

現在、そしてこれからの皮膚科学 — とくに外用療法を中心として —

〈司会〉向井 秀樹 東邦大学医療センター大橋病院皮膚科 前教授
 浅井 俊弥 横浜市・浅井皮膚科クリニック 院長
 山本 俊幸 福島県立医科大学皮膚科学講座 教授
 馬場 直子 神奈川県立こども医療センター皮膚科 部長
 久保 亮治 神戸大学大学院医学研究科内科系講座皮膚科学分野 教授
 斉藤 隆三 元・東邦大学医療センター大橋病院皮膚科 教授

昭和の時代にステロイド外用薬が上市され、難治性や重症の皮膚疾患に対する治療に新たな道がひらかれた。しかしその後、マスメディアが副作用問題を報道し、ステロイドバッシングがおこったことで脱ステロイドやステロイド忌避患者が増えた。そうした時期を経て、現在は新たな治療薬が開発され外用療法の選択肢は増えている。その一方で、生物学的製剤を中心とする全身療法が急速に普及し、外用療法がなおざりになる可能性も指摘されている。

外用療法では丁寧な手技指導に加え、悪化要因除去を含めた生活指導により、病状が大幅に改善する症例が少なくない。したがって、皮膚科診療の基本は外用療法であり、適切かつ十分な治療手段であることを忘れてはならない。そうした観点から、本誌編集委員が、外用療法の有用性と今後の可能性について語り合った。

ステロイドの使用法は徐々に是正され 適応疾患に適量を使うようになった

向井 皮膚病領域における治療学の進歩は目覚ましく、さまざまな新規治療薬が導入されています。またそれらによって、長年管理に難渋していた皮膚疾患の治療手段が進展かつ多様化し、患者さんのQOL（生活の質）もより向上しています。そうした中、中等症程度の患者さんが毎日の外用療法の煩わしさから逃れるために、生物学的製剤等による全身療法を求めて紹介受診されてくることも少なくありません。しかし、全身療法がより普及すれば、皮膚科医の役割が縮小される可能性もあります。そこで本年の新春放談では、重症例に画期的な有用性を示す全身療法を肯定しつ

つも、それだけに依存せず、やはり皮膚科診療の原点である外用療法の適切かつ十分な使用も忘れてはならないことを再確認したいと思います。

それでは初めに、昨年3月まで編集委員長をお務めいただいた斉藤隆三先生に、外用療法の創生期からステロイド外用薬のⅠ～Ⅴ群のラインナップが揃

う時代までの流れについて、お話しいただきたいと思います。

斉藤 私が皮膚科医になったのは1960年代後半で、そのころの皮膚科外来や病棟では軟膏処置室を置いて、軟膏処置が盛んに行われていました。古典的な軟膏といわれるホウ酸亜鉛華軟膏（ボチ）が汎用され、それにイクタモール、グリテール、あるい



向井 秀樹(司会)

は施設によってはピオクタニンなどを混合するという軟膏もありました。タール剤は独特な臭いがあるために、それを嫌う患者さんもおられました。先輩医師たちはこの臭いが皮膚科らしくてよいといっていました。軟膏処置を行うために予めリント布にボチを伸ばしておくという作業が連日のように行われており、軟膏ベラが活躍していました。一方、関節リウマチの治療薬であるステロイドの抗炎症作用を皮膚疾患の治療に応用したステロイド軟膏が開発されました。その治療効果の優れていることから、従来の古典的軟膏処置が徐々に減り、ステロイド軟膏がやみくもにいろいろな皮膚疾患に使われるようになってきました。ただ、その当時のステロイド軟膏は現在とは異なり、種類が少なく、その使い方に問題があったと考えられる副作用がかなり多くみられました。ことに慢性疾患では長期に外用することになり、1980～1990年代にはアトピー性皮膚炎患者への不適切な長期外用療法による副作用の問題が社会的に大きく取り上げられ、ステロイド軟膏の使用禁止などを訴えるいわゆるステロイドバッシングがマスメディアを中心におこり、医療全体に大きな影響を与えました。そのような事態の鎮静化を図るために日本皮膚科学会、日本アレルギー学会は1993年にアトピー性皮膚炎の診療ガイドラインを作成し、ステロイド外用薬の適正使用に道筋をつけました。

