

アトピー性皮膚炎 (Clinical Practice) NEJM, June2. 2005

西伊豆早朝カンファランス 仲田 H20.5

著者 : Prof. Hywel C. Williams, Ph.D, 英国、ノッチングム大学、Queen's Medical Center, Center of Evidence-Based Dermatology

症例 :

アトピー性皮膚炎の 10 歳女児、最近絶え間ない痒みで夜も不眠。母親は局所ステロイド治療が皮膚を傷害すると言われたとかで使用をいやがっている。しかし母親も疲れ果て娘を何とかしてあげたいと思っている。あなたの治療は？

1 . The Clinical Problem

アトピー性皮膚炎は atopic とは言うものの 60%の児ははっきりした IgE を介する allergen が無い。アトピー性皮膚炎の 70%は 5 歳以下で始まるが 10%は成人になって発症する。アトピー性皮膚炎の児の 30%に喘息が、35%にアレルギー性鼻炎がある。

小児期にアトピー性皮膚炎だった児の 60%は思春期には軽快する。しかし 50%位までは成人になって再発する。早期発症例、早期の重症例、喘息合併例、アトピーの家族歴のある場合はアトピーを成人に持ち越すことが多い。

遺伝だけでなく環境要因も疑われる。例えばロンドンのジャマイカ人の児は、本国にいるものより 2 倍発症しやすいし、小家族や上流階級により多い。

2 . アトピー性皮膚炎診断の Criteria

診断は以下の臨床症状による。

- (ア) かゆみ (または引掻いたりこすったりする) および以下の項目の 3 つ以上。
- (イ) 皮膚屈曲部 (肘前面、膝後面、足関節前面、首周囲、目の周囲) に病変
- (ウ) 喘息または hay fever (枯草熱) の既往
 - (児が 4 歳以下なら一親等 [ある人の父母と子] にアトピーがある)
- (エ) 過去に dry skin の既往
- (オ) 2 歳以下で発症
- (カ) 現に皮膚屈曲部に皮膚炎がある (頬、額、四肢伸側を含む)

3. 治療

a. 局所ステロイド

全年齢で中等度から重症アトピー性皮膚炎の第1選択薬である。

1ヶ月以内の局所ステロイドと賦形薬 (vehicle) との比較試験では、局所ステロイド使用群の80%が良好な反応であったのに対し、コントロール群では38%であった。

使用の原則は、顔と生殖器には弱いし中等度のステロイド製剤を、その他の部位には中等度から強度のステロイド製剤を用いることである。幼児では弱めのステロイドを用いる。皮膚炎をコントロールする為に3日から7日は集中的 (bursts) に用いる。強力な製剤を短期使用すると、弱い製剤を長期使うのでは結果に差がない。苔癬化している場合はより強力な製剤が必要である。

局所ステロイドを日に2回塗布が1回塗布より有効であるエビデンスはない。

1日1回塗布で十分である。頻回塗布は副作用も多くなる。皮膚が菲薄化する可能性はあるが、4つの4ヶ月に渡る randomized trial では臨床上有意な皮膚菲薄化は起こらなかった。1年間の study でもコラーゲン合成低下は起こらなかった。1年間、強力な局所ステロイドを無制限に使用させた study では330人の中等度から重症アトピーの成人中3人に皮膚線状 (striae) を生じた。小児での study はない。

その他の局所ステロイドの副作用は顔面血管拡張、眼の周囲に塗布することによる緑内障 (成人ではめったにない) がある。

小児アトピー性皮膚炎で median 6.9年の局所ステロイド使用で視床下部-下垂体-副腎の抑制を起したのは、potent (strong)あるいは very potent (very strong)な局所ステロイドを使用した場合であり mild や modest の局所ステロイドでは起こらなかった。

b. Emollients(皮膚軟化剤)

軽症アトピー性皮膚炎の第1選択薬である。ほかの治療の補助として使われる。

皮膚軟化剤がアトピー性皮膚炎を直接改善する証拠はないが、皮膚外観、dry skin を改善するので広く使われている。ある study では emollients により局所ステロイドの使用を50%減らせたという。どの皮膚軟化剤が良いかははっきりしないが患者の好みがたぶん一番重要であろう。

c. Topical Calcineurin Inhibitors

(局所カルシニューリン阻害剤：免疫阻害剤)

Tacrolimus(プロトピック軟膏)と pimecrolimus が、賦形薬 (vehicle) との比較で有効であった。短期の study ではプロトピック軟膏 (0.1%) は potent (strong)な局所ステロイドと

