

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 16 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 古江 増隆

平成 17 (2005) 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」----- 1-9

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」----- 10-13

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、明石真幸、
二村昌樹、松本美江子、小嶋なみ子、赤澤 晃

「タクロリムス外用薬の EBM による評価」----- 14-17

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」----- 18-20

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」----- 21-23

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」----- 24-30

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」----- 31-38

分担研究者 秋山一男

研究協力者 西岡謙二、安枝 浩、斉藤明美

「紫外線療法の EBM による評価」----- 39-42

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」-----	43-45
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」-----	46-48
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」-----	49-50
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」-----	51-52
分担研究者 古江増隆、野瀬善明	
研究協力者 安元慎一郎、深川修司、絹川直子	
「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 総論」-	53-55
分担研究者 幸野 健	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	56-57
IV. 研究成果の刊行物・別刷	

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に関する研究

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、アトピー性皮膚炎の既存治療法の EBM による評価とその普及を目的とした。そこで、アレルギー除去食療法、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とした。研究成果は「アトピー性皮膚炎—よりよい治療のための Evidence-based medicine (EBM)とデータ集」(http://www.kyudai-derm.org/atopy_ebm/index.html)として 2004 年 10 月 13 日にインターネット上で公開した。同サイトには、治療法のエビデンスに関して一般向けのわかりやすい Q&A も作成した。現在 15660 件のアクセスを得ている(2005 年 2 月 28 日現在)。また 2003 年 7 月には「アトピー性皮膚炎についていっしょに考えましょう」(<http://www.kyudai-derm.org/atopy/>)と題した一般向けのアトピー性皮膚炎の治療解説をインターネット上で公開した。すでに 369580 件(2004 年 2 月 24 日現在)の閲覧があり、広く普及しつつあると考えている。

分担研究者

秋山一男(国立病院機構相模原病院臨床研究センターセンター長)、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)、金子史男(福島県立医科大学医学部皮膚科学講座教授)、幸野 健(市立吹田市民病院皮膚科部長)、佐伯秀久(東京大学大学院医学系研究科皮膚科学講師)、柴田瑠美子(国立病院機構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教授)、竹原和彦(金沢大学大学院医学系研究科皮膚科学教授)、野瀬善明(九州大学大学院医学研究院医療情報分野教授)、秀道広(広島大学大学院医歯薬学総合研究科創生医科学専攻探索医科学講座教授)、溝口昌子(聖マリアンナ医科大学皮膚科教授)、諸橋正昭(富山医科薬科大学医学部皮膚科学講座教授)

研究協力者

赤司賢一(東京慈恵会医科大学小児科助手)、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)、赤澤 晃(国立成育医療センター総合診療部小児期診療科医長)、青田明子(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)、今福信一(九州大学病院皮膚科助手)、占部和敬(九州大学大学院医学研究院皮膚科学助教授)、越後岳士(金沢大学大学院医学系研究科皮膚科学助手)、上西香子(聖マリアンナ医科大学皮膚科助手)、川口博史(国立病院機構相模原病院臨床研究センター室長)、

絹川直子(九州大学病院医療情報部助手)、斉藤明美(国立病院機構相模原病院臨床研究センター、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)、高路 修(県立広島病院皮膚科部長)、古賀哲也(福岡赤十字病院皮膚科部長)、国場尚志(九州大学大学院医学研究院皮膚科学助手)、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療法士)、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)、田中稔彦(広島大学大学院医歯薬学総合研究科創生医科学専攻探索医科学講座講師)、手塚純一郎(国立病院機構福岡病院小児科医師)、豊田雅彦(富山医科薬科大学医学部皮膚科講師)、鳥居秀嗣(社会保険中央総合病院皮膚科部長)、中村晃一郎(福島県立医科大学医学部皮膚科助教授)、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)、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医員、国立病院機構東埼玉病院小児科併任)、西岡謙二(国立病院機構相模原病院臨床研究センター)、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)、羽白 誠(大阪警察病院皮膚科部長)、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(福島県立医科大学医学部皮膚科助手)、増田禎一(九州大学病院皮膚科講師)、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第一専門診療部アレルギー科心理療法士)、

望月 満(国立病院機構呉医療センター皮膚科部長)、師井洋一(九州大学病院皮膚科講師)、安元慎一郎(久留米大学医学部皮膚科学助教授)、安枝 浩(国立病院機構相模原病院臨床研究センター)、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、国立病院機構神奈川病院併任)

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、当時とすれば混乱していた本疾患の治療に一定の目安が確立されたことは高く評価されている。この間、日本皮膚科学会の治療ガイドラインも大筋において共通する主旨の上に作成され、ステロイド外用薬のランクについても統一が図られた。しかしこれらのガイドラインはいずれもその治療の骨子をまとめたもので、個々の治療を詳述したものではない。このガイドラインを今後も改良していくことが重要であることはいうまでもないが、それと並行して個々の治療の有用性を evidence-based medicine に基づいて評価しまとめた解説書(データブック)が必要と思われる。一方、我が国では世界に先駆けてタクロリムス外用薬が市販され、その高い有用性が認められるにつれ、タクロリムス外用薬とステロイド外用薬との使い分けについても世界的に注目されている。

14～16 年度にわたった本研究では、食物アレルギー除去食療法、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した。

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) EBM 総論、評価表・方法の解説(幸野)

3) 食物アレルギー除去療法の EBM による評価(柴田)

4) 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)

5) バリア機能・スキンケアの EBM による評価(秀)

6) ステロイド外用薬の EBM による評価(大矢)

7) タクロリムス外用薬の EBM による評価(佐伯)

8) シクロスポリン内服の EBM による評価(竹原)

9) 紫外線療法の EBM による評価(高森)

10) 漢方療法の EBM による評価(諸橋)

11) 環境アレルギー除去療法の EBM による評価(秋山)

12) 合併症(細菌・ウイルス感染、眼病変)の EBM による評価(古江)

13) 民間療法の EBM による評価(金子)

14) 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。

(倫理面への配慮)

