

## 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., Hirotoshi 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<sup>1, 2)</sup>。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<sup>3)</sup>。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)、胃機能障害、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

---

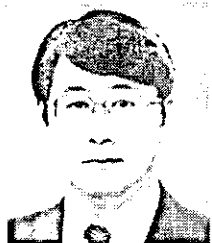
---

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 NAKAMURA<sup>1</sup> and Kunihiko TAMAKI<sup>2</sup>

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

◎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- $\gamma$ 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- $\gamma$ , 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<sup>+</sup>CCR4<sup>+</sup>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。



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- $\gamma$ , 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<sup>1)</sup>。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- $\gamma$ 産生能は低下しており、このIFN- $\gamma$ 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 の病態に関与する Th1 サイトカイン, Th2 サイトカインに関連分子

	Th1 サイトカインに関与する分子	Th2 サイトカインに関与する分子
T 細胞の産生するサイトカイン	IFN- $\gamma$	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	GATA-3, c-Maf
	STAT-4	STAT-6

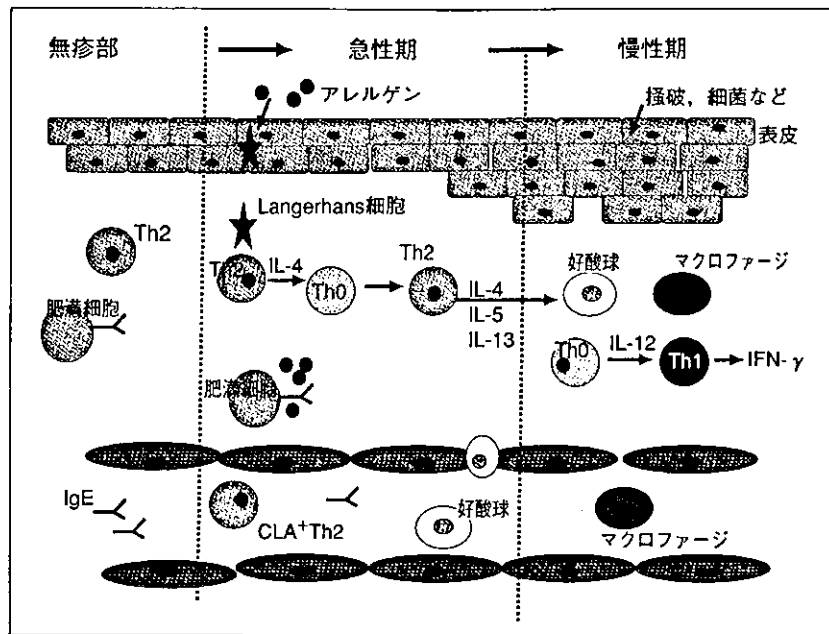


図 1 アトピー性皮膚炎病変部におけるサイトカイン

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。アレルゲン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<sup>+</sup>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<sup>-</sup>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<sup>+</sup>T 細胞 (CD4<sup>+</sup>あるいは CD8<sup>+</sup>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<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>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<sup>+</sup>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- $\gamma$  mRNA 産生細胞が多くなる<sup>2)</sup>(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ゲン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、アレルゲン塗布 24 時間後では IL-4 mRNA 発現が多くみられるが、IFN- $\gamma$  発現は認められず、逆に 48~72 時間後には IFN- $\gamma$  mRNA 発現が増加して認められた<sup>3)</sup>。また、AD の治療前後での比較では治療前に皮膚に IFN- $\gamma$  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- $\gamma$  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- $\gamma$  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 $\alpha$  mRNA発現細胞に多く、慢性病変ではGM-CSFR $\alpha$ 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- $\gamma$ )/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<sup>4,5)</sup>。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

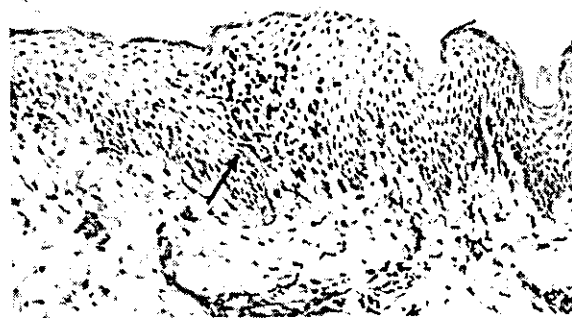


図2 アトピー性皮膚炎病変部(急性期)に浸潤するCCR4<sup>+</sup>T細胞<sup>6)</sup>

胞の多数が同時にCLAを発現していることも確認した<sup>6)</sup>。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<sup>+</sup>細胞が認められ(図2)、CCR4 mRNA<sup>+</sup>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<sup>+</sup>細胞であり、慢性病変の場合と比べて多く認められる<sup>7)</sup>。

