

いない症例で、重症度は皮疹スコア 10 以上、グローバル判定中等症以上の患者を対象として選んだ。

2) 試験方法。塩酸エピナスチン (20mg) を 1 日 1 回 12 週間内服させた。ステロイド外用薬の影響を少なくするために、併用するステロイドのランクは strong 以下とした。2 週間毎に皮疹スコア、掻痒スコアを医師が判定し、患者は皮疹、掻痒、睡眠障害、内服薬の満足度の変化を VAS で判定し、合わせて有用性の評価をした。本研究は患者のインフォームドコンセントのもとに行った。

C. 結果

①保湿剤外用群、ステロイド外用群における抗アレルギー薬内服の効果

治療前の重症度は、皮疹スコアはステロイド外用群が 10.7 ± 3.0 、保湿剤外用群が 8.0 ± 3.6 で前者が高値であるが統計学的に有意差はなかった。また掻痒スコアは前者が 3.6 ± 0.5 、後者が 2.9 ± 1.0 で同様に前者が高値であったが、両群の間に有意差はなかった。

ステロイド外用群の血中ヒスタミン濃度を検討したところ、治療後の低下をみ、対応ある t 検定にて有意の差であった。同様に、保湿剤外用群 15 例での血中ヒスタミン濃度について検討したところ治療後に、有意の低下を認めた。また、ステロイド外用群で治療前後の皮疹スコア・掻痒スコアに関してはノンパラメトリックな解析で有意な改善を認めたが、掻痒スコアの低下がより顕著であった。一方、保湿剤外用群では皮疹スコア・掻痒スコアに関しては皮疹スコアに有意の改善がないにも関わらず掻痒スコアにのみ有意の改善を認めた。さらに、両群で治療前後に血中トリプターゼについて検討したところ、検出限界以下であった症例も多く認めたものの治療前後で有意な低下を認めた。治療前の血中ヒスタミン濃度と血中トリプターゼ濃度については両者に弱い相関性が認められた。治療前

後の血中ヒスタミン濃度の差と皮疹スコア改善度・掻痒スコア改善度について検討した結果、血中ヒスタミン濃度の差と掻痒スコア改善度は弱い相関性があることが示唆された。

②抗アレルギー薬長期内服

VAS の変化は皮疹、掻痒、睡眠障害に関しては最初の 2 週間の改善が顕著で、その後の改善は緩やかであった。三者とも治療前に比較し t 検定で有意の差で変化していた。患者が判断した VAS のスコアの変化と医師側が判定した皮疹スコアの変化および掻痒スコアの変化はほぼ一致していて、マン・ホイットニー検定で差がなかった。

D. 考案

今回使用した抗アレルギー薬は 6 種類で全て強力な抗ヒスタミン作用を持ち、同時にヒスタミンを含むケミカルメディエーター遊離抑制作用も持っている。但し抗ケミカルメディエーター作用に関しては抗ロイコトルエン拮抗作用あるいは抗 PAF 拮抗作用の両方あるいは一方を持つものなど様々である。また、好酸球遊走能抑制作用を持つものもある。抗ヒスタミン作用以外の作用が AD にどの程度有効かは不明で、今後検討を要する。

保湿剤のみ外用群とステロイド外用群における抗アレルギー薬内服の効果検討ではステロイド外用を使用しない保湿剤外用群で、抗アレルギー薬内服前後の皮疹スコアの改善がなくても掻痒スコアの有意な改善をみた。従って、皮疹より掻痒に対してより強い効果があると考えられる。一昨年の本研究で我々は AD 患者にアンケート調査を行い、抗アレルギー薬か皮疹に効いていると考えている患者より掻痒に効いていると判断している患者の数か統計学的に有意に多いという結果を得ている。今回の結果はこのアンケートの結果と一致していた。

抗アレルギー薬の持つ止痒効果により掻爬が妨げられ肥満細胞からのヒスタミン遊離が

減ったため、保湿剤外用群でも抗アレルギー薬内服前後で血中ヒスタミン濃度の有意な低下につながったのではないかと考えた。また、トリプターゼは、ヒスタミンと比較すると採血後もより安定で測定しやすいといわれているが検出限界の症例も多く皮疹・掻痒スコアとの関連を検討しにくいという欠点がある。今後、どちらが皮疹・掻痒とより相関するかを、すなわち、どちらが治療効果判定のよりよい指標になるかを、さらに症例を増やし検討する必要があると考える。治療の指標として血中ヒスタミン濃度や血中トリプターゼ濃度が使用可能であれば、客観的に薬剤の有効性を判断する要素が増えることになる。その点でも本研究は興味深い。

AD の長期間治療ではステロイド外用をせず、保湿剤のみで抗アレルギー薬内服効果を見るのは困難であるので、今回ステロイド外用を併用したが、これまで行った検索のように、皮疹より掻痒に対して特に抗アレルギー薬が有用という判定は出来なかった。しかしながら、VAS の変化は最初の 2 週間の改善が顕著で、掻痒に関しては内服後 1 日で軽減したという患者もおり、本薬の速効性をうかがわせた。

E. 結論

以上より抗アレルギー薬は AD の掻痒に対する効果はあると考える。

F. 研究発表

1. 論文発表

Obara W, Kawa Y, Ra C, Nishioka K, Soma Y, Mizoguchi M. T cells and mast cells as a major source of interleukin-13 in atopic dermatitis. *Dermatology (in press)*.

Kaminishi K, Soma Y, Kawa Y, Mizoguchi M: Flow cytometric analysis of IL-4, IL-13 and IFN- γ expression in peripheral blood mononuclear

cells and detection of circulating IL-13 in patients with atopic dermatitis provide evidence for the involvement of type 2 cytokines in the disease, *J Dermatol Sci(in press)*.

Takahama H, Masuko-Hongo K, Tanaka A, Kawa Y, Ohta N, Yamamoto K, Mizoguchi M, Nishioka K, Kato T: T cell clonotype specific for *Dermatophagoides Pteronyssinus* in the skin lesionsof patients with atopic dermatitis, *Hum Immunol(in press)*.

Goto T, Sōma Y, Ra C, Kawa Y, Kubota Y, Mizoguchi M: Enhanced expression of the high-affinity receptor for IgE associated with decreased numbers of Langerhans cells in the lesional epidermis of atopic dermatitis. *J Dermatol Sci. 27(3):156-161, 2001.*

Kawakami T, Soma Y, Morita E, Koro O, Yamamoto S, Nakamura K, Tamaki K, Yajima K, Imaizumi A, Matsunaga R, Murakami N, Kashima M, Mizoguchi M: Safe and effective treatment of refractory facial lesions in atopic dermatitis using topical tacrolimus following corticosteroid discontinuation. *Dermatology. 203(1):32-37. 2001.*

Kanbe T, Soma Y, Kawa Y, Kashima M, Mizoguchi M: Serum levels of soluble stem cell factor and soluble KIT are elevated in patients with atopic dermatitis and correlate with the disease severity. *Br J Dermatol. 144(6):1148-1153.2001.*

G. 知的所有権の取得状況

なし

研究要旨

UVB（中波長紫外線療法）はアトピー性皮膚炎の維持療法などとして、広く用いられている。とくに最近では、narrow-band UVB 療法の効果が注目されている。理由としては、その比較的簡便性と同時に照射エネルギーの強さがある。54名の成人型アトピー性皮膚炎患者に対し、外来において週1回、8週の治療効果を検討した。その結果、

1. 重症度は平均 7.67 から 2.89 へと減少した。
2. LDH が平均 463.3U/ml から 340.6U/ml へと減少した。
3. 治療効果を治療前重症度/治療後重症度比でみたところ、年齢・重症度・罹病期間その他の各因子との有意の相関は認められなかったが、スキンタイプが最も低い数値を示した。
4. 副作用として明らかなものとしては、色素沈着 32名、刺激 15名、紅斑 10名、水疱・びらん 2名であった。

A. 研究目的

アトピー性皮膚炎に対する紫外線療法の位置づけは、難治例に対する第2選択あるいは特殊療法である。その有効性については、最近では EBM にもとづき、UVA-1 療法とステロイド外用、narrow band UVB と bath PUVA などの間で左右比較試験あるいは無作為くじ引き試験を用いることによって客観的に証明されている。紫外線療法は煩雑性や習熟を要する問題点はあるものの副作用は比較的少ないといっていよいであろう。そういった点を考慮して、欧米ではこれを標準治療の一つに加えるのが普通である。ただ、我が国における位置づけは、やはり重症難治例を対象とすることに比重が置かれている。とくに効果の大きい PUVA 療法はアトピー性皮膚炎への保険適応が認められていないことに加え、手技が煩雑なこともあって、ごく一般的に行われているもの

とはいいがたい。ただ、紫外線照射装置は多くの皮膚科診療施設に設置されていることもあって、難治性アトピー性皮膚炎患者の増大に伴って、今後その使用も増えていくであろうことが十分予想される。

