

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 —環境アレルゲンについて—

研究協力者 秋山一男
国立病院機構相模原病院院長

研究協力者 中澤卓也
国立病院機構相模原病院臨床研究センター診断・治療薬開発研究室長

要旨

アトピー性皮膚炎の治療について環境中のアレルゲンの除去療法と免疫療法を中心として研究報告の論文を検索した。Data base は PubMed と医学中央雑誌を検索し検索する年度は 1991-2003 年と 2004 年-2009 年 9 月までとした。それぞれ 14 件、6 件の論文を抽出した。アレルゲン除去療法に関する論文は 8 報と 2 報であった。除去療法に関する論文で大規模な Double blind を行う事は困難であり、中規模から小規模の RCT を積み重ねて判定することが重要と考えられた。免疫療法に関する論文は 6 報と 4 報であり、2004-2009 年の報告では有効であると報告する文献が多かった。投与方法、投与アレルゲンの加工などは各々の報告で異なっていた。今後舌下投与による免疫療法とアトピー性皮膚炎についての報告が期待される。

はじめに

環境アレルゲンとアトピー性皮膚炎の発症、病態形成の関係については、未だに様々な説があり、結論は出ていない。しかしながら、環境中のアレルゲン暴露を減少させるための環境整備によりアトピー性皮膚炎の改善を見たという経験をする医師も少なくない。実際の臨床の場面でも、環境中のアレルゲン暴露量の定量的測定は必ずしも容易ではないが、アレルゲン分析研究の進歩とともに major allergen の同定、単離が可能となり、その定量的な検索方法が開発され、未だ限られたアレルゲンにおいてのみではあるが、環境中の暴露アレルゲン量の定量的測定が可能となってきた。前回我々は、2003 年時点までの文献を調査し報告した。今回はそれを踏まえた上で最近話題となっている環境アレルゲンを使用した免疫療法についての評価も加え 2004 年以降の文献を調査し、

2003年以前の文献も再調査、再評価を行なった。

研究目的

環境中の吸入アレルゲンであり気管支喘息等の気道系アレルギー疾患の原因アレルゲンとアトピー性皮膚炎との関わりについて除去療法および免疫療法を中心とした治療効果に関する研究報告の論文を検索した。

研究方法

1991年以降のPubMed及び医学中央雑誌をData baseとした。

以下の検索式でそれぞれ1991-2003, 2004-2009/9/31とに分けて結果を報告する。

検索式は以下の通りである。検索式の右側にヒットした論文件数を示す。

A)PubMed

#1 Search "Atopic dermatitis" OR "Atopic eczema"	15138
#2 Search immunotherapy OR "allergen avoidance"	192943
#3 #1 and #2	632

i) #4 #3 limits: Humans, Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Publication Date from 1991/1/1 to 2003/12/31 30

ii) #5 #3 limits: Humans, Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Publication Date from 2003/1/1 to 2009/9/31 20

B)医学中央雑誌

i) Data base 1991-2003年

#1	(皮膚炎-アトピー性/TH or アトピー性皮膚炎/AL)	10,003
#2	(免疫療法/TH or 免疫療法/AL)	23,630
#3	(免疫学的脱感作/TH or 減感作療法/AL)	1072
#4	アレルゲン回避/AL	4
#5	#2 or #3 or #4	23,671
#6	#1 and #5	126
#7	#6 AND (PT=症例報告除く,原著論文 RD=ランダム化比較試験,準ランダム化比較試験 CK=	
ヒト)	0	
#8	#6 AND (PT=症例報告除く,原著論文 CK=ヒト)	12

ii) Data base 2003-2009 年

#9	(皮膚炎-アトピー性/TH or アトピー性皮膚炎/AL)	6,519
#10	(免疫療法/TH or 免疫療法/AL)	12,971
#11	(免疫学的脱感作/TH or 減感作療法/AL)	771
#12	アレルゲン回避/AL	8
#13	#10 or #11 or #12	13,008
#14	#9 and #13	120
#15	#14 and (PT=症例報告除く,原著論文 and RD=ランダム化比較試験,準ランダム化比較試験 and CK=ヒト)	0
#16	#14 and (PT=症例報告除く,原著論文 and CK=ヒト)	12

