

Table of contents

Atopic Dermatitis: Better Understanding and Treating this Complex Disease 1
 An Editorial Supervisor's Comment 8

Vol.05

MARUHO DERMA REPORT

マルホデルマレポートのバックナンバーは下記URLからご覧になれます
<http://www.maruho.co.jp/medical/>

Atopic Dermatitis: Better Understanding and Treating this Complex Disease

Experts share advice on treatment regimens and highlight recent research that gives insight into atopic dermatitis

Although the value of newer barrier-repair treatments for atopic dermatitis (AD, also called eczema) has yet to be proven in rigorous studies, dermatologists continue to find novel uses for existing therapies and to learn more about factors that contribute to the disease.

Evolving Understanding of AD's Complexity

"There's been a tremendous amount of research over the last few years that's evolving our understanding of the disease process," says Lawrence F. Eichenfield, MD, chief of pediatric and adolescent dermatology at Rady Children's Hospital San Diego, and the University of California, San Diego. "We understand that AD is a complex entity, with multiple genetic and environmental factors that contribute to its development."

Like a variety of other inflammatory conditions, including asthma and food allergy, AD is much more common than it was 3 decades ago, Dr. Eichenfield notes.

"We see the worst AD in people who have other components of the atopic triad, which includes asthma and allergic rhinitis," says Alan B. Fleischer, Jr., MD, professor and chair of dermatology at Wake Forest University in Winston-Salem, North Carolina. These diseases tend to occur in concert, he notes, "And often the AD comes first to portend the development of the other two diseases."

Regarding treatments, experts say topical corticosteroids remain the mainstay for inflammatory AD. "Topical calcineurin inhibitors (TCIs) are also very commonly incorporated into regimens of care, for use both in delicate skin areas that may experience a higher rate of atrophy with topical corticosteroids and in steroid-sparing regimens," says Dr. Eichenfield.

Rotating Regimens

Since the introduction of TCIs, says Amy S. Paller, MD, professor

アトピー性皮膚炎：複雑な疾患の良き理解とその治療

アトピー性皮膚炎の治療法に関する専門医の助言および最新の研究ハイライト

アトピー性皮膚炎（AD：湿疹を症状とする代表的な皮膚疾患）に対する最新のバリア修復療法の真価は、現時点では厳正な試験を経て立証されたものではないが、バリア修復の今までの治療法に対する新たな適用法が次々と見出されており、また疾患そのものについても多くのことが明らかにされつつある。

ADの複雑さに関して深まる理解

「ここ2～3年の間におびただしい数の研究が行われ、AD発症過程に関する理解が深まっています」と語るのは、Rady小児病院サンディエゴの小児・思春期皮膚科長であり、カリフォルニア大学サンディエゴ校で教鞭をとるLawrence F. Eichenfield氏。「ADの実体は複雑で、その発症には多数の遺伝的要因や環境的要因が関与していることが明らかにされています」。

同氏によれば、ADは、喘息や食物アレルギーなどの他のさまざまな炎症性疾患と同様に、30年前に比べはるかにありふれた疾患になっているという。

「最も重症のAD患者は、ADとともに三大アトピー疾患を構成する喘息、アレルギー性鼻炎を併発している患者です。これらの3疾患は一連で発症する傾向がありますが、しばしばADが他の2疾患の前兆となります」とWake Forest大学（ノースカロライナ州、ウィンストン・セーラム）の皮膚科主任教授であるAlan B. Fleischer, Jr.氏は指摘する。

炎症性のADの場合、治療は依然としてステロイド外用薬が中心であると専門医は考えている。「ステロイド外用薬で萎縮が起る可能性が高い皮膚の脆弱な部分の治療や、ステロイド減量の際には、局所カルシニューリン阻害薬（TCI）も非常によく使われています」とEichenfield氏は述べている。

薬剤のローテーション

ノースウェスタン大学（シカゴ）の皮膚科主任教授であり、小児科教授でもあるAmy S. Paller氏は、TCIが市場導入されて以

and chair of dermatology and professor of pediatrics at Northwestern University in Chicago, “We’ve gotten a better feel for how to use a rotational system. In addition to choosing to use the TCIs for more sensitive areas, most of our patients use a combination of topical corticosteroids at some points and TCIs at others.”

When patients experience flares, she explains, “We put them on a medium-strength or stronger topical corticosteroid to quickly get it under control. Then we might wean them down to a TCI. In essence, we are not chronically exposing patients to topical corticosteroids, or to TCIs exclusively. Rather, using a rotational system, we are incorporating both forms of topical immunosuppression to do a better job for patients, presumably more safely.”

“A more novel approach involves intermittent use of anti-inflammatory therapy — either topical steroids or TCIs — on normal skin to prevent flares,” says Eric Simpson, MD, assistant professor of dermatology at Oregon Health & Science University in Portland. Recently, Dr. Simpson and other researchers have shown that three times weekly application of tacrolimus to normal skin to prevent flares significantly increases patients’ flare-free days versus placebo (mean: 174 days for tacrolimus; 107 days for vehicle; $P=0.0008$).¹

Exploring the Reasons for Barrier Breakdown

Exciting research into AD’s etiology has launched a host of products aimed at repairing the skin’s barrier function, notes Dr. Paller.

Filaggrin Mutations

In particular, researchers have proven that filaggrin mutations cause ichthyosis vulgaris.²

“Many of our patients with AD also have ichthyosis vulgaris,” says Dr. Paller. “Researchers have shown very clearly that no matter which population you look at, there’s a strong link between ichthyosis vulgaris and AD. And that link occurs through the filaggrin mutations and the presumed decrease in barrier function.” Independently of mutations, she adds, filaggrin expression decreases in the presence of interleukins 4 and 13, which show increased expression in AD.