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<sup>8)</sup>。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<sup>9)</sup>。

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<sup>+</sup>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<sup>+</sup>CCR10<sup>+</sup>メモリーT細胞の70%近くがCCR4を発現し、CCR10<sup>+</sup>細胞はPMA

刺激下に  $\text{TNF-}\alpha$ ,  $\text{IFN-}\gamma$  を産生する<sup>10)</sup>。また, AD 患者の病変部の浸潤細胞の大部分が  $\text{CCR4}^+$  細胞であり, そのうち 30% 程度が  $\text{CCR4}$ ,  $\text{CCR10}$  を共発現する。  $\text{CCR10}^+$  細胞は  $\text{IL-4}$  と  $\text{IL-2}$  を産生する  $\text{Th1}$  細胞と  $\text{Th2}$  細胞の両者であった<sup>11)</sup>。このことから,  $\text{CCR10}$  および  $\text{CCR4}$  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  $\text{Th1}$ ,  $\text{Th2}$  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  $\text{IL-12}$  などのサイトカインや接着分子発現によって  $\text{Th1}$ ,  $\text{Th2}$  細胞への分化が規定される。 AD 病変部では  $\text{CD1a}$  を発現する表皮 Langerhans 細胞 (LC) や  $\text{CD11c}$  を発現する表皮内樹状細胞 (inflammatory dendritic epidermal cells : IDEC) が増加している<sup>12)</sup>。 IDEC はおもに  $\text{Th1}$  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  $\text{IgE}$  高親和性受容体である  $\text{Fc}\epsilon\text{R1}$  を発現しており,  $\text{IgE}$  存在下に抗原提示能が増強され,  $\text{TNF-}\alpha$ ,  $\text{IL-1}\beta$ ,  $\text{MIP-1}\beta$  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  $\text{IL-4}$  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  $\text{GM-CSF}$  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  $\text{GM-CSF}$  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  $\text{PMA}$ ,  $\text{IL-4}$  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  $\text{GM-CSF}$  産生が明らかにされている。 搔破などの刺激は KC からの  $\text{TNF-}\alpha$  産生を誘導し, 皮膚炎の増悪に関与すると考えられる。

$\text{TSLP}$  (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

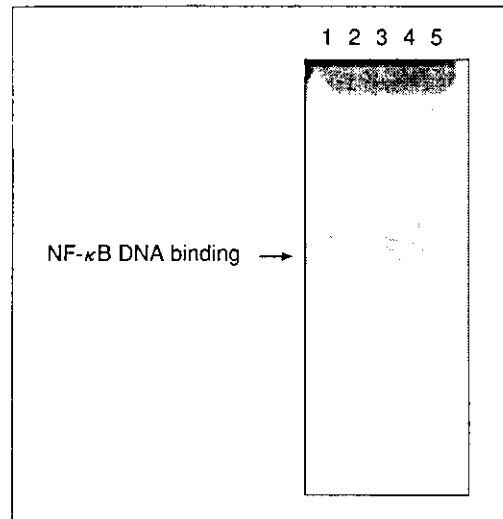


図 3 免疫調節薬におけるアトピー性皮膚炎の  $\text{NF-}\kappa\text{B}$  DNA 結合能の抑制<sup>19)</sup>

1: 無刺激, 2: ダニ抗原 ( $10\mu\text{g/ml}$ ), 3: ダニ抗原+タクロリムス ( $10^{-8}\text{M}$ ), 4: ダニ抗原+デキサメタゾン ( $10^{-8}\text{M}$ ), 5: ダニ抗原+シクロスポリン ( $10^{-8}\text{M}$ ).

性化し, 樹状細胞からの  $\text{TARC/CCL17}$ ,  $\text{MDC/CCL22}$  産生を誘導するが<sup>13)</sup>, また  $\text{TSLP}$  で刺激した  $\text{CD11}^+$  樹状細胞は  $\text{Th0}$  細胞から  $\text{IL-4}$ ,  $\text{IL-5}$ ,  $\text{IL-13}$  を産生する  $\text{Th2}$  細胞を誘導する。 最近, KC や線維芽細胞での  $\text{TSLP}$  発現が明らかされており, AD 病変 KC においても特異的に  $\text{TSLP}$  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  $\text{eotaxin/CCL11}$ ,  $\text{RANTES/CCL5}$ ,  $\text{MCP-1/CCL2}$  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  $\text{IL-12}$  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。  $\text{IL-12R}\beta 2$  鎖は  $\text{IL-12}$  に結合する受容体でシグナル伝達に重要な因子であり,  $\text{Th1}$  細胞におもに発現しているが<sup>14)</sup>, AD 病態下で過剰産生された  $\text{IL-4}$  は T 細胞膜上の  $\text{IL-12R}\beta 2$  鎖の発現を抑制するため, 血清はますます  $\text{Th2}$  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  $\text{SEB}$  (staphylococcus enterotoxin B) は健常人では  $\text{CXCR3}^+$  細胞を誘導