本研究の過程で取り扱った個人情報については、漏洩することのないように主任研究者が責任を持って保護致します。

C.D. 結果と考察

1) EBM に基づく治療法の評価

本研究の成果を「アトピー性皮膚炎—よりよい治療のための Evidence-based medicine (EBM) とデータ集」

(http://www.kyudai-derm.org/atopy_ebm/index.html)として 2004 年 10 月 13 日にインターネット上で公開し、すべての成果をダウンロード可能とした。2005 年 2 月 24 日現在、15200 件の閲覧を得ている。

2) 食物アレルギー除去療法の EBM による評価

AD におけるアレルギー除去食療法の RCT に基づく臨床研究の結果から、7 件で RCT による除去食療法がおこなわれ、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の検討による 3 件の論文で除去食療法による一定の治療効果が評価された。小児 AD で食物アレルギー合併例ではある程度の除去食療法の有用性があるが、食物アレルギー評価のない小児および成人での治療効果はなく、除去食療法の適応判断が必要であると考えられた。リスク家系での 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が乳児期より数年間のみ評価された。これらの治療効果について評価論文を整理し医師向けに解説した。これらのADにおける除去食療法は論文評価表に、発症予防の母子の除去食については論文と内容結果を表にまとめた。一般向けには、アトピー性皮膚炎における除去食療法とリスク児の発症予防効果について、Q&Aの形でわかりやすく解説した。いずれも医療機関で適応を明らかにして行う必要がある食事療法であることを強調した。

3) 抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬・痒みの EBM による評価

25 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 19 報告、否定的なものは 5 報告、安全性についての検討が 1 報告あった。このうち、複数の報告が一致していたのは塩酸ヒドロキシジンとロラタジンで、前者は 2 報告が有意な有効性を示し、後者は 3 報告が有意な有効性を示していた。塩酸フェキソフェナジンでは 1 報告のみが抽出されたが、エビデンスのレベル 1 に属する有効性を示した報告であった。塩酸セチリジンは安全性に関するレベルの高い報告が 1 報告あった。クロルフェニラミン、テルフェナジン、塩酸アゼラスチン、ケトチフェン、クレマスチン、アクリバスチン、アステミゾール、オキサトミド、LN2974 は、意見が分かれるかレベルの高くない報告が 1 報告見られるのみだった。

4) バリア機能・スキンケアの EBM による評価

皮膚炎の激しい時期と沈静化した時期とで外用薬の使用方法が異なることに対して、45% が理解していなかった。ステロイドの外用回数は一日一回でよいとの説明に対し、16% は 1 日 2 回以上ステロイドを外用し保湿外用薬を使用していなかった。25% はステロイドを 1 日 1 回外用するのみで保湿外用薬は併用せず、45% はステロイドを 1 日 1 回と保湿外用薬を併用していた。保湿外用薬はできるだけ広範囲に塗るべきとの説明に対して、62% は乾燥している部分だけか手の届く範囲だけに塗っていた。保湿外用薬は手のひらでまんべんなく塗るとの説明に対しては 55% が指先で塗っていた。皮膚炎が落ち着いても保湿外用薬の外用を続け、良い状態を保つという点に関しては 61% が保湿薬あるいはステロイドの外用を継続して良い状態の維持に心がけていたが、39% は皮膚炎が落ち着いた時点で外用を全て中止していた。皮膚炎が再燃したらステロイドを塗るようとの説明に対し、21% は皮疹が再燃してもできるだけ保

湿外用薬だけを塗るかあるいは何も塗っていなかった。

5) ステロイド外用薬の EBM による評価

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対する有効性としては水準 1 のエビデンスがある。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、臨床効果に基づいて全てのステロイド外用剤をランキングすることは不可能であった。1 日の塗布回数は III 群以上の強いステロイド外用剤では 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萎縮などの副作用が生じるが、強いステロイド外用剤

(0.1%betamethasone valerat, fluticasone propionate) 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が、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。ウェットラップ法で使用した場合の効果は有意であったが、ウェットラップ法自体の効果については 2004 年に発表された小規模の RCT では有意差を検出できなかった。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。

6) タクロリムス外用薬の EBM による評価

タクロリムスと AD 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原著論文は英語論文 29 件、日本語論文 25 件であった。これらの文献のなかには、多施設での二重盲検によるランダム化比較試験が多数認められた。Hanifin らは 632 名の中等症から重症の成人 AD 患者を対象に解析を行ない、0.1%のタクロリムス軟膏は、基剤や 0.03%のタクロリムス軟膏に比べて有意に高い有効性を示したと報告している。本邦におけるタクロリムス軟膏とステロイド外用薬との群間比較試験では、顔面や頸部においては、プロピオン酸アルクロメタゾン軟膏より有意に高い効果が示され、躯幹や四肢においては、吉草酸ベタメタゾン軟膏とほぼ同等の有効性が示されている。本邦での長期観察試験の結果からは、本剤使用開始 10 週後に 90%以上に達した全般改善度は、その後最長で

2 年間にわたり減弱せず、タクロリムス外用薬の高い有効性が長期に維持された。大槻らは2-15歳の小児 AD 患者 221 名を対象に3週間塗布の臨床試験を行っており、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が、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。副作用に関しては、Soterらが631名のAD患者を対象に行なった調査で最も多くみられた副作用は局所の灼熱感であったが、これは一過性であり使用開始1週間以内はかなり軽減していた。本邦では川島らが小児AD患者を対象に1年間の長期投与試験で安全性を評価しており、治験薬塗布部位の刺激感は0.03%タクロリムス軟膏群で50%に、0.1%軟膏群で62%に認められたが、皮疹の改善とともに減少した。タクロリムスの血中濃度で3ng/mLを超えたのは0.1%軟膏群の2例のみ(全体で214例)で、これらの症例では皮疹の改善とともに血中濃度は低下したと報告している。また、その他の文献をみても重篤な全身性の副作用の報告はみられていない。

7) シクロスポリン内服の EBM による評価

①短期投与法

重症アトピー性皮膚炎患者に対してシクロスポリン2.5-5mg/kg/日を1-2ヶ月投与し、6-8週間が高い有効性を認めたが、投与中止による再発も多く、副作用にも注意が必要であった。また、サンディムン®とネオラル®の2剤の比較では、ネオラル®の方が速やかに治療効果が得られた。

②長期投与法

約1年間シクロスポリン内服を継続したRCTがあった。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にわたって十分にコントロールできた。