“Individuals who have the filaggrin mutations and AD have a much higher tendency to have higher IgE levels, allergic sensitization, asthma, and persistent AD into later childhood and adulthood,”³ Dr. Eichenfield says, adding that dermatologists have long known that dry skin is part of AD. “We’re now understanding that dry skin in some cases is associated with these genetic abnormalities in the skin barrier,” he says.

Cathelicidin Deficiency

Additional research has shown that the skin of patients with AD is deficient in cathelicidins. “What’s new is that there have been some studies showing that oral vitamin D can improve the innate immune system’s function” and suggesting that this treatment could improve AD,⁴ says Dr. Eichenfield.

“It’s too soon to recommend oral vitamin D to patients, because we don’t know if it’s clinically useful,” Dr. Eichenfield says, but he notes that oral vitamin D provides “a very interesting area for further exploration.”

The role of lipids

Instead of merely targeting inflammation with steroidal or non-steroidal agents, adds Dr. Eichenfield, “We may have targeted

来、「薬剤のローテーションを行う際により感覚がつかめるようになりました。皮膚のより鋭敏な部分に TCI を追加する以外にも、ほとんどの患者に、ある部分にはステロイド外用薬を使用し、他の部分には TCI を使用して両者を併用しています」と語る。

皮膚に発赤が生じたときは、「すばやく症状を抑えるために中強度以上のステロイド外用薬を使用し、ステロイド離脱後に TCI に移行します。基本的に、ステロイド外用薬や TCI を漫然と単独で使用することはありません。患者にとってよりよい効果が得られるよう、ローテーション方式によりどちらの局所免疫抑制薬も取り入れています。おそらくその方が安全だと思います」と Paller 氏は説明する。

「さらに新しいアプローチとして、発赤の予防に対しステロイド外用薬か TCI のいずれかを正常な皮膚に間欠的に使用する抗炎症療法があります」と語るのはオレゴンヘルスサイエンス大学（ポートランド）の皮膚科准教授 Eric Simpson 氏。最近、Simpson 氏らは、発赤予防のために正常な皮膚にタクロリムスを週 3 回塗布すると、再燃までの期間が平均 174 日と、プラセボ使用時の平均 107 日に比べ有意に延長することを明らかにした ($P=0.0008$)¹。

バリア破壊の理由を探る

AD の原因に関する興味深い研究により、皮膚のバリア機能の修復を目的とした多くの製品が生まれていると、Paller 氏は述べている。

フィラグリン変異

中でも注目される原因はフィラグリン変異で、これが尋常性魚鱗癬を引き起こすことが確認されている²。

Paller 氏によれば、「われわれが治療している AD 患者にも、尋常性魚鱗癬がみられる人は少なくありません」という。「複数の研究により、集団の特性を問わず、尋常性魚鱗癬と AD との間に強い関連があることが明瞭に示されています。またこの関連はフィラグリン変異によるものであり、推定されているバリア機能の低下に由来するものです」と同氏。また、AD において発現の増加が認められているインターロイキン 4 および 13 の存在下では、変異とは関係なく、フィラグリンの発現は低下すると同氏は補足する。

Eichenfield 氏は、「フィラグリン変異のある AD 患者では、IgE 高値、アレルギー感作、喘息などを生じ、AD が小児期後期から成人期に至るまで持続する傾向がはるかに高くなります³」と述べ、乾燥肌が AD の一部であることは皮膚科医の間で以前から知られていたと補足する。「現在では、乾燥肌は皮膚バリアにおけるこれらの遺伝子異常と関連する場合があるものと理解されています」。

カテリシジン欠乏

また別の研究により、AD 患者の皮膚ではカテリシジンが欠乏していることが明らかにされている。「新たな成果として、経口ビタミン D が自然免疫の機能を改善する可能性が示され、ビタミン D の投与により AD が改善し得ることが示唆されています⁴」と Eichenfield 氏は述べている。

同氏は、「経口ビタミン D が臨床的に有用かどうかは明らかになっていないので、まだ患者に推奨するには早すぎますが」と前置きしながらも、「今後、詳細な検討が待たれる非常に興味深い領域です」とコメントした。

脂質の役割

さらに Eichenfield 氏は、炎症のみを標的としてステロイド系薬剤や非ステロイド系薬剤を使用する代わりに、「乾燥肌や皮膚バ

therapies that may minimize the problems with dry skin and the skin barrier.”

Accordingly, investigators are examining the role of lipids. “We’ve known for a long time that ceramide is deficient in patients with AD,” says Dr. Paller. “Therefore, we’ve seen new emollients introduced that contain ceramide or even what are considered proper mixtures of the major skin lipids, attempting to normalize this barrier dysfunction that is partly related to lipid abnormalities.”

A Review of Barrier Creams

One such prescription product (Epiceram®, Promius) attempts to simulate the precise ratio of lipids that is present in normal skin.

Pilot study results

In a 4-week pilot study involving 33 patients with mild to moderate AD, researchers compared the performance of the ceramide-containing emulsion to that of pimecrolimus. Although pimecrolimus appeared to work faster, investigators observed no significant difference in Eczema Area and Severity Index (EASI) scores between treatment groups at the study’s end.⁵

SIDEBAR 1 Black Box Warnings Warrant Discussion

In 2006, the Food and Drug Administration noted the risk of cancer in black box warnings that were added to the labels of the topical calcineurin inhibitors (TCIs) pimecrolimus and tacrolimus. Although these warnings have frightened patients and their families, they have not deterred dermatologists from using TCIs, sources say.

“Some parents are uncomfortable with the warnings,” says Amy S. Paller, MD, professor and chair of dermatology and professor of pediatrics at Northwestern University in Chicago. “But I haven’t had many patients who don’t use TCIs because they or their parents are worried about the warnings.”

