

20020799

厚生労働科学研究費補助金  
免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業

アトピー性皮膚炎の既存治療法の EBM による評価と有用な治療法の普及  
平成 14 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 古江 増隆

平成 15 (2003) 年 3 月

## 目 次

### I. 総括研究報告

「アトピー性皮膚炎の既存治療法の EBM による評価と有用な治療法の普及」----- 1~6

主任研究者 古江増隆

### II. 分担研究報告

「表皮細胞の basal-to-apical permeability に対する Th1/Th2 サイトカインの影響」-- 7~9

分担研究者 古江増隆

研究協力者 小林順一、師井洋一、占部和敬、古賀哲也

「抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬・痒みの EBM による評価」----- 10~12

分担研究者 溝口昌子

研究協力者 上西香子

「タクロリムス外用薬の EBM による評価」----- 13~15

分担研究者 佐伯秀久

研究協力者 鳥居秀嗣

「アレルギーとアレルギー除去療法の EBM による評価」----- 16~18

分担研究者 柴田瑠美子

研究協力者 手塚純一郎

「アレルギーとアレルギー除去療法の EBM による評価」

「環境汚染の EBM による評価及び関連する基礎的研究」----- 19~21

分担研究者 秋山一男

研究協力者 安枝 浩、斉藤明美、西岡謙二、轡田和子、川口博史、竹内瑞恵、立脇聡子

「民間療法の EBM による評価」----- 22~24

分担研究者 金子史男

研究協力者 中村晃一郎、古川裕利

「紫外線療法の EBM による評価」----- 25~29

分担研究者 高森健二

研究協力者 河井正晶

「EBMによるスキンケアの再評価」	30~32
分担研究者 秀 道広	
「ステロイド外用剤のEBMによる評価」	33~44
分担研究者 大矢幸弘	
「漢方療法のEBMによる評価」	45~47
分担研究者 諸橋正昭	
研究協力者 豊田雅彦	
「アトピー性皮膚炎におけるシクロスポリン内服療法のEBMに関する研究」	48~49
分担研究者 竹原和彦	
「エビデンスの信頼度の順位付けに対する統計学的考察に関する研究」	50
分担研究者 野瀬善明	
研究協力者 宮崎美穂、絹川直子、中村 剛	
Ⅲ. 研究成果（日本語）の刊行に関する一覧表	51~52

「アトピー性皮膚炎の既存治療法の EBM による評価と有用な治療法の普及」

主任研究者 古江増隆 九州大学大学院医学研究院皮膚科学分野教授

研究要旨

本研究は、1) アトピー性皮膚炎治療ガイドライン 2001 をさらに改訂・充実していくとともに、アレルギーとアレルギー除去療法、抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬、バリア機能・スキンケア、ステロイド外用薬、タクロリムス外用薬、シクロスポリン内服、紫外線療法、漢方療法、環境汚染、細菌・ウイルス感染、眼病変、痒みの評価とコントロール、民間療法などについて EBM に基づいた解説書あるいはデータブックを作成すること、さらに、2) 基礎的な研究では、皮膚を炎症の場とするアトピー性皮膚炎の病態をさらに解明するために、リンパ球などの免疫系だけでなくや表皮細胞などの皮膚の構成細胞の両面から検討を進めることを目的としている。今年度は、1) 上記の各項目である程度まとまったものをまとめ、解説書（データブック）の第1報を作成した。2) 研究面では、IL-4 が表皮細胞の透過性を亢進させ、IFN-g がそれを抑制することを明らかにし、さらに、高感度な環境中ダニアレルゲンの皮膚表面暴露量測定法の確立に成功した。

分担研究者

溝口昌子（聖マリアンナ医科大学皮膚科教授）、佐伯秀久（東京大学大学院皮膚科学講師）、柴田瑠美子（国立療養所南福岡病院小児科医長）、秋山一男（国立相模原病院臨床研究センター長）、金子史男（福島県立医科大学皮膚科教授）、高森建二（順天堂大学浦安病院皮膚科教授）、秀道広（広島大学医歯薬学総合研究科教授）、大矢幸弘（国立成育医療センター第一専門診療部アレルギー科医長）、諸橋正昭（富山医科薬科大学皮膚科教授）、竹原和彦（金沢大学大学院皮膚科教授）、野瀬善明（九州大学大学院医療情報学教授）

研究協力者

幸野 健（吹田市立吹田市民病院皮膚科部長）、鳥居秀嗣（社会保険中央総合病院皮膚科部長）、片岡葉子（大阪府立羽曳野病院皮膚科部長）、羽白 誠（国立大阪病院皮膚科部長）、豊田雅彦（富山医科薬科大学皮膚科助手）、田中稔彦（広島大学医歯薬学総合研究科助手）、絹川直子（九州大学附属病院医療情報部助手）、中村晃一郎（福島県立医科大学皮膚科助教授）、手塚純一郎（国立療養所南福岡病院小児科医師）、小林順一（九州厚生年金病院皮膚科医師）、上西香子（聖マリアンナ医科大学皮膚科助手）、安枝 浩（国立相模原病院臨床研究センター）、斉藤明美（国立相模原病院臨床研究センター）、西岡謙二（国立相模原病院臨床研究センター）、巒

田和子（国立相模原病院臨床研究センター）、川口博史（国立相模原病院臨床研究センター）、竹内瑞恵（国立相模原病院臨床研究センター）、立脇聡子（国立相模原病院臨床研究センター）

#### A. 研究目的

我々は平成 11～13 年度の厚生科学研究において、アトピー性皮膚炎の既存治療の有効性と適応の再評価を行い、治療ガイドラインの作成に関わってきた。初版である治療ガイドライン 1999 は 2001 年版に改訂された。このガイドラインが作成されたことで、当時ともすれば混乱していた本疾患の治療に一定の目安が確立されたことは高く評価されている。この間、日本皮膚科学会の治療ガイドラインも大筋において共通する主旨の上に作成され、ステロイド外用薬のランクについても統一が図られた。しかしこれらのガイドラインはいずれもその治療の骨子をまとめたもので、個々の治療を詳述したものではない。このガイドラインを今後も改良していくことが重要であることはいうまでもないが、それと並行して個々の治療の有用性を evidence-based medicine に基づいて評価しまとめた解説書（データブック）が必要と思われる。一方、我が国では世界に先駆けてタクロリムス外用薬が市販され、その高い有用性が認められるにつれ、タクロリムス外用薬とステロイド外用薬との使い分けについても世界に注目されるようになった。

