

が小児であり、自然軽快しやすいことからEBM評価対象となる臨床研究が行いにくいと考えられる。また、小児における除去食療法における問題点として、重症AD小児における除去食中の再度のアレルゲン食導入時のアナフィラキシーショック、不適切除去食による健康被害が症例報告されており、治療導入の適応症例を十分考慮し、医療機関によるフォロー指導が必要である。

結論：

- 1) ADにおけるアレルゲン除去食療法のEBMに基づく臨床研究では、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5件で有用性が評価された。
- 2) 成人例では効果のエビデンスはなかった。
- 3) アトピーリスク児のAD発症予防効果については、妊娠中の除去食の効果はほとんどみられていない。
- 4) リスク児の授乳中の母の除去食、乳児の人工乳と分解乳については、3件の論文で発症予防効果がみられているが、長期予防効果はみられていない。
- 5) RCTによらない対照なしの除去食臨床研究では、皮疹改善効果ありとする論文のみであり、本邦論文もすべて対照なしの臨床研究で改善効果は高率であった。
- 6) 食物アレルゲンのADへの関与では、DBPCFCによる信頼性の高い負荷試験と誘発症状、食物アレルゲンによるパッチテストとの相関、食物アレルゲン特異的なリンパ球反応と除去食による効果から、乳幼児ではADにおける食物アレルゲンの関与があることが確認されたが、症例数が少なく統計学的な評価は十分でなかった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 柴田瑠美子: アナフィラキシー型食物アレルギーの予後. 日児ア誌 16: 149-153, 2002.

2. 柴田瑠美子, 小田嶋博, 西間三馨; 不適切除去食、アトピービジネスにより発育障害をきたしたアトピー性皮膚炎乳児の2例. アレルギーの臨床 22: 634-637, 2002.

3. 柴田瑠美子: 多種食物アレルギー児の予後とアレルギーマーチ. 食物アレルギー研究会会誌 2: 12-16, 2002

4. Tanabe S, Kobayashi Y, Takahata Y, Morimatsu F, Shibata R, Nishimura T.: Some human B and T cell epitopes of bovine serum albumin, the major beef antigen. Biochem Biophys Res Commun 293; 1348-1353, 2002.

5. 柴田瑠美子: アトピー性皮膚炎—診療と研究の現状と展望; 乳幼児の食物アレルギー医療 56: 528-529, 2002.

6. 柴田瑠美子: 食とアレルギーの臨床、アレルギーの臨床 22: 447-451, 2002.

7. 柴田瑠美子: 食物アレルギー. 豊原清臣他編. 開業医の外来小児科学、南山堂 p345-351, 2002.

学会発表

1) 田中泰樹, 柴田瑠美子, 小田嶋博他. アトピー性皮膚炎患児のアレルギー関連病歴の検討. 第39回日本小児アレルギー学会. 2002

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

1. 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に関する研究
2. アトピー性皮膚炎に対するアレルギー除去の効果の EBM 文献検索

分担研究者 秋山一男（国立相模原病院臨床研究センター センター長）
研究協力者 安枝 浩、斉藤明美、西岡謙二、嚮田和子、川口博史
竹内瑞恵、立脇聡子（国立相模原病院臨床研究センター）

【研究要旨】

1. 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に関する研究

環境中アレルギーとアトピー性皮膚炎病態との関連については、未だ明確な結論は出ていない。一方、環境中のアレルギー量と実際のヒトの暴露量との関連についても不明の点が多く残されている。本研究では、ELISA によるダニアレルゲン簡易定量法の開発とテープ法による寝具表面、及びヒトの皮膚表面からダニアレルゲンを直接検出、定量できるシステムを開発した。本検査法を用いた結果、寝具表面の Der 1 量と寝具内部の Der 1 量との間には弱い相関が認められた。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。テープ法によるダニアレルゲンの定量は、ダニアレルゲンの汚染の指標、暴露の指標として有用であると考えられた。

2. アトピー性皮膚炎に対するアレルギー除去の効果の EBM 文献検索

環境アレルギーとアトピー性皮膚炎の病態機序との関わりについては、未だ明確な結論は出ていない。

本研究では、アレルギー除去によるアトピー性皮膚炎への影響に関する EBM 文献を検索することにより、アレルギー除去の重要性を検証することを試みた。Pub Med により “allergen avoidance” and “atopic dermatitis” で検索したところ 26 件の文献が抽出された。その中で clinical trial は 5 件であり、その内 randomized controlled trial は 4 件、controlled clinical trial が 1 件であった。アレルギー除去の効果については、発症予防及び増悪予防の視点からさらなるデータの集積が必要である。

1. 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に関する研究

A. 研究目的

環境中アレルギーとアトピー性皮膚炎病態との関連については、未だ必ずしも明確な結論は出ていない。また環境中のアレルギー量と実際のヒトの暴露量との関連についても不明の点が多く残されている。本研究では、ヒトの生活環境中に存在する主要なアレルギーである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ギー量と暴露量の関連を検討し、環境調整の効果の検証に役立つアレルギー測定システムを確立することを目的とする。

B. 研究方法

- 1)対象：国立相模原病院皮膚科、アレルギー科受診中の成人アトピー性皮膚炎患者で、寝具（敷き布団）31名及び皮膚64名（左右背部、下腿、肘部）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ゲン（Der 1）を高感度蛍光 ELISA で測定した。
- 2)ダニアレルゲン定量方法の簡易化：これまでに当施設で作成した Der p 1 に対するモノクローナル抗体(mAb)11種類、Der f 1 に対する mAb11種類の中から、特異性の異なるいくつかの mAb を組み合わせることによって、Der p 1 と Der f 1 が同等の反応性、用量依存性を示す酵素免疫測定法（ELISA）の系を組み立てた。
- 3)テープ法による寝具表面、皮膚表面のダニアレルゲン定量法の開発：皮膚あるいは敷き

布団の中央部にテープ (Tegaderm Transparent Derssing 1625WJ,6x7cm,3M) を貼付して試料を採取し、テープを抽出後ダニアレルゲン Der p 1/Der f 1 を高感度 ELISA で測定した。Der p 1 と Der f 1 の合計量を Der 1 量として、測定値は1平方メートル当たりの Der 1 量 (ng/m²) で表した。同一寝具から従来の掃除機法で室内塵を採取して、テープ法と掃除機法での測定値を比較した。

(倫理面への配慮)

対象患者さんに対しては、本研究の意義につき説明し試料採取の承諾を得た。測定試料については、匿名化して個人を特定できないよう最大の配慮を行った。

C. 研究結果

1)ダニアレルゲン定量方法の簡易化：簡便な方法でダニによる室内環境の汚染レベルを評価できるようにするために、Der p 1 と Der f 1 に共通するエピトープを認識する mAb を1次抗体に、Der p 1 特異的、Der f 1 特異的 mAb の等量混合物を2次抗体とする ELISA(Der 1 ELISA)の系を組み立てた。この Der 1 ELISA においては、Der p 1 と Der f 1 はほぼ等しい用量依存曲線を示し、本法で測定した室内塵試料中の Der 1 量は従来法による測定値とほぼ完全に一致した。すなわち、この ELISA では試料中の Der p 1 と Der f 1 の合計量を正しく反映する測定値が得られた。

2)テープ法による寝具表面、皮膚表面のダニアレルゲン定量法の開発：テープ法による皮膚表面、あるいは寝具表面の Der 1 量の検出下限は 0.5ng/m² であった。テープ法による寝具表面の Der 1 量と従来法による掃除機で採取した寝具内部の Der 1 量との間には弱い相関 ($r=0.431$, $p<0.05$ [ug/g dust]、 $r=0.421$, $p<0.005$ [ug/m²]) が認められた。皮膚表面からは、背中皮膚で64名中54名、下腿で63名中58名、肘で63名中61名でダニアレルゲンが検出され、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. 考察

アトピー性皮膚炎の病態に環境アレルゲン特にダニアレルゲンがどのように関わっている

るかについては、未だ明確になっていない。またその検証には汚染のレベルを正しく反映するアレルゲン測定システムが必要である。さらに日常臨床レベルで使用可能にするためには、方法が簡便で試料の処理能力に優れていることが不可欠である。本研究で示された高感度 ELISA 法による Der 1 測定法は、これまでの Der p 1 と Der f 1 量とを別々に測定した方法に比べて一度に Der 1 総量を測定できるため、その簡便性はもとより測定精度も十分に保たれている方法である。また新たにテープ法を開発したことにより、実際の暴露の指標として重要である寝具表面や皮膚表面のダニアレルゲン量の測定が可能となった。また従来の掃除機法に比べてサンプリングが極めて容易であるという利点もある。我々が生後1年未満の未治療のアトピー性皮膚炎患児を対象にして実施したダニによる室内環境の汚染、ダニに対する感作、アトピー性皮膚炎の臨床症状との関係の解析では、汚染のレベルと臨床症状との間に密接な因果関係が見いだされている。すなわち、ダニによる室内環境の汚染レベル、アトピー性皮膚炎の臨床症状は、ダニに対して感作されている患児が感作されていない患児よりも有意に高く、汚染のレベルと臨床症状との間には有意な正の相関がみられた。本法の開発は小児に比べてその病態機序が複雑な成人アトピー性皮膚炎において環境中のアレルゲン特にダニアレルゲンがいかに関与しているかの今後の研究における重要な武器となることが期待される。

