

EBMによるスキンケアの再評価

分担研究者 秀 道広 広島大学大学院医歯薬学総合研究科教授
研究協力者 田中稔彦 広島大学大学院医歯薬学総合研究科講師
高路 修 県立広島病院皮膚科部長
望月 満 国立病院呉医療センター皮膚科部長

研究要旨

アトピー性皮膚炎の治療において、スキンケアは原因・悪化因子の除去や薬物療法と並ぶ重要な柱の一つとして認識されている。スキンケアには皮膚の清潔と保湿が重要で、そのため多くのアトピー性皮膚炎患者により種々の保湿外用薬が使用される。そのうち尿素、グリセリン、乳酸アノモニウム、合成擬似セラミドについては、RCTによりアトピー性皮膚炎患者の皮膚の乾燥症状を改善させ、軽度の炎症所見に有効であることが示されている。一方我が国で頻用されているヘパリン類似物質、ヒタミン E、ヒタミン A、亜鉛華軟膏などの外用薬は、アトピー性皮膚炎に対する保湿外用薬としての有効性についての高いレベルでのエビデンスは得られていない。しかしアトピー性皮膚炎に対するこれらの保湿外用薬の有効性の評価は、本来単独使用による症状の改善よりも、むしろステロイド外用薬、または免疫調整薬(タクロリムスなど)と併用することにより、それらの外用薬の副作用出現のリスクと症状再燃を押さえることとなされるべきと考えられる。

A 研究目的

アトピー性皮膚炎の治療の目標は、治療による有害作用を最小限に抑えながら炎症を沈静化し、QOLを改善させることにある。皮膚の炎症の沈静化にはステロイド外用薬とタクロリムス軟膏が極めて有用であるか、それらのみでは短期的な状態の改善は達成してきても、長期にわたる安全で安定した皮疹のコントロールは困難なことが多い。アトピー性皮膚炎の治療においては、これらの薬物療法のみでなく、悪化因子からの回避とスキンケア対策を十分に講ずることによって、治療効果と安全性の両面を満足することか期待できる。スキンケアの実施方法は、悪化因子である環境抗原や汗などを除くための入浴や室内環境整備と、保湿外用薬による皮膚状態の改善に分けることかできる。特に保湿外用薬は種々の製品が市販され、医師の処方薬ばかりでなく患者自らか薬局で選択購入することもできる。さらには昨今のステロイド忌避の風潮から、激しい皮膚炎を有する患者においても保湿外用薬のみで治療されている例が少なからずある。このような状況の下、アトピー性皮膚炎の治療における保湿外用薬の使用法とその効果について信頼しうる情報を収集し、周知することは有益なことと考えられる。そこで我々はアトピー性皮膚炎に対する保湿外用薬の有効性と安全性に関して行われた臨床試験を検索し、これまでに報告されている結果を網羅的に吟味、解析する。

B 研究方法

保湿外用薬を用いたアトピー性皮膚炎の治療効果に関する文献の検索と集積を行う。PubMed On line、Cochrane library 2002、Clinical Evidence ver 7、医学中央雑誌データベースを調査対象とした。PubMedでは①「atopic skin care」、②「atopic and emollient」、③「atopic and moisturiz*」、④「emollient and TEWL」、⑤「emollient and capacitance」、⑥「moisturiz* and TEWL」、⑦「moisturiz* and capacitance」の検索式に clinical trial と human の limits をかけて得られた文献から、目的にあった文献を収集した。平成 15 年 10 月の時点で、①の検索式で 1 件、②で 24 件、③で 7 件、④で 18 件、⑤で 15 件、⑥で 6 件、⑦で

12 件の文献が得られた。①から⑦で得られた文献はほとんどが重複しており、目的にあったものは 5 件であった。医学中央雑誌では⑧「アトピー性皮膚炎 x スキンケア」、⑨「アトピー性皮膚炎 x 保湿」の検索式に研究デザインとして「メタアナリシス、ランダム化比較試験、比較臨床試験、比較研究」の限定をつけて検索したところ、⑧で 5 件、⑨で 2 件の文献が得られた。これらの文献のうち、5 件が目的に合致したものであった。Cochrane library 2002、Clinical Evidence ver 7 では 5 件の RCT が見いだされていた。

C 研究結果

検索によって得られたアトピー性皮膚炎に対する治療効果を調べた文献のなかで、用いられた保湿外用薬は尿素製剤が最も多く、4 件の RCT^{1)~4)}と 3 件の非 RCT^{5)~7)}が見いだされた。それらの試験では尿素含有外用薬の臨床効果をアトピー性皮膚炎患者の皮膚の乾燥症状の改善度で評価し、ほとんどの報告では、試験開始前に較べて有意に改善したとしている。そのうち尿素含有外用薬の効果を基剤あるいはプラセボと比較した RCT は 3 件であり、Wilhelm ら¹⁾の 80 例の RCT では基剤群に対して、Loden ら³⁾の 110 例の RCT ではグリセリン群に対して各々 4 週間および 30 日間の治療効果を比較観察し、尿素含有外用薬は各々の対照群に較べて有意に大きな症状改善をもたらしたことが報告されている。なおこの Loden らの報告では、グリセリン群は尿素群より劣り、基剤群と有意差がないという結果であったが、彼ら⁴⁾は、その後症例数を加えて 197 例を対象に同様の検討を行い、尿素群とグリセリン群はいずれも乾燥症状の改善効果が認められ、両群間に有意な差はなかったと報告した。尿素外用薬の効果は角質水分量、あるいは経表皮水分喪失 (TEWL) についても検討されている。角質水分量については、Wilhelm ら¹⁾が 80 例の RCT で、尿素群は基剤群、無処置群と比較して有意に大きく改善したことを報告している。またわずか 15 例の非 RCT ではあるが、Loden ら⁵⁾も同様の結果でこの結論を支持している。しかし上述の Loden ら³⁾の 110 例の RCT では、グリセ

リン群に比較した尿素含有外用薬群の効果の優位性は乾燥症状と TEWL に限られており、角質水分量の改善には認められていない。尿素外用薬の種類については Andersson らによる 1 件の RCT²⁾があり、Fenuril[®]と Canoderm[®]という 2 種類の尿素含有市販薬 (OTC 薬) の効果が比較されている。これらは尿素含有率は各々4%と 5%でほとんど違いはないが、前者には塩化ナトリウムが含まれ、後者には含まれていない。これらをアトピー性皮膚炎患者に使用した結果、皮膚乾燥症状の指標としての DASI スコアは両者共に有意に改善させたか、両群間に差はなかった。しかし TEWL については Canoderm[®]群 (塩化ナトリウムが含まれていない) のみで有意に改善され、Fenuril[®]群での改善には有意差は見られなかった。角質水分量に対しては両群とも何ら効果を得られなかった。

水谷ら⁶⁾、秦ら⁷⁾は各々19例と20例の非 RCT で尿素クリームとセラミトクリームを比較している。その結果、尿素クリームに比較してセラミトクリームの方が有意差をもって乾燥症状を改善した。

