

201023004A・B

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20～22年度 総合研究報告書  
平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 古江 増隆

平成23（2011）年3月

## 目 次

### I. 総合研究報告書（平成20-22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. 総括研究報告書（平成22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 -----	30
研究代表者 古江増隆	

### III. 分担研究報告書（平成22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 -----	36
紫外線療法のEBM -----	40
研究分担者 高森建二	
研究協力者 富永光俊、根木 治	

抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬のEBMによる評価と 掻痒性皮膚疾患患者のQOLに対する抗アレルギー薬の効果に関する研究 -----	41
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 -----	44
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 -----	47
研究分担者 佐伯秀久	
研究協力者 石地尚興、堀田健人、立石純子	

アトピー性皮膚炎と皮膚悪性リンパ腫のかゆみの違いに関する研究 -----	50
研究分担者 菅谷 誠	

皮膚の損傷治癒と神経再生に関する研究 -----	5 3
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 -----	5 5
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行動療法と副腎機能および患者教育に関する研究 -----	5 8
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 の評価に関する研究 -----	6 1
研究分担者 大矢幸弘	
研究協力者 二村昌樹、成田雅美、小島令嗣、佐塚京子、津村由紀、林啓一	
「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 -----	6 4
アトピー性皮膚炎の痒みと炎症の機序の解析：脂質メディエーターとケモカインの役割 ---	6 7
食物アレルギー除去療法のEBMに関する研究 -----	7 0
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の解明と治療の標準化に関する研究、 EBM からみたアトピー性皮膚炎の民間療法の評価に関する研究 -----	7 3
研究分担者 中村晃一郎	
研究協力者 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 -----	7 5
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	
アトピー性皮膚炎の疾患感受性遺伝子解析 -----	7 8
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痒みと炎症の機序の解明と新しい治療法の開発の模索 -----	8 1
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 -----	8 3
研究分担者 古庄憲浩	
研究協力者 林 純、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 海野麻美、永楽訓三、居原 毅、池崎裕昭、林 武生	
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 -----	8 6
研究代表者 古江増隆	
研究分担者 竹内聡	
研究協力者 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	
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 ---	9 0
研究分担者 竹内 聡	
研究協力者 江崎仁一	
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	9 3
V. 研究成果の刊行物・別刷 -----	9 6

## 平成22年度 総括研究報告書

### 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、k1k8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い、2010年10月にこれをホームページで公表した。

#### 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（東京慈恵会医科大学皮膚科講師）、遠山正彌（大阪大学大学院連合小児発達学研究所/医学系研究科教授）、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（国立成育医療研究センター内科系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学教授）、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）、菅谷誠（東京大学大学院医学系研究科皮膚科学講師）、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ポストドクトラルフェロー）、根木治（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（広島大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学助教）、石地尚興（東京慈恵会医科大学皮膚科准教授）、堀田健人（東京慈恵会医科大学皮膚科助教）、立石純子（東京慈恵会医科大学皮膚科）、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講師）、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（国立成育医療研究センター内科系専門診療部アレルギー科

医員）、成田雅美（国立成育医療研究センター内科系専門診療部アレルギー科医員）、小島令嗣（国立成育医療研究センター内科系専門診療部アレルギー科臨床研究員・防衛医科大学小児科）、佐塚京子（国立成育医療研究センター内科系専門診療部アレルギー科臨床研究員・獨協医科大学越谷分院小児科）、津村由紀（国立成育医療研究センター内科系専門診療部アレルギー科臨床フェロー）、林啓一（国立成育医療研究センター内科系専門診療部アレルギー科臨床研究員）、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学准教授）、工藤純（慶應義塾大学医学部遺伝医学教授）、佐々木貴史（慶應義塾大学医学部皮膚科学/総合医科学研究センター講師）、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）、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（広島赤十字・原爆病院皮膚科医師）、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室長）、藤本学（金沢大学皮膚科准教授）、羽白誠（はしろクリニック院長）、幸野健（日本医科大学皮膚科准教授）、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）、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）、池崎裕昭（九州大学大学院感染環境医学）、林武生（九州大学大学院感染環境医学）

## A. 研究目的

我々は、これま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)ホームページ「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を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、2009年9月までの、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、前回のEMB報告とEBMウェブサイト(2003年までの研究報告をカバーしていた)のアップデートを行う。また、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と、患者の病状、基本的背景情報を集め、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) EBMホームページのアップデート(古江)

本研究で行う下記(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、合併症(古江、竹内、江崎、吉村)、環境アレルゲン(古江、秋山)、シクロスポリン内服療法(同、藤本)、心身医学療法(同、羽白)、評価法・表、総論(同、幸野)、紫外線療法(高森)、抗ヒスタミン・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評価する。

### (3) かゆみの臨床的・基礎的な解析

以下の11の研究テーマを行う。

1) 抗アレルギー薬によるアトピー性皮膚炎患者の痒みとQOLの改善効果(相馬)、2) アトピー性皮膚炎における汗アレルギーによる痒みとタンニン酸スプレーによる治療(秀)、3) ステロイド外用薬と副腎機能抑制の関連およびTARCの乳幼児における有用性の検討、4) アトピー類似リンパ腫との比較による痒み因子の探索、5) アトピーのかゆみHPの認知度調査(以上臨床研究)、6) アトピー性皮膚炎と痒みと炎症の機序の解明(竹内)、7) 皮膚の損傷治癒と神経再生(遠山)、8) アトピー性皮膚炎と痒みと炎症の機序の解明(高森)、9) 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(稲垣)、10) ケラチノサイトにおける炎症性痒みメディエーター解析(浜崎)、11) 痒み神経の後根神経節内同定(古江)(以上基礎研究)

### (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。

1 2) 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)、1 3) 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)、1 4) 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)、1 5) 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)

(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) ウェブサイトのアップデート

「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100件/日程度と一般のプロバイダ経由を中心にこの種のサイトとしては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。EBMウェブサイトに関しては、これまでも適正治療の標準化、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きたと考えているが、今回「EBM-2010年度版」としてアップデートを行った。また患者の会からの強い要望で、動画を用いた標準治療法の具体例のウェブサイトを新規に公開した

([http://www.kyudai-derm.org/atopy\\_care/index](http://www.kyudai-derm.org/atopy_care/index).)

html)。

(2) アトピー性皮膚炎の EBM に関する研究  
EBM 関連報告として、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、コホート研究を対象として 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。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 (36 件)、環境アレルゲン (9 件)、シクロスポリン内服療法 (6 件)、心身医学療法 (20 件)、紫外線療法 (35 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 (36 件)、ステロイド外用療法 (33 件)、食物アレルゲン除去療法 (20 件)、民間療法 (21 件) の該当論文があった。いずれも使用した検索式を明示し、精度・検証性が向上している。