本研究では、アトピー性皮膚炎治療ガイドライン 2001 をさらに改訂・充実していくとともに、アレルギーとアレルギー除去療法、抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬、バリア機能・スキンケア、ステロイド外用薬、タクロリムス外用薬、シクロ

スポリン内服、紫外線療法、漢方療法、環境汚染、細菌・ウイルス感染、眼病変、痒みの評価とコントロール、民間療法などについて EBM に基づいた解説書あるいはデータブックを作成したい。さらに、基礎的な研究では、皮膚を炎症の場とするアトピー性皮膚炎の病態をさらに解明するために、リンパ球や皮膚の構成成分である表皮細胞などの両面から検討を進めたい。

#### B. 研究方法

##### (1) 治療ガイドラインの改訂・充実と EBM による評価

以下の各項目について文献的調査を行う。

- 1) 治療ガイドラインの改訂・充実（古江）  
アトピー性皮膚炎治療ガイドライン 2001 を改訂・充実させるとともに、詳細な解説書を作成する。
- 2) アレルゲンとアレルゲン除去療法の EBM による評価（柴田・秋山）
- 3) 抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬・痒みの EBM による評価（溝口・秀）
- 4) バリア機能・スキンケアの EBM による評価（秀・佐伯）
- 5) ステロイド外用薬の EBM による評価（溝口・大矢）
- 6) タクロリムス外用薬の EBM による評価（佐伯・高森）
- 7) シクロスポリン内服の EBM による評価（竹原・大矢）
- 8) 紫外線療法の EBM による評価（高森・金子）
- 9) 漢方療法の EBM による評価（諸橋・大矢）
- 10) 環境汚染の EBM による評価（秋山、諸橋）
- 11) 合併症（細菌・ウイルス感染、眼病変）の EBM による評価（柴田・古江）

12) 民間療法の EBM による評価 (金子・竹原)

13) 研究全体の統計学的な評価 (野瀬)

14) さらに EBM 評価法 (幸野、大矢)、心理面の評価 (羽白)、QOL の評価 (片岡)

(2) 治療ガイドラインと EBM 解説書の公表と普及 (古江)

治療ガイドラインと EBM 解説書 (データブック) は出版するだけでなく、ホームページに掲載し、広く国民に公表する。できれば3年度には英訳書も作成し出版する。

(3) 基礎的研究

(a) リンパ球・サイトカインと表皮細胞の相互作用に関する研究 (古江)

皮膚バリア障害に伴う乾皮症はアトピー性皮膚炎の特徴の一つであるが、表皮細胞のバリア機能と局所浸潤リンパ球およびサイトカイン関連については未解明である。そこで最初のアプローチとして、電気抵抗 (transepithelial electric resistance, TER)、FITC-dextran 通過能を指標として、表皮細胞シートの基底膜側から表層への (basal to apical) バリア機能に対する IL-4、IFN-gamma の影響を *in vitro* で観察した。

(b) 環境中ダニアレルゲン定量法及び皮膚表面暴露量測定法の確立 (秋山)

ダニアレルゲンについてその定量的な検索方法の開発とその感度を上げることにより環境中のアレルゲン量と皮膚表面暴露量を測定しその関連を検討する。

## C. 結果と考察

1) 治療ガイドラインの改訂・充実

アトピー性皮膚炎治療ガイドライン 2002 を改訂しホームページに掲載した。また以下の各項目で

ある程度まとまったものをまとめ、解説書 (データブック) の第1報を作成した。

2) アレルゲンとアレルゲン除去療法の EBM による評価

小児 AD における牛乳、卵などの除去食療法の皮疹への効果について、十分なエビデンスではないが英文 5 件で有用性が評価され、3 件で有用性なしとされた。除去食とコントロール食または DSCG とのクロスオーバー試験であるが、皮疹スコアの改善がみられている。いずれもランダム化法が不明瞭な点、脱落率が高い点が問題であった。成人例では効果のエビデンスはなかった。アトピーリスク児の妊娠中除去食による AD 発症予防効果については、7 件の RCT 論文がみられた。2 つの論文で効果の可能性が指摘されているが、エビデンスは明らかでなく、4 つは全く予防効果なし。最も質の高い論文で効果なく、妊娠中の除去食の効果はほとんどみられないと考えられた。またダニアレルゲン除去により非除去群に比べてアトピー性皮膚炎症状の有意な改善が認められたのが 3 件あったが、他の 1 件は自宅の屋内環境におけるダニアレルゲン除去だけでは、症状改善には不十分であり、職場、学校、屋外等、他の環境におけるアレルゲン除去も重要であることを示している。食物アレルゲン除去に関する報告では、母体及び乳児期の食物アレルゲン除去は、2 才までの食物アレルギー、ミルクに対する感作率は減少させるが、7 歳時では、アトピー性皮膚炎発症等、非除去群と差はなかった。

3) 抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬・痒みの EBM による評価

ランダム化比較試験を行った 17 報告のうち、抗アレルギー薬が有益だったとする報告は 10 報告あ

た。最も大規模で質の高い報告は、817 例の小児で 18 ヶ月観察していたが、抗アレルギー薬（セチリジン）の有用性は証明できなかった。プラセボ対照試験で次に大規模だったのは、3 つの濃度のセチリジンの効果を見た報告だったが、保湿剤やステロイド剤外用を併用しているためかプラセボを含む全ての群で治療前に比して掻痒、臨床症状とも軽快が見られ、20mg と 40mg では掻痒に対してプラセボと比較して有意に有効であったと証明された。

#### 4) バリア機能・スキンケアの EBM による評価

Cochrane group の Systematic review ではアトピー性皮膚炎の治療の局所治療一つとして保湿剤 emollients が検討され、5 件の randomized controlled trial (RCT)が見いだされた。これらの報告の多くは特定の保湿外用薬について、他剤との比較により有効性を検討したものにすぎないものであった。結局アトピー性皮膚炎の治療におけるスキンケアの重要性について検討した報告は見られなかった。

#### 5) ステロイド外用薬の EBM による評価

ステロイド外用剤とプラセボとの比較が見つかった薬剤は 10 種類で、介入研究の期間は 4 日から 43 日までと短く、多くは 2～3 週間であった。どの研究も塗布部位での皮疹の改善を認めている。アトピー性皮膚炎の治療効果に関するステロイド外用剤の有用性は明らかで、エビデンスの水準の高い研究では深刻な副作用は報告されていない。

