

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18年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 古江 増隆

平成 19（2007）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－	9

分担研究者 高森建二
研究協力者 富永光俊

成人アトピー性皮膚炎における抗アレルギー薬のかゆみに対する効果に関する研究	12
分担研究者 相馬良直	
研究協力者 川上民裕	

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	15
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	18
分担研究者 佐伯秀久	
研究協力者 常深祐一郎、加藤豊章、藤本盛揮	

皮膚ケラチノサイトからのケモカイン産生に及ぼす	
ロイコトリエンの作用と痒みとの関連についての研究	21
乳幼児アトピー性皮膚炎患児における痒みに対する	
支援療法についての調査研究(中間報告)	24
分担研究者 浜崎雄平	

アトピー性皮膚炎モデルマウスにおける表皮の肥厚及び表皮内神経線維侵入の 機序における P75 (NGF 受容体) の役割について	27
---	----

分担研究者 遠山正彌
研究協力者 松崎伸介、谷口 学

動物モデルを用いた痒みの基礎的解析	30
-------------------	----

分担研究者 永井博弼
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	33
--------------------	----

分担研究者 佐々木りか子
研究協力者 幸田 太、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	36
---------------------------	----

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、宮崎晃子、細谷律子

アトピー性皮膚炎の掻痒に対する治療薬の有効性	39
------------------------	----

分担研究者 中村晃一郎
研究協力者 西部明子、齋藤まるみ

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 CX659S (MEK1/2 阻害薬) の抑制効果に関する研究	42
---	----

分担研究者 古江増隆
研究協力者 野瀬善明、竹内 聡、城戸真希子、濱田美奈子

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表	45
-------------------	----

Ⅳ. 研究成果の刊行物・別刷	46
----------------	----

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」というインターネットサイトを作成する。痒みを感じやすいときとそのときの対処法についてのアンケート調査の結果、保護者は眠いときや風呂上がりなどにかゆがると回答し、患者はつまらないときという心因をあげていることがわかった。対処法は塗り薬をぬる、冷やす、さするなどが上位の回答であった。臨床的には、鉄フタロシアニンテトラカルボン酸で染色加工した繊維を用いた下着はかゆみ抑制効果があること、抗アレルギー薬や紫外線療法は痒みを軽減させることを確認できた。アトピー性皮膚炎を対象とした QOL 評価表の作成がかなり進展させることができた。基礎的には、ステロイドや FK-506 の外用が搔破行動を抑制し、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が示された。さらに、この表皮内神経線維のスプラウティングには nerve growth factor 受容体 p75、神経反発因子であるセマフォリン 3A の発現、そして MEK/ERK 細胞内シグナルが深く関与することを明らかにしたことは極めて意義深い。さらに、患者や保護者に理解しやすい「かゆみをやっつけよう」というホームページのドラフトを作成し、現在ブラッシュアップ中である。痒みに対する具体的なわかりやすい対処法の解説サイトとして広く普及するように 2007 年末にはオープンするつもりである。

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機能形態学教授)、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)、中村晃一郎(福島県立医科大学皮膚科助教授)、野瀬善明(九州大学大学院医学研究院医療情報学教授)

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ドクトラルフェロー)、川上民裕(聖マリアンナ医科大学皮膚科助教授)、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(東京大学医学部皮膚科助手)、加藤豊章(東京大学医学部皮膚科)、藤本盛揮(東京大学医学部皮膚科)、市丸智浩(佐賀県立病院小児科部長)、松崎伸介(大阪大学大学院医学系研究科

神経機能形態学助手)、谷口学(大阪大学大学院医学系研究科神経機能形態学技官)、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助教授)、幸田太(国立成育医療センター皮膚科医員)、野崎誠(国立成育医療センター皮膚科研修医)、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)、宮崎晃子(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)、細谷律子(細谷皮膚科)、西部明子(福島医科大学皮膚科)、齋藤まるみ(福島医科大学皮膚科)、朝比奈昭彦(国立病院機構相模原病院皮膚科医長)、生駒晃彦(京都大学皮膚科助手)、鳥居秀嗣(社会保険中央総合病院皮膚科部長)、豊田雅彦(うるおい皮ふ科クリニック院長)、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)、濱田美奈子(厚生省リサーチレジデント)、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。

B. 研究方法

(1) ホームページ「かゆみをやっつけよう」の作成(古江、野瀬)

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」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) アトピー性皮膚炎のかゆみ、サイトカイン産生に関する抗ヒスタミン薬の作用に関する研究(中村)、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4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) 皮膚ケラチノサイトのケモカイン産生にお

けるロイコトリエンの関与についての研究(浜崎)、9) 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)、10) 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)

(4) かゆみの新規治療法の開発

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) 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、野瀬)

(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する。

C. 結果

(1) ホームページ「かゆみをやっつけよう」の作成(古江)

以下の項目立てを中心にホームページのドラフトをすでに作成した。*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) 現在、全班員に加え、様々な分野の研究協力者に校閲を行ってもらっている。

(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) 220 名の保護者および7～17 歳の患者 24 名に対して、痒みを感じやすいときとそのときの対処法についてアンケート調査を行った。その結果では、保護者は、眠いときや風呂上がりなどにかゆがると回答し、患者はつまらないときという心因をあげていることがわかった。また対処法は塗り薬をぬる、冷やす、さするなどが上位の回答であった。

2) アトピー性皮膚炎のかゆみ、サイトカイン産生に関する抗ヒスタミン薬の作用に関する研究(中村) 抗ヒスタミン薬は AD 患者の治療で頻繁に使用されており、とくに重症群の治療に必要であることが示された。短期的な投与において掻痒の軽減(強さ、広がり)に有効であることが示された。

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) 鉄フタロシアニンテトラカルボン酸で染色加工した繊維を用いた下着は、多くのアトピー性皮膚炎患者の痒み軽減効果を有することがわかった。

4) 成人アトピー性皮膚炎における抗アレルギー薬のかゆみに対する効果に関する研究(相馬) 経口抗アレルギー薬は、副腎皮質ステロイド外用薬のみならず、保湿外用薬との併用療法1週間でも、成人中等症アトピー性皮膚炎患者の症状を有意に改善することが示された。また、治療前後の血中トリプターゼ値とヒスタミン値の推移から、ヒスタミンよりトリプターゼの方がアトピー性皮膚炎患者の症状と相関することが示唆された。ヒスタミンに比べ、トリプターゼの方が肥満細胞に特異性が高いため、その脱顆粒によるケミカルメディエーターの放出の程度をより正確に反映したと推測された。

5) 光線治療の臨床的評価に関する研究(佐伯) narrow-band UVB (NB-UVB)療法は難治性のアトピー性皮膚炎に対して、皮膚症状や掻痒の程度、QOLの改善に有用である可能性が示唆された。

