

アレルギーと神経ペプチド

Vol.7 2011

アレルギーと神経ペプチド研究会 編集

Offprint

Title

Name

Department

Institution

Address

Postal Code

City

Country

Phone

Fax

日本医学館



アレルギー反応を起こす自然免疫機構？

秀 道 広*

免疫反応とは、生体が自己を存続させるために自己と非自己を区別し、非自己の侵入から自己を守るための反応と考えられる。哺乳類は、そのために高度に特異的な分子(抗原)認識機構を獲得したが、その間隙を埋めるようにして特異性の低い病原微生物認識機構である自然免疫の機構を併用している。アレルギーが、本来人体には有益であるはずの免疫機構が生体にとって不利に働く現象の総称であるなら、免疫機構と同様、その開始機構もまた、必ずしも高度に特異的な抗原認識機構を介する必要はないであろう。

今回、坂本龍雄先生から、シックハウス症候群の病態におけるアレルギー・炎症反応を分子レベルで解析した研究成果をお聴きしながら、われわれが遭遇しているアトピー疾患の病態においても、自然免疫に似た、特異性の低い過敏性の機序が関与する可能性について考えさせられた。

皮膚における即時型アレルギーと神経原性炎症

皮膚 I 型アレルギーは、皮膚からの直接侵入により、あるいは血流に乗って到達した外来抗原が、マスト細胞上に結合した抗原特異的 IgE を介してマスト細胞を活性化し、ヒスタミンをはじめとする科学伝達物質が遊離されて血管と神経が反応することにより症状が出現する¹⁾。この反

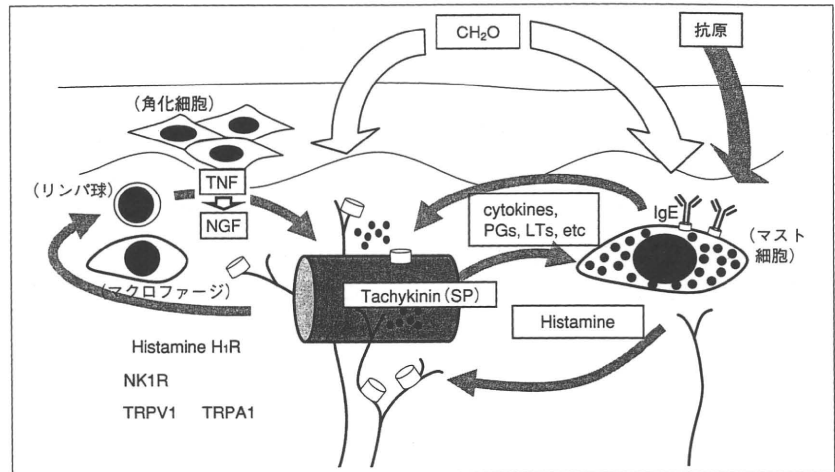


図1 シックハウス症候群で想定される皮膚の過敏性機序

応ではヒスタミンの反応が特に目立つが、皮膚マスト細胞からはほかにアラキドン酸代謝産物ならびに IL-4,5,6 をはじめとする起炎症性のサイトカインが遊離され、遅発型とよばれる遅い反応も引き起こされる。

さらに、この反応が繰り返されるうちに徐々に顆粒球やリンパ球も反応局所に集積し、また、知覚神経から遊離されるサブスタンス P をはじめとするタキキニンも、血管拡張や血漿成分漏出、さらにはマスト細胞の活性化にも関与して慢性の炎症が形成されることが知られている(図1)。

人為的に皮膚に抗原を注射した場合やアレルギー性の蕁麻疹では、初期の血管と神経の反応が特に前面に出るため、即時相が病態の主役として注目されやすいが、実際の臨床の場では、見掛け上は即時型の反応あるいは疾患において、必ずしもこのようなモデルでは説明しきれない現

象に遭遇することは珍しくない。

本研究会では、特に知覚神経に分布し、遊離されるペプチドに注目してアレルギーとの関係を追求しているが、このペプチドの遊離の仕組みもまた、従来一般的に知られているマスト細胞の脱顆粒だけでは考えにくい。

化学物質過敏症は皮膚 I 型アレルギーにおける諸相を模倣・増強する？

坂本先生のご講演で興味深いのは、ホルムアルデヒドないしその水溶液であるホルマリンが、従来きわめて特異性の高い生体反応と考えられてきた I 型アレルギーをさまざまな形で増強するか、あるいは明らかな抗原の関与なく I 型アレルギーで生じる個体の反応を緩やかに活性化し、疑似アレルギー的な炎症を起こしているらしい点である。この点は、非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)が外来抗原による皮膚 I 型アレルギー

* Michihiro Hide
Department of Dermatology, Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University 広島大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学

ギー反応を増強しうる²⁾ことと類似性がある。

さらに、その反応には古典的なI型アレルギー反応で登場するいくつかの細胞、分子群に加え、細胞では角化細胞、リンパ球、マクロファージなど、受容体ではカプサイシン受容体や温度受容体などとファミリーを形成するTRPV1, TRPA1までが巻き込まれているらしい(図1)。しかし、ヒスタミン_{H1}受容体拮抗薬とブラジキニン受容体拮抗薬は効果がないのに、インフリキシマブ(抗腫瘍壊死因子(TNF)抗体)で処理しておくことで反応が抑制されることから、その機序にはある程度特異性がある。そうすると、今回採り上げられたホルマリンによる起炎性反応は、ある

程度I型アレルギーに似た反応を起こしながら、ややリンパ球、マクロファージ、角化細胞に強く働き、TNF, 神経成長因子(NGF)の遊離を介した炎症を惹起している、ということになるのであろう。

化学物質過敏症を評価する 皮膚テストは可能か

今回、坂本先生には、ラットの気道および皮膚を用いてホルマリン、ないしアルデヒドを用いた実験結果をお見せいただいたが、そのことはとりもなおさず化学物質過敏症が、低いながらもある種の特異性を持ち、また臓器ごとに完結した反応であることを示唆する。となれば、ホルマリン、ないしなんらかの低刺激

性の修飾を施した適当な化学物質を手に入れることが出来れば、皮膚を用いて化学物質過敏性の評価をすることも可能かもしれない。

ご講演当日は、現時点ではこのような負荷試験は患者さんへの負荷が大きすぎて実用的ではないとのディスカッションになったが、今後さらに研究が進み、このような評価が臨床の場で利用できるようになることにも期待したい。

文 献

- 1) 秀 道広・他：皮膚マスト細胞と蕁麻疹(II)－蕁麻疹とI型アレルギー－。西日皮膚 2007, 69: 531-541.
- 2) 秀 道広：慢性蕁麻疹はなぜ続く・私はこう考える－連鎖反応閾値説。日皮会誌 2004, 114: 2010-2026.

