治療薬シリーズ(10) アトピー性皮膚炎②

アトピー性皮膚炎治療薬の臨床：
現状と今後の治療薬に期待すること

生駒 晃彦

要約：アトピー性皮膚炎の治療の柱となるのは原因・悪化因子の除去，スキンケアおよび薬物療法で，主に用いられている治療薬は，炎症に対するステロイド外用薬とタクロリムス軟膏，皮膚バリア機能障害に対する外用保湿剤，そう痒に対する抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬である．ステロイド外用薬は治療の主役であるが，副作用の危険性もあるために適切な使用法が求められる．強さがランク付けされ，部位や症状に応じて使い分けられている．タクロリムス軟膏は顔面の皮疹に対するステロイド外用薬の代替薬としてその地位を確立しつつある．抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬は痒みの原因の一部を抑えるのみなので，補助療法として位置づけられる．新しい治療薬としては核酸医薬が注目されるが，その他にもさまざまな抗炎症薬の効果が試されて報告されている．痒みに対してはオピオイド κ 受容体アゴニストや抗NGF療法が注目される．

はじめに

アトピー性皮膚炎は「増悪・寛解を繰り返す，そう痒のある湿疹を主病変とする疾患であり，患者の多くはアトピー性素因（①家族歴・既往歴（気管支喘息，アレルギー性鼻炎・結膜炎，アトピー性皮膚炎のうちいずれか，あるいは複数の疾患），または②IgE抗体を産生しやすい素因）を持つ」と定義される(1)．角層の異常による乾燥とバリア機能障害という皮膚の生理学的異常を伴っており，多数の非特異的刺激や特異的アレルゲンの関与で慢性的に皮膚に炎症が生じる疾患である．多因子性であるために完全寛解は困難で，健康な一般人と同程度の日常生活が送れる良好な状態を維持することを治療目標とする．治療の柱となるのは原因・悪化因子の除去，スキンケアおよび薬物療法で，主に用いられる治療薬は，炎症に対するステロイ

ド外用薬とタクロリムス軟膏，皮膚バリア機能障害に対する外用保湿剤，そう痒に対する抗ヒスタミン薬，抗アレルギー薬である．

1. 治療薬の現状

1) ステロイド外用薬

アトピー性皮膚炎の局所の炎症を改善させるためには，現在はステロイド外用薬が中心に用いられている．ステロイド外用薬は日本皮膚科学会および厚生労働省研究班によりその強さがランク付けされており，重症度，年齢，部位に応じて使い分けるように求められている（表1）．日本皮膚科学会のアトピー性皮膚炎治療ガイドラインでは，主体となる皮疹の状態によって4段階の重症度を設定し，それぞれに応じたステロイド外用薬の選択を推奨している（表2）．乳幼児，小児の重症と中等症では原則として成人よりも1ランク低いステロイド外用薬を，また，顔面や陰部，腋窩などの薬剤吸収率が高い部位も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用いる．炎症症状が改善すれば，急激には中止せず漸減もしくは間欠使用しながら徐々に中止する．内服薬でみられる副腎不全，糖尿病，ムーンフェイスのような全身性副作用は適切な外用では生じないが，局所的副作用としては，ステロイドざ瘡，ステロイド潮紅，皮膚萎縮，多毛，感染症が時に生じ得るので，特に顔面などの薬剤吸収率の高い部位では継続使用を避けなければならない．軟膏，クリーム，ローション，テープ剤といった剤型が存在するが，その選択は皮疹の性状，部位などをもとに行う．たとえば，軟膏は刺激感が低く湿潤面でも乾燥面でも用いられる万能の剤型であるが，べたつき感に不満を持たれる場合もある．クリームはそのような場合に用いるが，刺激感を生じることがあるため糜爛面に

キーワード：アトピー性皮膚炎，抗炎症薬，止痒薬

京都大学大学院医学研究科皮膚科学（〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54）

e-mail: akiikoma@kuhp.kyoto-u.ac.jp 原稿受領日：2006年9月7日，会誌編集委員会依頼原稿

Title: Therapeutic agents for atopic dermatitis of today and the future. Author: Akihiko Ikoma

