

The red skin syndrome (赤い皮膚症候群) —A Treatise on Topical Corticosteroids in Dermatologyより—

The red skin syndrome

鶴舞公園クリニック
Tsurumai Kouen Clinic

ふかや もとつぐ
深谷 元継
Mototsugu Fukaya



深谷 元継
1984年 名古屋市立大学医学部卒業
名古屋大学皮膚科，国立名古屋病院皮膚科勤務を経て2003年より鶴舞公園クリニック院長

Key words : The red skin syndrome, 11 β HSD2, ステロイド外用剤依存

Abstract

The red skin syndrome (赤い皮膚症候群) は，とくにアトピー性皮膚炎においてステロイド外用剤を長期連用離脱後に生じてくる病態で，原疾患の増悪と鑑別が難しい。発症機序は未解明だが，ステロイド外用による表皮基底細胞の11 β HSD2の亢進が関係しているかもしれない。本稿はA Treatise on Topical Corticosteroids in Dermatology (Springer Nature)のChapter16：The red skin syndromeの邦訳である。

はじめに

本年8月にA Treatise on Topical Corticosteroids in Dermatology (皮膚科におけるステロイド外用剤論)という書籍が，Springer社より，Indian journal of dermatologyのchief editorでもあるDr. Koushik Lahiriの編集により発刊された¹⁾。筆者はThe red skin syndrome (赤い皮膚症候群)とTopical Steroid Abuse: A Japanese Perspective (ステロイド外用剤濫用：日本での展望)の二章を

分担執筆したが，The red skin syndromeはあまり日本では認知されていないようなので，本稿にて紹介したい。以下が邦訳である。

1. Red skin syndrome (赤い皮膚症候群)

Red skin syndrome (RSS) はDr. Rapaportが2006年の論文²⁾で提唱した疾患概念で，患者団体であるITSAN (The International Topical Steroid Addiction Network)が主にネット上でその普及に努めた。もっともRapaport自身，それ以前からRed scrotum syndrome³⁾やRed burning skin syndrome⁴⁾といった語を用いており，ITSANもホームページ上で“also known as Topical Steroid Addiction (TSA) or Topical Steroid Withdrawal (TSW)”と記しているように，同じ病態を示す他の用語もある。日本では“Steroid Withdrawal Syndrome by Topical Corticosteroid”として榎本らによって1991年に報告されており⁵⁾，「ステロイド皮膚症」あるいは単に「リバウンド」と呼ばれることもある。

これらはいずれもステロイド外用剤の連用中止後に，治療前よりも重症で多彩な症状を呈してくる現象を，さまざまな視点から記述したものであり，その皮膚症状自体はステロイドを外

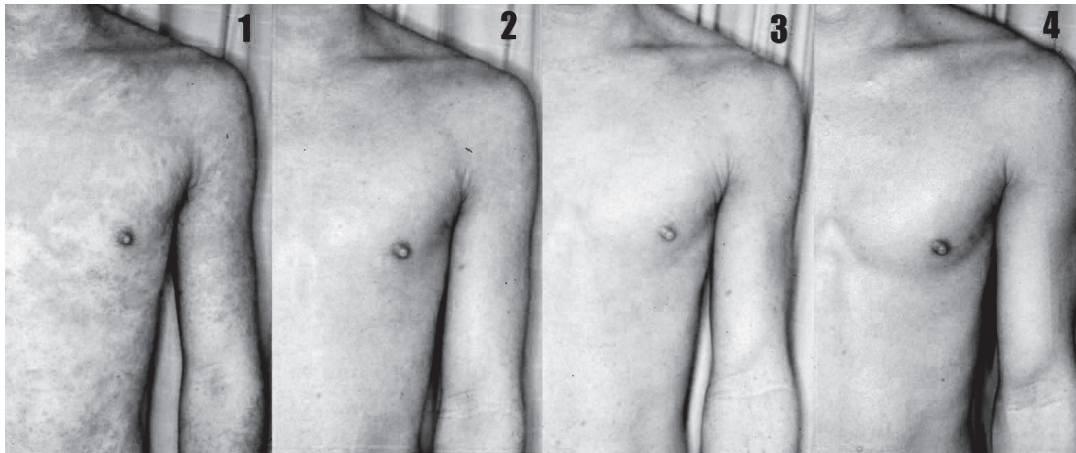


図1 前/2ヵ月後/7ヵ月後/12ヶ月後

用するきっかけとなった原疾患の増幅に近い。そのため単なる原疾患の悪化とみなされて見過ごされることが多かった。RSSは時間経過を意識した皮疹の推移の観察によってのみ診断が可能である。本章の前段ではRSSの臨床像を例示し、中段ではRSSの成因について考察し、後段でRSSの治療について記述する。

