

ステロイド外用療法

研究分担者 大矢幸弘

研究協力者 二村昌樹 成田雅美 津村由紀

国立成育医療研究センター内科系専門診療部アレルギー科

要旨

アトピー性皮膚炎治療におけるステロイド外用剤の効果と安全性に関して、文献を網羅的に収集吟味しエビデンスの水準の高い研究から得られた知見をまとめた。ステロイド外用剤は一部の弱いものを除けば大半がプラセボとの間に有意な効果の差があり、アトピー性皮膚炎の治療に有効であった。ステロイド外用剤同士の比較は多いが、論文ごとに使用条件が異なっているため、臨床効果に基づくランキングは不可能であった。非常に強いステロイド外用剤では1日の塗布回数は1回でも複数回でも有意差はなかったが、中程度のものでは寛解率に差があった。連日塗布では皮膚萎縮などの副作用が生じるが、強いステロイド外用剤(0.1% betamethasone valerat, fluticasone propionate)でもおのおの1日2回週3日あるいは週2回以下の間欠塗布であれば副作用の回避が可能であった。またステロイド外用剤による寛解維持療法は再発を予防する目的でも有効であった。ステロイド外用剤に抗生剤を添加してもアトピー性皮膚炎に対する治療効果は有意な改善はしなかったが、抗真菌剤の添加には効果が認められたという報告があった。ステロイド外用剤をウェットラップ法で使用した場合の前後改善率は有意であったが、ウェットラップ法自体の効果は有意とするものと疑問視するものがあった。他の外用剤との比較では、タクロリムスを除けばステロイド外用剤に匹敵するような治療効果を確認できたものはなかった。保湿剤や行動療法の併用はステロイド外用剤の使用量を減らすことができる可能性があり、今後はより現実的な使用法に関する詳細なエビデンスを増やす必要がある。

はじめに

アトピー性皮膚炎の薬物療法において、ステロイド外用剤はこれまで中核的存在であった。タクロリムスなどのカルシニューリンインヒビター外用剤の登場により、従来と比べて使用法に微妙な違いが生じているが、しばらくはFirst Line Therapy の重要な薬剤として使用が続くものと思われる。ここではステロイド外用剤のアトピー性皮膚炎治療に関する文献を網羅的に検索しエビデンスの水準を考慮しながら、それらの有効性と安全性に関する評価をおこなった。

目的と方法

網羅的文献検索でアトピー性皮膚炎の治療に関するステロイド外用剤の効果と安全性に関する文献を 2004 年以降に新規報告されたものを収集し、前回 2003 年報告分の再検討も含めてその内容を吟味してエビデンスの水準を採点する。ステロイド外用剤に関する文献は膨大な数に上るため、テーマを細分化して、テーマごとに最もエビデンスの水準の高い文献を採用する。文献検索のデータソースは Pubmed Online、EMBASE、Cochrane Library 2003 issue 4、Clinical Evidence ver.10、Evidence Based Dermatology、医学中央雑誌データベースとした。

結果

1. ステロイド外用剤とプラセボの比較(表1)

市販されているすべてのステロイド外用剤においてプラセボとの比較が報告されているわけではなく今回の検索で該当した RCT(Randomized Control Trial)は 24 論文であった^[1-24]。ほとんどのステロイド外用剤は年齢を問わずプラセボよりも効果的であることが示されているが、1% hydrocortisone^[1, 12, 14]や triamcinolone acetonide^[15]などでは一部の論文においてアトピー性皮膚炎の治療薬としての効果をプラセボとの比較で有意に検出できていない。このことは、ステロイド外用剤の使用に際しては、重症度や塗布部位を考慮して適切な強さのステロイドの処方をおこなわないと、十分な効果が得られない場合があることを示唆している。またステロイド外用剤の比較対象として頻用されている betamethasone valerate にはプラセボとの RCT がなく、その有用性は自明であることを前提に他の研究が行われている。またステロイド外用剤をピーナッツオイル^[25]や植物性化粧クリーム^[26]に加えた場合の検討ではいずれもステロイドを添加した場合の治療効果が有意に改善していたとしている。2003 年の検討では古い論文が多かったが、この数年は対象数の多い RCT^[20-22]が散見されるようになった。古い論文を含め、エビデンスの水準は 1 または 2 の文献が多く、アトピー性皮膚炎に対するステロイド外用剤の治療効果は明らかで、推奨グレードは A となる。

2. ステロイド外用剤同士の比較(表2)

このカテゴリーに最も多くの RCT^[3, 14, 27-60]があるが古いものが多く、ITT(Intention to treat)解析が行われていないなど、論文の質は高くないものが多い。2003 年の検討では 2 週間から 4 週間程度の短期のものから長期投与による寛解維持効果や副作用を調べた論文まで散見されていたが、この数年はタクロリムスをはじめとするカルシニューリンインヒビターとの比較の報告が中心で、ステロイド外用剤同士の RCT による比較はほとんど報告されていない。ステロイド外用剤同士の臨床効果を比較検討した研究のなかには、プラセボとの間に一部の文献で有意差が検出できなかった 1% hydrocortisone を比較対照としているものもある。多くは 1% hydrocortisone より効果が勝っている場合^[14, 31, 34, 56, 61]が多いものの、両者の違いに有意差を検出できなかったものもある^[43]。この場合、有意差

がないことをもって同等の効果があるという主張は論理的ではない。また、mometasone1日1回塗布と desonide1日2回塗布を比較して有効性に差がないという論文^[58]などがあるが、desonide1日1回塗布との比較で効果の優劣を見ているわけではなく、ステロイド外用剤の塗布頻度は1日1回でも複数回でも差がないというメタアナリシスの結果(後述)が公表されているので、このデータからは前者の方がより効果的であるとの結論を導くことは早計である。clobetasolを用いてステロイド外用剤の剤形による差を検討した論文では、ローションとクリームによる有意な差はみられていない^[18]。このようにステロイド外用剤同士を比較した論文は多数あるが、同一条件で使用しなければ、実際はどの薬剤がより強力であるとか副作用が多いとかいう情報は得られない。ステロイド外用剤の強さのランクは、血管収縮指数などを用いた基礎実験の資料を参考にして決められているが、実際の臨床効果に基づくエビデンスで序列化されているわけではない。こうした不備が存在するものの、ステロイド外用剤はアトピー性皮膚炎治療に対する効果という点では一部の弱いものを除けば明らかで、多くの文献のエビデンスの水準は1または2で、推奨グレードはAといってよいであろう。