そのような状況を考慮して本研究においては、PUVA 療法の重症難治例への有効性と適応を報告すると同時に、我が国では両立している外用 PUVA と内服 PUVA の特性を比較検討し、前年度においては、23例の重症アトピー性皮膚炎患者に対する UVB 療法の実用と効果について報告した。欧米で広く行われている UVB 療法についても検討を要すると考えた理由として、（1）深達度は UVA に劣るが、照射エネルギーが大きい、（2）短時間照射ですむこと、メソキサレン投与が不要なことから簡便である、（3）保険適応がある、ということがあげられる。本年度はさらに

症例数を増加することにより、その副作用と効果の詳細について検討した。

B. 研究方法

対象としたのは成人型アトピー性皮膚炎患者 54 名である。男 29 名・女 25 名。年齢平均は 21.7 歳 (14~45 歳), スキンタイプ I: 8 名・II: 40 名・III: 6 名。罹病期間の平均 6.5 年 (1~25 年)。重症度は平均 7.4 (2~20)。さらに、血清 LDH 値 463.35U/ml (237~1170U/ml), 末梢血好酸球平均 5.9% (1~18%), 血清 IgE 値平均 1,611IU/ml (25~23,140IU/ml) であった。

治療スケジュールであるが、以下の通りとした。

1. 通院中の外来患者に対して行う。
 2. 観察期間は 8 週とする。
 3. 併用療法は治療前に用いていたステロイド (strong まで) 外用を体幹・四肢のみに可とする。
 4. 治療前に用いていた抗ヒスタミン薬は 1 週以上の wash out を経て中止する。
 5. 治療前後に眼科学的チェックを実施する。
 6. 観察項目: 重症度・LDH・好酸球・IgE
- なお 4 例の患者については、入院の上、ステロイド外用を用いず、UVB 照射を週 3 回実施した。

照射方法については以下のごとく実施した。

1. 照射装置: デルマレイ M-DMR-TS(II)
2. ランプ: FL-SE30
3. 放射照度: 0.96mW/cm²
4. 体幹・四肢の皮疹部にステロイド, 他に白色ワゼリンを外用して照射
5. 照射頻度: 週 1 回の計 8 回
6. 初回照射量: スキンタイプ I 0.025J/cm², II 0.050J/cm², III 0.100J/cm²
7. 照射増量: 50%→30%→0%

9. 皮膚光毒反応(burn)出現時: 衣類・顔袋・亜鉛華軟膏などで遮蔽刺激反応については、自覚的な刺激感, 他覚的な紅斑・落屑をもって判定した。

C. 研究結果

累積照射量は 0.066~1.895J/cm², 平均 0.624J/cm² であった。治療の結果, 重症度については平均 7.67 から 2.89 へと減少 (Mann-Whitney 検定, p=0.0002) した。それに伴い、臨床検査データにおいても LDH が平均 463.3U/ml から 343.6U/ml へ (p=0.0019), 末梢好酸球数が 5.9 から 2.8%へ (p=0.0006) と減少した。血清 IgE 値については治療前後の有意差を認めなかった (p=0.189)。なお、治療効果を治療前重症度/治療後重症度比でみたところ、年齢・重症度・罹病期間その他の各因子との有意の相関は認められなかったが、スキンタイプが最も低い数値 (Spearman の順位相関にて p=0.0751) を示した。

治療による副作用として色素沈着 32 名, 刺激 15 名, 紅斑 10 名, 水疱・びらん 2 名であった。

ステロイド外用を併用しない UVB 療法は入院週 3 回照射を実施したが、以下の通りである。

1. 34 歳, 女。重症度 20。スキンタイプ II。照射回数 15 回。累積照射量 2.15J/cm²。退院時重症度 3。
2. 19 歳, 男。重症度 19。スキンタイプ II。照射回数 22 回。累積照射量 4.80J/cm²。退院時重症度 3。
3. 25 歳, 女。重症度 15。スキンタイプ III。照射回数 10 回。累積照射量 2.60J/cm²。退院時重症度 7。
4. 27 歳, 男。重症度 16。スキンタイプ II。照射回数 9 回。累積照射量 2.55J/cm²。照射終了

時重症度 13（終了後、ステロイド外用の併用）

D. 考察

光線療法は、その多彩な作用(細胞増殖抑制・細胞毒性・免疫調整)と選択性(皮膚の増殖・活性化細胞)によりアトピー性皮膚炎に有効である。適用にあたっては risk/benefit balance を十分に考慮しなければならないが、選択的紫外線療法を含む新しい光源やソラレンの開発・併用療法など、risk を減じ benefit を高める工夫が着々と進んでいる。UVB についても 301~303nm という狭い波域を用いた narrow band UVB が UVA-1 とともに注目され、急性紅斑には UVA-1 が苔癬化には narrow band UVB がより有効であるとする報告もある。

UVB 療法は現在アトピー性皮膚炎に対する維持療法として欧米では広く実施されている。我が国では難治性アトピー性皮膚炎に対して PUVA 療法がしばしば用いられてはいるものの、UVB 療法についてはまだ一般的とはいえない。メソキサレンの内服・外用が不要で照射時間が短く、照射後の注意も必要ないために、外来で広くかつ簡便に行える可能性を秘めている。ただ、最少紅斑量の測定が煩雑であることや、治療効果を上げるためには、一定の”日焼け反応”が必須であること、部位によって治療に要する照射量が異なることは、なお改善を要する問題は残る。

E. 結論

ステロイド外用薬に併用した UVB 療法（外来週 1 回法）はステロイド外用薬単独治療で改善の明かでないアトピー性皮膚炎の症状を低減するのに有効である。しかし、外来週 1 回法の効果は軽症あるいは中等症までにとどまり、重症例につい

ては週 3 回照射が必要と思われる。単独照射での効果発現には軽度日焼け反応は必須であり、外来でのステロイド併用法でも tanning を生じる程度の照射が効果発現には必要であると考えられる。

アトピー性皮膚炎におけるいわゆる不適切治療の文献的考察

中村晃一郎

福島県立医科大学皮膚科助教授

研究要旨 アトピー性皮膚炎（AD）をめぐって多くの民間療法がみられている。これらの民間療法の中には、科学的検証に基づかない、ステロイド剤の使用を拒絶することによって、AD患者にとって不利益をもたらす場合が多数報告されている。このような不適切治療の実態を把握することが、AD患者の治療の向上を計るうえで必要であると思われる。本年度は、J Medicine を用いて集計した AD の報告例 4,625,0465 件例の中から、民間療法施行によって生じた悪化事例、いわゆる不適切治療による報告例、74 例を解析した。その内容として過度の食事制限絶食を施行したもの(24%)、漢方薬 (23%)、酸性水(10%)、健康食品(8%)、皮膚に塗布するもの(14%)、針治療(3%)、脱ステロイド(2%)によるものが認められた。これらの報告例の大部分でステロイド外用剤の使用を中止していた。民間療法の悪化事例の合併症は、カポジ水痘様発症(15%)、伝染性膿痂疹(6%)、腎機能低下(9%)、腎不全(11%)、接触皮膚炎(13%)、成長障害(29%)、肝障害(6%) などであった。また民間療法の悪化事例の治療後の転帰は、軽快例が約7割であったが、後遺症(透析3例)、心不全1例、死亡3例の報告が認められた。以上から、民間療法の悪化事例において、AD患者においてさまざまな健康被害を生じていることが明らかにされた。不適切治療としてこれらに留意する必要があると思われた。

A. 研究目的

アトピー性皮膚炎の治療においてさまざまな民間療法が行われている。これらの中には科学的検証に基づかない、いわゆる営利を目的とした治療も多数存在することが指摘されている。これらの治療の多くは、患者の症状の増悪のみでなく、多くの経済的、心理的負担を強いるものも多く、さらにステロイド外用剤を中心とした本来のアトピー性皮膚炎の治療を否定するものも多いと考えられる。このような不適切治療の実態を解明し、正しい治療法を伝達することがアトピー性皮膚炎の治療の向上において重要であると考えられる。このような現状を踏まえて、国内で報告されたいわゆる不適切治療の現状を文献的に検討し、アトピー性皮膚炎治療の向上を計ること

を研究目的としている。

B. 方法

本年度はJ Medicine 4,625,0465 件の報告例の中から、アトピー性皮膚炎と民間療法の組み合わせ 680 件、アトピー性皮膚炎と有害事象の組み合わせ 1,658 件、アトピー性皮膚炎と漢方の組み合わせ文献を抽出し、これらの報告例から、民間療法によってアトピー性皮膚炎の増悪をもたらすようないわゆる不適切治療について文献的な解析を施行した。

