

200500736A

厚生労働科学研究費補助金

免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業

アトピー性皮膚炎の症状の制御および治療法の普及

平成17年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 古江 増隆

平成18 (2006) 年 3月

目 次

I. 総括研究報告

- 「アトピー性皮膚炎の症状の制御および治療法の普及」 ----- 1
主任研究者 古江増隆

II. 分担研究報告

- 「アトピー性皮膚炎の痒みのメカニズムに関する研究－知覚神経線維の表皮内侵入と消退メカニズム－」-- 6
分担研究者 高森建二
研究協力者 富永光俊、小澤寿美子

- 「抗アレルギー薬および保湿外用剤によるかゆみの制御に関する研究」 ----- 8
分担研究者 相馬良直

- 「アトピー性皮膚炎における痒みの制御機構の解析と診療現場における痒み対策指導に関する研究」 -- 10
分担研究者 秀 道広

- 「モデルマウスを用いた皮膚炎の基礎的研究及び光線治療の臨床的評価に関する研究」 ----- 13
分担研究者 佐伯秀久
研究協力者 常深祐一郎

- 「乳幼児アトピー性皮膚炎患児の痒みに対する治療者側の認識と対処法についての調査研究」 ----- 15
分担研究者 浜崎雄平

- 「アトピー性皮膚炎モデルマウス及びアレルギー性接触性皮膚炎モデルマウスにおける
表皮内神経線維侵入の組織学的解析」 ----- 18
分担研究者 遠山正彌
研究協力者 谷口 学

- 「動物モデルを用いた痒みの基礎的解析」 ----- 21
分担研究者 永井博弐
研究協力者 稲垣直樹、田中宏幸

「かゆみの臨床的評価と制御に関する研究」	24
分担研究者 佐々木りか子	
研究協力者 中村恭子、野崎 誠、古江増隆	
「アトピー性皮膚炎患者のQOL尺度の開発に関する研究」	26
分担研究者 大矢幸弘	
研究協力者 窪田泰夫、星岡明、益子育代、坂本なほ子、小嶋なみ子	
「各種モデルマウスを用いた搔破行動・表皮内神経伸長に対する MEK1/2阻害薬の抑制効果に関する研究」	29
分担研究者 古江増隆	
研究協力者 竹内 聡、城戸真希子	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	32
IV. 研究成果の刊行物・別刷	

アトピー性皮膚炎の症状の制御および治療法の普及に関する研究

主任研究者 古江増隆 九州大学大学院医学研究院皮膚科学分野教授

研究の要旨

本研究では、アトピー性皮膚炎の根本的な症状である痒みを臨床的あるいは基礎的に評価・研究し、具体的な対処法や治療法を広く国民に普及することを目的とし、併せて痒みのメカニズムの解明に大きく踏み込み、新規治療法の開発をもめざす。そして最終的には、かゆみを軽減する具体的対処法を分かりやすく解説する「かゆみをやっつけよう」(仮称)というインターネットサイトを作成する。初年度のアンケート調査の結果、患者のみならず保護者のほとんどが、かゆみそしてそれに伴う搔破行動を精神的に苦痛と感じていることがあったため浮き彫りとなった。一方、かゆみに対する考え方・対処法に関しては、治療者である医師側にも、大異がある可能性が示唆された。患者や保護者によるかゆみ対処法のアンケートの集積を進めるとともに、治療薬については EBM を集積して、3年間の研究期間内に「かゆみをやっつけよう」(仮称)というサイトを作成し、具体的なわかりやすい対処法を広く普及させる必要性を実感した。またアトピー性皮膚炎に特化した QOL 評価表の作成も今後の臨床的研究には欠かせない。動物モデルにおいて、ステロイドや FK-506 の外用は搔破行動を抑制し、表皮内神経線維の伸張(スプラウティング)がかゆみの一つのマーカーとなりうることを示された。また表皮細胞から産生される神経成長因子やアンフィレギュリンの発現が表皮内神経線維の伸張を制御する可能性がある。一方、ERK 抑制剤は *in vivo* で接触皮膚炎や搔破行動、そして表皮内神経線維の伸張を明らかに抑制する。ERK 抑制剤は FK506 とは異なったメカニズムで作用する、有用な痒み抑制剤となる可能性が示された。

分担研究者

高森建二(順天堂大学順天堂浦安病院皮膚科学教授)、相馬良直(聖マリアンナ医科大学皮膚科教授)、秀道広(広島大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学教授)、佐伯秀久(東京大学大学院医学系研究科皮膚科学講師)、浜崎雄平(佐賀大学医学部小児科学教授)、遠山正彌(大阪大学大学院医学系研究科神経形態学教授)、永井博弐(岐阜薬科大学臨床薬理学研究室教授)、佐々木りか子(国立成育医療センター第二専門診療部皮膚科医長)、大矢幸弘(国立成育医療センター第一専門診療部アレルギー科医長)

研究協力者

富永光俊(順天堂大学大学院環境医学研究所ポストドクトラルフェロー)、小澤寿美子(順天堂大学順天堂浦安病院皮膚科リサーチアシスタント)、川上民裕(聖マリアンナ医科大学皮膚科講師)、田中稔彦(広島大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学講師)、常深祐一郎(東京大学大学院医学系研究科皮膚科学助手)、市丸智浩(佐賀県立病院小児科部長)、谷口学(大阪大学大学院医学系研究科神経形態学技官)、稲垣直樹(岐阜薬科大学薬理学教授)、田中宏幸(岐阜薬科大学薬理学講師)、中村恭子(国立成育医療センター第二専門診療部皮膚科医員)、野崎誠(国立成育医療センター第二専門診療部皮膚科研修医)、窪田泰夫(香川大学医学部皮膚科教授)、星岡明(千葉県こども病院アレルギー科主任

医長)、益子育代(群馬県立県民健康科学大学看護学部講師)、坂本なほ子(順天堂大学医学部公衆衛生学助手)、小嶋なみ子(国立成育医療センター第一専門診療部アレルギー科心理士)、朝比奈昭彦(国立病院機構相模原病院皮膚科医長)、中村晃一郎(福島県立医科大学皮膚科助教授)、生駒晃彦(京都大学皮膚科助手)、竹内聡(九州大学大学院医学研究院皮膚科学助手)、城戸真希子(九州大学大学院医学研究院皮膚科学大学院生)、丸山恵理(アレルギー友の会)、栗山真理子(アラジーポット)、園部まり子(アレルギーを考える母の会)

A. 研究目的

我々は、すでに厚生労働省科学研究「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に関する研究」(平成 14~16 年度)の成果を「アトピー性皮膚炎—よりよい治療のための Evidence-Based Medicine とデータ集」(http://www.kyudai-derm.org/atopy_ebm/index.html)としてインターネット上に公開した。このサイトは患者、家族、医療関係者など多くの閲覧を得ている。治療薬のはっきりとした効能・効果をエビデンスに基づいてこのように公表していくことは患者の一応の目安としては重要ではあるが、患者の QOL を直接的に向上させるわけではない。多くの患者を悩まし QOL の低下を招いている痒みの具体的な制御については、まだまだ未解決で多くの患者の要望が強いテーマである。本研究では、アトピー性皮膚炎の根本的な症状である痒みを臨床的あるいは基礎的に評価・研究し、具体的な対処法や治療法を広く国民に普及することを目的とし、併せて痒みのメカニズム

の解明に大きく踏み込み、新規治療法の開発をもめぎす。そして最終的には、かゆみを軽減する具体的対処法を分かりやすく解説する「かゆみをやっつけよう」(仮称)というインターネットサイトを作成する。

B. 研究方法

(1) ホームページ「かゆみをやっつけよう」(仮称)の作成(古江)

本研究で行う臨床的・基礎的なかゆみに関する検討をもとに、アトピー性皮膚炎患者のかゆみを軽減するような具体的対処法をわかりやすくまとめた「かゆみをやっつけよう」(仮称)というインターネットサイトを作成する。

