

20030665

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 15 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 古江 増隆  
平成 16 (2004) 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

- 「ステロイド外用剤の EBM による評価」 ----- 7~10  
分担研究者 大矢幸弘  
研究協力者 野村伊知郎、須田友子、渡辺博子、成田雅美、赤司賢一、  
明石真幸、二村昌樹、松本美江子、小嶋なみ子
- 「タクロリムス外用薬の EBM による評価」 ----- 11~14  
分担研究者 佐伯秀久  
研究協力者 鳥居秀嗣
- 「抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬の EBM による評価に関する研究」 ----- 15~17  
分担研究者 溝口昌子  
研究協力者 上西香子
- 「EBM によるスキンケアの再評価」 ----- 18~20  
分担研究者 秀 道広  
研究協力者 田中稔彦、高路 修、望月 満
- 「食物アレルギー除去食療法の EBM による評価」 ----- 21~23  
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」 ----- 24~27  
分担研究者 秋山一男  
研究協力者 川口博史
- 「紫外線療法の EBM による評価に関する研究」 ----- 28~31  
分担研究者 高森建二  
研究協力者 松葉祥一

「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」 - 32~34  
分担研究者 竹原和彦  
研究協力者 越後岳士

「漢方療法の EBM による評価」 ----- 35~37  
分担研究者 諸橋正昭  
研究協力者 豊田雅彦

「民間療法の EBM による評価」 ----- 38~41  
分担研究者 金子史男  
研究協力者 中村晃一郎、古川裕利

「アトピー性皮膚炎の合併症の EBM による評価」 ----- 42~44  
分担研究者 古江増隆、幸野 健  
研究協力者 安元慎一郎、寺尾 浩、深川修司

「EBM に耐えうる evidence をつくる統計学的手法に関する研究」 ----- 45~46  
分担研究者 野瀬善明  
研究協力者 絹川直子

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 47

「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、前年度に引き続き、治療法としての食物アレルギー除去療法、抗ヒスタミン薬 抗アレルギー薬 ハリア機能・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、環境アレルギー除去療法、合併症（細菌・ウイルス感染、眼病変）、民間療法についての review を行い それらの治療法の EBM に基づいた解説書（データブック）を作成することを目的としている。今年度は、上記の各項目をさらにくわしくまとめ、解説書（データブック）の第 2 報を作成した。

分担研究者

秋山一男（国立相模原病院臨床研究センター アレルギー呼吸器科センター長）、大矢幸弘（国立成育医療センターアレルギー科医長）、金子史男（福島県立医科大学皮膚科教授）、幸野 健（市立吹田市民病院皮膚科部長）、佐伯秀久（東京大学皮膚科学講師）、柴田瑠美子（国立療養所南福岡病院小児科医長）、高森建二（順天堂大学医学部附属浦安病院皮膚科学教授）、竹原和彦（金沢大学皮膚科学教授）、野瀬善明（九州大学大学院医療情報学教授）、秀 道広（広島大学医学部皮膚科教授）、溝口昌子（聖マリアンナ医科大学皮膚科教授）、諸橋正昭（富山医科薬科大学皮膚科教授）

研究協力者

赤司賢一（国立成育医療センターアレルギー科レジデント） 明石真幸（国立成育医療センターアレルギー科レジデント）、越後岳士（金沢大学皮膚科学助手）、上西香子（聖マリアンナ医科大学皮膚科助手）、川口博史（国立相模原病院臨床研究センター室長）、絹川直子（九州大学大学院医療情報学助

手）、高路 修（県立広島病院皮膚科部長）、小嶋なみ子（国立成育医療センターアレルギー科心理士）、須田友子（国立成育医療センターアレルギー科医員）、田中稔彦（広島大学医学部皮膚科講師） 手塚純一郎（国立療養所南福岡病院小児科医師） 寺尾 浩（国立療養所南福岡病院皮膚科医師）、豊田雅彦（富山医科薬科大学皮膚科講師）、島居秀嗣（社会保険中央総合病院皮膚科部長）、中村晃一郎（福島県立医科大学皮膚科助教授） 成田雅美（国立成育医療センターアレルギー科臨床修練医）、二村昌樹（国立成育医療センターアレルギー科レジデント）、野村伊知郎（国立成育医療センターアレルギー科医員）、深川修司（九州大学大学院医学研究院皮膚科学大学院生）、古川裕利（福島県立医科大学皮膚科助手）、松葉祥一（順天堂大学医学部附属浦安病院皮膚科学助手）、松本美江子（国立成育医療センターアレルギー科心理士）、望月 尚（国立病院呉医療センター皮膚科部長）、安元慎一郎（久留米大学皮膚科助教授）、渡辺博子（国立成育医療センターアレルギー科医員 国療神奈川併任）

## 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か、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的に注目されるつつある。

本研究では、前年度に引き続き、食物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、環境アレルギー除去療法、合併症（細菌・ウイルス感染、眼病変）、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を目的とする。

## B 研究方法

### (1) EBM に基づく治療法の評価

以下の各項目についての RCT (randomized controlled trial) を中心に検索、その一覧表を作成し、それらの結果から得られたエビデンスについてまとめる。