#### 6) タクロリムス外用薬の EBM による評価

Hanifin らは 631 名の中等症から重症の成人 AD 患者を対象に解析を行ない、0.1%のタクロリムス軟膏は、基剤や 0.03%のタクロリムス軟膏に比べて有意に高い有効性を示したと報告している (J

Am Acad Dermatol 44: S28, 2001)。本邦におけるタクロリムス軟膏とステロイド外用薬との群間比較試験では、顔面や頸部においては、プロピオン酸アルクロメタゾン軟膏より有意に高い効果が示され (皮紀要 92:277, 1997)、軀幹や四肢においては、吉草酸ベタメタゾン軟膏とほぼ同等の有効性が示されている (西日皮膚 59: 870, 1997)。

#### 7) シクロスポリン内服の EBM による評価

プラセボを対象とした二重盲検試験 5 論文が収集され、それらすべての論文において、重症アトピー性皮膚炎治療に有用であることが示された。容量は 2.5mg/kg の 1 オープントライアルを除いては 5mg/kg で、オープントライアルでは、48 週間の安全性が示されている。一部の症例では、腎障害がみられたが中止により可逆的であった。

#### 8) 紫外線療法の EBM による評価

high dose UVA1 療法は、急性増悪皮疹に対しステロイド外用薬と同等の効果を発揮し、UVA-UVB 併用療法より有意に有効であることが多施設間の無作為試験により示されている。

#### 9) 漢方療法の EBM による評価

二重盲検ランダム化クロスオーバー比較試験：英国から 4 例、中国から 1 例の報告があり、いずれも 10 種の構成生薬からなる同一の漢方製剤 (PSE101)の治験結果の報告である。小児および成人に対する有効性の評価およびそれらの症例の 1 年間の追跡調査による有効性の評価である。小児・成人患者ともに同漢方生薬がプラセボ群に比し有意に臨床症状を改善させ、プラセボ投与時の悪化傾向が示された。

#### 10) 環境汚染の EBM による評価

今年度は未研究である。

#### 11) 合併症（細菌・ウイルス感染、眼病変）の

EBMによる評価

今年度は未研究である。

#### 1 2) 民間療法の EBM による評価

以下の基準をすべて満たす民間療法の原著論文は、探し得た限りでは皆無であった。

それどころか 2 項目以上満足する論文も見出せなかった。

- ・ 母集団数が明記されている。
- ・ 効果判定期間、効果判定基準、併用薬などが明記されている。
- ・ 評価が専門医によって行われている。
- ・ 脱落例とその理由が明記されている。
- ・ 安全性の評価がされている。

むしろアトピービジネス（主として民間療法）に伴う健康被害の方が大きな問題であった。

#### 1 3) 研究全体の統計学的な評価

EBM 評価のための統計学的手法を検討したが、今後は層別化無作為抽出のために生じる不均衡の程度によって、層別ログランク検定のサイズがどのくらい偏るかをシミュレーションを行なって確かめる。

1 4) さらに EBM 評価法には内外の評価法を集約し、本研究班にて用いる評価法を作成した。心理面の評価については、すでに作成されている厚生労働省研究班の評価法を確認した。QOL の評価についても厚生労働省研究班にてすでに検討されているものをブラッシュアップした。

(2) 治療ガイドラインと EBM 解説書の公表と普及

ホームページを作成し、アトピー性皮膚炎治療ガイドライン 2001 を見やすく掲載した。その後、改訂版であるアトピー性皮膚炎治療ガイドライン 2002 も掲載した

(<http://www.kyudai-derm.org/atopy/atopy.html>、  
<http://www.kyudai-derm.org/atopy/>)。

また、今年度の本研究の成果を「アトピー性皮膚炎の治療 —EBM のための文献データ集—」の第 1 版の作成した。

(3) (a)リンパ球・サイトカインと表皮細胞の相互作用に関する研究

2 層培養法を用い、内層に表皮細胞をコンフルエントに培養し、外層との電気抵抗 (TER) を計測するとともに、外層に FITC-dextran を加え表皮細胞シートを通過して内層内に入り込んだ FITC-dextran 量 (total flux) を計測し、IL-4、IFN-gamma の存在下、非存在下で比較した。その結果、IL-4 は FITC-dextran の通過を有意に促進し、IFN-gamma は逆に有意に抑制することが明らかになった。IFN-gamma は TER も有意に増加させた。このことは、basal to apical の表皮細胞の透過性は、IL-4、IFN-gamma によって相反するように調節され、臨床的には IL-4 は浸出液を増すような急性湿疹反応を特徴づけ、IFN-gamma は浸出液を抑えるように働きより慢性の湿疹反応を特徴づけると想定された。

(b)環境中ダニアレルギー定量法及び皮膚表面暴露量測定法の確立

患者皮膚表面に Tegaderm(3M:6x7cm) を貼り、寝具表面、皮膚表面から試料を採集。試料中のダニアレルギー (Der 1) を高感度蛍光 ELISA で測定することに成功した。その結果、寝具表面の Der 1 量と皮膚表面の Der 1 量との間には有意な相関を認めた。



#### D. 結論と次年度への抱負

アトピー性皮膚炎の治療のEBMに基づいた評価を本邦ではじめて開始した。質の高い臨床研究は比較的少ない。そのような文献だけでなく、症例数は少なくとも貴重な論文と思われるものを本研究班における評価法を取りいれてまとめ、一目でスクリーニングできるような文献データブックの作成が必要である。また次年度は本疾患に関して各分担研究者が行っているいろいろな基礎的実験も大いに進めまとめていきたい。

#### E. 健康危険情報

特記すべき事項なし

#### F. 知的財産権の出願・登録状況

特記すべき事項なし

## 表皮細胞の basal-to-apical permeability に対する Th1/Th2 サイトカインの影響に関する研究

分担研究者 古江増隆 九州大学大学院医学研究院皮膚科学教授  
研究協力者 小林順一 九州厚生年金病院 皮膚科 医師  
師井洋一 九州大学大学院医学研究院皮膚科学講師  
占部和敬 九州大学大学院医学研究院皮膚科学講師  
古賀哲也 九州大学大学院医学研究院皮膚科学助教授

### 研究要旨

皮膚炎では、表皮細胞間浮腫、表皮内水疱形成など表皮の物質透過性が高まっていることが知られているが、その病態形成機序については明らかではない。本研究では、表皮細胞シートの基底膜側から表層への (basal to apical permeability) 物質透過性に対する IL-4、IFN-gamma の影響を in vitro で観察した。その結果、IL-4 は物質透過性を亢進させ、IFN-g は物質透過性を低下させることが明らかになった。今後は、分子レベルでその機序を解明したい。