ヒスタミン H₄受容体は Th2 依存性皮膚炎における炎症とかゆみを仲介する

Cowden JM • Zhang M • Dunford PJ • Thurmond RL*

The histamine H₄ receptor mediates inflammation and pruritus in Th2-dependent dermal inflammation

J Invest Dermatol 2010, 130: 1023-1033

*Department of Immunology, Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, LLC, San Diego, California, USA

要約

ヒスタミン H₄受容体(H₄R)の役割を, アトピー性皮膚炎と類似した Th2 細胞によるマウス皮膚炎モデル(FITC モデル)において検討を行った。

FITC の耳介塗布の前に H₄R 拮抗薬を投与すると, 耳介の浮腫・炎症, マスト細胞・好酸球浸潤は有意に抑制され, 耳介組織内のいくつかのサイトカイン・ケモカイン濃度も減少した。リンパ節の *ex vivo* 抗原刺激によるリンパ球の増殖反応および IL-4, IL-5, IL-17 の濃度は, H₄R 拮抗薬(JNJ 777120)によって抑制されるが, これは H₄R 拮抗薬を投与されたマウスのリンパ節中の FITC 陽性樹状細胞が減少していることで説明しうる。

この樹状細胞の遊走に対する H₄R 拮抗薬の抑制効果は, 組織内サイトカイン・ケモカインの減少による間接的作用, もしくは走化性に対する直接的作用の可能性がある。JNJ 777120 はこのモデルで見られるかゆみも有意に抑制した。H₄R 拮抗薬によるかゆみ, Th2 細胞を介する炎症の双方に対する効果は, アトピー性皮膚炎を含めた Th2 を介する皮膚疾患の治療における可能性を示唆している。

概要

H₄R は, 最も新しく記述されたヒスタミン受容体であり, 樹状細胞, マスト細胞, 好酸球に発現する。アトピー性皮膚炎のかゆみの治療にはヒスタミン H₁受容体拮抗薬が頻繁に使用されるが, その効果は限定的である。これは, アトピー性皮膚炎の病態にヒスタミンが関与していない, もしくは H₁R 以外の

受容体(たとえば H₄R)がアトピー性皮膚炎におけるヒスタミンによる反応には重要である可能性を示唆している。そこで論文執筆者らは, 2 種類の特異的な H₄R 拮抗薬を用いて, Th2 細胞によるマウス皮膚炎症モデル(FITC モデル)の炎症とかゆみにおける H₄R の役割を検討した。

Balb/c マウスの腹部に day 0 および 1 に FITC を塗布することで感作を行い, day 6 に FITC を片方の耳介に塗布し, その 24 時間後(day 7)に FITC を塗布した耳介と塗布していない耳介の厚みを測定し, その差(浮腫)を皮膚炎の指標として評価した(図 1a)。H₄R 拮抗薬(JNJ 777120)は, 耳介の浮腫を用量依存性に抑制し, その程度はデキサメサゾンと同等であった(図 1b)。H₄R 欠損マウスにおいても, 野生型のマウスとくらべて耳介浮腫が減少していた(図 1c)。さらに, 別の H₄R 拮抗薬(JNJ 28307474)も JNJ 777120 と同等の効果を示した(図 1d)。また, JNJ 777120 は病理組織学的に耳介での好酸球・マスト細胞の浸潤を抑制し, 耳介組織中の MIP-1 α , RANTES, IL-4 などのサイトカイン・ケモカイン濃度を減少させた。

つぎに, 耳介の所属リンパ節を集め, リンパ節細胞を *ex vivo* で抗原(FITC)再刺激を行い, Th2 サイトカイン産生に H₄R 拮抗薬が与える影響を検討した。JNJ 777120 投与マウスにおいて, 抗原再刺激による IL-4, IL-5, IL-17 の産生は抗原特異的に抑制された。さらに, H₄R が樹状細胞の遊走に影響を与える可能性を検討した。FITC 陽性樹状細胞は, FITC の耳介への投与後に所属リンパ節で検出され, その数は JNJ 777120 投与により減少した。

最後に, H₄R 拮抗薬が FITC モデル(図 2a)でかゆみを抑制するか否かを検討した。マウスの搔破反応は JNJ 777120 により用量依存性に抑制されたが, H₁R 拮抗薬のフェキソフェナジン(Fex)では抑制されなかった(図 2b)。また, JNJ 777120 は用量依存

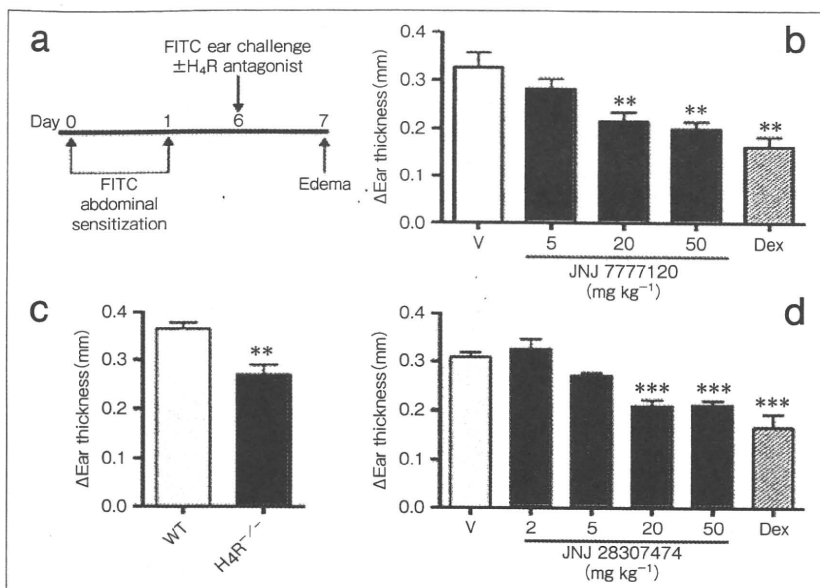


図1
ヒスタミン H₄受容体拮抗薬は皮膚炎を抑制する
a: FITC 皮膚炎モデル
b: 耳介の浮腫に対する H₄R 拮抗薬(JNJ 777120)と dexamethasone(Dex, 3 mg kg⁻¹)の効果
c: 野生型マウス(WT)と H₄R 欠損マウス(H₄R^{-/-})での耳介の浮腫の比較
d: 耳介の浮腫に対する別の H₄R 拮抗薬(JNJ 28307474)と Dex の効果
p<0.01, *p<0.001 by one-way ANOVA

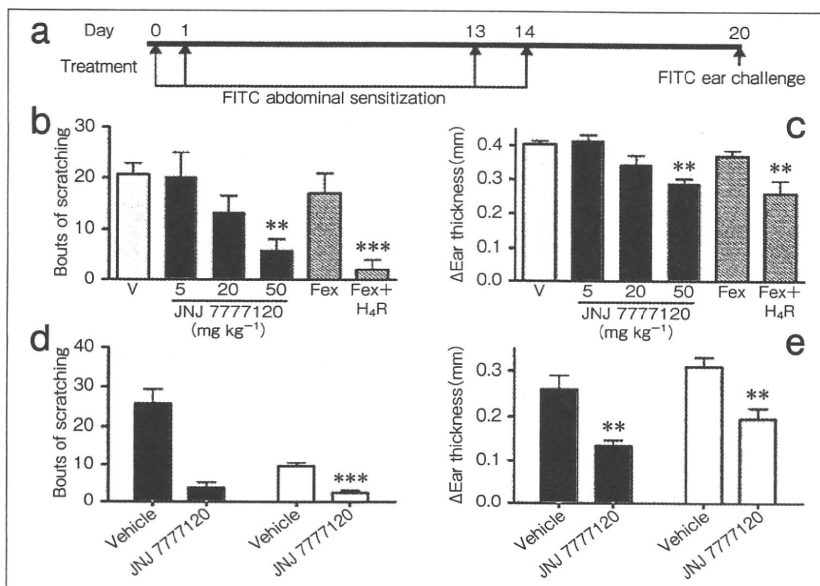


図2
ヒスタミン H₄受容体拮抗薬はかゆみを抑制する
a: 延長 FITC 皮膚炎モデル
b・c: 掻破運動(b)と耳介の浮腫(c)に対する H₄R 拮抗薬(JNJ 777120)と H₁R 拮抗薬(Fex: fexofenadine, 150 mg kg⁻¹)の効果
d・e: マスト細胞欠損マウス(WBB6F1 W/W^v, black bars)と野生型マウス(WBB6F1^{+/+}, gray bars)の掻破行動(d)と耳介の浮腫(e)に対する H₄R 拮抗薬(50 mg kg⁻¹)の効果
p<0.01, *p<0.005 by one-way ANOVA

