

アトピー性皮膚炎の治療法の確立と評価
に関する研究

目次

アレルギー部門

アトピー性皮膚炎の治療法の確立と評価に関する研究	東京大学大学院医学系研究科皮膚科 教授	玉置 邦彦	(105)
アトピー性皮膚炎の治療ガイドラインの作成およびその評価に関する研究	広島大学医学部皮膚科 教授	山本 昇壯	(108)
アトピー性皮膚炎に対するステロイド外用使用量に関する研究	九州大学大学院医学系研究科皮膚科 教授	古江 増隆	(111)
アトピー性皮膚炎における新しい治療法の確立と評価に関する研究	東京大学大学院医学系研究科皮膚科 教授	玉置 邦彦	(114)
重症成人アトピー性皮膚炎の治療方法の確立と評価に関する研究 重症者の背景因子の検討	聖マリアンナ医科大学皮膚科 主任教 授	溝口 昌子	(117)
アトピー性皮膚炎の起痒機序の検討と止痒を目的とした治療法の確立	富山医科薬科大学薬学部 教授	倉石 泰	(119)
食品低アレルゲン化法の開発による食物アレルギー治療に関する研究	福井医科大学小児科 教授	眞弓 光文	(123)
環境抗原からみたアトピー性皮膚炎の治療法の確立とその評価 酵母様真菌 <i>Malassezia fufur</i> の抗原分析と抗真菌薬療法の効果に関する研究	国立相模原病院臨床研究部 部長	秋山 一男	(127)

課 題 名 アトピー性皮膚炎の治療法の確立と評価に関する研究

氏 名 主任研究者 玉置邦彦

所属機関 東京大学大学院医学系研究科皮膚科学

研究要旨

本研究班では、アトピー性皮膚炎（以下AD）の治療についての混乱や誤解が社会的な問題になっていることに鑑み、その治療法を確立することを目的として研究を進めている。その結果、標準的な治療法を「治療ガイドライン」として作成し、パンフレットとして配布した。これは大多数のアレルギー専門医からの支持が得られている。主治療薬であるステロイド外用薬については広範な調査を行ない、使用実態が明らかになったと共に年齢を加味した顔面へのステロイド外用薬の使用基準を示した。標準的な治療法に加えて、難治性のADに対する治療法のいくつかを提唱し、検討を進めているが有効性が期待されるものがみられている。止痒剤の探索の面では動物実験によってNO阻害薬が新たに提示された。食品アレルギーについてはチオレドキシシンによって卵の低アレルギー化が可能であることが明らかになり、皮膚真菌については常在真菌である *M.furfur* のmajor allergen として Malf2, Malf3 の精製・単離およびクローニングがなされた。これらのADの病態への関与と治療については更に検討されることになっている。

分担研究者

溝口 昌子	聖マリアンナ医科大学皮膚科学教授	秋山 一男	国立相模原病院臨床研究部長
古江 増隆	九州大学医学部皮膚科学教授	真弓 光文	福井医科大学小児科学教授
山本 昇壯	広島大学医学部皮膚科学教授	倉石 泰	富山医科薬科大学薬学部教授

研究協力者

今山 修平	九州大学医学部皮膚科講師	小澤 明	東海大学医学部皮膚科教授
河野 陽一	千葉大学医学部小児科教授	高路 修	広島大学医学部皮膚科助手
下条 直樹	千葉大学医学部小児科助手	田中 洋一	長崎大学医学部皮膚科講師
鳥居 新平	愛知学院大学家政学部教授	中川 秀己	自治医科大学皮膚科教授
中山 秀夫	中山皮膚科クリニック院長	西間 三馨	南福岡病院院長
古川 福実	浜松医科大学皮膚科助教授	森田 栄伸	広島大学医学部皮膚科講師
山下 直美	帝京大学医学部内科助教授	林 伸和	東京大学医学部皮膚科助手
松倉 節子	国立相模原病院臨床研究部皮膚科	斎藤 明美	国立相模原病院臨床研究部
杉本 真純	国立相模原病院臨床研究部皮膚科	安枝 浩	国立相模原病院臨床研究部皮膚科
内田 勝久	帝京大学医真菌センター	山口 英世	帝京大学医真菌センター
竹迫 一任	宝酒造バイオ研究所	大西 佳美	宝酒造バイオ研究所
黒田 正伸	宝酒造バイオ研究所	湧川 基史	帝京大学医学部皮膚科助手
高橋 一夫	国立相模原病院臨床研究部皮膚科	菅谷 誠	東京大学医学部皮膚科
青木 敏之	大阪府立羽曳野病院皮膚科	多田 弥生	東京大学医学部皮膚科
村上富美子	聖マリアンナ医科大学皮膚科講師	中村晃一郎	東京大学医学部皮膚科講師

A. 研究目的及び方法

本研究においては、アトピー性皮膚炎（以下ADと略）の治療法の確立と評価に関する研究として以下のような戦略を考えて研究を進めている。
ADが現在みられるような社会的にも大きな問題

となっている背景には、明確な治療ガイドラインが提案されていないことがそのひとつとして指摘される。ADの治療の原則について従来からコンセンサスが得られていることに関して

は問題のないところであろう。しかし、それがいわゆる「治療ガイドライン」として提案されるところに大きな意味がある。特に「民間療法」があたかも確立された治療法であるかの如く行なわれている現状にあつては、「治療ガイドライン」を確立することは急務である。そこで本研究班は先ず「ADの治療ガイドライン」の確立についてこれまで主として研究を進めてきている広島大学の山本昇壯教授を分担研究者として研究を行なっている。山本教授はこれまでに「ADの治療ガイドライン」についての概略を作り上げ提案してきている。そして、その提案はアレルギーを専門とする研究者の大方の支持を得ている。しかし、その提案の細部についての検討は今後の問題であり、その「治療ガイドライン」が提案されて以来いくつかの問題点も指摘されている。本研究班においては、これらの「治療ガイドライン」の中で問題になった事項や細部について更に検討を行ない、より充実した「ADの治療ガイドライン」の作成を行なう。この研究班は、多数の研究協力者の参加の下により充実したものを作り上げる方式をとっている。更にこの「治療ガイドライン」の作成・改良と平行して、この「治療ガイドライン」を基本としての治療によってどのような成績が得られるかについての検討も開始した。「治療ガイドライン」は従来行なわれている治療法による基本的な治療方法についての指針を示すものである。そのうち、薬物療法の主体はステロイド外用薬であることはいうまでもない。しかし、ステロイド外用薬については特にその副作用に関して種々の意見がいわれており混乱の大きな要因となっている。九州大学の古江増隆教授は、このような状況にあるステロイド外用薬について特にその使用状況とADでみとめられる症状との関連について研究を進めている。そのために、初めに大病院を中心として次いで更に広範囲な調査を開業医を含めた形でステロイド外用薬の使用状況と副作用の発現との関係について調査研究を行ない、年齢別・身体の部位別にステロイド外用薬の使用基準について提案できるべく研究を進めている。

ADの薬物治療の主体はステロイド外用剤であるがそれ以外の新しい薬物治療法の開発も期待される。聖マリアンナ医科大学の溝口昌子教授は、成人ADのうち特に症状の強い例についてシクロスポリンA

などの免疫抑制薬の外用による治療、PUVAによる治療法の有効性についてその臨床的な有用性に加えて、皮膚の表皮内に存在するランゲルハンス細胞（以下LCと略）に発現しているFceRIおよびIgE結合FceRIとの関連について検討しながら研究を進めている。また成人ADでみられ、しばしばQuality of Lifeの上で問題になるDirty Neckについて、Q-スイッチ・ルビーレーザーによる新しい治療法を試みている。今後、多くの例にていての検討を行なうことにしている。このDirty Neckについては、東京大学の玉置邦彦も別の新しい方法による治療を試みている。ハイドロキノンとステロイド外用薬の混合による治療で、ある程度の有効性が確認されており、これも更に多くの例についての検討を行なうことになろう。また、玉置らは治療としてマクロライド系抗生物質のもつ抗炎症作用に注目して、トシル酸スプラスタとの併用によるAD治療の可能性について検討を行なっている。これは、治療前後の皮膚症状の掻痒の変化の他に血中のEosinophil Cationic Protein(ECP), soluble IL-2R, soluble E-selectinなどの分子についての測定も加えて、その有効性を検討しようというものである。また、マクロライド系抗生物質の止痒作用にも注目しており、抗ヒスタミン作用以外による止痒作用と考えている。掻痒は、ADでは非常に重要な症状であると共に、それに伴う搔破は明らかにADの増悪因子として作用している。従って、止痒物質の同定とその治療への応用は大きな問題である。富山医科薬科大学の倉石教授は、動物実験によってその機序を明らかにしようとしており本年度の研究によってそのためのマウスモデルの成立に成功すると共に、従来看過されていたLeukotrien B4(LTB 4)およびNOがマウスにおいて起痒物質として作用している可能性のあることを明らかにした。この倉石らの開発したマウスモデルによって止痒作用を有する物質について検討する。

