

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

分担研究者 遠山正彌、谷口 学 大阪大学大学院医学系研究科神経形態学講座

研究要旨

アトピー性皮膚炎では、感覚神経末梢枝の表皮内スプラウティングが著明であり、本研究により確立した、アトピー性皮膚炎モデルマウスにおいて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と考えられた。また、本モデルによって表皮内に認められた CGRP 陽性及び SP 陽性を示す感覚神経線維は NGF-p75 の経路の活性化により sprouting を制御している可能性があることが明らかとなった。

また本研究により確立した DNFB 誘発型アレルギー性接触性皮膚炎は Th1 細胞優位な急性期モデルであることが示唆された。今後は、DNFB 誘発型アレルギー性皮膚炎慢性期モデルの確立とこれらモデルマウスを用いた NGF-p75 の経路の阻害により sprouting を制御する戦略すなわち痒みをコントロールできる可能性があると思われる。

A. 研究目的

アトピー性皮膚炎をはじめとする抗ヒスタミン薬に抵抗性を示す難治性の掻痒を伴う皮膚疾患では、感覚神経末梢枝の表皮内スプラウティングが著明であり、そのことが痒みの増強をきたすと考えられている。

しかしながら、このような知覚神経線維の表皮内侵入の分子機序については殆ど明らかにされておらず、現在のところ、皮膚ではケラチノサイトが神経成長因子の主要な産生源であること、また、アトピー性皮膚炎の表皮では神経成長因子 (NGF) の発現亢進が見られることから、この表皮内への知覚神経線維の侵入の分子機序に、ケラチノサイトから分泌される神経成長因子が表皮内への神経線維の伸展を促進させると考えられているにすぎない。現在まで、これら皮膚疾患領域における研究の中心はリンパ球を中心とする免疫系がほとんどであり、感覚神経末梢枝の表皮内スプラウティングに焦点をあてた研究はほとんどなされていない。また、アトピー性皮膚炎はその病態の発生過程より、抗原が皮膚に直接接触することにより生じるアレルギー性接触性皮膚炎が発症に関わっているという報告が多い。そこで、本研究はアトピー性皮膚炎モデルマウスおよびアレルギー性接触性皮膚炎モデルマウスを用いて、感覚神経末梢枝の表皮内スプラウティングの分子機序を明らかとすることをゴールとする。

本研究は従来のアレルギー研究に表皮内スプラウティングの分子機序の解明という視点から新たに取り組むものであり、アトピー性皮膚炎をはじめとす

る難治性の皮膚疾患領域における病態発生メカニズムの解明におけるブレークスルーとなり遺伝子治療を含めた新しい治療法の確立や新規治療薬剤の開発へもつながると考えられる。

B. 研究方法

アトピー性皮膚炎モデルマウス (NC/Nga マウス) を用いて、耳の両サイドの皮膚に 1%ピクリルクロライドを反復塗布することにより皮膚炎を誘導した。これらのマウスにおいて 1) 表皮ケラチノサイトや真皮における NGF、p75、リン酸化 trkA、リン酸化 p38、リン酸化 ERK の発現変化と、2) 表皮内神経線維の変化を substanceP (SP) および CGRP をマーカーとして、いずれも免疫組織学的手法を用いて行った。なお P75、trkA は NGF の受容体であり、P38、ERK は細胞応答経路のキー分子である。次に、耳介に投射している感覚神経である三叉神経の神経節ニューロンにおける P75 の発現を検討した。耳介皮膚内に逆行性トレーサーであるフルオロゴールドを注入することにより、耳の感覚神経を支配する三叉神経節ニューロンを逆行性にラベルした。このモデルマウスにおける三叉神経節ニューロン切片を作製した後、P75 抗体およびリン酸化 trkA 特異抗体をもちいて免疫組織学的手法を用いて検討した。

次に、ddy マウスにハプテン抗原として、ジニトロフルオロベンゼン (DNFB) を用いてアレルギー性接触性皮膚炎モデルマウスを作製した。アレルギー性感作はお腹の皮膚に 0.5%DNFB を 2 回反復塗布することにより行った。炎症の惹起は、感作期

間の5日後において耳の皮膚両サイドに0.5%DNFBを各々20ul(計40ul)塗布することによりアレルギー性炎症を誘発した。これらのマウスにおいて、炎症誘発24時間後の耳介における分子生物学的及び組織学的検討をおこなった。本実験は全て、大阪大学医学部動物実験施設指針に基づいて実施した。

C. 研究結果

感覚神経末梢枝の表皮内スプラウティングの分子機序を明らかにするその第一歩として炎症側表皮ケラチノサイトにおけるNGF発現増強以後の細胞内伝達経路についての解析を行った。アトピー性皮膚炎を発症した耳の表皮においてCGRP陽性及びSP陽性を示す感覚神経線維が多数表皮内に侵入しているのを確認した。また皮膚炎を発症した表皮ケラチノサイトでは病変側表皮は厚くなり、NGFの発現がわずかに認められた。また病変部におけるP75の発現は増強していた。しかしながらリン酸化trkAの発現は認められなかった。p38のリン酸化抗体を用いた免疫染色による検討においては、病変側真皮は厚くなり真皮内の線維芽細胞などにおいて発現増強が著しかった。また病変側ケラチノサイトにおいてもリン酸化P38発現増強が認められた。対照的にERKのリン酸化抗体を用いた免疫染色の結果は、非病変側において表皮ケラチノサイトでは強い陽性シグナルが観察されたが、病変側においてはその発現は減弱した。また、耳介に投射している感覚神経である三叉神経の神経節ニューロンにおけるP75抗体およびtrkAのリン酸化特異抗体をもちいた免疫染色の結果、コントロールマウスにおいて、逆行性にとりこまれたフルオロゴールド陽性の三叉神経節ニューロンにおいてP75の陽性シグナルが共発現していることを明らかにした。しかしながら、リン酸化trkAの発現は認められなかった。

次に、我々はddyマウスを用いて、ハプテン抗原としてジニトロフルオロベンゼン(DNFB)を用い、マウスの耳介にアレルギー性接触性皮膚炎を誘発するモデルを確立した。本モデルでは、DNFBによりアレルギー性皮膚炎を惹起することにより、耳介の腫脹、耳介でのIFN- γ mRNAの強い発現が認められた。加えてIL-5 mRNAの発現も若干認められた。また、組織学的にも好酸球、リンパ球の浸潤および真皮の肥厚が観察された。これらのマウスモデルにおいても皮膚炎を発症した耳介切片において、免疫組織学的検討を行った。その結果P75の発現はわずかに認められたが、炎症部位表皮におけるNGFおよびtrkAの発現を認めなかった。

D. 考察

アトピー性皮膚炎ではケチノサイトによるNGF

の産生が亢進することがすでに報告されている。本実験においてはNGF及びP75が病変部表皮ケラチノサイトにおいて発現増強した。しかしながらリン酸化trkAの発現は認められなかった。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NGFがautoreceptorのごとく同一細胞に作用するか否かについては今後の検討が必要である。次に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。これらの事実は炎症のケラチノサイトでp38を介する細胞応答システムが活性化していることを示す。この活性化がNGF発現の増強に由来するか否かは阻害剤などを用いた今後の検討が不可欠である。またNGF-p75, p38の活性化が感覚ニューロン末梢枝のスプラウティング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必要がある。

