

理解される<sup>3)</sup>。

#### 4 いわゆる民間療法による悪化事例

民間療法のなかには、古典的な容認されうる民間療法も存在するが、現在行われている民間療法には、このような範囲の民間療法を逸脱し、本来のアトピー性皮膚炎の治療から大きくかけ離れるものが存在している<sup>6)</sup>。その多くが、同時に、通常の皮膚科で行われるステロイド外用を中心とした治療を否定し、独自の治療プログラムを強制している点で、問題であり、不適切治療と考えられる。

図1に悪化事例を生じた民間療法の内訳を示す。

民間療法によってもたらされたアトピー性皮膚炎の悪化事例に関して、日本皮膚科学会健康調査からの報告がある<sup>7)</sup>。医療機関11施設において、入院を必要とした349名のアトピー性皮膚炎患者で、上記のような不適切治療による、アトピー性皮膚炎の悪化をみたものが、140例(44%)存在した。これに対し、ステロイド外用薬による副作用はわずか3例(1%)であった。不適切な治療の具体的な内容の内訳は、特殊療法、脱ステロイド療法、健康食品、化粧品などによるものが多くみら

れた。また注目すべきことはこれらの治療を施行した機関として医療機関の指導によるものが89例(63%)を占めており、患者の判断によるものは29例(21%)であった点である。これらの患者は結果的に皮膚症状の悪化以外に、その多くが、不眠、いらいらなどのQOLの低下や、休学、退学、離婚、休職、ひきこもりなどを生じていた。

筆者らが、アトピー性皮膚炎の民間療法に関する悪化事例を文献的に検索したところ、少なくとも74例の民間療法による悪化事例が認められた(表2)。記載のあった報告例すべてがステロイド外用療法を忌避していた。さらに民間療法による悪化事例の内容をみると、大きく分類して、ステロイド忌避による皮膚炎の悪化、皮膚炎の悪化に併発して生じる合併症、民間療法そのものの副作用などに分類された。合併症の内容を検討すると、感染症(Kaposi水痘様発疹症、ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群)、腎機能障害、成長障害などが認められた(表3)。

最近経験した民間療法施行中に悪化を生じた1例について報告する。

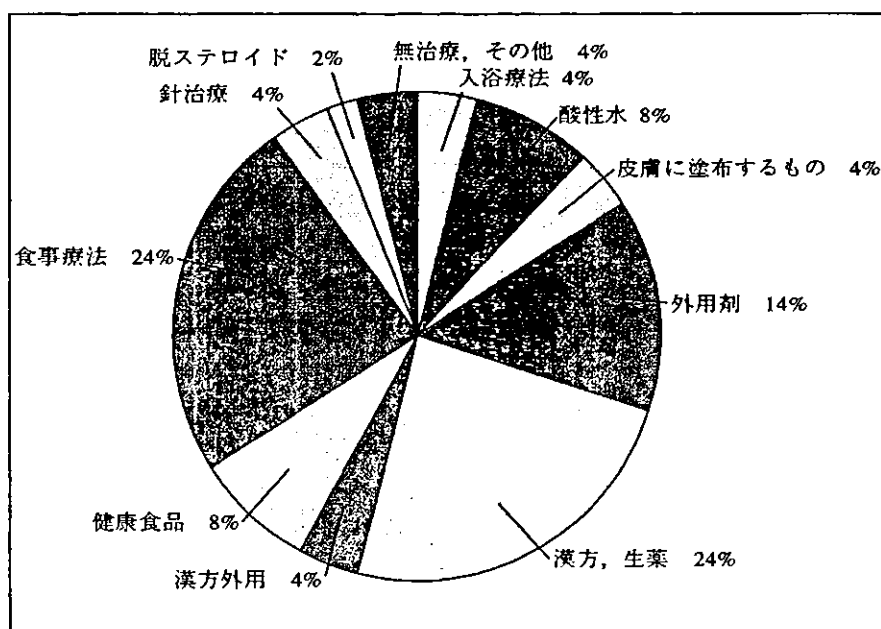


図1 悪化事例を生じた民間療法の内訳(報告例からのまとめ)

表2 民間療法による悪化事例(74例のうち一部のみ掲載)

論文名	掲載誌	巻数：ページ，発行年
発達の遅れと成長障害を主訴に紹介となった重症アトピー性皮膚炎の2乳児例	日小児会誌	105: 162, 2001
エステティックによる民間療法施行中に重症感染症を合併したアトピー性皮膚炎の1例	皮膚臨床	39: 615-618, 1997
民間療法中にいそぎを呈したアトピー性皮膚炎の1例	こども医療センター医学誌	29: 109-113, 2000
ステロイド離脱療法と除去食療法により症状が悪化した妊婦アトピー性皮膚炎の1例	皮膚	41: 97-101, 1999
Streptococcal toxic shock syndrome にて死亡したアトピー性皮膚炎成人例	皮膚臨床	41: 315-318, 1999
アトピー性皮膚炎に対する制限食により発症したビタミンD欠乏性くる病の1例	日小児会誌	105: 158, 2001
アトピービジネス療法により増悪したアトピー性皮膚炎の1例	西日本皮膚	62: 553, 2000
DHA,EPA 含有栄養補助食品の中止により皮膚症状が軽快した二例	小児科臨床	54: 48-50, 2001
クロレラ錠による中毒疹で紅皮症となった成人アトピー性皮膚炎の1例	日皮会誌	103: 419, 1993
腎不全に至った Chinese herbs nephropathy (CHN) の一腎生検症例	日腎会誌	40: 431, 1998
甘草により偽アルドステロン症をきたしたアトピー性皮膚炎の1例	皮膚	40: 531-532, 1998
血液導入に至った Chinese Herbs Nephropathy の一例	大阪透析研究会会誌	16: 183-186, 199
食事制限により成長障害を呈したアトピー性皮膚炎の13例	日小児会誌	94: 1292, 1990

表3 民間療法において生じた悪化事例の内訳(本邦74報告例のなかから)

メトヘモグロビン血症	乏尿
栄養障害	膀胱炎
Kaposi 水痘様発疹症	接触皮膚炎
単純疱疹	多臓器不全
ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群	ショック
伝染性膿痂疹	脱水
横紋筋融解症	下痢
腎不全	くる病
腎炎	成長障害
腎機能低下	肝障害
尿細管性蛋白尿	偽アルドステロン症

## 5 症 例

### [1] 症 例

患 者：22歳，男性。

現 病 歴：幼小児期からアトピー性皮膚炎。

治 療 歴：15歳時冬期に症状が増悪し，自己判断でステロイド外用を中止した。以後医療機関を受診せずに，漢方薬，紫蘇の抽出液，補助食品，温泉療法などの民間療法を行っていた。

現 症：22歳の春頃から皮疹が増悪し7月顔面に小水疱が生じ，皮疹が拡大し，40℃台の発熱，意識不明瞭になり，当院救急外来を受診し入院した。

入院時現症：入院時，全身に紅暈を伴った小水疱，膿疱，易出血性のびらん，痂皮を認め，40℃以上の発熱，項部硬直および構音障害を認めた。

検査成績：血液検査でCPK，CRP値の著明上昇を認めた。痂皮を検体としたPCR法でherpes virus DNAが検出され，Kaposi水痘様発疹症と診断された。また筋症状に関してはウイルス性筋炎の合併が疑われた。

経 過：ゾピラックス®を投与開始し，入院7日目には症状の激しかった顔面，前胸部でも痂皮化を認め，10日目にはすべての痂皮が脱落した。しかし退院後もステロイド外用を拒否し，保湿剤のみで加療を継続している。

### [2] 症例の検討

このケースは経過中，ステロイド忌避，民間療法によって皮膚炎の増悪を生じ，重篤な感染症(Kaposi水痘様発疹症，横紋筋融解症)を合併した1例と考えられた。

## 6 おわりに

アトピー性皮膚炎は，自然消退，再発を繰り返す特徴があり，また環境因子，発汗，ストレスなどの悪化因子によって増悪する疾患である。アトピー性皮膚炎は，生命予後はよ

いものの，患者やその家族に大きな心の負担になると考えられる。アトピー性皮膚炎の病態や，ガイドラインにみられる正しい治療法を説明し，患者との信頼関係を築くことが，治療を継続するうえで欠かせないことと思われる。マスメディアなどによって様々なアトピー性皮膚炎に関する新療法が氾濫していることも，患者が，通常の医療機関から，悪化を生じるような民間療法に移行する一因ではないかと考えられる。また，前述のように一部の医療機関においても，いわゆる不適切治療の指導が行われていたことも問題であり，悪化事例を生じる民間療法に対しては再認識すべきであると考えられる。また数多くの民間療法の位置づけに関して今後EBMに則った科学的な評価がなされるべきであると考えられる。

