ステロイド皮膚外用剤を中止後に成長抑制をきたした

重症アトピー性皮膚炎の一例

国立小児病院アレルギー科

勝 沼 俊 雄 海老澤 元 宏 椿 俊 和 坂 口 直 也
木 村 光 一 松 原 和 樹 飯 倉 洋 治**key words** : アトピー性皮膚炎, 成長抑制, GH分泌不全

要 旨

ステロイド皮膚外用剤を一切使用されることのなかった約1年間に, 明かな成長障害が認められた重症アトピー性皮膚炎(AD)症例を経験した。症例は9歳男児。7歳よりADの悪化が認められ, 抗アレルギー剤, ステロイド軟膏などによる治療を受けていたが, 患児の母親がマスコミの報道などでステロイド剤に対する不信感を強く抱いたため, ステロイド軟膏の使用を完全に中止した。しかしその後も皮膚症状の改善はみられず, 成長の著しい鈍化が認められた。当科初診後, 入院中に行った検査では, 明かなGH分泌不全を呈していた。両親に十分説明後, ステロイド軟膏を併用した総合的治療を行ったが, その後はADの改善と同時に成長のcatch upが認められた。本症例の成長抑制, GH分泌不全はステロイド外用剤の経皮吸収による抑制効果とは考え難く, AD自体もしくはADから派生する不眠や掻痒感などのストレスによって生じた可能性が高いと考えられた。ADが社会的関心事となっている今日, いたずらにステロイド剤の有害性のみを強調することには問題も多いといえる。

はじめに

アトピー性皮膚炎(AD)の増加・重症化傾向に伴い, 近年, 皮膚病変のみならず眼合併症¹⁾, 皮膚易感染傾向²⁾, 成長障害³⁻⁵⁾など二次的に派生すると考えられる様々な合併病変についても注目されてきた。なかでも成長障害は小児期特有の重要な問題といえる。

小児期ADにみられる成長障害についてはいくつかの報告が認められるが, その原因に関しては明確ではない³⁻⁵⁾。即ち, 病変面積や重症度が進むにつれ成長の抑制も明らかになる, という相関関係は指摘されているが, それがADの病変自体による直接的な影響によるのか, ステロイド外用剤による二次的な抑制効果によるのか, という点に関しては明確にされていない。

今回我々は, 約11カ月間に渡りステロイド外用剤を

一切使用されなかった重症AD患児に認められた成長障害に関し検討を加えたので報告する。

症 例

症例: I.R. 9歳 男

主訴: 湿疹

既往症: 乳児期発症のAD児。これまで某大学病院小児科, 某皮膚科医院, 某総合病院小児科などに通院していた。

妊娠・分娩歴: 特に問題なし。

家族歴: 母(151cm): 喘息, 父(162cm), 弟: 喘息・AD

現病歴: 平成5年秋(7歳)よりADの悪化が認められ, 抗アレルギー剤, ステロイド外用剤による治療を受けていた。ところが患児の母親がマスコミの報道などでステロイド外用剤に不信感を抱いたため, 主治医と協議の上, 平成6年2月からステロイド外用剤の使用を完全に中止した。しかし, その後も皮膚症状の改善はみられず, 漢方薬なども試みられたが, むしろ憎悪した。夜間の不眠が著明で, 登校も困難となるため

Abbreviations : AD ; Atopic dermatitis, GH ; Growth hormone, GRH ; Growth hormone-releasing hormone, IL ; Interleukin, TNF- α ; Tumor necrosis factor- α , γ -IFN ; γ -interferon

(平成6年1学期欠席日数：18日，2学期：30日以上)，平成6年11月28日に当科入院となった。

経過：入院当初はステロイド外用剤を用いず非ステロイド系消炎外用剤のみを用いて，塩基性抗アレルギー剤，skin care，塩水療法にて加療を進め，アレルギー

図1. 入院時皮膚所見

図2. 成長曲線

検査と内分泌学的検査を実施した。入院約1カ月後，母親の理解と了解を得て(父親は元々納得していた)，ステロイド軟膏の使用(体部にコロイド® + スタデルム®)を開始したが，極めて良好な経過がえられたため入院約1.5カ月後に退院となった。尚，塩水療法の内容は，3%食塩水の患部塗布，UV照射(波長315-400nm)，シャワー浴である。

