

炎の成因を検討した報告も多い。一方、アトピー性皮膚炎の発症、悪化に外的な刺激が関与することはこれまでの多数の報告から明らかである。外的刺激として、皮膚局所における感染や搔破の影響が考えられているが、学童期のアトピー性皮膚炎の治療において、搔破の問題は大きい。アトピー性皮膚炎特有の激しい痒みから生じる搔破の行為は、さらに痒みをもたらすと考えられるが、痒みの悪化要因として、学童が日常生活の中で被る汗などの刺激が推測されている。

本邦の報告では、学童のアトピー性皮膚炎の罹患率は1985に15.0%、1993には24.1%で、その後、高率のまま横ばいとなっている。この対策として、小学校でアトピー性皮膚炎のスキンケアを習慣づけることにより、患児だけでなくその家族も、アトピー性皮膚炎の治療を理解し、家庭でも積極的に管理、治療に取り組む姿勢を培うことができるようになることは望ましいと思われる。

F、健康危険情報

なし

G、研究発表

なし

図1、アトピー性皮膚炎の発症年齢

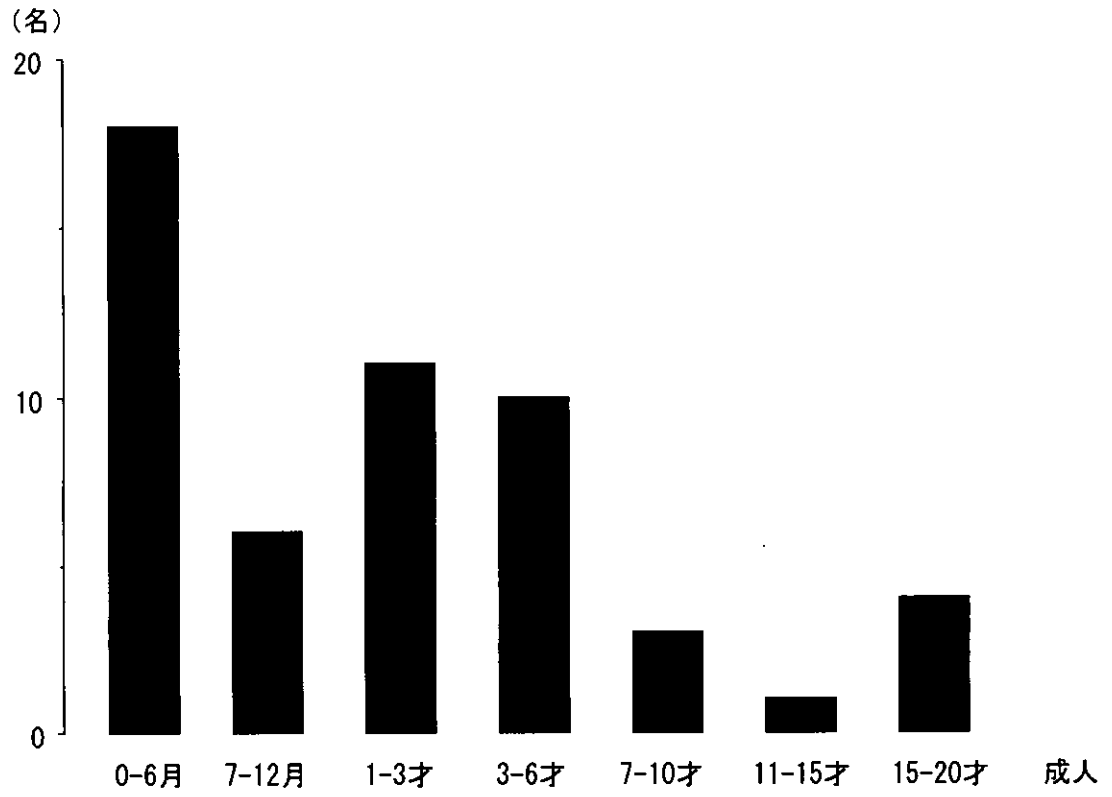
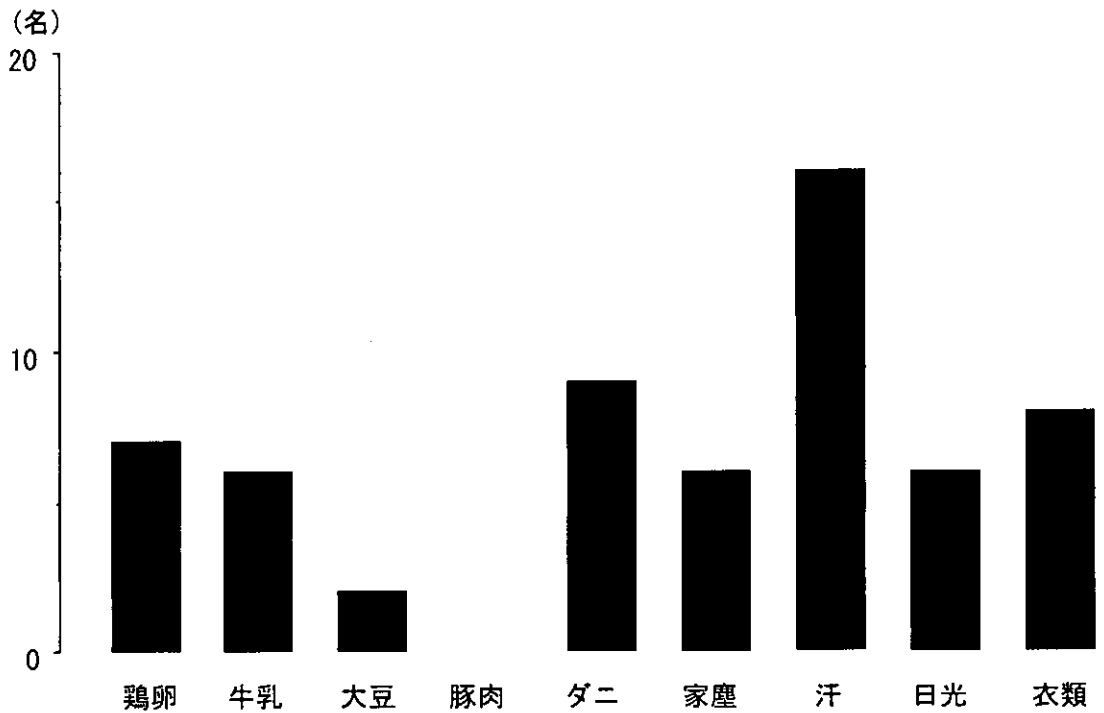