E. 結論

テープ法によるダニアレルゲンの定量は、ダニアレルゲンの汚染の指標、暴露の指標として有用であると考えられた。

2. アトピー性皮膚炎に対するアレルゲン除去の効果の EBM 文献検索

A. 研究目的

環境アレルゲンとアトピー性皮膚炎の病態機序との関わりについては、未だ明確な結論は出ていない。

しかしながら、環境中のアレルゲン暴露を減らす為の環境整備によりアトピー性皮膚炎が改善したという経験をもつ医師は少なくな

い。本研究では、アレルゲン除去によるアトピー性皮膚炎への影響に関する EBM 文献を検索することにより、アレルゲン除去の重要性を検証することを試みた。

第 15 回日本アレルギー学会春期臨床大会で発表予定

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

B. 研究方法

Pub Med により “allergen avoidance” and “atopic dermatitis” で検索したところ 26 件の文献が抽出された。その中で clinical trial は 5 件であり、その内 randomized controlled trial は 4 件、controlled clinical trial が 1 件であった。

(倫理面への配慮)

本研究は文献検索であるため、特に倫理面への問題はない。

C. 研究結果

ダニアレルゲン除去に関する報告が 4 件、食物アレルゲン除去に関する報告が 1 件であった。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。

D. 考察及び E. 結論

アレルゲン除去の効果については、発症予防及び増悪予防の視点からさらなるデータの集積が必要である。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

学会発表

1. 齊藤明美他、：テープ法による生活環境中のアレルゲン量の評価
第 15 回日本アレルギー学会春期臨床大会で発表予定
2. 川口博史他、：アトピー性皮膚炎患者皮膚表面のダニアレルゲンについて

民間療法のEBMによる評価

分担研究者 金子史男（福島県立医科大学皮膚科・教授）

研究要旨 民間療法は、地域に伝承されるいわゆる補助療法と考えられ、食物、皮膚に塗布するもの、生活環境を変えるものなどが存在する。アトピー性皮膚炎はその経過が長期にわたり、皮膚炎の寛緩再燃を繰り返すため、数多くの民間療法が施行されている。しかしこれらの効果について科学的に検証されているものはみられない。EBMによる民間療法を検討評価するために、アトピー性皮膚炎患者の数、性別、年齢をコントロール群と一致させ、コントロール群と比較する内容で民間療法の有効性、安全性を科学的に解析した文献を検索した。しかし民間療法においてランダム化多施設二重盲検比較試験は調べた範囲では見出せなかった。民間療法の有効性、安全性を評価するためには科学的な解析に基づいた検証が不可欠であると考えられる。また不適切な民間療法を施行したことによって多数の副作用が生じた現状が報告されており、不適切な民間療法に関して再認識することが必要であると思われる。

研究協力者：中村晃一郎、古川裕利（福島県立医科大学皮膚科）

安全性を統計学的に解析した文献を検索した。また民間療法の実態をさらに明らかにするために、民間療法によって生じた増悪例、悪化要因について文献的に検索した。

A. 研究目的

アトピー性皮膚炎における first line therapy は、皮膚の炎症を軽減するためのステロイド外用療法であり、痒みに対しては抗ヒスタミン剤が用いられる。アトピー性皮膚炎においては経過が長く、皮膚炎の寛緩再燃を繰り返すため、数多くの民間療法が施行されている。民間療法は、地域に伝承されるいわゆる補助療法と考えられ、食物、外用剤、生活環境を変えるものなどが存在する。民間療法の実態を明らかにするために、民間療法において統計的な解析を行った文献に関して検索を行った。

B. 研究方法：アトピー性皮膚炎患者の数、性別、年齢をコントロールと一致させ、コントロールと比較する内容で民間療法の有効性、

C. 研究結果：EBMにもとづいた民間療法を検討するために、アトピー性皮膚炎患者とコントロールと比較する内容で民間療法の有効性、安全性の比較調査を解析した文献を検索した。しかし民間療法における大規模なランダム化多施設二重盲検比較調査はわれわれの調べた範囲では見出せなかった。また民間療法によって症状の悪化した症例に関する文献において、皮膚炎の悪化した症例が数多く存在し、それによって被害のある現状が認められた。

D. 考察

アトピー性皮膚炎は慢性に皮膚炎を繰り返し、家族、本人にしばしばアレルギー素因を

有する疾患である。アトピー性皮膚炎における first line therapy は、皮膚の炎症を軽減するためのステロイド外用療法であり、また抗ヒスタミン剤は皮膚の痒みを軽減するために用いられる。アトピー性皮膚炎はその経過が長く、皮膚炎の寛緩再燃を繰り返すため、数多くの民間療法が施行されている。民間療法は、地域に伝承されるいわゆる補助療法と考えられ、食物、皮膚に塗布するもの、生活環境を変えるものなどが存在する。EBM にもとづいた民間療法を検討するために、アトピー性皮膚炎患者の数、性別、年齢、を健康人と一致させ、コントロールと比較する内容で民間療法を調査し、統計学的に解析した文献を検索した。しかし民間療法における大規模な統計調査はわれわれの調べた範囲では見出せなかった。民間療法の有効性、安全性を科学的に検証した文献は認められず、アトピー性皮膚炎の治療において民間療法の有効性、安全性を評価するためには、科学的な検討に基づいた検証が不可欠であると思われた。

民間療法による悪化例の検索では民間療法施行によって数多くの副作用が生じている現状が報告されており、その被害実態が明らかにされている。不適切な民間療法による被害実態は日本皮膚科学会による健康被害調査によって報告されている。入院患者 349 例の増悪要因として不適切治療が 44%、ステロイドの誤用 1%であり、不適切な民間療法によって症状が悪化した症例が多くを占めている。また本邦での文献報告例において民間療法施行後に生じた症状の悪化例 73 例について検討した報告では、皮膚炎の悪化と同時に、重症感染症、腎障害などの内臓疾患を生じた症例が報告されている。EBM によるアトピー性皮膚炎における治療法で、ステロイド外用療

法が first line therapy であり、さらに免疫調節外用療法、掻痒を軽減するための抗ヒスタミン剤を中心とした内服剤が主体である。不適切な民間療法が多数存在していることから、不適切な民間療法についての再検討は必要であり、数多くの悪化例がある現状をふまえ、これらに対して再認識する必要があると思われた。

E. 結論 不適切な民間療法についての再検討は必要であり、数多くの悪化例がある現状をふまえ、これらに対して再認識する必要があると思われる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 中村晃一郎。アトピー性皮膚炎における民間療法の実態について。アレルギーの臨床。288: 41-44、2002.
- 2) X Zheng, Nakamura K, Tojo M, Oyama N, Nichibu A, Satoh M, Kakinuma T, Wakugawa M, Tamaki K, Kaneko F. TGF- β 1-mediated regulation of thymus and activation regulated chemokine synthesis and secretion by HaCaT cells co-stimulated with TNF- α and IFN- γ . J Dermatol Sci. 2002; 30(2):154-60.
- 3) Nagaoka Y, Nakamura K, Yasaka N, Watanabe T, Asahina A, Tamaki K. Identification and Characterization of the Low-Affinity Receptor for Immunoglobulin E (FcepsilonRII/CD23) on Murine Langerhans Cells. J Invest Dermatol. 2002. 119(1), 130-6.
- 4) Tsunemi Y, Saeki H, Nakamura K, Sekiya T, Hirai K, Fujita H, Asano N, Tanida Y, Kakinuma T, Wakugawa M, Torii H, Tamaki K. Eotaxin gene single nucleotide polymorphisms in the

promoter and exon regions are not associated with susceptibility to atopic dermatitis, but two of them in the promoter region are associated with IgE levels in patients with atopic dermatitis. *J Dermatol Sci.* 29, 222-228, 2002.

