治 療

湿 疹・皮 膚 炎 群 に た い す る 外用コルチコステロイド剤の効果

——コリフェートクリーム、軟膏とプラセボの比較——

コリフェート研究班

Clinical Effect of Topical Corticosteroid Preparations on Eczematous Diseases

——Comparative Studies between Coriphate
Cream, Ointment and Placebo——

Clinical Research Group for Coriphate

は じ め に

コルチコステロイド外用剤の皮膚疾患にたいする効果は種々の製剤について二重盲検法により確立されてきた。Fluocinolone acetonide も本邦において昭和36年より臨床的に用いられ、かなりの評価を得ている代表的なコルチコステロイド外用剤である^{1)~12)19)}。今回われわれは東京田辺製薬で発売された fluocinolone acetonide 外用剤(コリフェートクリームおよび軟膏)の湿疹・皮膚炎群にたいする効果およびその基剤の検討を目的として、コリフェートとその基剤との間で比較検討を行なったので報告する。

試 験 方 法

試験実施施設：第1表に示した4施設で研究班を構成し、多施設共同研究とした。

試験型式：二重盲検法、群間比較とした。

試験薬剤

被検薬Ⅰ a) コリフェートクリーム
b) コリフェート軟膏

第1表 コリフェート二重盲検比較試験研究班

試験担当者	荒尾龍喜, 小野友道
熊本大学医学部皮膚科教室	藤原邦彦, 武藤公一郎
国立熊本病院皮膚科	菊池一郎
熊本市市民病院皮膚科	木村晴世
熊本中央病院皮膚科	吉永愛子, 梶田武三
試験管理者	
社会保険稲築病院薬剤部	栗谷典量, 大谷靖世
論文執筆者	小野友道, 大谷靖世

被検薬Ⅱ a) コリフェートクリームの基剤のみ
b) コリフェート軟膏の基剤のみ

クリーム、軟膏の基剤のみをコリフェートクリーム、軟膏とまったく同じチューブに充填し、それぞれ両者間が官能検査で識別できないように東京田辺に依頼し作製した。これらの各薬剤が二重盲検法に適用できるものであることを試験管理者が確認した。

投与方法：患者に被検薬を渡し、1日2ないし3回、適当量を患部に単純塗擦するよう指示した。

なお ODT などの特殊な使用法は行なわないこととした。

併用薬：試験期間中は他療法との交絡を避けるためつぎのように規定した。1) ステロイド含有外用剤および内服剤の併用は避ける。2) ステロイド外用剤または内服剤の試験開始前使用の有無を記入する。3) やむをえずその他の薬剤を使用した場合は記入する。

割り付け法：試験管理者の1人、大谷が乱数表を用いて無作為に行ない、割り付け表を保管した。

対象症例：昭和51年10月より昭和52年3月末までに4施設の外来を訪れた湿疹・皮膚炎群(急性湿疹、乳児湿疹、貨幣状湿疹、接触皮膚炎、脂漏性湿疹、アレルギー湿疹、アトピー皮膚炎、湿疹性皮膚炎など)を対象とした。

脱落基準：1) 所定の日に来院せず、判定不能になった場合、2) やむをえずステロイド剤の内服、外用を行なった場合、3) 他の理由で判定不能の状態になった場合。

試験期間 および 評価判定時期：試験期間は1週間とし、評価は治療前、投与開始後3±1日を参考判定日と

し、 7 ± 2 口目を効果判定日と定めた。

評価項目および効果判定基準

1) 改善度評点 (スコア): 評価判定の指標は①紅斑, ②漿液性丘疹, ③小水泡, ④膿疱, ⑤びらん, ⑥結痂, ⑦落屑, ⑧痒痒, ⑨疼痛とし, その症状に応じて3点 (高度), 2点 (中等度), 1点 (軽度), 0点 (なし) とし, その総合点をスコアとした。なお治療前スコアを S_1 , 治療後スコアを S_2 , 前後のスコアの差 ($S_1 - S_2$) を S_d と定めた。

