

マルホ皮膚科セミナー

2019年12月30日放送

「第118回日本皮膚科学会総会 ⑦

教育講演 23-3 こんな時どうする：炎症性疾患」

聖マリアンナ医科大学 皮膚科
教授 門野 岳史

2019年の6月に名古屋にて第118回日本皮膚科学会総会が行われました。その中のシンポジウムの一つで、「明日からの診療に自信をもっておこなえる外用療法」がテーマとして取り上げられ、私が「こんな時どうする：炎症性疾患」というタイトルで話をさせて頂きました。

外用療法の基本はステロイド外用

炎症疾患に対する外用療法の基本となるのが、ステロイド外用です。ステロイドの外用回数は特に急性期では1日2回外用が勧められますが、1日1回でも効果は期待できます。1日の外用回数が1回の場合と複数回の場合とで有意差がないとする報告もありますので、患者さんのアドヒアランスも考慮に入れながら外用回数を指示するのが良いでしょう。

外用ステロイドによる全身への副作用ですが、ストロングクラス、例えばベタメタゾン吉草酸エステル軟膏では、密封外用療法の場合では1日10gの外用、単純塗布の場合では1日20gの外用を行うと副腎機能抑制を生じるとされています。さらに強いストロングゲストクラスのクロベタゾールプロピオン酸エステル軟膏では1日10g外用がベタメタゾン1日0.5mg内服に相当するとされています。以前、幼児の膿疱性乾癬に対して他院でのストロングゲストクラス外用による満月様顔貌を経験したことがありますので、やはりストロングゲストクラスは別格の印象があります。

それでは外用ステロイドによる局所への副作用はどうでしょうか。小児アトピー性皮膚炎に対して、ウイーククラスのヒドロコルチゾン軟膏とストロングクラスのベタメタゾン

吉草酸エステル軟膏を18週塗布したところ、両者ともに皮膚の菲薄化はみられませんでした。成人アトピー性皮膚炎に対してですが、ベリーストロングクラスのモメタゾンフランカルボン酸エステルを週2日6か月の維持療法を行った報告では、68人中で1人のみ皮膚萎縮がみられています。また、ストロングゲストクラスのクロベタゾールプロピオン酸エステル軟膏については6週間塗布により皮膚の菲薄化が生じることが報告されていますので、やはりステロイド外用薬のランクに応じて局所への副作用に対する配慮が必要だと言えます。

疾患や症例によっては、十分量のステロイド外用薬がステロイド内服よりも有用な場合があります。例えば類天疱瘡のガイドラインでは、強力ステロイドであるクロベタゾールプロピオン酸エステルの全身外用療法は有用か?という臨床クエスチョンに対して、推奨度B~C1で、「軽症-重症に一日10-30gのクロベタゾールプロピオン酸エステル外用は症状コントロールに有用であり、全身性の副作用の発現は少ないが、皮膚萎縮などの皮膚の副作用に注意が必要である。」といった推奨文になっています。実際に、類天疱瘡に対する外用ステロイドと内服ステロイドとの比較した論文では、中等症では、プレドニゾロン0.5mg/kgのステロイド内服とクロベタゾールプロピオン酸エステル外用とで効果に差がみられませんでした。更に重症例では、クロベタゾールプロピオン酸エステル外用の方がプレドニゾロン1mg/kgのステロイド内服よりも1年生存率が良かったとされています。

他の療法との併用

ステロイド外用単独では功を奏さない場合は、他の療法との併用が必要になります。痒疹はその代表例であり、ステロイド外用ではコントロールがなかなか困難です。そのような場合は紫外線療法を併用するのが比較的有効です(図1)。

外用療法の効果を上げる方法として重層療法と密封療法が挙げられます。重層療法として、浸出液の多い湿潤局面や苔癬化局面に対してステロイド外用に

加えて亜鉛華軟膏や亜鉛華単軟膏を重ねる方法がよく用いられますが、単にステロイド外用薬の上に保湿剤を塗布するような場合も重層療法と呼びます。



図1a:痒疹に対するnarrow-band UVB療法。

療開始前はステロイド外用や抗ヒスタミン薬内服ではコントロール不良でステロイド内服が必要な状況であった。

図1b:治療開始4か月後の像。

皮疹は概ね改善し、痒痒も軽減した。

皮脂欠乏性湿疹などに対してステロイド外用薬と保湿剤を重層する際にどちらを先にするかというのは意見が分かれるところです。日本皮膚科学会の皮膚科 Q&A では特に説明がなければ一般に塗る面積の広い方から先に塗るということで、保湿剤から先に塗り、後からステロイド外用薬を湿疹部に塗るよう記されています。これは、ステロイド外用薬を必要のない部位にまで広げてしまうことを懸念するためです。