研究結果

D) 文献検索の結果

A) PubMed

“Atopic dermatitis” OR “Atopic eczema”では 15138 報、immunotherapy OR “allergen avoidance”では 19294 報の文献がヒットした。更にこれらが共通する文献を調査したところ 632 件の文献が抽出でき、この中から人に関する文献の中で、臨床研究又は RTC であるもので、1991/1/1 より 2003/12/31 に出版された物は 30 件、2003/1/1 より 2009/9/31 に出版された物は 23 報であった。更にこの文献から、英語以外の言語で書かれている文献、日本にはコピーが存在しない文献、他のクライテリアに当てはまる文献を除き、1991-2003 年では 10 報、2004-2009 年では 6 報の文献を選択した。更に前回我々が抽出した文献のうち 2 つの文献がヒットしなかったが、重要と考えて報告中に加えることとした。(文献番号 5,9)

B)医学中央雑誌

始めにデータベースを 1991-2003 年に設定した。

アトピー性皮膚炎をキーワードとして検索したところ 10,003 報ヒットし、免疫療法では 23,630、減感作療法では 1072 報、アレルゲンの回避では 4 報、免疫療法 or 減感作療法 or アレルゲン回避では 23,671 報、これとアトピー性皮膚炎を組み合わせた物から 126 報の文献を抽出した。さらに絞り込みを行い、症例報告を除き、原著論文とし、ランダム化比較試験又は準ランダム化したヒトの文献に絞ると、全く文献が無くなってしまった。

そこで、前述の 126 報の論文より症例報告以外の原著論文でヒトを扱っているものに絞ると 12 報の論文が抽出できた。この中でクライテリアの違う食物アレルギー等の文献を除き 1 報の文献を抽出した。

次にデータベースを 2004-2009 年に設定し同様に検索をした。

アトピー性皮膚炎では 6,519 報、免疫療法では 12,971 報、減感作療法では 771 報、アレルゲン回避では 8 報、

免疫療法 or 減感作療法 or アレルゲン回避では 13,008 報これとアトピー性皮膚炎を組み合わせた物では 120 報が抽出された。同様にヒトのランダム化比較試験、又は準ランダム化比較試験で抽出出来る文献は無かったので、上記の 120 報の中からヒトに関する原著論文で症例報告以外の物を 12 報抽出できた。この中でクライテリアの違う物を除き、最終的には 2 報の文献を選択した。しかし医学中央雑誌は Data base 化された年で分類されており、この 2 文献は雑誌の掲載年が 2003 年であったため、2003 年の Data base に含めることとした。

PubMed の文献と医学中央雑誌の文献とを合計し評価すべき文献は 1991-2003 年では 14 報、2003-2009(9/31) まででは 6 報であった。PubMed と医学中央雑誌両方に掲載された文献もあったが、それも含め全部で 20 報となった。

II) 文献内容の評価

A) Data base 1991-2003 年

対象となる文献合計 14 報の中でアレルゲン除去療法が 8 報(文献番号 3-7, 9,10,12)、免疫療法に関する文献が 6 報(文献番号 1,2,8,11,13,14)であった。

アレルゲン除去療法の文献 8 報の内訳は、RCT が 6 報(文献番号 3,4,5,7,9,10)、非 RCT が 2 報(文献番号 6,12)で、すべて同時対照、前向き試験であった。対象症例総数は、文献 4 のみが総数 1000 例を超えているのみでその他の症例は 100 例以下と比較的少数だった。文献 4 は、アレルギー疾患を有する妊婦とその出生児を対象とした大規模試験である PIAMA-study の 2 年目までの報告である。試験期間はクリーンルームの効果を検討した文献 12 の 3~4 週間から文献 4 の 2 年以上にわたる試験までであった。主要評価項目(primary outcome)は臨床皮膚スコア、SCORAD index、等の重症度による臨床評価であり、副次的評価項目(secondary outcome)として環境中のダニ抗原量測定及び抗ダニ IgE 抗体価を用いていた。検索し得た 8 論文のエビデンスのレベルは 1 が 4 論文(文献番号 3,4,5,7,)、2 が 4 論文(文献番号 6,9,10,12,)であった。最終的に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 3 論文であるが、エビデンスの質が 1 の論文は 3/4 が無効と結論していた。

