

# ステロイド外用療法

大矢 幸弘<sup>1)</sup>、野村 伊知郎<sup>1)</sup>、須田 友子<sup>1)</sup>、成田 雅美<sup>1)</sup>、渡辺 博子<sup>1)</sup>、赤司 賢一<sup>2)</sup>  
明石 真幸<sup>1)</sup>、二村 昌樹<sup>1)</sup>、松本 美江子<sup>1)</sup>、小嶋 なみ子<sup>1)</sup>、赤澤 晃<sup>3)</sup>

1) 国立成育医療センター第一専門診療部アレルギー科、2) 東京慈恵会医科大学小児科

3) 国立成育医療センター総合診療部小児期診療科

## 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 valerate, 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寛解を維持し副作用の回避が可能であった。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についての高いエビデンスはない。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方法に関する詳細なエビデンスを増やす必要がある。

## I. 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で、今後の使用法は従来とは微妙な違いが生じることが予測されるが、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。

## II. 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収集し、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 (~2003)、Cochrane Library 2003 issue4、Clinical Evidence ver.10、Evidence Based Dermatology、医学中央雑誌データベース (~2003)とした。

## III. 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行われているわけではなくRCT (Randomized Control Trial)が行われたのは20種類程度しかない<sup>1,3,5-18,89-90</sup>。ほとんどのステロイド外用剤は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<sup>1,14,17</sup> やtriamcinolone acetonide<sup>18</sup> 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。また新しいステロイド外用剤の比較対象として頻用されてきた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研究が行われている。全体としては古い論文が多いため質の低いRCTが多いが、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<sup>3,4,11,17,19-51</sup>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。ただ、以前は2週間から4週間程度の短期のものが多かったのに対して、この数年はITT解析を採用した長期投与による寛解維持効果や副作用を調べた論文が散見されるようになってきた。これらについては別の項目を設けて表6と表7に記載した。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より効果が勝るとしている場合が多いものの、両者の違いに有意差を検出できなかったものもある。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、mometasone 1日1回とdesonide 1日2回を比較して有効性に差がないという論文<sup>50</sup>などがあるが、desonide 1日1回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)が公表されている今日、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。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<sup>52-57</sup>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本だけRCT<sup>58</sup>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<sup>62</sup>保湿剤やlaurocapram<sup>63</sup>、pimecrolimus<sup>64</sup>(tacrolimusとは別のカルシニューリンインヒビター)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。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<sup>61</sup>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分担研究者の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<sup>66</sup>。その他にはcyclic AMP-phosphodiesterase inhibitorであるcipamfylline cream<sup>65</sup>やハーブのカモミール抽出液を含むkamillosan cream<sup>14</sup>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、文献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<sup>68</sup>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<sup>67</sup>では両者に差はなくどちらも治療前に比べて効果があ

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3報<sup>69-71)</sup> あるが、いずれも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り、ウェットラップ法の効果に関してはエビデンスの水準は4である。

## 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)

3報のRCTがあり、0.05%fluticasone propionate<sup>47)</sup> と0.1%halcinonide<sup>88)</sup> ではないずれも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。しかし、Hoareらのシステマティックレビュー<sup>92)</sup> 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2つのステロイド外用剤は少なくともⅡ群以上に属すると思われる非常に強いステロイドであり、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回の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回の塗布では、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的実感であり、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回の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、1日1回でも複数回でも同じと

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)

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<sup>72)</sup>。またmomethasone<sup>74,75)</sup> やfluticasone<sup>9,73,77)</sup> 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週間の塗布試験<sup>78)</sup> では、betamethasone valerateとmometasone furoateにそれぞれ24%、17%の皮膚のひ薄化がみられ、prednicarbateは前2者よりもひ薄化は少ないものの基剤に比べると有意なひ薄化をみとめている。他の論文<sup>80)</sup> 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。また、半年以上治療歴のある患者に関する日本の調査<sup>83)</sup> 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<sup>85)</sup>。また別の症例対照研究<sup>86)</sup> 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からmoderate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<sup>91)</sup> では副腎抑制や成長障害は見出されておらず、一律な結論を導くことはできない。