3. ステロイド外用剤にその他の薬剤を添加したものとステロイド外用剤単独使用との比較(表3)

抗生剤を添加した場合の効果については全てのRCT^[62-71]差が検出できていない。また抗真菌剤の添加に関しては1論文だけRCT^[72]がありステロイド単独よりも効果があるとしている。ステロイド外用剤単独の場合よりもcetaphil^[73]、セラミド含有の液体せっけん^[74]、セラミド含有の保湿クリーム、Sunflower oil、Oleodistillate^[75]などの保湿薬^[76, 77]を添加した場合に短期的な治療効果が高いという論文がある。また保湿薬以外にも laurocapram^[78]、pimecrolimus^[79]、caffeine^[80]などを添加した場合のほうが治療効果が高いことを示す文献がある。一方で10%尿素^[81]や tacrolimus の添加ではそれぞれ有意差がみられなかったという報告もある^[82]。ただ、後述するように、いずれの薬剤も単独でステロイド外用剤の代用となるほどの治療効果があるかどうかは不明である。これらのほかに、薬剤ではないが、行動療法を併用した場合とステロイド外用剤単独の場合の比較^[83]があり、行動療法を併用した場合のほうが、改善効果が高かったことが示されている。

4. ステロイド外用剤と他の薬剤との比較(表4)

この分野は tacrolimus とのRCTが多いがこれは別の章で詳細な報告があるので割愛する。tacrolimusと同様のカルシニューリンインヒビターの一種である pimecrolimus(SDZ ASM 981)と betamethasone valerate との比較では、前者には濃度依存性に基剤よりも治療効果があるものの、betamethasone valerate ほどの有効性はないことが示されている^[84]。その他には cyclic AMP-phosphodiesterase inhibitor である cipamfylline cream^[85]やハーブのカモミール抽出液を含む kamillosan cream^[12]との比較がある。前者は基剤に比べて効果はあるが hydrocortisone ほどではないとし、後者は hydrocortisone に比べて効果が有意であるが基剤との有意差がないとするなど、論文間の結果に矛盾があるので追試が必要であろう。また、コールタール抽出物である stantar を含む clinitar と1% hydrocortisone との比較^[86]では、両者とも4週後に著明な改善が得られ両群間には差がなかったとしている。sodium cromoglycate と beclomethasone dipropionate との2週間の比較^[87]では両者に差はなくどちらも治療前に比べて効

果があったとしている。これらのように、両群に差がなく、治療前後で差があるため有効であると主張する場合には、形式的には RCT であっても、効果判定に関しては本質的に症例集積研究と変わらないのでエビデンスの水準は4となる。

5. ステロイド外用剤にウェットラップ法を用いた場合の効果(表5)

RCT を行っているものが 5 報^[88-90]あるが、2002 年までの 3 報はウェットラップ法と非ウェットラップ法との比較ではなく実質的にはウェットラップと組み合わせたステロイド外用剤の前後比較試験である。2006 年に報告された 2 報は、非ウェットラップ法と比較してウェットラップ法は有意に SCORAD が改善したという左右比較の報告^[91]と、有意差は認められなかったという同時対照比較の論文^[92]である。ウェットラップ法の効果がうかがえる一方で、後者の報告では抗生剤の使用が増加する、ウェットラップ装着による煩雑さが有る等の短所も述べている^[92]。

6. ステロイド外用剤の 1 日の塗布頻度による効果の違い(表6)

4 報の RCT があり、0.05% fluticasone propionate^[93]、0.1% halcinonide^[6]、0.05% desonide^[75]いずれも1回と複数回との統計的な有意差は検出できていないが、0.1%hydrocortisone butyrate では 1 日 1 回よりも 2 回のほうが改善率がよかったと報告している^[94]。しかし、Hoare らのシステマティックレビュー^[95]では原著から拾ったデータをもとに再評価を行い改善率には有意差がないと結論付けている。これは原著の著者らは完全寛解者の率で統計を出しているのに対して、Hoare らは明らかな改善者までを含めた率で計算しているために生じた違いである。しかし、有意差が検出できなかったステロイド外用剤には少なくとも II 群以上に属すると思われる非常に強いステロイドも含まれており、hydrocortisone butyrate はIV群の弱い(中程度)ステロイドである。II 群のステロイド外用剤は 1 日 1 回 塗布でもIII群の betamethasone valerate の 1 日 2 回と同等の効果を持つとして登場しており 1 日 1 回塗布で有効であることは当然といえよう。しかし、IV群のステロイド外用剤の 1 日 1 回塗布では、ほとんどの患者に改善効果はあるものの不十分な効果しか得られず完全なコントロールが得られないことは臨床上の実感であり、まさにこの原著者らの結果と一致する。したがって、1 日 1 回塗布でよいとするか複数回の塗布を必要とするかは、患者の皮膚状態と使用する外用剤の強さを考慮して決めるべきであって、いかなる状況でも 1 日 1 回も複数回も同じ効果が得られるという結論を導くことは不適切であろう。

7. ステロイド外用剤の長期投与に関する効果と副作用(表7)(表8)

ここ数年アトピー性皮膚炎の治療で注目されているものの一つに、ステロイドをはじめとした外用剤による寛解維持療法(Proactive Therapy)がある。急性期の治療で改善した皮膚に、週 2 日程度の外用剤間欠塗布により再発を予防しようというものである。対象が小児・成人を問わず、いずれの論文もステロイドの寛解維持療法が有効であると報告しており、この治療を推奨している^[96-98]。一方で、従来の湿疹病変が再燃した時にのみステロイド外用剤を