2) 医師総合判定 (Global judgement, G. J.): 皮疹の治療前後をその全経過を通じて総合的に担当医が比較し, つぎのごとく判定した。

治癒……………5

著明に改善……4

改善……………3

やや改善…………2

不変……………1

悪化……………0

3) 患者の印象: 試験終了時, 治療効果の印象を直接問診により聴取した。

非常によくなった……3

よくなった……………2

変らない……………1

悪くなった……………0

副作用: 医師の診断および患者の訴えすべてをレポート・フォームに記入した。

解析方法: 名義尺度は直接確率計算法により, 順序尺度は Wilcoxon の1および2標本検定により解析を行

なつた。なお有意水準は0.05とし, 0.1を傾向差とした。

成 績

症例数: 各剤型 (クリーム, 軟膏), 薬剤群 (active [A], placebo [P]) 25例づつ計100例を目標症例数とし93例を得た。キーコード開封前に全例のレポート・フォームについて検討し, 7例を脱落と判定した (第3表)。その結果, 実症例数はクリームA群19例, P群22例, 軟膏A群22例, P群22例の計85例となり, 剤型, 薬剤間の脱落数に片寄り認められなかつた (第2表)。

背景因子: 剤型, 薬剤群別に年齢, 性および S_1 の分布について検討したところクリームの placebo 群に年齢の高い傾向が認められたが他には認められなかつた (第4, 5表)。

臨床効果

1) S_1 と S_2 の比較 (群内比較): クリーム, 軟膏の S_1 と S_2 の値の比較を行なつたところ各剤型, 薬剤ともに S_2 が有意に減少した (第5表, 第1, 2図)。

2) 薬剤間の治療効果の比較 (群間比較): S_1 では両

第2表 症 例 数

		実症例	脱 落	直接確率
ク リ ー ム	A	19	3	$P_0=0.918$
	P	22	2	
軟 膏	A	22	1	$P_0=1.0$
	P	22	1	
計		85	7	

第3表 脱 落 症 例

剤 型	薬 剤	No.	理 由	副作用
ク リ ー ム	A	124	判定日来院せず, 3日後ほとんど改善 来院せず, 結果は問い合せでも不明 判定日来院せず, 3日後ほとんど改善 来院せず, 結果は問い合せでも不明 併用薬 (タベジール) 違反, 効果も不明	な し
	A	127		"
	A	174		"
	P	103		"
	P	134		"
軟 膏	A	204	併用薬 (セレスタミン) 違反, 効果は治療 判定日来院せず, 3日後患者はよくなつたといっている	"
	P	225		"

第4表 背 景 因 子

剤 型	薬 剤	n	年 令		性		
			mean $\pm$ S.D	Wilcoxon (II) U_0	M	F	直接確率
ク リ ー ム	A	19	34.26 $\pm$ 20.77	1.850 ^A	8	11	$P_0=1.000$
	P	22	47.68 $\pm$ 22.28				
軟 膏	A	22	40.05 $\pm$ 26.87	1.324	12	10	$P_0=0.537$
	P	22	48.73 $\pm$ 25.22				

第5表 スコアの平均値と標準偏差

剤 型	薬 剤	例 数	S ₁	S ₂	S _d	群内比較 Wilcoxon(I)U ₀
ク リ ーム	A	19	6.211±1.960	2.000±2.285	4.211±2.955	3.407***
	P	22	6.909±2.810	4.046±3.373	2.864±3.536	3.108**
	群 間 比 較 Wilcoxon(II)U ₀		-0.910	-2.173*	-1.510	
軟 膏	A	22	7.636±3.513	3.591±4.090	4.364±3.499	3.372***
	P	22	7.591±3.863	5.773±4.750	1.818±3.996	1.897 [△]
	群 間 比 較 Wilcoxon(II)U ₀		0.200	-1.774 [△]	2.170*	

