

合併症（ウイルス感染症、細菌感染症、白内障）

深川 修司¹⁾、安元 慎一郎²⁾、絹川 直子³⁾、野瀬 善明⁴⁾、古江 増隆¹⁾

1) 九州大学大学院医学研究院皮膚科、2) 久留米大学医学部皮膚科、3) 九州大学病院医療情報部、4) 九州大学大学院医学研究院医療情報部

1) アトピー性皮膚炎とウイルス感染症

I. はじめに

アトピー性皮膚炎には種々の病原微生物による皮膚感染症が合併しやすいことは以前からよく知られている。ウイルス性疾患としては単純ヘルペスウイルス（herpes simplex virus : HSV）による皮膚感染症がアトピー性皮膚炎、ダリエ病などの疾患を背景に全身症状を伴って重症化し、広範に小水疱が波及する状態となることがあり、カポジ水痘様発疹症あるいは疱疹性湿疹と呼ばれる。アトピー性皮膚炎における本症の発症の背景として皮膚炎あるいは乾燥状態の存在による表皮バリア機能の不全や全身および局所の免疫不全状態の存在が考えられており、カポジ水痘様発疹症（疱疹性湿疹）患者について様々な臨床的、基礎的異常をとらえたとする研究結果が報告されているものの、それらの異常が本症発症の結果であるのか原因であるのかについては確定しておらず、その詳細はいまだ明らかではない。さらにアトピー性皮膚炎患者に単純ヘルペスウイルスが感染すると全てがカポジ水痘様発疹症（疱疹性湿疹）を発症するとは限らず、一般の臨床型であるごく軽症の口唇ヘルペスに終始する症例もみられるが、この点の背景についても明確には説明されていない。最近Wollenbergら¹⁾は100例のアトピー性皮膚炎に合併した疱疹性湿疹のレトロスペクティブな解析からアトピー性皮膚炎が重症でその発症年齢が早い症例に発症しやすいこと、初感染で発症することもあること、再発によることもあること、多く（75%）は発症前ステロイド外用剤を使用していなかったことよりステロイド外用が誘発するものではないと考えられることなどを報告しており、これらの結果は以前の本邦における報告²⁾とも多くの点で一致している。

伝染性軟属腫はポックスウイルス群に属する伝染性軟属腫ウイルス（molluscum contagiosum virus :

MCV）による皮膚感染症であり、小児期によくみられる軟らかいイボである。いわゆる性行為感染症として性的に活発な年齢層の外陰部などにも発症をみる場合がある。小野ら³⁾によれば、全国で年間約100万人が本症により医療機関を訪れると推計され、実際に受診した本症患者の約9割が9歳以下の小児であり、季節としては夏期とくに6～7月に多い。アトピー性皮膚炎などの皮膚の乾燥傾向あるいは湿疹病変に合併しやすく、また、プール利用者に多い。伝染性軟属腫がアトピー性皮膚炎患者に合併しやすい背景についてはカポジ水痘様発疹症（疱疹性湿疹）と同様に皮膚炎あるいは乾燥状態の存在による表皮バリア機能の不全や全身および局所の免疫不全状態の存在が想定されているが、MCVが現在でも培養不可能であることもあって十分な検討がなされているとは言い難い。

ここではアトピー性皮膚炎患者に合併しやすいことが明らかな上記2疾患について、その治療に関するEvidenceを集積し、適切な治療法の選択につながることを期待して取り組むことにした。

II. 研究目的

アトピー性皮膚炎に合併するウイルス感染症として重要なカポジ水痘様発疹症（疱疹性湿疹）および伝染性軟属腫の治療についてEBMによる観点から評価する。

III. 方法

カポジ水痘様発疹症（疱疹性湿疹）の治療に関する文献の検索と集積および伝染性軟属腫の治療に関する文献の検索と集積を行った。調査対象として1. Medline収録論文、2. 医学中央雑誌データベースとした。収集の対象とした論文の研究デザインとして

はランダム化比較試験（RCT）およびそのシステムチックレビュー（SR）、ケースコントロール試験、コホート研究とした。収集の基本的ポリシーとしてはオックスフォードEBMセンターの推奨グレードB以上（Level of evidenceが3b以上）の論文を採用することとしたが、該当する論文数が少なかったため、オープン試験、症例報告についても重要と思われるものは取り上げることにした。Medlineの検索式として「Kaposi's varicelliform eruption OR eczema herpeticum」および「molluscum contagiosum」とし、これに「therapy」をかけてえられたそれぞれ68件と308件のうちRandomized control trialを行った報告を抽出した。

医学中央雑誌では「カポジ水痘様発疹症／AL OR 疱疹性湿疹／AL AND 治療／AL」の検索式で抽出されたものが43件からlimit:PT-原著、研究様式＝メタアナリシス、二重盲検試験、比較臨床研究、比較研究で絞り込むと2件が該当した。「伝染性軟属腫／AL AND 治療／AL」の検索式で抽出された53件からlimit:PT-原著、研究様式＝メタアナリシス、二重盲検試験、比較臨床研究、比較研究で絞り込むと1件も該当しなかった。

IV. 結 果

A. カポジ水痘様発疹症（疱疹性湿疹）の治療

カポジ水痘様発疹症（疱疹性湿疹）の治療としては1980年代のアシクロビルの開発によりHSVの増殖を特異的に抑制することが可能となり、最近ではアシクロビルをプロドラッグ化したバラシクロビルも臨床応用されている。カポジ水痘様発疹症（疱疹性湿疹）を対象としたRCTとしては以下の2件が抽出された。プラセボとの比較ではアシクロビル内服により良好な治療結果がえられており、安全性も高く重篤な副作用はなかった。