使用する Reactive Therapy での長期管理を行った論文^[99]では、急性期に 0.1% hydrocortisone butyrate を用いた群よりも強力なステロイドである 0.05% fluticasone propionate を使用した群が 3 ヶ月後の皮膚状態も良かったと報告している。長期投与による有害事象としてエビデンスの水準が 1 である RCT では、hydrocortisone の 1 日 2 回 18 週連日塗布でも betamethasone valerate の 1 日 2 回週 3 日 18 週塗布でも寛解率に差はなく、どちらも皮膚のひ薄化は生じていない^[100]。また mometasone^[41, 101]や fluticasone^[8, 96, 102]では週 2 日で 1 年近くに及ぶ長期塗布でも最終的に重篤な副作用はなく皮膚の萎縮も一時的であったとしている。しかし、健常人を対象とした 6 週間の比較塗布試験^[103-105]では、betamethasone valerate、mometasone furoate、prednicarbate はそれぞれ基剤に比べると有意なひ薄化をみとめている。

他の論文^[106]では prednicarbate は 6 週間の塗布は皮膚のひ薄化や毛細血管の拡張などの副作用はなかったとしているが、clobetasone propionate のような非常に強い外用剤では 6 週間塗布でひ薄化が生じている^[107]。また、半年以上治療歴のある患者に関する日本の調査^[108]ではステロイド外用剤の副作用は乳幼児には少なく年長になるにつれて増加していることが明らかとなっている。

症例集積研究によるエビデンスの水準 4 の研究ではステロイド外用剤による接触皮膚炎^[109]や皮膚の萎縮、経皮吸収による副腎機能抑制に関する報告があるが、重症アトピー性皮膚炎ではステロイド外用剤による治療を行う前から副腎機能が抑制されておりステロイド外用剤を使用した適切な治療によってむしろ回復することを示したものもある^[110]。また網膜剥離をきたした多くのアトピー性皮膚炎患者が眼球殴打をしているという報告もある^[111]。症例対照研究^[112]では強いステロイド外用剤では副腎機能低下が起きている症例もあることが報告されている。しかし、mild^[113]から moderate^[25, 114, 115]のステロイド外用剤を使用している患者の症例対照研究^[116]では副腎抑制や成長障害は見出されておらず、エビデンス水準 2 の RCT^[117]で一部に副腎抑制の症例が認められているものの、一律な結論を導くことはできない。

以上のことからステロイド外用剤による長期維持療法は安全性も高く、推奨グレード A である。

8. ステロイド外用剤の塗布量

ステロイド外用剤をどのくらい使用するかは非常に重要な問題であるが、適切な量を決定するための RCT はなかった。しかし、アトピー性皮膚炎の患者を対象に実際に塗布してもらいどの程度の量が必要だったかを調べた論文が存在する。成人の示指の先端から第一関節部までを finger-tip unit (FTU) とし、口径が 5mm のチューブから出した 0.025% betamethasone 軟膏 (成人)^[118] および 0.05% clobetasone butyrate 軟膏 (小児)^[119] の量を 1FTU とし、体の各部位に塗布するのにどのくらいの FTU が必要かを調べたものである。顔と首では乳児が 1FTU、成人が 2FTU 程度、全身に塗布した場合乳児で 8FTU、12 歳で 36.5FTU で、1FTU が約 0.25g に相当するので、1 日 2 回の塗布だと乳児でも 8g、12 歳だと 36.5g になる。これは英国人を対象にした場合の量なので、日本人の場合はもう少し減ると思われる。しかし我が国のステロイド外用剤チューブの口径はより小さく、FTU を基本とした軟膏量の計算方法は日本でも適応可能と思われ、現在では我が国のガイドラインにも引用されている。

考察

ステロイド外用剤に関する論文は非常に多数あるが、一部のものを除いて古いものが多くそれらは質的には高くなかった。RCT の形式を採用していても、目的とするアウトカム評価を基準に考えた場合は本質的には症例集積研究であったりするなど質的な問題が多かった。しかし1996年にCONSORT声明が公表されて以降、統計手法としてITT解析が明記されるなど論文のエビデンス水準が飛躍的に向上した。

ステロイド外用剤がアトピー性皮膚炎の治療に有効であることは疑う余地がないが、ステロイドの種類によって随分効果に差があるため、ステロイド外用剤なら何でも水準1のエビデンスがありアトピー性皮膚炎の治療に有効であるという結論を導くことはできない。

プラセボとの比較で有意差が検出できなかったものもあり、またそうしたステロイド外用剤は長期の連続投与でも副作用の発現がほとんどない。治療効果が著明で長期使用での副作用がほとんどないようなステロイド外用剤が望ましいのだが、そうした願望を現実に満たしてくれそうなステロイド外用剤は存在しない。

Ⅲ群以上の強いステロイド外用剤で連日塗布を数ヶ月続けた場合、副作用が生じる可能性は高く、漫然と連日塗布している患者には警鐘を鳴らす必要がある。ただ、長期投与による副作用の回避や寛解維持に関する論文が多く報告され、皮膚状態の寛解導入後に週2日や3日といった間欠投与のProactive Therapyによって副作用の回避と寛解維持を目指すという臨床現場で経験則に基づいて行ってきた使用法にエビデンスが与えられた。また、ステロイド外用剤単独よりも保湿剤と併用した場合のほうが、患者の評価が高いことやステロイド外用剤の使用量を減らすことができる可能性が示唆されており、今後はどのような保湿剤が優れているか、併用療法の方法(臨床現場でよく用いられている混合処方など)についての検討が必要である。

臨床に使用した際のステロイド外用剤の実際の強さに関するランキングについても、今後はエビデンスに基づいて再編される必要があると思われる。そのためにはアウトカム評価や投与期間など研究方法の均質化を図る必要があるが、そうした研究が増えるとpoolable sampleが増えてメタアナリシスによるシステマティックレビューも可能となる。

