

スキンケア

秀道広¹⁾、高路修²⁾、望月満³⁾、田中稔彦¹⁾

1) 広島大学大学院医歯薬学総合研究科創生医科学専攻探索医科学講座、2) 県立広島病院皮膚科、3) 国立病院機構呉医療センター皮膚科

研究要旨

アトピー性皮膚炎の治療において、スキンケアは原因・悪化因子の除去や薬物療法と並ぶ重要な柱の一つとして認識されている。スキンケアには皮膚の清潔と保湿が重要で、そのため多くのアトピー性皮膚炎患者により種々の保湿外用薬が使用される。そのうち尿素、グリセリン、乳酸アンモニウム、合成擬似セラミドについては、RCTによりアトピー性皮膚炎患者の皮膚の乾燥症状を改善させ、軽度の炎症所見に有効であることが示されている。一方我が国で頻用されているヘパリン類似物質、ビタミンE、ビタミンA、亜鉛華軟膏などの外用薬は、アトピー性皮膚炎に対する保湿外用薬としての有効性についての高いレベルでのエビデンスは得られていない。しかしアトピー性皮膚炎に対するこれらの保湿外用薬の有効性の評価は、本来単独使用による症状の改善よりも、むしろステロイド外用薬、または免疫調整薬（タクロリムスなど）と併用することにより、それらの外用薬の副作用出現のリスクと症状再燃を押さえることでなされるべきと考えられる。

I. はじめに

アトピー性皮膚炎の治療の目標は、治療による有害作用を最小限に抑えながら炎症を沈静化し、QOLを改善させることにある。皮膚の炎症の沈静化にはステロイド外用薬とタクロリムス軟膏が極めて有用であるが、それらのみでは短期的な状態の改善は達成できても、長期にわたる安全で安定した皮疹のコントロールは困難なことが多い。アトピー性皮膚炎の治療においては、これらの薬物療法のみでなく、悪化因子からの回避とスキンケア対策を十分に講じることで、治療効果と安全性の両面を満足することが期待できる。スキンケアの実施方法は、悪化因子である環境抗原や汗などを除くための入浴や室内環境整備と、保湿外用薬による皮膚状態の改善に分け

ることができる。特に保湿外用薬は種々の製品が市販され、医師の処方薬ばかりでなく患者自らが薬局で選択・購入することもできる。さらには昨今のステロイド忌避の風潮から、激しい皮膚炎を有する患者においても保湿外用薬のみで治療されている例が少なからずある。このような状況の下、アトピー性皮膚炎の治療における保湿外用薬の使用法とその効果について信頼しうる情報を収集し、周知することは有益なことと考えられる。

II. 研究目的

アトピー性皮膚炎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試験を検索し、これまでに報告されている結果を網羅的に吟味、解析する。

III. 研究方法

保湿外用薬を用いたアトピー性皮膚炎の治療効果に関する文献の検索と集積を行う。PubMed On line、Cochrane library 2002、Clinical Evidence ver 7、医学中央雑誌データベースを調査対象とした。PubMedでは(1)「atopic skin care」、(2)「atopic and emollient」、(3)「atopic and moisturiz*」、(4)「emollient and TEWL」、(5)「emollient and capacitance」、(6)「moisturiz* and TEWL」、(7)「moisturiz* and capacitance」の検索式にclinical trialとhumanのlimitsをかけて得られた文献から、目的にあった文献を収集した。平成15年10月の時点で、(1)の検索式で1件、(2)で24件、(3)で7件、(4)で18件、(5)で15件、(6)で6件、(7)で12件の文献が得られた。(1)から(7)で得られた文献はほとんどが重複しており、目的にあったものは5件であった。医学中央雑誌では(8)「アトピー性皮膚炎×スキンケア」、(9)「アトピー性皮膚炎×保湿」の検索式に研究デザインとして「メタアナリシス、ランダム化比較試験、比較臨床試験、比較研究」の限

定をつけて検索したところ、(8) で5件、(9) で2件の文献が得られた。これらの文献のうち、5件が目的に合致したものであった。Cochrane library 2002、Clinical Evidence ver 7では5件のRCTが見いだされていた。