6) アトピー性皮膚炎患者のQOL尺度の開発研究(大矢) 平成17年度に行ったアトピー性皮膚炎患者のQOLの実態把握をもとに、平成18年度は小児用63項目、成人用67項目からなる2次質問票を作成した。内容としては、入浴嫌悪、外用薬嫌悪、外用薬塗布時間、痒みの我慢、家族からの叱責、等であった。現在、2次質問票によるアンケート収集中である。

(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) FK506のマウス搔破行動抑制には一部には表皮内への知覚神経線維の伸長の抑制が関与するものと推定され、その背景には皮膚NGF量の減少が存在すると考えられる。また、皮膚SP量の減少も搔破行動抑制に関わると考えられる。一方、opioid μ 受容体は搔破行動の誘発に、 κ 受容体は抑制に関わると考えられるが、DNFBを反復塗布したマウスでは κ 受容体を介した制御は大きな役割を演じないと考えられる。また、DNFB反復塗布は脊髄における内因性opioidのバランスを変化させ、搔破行動が出現しやすい環境をつくる可能性が考えられる。また、p75はDNFB塗布による搔破行動および神経線維の表皮への伸長に重要な役割を果たすものと考えられる。

8) 皮膚ケラチノサイトのケモカイン産生におけるロイコトリエンの関与についての研究(浜崎)

正常ヒト角化細胞(NHEK)において、CysLT1のconstitutiveな発現を確認した。文献的には、LTRAのアトピー性皮膚炎に対する効果は一定ではない。しかしながらcys-LTsはケラチノサイトからのケモカイン産生を修飾し、さらにTh2サイトカインはCysLT1の発現を増強する可能性もあることから、cys-LTsのアトピー性炎症への関与が考えられた。

9) 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) アトピー性皮膚炎表皮では、神経反発因子であるセマフォリン3A(Sema3A)の発現が低下していた。そのため表皮内へ神経線維伸長が起こりうる環境を創り出していると考えられた。一方、PUVA治療後ではアトピー性皮膚炎表皮でのSema3A発現は回復し、表皮内での神経反発作用の回復を惹起し、その結果、表皮内神経線維が退縮すると考えられた。

10) アトピー性皮膚炎モデルマウスにおける表皮の肥厚及び表皮内神経線維侵入の機序におけるP75の役割について(遠山) C57BL/6マウス皮膚にPCを塗布すると上皮の増殖、上皮内のNGF発現の増強、p75陽性線維の表皮内sproutingが認められた。さらに上皮細胞はp75、TrkAを発現していた。しかしながらTrkA陽性神経線維は認められなかった。一方PC塗布p75KOマウスでは上皮の増殖と感覚線維のsproutingは観察されなかった。以上の事実はPC塗布による神経線維のsproutingと上皮細胞の増殖はそれぞれが発現するp75受容体を介して惹起されることが明らかとなった。

(4) かゆみの新規治療法の開発

11) 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K412(MEK1/2阻害薬)の抑制効果に関する研究(古江、野瀬) MEK1/2抑制作用を持つK412は既存の免疫抑制剤FK506とともに掻き動作の抑制作用を示した。また、K412は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(他の2剤と比較するとやや弱くはあるが)有意に抑制あるいは抑制傾向を示した。興味深いことに、その比較的弱い抗炎症作用にもかかわらずK412のみがPiCl外用誘発による表皮内のサスブスタンスP陽性知覚神経線維の伸長を有意に抑制した。表皮内に伸びる知覚神経は様々な皮膚疾患の執拗な痒みと関連していると考えられており、K412はおそらくFK506やBV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

研究班の基礎的・臨床的成果をもとに、患者や保護者に理解しやすい「かゆみをやっつけよう」というホームページのドラフトを作成した。さらにブラッシュアップして、痒みに対する具体的なわかりやすい対処法を広く普及させていきたい。基礎的には、ステロイドや FK-506 の外用が掻破行動を抑制し、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が示された。さらに、この表皮内神経線維のスプラウティングには nerve growth factor 受容体 p75、神経発因子であるセマフォリン 3A の発現、そして MEK/ERK 細胞内シグナルが深く関与することを明らかにした。

E. 研究発表

1 論文発表

Fukiwake N, Furusyo N, Kubo N, Takeoka H, Toyoda K, Morita K, Shibata S, Nakahara T, Kido M, Hayashida S, Moroi Y, Urabe K, Hayashi J, Furue M. Incidence of atopic dermatitis in nursery school children – a follow-up study from 2001 to 2004, Kyushu University Ishigaki Atopic Dermatitis Study (KIDS). *Eur J Dermatol.* 2006 16(4):416-9.

Uenotsuchi T, Takeuchi S, Matsuda T, Urabe K, Koga T, Uchi H, Nakahara T, Fukagawa S, Kawasaki M, Kajiwaru H, Yoshida SI, Moroi Y, Furue M. Differential induction of Th1-prone immunity by human dendritic cells activated with *Sporothrix schenckii* of cutaneous and visceral origins to determine their different virulence. *Int Immunol.* 2006 Dec;18(12):1637-46.

Fukiwake N, Moroi Y, Imafuku S, Masuda T, Kokuba H, Furue M, Urabe K. Anti-CXCR3 staining is useful for detecting human cutaneous and mucosal mast cells. *J Dermatol.* 2006 33(5):326-330.

Tamaki K, Kakinuma T, Saeki H, Horikawa T, Kataoka Y, Fujisawa T, Sato S, Takehara K, Nakahara T, Fukagawa S, Furue M. Serum levels

of CCL17/TARC in various skin diseases. *J Dermatol.* 2006 33(4):300-302.

Furue M, Uchi H, Moroi Y, Ogawa S, Nakahara T, Urabe K. Topical tacrolimus in the management of atopic dermatitis in Japan. *Dermatol Ther.* 2006 19(2):118-126.

Taieb A, Hanifin J, Cooper K, Bos JD, Imokawa G, David TJ, Ring J, Gelmetti C, Kapp A, Furue M, de Prost Y, Darsow U, Werfel T, Atherton D, Oranje AP. Proceedings of the 4th Georg Rajka International Symposium on Atopic Dermatitis, Arcachon, France, September 15-17, 2005. *J Allergy Clin Immunol.* 2006 117:378-390.

Dainichi T, Amano S, Matsunaga Y, Iriyama S, Hirao T, Hariya T, Hibino T, Katagiri C, Takahashi M, Ueda S, Furue M. Chemical peeling by SA-PEG remodels photo-damaged skin: suppressing p53 expression and normalizing keratinocyte differentiation. *J Invest Dermatol* 2006 126:416-421.

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* 2006 42:1-11.