## 8. ステロイド外用剤の塗布量 (表9)

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

端から遠位皮溝までをfinger-tip unit (FTU)とし、直径5mmのチューブから出した0.025%betamethasone軟膏（成人）および0.05%のclobetasone butyrate軟膏（小児）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2.5FTU程度、全身に塗布した場合3ヶ月の乳児で8FTU、12歳で36.5FTUで、1FTUが約0.5g弱に相当するので、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。

#### IV. 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、概して古いものが多く質的には高くない。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、ITT解析がなかったりと質的な問題が多く、エビデンスの水準を決める作業には慎重さが要求される。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を連続塗布を数週間続けた場合、副作用が生じる確率は高く、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まだ数は少ないものの、散見されるようになってきており、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によって副作用の回避や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方法にエビデンスが与えられつつある。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示唆する。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らすために、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、日常診療での使用が高い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の薬剤の研究論文が多く、出版バイアスの問題や日本で処方可能な薬剤は長期使用経験が発表された5種類の薬剤のうち1種類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て済むと思われる。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、習慣化した癢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る。

## V. 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。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ステロイド外用剤の使用量や副作用を減らすことができる可能性があるものの、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。

## VI. 参考文献

- Gehring W, Gloor M. 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. *H+G Zeitschrift Fur Hautkrankheiten*. 1996;71:554-60.
- Sears HW, Bailer JW, Yeadon A. Efficacy and safety of hydrocortisone buteprate 0.1% cream in patients with atopic dermatitis. *Clin Ther*. 1997 Jul-Aug;19(4):710-9.
- Korting HC, Schafer-Korting M, Klovekorn W, Klovekorn G, Martin C, Laux P. Comparative efficacy of hamamelis distillate and hydrocortisone cream in atopic eczema. *Eur J Clin Pharmacol*. 1995;48(6):461-5.
- Bleehen SS, Chu AC, Hamann I, Holden C, Hunter JA, Marks R. 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 Oct;133(4):592-7.
- Stalder JF, Fleury M, Sourisse M, Rostin M, Pheline F, Litoux P. Local steroid therapy and bacterial skin flora in atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 1994 Oct;131(4):536-40.
- Lupton ES, Abbrecht MM, Brandon ML. Short-term topical corticosteroid therapy (halcinonide ointment) in the management of atopic dermatitis. *Cutis*. 1982 Nov;30(5):671-5.
- Sudilovsky A, Muir JG, Bocobo FC. A comparison of single and multiple applications of halcinonide cream. *Int J Dermatol*. 1981 Nov;20(9):609-13.
- Wahlgren CF, Hagermark O, Bergstrom R, Hedin B. Evaluation of a new method of assessing pruritus and antipruritic drugs. *Skin Pharmacol*. 1988;1(1):3-13.
- Van Der Meer JB, Glazenburg EJ, Mulder PG, Eggink HF, Coenraads PJ. 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 Jun;140(6):1114-21.
- Sefton J, Loder JS, Kyriakopoulos AA. Clinical evaluation of hydrocortisone valerate 0.2% ointment. *Clin Ther*. 1984;6(3):282-93.
- Lebwohl M, Lane A, Savin R, Drake L, Berman B, Lucky A, et al. 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 Aug;38(8):604-6. No abstract available.
- Brock W, Cullen SI. Triamcinolone acetonide in flexible collodion for dermatologic therapy. *Arch Dermatol*. 1967 Aug;96(2):193-4.
- Maloney JM, Morman MR, Stewart DM, Tharp MD, Brown JJ, Rajagopalan R. Clobetasol propionate emollient 0.05% in the treatment of atopic dermatitis. *Int J Dermatol*. 1998 Feb;37(2):142-4.
- Patzelt-Wenczler R, Ponce-Poschl E. Proof of Efficacy of Kamillosan cream in atopic eczema. *Eur J Med Res*. 2000;5:171-175.
- Freeman S, Howard A, Foley P, Rosen R, Wood G, See JA, Gray S. Efficacy, cutaneous tolerance and cosmetic acceptability of desonide 0.05% lotion (Desowen) versus vehicle in the short-term treatment of facial atopic or seborrhoeic dermatitis. *Austral J Dermatol*. 2002;45:186-189.
- Vanderploeg DE. Betamethasone dipropionate ointment in the treatment of psoriasis and atopic dermatitis: a double-blind study. *South Med J*. 1976 Jul;69(7):862-3.
- Roth HL, Brown EP. Hydrocortisone valerate. Double-blind comparison with two other topical steroids. *Cutis*. 1978 May;21(5):695-8.
- Bircher AJ, Niederer M, Hohl Ch, Surber Ch. Stealth triamcinolone acetonide in a phytocosmetic cream. *Br J Dermatol*. 2002 Mar;146(3):531-2.
- Camacho F, Garcia Bravo 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):59-63.
- 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):225-8.
- Haneke E. The treatment of atopic dermatitis with methylprednisolone aceponate(mpa), a new topical corticosteroid. *J Dermatol Treat*. 1992;3 Suppl 2:13-15.
- Bagatell FK, Barkoff JR, 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):46-52.
- Gelmetti C, Grimalt 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):XIII-XVII.

