

アトピー性皮膚炎における適切な治療と患者説明

Updates and Patient Counseling in the Treatment of Atopic Dermatitis

九州大学大学院医学研究院皮膚科学 助教 竹内 聡
教授 古江 増隆

はじめに

アトピー性皮膚炎 (atopic dermatitis; AD) はかゆみを伴う特徴的分布の慢性・反復性経過の湿疹を主病変とする疾患で小児、成人ともに増加傾向にある。原因として環境仮説や体質としての天然保湿因子フィラグリン遺伝子の異常などの報告があるが、いずれにせよこれらの根本的な解決は難しい。従ってADの治療とは原則的に炎症やかゆみを抑える対症療法であるということを確認しておきたい。患者や家族のライフスタイルと折り合いをつけながら、病状と経過に沿った適切な治療を選択をしていく必要がある。ADにおいて、かゆみは搔破行動を伴って皮膚炎を増悪させ、皮膚炎の悪化は更なるかゆみを来すことにより皮疹増悪の悪循環を形成する。実際の治療はこの悪循環に介入することと理解すればよい (図)。

ステロイド外用薬

強力な抗炎症薬であり、湿疹部の皮膚炎を制御して軽快に導く。効き目の強さに第I群をstrongestとして、以下、II群:very strong、III群:strong、IV群:mild、V群:weakの5段階のランクがあり、一般に体(陰部など一部を除いて)にII~III群(学童はIII群が主)、吸収のよい顔面・頸部などはIV~V群を使う。乳幼児では皮膚がうすく吸収がよいためIV~V群を使用する。長期外用での皮膚萎縮や、比較的短期でも毛囊炎などの副作用が生じる可能性がある。皮膚線条などを除き多くは可逆的であるが注意したい。また、“とびひ”やカボジ水痘様発疹症などの感染症では外用により悪化するので抗菌薬、抗ウイルス薬投与などの適切な治療が必要である。最初はしっかり毎日

外用する。III群より強いステロイド外用薬では1日1回外用で十分に効果的であると報告されており^{1,2)}、外用回数は体で1日1回、顔面・頸部では1日2回を治療開始の基本とするといえよう。その後経過をみながら外用回数を減らして(1日2回→1日1回)ランクダウン(II→III群など)やタクロリムス軟膏外用への移行、さらに外用を1日おき、週末のみにするなど徐々に減量する³⁾。このように最初にしっかり皮疹のコントロールをつけ、保湿薬も併用しながら少しずつ減量していく方が経過を通して皮疹のコントロールがよく、長い目で見るとステロイドの使用量や使用期間は少なくなると思われる。また、最初にそのように説明し、治療にメリハリをつけて、治療効果を実感してもらう方が患者の協力を得られ易い。ステロイドの直接的な抗かゆみ効果については、ヒスタミンの顆粒放出を抑制しない、動物モデルでかゆみを抑制しない⁴⁾など、なかなか実証されないが、少なくとも皮膚炎のコントロールを通じてかゆみを抑え得るだろう。また、当科でのアンケート調査では、多くの患者が外用後1時間以内にかゆみが治まると回答しており(未発表)、未解明の即効的な抗かゆみ効果を持つ可能性もある。

タクロリムス軟膏

近年開発された本邦発のAD治療用カルシニューリン阻害外用薬である。その登場によりステロイド忌避の患者、成人のADに多い顔面の皮疹とそのステロイド外用治療による赤ら顔、かゆみ症状の強い患者など、従来の治療では難治の症状を持つ患者に福音となった。開始後数日間は外用局所の刺激感やほてり感があるが、次第に症状は消失するので処方時に説明しておくといよい。また、保湿薬や抗アレルギー薬などの併用で、外用時の刺激感が軽減されることも多いので併用を考慮するとよい。分子量がステロイド外用薬に比し大きく経皮吸収のよい顔面・頸部によく使われるが、AD皮疹部では無疹部に比して透過できる分子量が拡大するため実際は体幹・四肢部皮疹のコントロールにも有効である。2歳未満には使用できないので注意したい。本邦では成人で1回に5gチューブ1本までという塗布量上限があり、小児では2~5歳(20kg未満)が1回1g、6~12歳が2~4gまでといった1回外用量上限の目安があるが、実際の診療上では大きな支障はない(下記FTUの章参照)。外用は1日2回まで可能である。シクロスポリン(カルシニューリン阻害薬)の内服が、ステロイド外用では難治のアトピー性痒疹に著効することは知られていたが、タクロリムス軟膏の外用でもある程度効果的である。この点に関