ステロイド外用薬の使用法については、どの位の範囲にどの程度の量の軟膏を使ったらよいのかの目安になるfinger tip unit (FTU)と呼ばれる指標が知られていますが、Longらにより1991年に論文化され、その後世界的に普及しています。また、多くのステロイド軟膏の開発により、ステロイド軟膏のランク付けもなされ、どのようなランクの外用薬をどの部位にどの程度使うものかといった指針も作成されました。こうして、ステロイド軟膏の副作用の問題はほとんど取り上げられなくなっており、いまは落ち着いています。以上が皮膚科領域における

外用療法で、ステロイド軟膏が普及されるまでの流れです。

重層塗布や被覆材の工夫など 経験に基づく方法があってよい

向井 ステロイドバッシングを受けて診療ガイドラインが作成されたとのことでしたが、浅井先生、外用療法に対する当時の考え方やその後の工夫などについてお話いただけますか。

浅井 ステロイドバッシングは、私が医師になって5～6年目あたりに経験したことです。本当にたいへんな時代でした。近隣の医師からの入院依頼で、「脱ステロイド療法をお願いします」といわれたこともありました。あのころは、ステロイドに関する間違った認識が拡がり、医師の指導に耳を貸さない患者さんも少なからずおられました。ただ私自身も、本当にステロイドに頼るばかりが治療なのかといった思いはありました。アトピー性皮膚炎に限らず、丘疹紅皮症や乾癬でもそうですが、ステロイドによる治療で皮膚が菲薄化している患者さんをみるたびに、ステロイドはやめていく方向で考えなければいけないのではないかと思います。ただそう思いつつも、漫然とステロイドを継続してしまうことが個人的にはいまだにあるので、慢性疾患の外用療法はむずかしいといまも思っています。

そうした中、ステロイド外用薬を単に塗るだけでなく、そのあとに被覆するなり貼付剤を使っておおうなりといった工夫もされるようになりました。単純な方法ですが、湿潤性の局所をステロイド

外用薬の上に亜鉛華軟膏を塗布したリント布などでおおい、包帯を巻くといったことはいまも行っています。外用療法には決まったやり方があるわけではないので、重層塗布や被覆材の工夫など、先生方それぞれの経験に基づくいろいろな方法があってよいと考えています。



浅井 俊弥

ビタミンD₃/ステロイド配合剤など 外用薬の工夫は継続されている

向井 皮膚疾患の治療では、乾癬治療はかなり進展していると思います。私たちが若いころは、乾癬は入院治療をしても、またしばらくするとすぐに悪化するということを延々と繰り返していました。しかし現在は、重症の乾癬に対する新しい治療薬も開発されています。そういう意味では、外用療法の見直しも必要かもしれません。山本先生いかがでしょうか。

山本 私が皮膚科医になったのは1988年です。当時の外用薬はほぼステロイドだけで、その長期使用によって体部白癬を発症させた苦い経験もあります。そのころ、アンスラリン療法という治療法があることを教わりました。市販されている製剤ではないので、購入した試薬を院内調剤で0.1～1.0%に調整してもらいます。患者さんには入院していただき、非常に刺激のある塗布剤ですので、塗布30分後にお風呂で洗い流すショートコンタクトという治療を行います。頭部の乾癬治療用として最近開発されたクロベタゾール配合のシャンプーも、塗布後約15分で洗い流すので、これと同じ方法です。

その後、1993年に活性型ビタミンD₃製剤が出ました。それを契機に、ビタミンD₃製剤とステロイド外用薬の併用による治療が行われるようになりました。そして、ステロイド外用薬は毛細血管拡張、皮膚萎縮、毛包炎などの局所の副作用があるので、その後ビタミンD₃製剤をメインにする治療に切り替えることを目指しました。たとえば平日はステロイドを用い週末はビタミンD₃にする、あるいは朝晩で使い分けるなど、いろいろな施設でいろいろな工夫が行われました。ただ、患者さんは即効性のあるステロイドをどうしても好むため、結局は定着しなかったという印象があります。そうした中、2014年にステロイドとビタミンD₃の配合剤が上市され、現在はその軟膏だけでなく、ゲル剤やフォーム剤も開発されています。このように、いろいろな外用薬の工夫がいまでも継続されているのが乾癬治療の歴史だと思います。

