

200934016A

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21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 古江 増隆

平成22（2010）年3月

# 目 次

## I. 総括研究報告書(平成21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21年度)

アトピー性皮膚炎の痒みと炎症の機序の解明と、 治療の開発、紫外線療法の EBM 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、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 保湿外用薬のアトピー性皮膚炎のかゆみに対する効果の研究 -----	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に関する研究 -----	20
研究分担者 遠山正彌	

マウスモデルを用いた搔痒発現機序の解析と天然物を対象とした搔痒抑制物質の探索 -- 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の EBM 評価

及び痒み制御に関する臨床研究 ----- 27

研究分担者 大矢幸弘

研究協力者 二村昌樹、成田雅美、津村由紀、福家辰樹

アトピー性皮膚炎の痒みと炎症の機序の解析と食物アレルギー除去療法の EBM に関する研究

その1 「かゆみ」のある小児患者の保護者における治療行動の調査 ----- 30

その2 食物アレルギー除去療法の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

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に関する研究 ----- 34

アトピー性皮膚炎の EBM からみた民間療法の評価に関する研究 ----- 37

研究分担者 中村晃一郎

研究協力者 佐伯秀久、滝口光次郎

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 ----- 40

研究分担者 天谷雅行

研究協力者 海老原 全、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 ----- 43

研究分担者 玉利真由美

研究協力者 広田朝光

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 -----	47
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 -----	49
研究分担者 古庄憲浩	
研究協力者 澤山泰典、村田昌之、貝沼茂三郎、岡田享子、谷合啓明、大西八郎 迎 はる、古賀恒久、海野麻美、永楽訓三、居原 毅	
マウス皮膚炎モデルを用いた、皮膚炎・搔破行動・表皮内神経伸長に関連に関する研究 --	52
研究分担者 竹内 聡	
研究協力者 江崎仁一	
本土・琉球クラスターにおけるアトピー関連遺伝子の探索に関する研究 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 -----	54
研究分担者 古江増隆	
研究協力者 竹内 聡、江崎仁一、吉村映里、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、佐伯秀久、野口恵美子、藤本 学 羽白 誠、秋山一男、中澤卓也、幸野 健	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	57
IV. 研究成果の刊行物・別刷 -----	60

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と患者QOLの改善のためには、増悪因子でもある“炎症性痒みメカニズム”の研究が重要である。そこで我々は免疫・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ながら、種々の既存治療薬の抗かゆみ効果やその位置づけ、汗アレルギーの関与などを検討した。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、一部は機能解析のため遺伝子改変マウスを作成中である。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、2010年度中に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(広島大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学教授)、佐伯秀久(東京大学大学院医学系研究科皮膚科学講師)、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科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准教授)、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(九州大学病院皮膚科助教)

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)、種田研一(順天堂大学医学部附属浦安病院皮膚科)、川上民裕(聖マリアンナ医科大学皮膚科准教授)、信藤肇(広島大学大学院医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)、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)、二村昌樹(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)、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)、津村由紀(国立成育医療センター第一専

門診療部アレルギー科レジデント)、林啓一(国立成育医療センター第一専門診療部アレルギー科臨床研究員 上海国際クリニック院長)、福家辰樹(国立成育医療センター第一専門診療部アレルギー科臨床研究員 浜松医科大学小児科助教)、滝口光次郎(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(慶應義塾大学医学部生命情報学センター教授)、広田朝光(理化学研究所ゲノム医科学研究センターリサーチアシリエイト)、林純(九州大学大学院感染環境医学分野教授)、澤山泰典(九州大学病院総合診療科)、村田昌之(九州大学病院総合診療科)、貝沼茂三郎(九州大学大学院感染環境医学)、岡田享子(九州大学病院総合診療科)、谷合啓明(九州大学病院総合診療科)、大西八郎(九州大学大学院感染環境医学)、迎はる(九州大学大学院感染環境医学)、古賀恒久(九州大学大学院感染環境医学)、海野麻美(九州大学大学院感染環境医学)、永楽訓三(九州大学大学院感染環境医学)、居原毅(九州大学大学院感染環境医学)、城戸真希子(九州大学大学院医学研究院皮膚科学)、江崎仁一(九州大学大学院医学研究院皮膚科学大学院生)、吉村映里(国立病院機構九州医療センター皮膚科)、秋山一男(国立病院機構相模原病院院長)、中澤卓也(国立病院機構相模原病院臨床研究センター)、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)、吉村恵(熊本保健科学大学大学院保健科学研究科教授)、蜂須賀淳一(唐津赤十字病院皮膚科副部長)

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](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、治療薬の明確な効能・効果をエビデンスレベル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、アトピー性皮膚炎研究の新しい突破口を開くべく、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(古江他)、合併症(古江他)、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10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(古江他)、2)アトピー性皮膚炎治療における保湿外用薬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)ステロイド外用薬のかゆみ制御、6)小児患者の保護者の治療行動(浜崎)、7)アトピー性皮膚炎と痒みと炎症の機序の解明(古江)、8)アトピー性皮膚炎と痒みと炎症の機序の解明(高森)、9)皮膚の損傷治癒と神経再生(遠山)、10)マウスモデルを用いた搔痒発現機序の解析と天然物を対照とした搔痒抑制物質の探索(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。

11)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)、12)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)、13)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)、14)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(古庄、古江、佐伯他)

### (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)「かゆみをやっつけよう」ウェブサイトは300件/日程度、また「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」ウェブサイトは150件/日程度の一般のプロバイダ経由を中心に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。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か非常に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。現在までに、2003年10月以降の追加文献として、漢方療法(11件)、各種合併症(31件を拡大再査中)、環境アレルゲン(23件)、シクロスポリン内服療法(5件)、