ADでは増悪因子として幼少時では食事成分成人では環境抗原が重要であることが明らかになっている。福井医科大学の真弓光文教授は、食物アレルギーの除去食療法にかわるも

のとして低アレルゲン食品を開発することを検討している。このためADF/チオレドキシシンが食物アレルゲン化を行なおうとするものである。また国立相模原病院の秋山一男博士は、真菌とADについての検討を進めている。Malassezia furfurの成人ADの顔面皮疹への関与などいわれているが、秋山らはM.furfurとCandida albicansについて成人身体各所における分布状況、IgG,IgE抗体価などを検討しそれらのAD発症への関与を明らかにし、治療に結び付けることを考えて進めている。

B. 結果および考察

これらは、後述する各分担研究者の項に詳述される。「ADのガイドライン」は、平成11年度に更に検討が重ねられた結果をパンフレットとして配布した。そして、この「ガイドライン」が適切であるか否かについて多数のアレルギー専門医に対してアンケート調査を行ない、586名から回答を得た。その結果、このガイドラインの趣旨・内容などに賛成87.9%、反対1.2%であった。また、薬物療法はステロイド外用を基本としているが、それに対して「全く同意できない」とした者は、1.9%であった。今後も修正追加や新薬などの出現によって必要となると考えている。このADの基本治療となるステロイド外用薬については広範な調査研究から顔面に対しては2才未満では20g未満/6ヵ月、2才以上13才未満では、30g未満/6ヵ月、13才以上では60g未満/6ヵ月が実際的かつ副作用を起こしにくい外用量と考えられた。他部位への外用量の目安については更に検討中である。重症ADについては昨年度の検討でCyAやタクロリムスの外用がLCでFcεRIの発現を制御し、治療効果を反映するものと考えられた。今年度は皮疹の重症度を検討したところ、顔面の皮疹についての治療の困難さが明確になった。そのため顔面の皮疹についてのQスイッチルビーレーザーとハイドキノン・ステロイド外用療法について検討を進めると共に更に、ヒスタグロビンによる治療についても好酸球浸潤の面から研究を始めている。起痒機序については、平成10年度はLTB4を明らかにしたが、今年度はNCマウスを用いてNOが起痒物質であることを明らかにしNOS阻害薬が鎮痒薬として可能性があると考えられた。真菌の関与の側面からの検討では、M.furfurのmajor allergenとしてMai f2, Mai f3が精製、単離されクローニングがなされた。

ADの病態への関与は次年度の検討課題である。食物アレルゲンからは、卵アレルゲンの主要抗原であるOVA,OMIはTRX処理により消化酵素による被消化能が亢進し熱処理に対する脆弱性が増す結果、低アレルゲン化されることが示された。更に、食物アレルギー患者に免疫寛容を誘導し、食物アレルギーを誘導しうるかについて検討を進めることにしている。

C. 結論

以上の如く、本研究では「ADの治療ガイドライン作成」から新しい治療方法の開発及びその評価に至る広範な研究を精力的に進めている。特に、基礎的な検討と臨床研究を結びつけながら班全体としては研究が進んでおり好ましい状況にあると考えている。

アトピー性皮膚炎治療ガイドラインの作成およびその評価に関する研究

分担研究者 山本昇壯 広島大学医学部皮膚科教授

研究要旨 本研究の目的は、現在ともすれば混乱しがちなアトピー性皮膚炎の治療に関して、その基本的治療概念を示す治療ガイドラインを作成することである。平成10年度は、平成8年度・9年度および10年度で検討した治療ガイドラインの内容をまとめて、「アトピー性皮膚炎治療ガイドライン1999」として小冊子を作製した。この小冊子の内容について、無作為に抽出したアレルギー診療に携わる皮膚科医 400名、小児科医 400名および内科医 200名、計1000名に対して賛否のアンケート調査を行ったところ、回収された586 (58.6%) の回答のうち、515名 (87.9%) がその大筋において「賛成」の回答であった。また、2施設（小児科）において本治療ガイドラインに示された重症度のめやすと実地診療において評価された重症度との相関を検討したところ、一部において不備があることが明らかになったため、その点を修正することとした。さらに、本治療ガイドラインにおける非ステロイド系免疫抑制外用薬の位置付けなどを検討した。これらの点を踏まえて、次年度は「アトピー性皮膚炎治療ガイドライン2000」を作成することとした。

A. 研究目的

アトピー性皮膚炎の治療にさいしてみられた極端な悪化因子の除去対策あるいはステロイド外用薬に対する過度の恐怖心は、最近の医療現場では徐々に緩和されている感がある。しかし、現在なお民間療法をはじめ科学的に検証されていない多くの治療法が提唱され、また一部では偏向した治療概念が強調されるあまり、患者が不利益を被る場合があることも否定できない。このような現状から本年度は、平成8年度厚生省長期慢性疾患総合研究事業アレルギー総合研究アトピー性皮膚炎班、平成9年度厚生科学研究「免疫・アレルギー性疾患の症状発現および増悪に関する研究」および平成10年度「アトピー性皮膚炎の治療法の確立と評価に関する研究」の分担研究として検討されてきた「アトピー性皮膚炎の治療ガイドラインの概要（試案）」をもとに「アトピー性皮膚炎治療ガイドライン1999」としてまとめ、小冊子を作製し、その内容について医療現場において評価検討することを目的とした。

B. 研究方法

平成8年度から10年度にわたって、本症の診療にたずさわる機会をもつ本研究班の分担研究者およびその他の研究協力者（皮膚科医：14名、小児科医：6名、内科医：3名）からなる委員会において検討してきた「アトピー性皮膚炎治療ガイドライン

の概要」をもとに、本年度は「アトピー性皮膚炎治療ガイドライン1999」として小冊子を作製した。その内容に関して、アレルギー性疾患の診療にたずさわる皮膚科医 400名、小児科医 400名、内科医 200名、計1000名を無作為に抽出しアンケート調査を行い、その評価を行った。その評価結果に基づいて、修正すべき点について検討した。

C. 研究結果

今回、「アトピー性皮膚炎治療ガイドライン1999」として小冊子にまとめた内容は、基本的には平成10年度までに検討された治療ガイドライン（試案）に基づいている。その主な骨子は、①正しく診断が行われること、②的確な皮膚症状の評価がなされること、③治療の基本の3点からなっている。その中心である治療の基本は、原因・悪化因子の対策、スキンケア（異常な皮膚機能の補正）および薬物療法からなり、それぞれは同等な重要性をもち、治療にさいしては個々の患者において適切に組み合わせられなければならないことが強調されている。また、本治療ガイドラインは本症の治療の概要を示すものであって個々の治療法の詳細な指針を示すものではないこと、および本症の診療に必ずしも豊富な経験をもつとは限らない医師も広く対象として作成されたものであることが明記されている。

本治療ガイドラインの内容については昨年度の報告書に示したが、本年度はまず、本ガイドラインの医療現場における有用性についてアンケート調査による評価検討を行った。アンケート対象者はアレルギー診療に携わる皮膚科医400名、小児科医400名および内科医200名、計1000名を無作為に抽出した。その結果、1000名中586名(58.6%)から回答が得られたが(皮膚科医:63.5%、小児科医:55.0%、内科医:55.5%)、そのうち515名(87.9%)が本治療ガイドラインの内容についてその大筋において「賛成」であるとの回答であった(皮膚科医:

85.8%、小児科医:88.2%、内科医:91.9%)。そのアンケート調査の主な内容と結果は、①治療ガイドラインを作成することについて: 賛成 89.6%、反対 1.4%、その他 9.0%、②本ガイドラインに関して大筋において: 賛成 87.9%、反対 1.2%、その他 10.9%、③採用した診断基準について: 賛成 86.3%、反対 0.7%、その他 13.0%、④重症度の4段階について: よい 85.0%、少ないほうがよい 9.7%、多いほうがよい 2.7%、その他 2.6%、⑤重症度を定める基準について: 妥当である 80.0%、妥当でない 17.7%、その他 2.2%、⑥この重症度基準を実際に診療にもちいるか: 实际的で用いる 58.5%、实际的だが用いない 28.0%、实际的でもないし用いない 11.6%、その他 1.9%、⑦重症度における皮疹の説明について: 妥当である

80.4%、妥当でない 16.7%、その他 2.9%、⑧本治療ガイドラインの概要のチャートについて: 妥当である 93.2%、妥当でない 5.3%、その他 1.5%、⑨原因・悪化因子のチャートについて: 妥当である 82.9%、妥当でない 15.0%、その他 2.0%、⑩スキンケアの内容について: 妥当である 89.9%、妥当でない 6.8%、その他 3.2%、⑪皮膚機能異常の内容の説明について: 妥当である 92.5%、妥当でない 6.1%、その他 1.4%、⑫薬物療法の基本について: 大筋において同意できる 77.3%、全く同意できない 1.9%、同意できるが不備な点がある 20.1%、その他 0.7%、⑬薬物療法の基本例のチャートについて: 妥当で便利である 55.8%、妥当だが便利でない 27.1%、妥当でない 13.7%、その他 3.4%、⑭経過中の注意事項について: 妥当である 91.3%、妥当でない 7.2%、その他 1.5%であった。