向井 ビタミンD₃とステロイドの配合剤が開発されたことで、非常に便利になりました。戸倉新樹先生の浜松医科大学のグループは、配合剤のほうで制御性T細胞(Treg細胞)をより増加させるため、IL-17の抑制効果も高いことを報告しています。外用薬の進歩によってより高い効果が得られるようになったことは、医師と患者さん双方にとって大きな恩恵だと思います。

小児はおきているときは掻いてしまうので 就寝時に外用薬を塗るナイトケアを行う

向井 外用療法は、小児への指導でより苦労するように思います。馬場先生はどのように対応されてきたのでしょうか。

馬場 小児は軟膏を塗ってもすぐに掻き取ってしまうので、塗布した軟膏をいかに保護するかが重要になります。ですから、中等症から重症の小児にはまず重層塗布を行う必要があります。また、ステロイド外用薬は小児の皮膚では局所的な副作用がより強い印象があるので、長期使用にならないように、できるだけ早く治癒させて非ステロイド治療で維持することが大切です。したがって、早く治すためには必要十分量の外用薬を塗布しなければならないことを、患児や保護者にきちんと理解していただく必要がありますし、塗り方の指導も重要です。塗り薬ほど人によって使い方が違うものはありません。そのため、ただ処方するだけでは適切に塗布していただくけません。そこで、初診時はまず私自身の手で患児に塗ってみて、塗り方や塗る量をみせてから、次に母親、もしくは8歳以上なら患児本人に塗らせて

みる実演指導を必ず行っています。家で実際に塗るのは母親が多いと思いますので、とくに母親にはしっかり指導することが重要だと考えています。

向井 入院治療は選択しませんか。

馬場 重症例では入院治療も考えます。しかし、重層塗布を徹底すれば早く治癒しますので、



山本 俊幸

とにかく早く寛解導入してそれを長く維持することが大切です。ステロイド外用薬に加えて、免疫抑制薬のタクロリムス軟膏が2歳から使えるようになったときはとてもありがたかったです。2歳未満でも使えるようになればもっと嬉しいのですが、タクロリムス軟膏ではステロイド外用薬で危惧されるホルモン作用による副作用がみられないので、ステロイドで早く炎症を鎮静化させてからなるべく早くタクロリムス軟膏に切り替えることを基本にしています。ただ、小児は日中おきているときは掻きたいだけ掻いてしまいます。せめて夜寝ている間だけでも安静にして薬を効かせたいので、就寝前に十分量の外用薬を塗り、ボチシートや包帯、または手軽に使えるチュビファスト®や木綿の手袋などで保護して寝ていただくようにアドバイスしています。

向井 おきているときは、子どもはなんでも触りたがりますから、ナイトケアですね。

馬場 はい、昼間は手は使いたい放題で、舐めたり、爪噛みなどもしますから、とても手のケアはできませんので、ナイトケアしかないと思います。

遺伝子変異は修正できなくても メカニズムがわかれば症状は治せる

向井 昨年4月から編集委員になっていただいた久保亮治先生は、8月に神戸大学の教授に就任されましたが、アトピー性皮膚炎におけるバリア機能障害の研究で知られています。そこでそのご研究を含め、ステロイド外用療法の意義についてお話しいただけますか。

久保 私は1994年に皮膚科医になりました。そのころは、アトピー性皮膚炎の患者さんにはステロイドの外用薬しか治療手段がなかったのですが、なぜステロイドがよいのか、どのように効いているのかといったことはまったく説明できなかった時代です。それでも先輩から教わったとおりにステロイドの外用療法を行っていたのですが、それが本当に正しいのか確信をもてず、納得のいかない気持ちで診療してしまし

た。それで96年からいったん臨床を離れ、基礎研究に携わりました。そして10年後に再び臨床に戻ったところ、フィラグリンの欠損がアトピー性疾患につながるということが報告されていました。私もそれに興味をもち、フィラグリンや角層、タイトジャンクションなどのバリア機能の研究を始めました。それで、炎症がタイトジャンクションを緩め、タイトジャンクションが緩んでいるときにつくられる角層が非常に脆弱になるため、バリア機能低下の理由が角層にあることがわかってきました。つまり、炎症を止めなければしっかりした角層のバリアが戻ってこないということです。ところが、ステロイドで炎症を止めても、角層は20〜30層積み重なっているため、一番下からよい層を1日1枚ずつつくっていったとしても、すべてがよくなるのに20〜30日はかかります。つまり、その間ずっと炎症を止めておかなければ、しっかりしたバリアは戻ってこないことになります。タクロリムス軟膏やステロイドを用いたプロアクティブ療法では気づかないうちにおこる微小の炎症を抑えるため、よいバリアを保ち続けることができると考えられます。