心身医学療法(20件)、紫外線療法(31件)、抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬(10件)、スキンケア(12件)、タクロリムス外用療法(30件)、ステロイド外用療法(29件)、食物アレルギー除去療法(9件)、民間療法(11件)の該当論文が候補として挙がっている。

### (3)かゆみの臨床・基礎的な解析

1)アトピー性皮膚炎患者のタクロリムス軟膏のプロアクティブ療法による痒みの軽減効果について調査し、タクロリムス軟膏の追加使用で患者の44/68例(64.7%)でかゆみが低減し、そのかゆみ軽減患者を保湿薬とタクロリムス軟膏継続群(プロアクティブ群)に分けたところ、同継続群では有意にかゆみの再発率が減っていた。2)アトピー性皮膚炎治療において、保湿薬は軽症例のアトピーでより抗かゆみ効果を発揮することがわかった。3)抗ヒスタミン薬投与の4週間投与により、アトピー性皮膚炎の重症度マーカーであるTARCケモカイン産生の抑制やSCORADが改善した。また、アトピー性皮膚炎とIL-7R $\alpha$ やIL-8との遺伝子多型との関連は見られなかった。4)発汗は小児における重要な痒みと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の血球を用いて精製汗抗原によるヒスタミン遊離テスト(HRT)を行った。アトピー性皮膚炎患者82例では36例(44%)が汗に対するHRT陽性であり、対照健常児では26例中4例(15%)の陽性に止まった。また重症例ほど頻度が高い傾向にあった。5)長期フォローのアトピー性皮膚炎患者で皮疹が良い状態を維持する“プロアクティブ療法”と、悪くなったら治療を再開する“リアクティブ療法”を比較したところ、プロアクティブ療法群では対照群とステロイドの使用量は同程度にもかかわらず、悪化しても重症度が低く、身長伸びも良く、IgEが改善し、牛乳と卵のアレルギー指標も著明に減少した。痒み対策にと止まらず、食物アレルギー対策としてもこのプロアクティブ療法の有用性が可能性が示唆された。6)佐賀市でのアンケート調査で、小児アトピー性皮膚炎患者の保護者は治療情報を医師から直接得ることが多かった。かゆみのホームページの利用促進のため、今後同市での利用推進活動が必要と思われた。7)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。精製ダニ抗原塗布を用いたアトピー性皮膚炎モデルのNC/Ngaマウスの皮膚炎モデルで、タクロリムスをコントロールに条件設定を行い、0.2%の濃度で充分との結論をえた。8)アトピーの痒みに関連しているNGFを介した表皮内への神経伸長に必要な“神経終末による表皮基底膜の通過”のメカニズムにおいて、マトリゲルコート上のボイデンチェンバー基底膜モデルを用いた培養神経細胞実験で、NGF誘導性のMMP2が基底膜構成蛋白の分解し、表皮内神経伸長を招く可能性が示された。この現象にはMT5-MMPやTIMP2が関連し、神経阻害因子Sema3Aにて変調されることがわか

った。9)NGFはp75受容体を介して損傷表皮の再生を促し、感覚神経のsproutingを引き起こすが、p75と機能的相関のあるカリクレイン(Klk)8のノックアウトマウスをもちいた実験では、Klk8発現が上昇してAP2 $\alpha$ 減少とKeratin10の上昇を起し、炎症皮膚の表皮肥厚が引き起こされる可能性を示した。10)アトピー性皮膚炎の症状発現にも関連があるダニ抗原で発症するNC/Ngaマウスの皮膚炎形成にLPSが一定の役割を果たしていること、さらにタクロリムスやシクロスポリンは皮膚での起痒物質サブスタンスP量を抑制することがわかった。

### (4)アトピー性皮膚炎の遺伝子解析研究

11)SNPタイピングシステムを用いた77家系111罹患同胞対287人の全ゲノム連鎖解析と別の症例対照研究(症例380名、対照934名)の両方で選ばれた候補遺伝子Smad3のノックアウトマウスを作成した。12)近年アトピーとの関連で注目されるTh2サイトカインMacrophage-derived chemokines(MDC)の遺伝子多型解析を第1集団(アトピー性皮膚炎患者561名、非アトピー性皮膚炎患者1009名)および第2集団(アトピー性皮膚炎患者999名、非アトピー性皮膚炎患者1002名)について検討を行なったところ、アトピー性皮膚炎発症との間に有意な相関を認めた(P=0.000035)。また、最近注目のTh17細胞より分泌されるIL-22の遺伝子多型はアトピー性皮膚炎との相関は見られなかった。13)かゆみ神経伸長抑制因子のSema3A遺伝子多型はアトピー性皮膚炎患者や総IgE値との相関は見られなかった。14)これまでに石垣島コホート研究に加え、現在、九州大学130名、東京大学117名、慶応大学203名のサンプル採取および背景情報を取得した。

### 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)タクロリムス軟膏の抗かゆみ効果、2)軽症例での保湿剤抗痒み効果、3)抗ヒスタミン作用薬の補助的な重症度(TARC、SCORAD)抑制効果、5)ステロイドのプロアクティブ療法による再発重症度の抑制、小児の成長促進(またはアトピーによる成長障害除去)の効果とさらには食物アレルギーの改善の可能性が確認された。また、4)小児アトピー性皮膚炎のかゆみへの汗アレルギーの関連は治療のターゲットとなり得ると思われる。

痒みの基礎的研究では、7)、10)の搔破行動モデルを用いての新たな搔破行動抑制物質の探索可能性やタクロリムスのより詳細な抗かゆみメカニズムが明らかとなってきた。8)、9)では痒みに関連する表皮内神経伸