今回、2つの皮膚炎症モデルにおいて炎症部位におけるNGF-p75の経路の重要性を比較評価した。しかし、その結果は両者において完全な一致は認められなかった。アトピー性皮膚炎モデルマウスにおいては、皮膚炎症において感覚神経線維が多数表皮内に侵入しており、NGF及びP75の表皮ケラチノサイトでの発現が認められた。これは、すなわち炎症時における感覚神経末梢枝の表皮内スプラウティングにNGF-p75の経路が重要な役割を担っている可能性を示唆するものである。しかしながら、ddyマウスを用いたDNFB誘発型アレルギー性皮膚炎においては、表皮ケラチノサイトにおけるNGF及びP75の顕著な強い発現を認めなかった。本研究によるDNFB誘発型アレルギー性接触性皮膚炎は急性期の接触性皮膚炎を再現した動物モデルといえる。一般に現在までの研究報告によりアレルギー性接触性皮膚炎の場合、Th1細胞が優位であることが示されている。しかしながら、Th2細胞が優位であるといわれているアトピー性皮膚炎の発症にはその発症過程において接触性皮膚炎が憎悪因子になることが多く報告されている。我々が本研究において作製した接触性皮膚炎のモデルにおいてはTh1細胞が放出するサイトカインであるIFN- γ の発現が豊富に認められのに対して、Th2細胞が放出するサイトカインであるIL-5の発現は、非常に限定されたものであった。以上のことより本研究により確立したDNFB誘発型アレルギー性皮膚炎はTh1細胞優位なモデルであることが示唆された。これらのアレルギー性接触性皮膚炎は慢性に皮膚に抗原が作用することで慢性接触性皮膚炎となり、IgE産生を伴うTh2細胞優位型のアトピー性皮膚炎様症状に反応が移行するといわれている。今後はDNFBを反復塗布することにより皮膚炎を慢性化したDN

F B 誘発型アレルギー性皮膚炎慢性期モデルの確立と炎症時における表皮内スプラウティングにおける NGF-p75 の経路の活性化の重要性を評価する必要がある。

E. 結論

アトピー性皮膚炎では、感覚神経末梢枝の表皮内スプラウティングが著明であり、本研究により確立した、アトピー性皮膚炎モデルマウスにおいて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と考えられる。また、本モデルによって表皮内に認められた CGRP 陽性及び SP 陽性を示す感覚神経線維はケラチノサイトから出る NGF が耳介の皮膚の感覚神経を支配する三叉神経節ニューロンの神経末梢枝に発現する P75 の受容体を介してすなわち NGF-p75 の経路の活性化により sprouting を制御している可能性があることが明らかとなった。

本研究により確立した、D N F B 誘発型アレルギー性接触性皮膚炎は T h 1 細胞優位な急性期モデルであることが示唆された。今後は、D N F B 誘発型アレルギー性皮膚炎慢性期モデルの確立とこれらモデルマウスを用いた NGF-p75 の経路の阻害により sprouting を制御しうる戦略すなわち痒みをコントロールできる可能性があると思われる。

F. 研究発表

なし

動物モデルを用いた痒みの基礎的解析

分担研究者 永井 博弼 岐阜薬科大学 臨床薬理学研究室 教授
研究協力者 稲垣 直樹 岐阜薬科大学 薬理学教室 教授
研究協力者 田中 宏幸 岐阜薬科大学 薬理学教室 講師

研究要旨

マウス頸背部皮膚あるいは耳殻に dinitrofluorobenzene (DNFB) を反復塗布して皮膚炎を誘発し、誘発される炎症および搔破行動を検討した。両皮膚炎モデルでは表皮の肥厚、真皮の腫脹、炎症性細胞の浸潤、皮膚炎部位における Th1 および Th2 サイトカイン mRNA の発現、血中 IgE の上昇、高頻度の搔破行動が認められる。耳殻皮膚炎の場合には即時性の耳殻腫脹も認められる。ステロイド薬である dexamethasone (DEX) の皮膚炎部位への連日の適用は強力な炎症抑制効果を発揮し、表皮の肥厚、真皮の腫脹、リンパ球および好酸球の浸潤、皮膚炎部位における Th1 および Th2 サイトカイン mRNA の発現を強く抑制するが、搔破行動には抑制作用を示さない。一方、免疫抑制薬である tacrolimus (FK506) の皮膚炎部位への連日の適用は、表皮の肥厚、真皮の腫脹、interferon- γ および interleukin-4 mRNA 発現を抑制するが、抑制効果は DEX ほど強力ではない。しかし、搔破行動には明らかな抑制作用を示す。したがって、FK506 は DEX にはない搔痒抑制作用を有すると考えられ、表皮 nerve growth factor 量の減少、神経線維の表皮への伸長の抑制、真皮 substance P の蓄積抑制が FK506 の搔痒抑制作用に関わっていると推定される。

A. 研究目的

搔痒はアトピー性皮膚炎のもっとも重要な症状であり、誘発される搔破行動によって皮膚症状が増悪し、特徴的な皮膚病変が形成されることが知られている。また、搔痒あるいはこれによって誘発される搔破行動を制御することによって皮膚症状が著明に改善することも臨床的に経験されている。搔痒に対する特徴的、代表的薬物として抗ヒスタミン薬が挙げられ、種々の疾患に伴う搔痒に繁用されているが、重症アトピー性皮膚炎の激しい搔痒には十分な止痒効果を発揮しない。そこで、本研究では、重症アトピー性皮膚炎の激しい搔痒の制御に用いる搔痒治療薬の創製を目標に、高頻度の搔破行動を伴うマウスの皮膚炎モデルを確立し、出現する搔破行動を指標に (1) 搔痒の発現機序の解明、(2) 薬物の止痒効果の評価、(3) 搔痒抑制物質の検索を行う。本年は、ハプテン 2,4-dinitrofluorobenzene 反復塗布によって誘発する皮膚炎モデルを用い、炎症および搔破行動に及ぼす dexamethasone および tacrolimus の効果を比較検討し、搔痒の発現機序および薬物の作用機序について解析を加えた。

B. 研究方法

BALB/c マウスの頸背部皮膚あるいは耳殻に

2,4-dinitrofluorobenzene (DNFB) を反復塗布して皮膚炎を誘発し、組織学的検討、血中抗体価の測定、サイトカイン mRNA 発現の評価、搔破行動の計測を行った。頸背部皮膚炎は、除毛した腹部皮膚に 0.15 % DNFB acetone 溶液 100 μ l を塗布して感作し、1 週間後から、除毛した頸背部皮膚に、週 2 回、計 9 回 (4 週間)、0.15 % DNFB acetone 溶液を 50 μ l ずつ塗布して誘発した (図 1)。また、耳殻を用いる場合には、あらかじめ dinitrophenyl 基を結合したブタ回虫抽出物 10 μ g と alum 1 mg とを腹腔内に注射して感作し、2 週間後から耳殻に 0.15 % DNFB acetone 溶液 100 μ l を 2 日間隔で 5 回、さらに 2 週間後に同様に DNFB 溶液を塗布して皮膚炎を誘発した (図 2)。耳殻に反応を誘発した場合には耳殻の厚さも測定した。

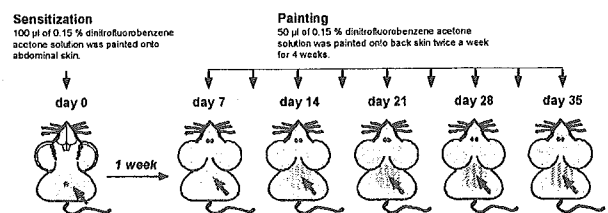


図 1. 頸背部皮膚炎の誘発方法

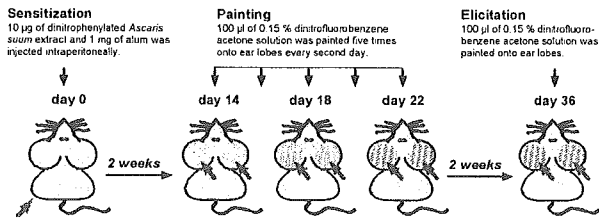


図 2. 耳殻皮膚炎の誘発方法

組織学的検討では、常法に従って作製した皮膚組織切片を hematoxylin-eosin 染色、Congo-red 染色および toluidine blue 染色して検鏡し、炎症性細胞を評価した。また、抗 PGP9.5 抗体、抗 substance P 抗体および抗 nerve growth factor (NGF) 抗体を用いて免疫染色し、神経線維、substance P および NGF の局在を観察した。

dexamethasone (DEX) および tacrolimus (FK506) はいずれも ethanol に溶解してそれぞれ 0.05% および 0.1% 溶液とし、頸背部皮膚の場合には最終の DNFB 塗布前 2 週間 (図 1、day 21~day 35)、耳殻皮膚炎の場合には最終誘発前 10 日間 (図 2、day 27~day 36)、連日皮膚炎症部位に 100 µl ずつ塗布した。