2. 臨床像について

RSSはアトピー性皮膚炎において生じやすい。アトピー性皮膚炎におけるステロイド外用剤連用中止後の悪化から軽快の流れにはいくつかのパターンがあるが⁶⁾、その中には、1) 単にステロイド外用剤で抑えられていた皮膚炎が顕在化したのち自然寛解したもの、2) 軽度のRSSで1と区別が難しいもの、3) 明らかなRSSが存在すると考えられる。例えば、図1は2)の例である。

図1のシリーズ写真の1, 2, 3, 4それぞれの皮疹をみたとき、皮膚科学的な診断はまさにアトピー性皮膚炎そのものである。RSSという新しい診断名を持ち出す必要はまったく感じない。しかし、1がステロイド外用治療中（離脱

直前、外用しても抑えられない状態）、2が離脱2ヶ月後、3が7ヶ月後、4が12ヶ月後であり、この間、患者はステロイド外用剤を中止した以外に、まったく生活環境やライフスタイルの変化もなかった、すなわち、ステロイド外用剤を中止した以外にいかなる悪化要因への暴露も無かったとしたらどうであろうか？ ステロイド外用剤そのものによる接触皮膚炎を疑う医師もいるかもしれない。しかし、そうであれば、中止後すみやかに快方に向かうはずで、2か月目をピークとした増悪や数ヶ月かけてゆっくりと拡大しつつ消えるように寛解していくという経過にはならない。その時々々の皮疹だけをみればアトピー性皮膚炎なのだが、ステロイド外用・中止の履歴、生活環境やライフスタイルの問診、皮疹の流れを総合的に考えるとRSSという診断に至る。（注：原著の写真はカラーであり、2か月後の全身の紅皮症・悪化がわかりやすいが、本誌はモノクロのため赤色成分が消失しわかりにくい。皮疹の正確な理解のためには原著を参照されたい。）

症状が強い場合は、RSSの診断は下しやすい。それは例えば図2のような症例である。左端はステロイド外用中（中止直前）であり、この時

◆「特集／細菌とアレルギーの新しい考え方（ブドウ球菌，腸内細菌叢を含む）」に寄せる ◆

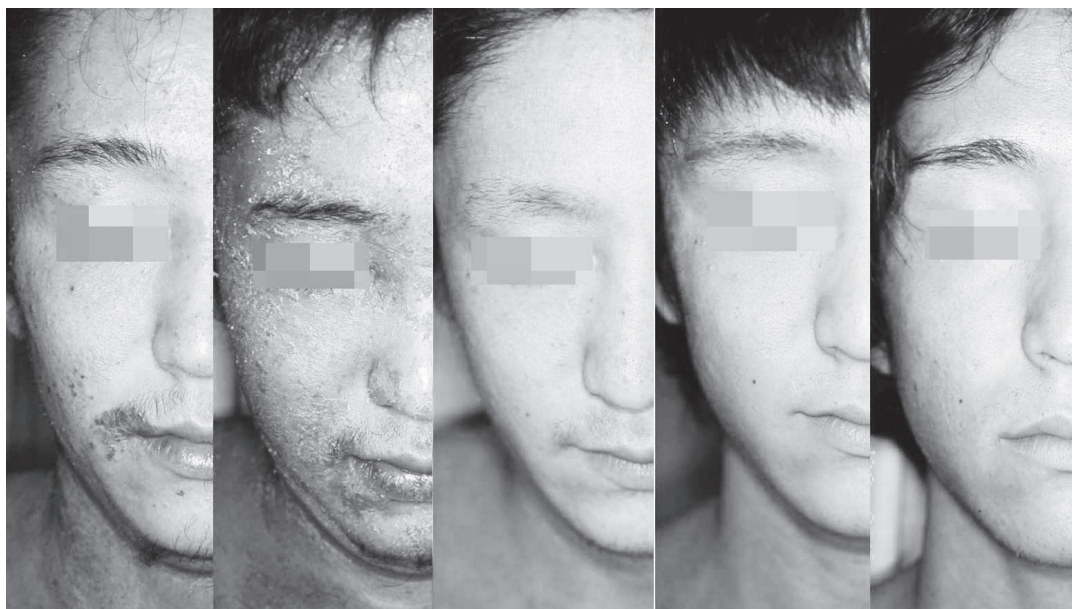


図2 前/2週間後/3ヵ月後/7ヶ月後/13ヶ月後



図3 前/3ヵ月後/7ヵ月後/11ヶ月後/19ヶ月後

点でも通常のアトピー性皮膚炎としては重篤だが，離脱2週間後の写真では，滲出性の潮紅・痂皮・落屑・色素沈着・掻破痕といった，多彩で激烈な皮疹が生じている。このような症