張の始まりに、NGF 誘導性の蛋白分解酵素 MMP2が関与し、複雑な調節系を経て表皮内神経伸長を制御していること、klk8 の皮膚炎下での表皮肥厚への関与の可能性の示唆など、かゆみ治療に応用の可能性のある非常に新規なメカニズムが発見された。アトピー性皮膚炎では家族内発症など、その遺伝性がかねがね指摘されていたが、11)罹患同胞対法や症例・対照遺伝子研究により同定された Smad3 遺伝子のノックアウトマウスによる機能解析の始まりや12)複数・多人数の症例対照遺伝子研究による Th2 アレルギー関連疾患関連候補因子 MDC の同定、13)かゆみ神経抑制因子の Sema3A の遺伝子多型解析の試みなど、非常に興味深い。14)更なる正確な解析のため、九州大、東京大、慶応大を中心に現在もサンプル収集を行っている。

## 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、さらなる国民の医療と生活の質の向上に貢献すると思われる。

## 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(EBM 調査より)。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Furue M, Takeuchi S

Topical tacrolimus as treatment of atopic dermatitis  
Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology 2;  
161-166;2009

Hosokawa C, Takeuchi S, Furue M

Severity scores, itch scores and plasma substance P  
levels in atopic dermatitis treated with standard topical  
therapy with oral olopatadine hydrochloride  
Journal of Dermatology 36;185-190;2009

Hachisuka J, Takeuchi S, Kido M, Fukiwake N, Furue M

Severity of disease, rather than xerosis, correlates with  
pruritus in patients with atopic dermatitis.  
The International Society of Dermatology 48;374-378;  
2009

Saeki H, Furue M, Furukawa F, Hide M, Ohtsuki M,  
Katayama I, Sasaki R, Suto H, Takehara K.

Guidelines for management of atopic dermatitis  
Journal of Dermatology 36;563-577;2009

古江増隆

ステロイド外用薬

アレルギーの臨床 29(5) ;397-403;2009

古江増隆

アトピー性皮膚炎治療の考え方

日本医事新報 4447;56-61;2009

古江増隆

ステロイド外用薬の使い方:コツと落とし穴

アレルギー 58(5) ;491-497;2009

古江増隆

アトピー性皮膚炎に対する早期介入を行っても喘息を  
発症してしまうと聞きましたが本当ですか?

Q&Aでわかるアレルギー疾患 5(2) ;197-199;2009

五十嵐敦之、中川秀己、瀧川雅浩、古江増隆、大槻マ  
ミ太郎、川島眞、佐伯秀久、竹原和彦、秀道広、古川福  
実、両角國男

アトピー性皮膚炎治療におけるシクロスポリンMEPCの  
使用指針

臨床皮膚科 63(13) ;1049-1054;2009

竹内聡、古江増隆 アレルギーの臨床:この20年の進  
歩と今後の展望 アレルギー性皮膚疾患:今後の展望  
アレルギーの臨床 (総説)2010

Takeuchi S, Yasukawa F, Furue M, Katz SI. Collared  
mice: A model to assess the effects of scratching. J  
Dermatol Sci. 2010 Jan;57(1):44-50.

竹内聡、古江増隆. 痒みのメカニズムと制御に迫る。痒  
みの制御とその可能性 ―痒み治療の新展開―アレル  
ギーの臨床 2009年9月号(総説)

大場純奈、竹内聡、城戸真希子、蜂須賀淳一、細川知  
聡、大日輝記、古江増隆 アトピー性皮膚炎患者はかゆ  
みをどう感じているか? ―九州大学病院皮膚科におけ  
るアンケート調査―

### 2. 学会発表

Furue M. 5th International Workshop for the Study of  
ItchPrevalence of atopic dermatitis in Japan,  
2009/10/27

Furue M. Special Lecture: Atopic dermatitis;  
epidemiological, fundamental and practical  
approach ,The 61st Annual Spring Meeting of Korean  
Dermatological Association, Jeju, Korea,2009/4/15-16



古江増隆. 抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬による早期介入, シンポジウム アトピー性皮膚炎の治療2009, 第72回日本皮膚科学会東京支部学術大会, 2009/2/22

古江増隆. アトピー性皮膚炎, イーブニングセミナーADフォーラム, 第108回日本皮膚科学会総会, 2009/4/24-26

古江増隆. 薬剤アレルギー(薬疹), 専門医教育セミナー, 第35回日本アレルギー学会春季大会, 2009/6/4-6

古江増隆. アトピー性皮膚炎の Natural history と intervention, シンポジウム: アレルギー疾患の Natural history を変えることは可能か?, 第49回日本呼吸器科学会, 2009/6/12

古江増隆. 教育講演: アトピー性皮膚炎; 石垣島乳幼児コホート(KIDS since 2001)より, 第59回日本アレルギー学会秋季学術大会, 2009/10/29

竹内聡. かゆみから見たアトピー性皮膚炎の治療 2009 長崎県中央皮膚科医研究会講演会 平成22年1月23日 諫早

Satoshi Takeuchi<sup>1\*</sup>, Hidehisa Saeki<sup>2</sup>, Shoji Tokunaga<sup>3</sup>, Hideshi Torii<sup>4</sup>, Koichiro Nakamura<sup>5</sup>, Yoshinao Soma<sup>6</sup>,

Michihiro Hide<sup>7</sup>, Rikako Sasaki<sup>8</sup>, Yukihiro Ohya<sup>9</sup>, Makiko Kido<sup>1</sup>, Masutaka Furue<sup>1</sup>. A randomized, multicenter trial of topical tacrolimus for treatment of pruritus in patients with atopic dermatitis 5<sup>th</sup> International Workshop for the Study of Itch, Oct. 27<sup>th</sup>, 2009 (Chin-zan-so, Tokyo)