するが、AD 患者では CD4<sup>+</sup>細胞 CCR4<sup>+</sup>細胞を誘導し、さらにこの AD 患者の CD4<sup>+</sup>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<sup>+</sup>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<sup>15)</sup>。

### ● 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 FcεR1 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<sup>16)</sup>。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<sup>17)</sup>。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<sup>18)</sup>。

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<sup>19)</sup>(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  
 ミノファージェ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ジェン®

グリチルリチン製剤 STRONGER NEO-MINOPHAGEN C 薬価基準収載 (健保略称 強ミノC)

包装 20mL×10管、20mL×30管、5mL×5管、5mL×50管

「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。

 株式会社 ミノファージェン製薬

資料請求先 〒107-0052 東京都港区赤坂8-10-22 TEL03(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 は掻痒, 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, 軀幹などの好発部位に生じる<sup>1)</sup>。

### 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- $\gamma$  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<sup>2)</sup>。ADのIFN- $\gamma$ 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- $\gamma$ 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<sup>3)</sup>。AD患者の血清TARC値は平均 $2,338.7 \pm 302.8$  pg/ml、乾癬患者は $256.3 \pm 25.3$  pg/ml、健常人は $215.3 \pm 26.8$  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<sup>7)</sup>。

またヒトKCのTARC産生増強にIFN- $\gamma$ とTNF- $\alpha$ 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- $\gamma$ 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- $\beta$ による産生抑制も報告されている<sup>4)</sup>。

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- $\gamma$  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<sup>5)</sup>. 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<sup>6)</sup> (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<sup>7)</sup>. 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<sup>8)</sup>.

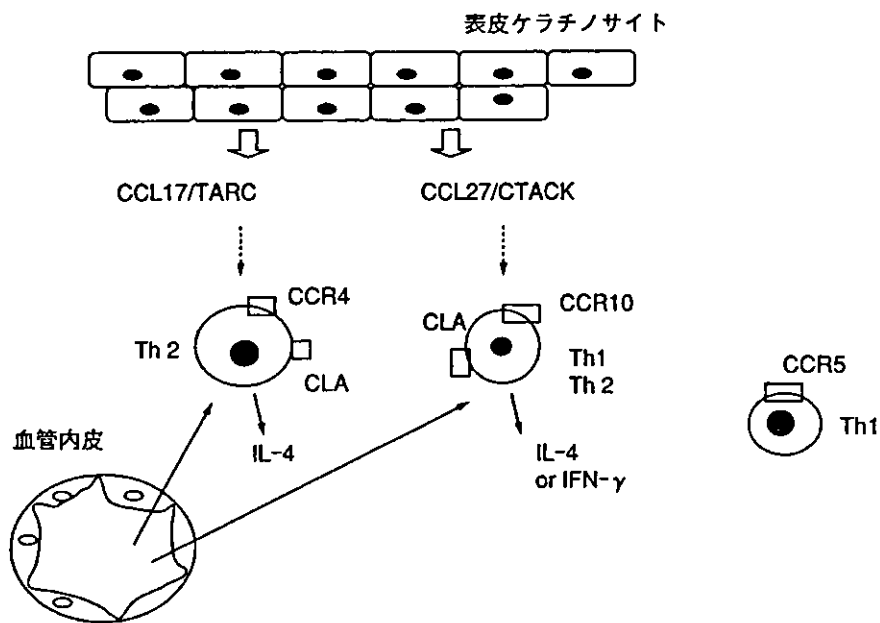


図 20-1 アトピー性皮膚炎におけるケモカインによる T 細胞の遊走

### 3) AD における好酸球の役割

好酸球は AD でエフェクター細胞として機能しその病態に関与している。好酸球は MBP (major basic protein), ECP (eosinophil cationic protein), EDN (eosinophil derived neurotoxin) などの顆粒蛋白を産生し組織障害を誘導する。末梢血中のこれらのメディエーターは、AD で高値を示し、重症度と相関することが報告されている。