減感作療法については、合計 6 論文を評価した。エビデンスレベル 1 の文献 2 論文(文献 11、14)、その他はレベル 4 と 5 であった。アトピー性皮膚炎に対する免疫療法の成果を有効としたのは症例集積研究を行ったエビデンスの質が 4 と 5 のものだけであり、エビデンスの質 1 の論文の 2 つはいずれも無効と判定していた。その投与経路は経口と経皮が 1 報ずつであった。

B) Data base 2004-2009 年

対象となる文献合計 6 報の中でアレルゲン除去療法が 2 報(文献番号 17,19)、免疫療法に関する文献が 4 報(文献番号 15,16,18,20)であった。

除去療法の論文においていずれも RCT であり同時対照前向きの出生 Cohort 研究であった。その期間の長さは、文献 17 において 8 年であり文献 19 において 4 年であった。対象人数は 17 が 120 人、19 が 1327 人の大規模 Study であり評価項目はいずれもアトピー性皮膚炎の発症率であった。いずれもエビデンスレベル 1 の文献であっ

た。結果は文献 17 が有効、文献 19 は無効という結論になっていた。

次に免疫療法関係の文献について評価した。

RCT は 2 報 (文献 16, 20)、非 RCT は 2 報 (文献 15,18,) RCT に関しては同時対象、前向き試験であり、対象人数は文献 16 が 56 人、文献 20 が 89 人であった。観察期間はそれぞれ 18 ヶ月と 12 ヶ月であった。投与方法は舌下投与と皮下投与であったが、エビデンスのレベルでは両論文ともレベル 1 であり結果は 2 つともにアトピー性皮膚炎に免疫療法が有効であったという結果であった。非 RCT の対象人数は 20 人と 86 人であった。

いずれも対象がない Cohort 試験であったのでエビデンスのレベルではいずれもレベル 4 であったが 2 論文とも免疫療法がアトピー性皮膚炎に対して有効であるという結論に達していた。

以上 1991 年以降 2009 年までの文献検索を総合し評価してみると、アレルギー除去療法に関する論文は全体で 10 報。RCT が 8 報、非 RCT が 2 報であった。RCT のうちエビデンスレベル 1 の論文が 6 報、エビデンスレベル 2 の論文が 2 報であり、アレルギー除去療法で有効であると結論づけている論文はレベル 1 の論文の中で 2/6 報、レベル 2 の論文の 2/2 報であった。

次に免疫療法の論文は 10 報であり、RCT が 4 報、非 RCT が 6 報であった。RCT の論文のエビデンスはすべてレベル 1 であった。このうち免疫療法がアトピー性皮膚炎に有効とする論文は 2/4 報であったが、それらは 2004 年以降の論文であった。投与経路ごとでは経口投与 1、皮下投与 2、舌下投与 1 であり経口投与は効果なく、皮下投与は効果有りが 1 報、無しが 1 報、舌下は有効であるとの報告が 1 報であった。

考案

アレルギー疾患の代表的な疾患であるアトピー性皮膚炎の原因アレルギーの同定は必ずしも容易ではないことは日常診療上、よく経験するところである。気管支喘息やアレルギー性鼻炎のように確立した負荷試験により原因アレルギーを確定する検査法はない。