竹内聡. :アトピー性皮膚炎の治療におけるかゆみの制御

第61回皮膚科学会西部支部学術大会 ランチョンセミナー平成21年10月25日 別府国際コンベンションセンター

竹内聡. テーマ:かゆみから見たアトピー性皮膚炎の治療 第108回日本皮膚科学会総会 教育講演 38 平成21年4月26日 福岡国際会議場

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

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）  
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、表皮内神経線維の増生による痒み閾値の低下が推定される。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通過する必要がある。本研究では、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）に着眼し、神経線維の基底膜侵入メカニズムの解明を目指した。我々が考案したユニークなボイデンチャンバ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った。さらに、proMMP-2の活性化には、MT5-MMP、TIMP-2が関与することが示唆された。また、MMP-2発現は、Sema3AおよびMMP-2自身のECM基質成分によって変調した。このような複雑な制御下で、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ている。

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、セ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に着眼し、ボイデンチャンバ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。加えて、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

マトリゲルをボイデンチャンバーのメンブレン（pore size 0.4  $\mu\text{m}$ ）にコートし、その上にラットDRG細胞を撒いた。このボイデンチャンバーを24 well plate に置き、ボイデンチャンバー内の培地には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、その後、ボイデンチャンバ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 MMP-2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、ボイデンチャンバ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、MMP-2インヒビターをボイデンチャンバー

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-2 の関与について検討した。

### 3. MMP-2の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MMP-2 蛋白及び活性の局在を解析した。

### 4. DRG細胞におけるproMMP-2活性化分子群の発現及び局在検討

マトリゲルをコートしたボイデンチャンバー培養系において、DRG細胞でのproMMP-2の活性化に関与する分子群 (MT1-MMP、MT5-MMP、TIMP-1、-2) の発現および局在を定量的RT-PCR、免疫染色法で検討した。

### 5. 神経線維のマトリゲル侵入に対するSemaphorin 3A (Sema3A) 影響

NGFとSema3Aの両方を添加したボイデンチャンバー培養系を用いて、マトリゲルを通過した神経線維数を既述した方法で測定した。また、Sema3AのMMP-2、MT5-MMP 発現に対する影響について定量的RT-PCR法で検討した。

### 6. Extracellular matrix (ECM) 成分のMMP-2 発現に対する影響

種々のECM成分でコートされたボイデンチャンバー培養系で培養したDRG細胞からRNAを調製し、MMP-2プライマーを用いて、定量的RT-PCRを行った。

## C. 研究結果

1. ボイデンチャンバー培養系において、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、マトリゲルを通過した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NGF濃度勾配による神経線維のマトリゲル通過を濃度依存的に抑制した。
2. 定量的RT-PCR解析の結果、NGF濃度勾配により、DRG細胞でのMMP-2 mRNAの発現が増加した。さらに、ボイデンチャンバー培養系に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. DRG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、ボイデンチャンバ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。

4. NGFは、DRG細胞でのMT5-MMP、TIMP-2 mRNAの発現を誘導した。また、これら分子はMMP-2とともにDRG細胞の成長円錐に局在した。

5. ボイデンチャンバー培養系において、プレート内培地へのSema3A 添加は、NGFによって誘導されたマトリゲル通過神経線維の数を有意に減少させた。また、この培養系において、Sema3AはDRG細胞でのMMP-2、MT5-MMP mRNAの発現増加を抑制した。

6. ECMのMMP-2 発現に対する影響を定量的RT-PCRで検討した結果、NGFによるMMP-2の発現増加は、MMP-2 自身の基質であるIV型コラーゲン、ラミニン、フィブロネクチンにより増強された。一方、ポリ-D-リジン、I型コラーゲンではこのようなMMP-2の発現増強は確認されなかった。

## 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、MMP-2自身の基質であるECM成分によってDRG細胞でのMMP-2発現が増強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。また、細胞膜上でのproMMP-2の活性化に、MT5-MMP、TIMP-2分子が関与することが示唆された。

加えて、神経反発因子であるSema3Aは、NGFによって誘導されたMMP-2、MT5-MMP発現を抑制することでMMP-2を介する神経線維の基底膜侵入を抑

制することが示唆された。

#### E. 結論

NGF 誘導性 MMP-2 は、神経線維の成長円錐に局在し、活性型となる。この proMMP-2 の活性化には、MT5-MMP、TIMP-2 が関与することが示唆された。また、MMP-2 発現は、Sema3A および ECM 基質成分によって変調した。このような複雑な制御下で、成長円錐の膜結合型 MMP-2 は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

Tengara S, Tominaga M, Kamo A, Taneda K, Negi O, Ogawa H, Takamori K. Keratinocyte-derived anosmin-1, an extracellular glycoprotein encoded by X-linked Kallmann syndrome gene, is involved in modulation of epidermal nerve density in atopic dermatitis. *J Dermatol Sci*. 2010, Revised.

Kumagai H, Ebata T, Takamori K, Muramatsu T, Nakamoto H, Suzuki H. Effect of a novel kappa-receptor agonist, nalfurafine hydrochloride, on severe itch in 337 haemodialysis patients: a Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nephrol Dial Transplant*. 2010, in press.

Nozawa K, Fujishiro M, Kawasaki M, Kaneko H, Iwabuchi K, Yanagida M, Suzuki F, Miyazawa K, Takasaki Y, Ogawa H, Takamori K, Sekigawa I. Connective tissue growth factor promotes articular damage by increased osteoclastogenesis in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2010, in press.

Iwabuchi K, Nakayama H, Iwahara C, Takamori K. Significance of glycosphingolipid fatty acid chain length on membrane microdomain-mediated signal transduction. *FEBS Lett*. 2010, in press.

Tominaga M, Takamori K. Recent advances in pathophysiological mechanisms of itch. *Expert Rev Dermatol*. 2010, in press.