古江増隆

アトピー性皮膚炎治療におけるステロイド外用薬とタクロリムス外用薬
福岡医学雑誌 97:285-292,2006

古江増隆、中原剛史、内 博史、竹内 聡、
タクロリムスとステロイド
皮膚の科学 5:47-51,2006

古江増隆、アトピー性皮膚炎、クリニカ
33:205-209,2006

古江増隆、ステロイド外用薬、アレルギーの臨床
26:676-681,2006

古江増隆、ステロイド軟膏適正使用ガイドライン、
小児科診療 57:1152-1157,2006

古江増隆、軟膏・クリーム・外用薬、五十嵐隆、渡辺博、木津純子編集、新小児薬用量(改訂第4版)、364-378 ページ、2006

古江増隆、皮膚科における花粉症の診療、チャイルドヘルス 9:94-95, 2006

古江増隆 ステロイド軟膏とは(ステロイド軟膏の使い方を教えてください)? Q&A でわかるアレルギー疾患 2:32-33, 2006

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、宮路良樹、片山一朗、古川福実、岩月啓氏、橋本公二、横田俊一郎 小児のアトピー性皮膚炎治療に対するアンケート調査研究
臨床皮膚科 60:301-309,2006

古江増隆、ステロイド軟膏とは?、Q&A でわかるアレルギー疾患 2:32-33, 2006

古江増隆、皮膚アレルギー疾患とカルシニューリン阻害薬 アレルギー科 20:253-261, 2005

古江増隆、ステロイド外用療法—コンプライアンスをあげるための工夫と注意点、水島裕編集、ステロイドの使い方・コツと落とし穴、中山書店、12-13 ページ、2006

古江増隆、正しく理解、アトピー性皮膚炎、NHK ぎょうの健康、2月号 66-77 ページ 2006

古江増隆 アトピー性皮膚炎の最新薬物治療
Medicament News 第1885号 9-11 ページ 2006年10月5日発行

古江増隆 他、AD フォーラム、アトピー性皮膚炎の経時的推移
Nikkei Medical 154-159 ページ、2006年9月号

古江増隆、今福信一、ロラタジン口腔内速溶錠(クラリチンレディタブ錠)の使用感ならびに有用性の検討、西日皮膚 68:195-198, 2006

古江増隆 これからのアトピー性皮膚炎治療、ひーふーみー 4-7 ページ(創刊号) 2006年6月

古江増隆、江藤隆史、対談「アトピー性皮膚炎の日常診療とエビデンス—医師の思いと患者の思い—」、Medical Tribune 42-43 ページ、2006年6月8日

座談会:アトピー性皮膚炎の治療で経口抗アレルギー薬に何を求めるか

古江増隆(司会)、向井秀樹、豊田雅彦
Medico 37:206-217,2006

南山堂医学大辞典 第19版 古江増隆 分担執筆
筆者 南山堂 2006年

西間三馨、岡本美孝、古江増隆、森川昭廣、「座談会:小児アレルギー疾患をどのように管理するか」インゲルハイマー 36-41 ページ、2006年4月号

古江増隆 アトピー性皮膚炎による皮膚の黒ずみを治したい きょうの健康 130 ページ、2006年4月号

Kaohsiung Medical University, President'
invitation lecture
Practical management of atopic dermatitis in Japan
Masutaka Furue
2006年12月13日

Korean Atopic Dermatitis Association 2006
Special Lecture
Importance of keratinocytes in dermatitis
Masutaka Furue
2006年11月25日

第69回日本皮膚科学会東京支部学術学会
モーニングセミナー; どうする、こうするアトピー性皮膚炎
アトピー性皮膚炎のEBM
古江増隆、2006年2月12

Tominaga M, Ozawa S, Ogawa H, Takamori K: A hypothetical mechanism of intraepidermal neurite formation in NC/Nga mice with atopic dermatitis. Journal of Dermatological Science 2007 (accepted).

Tominaga M, Ogawa H, Takamori K: Identification of kappa-opioid system in human epidermis.

Journal of Investigative Dermatology 2007
(Revised).

高森建二:アトピー性皮膚炎における痒みのメカニズム (Mechanisms of itchatopic dermatitis). 別冊医学のあゆみ アトピー性皮膚炎, 医歯薬出版株式会社; 35-38, 2006.

高森建二:高齢者の皮膚病診療 今, 皮膚科医ができること 豊かな老後を送るためのワンポイントアドバイス 高齢者のスキンケアと痒み対策. 日本臨床皮膚科医会雑誌. 23 巻: 69. 2006

高森建二:痒みへの包括的アプローチ 中枢性痒みと透析関連掻痒へのアプローチ. アレルギー. 55: 366. 2006

高森建二:アトピー性皮膚炎の悪化因子と環境要因 痒みとアトピー性皮膚炎 痒み閾値の低下と神経線維. 皮膚の科学. 5: 38. 2006

高森建二:透析掻痒症に対する κ -オピオイド作動薬の効果. アレルギーと神経ペプチド. 2: 37-40. 2006

高森建二:痒みとアトピー性皮膚炎. アトピー性皮膚炎治療研究会 (アトピー性皮膚炎の難治化をめぐって) 第 11 回シンポジウム, Jan21, 2006 福島

高森建二:かゆみのメカニズムと神経原性炎症. 第 6 回金沢免疫アレルギー研究会. 2006. Mar6. 金沢.

高森建二:アトピー性皮膚炎の痒みを科学する. 北九州皮膚科医会学術講演会. 2006. Feb16. 九州.

高森建二:透析患者の皮膚障害(痒み). 第 3 回お茶の水腎不全懇話会. 2006. Apr20. 東京.

高森建二:高齢者のスキンケアと痒み対策. 第 22 回日本皮膚科医会総会, 臨床学術大会セミナー. 2006. May20-21. 札幌.

高森建二:アトピー性皮膚炎の痒みを制御する. 日本皮膚科学会山形地方会第 334 会例会ランチョンセミナー講演. 2006. Apr16. 山形.

高森建二:アトピー性皮膚炎の痒みを制御する. 第 1 回皮膚疾患の病態と治療懇話会. 2006. May10, 千葉市.

高森建二:高齢者のスキンケアと痒みの対策. 第 22 回日本臨床皮膚科位階総会・臨床学術大会. 2006, May20-21, 札幌.

高森建二:中枢性痒みと透析関連掻痒へのアプローチ. 第 18 回日本アレルギー学会春季臨床大会イブニングシンポジウム. 2006. May30-Jun1, 東京.

高森建二:アトピー性皮膚炎の痒みを制御する- そのメカニズムと対策について-. 西宮市、尼崎市、芦屋市、宝塚市、伊丹市医師会皮膚科医会学術講演会, 2006. Jun10, 宝塚市.

高森建二:EBM とアレルギー診療アトピー性皮膚炎の外用療法. (ランチョンセミナー) 第 36 回日本皮膚アレルギー学会総会. 第 31 回日本接触皮膚炎学会総会合同学術大会. July15-16. 2006 兵庫県淡路.

高森建二:皮膚科領域におけるアフレスス療法の適応と効果. 第 57 回日本皮膚科学会中部支部学術大会イブニングセミナー. Oct7, 2006. 名古屋.