(2) かゆみの臨床的な解析

以下の6つのテーマを解析する。

1) 痒みの臨床的評価と制御(佐々木)、2) 乳幼児アトピー性皮膚炎患児の痒みに対する治療者側の認識と対処法についての調査研究(浜崎)、3) アトピー性皮膚炎における痒みの制御機構の解析と診療現場における痒み対策指導に関する研究(秀)、4) 抗アレルギー薬および保湿外用剤によるかゆみの制御に関する研究(相馬)、5) 光線治療の臨床的評価に関する研究(佐伯)、6) アトピー性皮膚炎患者のQOL尺度の開発研究(大矢)

(3) かゆみの基礎的な解析

以下の3つのテーマを解析する。

7) 動物モデルを用いた痒みの基礎的解析(永井)、8) アトピー性皮膚炎の痒みのメカニズムー知覚神経線維の表皮内侵入と消退メカニズムー(高森)、9) アトピー性皮膚炎モデルマウスにおける表皮内神経線維侵入の組織学的解析(遠山)、10) アトピー性皮膚炎患者皮膚組織における知覚神経受容体ファミリーの発現(秀)

(4) かゆみの新規治療法の開発

以下の2つの研究を通して、かゆみ抑制剤としてのMEK1/2阻害薬の可能性を検討する。

11) モデルマウスを用いた皮膚炎の基礎的研究(佐伯)、12) 各種モデルマウスを用いた掻き行動・表皮内神経伸長に対するMEK1/2阻害薬の抑制効果に関する研究(古江)

(倫理面への配慮)

本研究の過程で取り扱った個人情報については、漏洩することのないように主任研究者が責任を持って保護致します。

C. 結果

(1) ホームページ「かゆみをやっつけよう」(仮称)の作成(古江)

以下の項目立てを中心に現在作成しようと考えている。
*かゆみはなぜ起こるの? *かゆいのはど

んな時? *どうして掻いちゃだめなの? *あなたのかゆみは何点? *かゆみをやっつけよう(乾燥と保湿) *かゆみをやっつけよう(皮膚炎の治療) *かゆみをやっつけよう(かゆみ止めの飲み薬) *かゆみをやっつけよう(乾燥防止) *かゆみをやっつけよう(身の回りの工夫) *かゆみをやっつけよう(掻き傷防止)

(2) かゆみの臨床的な解析

1) 痒みの臨床的評価と制御(佐々木)

小児アトピー性皮膚炎患者の、夜間就寝時掻破回数を体動計にて記録し、SCORADによる臨床的な重症度、VASスケールによる自己評価、外用薬の使用量との相関性を探る。また痒みの制御法については患者本人、および患者の保護者に対してアンケート調査を行い、各家庭で行っている、急な痒みに対する対処法について調査する。現在、アンケート集積中である。

2) 乳幼児アトピー性皮膚炎患児の痒みに対する治療者側の認識と対処法についての調査研究(浜崎)

乳幼児のアトピー性皮膚炎を主に小児科と皮膚科で診療していることが判明した。痒みに対する皮膚所見としては浸潤性紅斑の存在を最も重要な所見として考えており、痒みに対する薬剤としては、ステロイドが最も有効であると考えていることが判明した。近年、多用され始めたタクロリムスの評価は乳幼児では明確でないことが伺われる。日常指導で入浴時にモイスチャー成分やエキス配合剤の使用を指導する医師が多く、今後データに基づいた意見の統一が必要であると考えられる。日焼け止めの使用についても同様に意見が分かれており、データを積み重ねて医師側の意見の統一を図らなければ患者に無用の混乱をひきおこす原因になることが予想される。次年度の検討課題である。

3) アトピー性皮膚炎における痒みの制御機構の解析と診療現場における痒み対策指導に関する研究(秀)

皮膚冷却用品(ネックール[®])は冷却効果の持続時間が短いこと、皮膚病変部への密着性が不十分なことなどより、使用感に関する評価は低かった。汗のふき取り用のマイクロガード[®]は汗の吸収性、携帯の簡便性などについては高い評価が得られたが、痒みの軽減や湿疹性病変の改善には至らないとの評価であった。

4) 抗アレルギー薬および保湿外用剤によるかゆみの制御に関する研究(相馬)

封筒法により対象を、1) 塩酸フェキソフェナジン内服+白色ワセリン外用、2) 塩酸フェキソフェナジン内服+吉草酸ベタメタゾン外用、の2群に無作為に振り分け、modified SCORAD、かゆみおよび不眠のVASを主要評価項目とする臨床試験を行う。また、アンケート調査により、保湿外用剤に止痒効果があると思うかを尋ね、罹病期間や重症度との関連を解

析する。現在、院内倫理委員会に申請中である。

5) 光線治療の臨床的評価に関する研究(佐伯)

難治性の AD 患者を対照に narrow-band UVB (NB-UVB)療法を行い、皮疹改善度の評価とともに、痒みの改善と QOL の改善に関する評価を行う臨床研究が現在進行中である。

6) アトピー性皮膚炎患者のQOL尺度の開発研究(大矢)

アトピー性皮膚炎患者に特化した疾患特異的な QOL 評価尺度はまだ標準化されたものがなく、英国で開発された DLQI、CDLQI、IDQOL など皮膚疾患特異的 QOL 尺度がよく利用されている。今回新規に日本人のアトピー性皮膚炎患者に特化した疾患特異的 QOL 尺度の開発研究に着手するために、初年度は 304 名のアンケートを回収した。今後、項目の絞込みと因子構造の解析を行う予定である。

(3) かゆみの基礎的な解析

7) 動物モデルを用いた痒みの基礎的解析(永井)

BALB/c マウスの皮膚に DNFB を反復塗布することにより、血中 IgE の上昇および Th2 サイトカインの発現を伴うアレルギー性皮膚炎が誘発される。この皮膚炎に対し、DEX は強力な炎症抑制効果を発揮するが、同時に誘発される搔破行動に対しては抑制作用を示さない。一方、FK506 の抗炎症効果は DEX ほど強力ではないが、搔破行動を明らかに抑制する。したがって、FK506 は DEX にはない搔痒抑制作用を有するものと思われ、一部には神経線維の伸張抑制に関わることが示唆される。

8) アトピー性皮膚炎の痒みのメカニズム—知覚神経線維の表皮内侵入と消退メカニズム—(高森)

SPF-NC/Nga マウスと比較して Conv-NC/Nga マウスの病変部では表皮内神経線維の密度が増加しており、神経成長因子(NGF)と EGF ファミリーの一つであるアンフィレギュリン(AR)の発現量および gelatinase 活性レベルが上昇していた。NGF と AR は、表皮内への神経突起伸長と神経突起の生存維持に作用することが考えられた。また、最近の研究では、gelatinase が膜型 AR を切断すること、そしてこの AR がケラチノサイトの細胞間接着分子の発現を減少させることが報告されている。

9) アトピー性皮膚炎モデルマウスにおける表皮内神経線維侵入の組織学的解析(遠山)

P75 が病変部表皮ケラチノサイトにおいて発現増強した。以上の事実はケラチノサイトで発現した NGF が NGF 受容体のうち少なくとも p75 を介してケラチノサイトに作用していることを示している。また炎症側のケラチノサイトではリン酸化 p38 の発現増強が見られる一方、リン酸化 ERK の発現が減弱した。今後は NGF-p75, p38 の活性化が感覚ニューロン末梢枝のsproutingにつながるか否かを p75 ノックアウトマウスなどを用いて検討する予定である。

10) アトピー性皮膚炎患者皮膚組織における知覚

神経受容体ファミリーの発現(秀)

TRPV1 は、正常表皮基底層付近に軽度ながら染色が得られ、アトピー性皮膚炎では表皮全層ないし、基底細胞層から有棘細胞層を中心に陽性所見が得られた。TRPV4 では正常表皮では陰性であったが、アトピー性皮膚炎で弱く染色された。P2X3 については表皮細胞に陽性所見が得られたが、正常組織およびアトピー性皮膚炎の表皮基底層から有棘層において陽性であった。

(4) かゆみの新規治療法の開発

11) モデルマウスを用いた皮膚炎の基礎的研究(佐伯)