Taneda K, Tominaga M, Tengara S, Ogawa H, Takamori K. Neurotrophin inhibits both capsaicin-induced substance P release and nerve growth factor-induced neurite outgrowth in cultured rat dorsal root ganglion neurons.

*Clin Exp Dermatol*. 35: 73–77, 2010

Yamatoya K, Yoshida K, Ito C, Maekawa M, Yanagida M, Takamori K, Ogawa H, Araki Y, Miyado K, Toyama Y, Toshimori K. Equatorin: identification and characterization of the epitope of the MN9 antibody in the mouse. *Biol Reprod*. 81: 889–97, 2009

Kawasaki M, Sekigawa I, Nozawa K, Kaneko H, Takasaki Y, Takamori K, Ogawa H. Changes in the gene expression of peripheral blood mononuclear cells during the menstrual cycle of females is associated with a gender bias in the incidence of systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 27: 260–6, 2009

Nozawa K, Ikeda K, Satoh M, Reeves WH, Stewart CM, Li YC, Yen TJ, Rios RM, Takamori K, Ogawa H, Sekigawa I, Takasaki Y, Chan EK. Autoantibody to NA14 is an independent marker primarily for Sjogren's syndrome. *Front Biosci*. 14: 3733–9, 2009

Shirai Y, Yoshitake H, Maruyama M, Takamori K, Ogawa H, Hasegawa A, Araki Y. Distribution of molecular epitope for Ts4, an anti-sperm auto-monoclonal antibody in the fertilization process. *J Reprod Dev*. 55: 240–6, 2009

Tominaga M, Kamo A, Tengara S, Ogawa H, Takamori K. *In vitro* model for penetration of sensory nerve fibers on a Matrigel basement membrane: Implications for possible application to intractable pruritus. *Br J Dermatol*. 161: 1028–1037, 2009

Sakai K, Akiyama M, Yanagi T, McMillan JR, Suzuki T, Tsukamoto K, Sugiyama H, Hatano Y, Hayashitani M, Takamori K, Nakashima K, Shimizu H. ABCA12 is a major causative gene for non-bullous congenital ichthyosiform erythroderma. *J Invest Dermatol*. 129: 2306–9, 2009

Tominaga M, Ogawa H, Takamori K. Histological characterization of cutaneous nerve fibers containing gastrin-releasing peptide in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 129: 2901–2905, 2009

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*. 55: 40–46, 2009

Tominaga M, Takamori K. The penetartion mechanisms

of nerve fibers into the epidermis of atopic dermatitis. J Environ Dermatol Cutan Allergol. Vol. 3 No.2: 70-77. 2009

Hosokawa R, Deng X, Takamori K, Xu X, Urata M, Bringas P Jr, Chai Y. Epithelial-specific requirement of FGFR2 signaling during tooth and palate development. J Exp Zool, Mol Dev Evol, 312B (4), 343-350, 2009

富永光俊. オピオイドと痒み. 日本皮膚科学会雑誌. 119 (13), 2502-2505, 2009

富永光俊、種田研一、高森建二. 表皮内神経と痒み. アレルギーの臨床. Vol. 29, No. 10, 27-32, 2009

## 2. 学会発表

Takamori K, Tominaga M, Taneda K, Negi O: Regulation of itch in atopic dermatitis-Involvement of Sema3A-. 10<sup>th</sup> International Congress of Dermatology, Czech, May 21, 2009

Tominaga M, Takamori K. Implications for peripheral opioid systems to pruritus. 5<sup>th</sup> International Workshop for the Study of Itch, Tokyo, Japan October 25-28, 2009

Tengara S, Tominaga M, Takamori K: Epidermal nerve density is modulated by keratinocyte-produced anosmin-1. 5<sup>th</sup> International Workshop for the Study of Itch, Tokyo, Japan October 25-28, 2009

Taneda K, Tominaga M, Negi O, Kamo A, Tengara S, Ogawa H, Takamori K: Evaluation of epidermal nerve density and opioid receptor levels in

psoriatic itch. 5<sup>th</sup> International Workshop for the Study of Itch, Tokyo, Japan October 25-28, 2009

富永光俊. オピオイドと痒み. 第 108 回日本皮膚科学会総会, 福岡, 2009 年 4 月

富永光俊、高森建二. アトピー性皮膚炎マウスにおけるガストリン放出ペプチド含有神経の組織学的特性化. 第 19 回国際痒みシンポジウム, 大阪, 2009 年 10 月

富永光俊、高森建二. *In vitro* model for penetration of sensory nerve fibers on a Matrigel basement membrane: Implications for possible application to intractable pruritus. 第 34 回日本研究皮膚科学会, 福岡, 2009 年 12 月

種田研一、富永光俊、根木治、加茂敦子、Suhandy Tenggara、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 64 回日本皮膚科学会山梨地方会, 山梨, 2009 年 12 月

H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)

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 (特願 2006-292273 号)

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 (特願 2006-295459 号)

## 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 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

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、Excimer Laser による治療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

検索対象 PubMed 医中誌

検索期間 2009 年 9 月末まで

#### 1) 有益性

PubMed (atopic dermatitis OR eczema) AND (phototherapy OR ultraviolet therapy OR PUVA OR UV)

limits clinical trial, human

医中誌 (アトピー性皮膚炎) AND

(PUVA OR 光線療法 OR 紫外線療法)