非常に強いステロイド外用剤では1日あたりの塗布頻度に関しては1日1回でも複数回でも有意差が検出できていないが、このことは1日のスキンケア頻度が1回でも複数回でも効果に差がないということを必ずしも意味しない。特に日本では、春から夏にかけてアトピー性皮膚炎の悪化をしばしば経験し、汗や黄色ブドウ球菌の影響を減ずるために、皮膚の洗浄と保湿によるスキンケア頻度を増すことで皮膚症状の改善を経験する患者が多い。したがって、ステロイドの使用頻度とスキンケアの頻度の問題は分けて検討する必要があると思われる。また、日常診療でよく処方されるⅢ群のステロイド外用剤では1日1回と複数回に差があるかどうかはまだ決着がついていない。この数年、ステロイド外用剤の長期間欠使用による寛解維持効果と副作用の発現に関する研究が増えつつあるが、メーカーの支援を受けた特定薬剤の研究論文などの出版バイアスの問題や日本で処方可能な薬剤で長期使用経験が発表されたものがわずかしかないなど現実にはまだ問題が多い。

ステロイド外用剤を使用しても改善しないという患者の場合、症状に比して強さのランクが低すぎるか塗布量や塗

布頻度が少なすぎる場合が多い。従って、1回当たりの塗布量や塗布頻度を患者に指示して処方する必要があるが、塗布量に関しては RCT がなく、最も効果的な量に関するエビデンスがない。ただ、Long らの論文では実際に患者に薄く均一塗布した場合の量を計測しており、初診時など皮疹がある患者への塗布量の計算の参考にはなる。実際の臨床現場では保湿剤で希釈したり、皮膚状態が改善すると表面積が減少してより薄く塗布することが可能になるため、治療初期や悪化時を除けば論文に記載された量よりは少なく済むと思われる。

今後はさらに多くのステロイド外用剤でのデータ収集や具体的な使用法や使用量を検討する詳細な臨床研究の実施が望まれる。こうしたステロイド外用剤の使用に際しては、その方法もさることながら、習慣化した搔破行動を消去する行動療法を併用することで、ステロイド外用剤の使用量を減らし、良好なコントロールが可能となることが示唆されており、この分野も今後より詳細な研究を進める必要があろう。

結論

ステロイド外用剤におけるアトピー性皮膚炎の治療薬としてのエビデンスの水準は最高位である1を付与してよい。しかし、強いステロイド外用剤では副作用を回避するために、皮膚状態が改善したあとは連日塗布から間欠塗布へと移行させる必要がある。さらに間欠塗布は長期的にも再燃予防効果も期待できるため、Proactive therapy という新しい概念が提唱されるようになった。また、保湿剤や他の外用剤との併用や混合使用あるいは行動療法の併用に関しては、詳細なエビデンスは不足しており、今後の課題として臨床現場での使用法に即した Practical RCT を計画する必要がある。

参考文献

1. Gehring, W. and M. Gloor, *Treatment of the atopic dermatitis with a water-in-oil emulsion with or without the addition of hydrocortisone-results of a controlled double-blind randomized study using clinical evaluation and bioengineering methods*. . Z Hautkr, 1996. **71**: p. 554-60.
2. Sears, H.W., J.W. Bailer, and A. Yeadon, *Efficacy and safety of hydrocortisone buteprate 0.1% cream in patients with atopic dermatitis*. Clin Ther, 1997. **19**(4): p. 710-9.
3. Korting, H.C., et al., *Comparative efficacy of hamamelis distillate and hydrocortisone cream in atopic eczema*. Eur J Clin Pharmacol, 1995. **48**(6): p. 461-5.
4. Stalder, J.F., et al., *Local steroid therapy and bacterial skin flora in atopic dermatitis*. Br J Dermatol, 1994. **131**(4): p. 536-40.
5. Lupton, E.S., M.M. Abbrecht, and M.L. Brandon, *Short-term topical corticosteroid therapy (halcinonide ointment) in the management of atopic dermatitis*. Cutis, 1982. **30**(5): p. 671-5.

6. Sudilovsky, A., J.G. Muir, and F.C. Bocobo, *A comparison of single and multiple applications of halcinonide cream*. Int J Dermatol, 1981. **20**(9): p. 609-13.
7. Wahlgren, C.F., et al., *Evaluation of a new method of assessing pruritus and antipruritic drugs*. Skin Pharmacol, 1988. **1**(1): p. 3-13.
8. Van Der Meer, J.B., et al., *The management of moderate to severe atopic dermatitis in adults with topical fluticasone propionate. The Netherlands Adult Atopic Dermatitis Study Group*. Br J Dermatol, 1999. **140**(6): p. 1114-21.
9. Sefton, J., J.S. Loder, and A.A. Kyriakopoulos, *Clinical evaluation of hydrocortisone valerate 0.2% ointment*. Clin Ther, 1984. **6**(3): p. 282-93.
10. Brock, W. and S.I. Cullen, *Triamcinolone acetonide in flexible collodion for dermatologic therapy*. Arch Dermatol, 1967. **96**(2): p. 193-4.
11. Maloney, J.M., et al., *Clobetasol propionate emollient 0.05% in the treatment of atopic dermatitis*. Int J Dermatol, 1998. **37**(2): p. 142-4.
12. Patzelt-Wenzler, R. and E. Ponce-Poschl, *Proof of efficacy of Kamillosan(R) cream in atopic eczema*. Eur J Med Res, 2000. **5**(4): p. 171-5.
13. Freeman, S., et al., *Efficacy, cutaneous tolerance and cosmetic acceptability of desonide 0.05% lotion (Desowen) versus vehicle in the short-term treatment of facial atopic or seborrheic dermatitis*. Australas J Dermatol, 2002. **43**(3): p. 186-9.
14. Roth, H.L. and E.P. Brown, *Hydrocortisone valerate. Double-blind comparison with two other topical steroids*. Cutis, 1978. **21**(5): p. 695-8.
15. Bircher, A.J., et al., *Stealth triamcinolone acetonide in a phytocosmetic cream*. Br J Dermatol, 2002. **146**(3): p. 531-2.
16. Lebwohl, M., *Efficacy and safety of fluticasone propionate ointment, 0.005%, in the treatment of eczema*. Cutis, 1996. **57**(2 Suppl): p. 62-8.
17. Lawlor, F., A. Black, and M. Geaves, *Prednicarbate 0.25% ointment in the treatment of atopic dermatitis: a vehicle-controlled double-blind study*. J Dermatol Treat, 1995. **6**: p. 233-5.
18. Breneman, D., et al., *Clobetasol propionate 0.05% lotion in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis: a randomized evaluation versus clobetasol propionate emollient cream*. J Drugs Dermatol, 2005. **4**(3): p. 330-6.
19. Matheson, R., et al., *Hydrocortisone butyrate 0.1% lotion in the treatment of atopic dermatitis in pediatric subjects*. J Drugs Dermatol, 2008. **7**(3): p. 266-71.
20. Hebert, A.A., *Desonide foam 0.05%: safety in children as young as 3 months*. J Am Acad Dermatol, 2008. **59**(2): p. 334-40.