#### 1) 解説書の作成・総括（古江）

解説書の作成を総括する。

#### 2) 食物アレルギー除去療法の EBM による評価（柴田）

#### 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）

#### 4) ハリア機能・スキンケアの EBM による評価（秀）

#### 5) ステロイド外用薬の EBM による評価（大矢）

#### 6) タクロリムス外用薬の EBM による評価（佐伯）

#### 7) シクロスポリン内服の EBM による評価（竹原）

#### 8) 紫外線療法の EBM による評価（高森）

#### 9) 漢方療法の EBM による評価（諸橋）

#### 10) 環境アレルギー除去療法の EBM による評価（秋山）

#### 11) 合併症（細菌・ウイルス感染、眼病変）の EBM による評価（古江）

#### 12) 民間療法の EBM による評価（金子）

#### 13) 研究全体の統計学的な評価（野瀬）

#### (2) 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。

## C 結果と考察

### 1) EBM に基づく治療法の評価

今年度までの成果をまとめた解説書（データブ

ノク) の第 2 報を作成した。

## 2) 食物アレルギー除去療法の EBM による評価

食事療法介入試験について 7 つの RCT が検索された。3 つで治療効果があると結論しており、効果があった症例は卵や牛乳誘発歴または感作の確認された乳幼児が中心であった。治療効果なしとした論文は 4 つあった。妊娠中からの母親の除去食による発症予防効果について 6 つの RCT が検索された。そのうち 2 つで一時的な発症率の低下が指摘されているか、4 つは全く予防効果かみられていない。生後の除去食指導と発症予防効果について 6 つの RCT が検索された。そのうち 3 つで効果かみられている。

除去食療法の検討では、乳幼児、幼児で、食物アレルギー感作や誘発がある例では除去食療法の皮疹改善効果がみられるものが多かった。除去期間中より、非除去期間における皮膚炎悪化で脱落例があることから、除去による有害事象はみられていない。効果なしとする論文ではさらに脱落率が高く non-selective な対照での除去食効果はみられないか、これらの中でも介入効果例では食物アレルギーの関与が示唆されている。リスク児における母子の除去食によるアトピー性皮膚炎予防効果についての RCT は多い。妊娠中の予防効果のエビデンスはみられておらず、欧州小児アレルギー学会や米国小児科学会ではこの時期の除去を勧めていない(米国でピーナッツのみは妊娠中からの除去が勧められている)。生後授乳期間における除去食と母乳、分解乳では、リスク児の予防効果か評価されている。米国では、リスク児での授乳期の卵・牛乳、魚、ナッツ除去が勧められているか、欧州ではこの授乳期の予防効果に対し十分なエビデンスかないとし、離乳開始を 5 ヶ月以降に遅らせる以外は除去を勧めていない。

## 3) 抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬・痒みの EBM による評価

23 の RCT が検索された。抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬の効果に肯定的なものは 17 報告 否定的なものは 5 報告、安全性の検討が 1 報告あった。有用性を示す文献のうち、塩酸フェキソフェナシンの効果に関する 1 報告と塩酸セチリジンの安全性に関する 1 報告を除き、エビデンスのレベル 1 に属する報告はなかった。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。市販後もなかなか大規模なランダム化比較試験かできないのか実情であろう。

抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬のアトピー性皮膚炎に対しての有用性は、個々の薬剤によって異なり、ひとまとめに論ずることは難しい。また、今までの報告でも統一された評価法がなくメタアナリシスが困難である。比較的多くの文献でそう痒に対する Visual analogue scale(VAS)が用いられていたが、このような評価法を含めて評価法に一定の基準かできれば、これらの薬剤の有用性についてまとまった見解をつくる礎になると考えられる。

## 4) ハリア機能・スキンケアの EBM による評価

尿素製剤について、4 つの RCT と 3 つの非 RCT があり、ほとんどの報告で皮膚の乾燥症状は有意に改善した。それ以外で臨床的効果を評価されたのは、尿素製剤 乳酸アンモニウム、グリセリン、擬似セラミト含有クリーム、ヘパリン類似物質、ヒノキチオールであった。亜鉛華軟膏、白色ワセリン、ビタミン E 軟膏、ビタミン A 軟膏、ツハキ油は、有効性の証明はなされていない。

アトピー性皮膚炎のスキンケアにおいては、必

ずしもとの保湿外用薬を用いるかが重要なのではなく、ステロイド外用薬などの強力な抗炎症性治療にどのように併用して再燃の予防、あるいは症状のコントロールを行っていくかがより重要である。

