

善につながったものと考え。これらは、慢性蕁麻疹の治療で、ベシル酸ベポタスチンが「予防的内服」にも有用な薬剤であることを示す結果といえる。

一昨年発表された「蕁麻疹・血管性浮腫の治療ガイドライン」において、抗ヒスタミン薬の使い方は「対症的内服」, 「予防的内服」の2つが定義された<sup>10)</sup>。対症的内服と予防的内服において、抗ヒスタミン薬に求められる特徴は異なるが、今回の試験において、ベシル酸ベポタスチンは慢性蕁麻疹患者での投与に際し、「予防的内服」, 「対症的内服」の両者において、求められる特徴に対応できる薬剤であることが確認された。

結論として、慢性蕁麻疹の治療で、ベシル酸ベポタスチンの内服は高い有用性が期待できる。

### 参考文献

1. 石橋康正, 原田昭太郎, 新村真人, 他: TAU-284 (ベシル酸ベポタスチン) の慢性蕁麻疹に対する臨床評価—テルフェナジンを対照薬とした多施設二重盲検比較試験. 臨床医薬 1997; 13: 1287-1306
2. 川島 眞, 原田昭太郎, 中島光好: TAU-284 (ベシル酸ベポタスチン) の慢性蕁麻疹に対する第Ⅲ相臨床試験—プラセボを対照薬とした多施設二重盲検比較試験—. 臨床医薬 2002; 18: 501-519
3. 戸倉新樹, 小林美和, 安田 浩: 慢性蕁麻疹に対するベシル酸ベポタスチンの効果—1日2回投与から1回投与への減量による効果維持—. 臨床と研究 2004; 81: 1553-1556
4. 尹 浩信, 三村佳弘, 神人正寿, 浅野善英, 山根謙一, 玉置邦彦: 蕁麻疹, 皮膚疾患に伴うそう痒に対するベシル酸ベポタスチン (タリオン®錠) の使用経験. 新薬と研究 2005; 54: 825-830
5. 古村南夫, 久保田由美子, 中山樹一郎: 慢性蕁麻疹に対するベシル酸ベポタスチン (タリオン®錠) の臨床的有用性の検討. 西日皮膚 2006; 68: 69-75
6. 横田秀雄, 水内 博, 真木照雄, 他: TAU-284 (ベシル酸ベポタスチン) の臨床第Ⅰ相試験. 臨床医薬 1997; 13: 1137-1153
7. Nakahara T, Urabe K, Moroi Y, Morita K, Furue M: Bepotastine besilate rapidly inhibits mite-antigen induced immediate reactions in atopic dermatitis. J Dermatol Sci 2003; 32: 237-238
8. 古江増隆: ベシル酸ベポタスチンの即効性. 臨床と研究 2007; 81: 157-160
9. 足立 準: 慢性蕁麻疹に対するベシル酸ベポタスチン (タリオン®錠) の臨床効果および安全性の検討. Progress in Medicine 2004; 24: 151-155
10. 丸田宏幸, 永田正和, 古賀英昭, 田尻真輔: 慢性蕁麻疹に対するベシル酸ベポタスチン (タリオン®錠) の臨床評価. 新薬と研究 2004; 53: 576-582
11. 幸田 太, 古江増隆, 今福信一: 蕁麻疹に対するベシル酸ベポタスチンの臨床的即効性. 西日皮膚 2006; 68: 544-547
12. 高橋英俊, 飯塚 一: そう痒性皮膚疾患に対するベシル酸ベポタスチンの有効性と安全性の検討—VASによる止痒効果および眠気程度の評価—. 西日皮膚 2006; 68: 284-287
13. 慢性蕁麻疹に対するベシル酸ベポタスチン研究班: 慢性蕁麻疹に対するベシル酸ベポタスチンの臨床的有用性の検討. 新薬と研究 2006; 55: 1420-1428
14. 秀 道広, 古江増隆, 池澤善郎, 他: 蕁麻疹・血管性浮腫の治療ガイドライン. 日皮会誌 2005; 115: 703-715

# Assessment of the Therapeutic Effect of Bepotastine Besilate on Chronic Urticaria Using a Visual Analogue Scale (VAS)

Teruki Dainichi and Masutaka Furue

Department of Dermatology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University  
3-1-1, Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812-8582, Japan

Hiroyuki Murota and Ichiro Katayama

Department of Dermatology, Course of Integrated Medicine,  
Graduate School of Medicine, Osaka University  
2-2, Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871, Japan

Naotomo Kambe and Yoshiki Miyachi

Department of Dermatology, Kyoto University Graduate School of Medicine  
54, Kawahara-cho, Shogoin, Sakyo-ku, Kyoto 606-8507, Japan

Shinichi Imafuku

Department of Dermatology, Kitakyushu Municipal Medical Center  
2-1-1, Bashiaku, Kokurakita-ku, Kitakyushu, Fukuoka 802-0077, Japan

Hiroshi Terao

Department of Dermatology, Hamanomachi Hospital  
3-5-27, Maizuru, Chuo-ku, Fukuoka 810-8539, Japan

Key words : *bepotastine besilate, chronic urticaria, questionnaire*

Bepotastine besilate, a second-generation antihistamine, is characterized by its rapid absorption after oral administration and immediate clinical responses in patients with chronic urticaria. To confirm its effectiveness, 46 patients diagnosed with chronic urticaria were given bepotastine besilate, and questionnaires were filled out in interviews with doctors for evaluation of the

patients' state regarding the frequency of itching and time till clinical response on their first and second visits. Itching, sleepiness, and level of disability were evaluated using the visual analogue scale (VAS). Seventy percent of the patients experienced clinical efficacy of bepotastine besilate treatment within 1 hour of administration. In the VAS assessment, itching was significantly ameliorated and the level of disability significantly decreased by bepotastine besilate treatment. Sleepiness was comparable before and after the start of treatment. This report shows using VAS assessment that bepotastine besilate treatment improves the quality of life of patients with chronic urticaria. We concluded that bepotastine besilate is a useful drug for symptomatic and preventive treatment of chronic urticaria.

*Skin Research, 6 : 513 - 518, 2007*

## **P75 Plays a Key Role in the Induction of the Sprouting of Sensory Nerve Fibers in Inflamed Skin**

*Journal of Investigative Dermatology* (2007) **127**, 2062–2065; doi:10.1038/sj.jid.5700806; published online 12 April 2007

### **TO THE EDITOR**

In hyperkeratosis and acanthosis, peripheral branches of sensory nerves increase remarkably in number, particularly in the epidermis of inflamed skin (Mihm *et al.*, 1976; Pincelli *et al.*, 1990; Tobin *et al.*, 1992; Ostlere *et al.*, 1995). It has been supposed that nerve growth factor (NGF)

secreted from keratinocytes in inflamed skin may induce the sprouting of the neurites of sensory fibers (Dou *et al.*, 2006) because of an increase in both NGF expression in the keratinocytes (Kinkelin *et al.*, 2000; Takano *et al.*, 2005; Tanaka and Matsuda, 2005) and cutaneous innervation in the epidermis

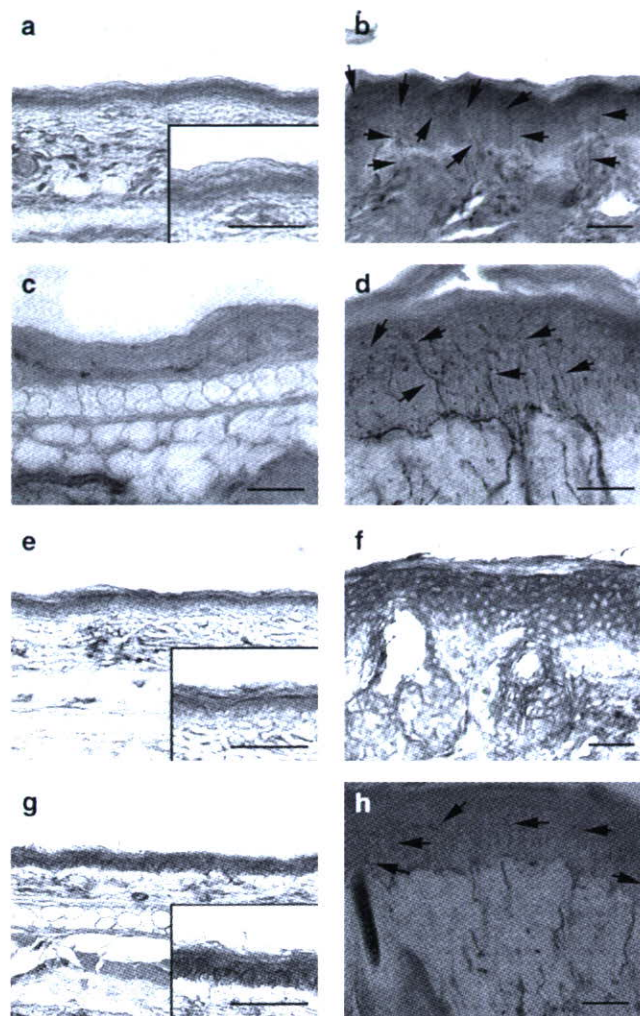
in the inflamed skin (Horiuchi *et al.*, 2005). The NGF effect may occur via low-affinity receptors (p75) and high-affinity receptors (TrkA), although direct evidence for this is lacking. This study clearly demonstrates, by using p75 knockout mice, that sprouting of sensory fibers in the epidermis and hyperkeratosis and acanthosis of the inflamed skin are induced by an NGF-p75 pathway.