Children with no exposure to immunosuppressants can develop malignancies, Dr. Paller notes. However, since before the black box debuted, she says, “There has been no signal of an increased risk of malignancy in children treated with TCIs — even through the registries over the last few years.”

“Pimecrolimus and tacrolimus are very useful for long-term approaches to AD. But without any data, the FDA has placed a black box warning on these drugs. In fact, the data clearly show that these therapies prevent cancer. But the FDA paid no attention to human data and concluded otherwise,” says Alan B. Fleischer, MD, professor and chair of dermatology at Wake Forest University in Winston-Salem, North Carolina.

“Steroids are not so benign,” adds Dr. Paller, “and I’m pretty comfortable with them.” She notes that when she takes the time to discuss TCIs and the potential risks with patients that patients want to undergo therapy with TCIs. “The main issue is that we are required to take that extra time reassuring patients and discussing all the literature. Not all busy dermatologists are willing to do that.”

リアの問題を極力抑えることを目標とした治療が有効である可能性があります」と語る。

現在研究されているのは脂質の役割である。「AD患者でセラミドが不足していることは、かなり以前から知られています」とPaller氏は語る。「このことから、脂質異常と一部関連しているバリア機能不全を正常化するように、セラミドもしくは皮膚の主要な脂質を適切に混合したと考えられる成分を配合した新たな市販のエモリエントを検討しています」。

皮膚バリア修復クリームを知見

Epiceram® (Promius) のような処方薬は、正常な皮膚に存在する脂質の比率を正確に再現しようとしたものである。

パイロット試験の結果

軽症から中等症のAD患者33例を対象とした4週間のパイロットスタディでは、セラミド含有乳剤の効果をピメクロリムス（日本未発売）と比較している。その結果、ピメクロリムスの方が効果は早く現れたが、試験終了時の湿疹面積と重症度指数（EASI）のスコアには、両薬剤間に有意差は認められなかった⁵。

補足1 黒枠警告により話し合いが必要に

2006年、米国食品医薬品局（FDA）は、局所カルシニューリン阻害薬（TCI）であるピメクロリムスとタクロリムスの添付文書に、癌リスクに関する黒枠警告を追加した。この警告は患者とその家族を不安に陥れたが、皮膚科医は臆することなくTCIを使用していると報道されている。

「なかには警告を気にして心配する保護者の方もいます。しかしながら私の経験では、患者またはその両親が、警告を気にしてTCIを使用しない、ということはありません」と、ノースウェスタン大学（シカゴ）の皮膚科主任教授であり、小児科教授でもあるAmy S. Paller氏は述べている。

免疫抑制薬を投与したことがない小児でも悪性腫瘍を発症する可能性はあるが、とPaller氏は指摘する。黒枠警告が掲載される以前から「TCIの投与を受けた小児で悪性腫瘍のリスクが増加しているという徴候はみられません。ここ2～3年の登録でさえそうです」と同氏は語る。

「ADの長期治療において、ピメクロリムスおよびタクロリムスは非常に有用であるにもかかわらず、FDAは、何のデータもなくこの2つの薬剤に関して黒枠警告を掲載しているのです。TCI療法が癌を予防することは、データからはっきりと示されています。しかしながらFDAは、これらヒトのデータを考慮せず、異なった結論を下しているのです」と、Wake Forest大学（ノースカロライナ州、ウィンストン・セーレム）の皮膚科主任教授であるAlan B. Fleischer氏は述べている。

「ステロイドは害がないとは言えないので、その点では、TCIの説明は非常に気が楽です」とPaller氏は語る。TCIによる治療を希望する患者には、TCIとそのリスクについて時間を割いて患者と話し合うことが必要であるという。「主な問題は、患者を安心させ、あらゆる文献を検討するための時間が必要であるということです。しかし、多忙な皮膚科医が皆、そのような時間を熱心に割いているわけではありません」。

Although the study was too small to support robust conclusions, “The ceramide-containing emulsion had some efficacy,” says Dr. Simpson, a study co-author. A similar number of adverse events occurred in each group, but 5 patients in the emulsion-treated group withdrew from the study (including two for worsening of AD) versus none in the pimecrolimus group.

Overall, Dr. Simpson says, the emulsion product shows promise because of its proposed mechanism of action. “It contains a combination of ceramide, fatty acid, and cholesterol. And we know that there are definitely lipid abnormalities in the epidermis. This product could potentially correct them.” But to date, he adds, “We don’t have rigorous clinical data to support its use.”

The most frequently studied nonsteroidal barrier agent combines antioxidants with hyaluronic acid and shea butter (Atopiclair™, Sinclair), says Dr. Simpson.

What larger studies have shown:

- In one randomized controlled trial involving 142 pediatric patients, the product proved statistically more effective ($P < 0.0001$) than vehicle cream in terms of investigator global assessments (IGAs) at day 22 of treatment and secondary endpoints such as EASI, patient/caregiver assessments, and the need for rescue medication.⁶
- In another study involving 218 adult patients, the product proved statistically more effective ($P < 0.0001$) than its vehicle in terms of EASI improvement at day 22 and at all secondary endpoints throughout the study.⁷ However, Dr. Simpson says that in this study, investigators did not specify which ingredients they removed for the vehicle-treated group, and “40% of people in the vehicle group needed steroid rescue. Vehicle control groups usually get better, not worse, especially in a ‘mild’ population.” This leads him to suspect that the product’s vehicle may be irritating, “And anything can perform better than an irritant. Is the product better than any other moisturizer? I don’t know,” he acknowledges.