例では40℃台の発熱が1週間から10日間続くこともある。副腎機能不全を疑って血中コルチゾールを検査しても正常である（むしろ亢進している）。

◆「特集／細菌とアレルギーの新しい考え方（ブドウ球菌，腸内細菌叢を含む）」に寄せる◆

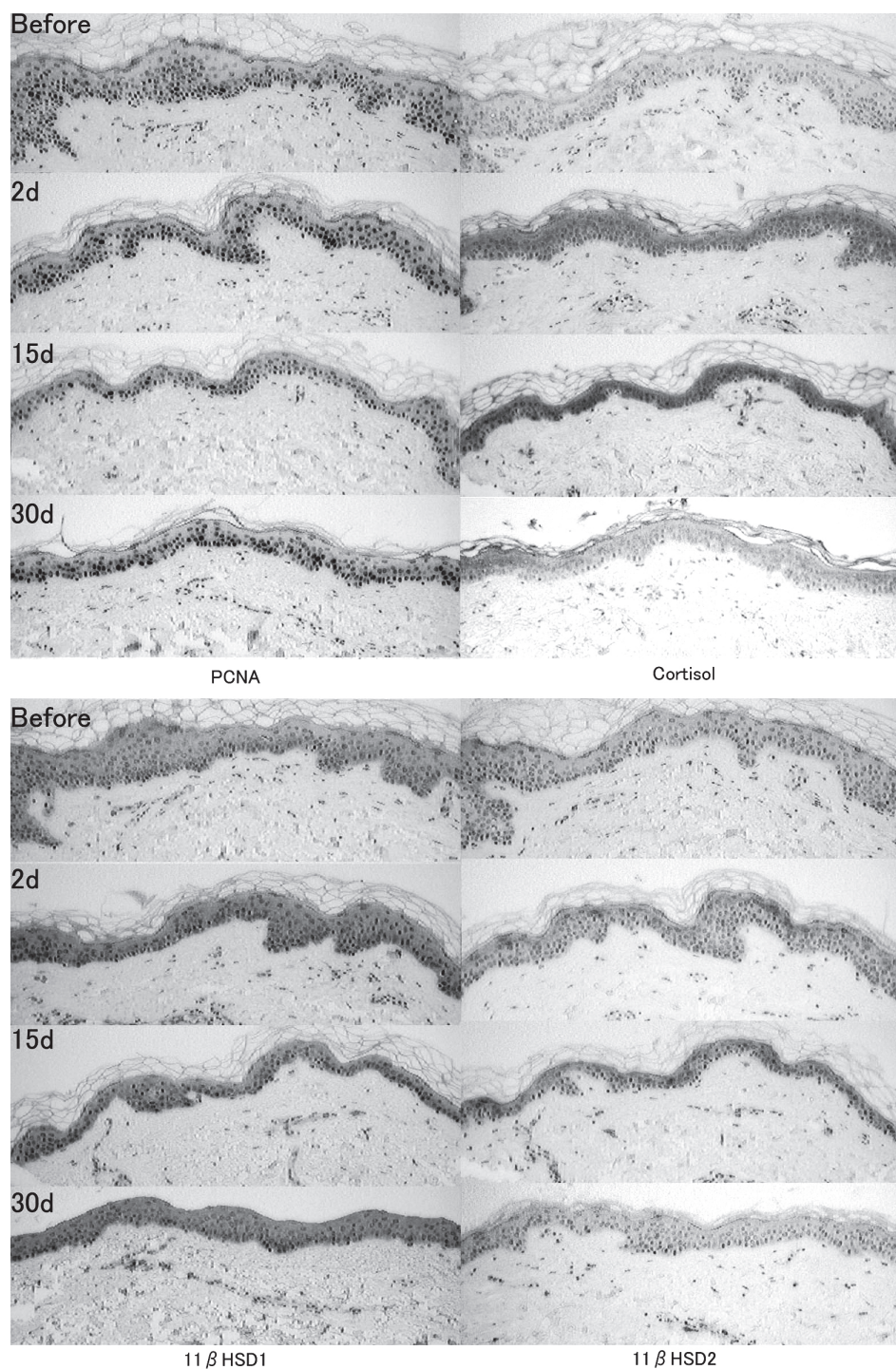


図4 健常者の前腕屈側に Clobetasol propionate 軟膏（0.05%）を一日二回2週間外用した前後の表皮の変化

