

# 第5号

出典：Arch Dermatol(1999)135,79-80 部分訳  
酒さ患者の寛解維持を目的としたメトロニダゾール単剤外用剤  
の使用について

抗炎症作用

## Use of Topical Products for Maintaining Remission in Rosacea : Editorial

Wilkin J; Arch Dermatol (1999) 135, 79~80

## 酒さ患者の寛解維持を目的とした外用剤の使用について : Editorial

1994年の本誌の酒さに関する Editorial で、私はテトラサイクリンの投与（1日1gを何回かに分けて）と外用メトロニダゾールの併用療法について述べた。典型例で述べると、テトラサイクリンと外用メトロニダゾールの併用療法を1~3ヶ月行った後に、テトラサイクリンを完全に無くして外用メトロニダゾールだけで治療することが出来るというものである。Knight and Vickers は、テトラサイクリンの全身投与で寛解した68人の患者について検討し、テトラサイクリン中止後1ヶ月以内に25%の患者が再燃し、6ヶ月以内には2/3の患者で再燃が起こったと述べている。私の経験では、メトロニダゾールのような外用剤が、Knight and Vickers のケースのようにテトラサイクリン中止後何もしない場合に比較して、再燃を抑えている割合が明らかに多いと考えている。

Dahl等は引用しなかったが、酒さの文献調査をする人は、私が Editorial で述べた寛解維持の治療法とその妥当性が彼らの研究方法と仮説に多大の類似性と共通性をもつことに気付く筈である。Dahl等も、基剤のみで処置した場合の再燃率は Knight and Vickers の結果と同じであった事を認め、また外用メトロニダゾールを使った場合の再燃率が23%に対して基剤のみで処置した場合の再燃率は42%の患者に起きたと述べている。

私が以前に行った臨床観察は、多施設、ランダムイズド、2重盲検、プラセボ対比試験であり、それはそれで良いのだが、そのような臨床試験で得られる科学的事象は、結局は我々が行う患者の治療に役立つ為の情報に過ぎないと今も信じている。これまで5年近くFDAで仕事をし、皮膚科医及び薬理学者としては更に長く経験をつんできたお陰で、そういう多施設、ランダムイズド、2重盲検、プラセボ対比試験をレビューする機会にも多く恵まれた。これらの試験を見るたびにその意義に関する理解は益々深くなったが、同時に臨床医学の技術(Art)についても理解を深めていった。

臨床試験というのは、おおよそ日々の臨床治療業務のモデルとはかけ離れたものである。臨床試験は殆どの場合において、患者の治療結果に関係する多数の要因中の1つに焦点を絞るようにデザインされているのである。医薬品の臨床試験の目的は、ある1つの活性化合物の関与を知る為だけに限定されているのが常である。しかし、実際の治療の場では、臨床家は殆どの場合1つの治療薬に頼るといような事はしないのである。私の印象では、良い臨床医の下で治療を受けた患者のほうが、臨床試験結果から予測される以上の良い結果を得ているように思われる。

客観的事実に基づいた医療との論議が変質して、時には間違った2分法；科学対技術の論議になっている。科学的治療結果（臨床試験結果）だけが治療を進めるうえでの唯

一の判断基準であると極論する人達がいる。もう1方の極端な考えは、疾患というものはもっと複雑な要因が関与しており、治験臨床で想定しているような単一の要因に対する反応で判定できるものではないとする人々である。好ましいのは、臨床家が治療方針を決めるに際してランダム化された治験結果を参考にするということである。しかし、その患者の診断、予後予測、それらの解析、及び治療法についてまでもが拘束されるようになると、今度は十分な対応が困難となる。要は、科学対技術ではなく、科学と技術の組み合わせで最善の治療が出来るのである。