③間歇投与法

漸減療法と間歇療法を比較するRCTでは、いずれでも症状はコントロールされたが、間歇療法の方がより有効であった。シクロスポリン内服療法を長期間行う場合、間歇療法がより有用である。

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、海外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

ヨーロッパにおいては小児にも適用され良好な効果が得られているが、小児では腸管での吸収が悪いため、成人よりも高用量が必要である。

Harperらは、シクロスポリン継続内服と間歇内服のRCTにおいて両投与法は同等の効果が得られることを示しており、間歇療法が推奨される。

8) 紫外線療法の EBM による評価

1. 有用性

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(RCT)は行われておらず EBM による有用性評価に耐えうる報告は今日まで認められないが、内服 PUVA 療法と紫外線(UVB)療法、無治療のbilateral comparison studyにて、PUVA療法はUVB照射より優れていること、bath-PUVA療法とnarrow-band ultraviolet B(UVB)療法のhalf-side comparison studyにて、両者とも等しく有効であった事などが報告されている。

2) 紫外線(UVB)療法

Narrow-band UVB, UVA, visible lightの照射効果の比較では、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報告されている。

3) UVA1 療法

high dose UVA1とステロイド外用、UVA/UVB混合照射の比較において、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よりも有意に効果があること、また照射量の検討ではhigh doseとmedium doseが有効であることが報告されている。

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。

PUVAと有棘細胞癌のリスクについては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倍高いとする報告や、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倍以上を示すとする報告がある。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なども報告されている。しかし、乾せん患者のstudyではあるが、bath-PUVAと皮膚癌発生との間にはなんら相関がないとする報告もある。

9) 漢方療法の EBM による評価

海外文献は全てZemaphyteの臨床試験であり英国から5例、中国から1例の報告がみられた。小児(エビデンスの質:1b)あるいは成人(2b)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(小児:4、成人:4)、中国人患者に対する有効性の評価(1b)および実薬を煎薬投与群とエキス剤投与群に分けて行った試験(2b)である。エビデンスの質を高く評価した報告においてもITTがなくランダム化の方法の記載が無かった。国内からの臨床研究では、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、コホート研究は皆無であった。薬剤別に以下の報告がみられた。小柴胡湯 3例(2b,4,4)、十味敗毒湯 1例(3b)、柴胡清肝湯 3例(全て4)、消風散 2例(全て4)、柴朴湯 2例(全て4)、補中益気湯 1例(4)、梔子柏皮湯(4)、および柴胡清肝湯・治頭瘡一方・消風散・加味逍遙散のいずれかの長期投与試験(4)であった。いずれも評価は臨床症状による primary endpoint であった。また記載のなかった報告を除くほとんどの試験でステロイド外用薬などの併用療法が用いられており、漢方薬単独投与の試験は極めて少数であった。

10) 環境アレルゲン除去療法の EBM による評価

環境アレルゲン除去療法の効果については、有効が5論文、無効が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。本論文ではヤケヒョウヒダニ抗原による8ヶ月間の減感作療法では placebo と差がなく、さらなる6ヶ月の治療で placebo 群に比較して治療群で臨床症状の一部が有意に優っていた。AD児における体表 Der 1 量を検討した。対象児の月齢は、3ヶ月:8名、4ヶ月:6名、5ヶ月:6名、6ヶ月:7名、7ヶ月:5名、8ヶ月:3名、9ヶ月:4名、10ヶ月:2名、11ヶ月:1名であった。皮膚表面の Der 1 量は、最小値 < 0.5 ng/m²、最大値 136 ng/m²。皮膚表面 Der 1 量が全部位で検出不能であったのは、3名であった。1. 皮膚表面 Der 1 量は乳児において、頬が有意に高値を示した。2. アトピー性皮膚炎の臨床症状の軽症部位と重症部位の間には、Der 1 量に有意の差を認めた。3. アトピー性皮膚炎乳児の頬部の臨床症状の重症度と、頬表面 Der 1 量の間には、有意の相関を認めた。4. 頬表面 Der 1 量と敷き布団表面 Der 1 量の間には、乳児限定の今回では相関が認められなかった。

11) 合併症(細菌・ウイルス感染、眼病変)の EBM による評価

カポジ水痘様発疹症については2つの RCT が

検索された。プラセボとの比較ではアシクロビル内服により良好な治療結果がえられており、安全性も高く重篤な副作用はなかった。またバラシクロビルを用いた第 II 相臨床試験では、有効性が確認され、重篤な副作用はなかった。伝染性軟属腫の治療としては、外用薬剤についての2つの RCT が検索されたが、エビデンスのレベルは低いものだった。

細菌感染症(膿痂疹)については15の RCT が検索された。その結果をまとめると、外用抗菌剤はプラセボよりも有効であることがわかった。Erythromycin のように外用抗菌剤が経口抗菌剤よりも優れているという弱いエビデンスもあった。また外用抗菌剤である mupirocin と fusidic acid の効果には有意差はなかった。局所に限局した膿痂疹に対して外用抗菌剤は有効であり、一部の外用抗菌剤は内服抗菌剤よりも有効だった。全身に拡大する膿痂疹の治療に関して評価した研究はなかった。

アトピー性白内障については本邦を含め多数の報告がなされ、その合併頻度は0%~25%とさまざまである。ステロイド外用剤が上市される以前にもアトピー性皮膚炎のおよそ10%前後に白内障が合併するという報告がみられた。

12) 民間療法の EBM による評価

本邦における二重盲検比較試験は3例の報告例が認められた。いずれも症例数が少ない、また多施設における比較調査ではない、また脱落症例の記載がないものが多いなどエビデンスレベルは決して高いものではなかった。また systematic review において、evening primrose oil, aromatherapy, massage therapy などによる民間療法の統計が認められたが、これらも Pilot study であり、エビデンスレベル3ないし4であった。このような民間療法の二重盲検試験による報告と同時に、JMEDICINE、医学中央雑誌の検索の中で、民間療法によって生じた有害事象が多数認められた。これらの報告例のなかには腎機能不全、横紋筋融解症状、ケトン性低血糖など重篤な症状を呈した報告も認められた。後遺症をきたすような不適切な民間療法に関しては医療側、患者側で認識をする必要があると思われた。