C. 結果

民間療法施行後にアトピー性皮膚炎の増悪をもたらす不適切治療の報告例は 74 例認められた。男女比は各 37 例あり、1 歳未満例 16%、

1歳-9歳未満 28%, 10-19歳未満 24%, 20歳未満 32%であった。内容として過度の食事制限絶食を施行したもの(24%), 漢方薬(23%), 酸性水(10%), 健康食品(8%), 皮膚に塗布するもの(14%), 針治療(3%), 脱ステロイド(2%)によるものなどであった(図1)。

民間療法施行による悪化事例 34 例中, 30 例は民間療法施行中に経過中にステロイド外用剤を中止していた。民間療法施行によって生じた合併症は, 感染症(カポジ水痘様発疹症(13%), 伝染性膿痂疹(6%)), 成長障害(29%), 腎不全(11%), 腎機能低下(9%), 接触皮膚炎(13%), 精神発達の遅延(7%), 肝障害(6%)などが認められた(図2)。漢方薬を用いた民間療法の悪化事例(16例)としては, 腎不全・腎機能障害 8 例(chinese herbs nephropathyを含む), 接触皮膚炎 2 例, 肝障害 3 例, 精神発達の遅延 2 例などを認めた。

これらの悪化事例はすべて医療期間において治療を必要とするものであり, ステロイド外用, 抗生物質投与, 抗ウイルス剤, 輸液, 点滴, 栄養補給, 腎透析などの治療が施行された。悪化事例の治療後の転帰は軽快例が約7割であったが, 後遺症(透析 3 例), 心不全 1 例, 死亡 3 例が認められた。また漢方薬による民間療法の悪化事例の経過に関しては, 腎不全・腎機能低下(50%), 肝障害(19%), 接触皮膚炎(12%), 精神発達の遅延(12%), 多臓器不全(6%)などであった。民間療法による悪化事例の経過に関しては, 軽快例がほとんどであったが, 透析を必要としたもの, 透析直前となったものなどの報告例も認められた。

D. 考察

以上の文献的解析から, アトピー性皮膚炎における民間療法においてさまざまな合併症, あるいは健康被害が生じていることが明らかにされた。このような民間療法による悪化事例の現状をふまえ, アトピー性皮膚炎におけるいわゆる不適切治療の現状を明らかにすること, さらにステロイド外用療法を中心としたアトピー性皮膚炎の治療法の確立を進めることがアトピー性皮膚炎の治療の向上において重要であると考えられた。

E. 結論

アトピー性皮膚炎の治療の実態において, 民間療法によるステロイドを使用しない不適切治療の現状が明らかとなった。これらの情報を明らかにし, 今後アトピー性皮膚炎の治療法を確立していくことが必要と思われる。

F. 研究発表

論文発表

Kakinuma M, Nakamura K, Wakugawa M, et al. Serum macrophage-derived chemokine (MDC) levels are closely related with the disease activity of atopic dermatitis. Clin Exp Immunol in press.
Kakinuma T, Nakamura K, Wakugawa M, et al. Thymus and activation-regulated chemokine (TARC) in atopic dermatitis. The serum level of TARC is correlated with disease activity. J Allergy Clin Immunol. 107: 535-541, 2001.

G. 知的財産権の出願、登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

図 1. アトピー性皮膚炎において悪化を生じた民間療法の種類 (74例)

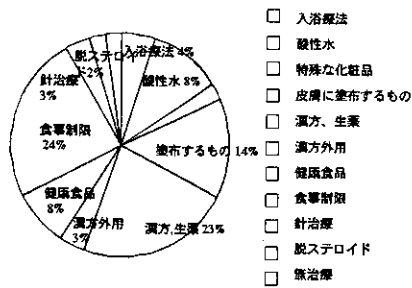
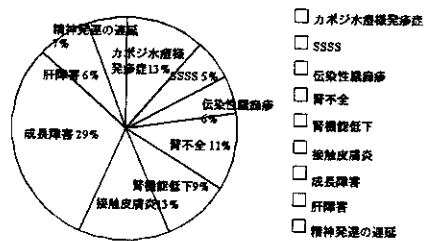


図 2. アトピー性皮膚炎の不適切な民間療法によって生じた合併症の報告



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 広島大学名誉教授

研究要旨 本研究の目的は、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ガイドラインを作成することである。平成13年度は、平成11年度および平成12年度に作成した「アトピー性皮膚炎治療ガイドライン1999」および「アトピー性皮膚炎治療ガイドライン2001」の内容を研究協力者会議で再度検討し、一部修正して「アトピー性皮膚炎治療ガイドライン2002」を作成し、さらに普及に努めることが確認された。主な修正点は、①従来みられた本症の治療における混乱は鎮静化しているとの認識からそれに纏わる語句を修正する、②本治療ガイドラインの理解をより深めるため事項の配置を修正する、③ステロイド外用薬の副作用に関する記述を追加する、④タクロリムス外用薬の使用を顔面に関しては基本治療に準じる項に配置する、などである。なお、本治療ガイドラインの各事項のより詳細な解説書をEBMに基づいて作成する必要があることが議論され、将来の課題とされた。

A. 研究目的

アトピー性皮膚炎の治療に関して、従来みられていた混乱は「アトピー性皮膚炎治療ガイドライン1999および2001」の発表以来、かなり鎮静化してきていると認識されつつある。しかし、一部にはなお偏向した治療概念や患者のステロイド外用薬に対する不安はいまだ残存していることも事実である。本年度の本研究の目的は、アトピー性皮膚炎の診療に携わる臨床医を広く対象として、本症の治療の基本概念を示した「アトピー性皮膚炎治療ガイドライン2001」をより普及させ、さらに治療概念の変遷にともない内容の修正を行なって「アトピー性皮膚炎治療ガイドライン2002」を作成し、本症の治療の基本概念をより理解し易いものにするのである。それによって本症患者のQOLの向上をはかり、保健医療の適切な施行に資する。

B. 研究方法

平成11年度に作成された「アトピー性皮膚炎治療ガイドライン1999」の概要は、①正しい診断、②的確な皮膚症状の評価、③治療の基本の3点からなっており、その治療の基本は(a) 原因・悪化因子の検索と対策、(b) スキンケア（異常な皮膚機能の補正）、(c) 薬物療法から成る（図1）。この概要については皮膚科医、小児科医、内科医に対するアンケート調査で90%以上が妥当であると回答しているため本治療ガイドラインの骨子は変更しなかった。

本年度は、皮膚科医、小児科医、内科医から組織された研究協力者会議で、「アトピー性皮膚炎

治療ガイドライン2001」の内容について検討し、必要な改正を加え「アトピー性皮膚炎治療ガイドライン2002」の小冊子を作成し、分担研究者および研究協力者を通じてその普及に努める。なお、本研究においては倫理面で問題となる点はない。

C. 研究結果

「アトピー性皮膚炎治療ガイドライン1999および2001」の改正の必要性を検討した結果、本治療ガイドラインの骨子は変更する必要がないこと、および表現方法に若干の修正を加えるべきであることが決定された。その結果、以下の点について修正を加えることとした。

- 1) 平成11年度に本治療ガイドラインが発表されて以来、本症の治療においてみられていた混乱は鎮静化しているとの認識から、本治療ガイドラインの目的に記されている「現在ともすれば混乱しがちな」の表現は削除する。
- 2) 本治療ガイドラインの内容をより理解し易くするため、図表および説明文の配置を変更する。
- 3) 「薬物療法の基本」において、ステロイド外用薬の副作用に関して「ステロイド外用薬による毛細血管拡張や皮膚萎縮の副作用は、使用期間が長くなるにつれて起こり易い」の表現を追加し、本研究に関連して調査されたステロイド外用薬の使用量、使用期間と副作用の相関についてまとめた論文を参考文献として記載する。
- 4) 成人の顔面の皮疹の治療に関して、タクロリムス軟膏が普遍的に使用されてきていることから、「薬物療法の基本」に続いて記載する。これらの

点の修正を加えて、これまでと同様「アトピー性皮膚炎治療ガイドライン2002」として現在小冊子を作成中であり、本年度中には印刷完了の予定である。15,000部を印刷する予定であり学会、研究会などを通じて普及に努める。なお、本治療ガイドラインの概要の各項目についてより詳細な解説書の作成が検討されたが、EBMに基づいた解説書とするためには調査期間が必要なため将来の課題とされた。

D. 考察

本治療ガイドラインの作成の趣旨は「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概要を示すものであり、アトピー性皮膚炎の診療にかかわる臨床医を広く対象として作成されたものである」と述べられている。本治療ガイドラインの発表以来、本症の治療に関して、かつてみられた異常なまでの混乱は鎮静化してきたと認識されてきている。しかし、いまだ不適切な治療や患者のステロイド外用薬に対する不安が残存していることも事実である。本治療ガイドラインはそれらの解消を目指しているが、その特徴は診療の現場において使用しやすいことを目的に作成されてきた。そのために、図表を中心にできるだけ簡潔に表現することが心がけられたが、研究協力者の経験として本治療ガイドラインは診療の場において患者への治療法の説明にきわめて便利であり、治療に対する患者の理解が得られ易いとの意見が多い。そのことからすると、本治療ガイドラインの目的の達成度は高いものと思われる。本治療ガイドライン1999および2001が作成されて3年が経過するが、その効果をより広く調査する必要があるだろう。