◆「特集／細菌とアレルギーの新しい考え方（ブドウ球菌，腸内細菌叢を含む）」に寄せる◆

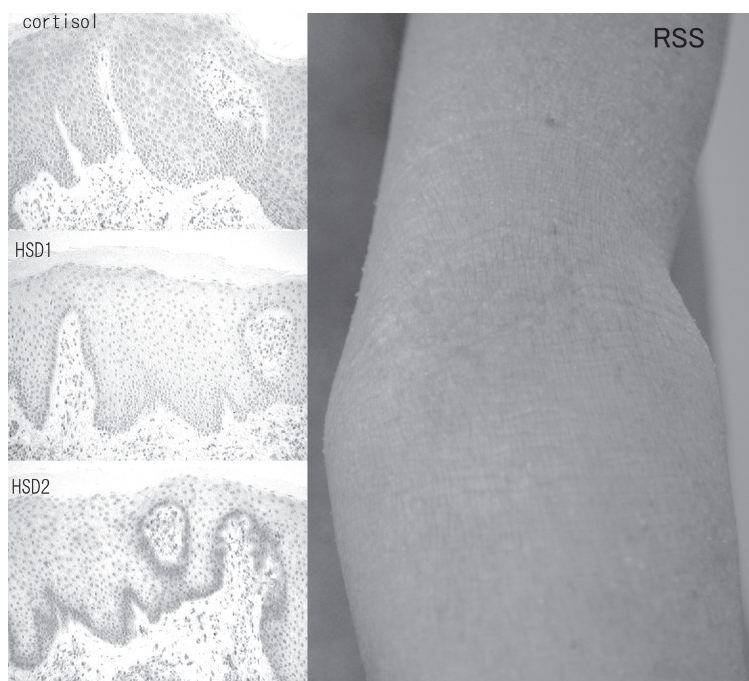
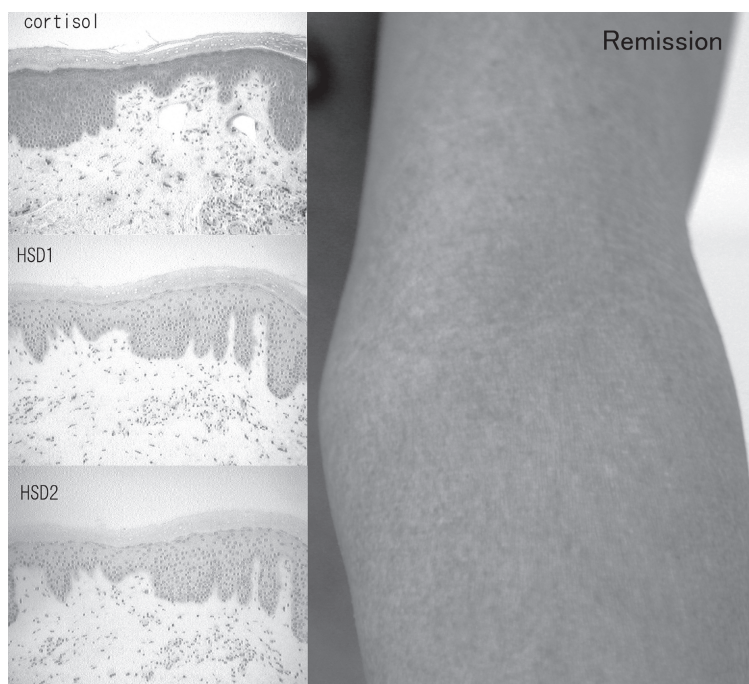


図5 上段はRSSの続く状態，下段は2年後回復してきた状態。

離脱の経過はゆっくりと進むこともある。そのような場合には患者もさることながら、治療者自身も「本当にこれで良いのか」と弱気になるかもしれない。図3はステロイド中止後7か月目でピークを迎え、その後寛解した症例である。

