

Fig. 4 Quantitative sweating test. The quantitative sweating test was performed according to a previously described method [7]. Both direct and indirect sweating induced by iontophoretically applied acetylcholine were reduced, which is consistent with the pattern seen in Sjögren's syndrome, as previously reported. *DIR* Direct sweat volume, *AXR* axon reflex-mediated indirect sweat volume

although the prevalence of adult AD in Japan is 6.9% [13]. The Th1 and Th2 balance theory or the use of immunosuppressive drugs for SLE has been thought to be responsible for the rare complications of these allergic and systemic autoimmune diseases. Reports of AD and SS as co-morbidities are uncommon in the literature, although SLE is known to occasionally overlap with secondary SS [14].

We previously reported that the sweating function is impaired in patients with AD compared to normal controls as well as in patients with primary SS [7, 15]. In SS, sweating induced by both the direct action of acetylcholine and the axon reflex is impaired, possibly due to eccrine

gland dysfunction resulting from autoimmune mechanisms mediated by CD8 T cells [16] or M3 receptor-specific autoantibodies [17], as previously described. In contrast to SS, the reduced sweating function seen in AD is restricted to axon reflex-induced indirect sweating only, which usually is restored to normal levels following improvement of the dermatitis [7]. Therefore, the xerotic skin lesions seen in our patient may have been evoked by AD and SS related-hypohidrosis, which is responsible for the dissemination of DLE.

Interestingly, disseminated DLE lesions were sparse in the areas predisposed to AD, such as antecubital and popliteal fossa or around the neck. The reason for this unique site-specific distribution pattern of DLE is not known at the present time. One possible explanation is the Th1/Th2 balance theory; i.e., AD is known as a typical Th2 cell-mediated allergic skin disease, while SS is considered to be a Th1 or Th17 cell-mediated autoimmune disease [4, 5]. It has been shown that CD8⁺ T cells are the predominant infiltrating cell type in DLE, as also demonstrated in our case [18]. In support of this explanation is our observation that the number of infiltrating FoxP3⁺ T cells, which are the counterpart of Th17 cells [2, 4], was reduced in the DLE lesions of our patient (Fig. 3a) compared to AD, respectively (manuscript in preparation).

The patient was treated with topical glucocorticoids and antihistamines after the diagnosis of AD and was subsequently diagnosed with acute dissemination of DLE. Therefore, we may conclude that the patient initially developed AD and underlying SS, which may have aggravated the xerotic eczematous skin lesions due to the sweating dysfunction. Dissemination of DLE is also thought to be affected by SS via a Th1-dominant immunoprivileged state.

Conflict of interest None.

References

1. Fujibayashi K. Revised Japanese criteria for Sjogren's syndrome (Japanese Medical Society for Sjogren's syndrome). Annual report of Japanese Ministry of Health and Welfare; 1999. p. 135–38.
2. Kuhn A, Beissert S, Krammer PH. CD4(+)CD25(+) regulatory T cells in human lupus erythematosus. *Arch Dermatol Res.* 2009;301:71–81.
3. Wenzel J, Worenkamper E, Freutel S, Henze S, Haller O, Bieber T, Tuting T. Enhanced type I interferon signalling promotes Th1-biased inflammation in cutaneous lupus erythematosus. *J Pathol.* 2005;205:435–42.
4. Nguyen CQ, Hu MH, Li Y, Stewart C, Peck AB. Salivary gland tissue expression of interleukin-23 and interleukin-17 in Sjogren's syndrome: findings in humans and mice. *Arthritis Rheum.* 2008;58:734–43.
5. Katsifis GE, Rekka S, Moutsopoulos NM, Pillemer S, Wahl SM. Systemic and local interleukin-17 and linked cytokines associated

- with Sjogren's syndrome immunopathogenesis. *Am J Pathol.* 2009;175:1167–77.
6. Saeki H, Furue M, Furukawa F, Hide M, Ohtsuki M, Katayama I, Sasaki R, Suto H, Takehara K. Guidelines for management of atopic dermatitis. *J Dermatol.* 2009;36:563–77.
 7. Eishi K, Lee JB, Bae SJ, Takenaka M, Katayama I. Impaired sweating function in adult atopic dermatitis: results of the quantitative sudomotor axon reflex test. *Br J Dermatol.* 2002;147:683–8.
 8. Watanabe T, Tsuchida T. Classification of lupus erythematosus based upon cutaneous manifestations. Dermatological, systemic and laboratory findings in 191 patients. *Dermatology.* 1995;190:277–83.
 9. Walling HW, Sontheimer RD. Cutaneous lupus erythematosus: issues in diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2009;10:365–81.
 10. Tsuchida T. Classification of lupus erythematosus based upon Japanese patients. *Autoimmun Rev.* 2009;8:453–5.
 11. Higashi N, Kawana S. Atopic eczema complicated by systemic lupus erythematosus. *Eur J Dermatol.* 2005;15:500–2.
 12. Sekigawa I, Yoshiike T, Iida N, Hashimoto H, Ogawa H. Two cases of atopic dermatitis associated with autoimmune abnormalities. *Rheumatology (Oxford).* 2003;42:184–5.
 13. Saeki H, Tsunemi Y, Fujita H, Kagami S, Sasaki K, Ohmatsu H, Watanabe A, Tamaki K. Prevalence of atopic dermatitis determined by clinical examination in Japanese adults. *J Dermatol.* 2006;33:817–9.
 14. Teramoto N, Katayama I, Arai H, Eto H, Kamimura K, Uetsuka M, Kondo S, Nishioka K, Nishiyama S. Annular erythema: a possible association with primary Sjogren's syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 1989;20:596–601.
 15. Katayama I, Yokozeki H, Nishioka K. Impaired sweating as an exocrine manifestation in Sjogren's syndrome. *Br J Dermatol.* 1995;133:716–20.
 16. Katayama I, Asai T, Nishioka K, Nishiyama S. Annular erythema associated with primary Sjogren syndrome: analysis of T cell subsets in cutaneous infiltrates. *J Am Acad Dermatol.* 1989;21:1218–21.
 17. Naito Y, Matsumoto I, Wakamatsu E, Goto D, Sugiyama T, Matsumura R, Ito S, Tsutsumi A, Sumida T. Muscarinic acetylcholine receptor autoantibodies in patients with Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:510–1.
 18. Kohchiyama A, Oka D, Ueki H. T-cell subsets in lesions of systemic and discoid lupus erythematosus. *J Cutan Pathol.* 1985;12:493–9.