好酸球は CCR3 (CC ケモカイン受容体 3) を発現し、このリガンドである eotaxin-1/CCL11 や RANTES/CCL5 が炎症局所で産生されることによって CCR3 を発現する好酸球が炎症部位に集積する。早期炎症の形成に重要である。AD では表皮 KC, 血管内皮, 線維芽細胞から産生される eotaxin-1 発現があり, CCR3 陽性細胞の浸潤を誘導する。AD 病変部の血管周囲には CCR3 陽性細胞が認められる。また eotaxin-1 と類似構造を示す eotaxin-2/CCL24, eotaxin-3/CCL26 は, eotaxin-1 と同程度に好酸球の生存, 活性化を誘導することが報告されている。さらに eotaxin 1~3 は好酸球の脱顆粒に関与することが報告されており, 好酸球の活性化, エフェクター機能に関与する可能性が示されている<sup>9)</sup>。また好酸球は IL-4, IL-5, IL-13, IL-12, PDGF, TGF- $\beta$  などのサイトカインを産生し, IL-5 は好酸球にオートクラインに働き慢性炎症の増悪に関与している。

AD の皮疹部を観察すると, 好酸球由来の顆粒蛋白が真皮に沈着する像が認められる。AD 患者由来の T 細胞は, IL-5 や IL-13 を産生し, また末梢血 CLA 陽性 T 細胞は IL-5 を産生している。IL-5 は好酸球の生存, 寿命を延長し, 好酸球の生存に大きな役割を果たしている。皮膚 KC は GM-CSF, eotaxin-1, RANTES, IL-16 などのサイトカインを産生しており, これらのサイトカインは好酸球の遊走, 活性化を誘導する。GM-CSF は KC から産生され好酸球の寿命延長に関与するが, AD では KC から GM-CSF 過剰産生があり, GM-CSF は, 樹状細胞の成熟の誘導のみならず好酸球の生存に関与していると考えられる。

好酸球から産生される RANTES は eotaxin-1 と同様に CCR3 をリガンドとするケモカインであり, 好酸球の遊走活性作用を有している。RANTES をアレルギー患者に皮内注射した場合に好酸球, メモリー T 細胞の浸潤が生じ, この浸潤には MBP の脱顆粒を伴っていた。このことから RANTES は好酸球の脱顆粒や接着も誘導し活性化作用を有していると考えられる。アレルギー患者にアレルゲン誘発性アレルギー反応を誘発し好酸球浸潤を誘導した場合, 6 時間で eotaxin-1 が出現し, 24 時間で RANTES, eotaxin-2 が出現し, さらに遅れて MCP-4/CCL13 が出現する。これらのケモカインの出現時期は異なり, 好酸球浸潤において異なる役割をしていることが推測される。なお RANTES 受容体には CCR3 以外に CCR1, CCR5 などがあり, RANTES を介する系は好酸球のみではなく, マクロファージや T 細胞の活性化にも関与する。

AD 患者の病変部の表皮 KC は RANTES を産生し, 基底層に RANTES mRNA 発現が認められる<sup>10)</sup>。筆者らは, KC から RANTES 産生が認められ, この産生は TNF- $\alpha$  や IFN- $\gamma$  によって増強することを示した。さらにこの RANTES 産生は, IL-4 によって増強されることを報告した。AD では急性期には Th2 優位であるが, さらに慢性期には Th1 関与も示されている。AD 慢性病変で