CCL17-Tg マウスを用いた OX の繰返し塗布実験において、CX-659S 軟膏塗布群では基剤塗布群に比べて、day 28, 30, 32, 34, 37 での耳介腫脹が有意に抑制された($p < 0.05$)。このように CX-659S 軟膏は Th2 型の皮膚炎症を有意に抑制することが明らかになった。

12) 各種モデルマウスを用いた搔き行動・表皮内神経伸長に対する MEK1/2 阻害薬の抑制効果に関する研究(古江)

MEK1/2 抑制剤である K412(CX-659S)は搔き動作や PCI 外用により誘発される皮膚腫脹、局所の肥満細胞の増加、表皮内神経伸張を FK506 とほぼ同程度に抑制した。しかし、K412 のみが、PCI 外用誘発による表皮内の CGRP 陽性知覚神経線維の伸長をほぼ完全に抑制した。表皮内に伸びる知覚神経は様々な皮膚疾患のつよい痒みと関連していると考えられており、おそらく K412 は FK506 とは異なったメカニズムで作用する、有用な痒み抑制剤となる可能性が示された。

D. 考察と結論

アンケート調査の結果、患者のみならず保護者のほとんどが、かゆみそしてそれに伴う搔破行動を精神的に苦痛と感じていることがあらためて浮き彫りとなった。一方、かゆみに対する考え方・対処法に関しては、治療者である医師側にも、大異がある可能性が示唆された。患者や保護者によるかゆみ対処法のアンケートの集積を進めるとともに、治療薬については EBM を集積して、3年間の研究期間内に「かゆみをやっつけよう」(仮称)というサイトを作成し、具体的なわかりやすい対処法を広く普及させる必要性を実感した。またアトピー性皮膚炎に特化した QOL 評価表の作成も今後の臨床的研究には欠かせない。動物モデルにおいて、ステロイドや FK-506 の外用は搔破行動を抑制し、表皮内神経線維の伸張(sprouting)がかゆみの一つのマーカーと

なりうることが示された。また表皮細胞から産生される神経成長因子やアンフィレギュリンの発現が表皮内神経線維の伸張を制御する可能性がある。一方、ERK の動態は極めて興味深い。ERK 抑制剤は in vivo で接触皮膚炎や搔破行動、そして表皮内神経線維の伸張を明らかに抑制する。しかしながら pERK の活性化は見出されていない。この点は大きな謎であるが、ERK 抑制剤は FK506 とは異なったメカニズムで作用する、有用な痒み抑制剤となる可能性が示された。

E. 研究発表

1 論文発表

Nakahara T, Moroi Y, Uchi H, Furue M.
Differential role of MAPK signaling in human dendritic cell maturation and Th1/Th2 engagement. *J Dermatol Sci*. 10; [Epub ahead of print] 2005

Takada H, Kusahara K, Nomura A, Ohga S, Hayashi M, Furue M, Hara T.

A novel CIAS1 mutation in a Japanese patient with chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome. *Eur J Pediatr*. 164(12): 785-6, 2005

Nakahara T, Furue M.

[Mechanism of pathogenesis in atopic dermatitis] *Nippon Rinsho*. 63 Suppl 5: 80-5, 2005

Hamada M, Furusyo N, Urabe K, Morita K, Nakahara T, Kinukawa N, Nose Y, Hayashi J, Furue M.

Prevalence of atopic dermatitis and serum IgE values in nursery school children in Ishigaki Island, Okinawa, Japan. *J Dermatol*. 32(4):248-55, 2005

H. Saeki, H. Iizuka, Y. Moroi, T. Akasaka, H. Takagi, Y. Kitajima, T. Tezuka, T. Tanaka, M. Hide, S. Yamamoto, M. Furue

Prevalence of atopic dermatitis in Japanese elementary schoolchildren *British Journal of Dermatology* 152; 110-114, 2005

古江増隆

正しく理解！アトピー性皮膚炎
なぜ起きる？アトピーのメカニズム
薬の効果と副作用
スキンケアのポイント

きょうの健康 2月号(通巻 215号) p66-77 2006

古江増隆

皮膚アレルギー疾患治療とカルシニューリン阻害薬
アレルギー科 20(3):253-261 2005

古江増隆

ステロイドの使い方
アレルギーの臨床 25(11):16-17 2005

古江増隆

アトピー性皮膚炎治療ガイドラインにおけるタクロリムス軟膏の位置付け
日本小児皮膚科学会誌 24(2):80-84 2005

古江増隆

抗ヒスタミン剤による痒みの制御 up date
MB Derma 104:55-58 2005

古江増隆

アトピー性皮膚炎 ステロイドとタクロリムスが治療の両輪に
Nikkei Medical 119-122 2005

古江増隆

ステロイド外用薬の使用法
治療学 39(10):43-46 2005

古江増隆

アトピー性皮膚炎の症状と治療
調剤と情報 11(2):10-15 2005

古江増隆

成人アトピー性皮膚炎における感作アレルゲンの全国調査
アレルギー・免疫 12(12):114-122 2005

瀧川雅浩、川島眞、古江増隆、飯塚一、伊藤雅章、中川秀己、塩原哲夫、島田眞路、竹原和彦、宮地良樹、片山一朗、古川福実、岩月啓氏、橋本公二
小児アトピー性皮膚炎患者保護者アンケート調査
臨床皮膚科 59(3):323-329 2005

Soma Y, Kashima M, Imaizumi A, Takahama H, Kawakami T, Mizoguchi M. Moisturizing effects of topical nicotinamide on atopic dry skin. *Int J Dermatol* 2005; 44: 197-202.

Matsuoka A, Kato T, Soma Y, Takahama H, Nakamura M, Matsuoka H, Mizoguchi M. Analysis of T cell receptor (TCR) BV-gene clonotypes in NC/Nga mice developing dermatitis resembling human atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* 2005; 38: 17-24.

相馬良直. 乳児のアトピー性皮膚炎は存在するか? 治療学, 39: 1082, 2005.

Tanaka A, Tanaka T, Suzuki H, Ishii K, Kameyoshi Y, Hide M. Semi-purification of the immunoglobulin-E sweat antigen acting on mast cells and basophils in atopic dermatitis. *Exp Dermatol*, in press

秀 道広、亀好良一、田中稔彦: 学校におけるアトピー性皮膚炎、アレルギー疾患対策に関するアンケート調査結果報告. 広島医学 58 (12): 800-812, 2005

蕁麻疹・接触性皮膚炎・アトピー性皮膚炎・気管支

喘息.: 免疫学コア講義 南山堂 東京
pp247-258,2005

Zaitu M, Hamasaki Y et al. Interleukin18 primes human basophilic KU812 cells for higher leukotriene synthesis. Prostaglandins Leukotrienes Essential Fatty Acids(in press)

Nishi N, Hamasaki Y et al. Squamous cell carcinoma-related antigen in children with acute asthma. Ann Allergy Asthma Immunol 94: 391-397, 2005

Inagaki N, et al., Inhibition of scratching behavior associated with allergic dermatitis in mice by tacrolimus, but not by dexamethasone (投稿中)

2 学会発表

古江増隆

どうする、こうする アトピー性皮膚炎
第 69 回日本皮膚科学会東京支部学術大会 2006

古江増隆

アトピー性皮膚炎の正しい知識と治療法について
平成 17 年度リウマチ・アレルギーシンポジウム 2006

古江増隆

アトピー性皮膚炎の治療
熊本県小児科医会 2005

古江増隆

アトピー性皮膚炎の痒みのメカニズムと搔破対策
第 57 回日本皮膚科学会西部支部 2005

古江増隆

アトピー性皮膚炎の疫学と EBM
第 30 回筑後皮膚科医会 2005

古江増隆

アトピー性皮膚炎に対する最近の考え方
第 21 回日本臨床皮膚科医会近畿支部総会 2005

Mitustoshi Tominaga, Sumiko Ozawa, Kazuhisa Iwabuchi, Eri Hirasawa, Hideoki Ogawa and Kenji Takamori: Mechanisms of intraepidermal neurite formation in dry skin. 3rd International Workshop for the Study of Itch, Heidelberg, Germany September 2005

