厚生労働科学研究費補助金
（難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患等実用化事業
(免疫アレルギー疾患等実用化研究事業　免疫アレルギー疾患政策研究分野)))
分担研究報告書

アトピー性皮膚炎診療ガイドライン：アトピー性皮膚炎に対するタクロリムス軟膏に関する解説文の作成

研究分担者　　秀　道広　広島大学大学院医歯薬保健学研究科皮膚科学　教授
研究協力者　　田中暁生　広島大学大学院医歯薬保健学研究科皮膚科学　准教授

研究要旨
本研究の目的は、現在二つあるアトピー性皮膚炎診療ガイドラインを統一した新たな診療ガイドラインを作成することにより、アトピー性皮膚炎の診療の均霑化に資することである。今年度は、アトピー性皮膚炎の診療に重要な事項の中から、タクロリムス軟膏に関する解説文を作成した。タクロリムスは細胞内のカルシニューリンを阻害する薬剤であり、副腎皮質ステロイドとはまったく異なった作用機序で炎症を抑制する。タクロリムス軟膏は、副作用の懸念などから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の皮疹に対しても高い有効性を期待できる。

A. 研究目的

現在、本邦にはアトピー性皮膚炎の診療に関するガイドラインは、皮膚科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と、小児科医やアレルギー科医を対象とした日本アレルギー学会アトピー性皮膚炎診療ガイドラインの二つが存在している。アトピー性皮膚炎は、乳幼児から小児、青年に発症する慢性のアレルギー性疾患である。科学的なエビデンスに基づいた適切な治療によって、寛解が期待されるが、不適切な治療や自己管理によって症状が悪化すると、QOL の著しい低下や他のアレルギー疾患の発症につながる。アトピー性皮膚炎の診療を均霑化し、国内のすべての地域でより多くの患者が良質な医療を享受できるようにするためには、現在二つあるガイドラインを統一し、皮膚科医、小児科医、アレルギー科医、総合診療医等すべての医師や患者が活用できる統一診療ガイドラインを作成することが必要である。

本研究の目的は、これらのアトピー性皮膚炎診療開度ラインを統一した新たな診療ガイドラインを作成することにより、アトピー性皮膚炎の診療の均霑化に資することである。

B. 研究方法

アトピー性皮膚炎に対するタクロリムス軟膏について書かれた国内外の文献を PubMed や医学中央雑誌で検索した。それらの内容をもとに、現時点における日本国内でのアトピー性皮膚炎に対するタクロリムス軟膏の有用性や診療上の注意点などを、エビデンス総体としてのエビデンスの強さ、患者の益と害のバランスや価値観の多様性、経済学的な視点なども考慮して解説した。作成した解説文については、委員会で内容を吟味し、全員の意見が一致するまで議論した後に、最終版を作成した。

C. 研究結果

まず、外用量については 0.1g で 10cm 四方を外用する程度を目安とする。なお、成人での長期観察試験の結果を考え、血中濃度の上昇を回避し、安全性を確保するために、日本では成人での 0.1%軟膏 1 回使用量の上限は 5g となっている。小児では体格に応じた設定をされている。

タクロリムス軟膏は経皮吸収のよい顔面や頸

部にはきわめて有効である。また、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剤（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と考えられる。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のちにタクロリムス軟膏に移行するとよい．本剤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。本剤により皮疹の改善が得られれば、適宜塗布間隔を延長する。

本剤の血中への移行が高まり、また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、外陰部、糜爛・潰瘍面には使用しない。密封法および重層法は本剤の血中への移行が高まる可能性があるので行わない。

タクロリムス軟膏の副作用については、局所の有害事象として、灼熱感、瘙痒、紅斑等が確認されている。これらは皮疹の改善に伴って軽減、消失することが多い。その他、細菌による皮膚二次感染、ウイルス感染症（単純ヘルペス、軟属腫、疣贅など）等、皮膚感染症の出現に留意する。ステロイド外用薬の長期使用でみられる皮膚萎縮は確認されていない。タクロリムス外用薬塗布によって血中への移行に起因する全身的な有害事象や毒性は確認されていない。

D. 考察

タクロリムスは細胞内のカルシニューリンを阻害する薬剤であり、副腎皮質ステロイドとはまったく異なった作用機序で炎症を抑制する。タクロリムス軟膏は、副作用の懸念などから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の皮疹に対しても高い有効性を期待できる（推奨度 1、エビデンスレベル：A）。

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の状態に大きく影響をうける。特に顔面・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。一方で、びらん、潰瘍面には使用できない、薬効の強さには限界があるなど、ステロイド外用薬にはない使用上の制約がある。その使用は、別途公表されている「アトピー性皮膚炎におけるタクロリムス軟膏の使用ガイダンス」に忠実に従うことが必要である。

E. 結論

タクロリムス軟膏は、アトピー性皮膚炎の皮疹に対して高い有効性を期待でき、その使用は、別途公表されている「アトピー性皮膚炎におけるタクロリムス軟膏の使用ガイダンス」に忠実に従うことが必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

(1) 田中暁生：アトピー性皮膚炎、皮膚科の臨床、59(6), 703-710, 2017.
(2) 田中暁生：汗とアトピー性皮膚炎、小児内科、49(1), 118-121, 2017.
(3) Hiragun T, Hiragun M, Ishii K, Kan T, Hide M. Sweat allergy: extrinsic or intrinsic? J Dermatol Sci 87: 3-9, 2017.
(4) Iwamoto K, Moriwaki M, Niitsu Y, Saino M, Takahagi S, Hisatsune J, Sugai M, Hide M. Staphylococcus aureus from atopic dermatitis skin alters cytokine production triggered by monocyte-derived Langerhans cell. J Dermatol Sci 88: 271-279, 2017.
(5) Okamoto M, Takahagi S, Tanaka A, Ogawa A, Nobuki H, Hide M. A case of Kaposi’s varicelliform eruption progressing to herpes simplex virus hepatitis in an immunocompetent patient. Clin Exp Dermatol doi: 10.1111/ced.13405.

2. 学会発表

(1) 田中暁生：いま変わりつつあるアトピー性皮膚炎の治療～最新の診療ガイドラインが目指すものとは～、角膜カンファランス 2018、広島県、2018 年 2 月。
(2) 田中暁生：プロアクティブ療法は市民権をえたか、第 116 回日本皮膚科学会総会、宮城県、2017 年 6 月
(3) 秀道広：アレルギー疾患における治療目標と抗ヒスタミン薬の位置づけ．第 117 回日本皮膚科学会静岡地方会．2017 年 3 月、浜

松市.

(4) 秀道広：蕁麻疹とアトピー性皮膚炎における既存治療の限界と超克. 日本皮膚科学会東北 6 県合同地方会第 378 回例会. ランチョンセミナー. 5 月 14 日、仙台市.

(5) 秀道広：皮膚アレルギーにおける抗ヒスタミン薬の役割とエビデンス. 第 68 回日本皮膚科学会中部支部学術大会. 2017 年 10 月、京都市.

(6) Hide M. Perspectives of antihistamines in the management of allergic skin diseases. 第 27 回国際痒みシンポジウム 2017 年 11 月、東京都.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

(ア) 特許取得（名称、特許番号、確定日）

(1) ヒト汗中に含まれる新規ヒスタミン遊離物質、第 6232618 号、U.S. Patent No. 9,709,576、平成 29 年 11 月 2 日

(2) Ⅰ型アレルギーの診断装置およびⅠ型アレルギーの診断方法、特許第 6226534, 平成 29 年 10 月 20 日

(イ) 実用新案登録

なし

(ウ) その他