また食事負荷試験を治療24週後でも行い、食後高脂血症の推移を検討した。

両群の対象の臨床的特徴を表1に示しているが、単独群では平均年齢59歳、男性52%、平均BMI 23%、平均血圧130/79mmHg、高血圧症40%、喫煙32%、糖尿病28%、耐糖能異常28%で、併用群での平均年齢64歳、男性34%、平均BMI 24%、平均血圧132/79mmHg、高血圧症62%、喫煙41%、糖尿病31%、耐糖能異常24%と有意な差はみられなかった。

II. 成

績

治療前と24週後の食事負荷試験の成績を比較した。単独群では、治療前と比較して24週後の血清TG値は負荷前では136mg/dl から121mg/dl および負荷後1時間では170mg/dl から141mg/dl と有意に

表 1 エゼチミブ単独投与群およびエゼチミブ+プラバスタチン併用投与群のベースライン

	エゼチミブ単独群 (n=25)	エゼチミブ+ プラバスタチン併用群 (n=29)
年齢(y)	59±11	64±12
性(%)	13(52%)	10(34%)
BMI(kg/m ²)	23±3	24±3
血圧(mmHg)		
収縮期	130±15	132±19
拡張期	79±9	79±10
糖尿病(%)	7(28%)	9(31%)
喫煙(%)	8(32%)	12(41%)
高血圧症(%)	10(40%)	18(62%)
耐糖能異常(%)	7(28%)	7(24%)

表 2 エゼチミブ単独投与群における食事負荷試験の推移

	治療前 (n=25)	24週後 (n=25)	P value
TG(0h)	136±89	121±78	0.05
TG(1h)	170±89	141±78	0.0304
TG(2h)	238±112	194±97	0.18
ΔTG(0-2h)	102±38	73±36	0.0025
RLP(0h)	6.7±6.8	6.2±5.8	0.14
RLP(2h)	9.8±6.6	8.3±5.8	0.0350
ΔRLP-C(0-2h)	3.1±2.1	2.1±1.3	0.21
FFA(0h)	0.60±0.22	0.60±0.19	0.44
FFA(1h)	0.42±0.18	0.39±0.17	0.53
FFA(2h)	0.51±0.23	0.47±0.19	0.15

減少し、また、負荷前から負荷後2時間までの増加値(ΔTG/0~2時間)も102mg/dlから73mg/dlと有意に減少していた。RLP-Cは負荷後2時間で9.8mg/dlから8.3mg/dlと有意な減少がみられたが、FFAについては治療前後の差はみられなかった(表2)。

併用群では治療前と比較して24週後の血清TG値は負荷前では151mg/dlから109mg/dl、負荷後1時間では172mg/dlから121mg/dlおよび負荷後2時間では246mg/dlから167mg/dlと有意に減少し、また、負荷前から負荷後2時間までの増加値も94mg/dlから58mg/dlと有意に減少していた。RLP-Cは負荷前では8.0mg/dlから4.6mg/dlおよび負荷後2時間では11.1mg/dlから6.1mg/dlと有意な減少がみられ、また、負荷前から負荷後2時間までの増加値(ΔRLP-C/0~2時間)も3.1mg/dlから1.5mg/dlと有意に減少していた。FFAについては治療前後の差はみられなかった(表3)。単独群お

表 3 エゼチミブ+プラバスタチン併用投与群における食事負荷試験の推移

	治療前 (n=29)	24週後 (n=29)	P value
TG(0h)	151±55	109±44	0.014
TG(1h)	172±54	121±78	0.0034
TG(2h)	246±69	167±56	0.0001
ΔTG(0-2h)	94±25	58±32	0.0006
RLP(0h)	8.0±4.1	4.6±2.6	0.0053
RLP(2h)	11.1±4.6	6.1±3.1	0.0005
ΔRLP-C(0-2h)	3.1±1.9	1.5±1.4	0.0085
FFA(0h)	0.74±0.30	0.80±0.40	0.62
FFA(1h)	0.45±0.17	0.39±0.09	0.12
FFA(2h)	0.54±0.19	0.46±0.13	0.27