(2) 治療ガイドラインと EBM 解説書の公表と普及
ホームページを作成し、アトピー性皮膚炎治療ガイドライン2001を見やすく掲載した。その後、改訂版であるアトピー性皮膚炎治療ガイドライン2002も掲載した

(<http://www.kyudai-derm.org/atopy/atopy.html>)。また 2003 年 7 月には「アトピー性皮膚炎についていっしょに考えましょう」

(<http://www.kyudai-derm.org/atopy/>)と題した一般向けのアトピー性皮膚炎の治療解説をインターネット上で公開した。すでに 369580 件(2004 年 2 月 24 日現在)の閲覧があり、広く普及しつつあると考えている。前述したが、本研究結果は「アトピー性皮膚炎—よりよい治療のための Evidence-based medicine (EBM)とデータ集」(http://www.kyudai-derm.org/atopy_ebm/index.html)にすでに公開した。このサイトでは、治療法のエビデンスに関して一般向け Q&A も作成した。

E. 結論

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まとめあげ、インターネット上で公開した。今後は、患者のニーズにあわせもっと患者の視点に立った解説書の改訂が必要である。

F. 研究発表

1 論文発表

Obata C, Zhang M, Moroi Y, Hisaeda H, Tanaka K, Murata S, Furue M, Himeno K.

Formalin-fixed tumor cells effectively induce antitumor immunity both in prophylactic and therapeutic conditions.

J Dermatological science 34: 209-219, 2004

Hamada Y, Yasumoto S, Furue M.

A case of Vericella associated idiopathic thrombocytopenic purpura in adulthood. J Dermatol 31:477-479, 2004

Watanabe T, Murakami T, Okochi H, Kikuchi K, Furue M.

Eccrine poroma associated Bowen's disease.

Int J Dermatol 43:472-473, 2004

Yoshida S, Yoshikawa H, Yoshida A, Nakamura T, Noda Y, Gondoh H, Fukagawa S, Moroi Y, Urabe K, Furue M.

Bilateral epiretinal membranes in nevoid basal cell carcinoma syndrome.

Acta Ophthalmol Scand 82: 488-490, 2004

Zhang M, Ishii K, Hisaeda H, Murata S, Chiba T,

Tanaka K, Li Y, Obata C, Furue M, Himeno K. Ubiquitin-fusion degradation pathway plays an indispensable role in naked DNA vaccination with a chimeric gene encoding a syngeneic cytotoxic T lymphocyte epitope of melanocyte and green fluorescent protein.

Immunology 112: 567-574, 2004

Hamada M, Kiryu H, Ohta T, Furue M.

Ciliated cyst of the vulva.

Eur J Dermatol 14: 347-349, 2004

Nakahara T, Koga T, Fukagawa S, Uchi H, Furue M.

Intermittent topical corticosteroid/tacrolimus sequential therapy improves lichenification and chronic papules more efficiently than intermittent topical corticosteroid/emollient sequential therapy in patients with atopic dermatitis.

J Dermatol 31(7): 524-528, 2004

Masuda T, Furue M, Masuda T.

Photocured, styrenated gelatin-based microspheres for de novo adipogenesis through corelease of basic fibroblast growth factor, insulin, and insulin-like growth factor I.

TISSUE ENGINEERING 10(3/4): 523-535, 2004

Furue M.

Photosensitive drug eruption induced by efavirenz in a patient with HIV infection.

Internal Medicine 43(7): 533, 2004

S Fujii-Maeda, K Kajiwara, K Ikizawa, M Shinazawa, B Yu, T Koga, Furue M, Y Yanagihara Reciprocal regulation of thymus and activation-regulated chemokine/macrophage-derived chemokine production by interleukin(IL)-4/IL-13 and interferon- γ in HaCaT keratinocytes is mediated by alternations in E-cadherin Distribution .

J Invest Dermatol 122:20-28, 2004

K Urabe, J Xia, T Masuda, Y Moroi, Furue M and T Matsumoto.

Pilomatricoma-like changes in the epidermoid cysts of gardner syndrome with an APC gene mutation.

J Dermatol 31: 255-257, 2004

Yoshida Y, Nakayama J, Furue M, Matsuda T.
Dermatomyositis with tuberculous fasciitis.
Eur J Dermatol 14: 123-124, 2004

Furue M, H Terao, Y Moroi, T Koga, Y Kubota, J
Nakayama, F Furukawa, Y Tanaka, I Katayama, N
Kinukawa, Y Nose, K Urabe
Dosage and adverse effects of topical tacrolimus
and steroids in daily management of atopic
dermatitis.
J Dermatol 31: 277-283, 2004

Yoshida Y, Kiryu H, Furue M, Nakayama J,
Matsuda T.
Rheumatoid neutrophilic dermatitis.
J Dermatology 30: 255-256, 2003

Koga T, Duan H, Urabe K, Furue M.
IFN- γ -positive immunostaining in psoriatic
lesional keratinocytes reply to the comments of
McKenzie et al.
Eur J Dermatol 13: 99, 2003

Dainichi T, Nakahara T, Moroi Y, Urabe K, Koga
T, Tanaka M, Nawa Y, Furue M.
A case of cutaneous paragonimiasis with pleural
effusion. Int J Dermatol 42: 699-702, 2003

Koga T, Duan H, Moroi Y, Urabe K, Furue M.
Activated and mature CD83-positive dendritic
cells and interferon-gamma-positive cells in skin
eruptions of secondary syphilis.
Acta Derm Venereol 83: 214-7, 2003

Terao H, Moroi Y, Urabe K, Koga T, Furue M.
A case of nodular cutaneous lupus mucinosis.
J Dermatol 30: 341-3, 2003

Urabe K, Nakahara T, Moroi Y, Morita K, Furue
M.
Mite-antigen induced immediate reaction in atopic
dermatitis re inhibited by daily administratio of
Fexofenadine.
J Dermatol 30: 847-848, 2003

Yoshida Y, Duan H, Nakayama J, Furue M.