大阪大学関連施設を中心としたアトピー性皮膚炎患者の 生活習慣実態調査研究

室田 浩之¹⁾, 北場 俊¹⁾, 片山 一朗¹⁾, 遠藤 秀彦²⁾

医師名	大阪大学関連施設 施設名
小林 興市	小林皮膚科
園田 龍三	園田医院
川津 智是	川津皮膚科
欠田 良児	かんだクリニック
秋元 隆道	大阪府立急性期・総合医療センター
塩岡 毅一	塩岡皮膚科
大畑 千佳	市立池民病院
原 洋子	原皮膚科
東 禹彦	東皮膚科医院
松井 喜彦	松井皮膚科
小林 照明	小林皮膚科クリニック
遠藤皮膚科	遠藤皮膚科
青木 敏之	あおきクリニック

要 旨

大阪大学に関連する診療所を受診した皮膚疾患罹患患者 262 名を対象に質問票を用いて生活習慣の調査を行い、アトピー性皮膚炎 (AD) 群と非アトピー性皮膚炎 (non-AD) 群に分け相互の結果を比較した。AD 群は男/女比が 84/67, 19 歳以下 103 人, 20 歳以上 48 人で, non-AD 群は男/女比が 46/63, 19 歳以下 75 人, 20 歳以上 34 人だった。AD 群では non-AD 群に比し朝食を摂る頻度が少ないが夜食を摂る頻度が多く, さらに食事時間が不規則な傾向が見られた。睡眠に対する質問では, 朝までぐっすり眠ると答えた人が AD 群で少ない傾向が認められた。また過去に食物アレルギーと診断された既往のある人は AD 群で約 31.1%, non-AD 群は 9.2% で, 診断を受けた診療科は皮膚科が最も多く AD 群で約 27.8% を占めた。食物アレルギーに対する対応に特筆すべき傾向は認めなかった。以上より食生活と睡眠様式において AD 群特有の傾向が認められ, 今後の生活指導につながる事が期待される。

(J Environ Dermatol Cutan Allergol, 5 (2) : 103-114, 2011)

キーワード : アトピー性皮膚炎, 生活習慣, 食生活, アンケート調査

¹⁾ 大阪大学皮膚科

〒565-0871 吹田市山田丘 2-2

²⁾ 遠藤 秀彦 (取り纏め責任者)

連絡先 : 室田 浩之

掲載決定日 : 2011 年 2 月 14 日

はじめに

アトピー性皮膚炎 (AD) では患者数の増加と成人にいたる難治化が指摘されている¹⁾。このような背景から日本皮膚科学会では 1994 年にアトピー性皮膚炎の診断基準²⁾、その後治療ガイドラインを作成し³⁾、アトピー性皮膚炎の診断と治療の標準化、EBM に基づいた治療の啓蒙活動を行っている。厚生労働省アレルギー総合研究事業においても 1999 年にアトピー性皮膚炎の治療ガイドラインが作成され、2008 年までに 5 回の改訂を行い、アトピー性皮膚炎の治療の標準化を目指している⁴⁾。前者が主として、皮膚科専門医を対象としているのに対して、後者は広く AD の診療を行っている医師を対象としているが、いずれにしても、この 2 つのガイドラインが普及してきたことで、従来の日常診療現場での混乱が収束し、よりよい AD の治療を行うことが可能になってきている。

しかしながら、AD を診療する医師の間で診療の専門の違いにより必ずしも統一した患者指導、治療、原因・悪化因子対策が行われていないのも現状かと考えられる。さらに近年の急速なインターネットの普及により、患者サイドが得ることのできる情報量は飛躍的に増加しており⁵⁾、医師、患者双方が情報過多となり、治療の本質が見失われつつあることが危惧される。またアトピー性皮膚炎患者、特に 18 歳までのいわゆる学童期から思春期の患者が多く見られる年齢層では、生活習慣が従来に比し大きく変わってきていることが指摘されている⁶⁾。特に食生活⁷⁾や生活様式の変化⁸⁾、睡眠パターン⁹⁾などの生活習慣とアレルギー疾患発症との関連性が注目されている。わが国では戦後ライフスタイルの欧米化によって、肥満、高血圧症、糖尿病などの成人病が増加し¹⁰⁾、喘息などのアレルギー疾患では女性患者で肥満との関連性を示唆する報告が見られるが¹¹⁾、アトピー性皮膚炎での検討はほとんどなされていない¹²⁻¹⁴⁾。今回、よりよい患者指導の指標の策定を目的として、特に食事、運動、睡眠に関する生活習慣の実態をアンケート調査により施行し、興味深い結果を得たので報告する。

