

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、25 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、そう痒に対してレベル1の検討をした報告も1報告みられた。

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が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が治まり掻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、激しく掻爬している重症患者に使用しても無駄に感じることが多い。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2004年12月まで検索を行った。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2004年12月までを検索した。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3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る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

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、安全性の検討が1報告あった。

1. 塩酸ヒドロキシジン、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2報告、クロルフェニラミン1報告、クレマスチン3報告だった。塩酸ヒドロキシジンの2報告は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の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対照の1報告、抗アレルギー薬対照の2報告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の6報告中、有効性を認めた報告が4報告、効果なしが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、プラセボと比べ、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、いず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べ、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。有意差のない報告も 1 報告はケチフェンを対照としており、ケチフェンと同様に有効とされていた。

6. ケチフェン

ケチフェンは、有効 1 報告と他剤(アゼラスチン、エピナスチン)と有意差のない 2 報告があり、有効と考えられる。

7. 塩酸フェキソフェナジン

有効 1 報告、有意差のない 1 報告が抽出された。有効な報告は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、唯一のレベル 1 の報告である。

8. 塩酸エピナスチン

有意差のない 2 報告が抽出された。それぞれ、ケチフェン、フェキソフェナジンを対照としており、有効と報告されていた。特に、フェキソフェナジンとの対照試験では、投与 30 分後に限るとそう痒スコアは有意に低下していた。

9. アクリバスチン、アステミゾール、オキサトミド

有効とされる報告が各々 1 報告見られた。

10. LN2974

無効の 1 報告がみられた。

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、エビデンスのレベル 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いて、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。市販後も大規模なランダム化比較試験ができないのが実情であろう。

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、ひとまとめに論じることは難しい。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ができれば、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。

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が、そう痒に対して有用性を述べたレベル 1 の検討は 1 報告のみだった。

F. 研究発表

1. 論文発表

上西香子、溝口昌子: 抗アレルギー薬はアトピー性皮膚炎の治療に有用か。アレルギー科 17、290-294、2004

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- γ 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 *Dermatophagoïdes Pteronyssinus* in the skin lesions of patients with atopic dermatitis, *Hum Immunol* 2002; 63:558-566.

Goto T, Soma Y, Ra C, Kawa Y, Kubota Y, Mizoguchi M: Enhanced expression of the high-affinity receptor for IgE associated with decreased numbers of Langerhans 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

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

アトピー性皮膚炎治療ガイドラインの普及により、保湿外用薬を中心としたスキンケアと、ステロイド外用薬を中心とした薬物療法は、アトピー性皮膚炎に対する外用療法として患者に受け入れられやすくなった。しかしこのような標準的外用療法の実施によっても皮疹のコントロールが容易でない症例が少なくない。これらの症例における治療抵抗性は不適切な外用方法が要因の一つとなっていることが考えられる。外用方法は、各薬剤の外用部位、外用回数、一回の外用剤の使用量など具体的かつ詳細に指導されるべきであり、そうしないと同じ外用薬でも得られる効果は低くなることが予想される。可能な限りエビデンスに基づいた外用療法の実施方法の説明書を作成し、アンケートにより患者が実際に行っていた外用方法との相違点を明らかにした。この結果に基づき、患者に対する外用療法の指導をより実行あるものに行うことができるものと考えた。

A. 研究目的

アトピー性皮膚炎治療ガイドラインでは、スキンケアは悪化因子の除去、薬物療法と並んでアトピー性皮膚炎治療の重要な要素の一つとされている^{1,2)}。アトピー性皮膚炎に対するスキンケアには皮膚の清潔、保湿、室内環境整備などがあるが、中でも保湿外用薬の選択と使用の方法は最も留意すべき事項である。前年度までの本研究では、系統的な文献の検討により保湿薬の種類と有効性に関するエビデンスのレベルを明かにした。その結果、アトピー性皮膚炎の皮膚の乾燥状態やバリア機能の障害に対して、保湿外用薬はどの種類も一定以上の効果を持つことが確認された。このことは、実際の診療においては保湿外用薬の選び方よりも、むしろその使用方法、特にステロイド外用薬やタクロリムス軟膏などとの使い分け、実際の塗り方がより大きな課題であることを意味する。そこで今年度の本研究では保湿外用薬について特にその使い方を具体的に示すパンフレットを作成し、それをアトピー性皮膚炎患者に示して、それまでの患者の理解、および使用方法との相違を調査