#### 5) ステロイド外用薬のEBMによる評価

多くの RCT が検索された。ステロイド外用剤は一部の弱いものを除けば大半がプラセボとの間に有意な効果の差があり、アトピー性皮膚炎の治療に有効であった。ステロイド外用剤同士の比較は多いが、論文ごとに使用条件が異なっているため、臨床効果に基づくランキングは不可能であった。1日の塗布回数は1回でも複数回でも有意差はなかった。連日塗布では皮膚の菲薄化などの副作用が生じるが、強いステロイド外用剤でもおのおの1日2回週3日あるいは週2回以下の間欠塗布であれば寛解を維持し副作用の回避が可能であった。ステロイド外用剤に抗生剤を添加してもアトピー性皮膚炎に対する治療効果は有意に改善はしなかったか、抗真菌剤の添加には効果が認められたという報告があった。ウェントラップ法で使用した場合の効果は有意であったか、ウェントラップ法自体の効果についての高いエビデンスはない。他の外用剤との比較では、タクロリムスを除けばステロイド外用剤に匹敵するような治療効果を確認できたものはなかった。

ステロイド外用剤かアトピー性皮膚炎の治療に有効であることのエビデンスのレベルは高い。しかし長期投与による副作用の回避や寛解維持に関する論文は少ない。週2日や3日といった間欠投与によって副作用の回避と寛解維持が得られる可能性が示唆されており、臨床現場で経験則に基づいて行ってきた使用法にエビデンスが与えられつつある。しかし、連続塗布を数週間続けた場合、

副作用が生じる確率は高く、漫然と連日塗布している患者には警鐘を鳴らす必要がある。今後はさらに具体的な使用法や使用量を検討する詳細な臨床研究の実施が望まれる

#### 6) タクロリムス外用薬のEBMによる評価

多くの RCT が検索された。その有効性に関してはプラセボやステロイド外用剤との比較試験また長期試験により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、全身性の重篤な副作用はなかった。小児に対する安全性も高かった。

タクロリムス外用薬は発売以来約4年か過ぎ、全世界的にAD患者に使用されるようになった。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。

#### 7) シクロスポリン内服のEBMによる評価

8のRCTが検索された。腎障害や高血圧などの副作用に注意が必要か短期投与および長期投与に関しての有用性が明らかになった。また間歇投与法は漸減療法よりも有効であった。また小児に対する有用性も示された。

シクロスポリンは比較的新しい免疫抑制剤であり従来のテータでは乾癬と同様に有効性が確立しているか、中止による再燃は乾癬と同様でありシクロスポリン単独にて治療するには間歇投与を繰り返す長期投与を行わざるを得ない。長期投与の際には血中トラフレベルの測定、血圧、腎機能のチェックが重要である。また、長期投与に伴う免疫抑制状態の持続により発癌や種々の感染

症の合併も問題となる。従って、紅皮症化など急性増悪の危機を乗り越える目的で使用するのが最も適しており、皮膚症状が軽快したら通常の外用治療に切り替える、即ち寛解導入を目的とした使い方が望ましいと考える。

#### 8) 紫外線療法の EBM による評価

8 つの RCT が検索された。その結果①PUVA 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、②UVB 療法は中等症アトピー性皮膚炎には有効であること、③Narrow-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、④High-dose UVA1 療法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、が示された。しかしながらエビデンスのレベルは低かった。

従来治療法に抵抗を示したり、ステロイド外用剤の副作用が発現した場合、紫外線療法、特に PUVA 療法は効果を発揮する。しかし PUVA 療法を有効とした報告のほとんどが RCT ではなく、エビデンスのレベルは低いものだった。今後、紫外線療法と発癌の関係について、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る。

#### 9) 漢方療法の EBM による評価

5 つの RCT が検索された。Zemaphyte (PSE101) と小柴胡湯に対する有用性が示された。

漢方薬に対する研究はケース コントロールスタディーがほとんどであり、症例数も 100 例以上のものは認められなかった。しかし、漢方治療の特殊性を考慮した場合、一般によりエビデンスの高い評価法を用いた大規模な試験には様々な制約があり、漢方独自の新しい評価方法を導入した小規模のケース コントロール スタディーであっても十分に質の高いエビデンスが得られる可能性が示唆された。

#### 10) 環境アレルゲン除去療法の EBM による評価

5 つの RCT が検索された。アレルゲン除去療法の効果については、有効が 3 論文、無効が 2 論文で、特にエビデンスのレベルが 1 の論文は 2/3 が無効と結論しており、長期的視点での検討を含め今後のさらなる検討が必要と思われる。

近年、環境中の major allergen の定量が可能となり、より客観的な指標を基に評価を行なった研究が報告されてきている。しかしながら環境中の吸入アレルゲン除去療法は必ずしも有効ではないという報告が増えている。今後は家塵や寝具塵といったアレルゲン量の測定のみではなく、皮膚局所での暴露アレルゲン量の測定等の実際の反応の場でのアレルゲン量の推移をモニタリングすること、より正確な比較が可能になるとと思われる。またアレルゲン除去療法と薬物療法との併用効果や長期効果等についての検討も必要と思われる。

#### 11) 合併症（細菌 ウイルス感染、眼病変）の EBM による評価

カボシ水痘様発疹症の治療としてはアシクロビル、ハラシクロビルが有効であり、伝染性軟属腫の治療としては自然治癒を待つよりも摘除したほうがよく、また一部の外用剤が有効とした報告もあった。伝染性膿痂疹の治療に関して、外用抗菌