本年度は、その目的に沿って内容の表現方法に改良を加え、またステロイド外用薬使用の不安に対処するため本研究に関連して調査されたステロ

イド外用薬の使用量および使用期間と副作用の関連をまとめた資料を記載した。また、主として成人の顔面の皮疹に対するタクロリムス軟膏の効果の最近の認識にしたがい、その記載方法を変更した。これらを基に「アトピー性皮膚炎治療ガイドライン2002」を作成したが、本症の治療概念は時とともに変化する可能性があり、治療ガイドラインの内容もそれに迅速に対応して変更することが重要であろう。

本治療ガイドラインに示されている項目についてのより詳細な解説書の作成が検討されたが、その作成にあたって記載する内容がEBMに基づいたものであるためには十分な調査期間が必要であるとの認識から将来の課題として残された。

E. 結語

「アトピー性皮膚炎治療ガイドライン2001」に一部修正・追加し2002年度版を作成した。15,000部を印刷し分担研究者および研究協力者に配付し、その普及に努める。

F. 研究発表

- 1) 古川福実: アトピー性皮膚炎治療ガイドライン. アレルギー・免疫, 8: 1209-1217, 2001.
- 2) 古江増隆, 他: 実地診療におけるステロイド外用薬の長期投与と副作用. アレルギー・免疫, 8: 1219-1225, 2001.
- 3) 山本昇壯: アトピー性皮膚炎治療ガイドライン. 臨床と研究, 79: 221-213, 2002.

G. 知的所有権の取得状況

なし

平成13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・かゆみ研究所
秋山一男	国立相模原病院臨床研究センター
今山修平	国立病院九州医療センター
小澤 明	東海大学医学部皮膚科
河野陽一	千葉大学大学院医学研究院小児病態学
高路 修	県立広島病院皮膚科
下条直樹	千葉大学大学院医学研究院小児病態学
田中洋一	タナカクリニック
玉置邦彦	東京大学大学院医学系研究科皮膚科学
鳥居新平	愛知学泉大学岡崎キャンパス
中川秀巳	自治医科大学皮膚科
中山秀夫	中山皮膚科クリニック
西間三馨	国立療養所南福岡病院
古江増隆	九州大学大学院医学系研究科皮膚科学
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
溝口昌子	聖マリアンナ医科大学皮膚科
森田栄伸	島根医科大学皮膚科
山下直美	帝京大学医学部内科
○山本昇壯	広島大学 (分担研究者)

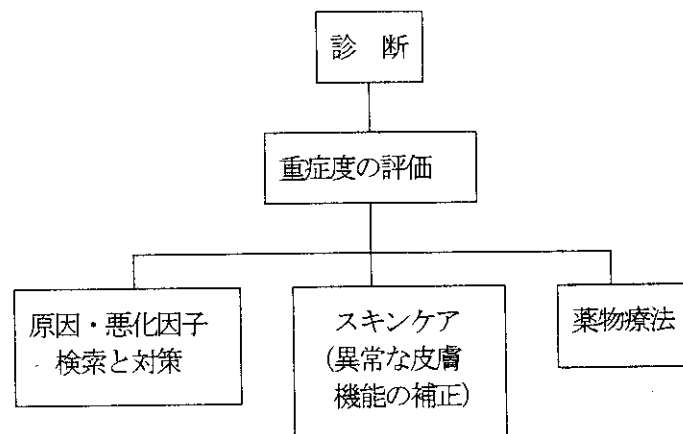


図1. アトピー性皮膚炎治療ガイドラインの概要

環境抗原からみたアトピー性皮膚炎 (AD) の治療法の確立とその評価

I. *Candida albicans*(Ca)、*Malassezia furfur*(Mf)の精製抗原に対する AD 患者の反応性に関する研究

II. 抗真菌療法による真菌数の変化について

分担研究者 秋山一男 (国立相模原病院臨床研究センター部長)
研究協力者 安枝 浩、齊藤明美、浅古佳子、川口博史 (国立相模原病院臨床研究センター)
竹迫一任、遠藤政博 (宝酒造バイオ研究所)
末柄信夫、池田達夫、山口英世 (帝京大学医真菌センター)
高鳥浩介 (国立医薬品食品衛生研究所)

研究要旨

- I. Ca、Mfの精製抗原に対する AD 患者の反応性に関する研究：人体常在菌である Ca、Mfの AD 病態への関与を検討するために、Ca粗抗原、Ca精製抗原である rMnSOD、r-Cyclophilin、Enolase、Secretory aspartic protease、及び Mfの粗抗原、Ma 精製抗原である rMnSOD、r-Cyclophilin に対する AD 患者及び非 AD 患者の反応性を血清中特異的 IgE 抗体価を測定し、比較検討した。AD 群では、測定した全ての抗原に対して非 AD 群と比較して陽性頻度、抗体価ともに有意に高値を示した。個々の患者における精製抗原に対する反応パターンは大きく異なっていた。
- II. 抗真菌療法による真菌数の変化について：昨年までの研究結果より、AD 患者に対する抗真菌療法では、皮膚の Mf は治療によりほぼ全例で減少したが、Mf の菌数と症状とは関連がみられなかったことから、本年度はさらに症例数を増やして検討するとともに、消化管中の Ca についても同様に治療による菌数の変化を検討した。Mf 菌数は、例数を増やしても菌の減少が確認されたものの、治療効果との有意な関係は得られなかった。舌の Ca は 13 例、糞便の Ca は 15 例において治療による菌数の変化を検討したが、治療による有意な変化は特に認められなかった。

I. *Candida albicans*、*Malassezia furfur*の精製抗原に対する AD 患者の反応性に関する研究

A. 研究目的

人体常在菌である *Candida albicans*(Ca)、*Malassezia furfur*(Mf)の AD 病態への関与を検討するために、Ca及びMfの各種精製抗原に対する AD 患者の反応性を検討した。

B. 研究方法

対象：国立相模原病院受診中の AD 患者の内、Ca 及び Mf に対する CAP-RAST が class 2 以上の AD 患者 (AD 群) 21 名。対照として AD を合併していない気管支喘息患者 (非 AD 群) 20 名で、Ca に対する CAP-RAST が class 2 以上の 11 名と Mf に対する即時型皮内反応陽性の 9 名。

方法：用いた抗原は、1.Ca 粗抗原：診断用アレルゲンスクラッチエキス (鳥居薬品製) を 5mM 重炭酸アンモニウムにて透析、凍結乾燥し、調整した。2.Mf 粗抗原は *Malassezia furfur*(TIMM2782)の菌体から調整した。3.Ca 精製抗原としては、manganese superoxide dismutase(rMnSOD)、r-Cyclophilin は、MnSOD 遺伝子、cyclophilin 遺伝子をもとに PCR 用プライマーを合成し、*C.albicans* のゲノム DNA を鋳型にして増幅した後、得られた増幅産物を発現用ベクターにク

ローニングした。大腸菌で発現させた後、各種クロマトグラフィー法を組み合わせて精製した。Enolase は *C.albicans*(Serotype A)を YPG 培地で培養し、得られた菌体を破碎した後、可溶性画分から各種クロマトグラフィーを組み合わせて精製した。Secretory aspartic protease(SAP2)は、*C.albicans*(Serotype A)を YSB-BSAb 培地で培養し、得られた培養上清から各種クロマトグラフィーを組み合わせて精製した。Mf 精製抗原としては、rMnSOD、r-Cyclophilin (宝酒造バイオ研より供給)、Mal f 2 は、*M.furfur* の MnSOD 遺伝子、cyclophilin 遺伝子、Mal f 2 遺伝子をもとに PCR プライマーを合成し、*M.furfur*の mRNA を鋳型にして増幅した後、得られた増幅産物を発現用ベクターにクローニングした。大腸菌で発現させた後、各種クロマトグラフィー法を組み合わせて精製した。これらに対する特異的 IgE 抗体は paper disc 法にて測定した。Ca の Mannan A に対する特異的 IgE 抗体は AlaSTAT 法にて測定した。paper disc 法では、0.35PRU/ml 以上、AlaSTAT 法では、0.35IU/ml 以上を IgE 抗体陽性と判定した。
(倫理面への配慮)