### A. 研究目的

皮膚を炎症の場とするアトピー性皮膚炎の病態をさらに解明するためには、表皮・真皮とリンパ球やサイトカインとの反応性の相互作用をもっと明らかにしていくことが必要である。皮膚バリア障害に伴う乾皮症はアトピー性皮膚炎の特徴の一つであるが、表皮細胞のバリア機能と局所浸潤リンパ球およびサイトカインの関連については未解明である。そこで最初のアプローチとして、電気抵抗(transsepithelial electric resistance,TER)、FITC-dextran(40kd) 通過能を指標として、表皮細胞シートの基底膜側から表層への (basal to apical permeability) 物質透過性に対する IL-4、IFN-gamma の影響を in vitro で観察しようと考えた。

### B. 研究方法

2層培養法を用い、内層に表皮細胞をコンフルエントに培養し、外層との電気抵抗 (TER) を計測する。電気抵抗が高ければ高いほどイオンの透過性が悪いということを意味している。さらに外

層に FITC-dextran を加え表皮細胞シートを通過して内層内に入り込んだ FITC-dextran 量 (total flux) を計測した。dextran の分子量は約 40KD で、内層内の FITC-dextran 量が多いということは、高分子の dextran がより多く透過し、basal to apical permeability が亢進していることを示している。このような実験系を用いて、IL-4、IFN-gamma の存在下、非存在下で basal to apical permeability を比較した。

### C. 結果および考察

IL-4 は FITC-dextran の通過を濃度依存性に有意に促進し、IFN-gamma は逆に濃度依存性に有意に抑制することが明らかになった。IFN-gamma は TER も有意に増加させた。このことは、basal to apical の表皮細胞の透過性は、IL-4、IFN-gamma によって相反するように調節され、臨床的には IL-4 は浸出液を増すような急性湿疹反応を特徴づけ、IFN-gamma は浸出液を抑えるように働きより慢性の湿疹反応を特徴づけると想定された。

#### D. 結論

表皮細胞の permeability に対する Th1/Th2 サイトカインによる相反する調節機構は急性・慢性湿疹の病態形成を考える上で極めて重要な知見であると思われる。来年度はこの調節作用を分子レベルで解明していきたい。

#### E. 健康危険情報

特記すべき事項なし

#### F. 発表論文

- Koga T, Duan H, Urabe K, Furue M., In situ localization of IFN- $\gamma$  positive cells in psoriatic lesional epidermis, *Eur J Dermatol*, 12,30-33,2002
- Koga T, Duan H, Urabe K, Furue M., In situ localization of CD83-positive dendritic cells in psoriatic lesions, *Dermatology*, 204,100-103,2002
- Koga T, Duan H, Furue M., Immunohistochemical detection of interferon- $\gamma$ -producing cells in granuloma formation of sporotrichosis, *Medical Mycology*, 40,111-114, 2002
- Kohda F, Koga T, Uchi H, Urabe K, Furue M., Histamine-induced IL-6 and IL-8 production are differentially modulated by IFN- $\gamma$  and IL-4 in human keratinocytes, *J. Dermatol. Sci.*,28,34-41,2002
- Chen Q, Koga T, Uchi H, Hara H, Terao H, Moroi Y, et al., Propionibacterium acnes-induced IL-8 production may be mediated by NF-kappaB activation in human monocytes, *J. Dermatol. Sci.*,29,97-103,2002
- Yu B, Koga T, Urabe K, Moroi Y, Maeda S, Yanagihara Y, et al., Differential regulation of thymus-and activation-regulated chemokine induced by IL-4, IL-13, TNF- $\alpha$  and IFN- $\gamma$  in human keratinocyte and fibroblast, *J. Dermatol. Sci.*,30,29-36,2002
- Morita K, Koga T, Moroi Y, Urabe K, Furue M., Rapid effects of olopatadine hydrochloride on the histamine-induced skin responses. *J. Dermatol.*, 29, 709-712, 2002
- Terao T, Koga T, Moroi Y, Urabe K, Furue M., Plasma IL-13 levels in patients with atopic dermatitis. *J. Dermatol.*, 30, 76-77, 2003
- Koga T, Duan H, Urabe K, Furue M., IFN- $\gamma$ -positive immunostaining in psoriatic lesional keratinocytes-reply to the comments of McKenzie and colleagues., *Eur. J. Dermatol.*, 13, 99, 2003
- Furue M, Terao H, Rikihisa W, Urabe K, Kinukawa N, Nose Y, Koga T. Clinical dose and adverse effects of topical steroids in daily management of atopic dermatitis., *Br J Dermatol*, 148,128-133,2003
- Koga T, Duan H, Moroi Y, Urabe K, Furue M., Activated and mature CD83-positive dendritic cells and IFN- $\gamma$ -positive cells in skin eruptions of secondary syphilis, *Acta. Derm. Venereol. (Stockho)*, in press

Uchi H, Koga T, Urabe K, Moroi Y, Furue M., CX-659S, a diaminouracil derivative, indirectly inhibits the function of Langerhans cells by blocking the MEK1/2/Erk1/2 pathway in keratinocytes, J. Invest. Dermatol., in press

Dainichi T, Ueda S, Isoda M, Koga T, Kinukawa N, Nose Y, Ishii K, Amano S, Horii I, Furue M., Chemical peeling with salicylic acid in polyethylene glycol vehicle suppresses skin tumor development in hairless mice, Br. J. Dermatol., in press

Dainichi T, Ueda S, Isoda M, Koga T, Kinukawa N, Nose Y, Ishii K, Amano S, Horii I, Moroi Y, Urabe K, Furue M., Paradoxical effect of trichloroacetic acid (TCA) on ultraviolet B-induced skin tumor formation, J. Dermatol. Sci., in press

G. 知的財産権の出願・登録状況

特記すべき事項なし

## 厚生労働科学研究費補助金

(アトピー性皮膚炎の既存治療法のEBMによる評価と有用な治療法の普及研究事業)

### (分担) 研究報告書

#### 抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬・痒みのEBMによる評価に関する研究

分担研究者 溝口昌子 聖マリアンナ医科大学皮膚科教授  
分担協力者 上西香子 聖マリアンナ医科大学皮膚科助手

#### 研究要旨

すでに報告されている二つの抗ヒスタミン薬に関するレビューより、抗アレルギー薬（第二世代抗ヒスタミン薬）のデータを抜粋し、評価した。ランダム化比較試験を行った報告は17報告あり、10報告が抗アレルギー薬の有用性を証明していた。しかし、質の高い報告は少なく、今後の質の高い文献の蓄積が望まれる。

