

厚生労働科学研究費補助金  
(難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患等実用化事業  
(免疫アレルギー疾患等実用化研究事業 免疫アレルギー疾患政策研究分野)))  
分担研究報告書

アトピー性皮膚炎診療ガイドライン：アトピー性皮膚炎におけるプロアクティブ療法に関するクリニカルクエスチョンに対する推奨文の作成

研究分担者 秀 道広 広島大学大学院医歯薬保健学研究科皮膚科学 教授  
研究協力者 田中暁生 広島大学大学院医歯薬保健学研究科皮膚科学 准教授

### 研究要旨

本研究の目的は、アトピー性皮膚炎の診療に携わるさまざまな地域のさまざまな診療科の医師が使い、すべての年齢層の患者の診療に必要な内容や患者や家族などの臨床の場での意思決定の参考に資するために必要な内容を含むアトピー性皮膚炎診療ガイドラインを作成することにより、アトピー性皮膚炎の診療の均霑化に資することである。まず今年度は、アトピー性皮膚炎の診療における意思決定に重要な臨床課題を基に患者にとって重要なアウトカムを改善するために必要な問題を、クリニカルクエスチョン(CQ)として24課題を設定した。そしてその中の一つである「再燃を繰り返すアトピー性皮膚炎の湿疹病変の寛解維持にプロアクティブ療法は有用か」という課題に対して、ステロイド外用薬やタクロリムス外用薬によるプロアクティブ療法の効果と副作用について、2016年3月の時点でPubMed、医中誌にデータベース化されている文献を検索し、エビデンスレベルの評価と統合で求められたエビデンス総体としてのエビデンスの強さとGRADEシステムを参考にして推奨の強さを決定した。

その結果、「プロアクティブ療法は、湿疹病変の寛解維持に有用かつ比較的安全性の高い治療法である。(推奨度2(弱い推奨)、エビデンスレベルA)」と結論した。

#### A. 研究目的

現在、本邦にはアトピー性皮膚炎の診療に関するガイドラインは、皮膚科医を対象とした日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎診療ガイドラインと小児科医やアレルギー科医を対象とした日本アレルギー学会アトピー性皮膚炎診療ガイドラインの二つが存在している。アトピー性皮膚炎は乳幼児から小児、青年に発症する慢性のアレルギー性疾患である。科学的なエビデンスに基づいた適切な治療によって、寛解が期待されるが、不適切な治療や自己管理によって症状が悪化すると、QOLの著しい低下や他のアレルギー疾患の発症につながる。アトピー性皮膚炎の診療を均霑化し、国内のすべての地域でより多くの患者が良質な医療を享受できるようにする

ためには、現在二つあるガイドラインを統一し、皮膚科医、小児科医、アレルギー科医、総合診療医等すべての医師や患者が活用できる統一診療ガイドラインを作成することが必要である。

本研究の目的は、これらのアトピー性皮膚炎診療ガイドラインを統一した新たな診療ガイドラインを作成することにより、アトピー性皮膚炎の診療の均霑化に資することである。

#### B. 研究方法

委員会で議論を重ね、アトピー性皮膚炎の診療における意思決定に重要な臨床課題を基に患者にとって重要なアウトカムを改善するために必要な24課題をクリニカルクエスチョン(CQ)として設定した。我々は、24課題の中の一つで

ある「再燃をよく繰り返すアトピー性皮膚炎の湿疹病変の寛解維持にプロアクティブ療法は有用か」という課題に対し、Medline や医学中央雑誌などのデータベースを用いてシステマティックレビューを行った。検索して得られた結果は、GRADE システムを参考にして、各エビデンスのレベルとそれらを統合して求められたエビデンス総体のエビデンスの強さ、および推奨の強さを決定した。

プロアクティブ療法とは急性期の治療で改善した皮膚に、週 2 回程度の抗炎症効果のある外用薬の塗布により再発を予防しようというものである。ステロイド外用薬やタクロリムス外用薬によるプロアクティブ療法の効果と副作用について、2016 年 3 月の時点で PubMed、医中誌にデータベース化されている文献を検索した。

### C. 研究結果

ステロイド外用薬またはタクロリムス外用薬によるプロアクティブ療法についての臨床試験を抽出する目的に、PubMed で検索式“(proactive OR maintenance) treatment AND atopic dermatitis AND randomized controlled (trial OR study)”を用いて検索し、48 文献が抽出された。このうち、ステロイド外用薬に関する RCT が 5 文献、タクロリムス外用薬に関する RCT が 5 文献あり、ステロイド外用薬とタクロリムス外用薬によるプロアクティブ療法に関するシステマティックレビューが 1 文献あった。さらに RCT ではないが、プロアクティブ療法による角層の変化をステロイド外用薬とタクロリムス外用薬で比較した臨床試験が 1 文献あった。医学中央雑誌では、((皮膚炎-アトピー性/TH or アトピー性皮膚炎/AL)) and ((寛解維持/AL) or (proactive/AL))で検索したところ、CQ に合致した臨床試験は見出せなかった。