剤はプラセボよりも有効であり、また一部の外用抗菌剤は内服抗菌剤よりも有効なものもあった。白内障についてはステロイド外用剤が使用される前と比較して、その合併頻度に差がないことから、必ずしもステロイド外用剤による副作用とは考えにくいと思われる。しかしながらエビデンスのレベルは低いものが多く、今後の検討課題である。

#### 1 2) 民間療法の EBM による評価

3 つの RCT が検索された。それらのエビデンスの質は低かった。

民間療法にはもともと定められた使用方法がない場合も多く、また古くから伝えられた医術として解釈される場合もあり、このために科学的評価が困難であるという考え方も多い。しかし補助療法として確立されるためには今後科学的な検証による裏づけが欠かせない。またときに民間療法の中には現代の西洋医療を排除する傾向が見られる場合も存在するのも事実であり、今回の検討においてもステロイド外用剤を主体とする現代医療を排除する不適切療法が多数認められた。しかし、民間療法はあくまでも補助療法であることを認識すへきであると考えられる。またこのような不適切な治療法に関しては現在も増え続けていることも再認識すへきである。

#### 1 3) 研究全体の統計学的な評価

信頼に値するエビデンスを構築するより適切で精緻な統計解析を行なうために、生存時間解析を用いる臨床試験において、現状の生存時間解析が抱える問題を提起し、改善に向けての考察を行なう。患者背景のばらつき（不均一）が無作為割付群間で一致しない（不均衡）ことか、（層別）ログランク検定のサイズを増大させることを、その不均衡の程度を測る指標（VQ）を考案し、シミュレーションによって確認した。層別ログランク検定

の exact なサイズは、不均一の程度に関わらず、VQ が 1 以下のとき 5%以下で層別ログランク検定は適用可能であるが、VQ が 1 を超えるとき 5%を超えてしまうので、群間の不均衡を修正する工夫をする必要性があることか分かった。折れ線コックス回帰法のような柔軟で有効な回帰モデルが用いられるべきであると考えられる。

#### (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 2 版を作成した。

#### 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。

#### E 健康危険情報

特記すへき事項なし

#### F 知的財産権の出願 登録状況

特記すへき事項なし

## 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
研究協力者	野村伊知郎	国立成育医療センター第一専門診療部アレルギー科医員
	須田 友子	国立成育医療センター第一専門診療部アレルギー科医員
	渡辺 博子	国立成育医療センター第一専門診療部アレルギー科医員 (国療神奈川併任)
	成田 雅美	国立成育医療センター第一専門診療部アレルギー科臨床修練医
	赤司 賢一	国立成育医療センター第一専門診療部アレルギー科レジデント
	明石 真幸	国立成育医療センター第一専門診療部アレルギー科レジデント
	二村 昌樹	国立成育医療センター第一専門診療部アレルギー科レジデント
	松本美江子	国立成育医療センター第一専門診療部アレルギー科心理士
	小嶋なみ子	国立成育医療センター第一専門診療部アレルギー科心理士

### 研究要旨

アトピー性皮膚炎治療におけるステロイド外用剤の効果と安全性に関して、文献を網羅的に収集吟味しエビデンスの水準の高い研究から得られた知見をまとめた。ステロイド外用剤は一部の弱いものを除けば大半がプラセボとの間に有意な効果の差があり、アトピー性皮膚炎の治療に有効であった。ステロイド外用剤同士の比較は多いが、論文ごとに使用条件が異なっているため、臨床効果に基づくランキングは不可能であった。1日の塗布回数は1回でも複数回でも有意差はなかった。連日塗布では皮膚のひ薄化などの副作用が生じるか、強いステロイド外用剤 (0.1%betamethasone valerat, fluticasone propionate) てもおのおの1日2回週3日あるいは週2回以下の間欠塗布であれば寛解を維持し副作用の回避が可能であった。ステロイド外用剤に抗生剤を添加してもアトピー性皮膚炎に対する治療効果は有意に改善はしなかったか、抗真菌剤の添加には効果か認められたという報告があった。ウェントラップ法で使用した場合の効果は有意であったか、ウェントラップ法自体の効果についての高いエビデンスはない。他の外用剤との比較では、タクロリムスを除けばステロイド外用剤に匹敵するような治療効果を確認できたものはなかった。

### A 研究目的

アトピー性皮膚炎の薬物療法において、ステロイド外用剤はこれまで中核的存在の位置を占めていた。タクロリムスなどのカルシニューリン・インヒビター外用剤の登場で、今後の使用法は従来とは微妙な違いが生じることか予測されるか、しばらくは First Line Therapy の重要な薬剤として使用が続くものと思われる。この研究ではステロイド外用剤のアトピー性皮膚炎治療に関する文献を網羅的に検索しエビデンスの水準を考慮しながらそれらの有効性と安全性に関する評価をおこなった。