臨床医学の認識論のわき道から、酒さ患者一人一人の治療に話を戻す。私は酒さの寛解の維持に関する技術（Art）について次のように提案する。

- \* 眼に酒さが有るかどうかを詳しく調べること。Dahl 等の報告では眼の酒さについてふれていない。皮膚の酒さについてだけ考慮していたのでは治療や寛解への対応の方針を決めるのに十分でない。患者からは目薬の使用の有無、コンタクトレンズ不適合の有無、乾燥目かどうか、また特に原因が無くて目の充血が無いかな等の情報を得ておくこと。酒さの外用薬を皮膚に塗るだけでよいのは眼に酒さが無い場合に限ってのことである。
- \* 患者の顔面にフラッシング反応、紅斑、或はチクチク感などの症状があるかどうかを詳しく調べること。熱すぎる食べ物や飲み物を避けることが有効に作用する患者もいる。刺激性のない日焼け止めクリームを採用、合併症例えば高血圧に使う抗高血圧薬をフラッシングの起こらないものに変えるなども寛解状態を維持する上で極めて重要なことである。
- \* 外用剤の選択ということも寛解を維持する上では重要なことである。先の論説で、私はメトロニダゾールについて当時唯一上市されている酒さの外用剤であると述べた。今日では、違う主剤のもの或はメトロニダゾールでもいろいろな製品が存在する。臨床医はこれらの中からその患者に最適のものを選択しなければならない。そうそう有ることではないが、時には一寸迷う事も有るほどである。
- \* 外用剤の使用を中止する時期の選択は慎重に行うこと。  
たとえ外用剤といえども、それを一生使い続けたいと思う人は1人もいない。私はいつも患者にこういっています。“酒さが治癒するということはありません、治療の最終目標は寛解を得ることだ”と。時には寛解が一生続くこともあります。臨床医は、その患者が一年の内でのどの時期に酒さが最も悪くなり、どの時期が最も軽いのかをきちんと聞き出しておく必要がある。私の経験で、大抵の患者は夏に酒さの症状が最も良くコントロールされていると考えているようです。ですから、若し患者が酒さの症状が増悪するのが夏ではないと認識しているような場合には、寛解維持の薬剤塗布を少なくとも6ヶ月以上続けるように薦め、その間再燃が無ければ夏季に薬の塗布を中止するようにしている。
- \* 外用剤の使用を中止した後でも、刺激の無い日焼け止めクリームを使用すること及

び、フラッシュを起こしたりチクチクしたり発赤を起こしたりするようなものを避けることが大切である事を患者に対して十分に説明すること。

毎日の洗顔の習慣が刺激から顔を守るのだという事を私は自分の治療の基礎にすえている。

- (1) めるま湯で洗顔する。
- (2) 石鹼を含まないやさしい洗剤を使用する。
- (3) スポンジや洗いようタオルを使わずに指先で洗顔する。
- (4) 厚手の綿タオルで軽く叩くようにして水気を取る。
- (5) はじめは30分待ってから、先に記した皮膚保護剤を塗る。その後顔面に刺激が無いようであれば、5分刻みで短縮する(刺激の起こらない範囲で)。
- (6) 皮膚保護剤を塗ってから5~10分待ってから化粧品や保湿剤などを使用する。

ここまで述べてきたことは、個人的には繰り返し確かめてきた事であり、また、酒さに対する上記の私の治療法について学問的に解明しようとする人達にも有用であると考え。一方、自分の治療法をDahl等の行った方法に文字通り一致させるやり方は酒さ患者のためにならず、眼に酒さのある患者に対しては有害でさえありうる。皮膚科医療の際立った特徴の一つは、皮膚科臨床医は研究成果を解釈できるだけでなくそれを超越して患者の治療にあたる能力が求められていることである。

## Use of Topical Products for Maintaining Remission in Rosacea

**I**N THE 1994 issue of the ARCHIVES in an editorial on rosacea, I described the combination regimen of systemic tetracycline (beginning at 1 g/d in divided doses) and topical metronidazole.<sup>1</sup> Typically, after 1 to 3 months of systemic tetracycline plus topical metronidazole, I can wean patients from the systemic agent completely to the topical metronidazole alone. Knight and Vickers<sup>2</sup> studied 68 patients who achieved remission with systemic tetracycline. Within 1 month of tetracycline withdrawal, 25% of these patients relapsed. Within 6 months, two thirds of the patients relapsed. In my practice, topical agents, such as metronidazole, appear to maintain the remission at significantly higher levels than those in the untreated patients of Knight and Vickers.

Although not cited by Dahl et al,<sup>3</sup> those who follow the rosacea literature will note extensive similarities between the remission-maintaining regimen described and its rationale in my editorial<sup>1</sup> and the protocol and hypothesis in their study. Dahl et al<sup>3</sup> observed that "the relapse rate in the vehicle-treated group agrees with the results of Knight and Vickers,"<sup>2</sup> and they also found that 42% of subjects applying the vehicle experienced relapse compared with 23% of subjects applying metronidazole gel.

While I am pleased that my earlier clinical observations were borne out by a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study, I still believe that scientific evidence from such trials will, in the end, take us only so far in our care of patients. Having worked at the Food and Drug Administration for nearly 5 years and having been a clinical pharmacologist as well as a dermatologist for many more years, I have had the opportunity to review many such multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled studies. Although my appreciation of the value of clinical trials has deepened, so has my appreciation of the art of clinical medicine.

Clinical trials are rarely models of clinical practice. Instead, such studies are typically designed to tease out only one of many factors that may affect a patient's outcome. In drug studies the goal is usually limited to discerning only the contribution of a specific active drug chemical. In the real world, clinicians almost never rely on the active drug alone. My impression is that patients in the care of good clinicians often have better outcomes than might be predicted by drug studies.