バラシクロビルを用いた第II相臨床試験では、各群において有効性が確認されている。重篤な副作用はなかった。

B. 伝染性軟属腫の治療

伝染性軟属腫の治療としては伝統的に鉗子などによる摘除や液体窒素による凍結療法が行われるが、

経過を観察し自然消退を待つという治療法の選択肢も存在する。鉗子などによる摘除による治療についてRCTを行ったとする報告はなく、外用薬剤についてのRCTが以下の2件抽出されたが、いずれも被験者が男性に限られているなど、スタディデザインの改善が考慮されるべきと考えられる。

V. 考 察

カポジ水痘様発疹症（疱疹性湿疹）の治療に関してのRCTは検索し得た限り2件のみ、伝染性軟属腫の治療に関するものも2件のみと期待に反してごく少数にとどまり、メタアナリシスなどを行ったSRは存在しなかったことから、直接のEvidenceのレベルは比較的低いものにとどまっている。カポジ水痘様発疹症（疱疹性湿疹）の原因ウイルスがHSVであることを考慮に入れると口唇ヘルペス、性器ヘルペスを対象に行われたRCTの結果をもってカポジ水痘様発疹症（疱疹性湿疹）にもアシクロビル、バラシクロビルを用いた治療を行うことに十分な背景があると広く受け入れられているものと考えられる。その中で、Niimuraらの報告⁹⁾は貴重な報告と考えられた。今後もカポジ水痘様発疹症（疱疹性湿疹）の治療の第一選択はアシクロビル、バラシクロビルなどの抗ウイルス剤であり続けることと考えられるが、本邦ではまだ認可されていないファンシクロビルやペンシクロビルなどについてもHSV皮膚感染症全般に対する効果がいくつかのRCTで確認されており、近い将来の本邦における臨床応用が期待されるとともに、カポジ水痘様発疹症（疱疹性湿疹）についての十分な直接のEvidenceとなる研究結果の公表が待たれる。

伝染性軟属腫は発症後しばらくして自然に脱落する場合が多いことが知られており、経過を観察し、自然消退を待つという治療の選択肢も存在する。初診から脱落までの平均期間は約6ヶ月とされている⁸⁾が、一方で3年以上持続したとする報告⁹⁾もある。ここでは脱落するまでに他への伝搬する可能性がありこのことが本症の積極的な治療を必要とする根拠となっている。一般には伝統的に鉗子などによる摘除が行われるが、疼痛を伴うので、局所麻酔剤含有テープの前処置が有効とする報告¹⁰⁾がある。薬物療法としては表4に示したような種々の薬剤の有効性が

報告されているが、上記した2剤以外のものについてはRCTの報告はみられず、オープン試験やレトロスペクティブな観察によるものが多い。さらに伝染性軟属腫に対して有効とされる薬物療法の多くは本邦において認可されていないか、保険上の適応がないものが多いことも問題となる。現時点では有効で簡便かつ副作用のない薬物療法に乏しいことから鉗子などによる摘除手技応用を第一に考えるべきであろう。今後も本症の治療成績とくに薬物療法に関して十分なEvidenceを有するRCTが報告され、集積されることが期待される。

表1. カボジ水痘様発疹症の治療としてのアシクロビルとプラセボのRCT

薬 剤	用法、期間	結 果
aciclovir 200mg tab. ⁴⁾	1日5回内服、5日間	有意にアシクロビル内服群の治癒が早い。重篤な副作用なし。

表2. カボジ水痘様発疹症の治療としてのバラシクロビルの用量設定試験のRCT

薬 剤	用法、期間	結 果
valaciclovir 500mg tab. ⁵⁾	1日2回内服、5日間	1日500mg群と2000mg群間に有効性において有意の差がみられている。重篤な副作用はなかった。

表3. 伝染性軟属腫の治療としての薬剤とプラセボのRCT

薬 剤	用法、期間	結 果
Podophyllotoxin cream (0.3%, 0.5%) ⁶⁾	1日2回外用、3日間4日間休薬、3週間	濃度依存性の効果。局所の刺激反応が2割の被験者に出現した。
Imiquimod analog in cream (1%) ⁷⁾	1日3回、4週間	プラセボと有意の差。

表4. 伝染性軟属腫の薬物療法

1) 化学的効果によるもの
硝酸銀ペースト ¹¹⁾ 、ボドフィリン ⁶⁾ 、カンタリジン ¹²⁾ 、その他
2) 免疫学的効果によるもの
cimetidin ¹³⁾ 、isoplex ¹⁴⁾ 、Imiquimod cream ^{7,15)} 、その他
3) 抗ウイルス剤
cidofovir cream ¹⁶⁾