高森建二:難治性かゆみを制御する. 平成 18 年度東京都医師会主催日本医師会教育講座. Nov14. 2006. 東京

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

富永光俊、鎌野マヤ、松葉祥一、小川秀興、高森建二. アトピー性皮膚炎の痒みに対する PUVA 療法の作用機序に関する研究. 第 56 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京, 2006 年 11 月

富永光俊、小川秀興、高森建二. アトピー性皮膚炎におけるオピオイド系の発現解析. 第 16 回国際痒みシンポジウム, 東京, 2006 年 11 月

- 富永光俊、小川秀興、高森建二. ヒト表皮における κ -opioid系の同定. 第32回日本研究皮膚科学会, 横浜, 2007年4月
- スハンディ・テンガラ、富永光俊、鎌野マヤ、種田研一、松葉祥一、高森建二.
Phosphatidylglucoside (PtdGlc)は表皮角化細胞において発現している. 第32回日本研究皮膚科学会, 横浜, 2007年4月
- Kawakami T, Kaminishi K, Soma Y, Kushimoto T, Mizoguchi M. Oral antihistamine therapy influences plasma tryptase levels in adult atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* 2006; 43:127-134.
- 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. 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(アレルギー 2005;54:1022)
- 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. 第804回日本皮膚科学会東京地方会 2005年12月17日:東京(日皮会誌 2006;116:1343)
- 田中稔彦、秀道広:アトピー性皮膚炎治療薬のEBM「抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬」アレルギーの臨床 26(9): 688-692, 2006
- 田中稔彦:汗のI型アレルギー MEDICO 37(10): 369-372, 2006
- 田中稔彦:アトピー性皮膚炎における汗アレルギーについての研究
- 佐伯秀久、常深祐一郎、玉置邦彦:
TARC/CCL17トランスジェニックマウスの解析. 第20回表皮細胞研究会、静岡、2006年10月28日
- Tsunemi Y, Saeki H, Nakamura K, Nagakubo D, Nakayama T, Yoshie O, Kagami S, Shimazu K, Kadono T, Sugaya M, Komine M, Matsushima K, Tamaki K: CCL17 transgenic mice show enhanced Th2-type response to both allergic and non-allergic stimuli. 67th Annual Meeting of the SID, Philadelphia, May 3-6, 2006.
- Tsunemi Y, Saeki H, Nakamura K, Nagakubo D, Nakayama T, Yoshie O, Kagami S, Shimazu K, Kadono T, Sugaya M, Komine M, Matsushima K, Tamaki K: CCL17 transgenic mice show enhanced Th2-type response to both allergic and non-allergic stimuli. *Eur J Immunol* 36: 2116-27, 2006.
- 浜崎雄平 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 (2007 印刷中)
- 浜崎雄平:Vasoactive Intestinal Peptide (VIP) Up to Date, アレルギーと神経ペプチド 3: (2007 3月 in press)
- Zaitzu M, Yamasaki F, Ishii E, Midoro-Horiuti T, Goldblum RM, Hamasaki Y. Interleukin-18 primes human basophilic KU812 cells for higher leukotriene synthesis. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2006;74(1):61-6
- Yuhei Hamasaki: Genistein, a soybean derived isoflavonoid, inhibits leukotriene C4 synthesis in Rat Basophilic Leukemia-2H3 cells. *Asia Pacific Association and Clinical Immunology, Respiriology and Immunology* Jakarta 2006 April 21-23, (Abstract 61)
- 浜崎雄平, 市丸智浩, 西奈津子, 宮崎倫子, 辻功介, 人見知洋, 在津正文, 山本修一, 室英理子, 小林育子, 稲田成安: 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 第18回日本アレルギー学会春期臨床大会 東京 2006.5.30-6.1 アレルギー55: 455, 2006
- 西奈津子, 辻功介, 宮崎倫子, 人見知洋, 在津正文, 室英理子, 稲田成安, 小林育子, 山本修一, 市丸智浩, 浜崎雄平: KeratinocyteはCysLT1受容体を発現する. 第56回日本アレルギー学会秋季学術大会 2006.11.2-11.4(東京)
- Manabu Taniguchi, Shinsuke Matsuzaki and Masaya Tohyama

P75 plays a key role in the induction of the sprouting of sensory nerve fibers in inflamed skin
The journal of investigative dermatology

特許番号: PCT/JP03/13279

谷口 学、松崎伸介、遠山正彌. アトピー性皮膚炎モデルマウスにおける表皮の肥厚及び表皮内神経線維侵入の機序における p75 の役割について. 第 16 回国際痒みシンポジウム, 東京, 2006 年 11 月

Inagaki N, et al., Inhibition of scratching behavior associated with allergic dermatitis in mice by tacrolimus, but not by dexamethasone. Eur J Pharmacol 546: 189-196, 2006.

浅井秀星, 他. 日本薬学会東海支部大会. 2006 年 7 月 1 日 (静岡).

稲垣直樹. 第 50 回 東海小児アレルギー談話会. 2006 年 10 月 7 日 (岐阜).

浅井秀星, 他. 第 56 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2006 年 11 月 2-4 日 (東京).

下内鮎美, 他. 第 56 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2006 年 11 月 2-4 日 (東京).

浅井秀星, 他. 第 16 回 国際痒みシンポジウム. 2006 年 11 月 18 日 (東京).

第 16 回 国際痒みシンポジウム 2006 年 11 月 18 日

K412, a MEK1/2 inhibitor, diminishes epidermal nerve elongation in chronic dermatitis.
M. Kido, S. Hayashida, S. Takeuchi, Furue
(Department of Dermatology, Kyushu University),
J. Matsumoto (Kowa Co., Ltd.)

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

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

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（順天堂大学大学院医学研究科環境医学研究所）

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す。その原因の1つとして、表皮内神経線維の増加による痒み閾値の低下が推定される。一方、ADの特殊治療であるPUVA療法がAD表皮で増加した神経線維数を減少させることが明らかになっている。しかしながら、これまでにこの表皮内神経線維の消退メカニズムについては十分に理解されていない。そこで、本研究では神経反発因子であるセマフォリン3A（Sema3A）に注目し、このSema3Aの発現をPUVA療法前後のAD皮膚において検討した。

Sema3Aの発現は正常ヒト皮膚の表皮、特に spinous layer において確認された。さらに、健常者と比較して、AD表皮でのSema3Aの発現は減少し、PUVA療法後、その発現は正常レベルにまで回復していた。

これらの結果から、AD表皮でのSema3A発現の減少は、表皮内での神経反発作用の低下を惹起し、表皮内へ神経線維伸長が起こりうる環境を創り出すと考えられた。一方、PUVA療法後のAD表皮でのSema3A発現の回復は、表皮内での神経反発作用の回復を惹起し、その結果、表皮内神経線維が退縮すると考えられた。

A. 研究目的

アトピー性皮膚炎（AD）、乾皮症、乾癬など抗ヒスタミン薬に抵抗性の難治性の痒みを伴う疾患では、多数の知覚神経線維が表皮上層まで侵入している。また、これら疾患では皮膚バリア機能が低下しているため、表皮内神経線維の増加は外的刺激に過敏な状態、すなわち痒みを伝える求心性インパルスが生じやすい知覚過敏状態にあると考えられる。従って、角層直下まで侵入した神経線維は、搔破や軽微な物理的な刺激により直接活性化され、痒みを惹起している可能性が考えられる。