その一方で、皮膚科医に対する調査では半数の皮膚科医がステロイド外用薬の効果を發揮させるためにステロイドを先に外用するとしています。確かに、保湿剤の上からステロイドを外用すると、患者さんの塗り方にもよりますが、効果が落ちる印象があります。

また、副作用に関してはステロイドを先に外用しても、保湿剤を外用しても、さらには混合したものを塗っても同等であったとする報告があり、あまり塗り方によって差が出ないと考えられます。

密封療法で、製品化されたものとしてはフルドロキシコルチドテープやデプロドンプロピオン酸エステルプラスターといったテープ剤が代表的で、もともとウイーククラスであるフルドロキシコルチドやストロングクラスであるデプロドンプロピオン酸エステルを密封することで効果を高めます。薬剤にもよりますが、例えばジクロフェナクナトリウムでは吸収が 30 倍以上になることが知られています。他には表在性の皮膚悪性腫瘍に用いられる 5-FU 軟膏も密封療法で用いられます。

硬化性萎縮性苔癬

ステロイド外用で案外長期コントロールが可能な疾患として硬化性萎縮性苔癬が挙げられます。ガイドラインでも、外陰部硬化性萎縮性苔癬に対してステロイド外用は第一選択の治療として推奨され、実際に週一回程度のグリテールデキサメタゾン軟膏外用で5年以上コントロールしている症例も経験しています(図2)。ステロイド外用以外ですと、タクロリムス軟膏の外用も有用であり、ガイドラインでは“外用薬として副腎皮質ステロイド外用薬より効果が勝る訳ではないが、治療のひとつとして提案する”となっています。



図2a: 亀頭に生じた硬化性萎縮性苔癬。

種々の外用を行うも、皮疹は一進一退の状態で、亀頭に広範囲の落屑性紅斑がみられ、軽度の萎縮を伴っていた。



図2b: グリテールデキサメタゾン軟膏外用による治療開始1か月後の像。

きちんと外用を継続することで、皮疹は改善した。



図2c: 治療開始5年後の像。

落ち着いた状態を維持している。

酒皸

外用療法の選択が難しい疾患として、酒皸があげられます。古くは硫黄カンフルローションが用いられ、この他過酸化ベンゾイル、クリンダマイシン、タクロリムス軟膏などが用いられます。保険診療にこだわらなければメトロニダゾール軟膏やアゼライン酸が良い選択肢となりますし、外国ではイベルメクチンクリームも使われています。ただし、酒皸自体よくわかっていない病気で、疾患概念もはっきりしません。何を外用しても刺激になる方もいますし、なかなか外用のみでは手古摺る印象があります。やはりテトラサイクリン系やマクロライド系の抗生物質内服を基本にするのが良いように思います。

表在性の腫瘍性疾患

炎症性疾患と少し離れますが、表在性の腫瘍性疾患にも種々の外用療法が用いられます。例えば扁平苔癬様角化症は老人性色素斑や脂漏性角化症に対して苔癬型の免疫反応が生じる疾患と考えられていますが、日光角化症との鑑別がしばしば問題になります。このような場合は一旦1-2週間程度ステロイド外用を行い、一旦炎症を鎮めてしまうのが良い方法ですし、鑑別も容易になります。

外用療法が効果を発揮する表在性の皮膚悪性腫瘍といえば日光角化症になります。以前から、5-FU 軟膏が用いられていましたが、これはガイドライン上では、推奨度 B で、多発する薄い病変の治療として勧められています。最近、イミキモドクリームが用いられることが多くなりましたが、これはガイドライン上では推奨度 B で、やはり多発性病変に対する治療として勧められています(図3)。ただ、角化が強くなってくると効果が落ちる印象があり、うかうかして有棘細胞癌に進展する前に、切除など他の治療法に切り替える必要があります。

日光角化症に対するイミキモドクリーム外用。



図3a: 治療前の臨床像。
左鼻根部に角化性紅斑がみられる。



図3b: 1コース治療後2か月後の像。
皮疹は概ね消退し、色素沈着のみとなっている。

今回は、アトピー性皮膚炎と乾癬以外の炎症性疾患を中心に話をさせていただきました。かなり雑多な内容になり、またそれほどエビデンスも確立していない分野ですので、幾分私見も混じっていたかと思います。今回のお話が何か一つでも先生方の参考になれば幸いです。