表1 主なステロイド外用薬の分類（文献1より改変）

ストロングゲスト	
0.05%	プロピオン酸クロベタゾール（デルモベート [®] ）
0.05%	酢酸ジフロラゾン（ジフラル [®] ，ダイアコート [®] ）
ベリーストロング	
0.1%	フランカルボン酸モメタゾン（フルメタ [®] ）
0.05%	酪酸プロピオン酸ベタメタゾン（アンテベート [®] ）
0.05%	フルオシノニド（トプシム [®] ）
0.064%	ジプロピオン酸ベタメタゾン（リンデロンDP [®] ）
0.05%	ジフルプレドナート（マイザー [®] ）
0.05%	ブテソニド（ブデソン [®] ）
0.1%	アムシノニド（ビスダーム [®] ）
0.1%	吉草酸ジフルコルトロン（テクスメテン [®] ，ネリゾナ [®] ）
0.1%	酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン（パンドル [®] ）
ストロング	
0.3%	プロピオン酸デブロドン（エクラー [®] ）
0.1%	プロピオン酸デキサメタゾン（メサデルム [®] ）
0.12%	吉草酸デキサメタゾン（ボアラ [®] ，ザルックス [®] ）
0.1%	ハルシノニド（アドコルチン [®] ）
0.12%	吉草酸ベタメタゾン（ベトネベート [®] ，リンデロンV [®] ）
0.025%	プロピオン酸ベクロメタゾン（プロバデルム [®] ）
0.025%	フルオシノロンアセトニド（フルコート [®] ）
ミディアム（マイルド）	
0.3%	吉草酸酢酸プレドニゾロン（リドメックス [®] ）
0.1%	トリアムシノロンアセトニド（レダコート [®] ，ケナコルトA [®] ）
0.02%	ピバル酸フルメタゾン（ロコルテン [®] ）
0.1%	プロピオン酸アルクロメタゾン（アルメタ [®] ）
0.05%	酪酸クロベタゾン（キンダベート [®] ）
0.1%	酪酸ヒドロコルチゾン（ロコイド [®] ）
0.1%	デキサメタゾン（デカダーム [®] ）
ウィーク	
0.5%	プレドニゾロン（プレドニゾロン [®] ）
1%	酢酸ヒドロコルチゾン（コルテス [®] ）

は一般的に用いない。ローションは主に被髪頭部に使用するが、べとつき感から軟膏，クリームの外用を嫌がる患者には四肢に用いてもらうこともある。テープ剤はステロイド剤の経皮吸収を高めるための密封療法と同じ効果を持つため，痒疹結節を伴うアトピー性皮膚炎で用いられることがある。

2) タクロリムス軟膏

カルシニューリン阻害薬であるタクロリムスの軟膏は1999年からわが国で用いられている。年齢とともにステロイド外用薬だけではコントロールが不良にな

りやすいが，タクロリムス軟膏のそうした症例への貢献は大きい。たとえば，13歳以上の思春期・成人期でコントロール不良例の占める割合が，タクロリムス発売直前では19%であったのに，発売後には6%にまで減少したとの報告もある(2)。ステロイド外用薬と異なり局所の血管拡張や皮膚萎縮は伴わないため，特に顔面での長期ステロイド外用例での代替治療薬として適している。ただし，塗布部位や皮膚バリア機能の状態により薬剤の吸収が大きく異なり，さらに塗布後に一過性の刺激感・灼熱感が高頻度に出現するため，顔面・頸部の糜爛・潰瘍以外の局面に対して主に用いられる。成人用軟膏(0.1%)の躯幹・四肢を対象にした有効性の評価では，ストロングクラスのステロイド外用薬と同程度の薬効を持つことがわかっている。タクロリムスの血中濃度が高くなるのを防ぐため，密封法や重層法は行われない。

3) その他の外用薬

非ステロイド系消炎剤外用薬（NSAID 外用薬）は抗炎症作用が弱い上に接触皮膚炎を生じやすいことからほとんど用いられない。ステロイド外用薬もしくはタクロリムス軟膏により炎症が抑制できた後には，皮膚のバリア機能を補完して炎症の再燃を防ぐ目的で，ワセリンやヘパリン類似物質入り外用薬などの外用保湿剤を用いる。

4) 抗ヒスタミン薬，抗アレルギー薬

痒みはアトピー性皮膚炎の主要症状のひとつであるが，QOL（quality of life）を害する不快な感覚であるだけでなく掻破を介して炎症をさらに悪化させることから，その抑制はアトピー性皮膚炎の治療において最重要項目のひとつである。ヒスタミンは古くからヒトにおける痒みのメディエーターの代表として知られており，ヒスタミンH₁受容体拮抗作用を持つ抗ヒスタミン薬や，それ以外にもケミカルメディエーター遊離抑制作用などの抗アレルギー作用を併せ持つ抗アレルギー薬は，様々なそう痒性疾患に用いられている。第

表2 皮疹の重症度と外用薬の選択（文献1より改変）

	皮疹の重症度	外用薬の選択
重症	高度の腫脹，浮腫，浸潤もしくは苔癬化を伴う紅斑，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のあ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ゲストクラスの使用もあり得る。
中等症	中等症までの紅斑，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	炎症症状に乏しい乾燥状態を主体とする。	ステロイドを含まない外用薬を選択する。