## ● 文 献

- 1) 竹原和彦：アトピービジネス私論。先端医学社，2000
- 2) 秀 道広，ほか：アトピー性皮膚炎に対する民間療法の実態調査。西日本皮膚 62：83-88，2000
- 3) ADフォーラム(川島 真，ほか)：アトピー性皮膚炎の心療における患者の認識についてのアンケート調査(第一報)。臨皮 55：113-119，2001
- 4) 竹原和彦：アトピー性皮膚炎における民間療法の功罪。小児内科 31：383-388，1999
- 5) 鈴木五男：アトピー性皮膚炎の民間療法とその評価。小児科 42：1973-1980，2001
- 6) 中村晃一郎：アトピー性皮膚炎の民間療法の功罪。あいみっく 22：4-6，2001
- 7) 日本皮膚科学会，学術委員会，アトピー性皮膚炎不適切治療健康被害実態調査委員会：アトピー性皮膚炎における不適切治療による健康被害の実態調査。日皮会誌 110：1095-1098，2000
- 8) 堀 美智子：漢方薬の副作用。からだの科学 191：94-102，1996

特集 最近のトピックス2004 Clinical Dermatology 2004

5. 皮膚科医のための臨床トピックス

## コクラン共同計画

幸野 健 谷口 彰治

臨床皮膚科

第58巻 第5号 別刷

2004年4月10日 発行

医学書院

## コクラン共同計画\*

幸野 健\*<sup>1</sup>・谷口 彰治\*<sup>2</sup>

**要約** コクラン共同計画とは、医療関係者、医療政策決定者、患者の合理的決断に資する目的で、過去の膨大な臨床試験情報からシステマティック・レビューを作成・発表している国際的プロジェクトであり、世界最大のEBM支援組織である。その権威は国際的に認知されており、各国の診療ガイドラインや医療政策に与える影響は大きい。傘下にコクラン・スキングループが結成され活発な活動を展開しつつある。(以下EBMの基本用語は太字とした)

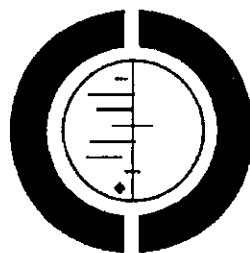
**キーワード** EBM, コクラン共同計画, コクラン・スキングループ, システマティック・レビュー, 医療技術評価

幸野 健, 谷口彰治: 臨皮 58(5増): 153-156, 2004

### コクラン共同計画とは?

EBMによる世界医療の変革において、世界最大のEBM支援組織コクラン共同計画(Cochrane Collaboration: CC)が果たしてきた役割は大きい(図1左にロゴを示す)。CCは故A. Cochrane卿の理念に基づき、英国・国民保健サービス(National Health Service: NHS)により1992年に創立されたが、医学史に残る巨大大業として、しばしばヒト・ゲノムプロジェクトと対比される。CCは医療技術評価(health technology assessment: HTA)に関する国際的プロジェクトであり、ランダム化比較試験(randomized controlled trial: RCT)を中心に過去の膨大な臨床試験情報を検索・収集し、システマティック・レビュー(systematic review: SR, 後述)を作成して医療関係者、医療政策決定者(policy

maker), 患者すなわち医療消費者(consumer)の合理的な決断に資することを目的としている<sup>1,2)</sup>。日本支部 Japanese informal Network for the CC (JANCOC) (代表: 津谷喜一郎教授, 東大



THE COCHRANE COLLABORATION®



図1 コクラン共同計画とコクラン・スキングループのロゴ  
左: 円内は forest plot (図2の説明参照)。右: 「5大陸の研究者が手を携えよう」の意。

\* Cochrane collaboration

<sup>1</sup> Takeshi KONO: 市立吹田市民病院皮膚科(主任: 幸野 健部長) Department of Dermatology, Suita Municipal Hospital, Osaka, Japan (Director: Dr T KONO)

<sup>2</sup> Shoji TANIGUCHI: 大阪鉄道病院皮膚科(主任: 谷口 彰治部長) Department of Dermatology, Osaka General Hospital of the West Japan Railway Company, Osaka, Japan (Director: Dr S TANIGUCHI)  
(連絡先) 幸野 健: 市立吹田市民病院皮膚科 (☎ 564-0082 大阪府吹田市片山町 2-13-20)

表 コクラン・スキングループによるシステマティック・レビュー作成状況(2003年8月20日現在)

発表済みのシステマティック・レビュー	発表済みのレビュー・プロトコル	レビュー・グループ結成済み プロトコル作成中	
<ul style="list-style-type: none"> <li>・滴状乾癬への介入</li> <li>・滴状および局面状乾癬に対する抗溶連菌療法</li> <li>・TEN への介入</li> <li>・DLE の薬物治療</li> <li>・粘膜類天疱瘡と後天性表皮水疱症への介入</li> <li>・類天疱瘡への介入</li> <li>・基底細胞癌への介入</li> <li>・転移性メラノーマの全身療法</li> <li>・足・爪真菌症の外用治療</li> <li>・足真菌症の経口治療</li> <li>・尋常性痤瘡へのミノサイクリン：有効性と安全性</li> <li>・顔面痤瘡癍痕へのレーザー治療</li> <li>・疣贅の局所治療</li> <li>・陥入爪の手術療法</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・手湿疹への介入</li> <li>・乳児のおむつ皮膚炎へのビタミンA類似物質外用</li> <li>・乳児のおむつ皮膚炎予防のための使い捨ておむつ</li> <li>・アトピー性皮膚炎への抗ヒスタミン薬</li> <li>・アトピー性皮膚炎の漢方療法</li> <li>・アトピー性皮膚炎への抗黄色ブドウ球菌療法</li> <li>・小児アトピー性皮膚炎への心理学的・教育的介入</li> <li>・慢性掌蹠膿疱性乾癬への介入</li> <li>・痤瘡の補完療法</li> <li>・光障害への介入</li> <li>・メラノーマ以外の皮膚癌に対する5-FU外用</li> <li>・有棘細胞癌へのフォトダイナミック療法</li> <li>・メラノーマ予防のための高脂血症治療薬</li> <li>・肝斑への介入</li> <li>・白斑への介入</li> <li>・酒皸への介入</li> <li>・局所性多汗症への介入</li> <li>・膿痂疹への介入</li> <li>・蜂窩織炎と丹毒への介入</li> <li>・Buruli潰瘍への抗ミコバクテリウム療法</li> <li>・Buruli潰瘍予防のためのBCG</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・職業性手湿疹予防のための介入</li> <li>・アトピー性皮膚炎の食事療法</li> <li>・アトピー性皮膚炎への月見草油とルリジサ油の内服</li> <li>・イヌのアトピー性皮膚炎への介入</li> <li>・アトピー性皮膚炎へのタクロリムス外用</li> <li>・アトピー性皮膚炎へのピメクロリムス外用</li> <li>・結節性痒疹への介入</li> <li>・急性蕁麻疹へのH<sub>2</sub>ブロッカー</li> <li>・慢性蕁麻疹へのH<sub>2</sub>ブロッカー</li> <li>・頭部乾癬の局所療法</li> <li>・乾癬への多価不飽和脂肪酸</li> <li>・乾癬の漢方療法</li> <li>・乾癬の外用療法</li> <li>・乾癬への狭域UVB対広域UVBとPUVA</li> <li>・乾癬へのメソトレキセート</li> <li>・乾癬へのレチノイド内服</li> <li>・斑状強皮症への介入</li> <li>・全身性強皮症への介入</li> <li>・萎縮性苔癬への介入</li> <li>・多形日光疹への介入</li> <li>・日光角化症への介入</li> <li>・Bowen病への介入</li> <li>・高リスク群における基底細胞・有棘細胞癌予防のための薬物的介入</li> <li>・未転移の有棘細胞癌への介入</li> <li>・メラノーマの局所切除対広範囲切除</li> <li>・メラノーマへのインターフェロン</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・転移性メラノーマへの免疫化学療法対化学療法</li> <li>・原発性T細胞リンパ腫(菌状息肉症)への介入</li> <li>・皮膚癌予防のための教育プログラム</li> <li>・単純性血管腫への早期レーザー治療</li> <li>・痤瘡へのイソトレチノイン内服</li> <li>・痤瘡へのレチノイド外用</li> <li>・痤瘡への抗生物質外用</li> <li>・尋常性痤瘡の全身療法</li> <li>・化膿性汗腺炎への介入</li> <li>・Hansen病の神経障害に伴う皮膚症状への介入</li> <li>・Hansen病予防のためのBCG</li> <li>・皮膚リーシュマニア症への介入</li> <li>・皮下接合菌症に対するヨードカリ内服</li> <li>・小児の頭部白癬に対する全身療法</li> <li>・爪真菌症の内服治療</li> <li>・成人癩風への介入</li> <li>・癩風へのチオ硫酸ナトリウム</li> <li>・スポロトリコーシスへのヨードカリ内服</li> <li>・伝染性軟属腫への介入</li> <li>・口唇部単純疱疹への介入</li> <li>・陰部疣贅への介入</li> <li>・須毛部仮性毛包炎への介入</li> <li>・円形脱毛症への介入</li> <li>・男性型脱毛症への介入</li> <li>・レーザー脱毛</li> </ul>