---

Abbreviations: NGF, nerve growth factor; PC, picryl chloride (2,4,6-trinitrochlorobenzene)

Five female mice with a C57BL/6j background and *p75* gene mutation (Lee *et al.*, 1992) (Jackson Laboratory, Maine) were used in this study. The anterior abdominal skin was painted with 100  $\mu$ l of a 5% picryl chloride (PC) solution (Tokyo Kasei Kogyo, Tokyo, Japan) for the initial sensitization. The cutaneous reaction in the sensitized C57BL/6j and *p75* knockout mice was evoked by repeated paintings of both ears with 15  $\mu$ l of 1% PC solution. Controls received repeated paintings of the ears with 15  $\mu$ l of solvent without the PC. The PC challenge was repeated once a week for 4 weeks, followed by three times per week, 10 times in total, from 7 days after the initial sensitization. Histochemistry for substance P, protein gene product 9.5, NGF, and p75 was then performed. The specificity of the immunoreaction for substance P and NGF was confirmed by the absorption test. Specificity for p75 immunoreaction was checked in *p75* knockout mice (Figures 1g, h and 2h, i). As a preliminary experiment, PC treatment was found to cause inflammation of the skin of two male NC/Nga Tnd Cr1j mice. All animal experiments were carried out in accordance with a protocol approved by the institutional Animal Care and Use Committee of Osaka University.

PC treatment on the C57BL/6 mouse skin resulted in a remarkable hyperkeratosis and acanthosis (Figure 1). Figure 1a-d shows the changes of the localization of substance P fibers and protein gene product 9.5 fibers in the epidermis of C57BL/6 mice after PC treatment, which caused sprouting of sensory fibers in the epidermis of the inflamed skin (Figure 1b and d). Figure 1e-h shows the alteration of NGF and p75-like immunoreactivity in the PC treatment C57BL/6 mice. NGF was weakly expressed in the keratinocytes of C57BL/6 mice without the PC treatment (Figure 1e). In the PC-treatment mice, immunoreactivity in the keratinocytes increased in number in the epidermis (Figure 1f). No NGF-positive fibers were seen in the normal or inflamed skin. The alteration of p75 expression in the keratinocytes was similar to that found with NGF (Figure 1g and h). The most remarkable

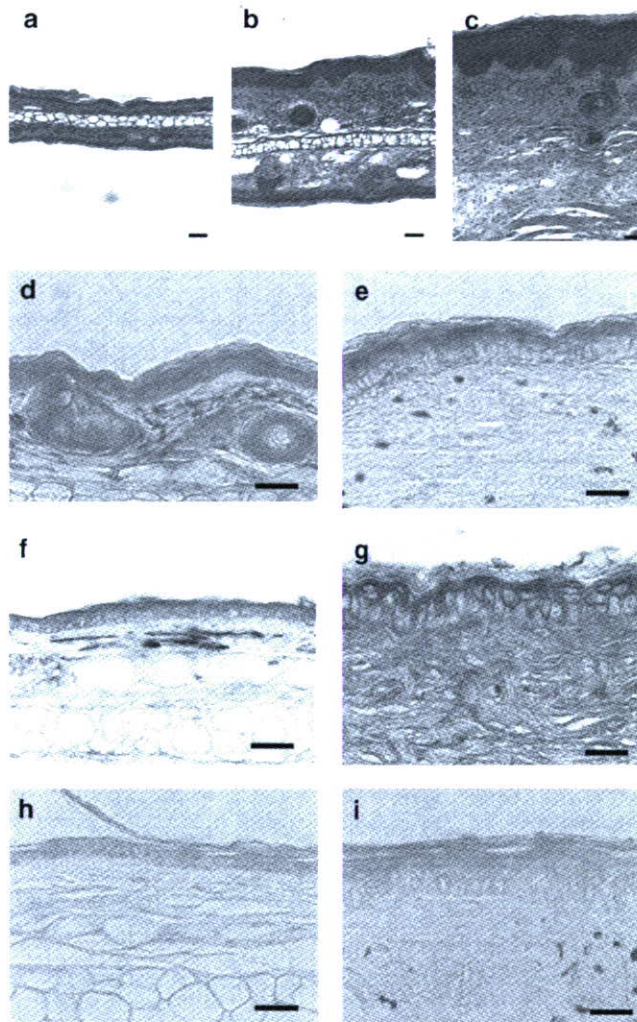


**Figure 1. The histological analysis of the epidermis in C57BL/6 mice following PC treatment.** (a and b) Changes in the immunoreactivity for substance P, (c and d) protein gene product 9.5, (e and f) NGF, and (g and h) p75 in the epidermis (auricle) of C57BL/6 mice (a, c, e, and g) without PC treatment and (b, d, f, and h) with PC treatment are shown. (a-d) The sprouting of sensory nerve fibers containing substance P and protein gene product 9.5 in the epidermis (auricle). In the control mice, as shown in inset of (a and c), a few substance P and protein gene product 9.5 fibers were seen in the epidermis. (b and d) In the PC-treated mice, substance P and protein gene product 9.5-positive fibers (arrows) were seen in the epidermis. (e and g) In the control mice, keratinocytes were weakly immunoreactive for NGF and p75 in the epidermis. (f and h) In the PC-treated mice, hyperkeratosis and acanthosis were identified and strong immunoreactivity for NGF and p75 was observed in the epidermis. Only a few P75-immunostained cells were seen in the basal layer of the epidermis (inset of g). As for the p75 expression, in the control mice, few P75 fibers were seen in epidermis, whereas many P75-positive nerve fibers (arrows) were seen in the epidermis of the (h) PC-treated mice. Bar = 50  $\mu$ m.

change found in the expression of p75 in the inflamed skin was the presence of a number of p75-positive fibers in the epidermis (Figure 1h), where no p75-labeled fibers were seen in the normal epidermis (Figure 1g inset).

In contrast to C57BL/6 mice, in the *p75* knockout mice, hyperkeratosis and acanthosis were inhibited remarkably

after PC treatment (Figure 2a-c). In addition, no sprouting of substance P fibers was identified in the epidermis in *p75* knockout mice, both with and without PC treatment (Figure 2d and e). PC treatment of *p75* knockout mice failed to increase the number of NGF-expressing keratinocytes compared with the PC-treated wild-type mice (Figure 2f and g). In the epidermis of *p75* knock-



**Figure 2. The histological analysis of the epidermis in p75 knockout mice following PC treatment.**

(a and b) The histological change of the epidermis (auricle) of p75 knockout mice (a) without PC treatment and (b) with PC treatment, stained by hematoxylin. (c) A marked hyperkeratosis and acanthosis was identified in the epidermis of C57BL/6 mice with the PC treatment. (b) However, in the p75 knockout mice with PC treatment, hyperkeratosis and acanthosis was remarkably inhibited. Bar = 50  $\mu$ m. Changes in the immunoreactivity for (d and e) substance P, (f and g) NGF, and (h and i) p75 in the epidermis (auricle) of the p75 knockout mice (d, f, and h) without PC treatment and (e, g, and i) with PC treatment are shown. (d and e) No substance P fibers were found in either the epidermis or dermis of either PC-treated or non-treated mice. In the epidermis of p75 knockout mice, immunoreactivity for NGF was seen in the keratinocytes of the epidermis (f) without PC treatment and (g) with PC treatment. Expression of NGF in the epidermis was stronger in the PC-treated mice than in non-PC-treated mice. Similarly, in the p75 knockout mice, no immunoreactivity for p75 was seen in the keratinocytes or sensory nerve fibers (h) without PC treatment or (i) with PC treatment. Bar = 20  $\mu$ m.

out mice with and without PC treatment, p75 expression was not seen in the skin, including the keratinocytes and sensory fibers (Figure 2h and i).

Inflammation causes hyperkeratosis, acanthosis, and sprouting of sensory nerve fibers. This study revealed the upregulation of NGF and p75 in the keratinocytes and the existence of p75-positive sprouting nerve fibers in the

epidermis of the inflamed skin. These findings strongly suggest that hyperkeratosis, acanthosis, and sprouting of the sensory fibers in the epidermis are attributable to the NGF-p75 pathway. In fact, we demonstrated that in the p75 knockout mice, even under the PC treatment, sprouting of sensory fibers could not be identified and hyperkeratosis and acanthosis were inhibited

remarkably. These findings indicate that hyperkeratosis, acanthosis, and sprouting of the sensory fibers in the epidermis in the inflamed skin are induced mainly by the NGF-p75 pathway in the epidermis.

In inflamed skin, both NGF and TrkA are expressed in the increased keratinocytes (Dou *et al.*, 2006). In addition, a significant increase of keratinocytes was seen in the p75 knockout mice (Figure 2a and b). Accordingly, it is possible that the NGF-TrkA pathway is partly involved in hyperkeratosis and acanthosis in the inflamed skin (Raychaudhuri *et al.*, 2004). In any case, TrkA knockout mice may help to resolve this problem.

The findings concerning the expression of p75 in epidermis, not only in normal skin but also in skin with cutaneous inflammation, are controversial. Previous studies reported that basal keratinocytes are immunoreactive for p75 in normal human skin, decreasing the expression under inflammation (Johansson *et al.*, 2002; Dou *et al.*, 2006). However, this study showed that the p75 expression in keratinocytes increased after PC treatment (Figure 1g and h). On the other hand, as to sensory fibers, Dou *et al.* (2006) and Johansson *et al.* (2002) found an increase of p75 fibers in the dermis but failed to demonstrate them in the epidermis, although other authors confirmed the presence of sprouting sensory fibers in the epidermis (Ostlere *et al.*, 1995; Chan *et al.*, 1997). In contrast, Bull *et al.* (1998) described a decrease of p75 fibers in the inflamed dermis. We have detected the sprouting of p75 fibers in the epidermis together with an increase in the number of p75 fibers in the dermis during inflammation. The discrepancy among these studies might be attributed to the different species or fixation methods used.

#### CONFLICT OF INTEREST

The authors state no conflict of interest.

#### ACKNOWLEDGMENTS

We thank A. Arakawa, Y. Ohashi, and E. Moriya for technical assistance. This work was supported by the 21st Century COE project and Health Science Research Grants from the Ministry of Health, Welfare and Labour of Japan.

