

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 29 日現在

機関番号：13802
 研究種目：若手研究（B）
 研究期間：2011～2012
 課題番号：23791165
 研究課題名（和文） プロアクティブ・マネージメントを用いたアトピー性皮膚炎の新規治療法開発と作用解析
 研究課題名（英文） Novel therapeutic approach for maintenance treatment with proactive management in childhood atopic dermatitis; mechanistic analysis.
 研究代表者
 福家 辰樹（FUKUIE TATSUKI）
 浜松医科大学・医学部附属病院・講師
 研究者番号：10535842

研究成果の概要（和文）：

アトピー性皮膚炎に対する長期寛解維持療法として近年欧米で提唱されるプロアクティブ療法（ステロイド外用薬による予防的間欠塗布法）について、当大学皮膚科学講座および国立成育医療研究センターアレルギー科の研究協力のもと、ランダム化並行群間比較試験を行い安全性および有効性を検証した。1年間の研究期間において、両群とも明らかな副腎抑制を来さず局所副作用に差を認めなかったが、症状スコアや血清 TARC 値はプロアクティブ療法群で有意に低下し維持された。さらに同群では総 IgE の上昇が抑えられ、ダニ特異的 IgE の感作を有意に予防した。「抗炎症外用薬の予防的間欠塗布によって湿疹の無い状態を維持する」という新たなアプローチによって、アレルギーマーチの原因の1つであるダニアレルギーに対し経皮感作を予防する可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：

Efficacy of proactive therapy for sensitization to antigens in children with atopic dermatitis (AD) has not been enough described prospectively. To clarify the mechanisms that set off the atopic march, we conducted a randomized, open-label, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of proactive management in pediatric patients with moderate to severe AD. Subjects in the proactive treatment group received an intermittent preventive administration of topical corticosteroid for 1 year. The SCORAD index and TARC level significantly decreased in the proactive group. Although ointment use in both groups were not statistically significant, the mean increase in house dust mite-specific IgE level was significantly higher in the reactive treatment group than in the proactive group at the 12-month study visit. The results of the present study suggest the possibility that maintenance of infantile AD remission by means of intermittent preventive application of topical corticosteroids can effectively prevent subsequent sensitization to aeroallergens and perhaps to the so-called “atopic march.”

交付決定額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|-------|-----------|---------|-----------|
| 交付決定額 | 3,200,000 | 960,000 | 4,160,000 |

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・小児科学

キーワード：小児免疫・アレルギー・膠原病学、アトピー性皮膚炎

1. 研究開始当初の背景

アトピー性皮膚炎 (AD) は慢性炎症性皮膚疾患でありその薬物療法、特にステロイド外用薬やタクロリムス軟膏などの外用療法については、国内外のガイドラインの登場により多くの医療従事者にとって標準的治療を行える環境が整いつつある。一方でガイドラインに沿った治療を行うにも関わらずコントロール困難な重症 AD 患者が多く存在することも事実であり、一時的な改善に終始し満足度が得られない場合は医療不信・ステロイド忌避、さらにはアトピービジネス等の社会的問題へ裾野をのばす原因となり得る。AD の本態は皮膚慢性炎症である故に抗炎症薬の外用によって皮膚炎が軽快した後の可視的には湿疹を認めない皮膚も、組織学的には表皮肥厚や血管周囲のリンパ球浸潤など炎症の存在を示す所見が残っていることが証明され、すぐに治療をやめると再燃するのは当然ともいえるが、ステロイド外用薬における後療法 (維持療法) について本邦では明確な使用方法等は示されていないのが現状であった。我々は、近年欧米を中心に提唱され優れた臨床効果が期待されるプロアクティブ治療/マネージメント (予防的な間欠塗布法) について、小児重症 AD 児の後方視的検討で総 IgE 値や食物特異的 IgE 値が有意に低下することを 2010 年 British Journal of Dermatology 誌に発表した。今回、ランダム化比較試験により AD に対する本治療法の有効性・安全性を検討するとともに、得られた臨床検体を用いて免疫学的変動を検討することによりそのメカニズム解明を目指すこととし本研究を立案した。

2. 研究の目的

アトピー性皮膚炎を持つ小児に対し、本療法

(プロアクティブ・マネージメント) を行いオープンラベル法を用いたランダム化並行群間比較試験による介入研究を実施することにより、1) 本療法の安全性および有効性を評価し、2) 1) におけるメカニズムを解明することを目的とする。

