

増加する。

4. 診断

ADの診断基準は、日本皮膚科学会の「アトピー性皮膚炎の定義・診断基準」²⁾および厚生省心身障害研究の「アトピー性皮膚炎の診断の手引き」⁴⁾による。これら二つの診断基準は大筋において矛盾しない内容となっており、①そう痒、②特徴的な皮疹と分布、③慢性、反復性の経過、が基本であり、接触皮膚炎や汗疹、脂漏性皮膚炎などが鑑別疾患としてあげられる。

ADの診断に必須の検査はないが、血液検査や皮膚テストなどが参考となる。血清総IgE値は約80%の患者で上昇が見られる。末梢血の好酸球増多も認められることが多い。AD患者ではダニ、ハウスダスト、食物などに対する特異IgE抗体が陽性となったり、皮膚テストが陽性となることもしばしば認められる。これらのIgE抗体陽性、あるいは皮膚テストが陽性のアレルゲンは、悪化因子として働いていることがあり、除去することで症状の改善が期待できる場合があるが、食物の除去は患者の栄養状態に悪影響を及ぼさないように、慎重に行う必要がある。

5. 治療の概要

治療の概要を図2に示す。診断、皮膚症状の評価、そして個々の患者に対して原因・悪化因子の検索と対策、スキンケア、薬物療法を適切に組み合わせる。患者と医師の良好なパートナーシップを構築することも重要である。

まずADの概念をもとに類似の症状を示す他の湿疹などを鑑別し、適切に診断する。治療の選択にあたっては、皮膚症状の適切な評価が必要である。皮膚症状の重症度については、厚生省ガイドラインでは表1に示すような重症度のめやすを定めており、日アレガイドラインでもこのめやすを採用している。このめやすでは皮疹の性状とその面積により、重症度を軽症から最重症までの4段階に分類する。

臨床症状は、患者の心身の発達と生活環境の変化を考慮して、年齢により乳児期、幼児期・学童期、思春期・成人期の3期に分けて考えられている。それぞれの時期で皮膚機能、環境要因が異なり、そのこととも関連して皮疹の特徴・分布も異なってくる。乳児期は顔面、頭部に紅斑、丘疹で始まり、体幹、四肢にも広がることもある。幼児・学童では頸部、四肢の屈曲部に紅斑、休診、苔癬化病変を認める。思春期・成人期になると、

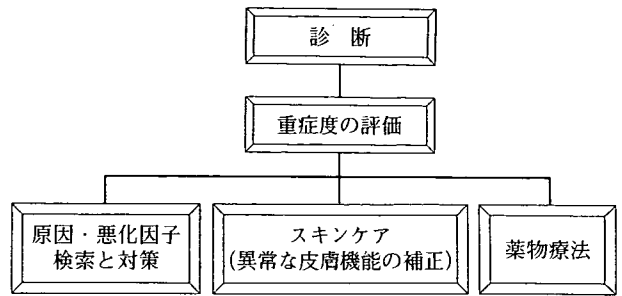
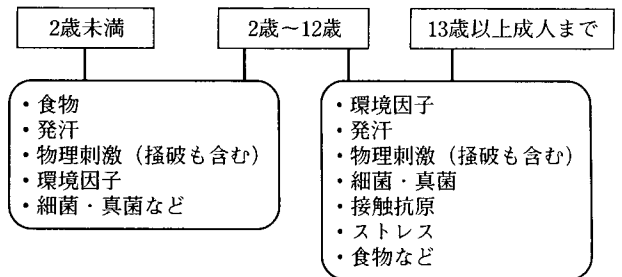


図2 治療ガイドラインの概要

表1 アトピー性皮膚炎の重症度の目安

軽症	面積にかかわらず、軽度の皮疹のみみられる。
中等症	強い炎症を伴う皮疹が体表面積の10%未満にみられる。
重症	強い炎症を伴う皮疹が体表面積の10%以上、30%未満にみられる。
最重症	強い炎症を伴う皮疹が体表面積の30%以上にみられる。

* 軽症の皮疹：軽度の紅斑、乾燥、落屑主体の病変。
 ** 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。



患者によって原因・悪化因子は異なるので、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。

図3 原因・悪化因子

上半身に皮疹が強くなる。

治療は図2に示すように、①原因・悪化因子の検索と対策、②スキンケア（異常な皮膚機能の補正）、③薬物療法、の3つが必要であり、これらのいずれを欠いても治療は成功しない。

① 原因・悪化因子の検索と対策

原因・悪化因子は、年齢、患者、環境や生活スタイルによっても異なるので、個々の患者の状況に合わせた対策が必要となる（図3）。

食物、発汗、搔破などの物理刺激、環境因子、細菌・真菌、ストレスなどが原因・悪化因子の主なものとしてあげられるが、その関与の程度は患者によって異なっている。乳児では食物の関与が

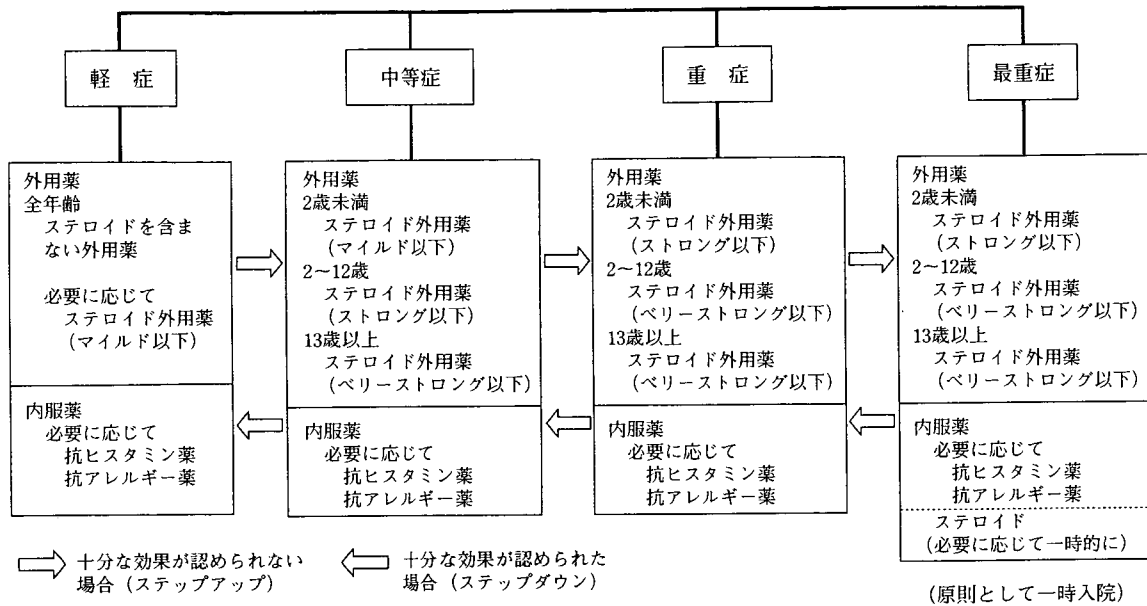


図 4 薬物療法の基本例

大きい例もあるが、年長者になると環境因子、ストレスがより大きく関与する場合もある。また、物理刺激は悪化因子としていずれの年齢においても重要なものであり、特に掻破は「掻いて良くなる皮疹はない」と言われるように、悪化因子として対策を考慮すべき要因である。

⑥ スキンケア

ガイドラインでは、スキンケアを「異常な皮膚機能の補正」と意義づけている。AD患者における主な皮膚の機能異常は、①水分保持能・バリア機能の低下、②痒みの閾値の低下、③易感染性、があげられる。これらを補正するために、(1)皮膚の清潔、(2)皮膚の保湿・保護、を行う。

皮膚の清潔のためには、毎日の入浴・シャワーが重要であり、汗や汚れを速やかにおとす。しかし、洗浄の際は強くこすらないようにする。また、石けんやシャンプーは洗浄力の強いものは避け、肌に残らないよう十分にすすぐ。体が温まると痒みが誘発されるので、湯の温度を適度に調節し、火照りを感じさせるような入浴剤を避ける。

皮膚の保湿・保護には、患者ごとに使用感の良い保湿・保護を目的とした外用薬を選択し、入浴後などに塗布する。

その他、室内の清潔を保つこと、洗濯用洗剤は界面活性剤の少ないものにするなど、家庭で可能な工夫を指導する。

⑦ 薬物療法

ADの薬物療法の基本は、中等症以上はステロ

イド外用薬が中心となり、軽症の場合にはステロイドを含まない外用薬を用い、必要に応じてマイルド以下のステロイド外用薬を用いる(図4)。

ステロイド外用薬は、重症度、個々の皮疹の部位、性状、及び患者の年齢に応じて選択する。顔面は経皮吸収が盛んなので、なるべく使用しないこととするが、必要な場合には可能な限り弱い薬剤を短期間にとどめるようにする。ステロイド外用薬による毛細血管拡張や皮膚萎縮などは使用期間が長くなるにつれ起こりやすいこともあり、用いる外用薬の強度と使用量をモニターする習慣をつけるようにする。また、長時間使用後の突然の中止は皮疹の急な増悪を招くことがあるので、中止あるいは変更は医師の指示に従うように指導する。皮膚症状が急性増悪時には、ステロイド外用薬を必要かつ十分に短期間使用する。ステロイド外用薬は、一日2回使用を原則とする。5g~10g程度の初期外用量から開始し、症状の改善に合わせて漸減し、1日1回~隔日投与で皮疹の再燃のないことを確認して、ステロイドを含まない外用剤に変更する。