し、医師の狙いと患者の理解の相違が生じやすい点を明らかにして実地診療のあり方に反映させることを目的とした。

B. 研究方法

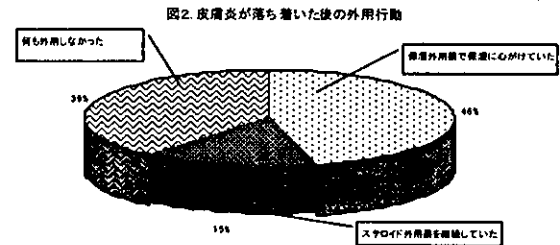
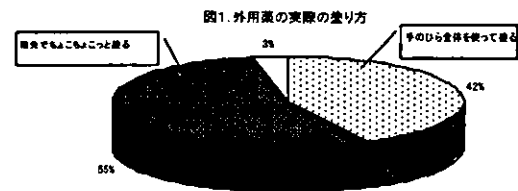
アトピー性皮膚炎に対する保湿外用薬の使い方を示すパンフレットを作成した。その内容は、まず治療におけるスキンケアの必要性を説明し、続いて皮膚炎の激しい時期と皮膚炎の落ち着いた時期とに分けて実際の保湿外用薬の塗り方、ステロイド外用薬やタクロリムス外用薬との使い分けについて解説した。皮膚炎の激しい時期には、まずステロイド外用薬を中心として炎症を抑えることを目標とすることを示した。ステロイド外用薬の1日の外用回数は、Birth-Jonesらの報告³⁾を参考に1回でよいとした。しかしわが国のアトピー性皮膚炎の治療実態および臨床治験データなどを勘案し、皮膚炎の状態により1日2回外用するように勧められる場合もあるとした。外用薬の具体的な外用方法については、保湿外用薬は手のひら全体を使って皮膚表面にまんべんなく塗りのぼすことを強調した。また

皮膚炎の沈静化にはステロイド外用薬ばかりでなくタクロリムス外用薬も利用できることを示した。皮膚炎が落ち着いてからは保湿外用薬を中心に外用し、皮膚の良い状態を維持することが目的となる事を示した。さらに、皮膚炎が再燃した場合には迷わず適切なランクのステロイド外用薬あるいはタクロリムス外用薬を使用するよう指導した。保湿外用薬の種類については、使用感など個人の好みに合わせて試してよいとした。

そのような内容のパンフレットを患者に示し、それまで患者自身が行っていた保湿外用薬の塗り方との相違について質問票を用いて調査した。

C. 研究結果

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関して、45%の患者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いう説明に対しては55%が指先で塗っていた(図1)。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(図2)。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。



D. 考察

アトピー性皮膚炎の治療において外用療法は最も重要な治療法であるが、外用薬を実際に外用するのは患者であり、その実施方法が必ずしも医師の意図しているとおりに行われているとは限らない。外用療法の実施方法は、1日の外用回数、外用薬の使用量、部位による薬剤の使い分けなど、具体的かつ詳細に指導すべきであるが、実際にはなかなか行き届かないことが多いと思われる。この度示した外用療法のパンフレットに対する患者の反応を見ると、特に皮疹の状態に応じた外用薬の種類や範囲、部位の変更が行われていない傾向が窺われた。また約4割の患者は皮膚炎の消退を以て治療が完了したと考え、外用療法そのものを中止していた。皮膚炎の程度に応じたステロイド外用薬と保湿外用薬の使用方法を具体的に指導し、寛解維持療法としての保湿外用薬の使用継続の必要性についても理解させることが必要であると考えられた。

E. 結論

保湿外用薬は、個々の薬剤の有効性もさることながら、外用療法の意義と薬の使い分け、および塗布方法などを具体的に示し、理解させることが重要であると考えられた。

F. 健康危惧情報

なし。

G. 研究発表

秀 道広. AD治療ガイドライン—アトピー性皮膚炎外用薬の使用法を中心に—第103回日本皮膚科学会ランチョンセミナー(コングレスレポート)講演1

田中稔彦 「見直されるアトピー性皮膚炎の標準治療」: スキンケアとステロイド: 第20回日本臨床皮膚科医学会総会モーニングセミナー、平成16年5月23日、東京

田中稔彦、秀 道広. アトピー性皮膚炎の標準治療と今後の課題. 広島県小児科医会会報 第38号: 28-31, 2004

田中稔彦、秀 道広. アトピー性皮膚炎に対する保湿剤のエビデンス. 皮膚アレルギーフロンティア 2 (3): 182-184, 2004

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

参考文献

- 1) 山本昇壯他. アトピー性皮膚炎治療ガイドライン 2003、厚生科学研究「アトピー性皮膚炎治療ガイドラインの作成」
- 2) 古江増隆他. 日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎治療ガイドライン 2004 改訂版. 日本皮膚科学会雑誌 114 (2): 135-142, 2004
- 3) 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 国立病院機構福岡病院小児科医長

研究協力者 手塚純一郎 国立病院機構福岡病院小児科医師

研究要旨：アトピー性皮膚炎（以下 AD）における除去食療法の RCT（randomised controlled trial）臨床研究を中心とした文献のエビデンスの評価を行い、医師向けのアトピー性皮膚炎治療ホームページに公開した。さらに一般対象向けにリスク児の発症予防に関する除去食療法について Q&A 形式でホームページに公開し、リスクの高い家族に適切な対応が行えるようエビデンスに基づく最新情報を提供した。