Somewhat similarly, Dr. Simpson says, a second new prescription barrier agent (MimyX®, Stiefel) has no placebo-controlled studies behind it. “The product’s package insert says that in a manufacturer-conducted study, the product showed equivalency to 1% hydrocortisone,” he adds.

Where Do Skin Barrier Products Fit into Therapy?

Overall, says Dr. Simpson, “It’s helpful to look at the new product class that is focusing on skin barrier issues. But where do these fit? I believe they’re best used as secondary prevention, as moisturizers to prevent eczema flares. But they’re priced as therapeutic drugs, not for flare prevention.”

“There has been a paucity of published studies comparing these agents head-to-head with other traditional emollients, topical steroids, or TCIs. We will try to figure out over time the placement of these products in our armamentarium of care,” adds Dr. Eichenfield.

Dr. Paller says that although prescription barrier-repair products (MimyX® and Atopiclair™) have not revolutionized AD treatment, they have provided effective adjunctive steroid-sparing agents that may be helpful for mild to moderate cases.

試験の規模が小さいため確かな結論を下すことはできないが、「セラミド含有乳剤にも若干の効果が認められます」と試験報告の共著者である Simpson 氏は述べている。また、どちらの薬剤でも有害事象の件数はほぼ同じだが、乳剤による治療を受けた群では 5 例で試験を中止した(AD が悪化した 2 例を含む)のに対し、ピメクロリムス群で試験を中止した症例はなかったという。

総合的にみれば乳剤は、その考えられる作用機序から有望である、と Simpson 氏は語る。「この乳剤にはセラミド、脂肪酸、コレステロールが配合されています。AD では、表皮の脂質異常が存在することは明らかです。この製剤によって脂質異常を修復することが可能だと思いますが、現時点では、セラミド含有乳剤の効果を裏付ける厳密な臨床データはありません」と同氏は補足する。

最も多くの試験が行われている非ステロイド系の皮膚バリア修復薬 Atopiclair™ (Sinclair) には、抗酸化剤、ヒアルロン酸、シアバターが配合されている、と Simpson 氏は述べている。

大規模試験の結果：

- 小児患者 142 例を対象とした無作為化比較対照試験では、Atopiclair™ は基剤のクリームよりも、治療 22 日目の医師による総合評価 (IGAs) や副次的評価項目とした EASI、患者/介護者評価、緊急治療の必要性に関し、有意に優れていた ($P < 0.0001$)⁶。
- 成人患者 218 例を対象とした別の試験では、本製剤は、基剤よりも 22 日目の EASI 改善や試験期間中の全副次的評価項目に関し有意に有効性が高かった ($P < 0.0001$)⁷。しかし Simpson 氏によれば、この試験では試験担当医師が基剤群の成分を明記しておらず、「基剤群の 40% でステロイドによる緊急治療が必要となっています。特に軽症患者の場合、通常、基剤で改善することはあっても悪化することはありません」。このことから同氏は、製剤の基剤に刺激性があるのではないかと疑うべきであり、「どんなものでも刺激物よりは良好な成績が得られます。この観点から言うと、本製剤は他の保湿剤よりも有効といえるのでしょうか」と疑問を呈している。

新しい皮膚バリア修復薬である MimyX® (Stiefel) も同様に、これまでプラセボ対照試験が行われていない、と Simpson 氏は語る。「この製剤の添付文書には、メーカーが実施した試験において本製剤が 1% ヒドロコルチゾンと同等であったと記載されています」と同氏は補足している。

皮膚バリア修復薬は治療のどの部分に取り入れるのが適切なのか？

Simpson 氏は、「皮膚バリアの問題に焦点を当てた新しい製剤群を検討することは有用です。ただ、これを AD 治療のどの部分に取り入れるのが適切かを考えると、私は、湿疹・発赤の再燃を防ぐ保湿剤と同様に、二次的予防として用いるのが最もよいと思います。ただし、実際はこれらには、再燃予防としてではなく治療薬としての薬価が付けられています」と述べている。

また、Eichenfield 氏は、「これらの皮膚バリア修復薬について、従来のエモリエントやステロイド外用薬、あるいは TCI と直接比較した試験はあまりみられません。われわれは今後時間をかけて、AD 治療戦略における皮膚バリア修復薬の位置づけを明らかにしていかなければなりません」と語る。

Paller 氏は、皮膚バリア修復薬である MimyX® および Atopiclair™ は、AD 治療に革命をもたらしたわけではないが、ステロイド減量の際に用いる効果的な補助的薬剤として使用されており、軽症から中等症の症例で有用であろう、と述べている。

Altogether, the FDA has approved six topical skin-barrier treatments as medical devices, not drugs. Their manufacturers chose the 510(k)* approval path because it requires no randomized controlled study data, says Dr. Fleischer. These devices work like moisturizers, he points out, “But we don’t know whether they’re more effective than moisturizers. These agents seem to have some role, but because we don’t know their exact role it’s hard to know how to recommend their use.” To address this uncertainty, Dr. Fleischer has designed but not yet conducted a randomized controlled trial comparing two ceramide-containing products with an over-the-counter emollient.

Dr. Simpson notes that many nonprescription moisturizers now contain ceramides. Although this approach appears interesting, he says, “More studies are needed. Right now there’s a lot of hype and theory with very little solid clinical data to show that these products do anything special.”

Atopic Dermatitis Triggers Misunderstood

Although many triggers can impact AD outbreaks, says Dr. Paller, “We are still unclear about how to determine what the triggers are. We still don’t have good standardized tests for this.” For example, traditional allergy testing with foods often yields many positive reactions in pediatric patients. However, she notes, “This does not by any means signify that these foods are causing AD.” Accordingly, she says, she recommends dietary changes only in moderate to severe cases that are nonresponsive.