中村らは 29 症例を対象にした非 RCT でセラミトクリームとヘパリン類似物質について皮膚所見、角質水分量、TEWL を指標に効果を検討した⁸⁾。その結果、両薬剤とも外用開始後 2 週間以降で皮膚所見の有意な改善を認めたか、ヘパリン類似物質と較べてセラミトクリーム群が有意に症状が改善した。また TEWL については両薬剤とも外用前と比較して有意な改善は見られなかったか、角質水分量についてはいずれの薬剤も外用前に較べて有意に改善し、両群間には有意差がなかった。その他の尿素以外の保湿外用薬の効果を検討したのものとしては、Larregue⁹⁾が乳酸アンモニウム群を基剤と比較した 46 症例の RCT がある。乳酸アンモニウム群は基剤と比較して苔癬化、紅斑を有意に改善させた。Vilaplana¹⁰⁾は対照群がなく、試験対象もアトピー性皮膚炎患者の他、単なる乾燥肌の症例を交えたものではあるが、やはり乳酸アンモニウム製剤の効果を検討し、外用開始後 15 日後には乾燥症状、角質水分量、TEWL いずれの指標も改善したとしている。小澤ら¹¹⁾は、20 症例の非 RCT でヒノキチオール配合クリームの効果を臨床症状、角質水分量、TEWL について検討し、使用開始 2 週間後にはいずれの指標についても使用前に較べて改善したことを報告した。ただし角質水分量、TEWL についてはヒノキチオール配合クリームと基剤との間に有意差がなく、臨床症状については保湿外用薬同士の比較としては上述の Andersson ら²⁾による RCT、水谷ら⁶⁾、秦ら⁷⁾の非 RCT の他、基剤との効果比較はなされていない。

Kantor らによる Eucerin[®]と Moisturel[®]という 2 種類の OTC 保湿外用薬とうしの比較を行った 1 件の RCT がある。この検討ではいずれの群も試験開始後皮膚所見を改善させているか、2つの群の間に効果の差は認められていない¹²⁾。

我が国で頻用されているヒタミン E、ヒタミン A、ツハキ油 亜鉛華軟膏などの保湿外用薬については、アトピー性皮膚炎を対象とした対照群との有効性を比較した臨床試験はなく、有効性の証明はなされていない。

D 考察

厚生科学研究所「アトピー性皮膚炎治療ガイドライ

ン」では、スキンケアは原因 悪化因子の除去、薬物療法と並んでアトピー性皮膚炎の治療の 3 本柱の一つとされている。その具体的な方策としては皮膚の清潔、皮膚の保湿、室内の環境整備などが必要である。しかしそこで例示されている具体的な対処法は常識に基づく経験的なものであって、厳密には臨床的比較試験により有効性を証明されたものではない。しかし皮膚の保湿、特に保湿外用薬についてはいくつかの臨床的検証がなされていることか明らかとなった。実地臨床で使用されている保湿外用薬には様々な種類があるか、基剤もしくは他の保湿外用薬とのコントロールスタディー以上のエビデンスを以て臨床的效果を評価されたのは、尿素製剤、乳酸アンモニウム、クリセリン、擬似セラミト含有クリーム、ヘパリン類似物質のみであった。それらの研究では各薬剤間の効果比較が主であったか、いずれの薬剤も使用により臨床症状、または角質水分量 TEWL といった皮膚の乾燥状態を反映する数値を改善させる効果か証明されている。またレヘルは低いか、ヒノキチオールについてもアトピー性皮膚炎を検討対象にして得られたエビデンスがあった。我が国においてはこのほかに亜鉛華軟膏、白色ワセリン、ヒタミン E 軟膏、ヒタミン A 軟膏、ソハキ油など様々な製剤がアトピー性皮膚炎の治療に保湿外用薬として用いられているか、いずれも厳密な意味での臨床比較研究により有効性を証明されたものではない。

しかしアトピー性皮膚炎の治療を担当する臨床医にとって、いずれの保湿外用薬も一定以上の保湿効果があることは経験的に明らかであろう。従って保湿外用薬について本当に知りたいのは、既に研究されているような保湿外用薬か保湿効果が高いのかということもさることながら、それらの保湿薬をとどのような場面で、どのような方法で使用したらよいか、なかんずくステロイドとの併用によっていかに位置づけしたらよいかという点であろう。また臨床的には保湿外用薬の併用により、とれほどステロイド外用薬の使用量を減少させうるのかということも重要である。その点に関して興味深い回答を与えてくれるのは 2002 年の Hanifin らの報告¹³⁾と 2003 年の Berth-Jones らの報告¹⁴⁾であろう。彼らは中等症から重症のアトピー性皮膚炎の患者に対して、フルチカゾン[®]を連日 4 週間にわたって外用し、皮膚炎の完全寛解が得られた症例を対象としてランダム化二重盲検比較試験を組み立てた。症例数は前者では 372 例、後者では 376 例であった。それらの対象症例のうち、一群は保湿外用薬のみを連日外用し、もう一方の群では保湿外用薬の連日外用に加えて週二回フルチカゾンを外用することとした。そして試験開始後皮膚炎の再燃がみられた時点をトロンアウトとし、皮膚炎の再燃する確率を数値化した。結果は保湿外用薬単独に比較してフルチカゾンを週二回外用するのみで皮膚炎が再燃する確率は有意に低下した。この試験ではステロイドの間歇外用療法の有効性を示すことに王眼がおかれていたか、保湿外用薬併用の有効性も汲み取ることもできる。つまりこの報告では導入期間の連日のステロイド外用により得られた皮膚炎の寛解か、保湿外用薬のみでも 3 割から 4 割の患者では 12 週間以上にもわたって維持できることか示されている。この報告では保湿外用薬さえも外用しない対照群はおかれていないか、

アトピー性皮膚炎の治療において保湿外用薬の併用が有効であること、そして保湿剤を併用するとステロイド外用薬は週2回のみ間歇的に使用することで8割近くの患者が皮膚炎の寛解を維持できることを示した。この試験のスタイルを参考にして、今後保湿外用薬を含めた様々の外用療法の有効性、安全性を検討することか必要であろう。

E 結論

アトピー性皮膚炎に対する有効性を検討された保湿外用成分は、尿素、グリセリン、乳酸アンモニウム、セラミト、ヘパリン類似物質、ヒノキチオールであった。これらの成分を含む保湿外用薬は臨床的な有効性に関しての差はあるにしても、いずれも皮膚症状を改善させることについての直接的エビデンスが示されていた。アトピー性皮膚炎のスキンケアにおいては、必ずしもその保湿外用薬を用いるかか重要なのではなく、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かより重要である。

F 健康危険情報

なし。

G 研究発表

秀 道広 「考えてみよう EBM に基づいて」アトピー性皮膚炎をコントロールするための鍵—スキンケアでなにかてきくるか— 第55回日本皮膚科学会西部支部総会ランチョンセミナー1、平成15年10月2日、松山