### B 研究方法

網羅的文献検索でアトピー性皮膚炎の治療に関するステロイド外用剤の効果と安全性に関する内容の文献を収集し、その内容を吟味してエビデンスの水準を採点する。ステロイド外用剤に関する文献は膨大な数に上るため、テーマを細分化して、テーマごとに最もエビデンスの水準の高い文献を採用する。文献検索のデータベースは Pubmed Online、Cochrane Library 2003 issue4、Clinical Evidence ver9、Evidence Based Dermatology、医学中央雑誌データベースとした。

## C 研究結果

### 1 ステロイド外用剤とプラセボの比較 (表1)

市販されているすべてのステロイド外用剤においてプラセボとの比較が行われているわけではなく RCT(Randomized Control Trial)が行われたのは 20 種類程度しかない。ほとんどのステロイド外用剤はプラセボよりも効果的であることが示されているか、1%hydrocortisone などではアトピー性皮膚炎の治療薬としての効果をプラセボとの比較で有意に検出できている論文とできなかった論文<sup>d d d</sup>が混在している。このことは、ステロイド外用剤の使用に際しては、重症度や塗布部位を考慮して適切な強さのステロイドの処方をおこなわないと、十分な効果が得られない場合があることを示唆している。また新しいステロイド外用剤の比較対象として頻用される betamethasone valerate にはプラセボとの RCT がなく、その有用性は自明であることを前提に研究が行われている。全体としては古い論文が多いため質の低い RCT が多いか、エビデンスの水準は 1 または 2 であり、アトピー性皮膚炎に対するステロイド外用剤の治療効果は明らかで、推奨グレードは A となる

### 2 ステロイド外用剤同士の比較 (表2)

最も多くの RCT があるか古いものか多く、ITT(Intention to treat)解析が行われていないなど、論文の質は高くないものが多い。また、以前は 2 週間から 4 週間程度の短期のものが多かったのに対して、この数年は ITT 解析を採用した長期投与による寛解維持効果や副作用を調べた論文が散見されるようになってきた。これらについては別の項目を設けて表 6 と表 7 に記載した。ステロイド外用剤同士の臨床効果の比較ではプラセボとの間に有意な効果を検出できていない文献がある 1%hydrocortisone と比較したものもある。多くは 1%hydrocortisone より効果か勝るとしている場合が多いものの、両者の違いに有意差を検出できなかったものもある。従って、有意差がないことをもって同等の効果があるという主張は論理的で

はない。また、Mometasone 1 日 1 回と Desonide 1 日 2 回を比較して有効性に差がないという論文などがあるか、Desonide 1 日 1 回との比較で効果の優劣を見ているわけではないので、このデータからは前者の方がより効果的であるとの結論を導くことは早計である。ステロイド外用剤同士を比較した論文は多数あるか、同一条件で使用しなければ、実際はどの薬剤かより強力であるとか副作用が多いとかいう情報は得られない。ステロイド外用剤の強さのランクは、血管収縮指数などを用いた基礎実験の資料を参考にして決められているか、実際の臨床効果に基づいてエビデンスで序列化されているわけではない。こうした不備が存在するものの、ステロイド外用剤はアトピー性皮膚炎治療に対する効果という点では一部の弱いものを除けば明らかで、エビデンスの水準は 1 といっていよてあろう。

### 3 ステロイド外用剤にその他の薬剤を併加したものとステロイド外用剤単独使用との比較 (表3)

抗生剤を併加した場合の効果については全ての RCT で有意差が検出できていない。また抗真菌剤の併加に関しては 1 本だけ RCT がありステロイド単独よりも効果かあるとしている。ステロイド外用剤単独の場合よりも cetaphil という保湿剤や laurocapram、pimecrolimus などを併加した場合の有用性が示されている。

### 4 ステロイド外用剤と他の薬剤との比較 (表4)

この分野は tacrolimus との RCT が多いかこれは別の分担研究者の詳細な報告があるので割愛する。その他には cyclic AMP-phosphodiesterase inhibitor である cipamfylline cream やハーブのカモミール抽出液を含む kamillosan cream との比較がある。前者は基剤に比べて効果はあるか Hydrocortisone ほどではないとし、後者は hydrocortisone に比べて効果か有意であるか基剤との有意差がないとするなど 文献間の結果に矛盾があるため追試か必

要であろう。また コールタール抽出物である Stantar を含む Clinitar と 1%Hydrocortisone との比較では、両者とも 4 週後に著明な改善が得られ両群間には差がなかったとしている。Sodium cromoglycate と Beclomethasone dipropionate との 2 週間の比較では両者に差はなくとちらも治療前に比べて効果があったとしている。これらのように、両群に差がなく、前後で差があるため有効であると主張する場合には、形式的には RCT であっても、本質的には症例集積研究と変わりがないのでエヒテンスの水準は 4 となる。

5 ステロイド外用剤にウェントラップ法を用いた場合の効果 (表 5)

RCT を行っているものか 3 報あるか、いずれもウェントラップ法と非ウェントラップ法との比較ではなく実質的にはウェントラップと組み合わせたステロイド外用剤の前後比較試験であり、ウェントラップ法の効果に関してはエヒテンスの水準は 4 である。