IV. 研究結果

検索によって得られたアトピー性皮膚炎に対する治療効果を調べた文献のなかで、用いられた保湿外用薬は尿素製剤が最も多く、4件のRCT¹⁴⁾と3件の非RCT^{5,7)}が見いだされた。それらの試験では尿素含有外用薬の臨床効果をアトピー性皮膚炎患者の皮膚の乾燥症状の改善度で評価し、ほとんどの報告では、試験開始前に較べて有意に改善したとしている。そのうち尿素含有外用薬の効果を基剤あるいはプラセボと比較したRCTは3件であり、Wilhelmら¹⁾の80例のRCTでは基剤群に対して、Lodenら³⁾の110例のRCTではグリセリン群に対して各々4週間および30日間の治療効果を比較観察し、尿素含有外用薬は各々の対照群に較べて有意に大きな症状改善をもたらしたことが報告されている。なおこのLodenらの報告では、グリセリン群は尿素群より劣り、基剤群と有意差がないという結果であったが、彼ら⁴⁾は、その後症例数を加えて197例を対象に同様の検討を行い、尿素群とグリセリン群はいずれも乾燥症状の改善効果が認められ、両群間に有意な差はなかったと報告した。尿素外用薬の効果は角質水分量、あるいは経表皮水分喪失 (TEWL) についても検討されている。角質水分量については、Wilhelmら¹⁾が80例のRCTで、尿素群は基剤群 (詳細は示されていない)、無処置群に比較して有意に大きく改善したことを報告している。またわずか15例の非RCTではあるが、Lodenら⁵⁾も同様の結果でこの結論を支持している。しかし上述のLodenら³⁾の110例のRCTでは、グリセリン群に比較した尿素含有外用薬群の効果の優位性は乾燥症状とTEWLに限られており、角質水分量の改善には認められていない。尿素外用薬の種類についてはAnderssonらによる1件のRCT²⁾があり、Fenuril[®]とCanoderm[®]という2種類の尿素含有市販薬 (OTC薬) の効果が比較されている。これらは尿素含有率は各々4%と5%でほとんど違いはないが、前者には塩化ナトリウムが含まれ、後者には含まれて

いない。これらをアトピー性皮膚炎患者に使用した結果、皮膚乾燥症状の指標としてのDASIスコアは両者共に有意に改善させたが、両群間に差はなかった。しかしTEWLについてはCanoderm[®]群 (塩化ナトリウムが含まれていない) のみで有意に改善され、Fenuril[®]群での改善には有意差は見られなかった。角質水分量に対しては両群とも何ら効果を得られなかった。

水谷ら⁶⁾、秦ら⁷⁾は各々19例と20例の非RCTで尿素クリームとセラミドクリームの効果を比較している。その結果、尿素クリームに比較してセラミドクリームの方が有意差をもって乾燥症状を改善した。

中村らは29症例を対象にした非RCTでセラミドクリームとヘパリン類似物質について、皮膚所見、角質水分量、TEWLを指標に効果を検討した⁸⁾。その結果、両薬剤とも外用開始後2週間で皮膚所見の有意な改善を認めたが、セラミドクリーム群がヘパリン類似物質と較べて有意に症状が改善した。またTEWLについては両薬剤とも外用前と比較して有意な改善は見られなかったが、角質水分量についてはいずれの薬剤も外用前に較べて有意に改善し、両群間には有意差がなかった。その他の尿素以外の保湿外用薬の効果を検討したものとしては、Larregueら⁹⁾が乳酸アンモニウムの効果を基剤と比較した46症例のRCTがある。乳酸アンモニウム群は基剤と比較して苔癬化、紅斑を有意に改善させた。Vilaplanaら¹⁰⁾は対照群がなく、試験対象もアトピー性皮膚炎患者の他、単なる乾燥肌の症例を交えたものではあるが、やはり乳酸アンモニウム製剤の効果を検討し、外用開始後15日後には乾燥症状、角質水分量、TEWLいずれの指標も改善したとしている。小澤ら¹¹⁾は、20症例の非RCTでヒノキチオール配合クリームの効果を臨床症状、角質水分量、TEWLについて検討し、使用開始2週間後にはいずれの指標についても使用前に較べて改善したことを報告した。ただし角質水分量、TEWLについてはヒノキチオール配合クリームと基剤との間に有意差がなく、臨床症状については保湿外用薬同士の比較としては上述のAnderssonら²⁾によるRCT、水谷ら⁶⁾、秦ら⁷⁾の非RCTの他、基剤との効果比較はなされていない。

KantorらによるEucerin[®]とMoisturel[®]という2種類のOTC保湿外用薬どうしの比較を行った1件のRCTがある。この検討ではいずれの群も試験開始後皮膚

所見を改善させているが、2つの群の間に効果の差は認められていない¹²⁾。

我が国で頻用されているビタミンE、ビタミンA、ツバキ油、亜鉛華軟膏などの保湿外用薬については、アトピー性皮膚炎を対象とした対照群との有効性を比較した臨床試験はなく、有効性の証明はなされていない。