### (3) かゆみの臨床・基礎的な解析

1) アトピー性皮膚炎及びその他の掻痒性皮膚疾患の患者 51 名においてベシル酸ベポタスチン内服による痒みと QOL 調査を行ったところ、アトピー性皮膚炎患者で同薬による痒みおよび Skindex-16 感情面 QOL の改善と相関がみられた。2) アトピーの汗アレルギーによる痒み抑制効果の確認されたタンニン酸スプレーのメカニズム探索のため、3D モデル皮膚を作成して外用後の浸透度を測定し、角質層表面への吸着を確認した。また、スプレー剤の他、タンニン酸のウェットティッシュモデルを開発した。3) 唾液中のコルチゾール測定、血中 TARC 測定からステロイド外用と副腎機能抑制に関連がみられず、むしろ重症度と関連することがわかった。また最近保険適応となったアトピー重症度マーカーの TARC は、値のばらつく 2 歳児以下においてもある程度有用であることがわかった。4) アトピー性皮膚炎類似 (Th2 型免疫反応) のリンパ腫の痒み症状の有無と血清マーカーの関連性の探索より LDH と好酸球遊走因子 CCL26 が痒み関連因子候補としてあがった。5) 乳幼児 (1-3 歳) の家族への「かゆみをやっつけよう」サイトの浸透度を調べたところ、インターネット利用者のうちまだ約 6% ほどであった。6) アトピー性皮膚炎モデルマウスでタクロリムス外用が IL-17 と IgE を低下させ、搔破行動も抑制することがわかった。一方表皮内神経伸長との明確な関連が見いだせなかった。7) マウス neuropsin (ヒトカリクレイン 8 に相当) が神経伸長因子 NGF 発現を促進し、p75 受容体を介して炎症時の表皮肥厚と知覚神経の表皮内神経伸長を起し、かつ NGF と neuropsin の間に相互の発現強化作用があることが判明した。8) 独自に開発した神経線維の真皮コラ

ーゲン貫通モデルである、マトリゲルコートのボイデンチェンバーを用いた *in vitro* の神経細胞培養実験で、NGF 誘導性の MMP8 が、Sema3A の抑制的な調節も受けながら真皮内神経伸長へ関わっている可能性が示唆された。9) ヒスタミン感受性の高い ICR マウスと皮膚反応の観察しやすいヘアレスマウスを交配したモデルで、起痒物質ヒスタミンによる搔破行動に H1, H2 および H4 受容体に関連していることが判明した。また、NC/Nga アトピーモデルで一般には免疫活性物質として知られる LPS の存在が皮膚炎にむしろ抑制的に働いていることを示した。10) ケラチノサイトでは複数のアラキドン酸関連の起痒物質 mRNA が存在していることが判明した。11) ラットにおけるセロトニン感受性痒み神経は long-lasting な発火を有する polymodal C 線維であった。

### (4) アトピー性皮膚炎の遺伝子解析研究

12) SNP タイピングシステムをもちいた解析で、77 家系 111 罹患同胞対 287 人、さらに独立した症例対照研究 (症例 380 名、対照 934 名) において 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)。またアトピー性皮膚炎モデルマウスでは同因子の発現低下が認められている。現在、SMAD3-ノックアウトマウスによるアトピー性皮膚炎モデルマウスをスピードコンジェニック法で作成中である。13) Macrophage-derived chemokines (MDC、別名 CCL22) は Th2 型のサイトカインで近年アトピー性皮膚炎患者の血清中の MDC レベルの上昇が報告されている。MDC は人数を増やして検討した第一集団 (アトピー性皮膚炎患者 919 名、非アトピー性皮膚炎患者 1032 名)、それと独立した第二集団 (アトピー性皮膚炎患者 1034 名、非アトピー性皮膚炎患者 1004 名)、いずれにおいてもアトピー性皮膚炎発症との間に有意な相関を認めた ( $P=8.9 \times 10^{-6}$ , Mantel-Haenszel 検定)。この MDC の遺伝子多型はアトピー発症増加のリスクアレル (Gain of function) であることがわかった。14) 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、既知の 7 つのフィラグリン遺伝子解析を行った結果、non AD 集団と、AD 集団には有意差が見られなかった。15) これまでおこなってきた石垣島の大規模コホート研究で、懸念されていたヘリコバクターピロリ菌の感染 (抗体保有者) とアトピー性皮膚炎の発症に関連のないことがわかった。また、これまでに収集した石垣クラスターに対する本土クラスターの遺伝子解析研究において現在、九州大学 160 名、東京大学 119 名、慶応大学 128 名、東京慈恵会医科大 22 名と健常コントロール 3775 名のサンプル、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—よりよい治療のための Evidence-Based Medicine とデータ集」サイトはこの種のウェブサイトとして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。本研究でそれをリニューアルしウェブ公開できた意義は大きいと考える。しかし 5) の調査のように、関連サイトの一般国民への普及度はまだまだ低く、その啓発活動に課題が残る。

痒みのメカニズムに関する臨床的研究では、1) 抗アレルギー薬使用による患者 QOL の改善、2) 新開発の抗かゆみタンニン酸スプレーの、より使用しやすい剤型の開発などが臨床に直結しており、また 3) 長らく強調され、小児でのステロイド忌避の原因の一つになっていたに副腎機能の低下はステロイド使用に関連がみられず、むしろ皮膚炎の重症度と関連があることがわかった。不適切治療のまん延を防ぐ上で重要な研究成果と思われる。4) アトピーと同じく（ときに臨床的にも判別しがたい）Th2 型免疫プロファイルをもつ皮膚リンパ腫からの起痒物質の探索は新しい切り口であり、今回判明した CCL26 とアトピーの痒みとの関連が期待される。

基礎研究では 6) タクロリムスの外用がアトピーマウスモデルで IgE と IL-17 を抑制しながら搔破行動を抑えていることが興味深い。IgE は肥満細胞を介して起痒物質を放出させ、またごく最近の報告で IL-17 産生細胞が IgE 産生を促すことがわかってきたからである。また、7) 起痒物質として知られている NGF の皮膚炎時における表皮の肥厚や表皮内神経伸長の詳細なメカニズムが明らかにされ、下流シグナルの抑制による新規治療薬の可能性がでてきた。In vivo での搔破行動への影響など興味深い。くわえて 8) 表皮内だけでなく真皮内の知覚神経網発達のメカニズムに関しても MMP8 を介した真皮コラーゲンの分解と抑制物質 Sema3A による調節という新規のメカニズムが明らかになり、かゆみの治療戦略上非常に重要な発見と考える。さらに、9) マウスモデルでのヒスタミン誘発性のかゆみと皮膚炎の同時的な評価はこれまで困難であったが、ICR-ヘアレスの交配マウスにより、アトピー性皮膚炎患者の皮膚疹部の執拗なかゆみに関連する、ヒスタミン誘発性のかゆみの研究のハードルが下がったことは臨床・基礎研究上非常に有用で、10) in vitro モデルと合わせてかゆみ研究の進展が期待される。11) またラットではあるが、後根神経節内における痒み神経を神経生理学的に解明できたことは重要な進歩であった。遺伝子解析研究でわかった 12) SMAD3 や 13) MDC の AD およびマウスモデルでの機能的解析はこれからであるが、複数集団で検証されており、

非常に期待される。一方で 14) フィラグリン遺伝子と AD との関連が必ずしも認められないこともわかり興味深い。また、石垣島コホート研究をすすめていく中で、15) 従来懸念されてきたヘリコバクターピロリ菌感染と AD 発症に明確な関連がみられないことが判明し、AD の hygiene (環境) 仮説の議論に一石を投じる、AD 病因を考える上で重要な発見であると思われる。

## E. 結論

本研究での基礎的、臨床的、疫学的新知見により、アトピー性皮膚炎の痒みと病態の理解や治療はさらに進み、また EBM ホームページの 2010 年度版としてのアップデートにより標準的治療の普及が推進され、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

Hayashida S, Uchi H, Takeuchi S, Esaki H, Moroi Y, Furue M.