表 4 エゼチミブ単独投与群における生活習慣病関連のバイオマーカーの推移

	治療前 (n=25)	24週後 (n=25)	P value
TC	225±23	206±26	0.0497
LDL-C	139±15	124±12	0.0039
HDL-C	53±14	56±127	0.19
HOMA-R	1.8±1.3	2.4±2.3	0.27
HbA _{1c}	5.5±0.6	5.7±0.9	0.15
hs CRP	0.061±0.055	0.082±0.148	0.05

び併用群のいずれも食後高脂血症を抑制していたが、特に併用群で顕著であった。

その他の生活習慣病マーカーについて、治療前と24週後で比較した。単独群では治療前と比較して24週後の空腹時のTC値は225mg/dlから206mg/dlおよびLDL-Cは139mg/dlから124mg/dlと有意に減少していた。その他、HDL-C、HOMA-R、HbA_{1c}、高感度CRPに有意な変化はなかった(表4)。併用群では治療前と比較して24週後の空腹時のTC値は245mg/dlから206mg/dlおよびLDL-Cは151mg/dlから105mg/dlと有意に減少していた。また、HDL-Cは55mg/dlから58mg/dlと有意に増加していた。その他、HOMA-R、HbA_{1c}および高感度CRPに有意な変化はなかった(表5)。

Ⅲ. 考 察

食後高脂血症は、食後に血清中性脂肪濃度が一定以上に増加することを指しており、1979年Zilvermit¹²⁾が食後高脂血症と動脈硬化との関連を指摘して以来、注目されてきた。食後の血清中性脂肪の高値は動脈硬化を促進するRLP-Cの存

在を示唆しており、Nordestgaard ら¹³⁾はデンマークのコペンハーゲンの一般住民のコホート研究から食後高脂血症は心筋梗塞、虚血性心疾患および死亡を予測因子であること報告し、Bansal ら¹⁴⁾は米国の女性のコホート研究から食後中性脂肪レベルが空腹時レベルより心血管イベントと関連していることを報告している。また、Iso ら¹⁵⁾は TC 低値の日本人においても食後高脂血症が心血管疾患の予測危険因子であることを示している。

食後の血清中性脂肪の推移は個人差が大きく、食後高脂血症の診断基準は未だ決まっていない。以上のことから、本研究では食事負荷試験に脂質が28.5g含まれているクッキーを用いて、負荷後2時間の血清中性脂肪が負荷前より66mg/dl増加した例を食後高脂血症例と判定した。わが国では食後高脂血症の評価を行うため、新鮮な生クリームを体表面積(m²)あたり30g負荷する方法が最も一般的であったが³⁰⁾⁷⁾、新鮮な生クリーが必用であり、また負荷量が多すぎて被検者によっては、吐気、嘔吐、下痢などの症状が出現するなどの問題があった。その後、種々の脂肪負荷試験食が試みられているが、本試験に用いたクッキーは75gトレランGと同等の糖負荷試験結果になることも証明されており¹⁰⁾、負荷後の不快感も全くなく優良な負荷試験食と考えられる。

本研究の対象者はいずれも食事負荷試験により食後高脂血症と診断された患者で、腸管からの脂質吸収阻害薬であるエゼチミブ¹⁶⁾の投与に適していると思われる。特に糖尿病患者では腸管の microsomal triglyceride transfer protein (MTP), Niemann-Pick C 1 like 1 protein (NPC1L1) の mRNA の発現が増加し、ATP-binding cassette transporters G5 および G8 (ABCG5 および ABCG8) の mRNA の発現が低下していることも明らかとなっている。エゼチミブの作用する NPC1L1 はコレステロールの腸管から体内への流入に、ABCG5 および ABCG8 は体内からの流出に関与する。また、MTP はカイロミクロンの生成、assembly に関与する¹⁷⁾。著者らもメタボリック・マーカーを多く有する患者で、エゼチミブが有効であることを報告したが¹⁸⁾、糖尿病患者で高コレステロール血症を有する患者へのエゼチミブ投与は理にかなっていると思われる。すなわち亢進した NPC1L1 や MTP によるカイロミクロンの産生増大を是正することにより、コレステロールの体内への流入を抑制し、その結果脂質代謝が改善される。