6 ステロイド外用剤の 1 日の塗布頻度による効果の違い (表 6)

3 報の RCT かあるか、いずれも 1 回と複数回との統計的な有意差は検出できていない。

7 ステロイド外用剤の長期投与に関する効果と副作用 (表 7) (表 8)

エヒテンスの水準が 1 である RCT では、hydrocortisone の 1 日 2 回 18 週連日塗布でも betamethasone valerate の 1 日 2 回 週 3 日 18 週塗布でも寛解率に差はなく、とちらも皮膚のひ薄化は生じていない。また mometasone や fluticasone では週 2 日て 1 年近くに及ぶ長期塗布でも最終的に重篤な副作用はなく皮膚の萎縮も一時的であったとしている。しかし、健康人を対象とした 6 週間の塗布試験では、betamethasone valerate と mometasone furoate にそれぞれ 24%、17%の皮膚のひ薄化がみられ、prednicarbate は前 2 者よりもひ

薄化は少ないものの基剤に比べると有意なひ薄化をみとめている。他の論文では prednicarbate は 6 週間のは皮膚のひ薄化や毛細血管の拡張などの副作用はなかったとしている。また、エヒテンスの水準は 4 となるか半年以上フォローしてきた患者に関する調査ではステロイド外用剤の副作用は乳幼児には少なく年長になるにつれて増加していることか明らかとなっている。また症例集積研究によるエヒテンスの水準 4 の研究ではステロイド外用剤による接触皮膚炎や皮膚の萎縮、経皮吸収による副腎機能抑制に関する論文があり重症アトピー性皮膚炎ではステロイド外用剤による治療を行う前から副腎機能が抑制されておりステロイド外用剤を使用した適切な治療によってむしろ回復すること、また別の論文では強いステロイド外用剤では副腎機能低下が起きている症例もあることか報告されている。

#### D 考察、

ステロイド外用剤に関する論文は非常に多数あるか、概して古いものが多く質的には高くない。RCT の形式を採用していても、本質的には症例集積研究であったり、ITT 解析がなかったりと質的な問題が多い。ステロイド外用剤かアトピー性皮膚炎の治療に有効であることはエヒテンスの水準としては 1 で疑う余地はないか 長期投与による副作用の回避や寛解維持に関する論文は少ない。ただ、週 2 日や 3 日といった間欠投与によって副作用の回避と寛解維持が得られる可能性が示唆されており、臨床現場で経験則に基づいて行ってきた使用法にエヒテンスが与えられつつある。しかし、連続塗布を数週間続けた場合、副作用が生じる確立は高く、漫外と連日塗布している患者には警鐘を鳴らす必要がある。今後はさらに具体的な使用法や使用量を検討する詳細な臨床研究の実施が望まれる

## E 結論

ステロイド外用剤はアトピー性皮膚炎の治療薬としてはエビデンスの水準としては最高位である1を付与してよい。しかし、強いステロイド外用剤では副作用を回避するために、皮膚状態が改善したあとは連日塗布から間欠塗布へと移行させる必要がある。

## F 健康危険情報

ステロイド外用剤は連日塗布による皮膚のひ薄化、皮膚毛細血管の拡張などが報告されている。

## G 研究発表

## H 知的財産権の出願 登録状況

## 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。エビデンスのレベルは1、勧告のグレードはAに相当する。

### 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（ヒトに限定）検索すると英語論文149件、日本語論文109件がヒットし、このうち臨床効果を検討したものは英語論文29件、日本語論文25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か多く、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>1)</sup>が50名を対象として行ったオープン試験か、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<sup>2) 3)</sup> 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主な原著論文は5件<sup>4) 5)</sup>ある。

これらの多くは多施設、二重盲検試験を行っているが、中でもHamfinら<sup>7)</sup>による632名を対象とした解析は最大規模のもので、彼らか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例およびプロヒ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効に高い効果が示されている<sup>9)</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>10)</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>11)</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差のない効果か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、数週間から数ヵ月間程度までに使用期間を限定した調査・研究か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<sup>12)</sup>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>12)</sup>、また本邦での長期観察試験の結果<sup>13)</sup>からも、本剤使用開始10週間後に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

外用薬の高い有効性が長期に維持されたとされている。また、Sugiuraらは顔面にステロイド抵抗性で難治性の皮疹を有するAD患者51名を対象に、顔面には0.03%タクロリムス軟膏を、顔面以外にはステロイド軟膏を1年間外用する臨床試験を行なった<sup>14)</sup>。彼らが全身皮疹の面積に応じて患者を分類し検討した結果、皮疹が広範囲に分布する群において、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ると報告している。彼らは顔面の難治性皮疹に対してタクロリムス軟膏を長期に使用する場合、顔面以外の皮疹も良い状態にコントロールしておくことが重要であると述べている。