21. Kimball, A.B., et al., *Clobetasol propionate emulsion formulation foam 0.05%: review of phase II open-label and phase III randomized controlled trials in steroid-responsive dermatoses in adults and adolescents*. J Am Acad Dermatol, 2008. **59**(3): p. 448-54, 454 e1.
22. Hebert, A.A., et al., *Safety and efficacy of desonide hydrogel 0.05% in pediatric subjects with atopic dermatitis*. J Drugs Dermatol, 2007. **6**(2): p. 175-81.
23. Eichenfield, L.F. and B.H. Miller, *Two randomized, double-blind, placebo-controlled studies of fluticasone propionate lotion 0.05% for the treatment of atopic dermatitis in subjects from 3 months of age*. J Am Acad Dermatol, 2006. **54**(4): p. 715-7.
24. Vanderploeg, D.E., *Betamethasone dipropionate ointment in the treatment of psoriasis and atopic dermatitis: a double-blind study*. South Med J, 1976. **69**(7): p. 862-3.
25. Paller, A.S., et al., *Fluocinolone acetonide 0.01% in peanut oil: therapy for childhood atopic dermatitis, even in patients who are peanut sensitive*. J Am Acad Dermatol, 2003. **48**(4): p. 569-77.
26. Pellanda, C., et al., *Low-dose triamcinolone acetonide in the phytocosmetic lichtena reduces inflammation in mild to moderate atopic dermatitis*. Dermatology, 2005. **211**(4): p. 338-40.
27. Lebwohl, M., *A comparison of once-daily application of mometasone furoate 0.1% cream compared with twice-daily hydrocortisone valerate 0.2% cream in pediatric atopic dermatitis patients who failed to respond to hydrocortisone: mometasone furoate study group*. Int J Dermatol, 1999. **38**(8): p. 604-6.
28. Camacho F, G.B.B., Diaz Perez JL, Aguirre A, Arnau C, Garcia Barbal J, et al., *A comparative intraindividual double-blind assay between prednicarbate and fluocortolone in the management of atopic dermatitis*. Actas Dermo Sifiliograficas, 1996. **87**(1-2): p. 59-63.
29. Bleeker, J., *Double-blind comparison between two new topical corticosteroids, halcinonide 0.1% and clobetasol propionate cream 0.05%*. Curr Med Res Opin, 1975. **3**(4): p. 225-8.
30. Haneke, E., *The treatment of atopic dermatitis with methylprednisolone aceponate(mpa), a new topical corticosteroid*. J Dermatol Treat, 1992. **3**(Suppl 2): p. 13-5.
31. Bagatell FK, B.J., Cohen HJ, Lasser AE, McCormick GE, Rex IH, et al., *A multi-center comparison of alclometasone dipropionate cream 0.05% and hydrocortisone cream 1.0% in the treatment of atopic dermatitis*. Curr Ther Res Clin Exp, 1983. **33**(1): p. 46-52.
32. Gelmetti C, G.R., Del Campo G, Caputo R, *Tolerability and efficacy of topical budesonide in the treatment of atopic dermatitis in pediatric age*. G Ital Dermatol Venereol, 1994. **129**(3): p. XIII-XVII.
33. Majerus, J.P. and J. Reiffers-Mettelock, *Sicorten: a synthetic corticosteroid for topical treatment of common dermatoses*. J Int Med Res, 1986. **14**(1): p. 46-9.

34. Jorizzo, J., et al., *Multicenter trial for long-term safety and efficacy comparison of 0.05% desonide and 1% hydrocortisone ointments in the treatment of atopic dermatitis in pediatric patients.* J Am Acad Dermatol, 1995. **33**(1): p. 74-7.
35. Leibsohn, E. and F.K. Bagatell, *Halcinonide in the treatment of corticosteroid responsive dermatoses.* Br J Dermatol, 1974. **90**(4): p. 435-40.
36. Fisher, M. and A.P. Kelly, *Multicenter trial of fluocinonide in an emollient cream base.* Int J Dermatol, 1979. **18**(8): p. 660-4.
37. Yasuda, T., *Clinical experiences with hydrocortisone 17-butyrate.* Dermatologica, 1976. **152 Suppl 1**: p. 221-9.
38. Binder, R. and J. McCleary, *Comparison of fluocinonide in a double-blind study with betamethasone valerate.* Curr Ther Res Clin Exp, 1972. **14**(1): p. 35-8.
39. Duke EE, M.S., Aggerwal A, *Alclometasone dipropionate in atopic dermatitis: a clinical study.* Curr Ther Res Clin Exp, 1983. **33**(5): p. 769-74.
40. Rajka, G. and H.L. Verjans, *Hydrocortisone 17-butyrate (Locoid) 0.1% fatty cream versus desonide (Apolar) 0.1% ointment in the treatment of patients suffering from atopic dermatitis.* J Int Med Res, 1986. **14**(2): p. 85-90.
41. Veien, N.K., et al., *Long-term, intermittent treatment of chronic hand eczema with mometasone furoate.* Br J Dermatol, 1999. **140**(5): p. 882-6.
42. Lassus, A., *Clinical comparison of alclometasone dipropionate cream 0.05% with hydrocortisone butyrate cream 0.1% in the treatment of atopic dermatitis in children.* J Int Med Res, 1983. **11**(5): p. 315-9.
43. el-Hefnawi, H., et al., *Double-blind paired comparison clinical trial of halcinonide and hydrocortisone.* Cutis, 1978. **22**(1): p. 97-9.
44. Bluefarb, S.M., et al., *Diflorasone diacetate: vasoconstrictor activity and clinical efficacy of a new topical corticosteroid.* J Int Med Res, 1976. **4**(6): p. 454-61.
45. Morley, N., L. Fry, and S. Walker, *Clinical evaluation of clobetasone butyrate in the treatment of children with atopic eczema, and its effect on plasma corticosteroid levels.* Curr Med Res Opin, 1976. **4**(3): p. 223-8.
46. Bjornberg, A. and L. Hellgren, *[Comparison between 2 steroid dosage forms in psoriasis and eczema].* Z Hautkr, 1975. **Suppl 2**: p. 13-5.
47. Almeyda, J. and L. Fry, *Controlled trial of the treatment of atopic eczema with a urea-hydrocortisone preparation versus betamethasone 17-valerat.* Br J Dermatol, 1973. **88**(5): p. 493-5.