5) Tsunemi Y, Saeki H, Nakamura K, Kakinuma T, Fujita H, Asano N, Tanida Y, Wakugawa M, Torii H, Asahina A, Tamaki K. Interleukin-13 (IL-13) gene polymorphisms in Japanese patients with atopic dermatitis. *J Dermatol Sci.* in press

6) Kakinuma T, Nakamura K, Wakugawa M, Mitsui H, Tada Y, Saeki H, Torii H, Komine M, Asahina A, Tamaki K. Serum macrophage - derived chemokine (MDC) levels are closely related with the disease activity of atopic dermatitis. *Clin Exp Immunol.* 2002; 127(2):270-3.

7) Kakinuma T, Nakamura K, Wakugawa M, Yano S, Saeki H, Torii H, Komine M, Asahina A, Tamaki K. IL-4, but not IL-13, modulate TARC (thymus and activation regulated chemokine) / CCL17 and IP-10 (Interferon -induced protein of 10kDa)/ CXCL10 released by TNF-alpha and IFN-gamma in HaCaT cell line. *Cytokine.* 2002; 20(1):1-6.

8) Tsunemi Y, Saeki H, Nakamura K, Sekiya T, Hirai K, Fujita H, Asano N, Kishimoto M, Tanida Y, Kakinuma T, Mitsui H, Tada Y, Wakugawa M, Torii H, Komine M, Asahina A, Tamaki K. Interleukin-12 p40 gene (IL12B)

3'-untranslated region polymorphism is associated with susceptibility to atopic dermatitis and psoriasis vulgaris. *J Dermatol Sci.* 2002; 30(2):161-6.

9) Tsunemi Y, Saeki H, Nakamura K, Sekiya T, Hirai K, Kakinuma T, Fujita H, Asano N, Tanida Y, Wakugawa M, Torii H, Tamaki K.

Interleukin-13 gene polymorphism G4257A is associated with atopic dermatitis in Japanese patients. *J Dermatol Sci.* 2002 ;30(2):100-7.

2. 学会発表

1) K Nakamura. Topic experience of topical macrolide in Japan. The 5th Asia Pacific Congress of Allergology and Clinical Immunology. The 7th West Pacific Allergy Symposium.(APACI-WPAS 2002). October 13, 2002. Seoul. Korea.

2) K Nakamura. TGF-β1 inhibits TARC production by HaCaT cells. World Congress of Dermatology. Paris. July 4th 2002.

3) K Nakamura, X Zheng, H Furu2)kawa, A Nishibu, F Kaneko, T Kakinuma, K Tamaki. Regulation of mite allergen induced-TARC/CCL17 production of PBMC from atopic dermatitis. The 7th China-Japan joint meeting of Dermatology. Dec 8th,2002, Guangzhou.

H.知的財産権の出願、登録状況

1特許申請 なし

2実用新案登録 なし

紫外線療法の EBM による評価

高森建二（順天堂大学医学部附属順天堂浦安病院皮膚科教授）

河井正晶（順天堂大学医学部附属順天堂浦安病院皮膚科助手）

研究要旨

アトピー性皮膚炎に対する紫外線療法の EBM による評価を、過去報告された文献を Medline にて検索することにより検討した。その結果、1) PUVA 療法は重症アトピー性皮膚炎に対して UVB 療法より優れた効果を発揮すること、2) UVB 療法は中等症アトピー性皮膚炎には有効であること、3) Narrow-band UVB 療法は中等症から重症アトピー性皮膚炎に有効であること、4) High-dose UVA1 は急性増悪したアトピー性皮膚炎に対しステロイド外用薬と同等の効果を示すこと、5) 紫外線療法には発癌性があり、特に有棘細胞癌とメラノーマの発症は照射回数、総照射量に依存すること、が示されている。しかし、EBM を満足するには未だ不十分で、今後更なる検討が必要である。

A 研究目的

アトピー性皮膚炎（AD）に対する紫外線療法の有効性を過去報告された文献を検索することにより検討する。

B 研究方法

Medline(PubMed)にて Key Word を 1)phototherapy, atopic dermatitis, 2)ultraviolet therapy, atopic dermatitis, 3)PUVA, atopic dermatitis の 3 項目に絞り過去の文献を洗い出した。その中より有用と思われる文献について考察した。

C 研究結果

Medline 検索にて phototherapy と atopic dermatitis では 188 件、ultraviolet therapy と atopic dermatitis では 132 件、PUVA と atopic dermatitis では 71 件の文献が検索された。これらの中から有用な文献について報告する。

紫外線療法はステロイド外用薬を含む第 1 選択治療が無効な症例ないしはこれらの治療に対して抵抗を示す症例に用いられ、その有用性が認められている。しかし、その報告のほとんどが対照群さえないオープン試験であり、randomised controlled trial(RCT)、ランダム化比較

試験、が行われていないために EBM の対象とはなりにくい。ここでは、PUVA 療法、UVA1 療法、Narrowband UVB 療法など紫外線療法全般についてその方法と結果についてまとめる。

1. 有益性

1)PUVA 療法

PUVA 療法単独ではオープン試験のみでランダム化比較試験は行われておらず EBM による有効性評価に耐えうる報告は今日まで認められない。Morison ら (1) は体表面の 50%以上が侵されている重症アトピー性皮膚炎患者に、内服 PUVA 療法と紫外線(UVB)療法、無治療の bilateral comparison study を行った。その結果、PUVA 療法は UVB 照射より優れていることを示した。Jekler ら (2) は、UVB 療法は体表面積の平均 13%が侵されている中等症のアトピー性皮膚炎患者には有効であるが、広範囲が侵されている重症のアトピー性皮膚炎患者には有効でないこと、PUVA 療法は重症の患者にも有効であることを paired comparison study にて示した。Yosiike ら (3) は従来の治療法に反応しない重症アトピー性皮膚炎患者を入院 (48 人) と外来 (66 人) に分け、外用 PUVA 療法の有効性を検討し、

連日外用 PUVA 療法はステロイドの外用を併用しなくても 81%で著効が得られ、平均 6.4 カ月の寛解期間が認められたと報告している。アトピー性皮膚炎に対して PUVA 療法が有効であることから、彼らは PUVA 療法のガイドラインを作成し、絶対的適応として他の治療に十分に反応しない患者、他の治療により副作用の発現している患者、相対的適応として重症であること、年齢が 13 歳以上、他の治療を受けたくない患者としている。英国光皮膚科学グループ (4) の PUVA 療法ガイドラインによる効果的な方法は、初期の UVAdose を MPD の 70%とし、週 2 回、20%ずつ増加してゆく。MPD が測定されない場合には始めに 1J/cm²、続いて週に 2 回 0.5~2.0J/cm² ずつ増加してゆく。皮疹消退後は UVAdose、回数を徐々に taper してゆく。M.Der-Petrossian ら (5) は慢性重症のアトピー性皮膚炎患者 12 人に対し bath-PUVA 療法と narrow-band ultraviolet B(UVB) 療法の randomizes investigator-blinded half-side comparison study を行い、6 週間、週 3 回照射により、SCORAD score が bath-PUVA が 65.7%の、narrow-band UVB で 64.1%の改善が得られ、両者とも等しく有効であったとしている (P=0.48)。

2)紫外線 (UVB) 療法

Narrow-band UVB はオープン試験の結果ではアトピー性皮膚炎を改善する可能性がある。Raynolds NJ ら (6) は中等度から重症のアトピー性皮膚炎患者に対して narrow-band UVB (26 人)、UVA (24 人)、visible light (23 人) の照射効果を比較するために randomised control trial を行った。その結果、narrow-band UVB 療法は UVA 療法より効果があり、中等度から重症のアトピー性皮膚炎の有効な治療法であると結論している。

3)UVA1 療法

UVA は長波長側の UVA1 (340-400nm) と短波長側の UVA2 (320-340nm) に分けられる。Krutmann ら (7) は high dose UVA1 とステロイド外用、UVA/UVB 混合照射の効果をも multicenter trial にて比較検討し、high dose UVA1 は急性増悪した皮疹に対してステロイド外用薬と同等の効果を示し、UVA/UVB よりも有意 (P<0.0001) に効果があることを示した。Dittmar HC ら (8) は UVA1 療法の照射量の検討を randomized、controlled、prospective pilot study で行った。その結果、増悪したアトピー性皮膚炎には high dose (max.single dose of 130J/cm²、max.cumulative dose 1840J/cm²) と medium dose (max single dose of 65J/cm²、max.cumulative dose 975J/cm²) が有効であること、low dose (max.single dose of 20J/cm²、max.cumulative dose 300J/cm²) では効果がないことを報告した。Tzaneva S ら (9) は重症アトピー性皮膚炎患者の UVA1 療法の有効な照射量 (high dose、medium dose) を investigator-blinded、bilateral comparison study にて検討した。その結果、medium-dose UVA1 は high-dose 療法と同等に有効であることが示された。