患者と方法

平成 20 年 1 月～3 月に大阪大学に関連する診療所を受診し、問診の一環として、同意の得られた皮膚疾患罹患患者 262 名を対象に問診時、質問票 (票 1) を用いて生活習慣の調査を行い、アトピー性皮

膚炎 (AD) 群と非アトピー性皮膚炎 (non-AD) 群に分け相互の結果を比較した。Non-AD 群は AD 以外の皮膚症すべてを包括した。質問票は倫理的側面に配慮し連結不可能匿名化した。AD 群は男/女比が 84/67、19 歳以下 103 人、20 歳以上 48 人で、non-AD 群は男/女比が 46/63、19 歳以下 75 人、20 歳以上 34 人であった (Table 1)。年齢、男女別の患者背景を Table 2 に示す。統計的な解析は χ^2 検定により行った。

結 果

1. 食事習慣の検討

朝食、昼食、夕食をそれぞれ毎日食べるかという質問に対し、「毎日食べる」という答えが朝食/昼食/夕食でそれぞれ約 70%、約 90%、90% 以上を占め、AD、non-AD 間で有意差は認めなかった。両群とも朝食に関しては昼食、夕食に比し、やや低い傾向が見られた (Fig. 1)。一日の食事の内、特に家族が揃うと考えられる夕食に関しては誰と摂っているかも質問した。家族全員で摂ると答えた患者は AD、non-AD 群共に 20% 前後と低く、一般的な傾向を反映していると考えられた。一人で食べると答えた患者は AD 群で有意に多く (Fig. 2)、この状況は精神衛生面に何らかの影響があるのではないかと推察された。

2. 間食に関する検討

「おやつ」や「夜食」の摂取状況を質問したところ、おやつに関しては両群で有意差を認めなかったが、夜食に関しては AD 群で毎日食べると答えた患者が有意に高かった (Fig. 3)。

3. 外食習慣の検討

外食を摂る頻度は月 1～2 回が両群とも 40% 前後であり、AD 群、非 AD 群の間に有意差は認めなかった。受験生を中心に、塾や課外活動などの影響で、外食産業利用者は多いのではないかと想像していたが、予想に反して外食の頻度は低かった (Fig. 4)。

4. 食材毎および外食店毎の嗜好性の検討

好きな食べ物は両群ともご飯類、麺類、ファーストフードが多かったが有意差は認めなかった (Fig. 5a)。

外食する場所に関してはファーストフード店、洋食レストラン、麺類店が多かったが、これは学童期の好みを反映しているものと思われる。寿司屋で有意差を認め、魚などの食物アレルギーが関与している可能性も考えられたがその意義は不明である。ま

票 1

生活習慣アンケート

AD群/non-AD群 性別： 年齢：

身長： _____ cm

体重： _____ kg

A. 日常の食生活についてお伺いします。

- 1) 朝食の頻度として合うものを一つ選んでください。
 1. 毎日食べている。
 2. 週1-2回は食べない事がある。
 3. 週3-4回は食べないことがある。
 4. 登校日は食べない。
 5. 休日は食べない。
 6. ほとんど食べない。
- 2) 昼食の頻度として合うものを一つ選んでください。
 1. 毎日食べている。
 2. 週1-2回は食べない事がある。
 3. 週3-4回は食べないことがある。
 4. ほとんど食べない。
- 3) 「おやつ」の頻度として合うものを一つ選んでください。
 1. 毎日食べている。
 2. 週1-2回は食べない事がある。
 3. 週3-4回は食べないことがある。
 4. ほとんど食べない。
- 4) 夕食の頻度として合うものを一つ選んでください。
 1. 毎日食べている。
 2. 週1-2回は食べない事がある。
 3. 週3-4回は食べないことがある。
 4. ほとんど食べない。
- 5) 夕食は誰と食べる事が多いですか？
 1. 家族全員
 2. 家族の中のどれかといっしょ
 3. ともだち
 4. ひとり
 5. その他 ()
- 6) 夜食の頻度として合うものを一つ選んでください。
 1. 毎日食べている。
 2. 週1-2回は食べない事がある。
 3. 週3-4回は食べないことがある。
 4. ほとんど食べない。
- 7) 6) で食べると答えた方にお伺いします。夜食の内容を教えてください。(いくつでも選んでください)
 1. おにぎり
 2. パンなど
 3. ケーキ
 4. カップラーメン
 5. お菓子など (名前:)
 6. コンビニで買ったもの (名前:)
 7. ハンバーガー
 8. ドーナツ
 9. アイスクリーム類