私が携わってきたバリアの研究からは、よい皮膚バリアを回復させるためには炎症をしっかり止めることが重要だということです。たとえば、手湿疹は治りにくいのですが、手の角層は分厚いので、すべての層をよい角層につくり変えるのには時間がかかるわけです。手湿疹が同じ部位に繰り返しおこることが多いのは、その繰り返す場所の角層バリアが不十分だからと考えられます。バリアの回復には炎症をしっかり抑えることが重要ですから、痒くなく

なったといった程度で外用療法をやめたら絶対に治りません。バリア形成の仕組みを考えれば、よい角層バリアを復活させるためには、ステロイドで1〜2カ月徹底して炎症を抑えなければなりません。いずれにしても、炎症を抑え、よい角層バリアを取り戻すためには時間がかかります。すなわち、辛抱強く治療



馬場 直子

を継続する必要があるわけですが、少なくともその必要性を患者さんに根拠を示しながら説明できるようになったことは大きな成果だと思っています。

これまでの研究でもう1つ得られた成果は、ランゲルハンス細胞がタイトジャンクションバリアの外側から抗原を取得するのをみつけたことです。炎症があるからランゲルハンス細胞は腕を外に伸ばして外から抗原を集めるのです。それがアレルギーの感作にも関与していると考えています。小児の早い時期、乳児の湿疹の時期からしっかり炎症を抑えて、よいバリアを維持すれば、アレルギー感作もおそらく予防してくれるはずです。

向井 遺伝性疾患についても研究されているとお聞きしています。

久保 皮膚症状をおこす遺伝性疾患の1つにCHILD症候群があります。これは希少疾患ですが、コレステロール合成系の経路に存在する酵素の欠損症です。欠損している酵素のところでコレステロール合成系がせき止められ、そのせき止められたところの手前の物質が蓄積して炎症をおこしていると考えられています。そのため、その上流を止めればよいということで、米国のPallerらがスタチンはどうかと考え、スタチンの塗布剤を用いた検討を行いました。その結果、CHILD症候群の皮膚症状(皮疹)に著効を示したので、私はその論文を読んだころ、たまたまCHILD症候群が疑われる患児に遭遇し、早速アトルバスタチンを砕いてそれを塗り薬にして塗布したところ、やはり著効しました。それは私にとってもエポックメイキングな経験で、遺伝性疾患で生まれつきの遺伝子変異は修正できなくても、症状のメカニズムがわかり、そのメカニズムのキーになる分子を抑えられれば症状は消失することが確認できたわけです。まさに目から鱗が落ちるような経験でした。

先のPallerらは、一部の先天性魚鱗癬様紅皮症の炎症症状がTh17のブロッカーで抑えられることも確認しています。LEKT欠損により重度の角層バリア障害をきたすネザートン症候群では、ヒト型抗ヒトIL-4/13

受容体モノクローナル抗体デュピルマブが効く可能性が示されています。先天性の疾患でもメカニズムがわかれば、新しいアイデアで少なくとも症状はうまくコントロールできる可能性があります。そうした報告がいくつもあるので、すごい時代になったと思っています。

外用療法ではスキンケアとともに悪化要因を除去する指導も必要

向井 乾癬治療では生物学的製剤も新たな選択肢になりつつあります。ただ下腿の前面など、生物学的製剤でも治らない部位があることが指摘されています。その理由として、そこにはレジデントメモリーT細胞が多く残っていて、それが悪さをするといわれます。山本先生、そうした場合はやはり外用アプローチになりますか。

山本 外用薬でも効きにくい部位はあります。たとえば、頭と爪はよく知られており、下腿もそうです。外用薬は安価で副作用が少ないというメリットはありますが、自宅での外用療法の処置時間が30分を超えると患者さんの満足度が極端に落ちるといわれています。また、PASIクリアまで達成できる生物学的製剤と比較すると、どうしても効果は少ないといわざるをえません。