外用薬の使用量の目安として、Finger Tip Unit (FTU) という概念がある⁵⁾。1 FTUは成人の人差し指のDIP関節から遠位端までの指腹側に径5mmのチューブから押し出した軟膏の量で、およそ0.5gに相当し両手掌相当の面積を塗ることができる。

ステロイド外用薬の他に、ADに有効な外用薬

として、タクロリムス外用薬があげられている。タクロリムス外用薬は幼児（2歳以上）から成人のAD患者に適応があり、特に顔面・頸部の皮疹に有用である。ステロイド外用薬などの既存療法の効果が不十分であったり、副作用で使用できないなど、タクロリムス軟膏による治療が既存療法より適切と考えられる場合に使用する。0.1%軟膏は16歳以上、0.03%軟膏は2歳以上15歳以下を対象としており、2歳未満の乳幼児や妊婦・授乳婦には使用しない。潰瘍やびらんには使用しない、皮膚感染症を伴う場合には使用しない、紫外線を避ける、など使用上の注意事項も多く、また、動物で発癌リスクも言われていることから、使用に当たっては、添付文書やガイダンス⁹⁾に従って慎重にするべきである。

AD治療における内服薬使用の目的は(1)アレルギー性炎症の抑制、(2)痒みの抑制、が考えられる。そこで、必要に応じて抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬を適宜用いる。最重症例では一時的にステロイド薬を内服することもある。

*付加的治療

日アレガイドラインでは、以上の治療の他に、紫外線療法、漢方薬、n-3多価不飽和脂肪酸について述べている。

6. 経過中の注意事項

慢性疾患であるADでは、治療も長期にわたるため、経過中に合併症や治療薬による副作用が生じる可能性がある。合併症としては感染症（伝

染性膿痂疹、カポジ水痘様発疹症など）、眼病変（白内障、網膜剥離など）が重要である。経過中はこれらの発症に留意し、適切な対応をする。

また、外用薬により接触皮膚炎が起こることが知られており、症状が遷延・悪化する場合には、注意を要する。必要に応じてパッチテストなどを行い、対策を考える。

治療ガイドラインは一般的なものであり、個々の患者に応じた対応が必要であることは言うまでもない。1か月以上治療しても皮疹の改善がみられない場合には、専門医への紹介を考慮する。厚生労働省ガイドラインには入院を要するような症例、専門医への紹介を要するような皮疹についての写真を掲載しているの、それも参考にしていきたい。

文 献

- 1) 河野陽一, 山本昇壯監修: 平成8年度厚生省長期慢性疾患総合研究事業アレルギー総合研究および平成9~16年度厚生労働科学研究. アトピー性皮膚炎治療ガイドライン2005, 2005.
- 2) 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.
- 3) 社団法人日本アレルギー学会アトピー性皮膚炎ガイドライン専門部会作成: アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2006, 東京, 協和企画, 2006.
- 4) FK506研究会: アトピー性皮膚炎におけるタクロリムス軟膏0.1%及び0.03%の使用ガイダンス. 臨床皮膚科, 57: 1217-1234, 2003.
- 5) Long, C. C., Finlay, A. Y.: The finger-tip unit - a new practical measure. Clin Exp Dermatol, 16: 444-447, 1991.



Community validation of the U.K. diagnostic criteria for atopic dermatitis in Japanese elementary schoolchildren

Hidehisa Saeki ^{a,*}, Hajime Iizuka ^b, Yasuki Mori ^c, Toshihide Akasaka ^c, Hajime Takagi ^d, Yasuo Kitajima ^d, Naoki Oiso ^e, Akira Kawada ^e, Tadashi Tezuka ^e, Toshihiko Tanaka ^f, Michihiro Hide ^f, Shoso Yamamoto ^f, Yasuaki Hirose ^g, Hajime Kodama ^g, Kazunori Urabe ^h, Masutaka Furue ^h, Fumiyoshi Kasagi ⁱ, Eishin Morita ^j, Yuichiro Tsunemi ^a, Kunihiko Tamaki ^a

^a Department of Dermatology, Faculty of Medicine, University of Tokyo, Hongo 7-3-1, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8655, Japan

^b Department of Dermatology, Asahikawa Medical College, Asahikawa, Japan

^c Department of Dermatology, Iwate Medical University, School of Medicine, Morioka, Japan

^d Department of Dermatology, Gifu University School of Medicine, Gifu, Japan

^e Department of Dermatology, Kinki University School of Medicine, Osaka, Japan

^f Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Hiroshima University, Hiroshima, Japan

^g Department of Dermatology, Kochi Medical School, Kochi University, Kochi, Japan

^h Department of Dermatology, Faculty of Medical Science, Kyushu University, Fukuoka, Japan

ⁱ Epidemiology Department, Radiation Effects Research Foundation, Hiroshima, Japan

^j Department of Dermatology, Shimane University, Faculty of Medicine, Shimane, Japan

Received 30 January 2007; received in revised form 24 April 2007; accepted 27 April 2007

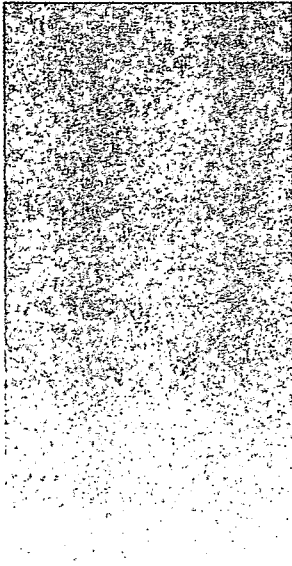
KEYWORDS

Atopic dermatitis
Community validation
Elementary schoolchildren
Japanese
U.K. diagnostic criteria

Summary

Background: A simple list of diagnostic criteria for atopic dermatitis for use in epidemiological studies was developed by a U.K. working party. This list served well for both hospital patients with skin diseases and in general population within the U.K. **Objectives:** To validate the U.K. diagnostic criteria in Japanese elementary schoolchildren, we collected the questionnaires on regular health checkups, which had been completed by parents of schoolchildren in 2001/2002 and 2004/2005.

* Corresponding author. Tel.: +81 3 5800 8661; fax: +81 3 3814 1503.
E-mail address: saeki-der@h.u-tokyo.ac.jp (H. Saeki).



Methods: Elementary schoolchildren were examined by dermatologists in eight areas (16,152 children) in 2001/2002 and in three areas (3849 children) in 2004/2005. The questionnaire was distributed to the parents 2 weeks before the skin examination, completed by the parents and collected after the survey.

Results: In 2002/2002 comparing the U.K. diagnostic criteria with the findings on clinical examination used as the reference standard, the U.K. criteria (1-year prevalence measure) showed a sensitivity of 71.8%, specificity of 89.3% and positive predictive value of 44.7%. In 2004/2005 we confirmed that the U.K. criteria for a point prevalence measure showed a higher positive predictive value (59.9%) compared with that for 1-year prevalence measure (49.3%).

Conclusion: Now that we know the sensitivity and specificity of the U.K. criteria in the population examined in this study, we will be able in the near future to estimate the prevalence of atopic dermatitis in a similar population with reverse operation by questionnaires alone using these criteria without examination by dermatologists. Therefore, the validation study of U.K. criteria could be useful for future epidemiologic surveys.

© 2007 Japanese Society for Investigative Dermatology. Published by Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Atopic dermatitis (AD) is an inflammatory skin disease that is characterized by chronic pruritic and eczematous lesions. Studies on the prevalence of AD have produced widely varying figures, which may be due to several factors such as the age and the background/environment of the subjects and the investigative methodology. We performed the first nation-wide study of Japanese elementary schoolchildren examined by dermatologists to evaluate the frequency of AD [1]. In 2001/2002, elementary schoolchildren: first graders (age 6–7 years) and sixth graders (age 11–12 years) were examined by dermatologists in eight areas of Japan (Hokkaido, Iwate, Tokyo, Gifu, Osaka, Hiroshima, Kochi, and Fukuoka). The point prevalence of AD was 11.2% overall (2664/23,719) ranging from 7.4% (Iwate) to 15.0% (Fukuoka) in the eight areas. Seventy-four percent, 24%, 1.6% and 0.3% of those afflicted were in the mild, moderate, severe and very severe groups, respectively [1].

A simple list of diagnostic criteria for AD for use in epidemiological studies was developed by a U.K. working party [2,3]. This list served well for both hospital patients with skin diseases and in general population within the U.K. [4,5]. The U.K. diagnostic criteria were also validated in other countries including Australia, Romania and Denmark [6–8]; however, there has been no such validation study in Japan. We collected the questionnaires on regular health checkups, which had been completed by parents of schoolchildren and validated the U.K. diagnostic criteria in Japanese elementary schoolchildren.

In November and December 2000 as a preliminary study, we validated the U.K. Working Party's

Diagnostic Criteria in Japanese dermatological patients making their first visit to a hospital in the eight areas. A total of 1247 patients (over 10 years of age) were examined and the point prevalence of AD was 8.9%. Using the U.K. diagnostic criteria, the 1-year prevalence rose to 16.9%. Comparing these criteria with the findings on clinical examination by dermatologists, the former showed a sensitivity of 83.7% (93/111) (95% CI: 80.2–87.2%), specificity of 89.6% (1018/1136) (95% CI: 88.7–90.5%) and positive predictive value of 44.1% (93/211). We compared the sensitivity and specificity of these criteria between hospital cases and community cases, although the ages examined were different.

2. Materials and methods

2.1. Study population

The target population was first graders (age 6–7 years) and sixth graders (age 11–12 years) of public elementary schools in eight areas of Japan (Hokkaido, Iwate, Tokyo, Gifu, Osaka, Hiroshima, Kochi and Fukuoka) in 2001/2002 [1]. In addition, elementary schoolchildren were examined by dermatologists in three areas (Tokyo, Osaka and Fukuoka) in 2004/2005.

2.2. Data collection

Permission was obtained from the Boards of Education and school principals. Parents were told the purpose of the study and those children whose parents granted consent participated in the study. The questionnaire was distributed to the parents 2 weeks before the skin examination, completed by

the parents and collected after the survey in 2001/2002. The questions on AD were taken from the U.K. diagnostic criteria [4] following translation into Japanese. On the examination day, schools were visited by dermatologists who independently diagnosed whether or not the student had AD, and the severity (see criteria below) without reference to the questionnaires. In 2004/2005, to measure both a point and 1-year prevalence by the U.K. diagnostic criteria, the questionnaire was completed by the parents in three areas.

2.3. Diagnostic definitions

AD was diagnosed by experienced dermatologists based on the Japanese Dermatological Association criteria for the disease [9]. These criteria are very similar to those by Hanifin and Rajka [10]. The different point is that most of the minor features in Hanifin and Rajka criteria are referred to as diagnostic aids, clinical types or significant complications in Japanese criteria. AD was also diagnosed using the U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for AD [2–4]. To meet these criteria, the student must have had a history of an itchy skin condition within the last year (for a point prevalence measure, 'last year' is replaced by 'last week') and a positive answer to three of the following five points: (1) onset under the age of 2 years, (2) history of involvement of skin creases, (3) history of asthma or hay fever, (4) history of dry skin, and (5) visible flexural dermatitis. This questionnaire was first translated into Japanese by two of us who are familiar with allergic disease terminology, slightly modified by other authors to clarify difficult word and concepts, and then translated back into English by another Japanese dermatologist who was unaware of the original format of the questions. We checked this English version and confirmed that the wording of the questions was similar to the original criteria. One change we made was the definition of hay fever or allergic rhinitis to mean bouts of sneezing with running or itchy nose (without reference to the season), because it often occurs in the spring and autumn rather than in the summer in Japan.

Table 1 Relationship between the U.K. diagnostic criteria and clinical examination in 2001/2002

U.K. criteria	Clinical examination		
	Present	Absent	Total
Present	1250	1,544	2,794
Absent	492	12,866	13,358
Total	1742	14,410	16,152

Prevalence based on clinical diagnosis by dermatologists and the U.K. Working Party's Diagnostic Criteria was compared.

The severity of AD was graded as mild, moderate, severe and very severe according to the following criteria [11]: (1) mild, skin involvement of mild eruption only, (2) moderate, <10% surface area involvement of eruption with severe inflammation (severe eruption), (3) severe, >10% but <30% skin involvement of severe eruption and (4) very severe, >30% of body involvement of severe eruption.

3. Results

In 2001/2002 the point prevalence of AD based on clinical examination was 11.2% (2664/23,719) in eight areas [1]. Using the U.K. Working Party's Diagnostic Criteria, the 1-year prevalence rose to 17.3% (2794/16,152) compared with the clinical diagnosis (Table 1). Comparing the U.K. diagnostic criteria with the findings on clinical examination used as the reference standard, the U.K. criteria showed a sensitivity of 71.8% (1250/1742) (95% CI: 69.7–73.9%), specificity of 89.3% (12,866/14,410) (95% CI: 88.8–89.8%) and positive predictive value of 44.7% (1250/2794) (Table 1). Frequency of positive answers to the individual components of the U.K. diagnostic criteria is shown in Table 2. Itchy skin condition has the highest frequency of positive answer (80.7%) in AD children followed by history of dry skin (77.0%). Onset under 2 showed the lowest frequency of positive answer (47.8%) followed by visible flexural dermatitis (66.1%). In non-AD children, history of asthma and/or hay fever has the

Table 2 Frequency of positive answers to the individual components of the U.K. diagnostic criteria in 2001/2002

Questionnaire information	Atopic dermatitis (n = 1742)	Non-atopic dermatitis (n = 14,410)
Itchy skin condition	1406 (80.7%)	2845 (19.7%)
Onset under 2	832 (47.8%)	1017 (7.1%)
History of flexural involvement	1304 (74.9%)	1809 (12.6%)
History of asthma and/or hay fever	1077 (68.1%)	6400 (44.4%)
History of dry skin	1341 (77.0%)	4381 (30.4%)
Visible flexural dermatitis	1151 (66.1%)	1068 (7.4%)

Table 3 Relationship between the U.K. diagnostic criteria and clinical examination in 2004/2005

	Clinical examination (point prevalence)		
	Present	Absent	Total
U.K. criteria (1-year prevalence)			
Present	292	300	592
Absent	109	3148	3257
Total	401	3448	3849
U.K. criteria (point prevalence)			
Present	236	158	394
Absent	165	3290	3455
Total	401	3448	3849

highest frequency of positive answer (44.4%) followed by history of dry skin (30.4%) and itchy skin condition (19.7%).

In 2004/2005 the point prevalence of AD based on clinical examination was 10.4% (401/3849) in three areas. Using the U.K. Working Party's Diagnostic Criteria, the 1-year prevalence rose to 15.4% (592/3849) (Table 3). Comparing the U.K. diagnostic criteria with the findings on clinical examination, the U.K. criteria showed a sensitivity of 72.8% (292/401) (95% CI: 68.5–77.1%), specificity of 91.3% (3148/3448) (95% CI: 90.4–92.2%) and positive predictive value of 49.3% (292/592) (Table 3). When 'last year' is replaced by 'last week' in the first question of U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for a point prevalence measure, the point prevalence was 10.2% (394/3849). Comparing the U.K. diagnostic criteria (a point prevalence measure) with the findings on clinical examination, the U.K. criteria showed a sensitivity of 58.9% (236/401) (95% CI: 54.1–63.7%), specificity of 95.4% (3290/3448) (95% CI: 94.8–96.0%) and positive predictive value of 59.9% (236/394) (Table 3).

4. Discussion

Using the U.K. diagnostic criteria, the 1-year prevalence rose to 17.3% compared with the point prevalence by the clinical diagnosis (11.2%) in the schoolchildren in 2001/2002, the same tendency as shown in the preliminary study on older individuals in hospitals in 2000. In these studies, the prevalence by U.K. criteria was higher than that by clinical examination possibly because the former and the latter were 1 year and point prevalences, respectively. Indeed, in 2004/2005 the point prevalence by U.K. diagnostic criteria (10.2%) was almost the same as the point prevalence by the clinical diagnosis (10.4%), although the 1-year prevalence by

U.K. criteria rose to 15.4%. Comparing the sensitivity and specificity of these criteria between hospital cases in 2000 and community cases in 2001/2002, specificities in the two studies were almost the same, however, sensitivity was lower in the study in schoolchildren (71.8%) than that in hospital patients (83.7%). One reason for the difference may be that in schoolchildren who were diagnosed as AD by dermatologists, the ratio of mild to total patients might be much higher than that in AD patients who visited the hospitals, although the severity was not graded in the latter group. This speculation was consistent with the report by Emerson et al. that community cases tend to be much milder than hospital cases [12]. When we reanalyzed the sensitivity among the schoolchildren with more than moderate severity (moderate + severe + very severe), it rose to 83.9% (395/471). We also calculated the frequency of positive answers to the individual components of the U.K. criteria in 2001/2002. Onset under 2 has the lowest frequency of positive answer (47.8%) in AD schoolchildren followed by visible flexural dermatitis (66.1%) and history of asthma and/or hay fever (68.1%), showing almost the same tendency as in the previous analysis by Popescu et al. [7]. In non-AD children, history of asthma and/or hay fever has the highest frequency of positive answer (44.4%) followed by history of dry skin (30.4%) and itchy skin condition (19.7%), leading to slightly lower specificity in our study than in other previous studies [5–8].

There have been validation studies of the U.K. diagnostic criteria for schoolchildren both in U.K. [5] and in the countries of Australia [6], Romania [7] and Denmark [8]. In those studies, the prevalence by clinical examination was measured as a single point [6,7], 1 year [5] or lifetime [8] and that by the U.K. criteria also as a single point [7], 1 year [5,6] or lifetime [8]. Sensitivities were 80% [5], 43% [6], 74% [7], and 90% [8], and specificities were 97% [5], 95% [6], 99% [7] and 97% [8] in U.K., Australia, Romania and Denmark, respectively. Compared with those studies, our survey of Japanese schoolchildren in 2001/2002 showed slightly lower sensitivity (71.8%) and specificity (89.3%). Some reasons for this were speculated: first, in our study, the presence of visible flexural dermatitis in the questionnaire was determined by the parent and not by a trained nurse or dermatologist. This may explain the lower sensitivity and specificity. Second, as AD is an evanescent disease, clinical examination alone will inevitably miss some patients with AD who are in remission at the time of the examination. Indeed, Williams et al. reported that as a point prevalence measure, the U.K. criteria had

a sensitivity of 70%, a specificity of 93%, and a positive predictive value of 47% when compared with a dermatologist's findings [5]. They also disclosed that subsequent analysis suggested that most children classified as false positives had suffered from AD in the last year, but their disease was inactive at the time of examination. When adjusted for these cases the sensitivity, specificity and positive predictive value increased to 80%, 97% and 80%, respectively. The U.K. criteria appear to work well as a 1-year period prevalence measure in London schoolchildren [5]. In our study also, it might be possible to increase the sensitivity and specificity if these cases could be adjusted. Additionally, in 2004/2005 we confirmed that the U.K. criteria for a point prevalence measure showed a higher positive predictive value (59.9%) compared with that for 1-year prevalence measure (49.3%).

More and more dermatologists across the world are now aware of the U.K. diagnostic criteria and this introduces an important source of bias in validation studies. In these studies, the gold standard assessment through an experienced dermatologist should ideally be conducted completely separately from the use of the U.K. diagnostic criteria. At least theoretically the dermatologists could access the parental questionnaires, potentially leading to considerable bias. To avoid this, we independently diagnosed whether or not the student had AD without reference to the questionnaires.

The survey by dermatologists' examinations is ideal, however, it also takes more time and is more costly. It would not be practical to continue the nationwide study every year. Now that we know the sensitivity and specificity of the U.K. criteria in the population examined in this study, we will be able in the near future to estimate the prevalence of AD in a similar population with reverse operation by questionnaires alone using these criteria without examination by dermatologists. Therefore, the validation study of U.K. criteria could be useful for future epidemiologic surveys.

Acknowledgements

We thank the Boards of Education, school principals, teachers, parents and all the schoolchildren who participated in this survey. This work was supported by Health Science Research Grants from the Ministry of Health, Welfare and Labor of Japan.

References

- [1] Saeki H, Iizuka H, Mori Y, et al. Prevalence of atopic dermatitis in Japanese elementary schoolchildren. *Br J Dermatol* 2005;152:110–4.
- [2] Williams HC, Burney PGJ, Hay RJ, et al. The UK Working Party's Diagnostic criteria for atopic dermatitis. I. Derivation of a minimum set of discriminators for atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1994;131:383–96.
- [3] Williams HC, Burney PGJ, Strachan D, Hay RJ. The UK Working Party's Diagnostic criteria for atopic dermatitis. II. Observer variation of clinical diagnosis and signs of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1994;131:397–405.
- [4] Williams HC, Burney PGJ, Pembroke AC, Hay RJ. The UK Working Party's Diagnostic criteria for atopic dermatitis. III. Independent hospital validation. *Br J Dermatol* 1994;131:406–16.
- [5] Williams HC, Burney PGJ, Pembroke AC, Hay RJ. Validation of the UK diagnostic criteria for atopic dermatitis in a population settings. *Br J Dermatol* 1996;135:12–7.
- [6] Marks R, Kilkenny M, Plunkett A, Merlin K. The prevalence of common skin conditions in Australian school students. 2. Atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1999;140:468–73.
- [7] Popescu CM, Popescu R, Williams H, Forsea D. Community validation of the United Kingdom diagnostic criteria for atopic dermatitis in Romanian schoolchildren. *Br J Dermatol* 1998;138:436–42.
- [8] Olesen AB, Bang K, Juul S, Thestrup-Pedersen K. Development and validation of a questionnaire for diagnosing atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 2001;81:277–81.
- [9] Tagami H. Japanese dermatological association criteria for the diagnosis of atopic dermatitis. *J Dermatol* 1995;22:966–7.
- [10] Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1980;92(Suppl.):44–7.
- [11] Yamamoto S. A guideline for the treatment of atopic dermatitis. *Jpn J Clin Exp Med* 2002;79:211–3 (in Japanese).
- [12] Emerson RM, Williams HC, Allen BR. Severity distribution of atopic dermatitis in the community and its relationship to secondary referral. *Br J Dermatol* 1998;139:73–6.

Available online at www.sciencedirect.com



Ⅲ. 成人アトピー性皮膚炎

Saeki Hidehisa

佐伯 秀久

東京大学医学部皮膚科講師

近年、成人のアトピー性皮膚炎が増加傾向にあると言われているが、成人アトピー性皮膚炎に関する疫学調査は少なく、また調査の多くは病院や診療所での患者調査か、質問票を用いた調査である。日本とオーストラリアで行われた皮膚科医の健診による疫学調査の結果を比較すると、以下の4点で似た傾向を示しており興味深い。① 全体での成人アトピー性皮膚炎の有症率は約7%である。② 女性の方が男性より有症率が高い。③ 加齢とともに有症率が下がる。④ 成人アトピー性皮膚炎の約8割は軽症である。この2つのデータは症例数も少なく、地区も限定されており一般化はできないが、アトピー性皮膚炎は小児や思春期のみならず、20代・30代の若い成人においても頻度の高い皮膚疾患である可能性が示唆される。今後は様々な地域や職域で、健診による成人アトピー性皮膚炎の疫学調査が進んでいくことが望まれる。

成人アトピー性皮膚炎／疫学調査／健診／有症率／重症度

はじめに

アトピー性皮膚炎は、増悪・寛解を繰り返す、痒み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¹⁾。アトピー性皮膚炎は一般に乳幼児・小児期に発症し、加齢とともにその患者数は減少し、一部の患者が成人型アトピー性皮膚炎に移行すると考えられている。近年、成人のアトピー性皮膚炎が増加傾向にあると言われているが、成人アトピー性皮膚炎に関する疫学調査はまだ少なく^{2)~7)}、実態が正確には把握できていないのが現状である。また、これらの調査の多くは病院や診療所での患者調査か^{2), 3)}、質問票を用いた調査である^{3), 4), 6)}。

平成12～14年度の厚生労働科学研究「アトピー性皮膚炎の患者数の実態及び発症・悪化に及ぼす環境因子の調査に関する研究」の一環として、我々は全国8地区で学童健診(計23,719名)および3地区で大学生健診(計8,317名)を行い、アトピー性皮膚炎の有症率調査を実施した。その結果、有症率は小学1年生(6～7歳)で11.8%、小学6年生(11～12歳)で10.5%、大学生(18～22歳位)で8.2%であった⁸⁾。このように、学童や大学生を対象とした健診で、アトピー性皮膚炎の有症率を調べた報告は散見されるが、成人を対象とした健診でアトピー性皮膚炎の有症率を調査した報告はほとんどみられていない^{5), 7)}。

本稿では、今まで実施された健診以外での成人

アトピー性皮膚炎疫学調査について概説したあと、日本および海外での健診による疫学調査の結果を紹介する。

I. 健診以外の疫学調査

木村らは1994年に、青森県立中央病院皮膚科新患患者における、最近27年間のアトピー性皮膚炎の統計調査を報告している²⁾。1966年から1992年までの総アトピー性皮膚炎患者数は5,611人で、男性2,719人、女性2,892人であった。外来新患患者に対するアトピー性皮膚炎患者の頻度は3.52%で、男性1.71%、女性1.81%だった。3～5歳のアトピー性皮膚炎患者の頻度がどの年代でも最も高かったが、8歳以上のアトピー性皮膚炎は、年代が新しいほど（最近になるにつれ）多くなってきていた。また、1970年代後半頃より、およそ5年たつごとに患者の頻度の増加が著しい年齢も上昇し、乳幼児から学童へ、さらには思春期へと移り、1990年代では成人型アトピー性皮膚炎患者の頻度の増加が著明であった。月別にアトピー性皮膚炎患者率をみると春、冬に多かった。乳幼児では季節変動が明確であったが、患者の年齢が上昇するにつれて季節変動が少なくなり、成人では季節差は明確でなくなってきた²⁾。

吉川らは1996年に、大阪府成人アトピー性皮膚炎調査結果を報告している³⁾。この調査のなかで、1994年8～10月までの3カ月間に、大阪府内と一部の大阪府外の医療機関を受診した、あるいは協力の申し出のあった患者の会が把握した16歳以上のアトピー性皮膚炎患者のうち、豊中市在住の患者については全症例（軽症、中等症、重症）を対象にアンケートによる実態調査を行った。豊中市の患者（783人）の年齢分布は、16歳から21歳までは横ばいで、その後年齢とともに漸減

した。16歳以上のアトピー性皮膚炎患者報告数が、同じ年齢の人口に対して占める割合は、男性で0.23%、女性で0.24%であった。また、男女別、年齢別に割合をみると、女性は16～24歳で高く0.8%であったが、加齢とともに急速に減じた。一方、男性は16～19歳で0.8%と女性と同じ値を示したが、加齢とともに女性を下回り、35歳以上になって女性と同じレベルに達した。最初に症状がでた時期は小学以前が最も多く45%を占め、次が小学時代の20%であったが、16歳以上も23%を占めていた。また、現在の症状の持続年数は11年以上が最も多く、45%を占めていた。急に悪化した年齢は15～19歳が最も多かった。悪化の原因は不明としたものが最大であったが、具体的な原因をあげたものとしては、ステロイド中止、過労、受験、就職などが多かった³⁾。

Mutoらは2003年に、U.K. Working Party's Diagnostic criteria⁹⁾という質問票（日本語版）を用いて、日本人の成人集団（30歳以上）におけるアトピー性皮膚炎の有症率を調べ報告している⁴⁾。1997年9月から1998年8月までの間に、虎の門病院の職員健診に参加した職員およびその家族のうち、30歳以上の10,762人（男性8,076人、女性2,686人）に対して質問票を配布し回答を得た。その結果、有症率は全体で2.9%であった。また、男女別では男性2.8%、女性3.1%であったが、有意差は認められなかった。年代別では、30代が3.5%、40代が3.1%、50代が2.6%、60歳以上が2.6%であったが、どちらの性においても年代別で有意差は認められなかった⁴⁾。

Dotterudらは1999年に、ロシア北方の大気汚染のひどい地区で学童の親（3,368人）を対象に質問票による調査を行い、成人アトピー性皮膚

炎の有症率を報告している⁶⁾。累積としての有症率（今までにアトピー性皮膚炎になったことのある割合）は、男性 5.3%、女性 6.5%で、全体で 5.9%であった。

II. 日本での健診による疫学調査

日本において皮膚科医の健診による成人アトピー性皮膚炎の疫学調査は行われてこなかった。そこで我々は平成 15～17 年度の厚生労働科学研究「アトピー性皮膚炎の有症率調査法の確立および有症率低下・症状悪化防止対策における生活環境整備に関する研究」のなかで、成人アトピー性皮膚炎有症率を調べるために、東京大学職員を対象に健診による有症率調査を実施した⁷⁾。

平成 16 年 9 月に実施された東京大学職員健診に皮膚科医が参加して、約 2,000 名を対象にアトピー性皮膚炎の有症率および重症度を調査し

た。アトピー性皮膚炎の診断は日本皮膚科学会が定めた診断基準に基づいて行い¹⁾、重症度は厚生労働科学研究による治療ガイドラインに沿って評価した（表 1）¹⁰⁾。

東京大学職員のうち、2,123 名（男性 1,220 名、女性 903 名）に対して皮膚科健診を実施した。参加者は 20～69 歳、平均年齢は 38.8±10.4 歳（男性 39.6±10.5 歳、女性 37.7±10.4 歳）で、有症率は全体で 6.9%であった。年代別有症率は、20 代が 9.8%、30 代が 8.7%、40 代が 4.4%、50+60 代が 2.6%だった（表 2）。30 代の有症率は 40 代の有症率より有意に高かった（ $p < 0.0001$ ）。男女別有症率は、男性が 5.1%、女性が 9.3%と女性に有意に高く（ $p < 0.001$ ）、特に 20 代、30 代の女性で高かった（表 2）。重症度は全体で軽症が 76.7%、中等症が 18.5%、重症が 3.4%、最重症が 1.4%だった（表 3）。40 代以

表 1 アトピー性皮膚炎の重症度のめやす

- 軽 症：面積に関わらず、軽度の皮疹のみみられる。
- 中等症：強い炎症を伴う皮疹が体表面積の 10%未満にみられる。
- 重 症：強い炎症を伴う皮疹が体表面積の 10%以上、30%未満にみられる。
- 最重症：強い炎症を伴う皮疹が体表面積の 30%以上にみられる。

*軽度の皮疹：軽度の紅斑、乾燥、落屑主体の病変

**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

（文献 10 より引用）

表 2 成人アトピー性皮膚炎 (AD) 有症率

年代	AD 患者			参加者			有症率 (%)		
	男性	女性	合計	男性	女性	合計	男性	女性	合計
20 代	10	29	39	176	221	397	5.7	13.1	9.8
30 代	38	41	79	552	355	907	6.9	11.5	8.7
40 代	10	7	17	226	164	390	4.4	4.3	4.4
50+60 代	4	7	11	266	163	429	1.5	4.3	2.6
合計	62	84	146	1,220	903	2,123	5.1	9.3	6.9

（文献 7 より引用改変）

表3 成人アトピー性皮膚炎 (AD) 重症度

	AD患者	軽症 (%)	中等症 (%)	重症 (%)	最重症 (%)
年代					
20代	39	76.9	17.9	2.6	2.6
30代	79	72.2	21.5	5.1	1.3
40代	17	82.4	17.6	0.0	0.0
50+60代	11	100.0	0.0	0.0	0.0
性別					
男性	62	75.8	21.0	3.2	0.0
女性	84	77.4	16.7	3.6	2.4
合計	146	76.7	18.5	3.4	1.4

(文献7より引用改変)

上では重症や最重症の症例はなく、また男性で最重症の症例はみられなかった。

Ⅲ. 海外での健診による疫学調査

Plunkettらは1999年にオーストラリアのメルボルンで、20～94歳までの成人1,457名(男性670名、女性787名)を対象に皮膚科医による健診を行い、アトピー性皮膚炎の有症率を調査した⁵⁾。有症率は全体で6.9%であり、男性が5.7%、女性が8.1%と女性に高い傾向がみられた。また、男女ともに年齢が上がるにつれて有症率が下がる傾向がみられた(男性では20代が10%、30代が8%、40代が7%、50代が3%、60代が2%、女性では20代が22%、30代が13%、40代が7%、50代が7%、60代が2%)。重症度別分類では軽症、中等症、重症の3つに分類されているが、全体で軽症が82.8%、中等症が14.6%、重症が2.6%であった。

おわりに

国内外における成人アトピー性皮膚炎疫学調査をいくつか紹介したが、有症率や頻度に関心が

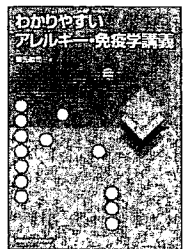
られるのは、調査対象や調査方法の違いによると思われる。日本とオーストラリアで行われた皮膚科医の健診による疫学調査の結果を比較すると、以下の4点で似た傾向を示しており興味深い^{5), 7)}。①全体での成人アトピー性皮膚炎の有症率は約7%である。②女性の方が男性より有症率が高い。③加齢とともに有症率が下がる。④成人アトピー性皮膚炎の約8割は軽症である。この2つのデータは症例数も少なく、地区も限定されており一般化はできないが、アトピー性皮膚炎は小児や思春期のみならず、20代・30代の若い成人においても頻度の高い皮膚疾患である可能性が示唆される。今後は様々な地域や職域で、健診による成人アトピー性皮膚炎の疫学調査が進んでいくことが望まれる。

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) 木村有子, 高木順之, 福士 暁：青森県立中央病院皮膚科新患患者における最近27年間のアトピー性皮膚炎の統計調査。青森病誌 39：123-129, 1994

- 3) 吉川邦彦, 青木敏之, 手塚 正ほか: 大阪府成人アトピー性皮膚炎調査結果報告書. 皮膚 38 (増刊 17): 1-70, 1996
- 4) Muto T, Hsieh SD, Sakurai Y et al: Prevalence of atopic dermatitis in Japanese adults. Br J Dermatol 148: 117-121, 2003
- 5) Plunkett A, Merlin K, Gill D et al: The frequency of common nonmalignant skin conditions in adults in central Victoria, Australia. Int J Dermatol 38: 901-908, 1999
- 6) Dotterud LK, Falk ES: Atopic disease among adults in Northern Russia, an area with heavy air pollution. Acta Derm Venereol 79: 448-450, 1999
- 7) Saeki H, Tsunemi Y, Fujita H et al: Prevalence of atopic dermatitis determined by clinical examination in Japanese adults. J Dermatol 33: 817-819, 2006
- 8) Saeki H, Iizuka H, Mori Y et al: Prevalence of atopic dermatitis in Japanese elementary schoolchildren. Br J Dermatol 152: 110-114, 2005
- 9) Williams HC, Burney PGJ, Pembroke AC et al: The U.K. Working Party's diagnostic criteria for atopic dermatitis. III. Independent hospital validation. Br J Dermatol 131: 406-416, 1994
- 10) 山本昇壯: アトピー性皮膚炎の治療ガイドライン. アレルギー科 17: 555-563, 2004

わかりやすい アレルギー・免疫学講義 **新刊**



扇元 敬司・著 B5・183頁・定価3,045円(税込) ISBN 978-4-06-153729-3
アレルギーと免疫に関する基礎知識をていねいに解説。身近なアレルギーを取り上げ、アレルゲンと免疫との関わりも詳細に説明する。いままでにない1~2年生向け教科書。

主な内容

第I部 生体防御・免疫システム

第1講 アレルギーと免疫学の歴史 / 第2講 自然免疫システム / 第3講 免疫を担当する器官と細胞 / 第4講 獲得免疫システム / 第5講 サイトカイン・エフェクター細胞 / 第6講 感染症とワクチン・移植免疫と腫瘍免疫

第II部 免疫異常・アレルギー

第7講 エイズ・免疫不全症・自己免疫疾患 / 第8講 アレルギー・アナフィラキシー概説 / 第9講 アレルギー対策・予防・検査法 / 第10講 アレルゲン / 第11講 花粉症・鼻アレルギー・眼アレルギー / 第12講 アトピー・アレルギー性皮膚炎・蕁麻疹 / 第13講 小児アレルギー・気管支喘息 / 第14講 食物アレルギー・環境アレルギー・シックハウス / 第15講 職業アレルギー・心理免疫アレルギー 研究課題解答アドバイス セルフチェック問題集・解答

好きになる免疫学

「私」が「私」であるしくみ

多田 富雄・監修 萩原 清文・著 ISBN4-06-153435-1
A5・166頁・定価1,890円(税込)

楽しいキャラクターで学ぶ免疫学。たくさんのイラストや図で、専門用語を覚えなくても免疫の複雑なしくみがスラスラ理解できる。医学生から一般人まで、免疫学初心者にも最適の一冊。

絵でわかる免疫

安保 徹・著 A5・174頁・定価2,100円(税込)
ISBN4-06-153850-0

人のからだを病気から守る免疫のしくみは、一方で自己免疫疾患などの病気を引き起こしてしまう。ガンもエイズもアレルギーも、みんな免疫が関係している。複雑怪奇な免疫のしくみを、その全体像から説き起こす入門書。

東京都文京区音羽2-12-21
<http://www.kspub.co.jp/>

講談社

編集部 ☎03(3235)3701
販売部 ☎03(5395)3622



総説

樹状細胞とT細胞の相互作用と Th1細胞/Th2細胞の分化*

中野和久** 松下 祥**

Key Words : dendritic cells, dopamine, dopamine receptor, Th2

はじめに

Th1細胞/Th2細胞の分化の調和は適正な免疫反応に不可欠であり, 種々の自己免疫疾患, 癌, アレルギー疾患などの発症はTh1/Th2分化のバランスによって左右されることが知られる¹⁾²⁾. それゆえにこれら細胞群の分化方向を調節するメカニズムを理解することは臨床的見地からもきわめて重要である.

もっとも強力な抗原提示細胞である樹状細胞(dendritic cell; DC)は, 病原体や化学物質などにもっとも曝される皮膚や気道粘膜などの非リンパ系組織に未熟な状態で存在し, 病原体を捕捉してリンパ節に遊走し, ナイーブT細胞との相互作用によりヘルパーT細胞への分化を促し獲得免疫の成立に大きく寄与する³⁾. ヘルパーT細胞への分化には当然TCR/CD28シグナルが必要であるが, 分化方向をTh1もしくはTh2に偏向させるためには, DC側から産生されるなんらかのTh1偏向因子もしくはTh2偏向因子の存在が必要である.

アジュバントの多くはDCに直接作用し, その性質を変化させることによってTh1/Th2分化に深く関与する. それに対応した用語としてTh1/Th2アジュバントも用いられる. グラム陰性菌のリポ多糖, 微生物DNA(CpG DNA), リポ蛋白質, ウィルス由来の二本鎖RNAなど多くの病原体の構成成分は, これらを特異的に認識するToll様受容体(Toll-

like receptor; TLR)を介しMyD88依存性シグナルによってDCの機能を偏向し, 主にIL-12の産生を増強することにより, 抗原非特異的にTh1反応を惹起, 増強するTh1アジュバントとなることが知られる⁴⁾⁵⁾. つまり, DCが産生するIL-12はTh1偏向因子であることが, これまでの*in vitro*, *in vivo*の数多くの検討から明らかとなっている.

一方, thymic stromal lymphopoietin(TSLP)やprostaglandin E₂(PGE₂)やヒスタミンなどはDCに作用してTh2反応を惹起するTh2アジュバントであることが知られる. これらによるDCの変化としてはCD86の発現の上昇⁶⁾⁷⁾, IL-12の産生抑制⁸⁾⁹⁾などが報告されてきたが, このような変化がTh2分化偏向を誘導するという決定的な証拠は乏しく, その詳細なメカニズムは不明であった. つまり, Th2偏向因子は未発見であり, DC自体が積極的にTh2分化に寄与するかどうか不明であった.

本稿では, これまで「神経伝達物質」として知られてきたドパミンがTh2分化偏向の重要な鍵となることを明らかにしたわれわれの最新知見(投稿中)を踏まえて, DCとナイーブT細胞の相互作用とTh1/Th2分化, とくにTh2分化偏向のメカニズムについて概説したい.

Th1/Th2アジュバントのスクリーニング

これまでわれわれはDCを介したTh1/Th2アジュ

* Interaction between dendritic cells and T cells for Th1/Th2 differentiation.

** Kazuhisa NAKANO, M.D., Ph.D. & Sho MATSUSHITA, M.D., Ph.D.: 埼玉医科大学医学部免疫学(〒350-0495 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷38); Department of Allergy and Immunology, Faculty of Medicine, Saitama Medical University, Saitama-ken 350-0495, JAPAN

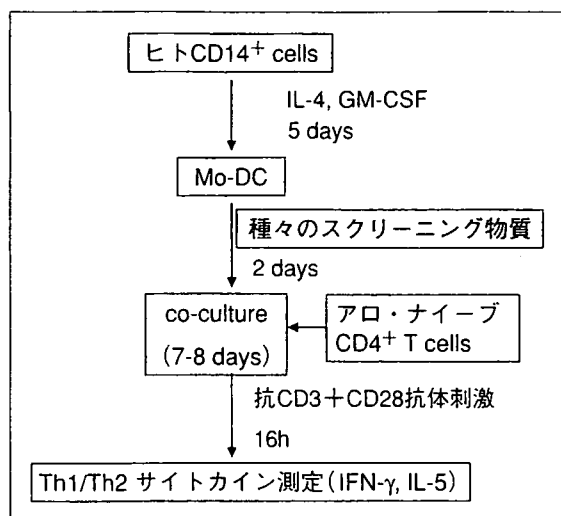


図1 アロMLRによるTh1/Th2分化の評価系

バント探索のために、アジュバントで刺激したヒト単球由来DC(monocyte-derived DC; MoDC)とナイーブCD4 T細胞(CD45RA陽性CD4 T細胞)の共培養によりアロMLRを誘導し、活性化したT細胞が産生するTh1/Th2サイトカインのバランスをみる評価系(図1)での解析を行ってきた。今回はこの系を用いて、すでに上市され一般に処方される無数の薬剤のTh1/Th2アジュバント活性の有無をスクリーニングした。薬剤の作用機序をもとにして、Th1/Th2分化偏向のためのDC側の変化を集約することが主目的であった。

このスクリーニングにより、抗精神病薬の中でもスルピリド、ネモナプリドといった典型的なドパミン受容体(D₂様受容体)阻害薬が、PGE₂と同程度に強いTh2アジュバント活性を有することが判明した(図2)。この結果から、DCに発現するドパミン受容体からのシグナルがもたらすDCの性質の変化がTh1/Th2分化偏向に寄与していることが示唆された。

DCにおけるドパミン受容体の発現とドパミン合成系の存在

ドパミン受容体は少なくとも5つの遺伝子から作られるサブタイプ(D₁~D₅)をもつ¹⁰⁾。それぞれのサブタイプはいずれも7回膜貫通型(GTP結合蛋白連関型)であり、薬理的にD₁様受容体(D₁, D₅)とD₂様受容体(D₂, D₃, D₄)とに大別される。これらの大きな違いは、D₁様受容体が細

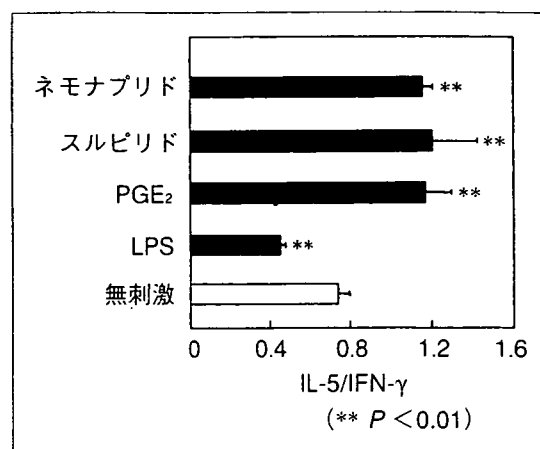


図2 ドパミンD₂様受容体阻害薬によるTh2シフト

胞内アデニルシクラーゼ(adenyl cyclase; AC)の活性化によりcAMPを上昇させる作用をもつG_{αs}サブユニットと共役するのに対し、D₂様受容体は細胞内AC活性の抑制によりcAMPを低下させる作用をもつG_{αi}サブユニットと共役することにある¹⁰⁾。

MoDCのドパミン受容体発現パターンをRT-PCRで解析したところ、D₁様受容体はD₁, D₅ともに発現するが、D₂様受容体の発現はD₄のみであった(表1)。そこで、MoDCを選択的D₄阻害剤(L-750667)で処理すると、アロMLR実験系で強力なTh2アジュバントとなることが判明した。

ドパミン産生細胞に発現するドパミン受容体は、その細胞内のドパミン合成量を調整するために存在するものと考えられる。ドパミンは、チロシンからDOPAを経て合成され、小胞内に貯留され、脱顆粒刺激を受けた際に開口分泌によって細胞外に放出される。このドパミン合成過程では、チロシン水酸化酵素(tyrosine hydroxylase; TH)が律速酵素となるが、このTH活性は細胞内cAMPの上昇によって亢進することが知られる¹¹⁾。発現するD₂様受容体は自己受容体として機能しcAMP低下シグナルを転送することでドパミン産生にネガティブフィードバックをかける¹²⁾。

これまでDCにおけるドパミン合成・貯留については知られていなかったが、われわれはDCもドパミンを貯留すること、さらにDC内ドパミンは小胞内に局在することを免疫電顕で明らかにした。さらに、このDC内のドパミン量は、TH阻害薬であるα-methyl-para-tyrosine (AMPT)で処理

表1 ドパミン受容体の発現パターン

		MoDC	ナイーブ・ CD4 T細胞	メモリー CD4 T細胞
D ₁ 様受容体	D ₁	+	+	+
	D ₅	+	+	+
D ₂ 様受容体	D ₂	-	-	+
	D ₃	-	±	+
	D ₄	+	-	-

した際には減少し、DCにおいてもドパミン合成系が存在することが明らかとなった。また、DCにドパミンを添加するとDCの細胞内cAMP濃度は低下し、これは選択的D₄阻害剤であるL-750667による前処理で阻害された。この結果はDCに発現するD₄が自己受容体として機能している可能性を示唆した。実際に、D₂様受容体阻害剤であるスルピリドや選択的D₄阻害剤であるL-750667で処理したDCではドパミン貯留が増加した。D₂様受容体阻害剤はドパミン合成抑制シグナルを阻害することでDC内のドパミン合成を増加させることが示唆された(図3)。なお、cAMP上昇薬剤であるフォルスコリンやPGE₂などもDC内ドパミン貯留を著明に増加させることが判明した。これらの現象はマウスの骨髄由来DCにおいても観察された。

ドパミン刺激による T 細胞の反応

T細胞のドパミン受容体の発現状態やドパミンに対する反応も、ナイーブCD4 T細胞、メモリーCD4 T細胞それぞれで検討した。興味深いことに、ともにD₁様受容体を強く発現するものの、D₂様受容体に関しては、ナイーブCD4 T細胞はD₃を低発現するのみであるのに対して、メモリーCD4 T細胞はD₂、D₃が強く発現した(表1)。ドパミンの添加により、ナイーブT細胞では細胞内cAMP濃度が上昇したのに対し、メモリーT細胞ではcAMP濃度が低下した。この結果はナイーブCD4 T細胞ではD₁様受容体を介して、メモリーCD4 T細胞ではD₂様受容体を介してドパミンが作用することを示唆した。

ナイーブCD4 T細胞に抗CD3+CD28抗体刺激を加える際にフォルスコリンなどの細胞内cAMP上昇薬剤を同時添加するとIL-5などTh2サイトカインの産生が亢進することが知られるが^{(13)~(15)}、

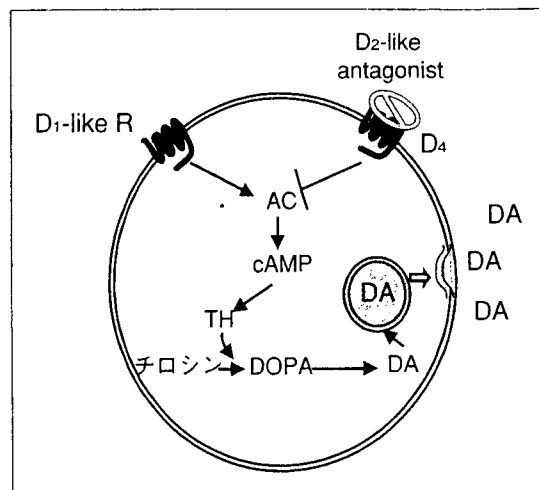


図3 DCにおけるドパミン合成・貯留

ドパミンも同様に濃度依存性にIL-5産生を増強し、Th2反応を惹起することが示唆された。

DC-T細胞の相互作用における ドパミンの役割

ドパミン神経シナプスにおいて、ドパミンはシナプス前ニューロンで合成・貯留・放出の過程を経て、“神経伝達物質”としてシナプス後ニューロンに発現するドパミン受容体を介して情報を伝達し、シナプス後ニューロンに作用を及ぼす。DC-T細胞の相互作用も“免疫シナプス”としてたとえられるが、DCにもドパミン合成能が存在したことから、ナイーブT細胞のTCR刺激時に同時添加したドパミンはTh2分化を誘導したことから、われわれはDC-ナイーブT細胞の相互作用の際には、DCがシナプス前ニューロン、ナイーブT細胞がシナプス後ニューロンに相当する形でシナプスを構成し、ドパミンが“免疫伝達物質”として機能し、Th2偏向因子として作用しているのではないかと考えた。

実際に、MoDCに抗原をパルスし、同一人由来T細胞クローンと反応させると、DCからT細胞に向けた脱顆粒が観察され、反応後のDC内のドパミンは減少した。この結果は、抗原提示の際にT細胞からDCへの刺激によりドパミンがT細胞に向けて放出されることを示唆した。さらに、AMPTでドパミン合成を減らしたDC、コルヒチンで脱顆粒を阻害したDCなどを用いたアロMLR実験系では、主にIL-5産生の低下によりTh1分化

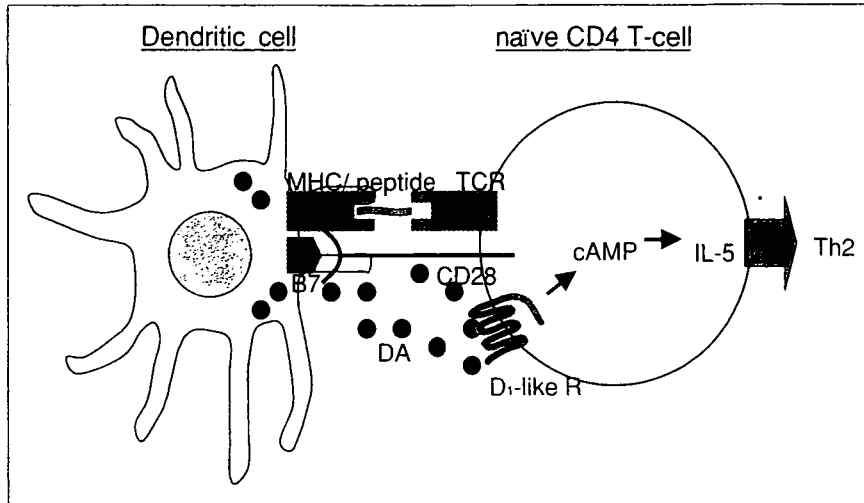


図4 DC-T相互作用におけるドパミンのTh2偏向機序

偏向をきたしたことから、DC-ナイーブT細胞の相互作用でDCから放出されるドパミンはTh2偏向因子として作用することが実証された(図4)。

EAEモデルマウスにおけるドパミン受容体阻害剤による免疫修飾

このヒトの細胞を使った*in vitro*実験の一連の結果は、マウスを使った*in vivo*実験でも意外な発見につながった。多発性硬化症(multiple sclerosis; MS)のモデルとして実験的自己免疫性脳脊髄炎(experimental autoimmune encephalomyelitis; EAE)が使われてきたが、これらを誘発するT細胞は、最近でこそTh17やTh2に原因を求める動きが出てきたものの^{16)~18)}、古典的には自己抗原特異的なTh1細胞であると考えられ、これをTh2にシフトさせることで病態の改善が図れるのではないかと考えられてきた。

われわれはこの従来的見地から、Th2アジュバントであったL-750667(選択的D₄阻害剤)などのEAEへの病態抑制効果を期待し、SJL/JマウスにPLP139-151+CFAで免疫し、L-750667の内服投与を行った。しかし、期待に反してL-750667投与群はすべて発症後致命的な経過をたどった。脾細胞を分離し、PLP再刺激の上で行ったサイトカイン測定(IFN- γ , IL-4)では、L-750667投与群は*in vitro*と同様にTh2優位にシフトしており、L-750667投与によるTh2シフトがEAEの病態の悪化をもたらしていることが示唆された。骨髄細胞由来DCにL-750667処理を加え、PLP139-151をパルス後に

SJL/Jマウスに細胞を移入した場合も同様の臨床経過が観察され、L-750667は直接的にDCに作用してEAEの悪化をもたらすことが示唆された。

一方、D₁様受容体阻害薬であるSCH-23390は*in vitro*ではTh1アジュバントであったにもかかわらず、EAEの臨床症状に対して強い抑制効果を認めた。同様に分離脾細胞のPLP再刺激後のサイトカイン測定では、*in vitro*と同様にTh1優位のシフトを認めた。さらに、SCH-23390の効果は発症抑制にとどまらず、いったん発症したEAEの臨床症状も劇的に改善した。ほかのD₁様受容体阻害薬(LE300など)を用いても同様の結果であった。一連の*in vivo*実験は、最近の多くの報告と同様に、Th2シフトがEAEの病態の悪化につながることを示唆した。なお、同時にIL-17も測定したが、病態が悪化した群ではIL-17>IFN- γ 、病態が改善した群ではIL-17<IFN- γ という結果となり、IL-17がEAE病態の悪化をもたらすとする最近の知見¹⁶⁾¹⁷⁾を支持する結果であった。

おわりに

古くから「病は気から」といわれ、情動が免疫系に強く影響すること、つまり免疫系は交感神経系の活動により大きく左右されることをわれわれは経験的に知っている。カテコラミンの中でもドパミンは、その受容体や合成系の存在が白血球においても明らかとなったこと、さらには、中枢性ドパミン神経系の低もしくは過剰活

動を伴うパーキンソン病や統合失調症などの重要な精神神経疾患が多くの場合免疫異常を伴うことから、免疫系における機能的な重要性が指摘されてきた¹⁹⁾²⁰⁾。

興味深いことに、D₂様受容体の過剰活動が大きな原因とされる統合失調症患者では、一般人口と比べて癌の発生率が低いことが大規模コホート研究により明らかにされている²¹⁾が、未治療の統合失調症患者血漿中のサイトカインバランスは健常人や抗精神病薬投与中の患者群と比べてTh1にシフトしているといった報告²²⁾もあり、癌の低発生率との関連も考えられる。

これまでドパミンと免疫系の関係の検討においては、ほとんどがリンパ節に分布した神経終末からドパミンが分泌されるという前提に基づいていたため、多様な自己免疫疾患やアレルギー疾患とドパミンの関連は想定不能であった。自然免疫の最前線に分布し獲得免疫との橋渡しをする樹状細胞(dendritic cell; DC)がドパミン分泌能を有し、ナイーブCD4 T細胞との相互作用時に放出されるドパミン量がTh1/Th2分化方向を決定する重要な因子であること明らかにした今回の検討は、従来Th1/Th2分化偏向に起因するとされていた各種の疾患の病態の見直しにつながるのと同時に、新たな治療法の開発につながるものと思われる。

文 献

- 1) Sher A, Coffman RL. Regulation of immunity to parasites by T cells and T cell-derived cytokines. *Annu Rev Immunol* 1992 ; 10 : 385.
- 2) Liblau RS, Singer SM, McDevitt HO. Th1 and Th2 CD4⁺ T cells in the pathogenesis of organ-specific autoimmune diseases. *Immunol Today* 1995 ; 16 : 34.
- 3) Guermonprez P, Valladeau J, Zitvogel L, et al. Antigen presentation and T cell stimulation by dendritic cells. *Annu Rev Immunol* 2002 ; 20 : 621.
- 4) Kaisho T, Akira S. Toll-like receptors as adjuvant receptors. *Biochim Biophys Acta* 2002 ; 1589 : 1.
- 5) Kapsenberg ML. Dendritic-cell control of pathogen-driven T-cell polarization. *Nat Rev Immunol* 2003 ; 3 : 984.
- 6) Kuchroo VK, Das MP, Brown JA, et al. B7-1 and B7-2 costimulatory molecules activate differentially the Th1/Th2 developmental pathways : application to autoimmune disease therapy. *Cell* 1995 ; 80 : 707.
- 7) Freeman GJ, Boussiotis VA, Anumanthan A, et al. B7-1 and B7-2 do not deliver identical costimulatory signals, since B7-2 but not B7-1 preferentially costimulates the initial production of IL-4. *Immunity* 1995 ; 2 : 523.
- 8) Gutzmer R, Diestel C, Mommert S, et al. Histamine H4 receptor stimulation suppresses IL-12p70 production and mediates chemotaxis in human monocyte-derived dendritic cells. *J Immunol* 2005 ; 174 : 5224.
- 9) Harizi H, Juzan M, Pitard V, et al. Cyclooxygenase-2-induced prostaglandin E₂ enhances the production of endogenous IL-10, which down-regulates dendritic cell functions. *J Immunol* 2002 ; 168 : 2255.
- 10) Missale C, Nash SR, Robinson SW, et al. Dopamine receptors : From structure to function. *Physiol Rev* 1998 ; 78 : 189.
- 11) Roskoski RJ Jr, Roskoski LM. Activation of tyrosine hydroxylase in PC12 cells by the cyclic GMP and cyclic AMP second messenger systems. *J Neurochem* 1987 ; 48 : 236.
- 12) Salah RS, Kuhn DM, Galloway MP. Dopamine autoreceptors modulate the phosphorylation of tyrosine hydroxylase in rat striatal slices. *J Neurochem* 1989 ; 52 : 1517.
- 13) Suarez A, Mozo L, Gutierrez C. Generation of CD4⁺ CD45RA⁺ effector T cells by stimulation in the presence of cyclic adenosine 5'-monophosphate-elevating agents. *J Immunol* 2002 ; 169 : 1159.
- 14) Klein-Hessling S, Jha MK, Santner-Nanan B, et al. Protein kinase A regulates GATA-3-dependent activation of IL-5 gene expression in Th2 cells. *J Immunol* 2003 ; 170 : 2956.
- 15) Roy S, Wang J, Charboneau R, et al. Morphine induces CD4⁺ T cell IL-4 expression through an adenylyl cyclase mechanism independent of the protein kinase A pathway. *J Immunol* 2005 ; 175 : 6361.
- 16) Langrish CL, Chen Y, Blumenschein WM, et al. IL-

- 23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. *J Exp Med* 2005 ; 201 : 233.
- 17) Komiyama Y, Nakae S, Matsuki T, et al. IL-17 plays an important role in the development of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol* 2006 ; 177 : 566.
- 18) Lassmann H, Ransohoff RM. The CD4-Th1 model for multiple sclerosis : a critical [correction of crucial] re-appraisal. *Trends Immunol* 2004 ; 25 : 132.
- 19) Basu S, Dasgupta PS. Dopamine, a neurotransmitter, influences the immune system. *J Neuroimmunol* 2000 ; 102 : 113.
- 20) Meredith EJ, Chamba A, Holder MJ, et al. Close encounters of the monoamine kind : immune cells betray their nervous disposition. *Immunology* 2005 ; 115 : 289.
- 21) Barak Y, Achiron A, Mandel M, et al. Reduced cancer incidence among patients with schizophrenia. *Cancer* 2005 ; 104 : 2817.
- 22) Kim YK, Myint AM, Lee BH, et al. Th1, Th2 and Th3 cytokine alteration in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004 ; 28 : 1129.

* * *

アトピー性皮膚炎とサイトカイン

片山 一朗 室田 浩之

アトピー性皮膚炎(以下ADと略す)の病因論, 病態解析に関して, アトピー性皮膚炎症候群としてとらえる考え方が欧米の研究者より提唱され, アレルギー機序と非アレルギー機序によるアトピー性皮膚炎の存在が認知されるようになりつつある。このような考え方は今後アトピー性皮膚炎の診断, 治療の考え方に大きな影響を与えることが予想される。本稿ではこのようなアトピー性皮膚炎の病因論につき, サイトカイン・ケモカインを中心に最近の知見を述べる。(皮膚の科学, 増7: 11-16, 2006)

キーワード: アトピー性皮膚炎, サイトカイン, ケモカイン, 調節性T細胞, 自然免疫

アトピー性皮膚炎の病態とサイトカイン

ADでは臨床的に下記の皮膚症状が観察される。(A)乾燥性の, いわゆる Atopic skin と呼ばれるバリア機能の低下した皮膚。(B)急性期に見られる蕁麻疹様ないし滲出性の紅斑, びらんをともなう湿疹性病巣。(C)慢性期に見られる皮膚の肥厚を主体とする苔癬化局面, 結節性の痒疹様病変。これらの皮膚症状は病理組織学的に観察すると一連の湿疹反応であり, その病態形成に様々なサイトカインのクロストークが介在する¹⁾。ADの慢性湿疹病変部の表皮側で見られる所見としては, FcεR1(+)
ランゲルハンス細胞の増加²⁾, ケラチノサイトのICAM-1発現増強, TARCなどのケモカイン³⁾などの発現の増強などが知られている。さらに我々の検討では神経成長因子(NGF)の発現増強とC線維の表皮への進入所見なども見られる⁴⁾。ADで見られる表皮の増殖と過角化は搔破や慢性の刺激に対する生体の防御反応と考えられるが, 乾癬などで観察される表皮の代謝や増殖スピードの亢進とは逆にむしろ表皮のターンオーバーはADでは低下している可能性も考えられている。表皮細胞の増殖に関与している因子としてはKGF, TGFα, GMCSFなどの細胞成長因子やサブスタンスP, ヒスタミンなどのメディエーターが良く知られており, 実際これらの因子の発現増強がAD病変部で見られることが知られている。またAD病変部では後述するように粘膜型の肥満細胞が増

加しているが, 我々は肥満細胞由来の複数の因子が表皮ケラチノサイトの増殖に促進的に働く事を報告している⁵⁾。生体の恒常性の維持の立場から考えるとアレルゲンなどの一過性の進入に対してはその排除のため表皮のターンオーバーはむしろ亢進し, 逆に慢性の機械的な刺激が加わる時には角層の脱落の遷延化などの機序が働き, 物理的な防御システムが構築されるのではないかと考えられる。このような観点から考えるとAD病変部では両者の組織反応が混在して見られる可能性が考えられ, 実際に表皮細胞の増殖, 分化に関与するシグナル伝達系の解析が必要になると考えられる。AD病変部では先に述べたようにTARC, RANTES, GMCSFなどのケモカインやサイトカインの発現の亢進が見られるが, これらの因子はTh2細胞や好酸球などのアレルゲン排除システムのスイッチオンと関連して誘導されると考えられ, また抗原提示に重要な役割を果たすと考えられるランゲルハンス細胞のCD86やFcεR1などの発現亢進も同じ生体反応として捉えられのではないかと考えられる。ただCD86の発現がIFNγの存在下で増強する可能性や, FcεR1の発現を増強すると考えられているIL4がランゲルハンス細胞の遊走を抑制するという報告⁶⁾や肥満細胞のアポトーシスを誘導するという⁷⁾, Th2説と相反する報告があり, 実際のAD病変部でもTh2優位, Th1優位の相反するデータが報告されており, 現時点での結論はでない。我々はTh2細胞で発現亢進が見られTh1細胞の機能を制御すると考えられているSOCS3がAD病変部で強く発現していることを報告している(Fig. 1)⁸⁾。ダニ貼布試験部やAD病変部で見られる表皮内への好酸球浸潤にTh2へのシフトを調節しているSOCS3系の分子群が関与しているのかもしれない。さらに最近IL2ファミリーに属

Ichiro KATAYAMA, M.D. and Hiroyuki MUROTA, M.D.
大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学皮膚科学教室
〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-2