小澤寿美子、富永光俊、岩淵和久、平沢恵理、小川秀興、高森建二. ドライスキンにおける表皮内神経突起形成のメカニズム. 第 15 回国際痒みシンポジウム, 東京, 2005 年 10 月

富永光俊、小澤寿美子、高森建二. アトピー性皮膚炎における表皮内神経突起形成のメカニズム解析. 第 31 回日本研究皮膚科学会, 京都, 2006 年 5 月

川上民裕、上西香子、久志本常人、溝口昌子、相馬

良直. 成人アトピー性皮膚炎の治療における経口抗アレルギー薬と血中トリプターゼ値との関係. 日本皮膚科学会第 804 回東京地方会、平成 17 年 12 月

田中稔彦、個々が知りたいスキンケア アンケート調査から見えてきたスキンケアの実態、第 57 回日本皮膚科学会西部支部学術大会 ランチョンセミナー、2005 年 10 月、下関市

浜崎雄平 他. 乳幼児のアトピー性皮膚炎(AD)の痒みに対する医師の認識と対処法についての調査 日本アレルギー学会春季臨床大会(submission) 2006 6

Inagaki N, et al., Establishment of a mouse allergic dermatitis model and effects of tacrolimus and dexamethasone on the dermatitis. World Allergy Congress, 2005, June 26-July 1 (Munich, Germany).

稲垣直樹, アレルギー性皮膚疾患モデルの作製とその特徴. 第 113 回 日本薬学会中国四国支部例会. 2005 年 7 月 9 日 (徳島).

伊藤友一, 他, DNFB によるマウス耳殻皮膚炎および搔破行動に対する FK506 単回処置の抑制効果. 第 15 回 国際痒みシンポジウム. 2005 年 10 月 1 日 (東京).

清水降雪, 他, FK506 の搔痒抑制作用機序に関する研究. 第 55 回 日本アレルギー学会 秋季学術大会. 2005 年 10 月 20-22 日 (盛岡).

伊藤友一, 他, DNFB 反復塗布によるマウス耳殻皮膚炎および搔破行動に対する FK506 の抑制機序の検討. 第 55 回 日本アレルギー学会 秋季学術大会. 2005 年 10 月 20-22 日 (盛岡).

M. Kido, S. Hayashida, T. Nakahara, S. Takeuchi, Y. Moroi, K. Urabe, M. Furue (Department of Dermatology, Kyushu University), J. Matsumoto (Kowa Co., Ltd.)

Perturbation of epidermal nerve elongation by a MEK1/2 inhibitor? a potential itch inhibitor ?? :
第 15 回 国際痒みシンポジウム
2005 年 10 月 1 日

F. 知的財産権の出願・登録状況
特許

発明の名称: 遺伝子ワクチン

発明者: 産学連携機構九州

出願者: 姫野國祐、前原喜彦、古江増隆

出願先: 特許庁

特許出願年月日: 平成 15 年 10 月 31 日

特許出願番号: PCT/JP03/13279

査定結果: 受理

特許登録年月: 2003 年 11 月 4 日

特許番号: PCT/JP03/13279

アトピー性皮膚炎の痒みのメカニズムに関する研究
— 知覚神経線維の表皮内侵入と消退メカニズム —

分担研究者 高森建二 順天堂大学浦安病院皮膚科教授

研究協力者 富永光俊 (順天堂大学環境医学研究所)
小澤寿美子 (順天堂大学浦安病院皮膚科)

研究要旨

アトピー性皮膚炎(AD)の痒みは、抗ヒスタミン薬に抵抗性を示し、現在ではその原因の1つに表皮内への知覚神経線維の侵入が考えられている。しかしながら、ADにおいてどのようなメカニズムで表皮内神経突起が増加するのかについては不明な点が多い。そこで、本研究ではADモデルであるNC/Ngaマウスを用いて、ADにおける表皮内神経突起形成メカニズムの解明を目指し、免疫組織学的解析を行った。

その結果、① ICRマウスと比較して、AD様症状を示さない環境で飼育されたNC/Ngaマウス(SPF-NC/Nga)において多くの表皮内神経突起が観察され、顆粒細胞層でのgelatinase活性レベルも上昇していた。②AD様症状を呈したNC/Ngaマウス(Conv-NC/Nga)の病変部では、SPF-NC/Ngaマウスに比べ表皮内神経突起伸長と分枝が増加していた。③また、Conv-NC/Ngaマウスの病変部においては、gelatinase活性の亢進および神経突起伸長に関与する神経成長因子(NGF)、amphiregulin(AR)産生の上昇が認められた。

以上の結果から、ADにおいて表皮細胞から産生、分泌されたNGFとARは表皮内への知覚神経線維の伸長、または表皮内での神経突起の分枝の増加に関与することが示唆された。さらに、これまでにgelatinaseが膜型ARを切断すること、ARが表皮細胞の細胞接着分子の発現を減少させることが報告されている。従って、表皮におけるARの発現上昇は、表皮細胞間の細胞接着分子の発現減少を引き起こし、表皮内へ神経突起が伸長するための空間を生み出すことが推測される。

A. 研究目的

湿疹、皮膚炎、蕁麻疹など痒みは多くの場合抗ヒスタミン薬により抑制されるが、アトピー性皮膚炎(AD)や腎不全・血液透析に由来する痒み、胆汁うっ滞性肝障害(黄疸、肝硬変、腫瘍など)などの痒みはこれらの薬剤では抑制することができない。このことは、痒みにはヒスタミンが関与する痒みと関与しない痒みが存在することを示唆している。ヒスタミンが関与しない痒みのメカニズムとして、ヒスタミン以外のケミカルメディエーターが関与する場合、ケミカルメディエーターの関与なしに神経線維(C線維)が直接的刺激により活性化される場合、オピオイド系の関与する中枢性機序による場合などが提唱されているが、その詳細は不明である。これまでに、我々

はAD、乾皮症などドライスキンを呈する疾患では、抗ヒスタミン薬抵抗性の難治性掻痒を呈し、表皮内に知覚神経線維が多数侵入していることを明らかにしており、このことが痒み閾値の低下の原因となる可能性を示した。そこで、本研究においてはADにおける神経線維の表皮内侵入メカニズムとその制御機構の解明を目的とした。

B. 研究方法

1. 使用動物

実験には、8-12週齢のICRマウスとNC/Ngaマウス(日本SLC株式会社、静岡)を使用した。飼育条件は、12時間ごとの明暗サイクル、自由摂食、自由節水で1ケージ5匹ずつの飼育とした。本実験はすべて順天堂大学医学部動物実験指針に従い実施した。

2. 免疫組織化学

ICRマウスとNC/Ngaマウスから得られた皮膚は、4%パラホルムアルデヒドで固定し、20% sucroseで浸透させた。その後、その皮膚はOCT compoundに包埋し、ドライアイスで凍結させた。皮膚組織の凍結切片は、CM1850を用いて4-20 μmの厚さで作製した。凍結切片をPBSで洗浄後、1次抗体で一晩、4°Cでインキュベーションを行った。1次抗体のインキュベーション後、凍結切片をPBSで洗浄し、蛍光標識された2次抗体により室温、1時間でインキュベーションを行った。2次抗体のインキュベーション後、凍結切片をPBSで洗浄し、封入剤を用いて封入した。標本は共焦点レーザー顕微鏡を用いて観察した。

3. In situ zymography

Gelatinase活性は、FITCでラベル化されたDQ-gelatin (FITC-labeled DQ-gelatin)を基質とし、そのDQ-gelatinがgelatinaseにより分解されるときに生じる蛍光を検出した。その方法として、未固定の凍結切片を作製し、PBSで洗浄後、50 μg/ml FITC-labeled DQ-gelatinを用いて37°Cで3時間インキュベーションを行った。DQ-gelatinでのインキュベーション後、凍結切片は封入剤を用いて封入し、標本は共焦点レーザー顕微鏡を用いて観察した。