10. 弁当 (手作り)
 11. その他 ()
- 8) 6) で食べると答えた方にお伺いします。夜食はどこで食べる事が多いですか？
1. 自宅
 2. 外食 (具体的にどこで食べるか教えてください:)
 3. 塾
 4. その他 ()
- 9) 好きな食べ物をおしえてください。(いくつでも選んでください)
1. カレー類 (ハヤシライス、シチューを含む)
 2. うどん、そば
 3. ラーメン
 4. たこ焼き、お好み焼き
 5. スパゲティ
 6. 揚げ物 (唐揚げ、フライドチキン、コロケなど)
 7. 寿司
 8. ピザ
 9. ハンバーガー
 10. 肉料理 (焼き肉、ステーキ、しゃぶしゃぶ、ハンバーグなど)
 11. 野菜料理 (野菜炒め、サラダ、おひたしなど)
 12. 魚料理 (焼き魚、煮魚、刺身など)
 13. パン類
 14. その他 ()
- 10) きらいな食べ物を教えてください。(5つまで書いてください)
1. _____
 2. _____
 3. _____
 4. _____
 5. _____
- 11) 外食に行く回数を一つ選んでください。
1. ほとんど毎日利用する。
 2. 週1回利用する。
 3. 週3-4回利用する。
 4. 月1-2回は利用する。
 5. ほとんど利用しない。
 6. その他 ()
- 12) 外食はどこで食べる事が多いですか？ (複数回答可)
1. ハンバーガー店
 2. フライドチキン店
 3. ドーナツ店
 4. ファミリーレストラン
 5. うどん・そば屋
 6. 和食

票 1 続き

7. 寿司屋
 8. トンカツ屋
 9. 牛丼屋
 10. ラーメン屋
 11. イタリアンレストラン (ピザ/スパゲティ)
 12. 中華料理屋
 13. お好み焼き店
 14. 洋食レストラン (ファミレスを除く)
 15. その他 ()
- 13) 食事時間についてあてはまるものを一つ選んでください。
1. 決まった時間に食事をしている。
 2. 決まった時間に食事をすることがある。
 3. 決まった時間に食事をしていない。
 4. 塾や「おけいこ」事の時のみ遅くなる。
 5. その他
- 14) 自分で料理することはありますか？ (親と一緒にする場合も含む)
1. ある
 2. ない
- 15) 14) で「ある」と答えた人にお伺いします。
1. なにを作ることが多いですか？

- B. 毎日の運動状況についてお伺いします。
- 1) 運動することは好きですか？
1. はい
 2. いいえ
- 2) 1) で「はい」と答えた方にお伺いします。どんな運動が好きですか？3つまで書いてください。
1. _____
 2. _____
 3. _____
- 3) 現在、運動はしていますか？
1. はい
 2. いいえ
- 4) 3) で「はい」と答えた方にお伺いします。1日に運動する時間はどのくらいですか？
1. 10分以内
 2. 10-30分
 3. 30分から2時間
 4. 2時間以上
- 5) 3) で「いいえ」と答えた方にお伺いします。運動をしない理由を教えてください。
1. 運動したくないから
 2. 運動したくてもできないから
 3. その他 ()
- 6) 5) で「運動したくない」と答えた方にお伺いします。運動をしたくない理由を教えてください。

1. つかれるから
 2. よごれるから
 3. アトピーが悪くなるから
 4. 運動は苦手だから
 5. 運動しても意味がないから
 6. 勉強に支障がでるから
 7. その他 ()
- 7) 5) で「運動したくてもできない」と答えた方にお伺いします。どうしてできないのか、その理由として合うものを選んでください。
1. 時間がないから
 2. 勉強に支障がでるから
 3. アトピーが悪くなるから
 4. 友達の影響
 5. 誰かに運動を止められているから
 6. つかれるから
 7. 汚れるから
 8. その他 ()
- C. 休養とこころの健康についての質問です。
- 1) 睡眠時間について該当するものを一つ選んでください。
1. 十分な睡眠を取っている。
 2. 十分な睡眠を取ることもある。
 3. 十分な睡眠を取っていない。
- 2) 就寝時間について該当するものを一つ選んでください。
1. 毎日決まった時間に寝る。
 2. 毎日決まった時間に寝ることもある。
 3. 毎日決まった時間に寝ていない。
- 3) 夢をよく見ますか？
1. はい
 2. いいえ
- 4) 3) で夢をよく見ると答えた方にお伺いします。次の日の朝、夢の内容をハッキリ覚えていますか？
1. ハッキリと覚えている。
 2. ハッキリと覚えている事が多い。
 3. ハッキリと覚えていることもある。
 4. 覚えていない。
- D. お母さんにお子様の食事習慣についてお伺いします。
- 1) お子様は定期的に食事を摂られていますか？
1. 定期的に食べている
 2. 不規則である
 3. 分からない
- 2) お子様が好き嫌いはありますか？
1. ある
 2. ない
 3. 分からない
- 3) 「好き嫌いがある」とお答えいただいたお母さんにお伺いします。偏食、不規則な食事習慣にどう対応されますか？ (複数回答可)

票 1 続き

1. 本人に分からないように、嫌いなものを料理に混ぜて食べさせる。
 2. 「半分だけがんばろう」とか「あと一口だけがんばろう」と話ながら徐々に食べさせる。
 3. 皮膚に悪いと説明して食べさせる。
 4. ご褒美、お楽しみを用意して食べさせる。
 5. とにかく注意してすべて食べさせる。
 6. 食べようが、食べるまいが、本人の好きなようにさせる。
 7. 好きなものしか与えない。
 8. その他 ()
- 4) お子様の食事習慣になにか注意をしていますか？
1. はい
 2. いいえ
- 5) 4)で「はい」と答えた方にお伺いします。どのような注意をされていますか？(複数回答可)
1. 全体的な栄養バランス
 2. 味付け(薄味等)
 3. 香辛料の使用量
 4. カロリー
 5. 脂肪制限食
 6. 肉主体の食生活にする
 7. 魚主体の食生活にする
 8. 野菜主体の食生活にする
 9. レトルト食品は使わない