第6表 Global Judgement

剤 型	薬 剤	5 治 癒	4 著明改善	3 改 善	2 やや改善	1 無 効	0 悪 化	計	mean±S. D	Wilcoxon(II)U ₀
ク リ ーム	A	4	10	3	0	1	1	19	3.684±1.293	2.174*
	P	3	5	4	2	5	3	22	2.546±1.711	
軟 膏	A	8	4	5	3	1	1	22	3.546±1.471	2.032*
	P	3	6	2	2	4	5	22	2.409±1.869	

第7表 患 者 の 印 象

剤 型	薬 剤	3 非 常 に よ くな った	2 よ くな った	1 変 ら な い	0 悪 くな った	計	mean±S. D	Wilcoxon(II)U ₀
ク リ ーム	A	10	7	1	1	19	2.368±0.831	2.219*
	P	5	9	5	3	22	1.727±0.985	
軟 膏	A	10	11	0	1	22	2.364±0.727	2.553*
	P	6	4	8	4	22	1.545±1.107

第1図 コリフェートクリーム治療前後のスコアの推移

第2図 コリフェート軟膏治療前後のスコアの推移

剤型ともに差は認められなかったが、S₂ではクリーム (P<0.05)、軟膏 (P<0.1) ともに P 群に比べ A 群のスコアが低かった (第5表)。

3) Global judgement について：医師の総合判定の結果は第6表の通り両剤型ともに A 群が有意にすぐ

れていた。

4) 患者の印象：第7表の通り患者による印象においても両剤型ともに A 群が有意にすぐれていた。

5) 三評価の相関：第8表の通り、クリーム、軟膏および A 群、P 群のすべてにおいて S_d、G. J.、患者の印

第8表 相 関 係 数

		剤 型					
		ク リ ー ム			軟 膏		
薬 剤	A P	S _d	G. J.	患者の 印 象	S _d	G. J.	患者の 印 象
		S _d G. J. 患者			S _d G. J. 患者		
A	A	1.000	0.731*	0.587*	1.000	0.774*	0.770*
	P	1.000	0.890*	1.000	1.000	0.830*	1.000
P	A	1.000	0.778*	0.823*	1.000	0.859*	0.857*
	P	1.000	0.850*	1.000	1.000	0.935*	1.000

第9表 スコア差の分散分析

剤型 A		薬 剤 B		Active	Placebo
ク リ ー ム	A P	n	x̄ SD	19 4.2105 2.9548	22 2.3636 3.5361
軟 膏	A P	n	x̄ SD	22 4.3636 3.4989	22 1.8182 3.9957

分散分析表

		ss	df	ms	F ₀
剤型 薬 剤	A	4.21280	1	4.21280	0.33716
	B	80.16076	1	80.16076	6.41536*
	A×B	7.60020	1	7.60020	0.60825
	E	1012.16556	81	12.49513	

象の3者は正の有意の相関を認めた。

6) 剤型、薬剤別治療効果の検討：剤型（クリームと軟膏）と薬剤（active と placebo）を因子として二元配置分散分析を行なったところ第9表の通り薬剤間の差は有意であったが剤型および交互作用は有意ではなかった。

7) 改善率について：薬剤間の改善（改善以上）率について検討したところ第10表のように active の方が有意に高かった。

8) 副作用：試験中にみられた副作用は第11表の通りで各剤型、薬剤間に差はみられなかった。

第10表 改善率の比較

改善（治癒＋若明改善＋改善）		
	し た	しなかつた
A	34	7
P	23	21
直接確率 P_0	0.003**	

悪化（無効＋悪化）		
	し た	しなかつた
A	4	37
P	17	23
直接確率 P_0	0.002**	

か ん が え

コルチステロイド外用剤は湿疹・皮膚炎群をはじめ多くの皮膚疾患の治療の主役をつとめている。本邦においても昭和28年に許可された hydrocortisone acetate くらい20種を越える外用コルチステロイドがあり¹³⁾、今日も臨床効果のより強力なものが開発されている。しかし、一方において、外用コルチコイド剤の局所作用ならびに全身的影響がつつぎに指摘されており、疾患によっては力価の強いものが最良とは限らなくなつてきている¹⁴⁾。そこでこれまで開発されてきたこれら多くの薬剤をうまく使いわけるとも皮膚科医に要求されつつある。

