

VI. ステロイド外用薬治療に対する患者の認識

患者のアンケート調査⁹⁾によると、ステロイド外用薬に対する誤解も多かったが、効果と副作用について説明を十分に受けた患者では、納得したら使用してもよいと考えている割合が高い。以上から、患者との対話を重視して時間をかけて使用法を十分に説明した後に、ステロイド外用薬治療を進めていく努力が大切である。

VII. ステロイド外用薬とタクロリムス軟膏の併用の時代

アトピー性皮膚炎の薬物療法は、ステロイド外用薬が主流の時代から、ステロイド外用薬とタクロリムス軟膏と

の併用の時代になりつつある。顔や頸部の皮疹にはタクロリムス軟膏がよく効く。体や四肢の発疹では、ステロイド外用薬が現段階では主流である。アトピー性皮膚炎の症状や増悪のパターンに個人差があるように、ステロイド外用薬とタクロリムス軟膏の使い方も個人間でさまざまである。また新しい概念に基づいた外用治療薬の開発も進んでおり、アトピー性皮膚炎のよりよい薬物療法が確立されていくものと思われる。

文 献

- 1) 古賀哲也, 古江増隆: ステロイド外用剤と抱える問題. MB Derma 54: 86-90, 2001
- 2) Goldman L, Thompson RG, Trice ER: Cortisone acetate in skin disease, Local effect in the skin from topical ap-

- plication and local injection. Arch Derm Syph 65: 177-186, 1952
- 3) 古江増隆: ステロイド外用薬-薬効と使用法, 副作用. 古江増隆, 宮地良樹, 瀧川雅浩 編, アトピー性皮膚炎. 東京, 文光堂, 118-124, 1999
- 4) 江藤隆史: 皮膚疾患治療のポイント, ステロイド外用剤の使い方 混合の是非. 臨床皮膚科 55(5増): 96-101, 2001
- 5) 幸田 弘, 福田英三, 日野由和夫, 他: ステロイド外用剤による副作用. 西日皮膚 40: 177-187, 1978
- 6) 鳥尾周平: 皮膚科領域におけるステロイド療法とその問題点-特にその副作用を中心として-. 西日皮膚 40: 5-24, 1978
- 7) 古江増隆: アトピー性皮膚炎にみられる「赤ら顔」とステロイド外用剤. アレルギー科 4: 536-541, 1997
- 8) 川島 眞, 宮地良樹, 中川秀己, 他: アトピー性皮膚炎の診療に対する患者の認識についてのアンケート調査(第1報). 臨床皮膚科 55: 113-119, 2001

日本小児皮膚科学会雑誌 別刷
第23巻 第2号 2004年11月

アトピー性皮膚炎におけるタクロリムス外用薬のEBM

東京大学医学部 皮膚科

佐伯 秀久

アトピー性皮膚炎におけるタクロリムス外用薬の EBM

佐伯 秀久

EBM of tacrolimus ointment for atopic dermatitis

Hidehisa SAEKI

〈J. Pediat. Dermatol., Vol. 23, No. 2, 2004〉

Key Words : アトピー性皮膚炎, タクロリムス, EBM, 有効性, 安全性

はじめに

1999年に本邦でタクロリムス外用薬 (0.1%軟膏) が16歳以上のアトピー性皮膚炎 (以下AD) 患者に処方可能になって以来, 本剤はAD治療に広く使われるようになってきた。また, 2003年12月からは2歳以上の小児にもタクロリムス外用薬 (0.03%軟膏) の処方が可能になり, 本剤の使用はさらに拡がっていくものと思われる。我々は平成14~16年度厚生労働科学研究「アトピー性皮膚炎の既存治療法のEBMによる評価と有用な治療法の普及」(班長:古江増隆)の一環として, 「タクロリムス外用薬のEBMによる評価」を行った。具体的には, タクロリムスとADとをキーワードとしてMedline (1966~2003) および医学中央雑誌 (1983~2003) による検索を行い, 臨床効果に関する原著論文を渉猟し, タクロリムス外用薬のAD治療における有効性と安全性を評価したので, その結果を報告する。

有効性に関する文献

タクロリムスとADとをキーワードとして (ヒトに限定) 検索すると英語論文149件, 日本語論文109件がヒットし, このなかで臨床効果に関する原著論文は英語論文29件, 日本語論文25件であった。本剤が発売された1999年以前は基剤やステロイド外用薬との比較試験が多く, 2000年以降は長期使用や小児における有効性を解析した論文が多くなっている。

1. 基剤との比較試験

1994年にNakagawaら¹⁾が50名を対象として行ったオープン試験が, 最初の臨床的有効性に関する報告であるが, その後同様の報告が相次ぎ, 現在までに一連の解析対象で重複しているものを除き, 成人ADにおけるタクロリムス外用薬の基剤と比較した有効性を示した主な原著論文は5件^{2)~6)}ある。これらの多くは多施設, 二重盲検試験を行っているが, 中でもHanifinら⁵⁾による632名を対象とした解析は最大規模のもので, 彼らが中等症から重症の成人AD患者を対象として, 基剤のみと0.03%および0.1%のタクロリムス軟膏の3群に分けて検討した結果, 90%以上の全般改善度を示した頻度はタクロリムス軟膏群が

東京大学医学部 皮膚科
Department of Dermatology, Tokyo University

基剤に比して有意に高く、さらに0.1%軟膏群は0.03%軟膏群と比較しても有意に高い有効性が示されている。

2. ステロイド外用薬との比較試験

ステロイド外用薬との比較試験は1997年頃から本邦を初めとして行われているが、顔面および頸部においては0.1%タクロリムス軟膏73例およびプロピオン酸アルクロメタゾン軟膏70例を解析対象とした群間比較試験があり、これによりタクロリムス軟膏の有意に高い効果が示されている⁷⁾。また体幹や四肢においては、0.1%タクロリムス軟膏78例と吉草酸ベタメタゾン軟膏84例との群間比較試験があり、両者でほぼ同等の有効性が示されている⁸⁾。また570名を対象とした大規模な酪酸ヒドロコルチゾン軟膏との比較試験⁹⁾によると、0.1%タクロリムス軟膏は0.03%タクロリムス軟膏より有意に高い有効性が示され、0.1%酪酸ヒドロコルチゾン軟膏と有意差のない効果が認められたとされている。

3. 長期使用の有効性

初期の有効性に関する論文は、数週間から数か月間程度までに使用期間を限定した調査・研究がほとんどであったが、その後さらに長期の使用における有効性の維持についても検討されるようになってきた。Reitamo らが316名の18歳以上AD患者を対象として行った、1年間にわたるタクロリムス単独療法の解析結果では、本剤による全般改善度は使用開始1週間から1年間まで連続的に上昇するとされており¹⁰⁾、また、本邦での長期観察試験の結果¹¹⁾からも、本剤使用開始10週後に90%以上に達した全般改善度は、その後最長で2年間にわたり減弱せず、タクロリムス外用薬の高い有効性が長期に維持されたとされている。