Lymphadenosis benigna cutis induced by
iatrogenic contact dermatitis from
dinitrochlorobenzene.
Contact Dermatitis 49: 165-6, 2003

T Tsukuba, K Okamoto, Y Okamoto, M Yanagawa,
K Kohmura, Y Yasuda, H Uchi, T Nakahara, Furue
M,
K Nakayama, T Kadowaki, K Yamamoto and K
Nakayama.
Assoication of cathepsin E deficiency with
development of atopic dermatitis.
J Biochem 134: 893-902, 2003

Dainichi T, Tanaka M, Tsuruta N, Furue M, Noda
K.
Development of multiple paronychia and
periungual granulation in patients medicated with
gefitinib (an inhibitor of epidermal growth factor
receptor). Dermatol 207: 324-325, 2003

S Saigoh, A Tashiro, S Fujita, M Matsui, S Shibata,
H Takeshita, H Duan, Y Moroi, K Urabe, T Koga,
M Furue.
Successful treatment of intractable
scleromyxoedema with cyclosporine A.
Dermatol 207: 410-411, 2003

Dainichi T, Koga T, Furue M, Ueda S, Isoda M.
Paradoxical effect of trichloroacetic acid (TCA) on
ultraviolet B-induced skin tumor formation.
J Dermatol Sci 31: 229-31, 2003

Dainichi T, Ueda S, Isoda M, Koga T, Kinukawa N,
Nose Y, Ishii K, Amano S, Horii I, Furue M.
Chemical peeling with salicylic acid in
polyethylene glycol vehicle suppresses skin tumor
development in hairless mice.
Br J Dermatol 148: 906-12, 2003

H Terao, T Koga, K Urabe, Y Moroi and Furue M.
Plasma IL-13 levels in patients with atopic
dermatitis. J Dermatol 30: 76-77, 2003

K Fujii, Y Kohno, K Sugita, M Nakamura, Y Moroi,
K Urabe, M Furue, M Yamada, and T Miyashita.
Mutations in the human homologue of Drosophila
patched in Japanese nevoid basal cell carcinoma

- syndrome patients. *Hum Mutat* 21: 451-452, 2003
- Koga T, Matusda T, Matsumoto T, Furue M. Therapeutic approaches to subcutaneous mycoses. *Am J Clin Dermatol* 4: 537-543, 2003
- M Furue, H Terao, W Rikihisa, K Urabe, N Kinukawa, Y Nose and T Koga. Clinical dose and adverse effects of topical steroids in daily management of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 148: 128-133, 2003
- T Nakahara, K Urabe, Y Moroi, K Morita, M Furue. Bepotastine besilate rapidly inhibits miteantigen induced immediate reactions in atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* 32: 237-238, 2003
- T Uenotsuchi, S Imafuku, M Nagata, H Kiryu, K Morita, T Koga, M Furue. Cutaneous and lingual papules as a sign of β 2 microglobulin-derived amyloidosis in a long-term hemodialysis patient. *Eur J Dermatol* 13: 393-395, 2003
- Uchi H, Koga T, Urabe K, Moroi Y, Furue M. CX-659S, a diaminouracil derivative, indirectly inhibits the function of Langerhans cells by blocking the MEK1/2-Erk1/2 pathway in keratinocytes. *J Invest Dermatol* 120: 983-989, 2003
- Yoshida Y, Urabe K, Mashino T, Duan H, Kiryu H, Masuda T, Koga T, Furue M. Basal cell carcinomas in association with basaloid follicular hamartoma. *Dermatol* 207: 57-60, 2003
- Goto Y, Watanabe N, Kogawa N, Tsuchiya M, Takahashi O, Uchi H, Furue M, Hayashi H. CX-659S: a novel diaminouracil derivative that has antioxidative and acute anti-inflammatory activities. *Eur J Pharmacol* 438: 189-196, 2002
- Koga T, Duan H, Furue M. Immunohistochemical detection of interferon- γ -producing cells in granuloma formation of sporotrichosis. *Med Mycol* 40: 111-114, 2002
- Koga T, Duan H, Moroi Y, Urabe K, Furue M. Activated and mature CD83-positive dendritic cells and interferon-gamma-positive cells in skin eruptions of secondary syphilis. *Acta Derm Venereol* 83: 214-217, 2002
- Koga T, Duan H, Urabe K, Furue M. In situ localization of IFN- γ -positive cells in psoriatic lesional epidermis. *Eur J Dermatol* 12:20-23, 2002
- Koga T, Duan H, Urabe K, Furue M. In situ localization of CD83-Positive dendritic cells in psoritic lesions. *Dermatol* 204: 100-103, 2002
- Kohda F, Koga T, Uchi H, Urabe K, Furue M. Histamine-induced IL-6 and IL-8 production are differentially modulated by IFN- γ and IL-4 in human keratinocytes. *J Dermatol Sci* 28:34-41, 2002
- Rapid effects of olopatadine hydrochloride on histamine-induced skin response. Morita K, Koga T, Moroi Y, Urabe K, Furue M. *J Dermatol* 29: 709-712, 2002
- Nakazono-Kusaba A, Takahashi-Yanaga F, Motimoto S, Furue M, Sasaguri T. Staurosporine-induced cleavage of alpha-smooth muscle actin during myofibroblast apoptosis. *J Invest Dermatol* 119: 1008-1013, 2002
- Uchi H, Arrighi J F, Aubry J P, Furue M, Hauser C. The sesquiterpene lactone parthenolide inhibits LPS- but not TNF- α -induced maturation of human monocyte-derived dendritic cells by inhibition of the p38 mitogen-activated protein kinase pathway. *J Allergy Clin Immunol* 110: 269-276, 2002
- Wakamatsu K, Kageshita T, Furue M, Hatta N, Kiyohara Y, Nakayama J, Ono T, Saida T, Takata M, Tsuchida T, Uhara H, Yamamoto A, Yamazaki N, Naito S, Ito S.