10. インスタント製品は使わない
 11. スナック菓子の制限
 12. スーパー、コンビニの弁当、総菜は使わない
 13. 出来合いの菓子パンは使わない
 14. 無添加・無農薬・非遺伝子組み換え食品の利用
 15. その他 ()
- E. 食物アレルギーについてお聞きします。
- 1) お子さんに食物アレルギーはありますか？
1. ある
 2. ない
 3. 分からない
- 2) アレルギーはどのような症状が出ますか？
1. 口の周りが痒くなる
 2. じんましん
 3. アトピー性皮膚炎の悪化
 4. 腹痛・吐き気
 5. その他
- 3) 原因となる食べ物を教えて下さい。
- 4) 対策を教えてください。
Dの質問5)以外のものであれば記入して下さい。

ご協力ありがとうございました。

Table 1: AD群, non-AD群の内訳1 (男女別)

	男性	女性	計
アトピー群	84	67	151
非アトピー群	46	63	109
小計	130	130	260
記入なし	0	2	2
合計	130	132	262

た食事内容にも注意を払っていることが今回の結果からも見て取れる (Fig. 5b)。

5. 食物アレルギーに関する検討

食物アレルギーの有無に関する質問では「ある」という回答がAD群で有意に高く、non-AD群で低かった (Fig. 6a)。これは保護者の回答で、必ずしも患者の実態を反映していないと考えられるが、食物アレルギーへの一般的な関心の高さを示していると考えられる。さらに食物アレルギーがあると答えた方に「どこで診断されましたか？」と伺ったと

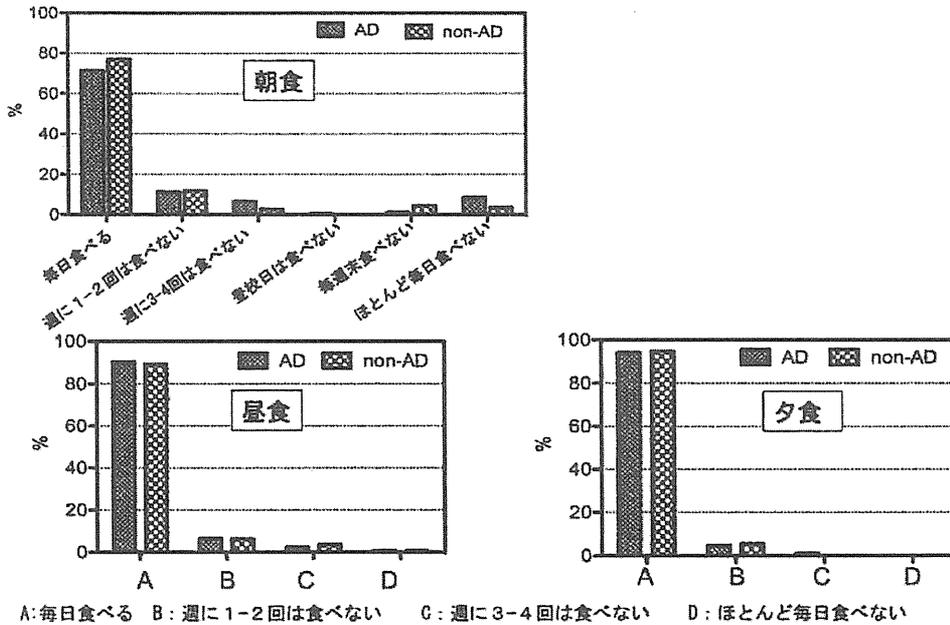
ころ、本アンケート調査を皮膚科の診療所で行ったことも影響したためか、皮膚科で診断されたという回答がAD群で有意に高かったが、逆にnon-AD群が小児科で診断されているのが注目される (Fig. 6b)。一般的にはアレルギー疾患を専門に取り扱っている診療所以外では問診を中心に食物アレルギーの診断が下される可能性が高いとされており、皮膚科医が皮膚症状と関連して食物アレルギーを診断している可能性が考えられるかと思われる (Fig. 6b)。

6. 運動習慣の検討

毎日の運動状況について伺ったところ、運動を「する」/「しない」双方の返答においてAD群、non-AD群の間に差は認められなかった (Fig. 7a)。運動をする、と答えた方に運動時間を尋ねたところ、具体的な数字による回答では30分から2時間の運動が最も多く、AD群、non-AD群の間には運動時間で統計学的に有意な差は認められなかった (Fig. 7b)。一方、運動をしないと答えた方にその理由を尋ねた (Fig. 7c)。AD群、non-AD群ともに約20%が「したくない」と答え、その理由と

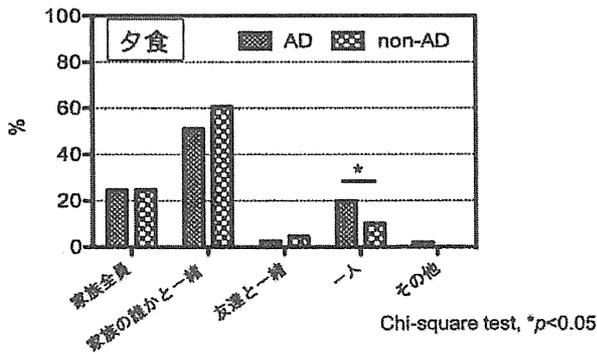
Table 2 : AD 群, non-AD 群の内訳 2 (各年代別割合)