入院時身体的所見：全身性に紅斑，苔癬，湿潤局面を認め常に掻痒動作を伴う(図1)。

身長129.1cm(-0.4SD;但し最近1年間の成長率は+2.1cm/year)。体重30.6Kg(+0.4SD)。患者の成長曲線を図2に示した。尚，性成熟所見は認められず，Tannerの分類で1度であった。

検査結果：入院中に実施した主な検査結果を表1にまとめてしめた。異常と考えられる値には下線をひいた。GH関連データでは，GRH負荷テストにおけるGH頂値が5.7ng/ml，夜間GH分泌平均値が3.2ng/mlと低値を示していた。また退院5ヶ月後のGRH負荷テストではGH頂値は，13ng/mlと正常だった。骨年齢は9歳6カ月であった。

表1. 主な検査結果

WBC	12,770 μ l
eosinophil	<u>3,850</u> μ l
Hb	14.7 μ g/dl
Plt	<u>42.3</u> $\times 10^4$ μ l
IgE	<u>31,000</u> U/ml
specific IgE	<u>house dust: 6/6</u> <u>candida: 4/6</u>
DHEA-S	624 ng/ml
urine cortisol	44.3 μ g/day
urine 17-KS	<u>1.9</u> mg/day
rapid ACTH test (peak cortisol)	28.6 μ g/dl
TSH	1.0 μ U/ml
T3	1.4 ng/ml
T4	9.9 μ g/dl
SM-C	<u>89</u> ng/ml
urine GH	27.8 pg/mg.cre
GR test (peak GH)	<u>5.7</u> ng/ml
nocturnal GH secretion (mean value during 3 hours after sleep)	<u>3.2</u> ng/ml
brain CT image	w.n.i.

考 案

AD 患児に認められる成長障害に関しては、これまでいくつかの報告がなされているが、その論旨はいずれも現象論にとどまっている³⁻⁵⁾。

すなわち、Krismundsdottir らは AD 児における成長障害と骨成熟障害の可能性を³⁾、Pike らは質問紙法により128名の AD 児と117名の健常児を比較し AD 児においては明かな低身長が認められたことを⁴⁾、Massarano らは AD 罹患面積が50%を越える児においては明かな低身長が認められたことを⁵⁾、それぞれ報告しているが、そこで論じられていることは現象論にとどまっており、原因論には及んでいない。

例えば、Massarano らは既述の通り、AD 罹患面積が50%以上の AD 児では平均の身長 SD スコアが -0.83 と有意に低値であったことを報告しているが、ステロイド軟膏使用量や使用期間には言及しておらず、なぜそのような低値が認められたのかについては不明である⁵⁾。

AD の治療にはステロイド外用剤の使用されることが多く、従って AD でみられる副腎皮質機能抑制や成長障害が体内に吸収されるステロイド剤の二次的な作用によるものか、それ以外の機序によるのか明確とはいえない。

本症例においては約11カ月の間ステロイド外用剤は用いられておらず、ほぼ純粋に AD の影響のみをみることができるケースといえる。患児の成長抑制は、図2に示す通り、まず AD の増悪とともに始まった。そしてステロイド軟膏を中止した後に顕著となり、ステロイド軟膏の使用を再開して AD が改善した後に、成長の catch up が認められている。また成長の回復とともに、退院5カ月後に施行した Growth hormone-releasing Hormone (GRH) 負荷テストでは、Growth Hormone (GH) 頂値が 13ng/ml と正常範囲のパターンを示していた(入院中の検査では 5.7ng/ml)。即ち本症例における成長抑制は、AD の悪化と平行して推移しており、ステロイド軟膏の使用が要因とは考え難い。従って本症例に認められた成長抑制・GH分泌不全はステロイド軟膏による二次的作用ではなく、AD 自体、あるいは AD から派生する不眠や掻痒によるストレスからもたらされた可能性が考えられた。もう一つの可能性として、あくまで推察に過ぎないが、neuro-immuno-endocrinology 的な機序を想定することができる⁶⁾⁷⁾。Interleukin (IL)-1 ; IL-6,