4. 小児ADにおける有効性

Boguniewicz らが180名の小児AD患者を対象として行った多施設、二重盲検試験を最初として、現在までに7件^{12)~18)}の小児ADにおける臨床効果に関する報告がみられた。このうち最も大規模な調査は、Reitamo ら¹⁵⁾が2~15歳の小児AD患者560名を対象として行った多施設、ランダム化二重盲検試験で、彼らによると0.03%およ

び0.1%タクロリムス軟膏は、1%酢酸ヒドロコルチゾン軟膏よりも3週間塗布の比較試験では有意に高い有効性が示され、特に0.1%タクロリムス軟膏は0.03%のものよりもさらに有効であったとされている。Kang ら¹³⁾は最長1年にわたる0.1%タクロリムス軟膏の長期投与試験を行っており、臨床症状は外用開始1週後に著明に改善し、その後1年間有効性は維持されたと報告している。また、本邦では大槻ら¹⁶⁾が2~15歳の小児AD患者221名を対象に3週間塗布のランダム化二重盲検比較試験を行っており、0.03%および0.1%タクロリムス軟膏は基剤に比べて有意に高い有効性が示されたが、0.03%軟膏と0.1%軟膏の間では有意差はなかったと報告している。川島ら¹⁷⁾は2~15歳の小児AD患者214名を対象に1年間塗布のランダム化オープンラベル試験を行っており、1週後以降皮膚症状の改善が認められ、全般改善度が「中等度改善」以上では36週以降で0.03%軟膏群、0.1%軟膏群ともに約90%の改善率を示し、52週まで高い改善率が維持されたと報告している。

安全性に関する文献

1. 成人における安全性

すでに挙げたタクロリムス外用薬の有効性に関する研究のほぼ全てにおいて、同時に本剤の安全性および副作用に関する調査も行われている。これらの中で最も大規模かつ詳細に検討されているのは、Soter らが多施設、二重盲検試験として631名を対象に行った調査¹⁹⁾で、これによると最も多くみられた副作用は局所の灼熱感であり、次いで癢痒であったが、これらはいずれも一過性で使用開始1週間以内にかかなり軽減していた。他に感冒様症状や頭痛などもみられたが、これらは一般人口でも頻度の高い症状で、実際他の同様の調査結果を検討しても、本剤との関連性が証明されるものではなかった。酒皸や痤瘡、毛嚢炎、単純ヘルペスなどもみられたが、いずれも数パーセントまでであった。タクロリムスの血中濃度は約80%の検体で検出限界以下(<0.5ng/ml)であり、5ng/ml以上になったのは1,014検体中3検体

(0.3%) だけで、これらも一過性の上昇であり有害事象とは関係なかった。また本邦での2年間の長期使用における、有害事象の発現内容およびその頻度についての検討によると¹¹⁾、開始1年以内には、やはりほてり感などの使用部位の刺激感が79.2%と多く、毛嚢炎や単純ヘルペスなどの皮膚感染症が20.8%、痤瘡などの随伴症状も11.1%とされている。しかし、開始1年以降のこれらの頻度はいずれも低下傾向にあり、特に刺激感と随伴症状はそれぞれ5.5%および2.2%と著明に減少していた。また臨床検査値異常変動の多くは、合併症あるいは原疾患によるものとされ、1年以降は治験薬剤との因果関係が否定し得ないものはなかった。Fleischerらは、過去に行われた5つの臨床試験(患者総数1,554人)の結果を解析し、タクロリムス軟膏塗布群と基剤塗布群で種々の皮膚感染症の発症率を比較したところ、成人における毛嚢炎以外には、両群間で有意差は認められなかったと報告している²⁰⁾。これらの結果から、タクロリムス外用薬は安全性に大きな問題はないものと結論される。

2. 小児における安全性

成人の場合と同様、有効性を検討した臨床研究の全てにおいて、同時に安全性および副作用の調査も行われている。この中でKangら¹³⁾は最長1年にわたるタクロリムス外用剤の使用に際しての安全性調査をしているが、これによるとやはり成人と同様に、最も一般的に認められた局所の副作用は灼熱感であり、次いで癢痒であった。全身性の副作用としては感冒様症状と頭痛が多かったが、これらはいずれも軽症のものでタクロリムス蓄積量や使用期間との関連性はなく、明らかな季節性などもみられるため、タクロリムスと無関係のものであろうと考えられた。本邦では川島ら¹⁷⁾が1年間の長期投与試験で安全性を評価しており、治験薬塗布部位の刺激感は0.03%タクロリムス軟膏群で50%に、0.1%軟膏群で62%に認められたが、皮疹の改善とともに減少した。また、タクロリムスの血中濃度で3ng/mlを超えたのは0.1%軟膏群の2例のみ(全体で214例)で、これらの症例では皮疹の改善とともに血中濃度は低下し

たと報告している。

ま と め

現在までに得られた臨床知見から、タクロリムス外用薬のADにおける短期および長期の有効性は十分に証明されており、さらに本剤を既存のステロイド外用薬と比較した場合、0.1%タクロリムス軟膏はストロング・クラスのステロイド軟膏とほぼ同等の効果を示すことも実証されている。他方、タクロリムス外用薬の安全性に関しては、副作用として一過性の灼熱感がほぼ全ての研究結果により示されているものの、重篤な全身性副作用はなく、安全性に大きな問題はないものと考えられる。これらタクロリムス外用薬の有効性および安全性に関する検討の多くは無作為、多施設二重盲検試験を行っており、質の高い臨床試験の結果に基づいたものと言える。

文 献

- 1) Nakagawa H, et al: Tacrolimus ointment for atopic dermatitis. *Lancet* 344: 883, 1994.
- 2) FK506軟膏研究会: アトピー性皮膚炎に対するFK506軟膏の濃度設定に関する後期第II相試験(その2), *西日皮膚* 59: 427-435, 1997.
- 3) Ruzicka T et al: A short-term trial of tacrolimus ointment for atopic dermatitis. *N Engl J Med* 337: 816-21, 1997.
- 4) 石橋康正他: アトピー性皮膚炎に対するFK506軟膏剤の前期第II相試験成績, *臨床医薬* 14: 2293-2311, 1998.
- 5) Hanifin JM, et al: Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in adult patients: part I, efficacy. *J Am Acad Dermatol* 44: S28-38, 2001.
- 6) Drake L, et al: The impact of tacrolimus ointment on health-related quality of life of adult and pediatric patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 44: S65-72, 2001.
- 7) FK506軟膏研究会: FK506軟膏第III相比較試験—アトピー性皮膚炎(顔面・頸部)に対するプロピオン酸アルクロメタゾン軟膏との群間比較試験—, *皮膚科紀要* 92: 277-288, 1997.
- 8) FK506軟膏研究会: FK506軟膏第III相比較試験—アトピー性皮膚炎(軀幹・四肢)に対する吉草酸ベタメタゾン軟膏との群間比較試験—, *西日本皮膚科* 59: 870-879, 1997.
- 9) Reitamo S, et al: Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with that of hydrocortisone