性に耳介の浮腫を抑制したが、Fex はまったく抑制しなかった(図 2c)。これは(H₁R 拮抗薬ではなく)、H₄R 拮抗薬が、このモデルでは抗炎症、抗かゆみ効果を両方持っていることを意味する。

さらに、FITC 塗布はマスト細胞欠損マウス(WBB6F1 W/W^v)でも浮腫と掻破行動を引き起こすことが可能で、そのどちらも JNJ 777120 投与により抑制された(図 2de)。これらの結果は、マスト細胞は H₄R による作用には必要ではないこと、またマスト細胞は H₄R を活性化するヒスタミンの供給源ではないことを示唆した。

本研究は、Th2 依存性皮膚炎のマウスモデルにおいて、かゆみや炎症に対する H₄R 拮抗薬の効果は、H₁R 拮抗薬のそれよりもすぐれており、その機序は

Th2 細胞の活性化の抑制であることを示した。

コメント

蕁麻疹を除き、アトピー性皮膚炎などの皮膚炎症性疾患のかゆみに対しては、H₁R 拮抗薬は限られた効果しか発揮できない。論文執筆者らは、H₄R 拮抗薬が Th2 依存性皮膚炎の炎症とかゆみに対して、従来の H₁R 拮抗薬よりすぐれている可能性を示しており、今後の臨床応用が期待される。

広島大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学
ひら ぐん たか あき ひで みち ひろ
平部 隆明・秀 道 広

アトピー性皮膚炎に対するタンニン酸配合湯上り製剤 およびスプレー剤の臨床的有用性の検討

¹⁾広島大学医歯薬学総合研究科皮膚科

²⁾ツムラライフサイエンス(株)商品開発部

信藤 肇¹⁾ 高萩 俊輔¹⁾ 三原 祥嗣¹⁾ 田中 稔彦¹⁾ 石井 香¹⁾
秀 道広¹⁾ 鈴木 茂²⁾ 金谷 裕敏²⁾ 谷野 伸吾²⁾

アトピー性皮膚炎に対するタンニン酸配合湯上り製剤 およびスプレー剤の臨床的有用性の検討

¹⁾広島大学医歯薬学総合研究科皮膚科

²⁾ツムラライフサイエンス(株)商品開発部

信藤 肇¹⁾ 高萩 俊輔¹⁾ 三原 祥嗣¹⁾ 田中 稔彦¹⁾ 石井 香¹⁾
秀 道広¹⁾ 鈴木 茂²⁾ 金谷 裕敏²⁾ 谷野 伸吾²⁾

【背景・目的】アトピー性皮膚炎(AD)患者の多くは汗に対する即時型アレルギーを有し、皮疹及び痒癢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(TA)に汗抗原不活化作用を見出し、入浴後に使用する湯上り製剤及び発汗時に噴霧するスプレー製剤にTAを配合し、ADの痒癢に対する効果を検討した。

【方法】15歳以上のAD患者を対象に、0.05%TAを含有する単純ポンプ式スプレー製剤と0.5%TA含有湯上り製剤によるオープン試験ならびに0.05%TA含有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、痒癢に対する効果を検討した。

【結果】TA含有スプレー及び湯上り製剤の検討では、使用後に有意な臨床症状の改善と午後の痒癢の改善がみられた。またエアゾールスプレーの検討では、午前、夜間の痒癢に関してTA配合群の方が有意に高い効果が得られた。また全般的有効性でも、TA配合群が有意に高かった。

【結語】TA配合スキンケア製品はADの皮疹ならびに痒癢の改善に有効であった。

Key words: atopic dermatitis — itching — tannic acid

緒 言

アトピー性皮膚炎の治療では、ステロイド外用薬を中心とした薬物療法とともに悪化因子対策とスキンケアの指導が重要である。

我々は、これまでアトピー性皮膚炎に対する悪化因子である汗に注目し、アトピー性皮膚炎患者の7~8割に汗抗原に対する即時型アレルギーが見られることを報告してきた¹⁾²⁾。

そのため、アトピー性皮膚炎患者の汗に対するスキンケアは極めて重要であるが、実際には汗を

かきすぎない、洗い流すなどの対策しか行われ得ていないのが現状である³⁾⁴⁾。

今回我々は、ヒトへの使用を前提にして天然物の中から精製汗抗原のヒスタミン遊離能を失活する物質を探索し、さらに費用、調剤しやすさなどの点を考慮した結果、タンニン酸に優れた実用的な可能性があることを見出した。そこで、これを患者自身が簡便に実施可能なスキンケア対策に利用するため、タンニン酸を配合した湯上り製剤および発汗時に使用するスプレーを試作し、その臨床的有用性を検討した。

Received: July 23, 2010, Accepted: December 28, 2010

利益相反 (conflict of interest) に関する開示: 著者全員は本論文の研究内容について他者との利害関係を有しません。

Abbreviations: AD "atopic dermatitis", TA "tannic acid"

信藤 肇: 広島大学医歯薬学総合研究科皮膚科 (〒734-8551 広島市南区霞 1-2-3)

E-mail: shindoh@hiroshima-u.ac.jp

Table 1 Compositions of tannic acid (TA) containing spray and TA containing powder to dissolve in after-bathing water

Tannic acid (TA) containing spray		TA containing powder to dissolve in after-bathing water	
Ingredients	% Value	Ingredients	% Value
Tannic acid	0.05	Tannic acid	0.5
Glycerin	3.00	Sodium sulfate	99.5
Sodium hyaluronate	0.01		
1,3-butylene glycol	5.00		
Dipropylene glycol	1.00		
Phenoxyethanol	0.50		
Purified water	90.44		

対象と方法

1) 対象

広島大学病院皮膚科外来を受診し、以下に示す選択基準に合致したアトピー性皮膚炎患者を対象とした。

また、被験者には、試験開始前に本試験の意義、目的、方法、考えられる効果及び副作用、健康被害が生じた場合の対応、同意はいつでも撤回できる旨を十分に説明し、文書による同意を得た。なお対象者が未成年の場合には代諾者の承諾を得ることとし、16歳以上の未成年であれば本人と代諾者の同意を得た。

[選択基準]

(1) 軽症から重症の患者で、1カ月以上投薬内容の変更がないもの

(2) 年齢：15歳以上

(3) 性別：問わない

(4) 文書にて参加の同意が得られた患者

[除外基準]