**Manabu Taniguchi<sup>1</sup>, Shinsuke Matsuzaki<sup>1,2</sup> and Masaya Tohyama<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Department of Anatomy and Neuroscience, Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan and <sup>2</sup>The Osaka-Hamamatsu Joint Research Center for Child Mental Development, Graduate School of Medicine, Osaka University, 2-2 Yamadaoka, Suita, Osaka, Japan.  
E-mails: tmanabu@anat2.med.osaka-u.ac.jp or s-matsuzaki@anat2.med.osaka-u.ac.jp

---

**REFERENCES**

- Bull HA, Leslie TA, Chopra S, Dowd PM (1998) Expression of nerve growth factor receptors in cutaneous inflammation. *Br J Dermatol* 139:776-83
- Chan J, Smoller BR, Raychaudhuri SP, Jiang WY, Farber EM (1997) Intraepidermal nerve fiber expression of calcitonin gene-related peptide, vasoactive intestinal peptide and substance P in psoriasis. *Arch Dermatol Res* 289:611-6
- Dou YC, Hagströmer L, Erntestam L, Johansson O (2006) Increased nerve growth factor and its receptors in atopic dermatitis: an immunohistochemical study. *Arch Dermatol Res* 298:31-7
- Horiuchi Y, Bae S, Katayama I (2005) Nerve growth factor (NGF) and epidermal nerve fibers in atopic dermatitis model NC/Nga mice. *J Dermatol Sci* 39:56-8
- Johansson O, Liang Y, Erntestam L (2002) Increased nerve growth factor and tyrosine kinase A-like immunoreactivities in prurigo nodularis skin – an exploration of the cause of neurohyperplasia. *Arch Dermatol Res* 293:614-9
- Kinkelin I, Motzing S, Koltzenburg M, Brocker EB (2000) Increase in NGF content and nerve fiber sprouting in human allergic contact eczema. *Cell Tissue Res* 302:31-7
- Lee KF, Li E, Huber LJ, Landis SC, Sharpe AH, Chao MV, Jaenisch R (1992) Targeted mutation of the gene encoding the low affinity NGF receptor p75 leads to deficits in the peripheral sensory nervous system. *Cell* 69:737-49
- Mihm MC Jr, Soter NA, Dvorak HF, Austen KF (1976) The structure of normal skin and the morphology of atopic eczema. *J Invest Dermatol* 67:305-12
- Ostlere LS, Cowen T, Rustin MHA (1995) Neuropeptides in the skin of patients with atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 20:462-7
- Pincelli C, Fantani F, Massimi P, Girolomoni G, Seidenari S, Giannetti A (1990) Neuropeptides in skin from patients with atopic dermatitis: an immunohistochemical study. *Br J Dermatol* 122:745-50
- Raychaudhuri SP, Mrinmoy S, Helena W, Smriti K-R (2004) K252a, a high-affinity nerve growth factor receptor blocker, improves psoriasis: an *in vivo* study using the severe combined immunodeficient mouse-human skin model. *J Invest Dermatol* 122:812-9
- Takano N, Sakurai T, Kurachi M (2005) Effects of anti-nerve growth factor antibody on symptoms in the NC/Nga mouse, atopic dermatitis model. *J Pharmacol Sci* 99:277-86
- Tanaka A, Matsuda H (2005) Expression of nerve growth factor in itchy skins of atopic NC/NgaTnd mice. *J Vet Med Sci* 67:915-9
- Tobin D, Nabarro G, de la Faille HB, van Vloten WA, Schuurman H-J (1992) Increased number of immuno-reactive nerve fibres in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 90:613-22

# 汗に対する I 型アレルギーとアトピー性皮膚炎

秀 道広<sup>1</sup> 鈴木秀規<sup>1,2</sup> 田中稔彦<sup>3</sup>

<sup>1</sup>広島大学大学院医歯薬学総合研究科（皮膚科学）、<sup>2</sup>湧永製薬

<sup>3</sup>広島大学病院皮膚科

## はじめに

アトピー性皮膚炎が発汗により増悪することは広く知られている。また蕁麻疹の一種であるコリン性蕁麻疹は、発汗または発汗を促す刺激により症状が出現し、その病態は汗と密接にかかわる。我々は、多くのアトピー性皮膚炎患者が汗により増悪し、また肘窩、膝窩など、汗の溜まりやすい部位に皮疹を生じやすいことに着目し、アトピー性皮膚炎患者の汗に対する反応を検討した結果、多くのアトピー性皮膚炎患者が汗の成分に対する I 型アレルギーを持つことを明らかにした。精製した汗抗原は、高い比活性を持ち、塩基性の強い小型の蛋白質で、汗のある種の木綿繊維に曝すことで選択的に除去できる。そこで、精製汗抗原を用いることで汗アレルギーに対する特異性の高い臨床検査が可能となり、また汗抗原を選択的に吸収するフタロシアニン染色木綿繊維でできた下着の有用性を検討したところ、アトピー性皮膚炎の痒み軽減に有効であることが明らかになった。発汗は、本来生理的現象であるが、アトピー性皮膚炎患者においてはその成分に対する寛容の破綻があり、過敏反応軽減のための対策が必要であると考えられる。

## 湿疹としてのアトピー性皮膚炎

アトピー性皮膚炎は、「増悪・寛解を繰り返す、そう痒のある湿疹を主病変とする疾患であり、患者の多くはアトピー素因を持つ（日本皮膚科学会）」<sup>1)</sup>あるいは「主としてアトピー素因のあるものに生じる、慢性に経過する皮膚の湿疹病変である（厚生省心身障害研究）」<sup>2)</sup>と定義される。これらの定義から明らかかなように、アトピー性皮膚炎とは湿疹の一種であり、I 型アレルギーはその病態に

深く関与するが、アトピー性皮膚炎の病態のすべてを説明するものではない。I 型アレルギーの関与する疾患としては、他に蕁麻疹、アレルギー性鼻炎、喘息、アナフィラキシーショックなどがあり、蕁麻疹はやはり皮膚疾患ではありながら、多くの場合、アトピー性皮膚炎のような皮膚炎は生じない。またアトピー性皮膚炎患者では、多くの場合血清 IgE 濃度が上昇しており、多種多様な抗原に対する特異的 IgE が検出される一方、血清 IgE 濃度が上昇しない例もあり、アトピー性皮膚炎の診断において血清 IgE 濃度の上昇は必須項目ではない<sup>2)</sup>。

一方、アトピー性皮膚炎のもう一つの特徴である皮膚機能の異常は、程度の差はあるもののすべての症例で観察され、具体的には皮膚の乾燥、粗造化、落屑などとして観察される。機能的には角層のバリア機能は経皮水分喪失量（Transepiderma Water Loss: TEWL）、角層水分量（Capacitance）などで表され、この他、痒み閾値の低下、異常な血管反応などが見られることが多い<sup>2)</sup>。

## アトピー性皮膚炎と I 型アレルギー

アトピー性疾患に共通する特徴は、本人または家族内に同じ、または他のアトピー性疾患を有することが多い、種々の外来抗原に対して即時型アレルギーを示しやすい（抗原特異的 IgE が検出される）、末梢血好酸球数が高値を示すことが多い、血清 IgE 濃度が高値を示すことが多いことなどであり、また、その重症度は、血清 IgE 濃度と緩やかに相関する<sup>3)</sup>。これらのことから、アトピー性皮膚炎が何らかの遺伝的背景の上に生じやすい疾患であり、その病態が I 型アレルギーと密接に結びついていることは疑う余地はない。しかし、これがアトピー性皮膚炎の原因ないし背景である



のか、それとも慢性に経過する皮膚炎の結果なのかは十分明らかにされていない。

通常、蕁麻疹では皮疹出現後は跡形無く消失するが、アトピー性皮膚炎患者に生じた蕁麻疹は湿疹病変の増悪をもたらすことは少なくない。乳幼児に生じた食物による蕁麻疹反応は、一過性の膨疹の出没に終始する場合と二次的な湿疹の悪化をもたらす場合がある。この意味では、I型アレルギーはアトピー性皮膚炎の原因ないし増悪因子となっているが、臨床的には皮膚炎の悪化に伴い血清IgE値が上昇し、皮膚炎の沈静化に伴ってIgE値も低下することはしばしば経験される。我々は、Balb/cマウスに同系の角化細胞の抽出液を繰り返し皮下注射することで血清IgE値が上昇することを見出し<sup>4)</sup>、B細胞における免疫グロブリンのクラススイッチが促進されることを報告した<sup>5)・6)</sup>。この結果は、アトピー性皮膚炎では強い痒みのために繰り返し皮膚が掻破されることで慢性的に皮膚組織の破壊が起こり、そのためさらに血清IgEが上昇するという考えを支持する。上昇したIgEは、それ自体でもマスト細胞の活性化を促し<sup>7)</sup>、またその個体の種々の抗原に対する過敏性を与えている。そのためアトピー性皮膚炎では、もともとIgEを介するI型アレルギー反応を起こしやすいという状態(体質)と、バリア機能の低下をはじめとする皮膚機能の異常という二つの側面が、お互いに悪循環しながら病態を形成すると考えられる(図1)。

## アトピー性皮膚炎の治療ガイドラインにおける汗の位置づけ

アトピー性皮膚炎の治療ガイドラインに示されている治療の柱は①原因・悪化因子の検

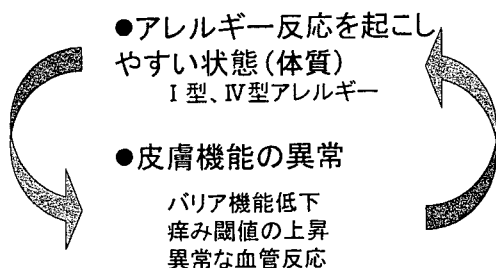


図1：アトピー性皮膚炎の二面性。アレルギー反応を起こしやすい状態と皮膚機能の異常は相互に影響し、悪循環を形成している。

索と対策、②スキンケア、③薬物療法よりなる。原因・悪化因子の内容は、患者により異なるので、「個々の患者においてそれらを十分確認してから除去対策を行うこと」とされており、その中でも発汗は全年齢を通して重要な悪化因子と位置づけられている。また、スキンケアの内容としても、入浴・シャワー浴の重要性が示されており、汗とその対策はアトピー性皮膚炎の治療における重要な内容である<sup>8)</sup>。しかし、汗がなぜ、いかなるしくみでアトピー性皮膚炎を悪化させるのか、個体レベルでの現象論を越える説明はほとんどなされていなかった。

