

手湿疹に対する十味敗毒湯の有効性の検討

—手荒れ指数を用いた評価—

野村皮膚科医院（神奈川県） 野村 有子

慢性の経過をたどる手湿疹患者10例を対象に十味敗毒湯を投与し、手荒れ指数、痒み、QOL、外用薬処方量を評価した。手荒れ指数は、投与開始日から12週後まで経時的に有意な低下がみられた。手荒れ指数の改善度は、全例が12週後には2病期以上改善した著明改善と判定された。痒みとQOLの評価スコアにもそれぞれ投与後に改善が認められた。ステロイド外用薬の処方量は開始時に比べ減少した。手湿疹患者に対して十味敗毒湯の併用療法は有用な選択肢の一つになると考えた。

Keywords 手湿疹、手荒れ指数、痒み、DLQI、十味敗毒湯

はじめに

手湿疹、いわゆる手荒れは、主婦湿疹、進行性指掌角皮症とも言われ、外的刺激や接触アレルゲンにより手のかさつき、赤み、ひび割れなどが生じた状態で、進行すると痒みや痛みを伴い難治性となる。女性、接触皮膚炎やアトピー性皮膚炎患者、ウェットワークで発症率が高くなるとされている¹⁾。また最近では感染予防のため、頻回の手洗いや、アルコールによる手指消毒による手湿疹も増えている。

2018年に手湿疹診療ガイドライン²⁾が策定され、治療アルゴリズムが示された。まず原因を特定し、その原因との接触を除外すること、そして症状に応じて保湿剤やステロイド外用薬などを用いる。しかし、原因が特定できない場合や、ステロイド外用薬に対して治療抵抗性を示す場合など、治療に苦慮することが多々ある。ステロイドの代わりにタクロリムスや、痒みには抗ヒスタミン薬が使われることもあるが、治療抵抗例に対する薬物療法の選択肢は少ないのが現状である。また、アトピー素因などの内因性因子が関与している例が多いことから、体質改善を促す治療も必要と考えられる。

十味敗毒湯は、江戸時代の外科医である華岡青洲の創方で、尋常性座瘡、蕁麻疹、アトピー性皮膚炎などの皮膚疾患に幅広く用いられる処方である。清熱や止痒などの効能からさまざまな湿疹・皮膚炎にも応用されてきたが、手湿疹に対する有効性はこれまで検討されていない。そこで、手湿疹の治療薬として十味敗毒湯が有用な選択肢になると考え、慢性の経過をたどる手湿疹患者を対象にその有効性を検討した。

対象と方法

当院を2020年1月～12月の間に受診し、次の選択基準を満たす患者10例を対象とした：①慢性の経過をたどる手湿疹、②開始2週以内にステロイド、免疫抑制剤、漢方薬の内服をしていない。対象患者には、クラシエ十味敗毒湯エキス細粒6.0g/日(KB-6)もしくはクラシエ十味敗毒湯エキス錠18錠/日(EKT-6)を1日2回で12週間投与し、開始日、2週後、4週後、8週後、12週後に手荒れ指数、痒み、QOL、外用薬処方量を評価した。全ての対象患者に対し、インフォームドコンセントを実施した。

手荒れ指数：ユースキン製薬株式会社と筆者との共同研究にて考案した手荒れの評価尺度であり、皮むけ、かさつき、赤み、ひび割れ、水ぶくれの各症状を0～3点の4段階(表1：次頁参照)で評価し、その総点から重症度を判定する(0点：キレイな手、1～3点：初期、4～6点：注意期、7～9点：進行期、10～12点：重症期、13～15点：最重症期)。各病期の詳細については、参考文献3)を参照のこと。

痒み：Visual analogue scale (VAS) による評価を行った。想像できる最も強い痒みを100、全く痒くない状態を0として、患者が現在感じる痒みの程度を評価した。