1施設(皮膚科)において、外来受診患者106名(平均年齢31.2歳)について本治療ガイドラインに基づいた治療を行ったところ、コントロール良

好であった症例は98名(92.5%)、コントロール不良であった症例は8名(7.5%)であった。また、2施設(小児科)において、本治療ガイドラインに示されている重症度のみやすで重症度評価を行ったところ、分類できない症例が存在することが明らかとなったため、重症度のみやすの修正をおこなった。なお、非ステロイド系免疫抑制剤外用薬が本症の治療薬として適応となったため、本治療ガイドラインでの位置付けを検討した。

D. 考案

本研究の目的は、本症の治療が混乱しがちな現状において、基本的治療を示した治療ガイドラインを作成し、その混乱に対処することである。本治療ガイドラインの作成は平成8年度から開始されたが、本年度、その内容が「アトピー性皮膚炎治療ガイドライン1999」として小冊子にまとめられた。そして、本治療ガイドラインの趣旨、内容などについて、主にアレルギー領域の疾患の診療に携わる医師を対象に、アンケート調査による有用性・実用性の評価を行ったところ、結果に述べたように、大筋において「賛成」とした者は87.9%(皮膚科医85.8%、小児科医88.2%、内科医91.9%)であり、「反対」は1.2%(皮膚科医1.6%、小児科医1.4%、内科医0.0%)であった。治療の基本的な概要について「妥当である」とした者は93.2%(皮膚科医92.9%、小児科医92.3%、内科医95.5%)であり、とくに本治療ガイドラインではステロイド外用薬を薬物療法の基本としているが、この薬物療法の基本について「全く同意できない」とした者はわずか1.9%(皮膚科医3.1%、小児科医1.4%、内科医0.0%)であった。これらの結果から、医療現場の医師には本治療ガイドラインはその大筋において妥当なものと認識されたものと思われる。

アトピー性皮膚炎の疾患概念は「寛解、悪化を繰り返す、そう痒のある湿疹を主病変とする疾患であり、患者の多くはアトピー素因をもつ」と認識されている。しかし、その炎症機構についてはいまだ不明な点が多い。加えて、本症の原因・悪化因子はきわめて多様であり、従来から各原因・悪化因子の重要性については多くの議論がなされてきた。また、治療におけるステロイド外用薬使用の是非に関しても、いまだ完全には見解の一致が得られているとは言えない。このような状況下で、本症の治療については、いわゆる民間療法と言われるものまで含めるときわめて多くの治療法が提唱されているが、それ

らの中にはその有用性が科学的に検証されていないものも少なくない。また、ある一つの治療概念を固持強調するあまり、不適切な治療によって患者が不利益を被る場合があることも否めない。ある特定の悪化因子の除去のみに偏向した治療、極端なステロイド外用薬の回避などが強調され、それらの情報による患者の過度の恐怖心によって、治療に混乱がみられていたことも事実である。

このような状況から、厚生省長期慢性疾患総合研究事業アレルギー総合研究アトピー性皮膚炎班の平成7年度評価委員会において本症の治療ガイドライン作成の研究課題が与えられ、平成8年度からこの課題の検討を行い、本年度は「アトピー性皮膚炎治療ガイドライン1999」としてその概要を示した。今回の「アトピー性皮膚炎治療ガイドライン1999」は、あくまでも治療の基本概念を示したものである。本治療ガイドラインで重要な点は、治療の基本である原因・悪化因子の検索と対策、スキンケア、薬物療法はそれぞれ同等に重要性をもつこと、および常に定期的に受診し症状の変化に応じて適切に治療内容を変更することである。本治療ガイドラインは、アトピー性皮膚炎の診療に豊富な経験を有する医師以外にも広く対象としているとはいえ、現時点で認識されている本症の発症機序、病態、治療法の内容については十分理解しておくことが必要であることはいままでのない。

なお、小規模ではあるが、本治療ガイドラインに示した重症度のめやすを実地に検証したところ、不備な点があることが判明したため、この点を含めたいくつかの修正を行い、非ステロイド系免疫抑制剤外用薬なども加えた治療ガイドラインを、次年度「アトピー性皮膚炎治療ガイドライン2000」として作成することにした。さらに、個々の事項についてより詳細な指針を付加することも検討された。

本治療ガイドラインが現時点で患者に何らかの利益を与えるよう理解されることが望まれる。

E. 結語

「アトピー性皮膚炎治療ガイドライン1999」を作成し、小冊子にまとめた。そして、その内容についてアンケート調査した結果、多くの医師には妥当なものとして認識されたと思われる。今後、不備な点、実地に適合しない点については順次検討し修正追加していくことが確認された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 山本昇壯: アレルギー疾患の現状・ガイドラインに即した治療—アトピー性皮膚炎。カレントセラピー, 17: 491-496, 1999.
- 2) 山本昇壯: アトピー性皮膚炎の治療ガイドライン。アレルギー科, 8: 173-180, 1999.
- 3) 山本昇壯: アトピー性皮膚炎の病態と治療。大塚医薬品協会会報, 610: 8-14, 1999.

2. 学会発表

- 1) 山本昇壯, 古川福実, 眞弓光文, 田中洋一, 中川秀己: アトピー性皮膚炎治療ガイドラインの概要。第98回日本皮膚科学会総会, 東京, 1999.
- 2) 古江増隆: アトピー性皮膚炎の治療ガイドラインの概要。第49回日本アレルギー学会総会, 広島, 1999.
- 3) 山本昇壯: アトピー性皮膚炎の治療ガイドライン。第51回日本皮膚科学会西部支部総会, 鹿児島, 1999.

G. 知的所有権の取得状況

なし

平成11年度本治療ガイドライン作成協力者

青木敏之	あおきクリニック
秋山一男	国立相模原病院皮膚科研究部 (分担研究者)
今山修平	九州大学医学部皮膚科
小澤 明	東海大学医学部皮膚科
高路 修	広島大学医学部皮膚科
下条直樹	千葉大学医学部小児科
田中洋一	長崎大学医学部皮膚科
玉置洋彦	東京大学医学部皮膚科 (主任研究者)
鳥居新平	愛知学泉大学家政学部
中川秀己	自治医科大学医学部皮膚科
中山秀夫	中山皮膚科クリニック
古江増隆	九州大学医学部皮膚科 (分担研究者)
古川福実	和歌山県立医科大学皮膚科
眞弓光文	福井医科大学小児科 (分担研究者)
溝口昌子	聖マリアンナ医科大学皮膚科 (分担研究者)
森田栄伸	広島大学医学部皮膚科
山下直美	帝京大学医学部内科
山本昇壯	広島大学医学部皮膚科

課題名 アトピー性皮膚炎に対するステロイド外用使用量に関する研究

氏名 分担研究者 古江増隆

所属機関 九州大学大学院皮膚科教授

研究要旨

アトピー性皮膚炎に対するステロイド外用薬の使用状況と有用性を検討するために、今年度は福岡県臨床皮膚科医会に所属する77名の主に開業医の先生方にご協力いただき、アンケート調査を行った。総計1271症例を解析し得た。2歳未満の患者は210例であり、患者の90%以上が顔面及び頭部へはそれぞれ20g未満/6ヶ月、顔面・頭部以外の部位へは90g未満/6ヶ月を外用していた。2歳以上13歳未満の患者は546例であり、患者の90%以上が顔面および頭部へはそれぞれ30g未満/6ヶ月、顔面・頭部以外の部位へは180g未満/6ヶ月の外用量であった。13歳以上の患者は508例であり、患者の90%以上が、顔面へは60g未満/6ヶ月、頭部へは120g未満/6ヶ月、顔面・頭部以外の部位へは300g未満/6ヶ月の外用量であった。これらの外用量で重症例でも患者の多くは軽快傾向にあった。副作用の発現頻度をみても2歳未満の患者では顔面・頭部以外の部位への外用量が90g未満の群は90g以上の群に比べ、肘窩や膝窩の皮膚萎縮の発現頻度が有意に低かった。また2歳以上13歳未満の患者では顔面への外用量が30g未満の群は30g以上の群に比べ、13歳以上の患者で顔面への外用量が60g未満の群は60g以上の群に比べ、頬部の血管拡張が有意に少なかった。

はじめに

1952年Goldmanら、Sulzbergerらによってcortisone acetateがステロイド外用薬として臨床の場に供されてからすでに40年以上が経ている。本邦では1953年にステロイド薬の使用が認可されている。ステロイド外用薬は、さまざまな皮膚疾患にすぐれた臨床効果を示し、多大な恩恵をもたらしている。より薬効が強く、またより副作用の少ないステロイド外用薬の開発が進み、現在では強弱あわせて5段階の多数のステロイド外用薬が処方可能となっている。成人型アトピー性皮膚炎が増加し難治例も増加傾向にあるなか、ステロイド外用薬の是非が大きな社会問題となり、十分な根拠がないままにやみくもにステロイド外用を拒否する患者も急増した。そのために軽症例が急激に重症例に移行してしまったり、難治性の細菌感染症を併発する症例などが増加したり、アトピー性皮膚炎の日常診療に支障をきたす結果となった。