- butyrate ointment in adult patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 109 : 547-55, 2002.
- 10) Reitamo S, et al : Safety and efficacy of 1 year of tacrolimus ointment monotherapy in adults with atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 136 : 999-1006, 2000.
 - 11) FK506軟膏研究会 : アトピー性皮膚炎に対するFK506 (タクロリムス) 軟膏の長期観察試験—2年間の成績—, *臨床医薬* 17 : 705-726, 2001.
 - 12) Boguniewicz M, et al : A randomized, vehicle-controlled trial of tacrolimus ointment for treatment of atopic dermatitis in children. *J Allergy Clin Immunol* 102 : 637-44, 1998.
 - 13) Kang S, et al : Long-term safety and efficacy of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in children. *J Am Acad Dermatol* 44 : S58-64, 2001.
 - 14) Paller A, et al : A 12-week study of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in pediatric patients. *J Am Acad Dermatol* 44 : S47-57, 2001.
 - 15) Reitamo S, et al : Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with that of hydrocortisone acetate ointment in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 109 : 539-46, 2002.
 - 16) 大槻マミ太郎他 : FK506 (タクロリムス) 軟膏の小児におけるアトピー性皮膚炎に対する第III相試験—軟膏基剤を対照とした二重盲検群間比較試験—, *臨床医薬* 19 : 569-595, 2003.
 - 17) 川島 眞他 : FK506 (タクロリムス) 軟膏の小児アトピー性皮膚炎患者に対する長期観察試験, *臨床医薬* 19 : 597-636, 2003.
 - 18) Patel RR, et al : The safety and efficacy of tacrolimus therapy in patients younger than 2 years with atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 139 : 1184-1186, 2003.
 - 19) Soter NA, et al : Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in adult patients : part II, safety. *J Am Acad Dermatol* 44 : S39-46, 2001.
 - 20) Fleischer AB Jr, et al : Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis is not associated with an increase in cutaneous infections. *J Am Acad Dermatol* 47 : 562-570, 2002.
- 別刷請求先 : 〒113-8655 文京区本郷7-3-1
 東京大学医学部 皮膚科
 佐伯 秀久

民間療法におけるEBMの評価

福島県立医科大学皮膚科

中村晃一郎 古川 裕利 加藤 保信 金子 史男

民間療法におけるEBMの評価

中村晃一郎 古川 裕利 加藤 保信 金子 史男

民間療法は、本来地域に伝承されるいわゆる補助療法と考えられ、食物、皮膚に塗布するもの、生活環境を変えるものなどが存在する。アトピー性皮膚炎はその経過が長期にわたり、皮膚炎の寛緩再燃を繰り返すため、数多くの民間療法が施行されている。しかしこれらの効果について科学的に検証されているものはみられない。EBMにより民間療法を検討評価するために、アトピー性皮膚炎患者の数、性別、年齢をコントロール群と一致させ、コントロール群と比較する内容で民間療法の有効性、安全性を科学的に解析した文献を検索した。しかし民間療法においてこのような統計調査はわれわれの調べた範囲では見出せなかった。民間療法の有効性、安全性を評価するためには科学的な解析に基づいた検証が不可欠であると考えられる。また不適切な民間療法を施行したことによって多数の副作用が生じた現状が報告されており、不適切な民間療法に関して再認識することが必要であると思われる。

キーワード：アトピー性皮膚炎，EBM，民間療法，不適切療法

はじめに

アトピー性皮膚炎における first line therapy は、皮膚の炎症を軽減するためのステロイド外用療法であり、痒みに対しては抗ヒスタミン剤が用いられる。アトピー性皮膚炎においては経過が長く、皮膚炎の寛緩再燃を繰り返すため、民間療法に頼る傾向がみられる。民間療法は、本来地域に伝承されるいわゆる補助療法と考えられ、食物、外用剤、生活環境を変えるものなどが存在する。民間療法の実態を明らかにするために、民間療法において統計的な解析を行った文献に関して検索を行った。

方法

アトピー性皮膚炎患者の数、性別、年齢をコントロールと一致させ、コントロール群と比較する内容で民間療法の有効性、安全性を統計的に解析した文献を検索した。また民間療法の実態をさらに明らかにするために、民間療法によって生じた増悪例、悪化要因について文献的に検索した。

結果

EBMにもとづいた民間療法を検討するために、アトピー性皮膚炎患者とコントロールと比較する内容で民間療法の有効性、安全性の比較調査を行った文献を検索した。しかし民間療法における大規模な統計調査はわれわれの調べた範囲では見出せなかった。また民間療法によって症状の悪化した症例に関する文献において、皮膚炎の悪化した症例が数多く存在し、それによって被害のある現状が認められた。

考察

アトピー性皮膚炎は慢性に皮膚炎を繰り返し、家族、本人にしばしばアレルギー素因を有する疾患である。アトピー性皮膚炎における first line therapy は、皮膚の炎症を軽減するためのステロイド外用療法であり、また抗ヒスタミン剤は皮膚の痒みを軽減するために用いられる。アトピー性皮膚炎はその経過が長く、皮膚炎の寛緩再燃を繰り返すため、数多くの民間療法が施行されている。民間療法は、本来地域に伝承されるいわゆる補助療法と考えられ、食物、皮膚に塗布するもの、生活環境を変えるものなどが存在する。EBMにもとづいた民間療法を検討するために、アトピー性皮膚炎患者の数、性別、年齢、を健常人と一致させ、コントロールと比較する内容で民間療法を調査し、統計的に解析した文献を検

Koichiro NAKAMURA, M.D., Hirotoishi FURUKAWA, M.D.,
Yasunobu KATO, M.D. and Fumio KANEKO, M.D.
福島県立医科大学皮膚科
〒960-1295 福島市光ガ丘1

索した。しかし民間療法における大規模な統計調査はわれわれの調べた範囲では見出せなかった。民間療法の有効性、安全性を科学的に検証した文献は認められず、アトピー性皮膚炎の治療において民間療法の有効性、安全性を評価するためには、科学的な検討に基づいた検証が不可欠であると思われた。

民間療法による悪化例の検索では民間療法施行によって数多くの副作用が生じている現状が報告されており、その被害実態が明らかにされている^{1,2)}。不適切な民間療法による被害実態は日本皮膚科学会による健康被害調査によって報告されている。入院患者349例の増悪要因としておもにステロイド外用剤使用の中止を唄った不適切治療が44%、ステロイドの誤用1%であり、不適切な民間療法によって症状が悪化した症例が多くを占めている。筆者らが、アトピー性皮膚炎での不適切な民間療法により生じた悪化事例をJ medicine によって文献的に検索したところ、すくなくとも62例の民間療法による悪化事例が認められた³⁾。記載のあった報告例すべてがステロイド外用療法を忌避していた。またこのような民間療法による悪化事例の内容は、ステロイド忌避による皮膚炎の悪化、皮膚炎の悪化に併発し

て生じる合併症、不適切な民間療法による副作用に分類された。合併症の内容として、重篤な感染症（ブドウ球菌熱傷様皮膚症候群など）、腎機能障害、くる病、成長障害、横紋筋融解症などの報告が認められた。