#### d その他

Drakeら<sup>8)</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

Bogumewiczら<sup>18)</sup>は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6件<sup>19)20)</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>18)</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。Kangら<sup>16)</sup>は最長1年にわたる0.1%タクロリムス外用剤の長期投与試験を行っており、臨床症状は外用開始1週後に著明に改善し、その後1年間有効性は維持されたと報告している。また、本邦では大槻ら<sup>19)</sup>が2~15歳の小児AD患者221名を対象に3週間塗布のランダム化二重盲検比較試験を行っており、0.03%および0.1%タクロリムス外用剤は基剤に比べて有意に高い有効性が示されたか、0.03%軟膏と0.1%軟膏の間では有意差は無かったと報告している。

### (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<sup>21)</sup>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>21)</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か、これらはいずれも一過性で使用開始1週間以内に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の検討によると<sup>13)</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20.8%、座瘡などの随伴症状も11.1%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、1年以降は治験薬剤との因果関係が否定し得ないものは無かった。また、Reitamoら<sup>18)</sup>はAD患者14人と健常人12人の計26人を対象に、タクロリムス軟膏と吉草酸ベタメタゾン軟膏を用いて塗布部位のコラーゲン合成能と皮膚の厚さを調べているが、吉草酸ベタメタゾン軟膏塗布部位でみられたようなコラーゲン合成能の低下や皮膚の厚さの減少はタクロリムス軟膏塗布部位では認められなかったと報告している<sup>22)</sup>。Fleischerらは、過去に行なわれた5つの臨床試験(患者総数1554人)の結果を解析し、タクロリムス軟膏塗布群と基剤塗布群で種々の皮膚感染症の発症率を比較したところ、成人における毛嚢炎以外には、両群間で有意差は認められなかったと報告している<sup>23)</sup>。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>16)</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か、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、次いで搔痒であった。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4年か過ぎ、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。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、過性の灼熱感か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、質の高い臨床試験の結果に基づいたものと言える。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

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質の高い臨床試験の結果から十分に証明されており、エビデンスのレベルは1、勧告のグレードはAに相当する。

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) 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
- 4) 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 (その 2) 西日皮膚 59 427-435, 1997
- 5) Ruzicka T et al A short-term trial of tacrolimus ointment for atopic dermatitis N Engl J Med 337 816-21, 1997
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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.
- 9) 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
- 10) FK506 軟膏研究会 FK506 軟膏第 III 相比較試験—アトピー性皮膚炎(軀幹・四肢)に対する吉卓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
- 11) 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
- 12) 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
- 13) FK506 軟膏研究会 アトピー性皮膚炎に対する FK506 (タクロリムス) 軟膏の長期観察試験—2 年間の成績— 臨床医薬 17 705-726, 2001
- 14) 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
- 15) 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
- 16) 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
- 17) 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
- 18) 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
  - 19) 大槻マミ太郎ほか FK506 (タクロリムス) 軟膏の小児におけるアトピー性皮膚炎に対する第 III 相試験—軟膏基剤を対照とした二重盲検群間比較試験— 臨床医薬 19 569-595, 2003
  - 20) Patel RR, et al The safety and efficacy of tacrolimus therapy in patients younger than 2 years with atopic dermatitis Arch Dermatol 139 1184-1186, 2003
  - 21) 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
  - 22) Reitamo S, et al Tacrolimus ointment does not affect collagen synthesis Results of a single-center randomized trial J Invest Dermatol 111 396-8, 1998
  - 23) Fleischer AB Jr, et al Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis is not associated with an increase in cutaneous infections J Am Acad Dermatol 47 562-570, 2002

上記文献のうち、4), 5), 8), 9), 10), 11), 15), 18), 19), 22) 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 I に、勧告のグレードは A に相当する。

## 抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬の 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

研究協力者 上西香子 聖マリアンナ医科大学皮膚科助手

研究要旨 アトピー性皮膚炎に対する抗ヒスタミン薬 抗アレルギー薬治療の文献の検索、集積を行い、23 の文献が抽出された。アトピー性皮膚炎の皮膚症状やそう痒に対して、一部の抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬の有用性が示唆されたか ほとんどの同薬がレベル 1 の検討をしておらず、今後の報告を待ちたい。

### A 研究目的

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。しかし、通常ステロイド外用薬との併用が多いため その強力な抗炎症作用にマスクされて効果か患者に実感されにくく、処方する医師にも分かりにくい。実際、抗ヒスタミン薬や抗アレルギー薬でそう痒か冷まり搔爬が減り軽快するアトピー性皮膚炎患者に出会うこともある反面 激しく搔爬している重症患者に使用しても無駄に感ずることが多い。また 1999 年、Klein らは 16 の論文のシステマティックレビューを行い、アトピー性皮膚炎に対する抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬の有効性評価には大規模なランダム化比較試験や臨床疫学的にレベルの高い報告が少ないことから その有用性は否定的であると報告している。このような現実を踏まえアトピー性皮膚炎に対する抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬の有用性と副作用について、EBM による観点から評価する。

### B 研究方法

アトピー性皮膚炎に対する抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬治療の文献の検索、集積を行った。対象群 10 例以上、比較群 10 例以上、計 20 例以上の文