年代	アトピー群男性 (n=84)	アトピー群女性 (n=67)	非アトピー群男性 (n=46)	非アトピー群女性 (n=63)
0 - 9 歳	33.3%	29.8%	33.3%	25.4%
10 - 19 歳	38.1%	34.3%	42.2%	39.7%
20 - 29 歳	21.4%	29.9%	20.0%	23.8%
30 - 39 歳	4.8%	4.5%	4.3%	1.6%
40 - 49 歳	2.4%	1.5%	0.0%	6.3%
50 - 59 歳	0.0%	0.0%	2.2%	3.2%
合計	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%



A: 毎日食べる B: 週に1-2回は食べない C: 週に3-4回は食べない D: ほとんど毎日食べない

Fig. 1 : 日常の食生活に関する質問。朝食, 昼食, 夕食の摂取頻度を伺った。



Chi-square test, * $p < 0.05$

Fig. 2 : 「夕食を誰と食べる事が多いですか?」という質問に対する回答。* $p < 0.05$ (χ^2 検定)。

して「苦手」が約 70%と最も多く「疲れる」がそれに次いだ (Fig. 7d)。後者の答えは AD 群で多い傾向が認められた。約 50%が「したくてもできない」と答え、その理由として「時間がない」が AD, non-AD 群ともに 90%以上を占め、両群間に差は認められなかった (Fig. 7d)。

7. 睡眠習慣の検討

睡眠に関して、よく眠れているかどうかの質問を行った (Fig. 8a)。熟睡するという返答が AD 群および non-AD 群ともに最も多かったが、AD 群は non-AD 群に比し有意に回答数が少ない結果となった。対照的に「よく目が覚める」という答えは AD

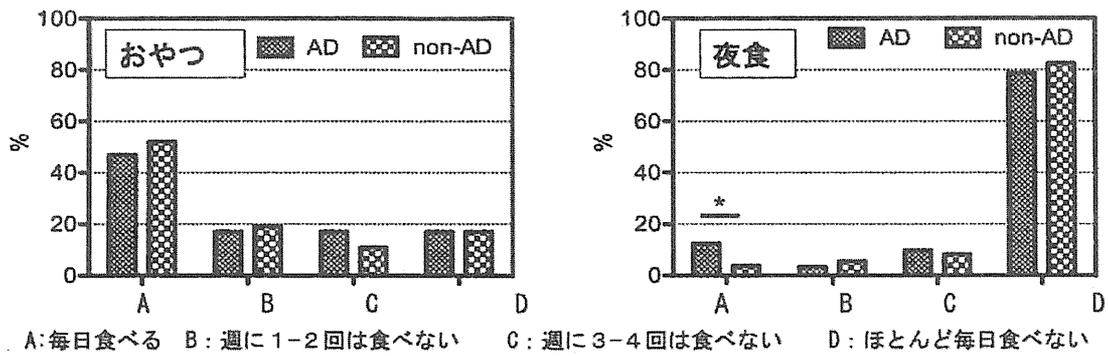


Fig. 3: 間食に関する質問: 「おやつ」と「夜食」の摂取頻度。* $p < 0.05$ (χ^2 検定)。

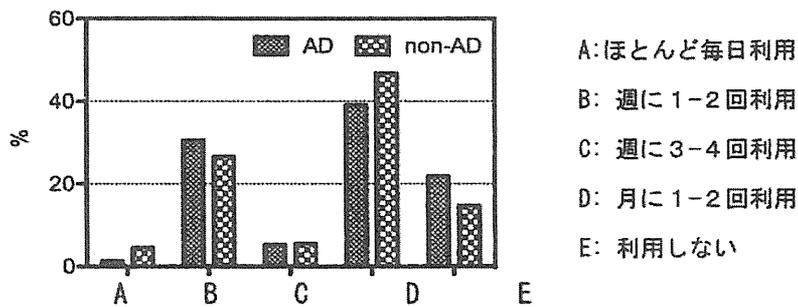
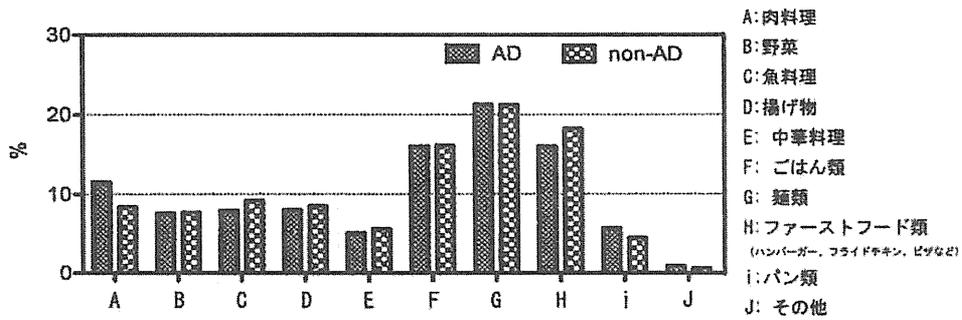
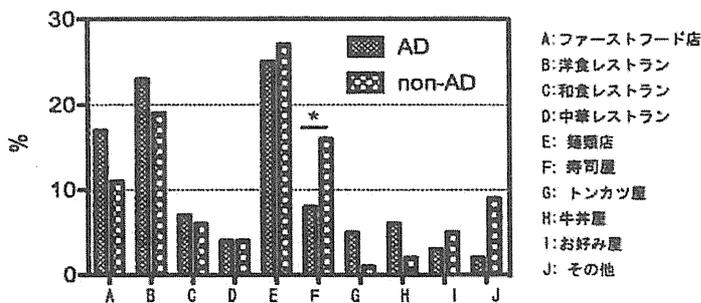


