

マルホ皮膚科セミナー

2016年6月23日放送

「第45回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会 ④

パネルディスカッション2-3 アトピー性皮膚炎患者の外用療法」

日本医科大学大学院 皮膚粘膜病態学
教授 佐伯 秀久

本日は今年改訂されま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に基づいて、アトピー性皮膚炎患者さんの外用療法について概説致します。

現時点において、アトピー性皮膚炎の炎症を十分に抑えるための薬剤で、有効性と安全性が科学的に十分に検討されている薬剤は、ステロイド外用薬とタクロリムス軟膏の2つであり、抗炎症外用薬と呼ばれています。アトピー性皮膚炎の炎症に対しては速やかに、かつ確実に抑えることが重要であり、そのために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となります。

皮膚の重症度とステロイド外用薬の選択

ステロイド外用薬は薬効の強さにより、I群（ストロングスト）、II群（ベリーストロング）、III群（ストロング）、VI群（ミディアム）、V群（ウィーク）の5つに分けられます。ステロイド外用薬を使用する際、「個々の皮膚の重症度」に見合ったランクの薬剤を適切に選択することが大切です。具体的には、重症の皮膚には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します。痒疹結節など難治性の皮膚でべ

| 皮膚の重症度とステロイド外用薬の選択 | |
|---|--|
| 皮膚の重症度 | 外用薬の選択 |
| 重症 高度の腫脹/浮腫/浸潤ないし吾癬化を伴う紅斑、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薬を選択する |

(加藤剛人、佐伯秀久他：日皮会誌 126: 121-155, 2016より引用)

リーストロング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使用することもあります。中等症の皮疹には、ストロングないしミディアムクラスのステロイド外用薬を第一選択とします。軽症の皮疹には、ミディアム以下のステロイド外用薬を第一選択とします。なお、乾燥症状が主体の軽微な皮疹には、ステロイドを含まない保湿剤などの外用薬を選択します。

乳幼児や小児では原則として、皮疹の重症度が重症あるいは中等症では、今申し上げたよりも1ランク低いステロイド外用薬を使用します。また、顔は薬剤吸収率が高く、ステロイド外用薬による局所的副作用の発生に特に注意が必要な部位であるため、長期間連用しないように注意し、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します。なお、顔は後で述べますタクロリムス軟膏の外用に適した部位ですので、その使用を積極的に考慮して良いと思います。

ステロイド外用薬の外用量としては、人指し指の先端から第1関節部までチューブから押し出した量(約0.5g)が、成人の手で2枚分すなわち成人の体表面積のおよそ2%に対する適量と考えられています。

タクロリムス外用薬

次にタクロリムス軟膏の話に移ります。タクロリムスは、ステロイドとは異なった作用機序で炎症を抑制します。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が期待できます。

タクロリムス軟膏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受けます。特に顔や首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ます。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ります。

タクロリムス軟膏には0.1%成人用と0.03%小児用があります。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ません。また妊婦や授乳中の婦人にも使用できません。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、成人での0.1%軟膏1回使用量の上限は5gとなっています。小児では体格に応じた設定をし、体重をもとに、0.03%軟膏の使用量は2-5歳(20kg未満)で1回1gまで、6-12歳(20kg-50kg)では2~4g、13歳以上(50kg以上)は5gまでとされています。

タクロリムス軟膏は、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

ステロイド外用薬とタクロリムス外用薬の使い分け

(1) 部位による使い分け

顔面・頸部はステロイド外用薬の局所的な副作用(皮膚萎縮・毛細血管拡張など)が出やすい部位なので、**タクロリムス外用薬**の高い適応がある。

(2) 炎症の強さによる使い分け

0.1%**タクロリムス外用薬**の薬効は、**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。炎症の強い皮疹に対しては、まず**ペリーストロング・クラス**以上のステロイド外用薬で炎症を充分に抑えたうえで、**タクロリムス外用薬**に移行していくと、刺激感を和らげることができ、**ステロイド外用薬**の局所的な副作用も予防でき有用である。

れることがあります。これらの症状は使用開始時に現れ、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さんに説明しておきます。タクロリムス軟膏 0.1%成人用の有効性は、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ています。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良いと考えられます。

今までになされた解析結果から、タクロリムス軟膏の使用が皮膚癌やリンパ腫の発症リスクを高めないというエビデンスが集積されてきています。但し、発癌性の解析にはより大きなサンプルサイズと長期観察が必要であり、今後もタクロリムス軟膏使用量や使用期間と悪性腫瘍の発生との関係について、大規模な長期的観察による解析を続けていくことが必要です。

プロアクティブ療法

次に、プロアクティブ療法の話に移ります。プロアクティブとは、再燃をよく繰り返す皮疹に対して、急性期の治療によって寛解導入した後に、保湿外用薬によるスキンケアに加え、ステロイド外用薬やタクロリムス軟膏を定期的に（週2回など）塗布し、寛解状態を維持する治療法のことです。

アトピー性皮膚炎では炎症が軽快して一見正常に見える皮膚も、組織学的には炎症細胞が残っており、再び炎症を引き起こしやすい状態にあります。この潜在的な炎症が残っている期間は、ステロイド外用薬やタクロリムス軟膏などのプロアクティブ療法を行うことによって、炎症の再燃を予防することが可能になることが多いです。ただし、抗炎症外用薬の連日塗布からプロアクティブ療法への移行は、皮膚炎が十分に改善した状態で行われることが大切です。なお、プロアクティブ療法を行っている間も保湿外用薬などによる毎日のスキンケアは継続することが勧められます。