C. 研究結果

NC/Ngaマウスは、specific-pathogen free (SPF)の飼育環境ではAD様の症状は呈さないが、conventional (Conv)の飼育環境ではAD様の症状が観察される。

そこで、ICR、SPF-NC/Nga、Conv-NC/Ngaマウスの皮膚における表皮内神経突起の分布、神経成長因子(NGF)、EGFファミリーに属するamphiregulin (AR)の発現を免疫染色法により解析した。さらに、これらのマウス皮膚組織におけるgelatinase活性をin situ zymography法により解析した。

皮膚における神経突起の分布とgelatinase活性を明らかにするために、抗PGP9.5抗体による免疫染色とin situ zymographyを行った。その結果、ICRマウスと比較してSPF-NC/Ngaマウスの表皮において神経突起が多く観察され、顆粒層におけるgelatinase活性レベルも上昇していた。しかしながら、SPF-NC/Ngaマウスの表皮におけるNGF、ARの発現上昇は確認されなかった。

一方、SPF-NC/Ngaマウスと比較してConv-NC/Ngaマウスの病変部では、表皮内神経突起の密度の増加が観察された。さらに、その病変部においてNGFとARの発現量およびgelatinase活性レベルも上昇していることが明らかとなった。

D. 考察

本研究と他研究者による報告から、アトピー性皮膚炎における表皮内神経突起形成のメカニズムについて考察する。

NGFとARはin vitroで培養した後根神経細胞やPC12細胞(神経株細胞)の神経突起伸長に関与することが明らかになっており、ADにおいて表皮細胞から分泌されたNGFとARは、表皮内への神経突起伸長に作用することが考えられた。また、gelatinaseがNGFで誘導されたPC12細胞の神経突起を伸長することが報告されており、NC/Ngaマウス表皮でのgelatinase活性の上昇も表皮内神経突起伸長を促進する可能性が示唆された。最近の研究では、gelatinaseが膜型ARを切断すること、そしてARがケラチノサイトの細胞間接着分子の発現を減少させることが報告されている。従って、表皮細胞から分泌されたARは神経突起伸長作用とともに、表皮細胞間の細胞接着分子の発現減少を引き起こし、表皮内に神経突起が伸長するための空間が生み出されると推測された。

E. 結論

アトピー性皮膚炎の表皮における神経線維の増加は、表皮細胞からの成長因子(NGF、AR)分泌やgelatinase活性の上昇など複数の因子によって生じると考えられる。

F. 研究発表

1. 学会発表

- ① Mitutoshi Tominaga, Sumiko Ozawa, Kazuhisa Iwabuchi, Eri Hirasawa, Hideoki Ogawa and Kenji Takamori: Mechanisms of intraepidermal neurite formation in dry skin. 3rd International Workshop for the Study of Itch, Heidelberg, Germany September 2005
- ② 小澤寿美子、富永光俊、岩渕和久、平沢恵理、小川秀興、高森建二. ドライスキンにおける表皮内神経突起形成のメカニズム. 第15回国際痒みシンポジウム, 東京, 2005年10月
- ③ 富永光俊、小澤寿美子、高森建二. アトピー性皮膚炎における表皮内神経突起形成のメカニズム解析. 第31回日本研究皮膚科学会, 京都, 2006年5月

抗アレルギー薬および保湿外用剤によるかゆみの制御に関する研究
分担研究者 相馬良直 (聖マリアンナ医科大学皮膚科教授)

研究要旨 抗アレルギー薬がアトピー性皮膚炎のかゆみに対し有効であることは徐々にエビデンスが確立しつつあるが、同剤がアトピー性皮膚炎の病態に与える影響についてはほとんど分かっていない。また保湿外用剤のかゆみに対する効果については十分な証拠がない。これらの点を解明するために、成人アトピー性皮膚炎患者を対象とした臨床試験を計画した。

A. 研究目的

アトピー性皮膚炎の治療において、抗アレルギー薬は従来、「かゆみ止め」として位置付けられ、広く臨床の場で使用されてきた。しかし、抗アレルギー薬の効果は併用するステロイド外用剤の強力な抗炎症効果によりマスクされてしまうため、その有効性を正確に評価するのは難しい。そのような状況の中で、最近のわが国での二重盲検比較試験により、塩酸フェキソフェナジンがアトピー性皮膚炎の痒みをプラセボに比べ有意に抑制することが示されたのは注目に値する。しかし、抗アレルギー薬がアトピー性皮膚炎の病態にどのような変化をもたらし、どのようなメカニズムで奏功するのかについては、ほとんど分かっていない。一方、保湿外用剤もアトピー性皮膚炎の治療に広く用いられている。角層のバリア機能を高め、本症の改善に役立つと考えられているが、かゆみに対する効果があるかどうかは分かっていない。本研究は、1) 抗アレルギー薬の投与によりアトピー性皮膚炎の病態にどのような変化が現れるか 2) 保湿外用剤にかゆみを抑制する効果があるか、という点を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

研究1：対象：16歳以上の成人アトピー性皮膚炎患者で、自覚症状点数を除いた modified SCORAD が16以上、40未満、昼と夜の合計かゆみスコアが4以上のものを選択し、さらに最近2週間の間に抗アレルギー薬内服やステロイド外用など治療を行っていない患者を対象とする。ランダム化：封筒法により対象を、1) 塩酸フェキソフェナジン内服＋白色ワセリン外用、2) 塩酸フェキソフェナジン内服＋吉草酸ベタメタゾン外用、の2群に無作為に振り分ける。試験期間：原則1週間とする。観察項目：modified SCORAD、かゆみおよび不眠のVAS、血算、好酸球数、IgE、LDH、AST/ALT、血清IL-4、IL-5、IL-6濃度、血漿ヒスタミン濃度、血清トリプターゼ濃度。

研究2：対象：16歳以上の成人アトピー性皮膚炎患者で、ヘパリン類似物質軟膏、白色ワセリン、尿

素軟膏、アズレン軟膏などの保湿外用剤を1か月以上使用している患者。調査方法：アンケート調査により、外用剤ごとに保湿外用剤に止痒効果があると思うかを尋ね、罹病期間や重症度との関連を解析する。

(倫理面への配慮)

研究1:抗アレルギー薬の効果をみるためには、試験期間は本来2週間が望ましいと考えたが、中等症のアトピー性皮膚炎患者にステロイド外用を行わずに長期間経過をみることは倫理的な問題があると思われたので、試験期間は1週間と短かめに設定した。また以下の点について説明した文書を渡し、十分なインフォームド・コンセントの下に、文書による同意を得た患者のみをエントリーすることとした。

- 1) 研究の目的と具体的方法、特に2つの治療法がランダムに割り当てられる点についての説明。
 - 2) 予想される危険性について。本研究で使用される薬剤はいずれもアトピー性皮膚炎の治療に標準的に用いられるものであり、特別な危険性はないこと。
 - 3) 研究に参加するか否かは患者の自由意志であり、参加を拒否しても不利益は被らないこと、またいつでも参加を取り止めることができること。
 - 4) 個人情報保護、匿名性について
- 研究2:アンケートに答えられない場合でも不利益は被らないことを説明し、同意を得た患者のみを対象としてアンケート調査を実施することとした。

C. 研究結果

以上の試験についてプロトコールを作成し、院内倫理委員会に申請し、承認を得た。準備が整い次第、試験を開始する予定である。

D. 考察

研究1により、塩酸フェキソフェナジンがアトピー性皮膚炎の痒みを改善する効果があるかどうか、またその効果がどの血中パラメーターと相関するのか、などが分かり、アトピー性皮膚炎における抗アレルギー薬の作用機序の解明につながる事が期待される。研究2により、保湿外用薬に止痒効果があるか

どうかを検討できる。

E. 結論

以上の研究により、抗アレルギー薬と保湿外用剤によるアトピー性皮膚炎のかゆみの制御についての新知見が得られるものと期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

Soma Y, Kashima M, Imaizumi A, Takahama H, Kawakami T, Mizoguchi M. Moisturizing effects of topical nicotinamide on atopic dry skin. *Int J Dermatol* 2005; 44: 197-202.