献をとりあげた。2000 年 6 月までの文献は原則として、すでに報告された抗ヒスタミン薬に関するシステマティックレビューによった。その後の海外の論文については Pubmed から検索を行った。検索式として(atopic dermatitis OR atopic eczema) AND antihistamines を用いて検索し、目的にあう 2 文献を抽出した。これに加え、本邦の文献は、医学中央雑誌のウェブ版で可能な 1983 年以降を検索した。検索式は、(皮膚炎-アトピー性/TH or アトピー性皮膚炎/AL) and ( "Histamine Antagonists" /TH or 抗ヒスタミン薬/AL) を用いた。原著で絞り込みをして得られた文献から目的にあう 1 文献を抽出した。また システマティックレビューにあった文献からの孫引きで有用と思われた 1 文献を追加した。

(倫理面への配慮)

今回の研究では、すでに報告されている文献の集積であるため、倫理面の問題はないと考えた。

### C 研究結果

23 の文献が抽出された。抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬の効果に肯定的なものは 17 報告、否定的なものは 5 報告、安全性の検討が 1 報告あった。  
1 塩酸ヒドロキシシン、クロルフェニラミン フマル酸クレマスチン

いわゆる古典型の抗ヒスタミン薬では 塩酸ヒドロキシジンの報告が 2 報告あり、クロルフェニラミンの報告が 1 報告、クレマスチンの報告が 3 報告あった。塩酸ヒドロキシジンに対する 2 報告はどちらも統計学的に有意な有効性を示していたが、クロルフェニラミンに対する報告はそう痒に対して無効であった。クレマスチンの報告はプラセボと比へた 1 文献、抗アレルギー薬の対照とした 2 文献で有意に劣っていた。

## 2 テルフェナジン

現在、本邦で販売中止となったテルフェナジンについては、6 報告あり、有効性を認めた報告が 4 報告、効果が見られなかった報告が 2 報告あり 意見の対立が認められた。

## 3 塩酸セチリジン

セチリジンに対しては、有効 3 報告と、有意差のない 1 報告が見られた。この薬剤で特筆すべきは、大規模な安全性の報告があり、プラセボと比へ、副作用に有意差がないと報告されている。

## 4 ロラタジン

3 報告が抽出されいづれも統計学的に有意な有効性を報告していた。特に Langeland らの報告は、ランダム化マルチ クロスオーバー法を用いており、通常のランダム化比較試験と比へ、少人数で有意な結果が可能だったと考える。

## 5 塩酸アゼラスチン

塩酸アゼラスチンに対しては有効 2 報告と有意差のない 2 報告が抽出された。有意差のなかった報告のうち 1 報はケトチフェン対照であり、ケトチフェンと同様有効であると結論つけられている。

## 6 ケトチフェン

ケトチフェンに対しては、有効 1 報告と、前述の有意差のない 1 報告があり この範囲では、有

効と言えらるう。

## 7 塩酸フェキソフェナジン

有効 1 報告が抽出された。大規模なプラセボ対照二重盲験ランダム化比較試験であり、抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬の有効性に関する報告では、唯一のレヘル 1 の報告である。

## 8 アクリハスチン、アステミゾール、オキサトミト

有効とされる報告が各々 1 報告見られた。

## 9 LN2974

無効の 1 報告のみ見られた。

## D 考察

有用性を示す文献も少なからず見られたが、塩酸フェキソフェナジンの効果に関する 1 報告と塩酸セチリジンの安全性に関する 1 報告を除き、エビデンスのレヘル 1 に属する報告はなかった。実際、ランダム化と記載があっても具体的なランダム化の方法の記載がない報告や、二重盲検法となっても、盲検化の方法の記載がない報告がほとんどで、比較対照がプラセボでない文献や母集団の少ない文献も多かった。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か、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。市販後もなかなか大規模なランダム化比較試験かてきないのか実情であろう。

抗ヒスタミン薬 抗アレルギー薬のアトピー性皮膚炎に対しての有用性は、個々の薬剤によって異なり、ひとまとめに論ずることは難しい。また、今までの報告でも統一された評価法がなく メタアナリシスが困難である。比較的多くの文献でそう痒に対する Visual analogue scale(VAS)が用いられていたか、このような評価法を含めて評価法に一定の基

準ができれば、これらの薬剤の有用性についてまとめた見解をつくる礎になると考えられる。

## E 結論

アトピー性皮膚炎の皮膚症状やそう痒に対して、一部の抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬の有用性が示唆されたか、ほとんどの同薬がレヘル1の検討をしておらず、今後の報告を待ちたい。

## F 健康危険情報

特になし

## G 研究発表

### 1 論文発表

溝口昌子、上西香子 抗アレルギー薬（第2世代抗ヒスタミン薬）の評価に関する研究。皮膚の科学 2 11-14 2003

Imaizumi A, Kawakami T, Murakami F, Soma Y, Mizoguchi M Effective treatment of pruritus in atopic dermatitis using H1 antihistamines (second-generation antihistamines) changes in blood histamine and tryptase levels J Dermatol Sci 2003, 33 23-29

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

### 2 学会発表 なし

## H 知的財産権の出願登録状況

特になし