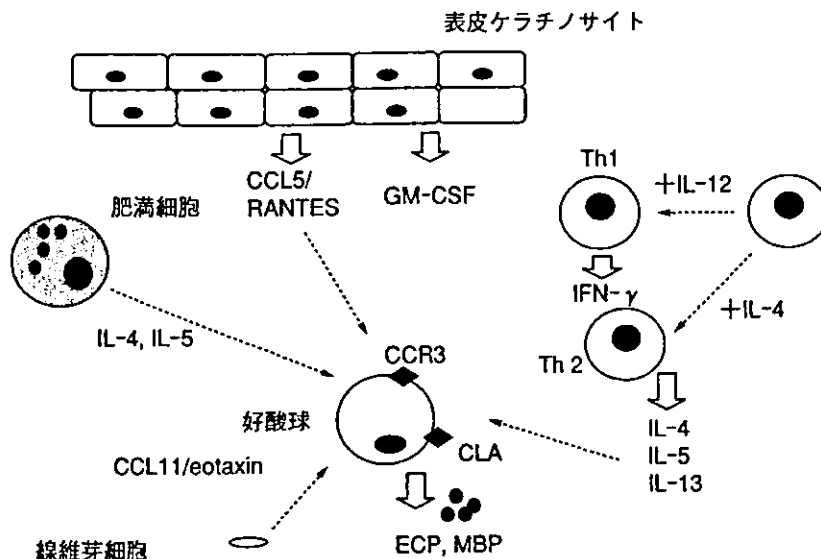


図 20-2 アトピー性皮膚炎における好酸球の活性化

は IL-4 と IFN- $\gamma$  によって RANTES 産生が増強することが推測される。

IL-16 は好酸球活性化作用を有するサイトカインであるが、AD 患者皮膚部で IL-16 発現は増加している。IL-16 による好酸球活性化の機序として、IL-16 による間接的な役割が推測されている。すなわち IL-16 は好酸球からの RANTES, eotaxin-1 産生を誘導し、さらにこれらのケモカインが好酸球の表面に発現する CCR3 を介して好酸球から IL-4 や leukotriene C4 産生を誘導すると考えられ、オートクラインの系が考えられている。AD においても、過剰産生される IL-16 によって RANTES, eotaxin-1 が産生され、これによって好酸球浸潤が誘導される可能性が推測される。

#### 4) AD における感染防御機構

自然免疫系に関与する抗菌ペプチドとして cathelicidine (LL-37),  $\beta$ -defensin (-1, 2) が存在する。 $\beta$ -defensin-2 や LL-37 発現は、皮膚炎や皮膚損傷によって誘導されることが報告されている。AD 患者、乾癬患者の皮膚生検組織を検討すると、 $\beta$ -defensin-2 の免疫染色性は、乾癬部位病変で AD 病変部 (急性, 慢性) に比べて高値であった<sup>11)</sup>。逆に AD 病変部の  $\beta$ -defensin-2 mRNA 発現は乾癬病変部に比べて有意に低値であった。 $\beta$ -defensin-2 および LL-37 は黄色ブドウ球菌に対して抗菌活性を示すことから、AD 病変部におけるブドウ球菌に対する易感染性はこれらのペプチドの産生低下に起因する可能性が示唆される。

#### 5) AD と NKT 細胞

NKT 細胞は機能的に NK 細胞と T 細胞の特徴を有しており、パーフォリン、ファスリガンドを産生し、サイトカイン、ケモカインを産生する。自然免疫ではマクロファージなどから産生さ

れる IFN- $\alpha/\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-12, IL-18 によって NKT 細胞が活性化され, NK 細胞による細胞障害を調節する. またヒト NKT 細胞は T 細胞受容体 V $\alpha$ 24 鎖を特異的に発現し, CD1d 抗原によって提示される  $\alpha$ -ガラクトシルセラミドによって活性化する. NKT 細胞は IL-4 や IFN- $\gamma$  を産生し, naive T 細胞に作用し, Th1/Th2 細胞の分化に関与する. ヒト V $\alpha$ 24NKT 細胞には, CD4<sup>+</sup>NKT 細胞, CD4<sup>-</sup>CD8<sup>-</sup>NKT 細胞があり, 近年第 3 の NKT 細胞である CD8 陽性 NKT 細胞が報告されている. CD4<sup>-</sup>CD8<sup>-</sup>NKT 細胞は IFN- $\gamma$  を産生し, CD4<sup>+</sup>NKT 細胞は IFN- $\gamma$ , IL-4, IL-10, IL-13 を産生し, CD8<sup>+</sup>NKT 細胞は IFN- $\gamma$  を産生する. NKT 細胞は CCR2, CCR5, CXCR3 を発現し, CCR4, CCR6 発現は NKT 細胞のサブセットによって異なる. CD4<sup>+</sup>NKT 細胞は CCR4 を発現し, IL-4 を産生する. CD8<sup>+</sup>NKT 細胞や CD4<sup>-</sup>CD8<sup>-</sup>NKT 細胞は CCR1, CCR6 を発現し, それぞれリガンドである MIP-1 $\alpha$ , LARK に反応する.

AD 患者の末梢血単核球中の NKT 細胞数を検討すると, CD4<sup>-</sup>CD8<sup>-</sup>NKT 細胞は健常人に比べて有意に減少していた<sup>12)</sup>. CD4<sup>-</sup>CD8<sup>-</sup>NKT 細胞の多くは刺激下で IFN- $\gamma$  を産生することから, V $\alpha$ 24CD4<sup>-</sup>CD8<sup>-</sup>NKT 細胞の減少によって, Th2 バランスに傾く可能性が推測される. このように NKT 細胞のアレルギー疾患への関与が示されており, Th1/Th2 バランスの改善を誘導する治療への可能性も期待される.