VI. 参考文献

- 1) Woolenberg A, Zoch C, Wetzel S, Plewig G, Przybilla B. Predisposing factors and clinical features of eczema herpeticum: A retrospective analysis of 100 cases. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2003 Aug;49(2):198-205.
- 2) 安元慎一郎. アトピー性皮膚炎とヘルペスウイルス感染症 *日臨皮会誌* 1999 62(2):242-246.
- 3) 小野公義, 赤崎良太, 浅野翔一, 麻生泰成, 雨宮直幹, 石井啓正, 市橋正光, 今井靖博, 蔵本昌明, 佐々木雅英, 神保徹也, 田中雅祐, 津田道夫, 鶴圭一郎, 土井顕, 西岡五郎, 藤原昇, 法貴憲, 前田明, 前田一郎, 松林周邦, 松本玲子, 森秋津, 森田秀樹, 矢野武: 伝染性軟属腫の疫学—1987, 1988の兵庫県皮膚病サーベイランスから— *皮膚病診療*1989; 11 (6): 533—538.
- 4) Niimura M, Nishikawa T, Treatment of eczema herpeticum with oral aciclovir. *Am. J. Med.* 1988 Aug;85(2A):49-52.
- 5) 新村真人, 西川武二, 川島真, 本田まりこ, 漆畑修, 吉川邦彦, 山西弘一, 中島光好. 塩酸バラシクロビルのカボジ水痘様発疹症 (疱疹性湿疹) に対する後期第II相臨床試験二重盲検比較試験による至適用量の検討. *臨床医薬* 2002(10): 1131—1154.
- 6) Syed TA, Lundin S, Ahmad M. Topical 0.3% and 0.5% podophyllotoxin cream for self-treatment of molluscum contagiosum in males. A placebo-controlled, double-blind study. *Dermatology.* 1994; 189(1): 65-8.
- 7) Syed TA, Goswami J, Ahmadpour OA, Ahmad SA. Treatment of molluscum contagiosum in males with an analog of imiquimod 1% in cream: a placebo-controlled, double-blind study. *J. Dermatol.* 1998 May; 25(5): 309-13.
- 8) Brown ST, Nalley JF, Kraus SJ. Molluscum contagiosum. *Sex. Transm. Dis.* 1981 Jul-Sep; 8(3): 227-34.
- 9) Steffen C, Markman JA. Spontaneous disappearance of molluscum contagiosum. Report of a case. *Arch. Dermatol.* 1980 Aug; 116(8): 923-4.
- 10) Rosdahl I, Edmar B, Gisslen H, Nordin P, Lillieborg S. Curettage of molluscum contagiosum in children: analgesia by topical application of a lidocaine/prilocaine cream (EMLA). *Acta. Derm. Venereol.* 1988; 68(2): 149-53.
- 11) Niizeki K, Hashimoto K. Treatment of molluscum contagiosum with silver nitrate paste. *Pediatr. Dermatol.* 1999 Sep-Oct; 16(5): 395-7.
- 12) Silverberg NB, Sidbury R, Mancini AJ. Childhood molluscum contagiosum: experience with cantharidin therapy in 300 patients. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2000 Sep; 43(3): 503-7.
- 13) Sharma AK. Cimetidine therapy for multiple molluscum contagiosum lesions. *Dermatology.* 1998; 197(2): 194-5.
- 14) Gross G, Jogerst C, Schopf E. Systemic treatment of molluscum contagiosa with inosiplex. *Acta. Derm. Venereol.* 1986; 66(1): 76-80.
- 15) Hengge UR, Esser S, Schultewolter T, Behrendt C, Meyer T, Stochfleth E, Goos M. Self-administered topical 5% imiquimod for the treatment of common warts and molluscum contagiosum. *Br. J. Dermatol.* 2000 Nov; 143(5): 1026-1031.
- 16) Zabwski EJ Jr, Cockerell CJ. Topical cidofovir for molluscum contagiosum in children. *Pediatr. Dermatol.* 1999 Sep-Oct; 16(5):414-415.

2) アトピー性皮膚炎と細菌感染症

要 旨

背景：膿痂疹は一般に夏季に多くみられる疾患であり、アトピー性皮膚炎に合併することも多い。最も効果的な治療が存在するかははっきりせず、また治療が必要かどうか不明である。

目的：全身状態に問題ない患者の膿痂疹に対する最も効果的な治療を決定すること。

方法：関連のある研究をデータベースから検索した。Double-blindまたはobserver-blindのRCTはあらゆる年齢の全身状態に問題ない患者の治療も含めて検索した。皮膚細菌培養の結果に基づいて患者選択を行った研究は除外した。

結果：15のRCTが検索された。その結果をまとめると、外用抗菌剤はプラセボよりも有効であることがわかった。Erythromycinのように外用抗菌剤が経口抗菌剤よりも優れているという弱いエビデンスもあった。また外用抗菌剤であるmupirocinとfusidic acidの効果には有意差はなかった。

結論：局所に限局した膿痂疹に対して外用抗菌剤は有効であり、mupirocinとfusidic acidの効果にはほとんど差はなかった。また膿痂疹に対する抗菌治療以外の治療も含めた質の高い研究が待たれる。

I. はじめに

膿痂疹は一般に夏季に多くみられ、特に子供に多い皮膚の一般細菌感染症である。本邦における正確な疫学的データはないが、海外では4歳までの子供の年間発症率は2.8%で、5-15歳までの年間発症率は1.6%であるという報告や¹⁾、年間1000人の小児におよそ20回という発症率であるという報告がある^{2,3)}。

アトピー性皮膚炎患者に合併する膿痂疹の患者数は近年増加傾向にあり、その背景には表皮バリア機能の障害と局所の免疫不全状態が関連していると思われる。

膿痂疹はほとんど全身的な影響は及ぼさないが、

溶連菌感染後糸球体腎炎を引き起こすこともあり、注意深い観察が必要である。

膿痂疹は原発性のものと、湿疹や疥癬などに続発するものがあり、その臨床病型には水疱型と非水疱型の2つの型がある。一般的な気候では、非水疱型の原因菌は*Staphylococcus aureus*である。しかしながら、高温多湿の気候では、*Streptococcus pyogenes*やその両者が原因菌として分離され^{4,5)}、顔面や四肢といった露出部に多い。一方水疱型は、ほとんどの場合水疱は3cm未満で、その原因菌は*S.aureus*である^{6,7)}。ほとんどが顔面、臀部、体幹そして会陰部に見られる。

膿痂疹の治療に関してはまだ確実なものはない。経口のflucloxacillin、erythromycin、penicillinそしてcephalosporinsから外用のfusidic acid、mupirocin、neomycinそしてbacitracinまで広い範囲に及んでいる^{8,9,10,11)}。本邦ではmupirocinは鼻腔内のMRSAにしか保険適応が認められていない。

またそれ以外の治療としては外用抗真菌剤^{12,13)}、消毒洗浄¹⁴⁾ そしてお茶を含んだ局所治療の報告もある¹⁵⁾。

膿痂疹の診断は臨床判断に基づいており、皮膚細菌培養の結果に基づいて治療法を決定することはほとんどない。また皮膚細菌培養はその細菌が本当に感染しているのかそれともコロニー形成しているに過ぎないのかの信頼性はない¹⁶⁾。したがって膿痂疹の臨床所見に基づいたエビデンスが細菌学的検査の結果に基づいたエビデンスよりも重要である。