離脱後、皮膚は非常に過敏な状態となり、ちょっとした刺激にも反応して皮膚炎を起こす。パッチテストは偽陽性を呈しやすく、季節による温湿度の変化や花粉、ペットの季節的な抜け毛などにも反応して一過性の悪化をきたす。そのため、患者は二度目、三度目のリバウンドに見舞われることもある。そのような悪化は1：季節的に生じることが多く、2：回数を重ねるにつれて悪化の程度は軽くなっていく、といった特徴がある。従って、患者が真に快方に向かっているかは、最低1年、理想的には、季節をそろえた数年の写真を比較して判断する必要がある。例えば、図3の例が良くなっていると判断できるのは、7ヶ月後と19ヶ月後の写真を比較して改善しているからである。

3. 成因について

Rapaport は、一酸化窒素 (NO) の血管拡張作用に着目して、RSS の原因である可能性を示唆した⁷⁾。また、Cork は、角質細胞 (corneocyte) 相互を結合する corneodesmosome を分解する酵素 (protease) を増加させる作用が、ステロイドにはあって、その結果、表皮バリア破壊が生じ、リバウンドの原因となるという説を提唱した⁸⁾。

近年、表皮細胞 (keratinocyte) は、それ自身 cortisol を産生し、paracrine, autocrine といったメカニズムによって表皮の厚さや角質への分化を自己調節していることが解ってきた⁹⁾。筆者は、ステロイド外用剤の長期連用は、表皮細胞の cortisol 産生に影響を及ぼし、その結果 RSS が引き起こされるのではないかと考えた^{10) 11)}。以下、これについて、最近の筆者自身の研究結

果を交えて解説したい。

図4は健常者の前腕屈側に Clobetasol propionate 軟膏 (0.05%) を一日二回2週間外用したときの表皮の変化である。上段から外用前、2日目、15日目 (外用中止翌日)、30日目 (外用中止から16日後) であり、それぞれ抗 PCNA 抗体、抗 cortisol 抗体、抗 11 β HSD1 抗体、抗 11 β HSD2 抗体で免疫染色した結果である。表皮は15日目には萎縮しており、30日目には回復傾向にある。表皮細胞質内の cortisol はステロイド外用によって増加している。これは、ステロイドを外用することで、表皮の cortisol 産生もまた増加するという正のフィードバックが存在することを示している。同様の反応は真皮繊維芽細胞においても報告がある¹²⁾。副腎皮質から放出された cortisol の血中変化に即応して、皮膚が cortisol 濃度を増減させる機構があるのだろう。

注目すべきは 11 β HSD2 の挙動で、ステロイド外用とともに表皮細胞質内で増加している。11 β HSD1 は不活性型のステロイドである cortisone を cortisol に変換する酵素であり、11 β HSD2 は逆に、活性のある cortisol を不活性な cortisone に変換する。11 β HSD2 が増加することは、表皮細胞内に増加した cortisol を不活性化しようとしているということである。

以上を踏まえて、RSS の患者の表皮と、その二年後に寛解した際の表皮とを、同様に免疫染色して比べてみよう (図5)。

RSS の状態では 11 β HSD2 は基底層付近で亢進しているが、二年後の寛解した表皮では低下している。また表皮厚も正常化し、顆粒層も回復して不全角化から脱している。この症例においては、RSS の成因は表皮基底層における 11 β HSD2 の亢進がステロイド外用中止後も遷延したためと考えられた。11 β HSD2 の亢進によって表皮細胞の産生する cortisol が cortisone へと不活化され、結果、cortisol の低下のために、基底細胞の分裂増殖が活発となり、角化が未熟