アトピー性皮膚炎を対象にした場合、使用される外用剤は大きくステロイド外用薬と非ステロイド性外用薬・保湿性外用薬に大別される。しかしながら日常診療現場においてアトピー性皮膚炎に対してステロイド外用薬がどの程度使用されているのかについての調査報告はない。ステロイド外用薬について、新たな免疫抑制薬の外用薬の臨床治験が行われている今日、ステロイド外用薬の使用状況を調査しまとめておくことは意義深いと考える。昨年度我々はアトピー性皮膚炎に対するステロイド外用薬の使用状況と有用性を検討するために、大学・病院10

施設においてアンケート調査を行った。6ヶ月以上臨床経過を観察し得た2歳未満の患者は22例であり、患者の80%以上が顔面へは20g未満/6ヶ月、顔面・頭部以外の部位へは90g未満/6ヶ月を外用していた。今回のアンケートでは頭部にステロイドを外用していた症例はなかった。2歳以上13歳未満の患者は74例であり、患者の80%以上が顔面および頭部へはそれぞれ30g未満/6ヶ月、顔面・頭部以外の部位へは180g未満/6ヶ月の外用量であった。13歳以上の患者は452例であり、患者の80%以上が、顔面へは60g未満/6ヶ月、頭部へは120g未満/6ヶ月、顔面・頭部以外の部位へは300g未満/6ヶ月の外用量であった。6ヶ月の外用で最重症例の58.3%、重症例の81.3%は明らかに軽快していた。これらの使用量調査をさらに押し進めるために、今年度は開業医を中心に調査を行った。

対象施設とアンケート調査方法

福岡県臨床皮膚科医会に所属する77名の主に開業医の先生方にご協力いただき、アンケート調査を行った。6ヶ月以上臨床経過を観察し得たアトピー性皮膚炎患者を対象としてステロイド外用薬の使用量をアンケートにて調査した。調査表には年齢、性別、初診時のグローバルな重症度、アンケート時のグローバルな重症度、頬部の血管拡張、肘窩の皮膚萎縮、膝窩の皮膚萎縮、アンケート前6ヶ月間の顔面へのステロイド外用薬量、アンケート前6ヶ月間の頭部へのステロイド外用薬量、アンケート前6ヶ月間の顔面・頭部以外の部位へのステロイド外用薬量を記入することとした。重症度は受持医による視診によ

る判断をもとに最重症、重症、中等症、軽症に分類した。ステロイド外用量はステロイド外用薬のランクごとに分類して記載することとした。アンケート期間は1999年3月～1999年5月であった。統計学的な解析は、 χ^2 検定を用い、 $p < 0.05$ を有意差ありと判定した。

結果

1. 解析症例の内訳

2歳未満（乳児期）の患者は210例（男：124例，女：74例，性別不明：12例，平均年齢：1.1±0.5歳），2歳以上13歳未満（幼小児期）の患者は546例（男：268例，女：250例，性別不明：28例，平均年齢：5.6±3.3歳），13歳以上（思春期・成人期）の患者は508例（男：279例，女：201例，性別不明：28例，平均年齢：24.6±10.0歳），総計1271例が解析対象となった。

2. 2歳未満の患者における6ヶ月間のステロイド外用薬使用量

2歳未満の患者は210例で，初診時の重症度別分類では最重症2例，重症23例，中等症99例，軽症83例，不明3例であった。最重症患者2例の顔面への平均外用量は5g，頭部への平均外用量は1g，顔面・頭部以外の部位への外用量は70gであった。重症患者の顔面への平均外用量は6.6g，頭部への平均外用量は9g，顔面・頭部以外の部位への外用量は56.7gであった。中等症患者の顔面への平均外用量は5.2g，頭部への外用量は3.6g，顔面・頭部以外の部位への平均外用量は31.6gであった。軽症患者の顔面への外用量は4.9g，頭部への外用量は5.8g，顔面・頭部以外の部位への平均外用量は24.3gであった。患者の90%以上は顔面・頭部へはそれぞれ20g未満，顔面・頭部以外の部位へは90g未満を外用していた。アンケート時の重症度別分類では最重症0例，重症9例，中等症58例，軽症139例，不明4例であり，全体に軽快していた。初診時とアンケート時の重症度の推移をみると，最重症患者の100%および重症患者の65.2%は中等症以下に軽快している。また中等症患者の57.6%は軽症以下に軽快していた。逆に重症患者の34.8%は重症のままであった。また重症患者の1.2%が最重症に，軽症患者の8.4%が重症あるいは中等症に悪化していた。

3. 2歳以上13歳未満の患者における6ヶ月間のステロイド外用薬使用量

2歳以上13歳未満の患者は546例で，初診時の重症度別分類では最重症14例，重症91例，中等症301例，軽症134例，不明6例であった。6ヶ月間の最重症患者の顔面への平均外用量は12.6g，頭部への平均外用量は16.1g，顔面・頭部以外の部位への平均外用量は163.2gであった。重症患者の顔面への平均外用量は8.3g，頭部への平均外用量は9.4g，顔

面・頭部以外の部位への平均外用量は95.3gであった。中等症患者の顔面への平均外用量は4.3g，頭部への平均外用量は4.1g，顔面・頭部以外の部位への平均外用量は59.3gであった。軽症患者の顔面への平均外用量は1.8g，頭部への平均外用量は1g，顔面・頭部以外の部位への平均外用量は35.2gであった。顔面・頭部への外用量は患者の90%以上でそれぞれ30g未満であった。顔面・頭部以外の部位への外用量は患者の90%以上で180g未満であった。アンケート時の重症度別分類では最重症5例，重症35例，中等症217例，軽症277例，不明12例であり，全体に軽快していた。初診時とアンケート時の重症度の推移をみると，最重症患者の42.9%および重症患者の67%は中等症以下に軽快している。また中等症患者の46.8%は軽症以下に軽快していた。逆に最重症患者の21.4%は最重症のまま，重症患者の29.7%は重症のままであった。また重症患者の2.2%が最重症に，中等症患者の1%が重症に，軽症患者の8.2%が中等症に悪化していた。

4. 13歳以上の患者における6ヶ月間のステロイド外用薬使用量

13歳以上の患者は508例で，初診時の重症度別分類では最重症31例，重症147例，中等症259例，軽症68例，不明3例であった。最重症患者の顔面への平均外用量は17.3g，頭部への平均外用量は53.9g，顔面・頭部以外の部位への平均外用量は291.3gであった。重症患者の顔面への平均外用量は13.3g，頭部への平均外用量は30g，顔面・頭部以外の部位への平均外用量は172.9gであった。中等症患者の顔面への平均外用量は10.5g，頭部への平均外用量は14.4g，顔面・頭部以外の部位への平均外用量は111.4gであった。軽症患者の顔面への平均外用量は5.3g，頭部への平均外用量は7.6g，顔面・頭部以外の部位への平均外用量は56.8gであった。顔面への外用量は患者の90%以上で60g未満であった。頭部への外用量は患者の90%以上で120g未満であった。顔面・頭部以外の部位への外用量は最重症を除けば患者の90%以上で300g未満であった。

アンケート時の重症度別分類では最重症17例，重症77例，中等症231例，軽症180例，不明3例であり，全体に軽快していた。初診時とアンケート時の重症度の推移をみると，最重症患者の29%および重症患者の53.7%は中等症以下に軽快している。また中等症患者の35.5%は軽症以下に軽快していた。逆に最重症患者の48.4%は最重症のまま，重症患者の44.2%は重症のままであった。また重症患者の1.4%が最重症に，中等症患者の2.3%が重症に，軽症患者の5.9%が中等症に悪化していた。

5. 局所性副作用とステロイド使用量

2歳未満の患者では、頬部の血管拡張は0%に、肘窩の皮膚萎縮は1.5%に、膝窩の皮膚萎縮は1.9%に、痤瘡・毛嚢炎は0%に、多毛は0.5%に、細菌感染症は1.4%に、真菌感染症は1.9%に、酒皰様皮膚炎は0%に、接触皮膚炎は0%に、皮膚線条は0%に認められた。2歳以上13歳未満の患者では、頬部の血管拡張は2.3%に、肘窩の皮膚萎縮は5.2%に、膝窩の皮膚萎縮は4.1%に、痤瘡・毛嚢炎は1.3%に、多毛は1%に、細菌感染症は2.1%に、真菌感染症は0.6%に、酒皰様皮膚炎は0.4%に、接触皮膚炎は0.4%に、皮膚線条は0%に認められた。

13歳以上の患者では、頬部の血管拡張は13.3%に、肘窩の皮膚萎縮は15.8%に、膝窩の皮膚萎縮は9.8%に、痤瘡・毛嚢炎は8.2%に、多毛は2.7%に、細菌感染症は2.5%に、真菌感染症は1.2%に、酒皰様皮膚炎は3.1%に、接触皮膚炎は0.8%に、皮膚線条は1%に認められた。

2歳未満の患者では顔面・頭部以外の部位への外用量が90g未満の群は90g以上の群に比べ、肘窩や膝窩の皮膚萎縮の発現頻度が有意に低かった。また2歳以上13歳未満の患者では顔面への外用量が30g未満の群は30g以上の群に比べ、13歳以上の患者で顔面への外用量が60g未満の群は60g以上の群に比べ、頬部の血管拡張が有意に少なかった。