QOL：Dermatology life quality index (DLQI) による評価を行った。DLQIは皮膚疾患に特化したQOLの評価指標であり、皮膚疾患の種類を問わず、日常臨床で簡便に用いることができる。高得点ほどQOLが良くない状態を表す(0～1点：生活に全く影響がない、2～5点：生活に軽度の影響がある、6～10点：生活に中等度の影響がある、11～20点：生活に大きな影響がある、21～30点：生活に非常に大きな影響がある)。

データは平均値±標準偏差として示した。統計解析は、EZ^{R4)}を用いて手荒れ指数、VAS(痒み)、DLQIはpaired t-test、手荒れ指数(症状別)とDLQI(下位尺度)はWilcoxon signed-rank testにより解析した。有意水準0.05未満を統計的に有意であるとみなした。

表1 手荒れ指数(症状別スコア)

スコア	0点	1点	2点	3点
症状				
皮むけ	ない	少し皮むけがあるが、痛くない 爪のまわりにささくれがある	皮がむけて血がにじんで、少し痛い 皮むけと赤みが強い	赤く皮がむける、出血する じくじくし、ひりひり痛い
かさつき	ない	粉っぽい 指紋がみえにくい	粉がふいてひりひりする 指先の指紋がなく、赤くむけている	乾燥がひどくごわごわする じくじくしている
赤み	ない	少し赤い	赤みが強く、少しかゆみがある	赤く腫れてじくじくし、とてもかゆい
ひび割れ	ない	浅い溝がある 血は出ていない	割れて血がにじむ	割れて出血し、黄色い汁が出る
水ぶくれ	ない	たまにできるが自然に消える	小さな水ぶくれがあるがかゆくはない	水ぶくれができて痛かゆい じくじくする

結 果

対象患者の患者背景を表2に示す。性別は全例が女性で、平均年齢は43.0±16.9歳、平均罹病期間は10.3±9.8年であった。

表2 患者背景および治療後経過

症例 番号	性別	年齢 (歳)	罹病 期間	合併症	十味敗毒湯 の剤形	併用薬剤 (内服)	併用薬剤(外用)			併用療法 光線療法	治療後 経過
							保湿剤	ステロイド外用薬	その他		
1	女	27	1年	尋常性痤瘡	細粒剤	ルバタジンフマル酸塩	ヘパリン類似物質 クリーム、吸水ク リーム、亜鉛華軟膏	デキサメタゾンプロピ オン酸エステル軟膏	—	—	抗ヒスタミン 薬、ステロイ ド外用薬終了
2	女	48	20年	アトピー 性皮膚炎	錠剤	—	吸水クリーム、亜鉛 華軟膏	—	—	—	—
3	女	24	20年	アトピー 性皮膚炎、 蕁麻疹、 喘息	細粒剤	—	ヘパリン類似物質 クリーム、吸水ク リーム	デキサメタゾンプロピ オン酸エステル軟膏	—	—	—
4	女	22	8年	アトピー 性皮膚炎、 脂漏性皮 膚炎	錠剤	フェキソフェナジン塩酸塩、 グリチルリチン酸・グリシ ン・DL-メチオニン配合錠、 アスコルビン酸・パントテ ン酸カルシウム配合錠	ヘパリン類似物質 クリーム、吸水ク リーム	デキサメタゾンプロピ オン酸エステル軟膏、 ジフルブレドナート軟膏	タクロリ ムス水和 物軟膏	—	ステロイド外 用薬ラングダ ウン
5	女	37	25年	アトピー性 皮膚炎、掌 蹠角化症	細粒剤	—	ヘパリン類似物質 クリーム	デキサメタゾンプロピ オン酸エステル軟膏	マキシカ ルシトール 軟膏	エキシマラ イト療法	—
6	女	43	3ヵ月	なし	細粒剤	ルバタジンフマル酸塩	ヘパリン類似物質 クリーム、吸水ク リーム、亜鉛華軟膏	デキサメタゾンプロピ オン酸エステル軟膏	—	—	抗ヒスタミン 薬、ステロイ ド外用薬終了
7	女	52	3年	アトピー 性皮膚炎	細粒剤	ルバタジンフマル酸塩	ヘパリン類似物質 クリーム、吸水ク リーム、亜鉛華軟膏	デキサメタゾンプロピ オン酸エステル軟膏	—	—	—
8	女	76	15年	アトピー 性皮膚炎、 高血圧	細粒剤	エメダスチンフマル酸塩	ヘパリン類似物質 クリーム、吸水ク リーム	デキサメタゾンプロピ オン酸エステル軟膏	—	—	保湿剤、ステ ロイド外用薬 終了
9	女	60	不明	アトピー 性皮膚炎、 掌蹠角化 症、喘息	細粒剤	ヒドロキシジン塩酸塩	ヘパリン類似物質 クリーム、亜鉛華 軟膏	ジフルブレドナート軟膏	マキシカ ルシトール 軟膏	エキシマラ イト療法	エキシマラ イト療法終了
10	女	41	2ヵ月	アトピー性 皮膚炎、ア レルギー性 鼻炎	細粒剤	エピナスチン塩酸塩	ヘパリン類似物質 クリーム、吸水ク リーム	デキサメタゾンプロピ オン酸エステル軟膏	—	—	抗ヒスタミン 薬、ステロイ ド外用薬終了