tumor necrosis factor (TNF)- α など、いくつかのサイトカインに関しては、GH 分泌に対する修飾作用が報告されている。この内、TNF- α の GH 分泌に対する作用に関しては未だ確定的ではないが、GH 分泌を促進するという報告とともに、抑制するという報告がみられる。一方で、Sumimoto らは、AD 児の血漿 TNF- α レベルが、喘息児、対象児に比して有意に高く、重症度が進む程 TNF- α レベルも高くなることを報告しており AD の病態における TNF- α の重要性を示唆している。従って患児においても、TNF- α の産生亢進が存在した可能性があり、GH 分泌に対して、抑制的に作用していたことが推測される。TNF- α が、GH 分泌に対して抑制的作用を及ぼしていた可能性が考えられた。

本症例におけるもう一つの興味深い点は、GH の自然分泌のみならず、GRH に対する反応性までもが低下していたことである。今回その理由は明確にできなかったが、Vankelecom らは rat において、 γ -IFN が GRH の GH 分泌促進効果を抑制することを報告しており、考えられる一つの機序として興味もたれる。

最後に、本症例においてステロイド軟膏が当科受診前(7歳時)には効果なく、当科入院後(9歳時)には有効であった理由としては、当科を受診後には環境整備や規則正しい日常生活など、薬物治療以外の治療(生活指導)について強力に進めていったためと考えられる。

いずれにせよ、AD が社会的に極めて強い関心事になっているといえる今日、いたずらにステロイド皮膚外用剤の有害性のみを強調することには問題も多いといえる。

文 献

- 1) Garrity, J. A. and Liesegang, T. J.: Ocular complications of atopic dermatitis. *Can J Ophthalmol*, 19, 21-24, 1984.
- 2) Leyden, J. J., Marles, R. R. and Kligman, A. M.: *Staphylococcus aureus* in the lesion of atopic dermatitis. *Br J Dermatol*, 90, 525-530, 1974.
- 3) Krismundsdottir, F. and David, T. J.: Growth impairment in children with atopic eczema. *J R Soc Med*, 80, 9-12, 1987.
- 4) Pike, M. G., Chang, C. L., Atherton, D. J., Carpenter, R. G. and Preece, M. A.: Growth in

- atopic eczema ; a controlled study by questionnaire. Arch Dis Child, 64, 1566-1569, 1989.
- 5) Massarano, A.A., Hollis, S., Devlin, J. and David, T.J.: Growth in atopic eczema. Arch Dis Child, 68, 677-679, 1993.
- 6) Reichlin, S.: Neuroendocrine-immune interactions. N Engl J Med, 329(17), 1246-1253, 1993.
- 7) Krueger, J.M. and Majde, J.A.: Cytokines and sleep. Int Arch Allergy Immunol, 106, 97-100, 1995.
- 6) Reichlin, S.: Neuroendocrine-immune inter-

A CASE OF GROWTH IMPAIRMENT IN SEVERE ATOPIC DERMATITIS

Toshio Katsunuma, Motohiro Ebisawa, Toshikazu Tsubaki, Naoya Sakaguti,
Koichi Kimura, Kazuki Matsubara, Yoji Iikura
National Children's Hospital

The case described is the growth impairment of a 9 year old boy, who had been suffering severe atopic dermatitis (AD), during non-steroidal treatment. Eczema of the patient has exacerbated since he was seven years old. In spite of the anti-allergic therapy, together with topical corticosteroids, his skin condition did not improve. This ineffectiveness, along with the information provided by the media, the patient's mother came to be distrustful towards the topical corticosteroid therapy. Consequently, any topical corticosteroid therapy was ceased.

However, his skin condition remained ill, and the growth impairment began to be seen. He showed a serious suppression of GH secretion. After obtaining an informed consent from his parents, the treatment involving topical corticosteroid started again. His skin condition showed remarkable improvement and significant growth catch up was observed. The growth impairment with suppression of GH secretion found in this patient seems to be induced not by topical corticosteroids but by atopic dermatitis itself or by sleep disturbance with the stress of severe itchiness.

(Accepted : January 21, 1996)