Evaluation of 5-S-cysteinyldopa as a marker of melanoma progression:10 years' experience.
Melanoma Res 12: 245-253, 2002

2 学会発表

古江増隆

アトピー性皮膚炎の内服療法・外用療法
日本臨床皮膚科医学会北海道支部第38回研修
講演会 2004

古江増隆

ヒスタミンの新しい作用と皮膚疾患 アトピー性皮
膚炎の治療アルゴリズム
第34回日本皮膚アレルギー学会総会・学術大会
2004

古江増隆

アトピー性皮膚炎治療ガイドラインータクロリムス軟
膏の使用法を中心にー
第103回日本皮膚科学会総会 2004

古江増隆

外用療法の適切な指導方法について
第35回医薬研究「ふくおか」 2004

古江増隆

免疫抑制薬/調整薬の臨床応用最前線
第55回日本皮膚科学会中央支部学術大会 2004

G. 知的財産権の出願・登録状況

特許

発明の名称: 遺伝子ワクチン

発明者: 産学連携機構九州

出願者: 姫野國祐、前原喜彦、古江増隆

出願先: 特許庁

特許出願年月日: 平成 15 年 10 月 31 日

特許出願番号: PCT/JP03/13279

査定結果: 受理

特許登録年月: 2003 年 11 月 4 日

特許番号: PCT/JP03/13279

—ステロイド外用剤の EBM による評価に関する研究—

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 同上医員
渡辺博子 同上医員(国立病院機構神奈川病院併任)
成田雅美 同上臨床修練医
明石真幸 同上レジデント
二村昌樹 同上医員(国立療養所東埼玉病院併任)
松本美江子 同上心理士
小嶋なみ子 同上心理士
赤澤晃 国立成育医療センター総合診療部小児期診療科医長

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対する有効性としては水準1のエビデンスがある。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、臨床効果に基づいて全てのステロイド外用剤をランキングすることは不可能であった。1日の塗布回数はⅢ群以上の強いステロイド外用剤では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萎縮などの副作用が生じるが、強いステロイド外用剤(0.1%betamethasone valerat, fluticasone propionate)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が、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。ウェットラップ法で使用した場合の効果は有意であったが、ウェットラップ法自体の効果については2004年に発表された小規模のRCTでは有意差を検出できなかった。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

アトピー性皮膚炎治療におけるステロイド外用剤のエビデンスに関する情報を網羅的に調査し、最新のエビデンスを提供する。

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。検索データベースとしてはPubMed、Embase、Cochrane library2004 ver.3、Clinical Evidence ver.10、医学中央雑誌データベースを使用し2005年1月5日までに検索可能であった文献を収集した。PubMedの検索式は「atopic dermatitis OR eczema OR neurodermatitis OR Besnier's prurigo」とした。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研究、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。さらにSRからの孫引きによる文献検索も行った。収集の基本的ポリシーとして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3b以上)の論文を採用すること

とした。

C. 研究結果

ステロイド外用剤とプラセボの比較

ステロイド外用剤とプラセボとの比較をおこなったRCTは21本見つかった。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。2004年には新たなステロイドとプラセボのRCTはなかった。

ステロイド外用剤同士の比較

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ハイ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であることを前提として比較のRCTが行われている。

また、ほとんどの研究は 6 週間以内の短期が多かったが、この数年間に発表された論文は間欠塗布に持ち込んで半年から 1 年に及ぶ効果を調査したものも出てきた。本年度に発表された文献では、0.05%フルチカゾンクリームと 1%ハイドロコチゾンクリームおよび 1%絡酸ハイドロコチゾンクリームを急性期の 2-4 週とその後間欠使用とする 12 週間までを比較するものがあり、フルチカゾンクリームが急性期も維持期においても有意に皮膚症状を改善しかつ皮膚萎縮の副作用がなかったと報告されている。

ステロイド外用剤の 1 日の塗布頻度による効果の違い
3 報の RCT があり、0.05%fluticasone propionate と 0.1% halcinonide ではないずれも 1 回と複数回との統計的な有意差は検出できていないが、0.1%hydrocortisone butyrate では 1 日 1 回よりも 2 回のほうが改善率がよかったと報告している。しかし、Hoare らのシステマティックレビューでは原著から拾ったデータをもとに再評価を行い改善率には有意差がないと結論付けている。これは原著の著者らは完全寛解者の率で統計を出しているのに対して、Hoare らは明らかな改善者までを含めた率で計算しているために生じた違いである。しかし、有意差が検出できなかった 2 つのステロイド外用剤は少なくとも II 群以上に属すると思われる非常に強いステロイドであり、hydrocortisone butyrate は IV 群の弱い(中程度)ステロイドである。II 群のステロイド外用剤は 1 日 1 回塗布でも III 群の betamethazone valerate の 1 日 2 回と同等の効果を持つとして登場しており 1 日 1 回の塗布で有効であることは当然といえよう。しかし、IV 群のステロイド外用剤の 1 日 1 回の塗布では、ほとんどの患者に改善効果はあるものの不十分な効果しか得られず完全なコントロールが得られないことは臨床上の実感であり、まさにこの原著者らの結果と一致する。したがって 1 日 1 回の塗布でよいとするか、複数回の塗布を必要とするかは、患者の皮膚状態と使用する外用剤の強さを考慮して決めるべきであって、1 日 1 回でも複数回でも同じという結論を導くことは不適切であろう。

抗生剤や抗真菌剤の添加

ステロイド外用剤に抗生剤を添加した場合とステロイド外用剤単独との比較に関する RCT は 7 本ある。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と比較した古い論文が一編あったが、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。

カルシニューリン阻害剤との比較および併用

この数年カルシニューリンインヒビターであるピメクロリムスとステロイドと併用したり、同じくタクロリムスをステロイド外用剤と併用もしくは比較したりする研究が何編も新たに発表さ

れている。詳しくはタクロリムスの分担研究報告を参照されたいが、いずれもカルシニューリンインヒビター外用剤の有用性を示し、中期長期の使用でも副作用のないことが報告されている。ステロイド外用剤と比較した場合は、タクロリムスの 0.1%が III 群ステロイド相当で 0.03%は III 群と IV 群ステロイド外用剤の中間程度で、ステロイドの代替としての使用が可能で成績であるが、ピメクロリムスと 0.1%吉草酸ベサメタゾンクリームとの比較では、前者は基剤よりは効果があるものの後者の効果には劣るという結果であり、同じカルシニューリン阻害剤であるタクロリムスと同等の効果はないようである。