II. 研究目的

全身状態に問題ない患者の皮膚細菌感染症（膿痂疹）に対する最も効果的な治療法を決定すること。

III. 方 法

“impetigo” “staphylococcal skin infections” “pyoderma” をkeywordとしてMEDLINEおよび医学中央雑誌より検索した。また膿痂疹だけでなく膿皮症や細菌皮膚感染症についてのデータを含むものも

取り上げた。細菌培養の結果に基づいて患者を選別した研究や、細菌培養陰性症例を分析から除外した研究は除外した。

IV. 結果

検索結果のうち研究デザインがdouble-blindかobserver-blindのRCT（ランダム化比較試験）かSR（systematic review）であり、ランダム化、盲検化が十分に行われている15報を最終的に選別した^{4,5,12,13,17-21,23-28}。

A. 外用抗菌剤とプラセボの比較

3つの研究で外用抗菌剤と外用プラセボの比較をしていた^{5,17,18}。ほとんどの症例は小児だった。外用治療はプラセボよりも有効であった。

B. 外用抗菌剤と全身抗菌剤の比較

4つの研究で外用抗菌剤と経口抗菌剤の比較をしていた。1つの研究では経口抗菌剤は外用抗菌剤よりも優れていると結論している¹⁹が、全身に拡大した症例を特異的に除外した研究では逆の結論だった⁴。残りの2つの研究では治療効果に有意差はなかった^{20,21}。それらのmeta-analysisを行った報告によると外用治療のほうがやや有効だったが、有意差はなかった²²。

C. 外用抗菌剤同士の比較

6つの研究で外用抗菌剤同士を比較していた。Mupirocinとfusidic acidを比較した4つの研究のうち、両者とも治癒したもの²³が1つ、fusidic acidが優位のもの²⁴が1つ、mupirocinが優位のもの^{25,26}が2つあった。そのうち1つではmupirocinがfusidic acidよりも有意に効果的だった。治療効果に差のあった3つの研究はすべてUKにおいて行われていた。meta-analysisの結果では有意差はなかった²²。

D. 経口抗菌剤同士の比較

2つの研究で異なる経口抗菌剤を比較していた。1つではco-amoxiclavとcefaclorを比較していた²⁷。2つの治療効果に差はなかった。もう1つの研究ではpenicillinとerythromycinとcephalexinを比較していた²⁸。Cephalexinが最も効果的で、erythromycinは

ほとんど同じくらい効果的だったが、penicillinの効果は不十分だった。

V. 考察

膿痂疹の治療においては外用抗菌剤がプラセボより効果的だった。また外用抗菌剤はいくつかの経口抗菌剤よりも効果的だったが、そのエビデンスは弱いものだった。実際外用抗菌剤は経口抗菌剤よりも全身の副作用も少なく²⁹、治療のコンプライアンスもいいと思われる。また*in vivo*での動物³⁰や人間³¹の実験から、外用治療効果が大きいほど病変部位の薬剤濃度は経口剤よりも高いとされている。しかしながら抗菌外用剤はmupirocinとfusidic acidについてのRCTが多く、本邦でよく使用されているgentamicin、fradiomycin、chloramphenicolやそれらの合剤などについてのRCTは少なかった。

検索結果を15に絞り込む段階で、多くはランダム化や盲検化が不十分であったり、比較対照群を欠いていたために対照から外された。また研究のほとんどは規模が小さく、膿痂疹のサブグループ解析もあった。消毒石鹸など非抗菌的治療の有用性を示した研究もあったが、研究の質が低かったため除外した。しかしながら実際には中等症から重症の膿痂疹の治療において消毒、外用抗菌剤、内服抗菌剤を併用することが多い。

VI. 結論

局所に限局した膿痂疹に対して外用抗菌剤は有効であり、mupirocinとfusidic acidの効果にはほとんど差はなかった。全身に拡大する膿痂疹に対して経口抗菌剤による治療を行うことが多いが、レベルの高いエビデンスは得られなかった。また消毒剤や本邦でよく使用される外用剤の有効性に関しても質の高い研究はなかった。今後はそのような治療に対する質の高い研究が待たれる。

VII. 参考文献

- 1) McCormick A, Fleming D, Charlton J. Morbidity statistics from general practice. Fourth national study 1991-1992. London: HMSO, 1995.
- 2) Bruijnzeels MA, van Suijlekom-Smit LWA, van der