A 研究目的：アトピー性皮膚炎（以下 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い、医師向けのアトピー性皮膚炎治療ホームページに公開した。さらに一般向けに AD における除去食療法の治療効果とリスク児の発症予防に関する除去食療法について Q&A 形式でホームページに公開し、AD での除去食療法のあり方、リスクの高い家族に適切な対応が行えるようエビデンスに基づく最新情報を提供することを目的とした。

B 方法

EBM 論文は、Clinical Evidence (CE)、Health Technology Assessment (HTA) による欧文論文を中心とした systematic review による論文、PubMed110 件および日本語論文検索による 1981 年以降 89 件の、AD における除去食療法効果、アトピー性皮膚炎発症予防効果に関する論文を検討し、概説、RCT 評価論文の解説、評価表を作成し、医師向けおよび一般向けにホームページ上に公開できる形態とした。一般向けはアトピーリスク児の母親の理解しやすい Q&A 形式でまとめた。

C 結果：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。乳幼児のアトピー性皮膚炎（以下 AD）では、食物プリックテストおよび特異 IgE 抗体陽性を示すことが多く、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、食物パッチテストと相関するなど増悪因子としての関与を示唆する報告は現在まで多くの論文がみられた。摂取した食物アレルギーが血中、母乳中に検出されることは最近のピーナッツアレルギーでも報告され、母乳による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行われているが、治療法としての EBM 評価対象の RCT 臨床研究に基づき解説した。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みられず、除去食療法がアレルギー負荷による増悪因子の回避としての補助療法であること指摘する上で論文評価は有用であった。一般向けには、除去食療法は行う場合に適応判断が必要であること、スキンケア、外用療法の併用、行うことを回答として強調した。食物アレルギー合併でのインターバル経口の効果もあることを追加した。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が、米国、欧州小児科での除去食療法に対する評価は異なっており、混乱を与える可能性があったが、除去食を絶対的なものと判断しないように注意する上で研究での現状を紹介した。RCT 論文評価と実際の指導では、対象のリスク評価を考慮した患者指導が必要であると思われた。いずれも医療機関で適応を明らかにして指導のもとに行う必要のある食事療法であることを強調した。

授乳期の母乳に代わるミルクについては、分解乳での前方視的比較研究（グレード IIa）で湿疹頻度が非除去群より低値であり、兄弟にミルクアレルギーの関与の明らかな場合は、初回から与えるミルクはふつうミルクよりもアレルギー用ミルクが勧められている。欧州では大豆乳を避ける点では一致しているが、授乳中の食物除去を勧めていないなど、実際の指導ではこれらの臨床研究の評価は異なっていた。これらを踏まえて一般向けの Q&A での公開は論文内容の紹介とリスクが高い場合は対応指導を受ける必要性を述べた。

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が 2 件あり、食物アレルギー合併例では、1 件で除去食とインタール経口による皮疹改善効果がみられており、治療法の併用が勧められた。ミルク除去分解乳と乳酸菌によるプロバイオティックスの検討では、乳酸菌との併用で優位に皮疹改善を認めており、アトピー児の腸内細菌でのビフィズス菌の減少と合わせ乳酸菌による治療法の併用の試みが衛生仮説の面からも増えている。

D 考案

除去食療法の RCT による臨床研究では、研究方法に多少問題があるが、おもに乳幼児で食物アレルギーの関与がある場合に効果が評価され、この時期の AD での食物アレルギー合併が比較的多いことを反映していると思われた。また、リスク児においては生後の母乳、ミルク分解乳、離乳期の除去食による AD 予防効果のエビデンスがあったが、妊娠期の効果はあきらかでなく、長期効果はみられていない。一般にもアトピー性皮膚炎の原因を食物と考え、治療予防のための除去食に走る傾向がみられることから、EBM 評価を広くホームページで多くの医師に紹介することは、AD 児の適切な診療指導、家族の不適切な除去食による栄養障害や負担を減らす上でも社会的にも有用であると思われる。欧州小児アレルギー学会や米國小児科学会では妊娠期の除去を勧めておらず（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）、本邦においてもコンセンサスレポートないし指針が必要と思われるが、社会的混乱を防ぐ上での適切な情報公開が必要と思われる。生後の授乳期間における除去食と母乳、分解乳では、リスク児の湿疹予防効果が評価されており、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が、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がないとし、大豆乳をさけることと離乳開始を 5 ヶ月以降に遅らせる以外は除去を勧めていない。しかしアトピーリスク児の出産に対し家族の早期対応を希望する声は大きく、家族に負担のない形でより良い指導法が示されるべきであり、一般向けにはこの点で混乱のないような論文評価の上での公開が必要である。

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がみられた。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が数年間のみ評価される論文があり、これらのエビデンス評価をホームページで公開した。

乳幼児 AD での食物アレルギー合併は少ないため、これらの皮膚炎の治療効果に関する論文 EBM 評価だけでなく、食物アレルギーの治療評価、安全な食事指導に役立つ研究論文評価が患児家族の QOL からは必要である。アナフィラキシー回避による除去を要する例と不適切な除去が行われている場合があり、治療導入の適応症例を十分考慮した研究が必要である。

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 アナフィラキシー型食物アレルギー 臨床麻酔 28 : 1545-1550,2004.
2. 柴田瑠美子、宇理須厚雄、有田昌彦 他. 食物アレルギー委員会報告 第3報 食物経口負荷試験 日本小児アレルギー学会誌 18 : 217-219,2004.
3. 柴田瑠美子 アトピー性皮膚炎と食物アレルギー アレルギー科 17 : 542-548,2004.