2. 有害性

紫外線療法、中でも PUVA 療法の副作用は急性 (光毒性急性皮膚症、色素沈着) と慢性 (慢性光線性皮膚変性、白内障、発癌) に大別される。しかし、重要な副作用は発癌の問題である。

Medline にて Key word を ultraviolet と risk of skin cancer の組み合わせで検索すると 242 件、PUVA と risk of skin cancer では 112 件、ultraviolet、cancer、atopic dermatitis では 23 件、PUVA、cancer、atopic dermatitis では 17 件が抽出された。これらの中から有用な

文献を拾い出して報告する。PUVA 療法は皮膚癌、特に有棘細胞癌、メラノーマのリスクとなる。アトピー性皮膚炎患者の PUVA 療法においても有棘細胞癌の多発例の発生を見ている (10)。有棘細胞癌の発癌リスクが照射回数と用量に依存することから、British Photodermatology Group(4)は PUVA 療法は回数 200 回以下、総照射量は一生に 1000J/cm² 以下とすべきであるとしている。R.S.Stern ら (11) は PUVA と有棘細胞癌のリスクの meta-analysis において、200 回あるいは 2000J/cm² 以上の照射群での発癌率は 100 回あるいは 1000J/cm² 以下の照射群の 14 倍高いことを報告している。Lindelof ら (12) は PUVA と発癌の関係についての大規模な疫学的研究を行い、200 回以上 PUVA 照射を受けた患者は一般の有棘細胞癌の頻度の実に 30 倍以上を示すことを明らかにしている。Stern ら (13) はまた、300 回以上の PUVA 照射を受けた患者の 25% は 15 年間に有棘細胞癌を発生していること、メラノーマも用量依存的に発生することを報告している。Stern の Cohort study (14) によると、PUVA 大量照射群の方がメラノーマ発癌リスクが高いこと、時間の経過と共に発癌リスクが高くなることが示されている。しかし、スエーデンの 4,799 名を用いた Cohort study (15) ではメラノーマの増加は認められないが、アメリカの 1380 人の場合には総照射量が多いほどメラノーマの発癌リスクが高くなることが示されている。しかし、Anna Hannksela-Svahn ら (16) の乾せん患者 158 人の cohort study では bathPUVA と皮膚癌発生との間にはなんら相関がないと結論している。Narrow-band UVB は重症アトピー性皮膚炎に有効であるが、悪性腫瘍の発

生についての報告は現在見あたらない。

D 考察

アトピー性皮膚炎の治療については、日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎ガイドライン (17) によると、ステロイド外用を基本とし、補助療法として抗ヒスタミン剤の内服を行うとされている。しかし、AD の中にはこれらの治療法に抵抗を示したり、ステロイドの長期外用や誤った使用法により副作用の発現例も希ではない。紫外線療法、特に PUVA 療法はこれら患者に用いられた効果を発揮することから、第 2 選択薬として認められている。Rook/Wilkinson/Ebling の Textbook of Dermatology (18) においてもその有用性からセカンドラインの治療薬として紫外線療法が挙げられている。しかし、PUVA 療法の有効性報告のほとんどが比較群、コントロール群さえなおオープン試験であるためランダム化比較試験 (RCT) の基準を満たしていないため、EBM による有効性の評価の対象にならないのが現状である。また、紫外線療法と発癌との関係についても同様である。今後、紫外線療法と発癌の関係についても、人種差、スキンタイプ、性差、部位差、照射回数、総照射量などについて大規模な RCT を行い、PUVA 療法のガイドラインを作成する必要がある。一方、新しい紫外線療法である UVA1 療法などでは RCT が行われ、EBM の評価に耐えられる報告が出始めている。

紫外線療法には発癌の問題があり、その適応にあたっては慎重に対処することが必要であろう。

E. 結論

1. PUVA 療法は重症アトピー性皮膚炎に対しては UVB 療法より優れた効果を発揮する。
2. UVB 療法は中等症アトピー性皮膚炎には有効である。
3. Narrow-band UVB 療法は中等症から重症アトピー性皮膚炎に有効である。
4. High-dose UVA1 は急性増悪したアトピー性皮膚炎に対しステロイド外用薬と同等の効果を示す。
5. 紫外線療法には発癌性があり、特に有棘細胞癌とメラノーマの発症は照射回数、総照射量に依存する。

F. 健康危険情報

紫外線療法には発癌性があり、慎重に適応を選んで施行すべきである。

文献

1. Morison WL, Parrish JA, Fitzpatrick TB. Oral photochemotherapy of atopic eczema. *Br J Dermatol*, 98, 25-30, 1978
2. Jekler J, Larko O. Phototherapy for atopic dermatitis with ultraviolet A(UVA), low-dose UVB and combined UVA and UVB. two paired comparison studies. *Photodermatol Photomed*, 8, 151-156, 1991.
3. Yoshiike T, Aikawa Y, Sindhvananda J, Ogawa H. *J Dermatol Sci*, 5, 50-53, 1992
4. British Photodermatology Group. British Photodermatology Group guidelines for PUVA. 130, 246-255, 1994.
5. Der-Petrossian M, Seeber A, Honigsmann H, Tanew A. Half-side

- comparison study on the efficacy of 8-methoxypsoralen bath PUVA versus narrow-band ultraviolet B phototherapy in patients with severe chronic atopic dermatitis. *Br J Dermatol*, 142, 39-43, 2000.
6. Reynolds NJ, Franklin V, Gray JC, Diffey BL, Farr PM. Narrow-band ultraviolet B and broad-band ultraviolet A phototherapy in adult atopic eczema: a randomized controlled trial. *Lancet*, 357(9273), 2012-2016, 2001.
 7. Krutmann J, Diepgen TL, Luger TA, et al. High-dose UVA1 therapy for atopic dermatitis: Results of a multicenter trial. *J Am Acad Dermatol*, 38, 589-593, 1998.
 8. Dittmar HC, Pflieger D, Schopf E, Simon JC. UVA1 phototherapy. Pilot study of dose finding in acute exacerbated atopic dermatitis. *Hautarzt*, 52, 423-427, 2001.
 9. Tzaneva S, Seeber A, Schwaiger M, Honigsmann H, Tanew A. High-dose versus medium-dose UVA1 phototherapy for patients with severe generalized atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 45, 503-507, 2001.
 10. Kirby B, Chalmers RJG. Multiple squamous cell carcinomas following photochemotherapy for atopic eczema. *Clin Expl Dermatol* 24,336, 1999.
 11. Stern RS, Lunder EJ. Risk of squamous cell carcinoma and methoxsalen (psoralen) and UV-A radiation(PUVA). *Arc Dermatol* 134, 1582-1585, 1998.
 12. Lindelof R, Sigurgeirsson B,

- Tegner E, Larko O, Johannesson A, Berne B, Christensen OB, Andersson A, Torngren M, Molin L, Nylander-Lundqvist E, Emtestam L. PUVA and cancer : a large-scale epidemiological study. *Lancet* 338, 91-93, 1991.
13. Stern RS, Laird N. The carcinogenic risk of treatment for severe psoriasis. *Cancer* 73, 2759-2764, 1994.
14. Stern RS, the PUVA Follow-up Study. The risk of melanoma in association with long-term exposure to PUVA. *J Am Acad Dermatol* 44, 755-761, 2001.
15. Lindelof B, Sigurgeirsson B, Tegner E, Larko O, Johannesson A, Berne B, Ljunggren B, Andersson T, Molin L, Nylander-Lundqvist E, Emtestam L. PUVA and cancer risk : the Swedish follow-up study. *Br J Dermatol* 141, 108-112, 1999.
16. Hannuksela-Svahn A, Pukkala E, Koulu L, Jansen CT, Karvonen J. Cancer incidence among Finnish psoriasis patients treated with 8-methoxypsoralen bath PUVA. *J Am Acad Dermatol* 40, 694-696, 1999.
17. 日本皮膚科学会、アトピー性皮膚炎治療ガイドライン作成委員会、川島眞、瀧川雅浩、中川秀巳、古江増隆、飯島正文、飯塚 一、伊藤雅章、塩原哲夫、竹原和彦、玉置邦彦、宮地良樹、橋本公二、吉川邦彦。日本皮膚科学会編「アトピー性皮膚炎治療ガイドライン 日皮会誌 110、1099-1104、2000。
18. Holden CA et al. Atopic dermatitis : in Rook/Wilkinson/Ebling, *Textbook of Dermatology*, 6th ed. Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM. Blackwell Science, Oxford 681-708, 1998.