(倫理面への配慮)

マウスの飼育管理および取り扱いには日本実験動物学会の指針 (1987) に従って行い、学内の委員会による実験計画の承認を受けた後に実験を実施した。

C. 研究結果

感作したマウスの皮膚に DNFB を反復塗布すると、血中特異 IgE レベルの上昇、皮膚炎症部位表皮の顕著な肥厚、真皮の腫脹、リンパ球、好酸球などの炎症性細胞の著明な浸潤、および肥満細胞の増多が誘発された。また、皮膚炎症部位では interferon- γ (IFN- γ) mRNA 発現の増強のみならず、interleukin (IL)-4 および IL-5 mRNA 発現の誘導も確認され、最終の DNFB 塗布によって高頻度で持続する搔破行動が出現した。搔破行動は DNFB 塗布直後から約 2 時間、とくに高頻度 (1 時間あたり 300~400 回) に出現し、以後徐々に減少したが、5 時間後においても対照マウスに比較して高頻度であった。耳殻に反応を誘発した場合には、耳殻の腫脹は DNFB 塗布 1 時間後から確認され、6 時間後には顕著な腫脹が認められ、24 時間後においても腫脹は持続した。

DNFB の反復塗布によって表皮における NGF 量の増大が認められ、表皮への神経線維の侵入、伸長の著明な促進が観察された。一方、真皮層に局在する substance P は DNFB 塗布刺激によって消失した。

DNFB 塗布による最終誘発前の DEX の連日塗布は、頸背部、耳殻のいずれに皮膚炎を誘発した場合にも極めて強力な皮膚炎抑制効果を発揮し、表皮の肥厚および真皮の腫脹を強く抑制し、好酸球浸潤をほぼ完全に阻止した (図 3)。耳殻に反応を誘発した場合には、6 時間後、24 時間後の耳殻腫脹をいずれも強く抑制した。頸背部皮膚では IFN- γ 、IL-4 および IL-5 mRNA 発現に対して抑制作用を示したが、IL-5 mRNA 発現に対する抑制はほぼ完全であった (図 4)。しかし、血中 IgE レベルおよび肥満細胞数には影響を及ぼさなかった。また、最終の DNFB 塗布によって誘発される搔破行動に対してもまったく抑制作用を示さなかった (図 5)。

FK506 の連日塗布は、DEX ほどの抗炎症効果を発揮せず、リンパ球および好酸球の浸潤には抑制作用を示さず、肥満細胞数にも影響を及ぼさなかった (図 3) が、DNFB 塗布 6 時間後および 24 時間後の耳殻腫脹を有意に抑制した。また、IFN- γ および IL-4 mRNA 発現にも抑制作用を示したが、DEX に比較し、抑制は軽度であった (図 4)。血中 IgE レベルには、DEX と同様に影響を及ぼさなかった。しかしながら、DNFB 塗布によって誘発される搔破行動に対しては強力な抑制作用を示した (図 5)。

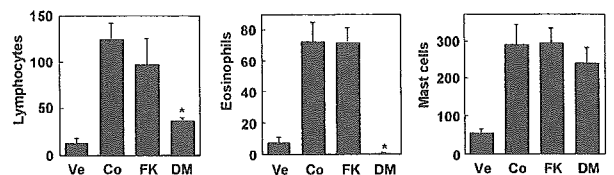


図 3. 炎症性細胞の浸潤に及ぼす tacrolimus (FK) および dexamethasone (DM) の影響

マウス頸背部に皮膚炎を誘発し、最終 DNFB 塗布 24 時間後に皮膚採取、組織標本を作製して炎症性細胞を計数した。0.025 mm² あたりの細胞数。4 例の平均値と標準誤差を示す。*p<0.05

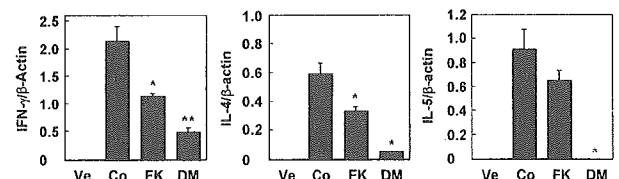


図 4. サイトカイン mRNA 発現に及ぼす tacrolimus (FK) および dexamethasone (DM) の影響

マウス頸背部に皮膚炎を誘発し、最終 DNFB 塗布 4 時間後に皮膚採取、RT-PCR 法で mRNA を評価した。4 例の平均値と標準誤差を示す。*p<0.05, **p<0.01

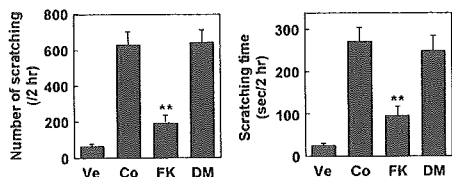


図 5. 搔破行動に及ぼす tacrolimus (FK) および dexamethasone (DM) の影響

マウス頸背部に皮膚炎を誘発し、最終 DNFB 塗布直後から 2 時間、MicroAct を用いて搔破行動を観察した。成績は連続する搔破行動の頻度と搔破時間を示す。6-8 例の平均値と標準誤差を示す。**p<0.01

FK506 の搔破行動抑制作用機序を解析するため、皮膚炎症部位の神経線維を抗 PGP9.5 抗体で免疫染色して観察した。対照マウス皮膚では肥厚した表皮への多数の神経線維の侵入が認められたが、FK506 塗布マウス皮膚では表皮内への神経線維の侵入は減少した。一方、DEX 塗布マウスでは表皮の肥厚は顕著に抑制されたが、表皮内には抗 PGP9.5 抗体で免疫染色される部位が多数認められた。

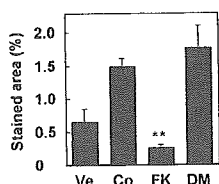


図 5. 表皮への神経線維の伸長に及ぼす tacrolimus (FK) および dexamethasone (DM) の影響

マウス頸背部に皮膚炎を誘発し、最終 DNFB 塗布 24 時間後に皮膚組織を採取し、抗 PGP9.5 抗体を用いて神経線維を免疫染色した。組織像をコンピューターに取り込み、LEICAQwin を用いて表皮内染色部位の割合を求めた。成績は 3 例の平均値と標準誤差を示す。**p<0.01

表皮 NGF 量は DNFB の反復塗布によって増大するが、FK506 は NGF 量の増大を抑制し、減少を促進した。また、真皮内の substance P は DNFB による刺激によって貯蔵部位から放出され、消失するが、FK506 は substance P の再貯蔵を抑制した。DEX の場合には顕著な影響は認められなかった。

D. 考察

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と考えられ、表皮 nerve growth factor 量の減少、神経線維の表皮への伸長の抑制、真皮 substance P の蓄積抑制が FK506 の搔痒抑制作用に関わっていると推定される。

E. 結論

FK506 はステロイド薬に比較して炎症抑制効果は強力ではないが、ステロイド薬には認められない搔痒抑制作用を有するものと推定される。したがって、この搔痒抑制作用機序はステロイド薬が示す炎症抑制機序とは異なるものと考えられる。FK506 の搔痒抑制作用機序の解明は、搔痒の発現機序の解明に寄与するのみならず、新しい搔痒治療薬の開発に示唆を与えるものと推定される。

F. 研究発表

1. 論文発表

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

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).