Fig. 4: 外食の摂取頻度に関する質問に対する回答。



(a)



Chi-square test, * $p < 0.05$

(b)

Fig. 5: 食材および外食店毎の嗜好性の検討。

(a) 「好きな食べ物を選んでください (複数回答可)」。

(b) 「外食はどこで食べる人が多いですか? (複数回答可)」

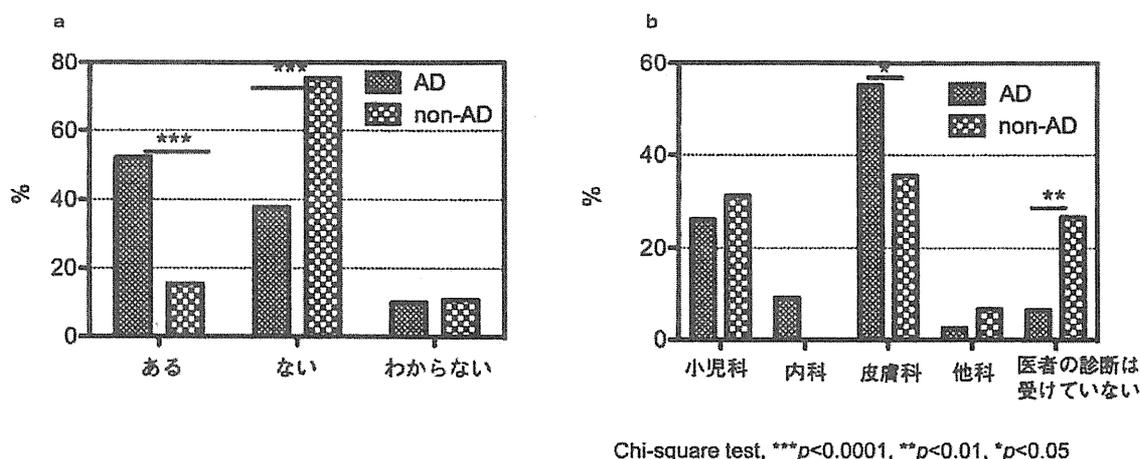


Fig. 6 : 食物アレルギーに関連した質問に対する回答。
 a. 「お子さんに食物アレルギーはありますか？」
 b. 「どこの科で診断を受けましたか？」

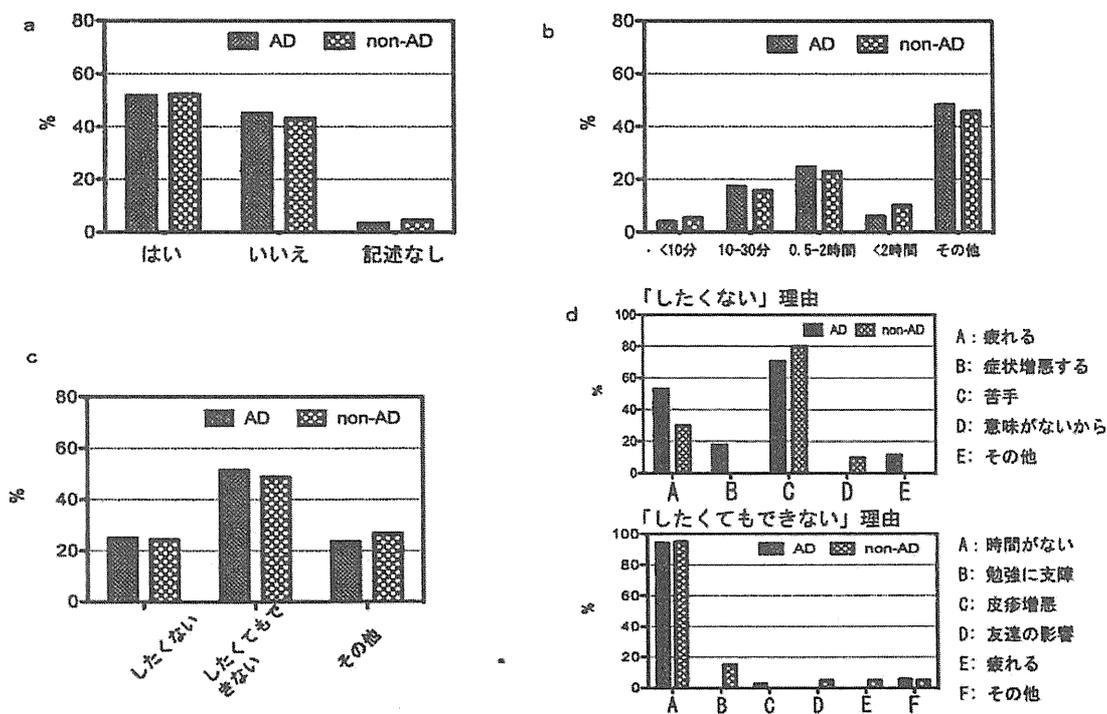


Fig. 7 : 運動状況に関連した質問に対する回答。
 a. 「現在運動はしていますか？」
 b. 「(aで「はい」と答えた人のみ) 1日に運動する時間はどのくらいですか？」
 c. 「(aで「いいえ」と答えた人のみ) 運動をしない理由は何ですか？」
 d. 運動を「したくない」あるいは「できない」理由。