不適切な民間療法が多数存在していることから、不適切な民間療法についての再検討は早急に必要であり、数多くの悪化例がある現状をふまえ、これらに対して患者、医師ともに再認識する必要があると思われた。

文 献

1. 竹原和彦：アトピー性皮膚炎における民間療法の功罪。小児内科 1999；31：383-388
2. 日本皮膚炎科学会，学術委員会，アトピー性皮膚炎不適切治療健康被害実態調査委員会：アトピー性皮膚炎における不適切治療による健康被害の実態調査。日皮会誌 2000；110：1095-1098
3. 中村晃一郎：アトピー性皮膚炎における民間療法の実態について。アレルギーの臨床 2002；22：41-44

Alternative Treatment in Atopic Dermatitis

Koichiro Nakamura, Hirotooshi Furukawa, Yasunobu Kato and Fumio Kaneko

Department of Dermatology, Fukushima Medical University
1, Hikarigaoka, Fukushima, Fukushima 960-1295, Japan

表 題

著 者 名

醫學のあゆみ 別刷

第 卷・第 号： 年 月 日号

サイトカイン・ケモカインとアトピー性皮膚炎

Cytokines and chemokines in atopic dermatitis



中村晃一郎(写真) 玉置邦彦

Koichiro NAKAMURA¹ and Kunihiro TAMAKI²

福島県立医科大学医学部皮膚科学教室¹, 東京大学大学院医学系研究科皮膚科学²

◎アトピー性皮膚炎(AD)は痒みの強い湿疹病変を主体とするアレルギー性皮膚炎であり、日常診療において接する頻度が増えている。本疾患は多因子疾患であるが、その病態にはアレルギー的側面である免疫学的な異常が基盤に存在すると考えられる。免疫疾患の病態で重要な役割を果たすヘルパーT細胞は、その産生するサイトカインからIFN- γ を産生するTh1細胞と、IL-4, IL-5, IL-10を産生するTh2細胞に分類される。AD患者では末梢血レベルではつねにTh2細胞が優位であるが、病変部ではその病態の時期によってそのサイトカイン発現様式が異なる。急性病変ではIL-4, IL-5 mRNAなどのTh2サイトカインが優位であるが、慢性病変ではIFN- γ , IL-12などのTh1サイトカイン発現がみられる。また、ケモカインは近年あらたに見出されたタンパク分子群であるが、AD病変部にはCCケモカインであるTARC/CCL17, MDC/CCL22の発現が認められ、またケモカイン受容体を発現するT細胞として、CLA⁺CCR4⁺細胞が認められる。ADの病態におけるこのようなサイトカイン、ケモカインの複雑なネットワークの最近の知見について、著者らの明らかにしてきたことを中心に最近の知見を述べてみたい。



Key Word: Th2細胞, CCR4, 好酸球, 肥満細胞, TARC

● 末梢血のサイトカイン産生異常からみた病態

アトピー性皮膚炎(AD)の病態には皮膚の乾燥でみられる非アレルギー的側面とアレルギー性素因として免疫担当細胞のサイトカイン機能異常などのアレルギー的側面が関与している。非アレルギー的側面は皮膚の乾燥に伴う角層バリアー機能の破壊であり、またアレルギー的側面は表皮角化細胞、血管内皮細胞、T細胞、白血球、線維芽細胞などの免疫担当細胞の産生するサイトカインによる皮膚炎の病態形成である。AD患者ではその多くに末梢血IgE値の上昇、末梢血好酸球数の増加を認め、家族歴、既往歴にアレルギー性鼻炎、喘息などのアレルギー素因を有する。T細胞はそのサイトカイン産生能からIFN- γ , IL-2を産生するTh1細胞と、IL-4, IL-5を産生するTh2細胞に分類されるが、ADでは末梢血については、血清IgE高値と好酸球増加などIL-4, IL-5を産生する

Th2細胞がその病態を誘導する¹⁾。すなわち、AD患者末梢血中のIL-4, IL-5, IL-13値は増加しており、血清IL-13値は血清IgE値と正の相関を示すように、Th2サイトカイン優位の状態が認められる。また、アレルゲンを用いてAD患者の末梢血を刺激し、そのサイトカイン産生能を検討した場合にTh2サイトカインの亢進を認め、ダニ抗原で皮膚パッチテストを施行し、ダニ抗原特異的T細胞クローンを樹立するとT細胞クローンはIL-4を産生する。このようにAD末梢血においてTh2細胞の機能は亢進しているが、逆にTh1細胞の機能は抑制されており、アレルゲンで刺激した場合に末梢血のIFN- γ 産生能は低下しており、このIFN- γ 産生能の低下は血清IgE値と逆相関を示すことも明らかにされている。

● AD病変部組織におけるサイトカイン反応

T細胞の炎症局所への浸潤には、血管内皮細胞、

表 1 AD の病態に関する Th1 サイトカイン, Th2 サイトカインに関連分子

	Th1 サイトカインに関する分子	Th2 サイトカインに関する分子
T 細胞の産生するサイトカイン	IFN- γ	IL-4, IL-5, IL-10
T 細胞を遊走・活性化するケモカイン	IP-10/CXCL10, Mig/CXCL9	TARC/CCL17, MDC/CCL22
ケモカインレセプター	CCR5, CXCR3	CCR4
転写因子	T-bet STAT-4	GATA-3, c-Maf STAT-6