#### A. 研究目的

掻痒は、アトピー性皮膚炎の症状の1つであり、掻爬を引き起こす不愉快な感覚と定義されている。掻爬は皮膚に損傷を与え、炎症のメディエーターとなるサイトカインなどを放出し、更に掻痒を増強させる原因となる。

抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬は、アトピー性皮膚炎の治療薬として適応が認められ、広く使用されている。特に抗アレルギー薬は第二世代抗ヒスタミン薬とも呼ばれ、一般に古典的な抗ヒスタミン薬と比べ、眠気などの中枢神経抑制作用が少ない。さまざまな炎症性のメディエーターを抑制しヒスタミンの遊離を抑制する。

しかし、通常、抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬はステロイド外用薬との併用で使用されるため、その強力な抗炎症作用にマスクさ

れて、その効果は患者に実感されにくく、処方する医師にも判りにくい。

また、抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬内服の蕁麻疹に対する効果は開発時の二重盲検試験で有効性が確認されているが、アトピー性皮膚炎に対してはほとんどの薬剤で開発時に二重盲検試験が行われていない。今年度は、抗アレルギー薬に焦点を絞り、今までの有用性に関する報告をまとめ、その信頼性について考察した。

#### B. 研究方法

すでに報告されている2つの抗ヒスタミン薬に関するレビュー（Hoare Cら, 2000, Klein PA and Cleark RAF, 1999）より抗アレルギー薬のランダム化比較試験のデータを抜粋し、評価した。

### C. 研究結果

ランダム化比較試験を行った報告は 17 報告あった。このうち、10 報告で第二世代抗ヒスタミン薬の有用性を示していた。

Duherty らの報告は、アクリバスチンとテルフェナジンともにプラセボと比べ有意に症状が軽快したことを示した。

Hamada らはテルフェナジン内服とアルクロメタゾン外用の併用がベタメタゾン外用のみより有効とした。

Hannuksela らによる大規模なプラセボ対照試験では、3 つの濃度のセチリジンで効果を評価した。保湿剤やステロイド剤の外用を併用しているため、プラセボを含むすべての群で、治療前と比し、掻痒、臨床症状とも軽快が見られたが、40mg と 20mg で掻痒にたいしてプラセボと比較し有意に有効であると証明された。

Ishibashi らは塩酸アゼラスチンを幼・小児に投与した。投与期間を通じての全般改善度および概括安全度より総合的に判定した有用度において有意差は認められなかった。しかし、改善率では、用量依存的で、週別改善度や症状別改善度の一部で高用量投与群が中用量群、低容量群より優位に優っていた。

Langeland らの報告では、ロラタジンの効果を昼夜の掻痒、皮疹の重症度で評価し、プラセボと比べて有意に効果があった。

La Rose らはセチリジンの効果を皮疹のスコアの変化で評価した。セチリジン投与群でプラセボ群と比べ、有意に皮疹の改善が見られ、掻痒の消失もプラセボ群より有意に速や

かに見られた。

Monroe はロラタジンをヒドロキシジン、プラセボと比較し、有意に掻痒の軽減が見られた。

Patel らはロラタジンとセチリジンを比較し、掻痒に対して同様に効果があり、ロラタジンがセチリジンより眠気の発現が少ないことを示した。

Zuluage de Cadena らはテルフェナジン、アステミゾールとヒドロキシジンを比べ、3 群とも掻痒に対し効果があったと報告した。

Yoshida らはケトチフェンがクレマスチンと比し、有意に掻痒、臨床症状を軽減したと示した。

最も大規模で質の高い Simons らの報告は、817 例の小児で 18 ヶ月観察してセチリジンの安全性を証明していたが、有用性については、同報告者らは学会発表 (Diepgen T, 1999) でセチリジンとプラセボの間の有意差はないと報告していた。また、テルフェナジン、アゼラスチン、LN2974 についても、有用性を証明できなかった報告が見られた。

### D. 考察

抗アレルギー薬はアトピー性皮膚炎の治療薬としてしばしば使われる。今までの報告でも、抗アレルギー薬の有用性を示すものが見られる。しかし、ランダム化比較試験のみを抽出した今回の群でも、プラセボコントロールのない文献や母数が少ない文献、二重盲検法になっていない文献などがほとんどで、報告の質は高くなかった。

また、一般に抗アレルギー薬の開発の段階で、蕁麻疹に対する効果は二重盲検法で確認される場合が多いが、アトピー性皮膚炎に対しての効果を開発時に確認した薬剤は少ない。塩酸フェキソフェナジンは、大規模プラセボ対照二重盲検比較試験でアトピー性皮膚炎の掻痒に対する有効性が示されているまれな薬剤である。

今後、より大規模で質の高い臨床試験が望まれる。

#### E. 結論

アトピー性皮膚炎に対して抗アレルギー薬の有用性をみた文献は質が高いものが少なく、今後の質の高い研究の蓄積が望まれる。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Obara W, Kawa Y, Ra C, Nishioka K, Soma Y, Mizoguchi M. T cells and mast cells as a major source of interleukin-13 in atopic dermatitis. *Dermatology* 2002; 205(1):11-17.

Kaminishi K, Soma Y, Kawa Y, Mizoguchi M: Flow cytometric analysis of IL-4, IL-13 and IFN- $\gamma$  expression in peripheral blood mononuclear cells and detection of circulating IL-13 in patients with atopic dermatitis provide evidence for the involvement of type 2 cytokines in the disease, *J Dermatol Sci* 2002; 29:19-25.

Takahama H, Masuko-Hongo K, Tanaka A, Kawa Y, Ohta N, Yamamoto K, Mizoguchi M, Nishioka K, Kato T: T cell clonotype specific for *Dermatophagoides Pteronyssinus* in the skin lesions of patients with atopic dermatitis, *Hum Immunol* 2002. 63:558-566.

Goto T, Soma Y, Ra C, Kawrhans cells in the lesional epidermis of atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* 2001; 27(3):156-161.

Kawakami T, Soma Y, Morita E, Koro O, Yamamoto S, Nakamura K, Tamaki K, Yajima K, Imaizumi A, Matsunaga R, Murakami N, Kashima M, Mizoguchi M: Safe and effective treatment of refractory facial lesions in atopic dermatitis using topical tacrolimus following corticosteroid discontinuation. *Dermatology* 2001; 203(1):32-37.