同程度の効果があった。

プロトピック軟膏は皮膚の菲薄化は起さないが、皮膚に塗ると焼けるような感覚 (burning sensation) を起すことがある。5年間の study では安全であった。英国ではプロトピック軟膏は、2歳以上の児で中等度から重症のアトピー性皮膚炎で局所ステロイドで反応しなかった場合、首や顔に second-line の薬剤として認可している。

2005年3月、FDAは、動物実験で tacrolimus が lymphoma や皮膚癌を起すことから注意を呼びかけている。プロトピック軟膏は第1選択でなく第2選択として用いるべきである。

d. 経口ヒスタミン剤

アトピー性皮膚炎で抗ヒスタミン剤の使用には根拠がないが鎮静効果を期待して使うこともある。小児アトピー性皮膚炎で cetirizine(ジルテック)のトライアルは効果がなかった。

e. 抗生物質

アトピーで staphylococcus aureus による二次感染はよく見られ短期の抗生剤 (floxacin、cephalexin、amoxicillin-clavulanate) で治療する。長期投与に意味はない。

d. 紫外線

ランダム試験で紫外線 (ultraviolet B、ultraviolet A) はアトピー性皮膚炎に短期的には効果があった。灼熱感、痒み、発癌性があることが問題である。

e. 免疫抑制剤

経口ステロイドの短期間 (3週以内) 使用は重症の flare に使用されるがランダム試験の結果はない。

f. 薬物以外のアプローチ

卵蛋白に IgE 抗体のある児に対して、卵制限をするのはある程度の evidence がある。しかし高度の制限食は栄養障害を起しかねない。プリムローズ (桜草) オイル、borage(ルリジサ) oil、亜鉛、VB6、VE、lactobacilli(probiotics)などにエビデンスはない。

ダニ抗原を防ぐに不透過性ふとんカバーは有用である。

<ステロイド外用剤の強弱の分類 (日本国内)>

ア) 最強 (strongest): デルモベート、ダイアコート、ジフラル

イ) かなり強力 (very strong): リンデロンDP、マイザー、ネリゾナ、トプシム、アンテベート、フルメタ

ウ) 強力 (strong): リンデロンV、ベトネベート、プロパデルム、ザルックス、ボアラ、リドメックス、フルコート

エ) 中等度 (medium): ケナコルトA、レダコート、ロコイド、キンダベート、アルメタ

オ) 弱い (weak): オイラゾンD、グリメサゾン、デキサメサゾン、プレドニゾン、テラコートリル、ドレニゾン、オイラックスH

4 . 結論

さて冒頭の症例

「アトピー性皮膚炎の10歳女兒、最近絶え間ない痒みで夜も不眠。母親は局所ステロイド治療が皮膚を損傷すると言われたとかで使用をいやがっている。しかし母親も疲れ果て娘を何とかしてあげたいと思っている。あなたの治療は？」

これに対して著者は、まず再診まで10日間、強力 (potent) 局所ステロイドを1日1回塗布させる。寛解したら、emollient(皮膚軟化剤)のエビデンスは限られているが、emollientのみを患者に自由に使用させて寛解を保つ。もし再発したら強力 (potent) または中等度 (moderate) の局所ステロイドを5日間まで使用する。

これでうまくいかなければ、週末療法 (weekend therapy) を行う。これは強力 (potent) 局所ステロイドを以前アトピーがひどかった部分に土曜日、日曜日のみ塗布して再燃を押さえるのである。

あるいはプロトピック軟膏 (tacrolimus) を使用する。顔のアトピーが続き弱 (mild) 局所ステロイドの継続使用が必要な場合、プロトピック軟膏を1日2回3週間、その後、皮膚炎が軽快するまで1日1回使用する。

まとめ

- 1 . アトピー児の6割ははっきりしたアレルゲンがない。
- 2 . アトピー児の6割は思春期には軽快する。
- 3 . 局所ステロイドは顔と生殖器には弱(weak)ないし中等度(moderate)を。
- 4 . 顔と生殖器以外には、中等度 (moderate) から強度 (potent) ステロイドを。
- 5 . 当初、3日から7日は集中的 (burst) に局所ステロイドを使用せよ。
- 6 . 局所ステロイドは1日1回塗布で充分(2回は不要)。

- 7 . mild か modest の局所ステロイド塗布は副作用心配しなくてよい。
- 8 . emollient(皮膚軟化剤)のエビデンスはないが、寛解維持によく使う。
- 9 . プロトピック(tacrolimus)軟膏は顔面でステロイド長期塗布避けたい時使用。
- 10 . プロトピック軟膏は皮膚の焼けるような感覚 (burning sensation) 起す。
- 11 . プロトピック (tacrolimus) は動物で lymphoma や皮膚癌起す。
- 12 . アトピー性皮膚炎で抗ヒスタミン剤 (ジルテック) は根拠がない。