◆「特集／細菌とアレルギーの新しい考え方（ブドウ球菌、腸内細菌叢を含む）」に寄せる ◆

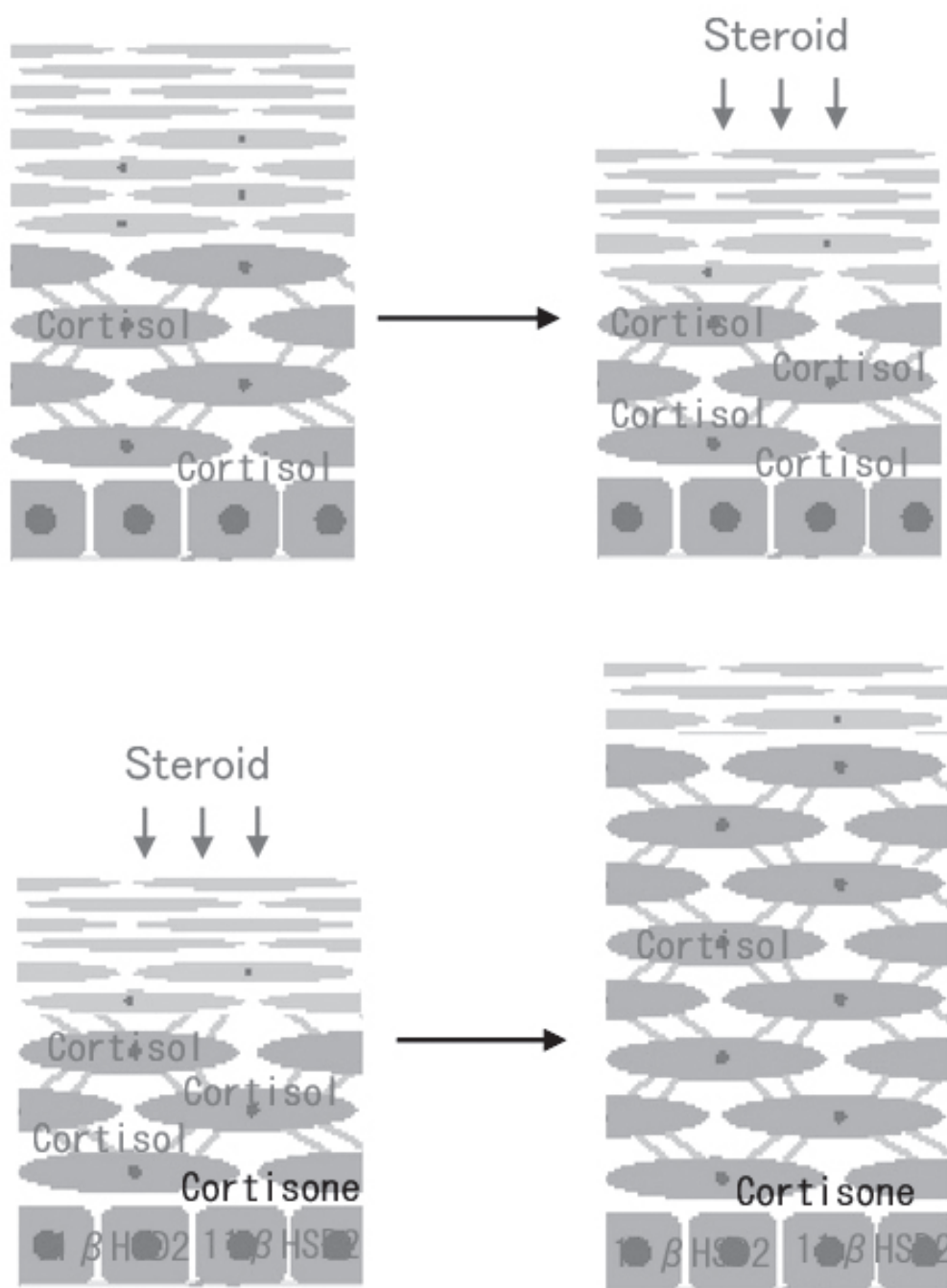


図6 左上：ステロイド外用前の正常な表皮，右上：ステロイド外用により表皮細胞のコルチゾール産生が亢進し表皮が委縮した状態，左下：基底細胞の11 β HSD2が亢進し，活性型のコルチゾールが不活性なコルチゾン代謝されている状態，右下：外用ステロイド中止後，11 β HSD2の亢進が続くため，表皮内のコルチゾールが不足して表皮の肥厚・不全角化を生じている状態（リバウンド）。

となったことがRSSの皮膚症状を引き起こしたと推察された。

イラストで図解すると図6のようなイメージとなる。

4. RSSの治療

RSSは基本的に時間経過とともに改善していく病態である¹³⁾ので、何らかの医学的介入がなされてその前後で症状が改善したとしても、即その介入が有効であったと言うことは出来ない。Controlled studyが必要であることは肝に銘じておくべきである。

しかし、現時点でRSSに対する治療としてControlled studyによって確認・報告されたものは無く、そのメカニズムも未解明である以上、筆者の知る限りの経験的な治療法を記述しておくことにも意味はあるだろう。以下このような観点から記す。

ステロイド外用剤の長期連用が原因であるのだから、その中止は必須である。しかし、RSSの診断自体が離脱後の経過によって確定されるものであるという性格上、中止が必要かの判断自体すら現実には難しい。