7
皮膚
泌尿器

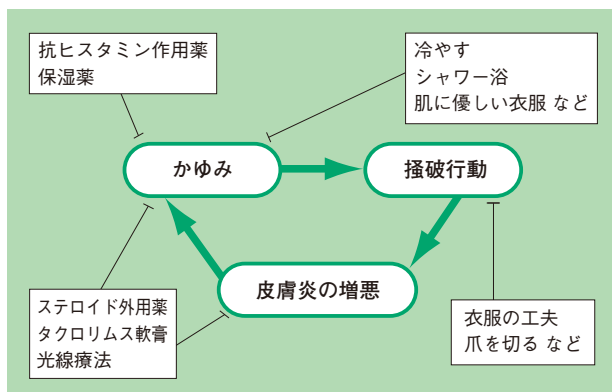


図 イッチ・スクラッチの悪循環におけるアトピー性皮膚炎治療の位置づけ
竹内 聡, 古江増隆, 2008

して、タクロリムスに（動物モデルにおける結果だが）ステロイドと違う抗かゆみ効果を持つことが示されたことは興味深い⁴⁾。以前、動物実験に基づく安全性懸念（発がん、リンパ腫）から、処方時の患者説明が義務付けられたが、最近の報告によれば、皮膚癌とリンパ腫の発生率は、ともにタクロリムス使用群と非使用群で今のところ明らかな差はない（皮膚癌は成人における調査）^{5, 6)}。この点を説明に補足することも、外用コンプライアンスを確保する上で今後重要ではないかと考える。

どのくらい塗るのか？（FTU；Finger Tip Unit）

外用量は、ある程度計算できることを患者に伝えておくことと治療の助けになる。人差し指の先から第一関節までの長さに軟膏をニュートと押し出すと約0.5gとなり（1 FTU）、これで大人の手のひら2枚分の広さに外用できる。すり込む必要も厚く塗る必要もない。初診時に皮疹の範囲を知っておけば、具体的な外用量の指導がし易い。慢性皮膚疾患における外用薬の服薬コンプライアンスは意外に低く⁷⁾、無用なステロイド外用薬のランクアップなどを避けるためにも覚えておきたい。

抗ヒスタミン作用薬

既に知られていることであるが、通常の抗アレルギー薬を含む抗ヒスタミン作用薬の効果が十分でないなどADにおけるかゆみはやや特異な面を持つ。国内でのプラセボを用いた比較的大規模な臨床試験でも有意差はあるが、その効果は控えめである。これらのことからADに対する抗ヒスタミン作用薬は外用療法の補助的治療薬と位置づけされている。ただ、各抗ヒスタミン作用薬の抗かゆみ効果は意外に個人差が大きく、個々の患者にとってベストの選択をすればAD治療の助けとなる。試験薬剤を固定した無作為抽出の大規模集団試験では、これらの個人差からくる“ある薬剤で実際にはかなり有効な群”が埋もれてしまう可能性もある。最後に注意点として、鎮静作用の強い抗ヒスタミン作用薬においては（たとえ眠気の自覚が無くとも）運転や学習能力の低下の報告があり^{8, 9)}、第2世代で鎮静作用の少ない抗ヒスタミン作用薬が第一選択として推奨されていることを述べておきたい。患者にも注意喚起の必要がある。