その他の薬剤の併用

他の薬剤を加えた場合の比較は、カフェイン、尿素、Cetaphil、Laurocapram、および薬剤ではないが行動療法(ハビットリバーサル)の併用に関する RCT があり、いずれも単独に比べて効果ありとしている。またタクロリムス以外の他の薬剤単独とステロイド外用剤を加えた場合との比較ではドキシセピンと皮脂混合物とに関する RCT がある。いずれの薬剤も単独ではステロイドに匹敵する効果は確認できないが、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が、追試によって変動する可能性がある。

ステロイド外用剤と他の外用剤との比較

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。Hamamelis distillate と hydrocortisone との RCT では後者の効果が優れていた。また、coal tar cream と 1%hydrocortisone cream との RCT では両群間の差は認められなかった。

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 は 4 本⁹¹⁻⁹³ みつかったが、うち 3 本は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 であった。2004 年に発表された小規模の RCT だけが唯一のウェットラップ法の効果に関する RCT であったが、結果はステロイド外用剤についてウェットラップ法を使用しても使用しない従来の方法と較べて有意差はなく、ウェットラップ法の有用性に否定的な結論であった。

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

連続使用では25週の調査が最長で、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が持続した。長期間の間欠的投与に関する RCT は5件で、モメタゾン、フルチカゾン、吉草酸ベタメサゾン、ハイドロコーチゾンおよび絡酸ハイドロコーチゾンが報告されている。0.05% Fluticasone propionate は1日2回連続4週間までは重篤な副作用なく、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があった。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と報告されている。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、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。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。この項に関しては、本年度に新たに加わった文献は1編だけであった。

本年度新たに報告されたRCT(2003年以前の文献103編は平成15年度報告書参照)

1. Beattie PE, Lewis-Jones MS: Clin Exp Dermatol. 2004 Jul;29(4):348-53.
2. Kirkup ME et al: J Dermatolog Treat. 2003 Sep;14(3):141-8
3. Kyllonen H et al: Br J Dermatol. 2004 Jun;150(6):1174-81
4. Luger TA et al: J Dermatolog Treat. 2004 Jun;15(3):169-78.
5. Meurer M et al: Dermatology. 2004;208(4):365-72.
6. Reitamo S et al: Br J Dermatol. 2004 Mar;150(3):554-62
7. Burkhart CN, Burkhart CG: Int J Dermatol. 2004 Mar;43(3):215-9.

D. 考察

昨年度までの研究結果を大きく塗り替えるような文献はなかったが、ウェットラップ法に初のRCTが小規模ではあるが発表された。また、異なるステロイド外用剤を比較するRCTも従来のような短期連続使用ではなく、急性期治療に続く維持期の間欠塗布をより長期に評価する研究やカルシニューリンインヒビターとの併用など、よりプラクティカルな臨床研究が発表される傾向にある。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。ステロイド外用剤のステップダウン法には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。まだ、十分な数ではないが、21世紀に入ってようやくそうした論文が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。また、カルシニューリンインヒビターとの組み合わせによって、より副作用を低減もしくは回避し良好な状態を維持できる可能性が示唆されている。

F. 研究発表

1. 論文発表
 - 1) 成田雅美、大矢幸弘:食物アレルギーとアトピー性皮膚炎,小児科診療 67:1117-1124,2004.
 - 2) 大矢幸弘:子どもの生活とアレルギー. 子どもと発育発達 1(6):373-378, 2004.
 - 3) 野村伊知郎、明石真幸、赤澤晃、大矢幸弘 小児アトピー性皮膚炎における低蛋白血症 小児科 45:2060-2068,2004.
 - 4) 大矢幸弘 小児アトピー性皮膚炎の治療 心理・行動科学療法 皮膚の科学第3巻・増刊4号 p76-80,2004
 - 5) 大矢幸弘 環境整備とアレルギー疾患の予防・管理・治療 小児アトピー性皮膚炎の発症・増悪危険因子としての環境因子 アレルギー・免疫 Vol12:31-37,2005.
2. 学会発表
 - 1) Ohya Y, Masuko I, Akasawa A. Narrative based intervention overcame non-adherence and steroid phobia for atopic dermatitis. 2004 Annual meeting & scientific sessions, 2004.3.24-27. Baltimore, USA.
 - 2) 大矢幸弘 教育講演:アトピー性皮膚炎の EBM と行動医学的アプローチ 第107回日本小児科学会学術集会 2004.4.11 岡山
 - 3) 大矢幸弘 教育講演 アトピー性皮膚炎の外用療法に関するエビデンスと経験から 第5回愛宕小児アレルギー研究会 2004.6.4 東京
 - 4) 大矢幸弘 患者向け医療情報の信頼性の評価に関

する国際研究 —DISCERN 日本語版の開発とアトピー情報の評価および国際比較— 第11回ヘルスリサーチフォーラム 2004.11.6.東京

- 5) 大矢幸弘 特別講演 EBMと行動医学による小児アトピー治療 第5回京都実地皮膚科セミナー 2004.11.18.京都
- 6) 大矢幸弘 飯倉洋治追悼小児アレルギーシンポジウム「21世紀の小児医療 アレルギー診療の過去から未来」アトピー性皮膚炎 第29回東日本小児科学会 2004.11.28.東京
- 7) 大矢幸弘 アトピー性皮膚炎の EBM について 第116回神奈川県皮膚科医会例会 2004.12.5 神奈川県相模原市
- 8) 大矢幸弘 特別講演「アトピー性皮膚炎の EBM に関する最新の話題」鳥取県西部医師会学術講演会 2005.1.20 鳥取県米子市