手荒れ指数(図1)は、十味敗毒湯投与開始日は平均11.4±2.1点であったが、投与2週後5.9±2.5点、4週後3.6±3.0点、8週後3.7±2.8点、12週後2.0±1.4点と経時的に有意な低下がみられた。手荒れ指数の改善度(表3)は、全例が12週後には2病期以上改善した著明改善と判定さ

図1 手荒れ指数

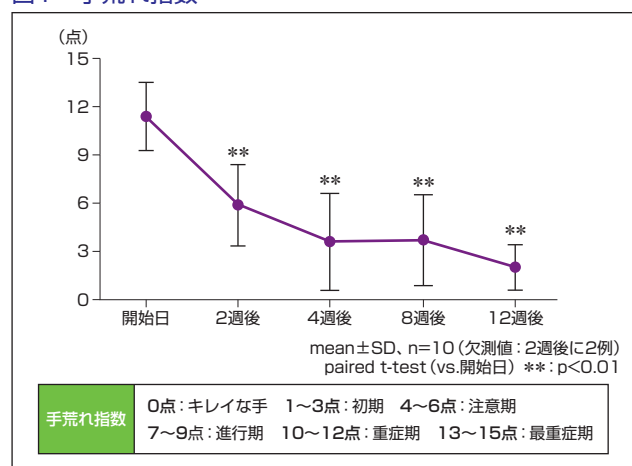


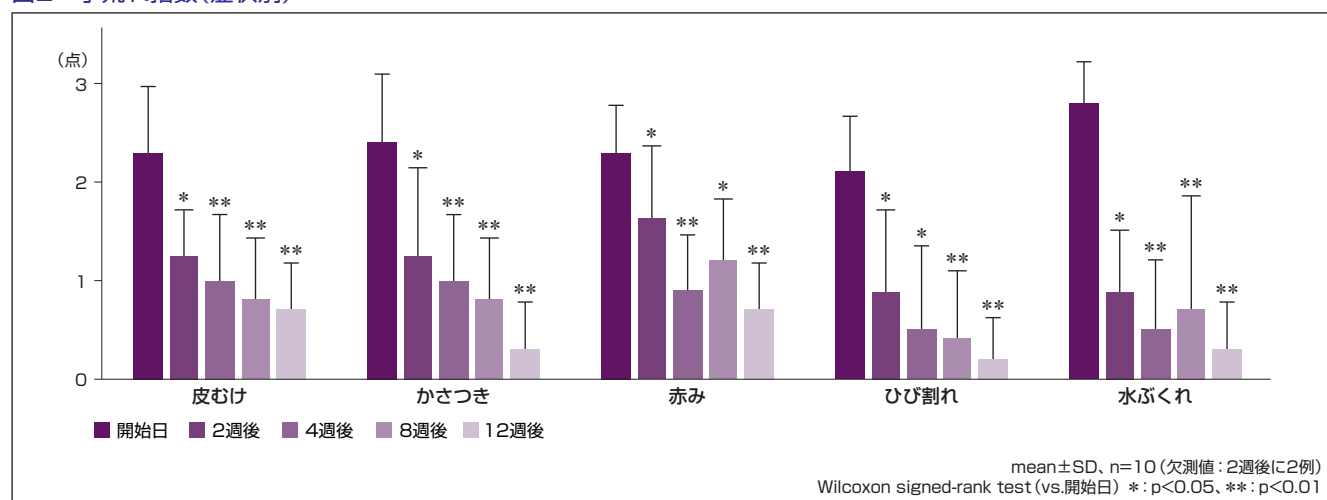
表3 手荒れ指数 改善度

	2週後	4週後	8週後	12週後
1. 著明改善	3	9	8	10
2. 改善	5	0	2	0
3. やや改善	0	1	0	0
4. 不変	0	0	0	0
5. 悪化	0	0	0	0
6. 判定不能	2	0	0	0

(数値はn数を示す)

改善度	1. 著明改善: 2病期以上改善 2. 改善: 1病期改善 3. やや改善: 同病期 内点数改善 4. 不変: 変化なし 5. 悪化: 1点以上悪化
-----	---

図2 手荒れ指数(症状別)



れた。症状別(図2)では、皮むけ、かきつき、赤み、ひび割れ、水ぶくれはいずれも経時的に有意なスコアの低下がみられた。