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. 柴田瑠美子 食物アレルギー患者の検査 小児科診療 67 : 1087-1091,2004.

6. 柴田瑠美子 アナフィラキシーへの対応 食物アレルギー研究会会誌 4 : 33-37,2004

7. 柴田瑠美子 乳幼児アトピー性皮膚炎の疫学(頻度と要因) 皮膚の科学 3(増刊4号) 1-4,2004.

学会発表

1. Shibata R, Nishima S; Measurement of serum specific IgE antibodies to fish and mollusks in children with seafood allergy. J Allergy Clin Immunol 116:s316-317,2004 AAAAI 2004, 3.19-24(San Francisco)

2. Takahata Y, Kamiya K, Mastumoto T, Sato T, Shibata R, Morimatu F; Development of rapid and simple diagnostic kit for food allergens by immunochromatography. J Allergy Clin Immunol 113:s237,2004. AAAAI 2004, 3.19-24(San Francisco)

3. 柴田瑠美子 アトピー性皮膚炎の治療と患者への指導:正しい食物アレルギーの指導 第21回日本難治喘息・アレルギー研究会 2004. 6.19-20、宇都宮.

4. 柴田瑠美子 食物アレルギーの解決されるべき課題:医療上の問題点(負荷試験、栄養指導等の保健適応、指示書等) 2004. 11.26-27、東京.

H. 知的財産権の出願・登録状況
取得なし

アトピーリスク児の妊娠中からの母親の除去食による発症予防効果（前方視的 RCT）

論文	妊娠中除去食	授乳中除去食	対象	追跡	発症予防効果	評価
Chandra RK、 1986年 文献 14 Canada	妊娠期間中除去 (牛乳、卵、魚、 牛肉、ナッツ)	なし	121例 前子にAD	1年	効果なし 皮疹重症度は低い	非ブラインド No ITT
Msikelly 15 1988年 Wales	妊娠期間中 牛乳制限	妊娠中と 同じ	487例 家族歴あり	1年	湿疹発症率 効果なし	ITT 解析
Lilja 1989年 16 Sweden	妊娠後期 卵、牛乳制限	なし	162例	1年半	効果なし	No ITT
Fath-Magnusson 1992年 18 Sweden	妊娠後期除去 卵、牛乳	妊娠中と 同じ	209例 家族歴	5年	効果なし	非ブラインド No ITT
Zeiger 1995年 17 USA	妊娠後期除去 牛乳、卵、魚、 牛肉、ナッツ	妊娠中と 同じ	209例 ハイリスク家 族	7年	1年後のAD、FA率、 ミルク陽性低率、7 年後 165例差なし	非ブラインド No ITT
Hide 1994年 13 1996年 14 UK	妊娠後期 乳製品、卵、魚、 ナッツ制限、 HD対策	妊娠中と 同じ	前方視的 RCT 128例	4年	2歳AD; 13.8% : 24%、4歳AD: 8 : 15%、皮疹差なし	非ブラインド No ITT

生後の除去食と発症予防効果（授乳中、乳幼児食での除去食効果）（前方視的 RCT）

論文	対象	授乳中除去食	追跡	発症予防効果	評価
Chandra 1989年 21 Canada	97例母 乳栄養 124例人 工乳	母乳で乳製品、卵、 魚、ナッツ、大豆制限、 非制限、人工乳（分解 乳、大豆乳、普通乳）	1年半	湿疹頻度；母乳+除去食： 非除去 22%；48% 分解乳 21%、大豆乳 63% 普通乳 70%	非ブラインド No ITT 湿疹の判断が不明瞭
Lucas 1990年 22 UK	777例未 熟児	ドナー母乳 未熟児用人工乳 母親の搾乳	1年半	アトピー家族歴群 早期人工乳利用で湿疹増 加 (odds 3.6 : 0.7) 18カ月でのアレルギー疾 患頻度は差なし	ITT 解析 High quality study 大規模研究 湿疹の判断が不明瞭
Mallet & Henocq 1992年 27 France	177乳児	分解乳または普通乳 4カ月は母乳	4年	湿疹頻度 分解乳群 7.1%；普通乳 25.9% (p<0.001)	非ブラインド No ITT 脱落 30%