- Velden J, van der Wouden JC. The child in general practice. Rotterdam/Utrecht: Erasmus Universiteit/NIVEL, 1993.
- 3) Van der Ven-Daane I, Bruijnzeels MA, van der Wouden JC, van Suijlekom-Smit LWA. Occurrence and treatment of impetigo vulgaris in children. *Huisarts Wet* 1993; 36: 291-3.
 - 4) Dagan R, Bar-David Y. Double-blind study comparing erythromycin and mupirocin for treatment of impetigo in children: implications of a high prevalence of erythromycin-resistant *Staphylococcus aureus* strains. *Antimicrob Agents Chemother*. 1992; 36(2): 287-90.
 - 5) Koning S, van Suijlekom-Smit LW, Nouwen JL, Verduin CM, Bernsen RM, Oranje AP, Thomas S, van der Wouden JC. Fusidic acid cream in the treatment of impetigo in general practice: double blind randomized placebo controlled trial. *BMJ*. 2002; 324: 203-6.
 - 6) Feder HM Jr, Abrahamian LM, Grant-Kels JM. Is penicillin still the drug of choice for non-bullous impetigo? *Lancet*. 1991; 338: 803-5.
 - 7) Dagan R. Impetigo in childhood: changing epidemiology and new treatments. *Pediatr Ann*. 1993; 22: 235-40.
 - 8) Skin diseases. In: Collier JAB, Longmore JM, Hodgetts(eds). *Oxford handbook of clinical specialties*. Fourth edition. Oxford: OUP, 1997; 573-603.
 - 9) Infections. In: Hunter JAA, Savin JA, Dahl MV. (eds). *Clinical dermatology*. Second edition. Oxford: Blackwell Science, 1995; 161-93.
 - 10) Hay RJ, Adriaans BM. Bacterial infections. In: Chapman RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM(eds). *Rook/Wilkinson/Ebling Textbook of dermatology*. Six edition. Oxford: Blackwell Science, 1998; 1097-1179.
 - 11) British Medical Association & Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. Anti-bacterial drugs(5.1). In: *British National Formulary*. Issue 41. London: BMJ books, 2001; 252-90.
 - 12) Jaffe GV, Grimshaw JJ. A clinical trial of hydrocortisone/potassium hydroxyquinoline sulphate ('Quinocort') in the treatment of infected eczema and impetigo in general practice. *Pharmatherapeutica*. 1986; 4: 628-36.
 - 13) Nolting S, Strauss WB. Treatment of impetigo and ecthyma. A comparison of sulconazole with miconazole. *Int J Dermatol*. 1988; 27: 716-9.
 - 14) Ruby RJ, Nelson JD. The influence of hexachlorophene scrubs on the response to placebo or penicillin therapy in impetigo. *Pediatrics*. 1973; 52(6): 854-9.
 - 15) Sharquie KE, al-Turfi IA, al-Salloum SM. The antibacterial activity of tea in vitro and in vivo (in patients with impetigo contagiosa). *J Dermatol*. 2000; 27(11): 706-10.
 - 16) Sewell DL. Bacteriology. In: McClatchey KD(ed). *Clinical laboratory medicine*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1994; 1111-68.
 - 17) Eells LD, Mertz PM, Piovonetti Y, Pekoe GM, Eaglstein WH. Topical antibiotic treatment of impetigo with mupirocin. *Arch Dermatol*. 1986; 122(11): 1273-6.
 - 18) Zaynoun ST, Matta MT, Uwayda MM, Kurban AK. Topical antibiotics in pyodermas. *Br J Dermatol*. 1974; 90(3): 331-4.
 - 19) Bass JW, Chan DS, Creamer KM, Thompson MW, Malone FJ, Becker TM, Marks SN. Comparison of oral cephalexin, topical mupirocin and topical bacitracin for treatment of impetigo. *Pediatr Infect Dis J*. 1997; 16(7): 708-10.
 - 20) Britton JW, Fajardo JE, Krafte-Jacobs B. Comparison of mupirocin and erythromycin in the treatment of impetigo. *J Pediatr*. 1990; 117(5): 827-9.
 - 21) Koranyi KI, Burech DL, Haynes RE. Evaluation of bacitracin ointment in the treatment of impetigo. *Ohio State Med J*. 1976; 72(6): 368-70.
 - 22) George A, Rubin G. A systematic review and meta-analysis of treatments for impetigo. *Br J Gen Pract*. 2003 Jun;53(491):480-7.
 - 23) Gilbert M. Topical 2% mupirocin versus 2% fusidic acid ointment in the treatment of primary and secondary skin infections. *J Am Acad Dermatol*. 1989; 20(6): 1083-7.
 - 24) Morley PA, Munot LD. A comparison of sodium fusidate ointment and mupirocin ointment in superficial skin sepsis. *Curr Med Res Opin*. 1988; 11(2): 142-8.
 - 25) Sutton JB. Efficacy and acceptability of fusidic acid cream and mupirocin ointment in facial impetigo. *Curr Ther Res* 1992; 51: 673-8.
 - 26) White DG, Collins PO, Rowsell RB. Topical antibiotics in the treatment of superficial skin infections in general practice—a comparison of mupirocin with sodium fusidate. *J Infect*. 1989; 18(3): 221-9.
 - 27) Jaffe AC, O'Brien CA, Reed MD, Blumer JL. Randomized comparative evaluation of augmentin® and cefaclor in pediatric skin and soft tissue infections. *Curr Ther Res* 1985; 38: 160-8.
 - 28) Demidovich CW, Wittler RR, Ruff ME, Bass JW, Browning WC. Impetigo. Current etiology and comparison of penicillin, erythromycin, and cephalexin therapies. *Am J Dis Child*. 1990; 144(12): 1313-5.
 - 29) McVicar J. Towards evidence based emergency medicine: best BETS from the Manchester Royal Infirmary. Oral or topical antibiotics for impetigo. *J Accid Emerg Med*. 1999; 16(5): 364-5.
 - 30) Stringel G, Bawdon R, Savrich M, Guertin L, Horton J. Topical and systemic antibiotics in the prevention of wound infection. *J Pediatr Surg*. 1989; 24(10): 1003-6.
- Bareggi SR, Pirola R, De Benedittis G. Skin and plasma levels of acetylsalicylic acid: a comparison between topical aspirin/diethyl ether mixture and oral aspirin in acute herpes zoster and postherpetic neuralgia. *Eur J Clin Pharmacol*. 1998; 54(3): 231-5.

3) アトピー性皮膚炎と白内障

I. はじめに

アトピー性皮膚炎の眼合併症として眼瞼皮膚炎、角結膜炎、虹彩炎、春季カタル、円錐角膜、白内障、緑内障、網膜剥離などが知られている。

眼合併症の機序としては(1)本来アトピー性皮膚炎に合併するもの、(2)治療に用いたステロイドの副作用、(3)ステロイド離脱に伴う皮膚炎に合併したもの、の3つ挙げられるが、厳密に区別することは難しいことが多い。これらの合併症のうち頻度と重症度を考えると特に重要なものは白内障と網膜剥離の二つであるが、その代表として白内障について歴史的背景も含めて総論的にまとめた。