ステロイド外用薬によるプロアクティブ療法については、いずれの論文も週に 2 日間のステロイドの外用としており、小児・成人を問わず、再発率、再燃までの期間の両方において有効であると報告している。また、methylprednisolone aceponate や fluticasone では週に 2 日間で 16 週間に及ぶ長期塗布でも重篤な副作用はなく、皮膚の萎縮も一時的であったとしている。タクロリムス外用薬によるプロアクティブ療法についても、週に 2 回または 3 回の外用にて、基材の外用と比べ有意に症状再燃回数が減少し、症状再燃までの日数も長いことが示された。また、

有害事象においても、両群間で差はなかった。プロアクティブ療法におけるタクロリムスの外用回数の検討については、Chung らが、週に 1 回外用群と 3 回外用群を比較し、再燃までの期間や再燃回数、再燃時の IGA スコアなどの効果と有害事象の副作用において両群間に差が無いことを示した。

プロアクティブ療法において、ステロイドとタクロリムスの両者を直接比較した RCT は見出せなかったが、Schmitt らによるシステマティックレビューでは、9 件の RCT 論文を解析し、fluticasone の方がタクロリムスよりも皮膚炎の再発予防に優れている可能性を示している。Chittock らは前腕への左右比較試験で、0.1% タクロリムス軟膏または 0.1% betamethasone valerate クリームは週 2 回の外用による角層への影響を検討し、タクロリムス軟膏の方が経表皮水分喪失 (TEWL) や角質間結合などの点で優れ、角質の保全に効果がある可能性を示している。

以上から、「再燃をよく繰り返すアトピー性皮膚炎の湿疹病変の寛解維持にプロアクティブ療法は有用か」という CQ については「(推奨度 2 (弱い推奨)、エビデンスレベル A)」と決定した。

### D. 考察

文献検索の結果、すべての文献において、ステロイド外用薬またはタクロリムス外用薬によるプロアクティブ療法は、寛解維持に有効であることが示された。副作用についても、外用回数が減ることで、ステロイド外用薬やタクロリムス外用薬の長期外用による副作用のリスクを軽減することができると思われる。安全性に関しても、ステロイドは 16 週間、タクロリムスは 1 年間までの観察期間においては、多くの報告が基剤の外用と比べて有害事象の優位な差は無いとしており、比較的安全性の高い治療法であると考えられる。ただし、プロアクティブ療法の安全性について、それ以上の期間での検討はなされておらず、副作用の発現については注意深い観察が必要である。

### E. 結論

「再燃をよく繰り返すアトピー性皮膚炎の湿疹病変の寛解維持にプロアクティブ療法は有用か」という CQ については「(推奨度 2 (弱い推奨)、エビデンスレベル A)」と決定した。

F. 健康危険情報  
なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) 田中暁生：アトピー性皮膚炎、皮膚科の臨床、59(6), 703-710, 2017.
- (2) 田中暁生：汗とアトピー性皮膚炎、小児内科、49(1), 118-121, 2017.
- (3) Hiragun T, Hiragun M, Ishii K, Kan T, Hide M. Sweat allergy: extrinsic or intrinsic? J Dermatol Sci 87: 3-9, 2017.
- (4) Iwamoto K, Moriwaki M, Niitsu Y, Saino M, Takahagi S, Hisatsune J, Sugai M, Hide M. Staphylococcus aureus from atopic dermatitis skin alters cytokine production triggered by monocyte-derived Langerhans cell. J Dermatol Sci 88: 271-279, 2017.
- (5) Okamoto M, Takahagi S, Tanaka A, Ogawa A, Nobuki H, Hide M. A case of Kaposi's varicelliform eruption progressing to herpes simplex virus hepatitis in an immunocompetent patient. Clin Exp Dermatol doi: 10.1111/ced.13405.

2. 学会発表

- (1) 田中暁生：いま変わりつつあるアトピー性皮膚炎の治療～最新の診療ガイドラインが目指すものとは～、角膜カンファランス 2018、広島県、2018年2月。

- (2) 田中暁生：プロアクティブ療法は市民権をえたか、第116回日本皮膚科学会総会、宮城県、2017年6月
- (3) 秀道広：アレルギー疾患における治療目標と抗ヒスタミン薬の位置づけ、第117回日本皮膚科学会静岡地方会、2017年3月、浜松市。
- (4) 秀道広：蕁麻疹とアトピー性皮膚炎における既存治療の限界と超克、日本皮膚科学会東北6県合同地方会第378回例会、ランチョンセミナー、5月14日、仙台市。
- (5) 秀道広：皮膚アレルギーにおける抗ヒスタミン薬の役割とエビデンス、第68回日本皮膚科学会中部支部学術大会、2017年10月、京都市。
- (6) Hide M. Perspectives of antihistamines in the management of allergic skin diseases. 第27回国際痒みシンポジウム 2017年11月、東京都。

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

- (ア) 特許取得（名称、特許番号、確定日）
- (1) ヒト汗中に含まれる新規ヒスタミン遊離物質、第6232618号、U.S. Patent No. 9,709,576、平成29年11月2日
  - (2) I型アレルギーの診断装置およびI型アレルギーの診断方法、特許第6226534、平成29年10月20日

- (イ) 実用新案登録  
なし  
(ウ) その他