医薬経済学のホームページ(HP)から有用なEBM情報が提供されている<sup>3)</sup>。



### システマティック・レビューとは?

SRとは、臨床的疑問点(clinical questions)について、予め作成したプロトコルに則って、関連情報・論文を網羅的に検索・収集し、EBMの観点からエビデンスの質を批判的吟味(critical

appraisal)し、データを要約・統合(メタアナリシス)する作業およびその結果のことをいう。SRにより「何がわかっている、何がわかっていないか」が明らかになり、今後の臨床研究の優先順位が決定される。従来、expert opinion(専門家の意見)や「エビデンスなきコンセンサス」に基づいて行われてきた現代医療の科学的信憑性の確認作業である。いわゆる「常識」のエビデンス基盤が

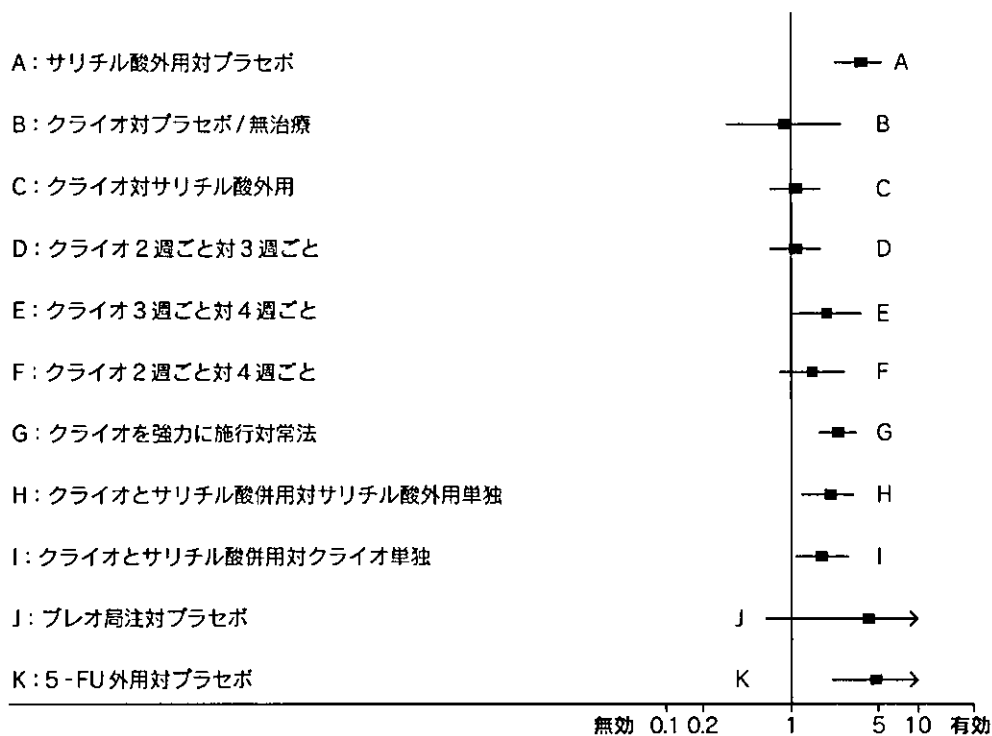


図2 足底疣贅治療のメタアナリシスの forest plot (CSG の SR より)

各線分は二つの介入群での治癒率の比とその95%信頼区間。線分が“1”(2群の治癒率が同じ)をまたいでいれば有意差なし。

有意差があったのはA, G, H, I, Kのみ。

意外に脆弱で、SRにより覆されることもしばしばある。

CCのレビュー・グループ(RG)が作成したSRはCochrane Libraryにおいて公表される(年4回更新)。これは国際的に権威を認知されており、代表的教科書もこれに則って改訂を余儀なくされている。また各国の診療ガイドライン、医療政策のエビデンス基盤ともなっている。

#### ■ ■ ■

#### コクラン・スキングループとは?

現在CCのRGとしては、臨床全科、伝統医学から代替医療、患者グループにわたる50の大グループがあり、その傘下にトピックスごとの小グループが結成されている。

CCの皮膚科部会コクラン・スキングループ(Cochrane Skin Group: CSG)は、EBM推進者として著名なHywell C. Williams教授(英国Nottingham大学)により1997年に創設され、近年活発な展開をみせている(図1右にロゴを示す)。現在のSR進捗状況を表に示す。現在完成

しているSRは14件、プロトコルは21件であるが、すでに50もの広範囲のトピックス別RGが結成されており、数年以内に代表的教科書の内容を塗り替えんばかりの勢いである。漢方などの伝統医学、美容医学、代替医療をも包含している。「意外」と思われる結果を含んでいるSRに遭遇することもあり興味深い(図2)。

CSGのHP<sup>4)</sup>(現在邦訳中)でもこれらのSRの要旨を閲覧できるが、全文閲読のためにはUpdate Software Inc.と契約せねばならない(有料)<sup>5)</sup>。CSGのSRの一部は“Clinical Evidence”(BMJ Publishing Group.日経BPより邦訳)にも掲載されているし、アトピー性皮膚炎の中間報告的SRと重症乾癬のSRも無料配布されている(CSGのHPからNHS-HTAプログラムへのリンクで入手可)。また「世界皮膚科学体系」とも言うべき“Evidence-based Dermatology”(BMJ Publishing Group)という成書も刊行しておりweb上で改訂増補されつつある<sup>6)</sup>。

CSG以外にもMusculoskeletal Groupから

SLE, 強皮症, 乾癬性関節炎, Behçet病, Wound Group から褥瘡, 糖尿病性足病変などの SR が発表されている。

#### ■ ■ ■

### 今後の日本と EBM : CC-CSG とのかかわり

全世界的な医療の EBM 化のなか, わが国の皮膚科においても 2000 年の第 30 回皮膚アレルギー学会(会頭:青木敏之・現あおきクリニック院長)での Williams 教授の講演以来, 真鍋・宮地教授の「EBM 皮膚科」刊行(2001 年, 文光堂), 古江教授の厚労科学研究「アトピー性皮膚炎の既存治療の EBM による評価」, 川島教授の「EBM フォーラム」開催(2002 年より), 金子・近藤教授と乾癬学会の SR 翻訳(2003 年より)など, EBM に関する先駆的な事業が展開されつつある。

だが一般臨床家における認知と受容はいかがであらうか? EBM 用語もよく知られていない現況では, 基礎研究はともかく, 臨床研究において欧米医師と意思疎通すらできない状況が早晚到来する可能性が危惧される<sup>7)</sup>。専門医志望者に対し, 米国皮膚科学会は EBM の基本である臨床疫学と統計学のカリキュラムを提供しているし, 英国皮膚科学会ではこれらを必修科目としている<sup>8)</sup>。わが国の皮膚科学においても早急な EBM