“There’s clearly a very strong genetic background, and environmental factors, that seem to exacerbate AD,” says Dr. Fleischer. “In children, foods may play a major role in the genesis of the disease, but by the time people are adults, foods appear to play only a very minor role in the condition.”

To address families’ confusion, the National Institutes of Health (through the National Institute of Allergy and Infectious Diseases/NIAID) is creating guidelines for diagnosing and managing food allergies. “These guidelines will be in place within the next 1 to 2 years,” says Dr. Eichenfield. “Meanwhile, the groups assigned to this matter will be wrestling with some of the medical issues to bring clarity to the confusing question of how allergy may impact the course of AD.”

Infection Connection

“We’ve known for more than 30 years that our patients with AD are colonized with *Staphylococcus aureus*,” says Dr. Paller. More recently, she says, research has shown that this bacterium not only leads to recurrent infections when patients scratch, but it also drives the overall severity of AD.

However, Dr. Fleischer says that to date, virtually no randomized controlled trials suggest that using commercially available systemic or topical antimicrobial agents has an impact on treatment efficacy. Still, he says, “There is reason to believe that the right product could work under the right circumstances.”

Evidence from studies

For example, in a 60-patient randomized controlled trial, adding triclosan to a leave-on emollient significantly ($P<0.05$) reduced steroid use.⁸

Currently, Dr. Fleischer rarely recommends antimicrobials for AD.

FDA は計 6 種類の局所皮膚バリア修復薬を、薬剤としてではなく医療材料として承認している。これは、メーカーが無作為化比較対照試験のデータを必要としない 510(k)* による承認取得を選択したため、と Fleischer 氏は語る。「これらの修復薬には保湿剤のような効果がありますが、保湿剤を超える効果があるかは不明です。何らかの役割を果たしているようではあるものの、どのような役割が正確にはわからないため、どのように使用すればよいのかを把握するのが難しいです」。同氏はこの不明瞭を解消するべく、セラミド含有製剤 2 剤と一般薬のエモリエント 1 剤を比較する、無作為化比較対照試験を計画している。

*医療材料の販売に際し、安全性や機能性に加え、既に販売されている機器との実質的な同等性を確認するための FDA による国家規格。FDA 申請で 99% を占めます。

Simpson 氏は、現在では多くの非処方薬である保湿剤にセラミドが配合されている、と指摘する。これは興味深いアプローチではあるが、「誇大な広告および理論が多いのが現状で、今後多くの試験を実施する必要があります。現時点では、セラミド含有保湿剤の特別な効果を示す確実な臨床データはほとんどありません」と述べている。

誤解されているアトピー性皮膚炎の発症要因

AD 発症に影響を及ぼしうる要因は多いが、「その要因を解明する方法は未だ明らかではありません。確実な標準的検査法がないのです。例えば、小児患者に従来の食物アレルギー検査を行うと、多くの食物について陽性反応が示されることが多いのですが、これは決してそれらの食物が AD の原因であることを示しているものではありません」と Paller 氏は語る。このため、同氏は、中等症から重症の治療不応患者に限り、食事内容の変更を薦めているという。

Fleischer 氏は、「AD を悪化させる非常に強い遺伝的背景と環境的因子が存在するのは明らかです。小児では食物が AD 成立に大きな役割を果たしますが、成人するまでに食物の占める割合は非常に小さなものになるようです」と語る。

現在、米国国立衛生研究所は、困惑する家族のために、米国国立アレルギー・感染症研究所/NIAID を通じ、食物アレルギーの診断と管理に関するガイドラインを作成している。「このガイドラインは 1～2 年のうちに導入されます」と Eichenfield 氏は語る。「それまで、この問題の担当部署は、アレルギーが AD の経過にどのような影響を及ぼすのかという難しい問題の解明に取り組むこととなります」。

感染との関係

「AD 患者で黄色ブドウ球菌が定着することは、30 年以上前から明らかにされています。最近の研究では、皮膚を掻きむしることによる感染の繰り返しだけでなく、AD の重症度も進行させることが明らかにされています」と Paller 氏は語る。

しかし Fleischer 氏は、市販の全身または局所用抗菌薬の使用が治療効果に影響を及ぼすことを示唆する無作為化比較対照試験はこれまで実質上 1 件もない、と述べている。それでも、「適切な薬剤を適切な状況下で用いれば効果がある、と考える根拠はあります」。

臨床試験の結果

例えば、60 例を対象とした無作為化比較対照試験では、リーブオン型（洗い流さないタイプ）のエモリエントにトリクロサンを追加することにより、有意 ($P<0.05$) なステロイド減量を達成している⁸。

ただし、現在 Fleischer 氏が AD に抗菌薬をあまり推奨していない。

Instead he emphasizes good skin care, such as avoiding irritants and fragrances, minimizing cleansing products, bathing infrequently (and using warm, not hot, water), moisturizing immediately after bathing, and avoiding rough clothing.

“We’ve also seen an increase globally — not just in the AD population — of methicillin-resistant *S. aureus*, or MRSA,” adds Dr. Paller. “That raises concern about our patients with AD developing MRSA and having greater difficulty in clearing their infections and getting the AD under control.”

To that end, Dr. Paller says, diluted bleach baths provide an easy, effective ancillary tool for patients with AD who recurrently experience crusting and infection. “We’ve shown that twice-weekly bathing in diluted bleach — and even anecdotally up to daily bathing — is tolerated well. It not only cuts down on crusting issues, but it also globally decreases the severity of AD,” as determined by EASI scores.⁹

SIDEBAR 2 Eczema Visits Stress Education

For patients with eczema who are seeing a doctor for the first time, says Eric Simpson, MD, “The visit is 90% education: proper bathing, moisturizing, and use of topical steroids. The three key issues we address,” says Dr. Simpson, “are steroid phobia, the cause of eczema, and the role of allergy and food allergy.”