#### 6) AD の痒みとサイトカイン

痒みにはヒスタミンなどの起因为物質が c-fiber を刺激して生じる末梢機序と, オピオイド受容体を介して神経炎症が生じる中枢性機序が存在することが報告されている. AD においても乾燥肌では表皮 KC からの NGF (nerve growth factor) 産生が亢進し, c-fiber から substance P が産生されることによって, 肥満細胞が活性化されるほか, KC から IL-1 産生が誘導される. 痒みの機序には肥満細胞からのヒスタミン, オピオイド以外に Th1 細胞から産生される IL-2 や, KC から産生される IL-1 などの関与が報告されている.

#### 7) AD と Langerhans 細胞, 樹状細胞の活性化

Langerhans 細胞 (LC) や樹状細胞は IgE 受容体を発現し, IgE で刺激した LC は抗原提示能が増強する. AD 病変部では CD86 陽性 LC が増加し抗原提示能が増強していることも報告されている. 樹状細胞とケモカインの関連についてもいくつかの知見が得られている. 末梢血単球を GM-CSF, IL-4 を加えて誘導した単球由来樹状細胞に TSLP (thymic stromal lymphopoietin) を加えると TARC が産生される. AD 患者の表皮には強い TARC 発現を認め, CCR4 陽性細胞浸潤に TSLP の関与が報告されている<sup>13)</sup>. このように単球由来樹状細胞は TARC や MDC を産生することから, これらのケモカインと樹状細胞の関連が AD の病態においても示唆される<sup>14)</sup>.

#### おわりに

AD の病態を免疫学的な観点から解説した. AD における Th1・Th2 のサイトカイン異常には複



雑なネットワーク機構が存在すると考えられる。近年動物モデルにおいてケモカイン受容体による新たな治療法の開発も試みられており、今後アレルギー疾患への新たな治療法の開発が期待される。

- 文献
- 1) 日本皮膚科学会委員会. 日本皮膚科学会・アトピー性皮膚炎の診断基準. 日皮会誌 1994; 104: 1200-1.
  - 2) Grewe M, Gyfko K, Schopf E, et al. Lesional expression of interferon- $\gamma$  in atopic eczema. *Lancet* 1994; 343: 25-6.
  - 3) Kakinuma T, Nakamura K, Wakugawa M, et al. Thymus and activation regulated chemokine (TARC) in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 535-41.
  - 4) Zheng X, Nakamura K, Tojo M, et al. TGF-beta 1 mediated regulation of thymus and activation regulated chemokine (TARC/CCL17) synthesis and secretion by HaCaT cells co-stimulated with TNF-alpha and IFN-gamma. *J Dermatol Sci* 2002; 30: 154-60.
  - 5) Wakugawa M, Nakamura K, Akatsuka M, et al. CC chemokine receptor 4 expression on peripheral blood CD4+ T cells reflects disease activity of atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2001; 117: 188-96.
  - 6) Homey B, Alenius H, Muller A, et al. CCL27-CCR10 interactions regulate T cell-mediated skin inflammation. *Nat Med* 2001; 8: 157-65.
  - 7) Vestergaard C, Deleuran M, Gesser B, et al. Expression of the T-helper 2-specific chemokine receptor CCR4 on CCR10-positive lymphocytes in atopic dermatitis skin but not in psoriasis skin. *Br J Dermatol* 2003; 149: 457-463.
  - 8) Reiss Y, Proudfoot AE, Power CA, et al. CC chemokine receptor (CCR) 4 and the CCR10 ligand cutaneous T cell-attracting chemokine (CTACK) in lymphocyte trafficking to inflamed skin. *J Exp Med* 2001; 194: 1541-7.
  - 9) Badewa AP, Hudson CE, Heiman AS. Regulatory effects of eotaxin, eotaxin-2, and eotaxin-3 on eosinophil degranulation and superoxide anion generation. *Exp Biol Med* 2002; 227: 645-51.
  - 10) Wakugawa M, Nakamura K, Akatsuka M, et al. Expression of CC chemokine receptor 3 on human keratinocytes in vivo and in vitro-upregulation by RANTES. *J Dermatol Sci* 2001; 25: 229-35.
  - 11) Ong PY, Ohtake T, Brandt C, et al. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2002; 347: 1151-60.
  - 12) Takahashi T, Nakamura K, Chiba S, et al. V alpha 24+ natural killer T cells are markedly decreased in atopic dermatitis. *Hum Immunol* 2000; 64: 586-92.
  - 13) Soumellis V, Reche PA, Kanzler H, et al. Human epithelial cells trigger dendritic cell mediated allergic inflammation by producing TSLP. *Nat Immunol* 2002; 3: 673-80.
  - 14) Panne G, Vulcano M, Roncari A, et al. Cutting edge: differential chemokine production by myeloid and plasmacytoid dendritic cells. *J Immunol* 2002; 169: 6673-6.