教育を切望するが, まず CSG の SR を読み, EBM 的思考に触れることが重要であろう。

CC, CSG とも, 医療関係者のみならず, 患者を含めすべての人に開かれている。ある程度 EBM の知識があればレビューアーとして登録可能であるし, 国内臨床試験の英訳要旨の CC への報告など, 行うべき仕事は多い(悲しむべきことに CC では日本語論文はほとんど無視されている)。興味をもってくださる方が一人でも増えることを熱望してやまない。

#### 文 献

- 1) 別府宏園, 津谷喜一郎:コクラン共同計画資料集, サイエントリスト社, 1998
- 2) CC の HP: <http://www.cochrane.org>
- 3) JANCOC の HP: <http://cochrane.umin.ac.jp>
- 4) CSG の HP: <http://www.nottingham.ac.uk/~muzd/index.htm>
- 5) Update Software Inc.の HP: <http://update-software.com> [本邦では(株)ベルブックが代行。 <http://www.bellbook.co.jp>]
- 6) [Evidence-based Dermatology] の HP: <http://www.bmj.com/books/ebd/index.html> [同名の本が米国の Maibach らにより BC Decker Inc.より出版されているが, これはコクランと無関係]
- 7) 幸野 健, 谷口彰治:臨皮 57: 187, 2003
- 8) Evidence-Based Dermatology HP: <http://home.cwru.edu/~dx69/teach.htm>

MEDICAL BOOK INFORMATION

医学書院

## 問題解決型救急初期診療

田中和豊

●B6変型 頁512 2003年  
定価5,040円(本体4,800円+税5%)  
[ISBN4-260-12255-X]

軽症から重症まで, いつ誰が訪れるかわからない救急外来・救命救急センターで必要とされる, 的確かつ迅速な診断・治療を確実に修得できる。簡潔な記述ながらも, 単に手順を示すのではなく, 真に理解しながら学べるよう問題設定から解決まで考え方のプロセスに焦点を当てた。全ての研修医の疑問と不安に答える, 頼りになる1冊。



## 2 EBMからみた治療の選択

Evidence-based decision making for treatment of atopic dermatitis

市立吹田市民病院皮膚科  
この 健  
幸野 健



幸野 健  
1980年大阪市立大学医学部卒業。84年同大学院皮膚科学修了，同助手。89年同講師，92年トロント大学留学（皮膚科・免疫学），2001年現職（部長），大阪大学（皮膚科学），京都大学（健康増進行動学）非常勤講師。研究テーマは医療技術評価，アレルギー性皮膚疾患。

Key words：アトピー性皮膚炎，EBM，臨床判断，医療技術評価，システムティック・レビュー

### 1. EBMへの誤解

Evidence-based medicine (EBM) は「有効性の証明された治療法のみで診療を行おうという試み」だとしばしば誤解されている。しかし、それならば現代医療自体が成り立たなくなる。比較対照試験で科学的に有効性が証明された診療手技は医療全体で30%以下に過ぎないと試算されているからである<sup>1)</sup>。EBMは実にこのような状況にあって、医療復権のために出現したものである。

### 2. EBMとは何か？：EBMの要素（図1）

現在入手可能なエビデンス（基礎実験ではなく臨床試験で証明された事実）（要素1）を明確に把握した上で、医師の技能（要素2）、患者の価値観・好み（要素3）、保健資源（要素4）を統合することを目指す医師のための行動指針である<sup>1, 2)</sup>。

各要素はいずれも重要であり、冒頭の誤解のような主張は本来のEBMとは似て非なるものである。従って、エビデンスを技能を超えて適用することや患者への押し付けは許さ

れない。要素中、患者の価値観・好みが最優先されるため、エビデンスと最終的臨床判断が別になることも容認される。保健資源を重視するとはいえ、エビデンス、技能、患者の希望が合致すれば、高額医療をも推奨するのがEBMであり、単なる医療費抑制策ではない。EBMは「独断」を排除し、「科学性、効率性、謙虚さ」を要求している。

### 3. EBMにおける臨床判断への道筋

#### 1) EBMのステップ（図2）

① 患者の問題点（臨床的疑問点 clinical question）（表1）を設定し、② 電子的データベースから網羅的に情報収集し、③ エビデンスの質のレベル（表2）を参考に批判的吟味を行い、④ エビデンスをインフォームド・コンセントの上で適用する。そして、⑤ 上記プロセスを評価・反省する<sup>1)</sup>。患者のシナリオに基づく各ステップの好例が吉池により発表されており参考になる<sup>3)</sup>。

#### 2) Systematic review (SR) の利用

個々の患者に対し各臨床家が上記ステップで考察すべきだが、特殊な場合を除き、多忙

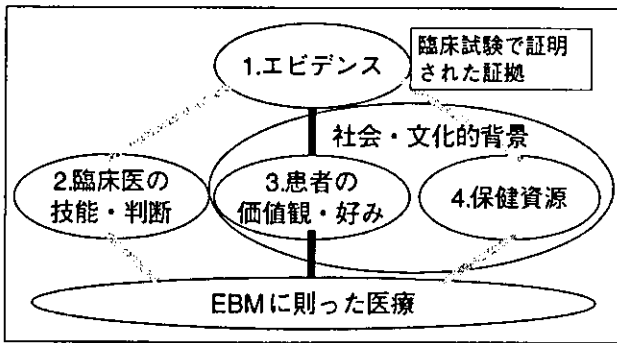


図1 EBMは4要素を統合することを目指す行動指針である

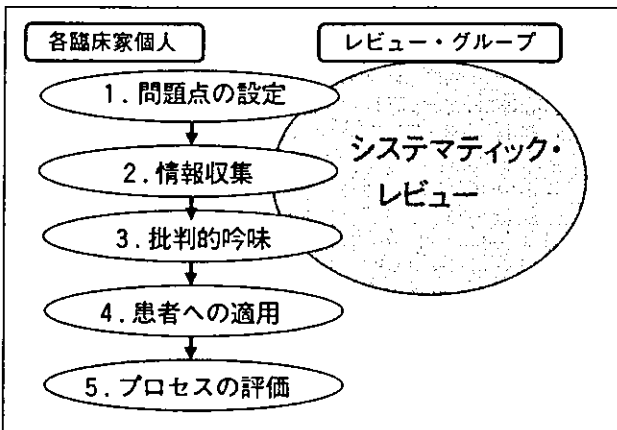


図2 EBMのステップ

な診療中では難しい。臨床判断支援のためにコクラン共同計画 (Cochrane Collaboration, CC) に代表されるレビュー・グループにより、予想される臨床的疑問点について、情報収集・批判的吟味と一定の結論を提示する作業が行なわれている。この作業と結果をSRと呼ぶ (図2右)。

SRの利用により、EBMに則った診療が容易になる。つまり「何がどこまで分かっており、何が分かっていないか」が明確化し、患者への説得力が飛躍的に向上する。EBMは診療に幅と深みを持たせ、臨床家には自信、患者には納得感を与え満足度を高める。

#### 4. アトピー性皮膚炎(atopic dermatitis, AD) 治療に関するSRとその問題点

CC傘下のCochrane Skin Group (CSG) によりAD治療のSRが発表されている<sup>4, 5)</sup>。我が

表1 患者の問題点 (臨床的疑問点) 設定 (英語の頭文字をとって“PECO”と言われる)

	項	目	内容・例
1	どんな患者に	PATIENT 患者	小児か成人,あるいは軽症か重症かなど特定する。 例) 顔面紅斑に悩む成人AD患者に
2	何をすると	EXPOSURE 曝露 (INTERVENTION,介入)	治療・予防などを明確にする。 例) タクロリムスを外用させると
3	何に比べて	COMPARISON 比較	プラセボや従来の治療と比べて,あるいは何もしないのと比べて, など。 例) WEAKのステロイド外用薬を使用するのと比べて
4	どうなるか?	OUTCOME 転帰/結果	治癒,改善,増悪などの程度,重症度スコア,そう痒の程度など (真のアウトカム) あるいは好酸球数,LDHなど (代用アウトカム) 例) 患者の紅斑は軽快するか?

