

# マルホ皮膚科セミナー

2012年9月27日放送

「第62回日本皮膚科学会中部支部学術大会③

スイーツセミナー4-2 タクロリムス軟膏を用いた

アトピー性皮膚炎の皮疹改善とQOL向上」

浜松医科大学 皮膚科

教授 戸倉 新樹

## アトピー性皮膚炎の治療

アトピー性皮膚炎の治療には、外用療法、内服療法、光線療法の3つがあります。重症度、年齢、各病院や医院での設備、患者さん本人の希望などに応じて治療を選択していくことになります。

外用薬には、ステロイドと免疫抑制薬があります。保湿剤も併せて使われます。これらステロイド外用薬、外用の免疫抑制薬、保湿剤は排他的に使用するのではなく、症状、重症度、部位を考慮しながら、併用することが肝要になります。

内服薬には、抗ヒスタミン薬と免疫抑制薬（シクロスポリン）があります。免疫抑制薬は重症のアトピー性皮膚炎に対して使われます。

光線療法は、ナローバンドUVB療法とPUVA療法があります。現在は簡便なこともあって、ナローバンドUVB療法がPUVA療法より一般的に使われています。

表1. アトピー性皮膚炎の治療

1. 外用薬
  - ステロイド外用薬
  - 外用免疫抑制薬 (TIM)  
局所カルシニューリン抑制薬 (プロトピック軟膏)
  - 保湿剤 (ヒルドイド外用剤など)
2. 内服
  - 抗ヒスタミン薬
  - 免疫抑制薬 (シクロスポリン)
3. 光線療法
  - ナローバンドUVB, PUVA, UVA1

## タクロリムス外用薬

今回のセミナーで中心にお話しする外用免疫抑制薬は、topical immunomodulator (TIM) と呼ばれ、海外ではピメクロリムスも使われていますが、我国ではタクロリムスのみが使われています。タクロリムスは、23員環マクロライドで、分子量 804 と

通常の単純化学物質による薬剤の約2倍の分子量をもちます。当初、移植時の拒絶反応抑制薬として認可され、後にアトピー性皮膚炎、重症筋無力症、関節リウマチ、ループス腎炎へも適用が拡大しました。

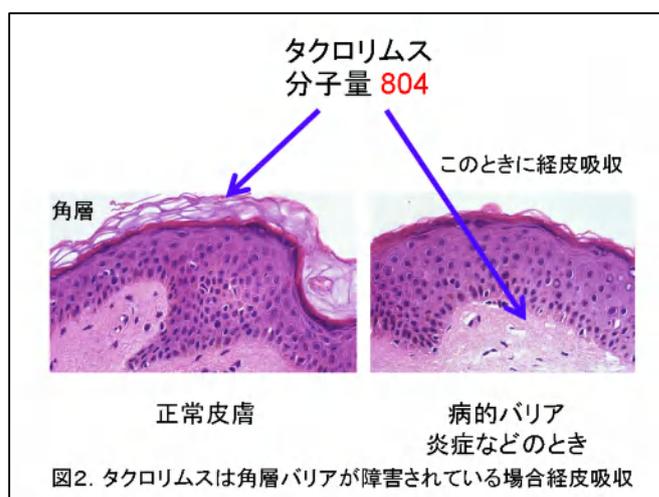
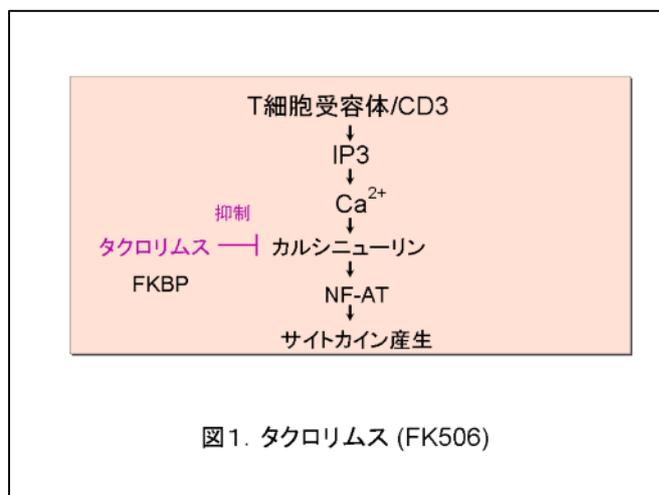
タクロリムスの効果機序は、当初、T細胞のサイトカイン産生を抑制するということが説明されました。T細胞での抗原刺激は、T細胞受容体/CD3複合体を起点とし、最終的にサイトカインの産生を促進させます。タクロリムスは、その途中経路で働くカルシニューリンを抑制することによって、転写因子の活性を抑え、サイトカイン産生を抑制することになります。