二世代の抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬は抗コリン作用や中枢神経抑制作用が以前のものよりも少なくなり安全性が高まったことで、さらに処方しやすくなった。しかし、抗ヒスタミン薬のアトピー性皮膚炎の痒みに対する有効性には賛否両論がある。ステロイド外用療法に組み合わせて使用した場合にはプラセボと比較して有意に有効であることを示す報告もあるが、多くの臨床家が、アトピー性皮膚炎の痒みは蕁麻疹の痒みとは異なり抗ヒスタミン薬が奏効しにくいという印象を抱いている。実際に、アトピー性皮膚炎患者の無疹部にヒスタミンを投与しても健常人よりも反応が弱く痒みをあまり生じないことから、ヒスタミンの痒みへの関与を否定する報告がいくつかある(3)。アトピー性皮膚炎においては神経閾値の低下の機序によって、通常ならば痒みを生じない刺激や痛みを生じてむしろ痒みを抑制するような刺激が痒みを生じてしまうこと、つまり、痒み過敏状態にあることが明らかにされている。これに関連して、ブラディキニンやセロトニンといった痛みの炎症性メディエーターがアトピー性皮膚炎では痒みを生じ、そうした痒みには抗ヒスタミン薬は無効であることが報告されている(4)。したがって、ステロイド外用薬やタクロリムス軟膏による外用療法がアトピー性皮膚炎治療の基本に据えられ、抗ヒスタミン薬は補助療法として位置づけられる(図1)。

図1 アトピー性皮膚炎治療における抗ヒスタミン薬の位置づけ

5) その他の内服薬

ステロイド内服薬はアトピー性皮膚炎が最重症である場合に一時的に用いられることがある。しかし、少量ずつでも長期連用すると全身性副作用の危険が高まるために、短期間投与が原則である。漢方薬が用いられる場合もあるが、個々の患者で局所および全身の状

態（証）を陰陽虚実の基準に照らし合わせて判定し適切な漢方薬を選択するべきで、専門的な知識が必要である。ステロイド外用薬の副作用を嫌って漢方薬による治療を希望する患者も多いが、あくまでも補助療法のひとつとして捉えるべきものである。また漢方薬にも薬疹などの副作用があり得ることを患者に理解してもらう必要がある。

2. 今後の治療薬

1) 核酸医薬

NF κ Bは多くのサイトカインや接着因子の遺伝子、つまり、炎症関連遺伝子の発現を誘導する転写因子である。このNF κ Bが特異的に結合する配列（CCCTA-AAGGG）を含む20塩基対のオリゴDNAを“おとり型核酸”として炎症部位に投与することで、NF κ Bの作用を阻害し炎症関連遺伝子の発現を抑制して多面的に抗炎症作用を発揮させようとする試みが行われている。このおとり型核酸であるNF κ B decoy oligodeoxynucleotides（NODN）を含有する軟膏を顔面の重症型アトピー性皮膚炎に使用した臨床試験ではその有効性が示された。分子量が約12000と大きいため容易に角層を通過しないため、症状軽快後にはほとんど吸収されなくなる。そのことは長期連用による副作用の発生も防ぐと考えられる。また、顔面に比してバリア機能が格段に高い四肢や体幹では、白色ワセリンと比較して優位なNODN軟膏の有効性は認められなかった。アトピー性皮膚炎のモデルマウスであるNC/Ngaマウスを用いた実験では、NODN軟膏塗布後に肥満細胞のアポトーシスが確認されており、炎症細胞を除去する新しいタイプの抗炎症薬として有望な薬剤であると思われる(5)。

2) その他の抗炎症薬

ロイコトリエンはアラキドン酸カスケードにおける代謝物で、気管支収縮や血管透過性亢進作用を持ち喘息に深く関与する炎症性メディエーターであるが、アトピー性皮膚炎における詳細な役割はわかっていない。しかし、ロイコトリエン拮抗薬の全身投与がアトピー性皮膚炎に有効であったという報告が散見される。また、tumor necrosis factor- α （TNF- α ）はサイトカインカスケードの上流にあって白血球浸潤を促進したり他のサイトカインを誘導したりすることで広範囲の炎症に関わるが、アトピー性皮膚炎においては抗TNF- α 抗体療法が初期に有効であったとする報告がある。しかし、その効果は持続的ではなかったのに加え、逆にアトピー性皮膚炎様の皮疹を生じてしまうとの報告もある。interleukin-2（IL-2）はTh1細胞により産生さ