48. Rampini, E., *Methylprednisolone aceponate(MPA)-use and clinical experience in children.* J Dermatol Treat, 1992. **3**(Suppl 2): p. 27-9.
49. Hoybye S, B.M.S., De Cunha Bang F, Ottevanger V, Veien NK, *Continuous and intermittent treatment of atopic dermatitis in adults with mometasone furoate vs. hydrocortisone 17-butyrate.* Curr Ther Res Clin Exp, 1991. **50**: p. 67-72.
50. Lassus, A., *Alclometasone dipropionate cream 0.05% versus clobetasone butyrate cream 0.05%. A controlled clinical comparison in the treatment of atopic dermatitis in children.* Int J Dermatol, 1984. **23**(8): p. 565-6.
51. Sefton, J. and A.A. Kyriakopoulos, *Comparative efficacy of hydrocortisone valerate 0.2 percent ointment in the treatment of atopic dermatitis.* Cutis, 1983. **32**(1): p. 89-91, 94.
52. Nolting, S., *[Treatment with topical corticosteroids in severe or resistant dermatoses].* Derm Beruf Umwelt, 1985. **33**(4): p. 140-4.
53. Van DelRey ML, G.M., Azulay RD, *Estudo duplo-cego sobre a eficacia e a seguranca do creme de alcometasoma no tratamento de dermatite atopica./ [Double-blind study on the efficacy and safety of alclomethasone cream in the treatment of atopic dermatitis.].* An Bras Dermatol, 1983. **58**: p. 177-80.
54. Konzelmann, M. and M. Harms, *[Diflorasone diacetate cream compared to betamethasone dipropionate cream in the treatment of eczemas].* Schweiz Rundsch Med Prax, 1983. **72**(20): p. 709-11.
55. Harder, F. and T. Rufli, *[Therapy of eczema. Once daily use of diflorasone diacetate in comparison to thrice daily use of betamethasone-17-valerate].* Schweiz Rundsch Med Prax, 1983. **72**(39): p. 1240-2.
56. Savin, R.C., *Betamethasone dipropionate in psoriasis and atopic dermatitis.* Conn Med, 1976. **40**(1): p. 5-7.
57. Ramelet AA, M.E., *Treatment of resistant steroid-responsive dermatoses: a comparison of Diprolene and Neriforte.* Clin Trials J, 1982. **19**: p. 298-307.
58. Prado de Oliveira, Z., L. Cucé, and M. Arnone, *Comparative evaluation of efficacy, tolerability and safety of 0.1% topical monethasone furoate and 0.05% desonide in the treatment of childhood atopic dermatitis.* . Anais Brasileiros de dermatologia, 2002. **77**(1): p. 25-33.
59. Lebrun-Vignes, B., et al., *[Comparative study of efficacy and effect on plasma cortisol levels of micronised desonide cream 0.1 p. 100 versus betamethasone dipropionate cream 0.05 p. 100 In the treatment of childhood atopic dermatitis].* Ann Dermatol Venereol, 2000. **127**(6-7): p. 590-5.
60. Almeyda, J. and B.W. Burt, *Double blind controlled study of treatment of atopic eczema with a*

preparation of hydrocortisone in a new drug delivery system versus betamethasone 17-valerate. Br J Dermatol, 1974. **91**(5): p. 579-83.