表 5 エゼチミブ+プラバスタチン併用投与群における生活習慣病関連のバイオマーカーの推移

	治療前 (n=29)	24週後 (n=29)	P value
TC	245 ± 34	206 ± 26	0.0003
LDL-C	151 ± 32	105 ± 25	0.0006
HDL-C	55 ± 11	58 ± 11	0.0168
HOMA-R	1.8 ± 1.4	2.2 ± 2.3	0.72
HbA _{1c}	5.7 ± 0.5	5.8 ± 0.5	0.023
hs CRP	0.122 ± 0.148	0.068 ± 0.068	0.23

また、本研究でも HMG-Co 還元酵素阻害薬であるスタチン系のプラバスタチン併用群でより良い成績が得られた。プラバスタチンは HMG-Co 還元酵素を阻害することにより、肝でのコレステロールの合成を抑制し、肝臓内でのコレステロール貯蔵量を減少させ、肝細胞での LDL-C 受容体を増加させることにより、血中 LDL-C を低下させる。すなわち、エゼチミブが脂質の腸管からの吸収抑制作用に、スタチンのコレステロール合成作用とが相乗的に働いたものと考えられる。さらに、本研究では併用群の方が食後高脂血症の改善も著明であった。これはプラバスタチンのインスリン抵抗性改善作用も加わっているためと考えられる⁹⁾。インスリンの作用が不足することで、acyl-cholesterol acyltransferase の活性化が増加し、コレステロールからコレステロールエステルへの反応が亢進し、腸管からのカイロミクロンの吸収が増加する可能性も指摘されている。すなわち、インスリン抵抗性が改善することにより、脂質の腸管からの吸収も減少しているため、エゼチミブ単独群より食後高脂血症の改善の程度が良いのではないかと考えられた¹⁹⁾。

スタチンの単独投与との比較は本研究では試みしていないが、スタチン系であるアトルバスタチンおよびシンバスタチンでは腸管からの脂質の吸収が亢進することが報告されており²⁰⁾、食後高脂血症患者を対象とした場合には、スタチン系の増加投与は不的確と考えられた。

スタチンは高脂血症改善だけでなく動脈硬化の改善がみられることは知られており²¹⁾、また、糖尿病患者は心血管病のリスクが高く、スタチン療法はこれを有意に減少させることも証明され、糖尿病患者にはスタチンの投与が推奨されている²²⁾。一方、糖尿病患者では食後高脂血症の患者が多く、本研究の対象でも50%以上は糖尿病あるいは耐糖能異常であったが、これらに対する脂質改善療法

にスタチンを投与する場合、エゼチミブの併用を考慮すべきではないかと考えられた。

結 語

スタチンが脂質の吸収を亢進することを考えると、食後高脂血症の患者にはエゼチミブの投与、抗動脈硬化も考慮した場合エゼチミブと通常用量のスタチンとの併用が適していると考えられた。