図2、アトピー性皮膚炎持続例の悪化因子



厚生科学研究費補助金（感覚器障害及び免疫・アレルギー等研究事業）

分担研究報告書

保育所でのシャワーの効果、学童での AD の推移・学校間での AD 有症率、アンケート調査の解析に関する研究

分担研究者 占部和敬 九州大学大学院医学研究院皮膚科学講座 助教授

研究要旨

福岡市における 1 昨年、昨年の健診による AD の有症率の推移を検討した結果、小学 1 年生では都市部では 14.3% (86/601) から 14.6% (75/514) と変化が見られなかったが、郊外部では 17.6% (93/527) から 15.8% (72/457) と減少傾向が見られた。また 6 年生では 14.6% (59/404) から 16.0% (40/250) とやや増加傾向が見られたが、郊外部では 1 年生と同じく 15.6% (59/379) から 12.7% (44/347) と減少傾向がみられた。小学校による有症率の差については 2 年連続で健診できた、12 校について 2 年間の合計の有症率を計算した所、小学 1 年生の有症率の格差は 18.7% (23/123) と 11.8% (22/186) と健診数を増やすことによって小さくなった。健診と同時に発症・悪化に関するアンケート調査を行ない、アトピー性皮膚炎の生徒とそうでない生徒を比較検討した（小学 1 年生 2099 名、小学 6 年生 1380 名）。既往歴では気管支喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎の合併が多く、家族にアトピー性皮膚炎を有するものが多かった。住居の種類、築年数、浄水器の使用、入浴法、クラブ活動などの影響はみられなかった。悪化因子として、食物、汗、日光、ストレス、ほこりの関与が認められた。保育所でのシャワーの効果の検討は準備中である。

A. 研究目的

今までに福岡市ではアトピー性皮膚炎（AD）の健診とアンケート調査を全国調査に合わせて行っており、福岡市では他の地区に比べて AD の有症率が高いことなどが明らかとなった。

今後も AD の健診、アンケート調査を福岡市では 3 年間継続することによって、AD の増減の動向、また 3 年後には 1 年生時に健診した生徒を 6 年生として健診することになり、何%の患児が実際に治癒しているのか、また何%の生徒が新たに発症しているのかの実態を明らかにすることができる。また、5 年間の健診結果を集積することで、今認められている小学校による有症率の差（初年度の小学校 1 年生の

健診で 9.3%から 27.3%の学校間の差がみられた）が、有意な差かどうか、そうであれば、その原因の追求をしていく。また、同時に行なったアンケートを解析する。1 昨年のアンケート調査によって汗が AD の増悪因子になっていることが明らかになった。また、分担研究者の森川らの研究により、小学生を対象に夏場、学校でシャワーを浴びて、汗を洗い流すことにより、AD の症状が改善することが証明されてきている。そこで、今回は、より幼少な保育園児においてもシャワーを浴びることにより AD の症状が改善されるかどうかを検討する。