3. 研究の方法

オープンラベル法を用いたランダム化並行群間比較試験による介入研究を実施する。

(臨床評価は盲検化された医師により施行される)。

(1) 対象：本臨床研究への参加に同意した小児 AD (中等症～重症)。全ての患者に対して、アトピー教室 (シャワー浴と外用療法を実演し治療薬や環境整備につき詳細に講義を行う、アトピー性皮膚炎の包括的患者指導) を実施後、外用ステロイド連日塗布を中心とした急性期治療を行い、湿疹が完全に消失するまで治療を継続する。

(2) 研究参加者は、登録時に以下を割り付け調整要因とする動的割り付けによりプロアクティブ療法群 (介入群) または標準治療群 (対照群) に 1 : 1 の比でランダムに割り付けられ、試験治療を 1 年間継続した。割り付けのアルゴリズムは国立成育医療研究センターの統計解析責任者により行われた。

(3) 主要評価項目は経過中の SCORAD、副次評価項目は経過中における有害事象、血清 TARC、総 IgE、特異的 IgE、QOL 調査票とし、ITT 解析を行った。

4. 研究成果

本研究は大矢幸弘 医長 (国立成育医療研究センターアレルギー科)、松本健治 部長 (国立成育医療研究センター免疫アレルギー研

究部)、戸倉新樹 教授 (浜松医科大学皮膚科学講座) を研究協力者として行われた。

(1) 対象者

当該研究期間中 73 名が当科のアトピー教室を受講し、うち 36 名が研究対象者の適応であり結果的に 30 名が参加同意され各群 15 名ずつランダムに割り振られた。初診時の各評価項目に差を認めなかった。

Table 1. Baseline Characteristics

| | Proactive group | Reactive group | *p Value |
|--------------------------------|-----------------------|---------------------|----------|
| Number (male : female) | 15 (11 : 4) | 15 (9 : 6) | 0.473 |
| Median age, y,m (range) | 2y3m (0y3m - 7y6m) | 2y2m (0y3m - 5y5m) | 0.372 |
| SCORAD, mean (95%CI) | 61.2 (55.4 - 67.1) | 52.2 (47.0 - 57.5) | 0.179 |
| TARC, mean (95%CI) | 3,528 (2,842 - 4,213) | 4,013 (2,141-5,886) | 0.805 |
| Total IgE, mean (95%CI) | 1,498 (799 - 2,197) | 933 (336 - 1,530) | 0.290 |
| HDM specific IgE (95%CI) | 43.4 (26.8 - 60.0) | 32.3 (17.0 - 47.6) | 0.566 |
| JCP specific IgE (95%CI) | 19.7 (6.7 - 32.8) | 18.8 (8.6 - 29.0) | 0.879 |
| Egg white specific IgE (95%CI) | 14.4 (4.0 - 24.9) | 23.7 (11.3 - 36.1) | 0.989 |

Mann-Whitney U test. SCORAD: scoring atopic dermatitis, 95%CI: confidence interval, TARC: thymus and activation-regulated chemokine/CCL17, HDM: house dust mite, JCP: Japanese cedar pollen

(2) 主要評価項目：SCORAD の検討

両群共に SCORAD は初期値から有意に低下した。しかし 12 ヶ月後、プロアクティブ療法群では標準治療群に比べ有意に SCORAD が低かった。

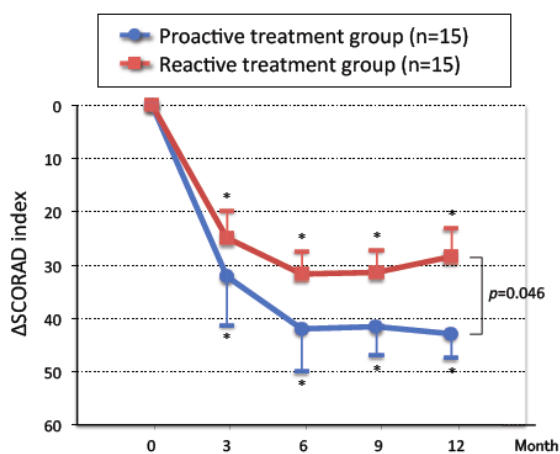


図. 各群におけるSCORADの推移 (*p<0.05, Wilcoxon signed-rank test)