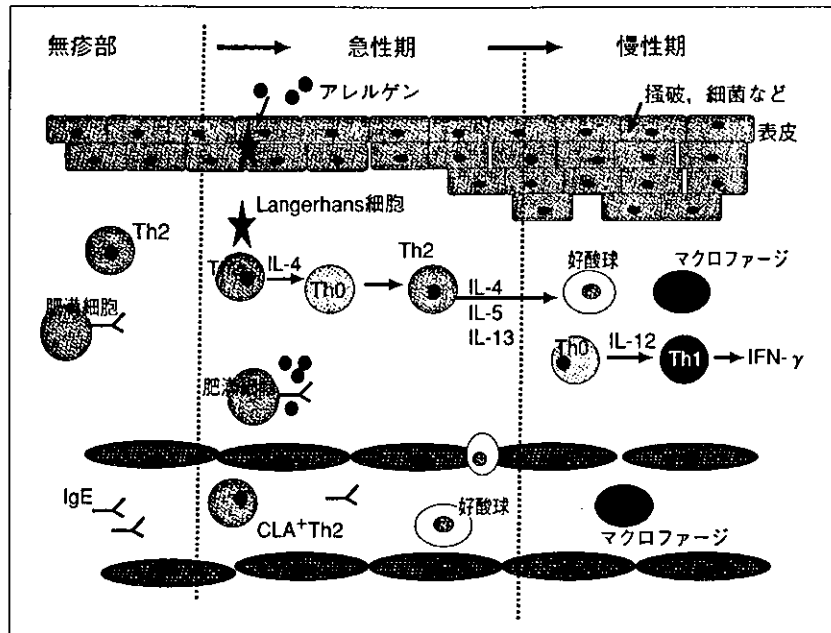


図 1 アトピー性皮膚炎病変部におけるサイトカイン

T 細胞に発現する接着分子などが関与しているが、なかでも CLA (cutaneous lymphocyte associated antigen) が皮膚への T 細胞のホーミングに重要である。アレルギー刺激によって誘導された後、皮膚へ浸潤する T 細胞の CLA 発現を検討すると AD 患者では喘息患者の CLA 発現より高値を示す。すなわち、AD と喘息患者の皮膚 T 細胞における CLA 発現をダニ抗原で刺激した場合、AD 患者由来の場合は CLA⁺T 細胞がダニ抗原に反応するのに対して喘息患者では CLA⁻細胞がダニ抗原に反応する。このことから、CLA が AD 炎症の成立にかかわっていることがわかる。AD 患者から採取した CLA⁺T 細胞 (CD4⁺あるいは CD8⁺T 細胞) はいずれも spontaneous に IL-5, IL-13 を産生しており、皮膚に浸潤する CLA⁺CD4⁺T 細胞はその多くが Th2 細胞であると考えられる。しかしこの結果とは異なり、CLA⁺T 細胞が Th1 細胞に発現するという報告もあり、CLA 発現と Th1/Th2 細胞

の関係は今後の解明が待たれる。

AD 皮膚病変部については末梢血のサイトカインパターンと異なり、皮膚に発現するサイトカインの Th1/Th2 パターンが経時的に変化する。AD 急性病変部の皮膚では IL-4, IL-13 mRNA 発現が有意に増加しており、一方、慢性病変部では IL-4, IL-13 mRNA 発現が減少し、IL-5, IL-12, GM-CSF, IFN- γ mRNA 産生細胞が多くなる²⁾ (図 1)。このサイトカインプロファイルの二相性の変化はアレルギーパッチテストで誘導した皮膚においても証明されており、アレルギー塗布 24 時間後では IL-4 mRNA 発現が多くみられるが、IFN- γ 発現は認められず、逆に 48~72 時間後には IFN- γ mRNA 発現が増加して認められた³⁾。また、AD の治療前後での比較では治療前に皮膚に IFN- γ 発現が高率に認められたが治療後には減少し、慢性化病変部において IFN- γ の関与を示している。Th0 細胞から Th1 細胞への分化に IL-12 が必須

であり、ADの慢性病変で認められるIFN- γ mRNA発現には皮膚に存在する好酸球やマクロファージ由来のIL-12によってTh1細胞の分化が誘導されていると考えられる。これらのTh1細胞、Th2細胞サイトカインと対応するサイトカイン受容体については急性病変ではIL-4R α mRNA発現細胞に多く、慢性病変ではGM-CSFR α 産生細胞に多いことが報告されている。

● ADでのTh2特異的ケモカイン、受容体

1990年代より急速に解明の進められている白血球走化因子ケモカインは8~14 kDaの分泌型タンパクで、構造上CCケモカイン、CXCケモカイン、CX3Cケモカインに分類される。これらはリンパ球、マクロファージ、好酸球を遊走・活性化し、炎症細胞の局所への浸潤を誘導するタンパクとして注目を浴びている。

CCケモカインにはTh2細胞を選択的に遊走・活性化するケモカインとしてTARC (thymus and activation-regulated chemokine)/CCL17, MDC (macrophage-derived chemokine)/CCL22があげられる。また、Th1細胞の遊走に関与するケモカインとしてMig (monokine induced by IFN- γ)/CCL9, IP-10 (interferon-inducible protein-10)/CCL10があげられる。TARC/CCL17を産生する細胞は樹状細胞、血管内皮細胞などであり、MDC/CCL22はおもにマクロファージから産生されるが、いずれもADの病態に関与している。著者らはこれらケモカインとADの病態の関与について興味深い知見を得ている。

まず、AD患者血清中のCCL17値、CCL22値はいずれも高値で、これらは皮疹の重症度、血清ELAM-1値と相関を示す。さらに、これらは治療による皮疹の軽快に伴い減少することから、ADの重症度の指標として有用である^{4,5)}。AD病変部皮膚においてもケモカイン発現が明らかにされており、CCL17は表皮ケラチノサイト(KC)、真皮血管内皮で産生され、CCL22は真皮マクロファージでその発現が認められる。またこれらをリガンドとする受容体にはCCR4がある。

著者らはAD患者末梢血メモリーCD4の陽性細胞の多くがCCR4を発現しており、これらの細



図2 アトピー性皮膚炎病変部(急性期)に浸潤するCCR4⁺T細胞⁶⁾

胞の多数が同時にCLAを発現していることも確認した⁶⁾。さらに、CCR4発現率は重症度に相関してその発現率が増加し、また3週間の治療経過で皮疹の改善に伴いCCR4発現率が著明に減少したことから、CCR4発現率は重症度のマーカーとなりうると考えられる。また、AD皮疹部において多数のCCR4⁺細胞が認められ(図2)、CCR4 mRNA⁺細胞について*in situ* RT-PCR法で検討すると、急性病変部において真皮浸潤細胞の多数がCCR4 mRNA⁺細胞であり、慢性病変の場合と比べて多く認められる⁷⁾。

つぎにCTACK (cutaneous T-cell attracting chemokine)/CCL27は表皮KCが恒常的に産生するCCケモカインで、皮膚以外の臓器では発現がみられず皮膚選択的に発現するケモカインである。AD患者病変部の表皮のCCL27産生能は増強しており、ADや乾癬などの炎症状態ではCCL27産生は亢進することが知られている⁸⁾。AD患者の血清CCL27値は高値であり、この値は血清sIL-2R値、可溶性ELAM-1値、血清CCL17値、血清CCL22値、重症度のいずれとも相関していることを確認した⁹⁾。

CCL27のリガンドであるケモカインとしてCCR10があげられる。CCR10はCLA⁺T細胞や表皮Langerhans細胞などに発現しており、AD皮膚においてもこれらの細胞の浸潤に重要である。また最近、CCR10発現とCCR4発現についての関連が明らかにされてきている。すなわち、健康人末梢血の検討ではCLA⁺CCR10⁺メモリーT細胞の70%近くがCCR4を発現し、CCR10⁺細胞はPMA

刺激下に TNF- α , IFN- γ を産生する¹⁰⁾。また, AD 患者の病変部の浸潤細胞の大部分が CCR4⁺細胞であり, そのうち 30%程度が CCR4, CCR10 を共発現する。CCR10⁺細胞は IL-4 と IL-2 を産生する Th1 細胞と Th2 細胞の両者であった¹¹⁾。このことから, CCR10 および CCR4 を発現する細胞群が一部重複しており, これらの発現が皮膚へのホーミングに重要である可能性が示唆される。