れT細胞を増殖させるなどの作用をもつサイトカインであるが、抗IL-2抗体療法がアトピー性皮膚炎に有効であったとする報告がある。レフルノマイドはピリミジンの合成を阻害する免疫抑制剤で、米国などでリウマチ治療に用いられているが、アトピー性皮膚炎に対しても有効であったとする報告がある。アトピー性皮膚炎においてはヘルパーT細胞のTh1/Th2バランスがTh2に偏っていることが病態にも関与すると指摘されているが、そこでinterferon- γ (IFN- γ)を投与してTh1系を活性化させようとする試みも行われている。組み換え型IFN- γ の連日皮下注射によって重症のアトピー性皮膚炎患者の症状が改善したとの報告がある。免疫グロブリン静脈注入療法は水疱性類天疱瘡や尋常性天疱瘡などの水疱性疾患においてはすでに試みられているが、アトピー性皮膚炎でも有効であったとする報告がある(6)。

3) 止痒薬

アトピー性皮膚炎の治療において痒みの制御は要のひとつであるが残念ながら現在のところ十分に有効な止痒薬はない。前述のように痒み過敏状態にあるために、発痛物質を含めた広範囲の炎症性メディエーターが痒みを生じていると考えられ、痒みの制御には炎症の抑制は不可欠と思われる。しかし炎症が完全に抑制されるまでは痒みは生じるので、その間は掻破を介していつでも皮膚が悪化してしまう危険性がある。したがって、抗炎症薬に加えて痒みの抑制に特化した薬が併用できると理想的である。

中枢で痒みと痛みのバランスを制御するものとしてオピオイド系が注目されるようになった。オピオイドの受容体としては μ 、 κ 、 δ が知られており(表3)、このうちオピオイド μ 受容体のアゴニストであるモルヒネは鎮痛薬として用いられているが、副作用として痒みが生じることが知られており、特に髄内に投与すると頻発することが報告されている。一方、胆汁うっ滞性そう痒など中枢性の痒みにオピオイド μ 受容体の拮抗薬であるナロキソンが有効であったとする報告がある。さらに最近になり、オピオイド κ 受容体アゴニストに中枢性に痒みを抑制する作用があることがわかった。これに関連して、高頻度に難治性そう痒を患うことで知られる慢性腎不全患者において、痒みの強い

群においてはオピオイド μ と κ のバランスが μ 優位になっていることが報告されている。オピオイド κ 受容体アゴニストがこのような腎性そう痒に効果があると報告され、現在臨床開発が進んでいる。アトピー性皮膚炎における痒みへの効果はこれから検討される段階であるが、中枢性に痒みを抑制するタイプの薬として期待される(7)。

Nerve growth factor (NGF)は角化細胞、線維芽細胞、好酸球、肥満細胞などで賛成される神経栄養因子であるが、tyrosine kinase A (TrkA) 受容体を介して末梢神経に作用し神経閾値の低下をもたらしことで知覚過敏に深く関与すると考えられる(図2)。また、末梢神経の伸長をもたらしが、この構造上の変化も知覚過敏に関与しているかもしれない。NGFの局所での増加と末梢神経の伸長は疼痛性皮膚病変およびそう痒性皮膚病変の両者において報告されている。抗NGF療法は疼痛症患者ではすでに臨床試験が行われており有効であったとの報告がある。アトピー性皮膚炎のモデルマウスでも抗NGF療法の効果が報告され、臨床応用が期待される(8)。

図2 NGFと知覚過敏

おわりに

ステロイド外用薬は効力が強く、まだ当分の間はアトピー性皮膚炎の治療の主役であろうと予想される。しかし、不適切な使用法により副作用が生じやすいという欠点があることは否めない。したがって、ステロイド外用薬を補完する他の薬剤を併用することによって、ステロイドの使用量を少なくしたり使用期間を短くしたりできることが理想的である。その点では、タ

表3 オピオイドの痛みと痒みへの作用

受容体	μ	κ	δ
内因性アゴニスト	エンドルフィン	ダイノルフィン	エンケファリン
痛みへの作用	抑制	抑制 (弱い)	抑制
痒みへの作用	増強	抑制	?

クロリムス軟膏やNDON軟膏のように炎症を抑制する薬剤だけでなく、オピオイド κ 受容体アゴニストや抗NGF薬のような痒みをターゲットにした薬剤の開発が期待される。また、ここでは述べなかったスキンケアや生活指導も、アトピー性皮膚炎の治療においては薬物療法と同程度に重要であることも最後に付記したい。

文 献

- 1) 古江増隆, 他. 日本皮膚科学会誌. 2004;114:135-142.
- 2) Furue M, et al. J Dermatol. 2004;31:277-283.
- 3) Heyer G, et al. J Invest Dermatol. 1989;93:492-496.
- 4) Hosogi M, et al. Pain. in press.
- 5) 玉井克人, 他. 医学のあゆみ. 2004;210:101-104.
- 6) Pua VS, et al. Australas J Dermatol. 2006;47:84-89.
- 7) 熊谷裕生, 他. 総合臨床. 2004;53:1678-1683.
- 8) Takano N, et al. J Pharmacol Sci. 2005;99:277-286.