Httevig G 1989年 22、23	115例	3ヶ月母乳(卵、乳、魚除去):非除去母乳分解乳、卵魚9ヶ月以降	10y	ADは2、6、48ヶ月で低率 18、120ヶ月では差なし	No ITT
Moore WJ 1985年 24 UK	525例 250:対照 275	母乳3ヶ月+除去代替大豆乳	1y	解析なし	No ITT
Candra RK 1989年 25 Canada	288例 72例 x4 軍	分解乳、大豆乳、ミルク、完全母乳4ヶ月	6ヶ月	皮疹重症度スコア差なし AD頻度は分解乳で低率 (P<0.005)	No ITT

文献

1. Atherton DJ, Sewell M, Soothill JF, Wells RS, Chilvers CE. A double-blind controlled crossover trial of an antigen-avoidance diet in atopic eczema. *Lancet*;1(8061):401-3,1978.
2. Lever R, MacDonald C, Waugh P, Aitchison T. Randomised controlled trial of advice on an egg exclusion diet in young children with atopic eczema and sensitivity to eggs. *Pediatr Allergy Immunol* 9:13-9,1998.
3. Isolauri E, Sutas Y, Makinen-Kiljunen S, Oja SS, Isosomppi R, Turjanmaa K. Efficacy and safety of hydrolyzed cow milk and amino acid-derived formulas in infants with cow milk allergy. *J Pediatr* 127:550-7,1995.
4. Cant AJ, Bailes JA, Marsden RA, Hewitt D. Effect of maternal dietary exclusion on breast fed infants with eczema: two controlled studies. *BMJ Clin RAS Ed*;293:231-3,1986.
5. Mabin DC, Sykes AE, David TJ. Controlled trial of a few foods diet in severe atopic dermatitis. *Arch Dis Child*;73:202-7,1995.
6. Neild VS, Marsden RA, Bailes JA, Bland JM. Egg and milk exclusion diets in atopic eczema. *Br J Dermatol*. 114:117-23,1986.
7. Munkvad M, Danielsen L, Hoj L, Povlsen CO, Secher L, Svejgaard E, Bundgaard A, Larsen PO. I, Antigen-free diet in adult patients with atopic dermatitis. A double-blind controlled study. *Acta Derm Venereol* 64:524-8,1984年
8. Graham M et al, *Br J Dermatol* 1984;110(4):457-67.1984年
9. Businco L, Benincori N, Nini G, Businco E, Cantani A, De Angelis M. Double-blind crossover trial with oral sodium cromoglycate in children with atopic dermatitis due to food allergy. *Ann Allergy* 1986;57:433-8,1986年
10. Majamaa H & Isolauri E. Probiotics: a novel approach in the management of food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 99:179-85, 1997.

11. Resano A, Crespo E, Fernandez Benitez M, Sanz ML, Oehling A. Atopic dermatitis and food allergy. *Invest Allergol Immunol* 8:271-276,1998.
12. Sampson HA. Jerome Glaser lectureship. The role of food allergy and mediator release in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 81:635-45,1988.
13. Chandra RK. Five-year follow-up of high-risk infants with family history of allergy who were exclusively breast-fed or fed partial whey hydrolysate, soy, and conventional cow's milk formulas. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1997 Apr;24(4):380-8.
14. Chandra RK, Puri S, Hamed A. Influence of maternal diet during lactation and use of formula feeds on development of atopic eczema in high risk infants. *BMJ* 299:228-30, 1989.
15. Miskelly FG, Burr ML, Vaughan-Williams E, Fehily AM, Butland BK, Merrett TG. Infant feeding and allergy. *Arch Dis Child.* 63:388-93, 1988.
16. Lilja G, Dannaeus A, Foucard T, graff-Lonnevig V, Johansson SGO, Omen H. Effects of maternal diet during late pregnancy and lactation on the development of atopic disease in infants up to 18 months of age.-in two results. *Clin exp Allergy* 19:473-9,1989.
17. Zeiger RS , Heller S. The development and prediction of atopy in high-risk children: follow-up at age seven years in a prospective randomized study of combined maternal and infant food allergen avoidance.*J Allergy Clin Immunol.* 1995 Jun;95(6):1179-90.
18. Fath-Magnusson K, Kjellman NI. Allergy prevention by maternal elimination diet during late pregnancy--a 5-year follow-up of a randomized study. *J Allergy Clin Immunol.* 89:709-13, 1992.
19. Hide DW, Matthews S, Tariq S, Arshad SH. Allergen avoidance in infancy and allergy at 4 years of age. *Allergy.* 51:89-93, 1996 .
20. Hide DW, Matthews S, Matthews L, Stevens M, Ridout S, Twiselton R, Gant C, Arshad SH. Effect of allergen avoidance in infancy on allergic manifestations at age two years.*J Allergy Clin Immunol.* 93:842-6, 1994 .
21. Chandra RK. Role of maternal diet and mode of infant feeding in prevention of atopic dermatitis in high risk infants.*Allergy.*;44 Suppl 9:135-9, 1989.
22. Htтеvig G, Kjellman B, Sigurs N et al. Effect of maternal avoidance of egg, cow's milk and fish during lactation upon allergic manifestations in infants. *Clin exp Allergy* 19:27-32,1989.
23. Htтеvig G, Sigurs N, Kjellman B. Effect of maternal dietary avoidance during lactation on allergy in children at 10 years of age. *Acta Peditr* 88:7-12,1999.
24. Moore WJ, Midwinter RE, Morris AF, Colley JR, Soothill JF. Infant feeding and subsequent risk of atopic dermatitis. *Arch Dis child* 60:722—6,1985.
25. Candra RK, Singh G, Shidhara B. Effect of feeding whey hydrolysate, soy and conventional cow milk formulas on incidence of atopic disease in high risk infants. *Ann Allergy* 63:102-6,1989.
26. Vandenplas Y, Hauser B, Van den BC, et al. The long — term effect of a partial whey hydysate formula on the prophylaxis of atopic disease. *Eur J Peditatr*:154:488-494,1995.