B. 方法

福岡市の 14 小学校の 1 年生と 6 年生に対し

てADの健診を行なう。診断は日本皮膚科学会の『アトピー性皮膚炎の定義・診断基準』に従う。重症度はアトピー性皮膚炎治療ガイドライン 2002 に準じて行なう。また、健診前に配布したアンケートの解析をおこなう。またシャワー浴が可能な保育園に協力を求めて、保育園児におけるシャワー浴の効果を検討する。方法としてはシャワー浴を4週間昼寝の時間に3-5分間の微温水によって行ない、その前後2週間と実施時の皮膚所見による評価と保護者による評価を行なう。

C. 結果、D. 考察、E. 結論

1 昨年、昨年の健診によるADの有症率の推移を検討した結果、1年生では都市部では14.3% (86/601) から14.6% (75/514) と変化が見られなかったが、郊外部では17.6% (93/527) から15.8% (72/457) と減少傾向が見られた。また6年生では14.6% (59/404) から16.0% (40/250) とやや増加傾向が見られたが、郊外部では1年生と同じく15.6% (59/379) から12.7% (44/347) と減少傾向がみられた。小学校による有症率の差については2年連続で健診できた、12校について2年間の合計の有症率を計算した所、小学校1年生の有症率の格差は18.7% (23/123) と11.8% (22/186) と健診数を増やすことによって小さくなった。

健診より1-2週間前に保護者の方にかいてもらった福岡市の小学1年生と6年生の発症、悪化に関するアンケートを集積し解析した(それぞれ2099名、1380名)。発症の時期については重・中等症、軽症ともに2歳までに発症していたとする生徒は1年生、6年生とも8割以下であり、それ以降の発症も多いことが示された。アレルギーの既往については、気管支喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎とも有為にアトピー性皮膚炎患者でその比率が高かった。蕁麻疹では有意差はみられなかった。アトピー性皮膚炎患者では家族歴としてアトピー性皮膚炎の既往は父親、母親、兄弟とも有為にアトピー性皮膚炎でない生徒に比べて多かった(小学生1、6年

生とも $p < 0.001$)。症例数の少なかった昨年の検討では他のアレルギー疾患に関しては1年生で父親の喘息の既往が多いことを除いては有意差はみられなかったが、症例数がふえると、母親でも喘息の合併と相関がみられた。また、他の疾患も多少の相関がみられた。

住まいについて一軒家とマンション・アパートに住むアトピー性皮膚炎患者の比率を比較したが、一軒家にすんでいる生徒が1年生ではアトピー性皮膚炎患者 31.3%、そうでない生徒 28.3%で、6年生ではそれぞれ39.8%、39.4%と差はなかった。アトピー性皮膚炎患者の方が築年数の長い住まいに住んでいるという報告があり、また最近では新築機材のホルマリンがアトピー性皮膚炎の増悪因子となりうるが築5年未満の住まいに住んでいるのはアトピー性皮膚炎患者の24.2% (1年生)、11.8% (6年生) アトピー性皮膚炎でない生徒の20.9% (1年生) 14.3% (6年生) で差はなかった。また、アトピー性皮膚炎患者の方が築年数の長い家に住んでいる傾向もなかった(築20年以上:アトピー性皮膚炎患者24.6% (1年生)、28.3% (6年生) アトピー性皮膚炎患者でない生徒26.5% (1年生)、29.3% (6年生))。じゅうたん、たたみにはダニが寄生しやすいので、一般にフローリングの方が、アトピー性皮膚炎患者にとっては良いとされているが、アトピー性皮膚炎患者とそうでない生徒の家での長くいる場所に違いはなかった(1年生:アトピー性皮膚炎患者;たたみ26.9%、フローリング56.3%、じゅうたん16.8%、そうでない生徒;たたみ24.1%、フローリング57.3%、じゅうたん18.6%、6年生:アトピー性皮膚炎患者;たたみ23.7%、フローリング56.1%、じゅうたん20.2%、そうでない生徒;たたみ25.3%、フローリング56.5%、じゅうたん18.2%)。飲み水の中の金属などがアトピー性皮膚炎の原因となっているとの報告もみられるが、浄水器の使用率はアトピー性皮膚炎患者とそうでない生徒の間に差はなかった(1年生;それぞれ61.5%、60.6%、6年生そ