血中抗体価測定に用いた血液試料を得るに当たっては、本研究の意義につき説明をして了解が得られた

場合のみに限り、患者さんへの不利益のないよう細心の注意をはらった。

C. 研究結果

(1)特異的IgE抗体：Caの各抗原に対するIgE抗体の陽性率は、AD群ではMannan Aに対する陽性率が71.4%と最も高く、ついでMnSOD 57.1%、cyclophilin 52.4%、と半数以上の症例が陽性であったが、SAP2は21例中わずかに1例のみが陽性であった。一方、非AD群においては、MnSOD、SAP2、Mannan Aに対しては、全例がIgE抗体陰性で、cyclophilinに対しても陽性は1例のみであったが、enolaseに対しては、陽性例が20例中3例(15%)にみられた。Mfの各抗原に対するIgE抗体の陽性率は、AD群では、MnSOD 90.0%、cyclophilin 66.7%と非常に高い陽性率であった。Caと同様に非AD群は陽性率、抗体価ともAD群に比べて低値であった。また、CaあるいはMfの個々の精製抗原に対する感作反応パターンは症例毎に大きく異なっていた。IgE抗体の陽性率が高かったMnSODとcyclophilinについてAD群21例の両抗原に対するIgE抗体の関係を検討したが、両抗原間には有意な相関は認められなかった。

(2)CaとMfの間における交差反応性：今回検討したMnSODとcyclophilinにはCa由来とMf由来の2種類がある。由来の異なる両精製抗原の関係をAD群21例の血中IgE抗体の関係を検討したが、rMnSOD及びr-Cyclophilinに対するIgE抗体価はCaとMfとの間で有意な相関がみられた。また、6例の患者血清を用いてのRAST抑制試験では、CaのrMnSODに対するIgE抗体は3例ではMfのMnSODにより抑制はみられなかったが、残りの3例では濃度依存的に抑制がみられた。一方、MfのMnSODに対するIgE抗体はCaのMnSODにより全く抑制されなかった。また、CaのMnSODに対するIgE抗体がMfのMnSODにより抑制された3例は全てMfのMnSODに対するIgE抗体価がCaのMnSODに対するIgE抗体価と比べて高値であった。

D. 考察と E. 結論

人体常在菌であるCa及びMf精製抗原に対するIgE抗体産生は他の抗原に対すると同様、AD群では非AD群より有意に高い陽性率、抗体価を示し、AD群におけるIgE抗体産生能亢進が認められたが、個々の患者において精製抗原に対する反応パターンは大きく異なり、ダニ抗原におけるDer 1、Der 2やスギ抗原におけるCry j 1のような大多数の症例が強く反応する精製抗原は見いだせなかった。CaとMfの粗抗原間の交差抗原性についての報告は多いが、精製

抗原間での交差抗原性についての報告は少ない。今回の我々の検討では、MnSOD及びcyclophilinに対するIgE抗体はCaとMfの間で有意に相関することから、両種のMnSOD、cyclophilinには共通のIgE-binding epitopeの存在が示唆された。一方、MnSODのRAST抑制試験の結果からは、症例により抑制される場合とされない場合があり、患者によりMnSOD上の認識するepitopeが異なることを示している。抑制された症例は全てinhibitorとしてのMfのMnSODに対するIgE抗体価がCaのMnSODに対するIgE抗体価に比較して高値であったことから、これらの症例では、皮膚においてMfのMnSODに感作され、それに伴い消化管においてCaのMnSODに交差反応していることが示唆された。今後はすでに報告されている他種真菌のMnSODやcyclophilinとの交差抗原性の検討をすることにより、AD発症、増悪機序へのこれら常在真菌の役割を検討する必要がある。

II. 抗真菌療法による真菌数の変化について

A. 研究目的

昨年までの研究結果より、AD患者に抗真菌療法を施行したところ、皮表のMfは治療によりほぼ全例で減少したが、Mfの菌数と症状とは関連がみられなかったことを報告してきた。そこで本年度はさらに症例数を増やして検討するとともに、消化管中のCaについても同様に治療による菌数の変化を検討した。

B. 研究方法

AD患者16例に対して抗真菌療法を行い治療前後での菌数を測定した。

(倫理面への配慮)

抗真菌療法の実施、菌の検索については、本研究の意義等について十分な説明の後、同意を得られた患者さんのみに実施し、不利益を得ることのないよう細心の注意をはらった。

C. 結果と D. 考察

1. Mf菌数に関しては、例数を増やしても菌の減少が確認されたものの、治療効果との有意な関係は得られなかった。

2. 舌のCaは13例、便のCaは15例において治療による菌数の変化を検討したが、治療による有意な変化は特に認められなかった。

3. 治療効果別にIgE RASTを比較したところ、有効群ではCaのRAST 20.9UA/ml、MfのRAST 4.5UA/mlと、やや有効群のCa 34.3UA/ml、Mf 16.7UA/ml、不変悪化群のCa 30.1UA/ml、Mf 16.4UA/mlに比してむしろ低い傾向がみられた。

4. いずれかの時期に皮膚テストを受けていた12例についてCaとMfに対する反応性を調べてみた。Mfについては、いずれの群でも即時型、遅延型反応ともに陽性反応が認められたが、不変悪化群ではCaの即時型反応陽性例が5例中2例であったのに対して、やや有効、有効群では7例中6例で陽性であったことから、Ca即時型皮膚反応陽性例に抗真菌療法が有効な可能性が示唆された。

E. 結論

今回の検討からは抗真菌療法の効果はホストの側の反応としての皮膚反応やIgE抗体価とは明確な相関は認められなかった。しかしながら、抗真菌療法有効群にCaに対する即時型皮膚反応陽性率が高かったことから、この皮膚反応性の差が抗真菌療法の適否の指標になる可能性が考えられた。

今後症例を蓄積することで、抗真菌療法の適否、適応症例の選択基準を確立する必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

学会発表

浅古佳子、斉藤明美、安枝 浩、川口博史、秋山一男：Candida albicans, Malassezia furfurの精製抗原に対するアトピー性皮膚炎患者の反応性に関する検討 第51回日本アレルギー学会総会H13.10.31. 福岡

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

NC系マウスの掻痒反応と皮膚バリア機能の関連

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

本研究では、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系マウスを用いて、その掻痒反応（掻き動作と噛み動作）の出現と皮膚バリア機能の変化の関連性を調べた。また、皮膚乾燥症の新しいモデルマウスを作製し、掻痒反応の出現と痒みメディエーターについて検討した。NC系マウスは、4週令でSPF環境下からダニのいる環境下に移して飼育を続けると、徐々に、吻側背部と尾側背部に対してそれぞれ自発的に掻き動作と噛み動作が増加してきた。その同じマウスにおいて、皮膚バリア機能の指標として経表皮水分蒸散量（TEWL）を計測すると、SPFマウスと比べて、吻側背部では明らかなバリア機能低下を示し、しかもその変化は掻き動作の増加に先行する傾向が認められた。一方、尾側背部ではバリア機能の低下は認められなかった。これらの結果は、皮膚バリア機能の低下が掻痒の発症を誘発する可能性を示す一方で、バリア機能の変化とは独立した掻痒発症因子の存在を推定させる。皮膚の脱脂処理により角質層の錯角化や表皮の肥厚が生じることは既に知られている。ICR系マウスの吻側背部皮膚を1日2回の頻度で5日間、アセトンとエーテルの混合液により脱脂処理（AE処置）すると、最終処置の12時間後において表皮の肥厚、TEWLの増加が観察されたが、自発的な掻き動作回数の増加はみられなかった。ところが、AE処置直後の皮膚に水を添加する処理を加えることにより（AEW処置）、最終処置の12時間後において明らかに自発的な掻き動作が出現するようになった。しかも、自発的掻き動作の出現よりもTEWLの増加が先行したことから、NC系マウスの場合と同様に、皮膚バリア機能の低下が掻痒発症の引き金となる可能性が極めて高い。AEW処置マウスで出現する掻き動作は、一酸化窒素（NO）合成酵素阻害薬のN^o-nitro-L-arginine methyl ester（L-NAME）の静脈内注射および処置皮膚への塗布により明らかに抑制された。処置皮膚中のNO濃度は、無処置皮膚の値に比べて有意に高値を示し、処置皮膚を支配する神経の自発発火頻度も極めて高い値を示していた。これら両者ともに、L-NAMEにより有意に抑制されたことから、皮膚バリア機能の低下により発症する痒みには、皮膚内で産生されるNOが痒みのメディエーターとして働くことが明らかになった。さらに、AE処置では掻痒反応が出現せず、水処理を加えることにより掻痒を惹起したことは、掻痒の発生においては単に、皮膚バリア機能が低下するだけでは不十分であり、表皮中の水溶性成分が関与する可能性を示唆する。NOとともに、その成分が新しい鎮痒薬開発のターゲットになる。

A. 研究目的

皮膚の乾燥状態が続くと、皮膚のバリア機能が低下して角化が亢進するため表皮の肥厚が生じる。このような皮膚病変を生じる部位では痒みを発生する可能性がある。アトピー性皮膚炎患者の皮膚患部においても表皮の顕著な肥厚が生じていることが確認されているが、痒みの発生との関連は明らかではない。