## アトピー性皮膚炎患者における汗に対する過敏性

Adachiらは、45名のアトピー性皮膚炎患者および21名のコリン性蕁麻疹患者で自分自身の汗を皮膚に注射すると効率に紅斑と膨疹を生じること<sup>8)・9)</sup>、コリン性蕁麻疹患者では汗成分によるヒスタミン遊離が起こることを報告した<sup>9)</sup>。しかしそれ以降、しばらくの間汗に対する過敏性に関する研究はなく、これらの反応が本当にI型アレルギーによるものであるか否かは十分には検証されていなかった。そこで我々は66名のアトピー性皮膚炎患者、27名の健常人を対象に自己の汗を採取、滅菌して皮内テストを行ったところ、健常人では3名(11.1%)が直径9mmを越える膨疹を生じたのに対し、アトピー性皮膚炎患者では55人(84.8%)の患者が膨疹を生じ、かつその内の5名では直径20mmを越える強い反応であった<sup>10)</sup>。図2に示すごとく、膨疹の大きさは血清IgEとの間に緩やかに相関したが、アトピー性皮膚炎の重症度との関係は見られなかった。また自己汗による皮内反応の陽性/陰性と血清IgE濃度との関連も認められず、臨床的に軽症であってもアトピー性皮膚炎であることが汗に対する反応性と関連した。

## 汗抗原の精製とI型アレルギーの証明

そこで、このような皮膚反応がI型アレルギーによるものか否かを検証するため、採取した汗検体をヒト末梢血白血球と反応させてヒスタミン遊離について検討した。その結果、

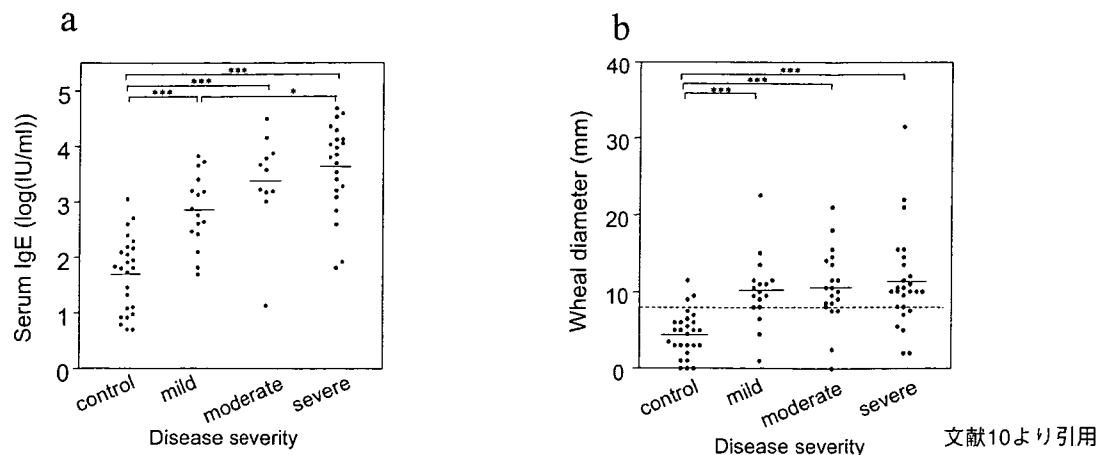


図2 アトピー性皮膚炎の重症度と血清IgE、自己汗皮内注射による膨疹の関係。

- a) 皮膚炎が重症であるほど血清IgE濃度は高値となる傾向があるが、
- b) 汗により生じる膨疹の大きさは明らかな関係は見られなかった。

末梢血好塩基球をアトピー性皮膚炎から得た場合は種々の程度のヒスタミン遊離が起こり、同じ汗を健康人由来の好塩基球と反応させてもヒスタミン遊離は起こらないことが明らかになった(図3a)。汗中に含まれるヒスタミン遊離活性の大きさは、汗のドナーにより様々であるが、健康人から得た汗とアトピー性皮膚炎患者から得た汗の間に明らかな違いは認められなかった(図3b)。また同じ汗を異なる二人のアトピー性皮膚炎患者から得た好塩基球と反応させた場合には、各々の好塩基球からのヒスタミン遊離の程度は相関した(図3c)。

このことから、汗の皮内注射により起こる皮膚の反応と、末梢血好塩基球からのヒスタ

ミン遊離反応は、汗の成分に対するI型アレルギーであることが示唆されたが、これまでに自己抗原に対するI型アレルギーの例はない。そこで我々は、ヒト体表から大量の汗を集めて汗抗原の精製を進めるとともに、その抗原が特異的IgEを介するものであるか否かをさらに検証した。

アトピー性皮膚炎患者好塩基球からのヒスタミン遊離活性を指標に汗の精製を進めたところ、汗抗原は分子量15-30Kdであり、塩基性の高い性質を持つことが明らかになった。精製した汗抗原活性は、DNaseI、RNaseA、N-glycosidase、O-glycosidase、Sialidase、O-sialoglycoprotein endopeptidaseのいずれにも抵抗性であったが、プロテアー

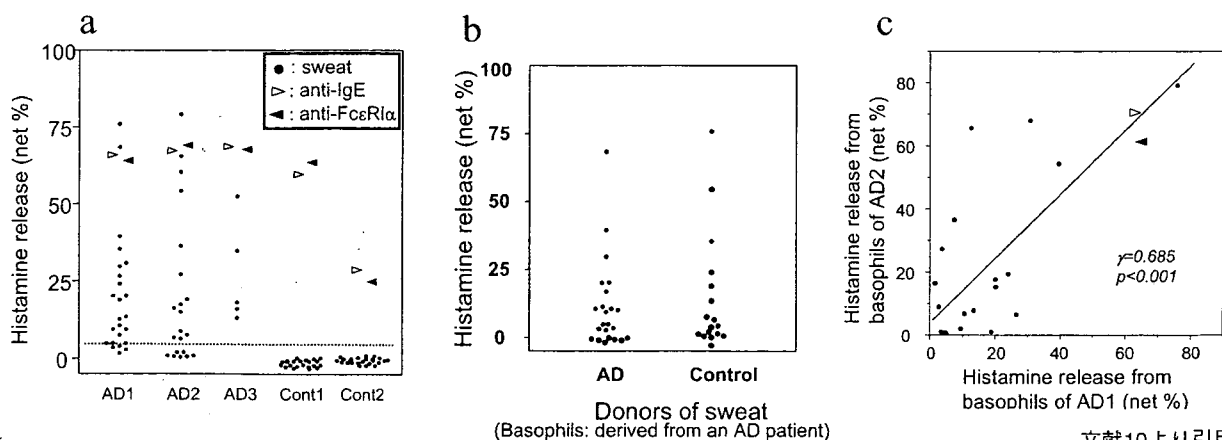
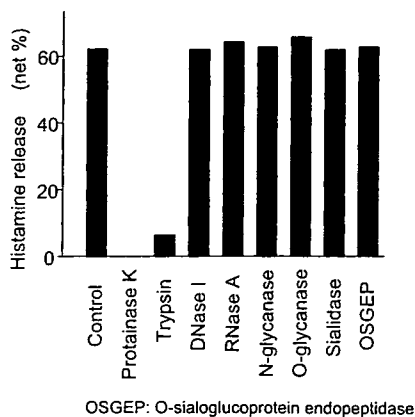


図3 ヒト汗検体によるアトピー性皮膚炎患者および健康人由来末梢血白血球からのヒスタミン遊離。a) 3人のアトピー性皮膚炎患者由来の好塩基球は、ヒト汗検体に反応して種々の程度にヒスタミンを遊離したが、二人の健康人由来の好塩基球はまったく反応しなかった。b) 好塩基球のドナーを固定してアトピー性皮膚炎患者および健康人から得られた汗を比較したところ、汗のドナーによるヒスタミン遊離活性の違いは見られなかった。c) 二人のアトピー性皮膚炎由来好塩基球からの汗によるヒスタミン遊離の程度は相関した。



OSGEP: O-sialoglycoprotein endopeptidase

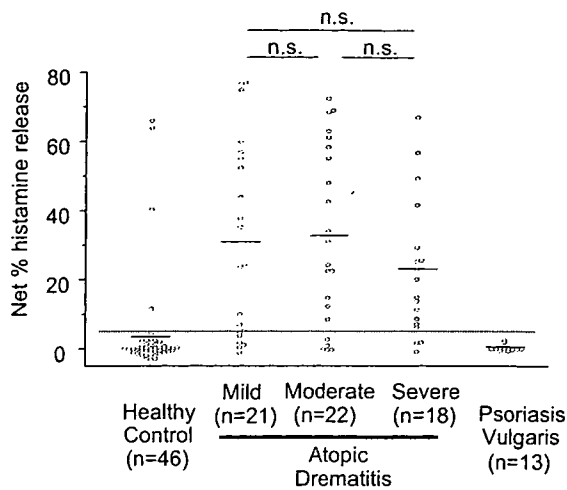
文献11より引用

図4 ヒト汗ヒスタミン遊離活性に対する各種酵素の影響。ヒスタミン遊離活性は蛋白質分解酵素でのみ失活した。

ゼK、またはトリプシンにより失活した(図4)。またその抗原をも用いてアトピー性皮膚炎患者血清で免疫ドットプロットを行うとIgEの結合が確認できた。このことから、汗抗原は蛋白質であることは確実で、少なくとも一般的な核酸、糖鎖は抗原性には関与しない。さらに健常人由来末梢血好塩基球、ヒトマスト細胞株(LAD2)、および遺伝子導入によりヒト高親和性IgE受容体α鎖を発現するラットマスト細胞株(RBL-48)を各々患者由来IgEで感作したところ、精製汗抗原に対する過敏性を獲得し、またこの過敏性はIgE産生骨髄腫患者由来IgEでは生じなかったことから、汗抗原はアトピー性皮膚炎患者の持つ特異的IgEを介してマスト細胞および好塩基球からヒスタミン遊離を起こすことが証明された<sup>11)</sup>。