Kanbe T, Soma Y, Kawa Y, Kashima M, Mizoguchi M: Serum levels of soluble stem cell factor and soluble KIT are elevated in patients with atopic dermatitis and correlate with the disease severity. *Br J Dermatol* 2001; 144(6):1148-1153.

#### H. 知的所有権の出願・登録状況

なし

## タクロリムス外用薬のEBMによる評価

分担研究者 佐伯秀久 東京大学大学院医学系研究科皮膚科学講師  
研究協力者 鳥居秀嗣 社会保険中央総合病院皮膚科部長

**研究要旨** 現在成人アトピー性皮膚炎治療に広く使用されているタクロリムス外用薬の有効性および安全性についてEBMに基づく評価を行った。無作為二重盲検などの臨床試験から有効性は十分に証明されており、また同様に施行された大規模な安全性調査の結果から、現在までに本剤との因果関係が証明された全身性の重篤な副作用は無い。

### A. 研究目的

近年タクロリムス外用薬はアトピー性皮膚炎（以下AD）治療に広く使用されるようになった。タクロリムスの臨床効果に関する報告は多いが、本研究では過去の文献をもとに、本剤のEBMに基づく有効性および安全性の評価を行うこととした。

### B. 研究方法

タクロリムスとADとをキーワードとしてMedline および医学中央雑誌による検索を行い、臨床効果に関する原著論文のうち、EBMに基づくものを検討した。

### C. 研究結果

#### (1) 有効性に関するEBM

タクロリムスとADとをキーワードとして検索すると英文182件、和文171件がヒットし、このうち臨床効果に関するものは59件であった。タクロリムス外用薬のADにおける有効性を示す論文は数多いが、本剤が発売された1999年度以前のものには基剤やステロイド外用薬との比較試験および至適濃度の設定に関わるものが多く、2000年度以降は長期にわたる効果の継続を検討したものや本剤の特性を利用した使用方法に関するものなどが多くなっている。また最近では、小児における有効性を解析した論文が目立ってきている。

#### a. 基剤との比較試験

先に述べたように、初期の論文では中等症以上の成人ADを対象として、基剤との比較試験により、その有効性を解析したものが多い。1994年にNakagawaら<sup>11)</sup>が50名を対象として行ったオープン試験が、最初の臨床的有効性に関する報告であるが、その後同様の報告が相次ぎ、現在までに一連の解析対象で重複しているものを除き、成人ADにおけるタクロリムス外用薬の基剤と比較した有効性を示した原著論文は12件<sup>11)12)</sup>ある。これらの多くは多施設、二重盲検試験を行って

るが、中でもHanifinら<sup>10)</sup>による632名を対象とした解析は最大規模のもので、彼らが中等症から重症の成人AD患者を対象として、基剤のみと0.03%および0.1%のタクロリムスの3群に分けて検討した結果、90%以上の全般改善度を示した頻度はタクロリムス群が基剤に比して有意に高く、さらに0.1%群は0.03%群と比較しても有意に高い有効性が示されている。

#### b. ステロイド外用薬との比較試験

ステロイド外用薬との比較試験は1997年頃から本邦を初めとして行われているが、顔面および頸部においてはタクロリムス外用薬73例およびプロピオン酸アルクロメタゾン軟膏70例を解析対象とした群間比較試験があり、これによりタクロリムス外用薬の有意に高い効果が示されている<sup>13)</sup>。また躯幹や四肢においては、タクロリムス外用薬78例と吉草酸ベタメタゾン軟膏84例との群間比較試験により、これとほぼ同等の有効性が示されている<sup>14)</sup>。また570名を対象とした大規模な酪酸ヒドロコルチゾン軟膏との比較試験<sup>15)</sup>によると、0.1%タクロリムス軟膏は0.03%タクロリムス軟膏より有意に高い有効性が示され、0.1%酪酸ヒドロコルチゾン軟膏と有意差のない効果が認められたとされている。

#### c. 長期使用の有効性

初期の有効性に関する論文は、数週間から数ヶ月間程度までに使用期間を限定した調査・研究がほとんどであったが、その後さらに長期の使用における有効性の維持についても検討されるようになってきた。Reitamoらが316名の18歳以上AD患者を対象として行った、1年間にわたるタクロリムス単独療法の解析結果では、本剤による全般改善度は使用開始1週間後から1年間まで連続的に上昇するとされており<sup>9)</sup>、また、本邦での長期観察試験の結果<sup>11)</sup>からも、本剤使用開始10週後に90%以上に達した全般改善度は、その後最長で2年間にわたり減弱せず、タクロリムス外用薬の高い有効性が長期に維持されたと



されている。しかし一方で、Sugiura らが顔面に難治性の皮疹を有するAD患者 51 名を対象として、全身皮疹の面積に応じて患者を分類し検討した結果からは、皮疹が広範囲に分布する群においては、顔面の皮疹に対するタクロリムス外用薬の有効性は1年以内に減弱する傾向が認められており<sup>8)</sup>、本剤の長期使用の有効性にはEBMに基づくさらなる検討が必要である。

#### d. その他

Drake ら<sup>12)</sup>は指数化した QOL 指標を用いて、QOL 改善に及ぼすタクロリムス外用薬の影響を検討しているが、彼らは多施設、二重盲検試験を行い 902 名の指数を解析した結果から、成人、小児および幼児を問わず、本剤は基剤に比較して有意に QOL の改善をもたらすことができた結論付けている。

#### e. 小児ADにおける有効性

Boguniewicz らが 180 名の小児AD患者を対象として行った多施設、二重盲検試験を最初として、現在までに 4 件<sup>16)-19)</sup>の小児ADにおける臨床効果に関する報告がみられた。このうち最も大規模な調査としては、Reitamo ら<sup>19)</sup>が 2 歳から 15 歳までの小児AD患者 560 名を対象として行った多施設、ランダム化二重盲検試験で、彼らによると 0.03% および 0.1% タクロリムス外用剤は、1% 酢酸ヒドロコルチゾンよりも 3 週間塗布の比較試験では有意に高い有効性が示され、特に 0.1% タクロリムス外用剤は 0.03% のものよりもさらに有効であったとされている。