痒みのVAS(図3:次頁参照)は、開始日は平均64.8±26.6であったが、投与2週後43.5±28.1、4週後25.8±25.3、8週後28.5±23.0、12週後11.7±11.7と有意な低下がみられた。

DLQI(図4:次頁参照)は、開始日は平均9.8±3.9点であったが、投与2週後5.2±3.7点、4週後3.6±2.3点、8週後3.5±2.2点、12週後1.7±1.6点と経時的に有意な低下がみられた。開始日からの変化量はいずれの時点もDLQIの臨床的意義のある最小変化量(minimal clinically important difference; MCID)の4点以上⁵⁾であった。DLQIの下位尺度(図5:次頁参照)では症状・感情、日常生活、レジャー、仕事・学校、治療で有意なスコアの低下がみられた。

12週終了時の薬剤の使用状況(表2. 治療後経過)は、抗ヒスタミン薬内服終了が3例、ステロイド外用薬使用終了が4例、ステロイド外用薬ランクダウン、保湿剤外用終了、エキシマライト療法終了がそれぞれ1例にみられた。

各診察日の外用薬処方量の総量を表4(次頁参照)に示す。ステロイド外用薬のvery strongは12週後に処方量がなくなり、strongの処方量も開始時に比べ減少した。その代わりにタクロリムス軟膏の処方量が増える傾向があった。保湿剤の処方量は、経過とともにやや減少する傾向がみられた。

本研究期間中、有害事象は認められなかった。

図3 VAS(痒み)