これに対し、ADの特殊治療であるPUVA療法が表皮内で増加した神経線維数を減少させることが報告されている。しかしながら、これまでにこの表皮内神経線維の消退メカニズムについては十分に理解されていない。そこで、本研究では神経反発因子であるセマフォリン3A（Sema3A）に注目し、この分子の発現をPUVA療法前後のAD皮膚において検討した。

B. 研究方法

1. 皮膚検体

生体試料（皮膚）は順天堂大学倫理規程に則し、インフォームドコンセントを行った健常人ボランティア及びAD患者から採取した。

健常人の皮膚検体は、局所麻酔後3 mmパンチを用いて四肢、腹部などから採取した。AD患者からの皮膚検体は、局所麻酔後3 mmパンチを用いて上肢、下肢、腹部の病変部から採取した。さらに、PUVA療法後の皮膚検体をPUVA療法前と同じ部位から採取した。

2. 培養表皮角化細胞

HaCaT細胞はDMEM培地（Sigma, St. Louis, MO, USA）に10%牛胎仔血清と50 units/ml penicillin/50 µg/ml streptomycinを加えた血清培地を用いて培養を行った。Normal human epidermal keratinocytes (NHEK)細胞はCambrex社（Walkersville, MD, USA）のプロトコルに従い、培養を行った。また、これら細胞の培養条件は37°C、5% CO₂であった。

3. 免疫組織化学

皮膚検体はOCTコンパウンドを用いて包埋し、ドライアイスで凍結した。皮膚組織の凍結切片はCM1850 cryostat (Leica, Wetzlar, Germany) を用いて5 μ mの厚さで作製し、その凍結切片はシランコートが施されたスライドガラスに貼り付けられた。次に、凍結切片は冷却アセトン溶液で10分間、-20°Cで固定された。その後、スライドガラスをPBS (pH 7.4)で2回洗浄し、5% normal donkey serumと2% BSAを含むPBS（ブロッッキング液）を組織サンプルにのせ、1時間、室温でインキュベーションを行った。次に、1次抗体である抗Sema3A抗体 (Abcam Ltd, Cambridge, UK) を組織サンプルにのせ、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、スライドガラスを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。その後、スライドガラスをPBSで洗浄し、カバーガラスと封入剤 (Vector Laboratories Ltd, Peterborough, UK) を用いて封入操作を行った。標本は共焦点レーザー顕微鏡 (Leica) を用いて観察した。

4. RNA調製

培養細胞及び皮膚検体からのRNA抽出はRneasy® Fibrous Tissue Mini Kit (QIAGEN K.K., Tokyo, Japan) を用いて行った。

5. RT-PCR法

逆転写反応はExScript™ RT reagent kit (TaKaRa) のプロトコルに従った。RT-PCR解析はABI PRISM 7900HT Sequence Detection System (Applied Biosystems, CA, USA) を用いて行われた。RT-PCR反応液は0.2 μ M プライマー、50 ng cDNA、1 x SYBR® Premix EX Taq™ (Perfect Real Time) premix reagent (TaKaRa) から成り、これらを混合し、PCR反応を行った。PCR反応の条件は変性 (95°C、5秒)、アニーリングと伸長反応 (60°C、30秒) であり、これを1サイクルとし、PCRサイクル数は合計40 サイクルで行われた。これらのPCRの特異性はdissociation curve 解析と電気泳動によって確認された。

C. 研究結果

1. 正常ヒト皮膚におけるSema3Aの発現分布

培養表皮角化細胞でのSema3A mRNAの発現をRT-PCR法により解析した。その結果、培養表皮角化細胞でSema3A mRNAの発現が確認された。次に、正常ヒト皮膚におけるSema3A蛋白質の発現分布を免疫染色法により解析した。Sema3Aの免疫反応は主に表皮で観察され、特にspinous layerにおいて強いSema3A陽性反応が観察された。

2. PUVA療法前後のADでの表皮Sema3Aの発現変化

PUVA療法前後のADにおける表皮Sema3Aの発現を免疫染色法により解析した。その結果、表皮Sema3Aの発現レベルは健常者と比較して、ADにおいて減少した。一方、PUVA療法後のADでは表皮Sema3Aの発現が正常レベルにまで回復した。

D. 考察

本研究結果から、ADでの表皮Sema3Aの発現減少は表皮内での神経反発作用の低下を惹起し、表皮内へ神経線維伸長が起こりうる環境を創り出すと考えられた。一方、PUVA治療後のAD表皮でのSema3A発現の回復は表皮内での神経反発作用の回復を惹起し、その結果、表皮内神経線維が退縮することが示唆された。

E. 結論

ADにおける表皮Sema3Aの発現量の変化が、表皮内での神経線維の伸長と退縮を制御する可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文

Tominaga M, Ozawa S, Ogawa H, Takamori K: A hypothetical mechanism of intraepidermal neurite formation in NC/Nga mice with atopic dermatitis. *Journal of Dermatological Science* 2007 (accepted).

Tominaga M, Ogawa H, Takamori K: Identification of kappa-opioid system in human epidermis. *Journal of Investigative Dermatology* 2007 (Revised).

高森建二：アトピー性皮膚炎における痒みのメカニズム (Mechanisms of itchatopic dermatitis) .別冊医学のあゆみ アトピー性皮膚炎,医歯薬出版株式会社 ; 35-38,2006.

高森建二:高齢者の皮膚病診療 今,皮膚科医ができること 豊かな老後を送るためのワンポイントアドバイス 高齢者のスキンケアと痒み対策. 日本臨床皮膚科医会雑誌. 23巻:69. 2006

高森建二:痒みへの包括的アプローチ 中枢性痒みと透析関連掻痒へのアプローチ. アレルギー. 55:366. 2006

高森建二:アトピー性皮膚炎の悪化因子と環境要因 痒みとアトピー性皮膚炎 痒み閾値の低下と神経線維. 皮

膚の科学. 5:38. 2006

高森建二:透析掻痒症に対する κ -オピオイド作動薬の
効果. アレルギーと神経ペプチド. 2:37-40. 2006

2. 学会発表

高森建二:痒みとアトピー性皮膚炎. アトピー性皮膚
炎治療研究会 (アトピー性皮膚炎の難治化をめぐつ
て) 第 11 回シンポジウム, Jan21, 2006 福島

高森建二:かゆみのメカニズムと神経原性炎症. 第 6
回金沢免疫アレルギー研究会. 2006. Mar6. 金沢.

高森建二:アトピー性皮膚炎の痒みを科学する. 北九
州皮膚科医会学術講演会. 2006. Feb16. 九州.