Dr. Simpson, who is assistant professor of dermatology at Oregon Health & Science University, says that although eczema is associated with food allergy, he tells patients that “Foods are not causing their eczema. Unless patients are having apparently relevant clinical reactions to foods, we don’t recommend routine allergy testing.”

Dr. Simpson also tells patients that bathing is okay “As long as it’s followed by medication or moisturizer within 3 minutes of exiting the tub.” In fact, the British Association of Dermatologists recommends that patients with AD use 10 times as much moisturizer as drug. “That’s right on target. This is critical for all of our patients with AD,” says Alan B. Fleischer, Jr., MD, professor and chair of dermatology at Wake Forest University in Winston-Salem, North Carolina.

Diluted bleach baths provide a novel approach to reducing *Staphylococcus aureus* colonization and infection, adds Dr. Simpson. In this area, he says, he has had “Mixed results, but many physicians believe bleach baths help. They probably reduce staph colonization, and this diminution has anti-inflammatory effects and can improve eczema. Quantitative staph studies are needed to better understand the effects of bleach baths.”

To calm patients’ fears of steroids, Dr. Simpson clearly explains the side effects of these drugs and makes sure patients understand that proper use of steroids minimizes problems. “Patients’ main mistakes are usually underuse and using too weak a preparation,” he notes. Either error fosters smoldering disease and prolonged steroid use. “But if you use a stronger preparation for a shorter amount of time, you end up using a lot less steroid. I like to stress the risks associated with under-treatment,” he says.

“One of the most essential parts of AD management is getting patients to use their medicines regularly,” says Steven R.

望ましいスキンケアとして、刺激物や香料を避ける、洗浄剤を極力少なくする、入浴は熱い湯ではなくぬるま湯にして頻回にしない、入浴後はすぐに保湿する、肌触りの粗い衣服は避ける、といったことを重視している。

「AD患者に限らず、世界的にメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)も増加しており、AD患者がMRSAに感染し、除菌とADの寛解が困難となることが懸念されます」とPaller氏は補足する。

痂皮や感染が再発するAD患者に対し、容易かつ効果的にADを寛解させる補助的な方法として、薄めた漂白剤を加えた湯に入浴する方法がある、とPaller氏は述べる。「薄めた漂白剤を入れて1週間に2回入浴するか、または毎日の入浴にまで増やしても、忍容性は良好であるとされています。これにより、痂皮の問題が解消されるだけでなく、EASIスコアから判定したADの重症度も総合的に低下します」と同氏は述べている。

補足 2 湿疹の診察では教育が大事

「初回の診療を受ける湿疹患者の診察においては、その90%が、適切な入浴、保湿およびステロイド外用薬の使用法に関する患者教育です。われわれが取り組むべき3つの大きな問題は、ステロイド恐怖症、湿疹の原因、およびアレルギーと食物アレルギーの関係です」とEric Simpson氏は語る。

オレゴンヘルスサイエンス大学の皮膚科准教授であるSimpson氏は、湿疹には食物アレルギーとの関連がみられるが、「患者には、食物が湿疹を引き起こすわけではないと話しています。患者が食物に対して明らかに問題となる臨床反応を示さないかぎり、通常のアレルギー検査は薦めません」と語る。

同氏は「浴槽を出てから3分以内に薬剤が保湿剤を塗るのであれば」入浴してもよい、と患者に話している。現に、イギリス皮膚科学会ではAD患者に対し、保湿剤は薬剤の10倍使用することを推奨している。「これは的を射ている考えで、すべてのAD患者にとって重要なことです」とWake Forest大学(ノースカロライナ州、ウィンストン・セーレム)の皮膚科主任教授であるAlan B. Fleischer, Jr.氏は述べる。

黄色ブドウ球菌の定着と感染を抑える新たな方法として、薄めた漂白剤を入れて入浴する方法があるとSimpson氏は補足する。「本治療法の結果はさまざまですが、漂白剤を入れた入浴を有用と考える医師は少なくありません。おそらくこの入浴法で、黄色ブドウ球菌の定着が抑えられ、この減少が抗炎症作用をもたらし、湿疹が改善するのだと思います。漂白剤を入れた入浴の効果について理解を深めるためには、ブドウ球菌の定量試験を実施する必要があります」。

Simpson氏は、患者のステロイドに対する恐怖を和らげるため、ステロイドの副作用を明確に説明し、ステロイドの適切な使用により問題を最小限に抑えることが可能であることを患者が理解するよう配慮している。「ステロイドの使用で患者の主な過ちは、使用量が少なすぎる、および製剤の作用が弱すぎる、と、同氏は指摘する。どちらも湿疹を遷延させ、ステロイドの使用を長引かせる。「作用の強いステロイドを短期間使用すれば、最終的にステロイドの使用量ははるかに少なくて済みます。私は折あるごとに、不十分な治療が招くリスクを強調しています」。

「AD管理で最も重要なことのひとつは、患者に薬剤を規則正し

Feldman, MD, PhD, professor of dermatology, pathology, and public health at Wake Forest University.

"I'm careful about the terminology I use when I talk to patients," says Dr. Feldman. "If you mention steroids, many mothers become terrified. Therefore, I prefer the term 'cortisone-type medication' or 'anti-inflammatory.'" He also emphasizes that he starts by telling patients to use the medication for a short time and then return, call, or e-mail to report their progress. "If patients think they are using the medicine for a short time, they're much more likely to follow through."

Dr. Simpson typically prescribes triamcinolone ointment 0.1%, applied twice daily after bathing for 7 days. "That can handle 90% of mild to severe flares," he says. It's also important to address any factors such as *S. aureus* colonization that could be contributing to flares, he adds.