向井 PASI 75あたりでとどまっている患者さんに外用薬の使用状況を聞くと、「内服薬で痒みがとれているので、外用薬をそれほど使わなくても満足している」とおっしゃる患者さんがけっこうおられます。しかしそういう患者さんでも、重層塗布などで外用療法をしっかりと行えばきれいに治ることが少なくありませ

ん。ですから、病変が残っている部分に外用療法をしっかりと行うように指導することも、意味があるのではないかと思います。

山本 そうですね。シクロスポリンが導入されたころも、従来の治療に比べると効果はより高かったのですが、残存病変に対してはシクロスポリンの増量ではなく、外用療法を工夫してい



久保 亮治

ました。たとえば、頭部がなぜ治りにくいのかはよくわかっていませんが、単純に毛のあるところは腋窩もそうですが治りにくいと思っています。それから、痒みが強かったり鱗屑を落とそうとして毎日力を入れて洗髪してしまうので、治りにくいという側面もあると思います。さらに、頭部はテンション(張力)がかかっている部位なので治りにくいと考えられるかもしれません。頭部の手術で切開線を入れると、すぐに開くほうに力が働くので、かなりテンションが高いことがわかります。

向井 そうしたことは、患者さんは意外に知らないのです。外用療法の指導と一緒に注意喚起したほうがよさそうですね。

馬場 そう思います。外用療法ではスキンケアや洗い方もセットにして指導する必要があります。とくにアトピー性皮膚炎の患児には、外用薬の塗り方の指導の前にまず洗い方の指導が必要です。1日1回は洗剤の泡で擦らず優しく洗い、そのあとはシャワーでよく洗い流すようにと指導しています。

向井 洗髪も含め、外用療法では悪化する要因に対する生活指導も大切だと思います。たとえば肥満の人は治りにくいので、ダイエットを指導すると外用療法の効果がより高まります。それから、乾燥していると無意識に掻いてしまうので、Köbner現象も生じます。そういう意味では、冬の乾燥には注意が必要です。昔よく、幼稚園で乾布摩擦をしていましたが、これもとんでもないことですね。

馬場 ありえないです。皮膚バリアは絶対に壊してはならないという意識をもってほしいと思います。バリア機能にとってもっとも大切な角層をこそげ落としてしまうことになる垢すりなんてとんでもない、絶対にだめですとお話ししています。とにかく愛護的な洗い方も含めたスキンケア指導が大事だと思います。

久保 皮膚の表面に残った抗原から感作することもあるので、1日1回はきちんと洗うように指導することはとても大切です。

馬場 いまだに、「洗わないほうがいい」「石鹸は使うな」「ぬるま

湯でさっと落とすだけでいい」と指導されている先生もおられます。きちんと洗うだけでもよくなることを、もっと周知しなくてははいけませんね。

病態生理の理解が進めば いまは難治の皮膚疾患でも制御可能に

向井 それでは斉藤先生、最後に本日の総括をお願いします。

斉藤 皮膚科の治療法も他領域と同様に、疾患の病態生理の解明によって進展していきます。すでに、アトピー性疾患の病態解明はかなり進んできており、そうした流れがほかの皮膚疾患にも拡大していくことが期待されます。たとえば、乾癬の研究は昔は話題にもならなかったのですが、乾癬学会はいつまで続くのだろうと心配したことがあります。それこそゲッケルマン療法と呼ばれるコールタール軟膏を塗布するだけの治療が長年続けられていました。しかしその後、光線療法が生まれ、続いてビタミンD₃製剤が開発され、最近では生物学的製剤が使われるようになりました。病態生理の理解が進めば、まったく新しい外用療法が確立される可能性もあります。ですから、われわれ医師に求められる姿勢は、とにかく皮膚疾患の理解に努め、外用療法を含めた適切な治療を常に検討することだと思います。

向井 ありがとうございます。皮膚領域での研究が進めば、現状では治療手段が少ない皮膚疾患でもコントロールできる時代が必ずくるはずで、その一方で、時代は変わったとしても、皮膚科治療の原点はやはり外用療法にあると思います。本日は、適切かつ効果の高い外用療法、副作用をできるかぎり回避する方法など、さまざまな角度からお話しいただきました。

今回の新春放談の内容を参考にさせていただき、本年も先生方の日常診療に役立てていただくことを編集委員一同、心より願っております。今年も『皮膚病診療』をご愛読いただきますよう、よろしくお願いいたします。



斉藤 隆三