Significant correlation of serum IL-22 levels with CCL17 levels in atopic dermatitis.

J Dermatol Sci. 2011 Jan;61(1):78-9.

アトピー性皮膚炎 よりよい治療のための EBM データ集、古江増隆編集、中山書店 2011 年

Hayashida S, Furusho N, Uchi H, Miyazaki S, Eiraku K, Gondo C, Tsuji G, Hachisuka J, Fukagawa S, Kido M, Nakahara T, Moroi Y, Hayashi J, Hagihara A, Furue M.

Are lifetime prevalence of impetigo, molluscum and herpes infection really increased in children having atopic dermatitis?

J Dermatol Sci. 2010 Dec;60(3):173-8.

Hayashida S, Uchi H, Moroi Y, Furue M.

Decrease in circulating Th17 cells correlates with increased levels of CCL17, IgE and eosinophils in atopic dermatitis.

J Dermatol Sci. 2010 Nov 3. [Epub ahead of print]

Kido M, Takeuchi S, Esaki H, Hayashida S, Furue M.

Scratching behavior does not necessarily correlate with epidermal nerve fiber sprouting or inflammatory cell infiltration.

J Dermatol Sci. 2010;58(2):130-5.



- Hachisuka J, Furue H, Furue M, Yoshimura M. Responsiveness of C neurons in rat dorsal root ganglion to 5-hydroxytryptamine-induced pruritic stimuli in vivo. *J Neurophysiol.* 2010;104:271-9.
- Nishie H, Kato M, Furue M. Symptom flares of atopic dermatitis during the Japanese cedar pollen season—a Website questionnaire study. *Eur J Dermatol.* 2010;20:537-8.
- Qian Y, Takeuchi S, Chen SJ, Dugu L, Tsuji G, Xie L, Nakahara T, Moroi Y, Tu YT, Furue M. Nerve growth factor, brain-derived neurotrophic factor and their high-affinity receptors are overexpressed in extramammary Paget's disease. *J Cutan Pathol.* 2010;37:1150-4.
- Chiba T, Uchi H, Tsuji G, Gondo H, Moroi Y, Furue M. Arylhydrocarbon receptor (AhR) activation in airway epithelial cells induces MUC5AC via reactive oxygen species (ROS) production. *Pulm Pharmacol Ther.* 2010 Aug 13. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 20709182.
- Takeuchi S, Yasukawa F, Furue M, Katz SI. Collared mice: a model to assess the effects of scratching. *J Dermatol Sci.* 2010;57:44-50.
- 古江増隆  
アトピー性皮膚炎  
臨床と研究 88 : 55-60, 2011
- 古江増隆  
日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎ガイドラインの変遷とEBM  
*Progress in Medicine* 30:9-13, 2010
- 古江増隆  
アトピー性皮膚炎の治療最前線—proactive療法とシクロスポリン療法—  
アレルギーの臨床 30:427-432, 2010
- 古江増隆  
アトピー性皮膚炎  
総合臨床 59 : 1070-1074, 2010
- 古江増隆  
ステロイド外用剤の使い分け  
日本臨床皮膚科医会雑誌 27:467-472, 2010
- 内小保理、内博史、小河祥子、権藤知聡、師井洋一、古江増隆、樗木晶子  
九州大学病院皮膚科におけるアトピー性皮膚炎初診患者のQOLに対する検討—Skindex-16, DLQIを用いて  
日皮会誌 : 120;45—54, 2010
- 古江増隆  
アトピー性皮膚炎診療ガイドラインの概説  
小児科診療 63:2613-2618, 2010
- 江崎仁一、古江増隆  
TARC  
*Medicina* 47:304-306, 2010
2. 学会発表  
(国際)
- Furue M. Special Lecture; Immunology Advances in Atopic Dermatitis 2010 Shanghai Immuno-Derm Forum. 2010/5/22 Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai, China
- Furue M. Special lecture; Japanese atopic dermatitis guideline China Protopic summit, 2010/5/23 Le Meridien She Shanghai, Shanghai, China
- Takeuchi S and Furue M. Itch control in atopic dermatitis. New Trends in Allergy VII & 6<sup>th</sup> Georg Rajka Symposium on Atopic Dermatitis, at The Westin Grand Munich Arabellapark, Munich, 2010/7/24, Germany
- Hachisuka J, Furue H, Furue M, Megumu Yoshimura Responsiveness of dorsal root ganglion to 5-HT-induced pruritic stimuli in vivo. The First Eastern Asia Dermatology Congress, 2010/9/30-10/3, Fukuoka, Japan
- Esaki H, Takeuchi S, Kido M, Furue M. Scratching behavior does not necessarily correlate with epidermal nerve fiber sprouting in chronic dermatitis of NC/Nga mice. The 35<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, 2010/12/3-5, Wakayama, Japan
- Kurihara Y, Nakahara T, Furue M. Regulatory mechanisms of corticosteroid on adhesion of human monocytic cells. The First Eastern Asia Dermatology Congress, 2010/9/30-10/3, Fukuoka,

## Japan

Kurihara Y, Nakahara T, Furue M. Corticosteroid inhibits adhesion of human monocytic cells by decreasing expression of alpha-v beta-3 integrin The 35th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, 2010/12/3-5, Wakayama, Japan

(国内)

古江増隆. 主催セミナー ステロイド外用剤の使い分け. 第 26 回日本臨床皮膚科医会総会・臨床学術大会 2010/5/30, 東京

古江増隆. ワークショップ:皮膚科ガイドラインを使いこなそう アトピー性皮膚炎診療ガイドラインの使い方. 第 26 回日本臨床皮膚科医会九州支部総会・学術教育講習会 2010/6/20, 福岡市