考察

今回のアンケートの目的は、アトピー性皮膚炎患者に対して6カ月間にどの程度のステロイド外用薬が使用されているかを調査することであった。同時に初診時およびアンケート時の重症度を調べることによって、患者の病状の推移がある程度把握できるのではないかと考えた。前向き調査ではないので、その正確さについてはもちろん疑問も大きい。しかし6ヶ月以上の経過観察を要する前向き調査では、多数例の集積が困難である。今回の解析では初診時重症度別における使用量、初診時とアンケート時の重症度の推移を2歳未満の患者、2歳以上13歳未満の患者、13歳以上の患者にわけ、年齢別・重症度別のステロイド外用薬の6ヶ月間の平均使用量を明らかにした。

2歳未満の患者は210例であり、患者の90%以上が顔面及び頭部へはそれぞれ20g未満/6ヶ月、顔面・頭部以外の部位へは90g未満/6ヶ月を外用していた。2歳以上13歳未満の患者は546例であり、患者の90%以上が顔面および頭部へはそれぞれ30g未満/6ヶ月、顔面・頭部以外の部位へは180g未満/6ヶ月の外用量であった。

13歳以上の患者は508例であり、患者の90%以上が、顔面へは60g未満/6ヶ月、頭部へは120g未満/6ヶ月、顔面・頭部以外の部位へは300g未満/6ヶ月の外用量であった。上記の目安は昨年度報告した大学・病院10施設を対象としたアンケート調査の結果とおおむね一致したが、大学・病院では開業医よりも若干外用量が多い傾向にあった。これは大学・病院を受診している患者がやや重症の患者が多いことに起因しているのではないかと推定している。さてこれらの外用量は日常感覚的に考えているアトピー性皮膚炎に対する処方量とおおよそ一致していると思われる。興味深いことに2歳未満の患者では顔面・頭部以外の部位への外用量が90g未満の群は90g以上の群に比べ、肘窩や膝窩の皮膚萎縮の発現頻度が有意に低かった。また2歳以上13歳未満の患者では顔面への外用量が30g未満の群は30g以上の群に比べ、13歳以上の患者で顔面への外用量が60g未満の群は60g以上の群に比べ、頬部の血管拡張が有意に少なかった。患者の多くが軽快傾向にあることを考慮すれば、これらの外用量をおおよその基準とし、外用量やランクの漸減にさらに心掛けることによって、治療効果もあげながら副作用を軽減しうるのではないかと考えた。しかし患者の10%程度に外用量が多い症例が認められる。これらの症例ではアレルギーや悪化因子の再検討、生活指導やスキンケアの再指導、タクロリムス軟膏の外用、入院による心身の安静、紫外線療法、などのその他の治療法を組み合わせる必要があると思われる。ステロイドのランクなども考慮し、今回のデータをさらに統計学的に解析することによって来年度はなんらかのステロイド使用量の目安を明らかにしていきたい。

アトピー性皮膚炎における新しい治療法の確立と評価に関する研究

分担研究者 玉置 邦彦（東京大学大学院医学系研究科皮膚科学）

研究協力者 中村晃一郎（東京大学医学部皮膚科） 湧川 基史（提供大学溝口病院皮膚科）
多田 弥生（東京大学医学部皮膚科） 菅谷 誠（東京大学医学部皮膚科）
林 伸和（東京女子医科大学皮膚科）

A.研究要旨

アトピー性皮膚炎（以下AD）における新しい治療法の確立と評価についての研究を行なっている。ADの24名について検討したところ極めて有効13名（54.2%）、有効7名（29.2%）無効4名（16.7%）であった。またMacとIPD内服のADに対する有効性について臨床、検査も含めた検討を行なった。皮疹、痒痒に対して有効であったが、更に血中のs-ELAM-1と末梢血好酸球の有意な低下をみとめた。ヒスタグロビン皮下投与と好酸球浸潤については末梢血好酸球が著明な場合、ヒスタグロビンが末梢血好酸球に加えて貼布部位は皮膚への好酸球を抑制する傾向が得られた。更に動物実験ではNC/Ngaマウスの皮疹部ではTARC, MDC, CCR4mRNAの発現増強がみられ、Th2に偏位していることが示唆された。このような状態がヒトでも認められるかを検討しそれを基礎にした治療法の開発を行なう予定である。

B.研究方法,結果および考察

昨年度および11年度においては、次の治療法についての有効性について検討を進めた。

- 1) ADの痒痒に対するマクロライド系抗生物質（以下Mac）の有効性について
- 2) Macとトシル酸スプラタスト（IPD）による治療法の有効性
- 3) ADのDirty Neckに対するハイドロキノン・ステロイド外用療法の有効性

平成11年度はこれに加えて、4) 従来からアレルギー性疾患に用いられるヒスタグロビンの皮下投与による末梢血好酸球への影響とダニ貼布試験皮膚への好酸球浸潤への影響について検討すると共に、5) ADの病態の解析を目的としてADのモデルマウスといわれているNC/Ngaマウスにおけるケモカインレセプターの発現および皮膚の抗原提示細胞であるランゲルハンス細胞（以下LC）とTh1, Th2サイトカインとの関係について

も検討を進めた。

- 1) ADをはじめとする痒痒を伴う皮膚疾患におけるMacの有効性については既に報告したが今回はADのみを対象にして検討したところ極めて有効13名（54.2%）、有効7名（29.2%）、無効4名（16.7%）という結果を得た。このことからADの痒痒に対してMacが有効であることが示唆された。更に、痒痒を伴う難治性の皮膚疾患である色素性痒疹および好酸球膿疱性毛包炎に対しMacが極めて有効であるという結果も得られた。
- 2) MacとIPDの併用療法によるADに対する有効性については14名に対して、IPD:300mg、8週内服及びエリスロマイシン900mg6週間内服を、インフォームドコンセントを得た後に開始し、内服2週、8週間後の症状、末梢血、s-IL-2R, s-ELAM-1, ECP値などの変化について検討した。その結果、痒痒皮疹の改善に加えて、sELAM-1と末梢血好酸球数の有意な低下をみ、IgE, I-5, LDHも低下傾向をみとめた。
- 3) ADのDirty Neckに対する有効性の検討は症例数を増加し、期間を延長して検討を進めている。その結果、昨年度よりも期間が長期にわたったためか、有効性が示唆される結果を得ている。
- 4) ヒスタグロビンの皮下投与による好酸球への影響は4名について検討が可能であった。その結果ヒスタグロビン投与群では末梢血好酸球数および皮膚への好酸球浸潤が抑制される傾向を示したが有意差はみとめなかった。しかし、末梢好酸球の増多が著明で貼布部位皮膚への好酸球が著明であった2名は強い抑制がみられた。したがって、このような症例ではヒスタグロビンが有効である可能性があると考えている。
- 5) NC/Ngaマウスでの検討では、TARC, MDCに加えてCCR4mRNAが病変部位で強く

発現していることが明らかとなった。また、in Vitroの研究でマウスLCからのIL-12産生がGM-CSFで強く抑制することが示された。皮膚ケラチノサイト (KC) からのGM-CSF産生がADで増強していることが明らかになっている。これらを対象にしての新しい治療法の開発も考えられると思われる。

C. 結論

昨年度および平成11年度の結果から、Macを中心にしたADに対する治療法は有用であることが示唆された。Macは皮膚のKCからGM-CSF産生を抑制する我々のin vitro研究で示されており、この面からの有効性も期待される。Dirty Neckに対するハイドロキノン・ステロイド外用薬についても更に検討を進めることにしている。本年度から始まったヒスタグロビンの皮膚好酸球浸潤に対する影響は期待されるので、これも検討を進めたいと考えている。これら臨床研究と併行して行なっている動物実験でも新しい事実が見い出されており、これらを基礎にした新しい治療についても次年度では考えたいと思っている。

D. 研究発表

1. 論文発表

Nakamura K, Imakado S, Takizawa M, Adachi M, Sugaya M, Wakugawa M, Asahina A, Tamaki K. Exacerbation of pustulosis palmaris et plantaris after topical application of metals accompanied by elevated levels of leukotriene B4 in pustules. J Am Acad Dermatol. in press

Vestergaar C, Yoneyama H, Murai M, Nakamura K, Tamaki K, Terashima Y, Imai T, Yoshie O, Mizutani H, Matsushima K. Overproduction of Th2 CC chemokines TARC and MDC in the skin of NC/Nga mouse correlates with exacerbation of atopic dermatitis. J Clin Invest. in press

Wakugawa M, Nakamura K, Hino H, Toyama K, Hattori N, Okochi H, Yamada H, Nakajima T, Hirai K, Tamaki K, Furue M. Elevated levels of eotaxin and IL-5 in blister fluid bullous pemphigoid: correlation with tissue eosinophilia. Brit J Dermatol in press

Sugaya M, Nakamura K, Watanabe T, Tamaki K. Human herpesvirus 8 is not detected in cutaneous lesion of sarcoidosis. Br J Dermatol. 1999. 141:769

Nakamura K, Tamaki K. Adhesion molecules on dendritic cells and Langerhans cells. J Dermatol Sci. 1999. 20(1):14-20

Sugaya M, Nakamura N, Tamaki K. IFN- γ production from dendritic epidermal T cells by IL-12 and IL-18. J Invest Dermatol. 1999. 113:350-354

Watanabe T, Sugaya M, Nakamura K, Tamaki K. Human Herpesvirus 7 and pityriasis rosea. J Invest Dermatol. 1999. 113:282-289

Nakamura K, Katano H, Hoshino Y, Nakamura T, Hosono O, Masunaga A, Mori S, Iwamoto A, Tamaki K. Human herpesvirus type 8 (HHV-8)-associated cutaneous lymphomata taking anaplastic large cell morphology in an HIV-positive patient. Br J. Dermatol. 1999. 141:141-145

Salgado C, Nakamura K, Sugaya M, Asahina A, Tamaki K. Functional CD40 ligand (CD40L) is expressed on epidermal Langerhans Cells. J Leukocyte Biol. 1999. 66:281-285.