(3) 副次評価項目：TARC、総 IgE、特異的 IgE
血清 TARC は 12 ヶ月後、プロアクティブ療法群でのみ初期値より有意に改善した。

総 IgE 値は ITT 解析で有意差はなかったもの

の、Per-protocol 解析では標準治療群において有意に初期値より増加し、プロアクティブ療法群では増加しなかった。

特異的 IgE 値では、ダニ特異的 IgE はプロアクティブ療法群で増加は見られなかったが、標準治療群では有意に上昇した。また、初診時にダニ特異的 IgE が陰性である症例はプロアクティブ療法群で 6 名、標準治療群で 7 名いたが、12 ヶ月後プロアクティブ療法群では全員が、標準治療群では 3 名が陰性のままであり有意差を認めた。なおスギ・卵特異的 IgE については両群に差は認められなかった。

(4) 安全性の評価

研究期間中のステロイド外用薬処方量 (g/m²/日) は両群で差を認めず、3 ヶ月後における ACTH 負荷試験は各群とも正常反応を示した。明らかな皮膚萎縮・毛細血管拡張・多毛を認めず、伝染性膿痂疹をプロアクティブ療法群で 4 例、標準治療群で 3 例認め、ヘルペス感染症を各群 1 例ずつ認めた。皮膚培養所見では、初診時に黄色ブ菌陽性者はプロアクティブ療法群で 12 例 (うち MRSA6 例)、標準治療群で 12 例 (うち MRSA3 例) であったが、12 ヶ月には前者で 6 例 (うち MRSA1 例)、後者で 9 例 (うち MRSA3 例) 陽性であり、本治療法が局所易感染性を増悪させる証拠は認めなかった。

(5) 結果のまとめ

当該試験における参加者は全員、包括的な患者教育を受け、外用塗布・スキンケア法・環境整備について十分に指導された結果、両群ともに SCORAD は初期値より有意に改善した。しかしプロアクティブ療法群においては血清 TARC 値においても有意に減少したことから、小児アトピー性皮膚炎に対する本治療法は症状安定のみならず継続的に Th2 偏向状

態を是正し新たな経皮アレルギー感作を抑制した結果、IgE 上昇を抑制したと考えられた。つまり現在提唱される「経皮感作」のメカニズムは即ち「経湿疹感作」であることを示唆している。また、特に発症間もない患者群において1年後のダニ特異的IgEの陽転を有意に防いだことは、その後のアレルギーマーチへの進展を予防する事をも期待された。なお当該研究の問題として、試験治療を行う施設が1つであること、対象患者数が少ないこと、研究期間が1年間と短いことが挙げられる。今後は施設、対象者、期間を増やすことでより正確な情報を得たいと考えている。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計2件)

1. 福家辰樹, 大矢幸弘, 野村伊知郎: アトピー性皮膚炎に対するプロアクティブ療法, 日本小児皮膚科学会雑誌 30: 99-106, 2011 (査読無し)
2. 福家辰樹, 大矢幸弘: アトピー性皮膚炎の外用療法. 小児科学レクチャー 2: 478-483, 2012. (査読無し)

[学会発表] (計15件)

1. Fukuie T, Nomura I, Narita M, Natsume O, Ogata T, Hirakawa S, Tokura Y and Ohya Y: A randomized, open-label, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of proactive management in pediatric subjects with moderate to severe atopic dermatitis. American Academy of Allergy and Immunology Annual Meeting, 2013, San Antonio.
2. Fukuie T, Nomura I, Narita M, Taguchi T, Ogata T, Tokura Y and Ohya Y: Possible preventive effect of proactive therapy on house dust mite and pollen sensitization in

childhood atopic dermatitis. European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress 2012, Geneva.

