

分担研究報告書

小児アトピー性皮膚炎に対する Proactive 治療、かゆみと QOL に関する研究

研究分担者	大矢 幸弘 (独)国立成育医療研究センター 生体防御系内科部 アレルギー科医長
研究協力者	樺島 重憲 (独)国立成育医療研究センター 生体防御系内科部 アレルギー科
	夏目 統 同上
	近藤 麻伊 同上
	山本 貴和子 同上
	成田 雅美 同上

研究要旨

本研究では、アトピー性皮膚炎(AD: atopic dermatitis)の乳児にproactive療法を施すことにより、食物アレルギーの発症が抑制されるか、ADの乳児に、乳児期早期より抗原蛋白を摂取させることで食物アレルギーの発症が抑制されるかの2点を明らかにするため、卵アレルギーをテーマとするランダム化二重盲検介入研究に取り組んでいる。昨年度までに、研究計画の立案、介入のための試験用食品(卵含有粉末およびプラセボ粉末)を開発した上で、研究参加者のリクルートを開始した。

本年度、リクルートを進め、研究登録目標数200名のところ、これまでに83名の登録者を得、このうち50名について、primary outcomeである加熱全卵粉末を用いた経口食物負荷試験が終了した(平成26年1月24日現在)。現時点での負荷試験の陽性率は22.0%と、研究計画の想定から大きく外れない結果となっている。また、試験用食品摂取によるアレルギー症状の誘発など、問題となる有害事象は見られていない。研究は総じて順調に進行しており、早期の研究終結を目指して、リクルートの加速を進めている。これと併せて、研究に参加した患児の皮膚のコントロール状態について検討し、proactive療法が有効かつ安全な治療法であることを、乳児における前方視データとして確認できた。

本年度はこの他、ADおよびその治療法が、患児と保護者のQOL(quality of life)に与える影響について調べた。当センターで加療されているAD患児300名を対象として、外来で質問紙による調査を実施した(回収率は77.0%)。一元配置の分散分析(Turkey HSD)を行ったところ、ステロイド使用の有無や方法と、皮膚のコントロール状態との間に一定の相関が認められたものの、患児・保護者のQOLとの間には、明確な相関は見られなかった。これは調査対象者の多くが、適切な治療を受けるようになって一定期間を経過しており、治療法によらず皮膚症状が安定していることが一因と思われた。

A. 研究目的

1. PETIT研究

アトピー性皮膚炎(AD: atopic dermatitis)は、慢性的に皮膚炎を繰り返し、患者のQOL(quality of life)を著しく損なう。ステロイド外用薬の長期間欠塗布(proactive療法)は、ADを寛解状態に導入・維持することが可能で、その有効性と安全性が認知されつつある。また、AD患児では高率に即時型食物アレルギー(FA: food allergy)の合併が見られるが、G. Lackらはこれを説明する二重暴露仮説を提唱している。この仮説では、炎症を有する皮膚への食物抗原の暴露が経皮感作を進める一方、経口摂取による消化管への暴露が免疫寛容を誘導するとされている。この仮説を支持するように、近年、乳児期における抗原蛋白の早期摂取開始が食物

アレルギーを減少させるとする観察研究の報告が相次いでいる。これらを背景に本研究では、ADの乳児にproactive療法を施すことにより、卵アレルギーの発症が抑制されるかADの乳児に、乳児期早期より卵抗原蛋白を摂取させることで卵アレルギーの発症が抑制されるか、の2点について検討を行っており、PETIT(Prevention of Egg allergy with Tiny amount InTake)研究と称している。

昨年度までに、PETIT研究の研究計画を立案するとともに、被験者に摂取させる試験用食品(卵含有粉末およびプラセボ粉末)の開発を行って、リクルートを開始した。本年度は、リクルートを進めるとともに、乳児ADにおけるproactive療法の有効性について前方視的に検討した。また、小児AD患者とその家族のQOLについて、ADの治療法やADのコントロール状態等との関係