Limits ランダム化比較試験,

準ランダム化比較試験, 比較研究 ヒト

#### 2) 有害性

PubMed (skin cancer) AND (ultraviolet therapy) limits clinical trial, human

医中誌 (光線療法 OR PUVA) AND 皮膚癌 AND

有害事象

limits ランダム化比較試験,

準ランダム化比較試験, 比較研究, ヒト

### C. 研究結果

1) 有益性 抽出論文 49 件

現在のところ、上記 49 件の論文のうち、25 件の論文を検索の対象として採用し、内容を検討。

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、6 件の論文を検索の対象として採用し、内容を検討。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。

### D. 考察

上記の論文について内容を検討した。傾向として、有益性については Narrow-band UVB 療法や UVA1 療法、Excimer Laser 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、内容を検討した。今後はさらに、検索期間を延ばし検索していく予定である。

### E. 結論

(1) PUVA 療法は重症アトピー性皮膚炎に対しては UVB 療法より優れた効果を発揮する。(2) UVB 療法は中等症アトピー性皮膚炎には有効である。(3) Narrow-band UVB 療法は中等症から重症アトピー性皮膚炎に有効である。(4) Narrow-band UVB 療法と UVA1 療法は同等に有効な効果を示す。(5) UVA/UVB 混合照射単独群より外用併用群の方が効果が早く、UVB の照射量が減少する。(6) 高照射量 UVA1 は急性増悪したアトピー性皮膚炎に対しステロイド外用薬と同等の効果を示す。(7) 中等度照射量 UVA1 療法は高照射量 UVA1 療法と同等に有効である。(8) 紫外線療法には発癌性があり、特に有棘細胞癌とメラノーマの発症は照射回数、総照射量に依存する。

### 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。

## 抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬のEBMによる評価と 保湿外用薬のアトピー性皮膚炎のかゆみに対する効果の研究

研究協力者氏名 川上民裕（聖マリアンナ医科大学皮膚科准教授）  
研究分担者氏名 相馬良直（聖マリアンナ医科大学皮膚科教授）

### 研究要旨

アトピー性皮膚炎に対する治療に関して以下の研究を行い、有意義な結果を得た。

#### (1) 抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬のEBMによる評価

2003年以降のアトピー性皮膚炎に対する抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬治療の文献の検索、集積を行った。海外の文献はPubMedから、本邦の文献は医学中央雑誌のウェブ版から検索し、海外論文からは54文献、本邦論文からは680文献が抽出された。エビデンスレベル1か2の論文を選別し検討したところ、塩酸フェキソフェナジン、塩酸オロバタシンといった一部の薬剤が、EBMの観点から、アトピー性皮膚炎に極めて有効であることが証明された。EBMを意識した検証が、より多くの抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬でよりすすむことが望まれる。

#### (2) 保湿外用薬のアトピー性皮膚炎のかゆみに対する効果の研究

当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を対象にアンケート調査を行った。110人が回答、うち103人が完全回答。ほとんどの患者が保湿外用薬の皮膚乾燥やかゆみ、湿疹に対しての効果を実感し、重症度の軽い患者ほどこうした効果を感じていた。また、発症年齢が高い患者ほど保湿外用薬の効果を感じる傾向がみられた。本試験により、成人アトピー性皮膚炎患者治療での保湿外用薬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) 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) 保湿外用薬のアトピー性皮膚炎のかゆみに対する効果の研究

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) 抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬のEBMによる評価

2003年以降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（抗ヒスタミン作用のあるもの）治療の文献の検索、集積を行った。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。

#### (2) 保湿外用薬のアトピー性皮膚炎のかゆみに対する効果の研究

##### 1) 対象患者

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、ビーソフテン軟膏）、尿素含有外用薬（ウレパール、ケラチナミン、パスタロン）、白色ワセリン、亜鉛華軟膏、アズノール軟膏。

##### 2) 評価項目

- (1) 患者背景：性別、年齢、罹病期間、併用薬など
- (2) 医師によるアトピー性皮膚炎の重症度評価
- (3) 患者アンケート、以下に内容を概略する。

問1 あなたはどの保湿外用薬を使用していますか？

問2 この保湿外用薬はかゆみを抑える効果があると思いますか？

問3 この保湿外用薬は皮膚の乾燥を抑える効果があると思いますか？

問4 この保湿外用薬は湿疹が出るのを防ぐ効果があると思いますか？

問5 何歳からアトピー性皮膚炎がありますか？

問6 あなたのアトピー性皮膚炎が悪化する季節はどれですか？

(倫理面への配慮)

(2)の試験においてプロトコールを作成し、院内倫理委員会に申請し、承認を得た。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)抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬のEBMによる評価  
欧文)PubMedから

#1[atopic dermatitis OR atopic eczema] で  
2003.1.1-2009.9.30, Englishで制限 (5641報)

#2[antihistamines] で2003.1.1-2009.9.30, Englishで制限 (8431報)

#3 #1 AND #2 (194報)

#4 [controlled study OR comparative study OR clinical study] で2003.1.1-2009.9.30, Englishで制限 (834970報)

#5 #3 and #4 (54報)

邦文)医学中央雑誌のウェブ版で2003.1.1-2009.9.30

#1アトピー性皮膚炎(6377報)

#2抗ヒスタミン薬(6938報)

#3抗アレルギー薬(5206報)

#2 or #3 の検索結果(9351報)

#1 and (#2 or #3)(680報)

海外の論文からは54文献、本邦の論文からは680文献が抽出された。二重盲検法、ランダム化、対象群10例以上、比較群10例以上計20例以上等を吟味し、エビデンスレベル1か2の論文を選別した。結果、海外で2文献、本邦で8文献を選出した。以下に2003年以降を中心に、エビデンスレベルの高いEBMをもつ主な薬剤について述べる。

塩酸フェキソフェナジン:有効とする報告2編が抽出された。特に、Kawashimaraの論文は、大規模なプラセボ対照二重盲検ランダム化比較試験であり、EBM上、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を証明した。もう一つの報告では、塩酸フェキ