表2 Oxford大学EBMセンターによるエビデンスの質の分類 (要約)  
[RCT, randomized controlled trial ランダム化比較試験]

勧告度	エビデンスのレベル	
A	1a	RCTのシステマティック・レビュー
	1b	個々のRCT
	1c	治療群以外全て死亡している場合, または治療群は全て生存している場合
B	2a	コホート研究のシステマティック・レビュー
	2b	個々のコホート研究 (質の低いRCTを含む: 例. 経過観察例が80%以下)
	2c	転帰研究 (治療や予後などの転帰を見る前向き研究)
	3a	症例対照研究のシステマティック・レビュー
	3b	個々の症例対照研究
C	4	症例集積研究 (質の低いコホート, 症例対照研究を含む)
D	5	明確な批判的吟味が行われていない専門家の意見あるいは病態生理や基礎研究に基づく意見

英国国民保健サービス (National Health Service, NHS) のホームページ参照 (<http://www.eboncall.co.uk>). ここでは簡略化して示した。実物はもっと複雑である

国でもガイドラインのEBM的補強のため、九大・古江教授を中心にSRが作成されつつある (厚生労働科学研究)。

CSGの総帥 Williams教授 (英国Nottingham大) によるSR要約を表3に示す (文献4～6による)。

- ・ 中等症以下に関し、ステロイド外用回数は1日1回と2回以上で効果に差がない。
- ・ 衣服に関し、化繊の回避、木綿の推奨は必要ない。
- ・ アレルギー検査には妥当なエビデンスがない。

など意外な内容も含まれている。代替医療も真摯に検討されている。

日常診療ではSR結果に基づき、エビデンスが確実なものから順次使用して行けばよい。これは誰にも容易である。しかし、Williams自身も述べているように以下の問題

点に留意する必要がある。

- ① エビデンスが確実な治療は意外と少ない。その中で診療をして行かねばならない。
- ② 現時点ではランダム化比較試験を中心に検討されている。ランダム化比較試験が行われていない治療については個別に吟味して行く必要がある。
- ③ ステロイド外用の短期的有効性は疑いないが長期的には明確なエビデンスがない。
- ④ タクロリムス外用、紫外線、シクロスポリン内服などの有効性も明らかだが長期的有害作用の調査は不十分。

抗ヒスタミン薬はエビデンス不十分とされている。全体的にはそうだとすると、クラリチン、ジルテック、アレグラなどにはエビデンスがある<sup>2)</sup>。最近、川島らによりアレグラに関する非常に高質なエビデンスが発表され

表3 WilliamsらによるAD治療のSR結果<sup>4~6)</sup>  
[RCT, randomized controlled trial ランダム化比較試験]

妥当なRCTに基づくエビデンスのある介入	判定するにはRCTの質が不十分な介入	RCTの結果が明確な有益性を示さなかった介入	RCTに基づくエビデンスがない介入
1. ステロイド外用(短期)* 2. 紫外線療法* 3. 心理学的アプローチ 4. シクロスポリン内服* 5. タクロリムス外用*	1. 抗ヒスタミン薬内服 2. 保湿薬 3. 母親のアレルゲン除去による小児の発症予防 4. ダニ除去 5. 食事療法 6. 漢方薬 7. タール外用やドキシゼリン外用 8. ホメオパシー 9. マッサージと催眠療法 10. 月見草油	1. ステロイド外用を1日1回でなく2回以上使用すること 2. 抗生物質含有ステロイド外用薬 3. 消毒性入浴剤 4. 酵素洗剤の回避 5. 化繊回避と木綿の衣服着用 6. バイオフィードバック	1. アレルギー検査 2. ステロイド外用薬希釈 3. プレドニゾン内服 4. アザチオプリン内服 5. 塩水浴 6. 湿性包帯 7. 含浸包帯 8. 軟水化剤

\*、長期的有害作用については今後の問題である。

Williamsは緊急的課題として下記を挙げている<sup>6)</sup>。

1)アレルギー検査の有益性, 2)ADの発症予防に関する研究, 3)タクロリムス, ピメクロリムス, ステロイドの比較, 4)専門看護師による患者教育の有益性, 5)湿性包帯の有益性, 6)軟水化剤の有益性

るといふ重大な躍進があった<sup>7)</sup>。その他、ステロイド外用薬や保湿薬のEBM的評価に関しては別稿に記載したので参考にして頂きたい<sup>2, 8)</sup>。

### 5. 「有意差がない」対「無効」

「有意差がなかった」、「有効性のエビデンスを示せなかった」と「無効だというエビデンスがある」というのは異なる。標本数が小さい研究では(本当は差があるのに)有意差が出難くなる(統計学で言う第2種の過誤)。標本数を増やすなど今後の工夫で有効性が証明される可能性があり、現時点で有効性を示せていないという理由で棄却してしまうと、有益な治療法を葬ってしまいかねない。EBMは様々な治療法を切り捨てるものではない。現時点で「有意差が出ていない」あるいはエビデンスの質の低い治療法に対しても慎重に対応するのが真のEBM的態度である。

### 6. EBMと臨床現場とのギャップ

青木敏之(前 羽曳野病院副院長。あおきクリニック院長。大阪)は重大な問題点を提示している<sup>6)</sup>。「ADではアレルギーが主役あるいはブドウ球菌が主役の時などがある。実地診療はそれぞれに対応して行すが、細かい症状への治療についてEBMは語っていない。治療研究では特定の症状を示す症例だけを集めて実施する必要がある。AD症例を十把一絡げにして臨床試験を行うと個々の治療法に対して有意差が出にくくなる」。

SRで示されるエビデンスはあくまで代表的な基準を示すものである。これを参照することは必要条件であるが、個々の局面での医師の裁量を左右できる程、EBM的評価はまだ進展していない。エビデンスが乏しい、あるいはそのままの適用が不適切と考えられる状況では、医師の技能を生かすことが求められる(図1)。EBMはマニュアル医療、画

一的医療を目指すものではないし、医師の裁量権を侵すものでもない。

## 7. EBMにおける要素の相反

臨床判断において、エビデンスと患者の価値観など、EBMの要素が相反する場合がある。エビデンスと医師の技能から「ステロイド外用が適当」と判断し説得に努めたとしても、患者が拒否する時にはどうするのか？安易に患者に合わせるべきか？合わせるとして、他のどのエビデンスを使うか？自己の技能で管理可能か？それとも、ステロイドの有効性のエビデンスを墨守して、ひたすら説得を続けるべきか？ステロイドの副作用が出ている場合など難しい問題である。ステロイド忌避には過去の医師との関係からの医療不信など、患者心理に根ざす問題があり、ヒポクラテスや「医神」でも説得は困難だろう<sup>2)</sup>。「関係」の歪みに起因するものは「関係」の中でしか修復されないからである。読者自身が図1の各要素を勘案しつつ、様々な状況を設定して考えてみて欲しい。

EBMは解答を簡単に与える「怠け者用のマニュアル」ではない。エビデンスを把握しているだけに実際の診療はますます悩ましくなるかも知れないが、診療内容は深化する。

## 8. 患者との一致を目指して: narrative-based medicine (NBM) によるEBMの補完

エビデンスの適用に当たり、患者の好み・価値観を把握していなければ、患者とのconcordance (一致・協力。コンプライアンスには「服従」の意味があり避けられつつある)は得られず、EBMの運用は失敗に終わる。

そこで、患者の語る「物語」を傾聴し解釈する技法、即ちNBMが重視される。上出は「傾聴から始まるNBMなくしてEBMは完結しない」と述べている<sup>9)</sup>。

## 9. 提言

- 1) 治療のエビデンスの質とその限界を知悉している必要がある。そのためにSRの利用が勧められる (EBMの必要条件)。
- 2) インターネットなどで患者は多くの情報を得るようになってきている (resourceful patient)。この状況は避けられない。父権的診療は今後不可能で、医師もエビデンスによる自己補強・防衛が必要である。
- 3) EBMの十分条件は各患者に合わせたエビデンスの選択と患者との一致 concordanceである。「分かっていること/いないこと」を偽りなしに披瀝した方が患者の納得を得られる。その上での治療の選択は「医師・患者共有型の臨床判断」(一致)となる。

## 文 献

- 1) 幸野 健：皮膚の科学，2(増3): 1-10, 2003.
- 2) 幸野 健：今月の治療，11(8): 57-61, 2003.
- 3) 吉池高志：EBM皮膚科. 真鍋 求・宮地良樹編，文光堂，東京: 16-26, 2001.
- 4) Hoare C., et al.: Health Technology assessment, 4(37), 2000.
- 5) クリニカル・エビデンス (和訳)，第7版，日経BP，東京：1411-1425, 2002.
- 6) Williams HC (林千恵子ほか訳). 西日皮膚，65: 620-624, 2003.
- 7) Kawashima M., et al.: Br J Dermatol, 148: 1212-1221, 2003.
- 8) 幸野 健，他：医薬の門，43: 526-530, 2003.
- 9) 上出良一：臨皮，57(増5): 184-186, 2003.