れぞれ 60.8%、56.3%)。入浴法について、ほとんどの生徒が、浴槽に浸かっており、差は認められなかった(1年生;浴槽に浸かる:アトピー性皮膚炎患者 94.7%、そうでない生徒 94.2%、6年生;浴槽に浸かる:アトピー性皮膚炎患者 90.0%、そうでない生徒 92.8%)。クラブ活動やサークルに入っている入部率(1年生;アトピー性皮膚炎患者 27.2%、そうでない生徒 31.2%、6年生それぞれ 57.4%、61.0%)にも差はみられなかった。その種類に関しては運動系が1年生アトピー性皮膚炎患者で73.2%、そうでない生徒で72.3%と差はなかった(6年生それぞれ 67.8%、72.6%)。この1年間にかゆい皮膚病にかかったことがあると答えたアトピー性皮膚炎患者(1年生 268名、6年生 162名)と、そうでない生徒(1年生 338名、6年生 208名)に以下の質問に答えてもらった。食べ物を食べてかゆくなったことがあるかとの質問に1年生では重・中等症のアトピー性皮膚炎患者では43.3%がはいと答え、そうでない生徒に比べ有意にその比率が高かった($p < 0.001$)。この差は6年生のアンケートではみられず、6-7歳のアトピー性皮膚炎患者では、まだ食べ物が増悪因子の1つになっていることが確かめられた。汗に関しては1年生では重・中等症、軽症の患者ともにいつもかゆくなると答えた比率が有意に高く、また6年生でも重・中等症ではいつもかゆくなると答えた比率が、アトピー性皮膚炎ではない生徒に比べて有意に高く(1年生;重・中等症:45.7%、軽症:25.1%、アトピー性皮膚炎でない生徒:9.3%、6年生;重・中等症:38.5%、軽症:15.1%、アトピー性皮膚炎でない生徒:8.2%)、やはり汗が悪化因子として作用していることが示された。かゆみがひどくなる季節については、アトピー性皮膚炎でない生徒もかゆみがひどい季節は夏と冬であったが、アトピー性皮膚炎患者では冬にかゆくなると答えた生徒が少なかった。($p < 0.05$)に特異的なことはなかった。但し、アトピー性皮膚炎患者では1年中かゆいと答えた患者が有意に多かった(1年生 $p <$

0.001、6年生 $p < 0.05$)。小学生におけるストレスとして、試験を取り上げ、試験の前にかゆくなるかどうかを質問した所、かゆくならないという比率がアトピー性皮膚炎患者で有意に低くかった(1年生;89.7%:97.1%、 $p < 0.001$ 、6年生;82.4%:93.0%、 $p < 0.001$)。また、日光の影響についても質問した所、アトピー性皮膚炎患者で有意に(1年生;57.8%:79.3%、 $p < 0.001$ 、6年生;61.5%:77.7%、 $p < 0.001$)かゆくならないと答えた患者が少なかった。ほこりの影響を確かめるために、大掃除をするとかゆくなるかどうかを訊ねたが、1年生のアトピー性皮膚炎患者で15.4%、そうでない生徒で7.9%、6年生ではアトピー性皮膚炎患者で21.7%、そうでない生徒で7.6%とアトピー性皮膚炎患者で有意にかゆくなる比率が高かった(それぞれ $p < 0.01$ 、 $p < 0.001$)。

保育園でのシャワー浴に関しては準備中である。

6. 研究発表

1. 総説

占部和敬. 真の増悪因子はなにか?, "特集:アトピー性皮膚炎-最新の進歩-。皮膚アレルギーフロンティア 1:91-96, 2003

占部和敬. 福岡市での健診とアンケート調査, AD Forum 26, 2003

2. 発表

占部和敬. 疫学から見たアトピー性皮膚炎. 第15回日本アレルギー学会春期臨床大会 2003/5/12

占部和敬. 最近の疫学、ちょっと気になるアトピー性皮膚炎の話題. 第19回日本臨床皮膚科医学会総会・臨床学術大会 2003/4/19

占部和敬. 乳児を除く小児アトピー性皮膚炎の疫学(頻度と要因). アトピー性皮膚炎治療研究会第9回シンポジウム. 2004/1/24

占部和敬. アトピー性皮膚炎の健診、アンケート調査、治療法. 第126回筑包小児科医会勉強会. 2003/10/9

呼吸器疾患の既往とアトピー性皮膚炎発症に関するコホート設定・ アトピー性皮膚炎増悪因子の解析に関する検討

分担研究者氏名 小田嶋 博 (国立療養所南福岡病院 診療部長)

近年、小児のアレルギー疾患は急速に増加を続けている。われわれの西日本 11 県約 40,000 人を対象とした小学校児童の同一地区同一方法の調査ではほとんどのアレルギー疾患は増加を続けている。アトピー性皮膚炎は西日本全体で 13.81% と高い有症率を示している。このような急激なアレルギー疾患の増加の原因ははまだ明らかではない。アレルギー疾患の発症には遺伝子的要因が関与していることは容易に推定されるがそれだけでは説明できないとも考えられ、多くの因子が複雑に絡み合っ