### (2) 安全性に関する EBM

#### a. 成人における安全性

既に挙げたタクロリムス外用薬の有効性に関する研究のほぼ全てにおいて、同時に本剤の安全性および副作用に関する調査も行われている。これらの中でもっとも大規模かつ詳細に検討されているのは、Soter らが多施設、二重盲検試験として 631 名を対象に行った調査<sup>20)</sup>で、これによると最も多くみられた副作用は局所の灼熱感であり、次いで掻痒であったが、これらはいずれも一過性で使用開始 1 週間以内にかかなり軽減していた。他に感冒様症状や頭痛などもみられたが、これらは一般人口でも頻度の高い症状で、実際他の同様の調査結果を検討しても、本剤との関連性が証明されるものではなかった。酒さや座瘡、毛嚢炎、単純ヘルペスなどもみられたが、いずれも数パーセントまでであった。また本邦での 2 年間の長期使用における、有害事象の発現内容およびその頻度について検討による

と<sup>11)</sup>、開始 1 年以内には、やはりほてり感などの使用部位の刺激感が 79.2% と多く、毛嚢炎や単純ヘルペスなどの皮膚感染症が 20.7%、座瘡などの随伴症状も 10.2% とされている。しかし、開始 1 年以降のこれらの頻度はいずれも低下傾向にあり、特に刺激感と随伴症状はそれぞれ 5.5% および 2.2% と著明に減少していた。また臨床検査値異常変動の多くは、合併症あるいは原疾患によるものとされ、解析対象とした 563 例の中で本剤との因果関係が否定されなかったものは Mg 低下と白血球増多の 2 例のみであったと報告している。これらの結果から、タクロリムス外用薬は安全性に大きな問題はないものと結論される。

#### b. 小児における安全性

成人の場合と同様、有効性を検討した臨床研究の全てにおいて、同時に安全性および副作用の調査も行われている。この中でも Kang ら<sup>17)</sup>は最長 1 年にわたるタクロリムス外用剤の使用に際しての安全性調査をしているが、これによるとやはり成人と同様に、最も一般的に認められた局所の副作用は灼熱感であり、次いで掻痒であった。全身性の副作用としては感冒様症状と頭痛が多かったが、これらはいずれも軽症のものでタクロリムス蓄積量や使用期間との関連性は無く、明らかな季節性などもみられるため、タクロリムスと無関係のものであろうと考えられた。

### D. 考察

タクロリムス外用薬は発売以来約 3 年が過ぎ、全世界的にAD患者に使用されるようになった。現在までに得られた臨床知見から、タクロリムス外用薬のADにおける有効性は、十分に証明されており、さらに本剤が既存のステロイド外用薬と比較して同等あるいはそれ以上の効果を示すことも実証されている。しかし、本剤の余年にわたる使用に際して、その有効性が維持できるか否かについては、今後のさらなる検討を要する。他方、タクロリムス外用薬の安全性に関しては、副作用として一過性の灼熱感がほぼ全ての研究結果により示されているものの、重篤な全身性副作用は無かった。これらタクロリムス外用薬の有効性および安全性に関する検討の多くは無作為、多施設二重盲検試験を行っており、EBM に基づいた検討結果であると言える。今後はステロイド外用薬との組み合わせなどにより、安全性を確保しながら、タクロリムス外用薬の有効性を最大限引き出す治療法など

に関しても、EBMに基づいて検討がなされていくものと期待される。

#### E. 結論

現時点におけるADに対するタクロリムス外用薬の有効性および安全性は、過去の科学的妥当性のある臨床試験の結果から、EBMに基づくものであると結論付けられる。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

#### 参考文献

- 1) Nakagawa H, et al: Tacrolimus ointment for atopic dermatitis. *Lancet* 344:883, 1994.
- 2) Aoyama H, et al: Successful treatment of resistant facial lesions of atopic dermatitis with 0.1% FK506 ointment. *Br J Dermatol* 133:494-496, 1995.
- 3) FK506 軟膏研究会:アトピー性皮膚炎に対するFK506軟膏の濃度設定に関する後期第II相試験. *西日本皮膚科* 59:427-435, 1997.
- 4) Ruzicka T et al: A short-term trial of tacrolimus ointment for atopic dermatitis. *N Engl J Med* 337:816-21, 1997.
- 5) 石橋康正ほか:アトピー性皮膚炎に対するFK506軟膏剤の前期第II相試験成績. *臨床医薬* 14:2293-2311, 1998.
- 6) Alaiti S, et al: Tacrolimus (FK506) ointment for atopic dermatitis: a phase I study in adults and children. *J Am Acad Dermatol.* 38:69-76, 1998.
- 7) Kang S, et al: Tacrolimus ointment for adults with moderate to severe atopic dermatitis: a dose escalation study. *J Dermatol Sci* 16:S209, 1998.
- 8) Sugiura H, et al: Long-term efficacy of tacrolimus ointment for recalcitrant facial erythema resistant to topical corticosteroids in adult patients with atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 136:1062-1063, 2000.
- 9) Reitamo S, et al: Safety and efficacy of 1 year of tacrolimus ointment monotherapy in adults with atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 136:999-1006, 2000.
- 10) Hanifin JM, et al: Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in adult patients: part I, efficacy. *J Am Acad Dermatol* 44:S28-38, 2001.
- 11) FK506 軟膏研究会:アトピー性皮膚炎に対するFK506軟膏の長期観察試験. *臨床医薬* 17:705-726, 2001.
- 12) Drake L, et al: The impact of tacrolimus ointment on health-related quality of life of adult and pediatric patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 44:S65-72, 2001.
- 13) 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* 92:277-288, 1997.
- 14) FK506 軟膏研究会: FK506 軟膏第III相比較試験-アトピー性皮膚炎(躯幹・四肢)に対する吉草酸ベタメタゾン軟膏との群間比較試験-. *西日本皮膚科* 59:870-879, 1997.
- 15) Reitamo S, et al: Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with that of hydrocortisone butyrate ointment in adult patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 109:547-55, 2002.
- 16) Boguniewicz M, et al: A randomized, vehicle-controlled trial of tacrolimus ointment for treatment of atopic dermatitis in children. *J Allergy Clin Immunol* 102:637-44, 1998.
- 17) Kang S, et al: Long-term safety and efficacy of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in children. *J Am Acad Dermatol* 44:S58-64, 2001.
- 18) Paller A, et al: A 12-week study of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in pediatric patients. *J Am Acad Dermatol.* 44:S47-57, 2001.
- 19) Reitamo S, et al: Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with that of hydrocortisone acetate ointment in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 109:539-46, 2002.
- 20) Soter NA, et al: Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in adult patients: part II, safety. *J Am Acad Dermatol.* 44:S39-46, 2001.