(1) 皮膚炎が急激に悪化しつつあるアトピー性皮膚炎患者

(2) 化粧品、浴剤、食物などで著しい過敏反応を示した既往がある患者

(3) 本試験品以外に同様の使用目的を有する商品の使用を必要とする患者

(4) その他、使用試験責任医師もしくは使用試験分担医師が本使用試験の対象として不相当であると判断した患者

2) タンニン酸による精製汗抗原中和試験

タンニン酸を0.2~25mg/mlの濃度となるようにリン酸緩衝液に溶解し、最終的に至適濃度の15倍希釈となるように希釈した精製汗抗原²⁾と常温で30分間混合し、NAP5カラム処理を行いその溶出画分を1名のアトピー性皮膚炎患者末梢好塩基球と反応させ、ヒスタミン遊離活性を検討した。

3) 試験薬剤

タンニン酸配合スプレー、タンニン酸入り湯上り製剤 (Table 1)、およびタンニン酸入りまたはタンニン酸を含まないエアゾールスプレー (Table 2) をそれぞれ表に示す組成で作製し、Fig. 1に示す容器に入れて使用した。タンニン酸配合スプレーは1回のプッシュダウン毎に0.25gの内容液が噴霧されるようにした。またエアゾールスプレーはプッシュダウン中に内容液が連続噴霧されるようにした (Fig. 1)。

前項のタンニン酸による精製汗抗原中和試験により、製剤中にタンニン酸濃度0.5mg/mL=0.05%以上あれば効率よく汗抗原活性を吸収できたため、スプレーおよびエアゾールスプレーでのタンニン酸の濃度は0.05%とした。湯上り剤では、使用時にお湯に溶解することを考慮して0.5%とした。

4) 方法

まずタンニン酸配合スプレーと湯上り製剤の有用性をオープントライアル試験により検討した。次にその結果を踏まえてエアゾールスプレーの臨床的効果をクロスオーバー二重盲検試験により検証した。

Table 2 Compositions of aerosol-spray with or without tannic acid (TA)

Aerosol-spray containing TA		Aerosol-spray without TA	
Ingredients	% Value	Ingredients	% Value
Tannic acid	0.05	Glycerin	3.00
Glycerin	3.00	Sodium hyaluronate	0.01
Sodium hyaluronate	0.01	1,3-butylene glycol	5.00
1,3-butylene glycol	5.00	Dipropylene glycol	1.00
Dipropylene glycol	1.00	Phenoxyethanol	0.50
Phenoxyethanol	0.50	Purified water	90.49
Purified water	90.44		

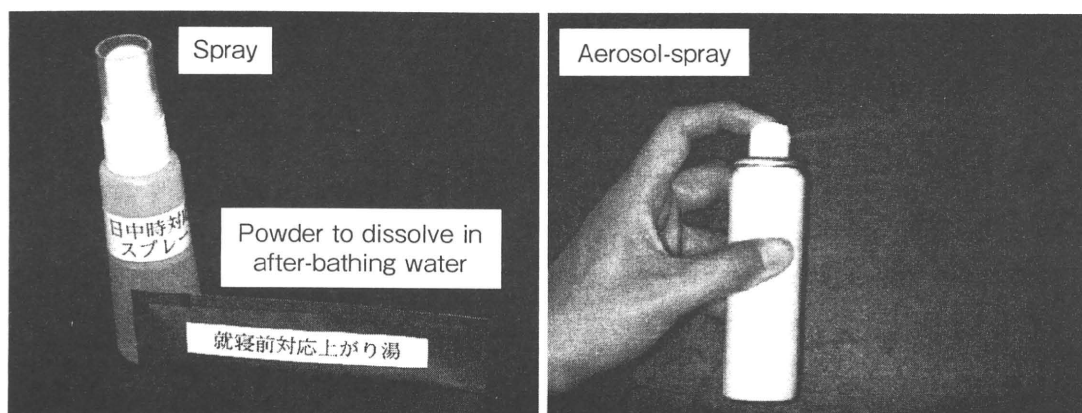


Fig. 1. Photographs of tannic acid (TA) containing spray, powder to dissolve in after-bathing water and aerosol-spray. Subjects sprayed TA containing water on affected skin area, once or more a day, for two or four weeks. After taking a bath, subjects soured hot water that dissolved TA over themselves.

(1) タンニン酸配合スプレーと湯上り製剤の臨床的有用性の検討

タンニン酸配合スプレーと湯上り製剤を、それぞれ1日1回以上、日中および湯上り時に2~4週間使用した。

タンニン酸配合スプレーは、毎日1回以上日中患部に噴霧した。また各病変部には一度に2回のプッシュダウンを行った。

湯上り製剤は、通常の実用洗面器(約1~2L)内の湯に1包(10g)を溶解させ、浴室から退出する前に患部を中心にかけ流すこととした。入浴の方法や身体を洗う方法は規定しないが、ナイロンタオル等の物理的刺激的強いものは使用せず、毎日1回使用することとした。

(2) 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

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。各スプレーは、毎日1度以上適宜患部に噴霧することとした。エアゾールスプレーはプッシュダウン中に内容液が連続噴霧されるため、患部1カ所につき1秒間の噴霧を目安に行うこととした。盲検化は、製剤出荷時にツムラライフサイエンス社にて行った。

5) 併用薬・併用療法

いずれの場合もそれまでの治療内容は変更しないこととし、それまで処方されていたもの以外で皮膚の状態に影響を与える可能性のあるスキンケア製品は

使用しないこととした。

6) 観察日および観察項目

(1) 観察日

開始日、および使用終了日を観察日とした。ただし「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」では、開始2週間後にもアンケートを行い自覚症状の評価を行った。

(2) 登録日の観察項目

登録日には、性別、年齢、アトピー性皮膚炎の重症度、合併症、併用薬、併用療法、皮膚所見を観察した。

(3) 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みを評価した。

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、かゆみを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、掻くとますます痒みが強くなる。

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。痒みのために目がさめることはない。

2、就寝時わずかに痒いが、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。

(4) 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。

(5) 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。

なお、エアゾールスプレーについては、生活の中でかゆみを感じた場面、および使用した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。

(6) 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。

結果

1) タンニン酸による精製汗抗原中和試験 (Fig. 2)

タンニン酸前処理により、タンニン酸の濃度依存的に精製汗抗原によるヒスタミン遊離活性が低下し、25mg/mlではほぼ消失した。また、タンニン酸5mg/mlで十分に汗抗原活性を吸収できた。

2) タンニン酸配合スプレーと湯上り製剤の臨床効果の検討

(1) 患者背景

対象となったアトピー性皮膚炎症例は17例(男性8例、女性9例)で、年齢は18歳から47歳(平均年齢は29.2歳)、重症度は軽症2例、中等症15例であった。なお使用試験は6月から9月の期間に行った。

(2) 自覚症状 (Fig. 3)

午前のかゆみの程度には使用前後で有意な差はなかったが、午後のかゆみは使用後で有意な改善が認められた。

(3) 皮膚所見 (Fig. 4)

臨床症状スコアは、使用後有意に改善した。

(4) 全般的改善度 (Fig. 5)

