博士（医学）　　福 家 辰 樹

論文題目

Proactive treatment appears to decrease serum immunoglobulin-E levels in patients with severe atopic dermatitis

（重症アトピー性皮膚炎患者においてプロアクティブ療法は血清 IgE 値を減少させる）

論文の内容の要旨

［はじめに］

アトピー性皮膚炎 (AD)は様々な臨床症状を示す慢性炎症性皮膚疾患である。その中心的な病態に T 細胞の免疫制御機能の異常が知られ、しばしば、免疫グロブリン-E (IgE)の上昇が認められる。重症 AD では血清総 IgE が 10,000 IU/ml に達することもあり、アレルギー疾患を治療する上で様々な問題を生んでいる。

近年、プロアクティブ療法という、元々病変のあった部位に抗炎症外用薬を長期間、低用量で間欠的に塗布する方法が、いくつかの臨床的有効性があると報告されている。しかしながら、これまで IgE 値とプロアクティブ療法の関連性に関する報告はなされていない。

［患者ならびに方法］

この関係を調査するため、我々は国立成育医療センターアレルギー科に通院する重症 AD 患者を対象に後方視的検討を行った。適応基準は、1) 2004 年 1 月から 2007 年 7 月までに入院した事、2) 初診時の総 IgE 値が 100 IU/ml であり、退院後 1～2 年間に少なくとも 1 回以上血液検査を再検している事、とした。

急性期治療では、患者は湿疹が完全に消失するまでステロイド外用薬を 1 日 2 回連日塗布した。維持療法はプロアクティブ療法を含む 1 日 2 回のスキンケアと、環境調整の継続を行った。体には 0.12%ベタメサゾン軟膏を、顔には 0.1%ハイドロコルチゾン軟膏を塗布した。当科の治療プロトコールに従いステロイド外用薬は間欠塗布に減量され、湿疹がかつて存在した全ての部位には予防的に（即ちプロアクティブに）塗布がなされた。ステロイドの全身投与がなされた例はなかった。

我々は、もしも患者がプロアクティブ療法を 2 年間継続出来ている場合は「プロアクティブ療法群」へ割付け、一方途中でプロアクティブ療法を継続できず湿疹が悪化した時だけステロイド外用薬を塗布する様になった場合は「リアクティブ療法群」へ割付けた。SCORAD (scoring atopic dermatitis)、安全性の検討、身長について受診毎に評価を行い、血清総 IgE、卵白および乳特異的 IgE の変化につき検討を行った。

［結果］

45 人の患者が適応基準を満たした。全ての患者が 1～2 ヶ月間の入院で寛解した。25 人で、1 日 2 回のスキンケアとプロアクティブ療法を 2 年間継続し、プロアクティブ療法群に割付けられた。他の 20 人はプロアクティブ療法を継続することが出来ずリアクティブ療法群に割付けられた。両群

の平均年齢はそれぞれ 4.3 歳と 3.3 歳であった。初診時の SCORAD の中央値はそれぞれ 82.2 と 79.5、総 IgE 値はそれぞれ 2,442 IU/ml と 2,081 IU/ml であった。初診時の評価項目は全て両群で有意差はなかった。寛解状態を維持するためのステロイド外用薬塗布頻度は徐々に漸減され、2 年後にはプロアクティブ療法群の 48%が週に 1 回、同じく 48%が週に 2 回塗布を行っていた。

血清 IgE 値はリアクティブ療法群に比べ、プロアクティブ療法群で著明に減少していた ($p < 0.01$, Mann-Whitney U-test)。加えて、プロアクティブ療法群では食物抗原特異的 IgE 値が著明に減少したが、リアクティブ療法群では変化に乏しかった (Wilcoxon signed rank test)。

両群とも治療中に重大な副反応を認めた例はいなかった。プロアクティブ療法群の 8 人、リアクティブ療法群の 2 人において可逆性の皮膚真菌感染症を認めた。皮膚菲薄化や皮膚線条形成はどの例にも認めなかった。プロアクティブ療法群の数名に一過性の多毛と思われる徴候を認めたが、週 1、2 回の間欠塗布で症状は消失した。平均年間身長伸び率は 2 年後に両群ともにやや上昇傾向にあり、両群で差はなかった。

［考察］

AD での皮膚炎症部位では、インターロイキン (IL)-4 や IL-13 を産生するヘルパーT (Th)2 細胞を含むいくつかの炎症細胞が存在し、B 細胞と共同し IgE の産生が導かれる。IgE は、炎症が生じた皮膚やリンパ節に同調して増加しているかも知れない。ひとつの推測だが、皮膚の炎症細胞を抑え込むことで IgE 産生を防ぐ事が出来るかも知れないという考え方がある。

我々は重症 AD 患者に対しプロアクティブ療法を用いてマネージメントしたところ、血清 IgE 値が低下する印象を得た。プロアクティブ療法に対する高いアドヒアランスを継続することは、炎症細胞の活動を抑制し、血清 IgE 値を低い状態に保つかも知れない。卵白および乳特異的 IgE 値の減少もまた観察され、食物アレルギーの改善に重要な役割を果たす可能性も示唆される。今回の報告は、血清 IgE 値減少に対するプロアクティブ療法の効果を評価した初めての検討である。

しかしこの報告は後方視的検討であり、両群割付けの要素として治療へのアドヒアランスを用いているため、前方視的なランダム化比較試験の遂行が望まれる。加えて我々は、IgE 低下のメカニズムを追求し、食物アレルギーの臨床経過を変えていきたい。

論文審査の結果の要旨

アトピー性皮膚炎 (AD)の治療において、近年プロアクティブ療法が注目されている。この療法は、一旦寛解した皮膚炎部位に、抗炎症外用薬を長期間、低用量で間欠的に塗布することによって、皮疹の再燃を抑える方法である。その臨床的有効性についていくつかの研究成果をみるものの、これまで IgE 値とプロアクティブ療法の関連性に関する報告はなされていない。

国立成育医療センターに通院する重症 AD 患者のうち、2004 年 1 月から 2007 年 7 月までに入院し、退院後 1～2 年間に少なくとも 1 回以上血液検査を再検している小児を対象とし、後方視的検討を行った。急性期治療で湿疹が完全に消失した後、プロアクティブ療法を行い、2 年間継続出来ている場合は「プロアクティブ療法群」、一方途中で継続できず湿疹が悪化した時のみステロイド

外用薬を塗布するようになった場合は「リアクティブ療法群」へ割付けた。

25 人がプロアクティブ療法群に、他の 20 人はリアクティブ療法群に割付けられた。2 年後にはプロアクティブ療法群では主に週に 1〜2 回塗布のみを行っていた。血清 IgE 値はリアクティブ療法群に比べ、プロアクティブ療法群で著明に減少していた ($p < 0.01$)。加えて、プロアクティブ療法群では食物抗原特異的 IgE 値が著明に減少したが、リアクティブ療法群では変化に乏しかった。

プロアクティブ療法に対する高いアドヒアランスを継続することは、血清 IgE 値を低い状態に保ち、食物アレルギーの改善に重要な役割を果たす可能性が示唆された。今回の報告は、血清 IgE 値減少に対するプロアクティブ療法の効果を評価した初めての検討であり、審査員一同高く評価した。

以上により、本論文は博士（医学）の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者　主査　　戸倉 新樹
副査　　峯田 周幸　　副査　　渡邉 裕司