Experts agree that it's important to see the patient again a week later. "I was taught 4 to 6 weeks," says Dr. Feldman, "but 1 week is more reasonable if you want the patient to use the medicine." Another tip for achieving compliance is selecting a product whose vehicle patients like, he says. The availability of desonide in newer foam and gel formulations gives patients more options, for example. "The best vehicle to prescribe is the one your patient is most willing to use," he suggests.

At the second visit, patients are usually clear, says Dr. Simpson, "So then we talk about maintenance therapy." At that point, he always recommends a moisturizer. "And we decide whether we should add a topical calcineurin inhibitor (TCI), depending on the severity of the eczema."

For very young pediatric patients, Dr. Simpson may start with twice-daily baths followed by a topical steroid. "In a mild to moderate case, I'd be more inclined to use hydrocortisone ointment 2.5% or hydrocortisone butyrate ointment to achieve clearing. But in severe cases we use triamcinolone ointment for clearance," he says. At the follow-up visit, he discusses maintenance therapy with plain moisturization or possibly off-label TCIs, depending on the age of the patient.

The black box warning added to TCI labels "Hasn't changed how I prescribe TCIs. I always have concerns in using any immunosuppressant, including topical steroids," notes Dr. Simpson. He discusses the warnings with patients, he says, but he believes "The benefits of TCIs outweigh the risks of using long-term topical steroids."

Hot Area of Development

Regarding the research pipeline, Dr. Eichenfield says experts have recognized a significant need for systemic therapies for severe AD. "We know that severe, persistent AD has a tremendous negative impact on patients' quality of life. We have not had the benefit of having targeted biologic therapies that have been effective in AD, in contrast to treatments for psoriasis."

Therefore, says Dr. Eichenfield, various companies are exploring potential systemic therapies that may be both safe and effective for AD. "We hope that within the next 3 to 5 years we will have new, non-biologic

く使用させることです」と、Wake Forest 大学の皮膚科・病理学科・公衆衛生科教授の Steven R. Feldman 氏は述べている。

「患者と話をする際には、使用する言葉に気をつけます。「ステロイド」と言うと、多くの母親は怯えます。そのため、私は好んで「コルチゾン系製剤」または「抗炎症薬」という言い方をします」。また、使用開始時には薬剤の使用期間は短期間とし、比較的早く再来院するか、電話か e メールで経過を報告するよう話しているという。「使用するのは短期間だと思えば、はるかによく指示に従うようになると思います」。

Simpson 氏は通常、トリアムシノロン 0.1% 軟膏を 1 日 2 回の入浴後に、7 日間処方する。「これで軽症から重症の発赤が 90% 治まります」と同氏。また発赤の要因となる黄色ブドウ球菌の定着などにも注意することが重要だという。

患者には 1 週間後に再度受診させるのが重要という点で、専門医の意見は一致している。「私は 4～6 週間と教えられましたが、患者に薬剤を正しく使わせるためには、1 週間が妥当です」と Feldman 氏は語る。また同氏は、コンプライアンスを得るもう一つの方法は、患者が好む剤形の製品を選択することだという。例えばデソニド（日本未発売）については、泡状製剤とゲル製剤が新たに入手可能となり、患者の選択肢が増えている。「患者が最も好んで使用する製剤を処方するのが一番です」と、同氏は述べる。

通常、2 回目の来院時には寛解している、と Simpson 氏は続ける。「そのときに、維持療法について説明します」。この時点で、同氏は必ず保湿剤を薦めている。「さらに、湿疹の重症度に応じて、局所カルシニューリン阻害剤 (TCI) を追加するべきかどうかを決めます」。

Simpson 氏は、患者が非常に低年齢の小児である場合、1 日 2 回の入浴後のステロイド外用薬から治療を開始することがある。「軽症から中等症の症例では、ヒドロコルチゾン 2.5% 軟膏または酪酸ヒドロコルチゾン軟膏で治療を目指すことが多くなります。しかし、重症例ではトリアムシノロン軟膏で治療します」と同氏は語る。経過観察で維持療法を検討する際は、患者の年齢に応じて一般的な保湿剤を用いるか、場合によっては TCI を適応外使用する。

TCI の添付文書に黒枠警告が追加されたことについては、「私が TCI を処方することに変更はありません。私は、ステロイド外用薬も含め、免疫抑制薬の使用には常に注意を払っています」。警告については患者と話し合うものの、「TCI のベネフィットは、ステロイド外用薬を長期使用するリスクを上回ります」と Simpson 氏は語っている。

注目すべき開発領域

開発戦略に関して Eichenfield 氏は、皮膚科専門医は重症 AD における全身療法のニーズが非常に高いことを認識している、と述べている。「重症かつ持続的な AD が患者の QOL に多大な悪影響を及ぼすことは認識しています。AD は乾癬治療とは異なり、生物学的製剤による標的療法の恩恵を得ていないのです」。

このため、さまざまな会社が AD に関して安全かつ有効と思われる強力な全身療法の探求に取り組んでいる、と同氏は語る。「今後 3～5 年のうちに、安全性に比べて有効性が高く、生物学的製剤によらない新たな治療法が登場するよう願っています」と

therapies that will give us good efficacy-to-safety ratios," he notes, possibly with biologic products to follow.

"We have a whole series of pharmaceutical active-agent products in development that may well affect itching, which is the cardinal symptom of AD," adds Dr. Fleischer. Although confidentiality agreements prevent him from disclosing details, he says, "AD is a hot area of development again, which is very exciting for those of us who treat it."

Many candidates now being studied attempt to address the skin barrier concept, says Dr. Paller, while others address immunologic activity and signaling pathways associated with AD.

