

講演日 平成19年3月10日

# ステロイド外用剤の使い方

## －正しい知識を持って上手に使う－

聖マリアンナ医科大学 相馬 良直

ステロイド外用剤が皮膚科治療においてきわめて重要な役割を担っていることは論を待たない。そしてステロイド外用剤について正しい知識を持ち、それを使いこなすことができるのは皮膚科医だけである。本稿ではステロイド外用剤について皮膚科医が知っておくべき知識とその使い方のコツを、私見を交えて述べてみたい。

### ステロイド外用剤の副作用

ステロイド外用剤の副作用は、外用部位の皮膚に現れる局所的副作用と、吸収されたステロイド

の全身影響である全身的副作用に分類される。

#### 1. ステロイド外用剤の局所的副作用

表1に局所的副作用をまとめて示した。文献<sup>1)</sup>の臨床写真も適宜参照されたい。

a) 細菌、真菌感染の誘発（毛包炎、白癬など）

毛包炎はstrong以上のステロイド外用に伴ってしばしば見られる副作用である。外用開始から1～2週といった早期から現れるので注意が必要である。下腿に最も好発するが、全身どこでも現れる。対策としては、少数の場合には毛包炎の部

表1 ステロイド外用剤の局所的副作用

副作用	年齢	部位	ステロイドの強さと発症時期	中止による回復
毛包炎	全年齢	下腿に好発するが全身どこでも生じうる	strong以上の外用開始直後より現れうる。mild以下でまれ。strongestで高頻度。	速やかに治癒するが、多発、重症例では抗生剤が必要なことも。
痤瘡	若年者	顔面、頸部	顔面ではmild以上、胸背部ではstrong以上。外用開始2～3週後から増加する。	回復するが、基礎にアトピーがあることが多く、中止しにくい。
白癬	小児を除く全年齢	陰部に多いが全身どこでも生じうる	一定しない。	抗真菌薬の外用により回復
皮膚萎縮	高齢者に多い	いずれの部位にも生じうる	strong以上、数か月。高齢者で起こりやすく若年者で起こりにくい。	若年者では回復するが、高齢者では回復しにくい。
ステロイド紫斑	中高年	前腕	strong以上、数か月。高齢者で起こりやすく若年者で起こりにくい。	紫斑自体はすぐに消えるが、紫斑の新生は止まりにくい。
毛細血管拡張	中高年	顔面	strong以上、数か月	回復
多毛	小児	四肢	strong以上、数か月	回復
色素脱失	全年齢	いずれの部位にも生じうる	very strong以上、数か月。strongestで高頻度。	回復
酒皸様皮膚炎	中年女性に多い	顔面	strong以上、数か月。very strongでは1か月。mildではまれ。	一時的な悪化を経てゆっくり回復

分にはステロイドを塗らないように指導すれば自然に治るが、抗菌薬投与が必要となることもある。

白癬は外用開始直後から出現する場合もあるが、多くは1か月以上の外用歴のある患者に見られ、夏期に好発する。陰部周辺に多いが、全身どこでも生じうる。

#### b) 痤瘡 (図1)

ステロイド外用剤による痤瘡は顔面、頸部に好発し、外用開始後2〜3週から増加する。若年者に多く、特にアトピー性皮膚炎患者に頻発する。ステロイドを中止するか、なるべく弱いステロイドに切り替え、塩酸ミノサイクリンなどの抗菌薬内服を行う。タクロリムス外用剤も痤瘡誘発効果が強いので、ステロイドから切り替えても痤瘡の