61. Veien NK, H.T., Justesen O, Norholm A, Verjans HL, *Hydrocortisone 17-butyrate (Locoid) 0.1% cream versus hydrocortisone (Uniderm) 1% cream in the treatment of children suffering from atopic dermatitis.* J Int Med Res, 1984. **12**(5): p. 310-3.
62. Wachs, G.N. and H.I. Maibach, *Co-operative double-blind trial of an antibiotic/corticoid combination in impetiginized atopic dermatitis.* Br J Dermatol, 1976. **95**(3): p. 323-8.
63. Hjorth, N., H. Schmidt, and K. Thomsen, *Fusidic acid plus betamethasone in infected or potentially infected eczema.* Pharmatherapeutica, 1985. **4**(2): p. 126-31.
64. Wilkinson RD, L.D., *Comparative efficacy of betamethasone and either fusidic acid or neomycin in infected or potentially infected eczema.* . Curr Ther Res., 1985. **38**: p. 177-182.
65. Meenan, F.O., *A double-blind comparative study to compare the efficacy of Locoid C with Tri-Adcortyl in children with infected eczema.* Br J Clin Pract, 1988. **42**(5): p. 200-2.
66. Zienicke, H., *Topical glucocorticoids and anti-infectives: a rational combination?* Curr Probl Dermatol, 1993. **21**: p. 186-91.
67. Ramsay CA, S.J., Gilbert M, Gidon M, Kidson P, *The treatment of atopic dermatitis with topical fusidic acid and hydrocortisone acetate.* J Eur Acad Dermatol Venereol., 1996. **7**(suppl): p. S15-S22.
68. Ravenscroft, J.C., et al., *Short-term effects of topical fusidic acid or mupirocin on the prevalence of fusidic acid resistant (FusR) Staphylococcus aureus in atopic eczema.* Br J Dermatol, 2003. **148**(5): p. 1010-7.
69. Gong, J.Q., et al., *Skin colonization by Staphylococcus aureus in patients with eczema and atopic dermatitis and relevant combined topical therapy: a double-blind multicentre randomized controlled trial.* Br J Dermatol, 2006. **155**(4): p. 680-7.
70. Larsen, F.S., et al., *An efficient new formulation of fusidic acid and betamethasone 17-valerate (fucicort lipid cream) for treatment of clinically infected atopic dermatitis.* Acta Derm Venereol, 2007. **87**(1): p. 62-8.
71. Schuttelaar, M.L. and P.J. Coenraads, *A randomized, double-blind study to assess the efficacy of addition of tetracycline to triamcinolone acetonide in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis.* J Eur Acad Dermatol Venereol, 2008. **22**(9): p. 1076-82.
72. Anonymous., *Treatment of eczemas and infected eczemas.* Br J Clin Pract., 1967. **21**(10): p. 505-507.
73. Hanifin JM, H.A., Mays SR, Paller AS, Sherertz EF, Wagner AM, et al., *Effects of a low-potency corticosteroid lotion plus a moisturizing regimen in the treatment of atopic dermatitis.* Curr Ther

- Res Clin Exp, 1998. **59**(4): p. 227-233.
74. Draelos, Z.D., *The effect of ceramide-containing skin care products on eczema resolution duration.* Cutis, 2008. **81**(1): p. 87-91.
 75. Msika, P., et al., *New emollient with topical corticosteroid-sparing effect in treatment of childhood atopic dermatitis: SCORAD and quality of life improvement.* Pediatr Dermatol, 2008. **25**(6): p. 606-12.
 76. Szczepanowska, J., A. Reich, and J.C. Szepietowski, *Emollients improve treatment results with topical corticosteroids in childhood atopic dermatitis: a randomized comparative study.* Pediatr Allergy Immunol, 2008. **19**(7): p. 614-8.
 77. Sandstrom Falk, M.H., et al., *Treatment of atopic dermatitis with 1% hydrocortisone and 25% pentane-1,5-diol: effect on Staphylococcus aureus.* Acta Derm Venereol, 2006. **86**(4): p. 372-3.
 78. Cato, A., et al., *Azone enhances clinical effectiveness of an optimized formulation of triamcinolone acetonide in atopic dermatitis.* Int J Dermatol, 2001. **40**(3): p. 232-6.
 79. Wahn, U., et al., *Efficacy and safety of pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in children.* Pediatrics, 2002. **110**(1 Pt 1): p. e2.
 80. Kaplan, R.J., et al., *Topical use of caffeine with hydrocortisone in the treatment of atopic dermatitis.* Arch Dermatol, 1978. **114**(1): p. 60-2.
 81. Chapman, R.S., *Treatment of atopic dermatitis.* Practitioner, 1979. **223**(1337): p. 713-6.
 82. Torok, H.M., R. Maas-Irslinger, and R.M. Slayton, *Clocortolone pivalate cream 0.1% used concomitantly with tacrolimus ointment 0.1% in atopic dermatitis.* Cutis, 2003. **72**(2): p. 161-6.
 83. Noren, P. and L. Melin, *The effect of combined topical steroids and habit-reversal treatment in patients with atopic dermatitis.* Br J Dermatol, 1989. **121**(3): p. 359-66.
 84. Luger, T., et al., *SDZ ASM 981: an emerging safe and effective treatment for atopic dermatitis.* Br J Dermatol, 2001. **144**(4): p. 788-94.
 85. Griffiths, C.E., et al., *Randomized comparison of the type 4 phosphodiesterase inhibitor cipamfylline cream, cream vehicle and hydrocortisone 17-butyrate cream for the treatment of atopic dermatitis.* Br J Dermatol, 2002. **147**(2): p. 299-307.
 86. Munkvad, M., *A comparative trial of Clinitar versus hydrocortisone cream in the treatment of atopic eczema.* Br J Dermatol, 1989. **121**(6): p. 763-6.
 87. Hiratsuka, S., et al., *Enhancement of in vitro spontaneous IgE production by topical steroids in patients with atopic dermatitis.* J Allergy Clin Immunol, 1996. **98**(1): p. 107-13.
 88. Wolkerstorfer, A., et al., *Efficacy and safety of wet-wrap dressings in children with severe atopic dermatitis: influence of corticosteroid dilution.* Br J Dermatol, 2000. **143**(5): p. 999-1004.