27. Maller E, Honocq A. Long Long-term prevention of allergic diseases by using protein hydrolysates formula in at-risk infants. *J Peadiatr* 121:S95-S100, 1992.
28. Marini A, Agosti M, Motta G et al. Effects of dietary and environmental prevention programme on the incident of allergic symptoms in high atopic risk infants: tree years' follow-up. *Acta Peadrat Suppl* 414:1-21,1996.
29. Halken S, Host A, Hansen LG et al. Preventive effect of feeding high-risk infants a casein hydrolysate formula: a prospective randomized, comparative clinical study. *Pediatr Allergy Immunol* 4:173-181,1993.
30. Oldelram H, Vanto T, Jacobsen L et al. whey hydrolysate compared with cow's milk-based formula for weanig at about 6 month of age in high allergic-risk infants: effects on atopic disease and sensitization. *Allergy* 51:192-195,1996.
31. Oldaeus G, Anjou K, Bjorksten B et al. Extensively and partially hydrolyzed infant formulas for allergy prophylaxis. *Arch Disd Child* 77:4-10,1997.
32. Halken S.,Hansen KS, Jacobsen HP et al Comparison of a partially hydrolyzed infant formula with two extensively hydrolyzed formulas for allergy prevention: a prospective randomized study. *Pediatr Allergy Immunol* 11:149-161,2000.
33. Friedman NJ, Zeiger RS: Prevention and natural history of food allergy. Leung DYM, Sampson HA, et al ed. *Pediatric allergy*, Mosby p495-509, 2003.

アレルギーとアレルギー除去療法のEBMによる評価
アトピー性皮膚炎における環境(アレルギー)汚染の評価法に関する研究

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長
研究協力者 西岡謙二、安枝 浩、斉藤明美(国立病院機構相模原病院臨床研究センター)

研究要旨

ELISA によるダニアレルゲン簡易定量法の開発とテープ法によるヒトの皮膚表面からのダニアレルゲンを直接検出、定量するシステムを開発し、0 歳児のアトピー性皮膚炎乳児を対象に、皮膚表面 Der 1 量を測定し、採取した皮膚表面部位別、月齢別などについて検討した。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。

A. 研究目的

環境中アレルギーとアトピー性皮膚炎病態との関連については、未だ必ずしも明確な結論は出ていない。従って、アトピー性皮膚炎治療・予防におけるアレルギー除去療法の効果についても明確な結論は出ていない。我々は、ELISA によるダニアレルゲン簡易定量法の開発とテープ法によるヒトの皮膚表面からのダニアレルゲンを直接検出、定量するシステムを開発し、アトピー性皮膚炎乳幼児における皮膚表面ダニアレルゲン量の測定とその評価、および臨床症状との関係をこれまでに報告した。今年度の研究では、0 歳児のアトピー性皮膚炎乳児を対象を限定し、皮膚表面 Der 1 量を測定し、採取した皮膚表面部位別、月齢別などについて検討した。

B. 研究方法

対象は、2003 年 3 月～2004 年 4 月に外来を初診した 0 歳児（月齢 3 ヶ月～11 ヶ月：男児 28 名、女児 14 名、計 42 名）のダニアレルゲンに対する環境整備指導をうけていないアトピー性皮膚炎患者。皮膚

表面ダニアレルゲン Der 1 量の測定部位は、頬部、胸腹部、背部、肘窩、膝窩の 5 ヶ所の皮膚表面。Tegaderm（3M:6cm×7cm）を貼付し検体を採取し、高感度蛍光 ELISA 法にて皮膚表面 Der 1 量を測定した。アトピー性皮膚炎症状の重症度評価として、部位を頬部、体幹腹側、体幹背側、上肢、下肢に分け、紅斑、丘疹、湿潤、掻破、苔癬化をそれぞれ 4 段階（0：なし、1：軽症、2：中等症、3：重症）で評価した。（倫理面への配慮）

本研究の意義を対象患児の保護者に説明し、承諾を得られた患児の皮膚表面からテープ法により最大限の注意をしつつ試料を採取した。同意を得られた後にも保護者の自由意志で試料提供を中止することが可能であることを説明した。

