

アトピー性皮膚炎治療に対する 白虎加人参湯の有用性の検討

わだばやし皮膚科(奈良県) 和田林 幹央

アトピー性皮膚炎の治療において外用療法は基本の一つとなるが、タクロリムス軟膏の使用時に一過性の灼熱感やほてり感などの刺激症状があらわれることがあり、治療の継続が難しくなる場合がある。この刺激症状に対し、清熱作用を有する白虎加人参湯を併用し、効果を検討した。

Keywords アトピー性皮膚炎、タクロリムス軟膏、白虎加人参湯

はじめに

アトピー性皮膚炎の治療は、その病態に基づいて①薬物療法、②皮膚の生理学的異常に対する外用療法・スキンケア、③悪化因子の検索と対策の3点が基本となる。薬物療法はステロイド外用薬、タクロリムス軟膏などによる外用療法と、痒みに対する抗アレルギー薬等の内服薬が基本となる。顔面・頸部などは高い薬剤吸収率を示し、ステロイド外用薬による局所副作用の発生に特に注意すべき部位であるため、顔面に適応のあるタクロリムス軟膏の使用が考慮される¹⁾。しかし、使用開始時に、塗布部位に一過性の灼熱感、ほてり感などの刺激症状があらわれることがあり^{1, 2)}、タクロリムス軟膏による治療の継続が難しい場合がある。

白虎加人参湯は、清熱作用を有し、顔面に紅斑やほてりを有するアトピー性皮膚炎に応用されている^{3, 4)}。夏秋は顔面に紅斑を有する成人アトピー性皮膚炎患者の顔面皮膚温をサーモグラフィにより測定した検討において、白虎加人参湯の服用90分後には皮膚温が有意に低下することを報告しており³⁾、同剤はほてりに対して即効性が期待できる。また、筆者は過去にタクロリムス軟膏の刺激症状のために継続塗布できなかった症例において、白虎加人参湯を併用することでタクロリムス軟膏による治療を継続できた経験がある。そのような症例の中には、タクロリムス軟膏により顔が熱く赤くなって塗布できない、刺激によって痒くなり皮疹がひどくなるという訴えがあった。このようにタクロリムス軟膏による刺激症状は、塗布継続を妨げるだけでなく皮疹を増悪させてしまう可能性もあり、いかに刺激症状を軽減しつつ治療を継続するかが課題である。

そこで今回、アトピー性皮膚炎患者におけるタクロリムス軟膏と白虎加人参湯の併用効果を検討した。

対象と方法

本調査に同意が取れたアトピー性皮膚炎患者のうち、初めてタクロリムス軟膏を塗布する患者を対象とし、交互割付によって白虎加人参湯併用群と対照群で比較検討した。調査期間は2週間で、対照群はタクロリムス軟膏1日1~2回適量を患部(顔面・頸部)に塗布し、白虎加人参湯併用群はタクロリムス軟膏塗布に加え、クラシエ白虎加人参湯エキス錠(EKT-34)12錠/日 1日3回を食前または食間に経口投与した。併用薬剤について、調査開始前1ヵ月より服用している薬剤については、継続投与に特に制限を設けないが、調査期間中は可能な限り用法・用量の変更は行わないこととした。評価は、顔面・頸部についてはアトピー性皮膚炎診療ガイドラインの重症度分類(簡便法)によって行い、タクロリムス軟膏による刺激症状の発現状況もあわせて調査した。

結果

1. 患者背景(表)

登録症例および有効性解析対象は白虎加人参湯併用群11例、対照群14例であった。年齢や性別、アトピー性皮膚炎の重症度について、両群間に統計学的に有意な差はなかった。

2. 皮疹の推移(図1)

皮疹について、投与前後の変化を、2段階改善、1段階改善、不変、1段階悪化、2段階悪化で評価すると、両群間に有意差がみとめられた。また、1段階以上改善した症例は白虎加人参湯併用群で66.7%、対照群で15.4%であった。

3. タクロリムス軟膏による刺激症状の発現(図2)

投与1週間以内にほてり、ヒリヒリなどの刺激症状を訴

えた症例は、白虎加人参湯併用群で57.1%であったのに対し、対照群は84.6%であった。白虎加人参湯併用群で刺激症状は少なかったが、統計学的な有意差はみとめられなかった。

4. 安全性

調査期間中、白虎加人参湯によると思われる副作用はみとめなかった。

考察

タクロリムス軟膏を初めて塗布するアトピー性皮膚炎患者に対し、白虎加人参湯の上乗せ効果を検討した。2週間の投与により、皮疹の状況は対照群に比し白虎加人参湯群で有意に改善した。タクロリムス軟膏によるほてりなどの刺激症状を訴える症例は、統計学的な有意差はないものの、白虎加人参湯併用群で少なかった。

今回、アトピー性皮膚炎の皮疹に対し、タクロリムス軟膏および白虎加人参湯の2週間の併用投与によって有意な改善がみとめられた。過去の報告においてもアトピー性皮膚炎患者の皮疹や紅斑が2週間以内に改善しており^{4, 5)}、今回の結果と合致する。