H 知的財産権の出願 登録状況

なし。

参考文献

- 1, Wilhelm KP, Scholermann A Efficacy and tolerability of a topical preparation containing 10% urea in patients with atopic dermatitis *Aktuel Dermatol* 24 37-38, 1998
- 2, 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 Treatment* 10 165-169, 1999
- 3, Loden M, Andersson AC, Andersson C, Frodin I, Oman H, Lindberg M Instrumental and dermatologist evaluation of the effect of glycerine and urea on dry skin in atopic dermatitis *Skin Res Technol* 7 209-213, 2001
- 4, Loden M, Andersson AC, Andersson C, Bergbrant IM, Frodin T, Oman H, Sandstrom MH, Sarnhult T, Voog E, Sternberg B, Pawlik E, Preisler-Haggqvist A, Svensson A, Lindberg M A double-blind study comparing the effect of glycerin and urea on dry, eczematous skin in atopic patients *Acta Derm Venereol* 82 45-47, 2002
- 5, Loden M, Andersson AC, Lindberg M Improvement in skin barrier function in patients with atopic dermatitis after treatment with a moisturizing cream (Canoderm®) *Br J Dermatol* 140 264-267, 1999
- 6, 水谷 仁、高橋真智子、清水正之、刈谷 完、佐藤広隆、芋川玄爾 アトピー性皮膚炎患者に対する合成擬似セラミト含有クリームの実用性の検討 *西日本皮膚* 63 457-461, 2001
- 7, 秦 まき、戸倉新樹、瀧川雅浩、田村辰仙、芋川玄爾 アトピー性皮膚炎に対する合成擬似セラミト含有クリームの実用性の検討—尿素クリームとの比較— *西日本皮膚* 64 606-611, 2002
- 8, 中村哲史、本間 大、柏木孝之、坂井博之、橋本喜夫、飯塚 一 アトピー性皮膚炎に対する合成擬似セラミトクリームの実用性及び安全性の検討—ヘパリン類似物質含有軟膏との比較— *西日本皮膚* 61 671-681, 1999
- 9, Larregue M, Deboux J, Audebert C, Gelmetti DR Crème a base de lactate d'ammonium 6% etude en double aveugle controlee, de l'action et de la tolerance chez l'enfant atteint de dermatite atopique *Nouv Dermatol* 15 720-721, 1996
- 10, Vilaplana J, Coll J, Trullas C, Azon A, Pelejero C Clinical and non-invasive evaluation of 12% ammonium lactate emulsion for the treatment of dry skin in atopic and non-atopic subjects *Acta Derm Venereol* 72 28-33, 1992
- 11, 小澤 麻紀、田上八郎 アトピー性皮膚炎に対するヒノキチオール配合保湿クリームの使用経験 *皮膚の科学* 1 418-423, 2002
- 12, 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
- 13, Hanfin J, Gupta AK, Rajagopalan R Intermittent dosing of fluticasone propionate cream for reducing the risk of relapse in atopic dermatitis patients *Br J Dermatol* 147 528-537, 2002
- 14, Berth-Jones J, Damstra RJ, Golsch S, Livden JK, Van Hooteghem O, Allegra F, Parker CA Twice weekly fluticasone propionate added to emollient maintenance treatment to reduce risk of relapse in atopic dermatitis randomized, double blind, parallel group study *BMJ* 326 1367-1342, 2003

食物アレルギー除去食療法の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 アトピー性皮膚炎における食物アレルギー除去食療法の RCT (randomised controlled trial) 臨床研究を中心とした論文の評価をおこなった。7 件で RCT による除去食療法がおこなわれ、除去食療法による一定の治療効果は、小児で食物アレルギー感作や誘発がある 3 件の論文で評価された。AD 発症予防効果については、妊娠中の効果はみられず、授乳中の母親の除去食、分解乳による発症予防効果か数年間のみ評価された。

A 研究目的 乳幼児のアトピー性皮膚炎（以下 AD）では、食物プリソクテストおよび特異 IgE 抗体陽性を示すことが多く、食物アレルギーの関与が示唆されてきた。二重盲検法による食物経口負荷試験での遅延型症状（皮疹の悪化）が 30～50%にみられ、食物ハッチテストと相関すること、摂取した食物アレルギーが血中、母乳中に検出され、湿疹悪化がみられることなどから、小児科では乳幼児例を中心に除去食が治療として行われる傾向がある。AD における食物アレルギー除去食療法の 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

治療対象として、AD の確定した症例をもとにアレルギー除去療法の治療効果に関する文献の FBM 評価を行った。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、PubMed および日本語論文検索による 1981 年以降 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。PubMed

110 件の中で RCT に基づく除去食療法は新たな論文がみられず、先の HIA による論文を中心に再評価した。日本語論文検索では 89 件のうち症例の比較的多い報告が 4 件みられたが、対照のない臨床研究のため今回は評価対象としなかった。アトピーリスク児の母親の除去食による AD 発症予防効果を併せて検討した。

C 結果 RCT に基づく食事療法介入試験による治療効果

7 件で除去食療法を中心に RCT による検討がおこなわれていた。Atherton ら (1978 年)、Lever ら (1998 年)、Isolauni ら (1995 年) の 3 件で治療効果があり、卵や牛乳誘発歴または感作の確認された乳幼児中心の症例であった。Atherton らの、皮膚科外来受診中の AD で卵、乳による悪化病歴のある 20 例について、栄養士によるランダム化で卵、牛乳の除去食（大豆ミルクの代替）とこれらの粉末を用い非除去食（負荷に相当）の 4 週間毎の二重盲検クロスオーバーを行っており、皮膚科医による皮疹経過を評価している。重症度スコア（独自のもの）や生活改善度で効果は顕著であり、脱落が 16 例 (44%) と高いが、

これは、非除去食か負荷相当の介入になるため皮疹悪化で脱落していることも大きいと述べている。少なくとも4週間の除去期間の優位の改善は、食物アレルギーの皮疹への影響と除去による治療効果かみられることを明らかにしたもので臨床的に評価される論文である。Leverらも乳幼児で卵 RAST 陽性、誘発例で卵除去食（栄養士による）とランダム化で皮疹分布率、重症度スコアで非介入群に対し優位に減少あり、これらの2つの論文はグレート 1bとした。Isolauriらは、ミルクによる誘発陽性で乳清分解乳とアミノ酸調整乳での前方視的比較研究で（ランダム化は不明のため、グレートは IIa）、ともに皮疹の改善をみている。食物アレルギーの関与の示唆される乳幼児アトピー性皮膚炎では、食物アレルギー除去食による臨床効果かある程度評価される。