C. 研究結果

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。(表 1、図 1) 2. 対象児の月齢と頬部表面 Der 1 量との間には相関は見られなかった。(図 2) 3. 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。(図 3) 4. 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。(図 4) 5. 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。(図 5)

D. 考案と E. 結論

テープ法による表面アレルゲンの測定については、これまでの研究により、1. ダストサンプリング、エアサンプリングと比べてサンプリングがきわめて容易である、2. 室内空気中アレルゲン濃度と相関する、ことから個人曝露量の指標として使える可能性が示唆されている。すなわち、ダニアレルゲン曝露の指標として、寝具塵中 Der 1 量、布団表面 Der 1 量、頬表面 Der 1 量があり、互いに相関関係がある事がこれまでの研究で確認されている。本研究では、0 歳児のアトピー性皮膚炎乳児を対象を限定し、皮膚表面 Der 1 量を測定し、採取した皮膚表面部位別、月齢別などについて検討した。ダニアレルゲン曝露量がそのままアトピー性皮膚炎の発症、増悪に関連するか否かについては、不明であり、これまでの文献的検討では、アトピー性皮膚炎治療における環境アレルゲン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。しかしこれまでの環境アレルゲン量の測定はあくまで発生源である家塵や寝具塵中のダニアレルゲン測定結果を基にした検討であり、今後は本研究で開発された実際の曝露量の反映と考えられる皮膚表面のダニア

レルゲン量を用いることにより、新たな知見が得られることが期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表

西岡謙二、斉藤明美、轡田和子、秋山一男、安枝 浩
アトピー性皮膚炎乳児の皮膚表面ダニアレルゲン量
第 54 回日本アレルギー学会総会
2004.11.5 横浜

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

表1 部位別皮膚表面Der 1量

(n=42)

部位	類	胸腹	背	肘窩	膝窩
檢出率 (%)	79	64	57	57	50
Der 1量	2.16	1.27	1.14	1.21	1.14
幾何平均值 (ng/m ²)					