古江増隆. アトピー性皮膚炎を考える. 第 40 回日本皮膚アレルギー学会・接触皮膚炎学会総会イブニングセミナー 2010/12/10, 広島市

竹内聡, 古江増隆. 痒みと搔破. 第 61 回皮膚科学会中部支部学術大会イブニングセミナー 2010/09/11, 大阪国際会議場 E 会場, 大阪

竹内聡, 古江増隆. かゆみから見たアトピー性皮膚炎の治療 2010 長崎県中央皮膚科医研究会講演会 2010/1/23, ホテルグランドパレス諫早, 諫早市

内博史, 安川史子, 古江増隆. 油症患者におけるアトピー性皮膚炎有病率および血清 IgE 値について. 第 40 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会 2010/12/12, 広島市

内博史, 三苫千景, 古江増隆. 油症患者における血中ダイオキシン類濃度と血清 IgE 値の相関およびアトピー性皮膚炎有病率について. 第 22 回日本アレルギー学会春季臨床大会 2010/05/8-9, 京都

内小保理, 師井美樹, 古江増隆. リノール酸配合製剤のアトピー性皮膚炎患者を対象とした安全性の検討(中間報告). 第 28 回日本美容皮膚科学会 2010/8/7-8, 東京

加藤しおり, 西江温子, 加藤隆弘, 中野美沙, 竹下弘道, 岩永知秋, 古江増隆. 抑肝散が有効であった慢性蕁麻疹の 5 例. 第 22 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 2010/05/8-9, 京都

佐藤さおり, 古江増隆. 痒痒性皮膚疾患を対象とした同一患者での d-マレイン酸クロルフェニラミンと塩酸フェキソフェナジンの有用性と患者満足度に関する比較検討. 第 40 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会 2010/12/10-12, 広島市  
蜂須賀淳一. 教育講演 2 痒みと蕁麻疹研究最前線(第 2 部) EL2-5, 末梢神経と痒み. 第 109 回日本皮膚科学会総会 2010/4/16-18 大阪

栗原雄一, 中原剛士, 古江増隆. 単球の接着能とコルチコステロイド. 第 20 回樹状細胞研究会 2010/6/19, 新潟市

江崎仁一, 竹内聡, 城戸真希子, 古江増隆. Scratching behavior does not necessarily correlate with epidermal nerve fiber sprouting in chronic dermatitis of NC/Nga mice. 第 20 回国際痒みシンポジウム 2010/10/30, 東京

江崎仁一, 竹内聡, 城戸真希子, 古江増隆. NC/Nga アトピーモデルマウスにおいて表皮内神経伸長の抑制は必ずしも搔破行動の抑制につながらない. 第 40 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会 2010/12/10-12, 広島市

千葉貴人, 竹内聡, 江崎仁一, 山村和彦, 師井洋一, 古江増隆. 核内受容体 PPAR $\alpha$  agonist による NC/Nga マウスの皮膚炎と炎症細胞浸潤抑制効果. 第 40 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会 2010.12.10-12, 広島市

千葉貴人, 竹内聡, 江崎仁一, 山村和彦, 師井洋一, 古江増隆. 核内受容体 PPAR $\alpha$  agonist は NC/Nga マウスの皮膚炎と炎症細胞浸潤を抑制する. 第 60 回日本アレルギー学会総会 2010/11/25-27, 東京

## H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

## 1. 特許所得

汗抗原失活物質としてのタンニン酸のスキンケア製剤(特許出願中:特願2009-149825)  
(秀道広)

## 2. 実用新案登録

なし

## 3. その他

## 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

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)  
根木 治 (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)では、NGFの作用による真皮内知覚神経線維の増生が報告されている。真皮で神経線維が伸長し、増生するためには、主にI型、III型コラーゲンで構成されている真皮細胞外マトリックスを分解する必要がある。そこで、本研究ではボイデンチャンバーを用いたユニークな後根神経節 (DRG) 細胞培養系により、細胞外マトリックス (特に、間質コラーゲン) 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、知覚神経線維の真皮内伸長・増生機序の解明を目指した。その結果、NGFはDRG細胞での分泌型MMP-8の発現を増加させ、I型コラーゲンゲル内への神経線維の侵入を可能にすることが示唆された。さらに、DRG 細胞培養系にNGFと共に神経反発因子である Semaphorin 3A (Sema3A) を添加すると、NGF誘導性MMP-8の発現が抑制された。また、MMP-8の発現はそれ自身の細胞外マトリックス(ECM) 基質成分で亢進した。このような複雑な制御下で、NGF誘導性MMP-8が神経線維から分泌され、真皮の主要マトリックス成分であるコラーゲン分子を分解することで、ADにおける真皮内神経線維の増生に関与することが示唆された。

### A. 研究目的

アトピー性皮膚炎 (AD)の痒みの難治化の一因として、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推定される。この表皮内神経の稠密化は、表皮角化細胞が産生する神経伸長因子と反発因子の量的バランスによって制御される。さらに、ADではNGFの作用により真皮内知覚神経線維が増生する。真皮で神経線維が伸長・増生するためには、主にI型、III型コラーゲンで構成される細胞外マトリックス (ECM) を分解する必要がある。本研究では、我々が考案したユニークな後根神経節 (DRG) 細胞のボイデンチャンバー培養系により、間質ECM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、知覚神経線維の真皮内伸長・増生機序の解明を目指した。

### B. 研究方法

#### 1. ラットDRG細胞を用いた真皮内神経線維伸長モデルの作製

ブタ由来I型コラーゲン(CoL1)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。ボイデンチャンバーは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48時間行った。神経細胞を4% パラフォルムアルデヒド溶液で固定し、ボイデンチャンバーのメンブレンを切り出し、I型コラーゲンゲルを通過した神経線維を抗Tau抗体で染色した。その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MMP8インヒビターIの両方を添加した培地を使用し、CoL1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. CoL1 ゲル内神経線維伸長に関与する神経細胞由来 MMPs の同定

NGF濃度勾配によってDRG細胞で発現誘導されるMMPsを定量的RT-PCR法で検討した。さらに、DRG細胞の培養上清を回収し、培地中に分泌されたMMP量をウェスタンブロッティングで検討した。

#### 3. MMP-8のDRG細胞における局在検討

免疫染色法により、ラットDRG細胞におけるMMP-8 蛋白の発現分布について検討した。

4. 神経線維のCoL1ゲル侵入に対するSema3Aの影響  
NGFとSema3Aの両方を添加したボイデンチャンパー培養系を用いて、I型コラーゲン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-8発現に対する影響について定量的RT-PCR法で検討した。

#### 5. ECM成分のMMP-8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パー培養系で培養したDRG細胞からRNAを調製し、MMP-8プライマーを用いて、定量的RT-PCR法で検討した。