10例(58%)で軽度以上の改善があった。

(5) 有害事象

17例の被験者では、試験中有害事象はなかった。

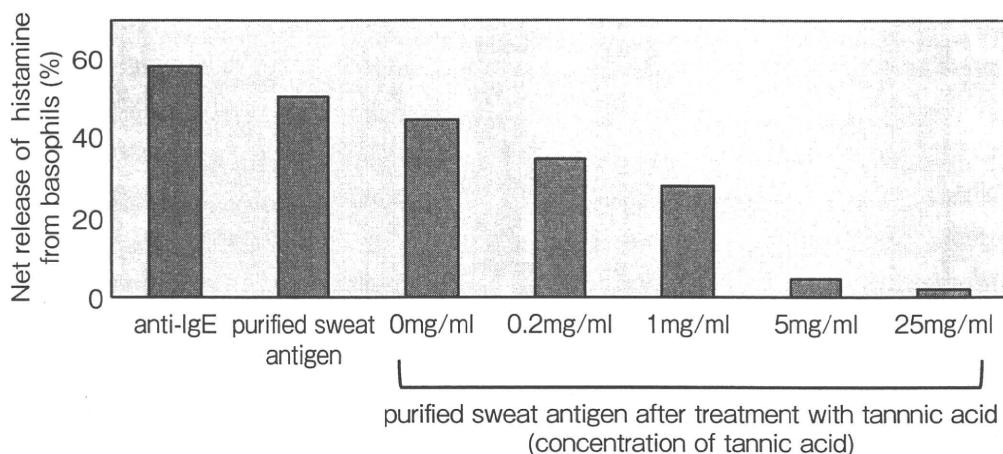


Fig. 2. Effect of tannic acid treatment on histamine release activity of purified sweat antigen. Histamine release activity was decreased depending on concentration of tannic acid.

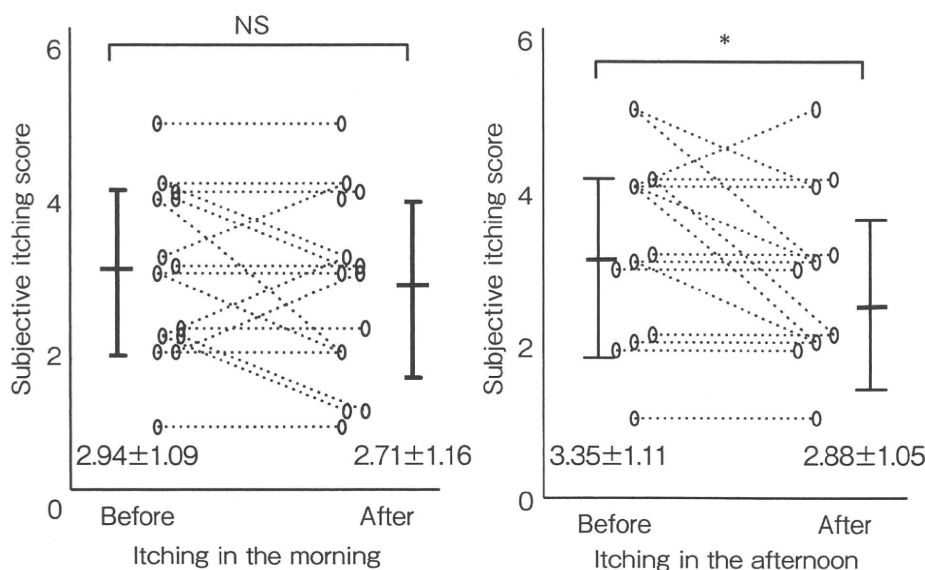


Fig. 3. Effects of spray and after-bathing water containing tannic acid on the score of itching assessed by patients. Levels of itching in some occasions were assessed by patients themselves by a self-assessment questionnaire. Itching was scored by a 5-point scale ranging from 1, least to 5, most. After treatment, itching score in the afternoon had significantly decreased from before treatment. NS: not significant, * $p < 0.05$ Wilcoxon signed rank test.

3) タンニン酸配合エアゾールスプレーの臨床効果の検討

(1) 患者背景

対象となった症例は18例(男性12例, 女性6例)であった。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。

(2) 自覚症状 (Fig. 6)

エアゾールスプレーを使用後の午前, 夜間のか

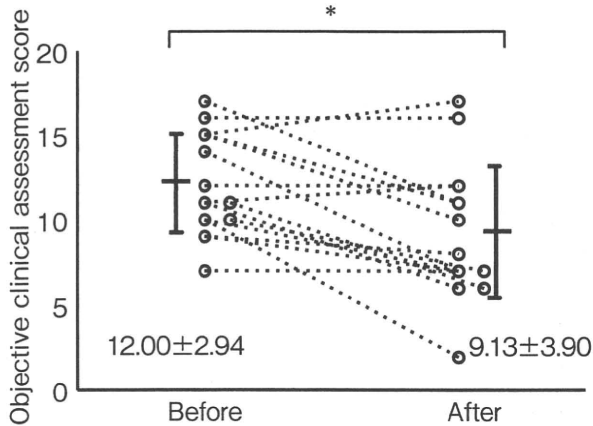


Fig. 4. Effects of spray and after-bathing water containing tannic acid on the score of objective clinical assessment for patients with AD. Before treatment, and after treatment, the investigator evaluated affected skin lesion for itching, erythema, papulation, lichenification, desquamation and exudate using a grading scale 0 to 4. After treatment, total assessment score was significantly improved. NS: not significant, * $p < 0.05$ Wilcoxon signed rank test.

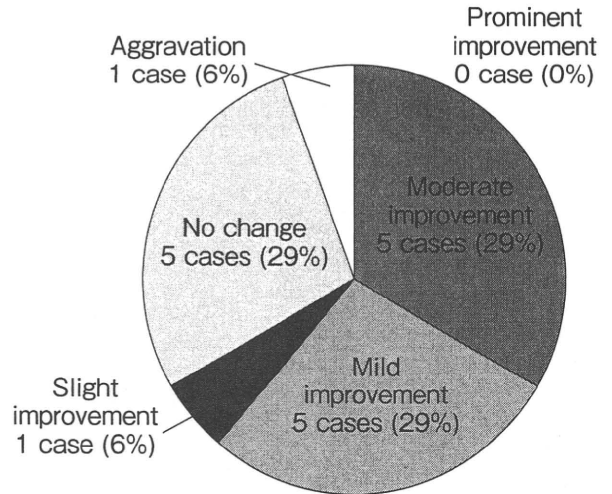


Fig. 5. Overall improvement of atopic dermatitis by spray and after-bathing water containing tannic acid. Investigators assessed overall improvement based on subjective itching score and objective clinical score. There were more than mild improvement in ten cases.