を、質問紙を用いて調べた。

B. 研究方法

1. PETIT 研究

図1に研究の概略を示す。特に基礎疾患のない生後6ヶ月未満のAD患児をリクルートし、1歳まで卵の完全除去を指示する。生後6ヶ月-1歳の間、卵含有粉末を連日摂取する卵タンパク群（100例）と、カボチャとブドウ糖粉末からなるプラセボ粉末を連日摂取するプラセボ群（100例）とに分け、二重盲検ランダム割り付けによる前方視介入研究を実施する。この間の湿疹の治療は、proactive療法か、湿疹憎悪時のみステロイド外用薬を使用するreactive療法かのいずれかを行う。1歳時に、卵1/2個相当の加熱全卵粉末を摂取させる経口食物負荷試験（FC: food challenge）を実施して卵アレルギーの有無を判定し、卵アレルギーの発症率と、卵の摂取開始時期や湿疹の治療法、皮膚炎のコントロール状態との関係を調べる。ADの治療方針については、患児の保護者の意向も考慮する必要があり、ランダム割り付けが困難であるため、サブグループ解析を行って、その影響を調べることにしている。介入期間中の皮膚の状態は、SCORADおよびPOEM(Patient-Oriented Eczema Measure: 養育者による子どもの湿疹評価)、血清TARC値を参考に評価する。

リクルートの対象は、当センターを受診したAD乳児の他、一般病院・開業医を受診したAD乳児、東京都内の3-4ヶ月乳児健診でADの可能性を指摘された乳児などである。当センターでADと確定診断した後、症例登録を行った。

2. AD 患児と保護者の QOL 調査

当センターで加療中のAD患児300名を対象に、外来受診時に質問紙を配布し、記入後回収する形で調査を行った。調査内容は、ADの治療法（保湿のみ/reactive/proactive）の他、受診時のPOEM、患児のQOLを問う

IDQLI (Infant's Dermatitis Quality of Life Index: 4歳未満) / CDQLI (Children's Dermatitis Quality of Life Index: 4歳以上)、保護者のQOLを問う QPCAD(Quality of life in Primarycaregivers of Children with Atopic Dermatitis)とした。

C. 研究結果

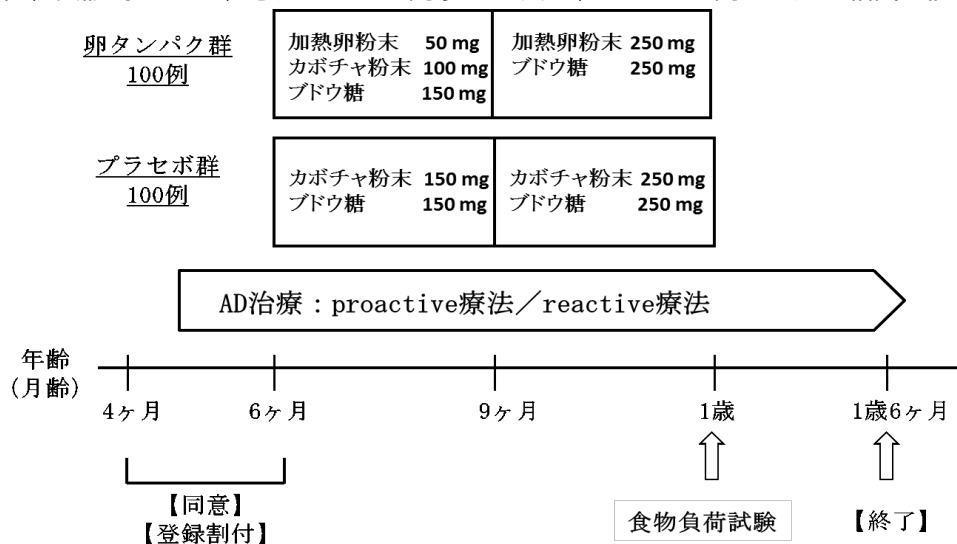
1. PETIT 研究

研究登録目標数200名のところ、これまでに83名の登録者を得、このうち50名について、primary outcomeである加熱全卵粉末を用いた経口食物負荷試験が終了した（平成26年1月14日現在）。現時点での1歳時FCの陽性率は22.0%である。研究計画では卵タンパク群7%、プラセボ群20%を想定しており、合わせると14%程度となる。陽性率が、これを下回るようであれば検出率が不足する懸念が生じるが、現在のところやや高めの数値で、想定から大きく外れてもいない。また、試験用食品摂取によるアレルギー症状の誘発など、問題となる有害事象は見られていない。