### C. 研究結果

1. ボ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、CoL1ゲルを通過する神経線維数を有意に増加させた。
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-8 mRNAの発現が増加した。さらに、ボイデンチャンパー培養系にMMP-8インヒビターIを添加すると、NGF濃度勾配による神経線維のCoL1ゲル通過を濃度依存的に抑制した。
3. DRG細胞におけるMMP-8蛋白質の局在を免疫組織学的に検討した結果、DRG神経及びその先端部(成長円錐)にMMP-8蛋白質が局在した。また、MMP-8産生するDRG神経は、NGF受容体であるTrkAを発現した。
4. ボイデンチャンパー培養系において、プレート内培地へのSema3A添加は、NGFによって誘導されたCoL1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NGFで誘導されるMMP-8 mRNAの発現増加を抑制した。
5. ECMのMMP-8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-8の発現増加は、それ自身の基質であるCoL1により有意に増強された。また、CoL3ではMMP-8発現に対して増強傾向を示した。一方、ポリ-D-リジン、フィブロネクチンではこのようなMMP-8の発現増強は認められなかった。

### D. 考察

本研究では、NGFがDRG細胞に作用すると、MMP-8遺伝子の発現が誘導され、培養上清中MMP-8量が増加することが示された。MMP-8は、間質成分であ

るCoL1、CoL3を基質とする酵素である。従って、MMP-8は、ADにおける真皮内神経伸長及び増生に關与するMMPである可能性が高い。このことは、MMP-8インヒビターがNGF濃度勾配による神経線維のCoL1ゲル侵入を有意に抑制したこと、MMP-8自身の基質であるECM成分(CoL1、CoL3)によってDRG細胞でのMMP-8発現を増強したことから示唆された。また、免疫染色の結果、MMP-8の免疫反応は、NGF応答性の神経線維、先端部の成長円錐で検出された。このことは、NGFの刺激により神経細胞で合成されたMMP-8が、神経線維の先端部から分泌される可能性を示唆していた。

加えて、神経反発因子Sema3Aは、NGF誘導性MMP-8の発現を抑制することで真皮でのMMP-8を介する神経線維の伸長・増生を制御する可能性が示唆された。

### E. 結論

Sema3A及びECM基質成分の制御下で、神経線維から分泌されるNGF誘導性MMP-8が真皮の主要マトリックス成分であるコラーゲン分子を分解し、真皮内神経線維の伸長・増生に關与する可能性が示唆された。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

Kamo A, Tominaga M, Negi O, Tengara S, Taneda K, Ogawa H, Takamori K. Topical application of emollients prevent dry skin-inducibile intraepidermal nerve growth in acetone-treated mice. *J Dermatol Sci*. 2011, in submitted.

Tominaga M, Tengara S, Kamo A, Ogawa H, Takamori K. Matrix metalloproteinase-8 is involved in dermal nerve growth: Implications for possible application to pruritus from *in vitro* models. *J Invest Dermatol*. 2011, in revised.

Taneda K, Tominaga M, Negi O, Tengara S, Kamo A, Ogawa H, Takamori K. Evaluation of epidermal nerve density and opioid receptor levels in psoriatic itch. *Br J Dermatol*. 2011, in revised.

Kamo A, Tominaga M, Negi O, Tengara S, Taneda K, Ogawa H, Takamori K. Inhibitory effects of UV-based therapy on dry skin-inducibile nerve growth in acetone-treated mice. *J Dermatol Sci*. 2011, in press.

Kawasaki H, Ikeda K, Shigenaga A, Baba T, Takamori K,

Ogawa H, Yamakura F. Mass spectrometric identification of tryptophan nitration sites on proteins in peroxynitrite-treated lysates from PC12 cells. *Free Radic Biol Med.* 2010, in press.

Maruyama M, Yoshitake H, Tsukamoto H, Takamori K, Araki Y. Molecular expression of Ly6K, a putative glycosylphosphatidy-inositol-anchored membrane protein on the mouse testicular germ cell, *Biochem Biophys Res Commun*, 402, 75-81, 2010

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.* 58, 64-71, 2010

Niyonsaba F, Ushio H, Hara M, Yokoi H, Tominaga M, Takamori K, Kajiwara N, Saito H, Nagaoka I, Ogawa H, Okumura K. Antimicrobial peptides human beta-defensins and cathelicidin LL-37 induce the secretion of a pruritogenic cytokine interleukin-31 by human mast cells. *J Immunol.* 184, 3526-34, 2010

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 neurones. *Clin Exp Dermatol.* 35, 73-77, 2010

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.* 25, 1251-1257, 2010

Tominaga M, Takamori K. Recent advances in pathophysiological mechanisms of itch. *Expert Rev Dermatol.* 5, 197-212, 2010

Iwabuchi K, Nakayama H, Iwahara C, Takamori K. Significance of glycosphingolipid fatty acid chain length on membrane microdomain-mediated signal transduction. *FEBS Lett.* 584, 1642-52, 2010

## 2. 学会発表

Takamori K, Tominaga M: Recent advances in the pathophysiology of itch in atopic dermatitis. 19<sup>th</sup> EADV, Gothenburg, October, 2010

富永光俊. 光線療法による表皮内神経の制御—アトピー性皮膚炎の痒みについて—. 第 109 回日本皮膚科学会総会, 大阪, 2010 年 4 月

Tominaga M, Takamori K. Intractable itch and nerve fibers—Penetration mechanisms of nerve fibers into epidermis— Neuro2010, Kobe, Japan September 2-4, 2010

富永光俊. アトピー性皮膚炎の痒みのメカニズムに関する研究—表皮内神経線維の制御機構—. 第 40 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会・学術大会, 広島, 2010 年 12 月

富永光俊, 高森建二. アトピー性皮膚炎の痒みの機序. 第 47 回日本小児アレルギー学会, 横浜, 2010 年 12 月

Suhandy Tengara, 富永光俊, 加茂敦子, 種田研一, 根木治, 高森建二. ケラチノサイト由来 anosmin-1 はアトピー性皮膚炎における表皮内神経密度調節に関与する. 第 109 回日本皮膚科学会総会, 大阪, 2010 年 4 月

加茂敦子, 富永光俊, 高森建二. ドライスキンモデルマウスにおける表皮内神経線維に対する紫外線療法の影響. 第109回日本皮膚科学会総会, 大阪, 2010 年4月

種田研一, 富永光俊, 根木治, 加茂敦子, Suhandy Tengara, 加茂敦子, 高森建二. 乾癬の痒みのメカニズム—表皮内神経とオピオイドシステムの影響—. 第109回日本皮膚科学会総会, 大阪, 2010年4月

富永光俊, 高森建二. 皮膚の乾燥に由来する痒みのメカニズムと対策. 第 6 回 加齢皮膚医学研究会, 新潟, 2010 年 7 月

種田研一, 富永光俊, 根木 治, Suhandy Tenagara, 加茂敦子, 須賀 康, 高森建二. 乾癬におけるかゆみの解析. 第 25 回角化症研究会, 東京, 2010 年 7 月

富永光俊, 高森建二. アトピー性皮膚炎における知覚神経線維の基底膜侵入メカニズム—マトリックスメタプロテアーゼ-2 の関与—. 第 15 回日本病態プロテアーゼ学会学術集会, 大阪, 2010 年 8 月