# 皮膚アレルギー フロンティア

---

Vol.2 No.3 2004-9

別刷

メディカルレビュー社

日本臨床皮膚科医学学会スポンサードレクチャー

# 「納得できるアレルギー診療の展開のために」

## 蕁麻疹の QOL

京都大学大学院医学研究科皮膚科学 神戸直智

蕁麻疹の外来診療では利用可能な薬剤のなかから患者に合ったものを探すが、蕁麻疹の治療方針となっているのが現状である。

医療や疾患に対する思いは患者によって異なり、日常診療で医師がそれを知ることは容易ではなく、一方、患者も臨床の場で自分の感情をなかなか医師に表現できないという問題がある。そこで、患者の抱える問題や、医療に対する患者の要望、満足度を科学的、客観的に評価するために、QOL調査票が用いられるようになってきた。現在、日本語版が使われているQOL調査票はいくつかあるが、皮膚疾患特異的に用いられる疾患特異的QOL調査票と皮膚疾患非特異的に用いられる包括的QOL調査票とに大きく分けられる。

皮膚疾患特異的QOL調査票のSkindex 29は、症状、機能、感情の3項目についてそれぞれ評価するものである。実際に当科外来で、蕁麻疹とニキビに対してSkindex 29によるQOL調査を行ったところ、蕁麻疹でも、症状や機能面においてはニキビと同様に、QOLの障害が認められることがわかった(図1)。

さらに、皮膚疾患特異的QOL調査票のDLQIは、6領域10項目の簡単な質問からなり、Skindex 29とは異なり皮膚症状により現実におこった行動の支障を質問しているため、非常に具体的で、またそれぞれの小さな項目ごとに解析することが可能である。海外で行われた塩酸フェキソフェナジン投与後のDLQI評価によると、塩酸フェキソフェナジン群ではプラセボ群に比べ症状、日常生活、レジャー、職業・学校、人間関係、治療上の不便が有意に改善することが示されている(図2)。

包括的QOL調査票としては、8領域36項目から構成されるSF-36がしばしば使われる。とくに心の健康にあたる問9の(イ)、(ウ)、(エ)、(カ)、(ク)の5項目(図3)は、うつ尺度として広く汎用されているZung Self-Rating Depression Scaleと関連性が高く、回答者の背景の確認とともに、精神面でのケアが検討できるといわれている。これは健常者の評価も可能なため、患者と健常者の健康状態を比較することができる。

QOL質問票を初診時の問診票と一緒に、また

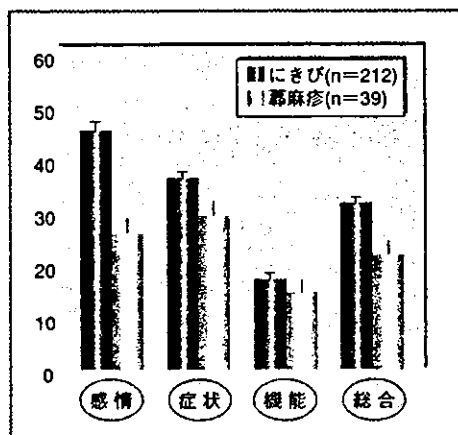


図1 Skindex 29の「にきび」および「蕁麻疹」の得点

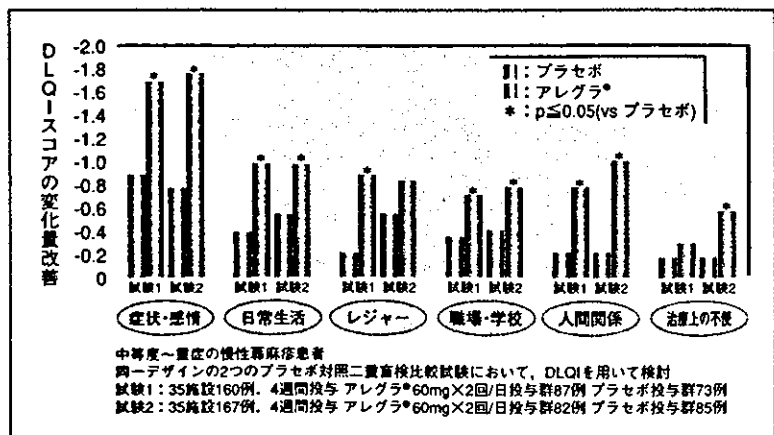


図2 塩酸フェキソフェナジン(アレグラ®)投与後のDLQI評価項目別スコアの変化量 (Thompson AK et al : J Am Acad Dermatol 43 : 24-30, 2000より引用)

通院中の患者には定期的に待ち合い時間を利用して記入してもらうことで、熟練した医師であれば患者の訴えのなかから汲み取ることができる心理的社会的背景や、皮膚疾患に伴う不安などの目に見えない問題を、忙しい日常診療のなかでも見逃

すことなく対応することが可能となる。とくに出没を繰り返すことが症状の1つであり、受診時の皮膚の状態が必ずしも病状を反映しない蕁麻疹では、QOL 質問票による評価が有用であると考えている。

問 次に挙げるのは、過去1か月間に、あなたがどのように感じたかについての質問です。  
(A~ケまでのそれぞれの質問について、いちばんよくあてはまる番号に○をつけてください)

	いつも	ほとんどいつも	ときどき	まれに	全然ない
ア) 元気がいっぱいでしたか	1	2	3	4	5
イ) 気分が落ち込んでいましたか	1	2	3	4	5
ウ) どうにもならないくらい、気分が落ち込んでいましたか	1	2	3	4	5
エ) 元気が少し減っていましたか	1	2	3	4	5
オ) 活力(エネルギー)に溢れていましたか	1	2	3	4	5
カ) 元気が少し減っていましたか	1	2	3	4	5
キ) 疲れはてていましたか	1	2	3	4	5
ク) 疲れを感じていましたか	1	2	3	4	5
ケ) 疲れを感じましたか	1	2	3	4	5

図3 SF-36を用いた回答者背景の確認

## 保湿剤はアトピー性皮膚炎の寛解維持療法になり得るか

自治医科大学皮膚科学教授 大槻マミ太郎

Hoareらによるアトピー性皮膚炎 (atopic dermatitis ; AD) 治療に関する Systematic review で、無作為化比較試験 (RCT) で有用性があると判断されたものには、ステロイド外用剤やタクロリムス軟膏などがある。保湿剤に関しては5件のRCTが検討されているが、EBMの見地からはその有用性の科学的根拠が十分でないと結論づけられている。むしろ、保湿剤はエビデンスが乏しいため、その選択は患者の嗜好によって規定される部分が大きいともコメントされている。

一方、米国のADガイドラインでは、保湿剤に関して3つの論文が検証された結果、保湿剤はステロイド外用剤やタクロリムス軟膏などと同様に other topical therapies に分類され、きわめて標準的な治療として、ステロイド外用剤の使用量や副作用を軽減し、ADの再燃予防と寛解維持に有用であると述べられている(表1)。

わが国の厚生科学研究によるガイドラインでも、スキンケアは薬物療法や原因・悪化因子の検索・対策と同様に重要であり、そのなかで軽微な皮膚炎は保湿剤のみでも改善することが記載されている。

また2004年に改訂された日本皮膚科学会のガイドラインでも、軽微な炎症、あるいは炎症が軽快した状態ではステロイドを含まない外用剤を選択することになっており、それを怠ると炎症が容易に再燃し、ステロイド外用剤の意義の低下につながると明言されている。

2003年に広島大学・秀らは、フルチカゾンクリーム(ステロイド外用剤)によって皮疹が消滅した後に、週2回の外用を継続し保湿剤を併用した群と、保湿剤と基剤だけ使用した群を比較した海外の試験についてコメントしている。それによると、再燃までの中央値は保湿剤+基剤群では6週間であったが、ステロイド外用剤群では16週間以上であり、寛解導入後も保湿剤とともにランクの強いステロイド外用剤を週2回程度併用すれば、再燃を有意に予防し得ることを示唆している。しかし逆に考えれば、ステロイド外用剤による症状軽快後は、保湿剤のみでも約半数は6週後まで再燃抑制が可能であるという見方もできる(表1)。