●免疫担当細胞(樹状細胞, ケラチノサイト, 好酸球)のサイトカインと皮膚炎の遷延化

AD において皮膚 Th1, Th2 細胞の分化を誘導する細胞は樹状細胞であり, 樹状細胞の産生する IL-12 などのサイトカインや接着分子発現によって Th1, Th2 細胞への分化が規定される。AD 病変部では CD1a を発現する表皮 Langerhans 細胞(LC)や CD11c を発現する表皮内樹状細胞(inflammatory dendritic epidermal cells: IDEC)が増加している¹²⁾。IDEC はおもに Th1 細胞の分化を誘導することも報告されている。またこれらの細胞は IgE 高親和性受容体である Fc ϵ R I を発現しており, IgE 存在下に抗原提示能が増強され, TNF- α , IL-1 β , MIP-1 β などのサイトカインを産生して AD 病変を惹起する。

さらに AD 病変部ではさまざまな浸潤細胞のアポトーシスの延長が認められており, 皮膚炎の遷延化に関与すると考えられる。AD 患者末梢血中の単球は刺激後に IL-4 によってアポトーシスが誘導されるが, AD 病変部皮膚では不応性となっており, 単球活性化が維持される。これには KC から過剰産生される GM-CSF が単球の生存に関与していると考えられる。また, 慢性病変部では好酸球, マクロファージについても生存延長が認められるが, やはり GM-CSF の関与が存在する。AD 病変部から KC を採取し, この培養液に PMA, IL-4 刺激を加えた系で単球から樹状細胞が誘導できることから, KC による GM-CSF 産生が明らかにされている。搔破などの刺激は KC からの TNF- α 産生を誘導し, 皮膚炎の増悪に関与すると考えられる。

TSLP(thymic stromal lymphopoietin)は胸腺間質細胞から産生されるケモカインで, 樹状細胞を活

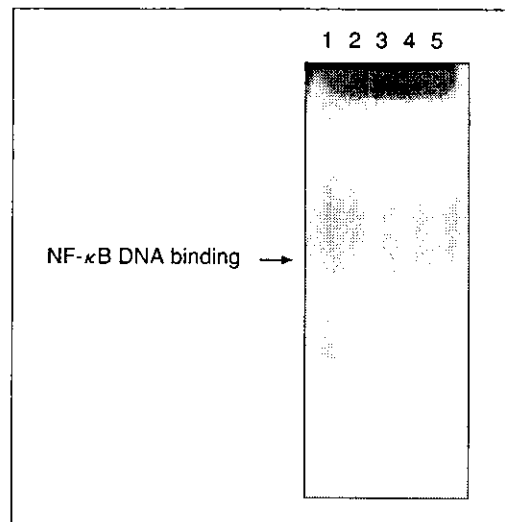


図 3 免疫調節薬におけるアトピー性皮膚炎の NF- κ B DNA 結合能の抑制¹⁹⁾

1: 無刺激, 2: ダニ抗原(10 μ g/ml), 3: ダニ抗原+タクロリムス(10⁻⁸M), 4: ダニ抗原+デキサメタゾン(10⁻⁸M), 5: ダニ抗原+シクロスポリン(10⁻⁸M)。

性化し, 樹状細胞からの TARC/CCL17, MDC/CCL22 産生を誘導するが¹³⁾, また TSLP で刺激した CD11⁺樹状細胞は Th0 細胞から IL-4, IL-5, IL-13 を産生する Th2 細胞を誘導する。最近, KC や線維芽細胞での TSLP 発現が明らかされており, AD 病変 KC においても特異的に TSLP 発現が認められている。

AD の慢性化に関与するサイトカインとしてはつぎのようなものが報告されている。AD 病変部の真皮線維芽細胞は eotaxin/CCL11, RANTES/CCL5, MCP-1/CCL2 産生を増強し, 真皮への好酸球浸潤を誘導する。好酸球から産生される IL-12 は皮膚において, AD の急性期から慢性期への移行におけるリモデリングに関与している。IL-12R β 2 鎖は IL-12 に結合する受容体でシグナル伝達に重要な因子であり, Th1 細胞におもに発現しているが¹⁴⁾, AD 病態下で過剰産生された IL-4 は T 細胞膜上の IL-12R β 2 鎖の発現を抑制するため, 血清はますます Th2 優位に傾くと考えられる。

また, AD 慢性病変では黄色ブドウ球菌のコロナイゼーションが促進される。黄色ブドウ球菌が産生するスーパー抗原である SEB(staphylococcus enterotoxin B)は健常人では CXCR3⁺細胞を誘導

するが、AD患者ではCD4⁺細胞CCR4⁺細胞を誘導し、さらにこのAD患者のCD4⁺細胞はSEBによって誘導されるアポトーシスに関して健常人と比較して不応答性を示すことから、AD患者ではスーパー抗原によるCD4⁺細胞の生存延長が起こっており、黄色ブドウ球菌によるADの病態悪化に関与する可能性が示唆された。このアポトーシスの抑制についても、IL-4によって誘導されていることが報告されている¹⁵⁾。

● サイトカイン異常を規定する遺伝子

AD患者の多くに血清IgE高値、抗原特異的IgEが存在することから、AD関連遺伝子であるサイトカイン(IL-3, IL-4, IL-5, IL-13, GM-CSF)遺伝子の異常が生じていることが指摘されている。サイトカイン遺伝子の存在する5q31.1~q33領域ではIL-4遺伝子プロモーター領域の変異(-590C/T)が存在し、血清IgE値との相関が報告されている。この変異によりIgEクラススイッチに関与するIL-4が転写活性の変化を誘導し、IgE産生亢進を誘導する可能性を示している。また、AD関連遺伝子としてFcεRI遺伝子、IL-4受容体α鎖の遺伝子変異が存在する。また、著者らはTh1ケモカインであるMIP-1αではexon領域(954, 1245, 1728, 1771)に塩基配列変異発現の頻度の増加が認められており、この結果はADの病態におけるMIP-1α遺伝子の関与を示唆している¹⁶⁾。また、ADにおけるIL-13, eotaxinなどの遺伝子多型を報告している¹⁷⁾。このようにADは単一の遺伝子の異常に起因する疾患ではないが、サイトカイン、ケモカインをめぐる複数の遺伝子の関与について数多くの報告が得られている。

● 免疫調節薬によるサイトカイン、ケモカインの制御

ADでは治療薬としてステロイド外用薬、タクロリムスなどが使用され有効性が示されているが、サイトカインに関連する分子レベルでの制御機構が明らかにされている。ステロイドは細胞内のグルココルチコイド受容体(GCR)に結合することによってGCRが転写調節因子に結合し、サイトカイン発現を抑制することが知られている。標的分子

としてサイトカイン(IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-11, IL-13, TNF-α), ケモカイン(IL-8, RANTES, MIP-1α, MCP-1, GM-CSF), 接着分子発現(ICAM-1, VCAM-1, E-selectin)などがあり、薬剤によるサイトカイン転写活性の抑制が報告されている。

タクロリムスはカルシニューリン阻害薬であり、T細胞のNF-AT(nuclear factor of activated T-cell)活性を抑制することによってTh1, Th2サイトカイン(IL-2, IL-4, IL-5, IL-13, GM-CSFなど)産生を抑制するが、さらに肥満細胞からのヒスタミンやTNF-αの産生、樹状細胞の抗原提示作用やサイトカイン産生をも抑制する。NF-ATの抑制には転写因子であるactivator protein-1(AP-1)の協調作用も示されているが、さらにNF-κBの活性調節もあると考えられる¹⁸⁾。