加茂敦子, 富永光俊, 高森建二. 表皮内神経に対する光線療法, ステロイド軟膏, 保湿剤の効果. 第 20 回国際痒みシンポジウム, 東京, 2010 年 10 月

Suhandy Tenggara, 富永光俊、加茂敦子、種田研一、アトピー性皮膚炎における表皮内神経密度調節に関与する. 第 20 回国際痒みシンポジウム, 東京, 2010 年 10 月

Tominaga M, Takamori K. Histological characterization of cutaneous nerve fibers containing gastrin-releasing peptide in NC/Nga mice, an atopic dermatitis model. 第 35 回日本研究皮膚科学会, 和歌山, 2010 年 12 月

Tengara S, Tominaga M, Kamo A, Negi O, Taneda K, Ogawa H, Takamori K. Thymic stromal lymphopoietin and tumor necrosis factor- $\alpha$  reduces the production of semaphorin 3A in cultured human epidermal keratinocytes. 第35回日本研究皮膚科学会, 和歌山, 2010年12月

Kamo A, Tominaga M, Ngi O, Tenggara S, Taneda K, Ogawa H, Takamori K. Anti-nerve growth effects of topical photo(chemo)therapy, corticosteroid ointment and emollient in acetone-treated mice, an dry skin model. 第 35 回日本研究皮膚科学会, 和歌山, 2010 年 12 月

Negi O, Tominaga M, Taneda K, Kamo A, Tenggara S, Ogawa H, Takamori K. Topically applied semaphorin 3A ointment inhibits scratching behavior and improves skin inflammation in NC/Nga mice with atopic dermatitis. 第 35 回日本研究皮膚科学会, 和歌山, 2010 年 12 月

Taneda K, Tominaga M, Tenggara 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. 第 35 回日本研究皮膚科学会, 和歌山, 2010 年 12 月

川崎広明、富永光俊、重永綾子、加茂敦子、小川秀興、高森建二、山倉文幸. アトピー性皮膚炎モデル・Nc/Nga マウスの皮膚における 6-ニトロトリプトファン含有タンパク質の生成. 第 32 回トリプトファン研究会, 滋賀, 2010 年 12 月

富永光俊、高森建二. アトピー性皮膚炎におけるかゆみの機序. Monthly Book Derma. 2011, in press.

熊谷裕生、丸山資郎、中元秀友、江畑俊哉、高森建二、鈴木洋通. 既存治療に抵抗性のかゆみに対する、 $\kappa$ 受容体作動薬ナルフラフィンの効果. アレルギー免疫. 17 巻 9 号, 1520-1529, 2010

根木治、高森建二. ケラチノサイト由来 anosmin-1 は

高森建二、根木治. 患者さんのための腎臓病学入門講座 透析患者さんのかゆみ そのメカニズムと対処法について. 腎不全を生きる, 41 巻, 25-28, 2010

富永光俊、高森建二. 光と神経. からだと光の事典. 朝倉書店, 154-156, 2010

富永光俊、高森建二. 痒みにおける表皮内神経の制御機構. アレルギー・免疫. Vol. 17, No. 9, 38-44, 2010

種田研一、根木 治、富永光俊、高森建二. 難治性かゆみの発現機序. 総合臨床. Vol. 59, No. 8, 1842-1844, 2010

富永光俊. 光線療法による表皮内神経の制御—アトピー性皮膚炎の痒みについて—. 日本皮膚科学会雑誌. 120 (13), 2010

富永光俊、高森建二. 痒みとオピオイド、カンナビノイド. アレルギー・免疫. Vol. 17, No. 11, 66-72, 2010 11月号

種田研一、根木 治、富永光俊、高森建二. 乾癬の痒みとオピオイドシステム. 皮膚病診療. Vol. 32, No. 11, 1154-1159, 2010

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

## 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 根木 治 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 2010 年 8 月末まで  
1) 有益性

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

現在のところ、上記 53 件の論文のうち、29 件の論文を検索の対象として採用し、内容を検討した。

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した。

### 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があげられる。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。

### 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) 慢性の乾癬局面には Narrow-band UVB 療法の方が PUVA 療法より優れた効果を発揮する。(3) UVB 療法は中等症アトピー性皮膚炎には有効である。(4) 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。(5) Narrow-band UVB 療法と UVA1 療法は同等に有効な効果を示す。(6) 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。(7) 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。(8) 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。(9) 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  
 痒痒性皮膚疾患患者のQOLに対する抗アレルギー薬の効果に関する研究

研究協力者氏名 川 上 民 裕 (聖マリアンナ医科大学皮膚科准教授)  
 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) 痒痒性皮膚疾患患者のQOLに対する抗アレルギー薬の効果

当大学病院を受診した20歳以上の痒痒を伴う皮膚疾患をもつ患者を対象にベシル酸ベポタスチン投与前、投与4週後に医師による有用度および痒痒の評価、患者による痒痒・眠気の評価(VAS)、患者によるQOL (Skindex-16)を評価した。ベシル酸ベポタスチンは、医師レベル、患者レベルで評価され、奏効した。アトピー性皮膚炎患者は、特に感情QOLに対する効果から、痒痒の改善を実感していた。こうした傾向は、アトピー性皮膚炎以外の痒痒を主訴とした皮膚疾患患者では認められず、アトピー性皮膚炎の痒痒が感情により依存していることが解明できた。この結果は今後のアトピー性皮膚炎を含めた治療に反映できる可能性が高い。

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) 痒痒性皮膚疾患患者のQOLに対する抗アレルギー薬の効果

痒痒を伴う皮膚疾患の治療で、抗ヒスタミン薬や抗アレルギー薬の有用性は報告されている。しかし、患者が主体となったQOL評価はなかなか行われていない。そこで、痒痒を伴う皮膚疾患患者を対象として、皮膚疾患特異的QOL評価尺度の一つであるSkindex-16を用い、患者QOLの観点から抗アレルギー薬(ベシル酸ベポタスチン)の有用性について検討する。

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) 痒痒性皮膚疾患患者のQOLに対する抗アレルギー薬の効果

対象患者は、聖マリアンナ医科大学病院を受診した20歳以上の痒痒を伴う皮膚疾患。ベシル酸ベポタスチン以外の抗ヒスタミン薬や抗アレルギー薬内服、ステロイド内服患者は対象外。ベシル酸ベポタスチン20mg/日(分2)投与前、投与4週後に医師による有用度および痒痒の評価、患者による痒痒・眠気の評価(VAS)、患者によるQOL (Skindex-16)を評価する。

(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、Kawashimaらの論文は、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、併用群で有意に痒痒、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痒痒をともに改善し、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痒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) 痒痒性皮膚疾患患者のQOLに対する抗アレルギー薬の効果

患者51人がエントリー、うち48人が完全に回答(男性26例:女性22例、55.6±21.9歳)。うちアトピー性皮膚炎(AD)は11例(男性6例:女性5例、27.1±10.8歳)、AD以外の疾患は37例(男性20例:女性17例、64.1±16.4歳)。