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過去の文献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本薬剤の短期および長期使用における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く、安全性に大きな問題はないものと考えられる。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が多く、2000年度以降は長期にわたる効果の継続を検討したものや本剤の特性を利用した使用方法に関するものなどが多くなっている。また最近では、小児における有効性を解析した論文が目立ってきている。

a. 基剤との比較試験

先に述べたように、初期の論文では中等症以上の成人ADを対象として、基剤との比較試験により、その有効性を解析したものが多し。1994年にNakagawaら¹⁾が50名を対象として行ったオープン試験が、最初の臨床的有効性に関する報告であるが、その後同様の報告が相次ぎ^{2), 3)}、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⁴⁾⁻⁸⁾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Hanifinら⁷⁾による632名を対象とした解析は最大規模のもので、彼らが中等症から重症の成人AD患者を対象として、基剤のみと0.03%および0.1%のタクロリムスの3群に分けて検討した結果、90%以上の全般改善度を示した頻度はタクロリムス群が基剤に比して有意に高く、さらに0.1%群は0.03%群と比較しても有意に高い有効性が示されている。

b. ステロイド外用薬との比較試験は1997年頃から本邦を初めとして行われているが、顔面および頸部においてはタクロリムス外用薬73例およびプロピオン酸アルクロメタゾン軟膏70例を解析対象とした群間比較試験があり、これによりタクロリムス外用薬の有意に高い効果が示されている⁹⁾。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¹⁰⁾。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¹¹⁾によると、0.1%タクロリムス軟膏は0.03%タクロリムス軟膏より有意に高い有効性が示され、0.1%酪酸ヒドロコルチゾン軟膏と有意差のない効果が認められたとされている。

c. 長期使用の有効性

初期の有効性に関する論文は、数週間から数ヶ月間程度までに使用期間を限定した調査・研究がほとんどであったが、その後さらに長期の使用における有効性の維持についても検討されるようになってきた。Reitamoら¹²⁾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¹³⁾の解析結果では、本剤による全般改善度は使用開始1週間から1年間まで連続的に上昇するとされており¹²⁾、また、本邦での長期観察試験の結果¹³⁾からも、本剤使用開始10週

後に 90%以上に達した全般改善度は、その後最長で 2 年間にわたり減弱せず、タクロリムス外用薬の高い有効性が長期に維持されたとされている。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¹⁴⁾。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⁹⁾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と結論付けている。

e. 小児 AD における有効性

Boguniewicz らが 180 名の小児 AD 患者を対象として行った多施設、二重盲検試験を最初として、現在までに 7 件¹⁵⁾²¹⁾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¹⁶⁾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¹⁶⁾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、本邦では概ら¹⁹⁾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が、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。川島ら²⁰⁾は 2~15 歳の小児 AD 患者 214 名を対象に 1 年間塗布のランダム化オ

ープンラベル試験を行っており、1 週後以降皮膚症状の改善が認められ、全般改善度が「中等度改善」以上では 36 週以降で 0.03%軟膏群、0.1%軟膏群ともに約 90%の改善率を示し、52 週まで高い改善率が維持されたと報告している。

(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 らが多施設、二重盲検試験として 631 名を対象に行った調査²²⁾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、次いで搔痒であったが、これらはいずれも一過性で使用開始 1 週間以内にかなり軽減していた。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。タクロリムスの血中濃度は約 80%の検体で検出限界以下 (<0.5ng/mL) であり、5ng/mL 以上になったのは 1014 検体中 3 検体 (0.3%) だけで、これらも一過性の上昇であり有害事象とは関係なかった。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¹³⁾、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²³⁾。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²⁴⁾。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¹⁶⁾は最長1年にわたるタクロリムス外用剤の使用に際しての安全性調査をしているが、これによるとやはり成人と同様に、最も一般的に認められた局所の副作用は灼熱感であり、次いで掻痒であった。全身性の副作用としては感冒様症状と頭痛が多かったが、これらはいずれも軽症のものでタクロリムス蓄積量或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。本邦では川島ら²⁰⁾が1年間の長期投与試験で安全性を評価しており、治験薬塗布部位の刺激感では0.03%タクロリムス軟膏群で50%に、0.1%軟膏群で62%に認められたが、皮疹の改善とともに減少した。また、タクロリムスの血中濃度で3ng/mLを超えたのは0.1%軟膏群の2例のみ(全体で214例)で、これらの症例では皮疹の改善とともに血中濃度は低下したと報告している。

D. 考察

タクロリムス外用薬は発売以来約5年が過ぎ、全世界的にAD患者に使用されるようになった。現在までに得られた臨床知見から、タクロリムス外用薬のADにおける短期および長期の有効性は十分に証明されており、さらに本剤を既存のステロイド外用薬と比較した場合、0.1%タクロリムス軟膏はストロング・クラスのステロイド軟膏とほぼ同等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、副作用として一過性の灼熱感がほぼ全ての研究結果により示されているものの、重篤な全身性副作用は無く、安全性に大きな問題はないものと考えられる。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

法などについても検討がなされていくものと期待される。また、1~2年以上のより長期における安全性についても今後検討が続けられていくものと期待される。

上記のタクロリムス外用薬のEBMによる評価は、アトピー性皮膚炎のEBM集としてインターネット上(http://www.kyudai-derm.org/atopy_ebm/index.html)で医師向けサイトとして公開されており、既に多数のアクセスを得ている。また、タクロリムス外用薬に関する一般向けの解説や説明も作成しており、一般向けサイトとして同様に公開されている。具体的には8項目のQ&A形式になっており、(1)タクロリムス外用薬の概要、(2)炎症を抑える強さ、(3)使用量の上限、(4)刺激感、(5)外用禁止部位、(6)妊婦に使用できないこと、(7)外用中は日焼けを避けること、(8)マウス実験における発癌性の問題に関する正しい理解などについて分かりやすい解説を試みた。

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

- 学会発表
(1) 佐伯秀久：シンポジウム、アトピー性皮膚炎のEBMと治療をめぐって。アトピー性皮膚炎におけるタクロリムス外用薬のEBM。第28回日本小児皮膚科学会、福島、2004年5月29-30日
- 論文発表
(1) 佐伯秀久：アトピー性皮膚炎におけるタクロリムス外用薬のEBM。日小皮会誌 23: 150-3, 2004.

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 (躯幹・四肢) に対する吉草酸ベタメタゾン軟膏との群間比較試験—. *西日本皮膚科* 59:870-879, 1997.
 - 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) 川島 眞ほか: FK506 (タクロリムス) 軟膏の小児アトピー性皮膚炎患者に対する長期観察試験. *臨床医薬* 19:597-636, 2003.
 - 21) 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.
 - 22) 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.
 - 23) 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.
 - 24) 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), 20), 23) は、脱落例が 20%未満の高質なランダム化比較試験であり、エビデンスのレベルは 1 に、勧告のグレードは A に相当する。