V. 考 察

厚生労働科学研究「アトピー性皮膚炎治療ガイドライン」では、スキンケアは原因・悪化因子の除去、薬物療法と並んでアトピー性皮膚炎の治療の3本柱の一つとされている。その具体的な方策としては皮膚の清潔、皮膚の保湿、室内の環境整備などが必要である。しかしそこで例示されている具体的な対処法は常識に基づく経験的なものであって、厳密には臨床的比較試験により有効性を証明されたものではない。しかし皮膚の保湿、特に保湿外用薬についてはいくつかの臨床的検証がなされていることが明らかとなった。実地臨床で使用されている保湿外用薬には様々な種類があるが、基剤もしくは他の保湿外用薬とのコントロールスタディー以上のエビデンスを以て臨床的効果を評価されたのは、尿素製剤、乳酸アンモニウム、グリセリン、擬似セラミド含有クリーム及びヘパリン類似物質のみであった。それらの研究では各薬剤間の効果比較が主であったが、いずれの薬剤も使用により臨床症状、または角質水分量、TEWLといった皮膚の乾燥状態を反映する数値を改善させる効果が証明されている。またレベルは低いが、ヒノキチオールについてもアトピー性皮膚炎を検討対象にして得られたエビデンスがあった。我が国においてはこのほかに亜鉛華軟膏、白色ワセリン、ビタミンE軟膏、ビタミンA軟膏、ツバキ油など様々な製剤がアトピー性皮膚炎の治療に保湿外用薬として用いられているが、いずれも厳密な意味での臨床比較研究により有効性を証明されたものではない。

しかしアトピー性皮膚炎の治療を担当する臨床医にとって、いずれの保湿外用薬も一定以上の保湿効果があることは経験的に明らかであろう。従って保湿外用薬について本当に知りたいのは、既に研究されているような保湿外用薬が保湿効果が高いの

かということもさることながら、それらの保湿薬をどのような場面で、どのような方法で使用したらよいのか、なかんずくステロイドとの併用によっていかに位置づけしたらよいのかという点であろう。また、臨床的には保湿外用薬の併用により、どれほどステロイド外用薬の使用量を減少させうるのかということも重要である。その点に関して興味深い回答を与えてくれるのは2002年のHanifinらの報告¹³⁾と2003年のBerth-Jonesらの報告¹⁴⁾であろう。彼らは中等症から重症のアトピー性皮膚炎の患者に対して、フルチカゾンを連日4週間にわたって外用し、皮膚炎の完全寛解が得られた症例を対象としてランダム化二重盲検比較試験を組み立てた。症例数は前者では372例、後者では376例であった。それらの対象症例のうち、一群は保湿外用薬のみを連日外用し、もう一方の群では保湿外用薬の連日外用に加えて週二回フルチカゾンを外用することとした。そして試験開始後皮膚炎の再燃がみられた時点をドロップアウトとし、皮膚炎の再燃する確率を数値化した。結果は保湿外用薬単独に比較してフルチカゾンを週二回外用するのみで皮膚炎が再燃する確立は有意に低下した。この試験ではステロイドの間歇外用療法の有効性を示すことに主眼がおかれていたが、保湿外用薬併用の有効性も汲み取ることができる。つまりこの報告では導入期間の連日のステロイド外用により得られた皮膚炎の寛解が、保湿外用薬のみでも3割から4割の患者では12週間以上にもわたって維持できることが示されている。この報告では保湿外用薬さえも外用しない対照群はおかれていないが、アトピー性皮膚炎の治療において保湿外用薬の併用が有効であること、そして保湿剤を併用するとステロイド外用薬は週2回のみ間歇的に使用することで8割近くの患者が皮膚炎の寛解を維持できることを示した。この試験のスタイルを参考にして、今後保湿外用薬を含めた様々な外用療法の有効性、安全性を検討することが必要であろう。

VI. 結 論

アトピー性皮膚炎に対する有効性を検討された保湿外用成分は、尿素、グリセリン、乳酸アンモニウム、セラミド、ヘパリン類似物質、ヒノキチオールであった。これらの成分を含む保湿外用薬は臨床的

な有効性に関しての差はあるにしても、いずれも皮膚症状を改善させることについての直接的エビデンスが示されていた。アトピー性皮膚炎のスキンケアにおいては、必ずしもどの保湿外用薬を用いるかが重要なのではなく、ステロイド外用薬などの強力な抗炎症性治療にどのように併用して再燃の予防、あるいは症状のコントロールを行っていくかがより重要である。

VII. 参考文献

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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
- 9) 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
- 10) 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
- 11) 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
- 12) 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
- 13) 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* 147:528-537, 2002
- 14) Berth-Jones J, Damstra RJ, Golsch S, Livden JK, Van Hooiteghem 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* 326:1367-1342, 2003