白虎加人参湯の皮疹改善に対する機序の一つとして、抗

アレルギー作用がある⁶⁾。また、豊田は⁷⁾、アトピー性皮膚炎患者において、白虎加人参湯が皮疹部の好酸球の動態や、nerve growth factor (NGF)を含む皮膚神経因子に影響を及ぼすことにより止痒効果を発揮することを示唆している。これらのことから白虎加人参湯は掻痒と掻破を繰り返すitch-scratch cycleによる皮疹の悪化を軽減する可能性が期待できる。

また、タクロリムス軟膏の治療開始時に問題となるほてりなどの刺激症状について、白虎加人参湯の併用により、統計学的な有意差はないものの緩和される傾向がみられた。対照群における発現率は84.6%であり、プロトピック[®]軟膏第Ⅲ相比較試験⁸⁾の80.0%とほぼ同等であった。タクロリムス軟膏の刺激症状の発現時にNGFが上昇することが報告されているが²⁾、一方で、アトピー性皮膚炎患者において白虎加人参湯がNGF量を抑制することが知られている⁷⁾。今回得られた白虎加人参湯によるタクロリムス軟膏の刺激症状の緩和は、清熱作用によるものだけではなく、NGFの動態も関与しているかもしれない。タクロリムス軟膏は一般的に塗布1日目よりほてりなどの症状が誘発されやすく、3~5日目には軽快してくることが多いため²⁾、今後は白虎加人参湯の前投与による検討が必要と考える。

表 患者背景

	白虎加人参湯併用群	対照群	P-value
症例数	11	14	
年齢(歳)	38.9±11.3	34.8±11.6	n.s.
性別(男/女)	4/7	9/5	n.s.
アトピー性皮膚炎の重症度	最重症 4 重症 5 中等症 2 軽症 0	最重症 3 重症 5 中等症 5 軽症 1	n.s.

Mean±SD, Welch's t-test, vs 対照群(性別・重症度除く)、性別・重症度 χ^2 検定、vs対照群

図1 皮疹の推移

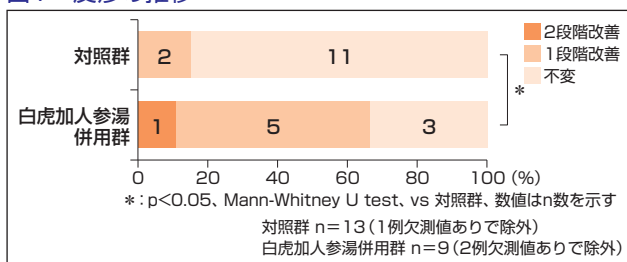
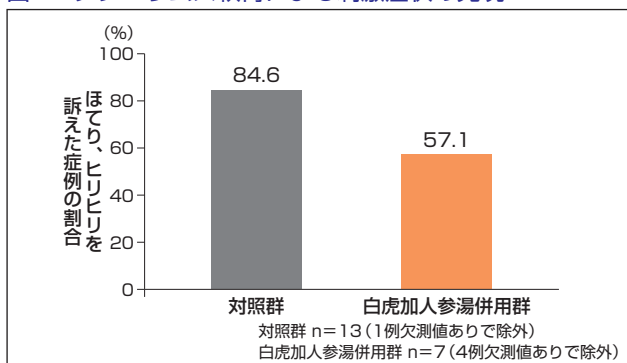


図2 タクロリムス軟膏による刺激症状の発現



まとめ

アトピー性皮膚炎患者にタクロリムス軟膏と白虎加人参湯を2週間併用投与した結果、皮疹の有意な改善がみとめられた。また、有意差はなかったものの、タクロリムス軟膏によるほてりなどの刺激症状の緩和も期待でき、両者の併用はアトピー性皮膚炎の治療に有用であることが示唆された。

【参考文献】

- 1) 日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎診療ガイドライン作成委員会: アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2016年版. 日皮会誌 126: 121-155, 2016
- 2) 豊田雅彦: 特集痒みをめぐる最近の話題. Q&Aでわかるアレルギー疾患 5: 67-69, 2009
- 3) 夏秋 優: アトピー性皮膚炎に対する白虎加人参湯の効果. 皮膚の科学 9 (増刊15): 54-58, 2010
- 4) 関 太輔 ほか: 成人型アトピー性皮膚炎に対する白虎加人参湯の効果. 漢方医学 18: 99-101, 1994
- 5) 上杉恭弘: アトピー性皮膚炎の漢方療法. Pharma Med 13: 214-217, 1995
- 6) Tatsumi T, et al.: A Kampo Formulation: Byakko-ka-ninjin-to (Bai-Hu-Jia-Ren-Sheng-Tang) Inhibits IgE-Mediated Triphasic Skin Reaction in Mice: The Role of Its Constituents in Expression of the Efficacy. Biol Pharm Bull 24: 284-290, 2001
- 7) 豊田雅彦: アトピー性皮膚炎の漢方療法. アレルギーの臨床 25: 76-82, 2005
- 8) FK506軟膏研究会: FK506軟膏第Ⅲ相比較試験: アトピー性皮膚炎(顔面・頸部)に対するプロピオン酸アルクロメタゾン軟膏との群間比較試験. 皮膚科紀要 92: 288, 1997