II. 病 因

アトピー性白内障の病因についてはさまざまな説がある。主なものには(1)外胚葉由来である水晶体はアトピー性皮膚炎患者の皮膚同様に障害のターゲットになるというshock organ説^{1,2)}、(2)毛様体上皮が毒素・アレルゲンを放出するという説³⁾、(3)自己免疫反応に関与するという説^{4,5,6,7)}、(4)顔面の搔破・叩打によるという外傷説^{8,9,10)}、(5)好酸球顆粒蛋白であるMBP (major basic protein) やECP (eosinophilic cationic protein) が水晶体に沈着し眼内組織障害を引き起こすという説^{11,12)}、(6)レンズ上皮のアポトーシスが原因という説¹³⁾などがある。またステロイドの全身投与やステロイド点眼剤による白内障や緑内障の誘発は良く知られている。ステロイドはレンズ上皮を障害し、レンズの陽イオンの透過性を亢進させ、そのためにレンズが不透明になっていくと考えられており、おもに後囊下白内障をきたす^{14,15)}。また緑内障の発生に関しては、おそらくステロイドがtrabecular meshworkのglycosaminoglycanの分解を抑制するために、眼房水のoutflowが抑制され眼圧の亢進をきたすのではないかと考えられている¹⁵⁾。ステロイドによる白内障や緑内障の誘発は、ステロイドの投与量、投与方法、投与経路、個人のステロイドに対する感受性の違いなどに依存しているが、一般に白内障は局所投与より

も全身投与によって、逆に緑内障は全身投与よりも局所投与によって高頻度に誘発される¹⁵⁾。ステロイド点眼剤による眼圧の上昇は報告も多く、点眼剤使用例の30%にもものぼるという報告もある。市販の0.5%prednisolone sodium phosphateを50 μ l点眼すると、外用後13~15分後には測定可能な量のprednisoloneが眼房水内に検出され、60~240分後にはピーク(22.9~25.6 ng/ml)値に達し、およそ10時間後には検出できなくなる¹⁶⁾。一般に眼圧の上昇はステロイド外用剤の中止によって正常に復することが多いが、感受性の高い患者では外用中止後も継続することがある。また眼囲の皮膚へのステロイド外用剤によっても眼圧の上昇をきたした症例の報告もあり注意を要する^{17,18)}。一方、点眼剤による白内障の誘発は緑内障に比べ頻度は少ない。3年間にわたり、ステロイド点眼剤を使用した136例の報告では、2例の白内障の発生が認められたのみであった¹⁵⁾。しかしながら眼周囲の皮膚へのステロイド外用剤塗布によって白内障が発生したとする報告や吸入ステロイド剤によって白内障が生じたとする報告もある¹⁹⁾。思春期以降に再発あるいは増悪するアトピー性皮膚炎の好発部位は、顔面、頸部、上胸部、上背部、肘・膝関節部であり、ほとんどの症例でなんらかの形でステロイド外用剤が併用されているため、特に顔面へのステロイド外用が白内障の原因ではないかとする報告も見受けられる。

III. 歴史的背景

アトピー性白内障は古くから2つの型があることが知られている。1つは古典的アトピー性白内障と呼ばれる前囊下白内障であり、他の1つは後囊下白内障である。前囊下に始まる白内障は他に見られないので診断上の問題はないが、後者はステロイド白内障との鑑別に留意しなければならない²⁰⁾。しかしながら先述のようにステロイド点眼剤による白内障の発症頻度の低さを考えると、アトピー性皮膚炎患者における白内障の発症頻度はステロイド外用剤に起因すると結論づけるにはあまりにも高頻度である。アトピー性白内障とステロイド外用剤の関連を

論ずるにあたり、ステロイド外用剤が登場する以前のアトピー性白内障について歴史的考察を加えることは有意義であると考え。ステロイド点眼剤がはじめて臨床応用されたのは1950年、ステロイド外用剤がはじめて臨床応用されたのは1952年、本邦でステロイドの使用が認可されたのは1953年のことである。

乳児期より再発する湿疹を有し、喘息を合併している15歳女性に、わずか1年間の経過で急速に発症した両側性の白内障がDavisによって報告されたのは1921年に遡る²¹⁾。その後、1932年～1934年にかけてアトピー性皮膚炎という診断名がSulzbergerらによって確立されたが、1936年にはBrunstingによって、Mayo clinicでの101例（平均年齢22歳）のアトピー性皮膚炎患者の詳細な検討が報告されている²¹⁾。特筆すべきことは、患者の多くは成人初期にもかかわらず101例中10例に白内障を認めたことである。彼はこれを「juvenile cataract」と呼んだが、患者には内分泌異常やビタミン欠乏は全く認められないことより、この合併頻度の高さは偶然の一致とは考えられないと述べている。そして皮膚が外胚葉組織として過敏反応を起こす組織であるならば、同じく外胚葉由来である眼のレンズも同じような過敏反応のtargetとなりうるのではないかと想定している。その後彼は、眼科医BairらとともにMayo clinicを受診した1940年～1953年までの2784例のアトピー性皮膚炎患者のうち1158例の眼科検診を行っている²¹⁾。1158例中136例（男：女＝69：67, 11.7%）に典型的白内障を認め、うち79例には視力低下があり、39例は片側性、97例は両側性であった。視力障害を訴えた79例のうち、初めて視力障害を自覚した年齢は10代21例、20代38例、30代13例、40代5例、不明2例であった。視力障害を訴えなかった57例のうち検診ではじめて白内障が見つかった年齢は、10代19例、20代27例、30代8例、40代3例であり、やはり思春期～成人初期に集中していた。視力障害を伴った79例のうち34例は手術を要した。全症例で皮疹が数年来先行しており、136例中104例に乳児湿疹の既往歴があり、86例に喘息あるいは枯草熱の既往あるいは合併を認めた。また乳児期以後は、時おり関節部位に症状をみる程度に軽快していた発疹が、思春期以後に再び悪化・重症化し、しかも治療に抵抗することにも言及しており、この発疹の重症化に伴い白内障が

