

外用薬の使用と吸収率

東京通信病院皮膚科部長

江藤 隆史

(聞き手 池田志孝)

外用薬の使用部位における吸収率の違いについて、皮膚は場所により厚さが違うため、外用薬の吸収率に差が出ると思われます。その吸収率はどのようになっているのかご教示ください。

<愛知県開業医>

池田 外用薬の使用部位における吸収率の違いということですが、実際に部位による吸収率の違いは報告されているのでしょうか。

江藤 非常に興味深いポイントなのですが、これに関してはエビデンスのある論文はものすごく古くて、池田先生や僕がまだ小さいころに出ている論文、1960年代にフェルドマン先生が出した論文が、今でもバイブルになっています。我々はそのデータを使って患者さんに説明したり、若手を指導したりしますが、そこでは部位によってかなり差があって、前腕の屈側の皮膚を1としたときの吸収率でシェーマを書いて、各部位での吸収率を表しています。

それによると、手とか足のような角

質の厚いところでは非常に低くて、コンマ幾つとかですけれども、一番吸収の高いのはほっぺたで、13とか、10倍以上の吸収率の差がある。頭皮、顔面、頸部では吸収率が高いことが示されています。特にステロイドのようなものでは吸収率が高くて副作用が出やすいことを注意する場合に、顔面、頸部で注意するというのは、このデータから出ているといってもおかしくないぐらい、バイブルみたいな論文です。

池田 わきの下とか陰部はどの程度なのでしょうか。

江藤 皮膚の薄い部分で、腋窩などでは3.6とか、陰部は特に高く、42というデータになっています。これに関しては、こういう経皮吸収を専門に行っている当院の薬剤部のドクターなど

に言わせると、この当時のデータは、外用したあと、尿中の排泄をラジオアイソトープで見ているのですけれども、尿中の排泄なので、陰部は塗った影響をかなり受けているのではないかと。ですから、42というのは異常に高いのではないかと。陰部ではステロイドの副作用も出やすいといわれていますけれども、それがこんなに差があるかどうかという疑問ではないかと言っています。しかし、陰部で高いことは確かだと思います。

池田 この実験はどのように行われているのでしょうか。

江藤 ステロイドで行われたヒドロコルチゾンの経皮吸収を、吸収されたものが最終的に尿でどのくらい出るか。これは非常に古典的な、昔からどんな薬物の吸収を計測するときに行われています。ラジオアイソトープでラベルされたヒドロコルチゾンを使って、それぞれの部位にある程度の量を外用したあとで尿中での排泄を見ているので、当然陰部は、陰部に塗ったあと、採尿をするので、そういうコンタミネーションが起こってもおかしくないのではないかという議論が今されています。50年前のデータですから。それを再現されている先生がいないので、まだこのデータが使われているのが現状です。

池田 なかなかラジオアイソトープをラベルした外用薬を使うのは難しいですね。

江藤 そうですね。

池田 次に、年齢別に吸収しやすい、しにくいということはあるのでしょうか。

江藤 人間の皮膚は、小さい赤ちゃんのころからだんだん成熟していくに従って構造がしっかりしてくるので、赤ちゃんのころの皮膚は非常に薄くて吸収がいいといわれています。あと、肌質によります。個人差もありますけれども、大人になってくると、子どものころよりは吸収が少し悪くなって、老化してもあまり変わらないのでしょうけれども、少し乾燥してくる傾向もあって、また吸収が高まる傾向があると私は実際の臨床で感じています。

池田 キーワードとしては、皮膚の成熟度と乾燥ということですが、実際にバリア機能障害があるといわれている疾患がありますね。例えば、アトピー性皮膚炎とか、そういった状態では吸収率が上がるのでしょうか。

江藤 これは2000年の論文で、ヤンボス先生が出しているファイブハンドレッドダルトンルールというものがあるのですけれども、正常な皮膚では500ダルトンぐらいの分子量しか入らない。吸収がそれだけ少し抑えられているのですけれども、アトピーのようなバリア機能の壊れている皮膚では900ダルトン近くまで入っていく。ある程度大きな分子量でも吸収されていくことが発表されています。

そうでなくても小児では、バリア機能が壊れたことによっていろいろなアレルギーが経皮感作を起こすので、最近では食物アレルギーでもスキンケアが非常に重要だといわれています。バリアが壊れていると、いろいろなものの経皮吸収が高まることは注目されています。