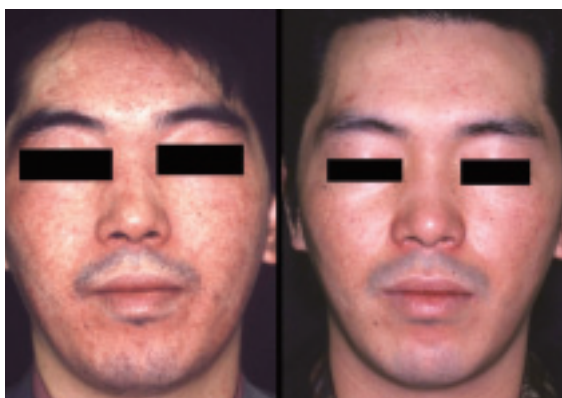


図1 左：薬局で購入したプロバデルム®軟膏を2年にわたり外用し続けた後に生じた痤瘡(20代男性)。右：ステロイド中止，塩酸ミノサイクリン内服2か月後。



図2 皮膚線条。乾癬に対し長期のステロイド外用歴がある30代男性にみられたもの。

改善は期待できない。

#### c) 皮膚萎縮，皮膚線条

ステロイドは線維芽細胞によるコラーゲン合成を抑制するため、strong以上のステロイドを数か月連続外用すると皮膚萎縮が生じることがある。表面にちりめん様のしわが見られ、皮静脈が透けて見える。このような状態で急激な身長伸びや体重増加があると、真皮に亀裂を生じ、いわゆる皮膚線条を形成する(図2)。

#### d) 紫斑

strong以上のステロイドを数か月連続外用した時にみられる。境界明瞭，辺縁不整な隆起しない紫斑であり，高齢者の前腕に好発する。いわゆる老人性紫斑と臨床的には全く同一のものである。

#### e) 毛細血管拡張

顔面に長期間ステロイド外用を行ったときに見られることがある。拡張した毛細血管が蛇行して見られる。

#### f) 多毛

ステロイドの男性ホルモン作用により多毛が生じる。多毛は小児に多くみられ，成人にはほとんどみられない。これは，小児では内因性の男性ホルモンがほとんどないためと思われる。strong以上のステロイドを数か月連続外用した時にみられ，中止により速やかに回復する。

#### g) 色素脱失

ステロイドを塗ると皮膚が黒くなるという俗説があることは，読者のよくご存じのところであろう。しかし実際は，ステロイドには色素脱失作用がある。ステロイド外用剤による色素脱失作用は古くから知られている副作用であるが<sup>2)</sup>，近年忘れられた存在になっていた。詳細は別に論じたのでそちらをご参照頂きたい<sup>3)</sup>。筆者の観察によれば，very strong以上の強力なステロイドを数か月継続外用したときに色素脱失が見られ，外用中止により速やかに回復する。ステロイドにより色素沈着が起こることを示した医学論文は存在せず，またステロイドを外用した後に日光に当たると強い色素沈着が起こるという現象(いわゆるステロイド焼け)にも医学的根拠はない。

## h) 酒皸様皮膚炎

顔面に長期ステロイド外用を継続した結果、皮膚萎縮、毛細血管拡張、痤瘡様発疹が生じたものを酒皸様皮膚炎という。strong以上のステロイドを数か月、very strongを1か月の外用で生じうる。mildのステロイドではまれであるが、長期大量に使用した場合には現れうる。酒皸様皮膚炎の発症には個人差が大きい。比較的少量で起こってしまう人もいるが、いくら塗っても全く大丈夫な人もいる。

酒皸様皮膚炎と診断したらステロイド外用は中止しなくてはならない。中止後2～3週をピークとして、著明な発赤と熱感を伴う顔面の腫脹が見られることが多く、瘙癢と灼熱感を伴い患者は大変苦しむ(図3)。しかしこのようなりバウンド



図3 薬局で購入したフルコート®軟膏を20年間外用し、酒皸様皮膚炎となった50代女性(左)。ステロイドを中止したところ、3週後に著明に悪化した(右)。

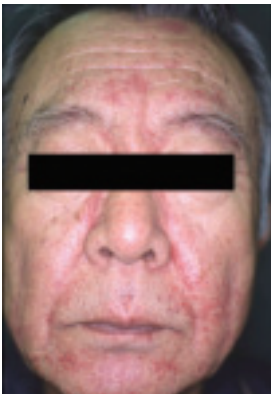


図4 内科で処方されたネリゾナ®軟膏を半年間外用し酒皸様皮膚炎となった70代男性。皮膚萎縮、毛細血管拡張、痤瘡様発疹が混在している。

がほとんどない例もある。図4は顔面にネリゾナ®外用を半年間継続したあとに見られた典型的な酒皸様皮膚炎であるが、ステロイド中止後ほとんどリバウンドなしに1か月の経過で軽快した。