Matsuoka A, Kato T, Soma Y, Takahama H, Nakamura M, Matsuoka H, Mizoguchi M. Analysis of T cell receptor (TCR) BV-gene clonotypes in NC/Nga mice developing dermatitis resembling human atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* 2005; 38: 17-24.

相馬良直. 乳児のアトピー性皮膚炎は存在するか? *治療学*, 39: 1082, 2005.

2. 学会発表

川上民裕、上西香子、久志本常人、溝口昌子、相馬良直. 成人アトピー性皮膚炎の治療における経口抗アレルギー薬と血中トリプターゼ値との関係. 日本皮膚科学会第804回東京地方会、平成17年12月

アトピー性皮膚炎における痒みの制御機構の解析と診療現場における痒み対策指導に関する研究

分担研究者 秀 道広 広島大学大学院医歯薬学総合研究科教授

研究要旨

痒みの発生における表皮の役割に着目し、ATP受容体とカプサイシン受容体の表皮における発現をアトピー性皮膚炎患者と健常人とで病理組織学的に検討した。表皮角化細胞におけるカプサイシン受容体の発現は、健常人ではまったく検出されなかったのに対し、アトピー性皮膚炎患者では若干の発現亢進を認め、アトピー性皮膚炎の痒みにおけるカプサイシン受容体の関与が示唆された。アトピー性皮膚炎の痒みに対する薬物療法以外の対処法の検討を行った。半数近くの患者がダニやハウスダストに対する対処を自発的に行っているのに対し、汗に対する対策を行っている患者は10～30%程度であった。発汗時などに発作的に生じる痒みに対する対処法として、痒みの部位に巻き付けられるように工夫された保冷剤や、マイクロ繊維で吸水性と乾燥性を高めたハンカチ、タオルを患者に提供し、痒みの軽減効果について調査したが、有効性は十分でなく、皮膚への密着性、冷却持続時間などの課題が明らかとなった。今後は発汗の多い時期に症例を増やし、タオルの大きさや織り方などの改良効果について検討する。

アンケートなどにより探索する。

A. 研究目的

アトピー性皮膚炎患者は激しい痒みの感覚によって QOL が大きく障害される。痒み刺激は痛覚を伝える神経とは別の知覚神経により中枢へと伝えられることが明らかにされているが、その受容体の実体は明らかではない。また一般に痒みは表皮・真皮の境界部で強く感じられ、また表皮の無いところに痒みは生じないことから、表皮細胞が痒みに強く関与していると考えられる。そこでアトピー性皮膚炎患者皮膚表皮における知覚神経受容体ファミリーの発現を組織学的に検討する。その結果を健常人および他の皮膚疾患患者と比較検討することにより痒み閾値の低下と関連する膜表面分子を探索する。

また、臨床面においては痒みに対する薬物療法としてはヒスタミン H1 受容体拮抗薬しかなく、その有効性にも限界がある。また日常生活においてしばしば発作的に生じる痒みに対しては内服薬、外用薬を含めて即効的な効果は期待できない。そこでそれらの痒みに対する short reliever として実効ある簡便な対処法を、患者

B. 研究方法

アトピー性皮膚炎患者 3 名および慢性蕁麻疹患者 4 名より得られた凍結皮膚組織切片を、ATP 受容体である P2X3 受容体に対する抗体、カプサイシン受容体である TRPV1、TRPV4 に対する抗体で染色し、表皮におけるそれぞれの受容体蛋白の発現を検討した。

また、広島大学病院皮膚科外来を受診するアトピー性皮膚炎患者に対してアンケート調査を行い、アトピー性皮膚炎患者が実際に行っている具体的な痒み対策を調査した。

痒みに対して患者自身が行うことのできる有効な対処法の候補として、痒みを感じる局所を冷却すること、また汗を拭き取るための高密度繊維ハンカチによる効果を聞き取り調査した。冷却用手段としては市販されている保冷剤付きの皮膚冷却用品(ネックール®)を手渡し、痒みに対する効果、使用に際しての使い勝手などについて調査した。汗を拭き取る手段として

は、帝人（株）のマイクロガード®の使用アンケートをとった。

（倫理面への配慮）

本研究の過程で取り扱った個人情報については、漏洩することのないように厳重に保管することとした。

C. 研究結果

TRPV1 は、neuromics 社製の TRPV1n 抗体を用いると正常表皮基底層付近に軽度ながら染色が得られ、アトピー性皮膚炎では表皮全層ないし、基底細胞層から有棘細胞層を中心に陽性所見が得られた。TRPV4 では正常表皮では陰性であったが、アトピー性皮膚炎で弱く染色された。P2X3 については、正常皮膚組織、およびアトピー性皮膚炎患者の皮疹部組織においていずれも表皮基底層から有棘層において染色された。

患者に対するアンケートでは、40%以上の患者が部屋を頻回に掃除したり、カーペットを除去するなど、自発的にダニやハウスダストなどの除去対策を行っているのに対し、頻回にシャワーを浴びるという回答は 30%、さらに昼間に下着を着替える、濡れタオルを職場や学校に持参するなどの回答は 10%程度で、汗に対する対策はあまり実施されていないことが明らかとなった。

皮膚冷却用品（ネックール®）は冷却効果の持続時間が短いこと、皮膚病変部への密着性が不十分なことなどより、使用感に関する評価は低かった。汗のふき取り用のマイクロガード®は汗の吸収性、携帯の簡便性などについては高い評価が得られたが、痒みの軽減や湿疹性病変の改善には至らないとの評価であった。尚、本年は試験期間の中心が秋季から冬季にわたったため、痒みの誘因として汗が実感される機会が少なく、必然的にその対策としてのこれらの商品の効果

は過小に評価されている可能性はある。

D. 考察

角化細胞が痒み伝達のセンサーとして働く可能性について、今回の検討結果は TRPV1 についてはその可能性を支持すると思われる。しかし TRPV4、P2X3 については角化細胞に発現することは確認されたものの、痒みとの機能的関連性については十分な知見を得ることができなかった。今後、正常皮膚、およびアトピー性皮膚炎の組織についてももう少し例数を増やして所見を検討するとともに、培養細胞による *in vitro* での機能的検討結果と併せて表皮細胞におけるこれら受容体ファミリーの役割を明らかにすることが必要であろう。

患者が日常感じる痒みに対する実効的対策としては、痒みの部分を冷却する、汗をかいた後に速やかに拭き取るか洗い流す、などの方法を提案し、実際の商品を利用して評価したが、試験期間があまり汗をかかない時期になってしまったため、正しい評価ができなかったと考えられる。次年度は、春から夏にかけての汗をかく機会が多い時期に同様の商品を用いてその使用効果を評価することとした。

E. 結論

角化細胞が発現する TRPV1 受容体は痒み受容器としての働きを持つ可能性が示唆された。アトピー性皮膚炎の痒みに対する実効ある対処法としては、冷却法、汗の拭き取り効率の向上などが考えられるが、具体的やり方についてはさらに検討が必要であると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

秀 道広、亀好良一、田中稔彦：学校におけるアト

ピー性皮膚炎、アレルギー疾患対策に関するアンケート調査結果報告. 広島医学 58 (12): 800-812, 2005

Tanaka A, Tanaka T, Suzuki H, Ishii K, Kameyoshi Y, Hide M. Semi-purification of the immunoglobulin-E sweat antigen acting on mast cells and basophils in atopic dermatitis. Exp Dermatol, in press