### 精製汗抗原の臨床的利用

次に精製した汗抗原に対する過敏性を重症度別のアトピー性皮膚炎患者、および乾癬患者について検討した。その結果、5%以上のヒスタミン遊離を陽性とする、健常人では46人中4人(8.7%)、アトピー性皮膚炎患者では66人中47人(77.7%)が陽性で、Th1型の免疫反応が優位にある乾癬患者では検討した13人すべてが陰性であった。またアトピー性皮膚炎患者の中では、皮内テストの場合と同様、重症度と陽性率の間には関連性は認められなかった(図5)。このことから、精製ヒト汗抗原は、アトピー性皮膚炎に対しては



文献11より引用

図5 精製汗抗原によるアトピー性皮膚炎患者および尋常性乾癬患者の末梢血好塩基球からのヒスタミン遊離。アトピー性皮膚炎患者由来好塩基球は、重症度とは無関係に種々の程度のヒスタミンを遊離したが、尋常性乾癬患者由来好塩基球では全く反応は見られなかった。

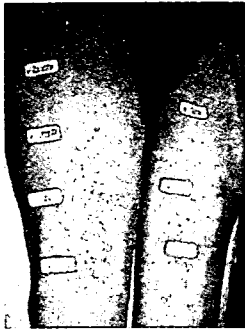
ヒスタミン遊離試験による汗アレルギーの臨床診断のツールとして有用であり、発汗対策の意義を検証するためにも有用であると考えられる。現在、I型アレルギーの臨床検査法としては、CAP-RAST、MAST、Ala-STATなどにより血清中の特異的IgEを検出する方法、患者好塩基球からのヒスタミン遊離試験、患者皮膚に被疑抗原をチャレンジする皮膚テストなどがある。患者好塩基球を用いたin vitro (ex vivo)でのヒスタミン遊離試験は安全性が高く、現在主として小児の食物アレルギーの診断支援ツールとして実用化されていることから、今後汗アレルギーについても商業ベースで実用化されることが望まれる。

コリン性蕁麻疹は、粟粒大～小豆大の小さな膨疹が出現する蕁麻疹の一型で、発汗ないし発汗刺激により出現する。一部の症例では、アトピー性皮膚炎と同様、自己の汗を皮内注射すると膨疹を形成することが報告されている<sup>12), 13)</sup>。我々の検討では、そのような症例ではやはり精製汗抗原に反応して好塩基球からヒスタミンを遊離し、精製自己汗抗原を繰り返し皮下注射することにより汗に対する過敏性が軽減した例もある(図6)<sup>13)</sup>。

### これからの課題

発汗は生理的現象であり、ヒトが健康に生

a



b

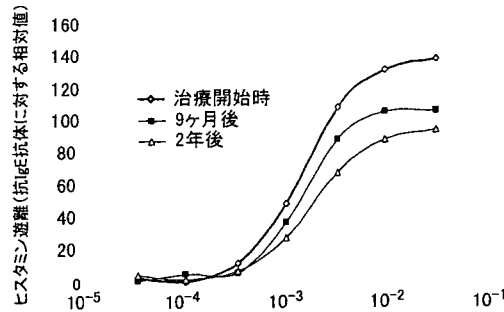


図6 コリン性蕁麻疹患者における精製汗抗原に対する皮内反応と患者好塩基球の反応性。a) 自己の汗より精製した汗抗原に対する皮内反応。b) 精製汗抗原に対する患者好塩基球からのヒスタミン遊離は、治療経過と共に減弱した。

文献13より引用

きていくためには不可欠の機能である。その成分に過敏に反応する状態への方策としては、原因抗原を体表で捕捉、非活化して有害な刺激を軽減する他、生体の側の過敏性を是正する方策が必要である。上述した精製汗抗原による減感作療法はその一つとなり得ると思われるが、未だ自己抗原による減感作療法は確立していない。一方、こんにやくに含まれる多糖類を小分子化するとアトピー性皮膚炎モデルマウスにおける皮膚炎の発症と血清IgEの上昇を抑制することができ、その作用はB細胞での免疫グロブリン産生クラススイッチが抑制されることが明らかになった<sup>6)</sup>、今後、さらにその機序を解明し、遺伝的にアトピー性疾患を発症するリスクの高い個体にこのような予防的対策を行うことも必要であろう。

## 文 献

- 1) 日本皮膚科学会：アトピー性皮膚炎の定義・診断基準. 日皮会誌, 104, 1210, 1994
- 2) アトピー性皮膚炎治療ガイドライン2002.  
<http://www.kyudai-derm.org/atopy/atopy.html>
- 3) 上原正巳：アトピー性皮膚炎とは. 皮膚臨床, 40, 866-869, 1998
- 4) Yamamoto T et al: The increase of serum IgE levels by syngeneic keratinocyte extract in BALB/c mice. Arch Dermatol Res, 294, 117-123, 2002
- 5) Morimoto K et al: The extract of syngeneic keratinocytes enhances IgE production from BALB/c mouse splenic lymphocytes in vitro. Arch Dermatol Res, 297, 358-366, 2006
- 6) Oomizu S et al: Oral administration of pulverized Konjac glucomannan prevents the increase of plasma immunoglobulin E and immunoglobulin G levels induced by the injection of syngeneic keratinocyte extracts in BALB/c mice. Clin Exp Allergy, 36, 102-110, 2006
- 7) Pandey V et al: Monomeric IgE stimulates NFAT translocation into the nucleus, a rise in cytosol Ca<sup>2+</sup>, degranulation, and membrane ruffling in the cultured rat basophilic leukemia-2H3 mast cell line. J Immunol 172, 4048-4058, 2004
- 8) Adachi K, Aoki T: IgE antibody to sweat in atopic dermatitis. Acta Derm Venereol Suppl (Stockh), 144, 83-87, 1989
- 9) Adachi J, Aoki T, Yamatodani A: Demonstration of sweat allergy in cholinergic urticaria. J Dermatol Sci, 7, 142-149, 1994
- 10) Hide M et al: IgE-mediated hypersensitivity against human sweat antigen in patients with atopic dermatitis. Acta Dermato-Venereologica, 82, 335-340, 2002
- 11) Tanaka A et al: Semi-purification of the immunoglobulin E-sweat antigen acting on mast cells and basophils in atopic dermatitis. Exp Dermatol, 15, 283-290, 2006
- 12) Fukunaga A et al: Responsiveness to autologous sweat and serum in cholinergic urticaria classifies its clinical subtypes. J Allergy Clin Immunol, 116, 397-402, 2005
- 13) 田中稔彦 その他：汗の減感作療法が奏効したコリン性蕁麻疹の1例. アレルギー, 56, 54-57, 2007

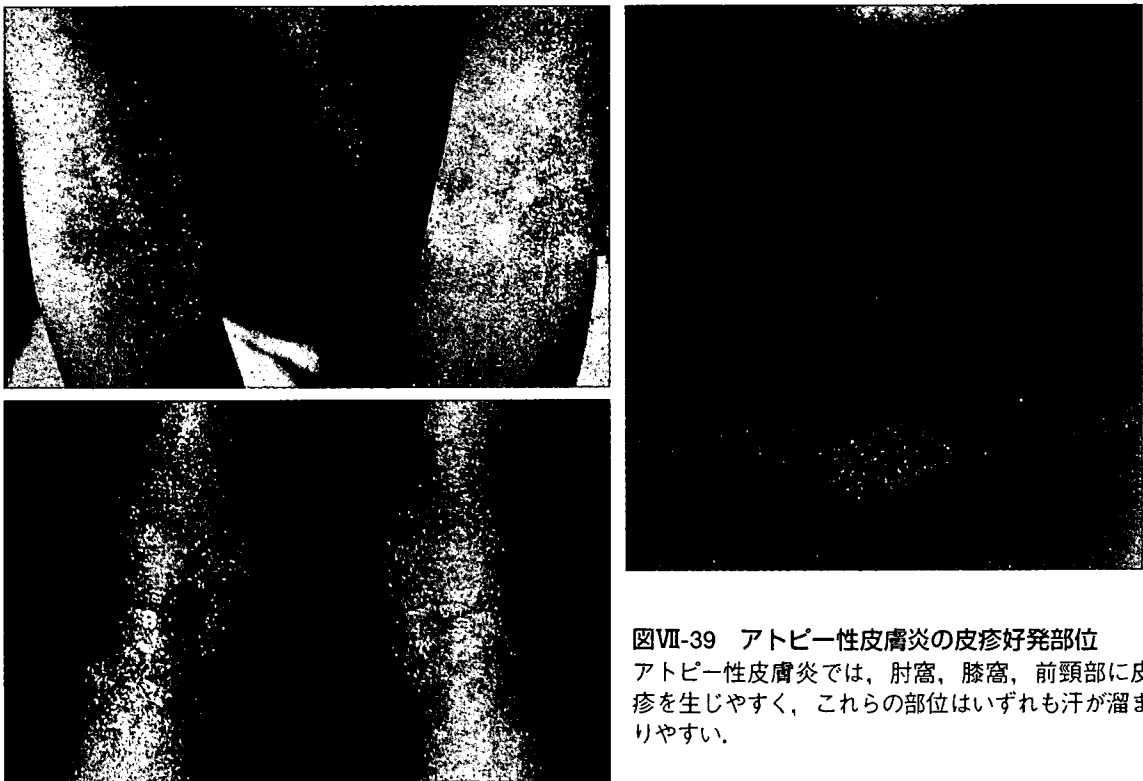
# 9 汗

## ● 疾患の概説

アトピー性皮膚炎の診断基準では、特異的な皮疹の分布の湿疹病変が必須項目であり、汗の貯留しやすい前頸部、肘窩、膝窩はその好発部位である<sup>1)</sup> (図VII-39)。また、アトピー性皮膚炎の診療では、診断、重症度の判定に続き、症状に応じた薬物療法と並んで原因・悪化因子の検索と対策、適切なスキンケアを行うことが基本である。汗は、年齢を通し、またスキンケアの上からも、原因・悪化因子としても重要であり、アトピー性皮膚炎の診療に際しては、汗に関する丁寧な観察と、適切な生活指導を行うことが大切である。