治療としては、痤瘡様発疹がみられるときは塩酸ミノサイクリン内服を行うが、本質的には薬物治療は必要ない。リバウンド時の瘙癢や不眠などに対し、対症的に抗アレルギー薬や精神安定薬を処方する。外用は不要だが、保護の意味でアズノール軟膏や白色ワセリンを処方することもある。タクロリムス外用剤がよいという報告<sup>4)</sup>もあるが、瘙癢や灼熱感が悪化したり、痤瘡様発疹を悪化させる可能性があると思うので、筆者は用いたことはない。

## 2. ステロイドの副作用ではないと思われる症状

## a) 白内障

アトピー性皮膚炎患者にみられる白内障が、ステロイド外用剤のせいではないかと議論されたことがあったが、以下の点から現在ほぼ否定されている。

- ①アトピー性皮膚炎の治療にステロイドが使用される前の時代と後の時代で、白内障の発症率に差がない。
- ②眼科的にアトピー性白内障はステロイド白内障とは異なり、むしろ外傷性白内障に似ている。
- ③アトピー性白内障は顔を叩く習慣のある人に多く、ステロイド使用歴との相関は薄い。
- ④ステロイドの副作用としては白内障より高頻度のはずの緑内障が、アトピー性皮膚炎ではほとんどみられない。

## b) アトピーの顔面難治性紅斑

1990年代にはアトピーの顔面難治性紅斑がステロイドによるものだとする議論が盛んになされたが、筆者の観察によればこの症状は、

- ①ステロイド中止により改善しない。
- ②しばしばステロイド外用により改善する。
- ③タクロリムス外用剤により改善する。

ことなどから、ステロイドの副作用としてとらえることは適切ではなく、アトピー性皮膚炎そのものの症状であると考えている。

c) アトピーの頸部さざなみ状色素沈着

やはり1990年代に、頸部さざなみ状色素沈着がステロイド外用のせいだという議論がなされた。これについては文献<sup>3)</sup>に詳しく述べたが、ステロイドには色素脱失作用はあるが色素沈着作用がないのであるから、これがステロイドの副作用でないことは明らかである。

3. ステロイド外用剤の全身的副作用

経皮的に吸収されたステロイドにより、ステロイド内服の場合と同じような副作用を起こすことは極めてまれである。健常人での実験では、経皮的に吸収されたステロイドにより全身影響が現れるのは、strongestを1日10グラム以上、very strongを1日30グラム以上外用した場合であり、常識はずれの大量外用の場合に限られる。しかし皮膚疾患を持つ患者においては、皮膚のバリア機能が低下しているので、健常人のデータをそのまま当てはめることはできない。病的皮膚からの経皮吸収については十分なデータがないが、経験的に、strongestで週に20グラム以内、very strongで週に50グラム以内であれば、全身的副作用はみられない。逆に、長期間にわたりこれ以上の大量使用を続けた場合には、全身影響についての評価（血中コルチゾール、ACTHの測定）が必要となる。

強さの選択と外用指導

重い皮疹に対しては強いステロイド、軽い皮疹に対しては弱いステロイドを選択するのは当然であるが、アトピー性皮膚炎のように様々な皮疹が混在する患者に対し、徒に多種のステロイドを処方するのは、患者の混乱を招き、期待したような効果が得られないことが多い。なるべく外用剤の種類は減らし、重い皮疹には厚めに、軽い皮疹には薄めに、と指導するとよい結果が得られる。外用回数も、重いところには1日2回、軽いところには1日1回などと指導すると、患者の治療意欲と一致するので、理解が得られやすい。「重いところは厚めに少しべとつく程度、軽いところは薄く伸ばして塗りましょう」、「重いところは朝晩き