同氏は述べ、おそらくその後には生物学的製剤が続くだろう、と付け加えている。

「現在、ADの主要症状であるそう痒に対して有効と思われる医薬品が、非常に多く開発されている段階です」とFleischer氏は補足する。「守秘義務契約上、詳細を示すことはできませんが、AD研究が再び盛んになっていることは、われわれ治療者にとって非常に喜ばしいことです」。

現在研究中の薬剤の多くは、皮膚バリアというコンセプトに向けた試みがなされており、またADに関連する免疫活性とシグナル伝達経路にも取り組んでいる、とPaller氏は述べている。

References

1. Paller AS, Eichenfield LF, Kirsner RS, et al. Three times weekly tacrolimus ointment reduces relapse in stabilized atopic dermatitis: a new paradigm for use. *Pediatrics*. 2008 Dec;122(6):e1210-1218. Epub 2008 Nov 17.
2. McGrath JA, Uitto J. The filaggrin story: novel insights into skin-barrier function and disease. *Trends Mol Med*. 2008 Jan;14(1):20-27. Epub 2007 Dec 18.
3. Brown SJ, McLean WH. Eczema genetics: current state of knowledge and future goals. *J Invest Dermatol*. 2009 Mar;129(3):543-552. Review.
4. Hata TR, Kotol P, Jackson M, et al. Administration of oral vitamin D induces cathelicidin production in atopic individuals. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Oct;122(4):829-831.
5. Simpson E, Toft S, Hanifin J, et al. Epiceram Skin Barrier Emulsion for the Treatment of Mild-to-Moderate Atopic Dermatitis — A Pilot Study. Poster presented at International Investigative Dermatology Meeting, May 14-17, 2008, Kyoto.
6. Boguniewicz M, Zeichner JA, Eichenfield LF, et al. MAS063DP is effective as monotherapy for mild to moderate atopic dermatitis in infants and children: a multicenter, randomized, vehicle-controlled study. *J Pediatr*. 2008 Jun;152(6):854-859. Epub 2008 Jan 30.
7. Abramovits W, Boguniewicz M. Adult Atopiclair Study Group. A multicenter, randomized, vehicle-controlled clinical study to examine the efficacy and safety of MAS063DP (Atopiclair) in the management of mild to moderate atopic dermatitis in adults. *J Drugs Dermatol*. 2006 Mar;5(3):236-244.
8. Tan WP, Suresh S, Tey HL, et al. A randomized double-blind controlled trial to compare a triclosan-containing emollient with vehicle for the treatment of atopic dermatitis. Poster 1313 presented at American Academy of Dermatology Annual Meeting March 6-10, 2009. San Francisco.
9. Huang JT, Abrams M, Tloughan B. Treatment of Staphylococcus aureus colonization in atopic dermatitis decreases disease severity. *Pediatrics*. 2009 May;123(3):808-814.

本誌は米国の治療に関するレポートであり、本邦では承認されていない薬剤あるいは本邦とは異なる用法・用量、効能・効果で使用されている成績が含まれますので、ご注意ください。

An Editorial Supervisor's Comment

社会保険中央総合病院 皮膚科 部長 鳥居 秀嗣 先生

AD治療におけるTCIの使用法に関しては、ステロイドとのローテーションや部位による使い分けなど、徐々に確立しつつあると言えます。FDAの黒枠警告に過剰な反応が起きていないのは本邦と同様ですが、やはり患者や家族の理解を得る努力が、これまで以上に重要となったことも事実のようです。一方、ADの病態研究は着実に進められており、特に尋常性魚鱗癬を引き起こすフィラグリンの変異は、皮膚のバリア機能低下との関連で世界的に注目されています。カテリシジン欠乏やビタミンDの効果など、角質層の機能と自然免疫との関連も、広く生化学、免疫学領域における関心を集めることでしょう。また、本邦では以前ほど食物アレルギーについての混乱はみられませんが、依然としてエビデンスに基づく解

釈がなされるまでには至っておらず、NIH（米国国立衛生研究所）で進められている食物アレルギーのガイドラインの内容には注目が集まりそうです。

最後に、治療に関しては近年、バリア修復薬が脚光を浴びていますが、その効果に対する基礎的な理論の確立や臨床的な効能の確認はこれからの課題とされています。特に、従来の保湿薬などとの使い分けには、薬価の問題なども含め、米国皮膚科学者の中にもかなり慎重な姿勢がうかがえます。また詳細は明らかではありませんが、非生物学的製剤の新たなAD治療薬の開発も着々と進められており、近い将来有力な選択肢となるものと期待されます。

Member of editorial board:

照井 正
日本大学医学部 皮膚科 教授

林 伸和
東京女子医科大学 皮膚科 准教授

鳥居秀嗣
社会保険中央総合病院 皮膚科 部長

Co-Chairmen:

Alan B. Fleischer, Jr., M.D.
Professor and Chair of
Dermatology

Steven R. Feldman, M.D., Ph.D.
Professor of Dermatology,
Pathology, and Public Health
Sciences

Wake Forest University
School of Medicine
Medical Center Blvd.
Winston-Salem NC

KIKAKU AMERICA INTERNATIONAL

Executive Editor:
Peter Sonnenreich
Contributing Editor: John Jesitus
Art Director: Tara Hager

MARUHO DERMA REPORT™
is produced by Kikaku America
International. This publication
may be reproduced in whole or
in part.

To initiate or discontinue
MARUHO DERMA REPORT™
subscription, contact:
Kikaku America International
2600 Virginia Avenue, N.W. # 517
Washington, D.C. 20037
Ph: (202) 338-8256
Fax: (202) 337-3496
info@maruhoderma.com

©2009 Maruho Co., Ltd.