て発症すると考えられている。すでにわれわれは、誕生月によりアトピー性皮膚炎の発症が異なることを報告した。その原因としては生後の呼吸器感染の罹患が関連していると推定された。今後 3 年間は感染とそれに関連する多くの因子についてさらに詳しく検討し発症への関与を明らかにしていくことを目的とする。

これまでの報告および今回のわれわれの調査からほとんどのアレルギー疾患が増加しているのにも関わらず、アトピー性皮膚炎が減少していることが、一部の他の調査でも報告されていることからアレルギー疾患の一つとして考える場合には、同じアレルギー疾患の発症、増加と結びつけて考える場合に、極めて重要な情報をわれわれに提供してくれる可能性がある。

小児アトピー性皮膚炎の発症に関しては、妊娠中および出生後の上気道感染の関与が推定された。今後、最近の減少傾向との関連についても検討する必要がある。

研究協力者

野間 剛	北里大学小児科講師
大柴晃洋	東京医科歯科大学小児科
森川みき	JR 仙台病院小児科医長
本村知華子	国立療養所南福岡病院小児科
川野 豊	横浜赤十字病院小児科部長
手塚純一郎	国立療養所南福岡病院小児科
渡辺美砂	東邦大学医学部小児科委員
佐伯敏秋	北里大学小児科
西尾 健	福岡大学病院小児科

A. 研究目的

近年、小児のアレルギー疾患は急速に増加を続けている。われわれの西日本 11 県約 40,000 人を対象とした小学校児童の同一地区同一方法の調査ではほとんどのアレルギー疾患は増加を続けている。アトピー性皮膚炎は西日本全体で 13.81% と高い有症率を示している。このような急激なアレルギー疾患の増加の原因ははまだ明らかではない。アレルギー疾患の発症には遺伝子的要因が関与していることは容易に推定されるがそれだけでは説明できないとも考えられ、多くの因子が複雑に絡み合っ

て発症すると考えられている。すでにわれわれは、誕生月によりアトピー性皮膚炎の発症が異なることを報告した。その原因としては生後の呼吸器感染の罹患が関連していると推定された。今後 3 年間は感染とそれに関連する多くの因子についてさらに詳しく検討し発症への関与を明らかにしていくことを目的とする。

今後のアトピー性皮膚炎の発症に関する研究のために、コホート研究を行うための準備を行う。

B. 研究方法

九州地区、関東地区、東北地区の各地域において共通の問診表を用い、アトピー性皮膚炎の発症要因を検討した。生後からの感染状況を分析しこれに対して直接・間接的に影響する因子について調査を行なう。

今年度は、問診項目の作成とその基礎的裏づけとなる今までのデータの分析調査を行なう。過去の調査から 1 歳の子供のアレルギー疾患の発症に影響する因子を解明するため、問診票により、母親の妊娠分娩歴、栄養、予防接種歴、ペット、喫煙環境、さらに患者罹患歴について分析した。

また、福岡市内の保健所でアトピー性皮膚炎の調査を 1 歳 6 ヶ月検診と 3 歳児検診に合せて実施し、問診票の確実性と今後の前方向視的調査の実施の可能性について検討した。そのために必要な

問診項目について検討した。

また、福岡市内の小学校における疫学調査結果を後方視的に検討した。この調査は主に米国胸部司会疾患学会肺疾患部門（ATS-DLD）の問診票の日本語版改訂版で行ってきた。ただし、去年は international study of asthma allergies in childhood (ISAAC) の共通の問診票で行った。

C. 結果

妊娠中の母体のアレルギー症状数が多いほど、子供の喘息発症率は高くなった。母親がアレルギー症状をもつ場合、子供が高率にアトピー性皮膚炎を発症し、それは生後、母親が多数のアレルギー症状を持つ場合著しかった。家族のうちアレルギーを有する人の数と、子供のアトピー性皮膚炎の発症率は相関した。予防接種に関しては3種混合の摂取回数が少ないほど、アトピー性皮膚炎が発症しやすかった。

また、生後の感染症の合併はアトピー性皮膚炎の発症と関連するが、上気道でも気管支までの炎症と喉頭までの場合では差がある可能性も考えられた。以上より、出生前後の母親の感染症状も子供のアトピー性皮膚炎の発症に関与することが示唆された。

また、福岡市内の小学校の調査でも、さらに、ATS-DLD による10年おきの調査でも、アトピー性皮膚炎はこの10年間では減少傾向にあることが報告されている。

また、われわれの西日本の調査、また、ISAAC 調査から、アトピー性皮膚炎は、他のアレルギー疾患と異なり、女子に多いこと、さらにここ数年に関しては減少傾向にあることが分かった。