つちり、軽いところは夜だけ塗りましょう」という外用指導でうまくいくことが多い。

外用量の指定

アトピーや乾癬のように広範囲の外用療法が必要な患者には、1日当たりの外用量を指定するとよい結果が得られることが多い。重症の場合の初期治療として、ほぼ全身に外用する必要があるときは、朝晩10グラムずつ、1日20グラムの外用が必要であるので、外用量を指定して処方し、それに合わせた外用指導を行う。改善が得られたら徐々に使用量を減らし、これ以上減らせないというところで維持量とする（水疱症や膠原病の内服ステロイド減量に似ている）。アトピー性皮膚炎なら保湿剤、乾癬ならビタミンD外用剤を加えて、ステロイド節減効果を狙う。

タキフィラキシーの問題

薬剤を繰り返して使用することにより、徐々に効果が減弱することをタキフィラキシーと呼ぶ。ステロイド外用剤のタキフィラキシーの報告は非常に古くからみられ、最初の論文は1975年にさかのぼる<sup>5)</sup>。以来いくつもの論文で、健常人皮膚にステロイドを連日外用すると、血管収縮作用やヒスタミン誘発性膨疹抑制作用といったステロイドの薬理作用が日を追って弱くなっていくことが示されている<sup>5) 6)</sup>。このことから、ステロイド外用剤は最初には効くようにみえても徐々に効かなくなり、最後にはステロイド抵抗性になってしまうという説（俗説？）が生まれた。

ステロイド外用剤のタキフィラキシーを示した論文は、いずれも健常人を対象にせいぜい2週間程度、その薬理作用の変動を調べたものであり、ただちに臨床に適用できるものではない。臨床的なタキフィラキシーを論じるためには「健常人に対する薬理作用」ではなく、「皮疹の改善効果」をみるべきであり、観察期間も2週間では短すぎる。そこで1999年にMillerらは、乾癬に12週のステロイド外用を行い、皮疹の変化を計時的に観察する治験を行った。その結果、最初の2週で皮疹は改善し、以後皮疹の悪化は見られなかったこと

から、臨床的にタキフィラキシーといえるような現象は証明できなかったと述べている<sup>7)</sup>。これを受けてFeldmanは、治療により皮疹が改善すれば治療のコンプライアンスが低下するので、その結果皮疹が悪化してタキフィラキシーと誤認されるのではないかと述べている<sup>8)</sup>。

以下、筆者の経験から得た見解を述べる。しばらく無治療の状態で初診したアトピー性皮膚炎や乾癬にステロイド外用を開始すると、予想以上の効果が得られて驚くことがある。そして治療開始後2～3週間すると、当初のような劇的な効果は薄れ、少し効きが悪くなったように感じられるが、以後はそれ以上効き目が悪くなってしまいうことはない。このような観察結果は、まさしく上記の論文の結果と一致している。患者から、「ステロイドを塗り続けていると、だんだん効かなくなってしまうのではないですか」と聞かれた時は、「塗り始めて2～3週間すると、最初の頃より少し効果が弱くなったように感じることがあります。しかし、以後はそれ以上効果が低下することはありません。長くステロイドを塗っていると徐々に効かなくなり、最後にはステロイド抵抗性になるというのは間違いです」と答えることにしている。

## 文 献

- 1) 相馬良直：ステロイド外用剤の副作用. 皮膚臨床, 48 : 69-76, 2006
- 2) Arnold J, Anthonioz P, Marchand JP : Depigmenting action of corticosteroids. *Dermatologica*, 151 : 274-280, 1975
- 3) 相馬良直：ステロイド外用剤と色素異常. 皮膚病診療, 28 : 910-915, 2006
- 4) 江藤隆史：酒皰様皮膚炎に対する有効例. *Visual Dermatol*, 3 : 808-809, 2004
- 5) du Vivier A, Stoughton RB : Tachyphylaxis to the action of topically applied corticosteroids. *Arch Dermatol*, 111 : 581-583, 1975
- 6) Singh G, Singh PK : Tachyphylaxis to topical steroid measured by histamine-induced wheal suppression. *Int J Dermatol*, 25 : 324-326, 1986
- 7) Miller JJ, Roling D, Margolis D, Guzzo C : Failure to demonstrate therapeutic tachyphylaxis to topically applied steroids in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol*, 41 : 546-549, 1999
- 8) Feldman SR : Tachyphylaxis to topical corticosteroids: the more you use them, the less they work? *Clin Dermatol*, 24 : 229-230, 2006