高森建二:透析患者の皮膚障害 (痒み). 第 3 回お茶
の水腎不全懇話会. 2006. Apr20. 東京.

高森建二:高齢者のスキンケアと痒み対策. 第 22 回
日本皮膚科医会総会, 臨床学術大会セミナ
ー. 2006. May20-21. 札幌.

高森建二:アトピー性皮膚炎の痒みを制御する. 日本
皮膚科学会山形地方会第 3 3 4 会例会ランチョンセ
ミナー講演. 2006. Apr16. 山形.

高森建二:アトピー性皮膚炎の痒みを制御する. 第 1
回皮膚疾患の病態と治療懇話会. 2006. May10, 千葉
市.

高森建二:高齢者のスキンケアと痒みの対策. 第 22
回日本臨床皮膚科位階総会・臨床学術大
会. 2006, May20-21, 札幌.

高森建二:中枢性痒みと透析関連掻痒へのアプロー
チ. 第 18 回日本アレルギー学会春季臨床大会イブ
ニングシンポジウム. 2006. May30-Jun1, 東京.

高森建二:アトピー性皮膚炎の痒みを制御する-その
メカニズムと対策について-. 西宮市、尼崎市、芦屋
市、宝塚市、伊丹市医師会皮膚科医会学術講演
会, 2006. Jun10, 宝塚市.

高森建二:EBM とアレルギー診療アトピー性皮膚炎
の外用療法. (ランチョンセミナー) 第 36 回日本皮膚
アレルギー学会総会. 第 3 1 回日本接触皮膚炎学会
総会合同学術大会. July15-16. 2006 兵庫県淡路.

高森建二:皮膚科領域におけるアフレスシス療法の
適応と効果. 第 57 回日本皮膚科学会中部支部学術大

会イブニングセミナー. Oct7, 2006. 名古屋.

高森建二:難治性かゆみを制御する. 平成 18 年度東
京都医師会主催日本医師会教育講座. Nov14. 2006. 東
京

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

富永光俊、鎌野マヤ、松葉祥一、小川秀興、高森建
二. アトピー性皮膚炎の痒みに対する PUVA 療法の
作用機序に関する研究. 第 56 回日本アレルギー学会
秋季学術大会, 東京, 2006 年 11 月

富永光俊、小川秀興、高森建二. アトピー性皮膚炎
におけるオピオイド系の発現解析. 第 16 回国際痒み
シンポジウム, 東京, 2006 年 11 月

富永光俊、小川秀興、高森建二. ヒト表皮における
 κ -opioid 系の同定. 第 32 回日本研究皮膚科学会, 横
浜, 2007 年 4 月

スハンディ・テンガラ、富永光俊、鎌野マヤ、種田
研一、松葉祥一、高森建二. Phosphatidylglucoside
(PtdGlc)は表皮角化細胞において発現している. 第
32 回日本研究皮膚科学会, 横浜, 2007 年 4 月

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

富永光俊、高森建二. 発明の名称: アレルギー性皮膚
炎の診断方法 (申請中)

富永光俊、高森建二、内海潤、中尾薫. 発明の名称:
鎮痒作用を有する化合物のスクリーニング方法 (申
請中)

2. 実用新案登録

3. その他

著書:高森建二:乾皮症・老人性掻痒症のかゆみ:皮膚
科診療最前線シリーズ かゆみ最前線.メディカルレビ
ュース社,156-159,2006

成人アトピー性皮膚炎における抗アレルギー薬のかゆみに対する効果に関する研究

研究協力者氏名 川 上 民 裕 (聖マリアンナ医科大学皮膚科助教授)
分担研究者氏名 相 馬 良 直 (聖マリアンナ医科大学皮膚科教授)

研究要旨

アトピー性皮膚炎における抗アレルギー薬の効果は併用する副腎皮質ステロイド外用剤の強力な消炎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。今回、われわれは中等度の症状をもつ成人アトピー性皮膚炎患者に対する経口抗アレルギー薬の治療評価を行った。併せて、経口抗アレルギー薬の治療前後における血中のさまざまな因子を計測し、治療効果との関係を検討した。経口抗アレルギー薬は、副腎皮質ステロイド外用薬のみならず、保湿外用薬との併用療法1週間でも、成人中等症アトピー性皮膚炎患者の症状を有意に改善した。また、血中トリプターゼがアトピー性皮膚炎患者の症状と相関することが示唆された。加えて、経口抗アレルギー薬で血中トリプターゼの抑制に成功した患者ほど、治療効果が良いことが推測された。血中トリプターゼ値は、アトピー性皮膚炎の治療、特に経口抗アレルギー薬の治療指標として役立つ可能性が感じられた。

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副腎皮質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。このため、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。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、経口抗アレルギー薬（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。

今回、われわれは中等度の症状をもつ成人アトピー性皮膚炎患者に対する経口抗アレルギー薬の治療評価を行った。副腎皮質ステロイド外用剤の併用群の他、副腎皮質ステロイド外用剤の影響を除くため、保湿外用薬との併用群を用い、評価した。併せて、経口抗アレルギー薬の治療前後における血中好酸球数、IgE、ヒスタミン、トリプターゼ、IL-4、IL-5、IL-6の変動を計測し、治療効果との関係を検討した。

本研究は、評価が分かれているアトピー性皮膚炎患者の対する抗アレルギー薬の治療効果をみること、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、という点を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

対象は16歳以上の成人アトピー性皮膚炎患者で、最近1年間に聖マリアンナ医科大学皮膚科を初診したHanifin & Rajkaの診断基準を満たすアトピー性皮膚炎患者349人である。まず、中程度の症状をもつ基準としてObjective SCORADスコアを採用した。これは、皮疹の範囲と皮膚の症状をスコア化したものであり、中等度の症状はスコア値が15から40の間が相当する。349人中、17歳以上は255人で、その中の69人が中等症であった。さらに、内服薬及びステロイド外用薬によるアトピー性皮膚炎の治療が少なくとも2週間以上行われていない“未治療”の患者を選抜した。結局、20人の未治療で、中等度の症状をもつ成人アトピー性皮膚炎患者をエントリーできた。これらの患者全例に経口抗アレルギー薬である塩酸フェキソフェナジンを1日2回内服させた。外用薬は、封筒法を用い、無作為に2グループに分けた。すなわち、ランダム化に封筒法を用い、20人を(1)塩酸フェキソフェナジン内服+白色ワセリン外用(グループ1)、(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(グループ2)の2群に無作為に10人ずつ振り分けた。そして、治療前と治療後の臨床スコア(SCORAD)、掻痒スコア(かゆみのVAS)、血中好酸球数、IgE、ヒスタミン、トリプターゼ、IL-4、IL-5、

IL-6 を測定した。

(倫理面への配慮)

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。本研究で使用す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、特別の危険性はないこと。