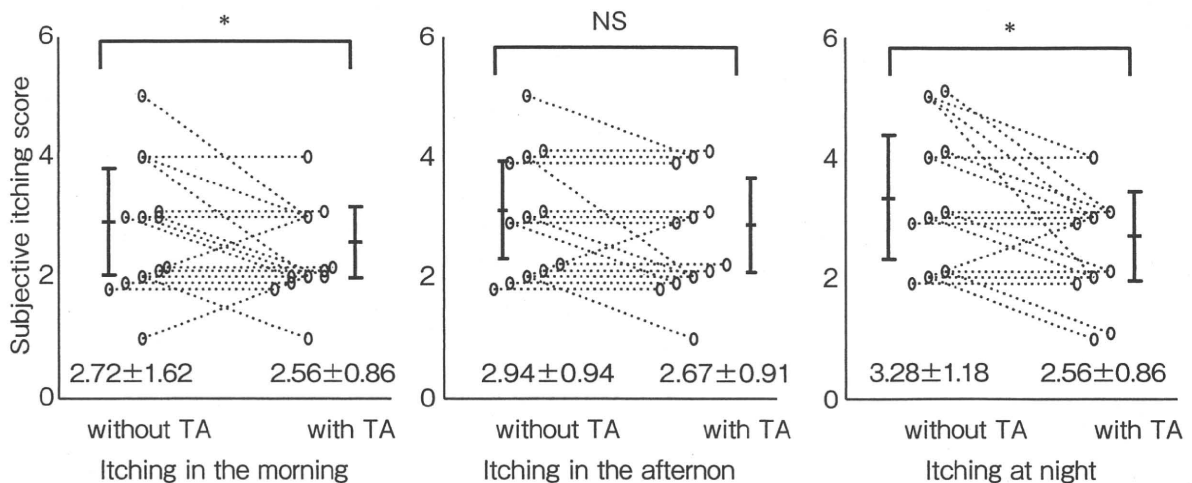


Fig. 6. Effects of aerosol-spray with or without tannic acid on the score of itching assessed by patients. Based on questionnaire answered by patients, itching in the morning and at night was significantly improved by the use aerosol-spray containing tannic acid. NS: not significant, * $p < 0.05$ Wilcoxon signed rank test.

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

後のかゆみスコアも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が、有意差とはならなかった。

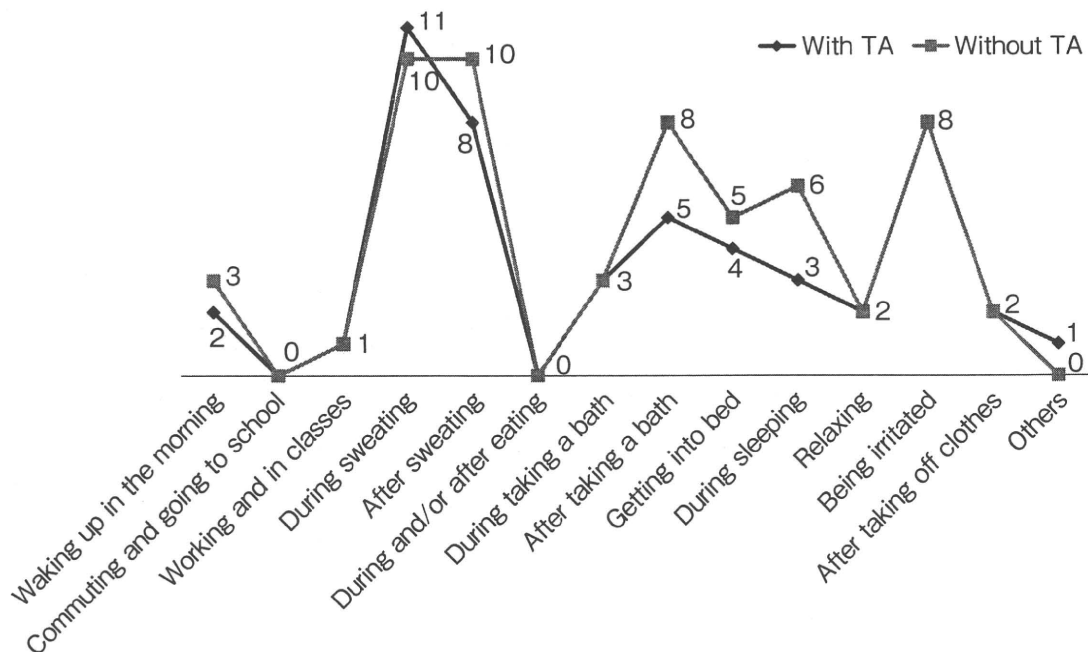


Fig. 7. Scenes when patients felt itchy based on questionnaire. (multiple answers allowed). There were fewer patients felt itchy at “after taking a bath”, “getting into bed” and “during sleeping” by the use aerosol-spray containing tannic acid.

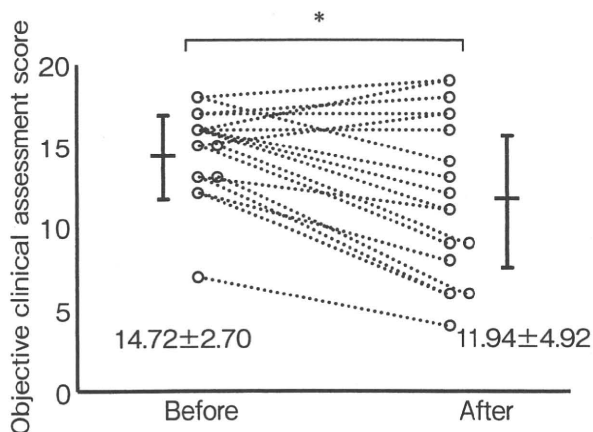


Fig. 8. Effects of aerosol-spray on the score of objective clinical assessment for patients with atopic dermatitis. The objective assessment was evaluated only twice before and after treatment, namely, was not evaluated at after two weeks (at the point when spray was changed) from the beginnings. After treatment, total assessment score was significantly improved. * $p < 0.05$ Wilcoxon signed rank test.

(3) かゆみのシーン度数分布 (Fig. 7)

かゆみを強く感じた場面の比較では、「起床時」、「汗をかいた後」、「入浴後」、「ふとんに入ったとき」、「寝ているとき」などの状況下で、タンニン酸配合エアゾールスプレーを使用した期間でかゆみを感じることが少ない傾向にあった。

(4) 皮膚所見 (Fig. 8)

使用試験前及び試験後(4週後)の2回の時点で皮疹の評価を行った。Fig. 8に示すように試験前と比較し、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。

(5) 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

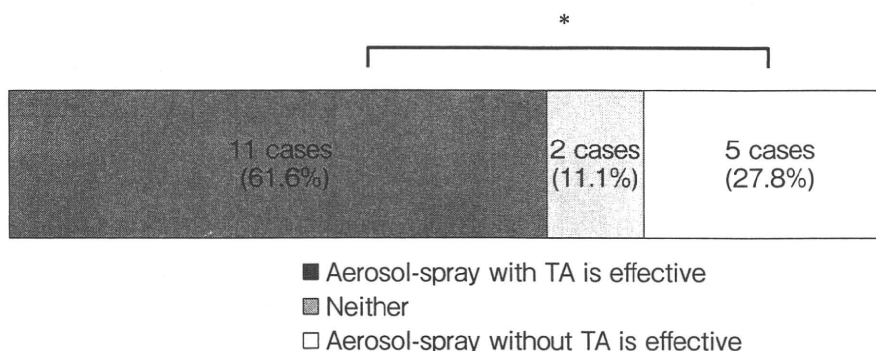


Fig. 9. Comparison of efficiency by tannic acid (TA) containing and non-tannic acid containing aerosol-sprays assessed by patients. Eleven cases answered that TA containing aerosol-spray was more effective, and five cases answered placebo aerosol-spray was more effective. This result indicated that TA containing aerosol-spray was significantly effective as compared without TA aerosol-spray. * $p < 0.05$ Cochran-Mantel-Haenszel test.