罹間期間は、全体が46.9±78.3か月、AD群 135.6±118.9か月、それ以外の疾患群19.2±25.8か月。AD群は、年齢、罹間期間とも全体、AD以外の疾患群に比較して有意差をもっていた。医師による有用度の評価: 極めて有用+有用+やや有用で全体は43例(90%)、AD群8例(73%)、AD以外の疾患群は35例(95%)。各群に有意差なし。医師による痒痒の評価: すべて治療前後で有意差あるが、各群間では有意差なし。患者による痒痒評価(VAS): 全体は60.7±20.1から27.3±26.0、AD群は60.5±17.1から34.5±25.5、AD以外の疾患群は60.7±21.1から25.1±26.1。すべて治療前後で有意差あるが、各群間では有意差なし。患者による眠気評価(VAS)は、全群で治療前後有意差なし。Skindex-16総合スコア: 全体47.4±18.8から26.5±23.9、AD群58.5±22.5から37.5±28.2、AD以外の疾患群44.1±16.5から23.3±21.8。すべて治療前後で有意差あり、AD群とAD以外の疾患群の治療前に有意差あり。Skindex-16症状スコア: 全体45.4±22.9から25.1±24.1、AD群は58.0±26.4から36.0±28.3、AD以外の疾患群は41.7±20.7から21.9±22.2。AD群以外は治療前後で有意差あり。AD群とAD以外の疾患群の治療前に有意差あり。Skindex-16感情スコア: 全体65.6±22.4から34.8±28.8、AD群74.0±24.5から44.3±32.0、AD以外の疾患群63.1±21.4から32.0±27.6。すべて治療前後で有意差あるが、各群間では有意差なし。Skindex-16機能スコア: 全体23.7±22.8から16.1±22.7、AD群37.3±29.5から29.4±25.2、AD以外の疾患群19.6±19.1から12.1±20.6。AD群以外は治療前後で有意差あり、AD群とAD以外の疾患群の治療前、治療後に有意差あり。患者による痒痒評価(VAS)とSkindex-16の関連: AD患者では、患者による痒痒評価(VAS)による改善度とSkindex-16感情スコア改善度に有意な相関を示した。

## 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) 痒痒性皮膚疾患患者のQOLに対する抗アレルギー薬の効果

痒痒を伴う皮膚疾患の多くは生命予後が良好なため、他の疾患と比べると軽症疾患と受け止められやすい。しかし、慢性に不快に経過する、ことにより不眠や集中力の低下など日常生活に支障をきたす、外見上の問題か

ら感情面や社会生活に影響する、といったQOLが低下していた。中でも増悪・寛解を繰り返す、掻痒のある湿疹を主病変とするアトピー性皮膚炎患者はその掻痒に苦しんでいた。第2世代抗ヒスタミン薬の1つであるベシル酸ベポタスチンは、単なる皮膚病変の治療にとどまらず、こうしたQOLの改善・維持にも有効であった。掻痒を伴う皮膚疾患の治療では、副腎皮質ステロイド外用薬に加え、掻痒ばかりか患者のQOL改善を目的として抗ヒスタミン薬が投与されてもいいと考える。本試験により、掻痒を伴う皮膚疾患治療の幅が広がり、臨床での活用が期待できる。

#### 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、否定的な見解がでていた。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ことが予想される。その動向に注目したい。

##### (2) 掻痒性皮膚疾患患者のQOLに対する抗アレルギー薬の効果

掻痒を主訴とした皮膚疾患患者に、ベシル酸ベポタスチンは、医師レベル、患者レベルで評価され、特に掻痒について奏効した。うちアトピー性皮膚炎患者でも奏

効した。Skindex-16の結果からアトピー性皮膚炎患者は、特に感情QOLに対する効果から、掻痒の改善を実感していた。こうした傾向は、アトピー性皮膚炎以外の掻痒を主訴とした皮膚疾患患者では認められず、アトピー性皮膚炎の掻痒が感情により依存していることが解明できた。この結果は今後の治療に反映できる可能性が高い。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Kawakami T, Soma Y. Questionnaire survey of the efficacy of emollients for adult patients with atopic dermatitis. *Journal of Dermatology*でacceptされ、印刷中

##### 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

アトピー性皮膚炎患者の多くは汗に対する即時型アレルギーを有し、皮疹及び痒痒のコントロールには発汗対策が重要である。我々は、ヒト皮膚に外用可能な物質からタンニン酸に汗抗原不活化作用を見出し、発汗時に噴霧するスプレー製剤にタンニン酸を配合し、アトピー性皮膚炎の痒痒に対する効果を検討した。15 歳以上のアトピー性皮膚炎患者を対象にタンニン酸含有あるいは含有しないエアゾールスプレーによる二重盲検クロスオーバー試験を行い、痒痒に対する効果を検討した。その結果、午前、夜間の痒痒に対してタンニン酸配合群の方が有意に高い効果が得られた。また患者自身による有効性評価でも、タンニン酸含有エアゾールスプレーの方が有意に高かった。またタンニン酸処理 3D 皮膚モデルによる検討ではタンニン酸は皮膚角質層に吸着していることが明らかとなった。スキンケアの EBM では新規保湿剤の有用性の報告がみられた。

## 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

発汗は、体温調節や保湿作用など、人体にとって不可欠な生理作用である。一方アトピー性皮膚炎患者では汗が貯留しやすい肘窩、膝窩、頸部に皮疹が多く分布し、夏季や運動後など、発汗の多い時期に皮膚炎が増悪し、痒痒が増強することが多く、汗はアトピー性皮膚炎の増悪因子と考えられる。我々は、自己汗による皮内テストでアトピー性皮膚炎患者の約 8 割が陽性、精製汗抗原を用いたヒスタミン遊離試験で成人アトピー性皮膚炎の約 7 割、小児アトピー性皮膚炎患者の約 4 割が陽性であることから、アトピー性皮膚炎患者では高率に汗に対する I 型アレルギーが認められることを明らかにしてきた。したがって、I 型アレルギーの面でもアトピー性皮膚炎患者における汗に対するスキンケアは重要である。しかし、生理現象である発汗を止めることは不可能であり、またたとえなし得たとしても多くのデメリットがあり、現実的対策は体表面の汗を拭きとる、洗い流すことなどに限られていた。そのため、今後は汗が有する角層水分保持能や抗菌活性を活かしながら、I 型アレルギーを起こす抗原物質を選択的に除去するようなスキンケアの方法を確立することが必要である。そこで我々は、精製汗抗原を失活させる天然物質を検索し、タンニン酸にその効果があることを見出した。そこでタンニン酸をエアゾールスプレー製剤に配合し、その有用性を検討した。さらにタンニン酸を体表に噴霧する効果と安全性を検証するため、皮膚表面でのタンニン酸の動態、とくに接着性と残留性について検討した。