出現しはじめ、しかもその進行は非常に急速であると述べている²¹⁾。はっきりとした記載が残っている29例では、視力消失をきたすまでの期間は12日～1年以内であった。3例ではゆっくりと進行し、視力低下を経験してから完全に視力を失うまで3～10年経ている。結論として彼らは、アトピー性皮膚炎に伴う白内障は進行することも進行しないこともあるが、進行する場合は急速でしかもアトピー性皮膚炎の周期的悪化と関連していると述べている²¹⁾。さらに彼らは、その2年後に、白内障は認められたが視力障害のなかった前述の57例にアンケート調査を行っている。回答が得られた36例中6例に視力障害が出現し、内3例は白内障手術を受けていた。皮疹は9例で治癒、15例でかなり軽快、12例に中等度～高度の皮膚炎が継続していた。視力障害の出た6例はすべてこの12例の皮疹継続例に含まれていた²²⁾。このようにステロイド外用剤が登場する以前のアトピー性皮膚炎のおよそ10%前後に白内障が合併するという報告がみられるわけであるが、その後アトピー性白内障については本邦を含め多数の報告がなされるようになり、その頻度を表1に列記した。その合併頻度は0%～28%とさまざまであるが、ステロイド外用剤が臨床の場に登場する前後、あるいは洋の東西を問わず、10%前後とするのが妥当と思われる。また勝島らはステロイド外用剤を眼周囲に塗布した症例と塗布していない症例で後囊下白内障の頻度を比較したところ、塗布眼では120眼中12眼（10%）、非塗布眼では30眼中5眼（16.7%）で有意差を認めなかったことから、完全には否定できないがステロイド外用剤の影響は考えがたいと報告している²⁰⁾。

IV. その他の合併症

また白内障の合併だけでなく、網膜剥離もアトピー性皮膚炎の顔面の皮疹の増悪と並行して発症してくるとされている。その頻度を表2に列記した。勝島らはアトピー性皮膚炎75例中6例（8%）に網膜剥離（全例白内障も合併している）を認めている²⁰⁾。長崎らは、アトピー性皮膚炎に合併した網膜剥離16例を報告し、その原因として眼周囲の痒みが強いため患者が眼を強くこすったり叩いたりすることが考えられるのではないかと述べている²³⁾。

V. まとめ

以上のように、思春期以降に再燃してくるアトピー性皮膚炎は上半身、特に顔面、頸部、上胸部、上背部に本質的に好発してくること、これらの再発皮膚疹は元来治療への反応が悪く長期化しやすいこと、受験勉強などのストレスが更に皮膚疹の痒みを増強し難治性となること、皮膚疹が悪化するとそれに伴って眼合併症、特に白内障が発症しやすくなることを考えると、保湿剤やステロイド外用剤などを上手に使いながら、顔面皮膚疹の激しい悪化をきたさないようにこの時期を何とか乗り越えていく努力が患者にも医師にも必要である

表1. アトピー性皮膚炎と白内障の合併頻度

報告年	報告者	頻度
1936年	Brunsting ²¹⁾	10.0%
1949年	Katavisto	21.0%
1950年	Cowan&Klauder ²⁴⁾	8.0%
1955年	Brunsting ²⁾	12.0%
1959年	Kornerup&Lodin ²⁵⁾	3.0%
1960年	Korting	0.4%
1965年	Ingram ²⁶⁾	17.0%
1965年	Karelら ²⁷⁾	2.0%
1975年	西山ら ²⁸⁾	10.0%
1979年	松田ら ²⁹⁾	25.0%
1980年	Amemiyaら ³⁰⁾	25.0%
1980年	Christensen ³¹⁾	0 %
1984年	Garrityら ³²⁾	13.0%
1985年	Ueharaら ³³⁾	12.4%
1985年	西山ら ³⁴⁾	28.0%
1994年	勝島ら ²⁰⁾	17.3%
1995年	平野ら ³⁵⁾	20.0%
1997年	Matsuoら ³⁶⁾	22.9%
1997年	中野ら ³⁷⁾	23.8%
1999年	Nagakiら ⁹⁾	24.4%
1999年	Taniguchiら ¹⁰⁾	25.3%

表2. アトピー性皮膚炎と網膜剥離の合併頻度

報告年	報告者	頻度
1984年	Garrityら ³²⁾	1.0%
1994年	勝島ら ²⁰⁾	8.0%
1997年	中野ら ³⁷⁾	6.0%
1999年	Maruyamaら ³⁸⁾	8.2%
1999年	Taniguchiら ¹⁰⁾	11.4%