研究要旨

アトピー性皮膚炎の治療においては皮膚炎の鎮静化を図るのみでなく、バリア機能障害などの皮膚の機能異常を改善させることを目的としたスキンケアも重要であることは多くの皮膚科臨床医に常識的に認識されているものと思われる。しかしその重要性は evidence をもって証明されているか否かは不明である。これまでに公表されているアトピー性皮膚炎の治療に関する systematic review は Cochrane group の「Systematic review of treatments for atopic eczema」と British Medical Journal Publishing Group の「Clinical Evidence」のみである。これらによって見いだされたアトピー性皮膚炎のスキンケアに関するランダム化試験の報告は5件のみであった。それらの systematic review 以降に発表された報告は1件見られた。これらによって尿素軟膏、乳酸アンモニウム外用薬の他、数種の保湿外用薬の有効性に関する報告されている。しかしこれらでいくつかの保湿外用薬の効果を比較できるか、あるいは寛解期のアトピー性皮膚炎患者の寛解期間を延長できるものがあるか否かという命題に解答を与えるものではない。今後はこの疑問に答える臨床試験を計画する必要があると思われる。

A. 研究目的

アトピー性皮膚炎はそう痒を伴う慢性の皮膚の炎症性疾患である。しかし炎症のみでなく、非炎症部位においても乾燥肌が存在することが特徴であり、その状態は「アトピー皮膚」と表現される。それらの非炎症性の皮膚病変部位においてはそう痒があり掻破の対象となる。また細菌感染やウイルス感染を生じやすく、皮膚局所における感染防御機構の障害を伴っていることが知られている。それと同時に生体抗原物質も侵入しやすく、皮膚炎の発症母地となっていると考えられる。従ってアトピー性皮膚炎の治療は皮膚炎の消退を目的とするだけでなく、非炎症部の皮膚の機能異常を補正することも重要であり、その対策こそがスキンケアと呼べるものである。本研究においては、その機能異常を改善させることができるスキンケアとして、いかなる手法が存在し、どの程度の evidence を有するかを明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

すでに海外で出版されている Systematic review である「Clinical Evidence¹⁾ (British Medical Journal Publishing Group, 2000)」と、「Systematic review of treatments for atopic eczema²⁾ (Cochrane Skin Group)」におけるアトピー性皮膚炎のスキンケアに関する記述を参考として、概略を把握した。その後、本邦の報告、社内資料などの検討により evidence の追加を試みた。

C. 研究結果

Cochrane group の Systematic review のうちアトピー性皮膚炎の治療の中でステロイド外用薬以外の局所治療法の一つとして保湿剤 emollients について検討され、5件の randomized controlled trial (RCT) が見いだされた²⁾。その他の多くの trial ではランダム化がなされていなかったり、あるいは不明確であるため検討から除外された。またアトピー性皮膚炎以外の疾患を含めた trial もあり、それらは検討に含められなかった。

保湿外用薬の有用性を検討した trial の中で、Kantor らのグループの行った RCT は、50名のアトピー性皮膚炎患者を対象として二つの保湿外用薬 (MoisturelTM と EucerinTM) について、クリーム剤とローション剤の両方の剤型の臨床効果を左右比較試験で検討した³⁾。対象となる肢には一日一回の保湿外用薬と一日一回の 2.5% ヒドロコルチゾンクリームを使用した。臨床症状について医師の診察で効果判定した。その結果両方の外用薬とも、またいずれの剤型でも優位に臨床症状の改善が見られたが、両薬の間で効果に差は見られなかった。

Hanifin らのグループは80名の軽症から中等症のアトピー性皮膚炎患者を対象として RCT をおこなっている⁴⁾。一方の群ではコルチコステロイド (desonide 0.05%) を一日二回外用するのに加えて保湿クリーム (CetaphilTM) 一日三回外用を併用し、他方の群ではコルチコステロイド外用のみとしている。その結果外用開始から3週間目に保湿クリーム併用群において有意に臨床症状と皮膚所見

の改善が見られている (70% 対 55%; $p < 0.05$)。

Wilhelmらは尿素を含有する保湿剤の有効性を検討している⁵⁾。80人のアトピー性皮膚炎患者に対し、両腕の左右にはそれぞれ10%尿素含有の保湿剤を外用させ、4週間観察期間の観察期間で紅斑、浸潤の程度を左右比較して評価した。10%尿素含有の保湿剤塗布部位が改善したのに対して、基剤のみ外用した部位が改善したのは30%であった。同時に皮膚の湿潤度を測定したところ、統計学的有意差をもって10%尿素含有の保湿剤塗布部位に水分含有量が増加した。

Anderssonらは5%尿素を含有した新製したクリームについて、その効果を4%尿素と塩化ナトリウム含有の保湿剤と比較した⁶⁾。48例の患者に一日一回外用させ、30日間湿疹部位に外用を続けて臨床的な重症度を医師の診察で評価した。いずれの外用剤も皮膚の改善に有効性を示し、両剤の効果に差は認められなかった。

乳酸アンモニウムも皮膚表面の水を保持する効果があると考えられていた。Larregueらのグループは6%乳酸アンモニウムクリームの効果を比較試験した⁷⁾。対象患者は生後6ヶ月から12ヶ月までのアトピー性皮膚炎患者とし、同一患者の対称部位に両者を塗布して、その痒みや皮膚所見の経過を比較した。その結果、両外用剤とも苔癬化、過角化、乾燥などの症状を改善させたが、乳酸アンモニウム含有外用剤の方が若干の効果が高かったと述べられている。

もう一方の Systematic review である「Clinical Evidence 1) (British Medical Journal Publishing Group, 2000)」は基本的に Cochrane group の検索結果の概略を述べたものであった。

これらの Systematic review 以降に発表された論文の中から、アトピー性皮膚炎のスキンケアに関しての RCT を行ったものが1件見いだされた。これはグリセリンと尿素の外用によるアトピー性皮膚炎の乾燥部位に対する効果を評価するために行った RCT⁸⁾であり、2001年に報告されている。110人の患者を同一時期に一斉にランダムに3グループに分けて、それぞれグリセリン軟膏(20%)、尿素軟膏(尿素4%+塩化ナトリウム4%)、プラセボ外用群とした。一日2回被験部位に外用し、31日後に効果判定を行った。臨床効果は乾燥部位の落屑、粗造さ、紅斑、亀裂について4段階で評価した。その結果いずれの群においても乾燥状態は試験後に改善したが、

その程度は有意差がなかった。保湿剤の有効性はグリセリン外用群と尿素外用群に比較して、乾燥状態を改善させた。本邦においては、入浴剤など、臨床効果を検討し、実際に効果があるかどうかを報告されているが、エビデンスは乏しい。商社製品の有効性を報告しているが、この数も少なく、エビデンスは乏しい。

D. 考察

皮膚の乾燥状態を改善させる目的は、アトピー性皮膚炎患者に保湿剤を外用することである。保湿剤の種類によっては、刺激を起し、かえって皮膚を悪化させることがあるが、その意義を定めない。しかし、保湿剤の本来の目的は、アトピー性皮膚炎の発症を抑えることにある。保湿剤がステロイド外用剤と異なり、副作用が少なく、保湿剤だけで皮膚の炎症を消滅させることができない。二次的に生じる頻度の高い感染やウイルス感染を予防するのには、保湿剤は有効である。保湿剤の効果を減らすことができないか、ということも将来的な疑問である。

今回の systematic review とその報告を追加検索したところ、スキンケアについて何らかの evidence が示された報告は極端に数が少ないことが判明した。しかもこれらの報告は特定の保湿外用剤について、他剤との比較により有効性を検討したものでないものであった。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、上述の問題を解決してくれる報告は見られなかった。

E. 結論

アトピー性皮膚炎の治療に対して保湿外用薬を使用することの意義を

検討した報告は少ない。個々の保湿外用薬の有効性を比較するだけでなく、アトピー性皮膚炎に対する治療全体における保湿外用薬外用の意義と位置づけを科学的に検証する trial が必要である。