図2は、AD未治療の状態を受診してPETIT研究に参加し、proactive療法で加療した患児27例のSCORADおよびTARCの経過を示したものである。ほとんどの例で、1歳までにADの皮膚炎が良好にコントロールされ、症状が軽快していることがわかる。図3には1歳時のステロイド外用剤の塗布頻度を示すが、全例で、皮膚の菲薄化を招く可能性が少なくなる3日に1回以上の間隔となっていた。この間、ステロイド外用薬の使用に伴う皮膚感染症などの有害事象が見られた例はない。

2. AD患児と保護者のQOL調査

質問紙を回収できたのは、300名中231名（回収率77.0%）であった。図4に回答を得られた患児の属性を示す。一元配置の分散分析（Turkey HSD）を行ったところ、表1に示すとおり、ステロイド使用の有無や方法と、POEMとの間に一定の相関が認められたものの、



※ 介入期間中は、卵成分を含む食物の摂取を制限

図1 PETIT 研究の概要

患児・保護者の QOL との間には、明確な相関は見られなかった。

(倫理的配慮) 本研究では、FA 発症の高リスク群である乳児 AD 患者に、早期より抗原蛋白の摂取をすすめている。このため研究遂行に当たっては、初回の摂取量を少量とする、症状発現時には適切な対応ができる体制を整えて摂取させる、といった安全面の配慮をしている。PETIT 研究および AD 患児と保護者の QOL 調査の双方について、当センターの倫理委員会で承認を受け実施している。

D. 考察

最初に述べたとおり、抗原蛋白の早期摂取開始が食物アレルギーの発症を抑制するとの報告が近年なされている。例えば、Koplin らは、観察研究を行い、生後 6 ヶ月までに卵摂取を開始した群では、それ以降に摂取を開始した群と比較して卵アレルギーが有意に少ないと報告している。このような知見を、前方視的に確認しようとする取り組みが各国で進められているところである。本研究もその一つに位置づけられ、FA の発症率が非常に高い AD 乳児に着目したところに特徴がある。これまでのところ、問題となる有害事象を見ることなく、1 歳時の卵アレルギーの発症率も想定範囲内であり、研究は順調に進行している。研究の早期終了を目指して、現在リクルートを加速させている。

Proactive 療法の有効性を定量的に示したデータは意外に少ない。今回乳児 AD に対する proactive 療法の有効性と安全性を先方視データにより示すことができた。昨年度の報告で、乳児 AD に対する早期介入の重要性について述べたが、本データが示す通り、罹病期間の短い乳児の AD では治療に対する反応が良好であり、この意味でも早期より proactive 療法による治療を開始する意義は大きいと言える。

PETIT 研究では、FA の発症において最もクリティカルな時期である生後 6 ヶ月前後に注目して、AD 患児の様々なデータを収集している。例えば、マイクロアレイを用いることにより、約 20 種の抗原に対する特異抗体を血中および唾液中で測定している。これらのデータを蓄積して活用することにより、研究の主たる検討内容である卵アレルギーの発症予防以外にも、FA の発症メカニズムについて示唆に富む知見が得られることが期待される。

E. 結論

乳児 AD 患者を対象とする卵アレルギー発症予防研究 (PETIT 研究) を遂行中である。登録目標 200 名のところ既登録者が 83 名で、大きな問題なく進行中である。今後、リクルート活動に注力することで登録を加速し、早期の研究完了を目指す。また、本研究で前方視的に収集されたデータにより、proactive が乳児の AD において、有効かつ安全な治療法であることが確認された。平行して、AD 患児における患児・保護者の QOL 調査を 300