一気に中止すべき(cold turkey)か、漸減すべきかについて、Rapaportは前者を勧めている。しかし、漸減したり、時には注射や内服などのステロイド全身投与によって強いリバウンドを抑えながら離脱させる手法を取る医師もいる。

離脱時には、Kaposi varicelliform eruptionや敗血症などの感染症への対策が必要である。Bleach bathなどを用いた消毒療法¹⁴⁾は、RSSの治療となるか否かは別として、感染症の予防にはなるだろう。

乳幼児のRSSは、その成立にステロイド外用剤の長期連用が必要なことを考えると、頻度は少ない。しかしありえない訳ではない。低蛋白血漿や成長障害が問題となるので、理解のある小児科医による母子への援助が必要となる。小児になると、RSSは決して稀ではない。

脱ステロイドの診療に携わる医師たち複数の経験によれば、保湿剤は外用しないほうがRSSの回復は早い。また、飲水量の制限が有効であるという意見もある。これらは一見無謀なようだが、皮膚の乾燥は表皮のステロイド産生を高めるという報告¹⁵⁾や、未熟児の保育器内の湿度を乾燥気味にしたほうが表皮のTEWLの正常化を早めるといった報告¹⁶⁾によって一応の根拠を示すことは出来る。また、表皮にはミネラルコルチコイドレセプターがありコルチゾールと結合して類似の作用を示すという報告があるので、飲水制限による血中アルドステロン値の上昇がミネラルコルチコイドレセプターへの結合を介して表皮の回復に寄与している可能性も否定はできない¹⁷⁾。

保湿剤の外用は、アトピー性皮膚炎の発症を防止するという複数の研究結果^{18) 19)}があり、RSSで保湿しないほうが経過が良いという経験則と矛盾するように聞こえるかもしれない。しかし、前者は発症前の話であり、後者は発症後かつステロイド長期連用後の話である。

紫外線療法やタール剤は、劇的ではないにしても有効なことがある。紫外線には表皮のコルチゾール濃度を高める作用があり²⁰⁾、タール剤はコルチゾール産生酵素であるCYP11A1によって代謝されるので、これを誘導して、結果的にステロイド産生回復に働くのかもしれない。

Glycyrrhizin製剤が有効であるとして、これを用いる医師もいる。Glycyrrhizinは11 β HSD2を阻害する²¹⁾ので、理にかなった方法なのかもしれない。

分子量10万付近のヒアルロン酸が、ステロイド外用剤による表皮の萎縮に拮抗するという報告がある²²⁾。RSSの予防になるかもしれない。

PPAR α agonistの外用がマウスでの実験的RSS(リバウンド)を抑制したという報告があり²³⁾、臨床でも一部の患者で奏功したことが報告されている²⁴⁾。

Calcineurin inhibitor や Immunosuppressive

drug の併用で RSS を切り抜ける試みはあまりなされていない。これはそもそも RSS という病態の認識が皮膚科医の間でいまだ一般的ではなく，これらの薬剤を用いたあとは，当たり前のようにステロイド外用治療に戻そうとする傾向が強いのと，RSS の患者たちや診療に当たる医師たちが，RSS 自体が薬の副作用であることから，別の強い薬剤に置き換えるという方法を好まないためと考えられる。今後，明確に RSS という病態に正面から向き合った研究が，これらの比較的新しい薬剤や生物学的製剤などで企画されれば，納得した上で参加する患者は多いだろう。

終わりに

RSS は榎本らにより日本で早くから症例報告されてきた⁵⁾。その背景には，当時の医療制度・薬価差益の問題があると筆者は考える。本書の別章 Topical Steroid Abuse: A Japanese Perspective（ステロイド外用剤濫用：日本での展望）では，このような日本の特殊な状況についてもまとめたのでご参照いただければ幸いである。