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系マウスは、ダニのいる通常環境下で飼育すると、痒み関連反応としての掻き動作や噛み動作を示すようになる。そこで、本研究では、NC系マウスを用いて、これら掻痒関連動作の出現と皮膚バリア機能の変化の関連性を調べた。また、皮膚乾燥症の新しいモデルマウスを作製して、掻痒反応の出現と皮膚

バリア機能の変化の関連性を明らかにし、痒み発生のメディエーターについて検討した。

B. 研究方法

動物：雄性のNC/jic系マウスおよびICR系マウスを使用した。NC系マウスは、specific pathogen free（SPF）環境下で繁殖・飼育した。4週令で離乳後、ダニのいる通常環境に移して（Conv. NC）実験に使用した。一部の実験では、SPF環境下で飼育を継続する群のマウス（SPF NC）を使用した。ICR系マウスは、実験開始の3日前に予め吻側背部（2 cm X 2 cm）の毛をハサミで刈り取った。

皮膚乾燥症モデルの作製：ICR系マウスをエーテル麻酔し、吻側背部皮膚にアセトン・エーテル1:1混液

を含む脱脂綿を15秒間のせた (AE処置)。また、AE処置の直後に蒸留水を含む脱脂綿を30秒間のせた (AEW処置)。これらの処置を1日2回、5日間連続して行った。最終処置の12時間後に下記の項目を測定した。経日変化を調べる実験では処置の前に測定した。

掻き動作の測定:無人環境下でマウスの行動をビデオカメラで撮影した (NC系マウスは1時間、ICR系マウスは2時間)。ビデオの再生により掻き動作を観察し、後肢による吻側背部の掻き動作の回数を数えた。NC系マウスを用いた実験では、尾側背部への噛み動作時間も計測した。

経表皮水分蒸散量 (TEWL) の測定: Tewameter (TM210) を用いて、NC系マウスの吻側および尾側背部の値を計測した。Conv. NCマウスは、4週令 (通常環境に移す直前) と5, 6, 7, 8, 12, 16週令時に、SPF NCマウスは、4から16週令まで4週間毎に、当日の行動を予め1時間ビデオ撮影した後に計測した。ICR系マウスにおいては、処置を行った吻側背部の値を計測した。

皮膚内マイクロダイヤリシス法によるNO濃度の測定: マウスをウレタンで麻酔した。背部皮内に透析チューブ (PNF-1700, Asahi Medical) を通し、ポリエチレンチューブを介して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' 試薬液を混和した。5分毎に3回、回収した。回収液は540 nmの波長で吸光度を測定し、3つのサンプルの平均値の濃度を算出した。

背部皮膚神経枝活動電位の測定: マウスをウレタンで麻酔した。吻側背部の皮膚を切開して捲り、皮膚神経枝の神経活動を細胞外記録法により測定した。60分間に発生した自発活動電位の総数を計測した。

使用薬物: N^G -nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) とその不活性異性体のD-NAMEは、生理食塩水に溶解し、10 mg/kgの用量で尾静脈内注射、あるいは5%の濃度で50 μ lの容量を吻側背部に塗布した。

C. 研究成果

SPF NCマウスにおいては、4週令から16週令の間で掻き動作と噛み動作の回数は増加せず、吻側と尾側背部のTEWLの値も差がなく、ほぼ一定していた。一方、Conv. NCマウスの掻き動作回数は7, 8週令から増加し始め、12週令以降は高頻度の掻き動作を維持した。同じマウスの吻側背部のTEWL値は6週令から増加し始め、12週令以降は高値を維持した。SPFと

Conv. NCマウスの12週令時において、吻側背部のTEWL値と掻き動作回数、さらに尾側背部のTEWL値と噛み動作時間を測定すると、Conv. NCマウスの吻側背部ではSPFマウスに比べて、明らかに高いTEWL値と高頻度の掻き動作回数を示したのに対して、Conv. NCマウスの尾側背部ではSPFマウスと同程度の低いTEWL値であったにもかかわらず、噛み動作時間の顕著な増加が観察された。

ICR系マウスの吻側背部皮膚バリアを破壊することにより皮膚乾燥性の掻痒症モデルを作製した。5日間のAE処置により、処置部位のTEWL値 (22.2 ± 1.3 g/m² per h, n=8) は無処置マウスの値 (9.7 ± 1.4 g/m² per h, n=8) に比べて有意に高い値を示したことで、バリアが破壊されてその機能が低下していることを窺わせた。しかし、自発的な掻き動作回数は 44.2 ± 17.3 回であり、無処置マウス (17.3 ± 5.0 回) と比べて増加する傾向はあるものの、有意な差はなかった。ところが、AEW処置マウスではTEWL値 (26.3 ± 1.4 g/m² per h, n=8) はAE処置と大差はなく、バリア破壊の程度には大きな差がなかったものの、その掻き動作回数は 113.3 ± 13.3 回を示し、明らかに掻痒反応が増加した。AEW処置マウスのTEWL値と掻き動作回数の経日変化を調べたところ、TEWL値が最初の処置の翌日から増加し、2日後には最大値を示したのに対して、掻き動作回数は2日後までは変化せず、3日後になってから増加し始めた。

AEW処置を反復して作製した皮膚乾燥性掻痒症マウスの掻痒反応における一酸化窒素 (NO) の関与を調べた。自発的な掻き動作に対して、NO合成酵素 (NOS) 阻害薬のL-NAMEは静脈内注射により、また、処置皮膚への直接の塗布により、生理食塩水を投与した対照群と比較して有意な抑制効果を示した。NOS阻害活性をもたないD-NAMEは掻き動作に影響しなかった。AEW処置部位の皮膚内NO濃度は 4.65 ± 0.31 μ M (n=6) であり、無処置マウスの皮膚内濃度 1.25 ± 0.31 μ M (n=6) と比べて有意に高い値を示した。この高いNO濃度は、生理食塩水を静脈内に注射しても維持されたが (投与15-30分で、 4.80 ± 0.94 μ M, n=6)、掻き動作を有意に抑制したL-NAME (10 mg/kg) の静脈内注射により、投与15-30分後には 1.74 ± 0.29 μ M (n=6) まで減少した。AEW処置マウスの吻側背部皮膚を支配する神経の自発発火の頻度 (1.16 ± 0.57 Hz, n=6) は、無処置マウスに比べて高く (0.16 ± 0.01 Hz, n=6)、L-NAME (10 mg/kg) の静脈内注射により 0.10 ± 0.05 Hz (n=6) まで減少した。

D. 考察

5日間のAEW処置をしたマウスでは、顕著な掻き動作が出現している最終処置の12時間後において表皮が顕著に肥厚していたが、真皮には炎症性細胞がみられなかった。このように、臨床における乾皮症に類似した症状を顕すこのモデルマウスにおいて、TEWL値の有意な増加が掻痒反応に先行して生じたことは、少なくとも皮膚バリア機能の持続的な低下状態が掻痒の発症を誘発する主因となることを推測させる。一方、掻痒を強く発症しているNC系マウスにおいても、吻側背部皮膚の表皮は顕著に肥厚し、しかも、真皮には多くの炎症性細胞の浸潤がみられた。したがって、これら両マウスの皮膚症状は明らかに異なるが、AEW処置の皮膚症状は、NC系マウスの掻痒発症の初期段階を反映する可能性があるため、掻痒発症初期の皮膚病理組織の精査が次の重要な研究課題になる。また、Conv. NCマウスの尾側背部でTEWL値が増加せずに掻痒反応が生じたことは、皮膚バリア機能の低下とは連関しない掻痒発症因子も存在することを示唆する。

我々は、NC系マウスの掻痒反応において、表皮で誘導されるNOS2-NOが関与する可能性について既に報告した。今回、AEW処置マウスにおける掻痒反応にも、皮膚中のNOが関与することを示唆するデータが得られたことは、表皮の肥厚を伴う慢性の皮膚掻痒症においては、皮膚内で産生されるNOが痒みの共通のメディエーターとして働く可能性が高い。

AE処置では掻痒反応が出現せず、水処理を加えることにより掻痒を惹起したことは、掻痒の発生においては単に、皮膚バリア機能が低下するだけでは不十分であり、表皮中の水溶性成分が関与する可能性を示唆する。有機溶媒による皮脂の脱脂に加えて、水を添加する処理により、表皮から水溶性の因子が溶出しやすくなり、表皮から除去されている可能性が考えられる。AE処置とAEW処置の皮膚中の成分分析を行うことにより、掻痒の発症因子が解明される可能性が高い。

E. 結論

掻痒の発生において、皮膚バリア機能の低下は掻痒の発生を誘発する主因の一つとなる。しかし、角質層の皮膚バリアが破壊されるだけでは不十分であり、表皮中の水溶性成分がその発症に関与する可能性が高い。皮膚乾燥性掻痒症の皮膚中で産生が高まるNOとともに、その水溶性成分がアトピー性皮膚炎の掻痒に対する新しい鎮痒薬開発のターゲットになる。