- 24) Majerus JP, Reiffers-Mettelock J. Sicorten: a synthetic corticosteroid for topical treatment of common dermatoses. *J Int Med Res.* 1986;14(1):46-9.
- 25) Jorizzo J, Levy M, Lucky A, Shavin J, Goldberg G, Dunlap F, Hinds A, Strelka L, Baker M, Tuley M, 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 Jul;33(1):74-7.
- 26) Almeyda J, Burt BW. 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 Nov;91(5):579-83.
- 27) Leibsohn E, Bagatell FK. Halcinonide in the treatment of corticosteroid responsive dermatoses. *Br J Dermatol.* 1974 Apr;90(4):435-40.
- 28) Fisher M, Kelly AP. Multicenter trial of fluocinonide in an emollient cream base. *Int J Dermatol.* 1979 Oct;18(8):660-4.
- 29) Yasuda T. Clinical experiences with hydrocortisone 17-butyrate. *Dermatologica.* 1976;152 Suppl 1:221-9.
- 30) Binder R, McCleary J. Comparison of fluocinonide in a double-blind study with betamethasone valerate. *Curr Ther Res Clin Exp.* 1972 Jan;14(1):35-8.
- 31) Duke EE, Maddin S, Aggerwal A. Alclometasone dipropionate in atopic dermatitis: a clinical study. *Curr Ther Res Clin Exp.* 1983;33(5):769-74.
- 32) Rajka G, Verjans HL. 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):85-90.
- 33) Veien NK, Hattel 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):310-3.
- 34) 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):315-9.
- 35) el-Hefnawi H, el-Shiemy S, Paris R, Tadros SS. Double-blind paired comparison clinical trial of halcinonide and hydrocortisone. *Cutis.* 1978 Jul;22(1):97-9.
- 36) Bluefarb SM, Howard FM, Leibsohn E, Schlagel CA, Wexler L. Diflorasone diacetate: vasoconstrictor activity and clinical efficacy of a new topical corticosteroid. *J Int Med Res.* 1976;4(6):454-61.
- 37) Morley N, Fry L, Walker S. 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):223-8.
- 38) Bjornberg A, Hellgren L. [Comparison between 2 steroid dosage forms in psoriasis and eczema]. *Z Hautkr.* 1975;Suppl 2:13-5. German.
- 39) Almeyda J, Fry L. Controlled trial of the treatment of atopic eczema with a urea-hydrocortisone preparation versus betamethasone 17-valerate. *Br J Dermatol.* 1973 May;88(5):493-5.
- 40) Rampini E. Methylprednisolone aceponate(mpa)-use and clinical experience in children. *J Dermatol Treat.* 1992;3 Suppl 2:27-9.
- 41) Hoybye S, Balk Moller 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;50:67-72.
- 42) 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 Oct;23(8):565-6.
- 43) Sefton J, Kyriakopoulos AA. Comparative efficacy of hydrocortisone valerate 0.2 percent ointment in the treatment of atopic dermatitis. *Cutis.* 1983 Jul;32(1):89-91, 94.
- 44) Nolting S. [Treatment with topical corticosteroids in severe or resistant dermatoses] *Derm Beruf Umwelt.* 1985;33(4):140-4. German.
- 45) Van DelRey ML, Geller 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;58:177-80.
- 46) Konzelmann M, Harms M. [Diflorasone diacetate cream compared to betamethasone dipropionate cream in the treatment of eczemas] *Schweiz Rundsch Med Prax.* 1983 May 17;72(20):709-11. German.
- 47) Harder F, Ruffli T. [Therapy of eczema. Once daily use of diflorasone diacetate in comparison to thrice daily use of betamethasone-17-valerate] *Schweiz Rundsch Med Prax.* 1983 Sep 27;72(39):1240-2. German.
- 48) Savin RC. Betamethasone dipropionate in psoriasis and atopic dermatitis. *Conn Med.* 1976 Jan;40(1):5-7. No abstract available.
- 49) Ramelet AA, Mauracher E. Treatment of resistant steroid-responsive dermatoses: a comparison of Diprolene and Neriforte. *Clin Trials J* 1982;19:298-307.
- 50) Prado de Oliveira ZN., et al. Comparative evaluation of efficacy, tolerability and safety of 0.1% topical mometasone furoate and 0.05% desonide in the treatment of childhood atopic dermatitis. *Anais Brasileiros de dermatologia.* 77(1):25-33
- 51) Lebrun-Vignes B, Legrain V, Amoric J, Taieb A. 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 Jun-Jul;127(6-7):590-5.
- 52) Wachs GN, Maibach HI. Co-operative double-blind trial of an antibiotic/corticoid combination in impetiginized atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 1976 Sep;95(3):323-8.
- 53) Hjorth N, Schmidt H, Thomsen K. Fusidic acid plus betamethasone in infected or potentially infected eczema. *Pharmatherapeutica.* 1985;4(2):126-31.
- 54) Wilkinson RD, Leigh DA. Comparative efficacy of betamethasone and either fusidic acid or neomycin in infected or potentially infected eczema. *Curr Ther Res.* 1985;38:177-82.
- 55) Meenan FO. 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 May;42(5):200-2.
- 56) Zienicke H. Topical glucocorticoids and anti-infectives: a rational combination? *Curr Probl Dermatol.* 1993;21:186-91.
- 57) Ramsay CA, Savoie JM, 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 I :S15-S22.
- 58) Anonymous. Treatment of eczemas and infected