保湿薬

保湿薬は患者の抵抗感も無くよく使われるが意外にもその塗り方が知られていない。たとえば白色ワセリンは乾燥した肌の状態ですつくと塗り心地（のび）が悪く、外用後もべたべたして数日で外用する気が失せてしまう。白色ワセリンは入浴後や洗顔後など、十分に水に濡れた状態で少量をとってのばすとよい。濡れた状態では非常にのびがよく、その後残った水分はタオルで押し当てると刺激が少ない。使用感が悪ければつけ過ぎで、翌日はその半分を目安にのばすよう指導すると数日で適量がわかるようになる。AD患者で化粧品の接触皮膚炎を併発した場合など化粧水使用の可否について問われることも多いが、この保湿法で化粧水は必ず必

要がなくなり治療上有益である。最近よく使われるヘパリン製剤も実は入浴直後（5分以内）が最も効果的だが乾燥した状態でものびがよく、ある程度効くので、日中、仕事中等に追加の保湿の際に便利である。前述のアンケート調査によると、保湿薬外用による抗かゆみ効果の発現は意外にも早い。のびのよい保湿薬を一つ携帯することで日中の搔破抑制につながると思われる。

その他の治療法

これら通常の治療によりコントロール不良な重症例にはナローバンドUVB療法などの紫外線療法の併用が効果的（保険適応）でかゆみにもよく効くが、タクロリムス軟膏との併用禁忌など注意点もあり、施設のある皮膚科に任せるのがよい。その他、日常できる工夫として、爪を切る、つなぎの服を着る、肌に優しい衣類を使う、シャワー浴をする、冷やす、などの実践的な抗かゆみ・搔破対策もあるので、特に中等症以上ではよく指導しておきたい¹⁰⁾。

おわりに

AD治療のエッセンスを最近の動向をふまえて論じた。構成の都合上（参考文献も含め）割愛した部分も多く、治療や副作用の詳細は日本皮膚科学会のガイドライン¹¹⁾や厚生労働省研究班によるホームページ¹⁰⁾を参照されたい。今後のAD治療の一助になれば幸いである。

（文 献）

- 1) Sudilovsky A, Muir JG, Bocobo FC: A comparison of single and multiple applications of halcinonide cream. *Int J Dermatol* **20**: 609 - 613, 1981.
- 2) 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.
- 3) 古江増隆: ステロイド外用剤の安全な塗り方と使用量. *皮膚アレルギーフロンティア* **3**: 217 - 222, 2005.
- 4) Inagaki N, Shiraishi N, Igeta K, et al.: Inhibition of scratching behavior associated with allergic dermatitis in mice by tacrolimus, but not by dexamethasone. *Eur J Pharmacol* **546**: 189 - 196, 2006.
- 5) Margolis DJ, Hoffstad O, Bilker W: Lack of association between exposure to topical calcineurin inhibitors and skin cancer in adults. *Dermatology* **214**: 289 - 295, 2007.
- 6) Arellano FM, Wentworth CE, Arana A, et al.: Risk of lymphoma following exposure to calcineurin inhibitors and topical steroids in patients with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* **127**: 808 - 816, 2007.
- 7) Carroll CL, Feldman SR, Camacho FT, et al.: Adherence to topical therapy decreases during the course of an 8-week psoriasis clinical trial: commonly used methods of measuring adherence to topical therapy overestimate actual use. *J Am Acad Dermatol* **51**: 212 - 216, 2004.
- 8) 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* **60**: 307 - 313, 2004.
- 9) 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* **113**: e116 - 121, 2004.
- 10) 厚生労働省科学研究費研究班: アトピー性皮膚炎の症状の制御および治療法の普及に関する研究作成. アトピー性皮膚炎かゆみをやっつけよう!: 2007. [http://www.dermjapan.org/kayumi/index.html]
- 11) 古江増隆, 古川福実, 秀 道広, 他: 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** (2): 135 - 142, 2004.