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

かゆみの臨床的評価と制御に関する研究

分担研究者	佐々木りか子	国立成育医療センター皮膚科医長
研究協力者	中村恭子	国立成育医療センター皮膚科医員
研究協力者	野崎 誠	国立成育医療センター皮膚科研修医
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

研究要旨

アトピー性皮膚炎の小児患者を対象に、かゆみの臨床的評価法を研究し、また、小児患者とその家族に対して、どういふときにかゆみを感じやすいか、あるいはどのような対処法が有効であるかを質問形式のアンケートにより調査した。現在までの結果では、手首に装着する体動計を用いて夜間の搔爬行動量は測定しているが臨床的重症度と相関関係を示す傾向がみられるかどうかについてまでは、期間が不十分であり結論が出ていない。しかしながら、搔爬行動量を量的に捉えることができるので、小児患者のかゆみを客観的に評価するには適した方法であると考えられる。かゆみのアンケート調査結果からは多くの患者は共通して入浴後、夜間に癢痒感を強く感じたり、またつまらないときやストレスでかゆみを感じやすいこともわかった。家庭的な対処法としては、外用薬を塗布することと、患部をたたくことや冷やすことが有効と考えている養育者が多い傾向がみられた。

A. 研究目的

小児のアトピー性皮膚炎患者を対象（0～満18歳）として、癢痒感を臨床的かつ客観的に評価し、またその臨床的な制御方法を研究することを目的とする。痒みは主観的な感覚であるため、客観的に評価することは非常に困難である。とくに小児患者においては、自己表現能力の未熟さのために、よりその評価が難しい。しかしながら、重症度、病勢の把握、治療効果の判定および病因を探る意味において、客観的評価を下すことは重要である。また、痒みは、患者とその家族にとり、彼らのQOLを低下させる最大の要因である。そのため各家庭では、医療者が行う治療以外に、各自で行われている様々な対処法がある。それを調査して解析した上で、効果的な対処法をまとめ、ホームページに掲載して患者相互の情報交換およびQOLの向上に役立てるようにする。

B. 研究方法

1. 痒みの臨床的評価

アトピー性皮膚炎の小児患者に、夜間就寝時、手首に体動計を装着させ、搔爬回数を記録する。連日使用させ、2週間毎に診察した上で、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。観察期間は、一人の患者について6か月以上とする。

2. 痒みの制御

学童期以上（文字が識別できる）の患者本人、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。

1. 2の調査は、保護者および15歳以上の本人の文書による同意を得て施行される。

C. 研究結果

1. 痒みの臨床的評価

夜間の搔爬行動量は、手首に体動計（アクチトラック）を装着することで、手首が振動する回数を、内臓センサーで感知して計測する。

当初5名の患者が参加したが、家族が機器の取り扱いができなかったり、患者が機器をいじってしまう、受診しないなどの理由から3名が脱落し、現在のところ継続的に行えているのは2名である。個々の患者の記録をグラフに示したところ、共通して就寝後からしばらくの間と夜間睡眠中にいくつかの山を描くように、搔爬行動によると考えられる手首の激しい運動が繰り返されていることがわかった。

現在までのところ、このように個々の患者においては、だいたい搔爬しやすい時間帯が把握できている。そして、搔爬量が多いときには、臨床的重症度が増し、また逆もしかりであることがわかってきている。しかしながら、まだ2か月という期間でしか調査できていないため、搔爬行動量と、VASスケール、およびSCORADによる皮疹の重症度との相関関係については、患

者数、および期間が不足しているため解析が十分でなく結論は得られていない。

2. 痒みの制御

かゆみが増強するときとその対処法のアンケートは、小児アトピー性皮膚炎患者220名の保護者に対してと、患者本人24名：7～17歳に対して行った。結果は回答の多かった順に5位まで記載する。

【保護者のアンケート結果】

I 患者がかゆがるときはどういときか

1. 眠いとき (62.1%)
2. 風呂上がり(40.64%)
3. 夜中(40.18%)
4. 衣服をぬいだとき(28.77%)
5. つまらないとき(23.29%)

II 患者のかゆみに対してどのような対処をするか

1. ぬり薬をぬる(80.82%)
2. さする(41.10%)
3. 冷やす(31.51%)
4. たたく(24.2%)
5. かいてやる(14.61%)

【本人のアンケート結果】

I かゆみを感じるときはどういときか

1. つまらないとき(68.00%)
2. 風呂上がり(56.00%)
3. 夜中(40.18%)
4. 就寝前(36%)
5. 風呂に入っているとき(32%)

II 自分でどうい対処をするか

1. ぬり薬をぬる(72%)
2. かく(68%)
3. 冷やす(44%)
4. さする(32%)
5. たたく(32%)

D. 考察

1. 患者に体動計を装着してもらい、掻爬行動と臨床症状との相関関係を明らかにすることは、現在の段階ではまだできていない。今後6か月ほどの経過をとることと、患者数を5名に増やすことを予定している。今回、目的とはやや異なる結果として得られたことは、VASスケールについて、保護者と患者双方に記載させるとかなりな隔たりがある場合があることがわかった。そして本人のスケールとSCORADの変化には正の相関がみられるが、保護者(母親)のスケールはSCORADとはほとんど相関せず、母親には常に患者が掻爬しており、症状も重症であるという思いこみも強くある傾向がみられ、興味深かった。

2. アンケート結果から

かゆみを強く感じるときについて 質問したところ、アトピー性皮膚炎のかゆみが、入浴後や夜間に強くなることはよく知られた事実である。

しかしながら、今回24名とまだ少ない人数ではあるものの患者本人のうち68%の患者が、入浴前や夜中よりもつまらないときに一番かゆみを感じやすいという結果が得られたことは予想を上回っていた。勉強しているときと答えた患者も28%いる。一方、患者がつまらないときに掻くと答えた保護者は23.29%、勉強しているときと答えた保護者は8.22%であり、患者本人よりも保護者はそれほど心因的な要素で掻くとは感じていない傾向があると言える。その他、このアンケートからは興味ある回答と傾向が多くみられるため、今後も継続して行ったり、質問を増やしていきたいと考える。

次に、かゆみに対する対処法として、保護者、患者双方ともに多くあげた答えは、塗り薬をぬるという答えであった。これは、当科で処方している外用薬(主としてステロイド薬が保湿薬)である。これは処方しているわれわれ医師は定期的に外用するよう指導している外用薬の使用法とは異なるものであることを認識させられた。これについて、かゆみを感じたときに応急手当として塗る外用薬などを別に処方することも効果を高められる可能性があることがわかった。また対処法としては、患者本人は掻いてしまうようであるが、保護者、患者ともにさする、たたく、冷やすことをしていることが多いことがわかった。今後は、さらに抗ヒスタミン薬の外用薬の効果や、冷やすことの効果も裏付ける臨床試験などを考えたい。

E. 結論

小児アトピー性皮膚炎患者の掻爬行動を体動計を用いて、客観的に捉えることで、臨床的重症度評価法その相関関係を調べることがある程度できた。今後は、患者数を増やし、調査期間を6か月以上と継続的に延長する予定である。

小児患者とその保護者に対するアンケート調査では、患者のかゆみに、予想以上の心因的な要素が強く関係していることが伺えた。また、そのことを保護者には、そういうことを理解できていない傾向があることもわかった。また、家庭で行うかゆみの対処法として、頻繁に外用薬が使用されていることがわかり、そのほかは患部にいわゆる「手当」をすることが家庭間で共通して行われ効果を出していることもわかった。こういった結果や情報を保護者に対するアドバイスとしてホームページ上で発信することは有意義であると考えられた。