一方、除去食療法の効果なしとする4論文、Cantら（1986年）、Mabinら（1995年）、Neildら（1986年）、Munkvadら（1984年）は、前2件か乳幼児対象、後2件か小児から成人と成人のみのアトピー性皮膚炎である。これらは対象症例の食物アレルギーについては検討されておらず、非選択アトピー性皮膚炎例で、いずれも皮疹の改善率などに非除去と差かみられていない。Cantらは3ヵ月から6ヵ月の乳児湿疹で母乳栄養中の母親に対する除去食介入試験であり、差異かみられていないか、例数か17例で少なく、Mabinらと同様脱落率か50%ととくに高い。Neildらの1歳から23歳の各年齢で差がないとしているか、除去期間に皮疹、痒み改善10例あり、5例は低年齢群、改善群と非改善群では卵陽性率60%高IgE100%で倍の関与かあり、除去による改善例での治療続行を行っ

ている。すなわち、成人での効果のエビデンスはないか、乳幼児で食物アレルギーの関与するADでは、効果かみられる可能性を含んでいる。

他の介入試験との比較の中での除去食治療効果として Sodium Cromolyn インタール経口とのクロスオーバー試験か2件あり、食物アレルギー合併例での検討であり、除去食による皮疹改善効果かみられている。皮疹のスコアについては、報告により異なっており、同一レベルで重症度の変化か判断しにくい問題かある。また RTC によるミルク除去分解乳と乳酸菌によるプロバイオティクスの検討かあるか、分解乳のみでは皮疹改善効果はみられず乳酸菌併用で優位に皮疹改善を認めている。

妊娠中からの母親の除去食による発症予防効果（7件の RIC）では2つの論文で一時的な発症率の低下か指摘されているか、最も質の高い論文(Miskellyら1988年)を含め、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（6件の RCT）では、3つの RCT 論文で効果かみられている。これらの論文で明らかな点は、1) 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、いくつかのアヒテンスかあった。しかし方法論的に盲検法の記載か不明瞭、大豆ミルクか代替として適当であるか問題かあった。分解乳によるアトピー発症予防については最近でも RCT 論文かみられ、高度分解乳か一般粉乳よりも湿疹の予防に効果的であると

D 考案

除去食療法の RCI 検討では、乳幼児、幼児で、食物アレルギー感作や誘発かある例で

は、除去食療法の皮疹改善効果かみられるものか多く 厳密な RCT でないものが多いが一定の治療効果か評価される。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かあることから、除去による有害事象はこれまでの RCT 研究ではみられていない。効果なしとする論文ではさらに脱落率かたかく、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か示唆されている。

リスク児における母子の除去食による AD 予防効果については、RCT による研究か多くみられるか、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（米国でヒーナノのみは妊娠中からの除去か勧められている）。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、ナノノ除去か勧められているか、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。

E 結語

小児 AD における牛乳、卵などのアレルギー合併例では、除去食療法による皮疹への改善効果の評価される論文かみられた。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 AD 発症予防効果については 妊娠中の効果はみられず、授乳中の母親の除去食、分解乳による発症予防効果か数年間のみ評価される論文かあった。

アレルギー除去食による治療効果研究では、食物アレルギーか単一でなく 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か施行しにくいこと 効果の期待される対照か小児であり、自然軽快しやすいことから EBM 評価対象となる臨床研究か行いにいと考えられる。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か症例報告されており、治療導入の適応症例を十分考慮した研究か必要である。

F 健康危険情報 介入群になし

G 研究発表

論文

- 1 柴田瑠美子 食物アレルギーの免疫病理 小児内科 35 729-733,2003
- 2 柴田瑠美子 小麦アレルギー アレルギー 免疫 10 33-37 2003
- 3 柴田瑠美了 食物アレルギー 総合臨床 52 500-506,2003
- 4 柴田瑠美子 アレルギーの考え方と栄養指導 助産雑誌 58 118-124,2004

5 学会発表

- 1 柴田瑠美子 久保田典里子 西間三馨, 除去食療法の適用と解除のための低アレルギー食品による負荷試験 第 40 回日本小児アレルギー学会 2003
- 2 Shibata R, Nishima S et al, Severe anaphylaxis after ingestion of millet noodle contaminated wheat evaluation of hidden antigens by FLISA World Allergy Organization Congress-XVIII ICACI 2003

H 知的財産権の出願 登録状況
取得なし

「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 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 秋山一男 国立相模原病院臨床研究センター長
研究協力者 川口博史 国立相模原病院臨床研究センター室長

研究要旨

環境中の吸入アレルギーであり気管支喘息等の気道系アレルギー疾患の原因アレルギーとして重要なダニ、真菌、ペントアレルギーのアトピー性皮膚炎との関わりについて除去療法を中心とした治療効果に関する研究報告の論文を検索した。Key word としては、“atopic dermatitis”と各々“mite”、“mold”、“pet”、“allergen avoidance”の組み合わせで PubMed により文献検索を行なった。ヒットした全 546 文献の内、アレルギー除去療法に関連する文献は、“mite”関連では 11 件、“mold”、“pet”関連では 0 件、“allergen avoidance”では“mite”と重複した文献が 3 件認められた。また、アレルギー関連治療との関係でダニによる減感作療法の文献が 2 件認められた。これらの文献の内、case report や症例数の少ない文献を除いた 8 件について evidence の質を検討した。その結果環境中の吸入アレルギー除去療法は必ずしも有効とは言えないという報告が最近は増えている。

A 研究目的

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。しかしながら、環境中のアレルギー曝露を減少させるための環境整備によりアトピー性皮膚炎の症状が改善したという経験を有する医師は少なくない。環境中のアレルギー曝露量の定量的測定は必ずしも容易ではないか、アレルギー分析研究の進歩とともに major allergen の同定、単離が可能となり、その定量的な検索方法が開発され、未だ限られたアレルギーにおいてのみではあるか、環境中の曝露アレルギー量の定量的測定が可能となってきた。それとともに近年は環境整備の効果を環境アレルギーモニタリングにより検証しつつ臨床症状の改善効果を評価した論文が認められるようになってきた。本研究では、環境中の吸入アレルギーであり気管支喘息等の気道系アレルギー疾患の原因アレルギー

として重要なダニ、真菌、ペントアレルギーのアトピー性皮膚炎との関わりについて除去療法を中心とした治療効果に関する研究報告の論文を検索した。

B 研究方法

環境中アレルギーの代表として、ダニ、真菌、ペントに着目し、これらアレルギーとアトピー性皮膚炎との関連についての論文を検索した。Key word としては、“atopic dermatitis”と各々“mite”、“mold”、“pet”、“allergen avoidance”の組み合わせで PubMed により文献検索を行なった。年限は限定せず検索した。

C 研究結果

“atopic dermatitis”と“mite”では 1967 年～2003 年まで 462 件、“atopic dermatitis”と“mold”では 1960 年～2002 年まで 13 件、“atopic dermatitis”と“pet”では 1969

年～2003年まで42件、“atopic dermatitis”と“allergen avoidance”では1984年～2003年まで29件がそれぞれヒントした。これら全546文献の内、アレルギー除去療法に関連する文献は、“mite”関連では11件、“mold”、“pet”関連では0件、“allergen avoidance”では“mite”と重複した文献が3件認められた。また、アレルギー関連治療との関係でダニによる減感作療法の文献が2件(1985年、1992年)認められた。これらの文献の内、case reportや症例数の少ない文献を除いた8件についてevidenceの質を検討した。