Salgado C, Nakamura K, Sugaya M, Tada Y, Asahina A, Fukuda A, Koyama Y, Irie S, Tamaki K. Differential effects of cytokines and immunosuppressive drugs on CD40, B7-1 and B7-2 expression on purified epidermal Langerhans cells. J Invest Dermatol. 1999. 113:1021-1028

玉置邦彦, 塩原哲夫. 皮膚免疫ハンドブック. 1999 中外医学社,

中村晃一郎, 中川秀己, 玉置邦彦. 皮膚科治療薬最前線その現状と将来 / アトピー性皮膚炎 関係 (1) 移植免疫抑制外用薬, Monthly Derma. 全日本病院出版. 1999. 26 : 27-32

中村晃一郎, 玉置邦彦. アトピーと遺伝子. アトピー. 1999 日本遺伝子治療学会編 遺伝子治療開発研究ハンドブック. エヌテーエヌ社 1999. 246-248

2.学会発表

第11回日本アレルギー学会春期臨床大会、
大阪、1999年5月14日 湧川基史、
中村晃一郎、浦博伸、林伸和、玉置邦彦。
アトピー性皮膚炎患者のダニ抗原刺激末梢血
単核球におけるTh2 cytokine分泌とFK 506 に
よる制御。

11回日本アレルギー学会春期臨床大会、
大阪、1999年5月15日 浦博伸、
小方冬樹、河野志穂美、湧川基史、福中秀典、
林伸和、中村晃一郎、玉置邦彦、古江増隆。
アトピー性皮膚炎患者におけるステロイド
外用剤の使用状況および副作用について。

第49回日本アレルギー学会総会、広島、
1999年10月18日 湧川基史、
中村晃一郎、松島綱治、玉置邦彦。
成人型アトピー性皮膚炎患者末梢血memory /
helper T細胞における各種ケモカインレセプター
の発現

第六回国際ランゲルハンス細胞ワークショップ、
ニューヨーク、1999年10月9日
IL-12 production of mouse Langerhans cells by CD40
ligation/ IFN-g stimulation and its striking inhibition
by granulocyte / macrophage colony stimulating factor
Yayoi Tada, Asahina Asahina, Koichiro Nakamura,
Michiro Tomura, Hiromi Fujiwara, Kunihiko Tamaki.

E.知的所有権の取得状況

なし

重症成人アトピー性皮膚炎の治療方法の確立と評価に関する研究

——重症者の背景因子の検討——

分担研究者 溝口 昌子 聖マリアンナ医科大学皮膚科主任教授

研究要旨

適切な治療に反応しないのが、重症のアトピー性皮膚炎であると考え、標準的治療であるステロイド外用と抗アレルギー薬内服への反応から改善度を判定し、治療に抵抗する因子を調べた。寝室との関連では畳の群がカーペット群より有意に改善例が多かった。車の交通量は血清 IgE 値と正の相関を示したが、改善度とは関連しなかった。

A. 研究目的

初診時に皮疹が重症のアトピー性皮膚炎 (AD) が必ずしも重症の AD とは限らない。適切な治療で速やかに改善する症例もある。重症成人アトピー性皮膚炎は皮疹の重症度に加え経過、通常の治療への反応などを含めて定義して対応すべき病態である。重症成人 AD の治療方法の確立と評価が本研究の最終目的であるが、今回、環境因子、検査値、治療への反応などを検討し、難治の重症 AD の重視すべき因子を調べた。

B. 研究方法

対象患者は本大学病院通院中の外来患者 115 例 (男 53 例、女 62 例) で年齢は 16~60 歳 (平均 27.4±9.0) である。初診時にアトピー性皮膚炎ガイドラインの重症度分類により皮疹の重症度を分類した。また、皮疹を部位別に 5 段階 (0~4) にスコア化 (合計 20) し、ステロイド外用と抗アレルギー薬内服による治療 3 ヶ月後にスコアの変化により、著効、有効、やや有効、不変、増悪を判定した。臨床検査を行い、白血球数、好酸球数、LDH、IgE RIST、RAST を測定した。初診時にアンケートを行い、寝室、交通量などの住環境につき調査した。

C. 研究結果

皮疹の重症度は、軽症 24 例、中等症 43 例、重症 27 例、最重症 21 例であった。皮疹型は、顔面型 46 例、関節型 34 例、痒疹型 17 例、広範囲混合型 48 例、紅皮症型 12 例であった。ただし、顔面型は関節型と痒疹型との重複があるので、合計が 157 例と

なっている。Dirty neck は 26 例で女性にほぼ 2 倍多くあった。皮疹の重症度が高いほど LDH と IgE RIST 値が高い傾向があった。住環境と皮疹の重症度には有意の関連がなかったため、IgE RIST 値との関連を検討したところ、寝室がカーペット、フローリング、畳の順に有意の IgE 値の低下がみられた。また、交通量では幹線道路に近く、交通量の多いところに居住する者に交通量の少ないところより有意に IgE の上昇がみられた。IgE RAST 値ではダニ 1、2 に寝室が畳の群にカーペットの群より有意の低下を見た。治療はステロイド外用と抗アレルギー薬内服で行い、3 ヶ月後の経過が明らかな 93 例中、著明改善 14、改善 35、軽度改善 29、不変 13、悪化 2 であった。初診時の皮疹が重症の方が治療によく反応する傾向があったため重症度を重症以上と中等症以下、改善度は改善以上と軽度改善以下に分けてカイ二乗検定を行ったところ、有意の差で重症の皮疹を持つ AD 患者群が治療に良く反応する結果を得た。なお、最重症群や紅皮症型は、初診までの治療が不適切であったものが多かった。紅皮症型と関節型が比較的治療に対する反応が良い傾向があった。顔面型は皮疹が限局しているために軽症型に入る例が多いが痒疹型、重症混合型と同様治療に対する反応は悪い傾向にあった。顔面型は 50%、広範囲混合型は 57% が治療への反応が悪かった。痒疹型は症例は少ないが同様に反応が悪く 58% がやや改善以下であった。畳はカーペットより治療に反応し有意に改善したが、IgE RIST 値と交通量は改善度との間には相関はなかった。

改善度が高い群ほど LDH が高値の傾向にあった。

D. 考察

適切な治療に反応しないのが重症の AD であると考え、従来からの標準的な治療であるステロイド外用と抗アレルギー薬内服への反応をスコア化した皮疹の改善度から調べ、治療に抵抗する因子を検討した。まず初診時の皮疹の重症度を調べ、改善度を検討したところ、皮疹が重症な程、治療への反応がよいという結果が得られた。初診の皮疹のみから、治療への反応を含めた AD の重症度の判定は出来ないことが判明した。今回の対象患者には治療に反応しがたい重症例ももちろん含まれていたが、ステロイド外用への恐怖心から適切な治療をしなかったための増悪例が含まれていたため、結果に影響している可能性がある。血清 IgE 値は AD の皮疹の重症度と略相関するとの報告があり、今回も同じ傾向がみられているが、治療の反応は IgE 値と相関なかった。以上の結果は重症例でも、まず標準的な治療を行うべきであることを示唆している。特に重症で LDH が高く急性症状の強い症例で、IgE 値が低い症例が治療によく反応していた。

治療への反応と寝室の関係では畳の群がよく、また、血清 IgE 値も畳が低く、カーペットとフローリングで高かった。フローリングは予想に反して悪い結果となった。重症で IgE が高い患者がフローリングに改築したため、今回のように悪い結果となった可能性はもちろんあるが、フローリングに使用する板には接着剤が使用されており、sick house syndrome で指摘されたような問題点もあり、さらに検討を要すると考える。従来 of 床の高い日本家屋の「板の間」であれば、状況は変わる可能性もあるが、今回の調査では昔の「板の間」と答えた者はいなかった。

ディーゼル車が通るような幹線道路に近い場合も含めて、住居近くの交通量の多寡を検討した所、交通量の多い方が IgE 値が高いという興味ある結果となった。何らかの

増悪因子になっている可能性があるが、重症度および改善度と交通量の間には有意な関連がなかった。

顔面型は他人にみえる部位に皮疹があること、広範囲混合型は皮疹の範囲が広いことから、共に患者の QOL を悪くしている。しかも両型共患者数が多い。共に治療への反応は他型に比べて悪く、約半数がやや改善以下となっている。両型のうち従来 of 治療に反応しない群を重症型として捉えたい。幸い AD の顔面皮疹に特に有効な外用薬としてタクロリムス軟膏が昨年認可された。現在、顔への本薬の適切な治療法、特にステロイド外用からの切り替え、交互の使用法などを検討中である。広範囲重症型には従来より特殊療法として PUVA 療法など有効性を示されている方法があり、またシクロスポリンの内服療法も近く認可される。しかしながら、いずれも症状を抑制する対症療法であり、根治療法ではない。当分の間は対症療法と共に今回示したような従来 of 治療に反応しない要因を調べ排除する努力が必要である。

