

# マルホ皮膚科セミナー

2010年7月8日放送

第60回日本皮膚科学会中部支部学術大会⑦

シンポジウム3「ひと工夫を加えよう軟膏療法に」より

## 「外用療法のエビデンス」

日本医科大学 皮膚科 准教授  
幸野 健

本日は外用療法のエビデンスについてお話しします。昨今、医療情報のエビデンス・レベル評価が重視されます。面倒臭いという面もありますが、医療の科学性、信頼性、透明性を担保するものであり、医療の社会性という点からも非常に重要なことであります。

### エビデンス・レベル

エビデンス・レベルとしては、システマティック・レビューが最高とされます。これは専門家が様々な医療情報のエビデンス・レベルを評価・要約し、一定の推奨度を提示したものです。アトピー性皮膚炎に関し、我が国では九州大学皮膚科の古江教授を中心にシステマティック・レビューが公表されており、九州大学皮膚科ホームページで閲覧可能です。最新版も間もなく発表される予定です。

まず、このようなシステマティック・レビューを熟読し現在のエビデンス状況を把握することをお勧めします。というよりも、ある分野のシステマティック・レビューがある場合、それを通読していない人はエキスパートとは認められないでしょう。最近、日本皮膚科学会より公表されているEBMに則った診療ガイドラインもシステマティック・レビューに近いものと考えてよいでしょう。

九州大学医学部 皮膚科学教室 TDPへ  
Kyushu University Graduate School of Medical Sciences, Department of Dermatology

### アトピー性皮膚炎 ステロイド外用薬、タクロリムス外用薬、保湿外用薬の有益性は明らか

—よりよい治療のための Evider—

- 序文
- 主任研究者/分担研究者/研究協力者一覧
- 評価表・評価法(総論)  
アトピー性皮膚炎治療のシステマティック・レビュー作成に関して—
- ステロイド外用療法  
▶ 医療関係者向け ▶ 一般向け(健康誌) <準備中>
- タクロリムス外用療法  
▶ 医療関係者向け ▶ 一般向け(健康誌) <準備中>
- 抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬  
▶ 医療関係者向け ▶ 一般向け(健康誌) <準備中>
- スキンケア  
▶ 医療関係者向け ▶ 一般向け(健康誌) <準備中>
- 食物アレルギー/除去療法  
▶ 医療関係者向け ▶ 一般向け(健康誌) <準備中>
- 環境アレルギー  
▶ 医療関係者向け ▶ 一般向け(健康誌) <準備中>

研究「アトピー性皮膚炎の既存治療法のEBMに普及」(主任研究者:古江(教授)(2002~2004年)完成されています。執筆者の許可なく、コピー・転写等の内容に関する問い合わせは、主任研究者/監査員までご連絡下さい。

システマティック・レビューと並び、メタアナリシスもエビデンス・レベルが極めて高いものです。これは複数のエビデンスを統計学的に統合したもので、複数の報告で相反する結果が出ていても、結論付けることができる便利なものです。メタアナリシスまで行われて、エビデンスは確実にと言えます。

一方、エビデンスの問題点も知っておくべきでしょう。エビデンス・レベルの高いランダム化比較試験は主に製薬会社主導で行われており、会社にとって興味のない薬剤については行われない傾向があること、ネガティブ・データは発表され難い問題などがあります。世界不況の中、ランダム化比較試験は減少しており、我々はランダム化比較試験以外のエビデンスの評価に関する厳しい鑑識眼を養っておく必要があります。また、臨床試験においては中等症のコンプライアンス良好な患者が対象とされており、臨床現場で遭遇する患者さんがそれに相当するかも考える必要があります。

**エビデンスのレベルと推奨度の決定基準(皮膚慢性腫瘍グループ)**

A. エビデンスのレベル分類	
I	システマティック・レビュー/メタアナリシス
II	1つ以上のランダム化比較試験による
III	非ランダム化比較試験による
IV	分析疫学的研究(コホート研究や症例対照研究による)
V	記述研究(症例報告や症例集積研究による)
VI	専門委員会や専門家個人の意見*