さて fluocinolone acetonide (FCA) は昭和36年日本に導入されていらい繁用されている外用コルチステロイド剤である。強力なコルチコイド剤の開発の波のなかであって、FCA, triamcinolone acetonide (TCA) など中等度力価を有する外用剤は既述した点から考えても、その存在価値が失われるものではないであろう。今回 FCA 外用剤の臨床効果試験を依頼されたが、その薬効を評価確認しておくことは先行同種同効薬剤の評価にたいしても、また後行薬剤の効果のみばかり

第11表 副 作 用

剤 型	薬 剤	No.	副 作 用 症 状
ク リ ー ム	A	105	漿液性丘疹に使用したとき、刺激感がある。 判定後膿皮症
	P	175	
軟 膏	A	210	3日後来院、一時軽快皮疹悪化のため他剤に変更、毛包炎
	P	214 240	

第12表 年令の片寄りの検討

			小児の S_d	全体の S_d
		n	mean $\pm$ S. E	mean $\pm$ S. E
ク リ ー ム	A	3	4.333 $\pm$ 2.335	4.211 $\pm$ 0.678
	P	2	-0.5 $\pm$ 0.500	2.864 $\pm$ 0.754
軟 膏	A	4	4.8 $\pm$ 0.822	4.364 $\pm$ 0.746
	P	4	1.25 $\pm$ 1.75	1.818 $\pm$ 0.852

でなく基剤その他の評価を窺うためにも必要である。さらにこれを機会に皮膚科領域での placebo 効果を検討することにも興味をいただき、前記試験を計画した。以下試験結果に基づいて若干の考察を加えてみたい。

1) 背景因子：年令にかんしてクリーム群の placebo で高い傾向があつた ($P>0.1$)。これは高令者が含まれたためであり、その他の年令構成に差は認めなかつた。とくに10才未満では contact environment (接触環境) にたいして自己規制が無理なことが多いと予想し、検討したが active と placebo の間に分布の片寄りはいずれもみられなかつた。さらに10才未満で、スコア差 (S_d) の平均値を比較したが、いずれも全年令の S_d とまったく同様であつた (第12表)。また70才以上の老人でも同様に差を認めなかつた。以上の点からこの年令の片寄りはとくに背景因子としてとり上げないことにした。つぎに placebo 効果と年令との相関も否定できないのでこの点について検討したが、本試験では placebo, active とともに有意な相関はみられなかつた ($r=0.061 \dots$ placebo, $r=0.041 \dots$ active)。

2) 治療効果：クリーム、軟膏の間では効果に差は認めなかつたが、両剤ともコリフェートは placebo に比較して、スコア差 (S_d)、医師の総合判定および患者の印象のすべてにおいて優れていた。すなわちコリフェートが外用コルチコステロイド剤として臨床効果があることを確認した。しかし、一方 placebo 効果のいちじるしさもあらためて知らされた。すなわち治療前後のスコアを比較すると active 群の低下がいずれも有意 ($P_0<0.001$) であつたのにたいし placebo 群でも有意 ($P_0<0.01 \dots$ クリーム, $P_0<0.1 \dots$ 軟膏) であつた。もとより皮膚疾患は placebo 効果があらわれやすい分野とされている。一般の placebo の平均的有效率は35%前後といわれているが¹⁵⁾¹⁶⁾ 今回の試験では「やや改善」以上を有効とした場合61.4% (46.7~75.1) であつた。過去においても疣贅では実に88%が暗示療法で効果があるという報告¹⁵⁾ もある。それほどではないにしても三原ら¹⁷⁾ は湿疹・皮膚炎群にたいする fluocinolone