F.健康危険情報

なし。

G.研究発表

アトピー性皮膚炎治療研究会第8回シンポジウム、平成15年1月25日、福岡。

H.知的財産権の出願・登録状況

なし。

参考文献

- 1) Clinical evidence. Issue 7, British Medical Journal publishing group. 2002
- 2) Hoare C., Li Wan Po A., Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. *Health Technology Assessment* 4 (37): 1-191, 2000
- 3) Kantor I., Milbauer J., Posner M., Weinstock IM., Simon A., Thormahlen S. Efficacy and safety of emollients as adjunctive agents in topical corticosteroid therapy for atopic dermatitis. *Today Ther Trends* 11: 157-166, 1993
- 4) Hanifin JM., Herbert AA., Mays SR., Paller AS., Sherertz EF., Wagner AM., Tuley MR., Baker MD. Effects of a low-potency corticosteroid lotion plus a moisturizing regimen in the treatment of atopic dermatitis. *Curr Ther Res* 59 (4): 227-233, 1998
- 5) Wilhelm KP., Scholermann A. Efficacy and tolerability of a topical preparation containing 10% urea in patients with atopic dermatitis. *Aktuel Dermatol* 24 (1-2): 37-38, 1998
- 6) Andersson AC., Lindberg M., Loden M. The effect of two urea-containing creams on dry, eczematous skin in atopic patients. I. Expert, patient and instrumental evaluation. *J Dermatol Treat* 10 (3): 165-169, 1999
- 7) Larregue M., Devaux J., Audebert C., Gelmetti DR. A double-blind controlled study on the efficacy and tolerability of 6% ammonium lactate creams in children with atopic dermatitis. *Nouv Dermatol* 15 (10): 720-721, 1996
- 8) Loden M., Andersson AC., Andersson C., Frodin T., Oman H., Lindberg M. Instrumental and dermatologist evaluation of the effect of glycerine and urea on dry skin in atopic dermatitis. *Skin Res Tech* 7: 209-213, 2001

ステロイド外用剤の EBM による評価

分担研究者 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

研究要旨

アトピー性皮膚炎の治療にステロイド外用剤は中心的な役割を担っている薬剤であるが、重症患者や長期に使用する患者が増加するにつれて、副作用の懸念が生じた。また、メディアによって増幅されたステロイド忌避が患者と一部の医師の間に蔓延して医療現場は混乱の様相を呈したが、この薬剤のエビデンスに基づいて評価することで、こうした混乱の収束とアトピー性皮膚炎の適切な治療が浸透することが望まれる。研究方法は本文で詳述する文献検索により多数の文献が見つかった。その多くはステロイド外用剤の短期使用の効果を証明するためのプラセボもしくは他の薬剤との比較試験（ステロイド外用剤同士を含む）であった。しかし 2000 年代に入ってから発表された論文には長期使用の効果や副作用を調査したものが散見されるようになっており、ストロングクラス以上のステロイド外用剤であっても、間欠投与によって長期使用による副作用を回避できることが明らかとなりつつある。

A. 研究目的

この四半世紀、アトピー性皮膚炎は先進国を中心に急増し皮膚科小児科領域における重要な Common disease となっている。この間、ステロイド外用剤はアトピー性皮膚炎の治療における薬物療法の鍵となる薬剤であったが、内服剤や注射製剤のような慎重なモニタリングのもとに使用されることは稀であった。アトピー性皮膚炎の発症は乳幼児期に多いこと、そして数年のうちに自然寛解する患者が圧倒的に多かった時代には、患者任せの使用法でも大きな問題が生じることは少なかったが、次第に重症患者が増えるに従い、それではコントロールがつかない患者が増加した。さらに 1980 年代以降はステロイド外用剤の副作用に関する訴訟や皮膚科医からの警鐘もあり、ステロイド外用剤に関する警戒が患者のみならず、医師の間に広まることになった。そして 1990 年代にはメディアによるステロイドパッシングが相次ぎ、ステロイド外用剤のイメージは非常に悪いものとなった。これに呼応するように一部の医師から脱ステロイド療法が提唱され、一時期ステロイド外用剤を使用しない治療を試みる医師も増えた。また、ステロイド忌避を利用することで患者市場を開拓しようとするアトピービジネスが興隆し、「ステロイド＝悪」というイメージが 1990 年代には多くの人々に浸透することになった。しかし残念ながら、少なくとも現在までは重症アトピー性皮膚炎の患者にステロイド外用剤を使用せず自然治癒とまともな成長が期待できる状況にはない。不眠と食物制限で低身長をきたした子どもや皮膚からの体液の漏出で低タンパク血症と脱水に陥り生命の危機に晒された乳児初診患者を毎年何例も経験する。また母親がステロイド外用剤の使用を拒否した末に死亡した症例が相次いで関連学会で報告されるなど、ステロイド忌避による悲劇も生じている。ステロイド外用剤の副作用を回避しつつ適切な使用法によって症状をコントロールし寛解に持ち込む方法が普及すればそうした悲劇は防げるであろう。少なくとも小児期のアトピー性皮膚炎ではこの課題の克服は可

能だと思われるが、本邦では治療法の選択だけでなくステロイド忌避対策とコンプライアンスの向上という大きな問題が横たわっている¹。しかし、ステロイド外用剤に関するエビデンスを集積することで、少なくとも根拠のない忌避を克服する一助となるのではないだろうか。同時に適切な使用法に関するヒントが得られることを期待しつつ、アトピー性皮膚炎の治療に関するステロイド外用剤の有用性と副作用について EBM による観点から評価した。

B. 研究方法

ステロイド外用剤を用いたアトピー性皮膚炎の治療に関する文献の検索と集積。調査対象は 1.Pubmed 収録論文、2.Cochrane library2002 ver.3、3.Clinical Evidence ver.7、医学中央雑誌データベースとした。収集の対象とした論文の研究デザインとしてはランダム化比較試験 (RCT) およびそのシステマティックレビュー (SR)、ケースコントロール試験、コホート研究、とし、ステロイド外用剤の有用性に関する論文は RCT もしくはその SR のみとした。収集の基本的ポリシーはオックスフォード EBM センターの推奨のグレード B 以上 (Levels of Evidence が 3 b 以上) の論文を採用することである。Pubmed の検索式は「atopic dermatitis OR eczema OR neurodermatitis OR Besnier's prurigo」とし、これらに clinical trial と human の limits をかけて得られた 1065 の文献および上記検索式に systematic review をかけて得られた 14 件のうち目的にかなうものを採用した。

ちなみに Pubmed の検索式として「steroid OR (atopic eczema OR atopic dermatitis)」を用いて Randomized Control Trial に Limits をかけると 103 の文献が検出された。しかし、これらの文献の大半はアトピー性皮膚炎の治療にステロイド外用剤を用いた治療効果を研究したものではなく、Hoare C らの systematic review of treatments for atopic eczema の topical corticosteroids

2の章に採用されている83本のRCT⁹⁻⁸⁵に収録されていた文献はわずか5本しかなかった。つまりこの検索式では目的とする論文を網羅することは全く不可能であった。次にこのSR中の83本のRCTのうちPubmedに収録されていない文献を調べたところ24本に上った。Cochrane Skin Groupの手になるSRは膨大な費用と手間暇をかけて収集された文献群をもとにしており、Pubmedによる安易な検索では太刀打ちできない。そこで、2000年6月までの論文は基本的にこのSRから引用することとした。但し、副作用に関する文献はこのSRの基準を満たしていないものでも重要と思われる文献は採用した。医学中央雑誌の検索式は皮膚炎-アトピー性/TH or アトピー性皮膚炎/AL) AND (Steroids/TH or ステロイド/AL) limit: PT=原著 (87-02) limit: PT=原著 CK=人 SH=治療, 薬物療法 (87-02) とした。148件が検出されたが、それらのうち研究目的と研究デザインが上記に準ずる内容が記載されているものを採用した。

C. 研究結果

1. ステロイド外用剤とプラセボの比較 (表1)

ステロイド外用剤とプラセボとの比較をおこなったRCTが見つかった薬剤は10種類(軟膏とクリームを区別すると13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。また、重篤な副作用の報告はなかった。

EBM:ステロイド外用剤の有効性のエビデンスのレベルは1もしくは2で勧告のグレードはAおよびB

2. ステロイド外用剤同士の比較 (表2)

ステロイド外用剤同士の比較に最も多くのRCTがあるが、1970年代と1980年代が多く、1990年代以降は少なくなり、この数年はタクロリムスなどの免疫抑制剤との比較に主流が移った感がある。新薬の比較の対照としてヒドロコルチゾンや吉草酸ベサメサゾンが多用されているのは日常の診療で両薬剤が頻用されているからであろうが、吉草酸ベサメサゾンにはプラセボとのRCTはなく、既にその有用性は自明の前提として比較のRCTが行われている。また、調査期間は1週間から6週間で、ほとんどの研究は2週から4週間であった。当然より強いクラスの外用剤が治療成績はよいのであるが、このような短期使用では懸念すべき副作用の出現は認められないので、実際の臨床で長期に連用するのに適した薬剤をこうした論文から推定することには無理がある。むしろ、喘息の薬物療法にたとえると、Reliever (発作止め)としての機能に相当する増悪時の消炎効果を期待した薬剤の選択には参考にならう。Controller (維持薬)として