圖 1

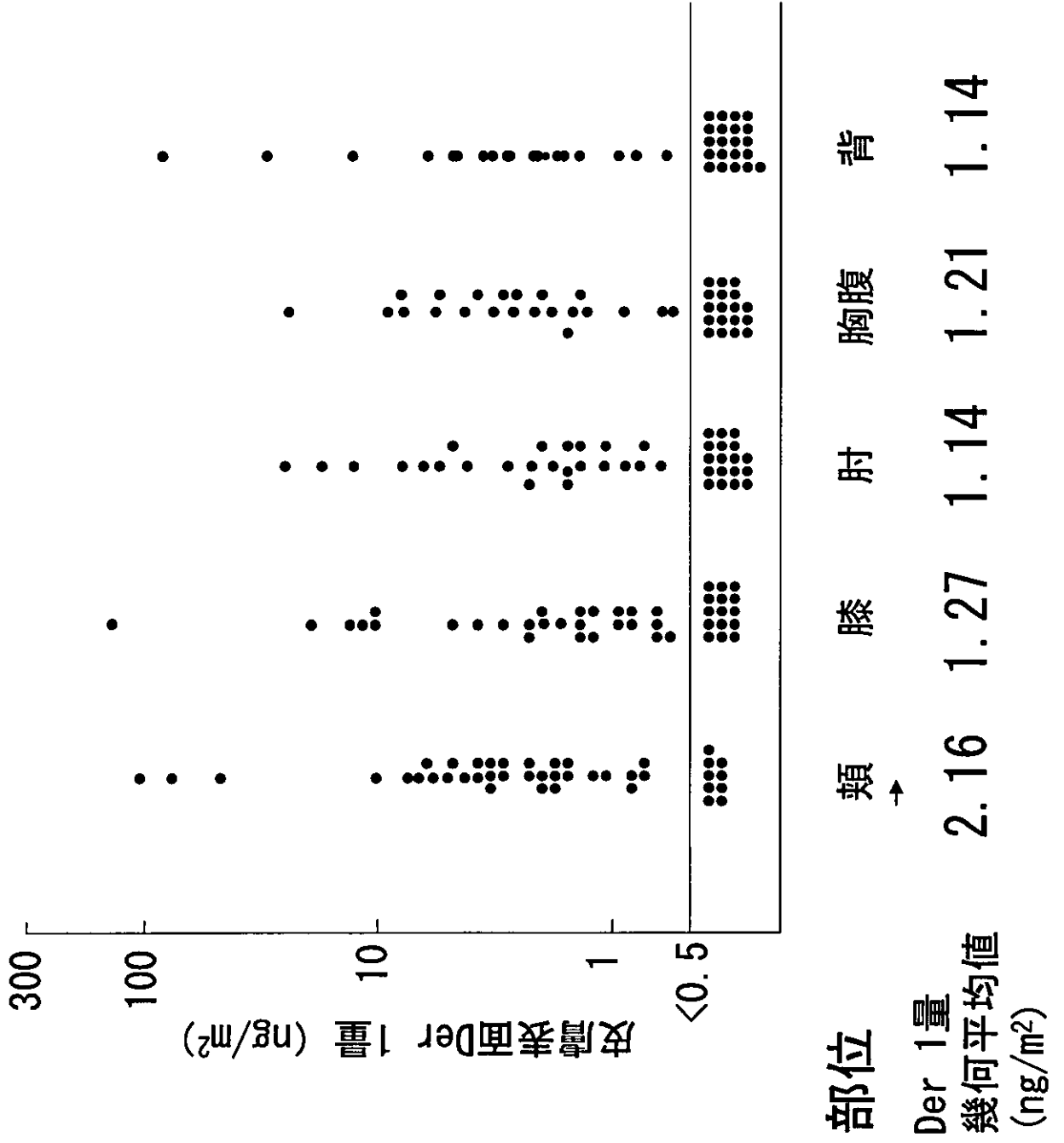
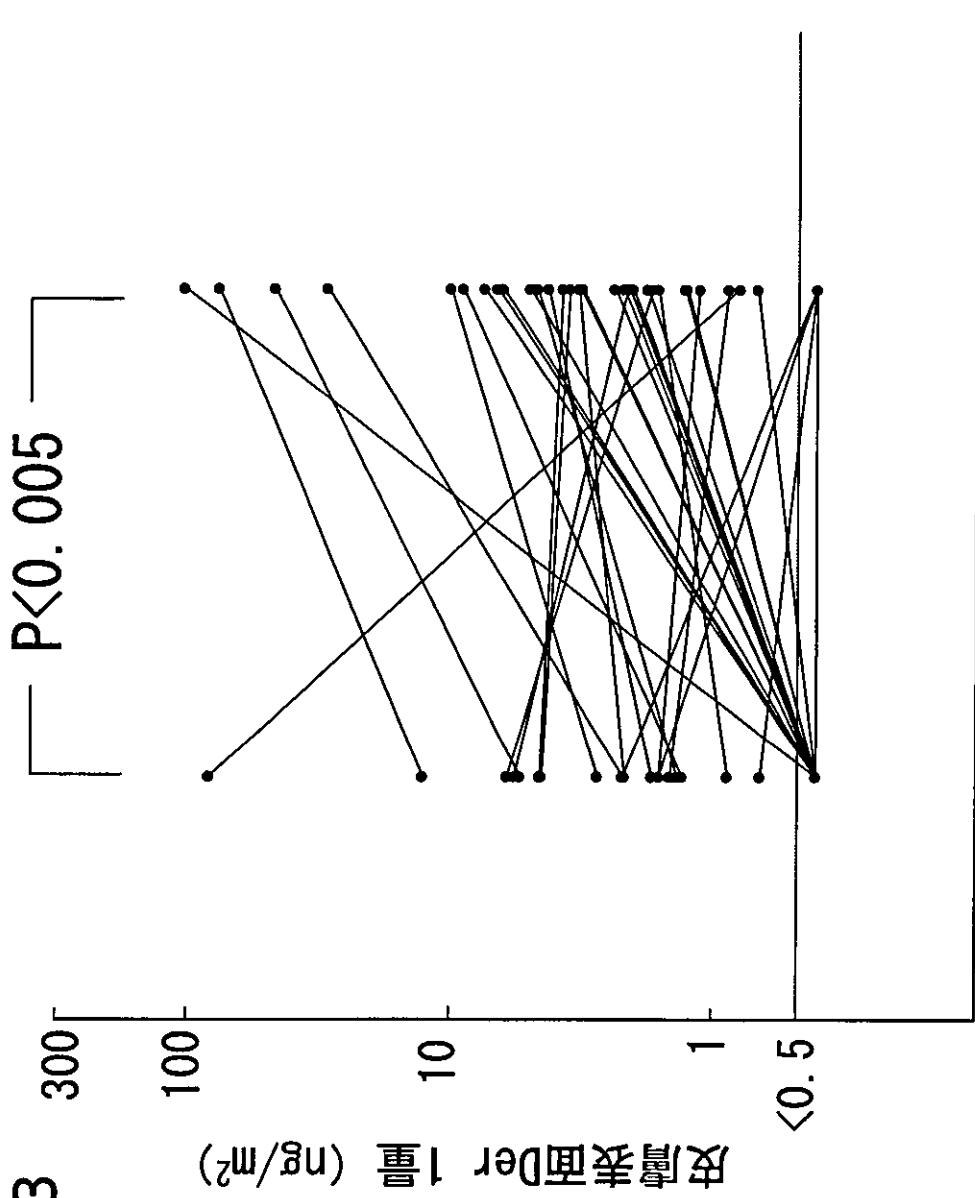


图3



临床症状

Der 1量
几何平均值
(ng/m²)

normal

0.98

severe

2.4

図4