## ● 診断のポイント

汗の関与する疾患としては、アトピー性皮膚炎のほか、汗疹、汗疱、コリン性蕁麻疹などがある。アトピー性皮膚炎ではしばしばこれらの疾患が合併し、アトピー性皮膚炎の悪化因子として作用することがある。アトピー性皮膚炎の診断は、主に特徴的な皮疹の視診および個々の皮疹の時間経過を問診することで可能であるが、汗の関与については、これらの疾患の合併も含めて意識して診察しないと見逃されやすい。汗疹は、初期ないし軽症例では点状の紅斑として観察されることもあるが、典型的には皮膚の粗糙化、粟粒大の痂皮を伴う丘疹の集簇として観察されるこ



図VII-39 アトピー性皮膚炎の皮疹好発部位  
アトピー性皮膚炎では、肘窩、膝窩、前頸部に皮疹を生じやすく、これらの部位はいずれも汗が溜まりやすい。

とが多い (図VII-40).

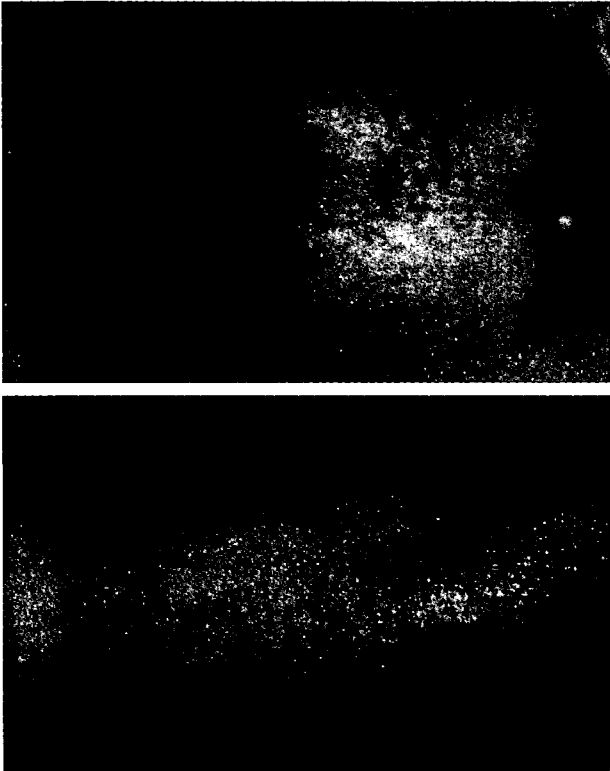
コリン性蕁麻疹は発汗刺激により生じる蕁麻疹の一型で, 小児ないし若年成人に好発する. アトピー性皮膚炎に合併する例は多く, その場合は蕁麻疹に続いて湿疹病変が出現または悪化することが多い (図VII-41).

## ● 必要な検査

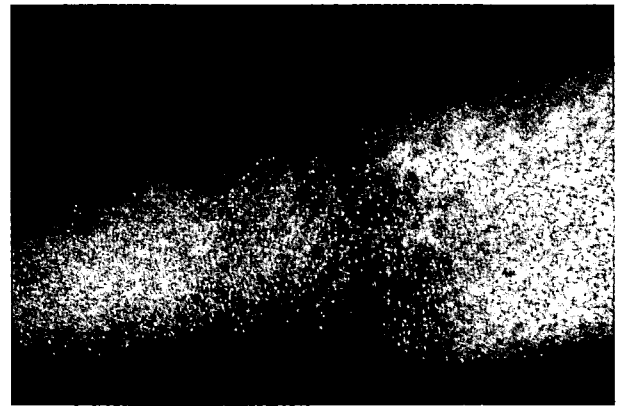
アトピー性皮膚炎が汗により悪化することは古くから知られているが, その病態についてはいまだ不明な点が多い. われわれは, アトピー性皮膚炎患者では自己の汗を皮内注射すると紅斑と膨疹を生じることに着目し, *in vitro*で患者好塩基球を汗に曝露するとヒスタミンを遊離すること, そしてその反応が特異的IgEを介したI型アレルギーによるものであることを証明した<sup>2,3)</sup>. 汗アレルギーについては, 自己の汗を採取, 滅菌して皮内テストを行うか, 好塩基球を用いたヒスタミン遊離試験により検出することができるが, いまだ一般臨床の場で利用できる検査法にはなっていない. そのため現時点では, 注意深い皮膚の観察と問診により発汗と皮膚の悪化の関係を明らかにすることが大切である.

## ● 治療

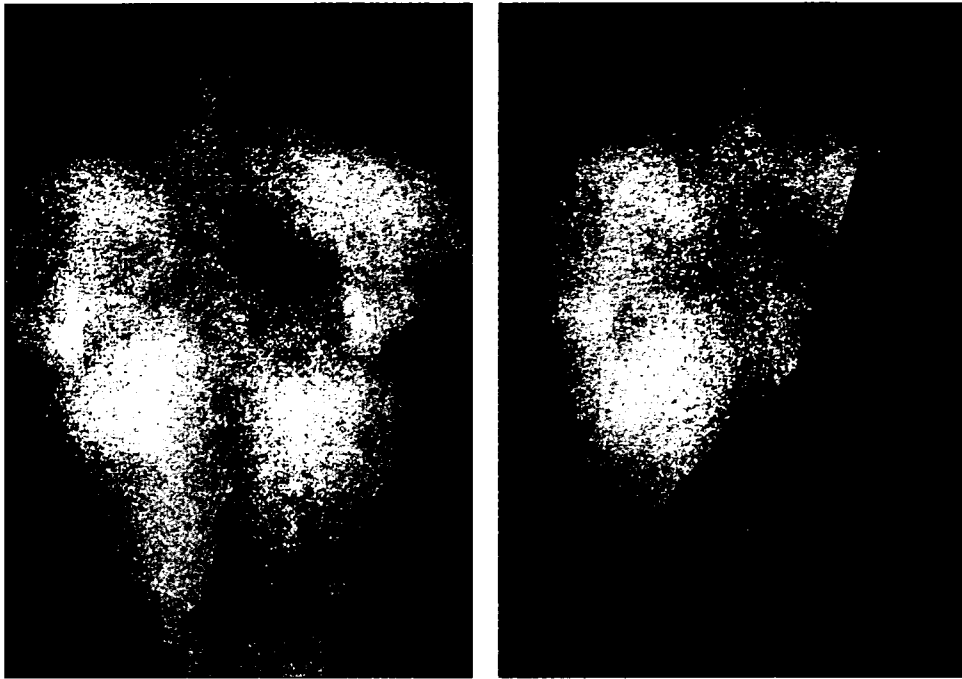
アトピー性皮膚炎では, 過剰な発汗を避け, 適切な下着の使用, およびシャワーないし入浴に



図VII-40 アトピー性皮膚炎患者に生じた汗疹  
帽針頭大の頂点に痲皮を伴う丘疹が多発している.



図VII-41 アトピー性皮膚炎患者に生じたコリン性蕁麻疹  
発汗刺激により粟粒大~小豆大の小さな膨疹ないし紅斑が出現し, 30分~1時間くらいで消退する.



図VII-42 バッグの接触する部位に一致して悪化した湿疹  
バッグのあたる部位は衣服で擦れやすく、汗も溜まりやすい。

より体表に付着した汗をできるだけ速やかに取り除くことが大切である。衣類、椅子、カバンなどが皮膚と密着するとその接触部分に汗が溜まり、皮膚炎を悪化させる一因になることもある(図VII-42)。コリン性蕁麻疹については、原則として過度の発汗を避け、ヒスタミンH<sub>1</sub>受容体拮抗薬(抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬)の内服を行って症状出現を抑制または軽減することが必要である。汗疹についてはできるだけ風通しのよい服装や室内環境を工夫し、湿疹化したものについては適宜ステロイド外用薬を用いて皮膚炎の悪化を防ぐ。

〔文 献〕

- 1) 古江増隆, 古川福実, 秀 道広ほか: 日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎治療ガイドライン2004改訂版. 日皮会誌114: 135-142, 2004.
- 2) Hide, M., Tanaka, T., Yamamura, Y., et al.: The IgE-mediated hypersensitivity against human sweat antigen in patients with atopic dermatitis. Acta Dermato-Venereologica. 82: 335-340, 2002.
- 3) Tanaka, A., Tanaka, T., Suzuki, H., et al.: Semi-purification of the IgE-sweat antigen acting on mast cells and basophils in atopic dermatitis. Exp Dermatol.15: 283-290, 2006.

