

スキンケア

研究分担者 秀 道広

研究協力者 信藤 肇

広島大学大学院医歯薬総合研究科

研究要旨

アトピー性皮膚炎のスキンケアについては、2002 年までは主に個々の保湿外用薬の有用性について報告されていた。今回 2003 年 1 月から 2009 年 9 月までに発表されたスキンケアに関する文献を網羅的に検索したところ、17 例の RCT を含む 25 例の文献が該当した。

これらの文献では、新たに数種類の保湿外用薬、入浴剤、石鹸等の有効性が報告されたほか、保湿外用薬がアトピー性皮膚炎の寛解を維持する効果について報告されていた。

また小児アトピー性皮膚炎の治療に保湿外用薬を併用することで、ステロイド外用薬単剤を使用した場合に比べて少量のステロイド外用薬で同等の効果が得られたことが報告されていた。

さらに学校でのシャワー浴の実施の仕方とエビデンスが報告されていた。

今後さらに保湿外用薬の具体的な使用法やセルフケアについてのエビデンスの蓄積が期待される。

はじめに

アトピー性皮膚炎 (AD) の治療には、皮膚炎を鎮静化させるためのステロイド外用薬やタクロリムス軟膏による薬物療法が必要であるが、それとともに悪化因子への対策とスキンケアが重要な治療の柱として位置づけられている。特に保湿剤の外用、入浴・シャワー浴による清潔保持、皮膚に刺激を与えやすい衣服・下着への配慮などのスキンケアにより、皮膚水分保持能の低下、かゆみ閾値の低下、易感染性などの皮膚機能の異常を補正する効果が期待できる。

前回の EBM データ集におけるスキンケアの検討は、主に個々の保湿外用薬等を単独に使用した場合の有効性に関するものであったが、近年、それらに加えて保湿外用薬による寛解維持期間の延長やステロイド外用薬を減量する効果についてエビデンスが報告されている。

今回、我々は前回のスキンケアに関する EBM 報告¹⁾⁻¹⁵⁾に加え、2003 年からの新規報告をまとめて EBM 表を作成し、評価を行った。また今回保湿外用薬以外にシャワー浴についての報告があり、併せて検討した。

研究目的

AD に対する保湿外用薬の有効性と安全性に関して行われた臨床研究、ならびに皮膚の清潔を目的としたシャワー浴、入浴に関する臨床研究の報告を網羅的に収集し、EBM の視点で吟味、解析した。

研究方法

検索データベースは PubMed および医中誌を用い、前回報告以降に発表 (2003 年 1 月以降 2009 年 9 月まで) された文献を検索した。ただし前回すでに報告した論文は除外した。

PubMed では以下の検索式で文献を収集し、() に示す数の文献が得られた。

- #1 [atopic dermatitis OR atopic eczema] (5675 報)
- #2 [skin care OR emollient OR moisturizer OR TEWL OR bathing] (13759 報)
- #3 #1 AND #2 (418 報)
- #4 [controlled study OR comparative study OR clinical study] (825671 報)
- #5 #3 AND #4 (140 報)

140 文献の中から目的に合致した 13 件を検討の対象とした。そのうち RCT は 11 件であった。

医学中央雑誌では以下の検索式で文献を収集し、それぞれ() に示す数の文献が得られた。

- #1 [(アトピー性皮膚炎) AND (メタアナリシス、ランダム化比較試験、準ランダム化比較試験、比較研究、診療ガイドライン)] (370 報)
- #2 [(スキンケア or 保湿 or 入浴 or シャワー浴) AND (メタアナリシス、ランダム化比較試験、準ランダム化比較試験,比較研究、診療ガイドライン)] (597 報)
- #3 #1 AND #2 (48 報)