2. 学会発表

田中稔彦、個々が知りたいスキンケア アンケート調

査から見えてきたスキンケアの実態、第57回日本皮膚科学会西部支部学術大会 ランチョンセミナー、2005年10月、下関市

H. 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

モデルマウスを用いた皮膚炎の基礎的研究及び光線治療の臨床的評価に関する研究

分担研究者 佐伯秀久 東京大学医学部皮膚科講師
研究協力者 常深祐一郎 東京大学医学部皮膚科助手

研究要旨 CCL17/TARCはTh2ケモカインで、CCR4を発現しているTh2細胞を炎症局所へ遊走させる。アトピー性皮膚炎(AD)では、炎症の起きている皮膚局所で、keratinocyte(KC)を中心にCCL17の発現が亢進し、血清中CCL17も増加している。我々は、keratin(K)14プロモーター下に表皮のKCにCCL17を強発現させたtransgenic(Tg)マウスを作製した。このTgマウスでは皮膚における炎症でTh2優位な状態になっており、oxazolone(OX)による繰り返しのContact hypersensitivity(CHS)を行なうと、non-Tgマウスと比較して耳介腫脹が亢進する。また、ADのKCではGM-CSF産生が亢進しているとされ、これがADの病態に関与していると考えられている。CX-659S軟膏は、ERK1/2リン酸化抑制により、GM-CSF産生を抑制する。そこで、Th2優位な炎症のモデルとして、CCL17-TgマウスへのOX繰り返し塗付によるCHSを用い、CX-659S軟膏の効果を検討した。その結果、CX-659S軟膏塗布群では基剤塗布群に比べて、day 28, 30, 32, 34, 37での耳介腫脹が有意に抑制された($p < 0.05$)。以上より、CX-659S軟膏はTh2型皮膚炎のモデルマウスを用いた実験で、Th2型の皮膚炎症を有意に抑制することが示され、ADなどの皮膚炎症治療薬として臨床応用が期待される。また光線治療の臨床的評価に関する研究としては、難治性のAD患者を対照にnarrow-band UVB(NB-UVB)療法を行い、皮疹改善度の評価とともに、痒みの改善とQOLの改善に関する評価を行う臨床研究が現在進行中である。

A. 研究目的

(1) 基礎的研究

CCL17/TARCはTh2ケモカインで、CCR4を発現しているTh2細胞を炎症局所へ遊走させる。アトピー性皮膚炎(AD)では、炎症の起きている皮膚局所で、keratinocyte(KC)を中心にCCL17の発現が亢進し、血清中CCL17も増加している。また皮膚炎局所へのCCR4陽性細胞の浸潤も増加しており、CCL17が皮膚炎形成に重要な役割を果たしていると考えられている。我々は、keratin(K)14プロモーター下に表皮のKCにCCL17を強発現させたtransgenic(Tg)マウスを作製した。このTgマウスでは皮膚における炎症で、Th2優位な状態になっており、Th1型の炎症は抑制され、Th2型の炎症は亢進し、血清IgEも上昇することを示した。Contact hypersensitivity(CHS)において、oxazolone(OX)はTh1型のsensitizing agentであるが、くりかえし塗布を行なうと、Th2型の炎症を起こす。CCL17-TgマウスにOXによる繰り返しのCHSを行なうと、non-Tgマウスと比較して耳介腫脹が亢進する(図1)。このため、Th2型皮膚炎のよいモデルになると考えられる。

ADのKCではGM-CSF産生が亢進しているとされ、これがADの病態に関与していると考えられている。CX-659S軟膏は、ERK1/2リン酸化抑制により、GM-CSF産生を抑制する。

そこで、Th2優位な炎症のモデルとして、CCL17-TgマウスへのOX繰り返し塗付によ

るCHSを用い、CX-659S軟膏の効果を検討することにした。

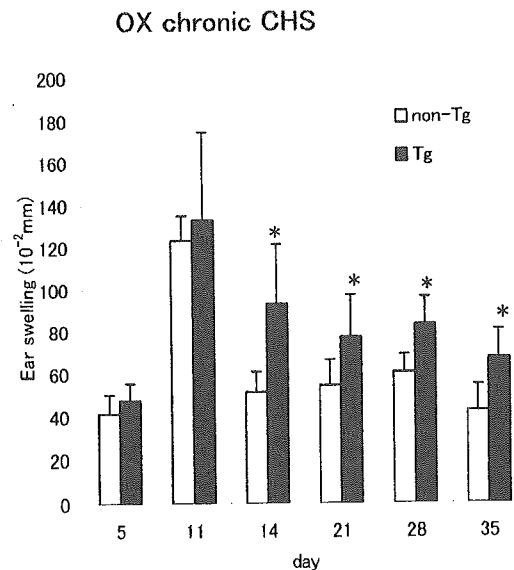


図1

(2) 臨床的研究

難治性のADの治療として、PUVA療法やbroad-band UVB(BB-UVB)療法などの光線治療の有用性が報告されている。最近では、narrow-band UVB(NB-UVB)療法に関する報告も少しずつみられるようになってきており、痒みに対しても有効と報告されている。

そこで、難治性のAD患者を対象にNB-UVB

療法を行い、皮疹改善度の評価とともに、痒みの改善と QOL の改善に関する評価を行うことにした。

B. 研究方法

(1) 基礎的研究

CCL17-Tg マウスおよび non-Tg マウスを用いた OX の繰返し塗布実験において、OX を耳介に塗布した直後に、CX-659S 軟膏を外用する群としない群を設定し、耳介腫脹を比較した。

(2) 臨床的研究

通常の治療に抵抗する成人の AD 患者から文書で同意を得た後、NB-UVB 療法を入院あるいは外来で週に 2-5 回行う(計 20 回)。それまで行っていた治療は原則として継続する。初回照射量は最小紅斑量(MED)の 70%とし、紅斑を生じるまで 20%ずつ増量していき、4MED を超えないようにする。

照射前、照射 10 回後、照射 20 回後に SCORAD を測定し皮膚症状の評価を行う。またステロイド使用量の評価も併せて行う。さらに搔痒の程度の判定基準(臨皮 56:692, 2002)を用いて痒みの評価を、Skindex-16 を用いて QOL の評価を行う。

一般的な血算(含好酸球数)・血液生化学(含 LDH) 検査以外に、血清中の IgE, TARC/CCL17、血漿中の nerve growth factor (NGF), substance P (SP)、尿中の NGF、遊離型 NGF レセプター(NGFR-t) などの測定も行う。

患者から同意が得られ治療前後で皮膚生検が施行できた場合、HE 組織に加え、免疫組織染色により SP, calcitonin gene-related peptide (CGRP), vasoactive intestinal polypeptide (VIP) などの神経ペプチドや、SP の受容体である neurokinin receptor-1 (NK-1R) の発現の検討を行う。

C. 研究結果

(1) 基礎的研究

CCL17-Tg マウス用いた OX の繰返し塗布実験において、CX-659S 軟膏塗布群では基剤塗布群に比べて、day 28, 30, 32, 34, 37 での耳介腫脹が有意に抑制された($p < 0.05$) (図 2)。一方、non-Tg マウスを用いた OX の繰返し塗布実験においては、CX-659S 軟膏塗布群と基剤塗布群との間に、day 28, 30, 32, 34, 37 での耳介腫脹に有意差は認められなかった。

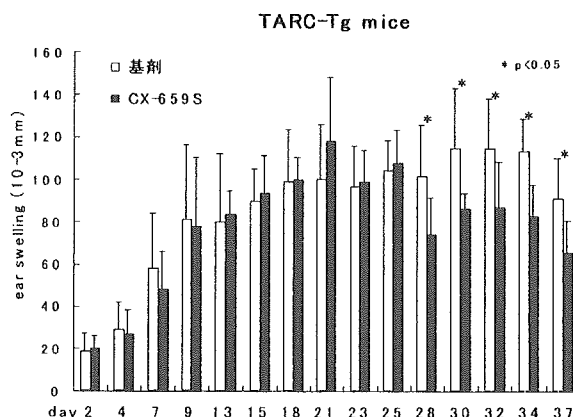


図 2

(2) 臨床的研究

「難治性アトピー性皮膚炎に対する narrow-band UVB 療法の臨床効果とその機序の解明」(受付番号 1315)という研究課題を東京大学医学部倫理委員会に提出し、平成 17 年 12 月 26 日に承認された。

D. 考察

CX-659S 軟膏は Th2 型皮膚炎のモデルマウスを用いた実験で、Th2 型の皮膚炎症を有意に抑制した。そこで、アトピー性皮膚炎などの皮膚炎症治療薬として臨床応用が期待される。