文献

- 1) Lahiri K. (Ed) . A treatise on topical corticosteroids in dermatology. Springer Singapore 2018.
- 2) Rapaport MJ, Rapaport V. The red skin syndromes: corticosteroid addiction and withdrawal. Expert Rev Dermatol. 2006; 1 (4) :547-61.
- 3) Rapaport MJ. Red scrotum syndrome. Cutis. 1998; Mar;61 (3) :128B.
- 4) Rapaport MJ, Lebwohl M. Corticosteroid addiction and withdrawal in the atopic: the red burning skin syndrome. Clin Dermatol. 2003; 21 (3) :201-14.
- 5) Enomoto T, Arase S, Shigemi F, Takeda K. Steroid Withdrawal Syndrome by Topical Corticosteroid. Journal of Japanese Cosmetic Science Society (Japanese) . 1991;15 (1) :17-24.
- 6) Fukaya M. Color Atlas of Steroid Withdrawal from Topical Corticosteroid in Patients with Atopic Dermatitis. Tokyo: Ishiyaku Publishers; 2000.
- 7) Rapaport MJ, Rapaport VH. Serum nitric oxide levels in "red" patients: separating corticosteroid-addicted patients from those with chronic eczema. Arch Dermatol. 2004;140 (8) :1013-4.
- 8) New perspectives on epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis: gene-environment interactions. Cork MJ, Robinson DA, Vasilopoulos Y, Ferguson A, Moustafa M, MacGowan A *et al.* J Allergy Clin Immunol. 2006;118 (1) :3-21
- 9) Slominski A, Zbytek B, Nikolakis G, Manna PR, Skobowiat C, Zmijewski M, *et al.* Steroidogenesis in the skin: implications for local immune functions. J Steroid Biochem Mol Biol. 2013;137:107-23.
- 10) Fukaya M. Histological and Immunohistological Findings Using Anti-Cortisol Antibody in Atopic Dermatitis with Topical Steroid Addiction. Dermatol Ther (Heidelb) . 2016;6 (1) :39-46.
- 11) Fukaya M. Cortisol homeostasis in the epidermis is influenced by topical corticosteroids in patients with atopic dermatitis. Indian J Dermatol. 2017;62 (4) :440.
- 12) Tigancu A, Walker EA, Hardy RS, Mayes AE, Stewart PM. Localization, age- and site-dependent expression, and regulation of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in skin. J Invest Dermatol. 2011;131 (1) :30-6.
- 13) Fukaya M, Sato K, Yamada T, Sato M, Fujisawa S, Minaguchi S, *et al.* A prospective study of atopic dermatitis managed without topical corticosteroids for a 6-month period. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2016;9:151-8.
- 14) Huang JT, Abrams M, Tloutan B, Rademaker A, Paller AS. Treatment of Staphylococcus aureus colonization in atopic dermatitis decreases disease severity. Pediatrics. 2009;123 (5) :e808-14.
- 15) Agren J, Sjörs G, Sedin G. Ambient humidity influences the rate of skin barrier maturation in extremely preterm infants. J Pediatr. ;148 (5) :613-7.

◆「特集／細菌とアレルギーの新しい考え方（ブドウ球菌，腸内細菌叢を含む）」に寄せる ◆

- 16) Takei K, Denda S, Kumamoto J, Denda M. Low environmental humidity induces synthesis and release of cortisol in an epidermal organotypic culture system. *Exp Dermatol*. 2013;22 (10) :662-4.
- 17) Boix J, Sevilla LM, Sáez Z, Carceller E, Pérez P. Epidermal Mineralocorticoid Receptor Plays Beneficial and Adverse Effects in Skin and Mediates Glucocorticoid Responses. *J Invest Dermatol*. 2016;136 (12) :2417-26.
- 18) Simpson EL, Chalmers JR, Hanifin JM, Thomas KS, Cork MJ, McLean WH *et al*. Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134 (4) :818-23.
- 19) Horimukai K, Morita K, Narita M, Kondo M, Kitazawa H, Nozaki M *et al*. Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134 (4) :824-30.
- 20) Skobowiat C, Dowdy JC, Sayre RM, Tuckey RC, Slominski A. Cutaneous hypothalamic-pituitary-adrenal axis homolog: regulation by ultraviolet radiation. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2011;301 (3) :E484-93.
- 21) Greaves MW. Potentiation of hydrocortisone activity in skin by glyceric acid. *Lancet*. 1990;336 (8719) :876.
- 22) Barnes L, Ino F, Jaunin F, Saurat JH, Kaya G. Inhibition of putative hyaluronan platform in keratinocytes as a mechanism for corticosteroid-induced epidermal atrophy. *J Invest Dermatol*. 2013;133 (4) :1017-26.
- 23) Hatano Y, Elias PM, Crumrine D, Feingold KR, Katagiri K, Fujiwara S. Efficacy of combined peroxisome proliferator-activated receptor- α ligand and glucocorticoid therapy in a murine model of atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2011;131 (9) :1845-52.
- 24) Fukaya M, Kimata H. Topical clofibrate improves symptoms in patients with atopic dermatitis and reduces serum TARC levels: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *J Drugs Dermatol*. 2014;13 (3) :259-63.