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) 個人情報の保護、匿名性について

本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。

C. 研究結果

グループ1、2の治療前の臨床的な特徴に有意差はなかった。両群とも罹患期間が長く、IgEも高値であった。グループ1（抗アレルギー薬と保湿外用薬の治療）では、治療前後のSCORADスコアは有意差をもって改善した。すなわちグループ1の治療は、アトピー性皮膚炎に有効といえる。VASスコアも治療前後で、有意に改善した。すなわち、グループ1の治療は、アトピー性皮膚炎の掻痒に有効といえる。一方、グループ2（抗アレルギー薬とステロイド外用薬の治療）は、治療前後のSCORADスコアを有意に改善した。すなわちグループ2の治療は、アトピー性皮膚炎に有効といえる。VASスコアも治療前後で有意に改善した。すなわち、グループ2の治療は、アトピー性皮膚炎の掻痒に有効といえる。次に、血中トリプターゼ値の変化で、グループ1では、治療前後で有意差はなかった。そこで、SCORAD改善率とトリプターゼ減少率を検討したところ、有意差をもって相関した。このことは、トリプターゼの減少した患者群5例としなかった患者群5例で分けると、減少した患者はスカラッド改善率が顕著であるのに対し、減少しなかった患者は軽度で、両者に有意差が生じたことを示す。すなわち抗アレルギー薬と保湿外用薬の治療は、トリプターゼに影響が及んだ人ほど、効果的である、といえる。また、VAS改善率もトリプターゼ減少率と有意に相関した。同じように、トリ

プターゼの減少した患者群5例としなかった患者群5例で分けると両者に有意差が生じた。すなわち、抗アレルギー薬と保湿外用薬の治療は、トリプターゼに影響が及んだ人ほど、掻痒も改善する、といえる。一方、グループ2では、治療前後でトリプターゼは有意に減少した。血中ヒスタミン値に関しては、統計上、有意な変化を得られなかった。これより、ヒスタミン値よりトリプターゼ値の方がアトピー性皮膚炎患者の症状と相関することが示唆される。ヒスタミンに比べ、トリプターゼは肥満細胞に特異性が高いため、その脱顆粒によるケミカルメディエーターの放出の程度をより正確に反映したことが推測された。尚、他の血中好酸球数、IgE、ヒスタミン、IL-4、IL-5、IL-6は、グループ1、グループ2とも治療前後で有意な変化を得ることができなかった。

結果をまとめると、臨床スコア（SCORADスコア）、掻痒スコア（VASスコア）はグループ1（経口抗アレルギー薬と保湿外用薬）、グループ2（経口抗アレルギー薬と副腎皮質ステロイド外用薬）とも1週間の治療で、有意差をもって改善した。グループ2の治療は、治療前後の患者血中トリプターゼ値を有意に減少させた。一方、グループ1では治療前後の血中トリプターゼ値に有意差はないものの、臨床スコア改善率、掻痒スコア改善率が血中トリプターゼ値減少率と相関した。

D. 考察

経口抗アレルギー薬は、副腎皮質ステロイド外用薬のみならず、保湿外用薬との併用療法1週間でも、成人中等症アトピー性皮膚炎患者の症状を有意に改善することが示された。また、治療前後の血中トリプターゼ値とヒスタミン値の推移から、ヒスタミンよりトリプターゼの方がアトピー性皮膚炎患者の症状と相関することが示唆された。ヒスタミンに比べ、トリプターゼの方が肥満細胞に特異性が高いため、その脱顆粒によるケミカルメディエーターの放出の程度をより正確に反映したと推測される。加えて、治療スコア、掻痒スコアとトリプターゼ減少率との相関から、経口抗アレルギー薬で血中トリプターゼの抑制に成功した患者ほど、治療効果が良いことが推測された。血中トリプターゼ値は、アトピー性皮膚炎の治療、特に経口抗アレルギー薬の治療指標として役立つ可能性が感じられた。今回の研究結果が、アトピー性皮膚炎の治療とその発症機序の解明につながることを期待する。

E. 結論

経口抗アレルギー薬は、保湿外用薬との併用療法

1週間でも、成人中等度アトピー性皮膚炎患者の症状を有意に改善した。抗アレルギー薬で、血中トリプターゼ値の抑制に成功した患者ほど、治療効果が良い。従って、血中トリプターゼ値はアトピー性皮膚炎の治療、特に抗アレルギー薬の治療指標として役立つ可能性を感じる。以上の研究から、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

Kawakami T, Kaminishi K, Soma Y, Kushimoto T, Mizoguchi M. Oral antihistamine therapy influences plasma tryptase levels in adult atopic dermatitis. J Dermatol Sci 2006; 43:127-134.

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. 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 (アレルギー 2005;54:1022)

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. 第804回日本皮膚科学会東京地方会 2005年12月17日:東京 (日皮会誌 2006;116:1343)

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皮膚科学

研究要旨

鉄フタロシアニンテトラカルボン酸で染色加工した繊維は、汗に含まれるアトピー性皮膚炎患者由来好塩基球からのヒスタミン遊離活性を吸着・除去する効果が認められた。その繊維を用いた下着を着用することにより、アトピー性皮膚炎患者の皮疹と痒みに対する臨床的効果の評価を行った。1ヶ月以上症状が安定し、治療内容に変更のないアトピー性皮膚炎患者24名に対し下着を2週間以上着用してもらったところ、SCORADおよび痒みのVASがいずれも減少し、フタロシアニン染色加工した繊維を用いた下着はアトピー性皮膚炎患者の皮疹と痒みの改善に有用であることが示された。また使用後のアンケートにおいても使用感について好評であり、継続使用の希望も多かった。アトピー性皮膚炎患者の汗対策の一つとして、フタロシアニン染色加工した繊維を用いた下着は有用であることが示された。

A. 研究目的

アトピー性皮膚炎の治療は、ステロイド外用薬やタクロリムス軟膏などの皮膚炎を沈静化する目的の薬物療法だけでなく、皮膚炎の悪化因子に対する回避・除去策も併せて行うことが必要である。汗はアトピー性皮膚炎の悪化因子の一つとして知られているが、最近我々はアトピー性皮膚炎患者の約8割が汗に対する即時型反応を示し、患者末梢血好塩基球が汗に反応してヒスタミンを遊離することを明らかにしており、汗はアトピー性皮膚炎患者にとって、直接的な皮疹の悪化因子として重要と考えられる。そこで本研究では、患者の汗による皮疹の悪化対策を支援する衣類などの日用品を探索し、その効果を評価することを目的とした。

B. 研究方法

汗に含まれる抗原は、アトピー性皮膚炎患者の末梢血好塩基球からのヒスタミン遊離活性として既に報告した方法で部分精製した(Tanaka A, et.al *Exp Dermatol* 15: 283-290, 2006)。またこれまでの研究により、種々の素材について、部分精製汗抗原および未精製の汗と混合することで、そのヒスタミン遊離活性を失活するものをスクリーニングし、いくつかの候補素材が選定された。それらの中で、鉄フタロシアニンテトラカルボン酸で染色加工した繊維は、汗の中から汗抗原を選択的に吸着または失活させ、かつ既にそれを用いた下着が製品化されていたことから、それによるアトピー性皮膚炎患者に対する臨床的効果の評価を行った。