- eczemas. *Br J Clin Pract.*1967;21(10):505-7.
- 59) Kaplan RJ, Daman L, Rosenberg EW, Feigenbaum S. Topical use of caffeine with hydrocortisone in the treatment of atopic dermatitis. *Arch Dermatol.* 1978 Jan;114(1):60-2.
  - 60) Chapman RS. Treatment of atopic dermatitis. *Practitioner.* 1979 Nov;223(1337):713-6.
  - 61) Noren P, Melin L. The effect of combined topical steroids and habit-reversal treatment in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 1989 Sep;121(3):359-66.
  - 62) Hanifin JM, Hebert AA, 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):227-33.
  - 63) Cato A, Swinehart JM, Griffin EI, Sutton L, Kaplan AS. Azone enhances clinical effectiveness of an optimized formulation of triamcinolone acetonide in atopic dermatitis. *Int J Dermatol.* 2001 Mar;40(3):232-6.
  - 64) Wahn U, Bos JD, Goodfield M, Caputo R, Papp K, Manjra A, Dobozy A, Paul C, Molloy S, Hultsch T, Graeber M, Cherill R, de Prost Y. Efficacy and safety of pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in children. *Pediatrics.* 2002 Jul;110(1 Pt 1):e2.
  - 65) Griffiths CE, Van Leent EJ, Gilbert M, Traulsen J. 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 Aug;147(2):299-307.
  - 66) Luger T, Van Leent EJ, Graeber M, Hedgecock S, Thurston M, Kandra A, et al. SDZ ASM 981: an emerging safe and effective treatment for atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2001 Apr;144(4):788-94.
  - 67) Hiratsuka S, Yoshida A, Ishioka C, Kimata H. Enhancement of in vitro spontaneous IgE production by topical steroids in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1996 Jul;98(1):107-13.
  - 68) Munkvad M. A comparative trial of Clinitar versus hydrocortisone cream in the treatment of atopic eczema. *Br J Dermatol.* 1989 Dec;121(6):763-6.
  - 69) Wolkerstorfer A, Visser RL, De Waard van der Spek FB, Mulder PG, Oranje AP. Efficacy and safety of wet-wrap dressings in children with severe atopic dermatitis: influence of corticosteroid dilution. *Br J Dermatol.* 2000 Nov;143(5):999-1004.
  - 70) Pei AY, Chan HH, Ho KM. 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 Jul-Aug;18(4):343-8.
  - 71) Schnopp C, Holtmann C, Stock S, Remling R, Folster-Holst R, Ring J, Abeck D. Topical steroids under wet-wrap dressings in atopic dermatitis—a vehicle-controlled trial. *Dermatology.* 2002;204(1):56-9.
  - 72) Thomas KS, Armstrong S, Avery A, Po AL, O'Neill C, Young S, Williams HC. Randomized 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 Mar 30;324(7340):768.
  - 73) Berth-Jones J, Damstra RJ, Golsch S, Livden JK, Van Hooteghem O, Allegra F, Parker CA. Twice weekly fluticasone propionate added to emollient maintenance treatment to reduce risk of relapse in atopic dermatitis: randomized, double blind, parallel group study. *BMJ.* 2003 Jun 21;326(7403):1367
  - 74) Veien NK, Larsen P, Thestrup-pedersen K, Schou G. Long-term intermittent treatment of chronic hand eczema with mometasone furoate. *Brit J Dermatol* 1999;140:882-886.