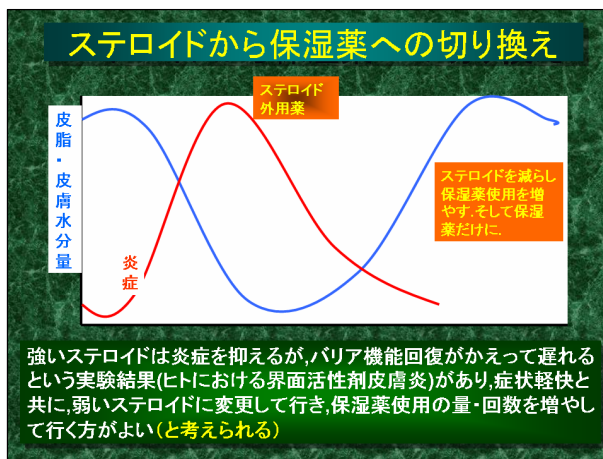
B. 推奨度の分類*	
A	行うよう勧められる (少なくとも1つの有効性を示すレベルII以上は真実のレベルIIのエビデンスがあること)
B	行うよう勧められる (少なくとも1つ以上の有効性を示す真実のレベルIIが真実のレベルIIあるいは非常に真実のIVのエビデンスがあること)
C1	行うことを考慮してもよいが、十分な根拠*がない (真実のIII-IV/真実の真実のVあるいは真実が認められるVI)
C2	根拠*がないので勧められない(有効のエビデンスがない、あるいは無効であるエビデンスがある)
D	行わないよう勧められる(無効あるいは有害であることを示す真実のエビデンスがある)

\* 基礎実験によるデータ及びそれらから導かれる理論はこのレベルとする。  
\* 根拠とは臨床試験や疫学研究によるものである。  
\* 本文中の推奨度は必ずしも表裏に一致しないものがある。国際的にも皮膚慢性腫瘍診療に関するエビデンスが不足している状況、また海外のエビデンスがそのまま我が国に適用できない実情を考慮し、おりに実用性を勘案し、(エビデンス・レベルを示した上で)委員会のコンセンサスに基づき推奨度のグレードを決定した箇所があるからである。

## ステロイド外用薬のエビデンス

第一に、ステロイド外用薬についてのエビデンスですが、アトピー性皮膚炎はじめ各種皮膚疾患に対するその有効性を証明するエビデンスには非常にレベルの高いものが多く、有益性に関しては言うまでもありません。また、中等症のアトピー性皮膚炎に対してステロイド外用回数の効果がメタアナリシスされており、1日1回外用するのも、2回以上外用するのも効果に差がないことが証明されています。他方、ステロイド外用薬の強さ、すなわちランクは専門家の経験則で決定されており、エビデンス・レベルとしては少し脆弱な面があることを知っておきましょう。特にジェネリックのランクはほとんどよく分からないというのが実情です。このようなエビデンス状況を知った上で、臨床現場に臨まなければなりません。

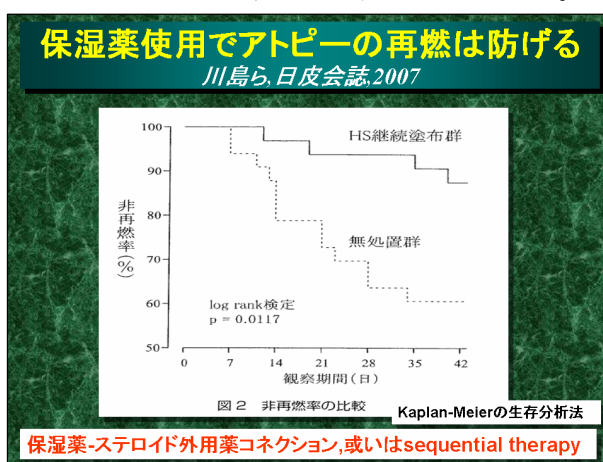
また、強いステロイドは炎症を抑えますが、バリア機能回復がかえって遅れるというヒトでの界面活性剤皮膚炎に関する実験結果があり、症状軽快と共に、弱いステロイドに変更して行き、保湿薬使用の量・回数を増やして行く方がよい、つまり、ステロイドから保湿薬への切り



換えが重要だということが示唆されています。この根拠は基礎研究の成果ですが、今後、ヒトの臨床レベルで有益なエビデンスにまで引き上げる努力がなされることが待たれます。