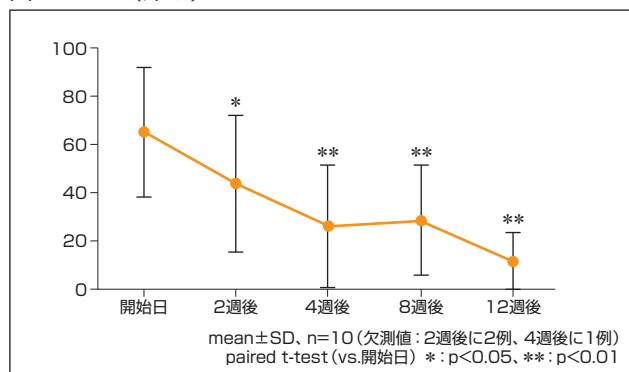


図4 DLQI

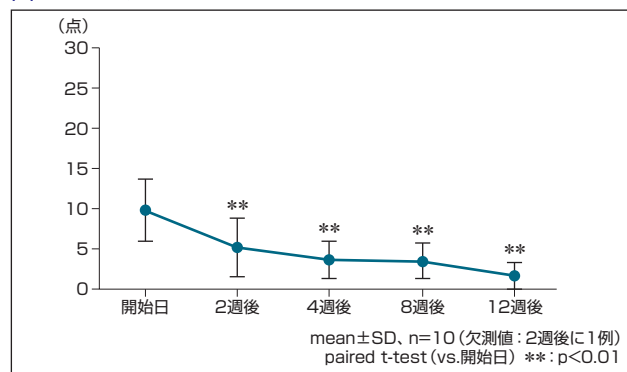


図5 DLQI(下位尺度)

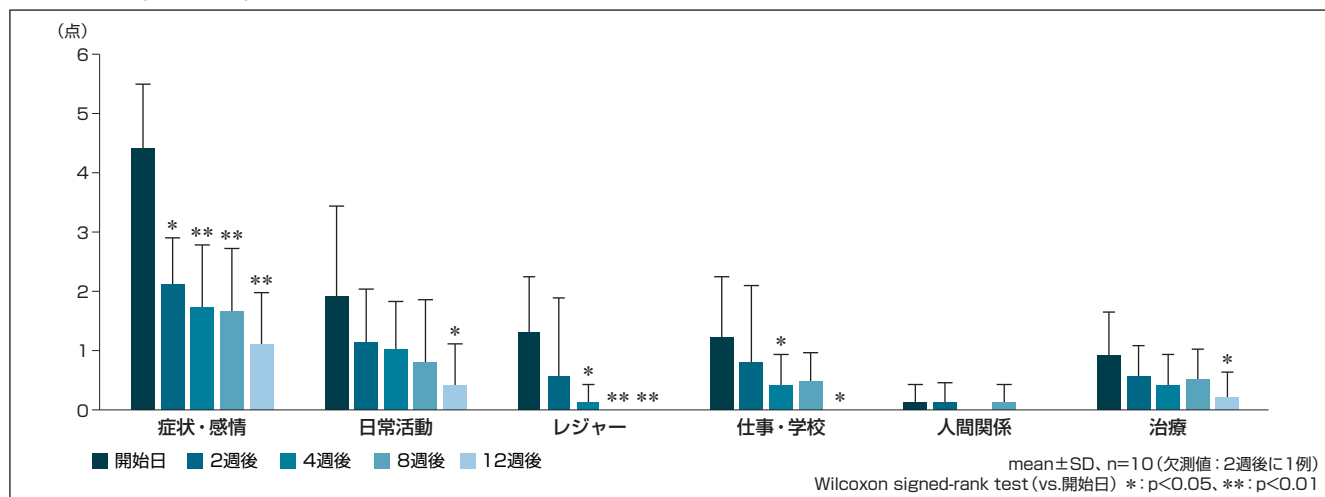


表4 外用薬処方量の変化

外用薬処方量 (g)	開始時	2 週後	4 週後	8 週後	12 週後
ステロイド外用薬 (very strong)	20	70	20	10	0
ステロイド外用薬 (strong)	250	15	5	45	85
亜鉛華軟膏	580	330	180	300	360
タクロリムス水和物軟膏	40	0	0	10	60
保湿剤	1,545	755	935	1,010	1,035