VI. 参考文献

- Sack S.: Report of case of cataract and neurodermatitis with tabulated summary of previously reported cases. *Ann Intern Med.* 1945;23:559.
- BRUNSTING LA, REED WB, BAIR HL.: Occurrence of cataracts and keratoconus with atopic dermatitis. *AMA Arch Derm.* 1955 Sep;72(3):237-41.
- Daniel R.: Allergy and cataracts. *JAMA.* 1935;105:481
- Coles RS, Laval J.: Retinal detachments occurring in cataract associated with neurodermatitis. *Arch Ophthalmol.* 1952;48:30
- Patel M, Shine B, Murray PI.: Antilens antibodies in cataract and inflammatory eye disease: an evaluation of a new technique. *Int Ophthalmol.* 1990 Mar;14(2):97-100.
- Ishikura R, Kato S, Nagata M, Tamai A, Ohama E.: Expression of stress-response protein 60 in lens epithelial cells in atopic cataract. *Jpn J Ophthalmol.* 1999 Mar-Apr;43(2):89-96.
- Ayaki M, Ohoguro N, Azuma N, Majima Y, Yata K, Ibaraki N, Singh DP, Ko V, Shinohara T.: Detection of cytotoxic anti-LEDGF autoantibodies in atopic dermatitis. *Autoimmunity.* 2002 Aug;35(5):319-27.
- Oka C, Ideta H, Nagasaki H, Watanabe K, Shinagawa K.: Retinal detachment with atopic dermatitis similar to traumatic retinal detachment. *Ophthalmology.* 1994 Jun;101(6):1050-4.
- Nagaki Y, Hayasaka S, Kadoi C.: Cataract progression in patients with atopic dermatitis. *J Cataract Refract Surg.* 1999 Jan;25(1):96-9.
- Taniguchi H, Ohki O, Yokozeki H, Katayama I, Tanaka A, Kiyosawa M, Nishioka K.: Cataract and retinal detachment in patients with severe atopic dermatitis who were withdrawn from the use of topical corticosteroid. *J Dermatol.* 1999 Oct;26(10):658-65.
- Yokoi N, Hirano S, Okamoto S, Matsumoto Y, Yokoi K, Ikeda T, Kinoshita S, Katoh N, Yasuno H.: Association of eosinophil granule major basic protein with atopic cataract. *Am J Ophthalmol.* 1996 Dec;122(6):825-9.
- Nakajima J, Mekada A, Nakamura J, Nishida Y, Tokunaga Y.: Expression of protein gene product 9.5 in the anterior lens epithelial cells of atopic cataracts. *J Cataract Refract Surg.* 2002 Nov;28(11):2035-9.
- Mihara E, Miyata H, Nagata M, Ohama E.: Lens Epithelial Cell Damage and Apoptosis in Atopic Cataract. *Histopathological and Immunohistochemical Studies.* *Jpn J Ophthalmol.* 2000 Nov 1;44(6):695-696.
- Jacob TJ, Karim AK, Thompson GM.: The effects of steroids on the human lens epithelium. *Eye.* 1987;1 (Pt 6):722-7.
- Renfro L, Snow JS.: Ocular effects of topical and systemic steroids. *Dermatol Clin.* 1992 Jul;10(3):505-12.
- McGhee CN, Noble MJ, Watson DG, Dutton GN, Fern AI, Healey TM, Midgley JM.: Penetration of topically applied prednisolone sodium phosphate into human aqueous humour. *Eye.* 1989;3 (Pt 4):463-7.
- Phillips RP, McLean IC, Taylor RJ, Forrester JV.: Steroid induced glaucoma: a report of two cases with a review of morbidity and prescribing in general practice. *Scott Med J.* 1990 Jun;35(3):81-4.
- Butcher JM, Austin M, McGalliard J, Bourke RD.: Bilateral cataracts and glaucoma induced by long term use of steroid eye drops. *BMJ.* 1994 Jul 2;309(6946):43.
- Allen MB, Ray SG, Leitch AG, Dhillon B, Cullen B.: Steroid aerosols and cataract formation. *BMJ.* 1989 Aug

- 12;299(6696):432-3.
- 20) 勝島晴美, 宮崎幾代, 関根伸子, 他.: アトピー性皮膚炎における白内障および網膜剥離の合併頻度. 日眼会誌 1994; 98(5): 495-500.
 - 21) Brunsting LA.: Atopic dermatitis(disseminated neurodermatitis) of young adults. Arch Derm Syph. 1936;34:935-57
 - 22) Brunsting LA, Reed WB, Bair HL.: Additional report on the occurrence of cataracts with atopic dermatitis. AMA Arch Derm. 1957 Dec;76(6):779.
 - 23) 長崎比呂志ほか: アトピー性皮膚炎に伴った網膜剥離の検討, 外傷との関連性について, 臨眼 1989;43:725-28
 - 24) Cowan A, Klauder JV.: Frequency of occurrence of cataract in atopic dermatitis. Arch Ophthalmol. 1950;43:759-68.
 - 25) Kornerup T, Lodin A.: Ocular changes in 100 cases of Besnier's prurigo (atopic dermatitis). Acta Ophthalmol (Copenh). 1959; 37: 508-21.
 - 26) Ingram RM.: RETINAL DETACHMENT ASSOCIATED WITH ATOPIC DERMATITIS AND CATARACT. Br J Ophthalmol. 1965 Feb; 49: 96-7.
 - 27) Karel I, Myska V, Kviclova E.: Ophthalmological changes in atopic dermatitis. Acta Derm Venereol. 1965; 45(5): 381-6.
 - 28) 西山千秋, 石川豊祥, 田代忠正, 浅井美代子: アトピー性白内障6例の経験. 臨皮 1975;29:959-64.
 - 29) 松田晴子, 雨宮次生, 上原正巳: アトピー性皮膚炎の眼所見について. 眼臨 1979;73:1239-43.
 - 30) Amemiya T, Matsuda H, Uehara M.: Ocular findings in atopic dermatitis with special reference to the clinical features of atopic cataract. Ophthalmologica. 1980;180(3):129-32.
 - 31) Christensen JD.: Frequency of cataract in atopic dermatitis. Acta Derm Venereol. 1981; 61(1): 76-7.
 - 32) Garrity JA, Liesegang TJ.: Ocular complications of atopic dermatitis. Can J Ophthalmol. 1984 Feb; 19(1): 21-4.
 - 33) Uehara M, Amemiya T, Arai M.: Atopic cataracts in a Japanese population. With special reference to factors possibly relevant to cataract formation. Dermatologica. 1985; 170(4): 180-4.
 - 34) 西山千秋, 江川知子: アトピー性白内障. 皮膚科MOOK 1985;No1:145-51.
 - 35) 平野眞也, 加藤則人, 安野洋一: 予後からみた成人型アトピー性皮膚炎の重症度の解析. 日皮会誌 1995;105(10):1309-15
 - 36) Matsuo T, Saito H, Matsuo N.: Cataract and aqueous flare levels in patients with atopic dermatitis. Am J Ophthalmol. 1997 Jul; 124(1):36-9.
 - 37) 中野栄子, 岩崎琢也, 小山内卓哉, 山本和則, 宮内恵: アトピー性皮膚炎の眼合併症. 日眼会誌 1997;101(1):64-68
 - 38) Maruyama I, Katsushima H, Suzuki J, Nakagawa T.: Pigmentation on anterior chamber angle in eyes of patients with atopic dermatitis. Jpn J Ophthalmol. 1999 Nov-Dec; 43(6): 535-8..