48 文献のうち、目的に合致した文献は 12 件であり、RCT は 6 件であった。

研究結果

1.アトピー性皮膚炎の症状に対する保湿外用薬の効果

AD に対する種々の保湿外用薬の効果が検討されていた。

本邦では、川島らがへパリン類似物質含有製剤、尿素製剤およびワセリンの保湿効果をランダム化試験にて評価している¹⁶⁾。皮疹の重症度が軽微な AD 患者 36 名をへパリン類似物質含有製剤外用群、尿素製剤外用群およびワセリン外用群に振り分け、1 日 2 回、3 週間外用し、その後 1 週間の無治療観察期間をとり、角層水分量、経表皮水分喪失量、皮膚所見で有効性の評価を行った。全ての保湿薬で塗布 1 週間後から角質水分量が増加し、外用期間中は有意な増加が認められた。なかでもへパリン類似物質含有製剤外用群は、尿素製剤およびワセリン製剤群に比べ、有意に高い角質水分量であった。また外用後の無治療観察期間では、へパリン類似物質含有製剤外

用群の角質水分量のみが、開始時に比べて有意に高値であった。

他の保湿外用薬成分としては、精製ツバキ油¹⁷⁾、合成セラミド¹⁸⁾、海水濃縮ミネラル^{19), 20), 21)}などの有効性が報告されていた。またその他にジアミド誘導体配合入浴剤²²⁾、シャワー時に使用する 5 % Dead sea salt²³⁾、12% ammonium lactate + 20% urea を含む液状石鹼²⁴⁾などの有効性が報告されていた。

2. アトピー性皮膚炎寛解維持における保湿外用薬の有用性

AD の増悪期にはステロイド外用薬またはタクロリムス軟膏の外用により速やかに炎症症状を抑えることが必要であるが、その後はステロイド外用薬をランクダウンしながら、保湿外用薬を使用し、皮膚炎が寛解した状態を長く維持することが大切である。

Szczepanowska²⁵⁾らは、52 例の AD に対しステロイド外用薬(0.1% methylprednisolone aceponate cream)を 1 日 1 回 2 週間外用するステロイド単独群と、同様のステロイド外用薬に加えて保湿外用薬(Balnim Baby[®] Cream)を外用する保湿剤併用群に振り分けた RCT を行っている。また 2 週間経過後は、ステロイド単独群では全く外用を行わず、保湿剤併用群では保湿外用薬のみの外用を継続して4週間観察した。その結果、両群とも 2 週間の治療後の Eczema Area and Severity Index (EASI) は有意に改善したが、乾燥症状の改善はステロイド単独群より保湿剤併用群が有意に大きく、かゆみについても保湿剤併用群においてより早期から改善する傾向にあった。さらに保湿剤併用群は、ステロイド単独群と比較してステロイド外用中止後の乾燥症状とかゆみの改善が長期間継続していた。

2009 年 Wirén ら²⁶⁾は、55 例の AD 患者を対象として 3 週間ステロイド外用薬で加療したのち、尿素含有保湿薬(Canoderm[®] cream)を 1 日 2 回外用する群(22 例)と何も保湿剤を外用しない群(22 例)にわけ、皮膚炎の再発の有無を検討している。6 週間後に皮膚炎が再発した割合は尿素含有保湿薬外用群で 32%、外用を行わなかった対照群で 68%であった。また尿素含有保湿薬使用群の再発までの期間の中央値は 180 日以上(最長観察期間以上)であり、外用を行わなかった対照群では 30 日であった。

本邦では、川島ら²⁷⁾が軽症から中等症の AD 患者の寛解維持における保湿外用薬の有用性を検討している。彼らは、ヘパリン類似物質含有製剤を 1 日 2 回 2 週間塗布して寛解を維持し得た 65 名の AD 患者を、ヘパリン類似物質含有製剤継続外用群と無処置群に割り付け、それから 6 週間後までの皮膚炎の再発率を検討した。その結果、ヘパリン類似物質含有製剤継続塗布群では 32 例中 28 例(87.5%)、無処置群では 33 例中 20 例(60.6%)が皮膚炎の再発がなく、継続塗布群における寛解維持効果が有意に高値であった。さらに 6 週間後までに再燃に至らなかった症例でも、無処置群では経過とともに皮膚所見およびかゆみが悪化する傾向があった。すなわち、保湿外用薬を継続的に外用することで、寛解期間が長期に維持され、かゆみも軽減した状態を保ち得ることが示された。