善がみられた。

(6) 有効性評価 (Fig. 9)

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であったと回答した例は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。なお先にタンニン酸含有エアゾールスプレー、後にプラセボを用いた症例は7例であり、そのうちタンニン酸含有エアゾールスプレーが有効であった症例は5例であった。また先にプラセボ、後にタンニン酸含有エアゾールスプレーを用いた症例は11例であり、そのうちタンニン酸含有エアゾールスプレーが有効であった症例は6例であった。この2群間のタンニン酸含有エアゾールスプレーの有用率に有意差はなく、タンニン酸含有エアゾールスプレーの使用順序は、結果に影響を及ぼしていないと考えられた。

(7) 有害事象

試験中、有害事象はなかった。

考 察

アトピー性皮膚炎では、汗が貯留する頸部、肘窩、膝窩などに皮疹が生ずることが多く、発汗量の多い夏に症状が増悪することが多い。我々は、これまでにアトピー性皮膚炎患者の7-8割が汗に対する即時型アレルギーを有していることを明ら

かにしてきた¹⁾²⁾。

そのため、アトピー性皮膚炎の皮疹の悪化を防ぐ、あるいはかゆみの増悪を防ぐために、発汗への対処を行うことは非常に重要である。しかしながら現在、汗に対する処置としては、入浴、シャワー浴などにより汗を洗い流すしか有効な方法がなく、その効果を検討した報告も限られている³⁾⁴⁾。

そこで今回我々は、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、エアゾールスプレーを作製し、その有用性を検討した。

我々は、まず汗抗原が陽イオンに結合しやすい性質に着目し、陽性電荷を持ち、かつ人体に使用可能な各種物質で精製汗抗原を前処理し、患者好塩基球からのヒスタミン遊離活性に及ぼす影響を検討した。その結果、タンニン酸が濃度依存的に精製汗抗原を不活化することを見出し、産業上の利用しやすさも考慮してタンニン酸を候補物質として選択した。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。

さらに、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。

今後より大規模な臨床的検討により、アトピー性皮膚炎患者の汗によるかゆみ、皮疹の増悪に対

するタンニン酸配合スキンケア製品の有効性と安全性を検討することは有用であろう。

文 献

- 1) Hide M, et al. IgE-mediated hypersensitivity against human sweat antigen in patients with atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 2002; 82: 335-40.
- 2) Tanaka A, et al. Semi-purification of the immunoglobulin E-sweat antigen acting on mast cells and basophils in atopic dermatitis. *Exp Dermatol* 2006; 15: 283-90.
- 3) 亀好良一, 他. アトピー性皮膚炎に対する学校でのシャワー浴の効果. *アレルギー* 2008; 57: 130-7.
- 4) 望月博之, 他. アトピー性皮膚炎に対する小学校でのシャワー浴の有用性. *日本小児科学会雑誌* 2003; 107: 1342-6.

EFFICACY OF SWEAT-ANTIGEN-INACTIVATING SKIN CARE PRODUCTS ON ITCHING OF PATIENTS WITH ATOPIC DERMATITIS

Hajime Shindo¹⁾, Shunsuke Takahagi¹⁾, Shoji Mihara¹⁾,
Toshihiko Tanaka¹⁾, Kaori Ishii¹⁾, Michihiro Hide¹⁾,
Shigeru Suzuki²⁾, Hirotoishi Kanatani²⁾ and Shingo Yano²⁾

¹⁾*Department of Dermatology, Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University*

²⁾*Products Development Department, Tsumura Lifescience Co. Ltd*

Background: Many patients with atopic dermatitis showed immediate-type hypersensitivity against sweat antigen. Therefore, to deal with sweating is important to prevent itching and aggravations of dermatitis of patient with atopic dermatitis. We had searched a substance that inactivated sweat antigen adopting histamine release test. And we found that tannic acid which selected by screening various natural products inactivated sweat antigen.

Methods: We evaluate skin care products (spray, after-bathing water and aerosol-spray) containing tannic acid for patients with atopic dermatitis. We administered in a tannic acid-containing spray and after-bathing water on 17 patients with atopic dermatitis.

Results: After treatment, total clinical assessment score and itching in the afternoon had significantly decreased from that on day 0. To evaluate the effect of tannic acid containing-aerosol spray on itching of patients with AD, we assessed symptoms of atopic dermatitis patients who used a tannic acid containing-aerosol spray every day for 4 weeks in a cross-over, double-blind study. Clinical severity of atopic dermatitis and degrees of itching in daily life of patients were evaluated by physicians and patients themselves, respectively. Degrees of itching in morning and those at night were significantly more largely improved by the use of tannic acid-containing aerosol spray than those by the use of placebo control aerosol spray. The overall efficacy of tannic acid-containing aerosol sprays was also significantly higher than those of tannic acid free spray.

Conclusion: Sweat antigen inactivating skin care products may be effective to reduce itching of patients with atopic dermatitis.

Monthly Book
Derma.
デルマ

ISSN 1343-0831
文献略称 MB Derma.

No.175 別刷

アトピー性皮膚炎の病態と治療

2011年2月15日発行

株式会社 全日本病院出版会



◆特集／アトピー性皮膚炎の病態と治療
アトピー性皮膚炎に対するスキンケア

信藤 肇* 秀 道広**

Key words : アトピー性皮膚炎(atopic dermatitis), スキンケア(skin care), 保湿外用薬(emollient)

Abstract アトピー性皮膚炎のスキンケアにおいては皮膚の清潔と保湿が重要である。保湿のためには保湿外用薬が必要不可欠であり、今回、保湿外用薬および清潔のためのシャワー浴のエビデンスについて報告した。アトピー性皮膚炎の寛解後、8~26週間を保湿外用薬のみで寛解維持できる確率は約40~80%の範囲であった。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必要量を減ずることができることが報告されている。さらに最近、アトピー性皮膚炎の寛解維持期に、保湿外用薬に加えて週に数回タクロリムス軟膏を外用することで良好なコントロールを得られることが報告されている。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。

はじめに

アトピー性皮膚炎の治療では、悪化因子への対策、スキンケア、薬物療法の3つが基本である。スキンケアの目的は、水分保持能の低下、かゆみ閾値の低下、易感染性などの皮膚機能異常を補正する点にあり、具体的な方策としては保湿外用薬の外用による保湿、入浴・シャワー浴による清潔、衣服・下着への配慮、生活環境の改善などがある。特に保湿外用薬による皮膚機能異常の補正は、軽微な皮膚炎を改善させ、皮膚炎沈静化後の寛解状態を維持し、皮膚炎の悪化を防ぐためにも重要である。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を減少させることもできる。本稿では、保湿外用薬およびシャワー浴の治療効果に関するエビデンスを紹介し、加えて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必要量を減ずる効果と最近報告されているプロアクティブ療法について述べる。

アトピー性皮膚炎患者入浴後の 保湿外用薬の効果

2009年、Chiangらは入浴後に保湿外用薬を塗布した場合と塗布しなかった場合の角質水分量を経時的に測定し、保湿外用薬の効果を検討している¹⁾。5例の小児アトピー性皮膚炎患者と5例の健常人を対象に、①入浴のみで保湿外用薬を塗布しない、②入浴直後に保湿外用薬を塗布する、③入浴後30分後に保湿外用薬を塗布する、④入浴せず保湿外用薬を塗布する、という4つの方法でクロスオーバー試験を行い、90分後までの角質水分量を比較している。入浴は前腕全体を10分間約34℃の湯につける方法により行った。90分後の角質水分量は、入浴前と比較し、入浴のみでは86.6%に低下していたのに対し、入浴直後に保湿外用薬を外用した群では109.4%、30分後に外用した群では109.2%と上昇していた。また入浴せ