1997年に報告された軽症~中等症の小児ADに対する左右比較試験では、弱いランクのステロイ



表1 保湿剤を用いたおもな臨床研究報告とその批判的吟味

報告	試験方法及結果	結論	批判的吟味 (読者の個人的評価を含む)
Lucky AW et al : Pedr Dermatol 14 : 321, 1997	軽症～中等症の小児ADに対する左右比較試験(25例、3週間)で、ステロイド単独1日2回外用 vs. ステロイドと保湿剤1日1回ずつ外用の両者で比較したところ、皮疹、痒疹、全般改善度いずれも両群間に有意差なし	保湿剤による補完療法は、ステロイド外用剤の使用量を減らし、副作用を軽減し得る (steroid-sparing) 治療法である	ステロイド外用剤の使用は本来1日1回でも十分なのでは？ 本来はステロイド単独1日1回外用との比較が必要だが、その場合は盲検化することが不可能
Hanifin JM et al : Curr Ther Res 59 : 227, 1998	軽症～中等症のADに対する無作為化左右比較試験(80例、3週間)で、Desonide lotion 1日2回単独群 vs. 市販の保湿クリーム1日3回併用群とで比較したところ痒疹と全般改善度において併用群が有意に優れていた	ステロイド外用剤を単独で外用するよりも、保湿剤を併用したほうが有用である	単純に併用の上乘せ効果のみをみたもので、必ずしも臨床の現場における実際の使用法を反映しているわけではない ローションではなくクリームや軟膏基剤のステロイドを使ったら？
Ainley-Walker PF et al : Arch Dis Child 79 : 149, 1998	小児ADへの各種力価のステロイド外用剤と保湿剤の部位別比較試験で、Potentとの比較(2例)ではすべてステロイド>保湿剤だったが、Moderately potentとの比較(3例)では、ステロイド≒保湿剤2例、Mildly potentとの比較(17例)ではステロイド≒保湿剤5例、ステロイド<保湿剤2例	力価の低いステロイド外用剤と保湿剤との比較では、小児の軽症の皮疹であれば保湿剤単独でもステロイドに匹敵する効果あり	軽微な皮膚炎は保湿剤のみでも改善し得ることを裏づけているが、比較が乱暴ではないか？ むしろADにおけるプラセボ効果の大きさをよく表しているかと解釈可能
Chamlin SL et al : J Am Acad Dermatol 47 : 198, 2002	小児ADに対するセラミド含有保湿クリーム外用試験(24例、20週間)で、ステロイドやタクロリムスによる外用治療は変更せず、前治療として併用したところ、SCORAD、TEWL、バリア機能評価において6週間後より有意な改善あり	セラミド含有保湿クリームによる前治療は有用であり、また経過を通してTEWLはSCORADとよく相関し、かつ病勢を反映していた	ステロイドやタクロリムスの使用量に関する言及はなく、sparing effectについては不明
Berth-Jones J et al : BMJ 326 : 1367, 2003	プロピオン酸フルチカゾンクリームの塗布によって軽快後、保湿剤を使用しながら同クリームを週2回外用して維持した群と、保湿剤と基剤だけの群を比較したところ、再燃までの中央値は保湿剤群では6週間、ステロイド使用群では16週以上	寛解導入に使用したランクの強いステロイド外用剤を、導入後も保湿剤を併用しながら週2回程度の外用を継続すれば、再燃を有意に予防し得る	逆に考えれば、ステロイド外用剤で症状軽快後は、保湿剤のみの使用でも半数の患者は6週間再燃を抑制可能

ド1日2回外用と、ステロイドと保湿剤の1日1回ずつの外用を比較しているが、皮疹、痒疹、全般改善度いずれも両群間に有意差は認められず、保湿剤の併用によりステロイド外用剤の使用量や副作用を軽減し得ると結論している(表1)。

実際にステロイド外用剤で炎症を軽快させてから保湿剤に移行し、一方には保湿剤を、もう一方には何も塗らない状態で経過観察して左右比較を行ってみると、保湿剤を塗布したほうが入浴時や紫外線曝露時の刺激感には明らかに少なくなり、かゆみを感じる頻度も減り、見た目も良好である。しかし、強いかゆみが生じたときは全体に及び、保湿剤を塗ったほうも掻破してしまう。重症のADではvery strongクラスのスステロイド外用剤を塗

ても、中途半端に恐々使っていると症状悪化を繰り返すため、ステロイド外用剤をもっと短期集中的に使い、その後タクロリムス軟膏でバックアップしてさらに状態をよくしておけば、保湿剤のみでコントロールできる可能性もあるが、みだりに炎症が軽快していても寛解とはいえない状態で保湿剤に移行すると、きわめて再燃しやすくなる。

ADに対する保湿剤の有用性を検討するために、電顕を用いた角層細胞の状態や角層剥離パターンを調べ、ドライスキンに基づく皮膚バリア機能障害の機序を解明して、保湿剤塗布によるバリア機能の指標の改善を示すデータが文科省のスキンケア有効性評価法専門委員会から報告されてきており、それがさらなる科学的論拠になると期待される。

## 皮膚科生き残りをかけたEBM戦略 ～抗ヒスタミン薬篇～

市立吹田市民病院皮膚科部長 幸野 健

皮膚科を取り巻く環境は厳しくなっているが、現実にはアレルギー性皮膚疾患は増加しており、社会の皮膚科に対するニーズは高まっていると考えられる。今後、われわれ皮膚科医は社会に対し

て、皮膚疾患は致命的ではないが、いかに社会生活を妨害し、人生を蝕んで破壊しているかをアピールする必要があり、患者を納得させるためには自分自身が十分納得し、その治療にどれだけのエ

ビデンスがあるかを知悉していなければならない。

①臨床試験で証明された証拠, ②臨床医の技能と判断, ③患者の好み・価値観, ④保健資源の4つの要素を統合した医療をもってEBMに則した医療とっている。EBMとは医療を行うための臨床医の行動指針である。

オクスフォード大学EBMセンターの分類ではエビデンスのレベルはその研究デザインによって1～5に, また治療の勧告度はA～Dにそれぞれ分けられる。ガイドラインは外向け文書のためわかりやすいが, 一方, Systematic reviewはどちらかというと内部文書であり, その内容は厳格である。Systematic reviewではアトピー性皮膚炎(atopic dermatitis; AD)に対して, 抗ヒスタミン薬は無作為化比較試験(RCT)によるエビデンスが不十分な治療に含まれており, またRCTで有意差が出にくかったことから, ADのかゆみに対して無効であるといわれていた。しかし, 抗ヒスタミン薬のADへの有効性を調べたところ, レベル2b, 治療勧告度Bのエビデンスはあり, この程度のエビデンスがあれば患者に適用してもよいと考えられる。

さらに, 2003年に報告された塩酸フェキソフェナジンをを用いたADの癢痒に対する大規模多施設共同研究の論文は, レベル1であり, またRCT論文の国際評価基準コンソート声明では98%, ChalmersらのRCTとしての妥当性は93点と, 塩

酸フェキソフェナジンの有用性は質の高いエビデンスにより示されている(図1)。このようなエビデンスがあれば, われわれは自信をもって患者に対して強く勧めることができ, 患者側にも納得感が生まれると思われる。

したがって, 強く, 頼れる, 語れる, 反論できる皮膚科医であるためにはエビデンスを収集し, 批判的吟味ができ, また患者の好みや保健資源を考慮しつつ治療薬剤を適用する必要がある。一方, 皮膚科医の専門集団としては, Systematic reviewの作成と流通, QOL研究や経済研究といった負担研究, 診療ガイドラインの整備が必要である。

英国皮膚科学会蕁麻疹診療ガイドラインでは蕁麻疹の第一選択薬は塩酸フェキソフェナジンなどの非鎮静性抗ヒスタミン薬であり, 鎮静性のは推奨されていない。ヒスタミン<sub>2</sub>受容体拮抗薬の追加や, 夜間の鎮静性抗ヒスタミン薬の追加も認められているが, いずれもグレードBである(表1)。なお, このガイドラインは, 患者と医師との知識の共有という立場から, 患者にも理解できるような冊子も作られている。