acetone acetate の治験で被検薬の77.4%の有効率に比べ、placebo では54.8%の有効率を示した。本試験の対象疾患である湿疹・皮膚炎群では医治を受けたこと、すなわち医師の適確な指導による contact environment の是正、患者の疾患にたいする認識、それに加えて型剤の影響など多くの因子があげられる。とくに湿疹・皮膚炎群では基剤による皮膚炎症起因子との隔絶も考えられよう。今回の試験でも医師、患者とも治癒と判定し、key cord open 後 placebo であつた例、また増悪例を placebo と思い込み以後の治療法を変更した例などがあり、placebo 効果が認められた。さて薬効評価の際一般に改善率についてはよく述べられているが、不変、悪化率の検討はあまり行なわれていない。今回は不変、増悪を含めたいわゆる悪化率についても検討を行なつてみたが、第10表のように悪化率では placebo の方が有意に高かつた ($P=0.002$)。とくに増悪例では基剤の影響なども考慮する必要があるが¹⁸⁾、今回の試験では副作用と考えられた症例は各薬剤各剤型に片寄りはなかつた。

ま と め

1) 湿疹・皮膚炎群にたいするコリフェートクリーム・軟膏とプラセボ (コリフェートクリームおよび軟膏基剤) の効果を二重盲検法、群間比較を行なつた。

2) コリフェートクリーム・軟膏は placebo に比し、改善度評点 (スコア差)、医師の総合判定および患者の印象のすべてにおいて優れていた。

3) 剤型 (クリーム・軟膏) による効果の差は認められなかつた。

4) 改善率 (改善以上) は active の方が有意に高い値を示した。

5) 各剤型 (クリーム、軟膏)、薬剤群 (active, placebo) の間で副作用の発生頻度に差は認められなかつた。

文 献

- 1) 安田利顕・他：臨床皮泌。16: 121, 1962.
- 2) 多田慶介・他：皮と泌。26: 252, 1964.
- 3) 中村家政・他：皮と泌。25: 233, 1963.
- 4) 野原 望・他：臨床皮泌。16: 125, 1962.
- 5) 田代正昭・他：皮と泌。29: 775, 1967.
- 6) 小谷宣丸：皮紀要。63: 83, 1968.
- 7) 山田瑞穂・他：皮紀要。62: 282, 1967.
- 8) Shapiro, Z.: Curr. Ther. Res. 5: 426, 1963.
- 9) Peterkin, G. A. G. et al.: Br. Med. J. 5289: 1392, 1962.

- 10) Robinson, H. M. Jr.: Arch. Derm. **83**: 203, 1961.
- 11) Björnberg, A. et al.: Acta Dermatovener. **42**: 426, 1962.
- 12) 藤本圭一・他: 診と察. **13**: 255, 1976.
- 13) 砂原茂一: 臨床試験の進め方, ライフサイエンス社, p. 268, 1976.
- 14) 藤原邦彦: 熊本医会誌. **50**: 235, 1976.
- 15) 鈴木哲蔵: 臨床薬理学, 南江堂, p. 30.
- 16) 米虫節夫: 医薬ジャーナル. **12**: 7, 8, 9, 180,

1976.

- 17) 三原基之・他: 西日皮膚. **34**: 636, 1972.
- 18) 早川律子・他: 西日皮膚. **38**: 952, 1976.
- 19) 高島 蔵・他: 薬と治. **5**: 1213, 1977.

(昭和52年6月24日 受付・特掲)

別刷請求先: 〒 860 熊本市本荘1-1-1
 熊本大学医学部皮膚科教室
 荒尾 龍喜

— 新 刊 紹 介 —

Progress in Allergy, Vol. 22

Paul Kallós, Byron H. Waksman & Alain L. de Weck 編

240×170mm, 220ページ, 図17, 表18

S. Karger 刊, 1977年, 15,200円

免疫の分野における最近の話題である4つのテーマについて総説したものである。Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC), コラーゲンの免疫, Tリンパ球のレセプターの分子構造, 抗原に化学

的処理をおこなったときの抗原性の変化の4章について詳細にのべている。免疫領域の研究者には必読の書である。