89. Pei, A.Y., H.H. Chan, and K.M. Ho, *The effectiveness of wet wrap dressings using 0.1% mometasone furoate and 0.005% fluticasone propionate ointments in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis in children*. *Pediatr Dermatol*, 2001. **18**(4): p. 343-8.
90. Schnopp, C., et al., *Topical steroids under wet-wrap dressings in atopic dermatitis--a vehicle-controlled trial*. *Dermatology*, 2002. **204**(1): p. 56-9.
91. Foelster-Holst, R., et al., *Efficacy of crisis intervention treatment with topical corticosteroid prednicarbat with and without partial wet-wrap dressing in atopic dermatitis*. *Dermatology*, 2006. **212**(1): p. 66-9.
92. Hindley, D., et al., *A randomised study of "wet wraps" versus conventional treatment for atopic eczema*. *Arch Dis Child*, 2006. **91**(2): p. 164-8.
93. Bleehen, S.S., et al., *Fluticasone propionate 0.05% cream in the treatment of atopic eczema: a multicentre study comparing once-daily treatment and once-daily vehicle cream application versus twice-daily treatment*. *Br J Dermatol*, 1995. **133**(4): p. 592-7.
94. Koopmans B, L.A.B., Mork NJ, Austad J, Suhonen RE., *Multicentre randomized double-blind study of locoid lipocream fatty cream twice daily versus locoid lipocream once daily and loco-base once daily*. *J Dermatol Treat.*, 1995. **6**(2): p. 103-106.
95. Hoare, C., A. Li Wan Po, and H. Williams, *Systematic review of treatments for atopic eczema*. *Health Technol Assess*, 2000. **4**(37): p. 1-191.
96. Berth-Jones, J., et al., *Twice weekly fluticasone propionate added to emollient maintenance treatment to reduce risk of relapse in atopic dermatitis: randomised, double blind, parallel group study*. *BMJ*, 2003. **326**(7403): p. 1367.
97. Peserico, A., et al., *Reduction of relapses of atopic dermatitis with methylprednisolone aceponate cream twice weekly in addition to maintenance treatment with emollient: a multicentre, randomized, double-blind, controlled study*. *Br J Dermatol*, 2008. **158**(4): p. 801-7.
98. Glazenburg, E.J., et al., *Efficacy and safety of fluticasone propionate 0.005% ointment in the long-term maintenance treatment of children with atopic dermatitis: differences between boys and girls?* *Pediatr Allergy Immunol*, 2009. **20**(1): p. 59-66.
99. Kirkup, M.E., et al., *Acute and maintenance treatment of atopic dermatitis in children - two comparative studies with fluticasone propionate (0.05%) cream*. *J Dermatolog Treat*, 2003. **14**(3): p. 141-8.
100. Thomas, K.S., et al., *Randomised controlled trial of short bursts of a potent topical corticosteroid versus prolonged use of a mild preparation for children with mild or moderate atopic eczema*. *BMJ*, 2002. **324**(7340): p. 768.

101. Faergemann, J., et al., *An open study of efficacy and safety of long-term treatment with mometasone furoate fatty cream in the treatment of adult patients with atopic dermatitis*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2000. **14**(5): p. 393-6.
102. Hanifin, J., A.K. Gupta, and R. Rajagopalan, *Intermittent dosing of fluticasone propionate cream for reducing the risk of relapse in atopic dermatitis patients*. Br J Dermatol, 2002. **147**(3): p. 528-37.
103. Korting, H.C., et al., *Different skin thinning potential of equipotent medium-strength glucocorticoids*. Skin Pharmacol Appl Skin Physiol, 2002. **15**(2): p. 85-91.
104. Kerscher, M.J., et al., *In vivo assessment of the atrophogenic potency of mometasone furoate, a newly developed chlorinated potent topical glucocorticoid as compared to other topical glucocorticoids old and new*. Int J Clin Pharmacol Ther, 1995. **33**(4): p. 187-9.
105. Kerscher, M.J. and H.C. Korting, *Topical glucocorticoids of the non-fluorinated double-ester type. Lack of atrophogenicity in normal skin as assessed by high-frequency ultrasound*. Acta Derm Venereol, 1992. **72**(3): p. 214-6.
106. Korting, H.C., D. Vieluf, and M. Kerscher, *0.25% prednicarbate cream and the corresponding vehicle induce less skin atrophy than 0.1% betamethasone-17-valerate cream and 0.05% clobetasol-17-propionate cream*. Eur J Clin Pharmacol, 1992. **42**(2): p. 159-61.
107. Kerscher, M.J., et al., *0.05% clobetasol 17-propionate cream and ointment but not the corresponding 0.1% triamcinolone acetonide preparations increase skin surface roughness: a possible dissociation of unwanted epidermal and dermal effects*. Skin Pharmacol, 1996. **9**(2): p. 120-3.
108. Furue, M., et al., *Clinical dose and adverse effects of topical steroids in daily management of atopic dermatitis*. Br J Dermatol, 2003. **148**(1): p. 128-33.
109. Corazza, M., et al., *Contact sensitization to corticosteroids: increased risk in long term dermatoses*. Eur J Dermatol, 2000. **10**(7): p. 533-5.
110. Matsuda, K., et al., *Adrenocortical function in patients with severe atopic dermatitis*. Ann Allergy Asthma Immunol, 2000. **85**(1): p. 35-9.
111. Hida, T., et al., *Multicenter retrospective study of retinal detachment associated with atopic dermatitis*. Jpn J Ophthalmol, 2000. **44**(4): p. 407-18.
112. Ellison, J.A., et al., *Hypothalamic-pituitary-adrenal function and glucocorticoid sensitivity in atopic dermatitis*. Pediatrics, 2000. **105**(4 Pt 1): p. 794-9.
113. Eichenfield, L.F., et al., *Effect of desonide hydrogel 0.05% on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in pediatric subjects with moderate to severe atopic dermatitis*. Pediatr Dermatol, 2007. **24**(3): p. 289-95.

114. Friedlander, S.F., A.A. Hebert, and D.B. Allen, *Safety of fluticasone propionate cream 0.05% for the treatment of severe and extensive atopic dermatitis in children as young as 3 months*. J Am Acad Dermatol, 2002. **46**(3): p. 387-93.
115. Hebert, A.A., S.F. Friedlander, and D.B. Allen, *Topical fluticasone propionate lotion does not cause HPA axis suppression*. J Pediatr, 2006. **149**(3): p. 378-82.
116. Patel, L., et al., *Adrenal function following topical steroid treatment in children with atopic dermatitis*. Br J Dermatol, 1995. **132**(6): p. 950-5.
117. Schlessinger, J., et al., *An open-label adrenal suppression study of 0.1% fluocinonide cream in pediatric patients with atopic dermatitis*. Arch Dermatol, 2006. **142**(12): p. 1568-72.
118. Long, C.C. and A.Y. Finlay, *The finger-tip unit--a new practical measure*. Clin Exp Dermatol, 1991. **16**(6): p. 444-7.
119. Long, C.C., C.M. Mills, and A.Y. Finlay, *A practical guide to topical therapy in children*. Br J Dermatol, 1998. **138**(2): p. 293-6.