シクロスポリンはタクロリムスと同様のカルシニューリン阻害薬である。タクロリムスがmacrophilin 12に結合するのに対して、シクロスポリンはcyclophilinに結合することによってカルシニューリン活性を抑制する。著者らは、AD患者末梢血により過剰産生されているTARC/CCL17産生はこれらのカルシニューリン阻害薬によって顕著に抑制されることを報告した¹⁹⁾(図3)。

● おわりに

ADの病態で明らかにされているサイトカイン、ケモカインの関与について報告した。いまやもともと日常的な皮膚疾患でありながら未知の部分の多かったADであるが、浸潤T細胞におけるCLAの作用、ケモカイン発現と病態の相関、樹状細胞によるTh1・Th2細胞の誘導の機序、さらに関連遺伝子の存在など、その病態について多くのことが明らかになりつつある。近い将来、ADの成因の把握、有効な治療などについてあらたな展望が開けることが期待される。

文献

- 1) Novak, N. et al. : *J. Allergy Clin. Immunol.*, 112 : S128-S139, 2003.
- 2) Hamid, Q. et al. : *J. Clin. Invest.*, 94 : 870-876, 1994.
- 3) Grewe, M. et al. : *Lancet*, 343 : 25-26, 1994.
- 4) Kakinuma, T. et al. : *J. Allergy Clin. Immunol.*, 107 :

- 535-541, 2001.
- 5) Kakinuma, T. et al. : *Clin. Exp. Immunol.*, **127** : 270-273, 2002.
- 6) Wakugawa, M. et al. : *J. Invest. Dermatol.*, **117** : 188-196, 2001.
- 7) Zheng, X. et al. : *J. Dermatol.*, **30** : 26-32, 2003.
- 8) Homey, B. et al. : *Nat. Med.*, **8** : 157-165, 2002.
- 9) Kakinuma, T. et al. : *J. Allergy Clin. Immunol.*, **111** : 592-597, 2003.
- 10) Hudack, S. et al. : *J. Immunol.*, **169** : 1189-1196, 2002.
- 11) Vestergaard, C. : *Br. J. Dermatol.*, **149** : 457-463, 2003.
- 12) Novak, N. et al. : *J. Invest. Dermatol.*, **119** : 842-849, 2002.
- 13) Soumelis, V. et al. : *Nat. Immunol.*, **3** : 673-680, 2002.
- 14) Rogge, L. et al. : *J. Exp. Med.*, **185** : 825-831, 1997.
- 15) Wang, C. T. et al. : *J. Immunol.*, **171** : 1102-1108, 2003.
- 16) Xin, X. et al. : *Genes Immun.*, **2** : 156-158, 2001.
- 17) Tsunemi, Y. et al. : *J. Dermatol. Sci.*, **29** : 222-228, 2002.
- 18) 中村晃一郎 : アレルギー科, **17** : 283-290, 2004.
- 19) Furukawa, H. et al. : *J. Dermatol. Sci.* (in press)

人に、環境に、やさしい医薬品づくり。

Hope for all people's health



たゆまぬ研究の歴史と
ミノファーゲン独自のノウハウが
生かされています。

肝臓疾患用剤
アレルギー用薬

強力ネオミノファーゲン®

グリチルリチン製剤 STRONGER NEO-MINOPHAGEN C
包装 20mL×10管、20mL×30管、5mL×5管、5mL×50管

薬価基準収載 (健保略称 強ミノC)

「効能・効果」、「用法・用量」、「禁忌を含む使用上の注意」等は、現品添付文書をご参照ください。
*資料は当社学術部担当者にご請求ください。

MTC 株式会社 ミノファーゲン 製薬

資料請求先 〒107-0052 東京都港区赤坂8-10-22 TEL 03(3402)6201(代)

03.12



アトピー性皮膚炎と免疫

アトピー性皮膚炎（AD）では外来抗原の暴露，ストレス，疲労により皮疹，痒みが増悪する。その病態にはバリア機能異常や，アレルギー炎症としての細胞性免疫異常が存在している。近年 TARC/CCL17 や MDC/CCL22 などのサイトカインの免疫異常がその病態形成に大きく関与することが明らかとなった。最近明らかにされている AD の悪化因子に関与するサイトカイン，ケモカインの作用を中心にその病態について解説する。

a. アトピー性皮膚炎の診断基準

アトピー性皮膚炎（AD）は慢性に経過する皮膚炎であり，遺伝，環境因子などの因子がその病態に関与している。その診断には日本皮膚科学会の診断基準が広く用いられている。AD は痒痒，特徴的分布が慢性，反復性に経過し，しばしば既往歴，家族歴にアレルギー疾患（気管支喘息，アレルギー性鼻炎，結膜炎，AD）のアトピー素因を有することが述べられている。皮疹の特徴として左右対称性に前額部，眼囲，口囲，口唇，耳介周囲，頸部，四肢関節部，躯幹などの好発部位に生じる¹⁾。

b. AD にみられる免疫異常

AD における免疫異常として，IL-4，IL-5 などのサイトカインの産生亢進，STAT6 をはじめとする Th2 シグナル伝達の亢進，B 細胞の IgE 産生亢進などがあり，Th2 反応の関与が示されている。しかし慢性病変では Th1 反応の関与が報告されており，そのサイトカインレベルは末梢血，病変部皮膚で必ずしも一致せず，AD におけるサイトカイン調節が複雑であることを示している。

1) AD の病態に関与する免疫担当細胞，サイトカイン・ケモカイン

AD は慢性再発性皮膚炎であり，その病態として，バリア機構の破綻に代表される非アレルギー的側面に，Th1・Th2 サイトカイン産生異常に示されるアレルギー的側面が存在している。AD の病態への Th2 サイトカインの関与として，AD 患者末梢血から採取した T 細胞をダニ抗原とともに培養すると，これらの T 細胞が IL-4，IL-5，IL-13 を過剰に産生することが報告されている。またこれらの細胞の多くは CLA（cutaneous lymphocyte-associated antigen）を発現し，皮膚への

ホーミング受容体を有する。AD の急性病変には IL-4, IL-5 mRNA 発現細胞が浸潤するが、慢性病変では IL-12 mRNA, IFN- γ mRNA 発細胞が認められるなど、慢性病変での Th1 サイトカインの関与が指摘されている²⁾。AD の IFN- γ 産生能と IgE 産生に関して、AD 患者末梢血をダニ抗原刺激下に培養した場合、ダニ抗原特異的 IgE 値が低値の患者群では、IgE 高値群のそれに比べて高い IFN- γ 産生能を示すことが報告され、AD の IgE 産生抑制に Th1 サイトカインが重要であることが明らかにされている。