対象は広島大学病院皮膚科外来を受診しているアト

ピー性皮膚炎患者で、試験開始1ヶ月以上前より症状が安定し、治療内容に変更が無いものとした。試験期間は汗をかきやすい夏期とし、平成18年6月から8月末までに試験を開始した。目標症例数は20例とした。試験方法は、夜間を中心に毎日下着を着用してもらい、試験期間は2週間以上とした。評価項目は皮疹の尺度としてSCORADを用い、痒みと不眠の尺度としてVASを用いた。また試験終了時に着用による痒みに関する効果の感想と、継続使用の希望の有無を質問票により調査した。試験期間中に汗抗原による末梢血好塩基球からのヒスタミン遊離試験を行い、下着の着用による痒みと皮疹への効果との相関を検討した。

(倫理面への配慮)

下着の使用試験の実施にあたっては患者の個人情報試験実施医師以外に漏れることがないように配慮した。またあらかじめ広島大学医学部倫理委員会に試験の実施についての承認を得た(広島大学医学部倫理委員会第537号「アトピー性皮膚炎に伴う痒み軽減繊維の予備臨床性能試験」)。

C. 研究結果

広島大学病院皮膚科外来を受診しているアトピー性皮膚炎患者24名(男16名、女8名)を登録した。年齢は18歳から50歳(平均30.8歳)であり、血清IgE値は680から17000 IU/ml(平均6392 IU/ml)であった。試験開始前のSCORADの平均41.7値はであった。

試験前後でSCORADが評価出来たのは17名であり、SCORADは13名で低下し、2名で上昇、1名不変であり、

試験前後でSCORADの平均値は 41.7 ± 18.3 から 12.3 ± 16.1 に、統計学的有意差をもって低下した (paired t test, $p=0.0002$)。SCORADの改善率と汗抗原による末梢血好塩基球からのヒスタミン遊離試験の程度との相関を検討したが、明らかな相関は見られなかった。

痒みのVASについて試験前後で評価できたのは18例であり、11例で低下し、7例で不変、または上昇していた。平均値は試験開始前が 42.9 ± 18.2 、試験終了時が 31.5 ± 16.1 と、統計学的に有意差をもって低下した (paired t test, $p=0.0061$) (図1)。痒みVASの改善率と末梢血好塩基球からのヒスタミン遊離率との相関を検討したが、有意な相関関係は見られなかった。

試験終了時のアンケート調査は19名で回収でき、下着の着用による痒みに対する効果は、「痒みの程度が減った」が4名、「痒みを感じる頻度が減った」が2名、「場面によっては痒みが軽い気がした」が2名、「よく分からないが痒みが減った気がする」が9名、「痒みに対する効果は気がつかなかった」が2名であり、概ね好評であった。この下着が市販された場合の使用希望については、「是非使用してみたい」が1名、「価格が安ければ使用してみたい」が13名、「指示されれば使用しても良い」が3名、「特に使用してみたいとは思わない」、「使用したくない」は併せて2名であった。

D. 考察

アトピー性皮膚炎の皮疹の悪化因子として、汗が重要であることはよく感じられている。それは汗を掻いたのちにしばしば痒みを生じること、自己の汗を皮内注射することで即時型反応を呈すること、患者好塩基球は汗の成分に反応してヒスタミンを遊離することなどによって支持される。しかし発汗は正常な生体反応であり、発汗自体を抑制することは不可能である。そこで皮疹の悪化要因としての汗に対する具体的対処法としては、学校などでシャワー浴を実施すること、職場などにタオルを持参してこまめに汗を拭き取ること、帰宅後には早めに入浴して体表の汚れを洗い流すことなどが現実的な方法として考えられる。学校でのシャワー浴によるアトピー性皮膚炎の改善効果は、2つの試験で確認されている(望月博之ほか 皮膚アレルギー学会雑誌 13: 174-179, 2005、秀道広ほか 広島医学 59: 987-991, 2006)。しかし汗に

よる皮疹の悪化に対する対策としては、学校や職場での対応策だけでなく、より日常的で、簡便な対応策の開発が望まれる。

今回の研究では、*in vitro*で汗に含まれるヒスタミン遊離活性を特異的に吸着・除去するフタロシアニン染色加工繊維を用いた下着の、アトピー性皮膚炎患者の皮疹と痒みに対する効果を検証した。試験は汗による皮疹の悪化の機会が多いと思われる夏期を中心に、2週間以上毎日フタロシアニン下着を着用させた後に症状を評価した。その結果、皮疹の客観的指標であるSCORADと、痒みの自覚的指標であるVASは、フタロシアニン下着の着用期間の終了時には試験開始前に比較して有意に減少し、この下着の着用が臨床的に有用であることが明らかとなった。

フタロシアニン下着の材料としている鉄フタロシアニンテトラカルボン酸で加工した繊維は、染色加工のためにあらかじめ繊維をカチオン化処理しており、今回認められた臨床効果が繊維のカチオン化処理によるものか、あるいはフタロシアニン染色加工によるものかは明らかではない。次年度はカチオン化処理、あるいはフタロシアニン染色の有無を二重盲検化した臨床試験を行い、臨床効果発現の要因を解析する予定である。

いずれにしても汗抗原を吸着する下着の着用は、学校でのシャワー浴や職場でのタオルの使用の励行に比べて患者への負担が少なく、現実的に実施しやすい汗対策といえる。フタロシアニン下着は被験者となった患者の感想も良好であり、今後二重盲検試験により、有効性を確認した上で、汗対策の具体的方策の一つとして推奨したい。

E. 結論

鉄フタロシアニンテトラカルボン酸加工した繊維を用いた下着は、アトピー性皮膚炎患者の痒みと皮疹の改善に有用であると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 田中稔彦、秀道広: アトピー性皮膚炎治療薬のEBM「抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬」アレルギーの臨床 26 (9): 688-692, 2006

- 2) 田中稔彦:汗の I 型アレルギー MEDICO 37
(10): 369-372, 2006
2. 学会発表
- 1) 田中稔彦:アトピー性皮膚炎における汗アレルギー
ーについての研究

1. 特許取得
該当無し
2. 実用新案登録
該当無し
- 3.その他
該当無し

H. 知的財産権の出願・登録状況

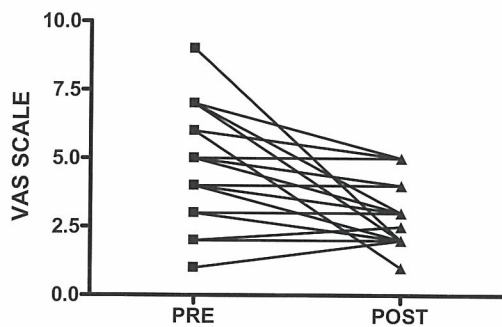


図 1、下着着用の前後での痒みVASの変化