〈中村晃一郎〉



## 接触皮膚炎

---

接触皮膚炎とはいわゆる「かぶれ」のことであるが、その臨床像および病理組織学的所見としては急性および慢性の湿疹である。接触皮膚炎は通常、一次刺激性のものとアレルギーのものとの分けられる。

ある個体が、ある物質に感作された場合、その同じ個体が再び同一の物質に接触した場合に起こる反応がアレルギー性皮膚炎である。

アレルギー性接触皮膚炎（以下、接触皮膚炎）は、したがって「感作相」と実際に症状として認められている「惹起相」とに分けられる。

接触皮膚炎の存在については、すでに1840年 Fuchs によって記載されている。その後1911～1926年にかけての一連の論文が、Bloch と Steiner-Woerlich によって発表された。そこで彼らは、サクラソウからの抽出液を用いることによって、現在「感作相」と考えられているものの存在をヒトにおいて明らかにしている。「惹起相」の存在を示すものであり、現在でも診断として用いられている「パッチテスト」は、1896年に Jadassohn によって行われている。

1936年に Landsteiner と Jacob は、単純化学物質が接触皮膚炎を起こすためには（つまり、感作するためには）蛋白と結合することが必要であることをモルモットを使った実験で明らかにした。また、1942年 Landsteiner と Chase は感作したモルモットの腹腔浸出液中の細胞を、別の感作されていないモルモットに移すことによって、感作されていないモルモットに感作を transfer できることを証明した。これらのことから接触皮膚炎は、細胞を介しての免疫反応 cell-mediated immunity であることが証明された。また、感作が成立するためには、感作する部位である皮膚と所属リンパ節との間がリンパ管によってつながっていることが必要であることが示された。

1911年に Bloch は、ある物質に感作されたヒトは、類似した化学構造を有する物質にも感作されることのあることを明らかにしたが、これは現在交叉感作とよばれているものの存在を明らかにしたことになる。1939年には Epstein によって、日光接触皮膚炎が存在することも明らかにされた。さらに、1929年に Sulzberger は cardiac injection によって、Chase は1946年に経口投与することによって、それに続いて同一物質を投与した場合、誘導されるはずの接触皮膚炎が抑制されることを明らかにしている。

その後、接触皮膚炎における免疫現象の解析は、主としてマウスを用いて行われてきている。したがって、以下に述べることもその多くはマウスによる研究によっている。

# アトピー性皮膚炎 —民間療法と心身医学

1-3

## A 皮膚科から

中村良一郎・加藤保信

### 1 はじめに

アトピー性皮膚炎は、慢性に経過し、季節的にも消長を繰り返す疾患である。患者個人の増悪因子は大きく異なり、アレルギー素因、環境因子や、情動等のストレスなど多岐にわたる。不眠、痒みなども大きな誘因であり、皮疹の悪化や、精神的苦痛などを生じる。このように、経過、増悪因子などの個人差が大きく、経過も長期化することから、民間療法に依存する傾向が多い。しかしながら民間療法に関する包括的な検証はこれまでほとんどみられないが、時に民間療法による悪化事例は報告されている。ここではその実態調査に関してこれまでの報告についてまとめた。

### 2 民間療法の定義

民間療法とは、地域に伝承されたもの、また経験に基づくアドバイスなどが、本来の古典的な民間療法であると考えられる。このなかには、転地、あるいは温泉療法といったいわゆるストレスを軽減させるものなども含まれる<sup>1)</sup>。秀らは民間療法を“アトピー性皮膚炎の治療を目的として、主として正規の医療機関以外の施設または個人により行われる行為のうち、一般的な医療機関でほとんど施行も指導もされていない療法”と定義している<sup>2)</sup>。

おもな医療機関で行われるアトピー性皮膚炎の正しい治療法は、ステロイド外用薬を中心とし、同時にスキンケアや悪化因子の除去を指導しながら、長期的に皮膚症状をコント

ロールするものである。冒頭に述べたように患者個々で経過、増悪因子などが異なるため、様々な民間療法を施行する場合も多くみられる。一般に民間療法はストレス回避としてリラックスさせるという観点からみた場合に推奨される部分もあると思われる。

しかし現在行われている民間療法のなかに本来の民間療法とはかけ離れ、難治疾患に悩む患者の不安な心理を利用して成長した療法が存在することも事実である。その効能については科学的な検証に基づくものは少なく、結果として患者に不利益をもたらすものも存在する<sup>3)</sup>。これらの民間療法は、いわゆるアトピービジネスと捉えられる。したがって保険適用もなく、医療機関外で行われる場合が多いが、最近では医療施設において支援される民間療法なども出現し、その実態は多岐にわたっている。