F. 研究発表

1. 論文発表

Yamaguchi T., Maekawa T., Nishikawa Y., Nojima H., Kaneko M., Kawakita T., Miyamoto T. & Kuraishi Y.: Characterization of itch-associated responses of NC mice with mite-induced dermatitis. *J. Dermatol. Sci.*, 25: 20-28, 2001

Ohtsuka E., Kawai S., Ichikawa T., Nojima H., Kitagawa K., Shirai Y., Kamimura K. & Kuraishi Y.: Roles of mast cell and histamine in mosquito bite-induced allergic itch-associated responses in mice. *Jpn. J. Pharmacol.*, 86: 97-105, 2001

Basnet P., Yasuda I., Kumagai N., Tohda C., Nojima H., Kuraishi Y. & Komatsu K.: Inhibition of itch-scratch response by fruits of *Cnidium monnieri* in mice. *Biol. Pharm. Bull.*, 24: 1012-1015, 2001

Andoh T., Katsube N., Maruyama M. & Kuraishi Y.: Involvement of leukotriene B4 in substance P-induced itch-associated response in mice. *J. Invest. Dermatol.* 117:1621-1626, 2001

Miyamoto, T., Nojima, H., Shinkado, T., Nakahashi, T. & Kuraishi, Y.: Itch-associated response induced by experimental dry skin in mice. *Jpn. J. Pharmacol.* (in press)

Miyamoto, T., Nojima, H. & Kuraishi, Y.: Intradermal cholinergic agonists induce itch-associated response via M3-muscarinic acetylcholine receptor in mice. *Jpn. J. Pharmacol.* (in press)

2. 学会発表

新門智子, 宮本隆行, 野島浩史, 倉石 泰: 皮膚バリア破壊マウスの自発的掻き動作におけるNOの関与. 第74回日本薬理学会年会, 2001, 3, 横浜.

保田郁代, 前川竜也, 野島浩史, 倉石 泰: NCマウスの痒み関連反応に対するtacrolimusの効果. 第99回日本薬理学会近畿部会, 2001, 6, 広島.

Shinkado T., Miyamoto T., Nojima H., Fukuda M. & Kuraishi Y.: Involvement of nitric oxide in itch-associated responses induced by cutaneous barrier disruption in mice. 31st Annual Meeting, Society for Neuroscience, 2001, 11, San Diego.

G. 知的所有権の取得状況

なし

研究要旨

アトピー素因を伴う脊髄炎は、広く全国に分布している。このタイプの脊髄炎では、背景となるアトピー素因がその発症機序に重要な役割を果たしており、その神経病理は、他のアトピー性疾患同様に好酸球性炎症である。臓器特異的自己免疫疾患である多発性硬化症とは、免疫遺伝学的背景、臨床的・病理組織学的特徴、さらには治療効果の上でも明らかに異なる病態である。今後は動物モデルの作成、解析によりその発症機序の解明が望まれる。

A. 研究目的

これまでに我々は、アトピー性皮膚炎 (atopic dermatitis; AD) に伴い頸髄炎が発症することや、AD の合併がなくても高 IgE 血症とダニ特異的 IgE 抗体が陽性である脊髄炎の存在を指摘し、アトピー性脊髄炎 (atopic myelitis; AM) という疾患単位を提唱してきた。そこで AM の病態を解明し、治療法を確立することを第一の目的とした。さらに AM の全国疫学調査を行い、その実態を明らかにし、さらにアトピーと関連する神経疾患の有無を前向き調査で明らかにすることを第二の目的とした。

B. 研究方法

1. アトピー性脊髄炎の全国調査による臨床病理学的検討

アトピー性皮膚炎に代表されるアトピー性疾患が先行し後に発症した脊髄炎、あるいは明らかなアトピー性疾患の合併がなくても高 IgE 血症と抗原特異的 IgE 陽性の脊髄炎を対象に全国疫学調査を行い、集積されたアトピー性脊髄炎について先行するアトピー性疾患による病像の差異を検討した。更に生検症例 5 例につき、浸潤リンパ球と活性化好酸球産物等の免疫組織化学的検討を行った。また、多発性硬化症との免疫遺伝学的背景の差異についても検討を行った。

2. アトピー性脊髄炎の免疫学的背景

AM17 例、多発性硬化症 (multiple sclerosis; MS) 41 例、健常対照 22 例を対象に、末梢血 CD4 および CD8 陽性 T 細胞における IFN- γ ならびに IL-4 産生細胞の割合をフローサイトメトリー法により測定した。同様に、AM22 例、MS27 例、健常対照 14 例を対象に末梢血 IL-5 および IL-13 産生細胞の割合を検討した。

3. アトピー性脊髄炎の髄液異常

AM12 例、MS22 例、運動ニューロン疾患 15 例を対象に、髄液中の好酸球走化因子 (eotaxin, RANTES) と、神経毒性を有する好酸球顆粒内蛋白 (eosinophil-derived neurotoxin; EDN, eosinophil cationic protein; ECP) を ELISA 法により測定した。

4. 環境因子とアトピー性脊髄炎

AM24 例 (AD 合併 11 例、非合併 13 例)、正 IgE 血症

性脊髄炎 12 例、MS28 例、健常対照 34 例を対象に、末梢血黄色ブドウ球菌エンテロトキシン A (staphylococcal enterotoxin A; SEA) および B (staphylococcal enterotoxin B; SEB) 特異的 IgE を AlaSTAT 法にて測定した。また AM23 例、正 IgE 血症性脊髄炎 12 例、MS28 例、健常対照 21 例を対象に、末梢血抗ブタ回虫 IgG 抗体を ELISA 法にて、IgE 抗体を AlaSTAT 法にて測定した。

5. アトピー性脊髄炎の治療成績

AM30 例を対象に、各種免疫療法 (副腎皮質ステロイド剤投与 25 例、血漿交換療法 10 例、大量免疫グロブリン静注療法 9 例) を施行し、その有効性について比較検討した。

6. アトピー性疾患と神経疾患の合併に関する前向き調査

1998 年以降、当科外来の全外来新患者に代表的アトピー性疾患 9 種類の合併を問診調査により前向きに検討した。(倫理面への配慮)

各種検査は、患者のインフォームドコンセントを取得した上で行った。

C. 研究結果

1. アトピー性脊髄炎の全国調査による臨床病理学的検討

全国疫学調査の結果、合計 85 症例のアトピー性脊髄炎患者が集積され、この病態は広く全国的に散発していることが明らかとなった。初発症状が四肢の異常感覚で始まることが多いのが一つの特徴である。また高 IgE 血症を示し、同様の病態を示す患者の中にはブタ回虫幼虫移行症による脊髄炎 (ブタ回虫性脊髄炎) が含まれていることが新たに見出された。これは回虫に汚染された牛レバーを生食する人にみられ、広く社会に注意を喚起する必要がある。

アトピー性脊髄炎を先行するアトピー性疾患により病像の差異を検討した結果、アトピー性皮膚炎を背景に発症する脊髄炎は若年女性に好発し、頸髄病変が多いことが明らかとなった。また気道アレルギーを背景とする脊髄炎も頸髄病変が多く、通常脊髄炎が胸髄に好発することと対照的であったが、この群では男性が多かった。

生検症例 5 例全例の脊髄病巣は好酸球浸潤を伴う炎症病巣で、髄鞘・軸索ともに脱落を認め、明らかに MS 病巣とは異なっていた。また脊髄実質には CD8T 細胞が優位に浸潤し、

活性化好酸球産物である eosinophil cationic protein の沈着を認めた。このことから、アトピー性脊髄炎の組織障害には他のアトピー性疾患同様、好酸球の関与が示唆された。

更に視神経脊髄型およびそれ以外の通常型 MS の疾患感受性遺伝子(それぞれ HLA-DPB1*0501、DRBI*1501)の保有率をアトピー性脊髄炎患者で検討したが、いずれも健常対照に比し有意差を認めなかった。

2. アトピー性脊髄炎の免疫学的背景

AM では末梢血 CD4 陽性 T 細胞中の IL-4 産生細胞の割合が健常対照より有意に高く ($p<0.001$)、IFN- γ /IL-4 産生細胞比が有意に低下していた ($p<0.01$)。さらに IL-4 以外の Th2 サイトカインである IL-5 や IL-13 産生細胞の割合も有意に高かった (いずれも $p<0.01$)。また、末梢血 CD4 陽性メモリー T 細胞の表面マーカーを検索し、AM では Th2 型細胞とされる CD30 陽性細胞が有意に増加していた ($p<0.05$)。一方 MS は、再発期に末梢血 CD4 陽性 T 細胞中の IFN- γ 産生細胞の割合が健常対照より有意に高く ($p<0.001$)、IFN- γ /IL-4 産生細胞比が有意に増加していた ($p<0.01$)。また IL-13 産生細胞の割合も有意に低下していた ($p<0.01$)。