アレルギー除去療法の文献7件の内訳は、RCTが5件(文献番号1,2,3,5,6)、非RCTが2件(文献番号4,7)で、全報告とも同時対照、前向き試験であった。対象症例総数は、文献2を除けば、20例～86例と薬物療法に関する試験に比べてこの種の試験の多数例での実施の困難さが伺われた。文献2は、アレルギー疾患を有する妊婦とその出生児を対象とした大規模試験である。試験期間はクリーンルームの効果を検討した文献7の3～4週間から文献2の2年以上にわたる試験までであるが、環境整備によるアレルギー除去療法としては、6ヶ月か2報(文献番号5,6)、12ヶ月か3報(文献番号1,3,4)であった。主要評価項目(primary outcome)は臨床皮膚スコア、SCORAD index、等の重症度による臨床評価であり、副次的評価項目(secondary outcome)として環境中のダニ抗原量測定及び抗ダニIgE抗体価を用いていた。検索し得た7論文のエビデンスの質は1か3論文(文献番号1,2,3)、2か4論文(文献番号4,5,6,7)であり、特に最近の論文は質の高い研究が多くみられた。

最終的にアレルギー除去療法の効果については、有効か5論文、無効か2論文で、特にエビデンスの質が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。減感作療法については、1985年の著効を示した1例報告以外は、評価可能な論文は1992年の1論文のみであり、その後はみられない。本論文ではDpの8ヶ月間の治療ではplaceboと差がなく、さらなる6ヶ月の治療でplacebo群に臨床症状の一部が有意に優っていたか著者等は、検討可能な症例数が少なく確信ある結論を導き出すことはできないと述べている。

D 考案

アレルギー疾患の代表的な疾患であるアトピー性皮膚炎の原因アレルギーの同定は必ずしも容易ではないことは日常診療上、よく経験するところである。気管支喘息やアレルギー性鼻炎のように確立した負荷試験により原因アレルギーを確定する検査法はない。また、I型アレルギーの原因療法ともいうべき減感作療法にたいする多数例を対象とした効果の検証はなされていない。これまでもアトピー性皮膚炎治療におけるアレルギー除去療法の効果については、食物アレルギーに見られるようにアレルギー曝露が明確な場合には有効性を示す報告がみられるか、気管支喘息やアレルギー性鼻炎で日常診療の中で経験する環境中の吸入アレルギーに対する曝露の回避の効果はアトピー性皮膚炎については必ずしも明確ではない。それは吸入性アレルギーにおいては、これまでは曝露アレルギー量の正鼠化が困難であったためアレルギー量に対する

環境調整の効果を検証できないことかその理由でもあった。しかし、近年アレルゲン分析研究が進み、major allergen が解析・同定・クローニングされたことにより、環境中の major allergen の定量測定が可能となった。従って、最近のアレルゲン除去療法の効果の検討には、主要評価項目としての臨床症状・重症度に加えて、副次的評価項目として環境調整によるアレルゲン除去の効果を環境中アレルゲン量測定によりモニタリングが可能となり、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いる。しかしながら その結果環境中の吸入アレルゲン除去療法は必ずしも有効とは言えないという報告が最近は増えている。今後は、現行の家塵や寝具塵といった発生源における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で、より正確な暴露アレルゲン量の推移と臨床症状の変化の比較が可能になると思われる。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ではないだろうか。

文献リスト

- (1) Oosting AJ, de Bruin-Weller MS, Ferrhorst I, Tempels-Pavlica Z, Aalberse RC, de Monchy JGR, van Wijk RG, Bruijnzeel-Koomen CAFM Effect of mattress encasings on atopic dermatitis outcome measures in a double-blind, placebo-controlled study The Dutch Mite Avoidance Study *J Allergy Clin Immunol* 110 500-506, 2002,
- (2) Koopman LP, van Strien RT, Kerkhof M,

Wijga A, Smit HA, de Jongste C, Gerritsen J, Aalberse RC, Brunekreef B, Neijens HJ Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy (PIAMA) Study Placebo-controlled Trial of House Dust Mite-impermeable Mattress Covers — Effect on Symptoms in Early Childhood—

Am J Respir Crit Care Med 166 307-313, 2002

(3) Gutgesell C, Heise S, Seubert S, Seubert A, Domhof S, Brunner E, Neumann C

Double-blind placebo-controlled house dust mite control measures in adult patients with atopic dermatitis *Br J Dermatol* 145 70-74, 2001

(4) Holm L, Ohman S, Bengtsson A, van Hage-Hamsten M, Scheynius S Effectiveness of occlusive bedding in the treatment of atopic dermatitis — a placebo-controlled trial of 12 months' duration *Allergy* 56 152-158, 2001

(5) Friedmann PS, Tan BB Mite elimination — clinical effect on eczema *Allergy* 53(Suppl 48) 97-100, 1998

(6) Tan BB, Weald D, Strickland I, Friedmann PS Double-blind controlled trial of effect of housedust-mite allergen avoidance on atopic dermatitis *Lancet* 347 15-17, 1996

(7) Sanda T, Yasue T, Ohashi M, Yasue A Effectiveness of house dust-mite allergen avoidance through clean room therapy in patients with atopic dermatitis *J Allergy Clin Immunol* 89 653-657, 1992

(8) Glover MT and Atherton DJ A double-blind controlled trial of hyposensitization to *Dermatophagoides pteronyssinus* in children with atopic eczema *Clin Exp Allergy* 22 440-

E 結論

タニをはじめとした環境アレルゲンとアトピー性皮膚炎発症との関連及び除去療法の有効性については、未だ明確な結論は出ていない。

F 健康危険情報 なし

G 研究発表

1 論文発表

2 学会発表

①川口博史、竹内瑞恵、斉藤明美、安枝 浩、秋山一男 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 第 15 回日本アレルキー学会春季臨床大会 横浜 2003 5 12

②斉藤明美、轡田和子、安枝 浩、秋山一男、岡田千春、高橋清 テープ法による生活環境中アレルゲンの評価 第 15 回日本アレルキー学会春季臨床大会 横浜 2003 5 13

③川口博史、小島実緒、竹内瑞恵、秋山一男、安積昭夫、他 国立病院療養所における重症アトピー性皮膚炎 第 53 回日本アレルキー学会総会 岐阜 2003 10 23

④斉藤明美、轡田和子、安枝 浩、秋山一男、岡田千春、高橋清、酒井綾子、高鳥浩介 テープ法による室内環境中真菌アレルゲンの評価 第 53 回日本アレルキー学会総会 岐阜 2003 10 24

H 知的財産権の出願・登録状況

1 特許取得 なし

2 実用新案登録 なし

紫外線療法の EBM による評価に関する研究

分担研究者 高森建二 順天堂大学医学部附属浦安病院皮膚科教授
研究協力者 松葉祥一 順天堂大学医学部附属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 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、が示されている。しかし EBM の観点から見るとその報告は十分とは言えず、今後の検討が必要である。