症例提示

対象患者の臨床経過を図6、7、8に示す。

考 察

本研究の対象患者の罹病期間は平均約10年と比較的長

期に手湿疹を患っていた。こうした患者では保湿剤とステロイド外用薬を基本とする標準治療だけでは、効果が不十分であることが多い。また、対象患者10例のうち8例がアトピー性皮膚炎を合併していた。アトピー性皮膚炎の患者は、天然保湿因子の発現低下など皮膚バリア機能が低下しやすい素因があるため、手湿疹をおこしやすく⁶⁾、治療に苦慮する。

本研究では、こうした慢性の経過をたどる手湿疹患者に十味敗毒湯を投与することで症状の改善が認められた。解析症例の手荒れ指数は、開始日にはほぼ重症期であったが、十味敗毒湯の投与12週後には初期の状態まで改善した。重症期は手が赤く腫れ、ひび割れて出血して痛みがあり、皮むけがひどく、強い痒みを伴う状態であるが、ここからほとんど症状を伴わない手荒れ初期の状態まで改善したことを考えると、十味敗毒湯を投与する臨床的な意義は大きい。

手湿疹が起こるメカニズムの一つに皮膚のバリア機能の

図6 症例番号8：臨床経過



図7 症例番号6：臨床経過



図8 症例番号7：臨床経過



低下が言われている。“手を使う”という機能があるため、手は人体で外的刺激を最も多く受ける部位である。手は外的刺激を受けることで、皮膚の構造に破綻を来して手荒れが生じる。なかでも角層が乱れると皮膚のバリア機能が低下し、さらに刺激を受けやすくなるという悪循環に陥る。十味敗毒湯は、皮膚のバリア機能を低下させたマウスにおいて、過酸化ベンゾイル塗布により誘発された皮膚紅斑を抑制したことが報告されている⁷⁾。その機序として皮膚中IL-1 α の抑制作用が示唆されており、手湿疹でもこうした作用が働いたと考えられる。

DLQIは、開始日に平均9.8点と生活に中等度の影響がある状態であったが、投与2週後の比較的早期からMCID以上の改善が認められ、投与12週後には1.7点と生活に全く～軽度の影響がある状態にまで改善した。普段当たり前のように使っている手が荒れてしまうと、生活のあらゆる場面で不自由を感じてしまうため、一日でも早く患者の症状を取り除くことが重要であり、十味敗毒湯の併用療法がその一助になると考えている。

本研究の限界として、保湿剤やステロイド外用薬、抗ヒスタミン薬等を併用していることから、十味敗毒湯単独での治療効果とは言い切れないことが挙げられるが、症状の軽快に伴って保湿剤やステロイド外用薬、抗ヒスタミン薬の使用量が減少する傾向がみられた。また、対象患者が少数例であることが挙げられる。今後はさらに使用経験を重ね、手湿疹に悩む患者の効果的な治療法として、十味敗毒湯による併用療法を確立していきたい。

【参考文献】

- 1) Thyssen JP, et al.: The epidemiology of hand eczema in the general population – prevalence and main findings. *Contact Dermatitis* 62: 75-87, 2010
- 2) 高山かおる ほか：手湿疹診療ガイドライン。日皮会誌 128: 367-386, 2018
- 3) 野村有子：スタッフに伝わる！手荒れのメカニズム。 *Infection Control* 28: 1044-1050, 2019
- 4) Kanda Y, et al.: Investigation of the freely available easy-to-use software ‘EZR’ for medical statistics. *Bone Marrow Transplantation* 48: 452-458, 2013
- 5) Basra MKA, et al.: Determining the minimal clinically important difference and responsiveness of the Dermatology Life Quality Index (DLQI) : further data. *Dermatology* 230: 27-33, 2015
- 6) Giwercman C, et al.: Classification of atopic hand eczema and the filaggrin mutations. *Contact Dermatitis* 59: 257-260, 2008
- 7) 張 群 ほか：ヘアレスマウスにおける過酸化ベンゾイル誘発皮膚紅斑に対する桜皮配合十味敗毒湯の抑制作用の機序。 *YAKUGAKU ZASSHI* 140: 1471-1476, 2020