その後多くの研究が為され、タクロリムスのターゲット細胞は、T細胞のみではないことも判明しました。これらのターゲットには、抗原提示を担う樹状細胞、表皮の角化細胞、好酸球、肥満細胞があります。従って、表皮の免疫を全体的になだめる作用があるということが出来ます。さらには末梢神経にも働くことが提唱され、そのためにかゆみに対して奏効することが推定されています。加えて、マラセチアなどの真菌に対しても抑制作用があり、マラセチアが悪化因子となっている疾患にも側方的に治療効果をもたらすと考えられます。

### タクロリムスの経皮吸収

タクロリムスは分子量 804 であり、単純化学物質による薬剤としては高分子です。したがって通常、皮膚に塗っても浸透や吸収が悪いという性格をもっています。しかし皮膚のバリアが障害されていればタクロリムスは吸収されます。バリアそのものが病的である場合のみならず、皮膚炎の結果としてバリアが障害されているときも、タクロリムスは吸収されます。アトピー性皮膚炎でタクロリムスが効果を発揮するのは、バリア障害が元々あることにもよりますが、おもには炎症によるバリア障害があるためです。

このことは、炎症が収まれば吸収が悪くなり、タクロリムスも過剰に吸収されなくなる利点をもっているともいえます。長期使用の安全性を担保しているとも言えます。



## タクロリムス軟膏の使用方法

タクロリムス軟膏はプロトピック軟膏として2種類の濃度のものがあります。成人用は0.1%であり、16歳以上の患者に用います。一方、小児用は0.03%であり2～15歳の小児に用いられます。1日1,2回の塗布が行なわれ、体重50キロ以上の患者では1回5gまでですから、成人では最大量1日10gまで塗布が可能となります。

タクロリムス軟膏の利点は、ステロイドより長期に顔に塗れることがあります。ステロイドの副作用である皮膚萎縮や毛細血管拡張の副作用はありません。しかしこのことが、タクロリムス軟膏は顔の薬との誤解を生む結果ともなりました。顔のみならず躯幹や四肢に塗ることは非常に有用です。

## タクロリムス軟膏使用の注意点

タクロリムス使用上のもっとも重要な注意点は刺激感です。塗りはじめて3日間くらい刺激感（ヒリヒリ感）があります。刺激感によって塗るのを止めてしまうことがしばしばありますが、解決策はいくつかあります。まず、よく患者に説明することが大切です。刺激感があっても、3,4日すれば皮膚炎の改善とともに皮膚のバリア機能が回復し、刺激感が無くなるのが一般的です。保湿剤との併用も良い方法です。まず保湿剤を塗り、その上にタクロリムス軟膏を重ね塗りして、最初の数日間の刺激感を回避することができます。抗ヒスタミン薬内服との併用も良い場合があります。また小児用をまず使用して、成人用に換える方法もありますが、これは保険適用外になりますので、注意が必要です。

また、びらん・潰瘍、感染部位、粘膜には吸収が高まるため、タクロリムス軟膏は塗らないようにします。

塗った部位での長期間の日光照射は避けることも注意事項になります。しかし薬剤と紫外線が反応して、薬の構造に変化が生じるために、この注意事項がある訳ではありません。すなわち光毒性や光アレルギー性による薬剤性光線過敏症が生じるのではありません。表皮の細胞は紫外線が強くとるとDNAに損傷が起こります。しかしその損傷はDNA修復機構により排除されます。この修復が不完全であると癌化につながります。しかしたとえ癌細胞が生成しても、通常は生体の免疫学的監視機構によって癌細胞は取り除かれます。免疫抑制薬はこの免疫機構を抑制するために、紫外線発癌につながるといのがメカニズムです。したがってタクロリムス軟膏を塗布した皮膚に日光が当たったら直接的に直ぐ癌が発生する訳ではありません。

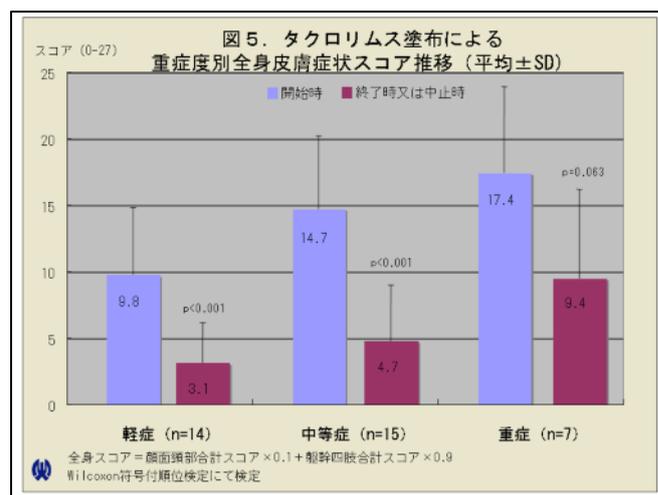
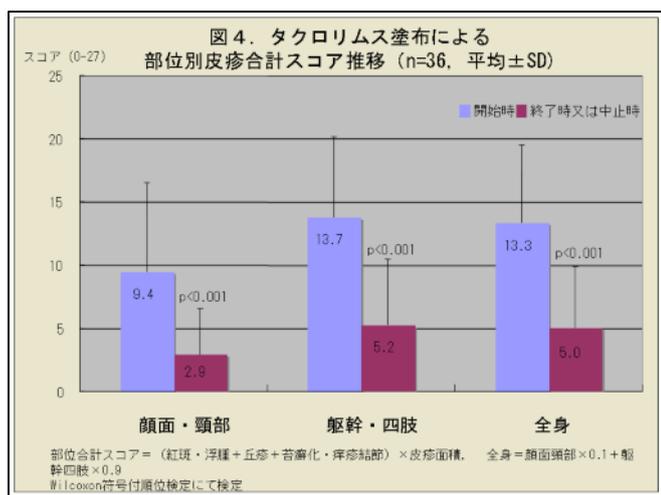
## タクロリムス軟膏は顔の皮疹のみならず体幹・四肢の皮疹にも有効