3. Fukuie T, Sano S, Nomura I, Narita M, Taguchi T, Ogata T, Matsumoto K and Ohya Y: Systemic tolerability of intermittent topical corticosteroid therapy using salivary cortisol measurements in infants with atopic dermatitis. American Academy of Allergy and Immunology 2012 Annual Meeting, 2012, Orland.
4. Fukuie T, Nomura I, Ohya Y: Safety of Proactive Topical Corticosteroid Therapy About Adrenal Function and Growth Velocity of Childhood Severe Atopic Dermatitis. American Academy of Allergy and Immunology 2011 Annual Meeting, San Francisco.
5. 福家辰樹: 第13回愛宕小児アレルギー研究会特別講演: 小児アトピー性皮膚炎におけるプロアクティブ療法; 概説とRCT中間報告. 2012/11/14. 東京慈恵会医科大学講堂
6. 福家辰樹: 「TARCを用いた乳幼児アトピー性皮膚炎への早期介入とプロアクティブ療法の実践」第22回日本外来小児科学会年次集会ランチョンセミナー、2012年8月、横浜
7. 福家辰樹: 教育セミナー「アトピー性皮膚炎におけるプロアクティブ療法の実際とTARC検査」第61回日本アレルギー学会秋季学術大会、2011年11月、東京. アレルギー60巻9-10 Page1274(2011.10)
8. 福家辰樹, 佐野伸一郎, 野村伊知郎, 成田雅美, 夏目統, 田口智英, 緒方勤, 大矢幸弘: 唾液コルチゾールを用いた重症乳児アトピー性皮膚炎に対するステロイド外用薬全身塗布の安全性の検証. 第62回

- 日本アレルギー学会秋季学術大会, 2012年11月, 大阪.
9. 福家辰樹, 田口智英, 緒方勤, 成田雅美, 野村伊知郎, 大矢幸弘. アトピー性皮膚炎に対するプロアクティブ療法がダニ・スギ特異的 IgE 値に及ぼす影響. 第 24 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 2012年, 大阪.
 10. 福家辰樹, 佐野伸一郎, 野村伊知郎, 成田雅美, 夏目統, 田口智英, 緒方勤, 大矢幸弘. 唾液コルチゾールを用いた重症乳児アトピー性皮膚炎に対するステロイド外用薬全身塗布の安全性の検証. 第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 2012年11月, 大阪.
 11. 福家辰樹, 田口智英, 緒方勤, 野村伊知郎, 大矢幸弘. アトピー性皮膚炎 当科におけるアトピー性皮膚炎に対するプロアクティブ療法への取り組み. 第 61 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 2011年10月、東京. アレルギー 60 巻 9-10 Page1351(2011.10)
 12. 福家辰樹, 佐野伸一郎, 田口智英, 緒方勤, 大矢幸弘. アトピー性皮膚炎におけるプロアクティブ療法の唾液中コルチゾールを用いた安全性の検討. 第 60 回東海小児アレルギー談話会. 2011年10月、名古屋
 13. 福家辰樹, 野村伊知郎, 大矢幸弘, 大関武彦: プロアクティブ・マネジメントが小児アトピー性皮膚炎の身長に与える影響、第 23 回四国小児アレルギー研究会、2011年6月、高知。日本小児アレルギー学会誌 25 巻 5 号 Page828(2011.12)
 14. 福家辰樹, 大矢幸弘: アトピー性皮膚炎に対するプロアクティブ・マネジメントの有効性と安全性に関する検討、第 180 回浜松市小児科医会研究会、2011年6月、

浜松

15. 福家辰樹, 中川祐一, 大関武彦: 牛乳アレルギー児における牛乳解除がアディポサイトカイン・血清コレステロール値へ及ぼす影響、第 23 回日本アレルギー学会春季臨床大会、2011年6月、東京. アレルギー 60 巻 3-4 Page465(2011.04)

[その他]

ホームページ: <浜松医科大学小児科>
<http://www2.hama-med.ac.jp/w1b/pediatr/index.html>

報道関連情報:

1. 日経メディカルオンライン「経験と勘に頼ったアトピー性皮膚炎治療から卒業を」2013/3/15 掲載
2. m3.com「アトピー性皮膚炎の維持療法」2012/1/5 掲載
※当該研究テーマに対する医師の関心は大変高く、医療者向け情報サイト大手「m3.com」(登録医師 20 万人以上)において研究代表者が投稿した内容が 2012年1月には人気資料ランキング第1位に、2012年度四半期「編集部おすすめ資料」の1つになった。日常的に医療従事者らが抱える問題点、つまりは膨大な数の患者が抱える困難や医療経済的負担に直結するテーマであることが示唆された。

6. 研究組織

(1)研究代表者

福家 辰樹 (FUKUIE TATSUKI)

浜松医科大学・医学部附属病院・講師

研究者番号: 10535842