AD の dirty neck (さざ波様色素沈着) は女性に多く発症が低年齢の、症例に頻度が高い。患者を悩ます症状であるが、こちらの方は前年度に報告した通り Q スウィッチルビーレーザーで著効を示している。AD の炎症が再燃しない限り再発することはない。

E. 結論

従来 of 標準的な AD の治療に抵抗する因子として、寝室のカーペットが挙げられた。但し、フローリングの成績もよくなかった。病型としては顔面型、痒疹型、広範囲混合型に治療抵抗例が多かった。

F. 研究発表

1. 論文発表：準備中
2. 学会発表：第 50 回日本アレルギー学会総会（平成 12 年 11 月 30 日（月）～2 日（土））に発表予定

アトピー性皮膚炎の起痒機序の検討と止痒を目的とした治療法の確立

分担研究者 倉石 泰 富山医科薬科大学薬学部教授

研究要旨

アトピー性皮膚炎の起痒機序の解明とその鎮痒法の確立を目的に、近年アトピー性皮膚炎の動物モデルとして注目されている NC マウスを用い、痒みの発生・増強因子として推測されている一酸化窒素 (NO) に焦点をあて、①発症 NC マウスの痒み関連反応に対する NO 合成酵素 (NOS) 阻害薬の効果、②皮膚内 NO 濃度と NOS 阻害薬の効果、③皮膚における誘導型 NOS の免疫染色による局在、④背部皮膚神経枝の自発神経活性と NOS 阻害薬の効果について検討した。発症 NC マウスにおいて惹起される搔き動作は NOS 阻害薬の L-NAME を静脈内投与することにより顕著に抑制された。発症 NC マウス背部において皮膚症状が悪化している吻側部皮膚内の NO 濃度は、悪化がみられない尾側部や未発症 NC マウスの背部皮膚内の濃度と比較して有意に高まっていた。この高まっている NO 濃度は L-NAME の投与により速やかに正常レベルまで低下し、持続した。誘導型 NOS の免疫陽性細胞は、皮膚症状の悪化している吻側背部表皮の主にケラチノサイトに発現していた。発症 NC マウスの皮膚神経において自発する活動電位の数は、未発症 NC マウスにおける発生数と比較して著明に増加していた。この亢進している神経活性は、L-NAME の投与により速やかに低下し、持続した。以上の成績から、表皮において産生される過剰量の NO が内因性の痒み増強物質であることを明らかにした。しかも、その NO は皮膚症状の悪化に伴ってケラチノサイトにおいて発現する iNOS により主に生成されると考えられる。アトピー性皮膚炎の動物モデルにおける自発的な搔き動作が NOS の阻害薬で顕著に抑制されたことは、搔破による皮膚炎の更なる悪化を防ぐという観点から極めて重要である。NOS の阻害薬が新たな鎮痒薬開発の重要なターゲットとなる可能性が期待される。

A. 研究目的

血管内皮細胞由来の平滑筋弛緩因子として同定された一酸化窒素 (以下 NO と略す) は、生体の様々な細胞で産生され、皮膚においては感染、紫外線照射などで産生されることから、寄生虫の防御、創傷治癒、色素沈着、炎症、疼痛増強などに関与することが示唆されている。痒みは、皮膚の表層や粘膜に生じる感覚であり、アレルギー、寄生虫の皮膚内寄生、皮膚炎などで起こる。このように、NO の皮膚における役割と起痒刺激との共通性を考慮すると、痒みの発生・増強への NO の関与が推測される。ヒトにおいて痒みを起こすサブスタンス P (以下 SP と略す) は、マウスに皮内注射すると痒み関連反応 (搔き動作) を惹起するが、この反応の一部に皮膚内で産生されるロイコトリエン B₄ が関与することを既に報告した。他方、SP により惹起される搔き動作が、局所に同時投与あるいは静脈内投与された NO 合成酵素 (以下 NOS と略す) 阻害薬により抑制され、逆に NO ドナーの同時投与により増強されることから、SP による起痒反応の一部に皮膚内で産生される NO も関与することが明らかになっている。NO ドナー自体はマウスへの皮内注射により搔き動作を惹起しないことを合わせて考察す

ると、NO が痒みの増強因子である可能性が高い。アトピー性皮膚炎の動物モデルとして注目されている NC マウスは自然発症的に搔き動作を惹起するようになるので、このマウスを用いてアトピー性皮膚炎の痒みの発症における NO の関与を明らかにすることを目的として、NC マウスの搔き動作、背部皮膚内の NO 濃度、背部皮膚神経枝の神経活動を測定して NO 合成酵素阻害薬の効果について検討した。また、誘導型 NOS (iNOS) の皮膚における局在についても調べた。

B. 研究方法

実験には、雄性の NC マウス (18-26 週齢) と一部、ICR マウス (5-6 週齢) を用いた。NC マウスは、specific pathogen free (SPF) 環境下で繁殖・飼育した。4 週齢で離乳後、SPF 環境下で飼育を継続する群 (SPF NC マウス) と、飼育条件を通常環境 (皮膚炎が見られるマウスを飼育している環境) に変更する群 (conventional NC マウス) とに分けた。

搔き動作の測定: 痒みの感覚は、精神活動の影響を受けやすいので、無人環境下にマウスの行動をビデオカメラで撮影した。その再生により、後肢での搔き動作を痒み関連反応として数えた。

皮膚内マイクロダイヤリシス法による NO 濃度の測定: マウス吻側あるいは尾側背部を除毛し, ウレタン (1.5 g/kg, i.p.) で麻酔した。麻酔後, 背部皮内に透析チューブ (PNF-1700, Asahi Medical, 東京) を通した。この透析チューブをポリエチレンチューブ (EF-250, Eicom) を介して 0.1 mM carboxy-PTIO (NO scavenger) 含有の PBS を入れたマイクロシリンジにつなぎ, 二連のマイクロシリンジポンプ (EP-60, Eicom) の一方に連結した。他方のマイクロシリンジには Griess 試薬液を入れた。10 μ L/min の流速で灌流し, 透析チューブから流出する溶液と Griess 試薬液を三方活栓を介して混和した。5 分毎に 96 well plate に回収した。回収液はマイクロプレートリーダーを用いて 540 nm の波長で吸光度を測定した。

皮膚における iNOS の免疫組織染色: マウス吻側背部および, 尾側背部より切除した皮膚組織を凍結した。クリオスタットで厚さ 30 μ m の凍結切片を作成し, 0.1%ゼラチンコーティングスライドガラスに貼り付けた。内因性 peroxidase を不活化させた後, 抗マウス iNOS ポリクローナル抗体を作用させた。さらに, peroxidase 標識抗ウサギ IgG を作用させ, diaminobenzidine 溶液で染色して, 光学顕微鏡を用いて観察した。

背部皮膚神経枝活動電位の測定: マウスをウレタン (1.5 g/kg, i.p.) で麻酔した後, 37°C の保温板の上で腹位にして, 四肢をセロハンテープで固定した。吻側背部の皮膚を切開して捲り, 皮膚神経枝を双極の銀電極にのせた。神経は, 乾燥を防ぐために脱脂綿を被せて mineral oil で浸した。皮膚神経枝の電気活動は, 双極電極を用いて細胞外記録法により測定し, 前置増幅器を介して AC Bioelectric Amplifier (AB-651J: Nihon Kohden) で増幅した。60 分経過した後, High cut (1 kHz) および Low cut (150 Hz) の filter を通して, DAT data recorder (RD-135T: TEAC 社) に記録した。データは PowerLab/8s (ADInstruments, BRC 社) を用いてコンピューターに取り込み, Chart Software (SHE Extension: ADInstruments) を用いて解析し, 活動電位の発生数を定量した。

C. 研究成果

Conventional NC マウスは, 18-26 週令において平均搔き動作数に変動はあるものの, 60 分間当りの搔き動作回数は 159.5 \pm 19 回 (11 匹) であり, SPF NC マウスで観察される数 \sim 40 回の搔き動作回数に比べ, 顕著に多かった。Conventional NC マウスでは, 8 週令頃から毛並みの悪化や顔と耳に搔破痕などが観察されるようになり, 12 週令にかけて更に悪化し, そ