アトピー性皮膚炎患者のQOL尺度の開発に関する研究

分担研究者 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 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教室助手
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

研究要旨

日本のアトピー性皮膚炎患者に特異的な健康関連QOL尺度の開発を目的とし、小児193名、成人111名から一次データを収集、それに基づき、内容妥当性および表面妥当性を検討し、専門家による合議を経て、小児63項目、成人69項目からなる2次調査票を作成した。現在、これらの調査票を用いて大規模2次調査を行っている。

A. 研究目的

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なQOL尺度がよく利用されている。分担研究者らはこの日本語版を開発したが、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なQOL尺度の開発研究に着手することになった。QOL尺度の性格としては弁別的なもの、予測的なもの、評価的なものがあると言われているが、この尺度開発では弁別的または評価的な性格を重視している。ただし、医学的な重症度と相関することは必ずしも目標とはせず、あくまでアトピー性皮膚炎を有することによって生ずるQOLの影響を網羅的に把握できるような尺度を目指している。

B. 研究方法

1. 一次調査

まず、アトピー性皮膚炎患者のQOLの実態を把握するために、基礎的情報収集のための調査用紙を作成した。成人用と小児用の2種類用意し、それぞれに、アトピー性皮膚炎のために、「私は・・・」以下に自由記述で、「いつも感じたり考えたりしていること」を記入（5項目分記入欄あり）、裏面には、アトピー性皮膚炎による毎日の生活への影響・家族への影響・今までに困ったこと・心配なこと・一番影響していること、の5項目について「いつも感じたり考えたりしていること」を記入してもらい欄を設けた。そして最後に、「アトピー性皮膚炎について、どんなことでもいいので、お書き下さい」と記して自由回答を促した。

対象とした患者は、国立成育医療センター第一専門診療部アレルギー科、香川大学医学部皮膚科、千

葉県こども病院アレルギー科のいずれかに通院中でアトピー性皮膚炎と診断済みの患者とし、小児用は6歳以上18歳未満、成人用は18歳以上を対象とした。目標人数は全施設を合計して、小児用、成人用ともに100例以上とし、新たな情報が収集されなくなるまで行った。

2. 2次調査

1次調査の結果をもとに作成した2次調査票を研究者が所属する各施設に通院中の患者に渡し、無記名郵送による回収を行う。小児・成人とも各々150名以上の回答を見込んでいる。

3. 3次調査

2次調査の結果を基に重要度分析や内容妥当性および表面的妥当性を検討し、因子分析によって得られたデータをもとに因子の構成概念妥当性が成立するよう項目減数を行う。このようにして作成された3次調査票を初診・再診の患者に適応し、重症度評価や治療経過との相関や再現信頼性などの評価を行い最終版の開発を行う。

(倫理面への配慮)

QOL尺度が構成する項目には一般的にプライバシーに関する内容が含まれることが多く、性的な側面や経済的な側面については、面接調査をおこなったときに日本人の場合は欧米人ほどオープンには語らないことが多い。また、倫理的な側面からも個人の特定ができないような工夫をすることが望ましい。そのため、1次データ収集のための記録用紙には無記名で回答を依頼し、回収は病院スタッフへの手渡しではなく、回収ボックスへの自主的な投函とした。また、2次調査までは無記名とするが、3次調査では個人が特定できるカルテ情報を扱うため3時調査票の内容を含め、施設ごとの倫理委員会にて審査を依頼し承認を受けて調査を実施する。

C. 研究結果

1. 一次調査

アンケート協力人数は304名で、内、小児193名、成人111名であった。ただし、小学校1年生は親が記入を手伝うケースが多かったため、今回の調査からは除外することにした。したがって小学校1年生33名を除外した小児の人数は158名である。小児用調査票の回答者の平均年齢は11.44歳で、男女の内訳は男児：81名、女児：79名であった。また、年齢構成は、小学校低学年 34名（小2：14名 小3：20名）、小学校高学年 58名（小4：17名 小5：19名 小6：22名）、中学校 43名（中1：13名 中2：18名 中3：13名）、高校 22名（高1：11名 高2：7名 高3：5名）であった。成人用調査票回答者111名の平均年齢は28.46歳で、男性53名 女性58名であった。年齢階級別人数は 18-19歳が11名、20歳代が56名、30歳代が34名、40歳代が8名、50歳代が2名であった。小児版に関しては述べ800程度の自由記述が、成人版に関しては述べ700程度の自由記述が集まった。これらの自由記述の内容を中心に既存の尺度で採用されている項目も含めた内容を整理し小児版では211項目の記述にまとめた。また成人版も同様の手続きを得て180項目にまとめることができた。これらの項目を頻度の高い順に整理したものを表1、表2に示す。

表1. 小児の回答頻度順

スキンケアが負担	107
痒くて眠れない	87
痒いてつらい	83
肌が恥ずかしい	63
痒くてイライラした	56
治るのだろうかかと不安になる	56
集中できなくて困る	42
通院の負担	33
やる気が起こらない	28
皮膚が悪化するのではないかと不安になった	27
いじめられた・からかわれた	20
ストレスを感じた	11
痕に残るのが心配だ	9
お風呂・海・プール・水がしみて嫌だ	9

表2. 成人の回答頻度順

痒くて眠れない	56
肌が恥ずかしい	53
スキンケアが負担	47
治るのだろうかかと不安になる	43
痒くてイライラした	42
ストレスを感じた	40
集中できなくて困る	38
やる気が起こらない	31
行動が制限されて辛かった	31
痒くてつらい	26
皮膚が悪化するのではないかと不安になった	26
子どもに遺伝しないか心配だ	24
好きな服・化粧品・石鹸・シャンプーが使えなくて困った	24
汗をかかないように気をつけている	23
経済的負担感	22
外に出るのが嫌だ	19
薬の副作用が心配になった	19
環境整備(掃除・洗濯・食事)がたいへんなだった	17
お風呂・海・プール・水がしみて嫌だ	16
通院の負担	8
いじめられた・からかわれた	6

2. 2次調査

一次調査で収集されたデータを整理して得られた小児版の211項目は内容別に27のカテゴリーに、成人版の180項目は31のカテゴリーに分類した。これらの項目をカテゴリー別に内容的妥当性および表面妥当性についてアトピー性皮膚炎治療の専門家である分担研究者と研究協力者が会議をひらいて検討した。そして、2次調査票に採用する質問項目の作成について、これらの項目を基に表現の適正化や内容の明確化および集約化などを経て、小児用63項目、成人用69項目からなる2次調査票を作成した。回答は各項目とも共通で、1. ものすごく、2. かなり、3. すこし、4. まったくない の4択とし、？わからない、を選択枝に追加した。