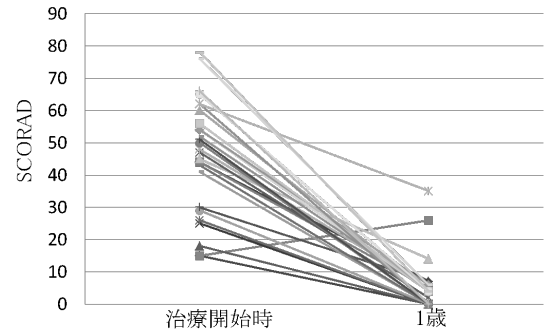


図 2(a) proactive 治療中の SCORAD の変化

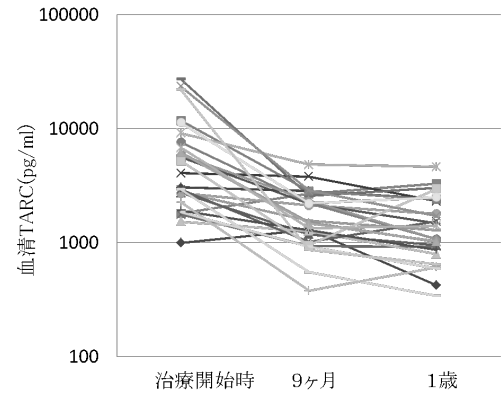


図 2(b) proactive 治療中の血清 TARC 値の変化

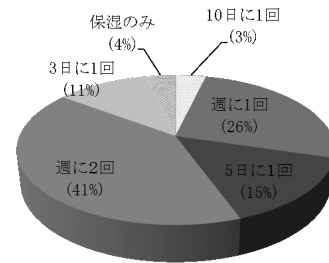


図 3 1 歳時のステロイド外用剤塗布頻度

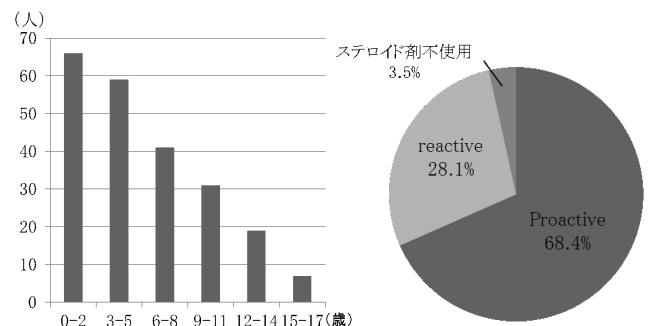


図 4 回答者の年齢分布と AD の治療法

名の患児を対象に実施した。今回の調査では、ステロイド使用の有無や方法と、重症度との関連は見られたが、QOL との関連は確認できなかった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表(学会発表)

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1(a) AD の治療法と皮膚炎・QOL の関係
(4 歳以上)

	保湿剤のみ	リアクティブ	プロアクティブ	連日
人数	4	39	86	2
痒みのある日	週1日未満	週3-4日	週3-4日	毎日
POEM(0 - 27)	2.50*	5.41*	5.27*	17.00*
CDLQI (0 - 30)	2.25	3.79	5.01	14.00
CPCAD(0 - 27)	15.25	19.44	22.08	20.00
疲労感(0-8)	2.75	3.33	4.09	5.00
不安感(0-12)	6.25	5.79	6.10	4.00
自己効力感(0-8)	6.50*	3.13*	3.09*	3.00*
家族の協力(0-8)	4.00	4.05	3.55	6.00

表 1(b) AD の治療法と皮膚炎・QOL の関係
(4 歳未満)

	保湿剤のみ	リアクティブ	プロアクティブ	連日
人数	4	25	68	1
痒みのある日	週1日未満	週3-4日	週1-2日	週1-2日
POEM(0 - 27)	2.25*	4.62*	3.14	5.00
CDLQI (0 - 30)	4.00	5.50	4.58	2.00
CPCAD(0 - 27)	18.75	18.00	17.81	6.00
疲労感(0-8)	1.50	1.81	1.99	0.00
不安感(0-12)	7.00	5.15	6.19	1.00
自己効力感(0-8)	2.75	2.54	3.17	6.00
家族の協力(0-8)	4.50	4.03	5.17	7.00