のステロイド外用剤の使用法としては、喘息のように薬量をステップダウンして少量を長期に連用するのがよいのか、保湿剤を入れて間欠的な使用法にするのがよいのかは、別のスタディデザインを考慮する必要がある。

EBM:ステロイド外用剤の短期使用での皮膚改善度の優劣の判定は可能だが、副作用も含めた長期での実地診療での優劣の判定は不可能、有効性についてのエビデンスのレベルは1もしくは2、勧告のグレードはAおよびB

3. 抗生剤や抗真菌剤の添加 (表3、表4)

我が国ではリンデロンVGやベトネベートNのように抗生剤を添加したステロイド外用剤が多用されているが、ステロイドに抗生剤を加えた外用剤は単剤のステロイド外用剤に比べて治療効果は有意ではないが、抗生剤の外用剤単独と比べると治療効果は有意である。また、抗真菌剤を添加した場合の効果を比較した古い論文が一篇あったが、治療期間が明確でないなどスタディデザインに問題があり結論は出せない。

EBM:ステロイド外用剤に抗生剤を添加した場合の治療効果は明確ではない。エビデンスのレベルは2以上、勧告のグレードはB以上

EBM:ステロイド外用剤に添加するのは抗生剤よりも抗真菌剤の方が効果的である。形式的なエビデンスのレベルは2、勧告のグレードはB。但し、論文の質は低くエビデンスのレベルは3に近い。

4. その他の薬剤の併用 (表5)

保湿剤もしくは他の薬剤を加えた場合の比較は下記の3つのRCTがあり、いずれも単独に比べて効果ありとしている。

EBM:いずれの薬剤もステロイド外用剤単独よりも併用したものの方が治療成績が良好である。形式的なエビデンスのレベルは2、勧告のグレードはB。但し、追試によって変動する可能性がある。

5. ステロイド外用剤と他の外用剤との比較 (表6)

サイクリックAMP-phosphodiesterase inhibitorであるcipamfylline creamの効果を基材および0.1% hydrocortisone 17-butyrate creamと比較したRCTと、ハーブとして多用されているカモミール抽出物を含むKamillosan creamに関するRCTが見つかった。Kamillosan creamが0.5% hydrocortisone creamよりも効果ありとしているが、プラセボの効果自体が0.5% hydrocortisone creamに勝っているため、信憑性は低い。

EBM: Cipamfylline creamの有効性はIV群のステロイド外用剤に劣るため、アトピー性皮膚炎への治療効果は論文のエビデンスレベルとしては2だが、結論を出すた

めには今後の追試が必要である。Kamillosan cream は論文のデータ自体の信憑性が低くエビデンスとして採用できない。

ステロイド外用剤のウェットラップ法の有効性に関する RCT

ウェットラップ法を用いた RCT が少なくとも3本⁹¹⁻⁹³みつかったがいずれも非ウェットラップ法との比較による真の RCT ではなく、治療前後の効果を検出する AB デザインによるケースシリーズ研究もしくはステロイド外用剤とプラセボとの比較 RCT である。

EBM:ステロイド外用剤にウェットラップ法を用いた場合の治療効果に関するエビデンスのレベルは4、勧告のグレードはC。

ステロイド外用剤の長期使用による寛解維持および副作用に関する研究 (表7)

連続使用では25週の調査が最長であった。4週間の連続投与試験は珍しくないが副作用調査を主たる目的にした論文として下記の表に1件を加えた。長期間の間欠的投与に関する RCT は4件で、モメタゾンとフルチカゾンと吉草酸ベタメサゾンが報告されている。連続投与の研究も含めていずれも治療前より皮疹の改善を認め皮膚の萎縮や重篤な副作用は認められなかったとしている。日本語の文献にはステロイド外用剤の副作用についての報告は多いがコントロールのないケースレポートやケースシリーズ研究が主で、RCT や発端コホート研究による長期的使用の副作用報告は少なかった。また、下記の表にはないが、本邦の研究では古江らが行ったアンケート調査で、ステロイド外用剤の使用に関して半年以上経過を観察できた患者に関する副作用報告がある¹⁰⁰。これによると、ステロイド外用剤の副作用は乳幼児では極めて少なく年齢が上昇するに従って増加している。

EBM: 0.05% desonide および 1% hydrocortisone は1日2回半年までの連続塗布では皮膚の萎縮なく治療効果あり。0.05% Fluticasone propionate は1日2回連続4週間までは重篤な副作用なし、週2回の間欠投与なら1年間副作用なく再発予防に効果あり。0.1% betamethasone valerate の週3日投与は副作用なく4ヶ月間寛解維持に効果あり。エビデンスのレベル1、勧告のグレードA。

D. 考察

ステロイド外用剤に関する RCT は200件を超えていたが、その多くは1980年代頃までのものでランダム化の方法や隠蔽を明示していないものやITT(Intention to treat)を採用していないものが多かった。介入期間もほとんどが4週間以内と短いものが多く、アウトカム評価

で副作用のチェックも行っているものの深刻な副作用が報告されているものはなかった。形式的なエビデンスのレベルとしては1だが質の低い論文が多いため1もしくは2とした。エビデンスのレベルとしては4であるケースシリーズ研究を採用した日本の論文のなかの副作用報告がむしろ豊富であったが、プラセボがないために副作用と思われる症状を過剰に因果推論した可能性がある。2000年代に入ってから数ヶ月から1年近くに及ぶ長期投与の結果が論文として発表されるようになり、しかも最も懸念すべき皮膚の萎縮が回避できていることは、日常診療での実感と一致するが、ステロイド外用剤の Evidence としては重要である。アトピー性皮膚炎患児の顔面にはステロイド外用剤を未使用の者にも血管拡張を認めることがあるが、未使用の事実を隠蔽した場合、医師の中にはステロイド外用剤の副作用と診断することもある。従って視診ではなく、超音波診断装置を用いて皮膚厚を測定する手法やより客観的な副作用の検出法が今後は重視されるべきである。副作用としての多毛については外来でよく質問を受けるが、引っ掻き動作が消失して本来の皮膚に戻ったため毛が生えてきたのか、副作用で多毛になったのか、一見ただけでは判断は容易ではない。ステロイドの内服時に生じるような分布と異なる場合や塗布部位との関連を詳細に観察すれば決して頻度の高い副作用ではないと思われるが、引用した長期使用の文献には副作用としての記載はなかった。しかし、これも日本の文献には副作用としての報告の多い現象である。

そして重要なことは本邦で騒がれているようなステロイド外用剤の副作用は十分な消炎効果を得る前に突然塗布を中止することによる症状の再燃であることが多く、本来は副作用とは呼べないものである。事実 RCT を用いた臨床研究ではこのような現象が生じるのはむしろプラセボ使用群であって、ステロイド外用剤による維持療法群ではない。ステロイド忌避は日本だけの現象ではなく英国にも存在する¹⁰²が、両国に共通することは先進国で最も医療費が抑制されていることと、プライマリケア医の診察時間が短いことである。ステロイド外用剤の使用法を十分に説明することなく患者に処方箋を渡せば、多くの患者は適切な使用法を知ることなく自己流で治療する。気管支喘息のように公費負担制度もないので、症状が改善した後、維持療法のために通院する患者は少なく、その結果多くが当然の再燃を経験する。この現象をステロイド外用剤の副作用であると指摘する医師がいることは非常に残念である。また、mild クラスの外用剤のように数ヶ月に及んで毎日塗布してもほとんど副作用の生じないステロイド外用剤を日英のプライマリケア医は処方する傾向があり、十分な消炎効果が得られないために、ステロイドを使用しても治らないという不安を訴

えて専門医を訪れる患者がいるのも共通している。こうした現象を克服する鍵は二つあり、一つは症状のある患者には寛解導入できる強さの外用剤を reliever として使用すること、その後、寛解を維持するための薬物療法と患者教育を行うことである。寛解を維持するための薬物療法は抗原除去や増悪因子の制御がどの程度できているかによって異なるので単純化することは困難であるが、今後我々が追求すべき Evidence はいかに副作用を回避し高い寛解率を維持できる使用法を見いだすかであろう。気管支喘息治療のステロイド吸入剤のように薬容量をステップダウンして毎日連用する方法（群を強いものから弱いものへのステップダウンと希釈の割合を変える方法がある）と連用ではなく間欠投与（週2日はステロイド外用剤で5日は保湿剤のように）に切り替えていく方法、両者の組み合わせなど、多彩な方法が考えられる。臨床現場では実に多くのバリエーションが用いられているが、最も治療効率や経済効率がよく副作用が少なく QOL とコンプライアンスがよい方法はどれであろうか。本邦では既にそうした試みは以前からある^{99,101}が、21世紀に入ってようやくそうした論文が国際舞台に本格的に登場しはじめたところである。そして、今後は免疫抑制剤との比較や新たに登場する非ステロイド系の新薬との組み合わせなどより多彩な方法を試していくことになるであろう。