また、環境中の吸入アレルギーに対する暴露の回避の効果はアトピー性皮膚炎については必ずしも明確ではない。近年は環境アレルギーの定量化が可能になりかなり正確に環境アレルギーを測れるようになった。しかしそれが、環境アレルギーに対する大規模試験の困難さを示している。今回の調査対象の論文の中で、アトピー性皮膚炎に関して全体の総数で 1000 件を超えるような大規模試験を行っているのは PIAMA-study のみである。(文献 4,18) PIAMA-study の特徴は、マットレス及び枕に防ダニカバーをつけるのみの Placebo-Double blind の単純な design であるために 1000 人を超える患者をエントリーできたと考えられる。1 年後の時点では Der f 1, Der p 1 ともにマットレスの Der p 1, Der f 1 が有意に低下していたが、4 年を経過した時点でもはや Der p 1 量では有意差はなくなり、4 年経過した時にはもはやマットレスと枕のみに防ダニカバーをつける臨床的な意義はないと筆者等は見解を示している。また PIAMA-study では 2 年後までアトピー性皮膚炎の発生率に差はなく、4 年後も同様の結果であった。

一方文献17の英国、Weight 島での研究ではマットレスカバーの使用に加え、殺ダニ剤で3ヶ月ごとにカーペット、椅子などを処理し、家の中から環境アレルゲンを可及的に除去して9ヶ月目には少なくとも、寝具、居間のカーペット、椅子類のDer p 1を除去した。さらに食事制限まで組み合わせた結果アレルゲンの回避がアトピー性皮膚炎の予防に効果があるという結論に達している。環境アレルゲン除去がアトピー性皮膚炎に対して効果があるかどうかは未だ結論が出ていないが、この2つの研究以外も考え合わせるとアトピー性皮膚炎を改善するためには、生活環境の中からTotalにダニアレルゲンを除去することが重要であると推察される。このためには計画はきめ細かな生活指導を中心とした臨床研究にならざるを得ない。そのような臨床研究に関しては質の良い大規模なMulti-center testは難しくなるため、環境アレルゲン除去によるアトピー性皮膚炎の影響を確認するためには小規模ではあるが良質な臨床試験の結果の積み重ねを見ていく必要があると考えられる。

アトピー性皮膚炎に対する免疫療法については1991-2003年の文献中でエビデンスのレベル1の文献が2報ありいずれも効果無しとの判定であったが、2004年-2009年までの文献ではレベル1のものが2報ありいずれも有効という判定であった。投与経路については経口投与の一例が無効、皮下注射による報告の一例が無効、一例が有効、舌下投与による一例が有効という結果であった。更に投与されるアレルゲン及びその加工方法も様々であること、未だにレベル1の免疫療法によるアトピー性皮膚炎の治療論文が少ないことも併せて有効かどうか結論には至っていない。

花粉症に対する免疫療法において舌下投与で効果があることが確認されており、今後は比較的簡便な舌下投与方法でアトピー性皮膚炎に対する免疫療法が試みられその有用性を論議できる報告が期待される。

文献リスト

1. 十字文字, 小林茂俊, 伊東繁, 菅原由人, 狩野博嗣, 安枝浩, et al. アトピー性皮膚炎におけるスギ減感作療法. アレルギー2003 2003.11;52(11):1081-8.
2. 尾藤利憲, 福永淳, 大橋明子, 堀川達弥, 市橋正光, 錦織千佳子. 自己の汗希釈液を用いたアトピー性皮膚炎患者に対する減感作療法. 日本皮膚アレルギー学会雑誌 2003 2003.09;11(3):122-7.
3. Oosting AJ, de Bruin-Weller MS, Terreehorst I, Tempels-Pavlica Z, Aalberse RC, de Monchy JG, et al. Effect of mattress encasings on atopic dermatitis outcome measures in a double-blind, placebo-controlled study: the Dutch mite avoidance study. J Allergy Clin Immunol 2002 Sep;110(3):500-6.
4. Koopman LP, van Strien RT, Kerkhof M, Wijga A, Smit HA, de Jongste JC, et al. Placebo-controlled trial of house dust mite-impermeable mattress covers: effect on symptoms in early childhood. Am J Respir Crit Care Med 2002 Aug 1;166(3):307-13.
5. Gutgesell C, Heise S, Seubert S, Seubert A, Domhof S, Brunner E, et al. Double-blind

placebo-controlled house dust mite control measures in adult patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*2001 Jul;145(1):70-4.