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用性と副作用について EBM の観点から評価する。

B 研究方法

Medline(PubMed) にて検索式を(atopic dermatitis OR eczema) AND (phototherapy OR ultraviolet therapy OR PUVA OR UV)とし、clinical trial, human の limits をかけて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。上記の方法では検出されなかった論文でも重要と思われるものについては採用した。

C 研究結果

上記検索式による Medline 検索にて 50 編の論文が検出された。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、ランダム化比較試 (randomised controlled trial, RCT)、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 B (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か、広範囲に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。Yosuke 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 UVA dose 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 UVA dose、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) 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 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。RS 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 1.4 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ていないか、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か示されている。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方法により副作用の発現例も稀ではない。紫外線療法、特にPUVA療法はこれら患者に用いられ効果を発揮することから、第2選択(セカンドライン)療法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い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へきてある。

参考文献

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 Yoshike 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, Secber 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 IZANEVA 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, Tornngren 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*, 10, 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 貞、瀧川雅浩、中川秀巳、古江増隆、飯島正又、飯塚 一、伊藤雅章、塩原哲夫、竹原和彦、王置邦彦、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

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

分担研究者 竹原 和彦 金沢大学大学院医学系研究科皮膚科学教授
研究協力者 越後 岳士 金沢大学大学院医学系研究科皮膚科学助手

研究要旨

アトピー性皮膚炎の治療におけるシクロスポリン内服療法の有用性と副作用について EBM による観点から評価を行った。ランダム化比較試験などによりその有効性は十分に証明されているが、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。重篤な副作用はみられなかったが、腎機能障害や高血圧などの一定の全身的リスクを伴う薬剤であることから、長期投与の際には、血中トラフレヘル[®]の測定、血圧、腎機能のチェックが重要である。

A. 研究目的

アトピー性皮膚炎の病態は未だ完全には明らかではなく、バリエー機能異常や非特異的刺激性反応およびヘルパーT 細胞の機能異常を含めた免疫調節障害など種々の要因が複雑に絡まり合う多因子性疾患であると考えられている。

シクロスポリンは真菌の代謝産物から単離されたアミノ酸 11 残基からなる疎水性の環状ペプチドであり、細胞内のカルシニューリンの活性を阻害することでヘルパーT 細胞の活性を抑制し、IL-2,3,4,5 や IFN- γ など誘導性サイトカインを産生する際、それを転写レベルで抑制するように働いていると考えられている。

本剤は従来移植免疫抑制薬であるが、わが国の皮膚科領域ではすでに乾癬およびヘーチエツト病に保険適応が認められている。アトピー性皮膚炎患者に対しては、欧米を中心に重症・難治性の症例に対して使用され効果を上げており、2003 年 12 月現在、世界 60 カ

国以上で承認されている。本邦においても第 2 相試験が終了し、ネオーラル[®] 3mg/kg/日 (1 日 2 回に分割) を 8 週間経口投与の間歇療法を基本プランとして現在第 3 相試験が行われている。

今回我々は、アトピー性皮膚炎の治療におけるシクロスポリン内服療法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

シクロスポリン内服療法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を行った。調査対象は 1 Pubmed 収録論文、2 Systematic review of treatments for atopic eczema の収録論文、3 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)、オープン比較試験および代表的なオープン試験とした。

Pubmed の検索式として「cyclosporine AND (atopic eczema OR atopic dermatitis)」を用いて

Human および Randomized Control Trial に Limits をかけると 16 の文献が検出された。しかし、これらの文献の中には外用療法や乾癬に対するスタディが含まれており、アトピー性皮膚炎に対するシクロスポリン内服療法に関する検討は 10 件のみであった。

また、Hoare C らの Systematic review of treatments for atopic eczema の Systemic immunomodulatory agents の章に採用されている 8 本の RCT、オープン比較試験も引用することとした。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 (cyclosporine/TH or シクロスポリン/AL) limit PT=原著 CK=ヒト SH=薬物療法(83-03)とした。9 件が検出されたが、それらの内、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 2 件を採用した。

尚、本研究は文献の検索と集積を行うものであり、研究対象者に対する人権擁護など倫理的に問題となりうる内容は含まれていない。

C. 研究結果

① 短期投与法

シクロスポリン内服療法に関する検討は 1987 年、Camp らにより始められた。重症アトピー性皮膚炎患者 200 人以上に対してシクロスポリン 25~5mg/kg/日を 1~2 ヶ月投与し、6~8 週間で高い有効性を認めたが、投与中止による再発も多く、寛解状態を得るには長期投与をしなければならない症例も多く、副作用にも注意が必要であった。アトピー性皮膚炎患者に対するシクロスポリンの短期間内服に関する RCT は 6 件あり、いずれも対照群

と比較して有意に皮膚病変および範囲が改善している。また、Zurbnggen らによりサンディミュン®とネオーラル®の 2 剤の比較がされており、ネオーラル®の方が治療開始後速やかに治療効果が得られることが確認された。

② 長期投与法

アトピー性皮膚炎の治療上、その治療がどうしても長期とならざるを得ない場合もあり、シクロスポリンの長期療法による治療効果と副作用の検討も行われた。Zonneveld らによる RCT においては、約 1 年シクロスポリン内服を継続した症例もある。腎障害や高血圧などの副作用に注意が必要だが、比較的低用量で治療開始しても長期間十分にコントロールできることが示された。

③ 間歇投与法

シクロスポリンの長期療法における副作用発現の問題から、間歇投与法の検討が行われている。漸減療法と間歇療法を比較する検討も行われており、Munro らによる RCT では、いずれの投与法においても症状はコントロールされたが、間歇療法の方が漸減療法よりも有効であるという結果になった。すなわち、漸減療法と間歇療法を比較した場合、どちらも同程度の改善か、もしくは間歇療法の方がやや有効であったということであり、これらの報告より、シクロスポリンを長期に内服する場合、間歇療法は有用な投与法であると考えられた。

④ 本邦報告

本邦におけるアトピー性皮膚炎に対するシクロスポリン内服の症例集積研究は

2本あり、今山らは13人の成人難治性アトピー性皮膚炎患者に3~5mg/kg/日のシクロスポリン内服投与を、久保田らは継続内服と間歇内服との比較を行った。欧米での報告と同様にシクロスポリンの重症アトピー性皮膚炎に対する有用性が示された。

⑤ 小児に対する投与

シクロスポリンはヨーロッパにおいては1993年より小児のアトピー性皮膚炎にも適用され良好な結果を得ているが、小児ではシクロスポリンの腸管での吸収が悪いため、成人よりも高容量が必要で、体重よりも体表面積で換算した方がよいとされている。Harperらはシクロスポリン継続内服と間歇内服のRCTを行った。その結果間歇内服は、継続内服と同等の改善が得られることが示され、間歇療法が推奨された。