E. 結論

ステロイド外用剤は最も強いクラスでも2週間から4週間程度の短期であれば重篤な副作用はない。数ヶ月から年余に及ぶ長期使用では連日塗布を避け間欠塗布をすることで回避することが可能である。また、皮膚状態が改善しても中止すると再発することが多いが、間欠投与を行うと寛解状態が維持できる場合が多い。

F. 参考文献

- Ohya Y, Williams H, Steptoe A, Saito H, Iikura Y, Anderson R, Akasawa A. Psychosocial factors and adherence to treatment advice in childhood atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2001;117:852-857.
- Hoare C, Li Wan Po A, Williams H. Systematic review of treatments of atopic eczema. *Health Technol Assess* 2000;4(37)
- Camacho F, Garcia Bravo B, Diaz Perez JL, Aguirre A, Arnau C, Garcia Barbal J, et al. A comparative intraindividual double-blind assay between prednicarbate and fluocortolone in the management of atopic dermatitis. *Actas Dermo Sifiliograficas*. 1996;87(1-2):59-63.
- Koopmans B, Lasthein Andersen B, Mork NJ, Austad J, Suhonen RE. Multicentre randomized double-blind study of locoid lipocream fatty cream twice daily versus locoid lipocream once daily and loco-base once daily. *J Dermatol Treat*. 1995;6(2):103-6.
- Bleeker J. Double-blind comparison between two new topical corticosteroids, halcinonide 0.1% and clobetasol propionate cream 0.05%. *Curr Med Res Opin*. 1975;3(4):225-8.
- Gehring W, Gloor M. Treatment of the atopic dermatitis with a water-in-oil emulsion with or without the addition of hydrocortisone—results of a controlled double-blind randomized study using clinical evaluation and bioengineering methods. *H+G Zeitschrift Fur Hautkrankheiten*. 1996;71:554-60.
- Reidhav I, Svensson A. Betamethasone valerate versus mometasone furoate cream once daily in atopic dermatitis. *J Dermatol Treat*. 1996;7:87-8.
- Traulsen J. Hydrocortisone buteprate versus betamethasone valerate for once-daily treatment of atopic dermatitis. *J Dermatol Treat*. 1997;8(2):109-14.
- Wolf-Jurgensen P. Efficacy of bufexamac cream versus betamethasone valerate cream in contact dermatitis: a double-blind trial. *Curr Med Res Opin*. 1979;5(10):779-84.
- Haneke E. The treatment of atopic dermatitis with methylprednisolone aceponate(mpa), a new topical corticosteroid. *J Dermatol Treat*. 1992;3 Suppl 2:13-15.
- Lebwohl M. Efficacy and safety of fluticasone propionate ointment, 0.005%, in the treatment of eczema. *Cutis*. 1996 Feb;57(2 Suppl):62-8.
- Thaci D, Kjaer K. Fusidic acid/betamethasone 17-valerate in potentially infected atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 1999;12 Suppl 2:S163.
- Amerio PL, Biggio P, Bossi G, Cainelli P, Cappugi P, Cerimele D, et al. Mometasone furoate 0.1% once a day in allergic contact dermatitis and in atopic dermatitis: controlled study versus betamethasone valerate. *Dermatol Clin*. 1998;18(4):255-60.
- Bagatell FK, Barkoff JR, Cohen HJ, Lasser AE, McCormick GE, Rex IH, et al. A multi-center comparison of aclometasone dipropionate

- cream 0.05% and hydrocortisone cream 1.0% in the treatment of atopic dermatitis. *Curr Ther Res Clin Exp.* 1983;33(1):46-52.
15. Gelmetti C, Grimalt R, Del Campo G, Caputo R. Tolerability and efficacy of topical budesonide in the treatment of atopic dermatitis in pediatric age. *G Ital Dermatol Venereol.* 1994;129(3):XIII-XVII.
 16. Sears HW, Bailer JW, Yeadon A. Efficacy and safety of hydrocortisone buteprate 0.1% cream in patients with atopic dermatitis. *Clin Ther.* 1997 Jul-Aug;19(4):710-9.
 17. Wolkerstorfer A, Strobos MA, Glazenburg EJ, Mulder PG, Oranje AP. Fluticasone propionate 0.05% cream once daily versus clobetasone butyrate 0.05% cream twice daily in children with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 1998 Aug;39(2 Pt 1):226-31.
 18. Munkvad M. A comparative trial of Clinitar versus hydrocortisone cream in the treatment of atopic eczema. *Br J Dermatol.* 1989 Dec;121(6):763-6.
 19. Hiratsuka S, Yoshida A, Ishioka C, Kimata H. Enhancement of in vitro spontaneous IgE production by topical steroids in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1996 Jul;98(1):107-13.
 20. Majerus JP, Reiffers-Mettelock J. Sicorten: a synthetic corticosteroid for topical treatment of common dermatoses. *J Int Med Res.* 1986;14(1):46-9.
 21. Korting HC, Schafer-Korting M, Klovekorn W, Klovekorn G, Martin C, Laux P. Comparative efficacy of hamamelis distillate and hydrocortisone cream in atopic eczema. *Eur J Clin Pharmacol.* 1995;48(6):461-5.
 22. Bleehen SS, Chu AC, Hamann I, Holden C, Hunter JA, Marks R. Fluticasone propionate 0.05% cream in the treatment of atopic eczema: a multicentre study comparing once-daily treatment and once-daily vehicle cream application versus twice-daily treatment. *Br J Dermatol.* 1995 Oct;133(4):592-7.
 23. Jorizzo J, Levy M, Lucky A, Shavin J, Goldberg G, Dunlap F, Hinds A, Strelka L, Baker M, Tuley M, et al. Multicenter trial for long-term safety and efficacy comparison of 0.05% desonide and 1% hydrocortisone ointments in the treatment of atopic dermatitis in pediatric patients. *J Am Acad Dermatol.* 1995 Jul;33(1):74-7.
 24. Kaplan RJ, Daman L, Rosenberg EW, Feigenbaum S. Topical use of caffeine with hydrocortisone in the treatment of atopic dermatitis. *Arch Dermatol.* 1978 Jan;114(1):60-2.
 25. Wachs GN, Maibach HI. Co-operative double-blind trial of an antibiotic/corticoid combination in impetiginized atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 1976 Sep;95(3):323-8.
 26. Stalder JF, Fleury M, Sourisse M, Rostin M, Pheline F, Litoux P. Local steroid therapy and bacterial skin flora in atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 1994 Oct;131(4):536-40.
 27. Almeyda J, Burt BW. Double blind controlled study of treatment of atopic eczema with a preparation of hydrocortisone in a new drug delivery system versus betamethasone 17-valerate. *Br J Dermatol.* 1974 Nov;91(5):579-83.
 28. Leibsohn E, Bagatell FK. Halcinonide in the treatment of corticosteroid responsive dermatoses. *Br J Dermatol.* 1974 Apr;90(4):435-40.
 29. Lupton ES, Abbrecht MM, Brandon ML. Short-term topical corticosteroid therapy (halcinonide ointment) in the management of atopic dermatitis. *Cutis.* 1982 Nov;30(5):671-5.
 30. Sudilovsky A, Muir JG, Bocobo FC. A comparison of single and multiple applications of halcinonide cream. *Int J Dermatol.* 1981 Nov;20(9):609-13.
 31. Fisher M, Kelly AP. Multicenter trial of fluocinonide in an emollient cream base. *Int J Dermatol.* 1979 Oct;18(8):660-4.
 32. Roth HL, Brown EP. Hydrocortisone valerate. Double-blind comparison with two other topical steroids. *Cutis.* 1978 May;21(5):695-8.
 33. Dickey RF. Parenteral short-term corticosteroid therapy in moderate to severe dermatoses. A comparative multiclinic study. *Cutis.* 1976 Jan;17(1):179-83.
 34. Yasuda T. Clinical experiences with hydrocortisone 17-butyrate. *Dermatologica.* 1976;152 Suppl 1:221-9.
 35. Wahlgren CF, Hagermark O, Bergstrom R, Hedin B. Evaluation of a new method of assessing pruritus and antipruritic drugs. *Skin*