ソフェナジンと副腎皮質ステロイド外用薬との併用群と副腎皮質ステロイド外用薬のみの群を比較し、併用群で有意に瘙痒、臨床が改善した。一方、小児アトピー性皮膚炎で、塩酸フェキソフェナジンとフマル酸ケトチフェンとを比較検討した臨床治験を行い、両者間是非劣性で、アトピー性皮膚炎に伴う瘙痒をともに改善し、安全性についても臨床上問題となる有害事象が認められない結果を得た報告があった。

塩酸オロバタシン:1094例の成人アトピー性皮膚炎に対する大規模な臨床治験があった。塩酸オロバタシン連続投与群と間欠投与群を比較検討した。連続投与群、間欠投与群とも有意に重症度が低下したが、アトピー性皮膚炎の瘙痒は連続投与群で間欠投与群に比べより有意に抑制された。また、患者のQOLも向上した。

(2)保湿外用薬のアトピー性皮膚炎のかゆみに対する効果の研究

患者110人が回答、うち103人が完全に回答していた(男性66人、女性37人)。なかでも98人(95.1%)がヘパリン類似物質含有外用薬を使用していた(平均年齢32.9歳、発症年齢12.3歳)。ほとんどの成人アトピー性皮膚炎患者は、保湿外用薬の使用で皮膚の乾燥を抑える効果はもちろん、かゆみを抑える効果、湿疹が出るのを防ぐ効果をその使用で実感していた。こうした乾燥、瘙痒、湿疹に対する保湿外用薬の効果度は相互に有意な相関をなしていた。また、重症度の軽い患者ほどこうした効果を有意に感じていた。さらに、発症年齢がより高齢な患者ほど、この保湿外用薬の効果、特に瘙痒に関して、を実感していた。一方、季節での比較では有意な結果はなかった。

### D. 考察

(1)抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬のEBMによる評価

塩酸フェキソフェナジン、塩酸オロバタシンといった一部の薬剤が、EBMの観点からアトピー性皮膚炎に有効であることが証明された。しかし、他の薬剤では、まだEBM的観点からの十分な裏づけがなされていない。さらなるEBMを意識した検証が、より多くの抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬で、よりすすむことが望まれる。そして、個々の薬剤におけるアトピー性皮膚炎への有用性の相違などが示されれば、アトピー性皮膚炎治療により臨床的な貢献となるであろう。

(2)保湿外用薬のアトピー性皮膚炎のかゆみに対する効果の研究

成人アトピー性皮膚炎患者は、保湿外用薬の乾燥やかゆみ、湿疹に対しての効果を感じていた。こうした保湿外用薬の効果はアトピー性皮膚炎の軽症、中等症の人に強く認められた。また、発症年齢が高い患者ほど保湿外用薬の効果を感じる傾向がみられた。



## E. 結論

### (1) 抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬のEBMによる評価

かつては、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してEBM的観点からも、否定的を見解がでていた。しかし、2003年以降のアトピー性皮膚炎に対する抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬治療の文献の検索、集積を行ったところ、一部の抗アレルギー薬に極めてエビデンスレベルの高い報告がでた。今回の結果から、こうした薬剤はEBMの観点から、アトピー性皮膚炎に有効であることが証明された。今後、アトピー性皮膚炎における抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬の位置づけは変わってくるのが予想される。その動向に注目したい。

### (2) 保湿外用薬のアトピー性皮膚炎のかゆみに対する効果の研究

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。この作用が障害を受けると、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保湿外用薬に対して皮膚乾燥感の改善を実感した患者は、掻痒や湿疹に対しての効果も感じていた。こうした保湿外用薬の効果はアトピー性皮膚炎の軽症、中等症の人ほど実感していた。本試

験により、成人アトピー性皮膚炎患者治療での保湿外用薬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。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

第59回日本アレルギー学会秋季学術大会、2009年10月30日、「成人アトピー性皮膚炎治療での保湿外用薬に対する患者からの評価」のタイトルで学会発表を行った。

## 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、汗が皮疹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常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。アトピー性皮膚炎群（AD）では82例中36例（43.9%）、対照群では26例中4例（15.4%）が汗HRT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薬およびシャワー浴、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薬が有効であり、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疹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疹悪化における汗アレルギーの関与を解明でき、食物以外で皮疹が悪化するアトピー性皮膚炎患児でのスキンケア、悪化因子対策に役立てることができると考えられる。

昨年度の報告では中間報告を行い、今回さらに症例数を増やし報告した。

#### 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的承認を得た（許可番号 疫-52）。

#### C. 研究結果

アトピー性皮膚炎症例95例、対照例60例をエントリーした。low responder、あるいは凝固検体のため解析不能であった症例を除外し、アトピー性皮膚炎82例、対照例26例の検討を行った。年齢ごとの比較では1歳以上3歳未満群、3歳以上6歳未満群、6歳以上10歳未満群にわけ検討を行った

アトピー性皮膚炎の重症度は軽症37例、中等症33例、重症12例であった。アトピー性皮膚炎群、対照群のIgE値はそれぞれ $1598 \pm 293.2$  IU/ml,  $139 \pm 35.4$  IU/ml, TARC値はそれぞれ $1288 \pm 168.5$  pg/ml,  $633 \pm 70.6$  pg/mlであった（表1）。

アトピー性皮膚炎患者82例では36例（43.9%）が汗に対するHRT陽性であり、対照健常児では26例中4例（15.4%）が陽性であった。また重症度別に分類すると軽症群では15例（40.5%）、中等症群では15例（45.5%）、重症群では6例（50%）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）。