第I章 ガイドライン本文 VI. 治療 3. 薬物療法 (1) 抗炎症外用薬

c. プロアクティブ療法

プロアクティブ (proactive) は、再燃をよく繰り返す皮疹に対して、急性期の治療によって寛解導入した後に、保湿外用薬によるスキンケアに加え、ステロイド外用薬やタクロリムス外用薬を定期的に（週2回など）塗布し、寛解状態を維持する治療法である。

抗炎症外用薬の連日塗布からプロアクティブ療法への移行は、皮膚炎が十分に改善した状態で行われることが重要で、必要塗布範囲、連日投与から間欠塗布への移行時期、終了時期等については個々の症例に応じた対応が必要である。

プロアクティブ療法を行っている間も保湿外用薬などによる毎日のスキンケアは継続することが勧められる。

(加藤剛人、佐伯秀久他：日皮会誌 126: 121-155, 2016より引用)

保湿外用薬

最後に保湿外用薬の話をお話しします。アトピー性皮膚炎では角質の水分含有量が低下して皮膚が乾燥し、皮膚バリア機能の低下をきたしています。角層を中心としたこの表皮の生理学的異常によって、皮膚は炎症や痒みが生じやすい状態になっています。また、様々なアレルゲンが侵入しやすくなっており、皮膚を介したアレルギー炎症を起こしやすい状態になっています。保湿剤や保護剤など

の保湿外用薬の使用は、低下した角質水分量を改善し、皮膚バリア機能を回復させることで、皮膚炎の再燃予防とアレルゲンの侵入予防、痒みの抑制につながると考えられます。

アトピー性皮膚炎患者さんの皮膚では、病変部位だけでなく見た目には正常に見える部分でも角質の水分含有量は低下しているため、全身に保湿外用薬を塗布することが望ましいです。また、抗炎症作用のある外用薬などの治療で皮膚炎が寛解した後も、保湿外用薬を継続して使用することは、寛解状態の維持に有効です。保湿外用薬による維持療法中に皮膚炎の再燃がみられた部位には、炎症の程度に応じてステロイド外用薬やタクロリムス軟膏などを使用し、炎症の早期の鎮静化および維持療法への復帰を目指します。

保湿外用薬によるバリア機能の改善は、アトピー性皮膚炎の発症予防にも有効であることが最近示されました。2014年に Horimukai らは、アトピー性皮膚炎のハイリスクの新生児、すなわち、親か兄弟がアトピー性皮膚炎の新生児 118 名を対象に行った臨床試験の成績を発表しました。半数の 59 名には生後 1 週間以内から保湿剤を全身に毎日塗布しました。こちらを介入群と呼びます。残りの 59 名には乾燥の強い局所のみワセリンを使用しました。こちらを対照群と呼びます。8 カ月後のアトピー性皮膚炎発症率を比較したところ、対照群での発症率が 47%であったのに対し、介入群では 32%と有意に低いことが示されました。保湿剤によるスキンケアがアトピー性皮膚炎の発症予防に有効なことが示されました。

第I章 ガイドライン本文 VI. 治療

4. 皮膚バリア機能の異常に対する外用療法・スキンケア

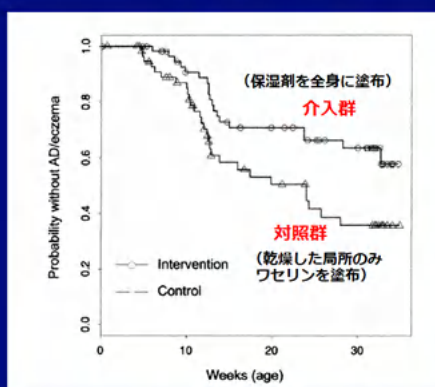
保湿外用薬（保湿剤・保護剤）の使用は、低下した角質水分量を改善し、皮膚バリア機能を回復させることで、**皮膚炎の再燃予防とアレルゲンの侵入予防、痒みの抑制**につながる。

アトピー性皮膚炎患者の皮膚では、病変部位だけでなく見た目には**正常に見える部分でも角質の水分含有量は低下している**ため、全身に保湿外用薬を塗布することが望ましい。

抗炎症作用のある外用薬などの治療で**皮膚炎が寛解した後も、保湿外用薬を継続して使用することは、寛解状態の維持に有効である**。

(加藤剛人、佐伯秀久他：日皮会誌 126: 121-155, 2016より引用)

新生児期からの保湿剤の外用は アトピー性皮膚炎の発症予防に有効



アトピー性皮膚炎のハイリスクの新生児（親か兄弟がアトピー性皮膚炎）118名を対象。

介入群：生後1週間以内から保湿剤を全身に毎日塗布（59名）

対照群：乾燥した局所のみワセリンを使用（59名）

32週後のアトピー性皮膚炎発症率は、対照群で47%であったのに対し、介入群では32%と有意に低かった。

(Horimukai et al: J Allergy Clin Immunol 134: 824-830, 2014より引用改変)