大気汚染状況との関連は、簡単ではないが、PM_{2.5} に関しては、学童前の児では喫煙とともに影響因子である可能性がある。

コホート研究のための問診項目として、感染と栄養、喫煙、アレルギー症状についてまた、予防接種状況について質問していく必要があることが分かった。また、住環境、さらに、困難さが残るものの、大気汚染状況についても聞く必要がある。

D. 考察

これまでの報告およびわれわれの調査からほとんどのアレルギー疾患が増加しているのにも関わらず、アトピー性皮膚炎が減少していることが、確認された。このことは、環境省の実施している

3歳児のサーベイランス調査でも同様に認められている。もし、他の調査でも明らかであるのなら、同じアレルギー疾患としてアトピー性皮膚炎を喘息とは別の観点から検討し、考える場合に、極めて重要な情報をわれわれに提供してくれる可能性がある。我々の検討でも、呼気中のNOに関しては、明らかに気道のアレルギーの群とアトピー性皮膚炎では違いが見られる。しかし、呼気中のNOは血清IgEとの相関が極めて強くこの点から、IgE高値の患者の目立つアトピー性皮膚炎の病態に関して興味もたれ、今後の検討課題である。

生後の栄養状況、母乳との関連に関しては、明らかな関連は見出せなかったが、早期の有症率との関連の報告もある。また、家族の喫煙とは、ISAACでは喘息との関連が見られたが、アトピー性皮膚炎とは明らかではなかった。しかし、3歳児の環境省のサーベイランスでは関連の報告もあり、注目しておくべき項目である。

地域差については、環境省のサーベイランスでも、また、われわれの西日本での10年間隔3回の疫学調査でも明らかのように、一部の地域で突出して多いことから、環境要因、また、医療状況などが関係している可能性がある。また、一部の地域では、アトピー性皮膚炎は横ばいしないし、減少の傾向にもあることから、アトピー性皮膚炎の減少地域と、増加地域との相違に関して検討していくことで、アトピー性皮膚炎の増加因子を明らかにしていける可能性がある。

保育環境、感染の影響に関しても今後の最も関心の寄せられているところであるが、これには基礎的検討も必要であろう。保育環境の影響を感染との関連で考えられている場合が多いが果たしてそれだけであるかは明らかではない。

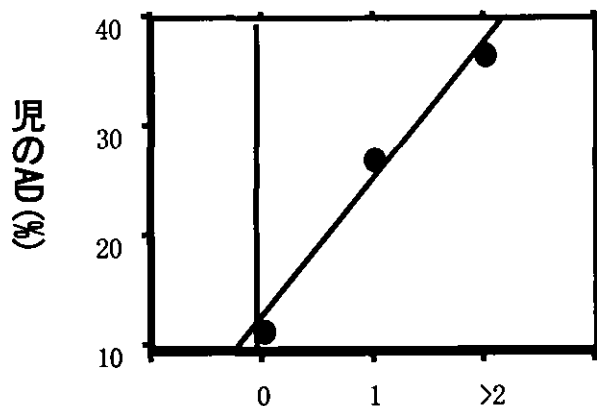
今後、保健所との連携の可能性をさらに検討し、来年度には、試行を開始する予定である。

E. まとめ

小児アトピー性皮膚炎の発症に関しては、親のアレルギー症状および出生後の上気道感染の関与が推定された。今後、最近の減少傾向との関連についても検討を加えなければならないと考えている。今年度の結果に基づいて、問診項目を確定し、コホート研究を行って行きたい。

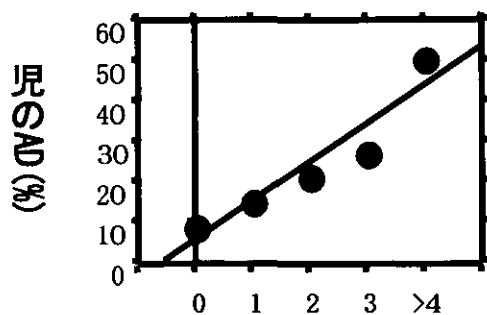
F. 研究発表 (学会発表)

- 1、川野 豊、森川みき、渡邊美砂、大柴晃洋、野間 剛、小田嶋博：小児アレルギー疾患の発症の予知に関する検討（第4報）：出生前の要因について、第53回日本アレルギー学会、平成15年10月23～25日、岐阜。
- 2、川野 豊、森川みき、渡邊美砂、大柴晃洋、野間 剛、小田嶋 博：小児アレルギー疾患の発症の予知に関する検討（第3報）：乳幼児の要因について、第40回日本小児アレルギー学会、平成15年10月3-4日、岐阜。
- 3、森川みき、渡邊美砂、大柴晃洋、川野 豊、野間 剛、小田嶋 博：生後1年間の病歴とアレルギー疾患の発症に関する検討（第2報）第15回日本アレルギー学会春季臨床大会、2003年5月12-14日、横浜
- 4、小田嶋 博：喘息の発症の疫学、シンポジウム12、乳児喘息 Most Early Intervention, 第15回日本アレルギー学会春季臨床大会、2003年5月12-14日、横浜