総数	82	26
男女比	49:33	15:11
年齢別数		
1-3歳	29	12
3-6歳	31	24
6-10歳	22	0
重症度		
軽症	37	
中等症	33	
重症	12	
IgE(IU/ml)	1598±293.2	139.9±35.4
TARC(pg/ml)	1288±168.5	633.8±70.6

表1 患者背景

年齢層別の検討ではアトピー性皮膚炎群にて、1歳以上3歳未満では29例中11例(37.9%)、3歳以上6歳未満では31例中18例(58.1%)、6歳以上10歳未満では22例中7例(31.8%)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4割の患者において汗に対する過敏性が証明された。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。また年齢群毎の検討では一定の傾向は認めなかった。

#### E. 結論

小児アトピー性皮膚炎では汗に対するI型アレルギーが認められ、汗は年齢を通して重要な悪化因子であることが裏付けられた。アトピー性皮膚炎の悪化を防ぐためには、食物アレルギー、環境アレルギーに加え、汗アレルギーへの対策も必要と考えられる。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

信藤 肇ほか:小児アトピー性皮膚炎における汗アレルギーの検討、日本アレルギー学会春季臨床大会、2009年6月、岐阜

#### H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

##### 1. 特許所得

該当なし

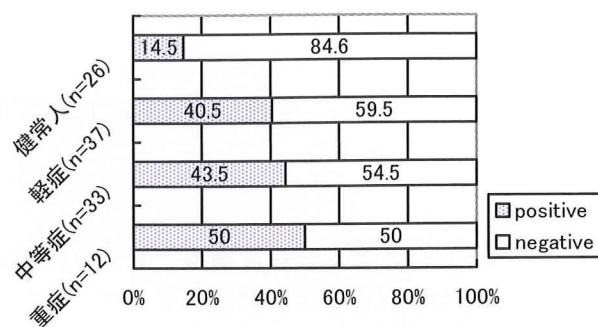


図1 重症度別汗HRT

#### 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対する保湿外用薬の有効性と安全性に関して行われた臨床研究、ならびに皮膚の清潔を目的としたシャワー浴、入浴に関する臨床研究の報告を網羅的に収集し、EBMの視点で吟味、解析した。

### B. 研究方法

検索データベースはPubMedおよび医中誌を用い、前回報告以降に発表(2003年1月以降2009年9月まで)された文献を検索した。

PubMedでは以下の検索式で文献を収集し、それぞれ( )に示す数の文献が得られた。

#1 [ atopic dermatitis OR atopic eczema ] (5675報)

#2 [ skin care OR emollient OR moisturizer OR TEWL OR bathing ] (13759報)

#3 #1 AND #2 (418報)

#4 [ controlled study OR comparative study OR clinical study ] (825671報)

#5 #3 AND #4 (140報)

140文献の中から目的に合致した13件を検討の対象とした。そのうちRandomized Control Test(RCT)は11件であった。

医学中央雑誌では以下の検索式で文献を収集し、それぞれ( )に示す数の文献が得られた。

#1 [(アトピー性皮膚炎)AND(メタアナリシス、ランダム化比較試験、準ランダム化比較試験、比較研究、診療ガイドライン)] (370報)

#2 [(スキンケア or 保湿 or 入浴 or シャワー浴)AND(メタアナリシス、ランダム化比較試験、

準ランダム化比較試験,比較研究、診療ガイドライン)](597報)

#3 #1 AND #2 (48報)

48文献のうち、目的に合致した文献は12件であり、RCTは6件であった。

### C. 研究結果

本邦におけるアトピー皮膚炎に対する保湿外用薬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<sup>1)</sup>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た。

アトピー性皮膚炎の寛解維持における保湿外用薬の有効性の検討を行った文献があった。2009年Wirénら<sup>2)</sup>は、55例のAD患者を対象として3週間ステロイド外用薬で加療したのち、尿素含有保湿薬(Canoderm® cream)を1日2回外用する群(22例)と保湿外用薬を外用しない群(22例)に割り付け皮膚炎の再発の有無を検討している。6週間後に皮膚炎が再発した割合は尿素含有保湿薬外用群で32%外用を行わなかった対照群で68%であった。また尿素含有保湿薬使用群の再発までの期間の中央値は180日以上(最長観察期間以上)であり、外用を行わなかった対照群では30日であった。

本邦では、川島ら<sup>3)</sup>が軽症から中等症のAD患者の寛解維持における保湿外用薬の有用性を検討している。彼らは、ヘパリン類似物質含有製剤を1日2回2週間塗布して寛解を維持し得た65名のAD患者をヘパリン類似物質含有製剤継続外用群と無処置群に割り付け、それから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%)において皮膚炎の再発がなく、継続塗布群における寛解維持効果が有意に高値であった。

また、ステロイド外用薬に保湿外用薬を併用することでステロイド外用薬の使用量が減少するかの検討もあった。Grimaltらは小児の中等症から重症のアトピー性皮膚炎患児173例を対象に、ステロイド外用薬と保湿外用薬を併用する群と、ステロイド外用薬のみで保湿外用薬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<sup>4)</sup>。その結果、保湿外用薬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外用薬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薬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外用薬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児を対象にした検討で<sup>5)</sup>、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<sup>6)</sup>。小学校1年生から中学校2年生までの患児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治療では保湿外用薬を併用することで寛解期間を延長できることが示された。また小児アトピー性皮膚炎の治療に保湿外用薬を併用することで、ステロイド外用薬単剤を使用した場合に比べて少量のステロイド外用薬で同等の効果が得られたことが報告されていた。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。

今後さらに保湿外用薬の具体的な使用法やセルフケアについてのエビデンスの蓄積が期待される。

### E. 文献

- 1) 川島 眞他：日皮会誌117：969-977, 2007
- 2) Wirén K et al：J Eur Acad Dermatol Venereol 23：1267-72, 2009
- 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 なし