前に述べましたように、タクロリムス軟膏は顔の薬という誤解が生じました。実際、タクロリムス軟膏登場後、red face が減少したと言われていています。しかし、躯幹・四肢においても吸収されれば非常に有効です（図3）。恐らく躯幹・四肢に塗布した場合、ス

ステロイド外用薬や保湿剤のように大量に塗れないことに起因していると思われます。しかし効くことは明らかです。ステロイド外用薬と保湿剤の併用に皮膚科医は慣れています。これをそのまま躯幹・四肢でのタクロリムス軟膏と保湿剤併用に当てはめればよいと考えます。我々は平均年齢 28.6±10.3 歳のアトピー性皮膚炎 36 例について、顔のみならず躯幹・四肢にもタクロリムス軟膏を 12 週塗布し、良好な結果を得ています (図 4)。顔面・頸部と同様に、躯幹・四肢の病変も有意な改善効果を示しました。また重症度によることなく、軽症から重症までどれも改善していました (図 5)。

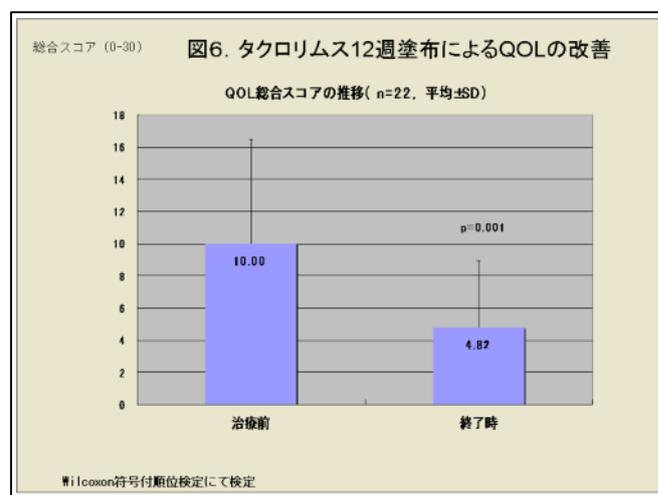


図3. 20 歳女性, アトピー性皮膚炎. タクロリムス治療前後



### タクロリムス軟膏の QOL 改善効果

タクロリムス軟膏の皮疹改善効果は明らかですが、QOL も改善することができるのでしょうか。これに対して私たちは、16 歳以上のアトピー性皮膚炎患者 36 名に対して、タクロリムス軟膏を中心とした外用療法を 12 週間行いました。DLQI で評価した QOL スコアは、症状・感情、日常生活、余暇、仕事の項目において改善し、総合スコアでも治療前のスコアの半分まで有意に改善しました (図 6)。



## タクロリムス軟膏の免疫学的位置づけ

皮膚疾患に使われる薬剤には、Th1 病に効く治療、Th2 病に効く治療、Th1/Th2 両方に効く治療、Th17 に効く治療、制御性 T 細胞 (Treg) を誘導する治療があります。タクロリムスは、Th1/Th2 両方に効く治療です。従いまして、Th2 病の代表的な疾患であるアトピー性皮膚炎には当然効果を示しますが、その他の Th2 病である好酸球性膿疱性毛包炎にも効果が期待されますし、さらには欧米での報告がありますように、Th1 病である扁平苔癬にも治療効果が認められます。

アトピー性皮膚炎は、遅発型反応である急性病変と遅延型反応である慢性病変が混在する疾患です。前者は Th2 細胞、後者は Th1 細胞の病変です。タクロリムス軟膏は両方の病変で治療効果を発揮し、アトピー性皮膚炎を改善に導くと考えられます。

表2. T細胞への作用からみた治療

- ①Th1病に効く治療  
IL-10(上市されず)
- ②Th2病に効く治療  
IFN- $\gamma$ , 抗CCR4抗体(Tregも)  
IPD, 補中益気湯
- ③両方に効く治療  
ステロイド, シクロスポリン, タクロリムス, 光線療法
- ④Th17に効く治療  
TNF- $\alpha$ 阻害薬, 抗IL-23抗体, 抗IL-17抗体  
抗IL-17R抗体
- ⑤Treg誘導治療  
ビタミンD3