3. 保湿外用薬併用によるステロイド外用薬の使用量への影響

Grimalt ら²⁸⁾は、12 か月齢以下の中等症から重症の AD 患児 173 例を対象に、ステロイド外用薬と保湿外用薬(

Exomega[®])を併用する群と、ステロイド外用薬のみで保湿外用薬を併用しないコントロール群に振り分けるランダム化試験を行い、6週間後までのステロイド外用薬使用量を検討した。治療開始後3週間のステロイド外用薬【high potency corticosteroids (Locatop[®])】使用量は、保湿外用薬を併用した群ではステロイド単独群より45.2%少なく、6週間では41.8%少なかった。また治療3週目に中等度から高度の乾燥症状を呈した患者数も、ステロイド単独群より保湿外用薬併用群の方が有意に少なかった。すなわちステロイド外用薬に保湿外用薬を併用することでステロイド外用薬の使用量を減少させ、さらに皮膚の乾燥症状の軽減においてもより有効であることが示された。

2008年のMsikaらの検討²⁹⁾では、4から48カ月齢の軽症から中等症のAD患者86例を対象に、隔日1回から1日2回のステロイド外用薬(Tridesonit[®] desonide 0.05%)と、1日2回の保湿外用薬(2% Sunflower oil Oleodistillate cream, STELATOPIA[®])塗布を組み合わせ、保湿外用薬併用の効果を検討している。3週間の治療期間で、1日2回ステロイド外用薬のみ外用した群と、2日に1回のステロイド外用薬に1日2回の保湿外用薬を併用した群では、治療開始1週間後及び3週間後のSCORAD indexがいずれも有意に改善し、両群間でほぼ同等の効果が得られることが示された。

4. 入浴、シャワー浴の効果

2003年望月ら³⁰⁾は、小学生のAD患児を対象に学校でのシャワー浴の有用性を検討している。彼らは5月から8週間、微温水による全身のシャワー浴を実施し、保護者または養護教諭による皮膚症状の評価を行った。シャワー浴が遂行できた14例と遂行できなかった(8週間の間に2回以下のシャワー浴しかできなかった)6例を比較したところ、シャワー浴群ではシャワー浴開始後8週目で症状スコアの有意な改善がみられた。

亀好ら³¹⁾は、小学校1年生から中学校2年生までの中等症以上のAD患児58名を対象とし、学校でのシャワー浴の効果を検討した。彼らはシャワー浴非実施群、シャワー浴4週間実施群、前半または後半の2週間のみシャワー浴実施群に割り付け、9月初めの開始時、2週間後、9月末ないし10月初めの4週間後の時点で皮膚科医により評価を行った。その結果、4週間後にはシャワー浴を4週間実施した群のみ開始時と比較して有意な改善がみられ、重症度別には重症以上の群で効果が明らかであった。また、2週間後の変化に注目すると、高温多湿で運動会の練習時期と重なった前半2週間(9月前半)のシャワー浴で有意な改善が認められた。これらの結果から、ADにおける日中のシャワー浴の有効性が示され、特に症状が重症以上で、気温が高く、運動会の練習などで汗をかくことの多い9月前半までのシャワー浴により高い効果が得られることが示された。

考察

前回のスキンケアのEBMでは、種々の保湿外用薬の中でも尿素、グリセリン、乳酸アンモニウム、セラミド、へパリン類似物質、ヒノキチオールなどの保湿成分を含む外用薬の有用性が確認された。今回の検討でも新たに精製ツバキ油¹⁷⁾、合成セラミド¹⁸⁾、海水濃縮ミネラル^{19),20),21)}などの成分を含む新たな保湿外用薬の有効性が報告され、その他にもジアミド誘導体配合入浴剤²²⁾、シャワー時に使用する5%Dead sea salt²³⁾、12% ammonium lactate およ