  - 75) Faergemann J, Christensen O, Sjøvall P, Johnsson A, Hersle K, Nordin P, Edmar B, Svensson A. 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 Sep;14(5):393-6
  - 76) Friedlander SF, Hebert AA, Allen DB. 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 Mar;46(3):387-93.
  - 77) Hanifin J, Gupta AK, Rajagopalan R Intermittent dosing of fluticasone propionate cream for reducing the risk of relapse in atopic dermatitis patients. *Br J Dermatol.* 2002 Sep;147(3):528-37.
  - 78) Korting HC, Unholzer A, Schafer-Korting M, Tausch I, Gassmueller J, Nietsch KH. Different skin thinning potential of equipotent medium-strength glucocorticoids. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol.* 2002 Mar-Apr;15(2):85-91.
  - 79) Kerscher MJ, Korting HC, Mehringer L, Matzig R. 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):120-3.
  - 80) Korting HC, Vieluf D, Kerscher M. 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):159-61.
  - 81) Kerscher MJ, Hart H, Korting HC, Stalleicken D. 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 Apr;33(4):187-9.
  - 82) Kerscher MJ, Korting HC. 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):214-6.
  - 83) Furue M, Terao H, Rikihisa W, Urabe K, Kinukawa N, Nose Y, Koga T. Clinical dose and adverse effects of topical steroids in daily management of atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2003 Jan;148(1):128-33.
  - 84) Corazza M, Mantovani L, Maranini C, Bacilieri S, Virgili A. Contact sensitization to corticosteroids: increased risk in long term dermatoses. *Eur J Dermatol.* 2000 Oct-Nov;10(7):533-5.
  - 85) Matsuda K, Katsunuma T, Iikura Y, Kato H, Saito H, Akasawa A. Adrenocortical function in patients with severe atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2000 Jul;85(1):35-9.
  - 86) Ellison JA, Patel L, Ray DW, David TJ, Clayton PE. Hypothalamic-pituitary-adrenal function and glucocorticoid sensitivity in atopic dermatitis. *Pediatrics.* 2000 Apr;105(4 Pt 1):794-9.
  - 87) Hida T, Tano Y, Okinami S, Ogino N, Inoue M. Multicenter retrospective study of retinal detachment

- associated with atopic dermatitis. *Jpn J Ophthalmol.* 2000 Jul-Aug;44(4):407-18.
- 88) Koopmans B, Lasthein Andersen 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):103-6.
- 89) Lebwohl M. Efficacy and safety of fluticasone propionate ointment, 0.005%, in the treatment of eczema. *Cutis* 1996;57;no2S:62-68.
- 90) Lawlor F, Black AK, Geaves M. Prednicarbate 0.25% ointment in the treatment of atopic dermatitis: a vehicle-controlled double-blind study. *J Dermatol Treat* 1995; 6: 233-235.
- 91) Patel L, Clayton PE, Addison GM, Price DA, David TJ. Adrenal function following topical steroid treatment in children with atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 1995;132: 950-955.
- 92) Hoare C, Li Wan Po A, Williams H. Systematic review of treatment of atopic eczema. *Health Technol Assess* 2000;4(37)
- 93) Long CC, Finlay AY. The finger-tip unit—a new practical measure. *Clin Exp Dermatol* 1991;16: 444-447
- 94) Long CC, Mills CM, Finlay AY. A practical guide to topical therapy in children. *Brit J Dermatol* 1998;138: 293-296