D. 考察

シクロスポリンは比較的新しい免疫抑制剤であり、アトピー性皮膚炎に対する試験は1990年代に欧米、特にイギリスを中心に行われてきた。これまでにRCTは世界で約8本報告されておりシクロスポリンの有用性が示されているが、ほとんどが従来の製剤（サンディミュン®）を用いたものであり、MEPC製剤（ネオーラル®）を用いることにより早期から吸収が安定し、さらに明確な効果が現れると考えられる。これまでにステロイドの全身投与との比較はされていないが、シクロスポリンは重症のアトピー性皮膚炎に対する有用性のEBMは明確であり、2003年12月

現在、世界60カ国以上で承認されている。

従来のデータでは乾癬と同様に有効性が確立しているが、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。しかし、臨床応用にはいくつかの課題が残されており、腎機能障害や高血圧などの一定の全身的リスクを伴う薬剤であることから、長期投与の際には、血中トラフレヘルの測定、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き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。薬価が高価なことからも、一定以上の重症例に限って投与期間を限定した適応が認められるべきであろう。

E 結論

重症アトピー性皮膚炎に対するシクロスポリン内服療法の有用性のEBMは明確であるが、長期使用にあたっては安全性に留意すべきである。

F 論文発表

越後岳士, 蕪城裕子ほか 脱ステロイド療法にて増悪後, 入院治療を行ったアトピー性皮膚炎患者の分析 日皮会誌 112(11) 1475-9, 2002

漢方療法のEBMによる評価

分担研究者 諸橋 正昭 富山医科薬科大学皮膚科教授
研究協力者 豊田 雅彦 富山医科薬科大学皮膚科講師

研究要旨 アトピー性皮膚炎の漢方療法についてEBMによる観点から評価した。評価対象として採用した論文は海外論文6編および国内論文14編であった。一般に質の高いエビデンスとされるランダム化比較試験による検討の報告は少なく(5編)、主体は症例集積研究であった。各報告の症例数も100例以上のものは認められず、また漢方薬単独投与の試験は極めて少数であった。エビデンスのレベルは1bか2編、2bか3編および4か15編であった。

A 研究目的

アトピー性皮膚炎の治療は、湿疹に対するステロイド外用剤、免疫抑制外用剤などによる外用療法、痒みに対する内服療法およびスキンケアが主体である。一方、本症に対する治療の一つとして、種々の漢方方剤の臨床的有用性が認められているか、その臨床効果に対するエビデンスの科学的・客観的評価は十分になされていない。今回アトピー性皮膚炎の既存療法の適応と有効性の再評価に関する研究の一環として、本研究は本症患者のQOL向上を目指しアトピー性皮膚炎に有効な治療の選択肢を増やすため、本症に対する漢方療法の有用性に関してEBMに基づき評価することを目的とする。

B 研究方法

MEDLINE, Pubmed, 医中誌などのIIを利用し過去20年間(1983年~2002年)の国内外のアトピー性皮膚炎に対する漢方療法に関する文献の検索を施行した。海外論文の検索では「atopic dermatitis OR eczema OR neurodermatitis」に「Kampo medicine (therapy) OR (traditional) Chinese herbal medicine (therapy) OR Chinese herbs OR Chinese medicinal plants」をcombinedさせ、最後にclinical trialのlimitをかけた。得られた論文は23編であったがin vitroのデータ報告主体のもの、動物実験、症例報告(ケースレポート)の混在は避けきれず、最終的に本研究目的に沿った論文6編に絞られた。国内からの臨床研究報告の検索には、学会抄録(プロシーディング)、学会発刊誌なども検索し、74編の文献が得られた。このうち、試験方法が比較的詳細に記されており、対象症例数は10例以上の論文を選択した。エビデンスのレベルを考慮し研究デザインとしてランダム化比較試験およびそのシステムティックレビュー、ケース・コントロール試験、コホート研究を理想としたか、国内からの質の高

いこれらの試験報告は皆無であった。そこで、最も多く検索された症例集積研究のうち臨床効果や有用性の評価が比較的厳密であり、安全性の評価も記載されている文献を採用した。報告は皮膚科臨床医からのものに限定しなかったが最終的には小児科領域からの論文1編を除いては全て皮膚科領域からの報告であった。以上より、最終的に、アトピー性皮膚炎患者に対する臨床試験に関する14の和文文献を、評価対象として採用した。

(倫理面への配慮) 本研究は文献検索による情報収集とそれらの客観的評価に関するものであり、研究対象者に対する人権擁護など倫理的に問題となりうる内容は含まれていない。

C 研究結果

アトピー性皮膚炎に対する漢方薬の有効性に関する試験結果および評価(エビデンスのレベル)を要約する。

1 Zemaphyte (PSE101) 英国から5例、中国から1例の報告がみられた。小児あるいは成人に対する有効性の評価、それらの症例の1年間の追跡試験、中国人患者に対する有効性の評価および実薬を煎桑投与群とエキス剤投与群に分けて行った試験である。小児アトピー性皮膚炎患者に対し二重盲検ランダム化クロスオーバー比較試験にて同漢方生薬あるいはプラセボを8週間連日内服投与し、4週間の休薬後、漢方生薬あるいはプラセボをクロスオーバーさせて8週間の内服を行っている。試験を終了した患者群において同漢方生薬かプラセボ群に比し有意に臨床症状を改善させたことおよびプラセボ投与時の悪化傾向が示された(評価1b)。更に同試験を終了した小児に対し1年間の継続加療を行った追跡調査では1年後までの継続加療を受けた患者全員で改善が認められている。しかし脱落例が37例中14例と多く、試験のエビデンスの質としては劣ると思われた(評価4)。成人型アトピー性皮膚炎患者においても

同様のプロトコールにて同漢方生薬の治験が行われている。治験終了患者の漢方生薬による皮疹の改善度はプラセボ投与時に比して有意に高かった(評価 2b)。小児と同様に1年間の継続加療を行った追跡調査が行われ、17名のうち12名が90%以上の皮疹改善率が維持され、継続加療を行わなかった群に比して統計学的に有意な差異をもって有効性が示されている(評価 4)。しかし、中国で行われたアトピー性皮膚炎患者に対する同剤の有効性の二重盲検ランダム化クロスオーバー比較試験では、皮疹の改善度において同漢方生薬内服群とプラセボ群の間に有意差は認められていない(評価 1b)。なお同剤の前剤投与群とエキス剤投与群間での二重盲検比較試験では二群間に有意差は認められていない(評価 2b)。

2 小柴胡湯 アトピー性皮膚炎患者 65 例を無作為に 2 群に分けたランダム化同時対照比較試験が行われている。A 群は小柴胡湯内服と吉草酸ベタメタゾン外用(41 例)、B 群は吉草酸ベタメタゾン外用(24 例)として 8 週までの比較試験である。有用度の評価において、やや有用以上は A 群で 95.1%、B 群で 88.3% であった(評価 2b)。アトピー性皮膚炎を含む湿疹・皮膚炎群 30 例に使用し、内服ステロイドの減量効果の報告がなされている(評価 4)。また、アトピー性皮膚炎を含む湿疹 皮膚炎群 56 例に使用し、有効率は 56% であり、特にアトピー性皮膚炎においては 81% に効果があったと報告されている(評価 4)。