## B. 研究方法

## 1. タンニン酸配合エアゾールスプレーの臨床的有用性の検討

広島大学皮膚科外来を受診しているアトピー性皮膚炎患者を対象にタンニン酸配合エアゾールスプレーの臨床効果をクロスオーバー二重盲検試験により検証した。

タンニン酸を配合したエアゾールスプレーと、タンニン酸を配合しないエアゾールスプレーを、各 2 週間ずつクロスオーバーして使用し、各々の有効性を検討した。観察日は開始日、および使用終了日とした。さらに各スプレー使用後にアンケートを行い自覚症状の評価を行った。

## 1) 自覚症状の評価

以下に示す項目を選択するアンケートにより午前、午後および夜間の痒痒を評価した。

午前、午後のかゆみは

5. かゆみのために掻き、仕事や勉強に集中できなかった、4. かゆみのために掻いていたが、仕事や授業の最中には掻かなかった、3. かゆみはあったが我慢はでき、仕事や授業の最中には掻かなかった、2. かゆみはごく軽く、仕事や授業の最中には忘れていた、1. かゆみは感じることはなかった、の 5 段階で評価した。

また夜間のかゆみは 5. かゆくてほとんど眠れず、しょっちゅう掻いているが、掻くとますます痒痒が強くなる、4. かゆくて目がさめる。ひと掻きするとひと眠りするが、無意識のうちに眠りながら掻く、3. 多少かゆみはあるが掻けばおさまる。痒痒のために目がさめることはない、2. 就寝時わずかに痒痒いが、特に意識して掻くほどではない。よく眠れる、

1. ほとんどあるいは全くかゆみを感じない、の 5 段階で評価した。

## 2) 臨床症状の評価

患者の来院時のそう痒、潮紅（紅斑）、丘疹、苔癬化、落屑、湿潤の症状をそれぞれ、0：なし、1：軽微、2：軽度、3：中等度、4：高度の 5 段階に分けて評価した。

## 3) 全般的改善度

使用終了後の自覚症状、臨床症状に基づき全般改善度を 4：著明改善、3：中等度改善、2：軽度改善、1：軽微改善、0：不変、-1：悪化の 6 段階に分けて評価した。

## 4) 有効性評価

使用した 2 種類のスプレーのうちどちらが有効であったかを患者アンケートにより検討した。

## 5) 安全性評価

試験期間中に身体の異常を感じた、あるいはかゆみが強くなった等、異常が現れた場合は有害事象として取り扱い、症状の種類、程度、因果関係について判定した。

## 2. タンニン酸の皮膚表面での動態

①タンニン酸吸着皮膚モデルの作製：3D ヒト皮膚モデルを用い、タンニン酸溶液処理を施行し、タンニン酸吸着皮膚モデルを作製した。タンニン酸がモデル皮膚表面に吸着していることを確認するため塩化第二鉄溶液で反応させた。

## C. 研究結果

### 1. タンニン酸配合エアゾールスプレーの臨床的有用性の検討

アトピー性皮膚炎患者 18 例（男性 12 例、女性 6 例）を対象とした。年齢は 15 歳から 43 歳（平均 29.6 歳）であった。アトピー性皮膚炎の重症度は軽症 4 例、中等症 9 例、重症 5 例であった。なおスプレーの使用時期は 6 月から 9 月とした。

#### 1) 自覚症状の評価

エアゾールスプレーを使用後の午前、夜間のかゆみスコアは、タンニン酸を含まないエアゾールスプレーと比較しタンニン酸配合エアゾールスプレーを使用した時の方が有意に軽度であった。午後のかゆみスコアは、有意差とはならなかったがやはりタンニン酸配合エアゾールスプレーを使用した時の方が低い傾向であった。

#### 2) 臨床症状の評価

使用試験前及び試験後（4 週間後）の 2 回の時点で皮疹の評価を行った。試験前と比較し、試験後はスコアが有意に低下していた。なおこの評価は試験前後に行った評価であり、タンニン酸含有エアゾールスプレー、タンニン酸を含まないエアゾールスプレー使用後のそれぞれの客観的な症状の評価は行っていない。

#### 3) 全般的改善度

使用終了後に自覚症状、臨床症状に基づいた全般的改善度の評価を行った。著明改善が 3 例（17%）、中等度改善が 5 例（28%）、軽度改善が 4 例（22%）、軽微改善 2 例（11%）、不変 2 例（11%）、悪化 2 例（11%）と 12 例（67%）に軽度以上の改善がみられた。

#### 4) 有効性評価（図 1）

タンニン酸配合エアゾールスプレーが有用と回答した例は 11 例、タンニン酸を含まないエアゾールスプレーが有効と回答した例は 5 例で、タンニン酸を含むエアゾールスプレーが有意に有効であった。

#### 5) 有害事象 試験中、有害事象はなかった。

## 2. タンニン酸の皮膚表面での動態

塩化第二鉄溶液によってタンニン酸が暗紫色を呈することを利用し、3Dモデル皮膚表面にタンニン酸が吸着しているかを確認した。タンニン酸処理3Dモデル皮膚では塩化第二鉄溶液により表面が暗紫色を呈したが、タンニン酸未処理モデル皮膚では発色しなかった。またモデル皮膚でのタンニン酸吸着の深さを確認するため、塩化第二鉄溶液と反応させた3Dモデル皮膚の組織切片を作成した。切片上、タンニン酸が角質層表面に吸着していることが確認できた。

## D. 考察

以前、我々は、汗抗原を不活化するタンニン酸を配合した単純ポンプ式スプレー、湯上り製剤を作製し、アトピー性皮膚炎のかゆみに対する効果を検討した。タンニン酸配合スプレー、湯上り製剤を用いたオープン試験では、2-4 週の使用でアトピー性皮膚炎の臨床症状が有意に改善し、午後のかゆみが有意に減少した。また全般的改善度では約 6 割に効果がみられた。

今回タンニン酸配合エアゾールスプレーとタンニン酸を含まないエアゾールスプレーを用いたクロスオーバー二重盲検試験でも、タンニン酸を含むスプレー製剤の有効性が確認された。

なおいずれの試験においても、タンニン酸含有製剤の副作用は見られなかった。

以上より汗抗原を不活化させる作用のあるタンニン酸を含むスキンケア製剤は、アトピー性皮膚炎の皮疹およびかゆみを軽減する効果があることが示された。

アトピー性皮膚炎患者の発汗時には、本来入浴やシャワーにより患部を洗い流すことが望まれるが、日常生活の中で 1 日のうちに頻回に入浴やシャワーができる環境は限られており、ハンカチやタオルなどで単純に汗を拭き取るのが一般的であろう。しかし今回検討したようなスプレー、エアゾールスプレーであれば、携帯可能で様々な場面で使用できる。

また今回 3D モデル皮膚表面にタンニン酸が吸着していることを確認した。またその検体の垂直断組