び 20% urea²⁴⁾を含む液状石鹼など、保湿外用薬以外のスキンケア製品の AD に対する有効性が報告されていた。

保湿外用薬間の比較では、ヘパリン類似物質、尿素製剤、ワセリンの検討があり²⁷⁾、軽微な AD 患者ではヘパリン類似物質がほかの 2 つの外用剤より高い角層水分量の改善効果を示した。

本来スキンケアに用いられる保湿外用薬は急性期の AD の症状を治療するものではなく、軽症例における症状改善や、治療により鎮静化した皮膚炎の増悪を防ぐために使用されることが多い。そのため、ステロイド外用薬やタクロリムス軟膏により皮膚炎が改善したのち、保湿外用薬を外用することでどの程度寛解状態が維持できるかは重要な命題である。Szczepanowska²⁵⁾らの報告では、ステロイド外用に加え保湿外用薬を併用した群と、ステロイド外用のみで保湿外用薬を併用しなかった群では、ステロイド中止 2 週間後ですでに臨床症状スコア及び乾燥症状の有意な差が生じていた。また寛解期の保湿外用薬の有用性を再発率で検討した報告もあった。ステロイド外用薬治療後、6 週間ヘパリン類似物質を併用した群と併用しなかった群の寛解維持率はそれぞれ 87.5%、60.6%であり²⁷⁾、ヘパリン類似物質による有意な再発抑制効果が認められた。このほか尿素含有保湿外用薬を使用した検討では、観察期間 26 週で保湿外用薬併用群の寛解維持率は 68%、保湿外用薬を併用しなかった群の寛解維持率は 32%であった²⁶⁾。以上の結果より、AD の治療ではステロイド外用薬で症状が軽快したのちすぐに外用薬の使用を中止せず、保湿外用薬の外用を継続することで皮膚炎の再発を抑制できることが示された。

さらに急性期の治療期間中でも、ステロイド外用薬に保湿外用薬を併用することで、ステロイド外用薬の量を大きく減ぜられる可能性が示された^{28), 29)}。なおこれらの検討は小児を対象として行われたが、アトピー性皮膚炎診療ガイドラインでは「乳幼児、小児では原則として皮疹の重症度が重症あるいは中等症では成人で使用しているステロイドのランクより 1 ランク低いステロイド外用薬を使用する」とあり、小児 AD におけるステロイド外用薬の副作用への注意を喚起している。そのため、保湿外用薬の併用が小児 AD におけるステロイド外用薬の使用量を減少させられるエビデンスが示されたことの意義は大きいと考えられる。

AD の治療では、適切な保湿外用薬の使用のほか、シャワー浴などにより汗や埃を除去し、皮膚を清潔に保つことの重要性は広く認識されていたが、近年、学校でのシャワー浴の効果について、初めて 2 つのエビデンスが報告された。とくに、汗をかきやすい時期に重症の AD 患児がシャワー浴を行った結果³¹⁾は、専門医により評価されており、意義が高いと考えられる。

おわりに

AD に対するスキンケアの有効性については、現在継続してエビデンスが蓄積されつつある。特に近年、AD の寛解を維持するための保湿外用薬の役割や、ステロイド外用薬、タクロリムス軟膏で治療を行う際の保湿外用薬の併用効果についてのエビデンスが報告され始めている。今後さらに具体的で細かな外用の方法や量などについての検討が期待される。