2) AD と Th2 サイトカイン

最近 Th2 サイトカインに関与するケモカインとして TARC (thymus and activation regulated chemokine)/CCL17, MDC (macrophage derived chemokine)/CCL22 が報告された。TARC は、単球由来の樹状細胞、血管内皮細胞などから産生され、MDC はマクロファージから産生される。筆者らの検討では、アトピー性皮膚炎患者 (40 名) の血清 TARC 値は、健常人、乾癬患者のそれに比べて有意に高値を示した³⁾。AD 患者の血清 TARC 値は平均 $2,338.7 \pm 302.8$ pg/ml、乾癬患者は 256.3 ± 25.3 pg/ml、健常人は 215.3 ± 26.8 pg/ml であり、AD 患者の血清 TARC 値は有意に高値であった。また重症度と相関しており、治療後、皮疹の改善に伴い、血清 TARC 値は減少した。AD 患者の血清 TARC 値は、末梢血好酸球数、血清 sE-selectin 値と正の相関を示した。TARC の産生細胞にケラチノサイト (KC)、樹状細胞などが報告されている。AD 患者の皮疹部を免疫組織学的に検討すると、急性期、慢性期の病変部の表皮 KC で TARC の強い発現を認め、Th1 サイトカインが優位とされる乾癬表皮の TARC 発現は軽度であった。これらの結果は、AD モデルマウスといわれる Nc/Nga マウスの皮疹部における TARC の染色結果と一致していた。すなわち Nc/Nga マウスの皮疹部の表皮に TARC 産生を認め、*in vivo* においても皮膚炎への TARC 産生の関与が示されている⁷⁾。

またヒト KC の TARC 産生増強に IFN- γ と TNF- α による共刺激が関与することが明らかになっており、Th1 細胞由来の IFN- γ が Th2 細胞の遊走にかかわることが示されている。KC からの TARC の産生調節には、さらに IL-4 や TGF- β による産生抑制も報告されている⁴⁾。

TARC と同様に Th2 ケモカインである MDC に関しても、AD 患者の血清 MDC 値は、健常人に比べて有意に高値であり、TARC と同様に皮疹の軽快に伴って血清 MDC 値が低下した。また皮疹部における MDC 産生細胞は真皮の樹状細胞、マクロファージであることが確認された。以上から、AD において TARC, MDC などの CC ケモカインが重要であり、これらが末梢血好酸球増多、血清 IgE 値高値などの Th2 細胞優位の状態に重要であると考えられる。しかし、乾癬病変部において TARC が真皮血管内皮細胞に発現し、その周囲に CCR4 陽性細胞が浸潤するという報告もあり、ケモカインとその受容体発現パターンについてはさらに今後の検討が必要であると思われる。

TARC のリガンドとして CCR4 (CC ケモカイン受容体 4) が知られており、CCR4 陽性メモリー T 細胞は主として IL-4 を産生する。筆者らは CCR4 および CXC ケモカイン受容体 3 (CXCR3) 発現について、AD 患者の末梢血単核球を用いて検討した。PMA, イオノマイシン刺激下に末梢血

CCR4 陽性 T 細胞は IL-4 を産生し、CXCR3 陽性 T 細胞は IFN- γ を産生することから、CCR4 陽性メモリー T 細胞が Th2 ないしは Th0 細胞であり、CXCR3 細胞は Th1 細胞であることを確認した。また末梢血単核球中の CD45RO 陽性メモリー T 細胞中の CCR4 発現率を検討すると、AD 患者で平均 $25.6 \pm 6.1\%$ 、乾癬患者で $3.7 \pm 2.0\%$ 、健常人で $5.24 \pm 1.1\%$ であり、AD 患者の末梢血に占める CCR4 陽性細胞数は有意に高値であり、AD の末梢血の T 細胞は、健常人に比べて CCR4 陽性 Th2 細胞が増加していると考えられた⁵⁾。また AD 患者のメモリー CCR4 陽性 T 細胞の 24.9% が CLA を発現しており、これに対して CXCR3 陽性細胞は 1.3% のみが CLA 陽性であった。また AD 急性・慢性病変部における CCR4 mRNA 陽性細胞数について *in situ* PCR 法で検討すると、急性病変部における CCR4 mRNA 陽性細胞数は、慢性病変部と比べて増加した。末梢血においても CCR4 発現率は重症度に相関しており、また 3 週間の治療経過で皮疹の改善に伴い CCR4 発現率が著明に減少し、CCR4 発現率は、重症度のマーカーとなりうる可能性が示唆された。

また CCR4 陽性細胞以外にも皮膚に浸潤する CLA 陽性メモリー T 細胞が CCR10 (CC ケモカイン受容体 10) を発現し、このリガンドである CTACK (cutaneous T cell attracting chemokine)/CCL27 が表皮 KC から特異的に産生されることが報告されている⁶⁾ (図 20-1)。AD 病変部の表皮 KC の CTACK 産生細胞は増加しており、真皮の CCR10 陽性細胞の増加を認めた。AD 病変部では CCR10 陽性細胞は IL-4 と IL-2 を産生し、CCR4 陽性細胞の一部に CCR10 陽性細胞が認められる⁷⁾。CCR4 陽性細胞と CCR10 陽性細胞の両者が皮膚炎の形成に必須であるという報告もみられる⁸⁾。

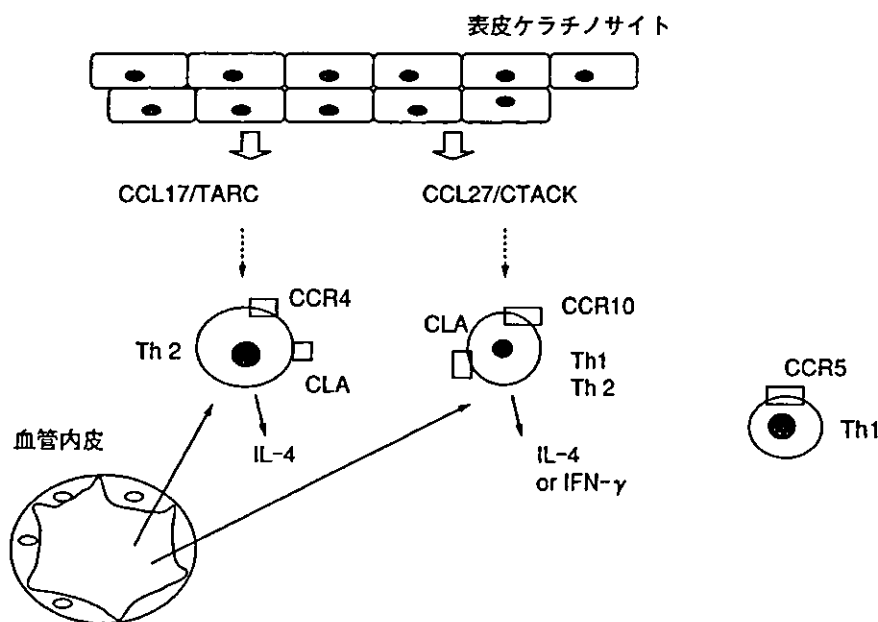


図 20-1 アトピー性皮膚炎におけるケモカインによる T 細胞の遊走