母親のアレルギー症状数

図表



家族のアレルギー人数

厚生労働科学研究費補助金（厚生労働省 免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業）
アトピー性皮膚炎等の有症率調査法の確立および有症率（発症率）低下・症状悪化防止対策における生活
環境整備に関する研究 （H15—免疫—004）

分担研究報告書

「アトピー性皮膚炎の発症・および悪化因子としての組織障害の役割解析」
分担研究者 菅野雅元 （広島大学大学院医歯薬学総合研究科・教授）

研究要旨

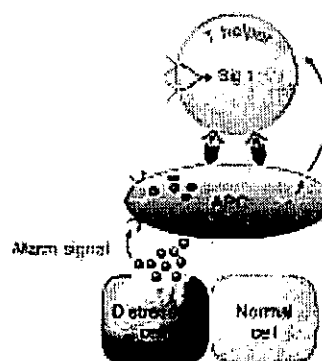
本研究では、アトピー性皮膚炎の発症率低下・悪化防止対策を考える上で、基礎免疫学の立場からのアプローチを加えることにより、研究班全体の広がりを基礎から臨床、そして疫学、予防医学までと幅を広げることにより、患者や一般市民生活、社会生活環境の向上へと結びつけるための、基礎的エビデンスを提供することを主眼としている。「我々の免疫機構は何を監視するために出来ているか」という設問に対する答えが、20世紀までは「免疫は生体防御反応である」という思想であり、20世紀後半からは「免疫系は自己・非自己識別機構である」という考えであった。しかし、21世紀になり、自然免疫系の重要性が認識されるに従い「Danger 仮説」が出現し、2003年10月には「免疫系が監視しているのは Stranger and Danger である」という思想が登場してきた。そのような新しい考えからアトピー性皮膚炎という疾患を見直したときに、IgE 等ではなく「組織破壊」そのものが悪化因子である可能性が出てきたので、検討を開始した。その結果、*in vitro* の共培養系や、実際のアトピー性皮膚炎患者の落屑を用いた解析からも、皮膚組織の破壊そのものが、重要な悪化因子である可能性が高いことが分かった。まだスタートしたばかりであり、症例数も少ないが、既に明らかな結果が出てきている。

A 研究目的

アトピー性皮膚炎を考えるうえで、今までは主にその疾患機序を従来の免疫学理論からリンパ球などを中心に理解しようとしていた。しかし「アトピー性皮膚炎の症状、および病態」を考えるうえで、「皮膚」という組織全体で理解することが重要となる。さらに最近の免疫学理論における「自然免疫系の重要性」「Danger 仮説（図1）」などが提唱されるに至り、アトピー性皮膚炎などで「生体の免疫応答系になぜスイッチが入ってしまうのか？」という疑問への解答は、従来とは異なる全く新しい考え方を要求されている。つまり、生体免疫系が監視しているのは「自己・非自己」ではなく「Danger と Stranger」という考え方である。まだ未知の領域ではあるが、今までの免疫学理論とは別の観点から、未だ不明な点を多く残しているアトピー性皮膚炎の病態を、動物モデルの構築や実際の臨床サンプルを用いた検証等を通して、

悪化因子解析などの基礎を提言し検証していきたい。

（図1）Danger 仮説



樹状細胞等の抗原提示細胞は組織破壊を受けた自己細胞由来の内在性の自己細胞成分の持つ「Alarm シグナル（または Danger シグナル）」によって活性化されその後の免疫反応を調節する。

B. 研究方法

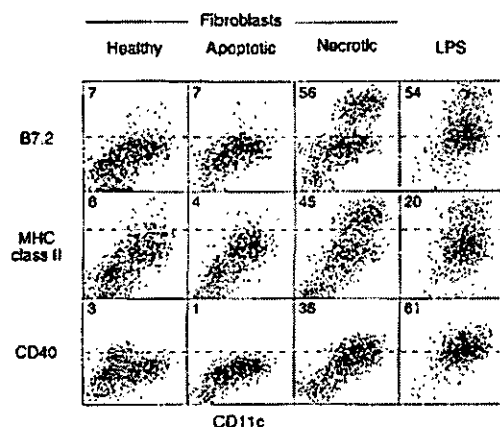
自己の細胞成分 (Hsp70 など?) や、Danger シグナルの一つとして単離された「尿酸クリスタル」のアトピー性皮膚炎への関与をマウスモデルの作成、臨床的な測定 of 2 面から追及する。