3. アトピー性脊髄炎の髄液異常

AM では eotaxin、RANTES、EDN、ECP はいずれも測定感度以下で、EDN は MS 1 例で、ECP は運動ニューロン疾患 2 例で陽性であった。

4. 環境因子とアトピー性脊髄炎

AM では、末梢血 SEA/SEB 特異的 IgE 陽性率は AD 合併の有無にかかわらず、健常対照や他の疾患群に比し有意に高かった (いずれも $p<0.01$)。末梢血抗ブタ回虫 IgG/IgE 抗体陽性率は AM 39.1%/73.6%、正 IgE 血症性脊髄炎 8.3%/0%、多発性硬化症 17.9%/7.1%、健常対照 4.8%/14.3% と、AM のみ健常対照に比し有意に IgG/IgE クラスとも抗体陽性率が高かった ($p<0.05$ および $p<0.01$)。

5. アトピー性脊髄炎の治療成績

副腎皮質ステロイド剤はパルス療法を含め約 2/3 の症例で無効であった。血漿交換療法は 80%の症例で有効であったが、効果の持続は平均約 50 日であった。血漿交換療法の効果が減弱した場合、後療法として大量免疫グロブリン静注療法が 80%の症例で有効であった (効果持続平均約 60 日)。

6. アトピー性疾患と神経疾患の合併に関する前向き調査

約 3000 例の前向き調査により、神経学的に正常な対照群に比し原因不明の脊髄炎ではアトピー性皮膚炎の合併が高率であること、下位運動ニューロン病(脊髄性進行性筋萎縮症)で気管支喘息の合併が有意に高率であることを初めて見出した。更に平山病連続 7 例で有意に気道アレルギーの合併が高率であることを発見した。うち一例で血漿交換により脱力の改善を認めた。

D. 考察

アトピー性脊髄炎では、先行するアトピー性疾患により、臨床症状および病変部位に有意な差異が認められることが明らかとなった。アトピー性皮膚炎を背景に発症する脊髄炎は若年女性に好発し、頸髄病変が多いことが特徴である。また気道アレルギーを背景とする脊髄炎も頸髄病変が多く、通常脊髄炎が胸髄に好発することと対照的である。さらに他のアトピー性疾患同様にその組織障害には活性型好酸球産物の関与が示唆され、また、様々な感染性因子が発症や増悪に関与している可能性が明らかとなった。このことはアトピー性疾患と脊髄炎の合併が単なる偶然ではなく、背景となるアトピー素因がこのタイプの脊髄炎の発症機序に深く関与していることを示唆している。

臓器特異的な自己免疫疾患である多発性硬化症は Th1 優位な状態で発症、増悪するのに対し、アトピー性脊髄炎は Th2 優位な状態で発症することが明らかとなった。アトピー性脊髄炎は、多発性硬化症の疾患感受性遺伝子と有意な相関を示さず、また治療効果の面でも、パルス療法を含め副腎皮質ステロイド剤は約 2/3 の症例に無効で、血漿交換療法や大量免疫グロブリン静注療法との併用療法が有効であった。このことは多発性硬化症が副腎皮質ステロイド剤投与により急性期が短縮されるのとは対照的である。これらのことは、アトピー性脊髄炎が臨床経過、免疫遺伝学的背景、治療効果の上でも多発性硬化症とは異なる病態であることを示唆している。

E. 結論

アトピー性疾患に関連した神経疾患が存在することを明らかにし、その免疫遺伝学的背景、臨床的・病理組織学的特徴を明らかにした。さらに、アトピー素因を背景に発症する脊髄炎の免疫療法の可能性を指摘した。今後は動物モデルの作成、解析により、なぜ外界と隔離された中枢神経系にアレルギー性炎症が生じるのか、その発症機序の解明が重要であると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Kira J, et al. Acute myelitis with hyperIgEaemia and atopic dermatitis. J Neurol Sci 148: 199-203, 1997.
2. Kira J, et al. Acute myelitis with hyperIgEaemia and mite antigen-specific IgE: atopic myelitis. J Neuro Neurosurg Psychiatry 64: 676-679, 1998.
3. Kira J, et al. Clinical, immunological and MRI features of myelitis with atopic dermatitis (atopic myelitis). J Neurol Sci 162: 56-61, 1999.
4. Horiuchi I, et al. Th1 dominance in HAM/TSP and the optico-spinal form of multiple sclerosis versus Th2 dominance in mite antigen-specific IgE myelitis. J Neurol Sci 172: 17-24, 2000.
5. Horiuchi I, et al. Acute myelitis following asthma attacks

- with onset after puberty. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 68: 665-668, 2000.
6. Wu X-M, et al. Flow cytometric differentiation of Asian and Western types of multiple sclerosis (MS), HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) and hyperIgEaemic myelitis by analysis of memory CD4 positive T cell subsets and NK cell subsets. *J Neurol Sci* 177: 24-31, 2000.
 7. Kikuchi H, et al. Spinal cord lesions of myelitis with hyperIgEaemic and mite antigen specific IgE (atopic myelitis) manifest eosinophilic inflammation. *J Neurol Sci* 183: 73-78, 2001.
 8. Osoegawa M, et al. Localised myelitis caused by visceral larva migrans due to *Ascaris suum* masquerading as an isolated spinal cord tumour. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 70: 265-266, 2001.
 9. Kira J, et al. Juvenile muscular atrophy of distal upper extremity (Hirayama disease) associated with atopy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 70: 798-801, 2001.
 10. Minohara M, et al. Differences between T cell reactivities to major myelin protein-derived peptides in opticospinal and conventional forms of multiple sclerosis and healthy controls. *Tissue Antigens* 57: 447-546, 2001.
 11. Kira J, et al. Myelitis associated with atopic disorders in Japan: a retrospective clinical study of the past 20 years. *Intern. Med.* 40: 613-619, 2001.
 12. Horiuchi I, et al. Th2 shift in mononeuritis multiplex and increase of Th2 cells in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: an intracellular cytokine analysis. *J. Neurol. Sci.* 193: 49-52, 2001.
 13. Ochi H, et al. Tc1/Tc2 and Th1/Th2 balance in Asian and Western types of multiple sclerosis (MS), HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) and hyperIgEaemic myelitis. *J. Neuroimmunol.* 119: 297-305, 2001.
2. 学会発表
1. 越智博文, 他. アトピー性脊髄炎の免疫学的検討. 第10回国際痒みシンポジウム(東京) 2000.
 2. 越智博文, 他. アトピー性脊髄炎と多発性硬化症における黄色ブドウ球菌エンテロトキシン特異的 IgE 抗体の検討. 第13回神経免疫学会学術集会(東京) 2001.
3. 小副川学, 他. ブタ回虫性脊髄炎症例とアトピー性脊髄炎におけるブタ回虫特異的 IgG 及び IgE 抗体の検討. 第13回神経免疫学会学術集会(東京) 2001.
 4. 小副川学, 他. 好酸球性脊髄炎の免疫学的・病理学的検討. 第13回神経免疫学会学術集会(東京) 2001.
 5. 小副川学, 他. 好酸球性脊髄炎の免疫学的・病理学的検討. 第42回日本神経学会総会(東京) 2001.
 6. 吉良潤一, 他. 平山病におけるアトピー素因の関与. 第42回日本神経学会総会(東京) 2001.
 7. 川尻真和, 他. 高 IgE 血症とアトピー性疾患を伴い中枢神経病変を合併した多発性単神経炎の3例. 第42回日本神経学会総会(東京) 2001.
 8. 三野原元澄, 他. アトピー性脊髄炎における抗ブタ回虫 IgE 抗体応答. 第42回日本神経学会総会(東京) 2001.
 9. 越智博文, 他. アトピー性脊髄炎と多発性硬化症における黄色ブドウ球菌エンテロトキシン特異的 IgE 抗体の検討. 第42回日本神経学会総会(東京) 2001.
 10. 吳曉枚, 他. 炎症性中枢神経疾患での IL-5, IL-13 の検討. 第42回日本神経学会総会(東京) 2001.
 11. 越智博文, 他. アトピー性脊髄炎の治療成績についての検討. 第19回日本神経治療学会総会(東京) 2001.
 12. 小副川学, 他. アトピー性脊髄炎における潜在性末梢神経障害の合併についての検討. 第12回日本末梢神経学会学術集会(大阪) 2001.
 13. Osoegawa M, et al. Myelitis with atopic disorders: a nationwide survey of 85 cases in Japan. 6th international Congress (Edinburgh) September 2001.
 14. Ochi H, et al. Cytokine profiles in opticospinal and conventional types of multiple sclerosis (MS), HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) and hyperIgEaemic myelitis. 6th international Congress (Edinburgh) September 2001.
 15. 越智博文, 他. アトピー性脊髄炎の治療成績についての検討. 第14回神経免疫学会学術集会(東京) 2002.
- G. 知的所有権の取得状況
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし