

2008J2029A

厚生労働科学研究費補助金
免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業

アトピー性皮膚炎のかゆみの解明と
治療の標準化に関する研究

平成20年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 古江 増隆

平成21（2009）年3月

目 次

I. 総括研究報告書(平成20年度)

- アトピー性皮膚炎のかゆみの解明と治療の標準化に関する研究 ----- 1
研究代表者 古江増隆

II. 分担研究報告書(平成20年度)

- アトピー性皮膚炎の痒みと炎症の機序の解明に関する研究 ----- 6
紫外線療法の EBM ----- 10
研究分担者 高森建二
研究協力者 富永光俊、松葉祥一、種田研一

- 抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬のEBMによる評価とタクロリムス軟膏による
軽快・維持療法の検討に関する研究 ----- 11
研究分担者 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汗アレルギーの対策とスキンケアの EBM に関する研究 ----- 14
研究分担者 秀 道広

- アトピー性皮膚炎の疾患感受性遺伝子解析とタクロリムス外用薬の EBM に関する研究 -- 17
研究分担者 佐伯秀久
研究協力者 常深祐一郎、加藤豊章、柴田彩

- 皮膚の損傷治癒と神経再生 ----- 20
研究分担者 遠山正彌

マウスモデルを用いた掻痒発現機序の解析と天然物を対象とした掻痒抑制物質の探索 --- 23
研究分担者 稲垣直樹
研究協力者 田中宏幸、山下弘高

アトピー性皮膚炎の既存治療におけるステロイド外用薬と環境アレルゲン除去の
EBM の評価及び行動療法とタクロリムス軟膏による痒み制御に関する臨床研究 ----- 26
研究分担者 大矢幸弘

アトピー性皮膚炎の痒みと炎症の機序の解析 ----- 29
アトピー性皮膚炎における食物アレルゲン除去療法のEBMに関する研究 ----- 32
研究分担者 浜崎雄平
研究協力者 市丸智浩、山本修一、柴田瑠美子

アトピー性皮膚炎のかゆみに関する病態解明と実態調査、
民間療法の EBM に関する研究 ----- 34
研究分担者 中村晃一郎
研究協力者 橋本 学、滝口光次郎、佐々木志保

アトピー性皮膚炎患者における角層機能に関与する遺伝子の解析 ----- 37
研究分担者 天谷雅行
研究協力者 海老原全、佐々木貴史、工藤純、林純、古江増隆、玉利真由美、竹内聡

痒みと炎症の機序の解明と新しい治療法の開発の模索、
アトピー性皮膚炎の疾患感受性遺伝子解析 ----- 40
研究分担者 玉利真由美
研究協力者 広田朝光、原田通成

アトピー性皮膚炎の痒みと炎症の機序の解明と新しい治療法の開発の模索 ----- 43
研究分担者 野口恵美子

アトピー性皮膚炎のかゆみの解明と治療の標準化に関する研究 ----- 45

研究分担者 古江増隆

研究協力者 竹内 聡、城戸真希子、江崎仁一、吉村映里、藤本学、羽白誠、秋山一男、
中澤卓也、幸野健、林純、古庄憲浩、玉利真由美、広田朝光、天谷雅行、
海老原全、工藤純、佐々木貴史、佐伯秀久、野口恵美子

アトピー性皮膚炎のかゆみの解明と治療の標準化に関する研究

アトピー性皮膚炎の痒みと炎症の機序の解明とアトピー性皮膚炎の疾患感受性遺伝子解析-49

研究分担者 林 純

研究協力者 古庄憲浩、古江増隆、竹内 聡、玉利真由美、広田朝光、天谷雅行、
海老原全、工藤純、佐々木貴史、佐伯秀久、野口恵美子

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 52

IV. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 54

アトピー性皮膚炎のかゆみの解明と治療の標準化に関する研究

研究代表者 古江増隆 九州大学大学院医学研究院皮膚科学分野教授

研究要旨

アトピー性皮膚炎の効果的な治療のためには、増悪因子の炎症性痒みメカニズムの研究が重要である。そこで免疫・神経生理学的方面双方から病態の理解と制御をすすめ、klk8やMMP2などいくつかの重要な関連因子を同定し、治療薬の抗かゆみ効果や、汗アレルギーの関与を検討した。また、皮膚炎の発症原因、増悪因子に関して従来の知識に問われない遺伝学的アプローチを試み、SMAD3やMDCなど、いくつかの候補遺伝子を同定した。さらに、アトピー性皮膚炎治療の標準化と普及のため、最新のアトピー性皮膚炎のEBMのアップデートを行っており、これをホームページで公表する。

研究分担者

高森建二(順天堂大学医学部附属浦安病院院長)、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)、遠山正彌(大阪大学大学院医学系研究科神経機能形態学講座教授)、稲垣直樹(岐阜薬科大学機能分子学大講座薬理学研究室教授)、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)、浜崎雄平(佐賀大学医学部小児科学教授)、中村晃一郎(埼玉医科大学皮膚科教授)、天谷雅行(慶応義塾大学医学部皮膚科教授)、玉利真由美(理化学研究所ゲノム医学研究センターチームリーダー)、野口恵美子(筑波大学大学院人間総合科学研究科遺伝医学講師)、林純(九州大学大学院感染環境医学分野教授)

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ポストドクトラルフェロー)、松葉祥一(順天堂大学医学部附属浦安病院皮膚科准教授)、種田研一(順天堂大学医学部附属浦安病院皮膚科大学院生)、川上民裕(聖マリアンナ医科大学皮膚科准教授)、信藤肇(広島大学大学院歯薬学総合研究科皮膚科学助教)、常深祐一郎(東京大学医学部皮膚科助教)、加藤豊章(東京大学医学部皮膚科)、柴田彩(東京大学医学部皮膚科)、市丸智浩(佐賀県立病院好生館小児科部長)、山本修一(佐賀大学医学部小児科学助教)、柴田瑠美子(国立病院機構福岡病院)、田中宏幸(岐阜薬科大学機能分子学大講座薬理学研究室准教授)、山下弘高(岐阜薬科大学機能分子学大講座薬理学教室助教)、成田雅美(国立成育医療センター第一専門診療部アレルギー科医員)、林啓一(帝京大学医学部附属病院小児科)、滝口光次郎(埼玉医科大学皮膚科助教)、橋本学(埼玉医科大学皮膚科助教)、佐々木志保(埼玉医科大学皮

膚科助教)、海老原全(慶応義塾大学医学部皮膚科講師)、工藤純(慶応義塾大学分子生物准教授)、佐々木貴史(慶応義塾大学分子生物助教)、広田朝光(理化学研究所ゲノム医学研究センターリサーチアソシエイト)、原田通成(理化学研究所ゲノム医学研究センター研究員)、古庄憲浩(九州大学大学院感染環境医学分野准教授)、竹内聡(九州大学大学院医学研究院皮膚科学助教)、城戸真希子(九州大学大学院医学研究院皮膚科学助教)、江崎仁一(九州大学大学院医学研究院皮膚科学医員)、吉村映里(九州大学大学院医学研究院皮膚科学医員)、秋山一男(国立病院機構相模原病院副院長)、中澤卓也(国立病院機構相模原病院臨床研究センター診断・治療薬開発研究室室長)、藤本学(金沢大学皮膚科准教授)、羽白誠(大阪警察病院皮膚科部長)、幸野健(関西労災病院皮膚科部長)

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。また、厚生労働省科学研究「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」(平成17~19年度)の成果を「アトピー性皮膚炎、かゆみをやっつけよう」というウェブサイトとして2007年5月10日に公開した

(<http://www.dermjapan.org/kayumi/index.html>)。前者のサイトは患者、家族、医療関係者など多くの閲覧を得ており、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詳述している。また、後者のウェブサイトは多くの患者を悩ましQOLの低下を招いているアトピー性皮膚炎の痒みの具体的な治療法、家庭での対策などに関

して、患者の視点からよりわかりやすく解説し、開設以来、患者を中心に非常に多くのアクセスを記録している。本研究では、引き続き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と共に、来年度 2009 年度前半までの、治療法や合併症のほか、環境、食事、心身医学的側面からの新たな報告をとりまとめ、前回 2003 年度までの研究報告までカバーしていた EBM 報告、かゆみと EBM のウェブサイトのアップデートを行う。また、従来の既知の見聞から行う研究方法では知り得ない、全く新しい切り口でのアトピー性皮膚炎研究の突破口を開くべく、アトピー患者、健常対照群から血液サンプルを集め、患者の、病状、基本的背景情報などと併せてアトピー性皮膚炎患者の遺伝子解析研究を行う。

B. 研究方法

(1) 前記ホームページのアップデート(古江)

本研究で行う(3)臨床的・基礎的なかゆみに関する検討、(4)アトピー性皮膚炎の遺伝子解析研究も踏まえて「かゆみをやっつけよう」ウェブサイトアップデートを、また、下記(2)の EBM 報告のまとめから「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」ウェブサイトのアップデートを行う。

(2) アトピー性皮膚炎の EBM に関する研究

漢方療法(古江)、合併症(古江)、環境アレルゲン(古江、秋山)、シクロスポリン内服療法(古江、藤本)、心身医学療法(古江、羽白)、評価法、評価表(総論)(古江、幸野)紫外線療法(高森)、抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬(相馬)、スキンケア(秀)、タクロリムス外用療法(佐伯)、ステロイド外用療法(大矢)、食物アレルゲン除去療法(浜崎、柴田)、民間療法(中村)の各分野の EBM に関して、2009 年 9 月までの報告をまとめる。

(3) かゆみの臨床的・基礎的な解析

以下の 8 つのテーマを解析する。

1) タクロリムス軟膏による痒み制御に関する臨床研究(大矢、相馬、古江)、2) アトピー性皮膚炎治療における保湿外用剤の痒みに関する評価(相馬)、3) アトピー性皮膚炎の痒みに対する病態解明と実態調査(中村)、4) アトピー性皮膚炎における汗アレルギーの解明と対策(秀)、5) アトピー性皮膚炎と痒みと炎症の機序の解明(古江)、6) アトピー性皮膚炎と痒みと炎症の機序の解明(高森)、7) 皮膚の損傷治癒と神経再生(遠山)、8) マウスモデルを用いた掻痒発現機序の解析と天然物を対照とした掻痒抑制物質の探索(稲垣)

(4) アトピー性皮膚炎の遺伝子解析研究

以下の 4 つのテーマを解析する。

9) アトピー性皮膚炎の痒みと炎症の機序の解明と新しい治療法の開発の模索(野口)、10) 痒みと炎症の機序の解明と新しい治療法の開発の模索、アトピー性皮膚炎の疾患感受性遺伝子解析(玉利)、11) アトピー性皮膚炎患者における角層機能に関与する遺伝子の解析(天谷)、12) アトピー性皮膚炎の痒みと炎症の機序の解明とアトピー性皮膚炎の疾患感受性遺伝子解析(林、古江)

(倫理面への配慮)

各施設での研究は遺伝子・ヒトゲノム実験、動物実験を含む厚生省の研究倫理規定に沿って行われている。

C. 研究結果

(1) 2008 年上半期(2008 年 4 月 1 日～9 月 30 日)で「かゆみをやっつけよう」ウェブサイトは 64569 件(300 件/日程度)、また「アトピー性皮膚炎一よりよい治療のための Evidence-Based Medicine とデータ集」ウェブサイトは 32566 件(150 件/日程度)の一般のプロバイダ経由を中心に多くの非常に多くのアクセスを得ており、患者や家族などを中心に幅広く読まれているものと考えられる。「かゆみをやっつけよう」ウェブサイトに関しては、より良い治療法、より良い工夫を具体的にわかりやすく公表する、という観点から治療、対処法を中心になるべく患者にわかりやすい表現を主眼において開設しているため、後発にもかかわらず多くの閲覧を得ているものと思われる。また、EBM ウェブサイトに関しては、2003 年までの報告をまとめたものであるが、未だに 150 件/日を超すアクセスを得ており、適正治療の標準化、合併症、環境面での配慮、食物アレルゲンや心身医学的側面の理解、社会問題化している不適切治療の抑制などに大いに貢献しているものと思われる。

(2) アトピー性皮膚炎の EBM に関する研究

EBM に関する報告として、原則的にランダム化比較試験、システマティックレビュー、ケースコントロール試験、コホート研究を対照として Pubmed(欧文)、医学中央雑誌(邦文)データベースを中心に検討した。また、一部項目で、該当例がない、少ないものに関してはオープン試験やまとまった数の症例報告も参考として取り上げた。現在までの所、2003 年 10 月以降の追加文献として、漢方療法(9件)、各種合併症(191件を拡大再査中)、環境アレルゲン(29件)、シクロスポリン内服療法(3件)、心身医学療法(16件)、紫外線療法(55件)、抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬(3件)、スキンケア(20件)、タクロリムス外用療法(57件)、ステロイド外用療法(28件)、食物アレルゲン除去療法(5件)、民間療法(6件)の該当論文があった。

(3) かゆみの臨床・基礎的な解析

1) 現在、アトピー性皮膚炎患者のタクロリムス軟膏

外用による痒みの軽減効果について調査中であるが、現在初期登録(タクロリムスの抗かゆみ効果があるかどうか)69例(目標160)、2期登録(効果があった症例で使用をやめるとどのくらいで痒みが出てくるか)35例(目標100例)と症例登録に難航した。これは大学に来るような比較的重症のアトピー性皮膚炎患者は既に抗ヒスタミン作用薬を内服していることが多く、「同薬剤の不使用」を症例登録の条件としているためであろうと思われる。現在データ収集、解析中である。2)アトピー性皮膚炎治療において、ヘパリン類似物質含有軟膏、尿素含有軟膏、白色ワセリン、亜鉛華軟膏、アズノール軟膏使用による痒みへの効果について、16歳以上のアトピー性皮膚炎患者に1ヶ月間外用して検討する。現在倫理委員会に申請中である。3)抗ヒスタミン薬投与によって、アトピー性皮膚炎患者の末梢血由来の樹状細胞からアトピー性皮膚炎の重症度マーカーであるTARCケモカイン産生が抑制された。これは抗ヒスタミン薬がT細胞由来の皮膚炎を直接調節する可能性を示唆する。4)発汗は小児において重要な痒み、皮膚炎の悪化因子であるため、小児のアトピー性皮膚炎患者血球を用い、精製汗抗原によるヒスタミン遊離テスト(HRT)を行い、汗アレルギーの頻度を健常人と比較したところ、アトピー性皮膚炎患者43例では20例(47%)が汗に対するHRT陽性であり、対照健常児では17例中4例(24%)が陽性に止まった。また重症度別に分類すると軽症群では9例(40.9%)、中等症群では6例(42.9%)、重症群では5例(71.4%)が汗に対するHRTが陽性であり、重症例ほど頻度が高い傾向にあった。5)神経伸長抑制効果のあるMAPK/ERK kinase1/2(MEK1/2)阻害剤であるCX695Sの搔破行動に対する効果を、NC/Ngaマウスを用いて検証したい。今回は予備実験としてダニ精製抗原塗布を用いたアトピー性皮膚炎モデルのNC/Ngaマウスの皮膚炎発症率、皮膚炎、搔破の程度などを、ハブテン誘発モデルと比較・検討した。外用局所の炎症細胞浸潤や、掻き行動などはいずれも同程度にみられ、試験モデルとしての有用性が示された。6)アトピーの執拗な痒みに関連しているとされるNGFを介した表皮内への神経伸長であるが、このためには神経が表皮の基底膜を何らかの方法で破壊して通過する必要がある。今回、*in vitro*の基底膜モデルであるマトリゲルコートのボイデンチェンバーを用いた神経細胞の培養実験で、NGFにより神経突起に蛋白分解酵素MMP2が誘導され、これによる基底膜構成蛋白の分解が表皮内神経伸長を招く可能性が示された。7)これまでにNGFのp75受容体を介して損傷表皮の再生を促し、感覚神経のsproutingを引き起こすことを明らかとしてきた。p75とカリクレイン(Klk)8は機能的相関が示唆されているため、Klk8のノックアウトマウスを用いて解析を行った結果、表皮損傷によりKlk8発現が上昇してAP2 α 発現の低下をもたらし、それがKeratin1,10の発現上昇を引き起こして損傷皮膚の再生が引き起こされることを示された。8)ア

トピー性皮膚炎の症状発現にも関連があるダニ抗原(培養中の排泄物など)を外用したNC/Ngaマウスを検証したところ、IgEの上昇や局所の好酸球、肥満細胞の浸潤、IL-4やTARCの増強がみられ、搔破行動が活発に認められた。タクロリムスとステロイド(dexamethasone)の効果を検証したところ、いずれもマウスの搔破行動を抑え、一部ハブテン誘発モデルとは違う反応をしめた。

(4)アトピー性皮膚炎の遺伝子解析研究

9)SNPタイピングシステムをもちいた77家系111罹患同胞対287人の全ゲノム連鎖解析により同定された15番連鎖領域に関連が認められたSNPについて、さらに独立した症例対照研究(症例380名、対照934名)により関連を検討したところSmad3のイントロンに存在する多型とアトピー性皮膚炎との関連が認められた(P=0.043, Odds ratio 1.19, 95%CI 1.01-1.41)。また、Smad3はアトピーモデルマウスNC/Ngaでも上昇していた。10)Macrophage-derived chemokines(MDC)はTh2型のサイトカインであり、近年アトピー性皮膚炎患者の血清中のMDCレベルが上昇していることが報告されている。本年はこのケモカインに注目しアトピー性皮膚炎患者376名、非アトピー性皮膚炎患者639名について検討を行ったところ、MDC遺伝子周辺に27個の遺伝子多型を見だし、アトピー性皮膚炎発症との間に有意な相関を認めた(P=0.0020, P=0.0064)。MDCのハプロタイプ解析においても有意な相関を認めた(P=0.0042)。11)石垣島コホート(0-6歳)でADと診断されていない594人(non AD集団)とADと診断された127人(AD集団)、合計721人に対し、天然保湿因子フィラグリン遺伝子において、日本人で既知の4種の遺伝子変異解析を行った結果、non AD集団に27人(4.5%)、AD集団に10人(7.9%)であった。Fisher exact testでのP値は0.063と有意差はないものの、AD患者に多い傾向が見られた。今後も症例を集積予定である。神経伸長阻害因子Sema3Aの多型については解析中である。12)これまでに石垣島コホート研究にてADの遺伝子解析研究を行っているが、最近、日本人がSNPタイピングにより大きくRyukyuとHondoクラスターの2つに分けられることが判明した。そこで、石垣島のコホート群における追跡調査、血液検査、遺伝子研究などで得られた成果が日本人に広く応用可能であるかどうかを検証するため、人口流入地の九州北部や関東圏にて追加血液サンプル採取と遺伝子解析研究を行いこれを比較検討したい。現在、九州大学58名、東京大学55名、慶応大学0名(倫理委員会申請中)のサンプル、背景情報を採取した。

D. 考察

これまでに公表した、「アトピー性皮膚炎、かゆみをやっつけよう」、「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」の二つのウェブ

サイトはアクセス数も多く、アトピー性皮膚炎やその病態、治療の標準化、社会問題化する不適切治療の抑制などに大きな役割を果たしてきていると思われる。痒みのメカニズムに関する臨床的研究では、臨床に直結する、1) タクロリムス軟膏、2) 保湿剤の痒みに関する影響を引き続き調べていきたい。また、3) 抗ヒスタミン作用薬の新たな作用メカニズム(TARC 産生抑制)や4) 小児アトピー性皮膚炎での汗アレルギーの関与も治療上非常に重要な発見である。また、痒みの基礎的研究では、5)、8)の搔破行動モデルを用いることによって、新たな搔破行動抑制物質の探索が期待される。6)、7)は痒みに関連する表皮内神経伸張の始まりに、NGF 誘導による蛋白分解酵素 MMP2 が関与していることや、搔破に伴う組織障害からの klf8 遺伝子の関与の可能性の示唆など、非常に新規なメカニズムであり、これらの抑制も抗かゆみ治療に応用できる可能性がある。アトピー性皮膚炎では家族内発症など、遺伝性がかねがね指摘されていたが、1) 日本人でのアトピー性皮膚炎へのフィラグリン遺伝子変異の関与が明らかになってきた。このような従来の知見にとれられない新規関連因子の探索には、12) 関連遺伝子の他にゲノムワイドの遺伝子多型解析が重要となる。実際、本研究でも9)アトピー性皮膚炎と SMAD3 遺伝子多型の関連や、10) Th2 型ケモカインの MDC の多型とアトピー性皮膚炎の関連も判明してきている。かゆみ抑制による治療対策や遺伝子解析研究による病態の理解に基づいた全く新しい治療法も期待できるかも知れない。

E. 結論

本研究での基礎的、臨床的新知見により、アトピー性皮膚炎の痒みと病態の理解や治療がさらに進み、またかゆみ・EBM ホームページのアップデートにより治療の標準化と普及が推進され、国民の医療と生活の質の向上に貢献する。

F. 健康危険情報

紫外線療法には発癌性があり、慎重に適応を選んで施行すべきである。

G. 研究発表

1. 論文発表

Kagimoto Y, Yamada H, Ishikawa T, Maeda N, Goshima F, Nishiyama Y, Furue M, Yoshikai Y. A regulatory role of interleukin 15 in wound healing and mucosal infection in mice. *J Leukoc Biol* 83:165-172, 2008.

Imafuku S, Takahara M, Uenotsuchi T, Iwato K, Furue M. Herpes zoster-associated voiding dysfunction in hematopoietic malignancy patients. *Int J Dermatol* 47:36-39, 2008.

Takada H, Ishimura M, Inada H, Ohga S, Kusuhaara K, Moroi Y, Furue M, Hara T.

Lipopolysaccharide-induced monocytic cell death for the diagnosis of mild neonatal-onset multisystem inflammatory disease. *J Pediatr* 152:885-887, 2008.

Fukiwake N, Furusyo N, Takeoka H, Toyoda K, Kubo N, Kido M, Hayashida S, Uchi H, Moroi Y, Urabe K, Kinukawa N, Nose Y, Hayashi J, Furue M. Association factors for atopic dermatitis in nursery school children in Ishigaki islands - Kyushu University Ishigaki Atopic Dermatitis Study (KIDS). *Eur J Dermatol* 18:571-574, 2008.

Ogawa S, Isogawa N, Ushiro S, Ayuzawa J, Furue M. Dermatological legal claims in Japan. *J Dermatol* 35:426-432, 2008.

Kobayashi H, Ishii M, Takeuchi S, Tanaka Y, Shintani T, Yamatodani A, Kusunoki T, Furue M. Efficacy and Safety of a Traditional Herbal Medicine, Hochu-ekki-to in the Long-term Management of Kikyo (Delicate Constitution) Patients with Atopic Dermatitis: A 6-month, Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2008 [Epub ahead of print]

Yasukawa S, Dainichi T, Kokuba H, Moroi Y, Urabe K, Hashimoto T, Furue M. Bullous pemphigoid followed by pustular psoriasis showing Th1, Th2, Treg and Th17 immunological changes. *Eur J Dermatol*. 2008 [Epub ahead of print]

古江増隆、林田清芽. 皮膚アレルギー疾患としてのアトピー性皮膚炎、アレルギー・免疫 15:492-500,2008

古江増隆、乾癬の治療—ステロイド外用薬—、医薬の門 48:167-171, 2008

服部 瑛、古江増隆、秀 道弘、岩井雅彦、岡田就将、学校におけるアレルギー疾患の管理と支援; 今後の具体的な取り組みの方向を探る—皮膚科医の立場から—、日本医師会雑誌 137:45-48,2008

竹内 聡、古江増隆、樹状細胞はどこから来たか、皮膚アレルギーフロンティア 6:161-170, 2008

古江増隆 アトピー性皮膚炎の最新治療研究(巻頭言)アレルギーの臨床 381:1108, 2008

古江増隆 フェキソフェナジンのエビデンス アレルギー
の臨床 381:1135-1140, 2008

竹内 聡、古江増隆 アトピー性皮膚炎とかゆみ アレ
ルギーの臨床 381:1116-1119, 2008

2. 学会発表

日本アレルギー協会東北支部学術講演会

古江増隆

アトピー性皮膚炎の経年像とそのインターベンション

2008年11月15日

教育講演:アトピー性皮膚炎の治療

古江増隆

第58回日本アレルギー学会秋季学術大会

平成20年11月27日-29日

シンポジウム:アレルギー疾患の自然経過

アトピー性皮膚炎の自然経過

古江増隆

第58回日本アレルギー学会秋季学術大会

平成20年11月27日-29日

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

アトピー性皮膚炎の痒みと炎症の機序の解明に関する研究

研究分担者 高森建二 順天堂大学医学部附属浦安病院 院長

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)
松葉洋一 (順天堂大学医学部附属浦安病院皮膚科)
種田研一 (順天堂大学医学部附属浦安病院皮膚科)

研究要旨

アトピー性皮膚炎(AD)の痒みは、一般に抗ヒスタミン薬に抵抗性を示す。この原因の1つに、表皮内へ侵入した知覚神経線維が外部刺激によって直接活性化され、痒みが生じることが推定される。しかし、神経線維が表皮内へ侵入するためには、表皮-真皮境界部に位置する基底膜を何らかの方法で通過する必要がある。そこで、本研究では細胞外マトリックス(特に基底膜成分)を分解するマトリックスメタロプロテアーゼ(MMPs)に注目し、神経線維の基底膜侵入におけるMMPsの関与について検討を行った。我々が考案したユニークなポイデンチャンパーを用いた後根神経節(DRG)細胞培養系により、NGFがDRG細胞に作用することでMMP-2遺伝子の発現が誘導されること、MMP-2蛋白及びその活性が神経線維の成長円錐の細胞膜上に局在することが明らかとなり、NGF誘導性膜結合型MMP-2が微小ドリルとして機能することで基底膜を局所的に分解し、ADにおける神経線維の基底膜侵入を可能にすることが示唆された。

A. 研究目的

これまでヒスタミンが痒みの主たるメディエーターとして考えられていたため、痒み治療には抗ヒスタミン薬が使用されてきた。しかし、臨床的知見から抗ヒスタミン薬が奏功しない痒みがあることが知られ、最近では抗ヒスタミン薬抵抗性の痒みは難治性痒みと呼ばれている。この難治性痒みを呈する皮膚疾患には、AD、乾皮症、乾癬、結節性痒疹、腎疾患、胆汁うっ滞性肝障害などがあり、難治性痒みの抗ヒスタミン薬抵抗性の原因の1つに、知覚神経線維の表皮内侵入・伸長による痒み閾値の低下が挙げられる。

この表皮内神経線維侵入は、ケラチノサイトが産生する軸策ガイダンス分子(nerve growth factor(NGF)、amphiregulin(AR)、gelatinase、semaphorin 3Aなど)の量的バランスによって制御される。しかし、知覚神経線維が表皮内へ侵入するためには、表皮-真皮境界部に位置する基底膜を何らかの方法で通過する必要がある。そこで、本研究では細胞外マトリックス(特に基底膜成分)を分解するMMPsに注目し、ポイデンチャンパーを用いたユニークな神経細胞培養系により、知覚神経線維の基底膜侵入メカニズムを解明する。また、本研究の目標達成により、表皮内神経線維が関与する難治性痒みの詳細な分子メカニズムが明らかとなり、新たな痒み治療法の開発

に貢献できるものと思われる。

B. 研究方法

1. DRG細胞を用いた基底膜侵入モデルの作製
マトリゲルをポイデンチャンパーのメンブレン(pore size 0.4 μm)にコートし、その上にラットDRG細胞を撒いた。このポイデンチャンパーを24 well plateに置き、ポイデンチャンパー内の培地には0.1 ng/ml NGFを、well内の培地には10 ng/ml NGFを添加し、培養を行った。培養24時間後にメンブレン上のDRG細胞を4%パラフォルムアルデヒド溶液で固定した後、ポイデンチャンパーのメンブレンを切り出し、マトリゲルを通過した神経線維を抗Tau抗体で染色した。染色済みメンブレンは共焦点レーザー顕微鏡を用いて観察した。さらに、本実験系でNGFとMMPインヒビター(GM6001)の両方を添加した培地を使用し、マトリゲルを通過する神経線維数が減少するかについて検討した。
2. 基底膜分解に関与する神経細胞由来MMPsの同定
ラットDRG細胞を用いて、NGFによって発現誘導されるMMPsを同定するために、ポイデンチャンパー培養系で培養したDRG細胞からRNAを調

製し、MMP-1、2、3、8、9 遺伝子に対する特異的プライマーを用いて定量的 RT-PCR 解析を行った。また、同定された MMP に対するインヒビターをポイデンチャンパー培養系に添加することで、神経線維の基底膜侵入に対する MMP の関与について再検討した。

3. 同定されたMMPのラットDRG細胞における局在検討

免疫染色法、SDS-PAGE ゼラチンザイモグラフィ法、及びDQ-type IV collagenを用いた*in situ* ゼイモグラフィ法により、ラットDRG細胞における同定されたMMP蛋白及び活性の局在を解析した。

C. 研究結果

1. ポイデンチャンパー培養系において、プレート内培地への10 ng/ml NGF添加は、コントロール(0.1 ng/ml NGF)と比較し、マトリゲルを通過する神経線維数を有意に増加させた。一方、MMPインヒビターGM6001添加は濃度依存的にNGF添加による神経線維のマトリゲル通過を有意に抑制した。
2. 定量的RT-PCR解析の結果、NGF添加により、DRG細胞でのMMP-2 mRNAの発現が増加した。さらに、ポイデンチャンパー培養系にMMP-2インヒビターを添加すると、NGF添加による神経線維のマトリゲル通過を有意に抑制した。
3. 神経細胞におけるMMP-2蛋白質の局在を免疫組織学的に検討した結果、DRG神経の先端(成長円錐)にMMP-2蛋白質が局在することが観察された。次に、SDS-PAGE ゼラチンザイモグラフィ法で、ポイデンチャンパー培養系の培養上清中及び細胞可溶化物中のMMP-2活性を解析した。その結果、コントロール(0.1 ng/ml NGF)と比較し、10 ng/ml NGF添加条件では、培養上清中MMP-2活性が低下し、細胞可溶化物中MMP-2活性が増加することが明らかとなった。さらに、DQ-type IV collagenを用いた*in situ* zymographyでは、type IV collagenase活性がDRG神経の成長円錐において検出された。

D. 考察

本研究結果から、NGFはDRG細胞に作用し、MMP-2遺伝子の発現を誘導することが示された。MMP-2は、基底膜成分であるIV型コラーゲン、ラミニン等を基質とする酵素である。従って、MMP-2は、ADにおける神経線維の基底膜侵入に関与するMMPとして合理的であった。

このことは、MMP-2インヒビターがNGF添加による

神経線維のマトリゲル侵入を有意に抑制したことから強く示唆された。

当初は、神経線維先端(成長円錐)からのMMP-2が放出され、遊離型MMP-2が基底膜を分解し、表皮内へと侵入することを想定した。しかし、我々のザイモグラフィの結果から、遊離型MMP-2よりむしろ、成長円錐の細胞膜上に局在するMMP-2(膜結合型)が神経線維の基底膜侵入に関与することが考えられた。

E. 結論

神経線維の成長円錐に局在する膜結合型MMP-2が微小ドリルのように機能することで、基底膜を局所的に崩壊し、ADにおける神経線維の基底膜侵入を可能にすることが示唆された。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

Tominaga M, Ogawa H, Takamori K: Decreased production of semaphorin 3A in the lesional skin of atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 158, 842-844, 2008

Saito M, Masunaga T, Teraki Y, Takamori K, Ishiko A: Genotype-phenotype correlations in six Japanese patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa with the recurrent p.Glu2857X mutation. *J Dermatol Sci.* 52, 13-20, 2008

Yamada H, Takamori K: Status of plasmapheresis for the treatment of toxic epidermal necrolysis in Japan. *Ther Apher Dial.* 12, 355-9, 2008

Yoshitake H, Shirai Y, Mochizuki Y, Iwanari H, Tsubamoto H, Koyama K, Takamori K, Ogawa H, Hasegawa A, Kodama T, Hamakubo T, Araki Y: Molecular diversity of TEX101, a marker glycoprotein for germ cells monitored with monoclonal antibodies: Variety of the molecular characteristics according to subcellular localization within the mouse testis. *J Reprod Immunol.* 79, 1-11, 2008

Sekigawa I, Yanagida M, Iwabuchi K, Kaneda K, Kaneko H, Takasaki Y, Jung G, Sone S, Tanaka Y, Ogawa H, Takamori K: Protein biomarker analysis by mass spectrometry in patients with rheumatoid arthritis receiving anti-tumor necrosis factor-alpha antibody therapy. *Clin Exp Rheumatol.* 26, 261-7, 2008

- Yoshitake H, Tsukamoto H, Maruyama-Fukushima M, Takamori K, Ogawa H, Araki Y: TEX101, a germ cell-marker glycoprotein, is associated with lymphocyte antigen 6 complex locus k within the mouse testis. *Biochem Biophys Res Commun.* 372, 277-82, 2008
- Sekigawa I, Kaneda K, Kaneko H, Takasaki Y, Takamori K, Ogawa H: Detection of serum IgE class anti-SSA antibodies in mothers with foetal loss. *Rheumatol Int.* 28, 623-6, 2008
- Yoshizaki F, Nakayama H, Iwahara C, Takamori K, Ogawa H, Iwabuchi K: Role of glycosphingolipid-enriched microdomains in innate immunity: microdomain-dependent phagocytic cell functions. *Biochim Biophys Acta.* 1780, 383-92, 2008
- Nakayama H, Yoshizaki F, Prinetti A, Sonnino S, Mauri L, Takamori K, Ogawa H, Iwabuchi K: Lyn-coupled LacCer-enriched lipid rafts are required for CD11b/CD18-mediated neutrophil phagocytosis of nonopsonized microorganisms. *J Leukoc Biol.* 83, 728-41, 2008
- Iwabuchi K, Prinetti A, Sonnino S, Mauri L, Kobayashi T, Ishii K, Kaga N, Murayama K, Kurihara H, Nakayama H, Yoshizaki F, Takamori K, Ogawa H, Nagaoka I: Involvement of very long fatty acid-containing lactosylceramide in lactosylceramide-mediated superoxide generation and migration in neutrophils. *Glycoconj J.* 5, 357-74, 2008
- Tominaga M, Tengara S, Kamo A, Ogawa H, Takamori K: Psoralen-ultraviolet A therapy alters epidermal Sema3A and NGF levels and modulates epidermal innervation in atopic dermatitis. *J Dermatol Sci.* 2008, in submitted.
- Taneda K, Tominaga M, Tengara S, Ogawa H, Takamori K: Neurotrophin inhibits both the capsaicin-induced substance P release and the nerve growth factor-induced neurite outgrowth in cultured rat dorsal root ganglion neurons. *Clin Exp Dermatol.* 2008, in submitted.
- Tominaga M, Ogawa H, Takamori K: An *in vitro* evidence for penetration of sensory nerve fibers into basement membrane in the skin with intractable pruritus. *J Neurosci.* 2008, in submitted.
- 高森建二: 痒み 難治性痒みの発現メカニズム 乾燥、透折、アトピー性皮膚炎について. *日本皮膚科学会雑誌*, 118 巻 10 号, 1931-1939, 2008
- 高森建二, 熊谷裕生, 江畑俊哉, 鈴木洋通: kappa-オピオイド受容体アゴニストによる難治性掻痒の治療. *アレルギー免疫, 医薬ジャーナル社* 3, 74-79, 2008
- 高森建二, 種田研一, 富永光俊: アトピー性皮膚炎のバリア機能異常と痒みの関係. *アレルギーの臨床*. 28, 28-33, 2008
- 江畑俊哉, 熊谷裕生, 高森建二: 透析患者の痒みにオピオイド系薬剤は有効か?. *EBM皮膚疾患の治療, 中外医学社* 2008-2009, 76-81, 2008
- 高森建二: 名医が解説する症状から分かる病気の本, 角川SSコミュニケーションズ152-155, 2008
- 高森建二: 最近の話題. *Clinical Derma*, 1-2, 2008
- 松葉祥一, 高森建二: 薬剤性脱毛症とその治療. *Derma. No.* 145, 50-54, 2008
- 高森建二: かゆみへの包括的アプローチと抗ヒスタミン薬の役割. *PROGRESS IN MEDICINE*, Vol 27, No, 8, 9-12, 2008
- 高森建二: 痒みを科学するー特に内因性オピオイド mu/kappa系システムを中心にー. *感染・炎症・免疫, Vol 138*, 4, 82-86, 2008
- 高森建二: 冬季に注意を要する高齢者の皮膚疾患. *治療 治療, No.* 692, 34-39, 2008
- 佐藤英里, 松葉祥一, 高森建二: 汎発性脱毛症患者に生じた皮様嚢腫の1例. *皮膚の臨床*, 50巻3号, 430-431, 2008

2. 学会発表

Tominaga M, Takamori K: Mechanism of itch in atopic dermatitis-Involvement of opioid systems-. 5th Georg Rajka International Symposium on Atopic Dermatitis (5th ISAD), Kyoto, Japan, May 11-13 2008

Tominaga M, Takamori K: Involvement of keratinocyte-derived semaphorin 3A in epidermal innervation of atopic dermatitis. 5th International Investigative Dermatology (IID), Kyoto, Japan, May 14-17 2008

高森建二: 医療訴訟を防ぐために. 第71回日本皮膚科学会第817回東京地方会, 東京, Jan 19, 2008

高森建二: 難治性そう痒症の新たな展開. 第53回日本透析医学会学術集会, 神戸市, Jun 22, 2008

種田研一, 富永光俊, 根木治, 須賀康, 高森建二. 乾癬の痒みに関する研究—痒みを伴う乾癬皮疹における表皮内神経線維の関与—. 第23回日本乾癬学会学術大会, 旭川市, Sep 5-6, 2008

高森建二: ポーランド皮膚科学会及びポーランド科学アカデミー実験免疫学研究所での招待講演. ポーランド(ヴロツワフ), Sep 7-15, 2008

木村有太子, 松葉祥一, 水野優起, 千見寺貴子, 木下綾子, 金子礼志, 関川巖, 高森建二, 須賀康: エタネルセプトが奏功した難治性壞疽性膿皮症の2例. 第72回日本皮膚科学会東部支部学術大会, 秋田市, Sep 20-21, 2008

木村有太子, 松葉祥一, 千見寺貴子, 春名邦隆, 須賀康, 高森建二: アトピー性皮膚炎患者に対するロラタジン治療下における TARC, CTACK の治療マーカーとしての有用性の検討. 第58回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京, Nov 27-29, 2008

種田研一, 富永光俊, 根木治, 須賀康, 高森建二. 表皮内での Sema3A の発現の低下と, 表皮内神経伸長を認めたアミロイド苔癬. 第72回日本皮膚科学会東部支部学術大会, 秋田市, Sep 20-21, 2008

高森建二: 皮膚疾患の診断学の向上と治療学の確立. 第10回岐阜臨床皮膚科懇話会, 岐阜市, Jan 17, 2008

高森建二: 難治性痒みを制御する—特に透析を伴う痒みとアトピー性皮膚炎の痒みについて—. タリオンOD錠発売記念講演会, 宮崎県皮膚科医会, 仙台市, Apr 3, 2008

高森建二: 難治性痒みを制御する—特に透析を伴う痒みとアトピー性皮膚炎の痒みについて—. 第50回愛知県皮膚科医会総会, 名古屋市, May 10, 2008

高森建二: 難治性痒みを制御する—特に透析を伴う痒みとアトピー性皮膚炎の痒みについて—. 札幌市医師会五支部合同学術講演会, 札幌市, Aug 26, 2008

高森建二: 「乾燥肌を呈する疾患の痒み—老人性乾皮症と透析に伴う痒みについて—」, 北多摩皮膚科医学会学術講演会, 武蔵野市, Oct 15, 2008

高森建二: 「難治性痒みを制御する—アトピー性皮膚炎と透析に伴う痒みのメカニズムとその対策について—」, 城南区医師会学術講演会, Nov 12, 2008

高森建二: 難治性痒みを制御する—特に透析患者の痒みのメカニズムとその対策について—. 第53回神戸皮膚科臨床研究会, Dec 6, 2008

高森建二: 透析患者の痒みのメカニズムとその対策について, 香川県臨床工学技士会サテライトセミナー, 高松市, Dec 7, 2008

高森建二: 性感染症について, 第41回東総産婦人科医会講演会, 旭市, Dec 11, 2008

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 (特開 2008-107275)

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 (特開 2008-109898)

2. 実用新案登録

3. その他
高森建二: 肌の乾燥を防ぐ. クック&ライフ1月号, 8-9, 2008

高森建二: 寒冷じんましん (インタビュー記事). 月刊みずみ第497号, 2008

高森建二: 入浴後こまめに保湿剤を—高齢者に多い皮膚のかゆみ (インタビュー記事). 十勝新聞, Feb 4, 2008

高森建二: 乾燥性の皮膚トラブル (インタビュー記事). 月刊みずみ第504号, 2008

高森建二: 抗ヒスタミン薬抵抗性の難治性痒みにオピオイド系が関与. Medical Tribune Vol 41-42, Oct 9, 2008

高森建二: 肌のかゆみ (インタビュー記事). 読売新聞, Nov 22, 2008

紫外線療法のEBM

研究分担者 高森建二 順天堂大学医学部附属浦安病院 院長
研究協力者 松葉祥一 順天堂大学医学部附属浦安病院皮膚科 准教授

研究要旨

紫外線療法は慢性炎症性疾患やリンパ球増殖性疾患の治療に用いられ、有効であることが知られている。アトピー性皮膚炎に対しても、角質水分保持能の改善、表皮バリアー機能の回復、また皮疹部におけるランゲルハンス細胞やマスト細胞、リンパ球などの抑制、調節などの作用により有効であるとされ、ステロイド外用薬を含む第1選択治療が無効な症例、ないしはこれらの治療に抵抗を示す症例に対する第2選択治療として認知されている。一方、副作用として、急性皮膚炎症反応、発癌性、白内障、成長障害などがあり、習熟した専門医による適用の判断、施行が必要である。近年、従来からのPUVA療法に加えて、UVA1療法、Narrow-band UVB療法なども注目されている。ここでは、これらの治療法の有用性、副作用についてEBMの観点から、文献的に考察する。

A. 研究目的

アトピー性皮膚炎(AD)に対する紫外線療法の有用性と副作用についてEBMの観点から評価する。

B. 研究方法

1) 有益性

検索対象PubMed

検索法 (atopic dermatitis OR eczema)
AND (phototherapy OR
ultraviolet therapy OR PUVA OR
UV)
limits clinical trial, human
検索期間 前回の検索～2008年10月末まで

2) 有害性

検索対象PubMed

検索法 (skin cancer) AND (ultraviolet
therapy)
limits clinical trial, human
検索期間 前回の検索～2008年10月末まで

C. 研究結果

1) 有益性

抽出論文 30件

現在のところ、上記30件の論文のうち、18件の論文を検索の対象として採用し、内容を検討中である。

2) 有害性

抽出論文 25件

現在のところ、上記25件の論文のうち、4件の論文を検索の対象として採用し、内容を検討中である。上記1)の抽出論文からも、有害性についてもあわせて検討している。

D. 考察

現在、上記の論文について内容を検討中である。傾向として、有益性についてはNarrow-band UVB療法の報告が増加している点あげられる。また、有害性についてはアトピー性皮膚炎に対する紫外線療法のみでは報告が少ないため、乾癬に対する紫外線療法に関する報告も対象とし、内容を検討中である。今後はさらに、検索期間を延ばし、また日本語論文についても検索していく予定である。

E. 結論

上記の方法にて検索したところ、有益性については30件、有害性については25件の論文が抽出された。詳細な内容については現在検討中である。

F. 健康危険情報

紫外線療法には発癌性があり、慎重に適応を選んで施行すべきである。

抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬のEBMによる評価と
タクロリムス軟膏による軽快・維持療法の検討に関する研究

研究協力者 川上 民裕 (聖マリアンナ医科大学皮膚科准教授)
研究分担者 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対する治療に関して

(1)「アトピー性皮膚炎—よりよい治療のためのEBMとデータ集」における抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬のEBMによる評価

(2)タクロリムス軟膏によるアトピー性皮膚炎の軽快・維持療法の検討

(3)アトピー性皮膚炎患者の治療における保湿外用薬の痒みに対する評価の3つの研究を並行して行っている。アトピー性皮膚炎に対する抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬による治療の文献検索、集積を行い、EBMによる評価をしている。また、タクロリムス軟膏や保湿外用薬が、アトピー性皮膚炎、特にそのかゆみに与える影響を臨床研究している。これらの試験により、成人アトピー性皮膚炎患者治療での各治療の位置づけがより鮮明となり、臨床での応用が期待できる。

A. 研究目的

(1)「アトピー性皮膚炎—よりよい治療のためのEBMとデータ集」における抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬のEBMによる評価

アトピー性皮膚炎に対する抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬治療(抗ヒスタミン作用のあるもの)に関する文献の検索、集積を行い、その有効性と副作用についてEBMによる観点から評価する。

(2)タクロリムス軟膏によるアトピー性皮膚炎の軽快・維持療法の検討

従来、アトピー性皮膚炎の治療は副腎皮質ステロイド外用薬が中心であったが、近年、免疫外用調整薬のタクロリムス軟膏が加わり、治療の選択肢が広がった。タクロリムス軟膏は小児および成人のアトピー性皮膚炎皮疹及び痒みを改善することが報告されているが、治療による痒みの軽快率がどの程度であるのか、タクロリムス外用中止による痒みの再発率がどの程度あるのかについての詳細な報告はない。本研究では小児および成人のアトピー性皮膚炎の痒みと皮疹の重症度を、タクロリムス軟膏がどの程度軽快させるのか、治療中止によりどの程度再発するのかを調査する。

(3)アトピー性皮膚炎患者の治療における保湿外用薬の痒みに対する評価

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と定義されており、患者の多くはしばしばその痒みに苦しめられている。保湿外用薬はアトピー性皮膚炎の治療に広く用いられているが、痒みに対する効果があるかどうかは分かっていない。そこで、成人アトピー性皮膚炎患者で、ヘパリン類似物質含有外用薬、尿素含有外用薬、白色ワセリン、亜鉛華

軟膏、アズノール軟膏のいずれかの保湿外用薬を1か月以上使用している患者に、アンケート調査をし、保湿外用薬が痒みを抑制する効果があるかどうか等の意識調査を行う。併せて、アトピー性皮膚炎罹病期間や皮膚の重症度との関連を解析する。

B. 研究方法

(1)「アトピー性皮膚炎—よりよい治療のためのEBMとデータ集」における抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬のEBMによる評価

海外の文献は、PubMedから、英語論文で検索式として、(atopic dermatitis OR atopic eczema) AND antihistaminesを用いて検索する。本邦の文献は、医学中央雑誌のウェブ版から、検索式として、(皮膚炎-アトピー性/TH or アトピー性皮膚炎/AL) and ("Histamine Antagonists"/TH or 抗ヒスタミン薬/AL) を用いる。その後、得られた文献に更に吟味をかける。

(2)タクロリムス軟膏によるアトピー性皮膚炎の軽快・維持療法の検討

九州大学大学院医学研究院皮膚科学分野、古江増隆教授を中心とする多施設協同の臨床試験に参加する形で研究を行っている。

試験は2段階で実施する。

試験1では、痒みが30/100ポイント以上80/100ポイント以下の成人(16歳以上)及び小児(痒みスコアを表現し得る10歳以上15歳以下)のAD患者20名を対象にタクロリムス軟膏の2~4週間治療を実施し痒みが20ポイント以上低下した患者を軽快導入成功例とする。試験中、患者が判定する痒みを0から100までの番号を付したスケールで評価する。また2週間の間に痒みスコアが20ポ

イント以上低下しなかった患者は試験中止とする。

次に、試験1の軽快導入成功例を試験2に組み入れ、2群にランダム割付し、一方はタクロリムス軟膏外用継続群とし、他方は保湿剤のみの治療群とする。各対象患者を試験開始時に登録票に記入し、本臨床試験の臨床研究支援センターにFaxする。後日、臨床研究支援センターからFaxにて1群、2群の割り付けがなされる。試験期間中、患者による痒みスコアは毎日記載してもらう。医師によるSCORADは試験開始日、試験2の開始日は必ず採点する。痒みスコアは患者が毎日記載しているもので、痒みスコアが試験開始時より20ポイント以上増加した場合には、試験は中止としステロイド軟膏あるいはタクロリムス軟膏を外用するように指示する。脱落までの日数および脱落した人数を2群間で比較する。

(3)アトピー性皮膚炎患者の治療における保湿外用薬の痒みに対する評価

対象患者は、聖マリアンナ医科大学病院を受診した16歳以上の成人アトピー性皮膚炎患者で保湿外用薬を1か月以上使用している患者。対照とする保湿外用薬は、ヘパリン類似物質含有外用薬(ヒルドイド軟膏、ヒルドイドソフト、ヒルドイドローション、ピーソフテン軟膏)、尿素含有外用薬(ウレパール、セラチナミン、バスタロン)、白色ワセリン、亜鉛華軟膏、アズノール軟膏に限る。評価項目は、

- ・患者背景:性別、年齢、罹病期間、併用薬など
 - ・医師によるアトピー性皮膚炎の重症度評価
 - ・患者アンケート
- である。

(倫理面への配慮)

(2)、(3)試験についてプロトコルを作成し、院内倫理委員会に申請し、承認を得た。本試験では、患者のプライバシー保護のため、患者の全てのデータは症例登録番号、イニシャル、カルテ番号、生年月日で識別、同定、照会される。また、試験成績の公表などに関しても、患者のプライバシー保護に十分配慮する。データの二次利用は行わない。被験者のデータ等を病院外に出す場合は、個人情報管理者を置く。

C. 研究結果

(1)「アトピー性皮膚炎—よりよい治療のためのEBMとデータ集」における抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬のEBMによる評価

2004年4月以降の文献で、海外の論文からは、102文献が検索できたが、内容で絞り込みをし、5文献を抽出した。同様に、本邦の論文からは、382文献が検索でき、うち22文献を抽出した。これらから、ランダム化と記載があっても具体的なランダム化の方法の記載がない報告、二重盲検法となっても盲検化の方法の記載がない報告、比較対照がプラセボでない文献等を除いた。さらに、対象群10例以上、比較群10例以上、計20例以上の文献をとりあげたところ、海外で1文献、本邦で2文献を

選出した。今後、さらに期限までの文献を集積し、その後、対象となる薬剤別に結果を検討していく。以下が候補薬。

フマル酸クレマスチン、マレイン酸クロルフェニラミン、塩酸ヒドロキシジン、塩酸アゼラスチン、フマル酸ゲトチフェン、オキサトミド、塩酸エビナスチン、フマル酸エメダスチン、フマル酸ゲトチフェン、塩酸フェキソフェナジン、ベシル酸ペバトラスチン、塩酸オロバタシン、塩酸セチリジン、エバスタチン、ロラタジン、メキタジン、トシル酸スプラタスタなど

(2)タクロリムス軟膏によるアトピー性皮膚炎の軽快・維持療法の検討

データの集計および統計解析方法は、本試験を総括する九州大学大学院医学研究院皮膚科学分野、古江増隆教授が実施する。

(3)アトピー性皮膚炎患者の治療における保湿外用薬の痒みに対する評価

聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会に研究計画書を提出し、審議中である。認可され次第、試験を開始する予定である。

D. 考察

(1)「アトピー性皮膚炎—よりよい治療のためのEBMとデータ集」における抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬のEBMによる評価

今までのアトピー性皮膚炎に対する抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬の有効性に関する文献をまとめ、EBMを基盤とした考案をする。

(2)タクロリムス軟膏によるアトピー性皮膚炎の軽快・維持療法の検討

タクロリムス軟膏は、アトピー性皮膚炎の主要治療薬である副腎皮質ステロイド外用薬とは異なる、免疫調整外用薬であり、ホルモン作用による副作用がないことが評価されている。しかし、タクロリムス軟膏が痒みに対してどの程度の効力を発揮するのかは、まだはっきりとしたエビデンスが報告されていない。そこで、タクロリムス軟膏のアトピー性皮膚炎に対する効果を、特に痒みを中心に、検討したい。

(3)アトピー性皮膚炎患者の治療における保湿外用薬の痒みに対する評価

皮膚の最も外側にある角層は、角質細胞間脂質などの作用によって皮膚の保湿を維持している。アトピー性皮膚炎では、この作用が障害を受け、皮膚が乾燥し痒みを感じる。こうした皮膚の保湿を補給するのが保湿外用薬である。本試験により、アトピー性皮膚炎での保湿外用薬の効用を患者サイドから検証することで、今後のアトピー性皮膚炎治療に対する臨床応用を計りたい。

E. 結論

(1)「アトピー性皮膚炎—よりよい治療のためのEBMとデータ集」における抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬の

EBMによる評価

抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬のアトピー性皮膚炎に対しての有用性は、個々の薬剤によって多少異なり、ひとまとめに論じることは難しい。また、今までの報告でも統一された評価法がなく、メタアナリシスが困難である。比較的多くの文献で掻痒に対する visual analogue scale(VAS)が用いられていたが、このような評価法を含めて評価法に一定の基準ができれば、これらの薬剤の有用性についてまとまった見解をつくる礎になると考えられる。

(2)タクロリムス軟膏によるアトピー性皮膚炎の軽快・維持療法の検討

アトピー性皮膚炎患者にとって痒みは深刻な問題である。タクロリムス軟膏の効果を研究することで、アトピー性皮膚炎治療により幅広い選択が広がり、治療がより進歩する。本試験により、アトピー性皮膚炎に対するタクロリムス軟膏治療の幅が広がり、臨床での活用が期待できる。

(3)アトピー性皮膚炎患者の治療における保湿外用薬の痒みに対する評価

この研究から、保湿外用薬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. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
 2. 学会発表
- なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
 2. 実用新案登録
 3. その他
- 現在のところなし。

アトピー性皮膚炎における汗アレルギーの対策とスキンケアのEBMに関する研究

研究分担者 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

研究要旨

小児アトピー性皮膚炎患者における汗アレルギーの出現時期、汗が皮膚の悪化に及ぼす影響を明らかにするため、1~10歳児のアトピー性皮膚炎患者および健康者を対象に精製汗抗原に対するヒスタミン遊離試験（HRT）を行った。アトピー性皮膚炎患者43例では20例（47%）が汗に対するHRT陽性であり、対照健常児では17例中4例（24%）が陽性であった。また重症度別に分類すると重症例ほど汗抗原に対するHRT陽性頻度が高い傾向にあった。年齢階層別の検討では特に一定の傾向はなかった。

アトピー性皮膚炎におけるスキンケアの有用性に関し保湿外用剤およびシャワー浴、入浴の有効性を検討した臨床試験を文献的に検索した。アトピー性皮膚炎の寛解維持には保湿外用剤が有効であり、ステロイド剤の使用量を軽減できることが示された。また学校でのシャワー浴を行った検討では、重症度およびシャワー浴を実施する季節を選ぶことにより、効果的に皮膚症状を改善させることが示唆された。

I. アトピー性皮膚炎における汗アレルギーの解明と対策

A. 研究目的

アトピー性皮膚炎の治療において、原因・悪化因子に対する対策は、スキンケア、薬物療法と並ぶ三本柱のひとつである。学童期以降のアトピー性皮膚炎患者において汗は重要な悪化因子と考えられており、成人アトピー性皮膚炎患者では、自己汗皮内テスト、および精製汗抗原に対するヒスタミン遊離試験（HRT）により患者の7割から8割で汗に対する過敏性が証明されている。しかし小児においては、乳幼児における食物アレルギーについては解析が進められているものの、汗が成人と同様の機序で皮膚悪化に関与しているかは明らかにされていない。予備的検討では、小児における汗抗原に対する過敏性は成人に比べて頻度が低い傾向があり、生後どれくらいの時期より汗に対する過敏性を獲得するのかは、その対策のためにも興味ある命題である。

本研究では小児のアトピー性皮膚炎患者血球を用い、精製汗抗原によるHRTを行い、小児アトピー性皮膚炎患者の汗アレルギーの頻度を年齢層別、重症度に解析した。これによりアトピー性皮膚炎での汗アレルギー出現年齢、また小児アトピー性皮膚炎での皮膚悪化における汗アレルギーの関与を解明でき、食物以外で皮膚が悪化するアトピー性皮膚炎患者でのスキンケア、悪化因子対策に役立てることができると考えられる。

B. 研究方法

小児アトピー性皮膚炎患者、および対照健常児より採血を行い、精製汗抗原に対するHRT（乳幼児感作が多い卵白、牛乳、小麦、大豆、ヤケヒョウヒダニについても同時に測定する）、並びに血中総IgE濃度および血清TARC濃度の測定を行った。また精製汗抗原に対するHRTとアトピー性皮膚炎の重症度及び年齢との関連を検討した。

（倫理面への配慮）

当研究は広島大学学術室にて疫学研究の承認を得た（許可番号 疫-52）。

C. 研究結果

アトピー性皮膚炎患者は43名（1歳以上3歳未満：17例、3歳以上6歳未満：14例、6歳以上10歳未満：12例）、対照健常児は17例（1歳以上3歳未満：7例、3歳以上6歳未満：10例、6歳以上10歳未満：0例）を検討対象とした。アトピー性皮膚炎の重症度は軽症22例、中等症14例、重症7例であった。アトピー性皮膚炎群、対照群の平均血中IgE値はそれぞれ1693IU/ml、141IU/ml、TARC値はそれぞれ1502pg/ml、487pg/mlであった（表1）。

アトピー性皮膚炎患者43例では20例（47%）が汗に対するHRT陽性であり、対照健常児では17例中4例（24%）が陽性であった。また重症度別に分類すると軽症群では9例（40.9%）、中等症群では6例（42.9%）、重症群では5例（71.4%）が汗に対するHRTが陽性であり、重症例ほど頻度が高い傾向にあった（図1）。

年齢層別では、対象健常児では1歳以上3歳未満で

	アトピー性皮膚炎	健常人
総数	43	17
男女比	26 ; 17	7 : 10
年齢別数		
1-3歳	17	7
3-6歳	14	10
6-10歳	12	0
重症度		
軽症	22	
中等症	14	
重症	7	
IgE average	1693IU/ml	141IU/ml
TARC average	1502pg/ml	487pg/ml

表1

は7例中2例(29%)、3歳以上6歳未満では10例中2例(20%)が汗に対するHRTが陽性であった。

一方アトピー性皮膚炎群では1歳以上3歳未満では17例中6例(35.3%)、3歳以上6歳未満では14例中10例(71.4%)、6歳から10歳未満では12例中4例(33.3%)が汗に対するHRTが陽性であった。

D. 考察

小児アトピー性皮膚炎では、成人アトピー性皮膚炎患者より頻度は少ないが、約半数に汗に対する過敏性が証明された。また重症度毎の検討では軽症群より重症な患者群ほど汗に対するHRT陽性率が高い傾向があった。

小児においても汗は重要な悪化因子であり、皮疹の悪化を防ぐためには、症状に応じて食物アレルギー、環境アレルギーに加え、汗アレルギー対策も必要と考えられた。

年齢層別の検討ではHRT陽性頻度に一定の傾向はなく、更なる検討が必要と考えられた。

E. 結論

アトピー性皮膚炎では小児でも汗に対するアレルギーが認められ、成人同様、十分な汗対策が皮疹増悪を防ぐために重要と考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

高萩俊輔、秀 道広：アトピー性皮膚炎(汗が関与したと考えられるもの) Visual Dermatology 7(9):1002-1003, 2008

2. 学会発表

なし

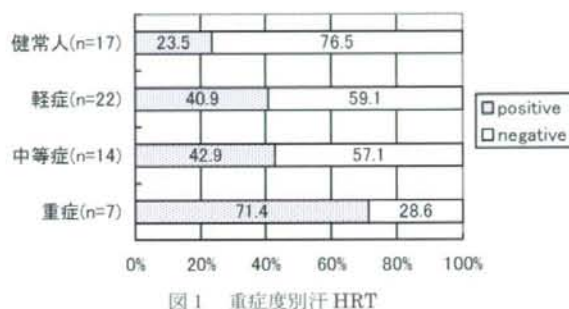


図1 重症度別汗HRT

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

II. アトピー性皮膚炎におけるスキンケアについてのEBMに関する研究

A. 研究目的

アトピー性皮膚炎におけるスキンケアの有用性のEBMを検討するため、保湿外用剤の有効性と安全性に関して行われた臨床試験を検索した。また皮膚の清潔を目的としたシャワー浴、入浴の有効性を検討した臨床試験も検索した。

B. 研究方法

2003年10月以降の文献を検索対象とした。

PubMedにて①atopic skin care、②atopic and emollient、③atopic and moisturizer、④emollient and TEWL、⑤atopic and bathingの検索式にclinical trialとhumanのlimitsをかけて得られた文献から目的に合った文献を収集した。医学中央雑誌では⑥アトピー性皮膚炎×スキンケア、⑦アトピー性皮膚炎×入浴の検索式に研究デザインとして「メタアナリシス、ランダム化比較試験、比較臨床試験、比較試験」の限定を加え検索した。

C. 研究結果

①の検索式では27件、②の検索式では25件、③の検索式では4件、④の検索式では6件、⑤の検索式では4件の文献が得られた。①-④で得られた文献はほとんどが重複しており、目的に合致したものは6件であった。また⑤で得られた文献で目的に合致したものは1件であった。さらに⑥で20件、

⑦で 10 件の文献が得られた。この中で目的に合致した文献は 13 件 (但し 1 件は PubMed で得られた文献と重複) であった。

本邦におけるアトピー皮膚炎に対する保湿外用剤の有効性の検討として、軽症のアトピー性皮膚炎患者 36 名を対象とし、ヘパリン類似物質含有製剤外用群、尿素製剤外用群およびワセリン外用群に振り分けたランダム化試験¹⁾が行われている。角層水分量経表皮水分喪失量、皮膚所見にて有効性の評価を行い、角質水分量はいずれの群も開始時に比べ高い角質水分量を示していた。なかでもヘパリン物質含有製剤外用群は、塗布 1 週間後、3 週間後に他剤に比べ有意に高い角質水分量を示していた

さらにアトピー性皮膚炎の寛解維持における保湿外用剤の有効性の検討を行った文献がみられた。Peserico らは²⁾ 252 例の重症アトピー性皮膚炎患者を寛解期に導入し、保湿外用剤のみを外用する群と、保湿外用剤に加え週 2 回メチルプレドニゾロン外用薬を併用する群にわたってランダム化試験を行った。彼らは皮膚炎が再発した時点をドロップアウトとし、2 群間の寛解維持期間を比較した。その結果 16 週間の観察期間中に寛解を維持できたのはステロイド併用群で 87.1%、保湿剤単独群で 65.8%であった。ステロイド併用群で有意に寛解期間が延長していたが、保湿剤のみでも 3 分の 2 の症例では寛解期間を保つことができたとも言える。また本邦では川島ら³⁾ は 65 名のアトピー性皮膚炎患者を対象とし、皮膚炎が沈静化後、2 週間 1 日 2 回ヘパリン類似物質含有製剤を塗布して、寛解が維持されたところでヘパリン類似物質含有製剤継続外用群と無処置群にランダムに割り付け、6 週間後までの皮膚炎の再発率を検討した。その結果ヘパリン類似物質含有製剤継続塗布群では 32 例中 28 例 (87.5%)、無処置群では 33 例中 20 例 (60.6%) に皮膚炎の再発がなく、継続塗布群に有意に寛解維持効果がみられた。すなわち、これらの文献ではアトピー性皮膚炎の寛解後、6-16 週を保湿外用剤のみで寛解維持できる確率は、約 60-80%の範囲であった。

また、ステロイド外用薬に保湿外用剤を併用することでステロイド外用薬の使用量を減少させることができるかの検討もあった。Grimalt らは 1 歳から 12 歳までの中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者 173 例を対象に、ステロイド外用薬と保湿外用剤を併用する群と、ステロイド外用薬のみで保湿剤を併用しないコントロール群に振り分け、6 週間のステロイド外用薬使用量と皮疹の重症度につきランダム化試験を行った⁴⁾。その結果、保湿剤併用のステロイド外用薬使用量はコントロール群と比較し有意に少なかった。また 3 週目に中等症から重症の皮膚乾燥を呈した患者数はコントロール群より保湿剤併用群の方が有意に少なかった。すなわちステロイド

外用薬に保湿外用剤を併用することでステロイド外用薬の使用量を減少させ、さらにステロイド外用薬単独より保湿剤を併用するほうが皮膚の乾燥症状を軽減できることが示された。

シャワー浴については、学校でのシャワー浴実施の効果を検討した報告が 2 件見られた。いずれも本邦における検討であった。一つは小学生のアトピー性皮膚炎患者を対象にした検討で⁵⁾、5 月から 8 週間微温水による全身のシャワー浴を実施し、保護者または養護教諭により皮膚症状の評価を行った。シャワー浴が遂行できた 14 例と、遂行できなかった (8 週間の間に 2 回以下のシャワー浴しかできなかった) 6 例を比較し、シャワー浴群ではシャワー開始後 8 週目で症状スコアの有意な改善がみられたが、シャワー非使用群では有意な改善はなかった。別の報告では中等症以上のアトピー性皮膚炎を対象として、皮膚科医により学校でのシャワー浴の効果を検討した⁶⁾。小学校 1 年生から中学校 2 年生までの患者 58 名をシャワー非実施群、シャワー 4 週間実施群、前半または後半の 2 週間のみシャワー実施群に割り付け、9 月初めの開始時、2 週間後、9 月末ないし 10 月初めの 4 週間後の時点で評価を行った。その結果シャワー浴 4 週間実施群のみ開始時と比較し有意な改善がみられた。さらに重症度別に検討すると、シャワー浴の効果は重症以上の群で明らかであった。

D. 結論

アトピー性皮膚炎の寛解維持には保湿外用剤が有効であり、ステロイド剤の使用量を軽減できることが示された。また学校でのシャワー浴を行った検討では、重症度およびシャワー浴を実施する季節を選ぶことにより、効果的に皮膚症状を改善させることが示唆された。

E. 文献

- 1) 川島 眞他：日皮会誌 117：969-977, 2007
- 2) Peserico A et al：Br J Dermatol 158：801-807, 2008
- 3) 川島 眞他：日皮会誌 117：1139-1145, 2007
- 4) Grimalt R et al：Dermatology 214：61-67, 2007
- 5) 望月博之他：日小皮会誌 107：1342-1346, 2003
- 6) 亀好良一他：アレルギー 57：130-137, 2008

F. 研究発表

1. 論文発表

信藤 肇、高萩俊輔、秀 道広：アトピー性皮膚炎とスキンケア アレルギーの臨床 28(13)：1131-1134, 2008