3 十味敗毒湯 慢性湿疹、アトピー性皮膚炎 35 例につき、対照薬をフマル酸クレマスチンとして十味敗毒湯の 8 週間連続投与による同時対照比較試験の報告である。アトピー性皮膚炎患者に対し、8 週後の痒みの程度および皮膚所見において 十味敗毒湯はフマル酸クレマスチンと同等の効果を示した(評価 3b)。

4 柴胡清肝湯 アトピー性皮膚炎患者 34 例に使用し、ステロイド外用剤を併用した場合は 84%、白色ワセリンを外用した場合は 64% に有効であったと報告されている(評価 4)。さらに症例数を 92 例に増やしての同一施設からの追加報告がある。全体では約半数に著効あるいは有効の効果がみられ、外用ステロイド剤を使用した群と白色ワセリンを使用した群に著明な差異は認められなかった(評価 4)。柴胡清肝湯の 15 歳以下の小児アト

ピー性皮膚炎に対する臨床効果を調べた報告では、投与開始とともに痒みの軽い症例が増え、投与 2 週以降になると痒みの消失した症例もみられた。臨床効果は 患者の印象「やや良くなった」を含めて 80%、医師の評価は「やや改善」を含めて 68% の改善度であった(評価 4)。

5 消風散 9 施設でのアトピー性皮膚炎患者 35 例に対する 4 週間の臨床試験の結果、68.8% の有用度が報告されている(評価 4)。青年期以後のアトピー性皮膚炎患者に消風散を 8 週以上内服させ、その臨床効果を経時的に観察した結果が報告されている。その結果、4 週後の改善率(有効率)は 65.5% に達したか、その後改善率の増加は認められなかった(評価 4)。

6 柴朴湯 アトピー性皮膚炎患者に 8 週間の投与が行われ 69.2% の有用性が認められている。有効例の効果発現時期は比較的早く、2 週以内か 75.0% と最も多かった(評価 4)。また、アトピー性皮膚炎患者に対し同しく 8 週間継続投与しその有用性を検討したオープン・スタディーの報告があり、最終全般改善度は、中等度改善以上で 51.1%、軽度改善以上で 83.0% であった。有用度は、かなり有用以上で 51.1%、やや有用以上で 72.3% であった(評価 4)。

7 補中益気湯 アトピー性皮膚炎患者 18 例に対して 3 ヶ月以上の長期投与を行った試験結果の報告がみられる。かなり有用以上の有用率は 55%、やや有用以上では 89% に達した(評価 4)。

8 梔子柏皮湯 成人アトピー性皮膚炎患者 25 例に 8 週~16 週の投与を行い、皮疹の重症度および痒みの程度でスコア化して評価し、併せて投与前後の血中および組織中の痒みに関与する諸因子の変動を調べた。皮疹および痒みスコア共に、投与後は投与前に比して有意に減少した(評価 4)。

9 その他 柴胡清肝湯 治頭瘡一方・消風散 加味逍遙散 アトピー性皮膚炎の成人例にこれら 4 剤のいずれかを 6 ヶ月以上長期服用させ、服用前(1 年前の同時期)と比較した結果、24 例中 13 例(54.2%)において皮疹の改善がみられたとの報告がある(評価 4)。

D 考察

アトピー性皮膚炎に対する漢方療法では生体の生理機能の失調を改善あるいは復元することにより、アレルギー反応や炎症反応か

生しやすい体質を改善する効果か期待されている。個々の患者において考え方に違いはあるとしても、近年東洋医学的治療に対するニーズが高まっていることは事実である。現在、西洋医学が主たる医療であるという立場に立てば漢方療法などの東洋医学的治療は補完代替医療に位置つけられるであろう。疾病を分離・分析的に診る西洋医学と医療を補完する形での補完代替医療・特に疾病を主に個体全体の失調の側面から診る東洋医学とを統合させた医療が求められていると思われる。漢方治療は随証治療をはじめ個人の臨床経験能力を医療行為の基礎とする側面を有する、との特殊性がある。漢方治療では漢方薬の薬理学的側面に加え、個々の患者における個体の協調により治療効果が期待されることから、両者の協調関係を無視して EBM を検証することは難しい。

近年、本症患者末梢血中単核球の産生するサイトカインに対する消風散の影響、十味敗毒湯および柴胡清肝湯の抗アレルギー作用、白虎加人参湯投与に伴う可溶性接着因子や神経系因子の変化、梔子柏皮湯投与による血中および組織中因子の変動 など、臨床効果の裏付けとなる研究データが集積されてきている。今回アトピー性皮膚炎の EBM による評価を行った結果、一般に質の高いエビデンスとされるランダム化比較試験による検討の報告は少数であり、主体は前後比較を主体としたケース・シリーズであった。漢方薬の臨床評価に質の高い試験が用いられることが増えてきていることは確かではあるか、薬剤の標準性などの問題もあり、またその有効性に関する評価が不十分であることは否定できない。漢方薬の臨床試験の報告の多くは、中国、台湾および日本からのものであり、英文医学雑誌に掲載されている報告はごく少数であった。これはアトピー性皮膚炎の治療において漢方治療は、国外においてグローバルに用いられる機会が未だ少ないことによるものと思われる。また本症に用いられる漢方薬の種類は多いかその多くが併用治療の一つとして用いられていることや、単独療法の長期試験中に悪化因子による症状増悪が生じた場合に試験の継続が困難となり他の治療を併用する場合があることなど、厳密なケース・コントロール・スタディーの施行が難しい側面もある。今後、アトピー性皮膚炎に対する漢方療法の EBM による評価には臨床症状のみならず臨床検査などの各観的指標の標準化や症例の代表

性の確保のための多症例によるランダム化比較試験かさらに必要と考える。

漢方薬の臨床試験を行う上での問題点として、プラセボと、証（個体の適応）の取り扱いという 2 つがあげられる。漢方薬独特の味、香りを保持し試験生薬と識別不能でかつ薬効のないプラセボを作ることは技術的に極めて難しいと考えられる。しかし西洋医学と違った漢方特有の考え方に基ついで使用される漢方薬の対照群を西洋薬とするのは不相当と思われる。証については、漢方特有の治療大系の中での取り扱いとなるため、個々の漢方薬の試験にあたり、アトピー性皮膚炎患者を無作為に割り付けすることは、投与群と非投与群、あるいは投与群とプラセボ群の間に試験開始前から大きなバイアスがかかることになり、正確な有効性の評価が不可能であることになる。以上より、二重盲験、ランダム化、プラセボの使用などエビデンスの高い試験が良いことは当然であるか、今後 N-of-1 trials の導入など、漢方という特徴を生かした適切な評価デザインを考えていく必要があると考えられる。

E 結論

アトピー性皮膚炎に対する漢方治療の EBM による評価を行った結果、主体はケース・シリーズであり各報告の症例数も 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。

F 健康危険情報

特記事項なし。

G 知的財産権の出願・登録状況

特記事項なし。