の後は安定した。背部の毛並みや皮膚症状は吻側部において著明に悪化したが, 尾側部においては比較的正常であった。SPF NC マウスでは, conventional NC マウスで観察されたような毛並みの悪化や搔破痕は見られなかった。Conventional NC マウスの搔き動作における NO の関与を調べる目的で, 8-11 匹のマウスを用いて NOS 阻害薬 N^o-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) の効果について検討した。L-NAME の効果は, NOS 阻害活性の無い enantiomer である D-NAME の効果と比較した。薬物はマウス体重 10g あたり 0.1mL の容量で i.v. 投与した。溶媒の生理食塩水を i.v. 投与すると, 直後から 60 分間の搔き動作数は, 投与前 60 分間の回数の 78.1 \pm 9.2% に減少した。L-NAME は 0.1, 1, 10 mg/kg の用量で, それぞれ薬物投与前の 68.8 \pm 10.7%, 48.4 \pm 9.3%, 29.6 \pm 7.9% に用量依存的に搔き動作数を減少した。しかも, この減少効果は投与直後から発現した。一方, D-NAME は 10 mg/kg の投与で 69.7 \pm 9.3% であったが, 生理食塩水投与群と差がなかった。これらの結果から, conventional NC マウスで惹起される搔き動作反応に NO が関与することが明らかになった。

マウス背部皮内の NO 濃度を吻側部と尾側部とに分けて測定した。conventional NC マウス (4 匹) において, 皮膚症状の悪化がみられる吻側部の NO 濃度は 10.02 \pm 1.65 μ M であり, 同じマウスの正常な皮膚症状を示す尾側部の濃度 (3.53 \pm 0.29 μ M) と比較して, 明らかに高い値を示した。これらマウスの尾側部の NO 濃度は, SPF NC マウスや ICR マウスの吻・尾両側背部での濃度と差がなかった。Conventional NC マウスの吻側背部で高まっている NO 濃度に対する L-NAME の効果を調べた。L-NAME (10 mg/kg, i.v.) 投与群 (5 匹) において薬物投与前 5 分間の NO 濃度は 12.50 \pm 1.34 μ M であったが, 投与直後 5 分間の濃度が 6.30 \pm 1.58 μ M に速やかに減少した。この減少効果は約 55 分間持続した。一方, D-NAME (10 mg/kg, i.v.) や生理食塩水投与群では減少効果が全くみられず, 投与後の 60 分間, 高い NO 濃度が維持された。

Conventional NC マウスの吻側背部皮膚において, iNOS 免疫陽性反応が主に表皮に観察され, さらに真皮中においても一部, 観察された。一方, 尾側背部においては SPF NC マウスや ICR マウスの場合と同様に, 免疫陽性反応がほとんど観察されなかった。

Conventional NC マウスにおいては, SPF NC マウスに比べて自発的な搔き動作が顕著に増加していることから, 一次求心性線維の電氣的活動が高まっている可能性が推測される。そこで, 麻酔した NC マウスの *in vivo*

背部皮膚-皮膚枝神経標本の作製を試みて、自発的に発生する神経の活動電位を細胞外記録した。Conventional および SPF の両 NC マウスにおいて、電位の大きさが異なる数種類の皮膚神経活動電位が観察された。120 分間に記録された活動電位の総数の平均が SPF NC マウス (10 匹) において $2,726 \pm 816$ (167~7,474) であったのに対して、conventional NC マウス (10 匹) においては $27,575 \pm 5,014$ (6,650~56,133) であり、conventional NC マウスにおける自発神経活性が約 10 倍も著明に亢進していることが判明した。そこで、Conventional NC マウスにおいて亢進しているこの神経活動に対する L-NAME (10mg/kg, i.v.) の効果を検討した。L-NAME 投与群 (7 匹) においては投与直後から 120 分間の総活動電位数の平均が $10,400 \pm 3,240$ (666~24,412) であったのに対して、D-NAME (10 mg/kg, i.v.) 投与群 (7 匹) においては $19,630 \pm 2,610$ (6548~29,326) であり、L-NAME 投与群において神経活性の著明な減少効果が明らかになった。しかも、この減少効果は L-NAME の投与直後から観察され、60 分以上持続した。

D. 考察

Conventional NC マウスの吻側背部における皮膚内 NO 濃度は著明に増加していた。NOS 阻害薬により NC マウスの掻痒反応は有意に抑制され、吻側背部における NO 濃度の増加は著しく減少した。これらのことは、conventional NC マウスの自然発症の掻痒反応の発症または、増悪に NO が関与することを示唆する。さらに、これらマウスの吻側背部の表皮全体や真皮の一部に iNOS の免疫陽性反応が認められた。表皮を構成する大部分の細胞がケラチノサイトであることや、ケラチノサイト自身、iNOS を発現しうるとの報告があることから、表皮で認められた iNOS の免疫陽性細胞はケラチノサイトである可能性が高い。痒みは皮膚の表層(および一部の粘膜)に生じる感覚であることより、ケラチノサイトは NO を産生することにより痒みの発生または増悪に関与している可能性が推測される。また、真皮における免疫陽性細胞の同定はされていないが、真皮内で iNOS を発現しうる細胞として、線維芽細胞や、肥満細胞、マクロファージなどの炎症性細胞、さらに血管内皮細胞などが挙げられる。吻側背部の真皮において一部にのみ iNOS の免疫陽性細胞が認められたこと、免疫陽性細胞のサイズが比較的小さいことから、血管内皮細胞が iNOS を発現しているかもしれない。iNOS は通常発現している構成型 NOS とは異なり、炎症などにより発現し、 Ca^{2+} 非依存的に発現局所で大量の NO を産生することが知られていることから、

conventional NC マウスの吻側背部における NO 濃度の増加は、iNOS の発現に起因すると考えられる。Conventional NC マウスの尾側背部において搔痒反応の一つと考えられる嘔み反応の増加が観察される。しかしながら尾側背部の NO 濃度は SPF NC マウス、ICR マウスと同程度であり、iNOS の発現も観察されなかった。このことより conventional NC マウスの吻側背部における iNOS の発現と NO 濃度の増加は痒みによる搔破などにより引き起こされている可能性が高い。このことは、NO 自体は搔痒の発生に関与するというよりも搔痒の増悪に寄与している可能性を示唆する。アトピー性皮膚炎の患者の皮膚病変部位においても iNOS の発現が報告されており、これら患者の痒みにも NO が関与している可能性が極めて高いことから、iNOS の阻害薬が新たな抗搔痒薬になる可能性が推測される。

本研究で初めて作製した *in vivo* 背部皮膚枝神経標本を用いた電気生理学的アプローチにより、conventional NC マウスの一次求心線維の活動が異常に高まっていることが判明した。このことは、皮膚組織側で産生される因子が、常時、自由神経終末の興奮を惹起していることを意味する。この神経活性が NOS 阻害薬により速やかに、しかも極めて有効に抑制され、しかも、その抑制効果の時間推移が、掻き動作回数の抑制効果ならびに皮膚内 NO 濃度の抑制効果の時間推移と極めて近似していたことから、本モデルが痒みの定量化の新しい測定法になり得る可能性を示している。

E. 結論

表皮において産生される異常な量の NO が内因性の痒み増強物質であることを明らかにした。しかも、その NO は皮膚症状の悪化に伴ってケラチノサイトにおいて発現する iNOS により主に合成されると考えられる。現時点では、iNOS mRNA を誘導するトリガー物質は不明であり、この物質を同定することが今後の課題として残されている。しかしながら、アトピー性皮膚炎の動物モデルにおける自発的な掻き動作が NOS の阻害薬で顕著に抑制されたことは、少なくとも搔破による皮膚炎の更なる悪化を防ぐという意味においても極めて重要である。NOS の阻害薬が新たな鎮痒薬開発の重要なターゲットとなる可能性が期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

Yamaguchi T., Nagasawa T., Satoh M. & Kuraishi Y.: Itch-associated response induced by intradermal

serotonin through 5-HT₂ receptors in mice. *Neurosci. Res.* 35: 77-83 (1999)

Hagiwara K., Nojima H. & Kuraishi Y.: Serotonin-induced biting of the hind paw is itch-related response in mice. *Pain Res.* 14: 53-59 (1999)

Watanabe C., Satoh T., Tahara E., Murakami K., Hayashi K., Hase K., Andoh T., Kuraishi Y., Kadota S., Nagai H. & Saiki I.: Inhibitory mechanisms of glycoprotein fraction derived from *Miscanthus sinensis* for the immediate phase response of an IgE-mediated cutaneous reaction. *Biol. Pharm. Bull.* 22: 26-30 (1999)

Tohda C., Sugahara H., Kuraishi Y. & Komatsu K.: Inhibitory effect of Byakko-ka-ninjin-to on itch in a mouse model of atopic dermatitis. *Phytotherapy Res.* (in press)

Kuraishi Y., Yamaguchi T. & Miyamoto T.: Itch-scratch responses induced by opioids through central mu opioid receptors in mice. *J. Biomed. Sci.* (in press)

2. 学会発表

安東嗣修, 倉石 泰: 痒みへの皮膚内 cyclic GMP の関与. 第 72 回日本薬理学会年会. 1999 年 3 月, 札幌

九十九透仁, 安東嗣修, 山口朋美, 野島浩史, 倉石 泰: NC 系マウスの自然発症痒み関連行動における一酸化窒素の関与. 第 27 回薬物活性シンポジウム. 1999 年 10 月, 福井

Kuraishi Y.: Opioid and central itch. 2nd US-Taiwan Neuroscience Symposium on Opioids and Opioid Receptors. 1999.10 Miami Beach, USA

G. 知的所有権の取得状況

なし