* Hajime SHINDO, 〒734-8551 広島市南区霞1-2-3 広島大学大学院医歯薬総合研究科皮膚科

** Michihiro HIDE, 同, 教授

ず外用のみを行った場合には186%であった。すなわち角質水分量に関する限り、入浴のみではむしろ水分量を低下させることになるが、入浴後にさらに保湿外用薬を塗布することで低下した角層水分量を改善し、適度な水分量を保つことができることが示唆された。

アトピー性皮膚炎の症状に対する 保湿外用薬の効果

2001年Lodenらは、アトピー性皮膚炎患者の皮膚の乾燥症状に対する保湿外用薬の効果を検討した²⁾。110名のアトピー性皮膚炎患者をグリセリン軟膏外用群、尿素軟膏外用群、プラセボ外用群の3群にランダムに振り分け、指定された保湿外用薬を1日2回被験部位に塗布し、31日後に効果を判定した。乾燥症状の評価は、落屑、粗造、紅斑、亀裂の程度により行った。その結果、尿素軟膏外用群はグリセリン外用群、あるいはプラセボ外用群に比較して有意に乾燥状態が改善した。

本邦では、川島らがヘパリン類似物質含有製剤、尿素製剤およびワセリンの保湿効果をランダム化試験にて評価している³⁾。皮疹の重症度が軽微なアトピー性皮膚炎患者36名を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、1日2回、3週間外用し、その後1週間の無治療観察期間をとり、角層水分量、経表皮水分喪失量、皮膚所見で有効性の評価を行った。その結果は、すべての保湿外用薬で塗布1週間後から角質水分量が増加し、外用期間中は有意な増加が認められた。なかでもヘパリン類似物質含有製剤外用群は、尿素製剤およびワセリン製剤群に比べ、有意に高い角質水分量であった。また外用後の無治療観察期間では、ヘパリン類似物質含有製剤外用群の角質水分量のみが、開始時に比べて有意に高値であった。すなわち軽微なアトピー性皮膚炎患者ではヘパリン類似物質含有製剤がほかの2つの保湿外用薬より高い角層水分量の改善効果を示した。

アトピー性皮膚炎寛解維持における 保湿外用薬の有用性

本来スキンケアに用いられる保湿外用薬は急性期のアトピー性皮膚炎の症状を治療するものではなく、軽症例における症状改善や、治療により鎮静化した皮膚炎の増悪を防ぐために使用されることが多い。そのため、ステロイド外用薬やタクロリムス軟膏により皮膚炎が改善した後、保湿外用薬を外用することでどの程度寛解状態が維持できるかは重要な命題である。

2003年Berth-Jonesら⁴⁾は、中等症～重症のアトピー性皮膚炎患者で皮膚炎の寛解が得られた376例に対し、フルチカゾンクリーム外用群、クリーム基剤外用群、フルチカゾン軟膏外用群、軟膏基剤外用群の4群に割り付け皮膚炎の再燃期間の検討を行った。いずれの群も毎日2回保湿剤を外用し、それに加えフルチカゾン含有外用薬あるいはその基剤を週2回外用した。その結果、フルチカゾンを週2回外用するだけで皮膚炎の再燃率が有意に低下した(フルチカゾンクリーム外用群の再発率は19%、対照であるクリーム基剤外用群は64%、フルチカゾン軟膏外用群の再発率は40%、対照である軟膏基剤外用群は56%)。しかし保湿外用薬に加え基剤のみを外用した群でも16週経過した時点での寛解維持率はクリーム基剤外用群で36%、軟膏基剤外用群では44%であり、寛解後は、保湿外用薬のみによってもある程度は寛解を保ちうる期間があることが示された。

またPesericoらは252例の重症アトピー性皮膚炎患者を寛解に導入し、保湿外用薬(Advabase[®])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分けたランダム化試験を行った⁵⁾。彼らは皮膚炎が再発した時点を下ロップアウトとし、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外用薬併用群で87.1%、保湿外用薬単独群で65.8%であった。ステロイド外用薬併用群で有意に寛解

表 1. アトピー性皮膚炎に対する保湿外用薬のみによる寛解維持率

報告年	報告者	保湿外用剤	観察期間	対象症例数	寛解維持率	試験形態
2003	Berth-Jones ら	保湿剤+クリーム基剤	16週	84	36%	ランダム化比較試験 二重盲検
		保湿剤+軟膏基剤	16週	73	44%	ランダム化比較試験 二重盲検
2008	Peserico ら	保湿剤(Adabase)	16週	109	65.80%	ランダム化比較試験 二重盲検
2009	Wirén ら	尿素含有製剤	26週	22	68%	ランダム化比較試験 二重盲検
2007	川島ら	ヘパリン類似物質 含有製剤	8週	32	87.50%	ランダム化比較試験 非盲検

期間が延長していたが、保湿外用薬のみでも 2/3 の症例では寛解期間を保つことができたともいえる。

Szczepanowska⁶⁾らは、52 例の小児アトピー性皮膚炎に対しステロイド外用薬(0.1% methylprednisolone aceponate cream)を 1 日 1 回 2 週間外用するステロイド単独群と、同様のステロイド外用薬に加えて保湿外用薬(Balium Baby[®] cream)を外用する保湿薬併用群に振り分けたランダム化試験を行っている。また 2 週間経過後は、ステロイド単独群では全く外用を行わず、保湿薬併用群では保湿外用薬のみの外用を継続して 4 週間観察した。その結果、両群とも 2 週間の治療後の eczema area and severity index (EASI) score は有意に改善したが、乾燥症状の改善はステロイド単独群より保湿薬併用群が有意に大きく、かゆみについても保湿薬併用群においてより早期から改善する傾向にあった。さらにステロイド外用薬中止 4 週間後の EASI score は保湿薬併用群 1.25±1.4, ステロイド単独群 5.29±5.6 で、保湿薬併用群のほうが有意に低値であり、改善が保たれていることが示唆された。また保湿薬併用群では乾燥症状とかゆみの改善が長期間継続していることも特徴であった。

2009 年 Wirén ら⁷⁾は、55 例のアトピー性皮膚炎患者を対象として 3 週間ステロイド外用薬で治療した後、尿素含有保湿薬(Canoderm[®] cream)を 1 日 2 回外用する群(22 例)となにも外用しない群(22 例)に分け、皮膚炎の再発の有無を検討している。26 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⁸⁾が軽症～中等症のアトピー性皮膚炎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えた 65 名のアトピー性皮膚炎患者を、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%)が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。さらに 6 週間後までに再燃に至らなかった症例でも、無処置群では経過とともに皮膚所見およびかゆみが悪化する傾向があった。すなわち、保湿外用薬を継続的に外用することで、寛解期間が長期に維持され、かゆみも軽減した状態を保ちうることを示された。

アトピー性皮膚炎の増悪期にはステロイド外用薬またはタクロリム軟膏の外用により速やかに炎症症状を抑えることが必要であるが、その後はステロイド外用薬をランクダウンしながら、保湿外用薬を使用し、皮膚炎が寛解した状態を長く維持することが大切である。その際、8～26 週を保湿外用薬のみで寛解維持できる確率は 40～80% 程度であることが示された(表 1)。