Question

## 下着などの衣類で注意すべきことは？

アトピー性皮膚炎があるのですが、下着などの衣類で注意すべきことは何ですか？

田中稔彦

広島大学病院皮膚科

Answer

アトピー性皮膚炎の患者さんは皮膚にできる湿疹の外見上の問題にも悩まされますが、長く激しく続く痒みに苦しめられます。その痒みの多くは皮膚炎に伴って生じるものなので、ステロイド軟膏やタクロリムス軟膏で皮膚の炎症そのものを抑制することが必要です。しかし、アトピー性皮膚炎患者の皮膚はセーターの毛が直接触れるなどの些細な機械的刺激でも痒みを感じてしまう痒み過敏状態（alloknesis）があると言われています<sup>1)</sup>。また、患者さんの痒みは汗をかいた後に生じることが多く、いずれの状態に対しても下着などの衣類の選択には注意が必要です。

### 痒み過敏に対して

まず痒み過敏状態に対しては、ウールや化学繊維などの皮膚の表面をチクチクと刺激するような衣類は避けなければなりません。衣類が皮膚の表面を刺激しないためには、一般的には木綿100%か絹などが良いとされており、近年では絹の中のsericinという皮膚の刺激性を有する蛋白を除去した繊維が開発されています。これはDermasilk<sup>®</sup>という商品名で製造されており、イタリアとオーストリアのグループからその繊維の痒みに対する抑制効果が報告されています<sup>2, 3)</sup>。わが国では再生セルロース繊維と特殊ポリエステル長繊維からなる繊維素材ベンセリック<sup>®</sup>が開発され、木綿繊維に比較して繊維表面がなめらかであり、アトピー性皮膚炎患者

の痒みに対する効果が高いことが報告されています<sup>4)</sup>。そのほかに臨床的効果は検証されていませんが、キトサンとレーヨン繊維を練り込んだ繊維（キトポリイ<sup>®</sup>）などが販売されているようです。また繊維の種類だけでなく、下着の縫い目による機械的刺激が痒みを生じること防ぐよう、縫い目が皮膚側でなく外側にできるように作られているものが市販されています。アトピー性皮膚炎の痒みに効果があるとして販売されている繊維を表にまとめました。

### 汗に対する過敏性に対して

多くのアトピー性皮膚炎患者は、汗によって痒みが増し、皮膚炎が悪化することが知られていました。最近それは汗が非特異的に皮膚を刺激しているのではなく、特定の過敏性を持った人に対してアレルギー反応を起こすことで痒みと炎症を生じていることが明らかとなりました<sup>5, 6)</sup>。汗をかきやすい夏の季節には、頻回にシャワーを浴びて汗を流したり、職場や学校にタオルを持参して十分に汗を拭うことが望まれます。ダニアレルゲンを吸着する作用を持つ鉄フタロシアンニン染色加工した繊維で作った下着（アレルキャッチャーAD<sup>®</sup>）は痒みを軽減する効果を有することが臨床的に確認されています<sup>7)</sup>が、この繊維は汗の中からアレルギー反応を起こす物質（抗原）を選択的に吸収することも明らかになっており、アトピー性皮膚炎の痒みに対する効果の少なくとも一部はこのような仕組み



表 アトピー性皮膚炎の痒みに対する効果が謳われている繊維のまとめ

| 繊維の種類         | 情報源   |
|---------------|---|
| Dermasilk®    | 文献 2, 3   |
| ベンセリック®       | 文献 4<br><a href="http://www.asahi-kasei.co.jp/fibers/bemberg/index.html">http://www.asahi-kasei.co.jp/fibers/bemberg/index.html</a>   |
| キトポリィ®        | <a href="http://www.fujibo.co.jp/jp/products/search/pdf/s3_pro01.pdf">http://www.fujibo.co.jp/jp/products/search/pdf/s3_pro01.pdf</a>   |
| アレルキャッチャー AD® | 文献 7, 8<br><a href="http://www.jst.go.jp/pr/info/info293/index.html">http://www.jst.go.jp/pr/info/info293/index.html</a><br><a href="http://www.daiwabo.co.jp/allercatcher/index.html">http://www.daiwabo.co.jp/allercatcher/index.html</a> |

によるものと考えられます<sup>8)</sup>。

### 最後に大切なこと

アトピー性皮膚炎の患者さんにおいては、生活上のさまざまな要因が痒みの悪化因子として作用していると考えられます。下着の種類に気をつけることは患者さんが注意すべき日常生活の工夫の1つであり、患者さんごとに効果の程度は異なります。実際に行ってみて効果が実感でき、経済的にも負担が大きくなければ続けてみると良いでしょう。しかし、多くの場合、生活上の注意だけで痒みを抑えることは困難であり、ステロイドを中心とした薬物療法と保湿剤によるスキンケアによって皮膚炎を制御することが必要であることを忘れてはなりません。

### 文 献

- 1) 生駒晃彦：痒みとアトピー性皮膚炎：痒み過敏の側面から。皮膚の科学 **5** (増刊 7号)：39-42, 2006
- 2) Ricci G, *et al.* : Clinical effectiveness of a silk fabric in the treatment of atopic dermatitis. *Br J Dermatol*

- 150 : 127-131, 2004
- 3) Koller DY, *et al.* : Action of a silk fabric treated with AEGIS™ in children with atopic dermatitis : A3-month trial. *Pediatr Allergy Immunol* **18** : 335-338, 2007
- 4) 上原正巳, ほか：アトピー性皮膚炎患者の痒みに対する衣服の影響：木綿肌着とベンセリック®肌着の比較。皮膚の科学 **2** (1) : 57-62, 2003
- 5) Hide M, *et al.* : IgE-mediated hypersensitivity against human sweat antigen in patients with atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* **82** : 335-340, 2002
- 6) Tanaka A, *et al.* : Semi-purification of the immunoglobulin E-sweat antigen acting on mast cells and basophils in atopic dermatitis. *Exp Dermatol* **15** : 283-290, 2006
- 7) 内田智子, ほか：鉄フタロシアニン染色加工繊維DH-001下着による小児アトピー性皮膚炎の痒みおよび睡眠障害への効果の検討(会議録)。アレルギー **55** : 1163, 2006
- 8) 秀 道広：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。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(主任研究者 古江増隆)」平成18年度総括分担研究報告書, pp.15-17, 2007



**アトピー性皮膚炎の悪化因子対策**：乳幼児期には食物アレルギー対策が必要となる場合が少なくありませんが、学童期以降ではシャワー浴、タオルの持参、下着の工夫などの汗対策が重要で効果的です。



ステロイド軟膏の細やかな使い分けと、患者さんの生活様式にあった無理のない悪化因子対策の指導が、アトピー性皮膚炎の痒みと皮膚炎を沈静化させ、再燃させないために重要です。

# アトピー性皮膚炎対策特別委員会

(平成 18 年度)

## アトピー性皮膚炎に対するシャワー浴の効果に関する調査

広島県地域保健対策協議会アトピー性皮膚炎対策特別委員会

委員長 秀 道広

解析担当者 亀好 良一・田中 稔彦

### I. はじめに

アトピー性皮膚炎 (AD) は小児期に発症することが多く、罹病期間と学校生活の期間が重なることが多い。AD は強い痒みを伴うことが多く、落ち着いて授業を受けられないなど学校生活の QOL の障害が大きい場合がある。一日のうちの長時間を過ごすことになる学校で AD に対する有効な対策が取られれば、学校生活を含めた QOL の改善に大きく役立つと考えられる。AD の治療は、増悪因子の除去・回避、薬物治療、スキンケアから構成されるが<sup>1)</sup>、学校における AD 対策としては、学校生活での増悪因子に対する対策が中心となる。本委員会は、主に学校生活における AD の増悪因子とその対策の実情を調査し、AD 克服のための適切な方法を提言することを目的として設立された。初年度である 16 年度は、学校生活における AD 対策の実情についてアンケート調査を実施し、学校において対策を必要とする児童生徒は必ずしも多くないものの、それを必要とする重症児童生徒に対し適切な対策を施すことが重要であることを示唆する結果を得た<sup>2)</sup>。

汗は多くの AD 患者に共通する増悪因子であり<sup>3)</sup>、学校生活との関連では、夏季の体育授業、特に運動会の練習の時期に AD が増悪することはしばしば経験される。そのため、平成 11 年に日本学校保健会から発行された「学校生活におけるアトピー性皮膚炎 Q&A」では、体育授業の後のシャワー浴が推奨されている<sup>4)</sup>。しかし、シャワー浴の効果については、経験的には知られているものの、客観的な評価は十分行われていない。上述した 16 年度の調査では、シャワー設備の普及率とシャワー浴の実施率には大きな開きがあることが示された。さらに、実施している学校の半数以上では「AD に対し効果がある」と判

断しているのに対し、実施していない学校の多くは「実施の必要性がない」と判断していることも示された<sup>2)</sup>。

学校における AD 克服のための適切な対策としては、有効であることとともに実施が容易であることも必要である。シャワー浴の実施にあたっては、設備の設置が前提となることに加え時間、手間などの負担もある。そこで、われわれは、学校におけるシャワー浴の効果について皮膚炎の評価 (皮疹の診察) も含めた客観的な評価をおこない、学校での AD 対策としてのシャワー浴の有用性について検討した。まず 17 年度本委員会事業において、小規模な予備調査により調査実施法について問題がないことを確認し<sup>5)</sup>、18 年度は規模を拡大して、実際にシャワー浴の有効性を評価した。

### II. 対象と方法

#### 調査実施校

広島市近郊を中心に小学校 291 校、中学校 134 校に対して本研究への協力を文書にて依頼した。児童生徒が使用できる温水シャワー設備があり、対象となりうる児童生徒が存在し、本研究の趣旨および下記実施法について同意が得られた学校において実施した。

#### 対象児童生徒

厚生労働省アトピー性皮膚炎治療ガイドライン<sup>1)</sup>に示された「重症度のめやす」に従い、中等症以上の AD 患児、すなわち強い炎症を伴う皮疹 (紅斑、丘疹、びらん、浸潤、苔癬化などを伴う病変) を認める患児を対象とした。被験者の募集にあたっては、協力校において、全校児童生徒の保護者に対し、調査の趣旨、方法についての説明書を配布し、希望者に