The arguments about evidence-based medicine have degenerated in some discussions into a false dichotomy—science vs art. Scientific studies are held by

extremists at one end as the only basis for clinical decisions. At the other end, the patient is seen as too complex to ever be reduced to the single factors controlled for in clinical studies. The truth is that the clinician must consider results from randomized clinical trials in clinical decisions, but to limit diagnosis, prognosis, decision analyses, and therapeutics for an individual patient to such scientific evidence is to offer suboptimal care. It is not science vs art, but science and art that form the best care.

Returning from this digression on the epistemology of clinical medicine to the individual patient with rosacea, I offer the following suggestions on the art of maintaining remissions:

- Carefully assess whether ocular rosacea is present. The article by Dahl et al<sup>3</sup> is silent on ocular rosacea. However, considering cutaneous rosacea alone is insufficient in decisions regarding therapy and remissions. Patients should be asked about the use of eyedrops, contact lens intolerance, and the sensation of dry eyes or "blood-shot" eyes for no apparent reason. Cutaneous topical therapy alone for rosacea is only appropriate when there is no active ocular rosacea.
- Carefully assess whether the patient has flushing reactions or erythematous or stinging responses of facial skin. Avoidance of excessively hot foods or beverages<sup>4</sup> can be critically important in the individual patient. Sunscreens that do not irritate<sup>5</sup> and switching to therapies that do not have flushing as an adverse effect for concomitant conditions, such as hypertension,<sup>6</sup> can similarly be important to remission maintenance.
- Carefully select the topical drug product to achieve remission maintenance. In 1994 I discussed topical metronidazole that was "the only topically applied agent currently approved to be marketed for rosacea." Now, of course, there are other agents and multiple products. The clinician should find that product which the individual patient with rosacea tolerates best. Occasionally, but fortunately not so often today because of the multiple approved choices, this may require extemporaneous compounding.
- Carefully select the timing of the discontinuation of the topical drug product. No patient wants to continue even topical therapy forever. I tell patients that cure is a 4-letter word and that remission is the goal of therapy. Sometimes the remission is permanent. The clinician should inquire about which times of the year most exacerbations occur and what time of the year the patient has the fewest problems with

rosacea. Most patients in my experience thought that their rosacea was best controlled in the summer months. Accordingly, if patients did not identify summer as a time when rosacea flared, I encouraged them to continue topical therapy to maintain remission for at least 6 months and, in the absence of a flare, to discontinue the topical product during the summer.

- Carefully emphasize that even after discontinuing the topical therapy the use of a nonirritating sunscreen and the avoidance of things that cause flushing or facial skin stinging and redness may still be very helpful. A daily facial skin cleansing ritual that avoids irritation has been the cornerstone of my approach: (1) wash the face with water that is lukewarm; (2) use a gentle cleanser that is soapless; (3) use the fingertips and not a washcloth or a sponge; (4) blot dry, but do not rub, with a thick-pile cotton towel; (5) initially wait 30 minutes, then apply the prescribed topical agent. With subsequent cleansing the 30 minutes may be reduced by 5-minute increments until any stinging sensation occurs when the topical product is applied. The patient should select a time after which such stinging never occurs; and (6) wait 5 to 10 minutes after applying the topical product before applying cosmetics or moisturizers.

While it is personally reassuring and useful for all to have scientific confirmation for this part of my clinical regimen for rosacea, limiting one's clinical regimen literally to the treatment evaluated by Dahl et al<sup>3</sup> could

shortchange patients with rosacea and be hazardous to those with ocular involvement. One of the most compelling reasons for the specialty of dermatology is the need for clinicians who can interpret and transcend the science when caring for patients with skin disease.

Jonathan K. Wilkin, MD  
Division of Dermatologic and Dental Drug Products  
Food and Drug Administration  
9201 Corporate Blvd  
Rockville, MD 20850  
(e-mail: wilkinj@cderr.fda.gov@internet)

The views in this editorial are solely those of the author and are not necessarily the views of the Food and Drug Administration.

#### REFERENCES

1. Wilkin J. Rosacea: pathophysiology and treatment. *Arch Dermatol.* 1994;130:359-362.
2. Knight AG, Vickers CFH. A follow-up of tetracycline-treated rosacea. *Br J Dermatol.* 1975;93:577-580.
3. Dahl MV, Katz HI, Krueger GG, et al. Topical metronidazole maintains remissions of rosacea. *Arch Dermatol.* 1998;134:679-683.
4. Wilkin JK. Oral thermal-induced flushing in erythematotelangiectatic rosacea. *J Invest Dermatol.* 1981;76:15-18.
5. Nichols K, Desai N, Lebwohl MG. Effective sunscreen ingredients and cutaneous irritation in patients with rosacea. *Cutis.* 1998;61:344-346.
6. Wilkin JK. Vasodilator rosacea. *Arch Dermatol.* 1980;118:598.