### 3 アトピー性皮膚炎における民間療法の種類

アトピー性皮膚炎においても、これまでの概念での民間療法は、転地療法、温泉などの、精神的、肉体的リラックスを目的としたものであった。これに加え最近では医療機関において補助的に施行され、医療機関における一般的なステロイド外用療法を中心とした治療の補助として行われるものが普及しており、スキンケア製品、防ダニ用品などはこの範疇に入るものとして理解される。これらは、いわゆる生活指導の一部として推奨ないし実践されるべきものも含まれるであろう。このほ

かに民間療法の例としては、(1)健康食品、(2)独自の軟膏や内服薬、(3)エステティックサロン、(4)水、温泉水などを用いた療法、(5)化粧品、入浴剤などもみられる。また民間療法の目的による分類としては、皮膚への刺激を軽減するもの、保湿、食事、生活環境、生活リズム、物理的施術などに分類される(表1)<sup>2)</sup>。しかしこれらのほとんどが科学的な検証に基づいたものではない。

アトピー性皮膚炎患者における民間療法の経験の有無については、いくつかのアンケート調査報告がみられる。経験ありが36.9%

【表1】 アトピー性皮膚炎に対する民間療法

1	身の回りの品の皮膚への直接刺激を軽減することを主目的としたもの
2	皮膚の保湿を主目的としたもの
3	食事内容により一般的な健康増進を図るもの 1) 各種栄養素、ビタミンなど、既知の食物成分の補給を図るもの 2) 未同定の特殊有効成分を摂取するもの 3) 特定種類の食品の摂取を避けるもの(甘いもの、肉類を避ける、野菜は無農薬のものにするなど) 4) 食事摂取量を調節するもの(断食、半断食など)
4	炎症の鎮静化を図ろうとするもの
5	生活環境を整えるもの 1) 積極的な健康増進を図る設備、器具など(磁気発生装置、“気”発生装置、イオンスチームなど) 2) 有害因子を除去しようとするもの(浄水器、空気清浄機、特殊な寝具、電気製品を除く生活など)
6	生活のリズムを整えるもの 1) 修養所、研修センターなどでの生活 2) カウンセリング 3) 各種養生法
7	何らかの物理的な施術により身体の歪みの矯正や変調を図るもの(各種整体、マッサージ類、真空浄血機、気功など)
8	その他 温泉水宅配、体操、中国への漢方治験ツアー、インド伝統医療(アーユルベダ)など

(秀 道広, ほか:アトピー性皮膚炎に対する民間療法の実態調査. 西日本皮膚 62: 83-88, 2000 から抜粋)

であり、多数の患者で施行されていることが理解される<sup>3)</sup>。また成人で84.8%という報告もみられる<sup>4)</sup>。そのうち、治療中の転院数1回の患者で23.5%、2回で33.0%、3回以上で53.9%であり、転院数の数と民間療法の頻度が正比例的関係を示していた。また頻度として191名中162名(84.8%)と高頻度に認められた<sup>3)</sup>。

民間療法にかかる費用に関しては、月額1万~2万円が53.0%で最も多く、月額の最高は80万円であった。総額では10万円までが53.3%と最も多く、最高は200万円がみられ、かなりの費用がかかることと思われた<sup>3)</sup>。民間療法の効果については、患者アンケート調査では、よくなった43名(23.1%)で、変らなかった112名(60.2%)、悪くなった27名(14.5%)であった。またアンケート調査による自己評価では有効86例(35.4%)、不変135例(55.6%)、悪化22例(9.0%)であった。

また民間療法を受けた理由については、現行の治療の副作用が心配、治療効果が不十分である、周囲に勧められたなどがあげられる<sup>3)</sup>。特に“ステロイドホルモンによる治療を受けたくなかったという”ことなどステロイド忌避の風潮があることも多く報告されている。

ステロイド外用療法による治療を継続させていくためには、医療従事者が患者と話をする時間を十分とること、話を聴き患者の不安を取り除くことなどによって、ステロイドの正しい情報を提供し患者との信頼関係を形成していくことが必要である。またこのような会話によって患者側のストレスが解消することはすでに報告されている。ステロイド外用の説明と受容については、納得したら使用してもよいと答えた率は、使い方について医師の十分な説明があった群が75.0%、簡単な説明があった群54.0%、ほとんど説明がなかった群49.5%で、十分な説明がなされるに従って納得の率が高率になっていくことが報告されており、患者への説明が重要であることが