はさらに詳細に記載した参加協力依頼書を配布した。その内容を理解し、文書により保護者の同意が得られた参加希望者のうち、調査開始時の皮膚科医の診察により適格と考えられる児童生徒を対象とした。

## 調査法

### 1) シャワー浴

参加者（保護者）の希望により、図1に示すA, B, C1, C2の4群に分け、それぞれの規定に従いシャワー浴を実施した。シャワー浴は、石鹸は使用せず温水浴のみとし、大休憩、昼休み、放課後など、それぞれの学校の状況により可能な時間に実施した。シャワー浴後のスキンケアについては特に指定せず、主治医の指示があればそれに従うこととした。なお、調査開始前にすでにADの治療を受けている児童生徒については、症状の改善に伴い治療を軽減する場合を除き、調査期間中治療を変更しないよう求めた。

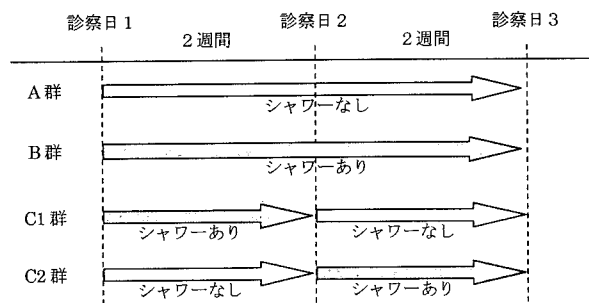


図1 シャワー浴の効果調査：実施法

参加者をそれぞれの希望によりA, B, Cの3群（A群：シャワー浴をしない、B群：全期間シャワーを実施する、C群：調査期間の前半、後半のいずれか2週間のみシャワーを実施する（C1, C2は無作為に割り当てる））に割り付け、シャワー浴を実施した。

### 2) 調査時期

それぞれの学校の事情に合わせて平成18年9月5日から8日までに開始し、それぞれ4週間実施した。いずれの学校も調査開始時には水泳指導は終了していた。

### 3) 評価法

調査開始時、2週間後、4週間後の計3回、同一皮膚科医が学校を訪問し診察した（図1）。症状の評価にはSCORADを用い、皮疹の面積、皮疹の強さ（紅斑、浮腫／丘疹、浸出液／痂皮、擦り傷、苔癬化、皮膚の乾燥の各項目）、自覚症状（痒み、睡眠障害）を評価しスコア化した<sup>6)</sup>。なお、小学校低学年児童でVisual Analog Scaleによる自覚症状の評価が困難

であった例については、SCORADから自覚症状を除いたスコア（modified SCORAD）での評価を行った。統計解析は、Friedman testおよびDunn's multiple comparison testにより有意差検定を行った。

### 4) アンケート調査

調査終了後、シャワー浴を担当した養護教諭を対象にアンケート調査を実施した。対象者の選定法、シャワー浴の実施法などについて、今回の調査に関する質問、あるいは今後継続的にシャワー浴を実施する場合を想定した質問をした。

## Ⅲ. 結 果

### 対 象

協力を得られた小学校9校、中学校1校において参加者を募集した。これらの学校ごとの参加希望者数、調査開始前の診察後実際に調査に参加した人数、およびその内訳を表1に示す。応募した希望者のうち、調査開始時の診察により中等症以上と診断された症例は59例であった。この内3回の診察を受けた、小学校1年生から中学2年生までの58例を解析対象とした。その処置群別、重症度別の内訳を表2に示す。なお、個々の事情により、軽症でもシャワー浴の実施あるいは診察を受けることを認めた4例については、効果に関する解析対象には含めなかった。

### シャワー浴の効果

学校でのシャワー浴を実施しなかったA群と4週間学校でのシャワー浴を実施したB群について、全症例を対象として比較したところ、B群では4週間後に有意のSCORADの改善を認めしたが、A群では有意差は認められなかった（図2）。これは、皮膚症状の他覚的所見のみを表すmodified SCORADについても同様であった。

次に対象を、強い炎症を伴う皮疹の面積が体表面積の10%未満である中等症群と、10%以上である重症・最重症群に分けて検討した。図3に示すように、B群のうち重症・最重症群では4週間後にSCORADの有意の改善がみられたが、中等症群では有意な変化は認められなかった。A群では、重症度にかかわらず有意の変化はみられなかった。さらにmodified SCORADにより検討したところ（図4）、B群ではSCORADの場合と同様に重症・最重症群でのみ有意差がみられた。一方、A群では、重症・最重症群で

表1 調査実施校と参加者の内訳

| 学校 | 在籍児童<br>生徒数 | 参加<br>希望者<br>a) | 参加者<br>b) | 参加者内訳 |    |      |     |    |     |        |    |    |
|----|-------------|-----------------|-----------|-------|----|------|-----|----|-----|--------|----|----|
|    |             |                 |           | 性別    |    | 重症度別 |     |    |     | シャワー群別 |    |    |
|    |             |                 |           | 男     | 女  | 軽症   | 中等症 | 重症 | 最重症 | A      | B  | C  |
| A小 | 633         | 15              | 13        | 7     | 6  | 2    | 6   | 2  | 1   | 6      | 3  | 4  |
| B小 | 578         | 20              | 20        | 10    | 10 | 1    | 12  | 6  | 1   | 8      | 6  | 6  |
| C小 | 518         | 15              | 9         | 4     | 5  | 0    | 3   | 2  | 4   | 2      | 4  | 3  |
| D小 | 484         | 22              | 10        | 6     | 4  | 0    | 9   | 1  | 0   | 1      | 5  | 4  |
| E小 | 300         | 11              | 7         | 5     | 2  | 0    | 5   | 1  | 1   | 0      | 3  | 4  |
| F小 | 213         | 2               | 2         | 0     | 2  | 1    | 1   | 0  | 0   | 0      | 2  | 0  |
| G小 | 190         | 2               | 2         | 0     | 2  | 0    | 0   | 0  | 2   | 0      | 2  | 0  |
| H小 | 87          | 1               | 1         | 1     | 0  | 0    | 1   | 0  | 0   | 0      | 0  | 1  |
| I小 | 65          | 1               | 0         | -     | -  | -    | -   | -  | -   | -      | -  | -  |
| J中 | 266         | 1               | 1         | 0     | 1  | 0    | 0   | 1  | 0   | 1      | 0  | 0  |
| 計  | 3,334       | 90              | 65        | 33    | 32 | 4    | 37  | 13 | 9   | 18     | 25 | 22 |

a) 児童生徒（保護者）から参加希望のあった人数  
 b) 調査開始時の診察後、実際に調査に参加した人数

表2 シャワー処置群別人数と開始時の重症度

|     | 重症度 <sup>a)</sup> |    |     | 計  |
|-----|-------------------|----|-----|----|
|     | 中等症               | 重症 | 最重症 |    |
| A群  | 9                 | 5  | 1   | 15 |
| B群  | 10                | 5  | 7   | 22 |
| C1群 | 9                 | 1  | 1   | 11 |
| C2群 | 8                 | 2  | 0   | 10 |
| 計   | 36                | 3  | 9   | 58 |

a) 重症度は、厚生労働省版「アトピー性皮膚炎の治療ガイドライン 2005」<sup>1)</sup> にしたがった。

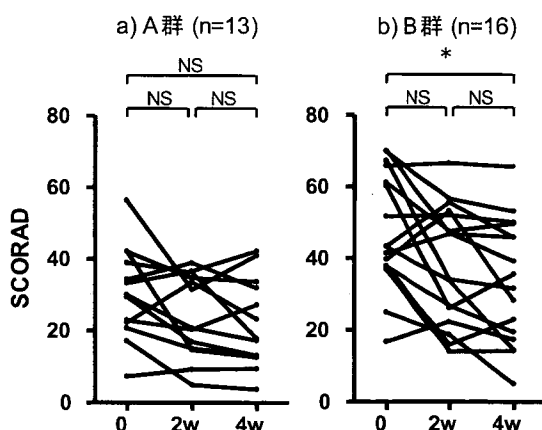


図2 SCORAD 値の推移  
 \*p<0.05, NS: not significant.

有意の変化が認められなかったのに対し、中等症群では modified SCORAD の有意な改善がみられた。

4 週間の調査期間のうち 2 週間のみシャワー浴を実施した C1, C2 群について同様の検討を行ったと

ころ (図 5), 前半のみシャワー浴を実施した C1 群では 4 週間後の SCORAD は有意に改善していたが、後半に実施した C2 群では有意な変化はみられなかった。Modified SCORAD については、いずれの群でもシャワー浴を実施した 2 週間の前後で有意の改善がみられたが、開始時と比較して 4 週間後に有意な改善がみられたのは C1 群のみであった (図 6)。なお、広島地方気象台における調査実施期間の前半、後半それぞれの平均気温、平均相対湿度は、前半：23.6°C, 78.5%, 後半：21.7°C, 60.2% であった。また、今回シャワー浴を実施した学校は、いずれも調査期間の後半に運動会を開催しており、それまでの期間は運動会の練習期間と重なっていた。

アンケート調査結果

1) 対象者の選定に関して

養護担当教諭が把握している AD 罹患児童生徒のうち、ある程度症状の強い (シャワー浴が適当と思われる) 児童生徒がシャワー浴を希望したか否か尋ねたところ、10 校中 5 校が「ほぼ全員が希望した」、1 校が「希望者が多かった」、4 校が「希望しない方が多かった」と回答した。希望しなかった理由のほとんどは「保護者が希望しなかった」であった。

今後学校でのシャワー浴を実施する場合の希望者の募集法については、今回の調査と同様に在校生全員を対象として希望者を募ることに「問題ない」と回答したのは 6 校であった。それ以外の学校は、希望者が増えすぎる可能性も考慮し「改善の余地があ