池田 タクロリムスを例えばアトピー性皮膚炎の方の全身の皮膚に塗ることになりますと、やはり吸収が増えて何か副作用等が出る可能性はあるのでしょうか。

江藤 バリア機能の壊れた状態で、要するにアトピーがちゃんと治療されていないような状態で全身に塗ると、ある程度タクロリムスの経皮吸収が高まって、血中濃度が上がってくるというケースもありえます。しかし、実際には普通のアトピーでそこまで血中濃度が高まることはあまりなくて、ネザートン症候群という、バリア機能が恐ろしく障害されているような角化異常症の疾患がアトピーの中にまぎれていて、使用されたときに血中濃度が上がり、少し腎障害を起こしてくる報告がされて、注意喚起がされたこともありました。

池田 実際、タクロリムスは1日2本までで抑えておけば副作用も出ないのですね。

江藤 そうです。使用上限を守っていれば、まずほとんど問題ないといわ

れています。

池田 あと、軟膏、クリーム、ローションと、いろいろステロイドの剤形がありますけれども、剤形による吸収の違いは考えられているのでしょうか。

江藤 一般には軟膏が最も安定性があるって、しかも刺激性がなくて、最初から薬剤としてデザインされて、経皮吸収も確立されています。その後にはOW型の乳化製剤というのが非常に使用感も高まるということで開発されました。一部ではOW型の乳化製剤、すなわちクリームのほうが経皮吸収がいいというデータもあったり、軟膏とクリームの製剤でどちらが経皮吸収がよくて効くかという、それぞれの製剤によってばらつきがあって、一概にどっちがいいとはいえないようです。

そんなに大きな差はないのでしょうかけれども、むしろ軟膏のほうが安定しているし、日本ではまずファーストチョイスするように私たちは教えられました。海外のように、患者さんがもっと塗りやすいもの、コンプライアンス向上を考えると、さっぱりしたクリームタイプで、よく吸収されるものをもっと使ったほうがいいのではないかと思います。

要するに、基剤によっては、そんなに一つひとつに大きな差はない。それぞれちょっとずつ差があって、それはどっちがいいかはわからない。ただ、ローション基剤は比較的吸収が悪いと

いわれています。

池田 質問にもありますけれども、実際にどのくらいのステロイドをどのような部位に塗るかがお知りになりたいのだと思うのですけれども、例えば実際にアトピー性皮膚炎におけるステロイド外用薬の使い分けについて具体的にお話しただけですか。

江藤 アトピー性皮膚炎の診療ガイドラインでかなり細かく書いてありますし、それを参照していただければいいと思います。

ただ、ガイドラインの中ではあまり強く強調していないのですが、アンダードーズ、ステロイドの副作用を少なくしようとして少量しか塗らないような、要するに腰引けの塗り方が、アトピーをかえって遷延させて、皮膚に炎症が残って、皮膚が黒くなったり、厚くなったりしてくると、それが外用の副作用と勘違いされて、そこからステロイドを塗らない方向にいくような、誤解が生じているような気がしています。

ステロイドの外用薬は内服と同じで、メリハリをつけて、必要な量、1 mg/kgで内服させて漸減するように、ある程度オーバードーズで。そのオーバードーズという表現が、ガイドラインにも書いてありますが、finger tip unitといって、人指し指の第一関節から先にチューブから押し出した、だいたい0.5gぐらいの量を、体表面積の2%である

手のひら2枚分に塗り、おさめる。しかもそれは、ゴシゴシではなく、優しく塗り伸ばして、けっこうベトベトに塗る。この塗り方で初めて効果が得られると指導していますし、説明しています。

池田 finger tip unitで十分な量を面積当たりに塗るということですね。

江藤 はい。

池田 部位別ですので、顔と首についてはあまり強いステロイドは使わないということですか。

江藤 そうです。だいたい体幹ではそういうかたちで強めのステロイドをしっかりと塗ります。

ただし、吸収のいい顔面、頸部、そして陰部ではランクを落として、ガイドラインではマイルドクラスを2~3週間にとどめて、徐々に間欠的というふうにご指導しています。

でも、それで完全に抑えられることはなかなかないので、我々は困ってしまっただけですけれども、今では、ある程度よくした状態で、長期にわたってステロイドを塗らなければいけないような状況の症例に関しては、長期にわたってステロイドの副作用が出てこないような、プロトピック軟膏というものがあるので、そちらに切りかえる。もしくは、最初から顔面、頸部にはプロトピック軟膏を使ってコントロールする方向で、ガイドラインでは最近は指導するようになっていきます。

池田 専門医のアドバイスによって、
適剤を適所に適切に外用すれば副作用
の心配なく治療効果が得られるという
ことですね。ありがとうございました。