上記文献のうち、3), 4), 10), 12), 13), 14), 15), 16), 19), 20) は、脱落例が20%未満の高質なランダム化比較試験であり、エビデンスのレベルは1に、勧告のグレードはAに相当する。

## アレルギーとアレルギー除去療法のEBMによる評価

分担研究者 柴田瑠美子 国立療養所南福岡病院小児科医長

研究協力者 手塚純一郎 国立療養所南福岡病院小児科医師

**研究要旨** アレルギー除去食療法の治療効果について臨床研究論文を中心に EBM 評価をおこなった。小児では、十分なエビデンスではなかったが、ランダム試験による皮疹改善効果が 5/8 件で評価され、食物アレルギー陽性で効果的であった。リスク児における生後の母乳および児の除去食によるアトピー予防効果の 3 件のエビデンスがあったが、長期効果はなく、妊娠中のみの除去食効果はなかった。症例対象研究では除去食効果は高かったが対照群のない検討であった。

### A 目的

アトピー性皮膚炎（以下 AD）では、食物から吸入性抗原まで多種類のアレルギー感作がみられ、アレルギー回避としての治療効果を期待してアレルギー除去療法が行われている。AD における食物アレルギーと除去食療法の RCT (randomised controlled trial) 臨床研究を中心としたエビデンスの文献的な集積による評価をおこなった。

### B 方法

Clinical Evidence (CE)、Health Technology Assessment (HTA) による英文論文を中心とした systematic review による論文、PubMed110 件および日本語論文検索 jois による 1981 年以降 89 件の AD における除去食療法に関する文献について RTC に基づく検討の有無を中心に評価を行った。また、アトピーリスク児の母親の除去食による AD 発症予防効果に関する論文も併せて検討した。

### C 結果

1) RTC に基づく食事療法介入試験による治療効果：8 件の論文中、治療効果ありの評価が 5 件あり、うち 2 件は Sodium Cromolyn

との二重盲検比較試験であった。

Atherton ら (1978 年)。2-8 歳の皮膚科外来受診中の AD で、20 例について、卵、牛乳の除去食（大豆ミルクの代替）とコントロールの 4 週間毎の二重盲検クロスオーバー。湿疹の重症度スコアの改善が、治療介入時期 65%、非介入時期 15%。脱落率が 44% と高い問題点あり。Lever ら (1998 年)、幼児 55 例の卵 RAST 陽性で卵除去食で皮疹が優位に減少。Isolauri (1995 年)、ミルクによる誘発陽性で乳清分解乳群、アミノ酸乳群で改善。Graham (1984 年)、Businco (1986 年) 除去食と DSCG プラセボのクロスオーバー試験での除去食治療効果あり。

効果なし 3 件は 1) Neild ら (1986 年)、1 歳から 23 歳の 40 例 (18 例成人) のクロスオーバー 6 週間毎、卵、牛乳除去（代替大豆）介入試験、皮疹分布と重症度スコアに差異なし。2) Mabin ら (1995 年) 平均 2.3 歳の 46 例で、3) Munkvad (1984 年)、25 例の入院中成人 AD で効果なし。これらでも脱落率 24 ~ 46% であった。

長期効果については 1) Resano (1998 年)

74例、2) Sampson (1989年) 34例、3-4年間のフォロー後、食物過敏群での除去効果あり。

2) 対象症例試験、オープン法による除去食療法が欧米で8件、本邦で6件(内100例以上の検討が3件)有田昌彦ら(1990年)、古庄巻史ら(1995年)、小倉英郎ら(1993年)、牛島信雄(1986年)、池澤善郎ら(1991年)、小倉英郎ら(1999年)があり、食物関与の疑われるADでの改善率は小児50-100%、成人で38%-70%にみられているが、対照群のない非RCT検討であった。米関与の成人例53%でステロイド減量効果がみられている。

2. 母子での食物除去とアトピー性皮膚炎予防効果

1) 妊娠中からの母親の除去食による発症予防効果7件のRTCによる検討があり、

2つの論文で効果の可能性が指摘されているが、エビデンスは明らかでなく、4つは全く予防効果なし。最も質の高い論文(Miskellyら1988年)で効果なし。石澤らの本邦における臨床疫学研究(1991年)でも、アトピーリスク児78例での妊娠5カ月からの卵、牛乳除去、非除去(家族の選択)における1.5-2歳までの追跡調査でAD発症率では差異がみられていない。

2) 生後の除去食指導と発症予防効果:

母乳中の除去食については、3つのRCT論文で効果がみられている。これらの論文では、1) 高度分解乳が一般粉乳よりも湿疹の予防に効果的である。2) 母親の授乳中のアレルギー除去食は、生後1年-4年のアトピー湿疹や他のアレルギー疾患の頻度を下げる、いくつかのエビデンスがあった。しかし方法論的に盲検法でない、大豆ミルクが代替として適当であるかエビデンスがない、などの問題があっ

た。

3. 食物アレルギーのアトピー性皮膚炎病態への関与。RCTは1件、Agataら(1993年)。卵、牛乳アレルギーを有するADでのリンパ球のOVA、BSAへの反応性を非アトピー児と比較、除去食によりリンパ球の反応性低下、特異IgE抗体も低下した。非RCT対象試験では、Abernathyら(1995年)7例のミルクによるAD、10例の消化器アレルギー、8例のコントロールによる検討、in vitroによるカゼイン負荷によりミルクアレルギーADのみCLA(cutaneous lymphocyte antigen)レセプターを有するT細胞が増加した。Istitutoら(1993年)、AD小児15例と正常児18例のラクツロースL、ラムノースRの小腸透過性を測定、アトピー児で尿中のL/R比が対照より高値、14日間の除去食前後で3/8例で著明に改善。Sinodaら(1993年)卵アレルギーを有するADにおける卵除去食療法後にオプアルブミンによるTリンパ球幼若化反応が低下し、皮疹も改善した。

#### D 考案

除去食療法のRCT検討では、研究方法の問題や脱落率が高いものがあつたが、乳幼児、幼児(3歳以下)で食物アレルギー感作例では除去食療法の皮疹改善効果が評価された。非RCT対照試験ではあるが3年後の長期効果もみられた。リスク児においては、出生後の母子の除去食によるAD予防効果のエビデンスがあつたが、長期効果はなかつた。

アレルギー除去食による治療効果研究では、食物アレルギーが単一でなく、日常生活に関わるため脱落例も多くなり、薬物のように定量的でなく、一定期間つづける二重盲検法が施行しにくいこと、効果の期待される対照