また入浴、シャワー浴などの日常生活におけるセルフケアについても、これからさらに高いレベルのエビデンスの

蓄積が必要であろう。

参考文献

- 1) Vilaplana J, Coll J, Trullas C, Azon A, Pelejero C. Clinical and non-invasive evaluation of 12% ammonium lactate emulsion for the treatment of dry skin in atopic and non-atopic subjects. *Acta Derm Venereol* 72:28-33, 1992
- 2) Kantor I, Milbauer J, Posner M, Weinstock IM, Simon A, Thormahlen S. Efficacy and safety of emollients as adjunctive agents in topical corticosteroid therapy for atopic dermatitis. *Today Ther Trends* 11:157-166, 1993
- 3) Larregue M, Debaux J, Audebert C, Gelmetti DR. Crème a base de lactate d'ammonium 6% etude en double aveugle controlee, de l'action et de la tolerance chez l'enfant atteint de dermatite atopique. *Nouv Dermatol* 15:720-721, 1996
- 4) Lucy AW, Leach AD, Laskarzewski P, Wenck H. Use of an emollient as a steroid-sparing agent in the treatment of mild to moderate atopic dermatitis in children. *Pediatr Dermatol.* 14:321-324, 1997
- 5) Hanifin JM, Hebert AA, Mays SR, Paller AS, Sherertz EF, Wagner AM, Tuley MR, Baker MD. Effects of a low-potency corticosteroid lotion plus a moisturizing regimen in the treatment of atopic dermatitis. *Current Therapeutic Research* 59: 227-233, 1998
- 6) Wilhelm KP, Scholermann A. Efficacy and tolerability of a topical preparation containing 10% urea in patients with atopic dermatitis. *Aktuel Dermatol* 24:37-38, 1998
- 7) Andersson AC, Lindberg M, Loden M. The effect of two urea-containing creams on dry eczematous skin in atopic patients. I. Expert, patient and instrumental evaluation. *J Dermatol Treatment* 10:165-169, 1999
- 8) 中村 正、高橋昭彦、石田耕一、佐藤広隆、水野惇子. アトピー性皮膚炎及び乾皮症患者に対する「キュレルフェイスクリームエフェクティブ」の使用経験. *皮膚の科学*2:121-127、2003
- 9) Loden M, Andersson AC, Lindberg M. Improvement in skin barrier function in patients with atopic dermatitis after treatment with a moisturizing cream (Canoderm®). *Br J Dermatol* 140:264-267, 1999
- 10) Loden M, Andersson AC, Andersson C, Frodin T, Oman H, Lindberg M. Instrumental and dermatologist evaluation of the effect of glycerine and urea on dry skin in atopic dermatitis. *Skin Res Technol* 7:209-213, 2001
- 11) Loden M, Andersson AC, Andersson C, Bergbrant IM, Frodin T, Oman H, Sandstrom MH, Sarnhult T, Voog E, Sternberg B, Pawlik E, Preisler-Haggqvist A, Svensson A, Lindberg M. A double-blind study comparing the effect of glycerin and urea on dry, eczematous skin in atopic patients. *Acta Derm Venereol* 82:45-47, 2002
- 12) 水谷 仁、高橋真智子、清水正之、刈谷 完、佐藤広隆、芋川玄爾. アトピー性皮膚炎患者に対する合成擬