文 献

- 1) Maeda, N., Sawayama, Y., Tatsukawa, M. et al.: Chlamydia pneumoniae seropositivity and early carotid atherosclerosis in a suburban Japanese population. *Atherosclerosis*, 164: 313-319, 2002.
- 2) 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*, 172: 337-343, 2004.
- 3) Ballantyne, C. M., Hourii, J., Notarbartolo, A. et al.: Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation*, 107: 2409-2415, 2003.
- 4) Karpe, F., de Faire, U., Mercuri, M. et al.: Magnitude of alimentary lipemia is related to intima-media thickness of the common carotid artery in middle-aged men. *Atherosclerosis*, 141: 307-314, 1998.
- 5) Boquist, S., Ruotolo, G., Tang, R. et al.: Alimentary lipemia, postprandial triglyceride-rich lipoproteins and common carotid intima-media thickness in healthy, middle-aged men. *Circulation*, 100: 723-728, 1999.
- 6) 多田紀夫, 池脇克典: 食後高脂血症の診断法; 脂肪負荷試験に伴う血清脂質と RLP の変化—リポ蛋白分析からの解析—. *動脈硬化*, 25: 361-370, 1998.
- 7) 中島久美子, 大荷満生, 秦蓂哉: 脂肪負荷試験における負荷脂肪 OFTT Cream の消化器系に与える影響. 消化器症状に対する最大無作用量と50%有効量. *日本臨床栄養学会雑誌*, 21: 55-61, 1999.
- 8) 芳野原, 富永真琴, 平野勉ほか: 食後高血糖と食後高脂血症を同時に観察するテストミールのパイロットモデルの開発 (テストミール A についての報告). *糖尿病*, 49: 361-371, 2006.
- 9) Okada, K., Maeda, N., Kikuchi, K. et al.: Pravastatin improves insulin resistance in dyslipidemic patients. *J Atheroscler Thromb*, 12: 322-329, 2005.
- 10) Harano, Y., Miyawaki, T., Nabiki, J. et al.: Development of cookie test for the simultaneous determination of glucose intolerance, hyperinsulinemia, insulin resistance and postprandial dyslipidemia. *Endocr J*, 53: 173-180, 2005.
- 11) Furusyo, N., Sawayama, Y., Maeda, S. et al.: High molecular weight of adiponectin levels in Japanese patients with chronic hepatitis C virus infection. *Hepato Res*, 37: 1052-1061, 2007.
- 12) Zilversmit, D. B.: Atherosclerosis: a postprandial phenomenon. *Circulation*, 60: 473-485, 1979.
- 13) Nordestgaard, B. G., Benn, M., Schnohr, P. et al.: Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA*, 298: 299-308, 2007.
- 14) Bansal, S., Buring, J. E., Rifai, N. et al.: Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA*, 298: 309-316, 2007.
- 15) Iso, H., Naito, Y., Sato, S. et al.: Serum triglycerides and risk of coronary heart disease among Japanese men and women. *Am J Epidemiol*, 153: 490-499, 2001.
- 16) Sudhop, T., Lutjohann, D., Kodal, A. et al.: Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe in humans. *Circulation*, 106: 1943-1948, 2002.
- 17) Lally, S., Tan, C. Y., Owens, D. et al.: Messenger RNA levels of genes involved in dysregulation of postprandial lipoproteins in type 2 diabetes: the role of Niemann-Pick C1-like, ATP-binding cassette, transporters G5 and G8, and of microsomal triglyceride transfer protein. *Dibetologia*, 49: 1008-1016, 2006.
- 18) Sawayama, Y., Maeda, S., Ohnishi, H. et al.: Cookie test to patients of hyperlipidemia during the therapy with ezetimibe. *COOPERATE STUDY* 第41回日本動脈硬化学会総会・学術集会プログラム・抄録集, p107, 2009.
- 19) 井上郁夫: エゼチミブによる食後高脂血症の管理とその EBM. *Mebio*, 24: 142-162, 2007.
- 20) Miettinen, T. A., Gylling, H., Lindbohm, N. et al.: Serum noncholesterol sterols during inhibition of cholesterol synthesis by statins. *J Lab Clin Med*, 141: 131-137, 2003.
- 21) 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 Coll Cardiol*, 39: 610-616, 2002.
- 22) Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators: Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*, 371: 117-125, 2008.