## 保湿外用薬のエビデンス

第二に保湿外用薬のエビデンスについてお話します。保湿薬に関しては従来、あまり高いエビデンスの研究は少ないとされていたのですが、最近、東京女子医大の川島教授らにより、ヘパリン類似物質の保湿薬、ヒルドイドソフトの連続使用により、アトピー性皮膚炎の再燃が防げることが、高いエビデンス・レベルの臨床試験により証明されました。また、アトピー性皮膚炎患者さんの乾燥した皮膚ではバリア機能障害が起こっており、アレルギーが皮膚から侵入すること、乾燥で痒み閾値が低下するということに関するエビデンスも提示されています。抗原侵入予防効果はセラミド>ワセリン>ヘパリン類似物>尿素の順に弱くなることが三重大学の水谷教授らにより証明されました。ワセリンは塗り心地が悪く、セラミドは高価で速効性が劣りますし、尿素は亀裂・ビラン部で刺激がありますので、保険薬としてまず選択すべきはヒルドイド等であると言えます。アトピー性皮膚炎患者さんの経表皮水分喪失量は健常人の2-3倍というエビデンスもあり、その喪失カロリー量は大変なもので、重症アトピー患者では抗利尿ホルモン値が上昇しているというエビデンスも提示されています。つまり、アトピー性皮膚炎では保湿薬は非常に重要なものであると言えます。従って、ステロイド-保湿薬コネクションが重要です。症状が強い時は強力なステロイドで寛解導入し、中等症になればステロイド外用1日1回、保湿薬1日1回を使用させ、寛解に達すれば、ステロイドは週2回。後は保湿薬を連日外用させる必要があります。これは、炎症が軽快してもバリア機能回復に3-4週かかるというエビデンスがあるためです。保湿薬は「ついで」に処方するものではありません。皆様もステロイドと保湿薬のどちらを多く処方しているか、お考え下さい。



保湿薬-ステロイド外用薬コネクション, 或いはsequential therapy

第三に、プロトピックなどカルシニューリン阻害薬のエビデンスですが、その有効性に関して論を待ちません。最近、保湿薬-ステロイド-カルシニューリン阻害薬コネクションに関する高質のエビデンスが提示されました。つまり、ドライスキンのみならず保湿薬外用、痒みや紅斑など炎症の徴候が出れば直ちにカルシニューリン阻害薬を外用させ、炎症が強まれば強力なステロイド外用薬と保湿薬を併用させることが最も推奨される治療であることが証明されました。

第四に、痤瘡つまりニキビの外用薬のエビデンスです。アダパレンのエビデンスについ

ては言うまでもありませんが、これにクリンダマイシン外用を併用することで有益性がさらに上昇するというエビデンスが報告されています。このように、今後は複数の確実なエビデンスの発展的組み合わせが検証されることが重要となるでしょう。

## 活性型VD<sub>3</sub>外用薬のエビデンス

第五に、乾癬に対する活性型ビタミンD<sub>3</sub>外用薬のエビデンスについてお話しします。ごく最近、我々は、先に述べましたメタアナリシスによって、マキサカルシトールつまりオキサロールが最も強力な乾癬治療外用薬であることを証明しました。また、オキサロールとステロイド外用薬の併用が、乾癬に対する最も優れた外用治療であることも証明しました。メタアナリシスでは、エビデンスはフォレスト・プロットという区間推定の図で表示されますが、これは” $P < 0.05$ ”という点推定の問題点を打破するもので、今後、このようなエビデンス提示が標準とされるべきと考えます。エビデンスはフォレスト・プロットで示され、メタアナリシスされてこそ、真の知識になり得るからです。

第六に、ユベラ、アズノール、オイラックス、レスタミン、亜鉛華軟膏などの繁用される外用薬について述べます。これらに関しては大規模な臨床試験が行われておらず、現時点ではエビデンスが曖昧と言わざるを得ないのは残念なことです。これらについても、今後、臨床試験が実施され、エビデンスとして確立させて行くことが我々皮膚科医の使命と言えるでしょう。

最後に総括です。皮膚科外用療法のエビデンスには確固とした領域と脆弱な領域があることを熟知し、工夫してそれらに立脚することが重要であることを認識して頂きたいと存じます。