以下に成人用2次調査票の質問項目を列記する。全ての質問には「あなたはこの1週間、お肌のせいで・・・」、という表現が入り、以下の内容を尋ねる形式になっている。

1. 夜眠れないことがありましたか？
2. 他人の目が気になりましたか？
3. 仕事あるいは学業に集中できないことはありましたか？

たか？

4. お風呂で体を洗うことが大変でしたか？
5. 旅行ができなかったことがありましたか？
6. 恥ずかしい思いをしましたか？
7. 薬を塗ることが面倒でしたか？
8. お肌の治療は大変でしたか？
9. お肌のせいで大変でしたか？
10. 薬を塗ることで時間がかかりましたか？
11. お肌が痒かったですか？
12. 毎日薬を塗ることが大変でしたか？
13. 薬を塗るために時間がかかりましたか？
14. 痛みがありましたか？
15. 汗をかくことによって困りましたか？
16. お風呂で時間を使うことが嫌でしたか？
17. シャンプーや石鹸を買ったり、選んだりすることにどのくらい困りましたか？
18. 嫌な気持ちになりましたか？
19. 痒みを我慢したことがありましたか？
20. お肌の症状が悪化して嫌な気持ちになりましたか？
21. やる気がおきないことがありましたか？
22. 自分の子どもがアトピー性皮膚炎になってしまうのではないかと心配になりましたか？
23. 薬に対する副作用が心配になったことはありましたか？
24. 薬を塗ることが嫌でしたか？
25. 他人から変な目で見られているように感じましたか？
26. 食べられないものがありましたか？
27. 余暇活動ができなかったことがありましたか？
28. 仕事あるいは学業を休んだり参加できなかったりしたことはありましたか？
29. 経済的負担感を感じましたか？
30. 外出するための準備に時間がかかって大変でしたか？
31. 動物を飼ったり触ったりできなくて悲しくなることがありましたか？
32. 他のアレルギー疾患になるのではないかと心配になりましたか？
33. お風呂に入るが大変でしたか？
34. お風呂に入るために時間がかかりましたか？
35. 他の病気になるのではないかと心配になりましたか？
36. 疎外感を感じましたか？
37. お風呂に入るのが嫌でしたか？
38. 運動やプールができないことがありましたか？
39. 集中できないことがありましたか？
40. 家族からいろいろ言われたり、怒られたりしましたか？
41. 外出したくない気持ちになりましたか？
42. 生活の中でできないことがありましたか？
43. イライラしたことがありましたか？
44. やりたいことを我慢したことがありましたか？
45. 掃除や寝具の手入れや洗濯が大変でしたか？
46. 家族からいろいろ言われたり、怒られたりして嫌な思いをしましたか？
47. 衣服を着たり、買ったりすることにどのくらい困りましたか？
48. 薬を飲むことがありましたか？
49. 痛くて困りましたか？
50. 悲しい気持ちになりましたか？
51. 仕事あるいは学業にどのくらい影響がありましたか？
52. 人前で掻いていたことはありましたか？
53. 外出できないことがありましたか？
54. 薬を飲むことが大変でしたか？
55. 気分が落ち込むことがありましたか？
56. お風呂に入る準備が大変でしたか？
57. 薬を塗ることが大変でしたか？
58. 食べられないものがあったて困りましたか？
59. カサカサになって困りましたか？
60. お風呂で体を洗うことが嫌でしたか？
61. 気づくと掻いていたことはありましたか？
62. 掻かずにはいられなくて困ったことはありましたか？
63. 寝不足になりましたか？
64. 夜、眠れないために、普段の生活（仕事・学業、余暇活動など）に影響しましたか？
65. またかゆくなったり症状が悪くなったりするのではないかと心配になりましたか？
66. お肌が痒くて困りましたか？
67. 日用品（石鹸、シャンプー、洗顔料、化粧品、日焼け止めなどを含む）を買ったり、選んだりすることにどのくらい困りましたか？
68. 将来、治るかどうかが心配になりましたか？

D. 考察 および E. 結論

調査フィールドの施設は比較的重症患者が多く、成人の自由記述の内容には過去のつらい経験を綴っているケースが目立った。また、小児は治るかどうかの不安や親への気遣いなどが目に付いた。外国のQOL 調査票によく見られる性生活への支障に関する記述は無記名であったにも関わらずほとんどなく文化的な差異を感じる。経済的な問題への記述は予想どおりであった。今後は大規模研究による計量心理学的解析を行い、さらに項目の絞込みと因子構造の確認を行っていく予定である。

F. 研究発表

本研究に関しては未発表である。

H. 知的財産権の出願・登録状況
最終版の完成後に出願予定

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

分担研究者 古江増隆 九州大学大学院医学研究院皮膚科学教授
研究協力者 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

研究要旨

(研究目的) K412はMAPK/ERK kinase1/2 (MEK1/2)のリン酸化を抑制してケラチノサイトからの GM-CSF 産生を抑制し、間接的にランゲルハンス細胞の機能を減弱して作用する抗炎症作用薬である。また *in vitro* では MEK1/2 阻害薬は、神経の伸長に抑制的に働くことがわかっている。そこで我々は K412 がアトピー性皮膚炎にみられる表皮内神経の伸長を抑制し、痒み・搔き行動を抑制するのではないかと仮説を立て、①アトピーのモデルマウスである NC/Nga マウスや②ハプテン反復塗布による表皮内神経伸張マウスモデルを用いてこれを検証した。(方法) conventional な環境下で飼育し皮膚炎を自然発症した NC/Nga マウスに K412 または FK506 を連日塗布し、マウスの搔破行動の抑制効果を検討した。また、C57BL/6 マウスの皮膚に隔日でピクリクロライド(PiCl)を外用し、K412 または FK506 を連日塗布して1週間後に組織学的に抗炎症作用や表皮内の神経伸長の差異を比較・検討した。(結果) K412、FK506 とともに、PiCl 外用により誘発される搔破行動、皮膚腫脹、肥満細胞数を抑制させた。両薬剤とも表皮内への神経線維伸張を抑制する効果を認めた。一方、K412 のみが CGRP 陽性知覚神経線維の表皮内伸長をほぼ完全に抑制していた。(考察、結論) MEK1/2 抑制剤である K412 は搔き動作や PiCl 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、PiCl 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、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。

A.研究目的

K412 (CX-659S)は、1) MAPK/ERK1/2 (MEK1/2)のリン酸化を抑制してケラチノサイトの GM-CSF 産生を抑制すること、2) それによって間接的に皮膚ランゲルハンス細胞の機能を減弱させること、3) 外用によりピクリクロライド(PiCl)による接触皮膚炎を *in vivo* で抑制することを我々は明らかにした。一方、*in vitro* では MEK1/2 阻害薬は神経細胞の伸長に抑制的に働くことが

報告されている。また、アトピー性皮膚炎の痒疹結節等でみられる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いる。そこで K412 が表皮内神経線維の伸長を抑制し、痒み・搔破行動を抑制するのではないかと仮説を立て、①アトピーのモデルマウスである NC/Nga マウスや②ハプテン反復塗布による表皮内神経伸張マウスモデルを用いてこれを検証した。一方対照薬剤とし

て既存の免疫抑制剤 FK506 を用いた。

B. 方法

①アトピー性皮膚炎のモデルマウスである NC/Nga マウスを conventional な環境下で飼育し皮膚炎を自然発症したマウスを用いて、K412 のマウスの搔破行動の抑制効果を検討した。自然発症した皮疹部に K412、FK506 を連日外用し、18 日後、搔破動作を測定した。搔破動作については Noveltex の SCLABA を用い、マウスの後肢と薬剤投与部位である肩甲骨間に異なった 2 色でペイントし、一定条件を満たしたものを搔破行動として、コンピューターにより自動的にかつ客観的に定量化した。

②C57BL/6 マウスの皮膚に隔日でピクリルクロライド (PiCl) を外用し、K412 または FK506 を連日塗布して 1 週間後に耳介皮膚の腫脹、組織像 (HE 染色、トルイジンブルー染色)、表皮内の神経伸長 (PGP9.5 染色: 総神経、CGRP 染色: 知覚神経) を、1) 基剤外用群、2) K412 外用群、3) FK506 外用群、4) PiCl のみ外用群で比較・検討した。

(倫理への配慮)

本研究内容は、九州大学医学研究院動物実験委員会の承認を得ている。

C. 結果

①搔破行動: コントロールの無処置の経過観察群に比較して、K412 と FK506 はともに有意にマウスの搔破動作を抑制した。

②耳介皮膚の腫脹: K412 または FK506 塗布群では有意に PiCl 誘発による耳介の腫脹を抑制した。

組織像 (HE 染色、トルイジンブルー染色)