モデルマウスを用いた皮膚炎の基礎的研究としては、他に AD モデルマウスのひとつである DS-Nh マウスの湿疹における CCL17 の役割の検討が現在進行中である。さらに、CCL17-Tg マウスを DS/Nh マウスに back-cross することにより表皮 KC に CCL17 を高発現する DS/Nh マウスを現在作製中である。

また光線治療の臨床的評価に関する研究としては、難治性の AD 患者を対照に narrow-band UVB (NB-UVB)療法を行い、皮疹改善度の評価とともに、痒みの改善と QOL の改善に関する評価を行う臨床研究が現在進行中である。

E. 結論

CX-659S 軟膏は Th2 型の皮膚炎症を有意に抑制した。

F. 健康危機情報 なし

G. 研究発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

乳幼児アトピー性皮膚炎患児の痒みに対する治療者側の認識と 対処法についての調査研究

分担研究者 浜崎雄平 佐賀大学医学部小児科学教授

研究要旨

乳幼児のアトピー性皮膚炎(AD)の痒みに対する医師の対応には差があり、患者の混乱を招いていることが指摘されている。痒みに対する実地医家の意見を解析し、問題点を明らかにすることを目的に、第一線で乳幼児のADの治療を担当している開業医を対象にして乳幼児AD患児の痒みに対する認識と対処法について調査をおこなった。佐賀県の全医師会員のうち、小児のADを診療している可能性の高い皮膚科、小児科、内科を標榜している開業医に対して痒みの診断、薬物療法、皮膚ケア、運動や入浴などの日常管理についての調査票を郵送し、回答を得た220名の結果を解析した。佐賀県で6歳以下のADの患児の診療を行っている回答した医師は皮膚科(95.5%)、小児科(81%)、内科(17.6%)であった。痒みの診断所見としては浸潤性紅斑の存在が重要、痒みに対する薬剤としては、ステロイドが最も有効であると考えている。タクロリムスの痒みに対する効果についての認識はステロイドよりも低い。日焼け止めの使用については意見がわかれており、医師側の意見の統一が必要であると考えられた。

A. 研究目的

乳幼児のアトピー性皮膚炎(AD)の痒みに対する医師の対応には差があり、患者の混乱を招いていることが指摘されている。過去の研究ではもっぱら患児やその保護者に対して、「アトピー性皮膚炎でもっとも困っている点は何か」ということを中心に調査がなされてきた。しかしながら、患者のQOLの見地からすると最も重要な訴えである痒みに対する医師側の認識についての調査はきわめて少なかったのが現状である。痒みに対する実地医家の意見を集約・解析し、痒みに対する医療者側の意見や対処法の全体的な整合性をうることで、治療レベル

の水準を確保し、患者の無用の混乱を避け、痒みに対するよりよい対処法の普及に貢献しうるための基礎データを得ることを目的に第一線で乳幼児のアトピー性皮膚炎の治療を担当している開業医を対象にして乳幼児の痒みに対する認識と対処法について調査研究をおこなった。

B. 研究方法

佐賀県の全医師会員のうち、小児のアトピー性皮膚炎を診療している可能性の高い皮膚科、小児科、内科を標榜している開業医に対して痒みの診断、薬物療法、皮膚ケア、運動や入浴などの日常管理についての調査票を郵送

し、回答を得た 220 名の結果を解析した。

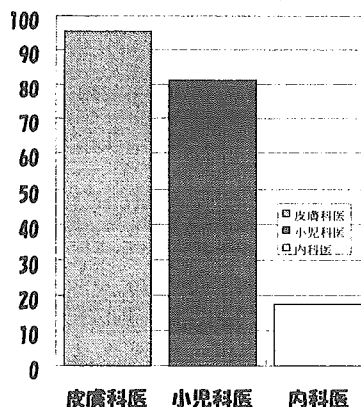
調査票の主要な項目を以下に示す。

- ・主たる診療科名. 臨床経験年数
 - ・6 歳以下の小児のアトピー性皮膚炎の診療の有無
 - ・アトピー性皮膚炎の患者からの訴え、症状に対する重要視の判断
 - ・患者の痒みの程度を判断するための問診と症候についての重要性の判断
 - i) 問診
 - ii) 身体所見 (具体的に何に注目しているか)
 - ・痒みに対する治療薬の重要性 (薬剤について)
 - ・痒みに対する指導について
- 入浴, 石鹸, プールサンスクリーン剤 (日焼け止め) その他の痒みに対する対策・療法
(倫理面への配慮: 今回の調査表には個人を特定できる情報は含まれない)

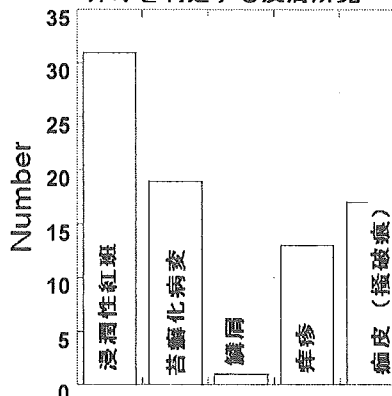
結果:

佐賀県で 6 歳以下の AD の患児の診療を行っているとは回答した医師は皮膚科 (95.5%), 小児科 (81%) 内科 (17.6%) であった。痒みの診断所見としては浸潤性紅斑の存在が重要、痒みに対する薬剤としては、ステロイドが最も有効であると考えている。タクロリムスの痒みに対する効果についての認識はステロイドよりも低い。日焼け止めの使用については意見がわかれていた。

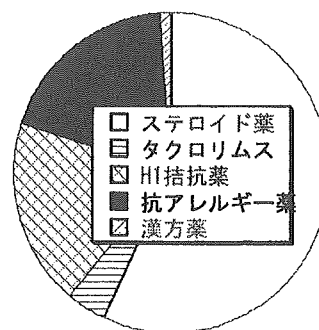
6歳以下の小児・乳幼児のアトピー性皮膚炎患児の診療の有無

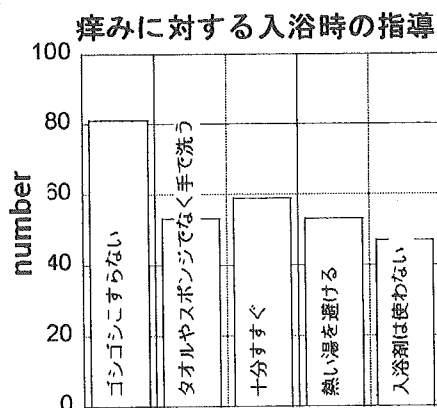


痒みを判定する皮膚所見



痒みに最も有効な薬剤 (%)





考察と結論：今回の調査で地方の一般診療所レベルでは、乳幼児のアトピー性皮膚炎を主に小児科と皮膚科で診療していることが判明した。痒みに対する皮膚所見としては浸潤性紅斑の存在を最も重要な所見として考えており、痒みに対する薬剤としては、ステロイドを最も有効であると考えていることが判明した。近年、多用され始めたタクロリムスの評価は乳幼児では確定していないことが伺われる。日焼け止めの使用については意見が分かれており、データを積み重ねて医師側の意見の統一を図らなければ患者に無用の混乱をひきおこす原因になることが予想される。次年度の検討課題であろう

F. 研究発表

(論文発表)

1. 蕁麻疹・接触性皮膚炎・アトピー性皮膚炎・気管支喘息.:免疫学コア講義 南山堂 東京 pp247-258,2005
2. Zaitso M, Hamasaki Y et al. Interleukin18 primes human basophilic KU812 cells for higher leukotriene synthesis. Prostaglandins Leukotrienes Essential Fatty Acids(in press)
3. Nishi N, Hamasaki Y et al. Squamous cell cartinoma-related antigen in children with acute asthma. Ann Allergy Asthma Immunol 94: 391-397, 2005

(学会発表)

浜崎雄平 他. 乳幼児のアトピー性皮膚炎(AD)の痒みに対する医師の認識と対処法についての調査 日本アレルギー学会春季臨床大会(submission) 2006 6