最後に, われわれ皮膚科医は他科, 社会や行政に統計学的エビデンスをもって発言すべきであり, 患者の不幸を科学的に社会, 行政に伝達できてこそ, 真の患者との連帯や社会の支持を得ることができると考える。

表1 英国皮膚科学会 蕁麻疹診療ガイドラインのポイント

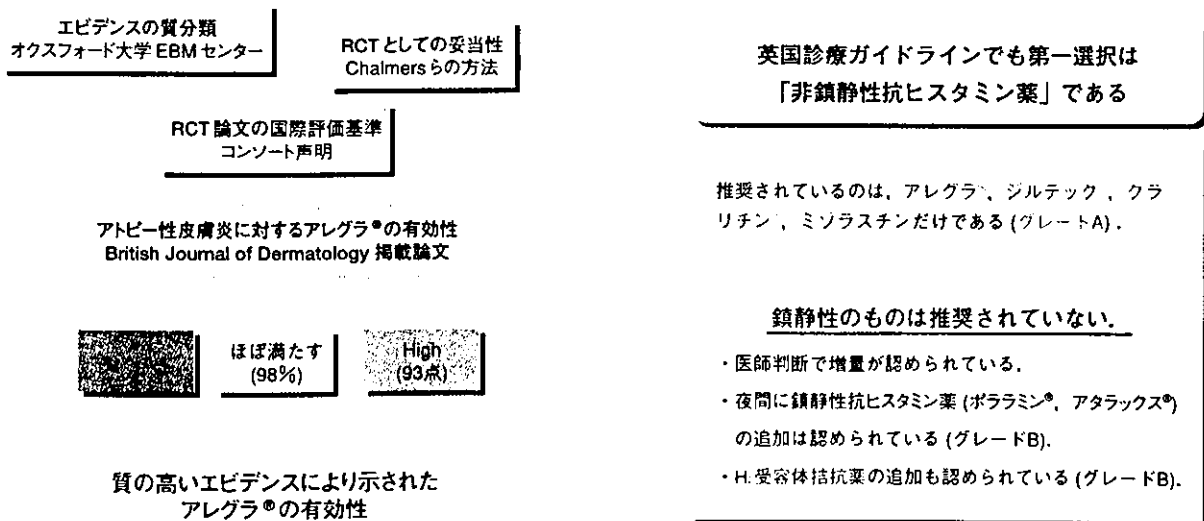


図1 試験デザインとしての論文評価  
評価論文: Kawashima M et al: Br J Dermatol 148: 1212, 2003.

根拠に基づく皮膚疾患診療

Evidence-Based Dermatology

# 抗ヒスタミン薬の エビデンス

「アトピー性皮膚炎の掻痒に抗ヒスタミン薬は無効」という主張がある。またわが国ではいまだに第一世代の抗ヒスタミン薬が繁用されている。これらの問題点について論考するとともに、最近発表された塩酸フェキソフェナジンのエビデンスへ寄せられた質問点について解説し、EBMの観点から治療法選択のポイントについて概説した。



幸野 健 <Kono Takeshi>

市立吹田市民病院皮膚科部長

## アトピー性皮膚炎の癢痒に抗ヒスタミン薬は本当に無効か？

「無効」という主張があったため、いまだにそう考えている人もいる。重症例や心理的要因が強い例(習慣性掻破など)では奏効しにくい面があるだろう。しかし、中等症・軽症例に対してもそうだろうか？

この主張は、「アトピー性皮膚炎(atopic dermatitis; AD)の癢痒に関してテルフェナジン、クレマスチン、プラセボ間に有意差なし」というWahlgrenらの研究などに端を発したものである<sup>1)</sup>。

### 1. 「プラセボと有意差なし」と「無効」とを同一視する誤解

これら「ADに抗ヒスタミン薬は無効」とする臨床試験の多くは症例数の少ないものが多く、偽陰性が出やすい傾向があった。つまり、「有意差が出せない」ということで、「現時点では肯定も否定もできない」という中立的な結論しか語れないのだが、「プラセボと有意差なし=無効」と誤解されてきた。これは非常に根強い困った誤解である。「有意差が出なかった」と「両者には差がない、あるいは同等」とは統計学的・論理的に異なった命題であることを銘記すべきである。「無効」とは、統計学的に妥当な症例数を計算して試験し、プラセボと有意差がなくて初めていえることで、その判断は容易ではない。

既報の検索・批判的吟味を行ったところ、ヒドロキシジン(アタラックス<sup>®</sup>)に2報、セチリジン(ジルテック<sup>®</sup>)に5報、ロラタジン(クラリチン<sup>®</sup>)に2報の無作為化比較試験(RCT)を確認した<sup>2)</sup>。最も詳細で厳密なOxford大学EBMセンターの5段階分類で検討した結果、これらのエビデンスの質を“レ

ベル2”と評価した。つまり、限定的とはいえ、「ADに抗ヒスタミン薬は有効」とするエビデンスは存在し、「無効」とするエビデンスは存在しないのである。

### 2. どうしてレベル2に留まったのか？理由をいくつか挙げる。

- ① 重症度など、症例が非常に不均一。
- ② 無作為化、二重盲検の方法の記載なし。
- ③ 臨床疫学で常識となっている割り付け通りの(脱落例込みの)解析(intention-to-treat; ITT)が行われていない。
- ④ 種々のステロイド外用薬が併用されており、抗ヒスタミン薬の効果がマスクされた可能性が高い。

3. 塩酸フェキソフェナジンのエビデンス  
最近、塩酸フェキソフェナジン(FEX:アレグラ<sup>®</sup>)に関するエビデンスがわが国より報告された<sup>3)</sup>。ADの癢痒に対し抗ヒスタミン薬が有効であることを示した世界初の“レベル1”のエビデンスであり、RCT評価の国際標準コンソート(CONSORT)声明<sup>4)</sup>を98%満たし、ChalmersらのRCT評価リスト<sup>5)</sup>でも93点という高得点で、優れた研究と評価された<sup>6,7)</sup>。すでに海外でも注目されつつある。

### 4. 同論文に対する質問点とその回答

評価者にすぎない筆者にも多くの質問が寄せられた。試験当事者ではない筆者に可能な回答は限られるが、重要な問題点を含んでいたので記載しておく。

#### ① 症例数が多いから有意差が出たのではないか？

回答：本研究では統計学者が、「多過ぎもせず、少な過ぎもしない」、統計学的誤謬が最少となる妥当な人数をあらかじめ計算して試験が行われている。これまでの臨床試験ではこの基本的事項が欠けていたのだが、問題にされるのが少なかったのは不思議である。

本研究では、試走期間が設定されており、一定の患者を選別するようにデザインされていたのも成功要因であろう。

#### ② 有意差があったといっても、かゆみスコアでわずかの变化ではないか？

回答：そのわずかの变化(平均値の変化であり、実際のデータはかなり幅がある)を、他の多くの臨床試験では検出できなかったのである。どの抗ヒスタミン薬なら「わずかでない変化が有意差をもって出る」のだろうか？明らかに有意差が出た薬剤から順に使用するのが当然で、有意差が出なかった、あるいはADに対して臨床試験が行われてもいない抗ヒスタミン薬をわざわざADに使用する根拠は何だろうか？

#### ③ 患者はFEXに止痒効果を実感できないといっているが？

回答：有効性が確定している多くの内科用薬剤でもそうだが、患者が副作用なく有効性を実感できるような薬剤はきわめてまれである。シクロスポリンの止痒効果は顕著とされるが、生データでのパラッキは著しい(標準偏差と平均値が同程度)<sup>8)</sup>。かゆみに関しては、個人差、日内・日間変動、心理的要因などの関連が大きく、それら乗り越えて「実感」させるのは難しいだろう。ところで、どの抗ヒスタミン薬であれば患者に確実に効果を「実感」させられるのだろうか？

#### ④ 無作為割り付け、二重盲検は適正に行われたのか？

回答：これまでの抗ヒスタミン薬の臨床試験において、この点は非常に不明確なのだが、あまり問題にされなかったのは不思議である。本研究では「ブロック置換法」という手法が用いられ、方法論的に無作為割り付けと二重盲検が保証されている。この状況で中途介入することはきわめて困難である。