: PiCl 単独塗布群では、溶媒のアセトン塗布群と比べ著明な表皮・真皮の肥厚と炎症細胞浸潤を認めた。K412 または FK506 併用群ではともに皮膚の肥厚と炎症細胞浸潤の明らかな抑制が認められ、また PiCl 外用により誘発される肥満細胞数の増加を抑制させた。表皮内の神経伸長 (PGP9.5 染色、CGRP 染色): まだ preliminary な実験結果ではあるが、両薬剤とも表皮内への神経伸張を抑制する効果を認めたが、K412 のみが CGRP 陽性知覚神経の表皮内伸長をほぼ完全に抑制していた。

D. 考察

K412 は MEK1/2 のリン酸化を抑制してケラチノサイトの GM-CSF 産生を抑制し、間接的にランゲルハンス細胞の機能を減弱することで作用する抗炎症作用薬である。また FK506 はカルシニューリンを抑制し T 細胞の機能を阻害することで作用する免疫抑制薬であり、アトピー性皮膚炎の治療として使用されている。MEK1/2 阻害薬、または FK506 と神経の伸長の関係についてはこれまでにいくつか興味深い報告がなされているが、In vitro では MEK1/2 阻害薬は、神経の伸長に抑制的に、一方対象薬の FK506 はむしろ神経の伸長を促進する方向に働くと報告されている。しかし、in vivo での皮膚炎と皮膚での末梢知覚神経伸長に対して詳細な検討を加えた報告はいまだなされていない。

われわれのデータでは、MEK1/2 抑制剤である K412 は搔き動作や PiCl 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にもかかわらず、K412 のみが、PiCl 外用誘発による、表皮内

の CGRP 陽性知覚神経の伸長をほぼ完全に抑制した。アトピー性皮膚炎にみられる痒疹結節など難治性の痒みを伴う皮膚病変では、組織学的に多数の知覚神経線維終末が表皮上層まで侵入していることが示され、表皮内に伸びる知覚神経が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、K412 は FK506 とは異なったメカニズムで作用する、有用な皮膚炎における痒みの抑制剤となる可能性が示された。

E. 結論

K412 は単なる抗炎症薬としてだけでなく、FK506 とは異なったメカニズムで作用する、有用な皮膚炎における痒みの抑制剤となる可能性が示された。

F. 研究発表

学会発表

第 15 回 国際痒みシンポジウム

2005 年 10 月 1 日

Perturbation of
epidermal nerve elongation by a MEK1/2
inhibitor? a potential itch inhibitor ?? :
M. Kido, S. Hayashida, T. Nakahara,
S. Takeuchi, Y. Moroi, K. Urabe,
M. Furue (Department of Dermatology,
Kyushu University), J. Matsumoto
(Kowa Co., Ltd.)

I. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得(出願中)

【発明の名称】 痒みの抑制剤 (K-412)

知覚神経の伸長を抑制することによる痒みの抑制剤、特にアトピー性皮膚炎における痒みの抑制剤。

研究成果の刊行に関する一覧表

「みんなで考えましょう、アトピー性皮膚炎とのおつきあい(市民公開講座)」

<http://www.kyudai-derm.org/atopy/openlec/index.html>

「アトピー性皮膚炎についていっしょに考えましょう」

<http://www.kyudai-derm.org/atopy/>

「アトピー性皮膚炎—よりよい治療のためのEvidence-based medicine (EBM)とデータ集」

http://www.kyudai-derm.org/atopy_ebm/index.html

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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)	66-77	2006
古江増隆	皮膚アレルギー疾患治療とカルシニュー 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

NHK

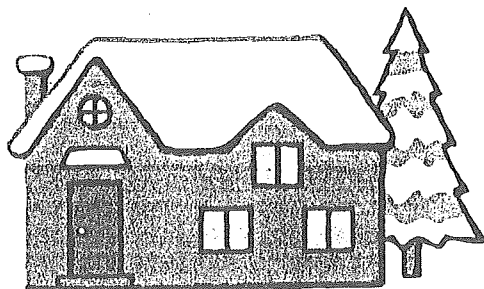
わかりやすく、健康がわかる

きよりの健康



[巻末折り込み付録]
ヘルスチェックカレンダー
問診票付き

安奈淳

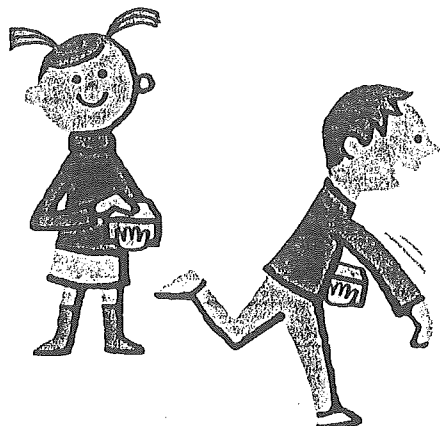


つらい頭痛でお悩みの方に

慢性頭痛

あなたの症状と対策

しめつけられる痛み 緊張型頭痛 / スキンズキン / 片頭痛 / まひ・失禁を伴う頭痛 / どんどん激しくなる頭痛



薄毛対策の最新情報

男性の薄毛 / 女性の薄毛

正しく理解!
アトピー性皮膚炎



この気分 うつ病?

憂うつとうつ病は、何が違う
人間関係で起きるうつ病
女性特有のうつ病
脳卒中後に起きるうつ病

もう悩まないで 女性の尿もれ

- 徹底取材・これが痛風だ!
- 肩の痛み ●非アルコール性脂肪肝炎

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

古江 増隆

九州大学大学院教授

2月20日放送
2月27日再放送

アトピー性皮膚炎は、皮膚炎を起こしやすい体質をもっている人に、ダニやほこり、ストレスなどの悪化要素が加わることで発症します。アトピー性皮膚炎のメカニズムを理解して、症状と上手に付き合っていくことが大切です。



イラスト◎植木美江

アトピー性皮膚炎
かゆみを伴う湿疹が
繰り返し起こる皮膚の病気

「アトピー性皮膚炎」は、よくなったり悪くなったりを繰り返す慢性的な病気です。強いかゆみを伴う、赤くブツブツとした湿疹しっしんができるのが主な症状です。アトピー性皮膚炎は、乳児では2か月以上、そのほかの年代では6か月以上、症状が続きます。

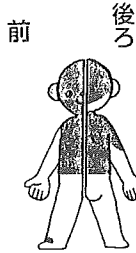
●症状の現れやすいところ

アトピー性皮膚炎の湿疹は、左右対称に現れるのが特徴です。一般に、顔や関節部に多くでき、顔では目、耳、口などの周り、関節部ではひじの内側や膝ひざの裏側のしわの部分によくできます。

症状の現れやすい部位は、年代によって異なります（67ページ上の囲み参照）。乳児では主に顔や首、頭に湿疹が現れ、ひどくなると胸、背中、手足に広がります。子どもは、首の周り、ひじ関節の内側、膝関節の裏側などに多く見られます。

●症状の現れやすいところ●

●乳児



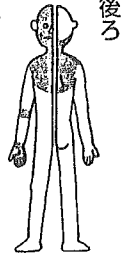
乳児では、顔や首、頭などにでき、ひどくなると胸や背中、手足にも広がる。

●子ども



子どもでは、首の周りやひじ関節の内側、膝関節の裏側などにできることが多い。

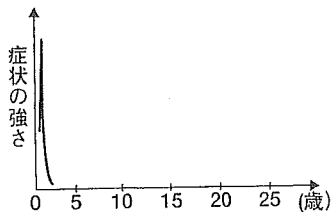
●成人



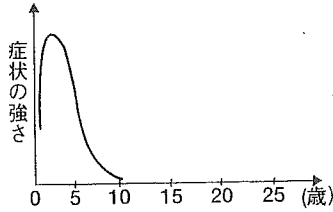
成人では、顔や首、胸や背中など、主に上半身にできることが多い。

●症状の経過●

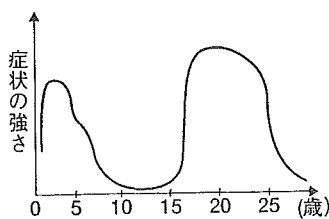
●乳幼児発症・短期間治癒



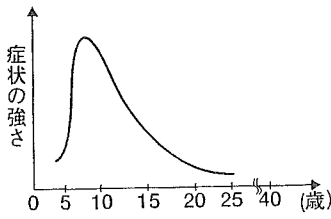
●乳幼児発症・ゆっくり治癒



●いったん治癒・思春期以降再発



●5歳以降発症 (ただし40歳以降の発症はまれ)