(倫理面への配慮)

マウスを用いた実験は、広島大学動物実験指針に基づき実験計画書の審査がなされ、許可されたものであり、倫理面の審査も問題がないとされた。アトピー性皮膚炎患者の落屑を用いる解析に関してもインフォームドコンセントに関わる配慮が十分なされている。

C. 研究結果

実験 1 ; 我々の手でも実際、自己の細胞の破壊により、免疫系の入り口である樹状細胞が活性化されることが検出できた。具体的には、自己の樹状細胞と繊維芽細胞を共培養する際に、その繊維芽細胞が Necrosis を起こしたときのみ樹状細胞の活性化が観察されるが、Apoptosis または正常な繊維芽細胞の場合には樹状細胞は活性化されないことが分かった (図 2)。よって自己細胞の組織破壊により免疫系が活性化されることが、つまり組織破壊が十分アトピー発症の要因・悪化因子になりうるということが分かった。

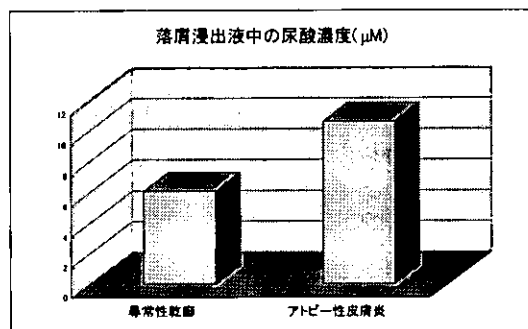


(図 2) 正常な停止期(resting)の樹状細胞は同系の necrotic な細胞との共培養で活性化される。様々に処理した繊維芽細胞 (上段に記載) と骨髄由来樹状細胞を 24 時間共培養後に活性化マーカー

(左側に記載 ; B7.2, MHC class II, CD40) の発現と、樹状細胞特異的マーカー (CD11c) で FACS 解析を行った。Positive control として LPS 投与時の活性化マーカーの発現誘導を比較として右側に乗せてある。

実験 2 ; 実際の臨床サンプルでの検討

アトピー性皮膚炎患者の皮膚落屑と尋常性乾癬患者の皮膚落屑を同量用い、等量の buffer で 4°C で一晚放置後、の浸出液中の尿酸の濃度を測定した。さらに細胞を homogenize 後の抽出液中の尿酸の濃度も測定した。測定法は、高感度蛍光測定法で行った (我々の手で改良した方法)。まだ 1-2 例しか計測が出来ていないが、既に顕著な傾向が認められる (図 3)



(図 3) 尋常性乾癬とアトピー性皮膚炎の落屑浸出液中の尿酸濃度

落屑浸出液の尿酸濃度はアトピー性皮膚炎由来落屑の方が約 2 倍高濃度であった。しかし homogenize した落屑抽出液では、尿酸の濃度はほぼ同じか、尋常性乾癬由来の落屑抽出液の方が高濃度であった (data not shown)。この結果は、尋常性乾癬由来落屑は細胞破壊を伴わないこと、アトピー性皮膚炎由来落屑は細胞が破壊された結果と考える事が可能である。

D. 考察

最近、Nature (2003, Oct) に掲載された「尿酸クリスタル」に関する論文でも分かるように、自己成分が発症・悪化因子として考えることが可能になり、

組織・細胞の破壊、およびそれに伴う局所尿酸濃度の上昇、そして尿酸結晶の出現が「Danger シグナル」となり、皮膚組織の樹状細胞群を活性化することで炎症などの免疫反応が昂進・悪化していると考えられる。つまり自己組織の破壊が自己アジュバントの出現を促し、結果として免疫反応昂進芽起きると考えられる。実際まだまだ測定件数は少ないが、今回の測定結果はその仮説を裏付けていると思われる。今後症例数を増やし検討すること、さらにこのような自己成分が炎症発症に及ぼす影響の動物モデルの作成、などを行うことで、悪化因子解明に肉薄できると考えている。

E. 結論

アトピー性皮膚炎の悪化因子として、皮膚の組織破壊が十分に考えられる。つまり組織破壊を防ぎ、皮膚組織を清潔に保つ（更なる感染等による組織破壊を防ぐ）ことが病態改善に繋がると考えられる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 学会発表

(1) 二宮裕一、安田季道、梶梅輝之、菅野雅元 活性化マクロファージに対するオキシステロールの抗炎症作用および標的遺伝子発現抑制機構の解析
第 33 回日本免疫学会 福岡国際会議場 2003 年 12 月 8 日—10 日

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

研究協力者

高路 修 (県立広島病院 皮膚科・部長)

井上洋子 (広島大学 医学部・教務員)

菅野理恵子 (広島大学 医学部・研究補助員)