6. Holm L, Bengtsson A, van Hage-Hamsten M, Ohman S, Scheynius A. Effectiveness of occlusive bedding in the treatment of atopic dermatitis—a placebo-controlled trial of 12 months' duration. *Allergy*2001 Feb;56(2):152-8.

7. Ricci G, Patrizi A, Specchia F, Menna L, Bottau P, D'Angelo V, et al. Effect of house dust mite avoidance measures in children with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*2000 Aug;143(2):379-84.

8. Mastrandrea F, Serio G, Minelli M, Minardi A, Scarcia G, Coradduzza G, et al. Specific sublingual immunotherapy in atopic dermatitis. Results of a 6-year follow-up of 35 consecutive patients. *Allergol Immunopathol (Madr)*2000 Mar-Apr;28(2):54-62.

9. Friedmann PS, Tan BB. Mite elimination—clinical effect on eczema. *Allergy*1998;53(48 Suppl):97-100.

10. Tan BB, Weald D, Strickland I, Friedmann PS. Double-blind controlled trial of effect of housedust-mite allergen avoidance on atopic dermatitis. *Lancet* 1996 Jan 6;347(8993):15-8.

11. Galli E, Chini L, Nardi S, Benincori N, Panei P, Fraioli G, et al. Use of a specific oral hyposensitization therapy to *Dermatophagoides pteronyssinus* in children with atopic dermatitis. *Allergol Immunopathol (Madr)*1994 Jan-Feb;22(1):18-22.

12. Sanda T, Yasue T, Oohashi M, Yasue A. Effectiveness of house dust-mite allergen avoidance through clean room therapy in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*1992 Mar;89(3):653-7.

13. 宮内恵, 平林徹, 徳田安章. アトピー性皮膚炎の治療 減感作療法 特に Miller の方法を応用した特異的減感作療法について. *治療学*. [原著論文] 1992.08;26(8):979-82.

14. Glover MT, Atherton DJ. A double-blind controlled trial of hyposensitization to *Dermatophagoides pteronyssinus* in children with atopic eczema. *Clin Exp Allergy*1992 Apr;22(4):440-6.

15. Nahm DH, Lee ES, Park HJ, Kim HA, Choi GS, Jeon SY. Treatment of atopic dermatitis with a combination of allergen-specific immunotherapy and a histamine-immunoglobulin complex. *Int Arch Allergy Immunol*2008;146(3):235-40.

16. Pajno GB, Caminiti L, Vita D, Barberio G, Salzano G, Lombardo F, et al. Sublingual immunotherapy in mite-sensitized children with atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol*2007;120(1):164-70.

17. Arshad SH, Bateman B, Sadeghnejad A, Gant C, Matthews SM. Prevention of allergic disease during childhood by allergen avoidance: the Isle of Wight prevention study. *J Allergy Clin Immunol*2007;119(2):307-13.

18. Cadario G, Galluccio AG, Pezza M, Appino A, Milani M, Pecora S, et al. Sublingual immunotherapy efficacy in patients with atopic dermatitis and house dust mites sensitivity: a prospective pilot study. *Curr Med Res Opin*2007;23(10):2503-6.

19. Corver K, Kerkhof M, Brussee JE, Brunekreef B, van Strien RT, Vos AP, et al. House dust mite allergen reduction and allergy at 4 yr: follow up of the PIAMA-study. *Pediatr Allergy Immunol*2006;17(5):329-36.
20. Werfel T, Breuer K, Rueff F, Przybilla B, Worm M, Grewe M, et al. Usefulness of specific immunotherapy in patients with atopic dermatitis and allergic sensitization to house dust mites: a multi-centre, randomized, dose-response study. *Allergy*2006;61(2):202-5.