アトピー性皮膚炎の経過は、主に上記の4つのタイプに分けられる。短期間で治るタイプの患者さんが多い一方で、繰り返し発症するタイプもある。

成人では、顔、首、胸、背中など、主に上半身に現れ、症状が重くなる傾向があります。

●アトピー性皮膚炎の経過

アトピー性皮膚炎の経過は、大きく分けて次の4つに分類できます(左下の囲み参照)。

▼乳幼児発症・短期間治癒……最も多いタイプで

す。乳幼児期(早い人で生後2か月ごろ)に症状が現れ、1歳〜1歳半ごろまでに自然に治ります。

ただし、再発することもあります。

▼乳幼児発症・ゆっくり治癒……乳幼児期に発症して、ゆっくと症状が治まっています。なかには、成人まで続く患者さんもいます。長引けば長引くほど症状は重くなります。

▼いったん治癒・思春期以降再発……このタイプの患者さんの数は多く、短期間で治癒しても、5年程度で再発することがよくあります。

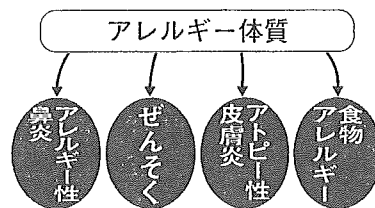
●アトピー性皮膚炎の原因●

アトピー性皮膚炎は、「皮膚炎体質」に「悪化させる要素」が重なることで発症する。

●皮膚炎体質

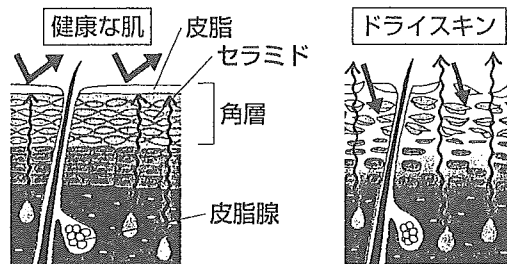
・アレルギー体質

アトピー性皮膚炎の患者さんは、IgE抗体をもっている割合が、健常人よりも多い。



アレルギー体質の人は、アトピー性皮膚炎や鼻炎などになりやすいが、アレルギー体質でもこれらを発症しない人もいます。

・肌の性質（ドライスキン）



健康な皮膚には角層のバリア機能があり、水分の蒸発や外からの刺激を防いでいる。ドライスキンでは、角層が剥がれやすく、外からの刺激を受けやすい。

+

●悪化させる要素

- ・ストレス
- ・手でかくこと
- ・発汗
- ・乾燥
- ・食べ物
- ・ダニ・ほこり

悪化させる要素には主に左のようなものがあり、どれに反応するかは患者さんによって異なる。

▼5歳以降発症……患者さんのおよそ8割は5歳までに症状が現れますが、5歳以降に発症する場合もあります。ただし、4歳以降に発症するのはまれです。

いずれのタイプでも一進一退を繰り返すのが特徴です。乳児期では、短期間で症状が治まることも多いので、スキンケアを中心にした治療で対処します。それ以外の年代で発症、あるいは再発した場合は、症状が悪化することがあるので、薬物

療法を積極的に行い、症状をコントロールしてきます。

アトピー性皮膚炎の原因 体質や悪化要素によって 症状が引き起こされる

アトピー性皮膚炎は、「皮膚炎体質」という、皮膚炎を起こしやすい体質的な素因をもった人に、「悪化させる要素」が加わることで起こります。

皮膚炎体質には、「アレルギー体質」と「ドライスキン」の2つがあります。

●アレルギー体質

アレルギー体質とは、ダニや花粉などの異物が体内に入ったときに、体の中でアレルギー反応のもとになる「IgE抗体」という物質をつくりやすい体質のことです。アレルギー体質が関係する病気は、ほかにも、「ぜんそく」、「アレルギー性鼻炎」、「食物アレルギー」などがあげられます。アレルギー体質で、皮膚に症状が出やすい人はアトピー性皮膚炎となり、気管支に症状が出やすい人はぜんそくになることがあります。

なお、乳幼児期では、アトピー性皮膚炎と食物アレルギーが同じ病気だと思われがちなのですが、これらは別の病気です。ただ、食物アレルギーが、アトピー性皮膚炎と同じ時期に現れることが多いために、混同されやすいのです。

食物アレルギーは成長するに当たってはほとんどが完治します。食物アレルギーであれば医師の指導のもと、原因となる食物を除いた食事をとる必要があります。しかし、アトピー性皮膚炎の原因が食物ではないかと心配して、むやみに食事制限をすることは子どもの成長に悪影響を及ぼすことがあるので、避けてください。

●ドライスキン

皮膚の表面は「角層」で覆われています。さらに、角層の表面は、「皮脂腺」から分泌された「皮脂」で覆われ、体内の水分が失われるのを防いでいます。角層の細胞間は「角質細胞間脂質（セラミド）」という物質で満たされ、水分はここに保持されています。それと同時に、角層は、さまざまな刺激から体を守る役目（バリア機能）を果たしています（68ページ参照）。

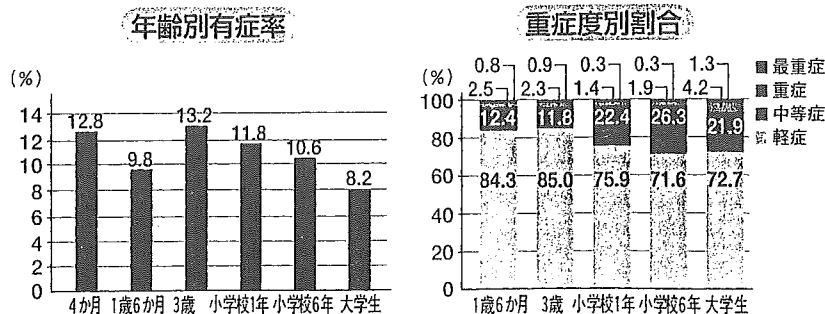
しかし、もともと皮脂の分泌量が少なく、セラミドも不足していると、皮膚は著しく乾燥した状態になります。これがドライスキンです。ドライスキンでは、角層が剥がれ落ちたり、細胞間に隙間ができていたりして、バリア機能が低下しています。すると、外からのさまざまな刺激を直接受け、アレルギーの原因となる物質を侵入させてしまいます。こうしたことが、アトピー性皮膚炎を発生しやすい状況をつくっていくのです。

●悪化させる要素

アトピー性皮膚炎の患者さんに最も多く見られる悪化要素には、ストレスがあります。成人の患者さんに多く、受験や就職などのストレスで、再発したり悪化することがあります。

さらに、乾燥や手でかくことも症状を悪化させ

●アトピー性皮膚炎の有症率と重症度別割合●



日本での有症率は各年代とも10%前後。重症度別に見ると、軽症の人の割合が多く、スキンケア（75～77ページ参照）が重要になる。

(厚生労働省 アトピー性皮膚炎治療ガイドライン2005)