似セラミド含有クリームの有効性の検討. 西日本皮膚 63:457-461, 2001

- 13) 秦 まき、戸倉新樹、瀧川雅浩、田村辰仙、芋川玄爾. アトピー性皮膚炎に対する合成擬似セラミド含有クリームの有効性の検討—尿素クリームとの比較—. 西日本皮膚 64:606-611, 2002
- 14) 中村哲史、本間 大、柏木孝之、坂井博之、橋本喜夫、飯塚 一. アトピー性皮膚炎に対する合成擬似セラミドクリームの有効性及び安全性の検討—ヘパリン類似物質含有軟膏との比較—. 西日本皮膚 61: 671-681, 1999
- 15) 小澤 麻紀、田上八郎. アトピー性皮膚炎に対するヒノキチオール配合保湿クリームの使用経験. 皮膚の科学 1:418-423, 2002
- 16) 川島 眞、沼野香世子、石崎千明. アトピー性皮膚炎患者の皮膚生理学的機能異常に対する保湿剤の有効性. 日皮会誌 117 : 969-977, 2007
- 17) 濱田 学、行徳隆裕、佐藤さおり、松田哲男、松田知子、絹川直子、古江増隆. アトピー性皮膚炎患者に対するツバキ油スプレーの安全性及び有効性の検討. 西日皮膚 70 : 213-218, 2008
- 18) 松木勇人. アトピックドライスキンにおけるバリアー障害の回復の意義 バリアークリームの塗布と無塗布との比較解析. 西日皮膚 68 : 413-421, 2006
- 19) 松中浩、阿部淑子、大江昌彦、錦織千佳子、宮地良樹:オリゴマリン®(濃縮海水ミネラル成分)のアトピックドライスキンへの使用経験. 皮膚の科学 3 :73-83, 2004
- 20) 中村元信、田中香代、阿部淑子、松中浩、橘尚志、錦織千佳子、宮地良樹. スキンケアによるアトピックドライスキン患者の QOL の向上. Aesth Dermatol 14 : 64-72, 2004
- 21) 近藤直子、花田勝美、榊幸子、松中浩. 乾燥性皮膚に対する濃縮海水ミネラル成分(オリゴマリン®)配合スキンケア製剤の安全性および有効性の検討. 西日本皮膚科 67 : 173-178, 2005
- 22) 柴垣直孝、猪爪隆史、安藤典子、北村玲子、水谷三記子、長阪晶子、清水顕、島田眞路. ジアミド誘導体配合入浴剤のアトピー性皮膚炎に対する有効性の検討. 西日皮膚 67 : 152-159, 2005
- 23) Proksch E, Nissen HP, Bremgartner M, Urquhart C. Bathing in a magnesium-rich Dead Sea salt solution improves skin barrier function, enhances skin hydration, and reduces inflammation in atopic dry skin. Int J Dermatol. 44:151-157, 2005
- 24) Amichai B, Grunwald MH. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy in AD of liquid soap containing 12% ammonium lactate + 20% urea Clin Exp Dermatol. 2009
- 25) Szczepanowska J, Reich A, Szepietowski LC. Emollients improve treatment results with topical corticosteroids in childhood atopic dermatitis: a randomized comparative study. Pediatr Allergy Immunol. 19 : 614-618, 2008
- 26) Wirén K, Nohlgård C, Nyberg F, Holm L, Svensson M, Johannesson A, Wallberg P, Berne B, Edlund F, Lodén . Treatment with a barrier-strengthening moisturizing cream delays relapse of atopic dermatitis: a prospective and randomized controlled clinical trial. J Eur Acad Dermatol Venereol 23 : 1267-72. 2009
- 27) 川島眞、林伸和、乃木田俊辰、柳澤恭子、水野惇子. アトピー性皮膚炎の寛解維持における保湿剤の有効

性の検討. 日皮会誌 117 : 1139-1145, 2007

- 28) Grimalt R, Menegeaud V, Cambazard F; Study Investigators' Group. The steroid-sparing effect of an emollient therapy in infants with atopic dermatitis: a randomized controlled study. *Dermatology* 214 : 61-7, 2007
- 29) Msika P, De Belilovsky C, Piccardi N, Chebassier N, Baudouin C, Chadoutaud B. New emollient with topical corticosteroid-sparing effect in treatment of childhood atopic dermatitis: SCORAD and quality of life improvement. *Pediatr Dermatol* 25 : 606-612, 2008
- 30) 望月博之、滝沢琢己、荒川浩一、加藤政彦、徳山研一、森川明廣、牛久英雄. アトピー性皮膚炎に対する小学校でのシャワー浴の有用性. *日本小児科学会雑誌* 107 : 1342-1346, 2003
- 31) 亀好良一、望月満、高路修、平郡隆明、田中麻衣子、秀道広. アトピー性皮膚炎に対する学校でのシャワー浴の効果. *アレルギー* 57 : 130-137, 2008