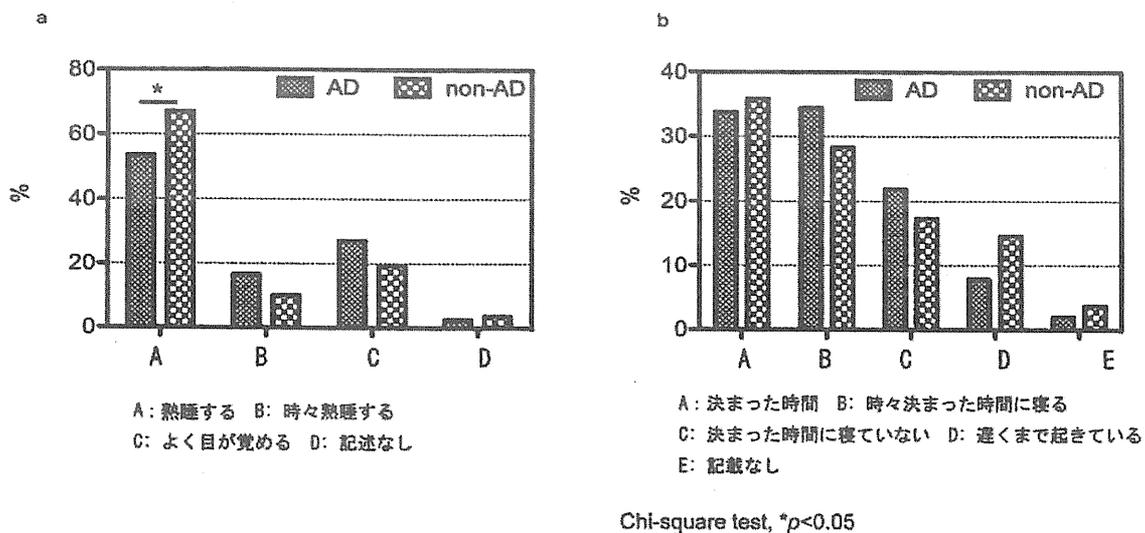


Fig. 8 : 睡眠に関連した質問に対する回答。

- a. 「睡眠について該当するものを選んでください」
- b. 「就寝時間について該当するものを選んでください」

群のほうが non-AD 群に比し多い傾向にあった (Fig. 8a)。次に就寝時間を尋ねたところ (Fig. 8b), 「決まった時間」が両群で 30% 以上と最も多く, 「時々決まった時間に寝る」がそれに次いだ。「遅くまで起きている」という答えは AD 群で non-AD 群に比し少なかった。Fig. 3 では AD 群は夜食を摂っているという答えが有意に高かったが, これには不規則な生活の影響はなかったものと想像された。

考 察

AD 患者に対するよりよい生活指導の指標の策定を目的として, 大阪大学皮膚科関連診療所を中心に食事, 運動, 睡眠に関する生活習慣の実態調査を問診時のアンケート調査により施行した。

AD 患者, 特に 18 歳までのいわゆる学童期から思春期の患者が多く見られる年齢層では, 生活習慣が従来に比し大きく変わってきていることが指摘されている⁶⁾。特に食生活⁷⁾ や生活様式の変化⁸⁾, 睡眠パターン⁹⁾ などの生活習慣とアレルギー疾患発症との関連性が注目されている。わが国では戦後ライフスタイルの欧米化によって, 肥満, 高血圧症, 糖尿病などの成人病が増加し¹⁰⁾, 喘息などのアレルギー疾患では女性患者で肥満との関連性を示唆する報告が見られるが¹¹⁾, AD での検討はほとんどなされていない¹²⁻¹⁴⁾。

今回の検討では AD 患者で幾つかの興味ある生

活習慣が明らかになった。食事習慣は近年高タンパク, 高脂肪の欧米型の食品の摂取の増加¹⁷⁾, 孤食の問題¹⁸⁾, 食物アレルギーの経皮膚感作の問題¹⁹⁾ など AD の発症, 進展に関わる大きな問題である。今回のアンケート調査結果の概要をまとめた Fig. 9 を参照されたい。一時期小児科サイドからの厳格な食物制限による成長障害などが大きく取り上げられたが, 今回の検討では, AD, non-AD 群ともに 8 割以上の患者が 3 食を定期的に摂り, かつ比較的偏りのない食事習慣を持つことが明らかになった。米食の減少とパン食, 麺類, ファーストフードを好む傾向は今回の検討でも明らかになったが, 特に 2 群間で差はみられなかった。一人で食べると答えたいわゆる孤食の患者は AD 群で有意に多く, 近年問題となっている引きこもり傾向による可能性も考えられた¹⁵⁾。

また食事や調理での注意する点として, 栄養のバランス, 味付け, レトルトの不使用など 13 項目すべてで AD 群の保護者に有意差が見られたことは食事習慣が AD に与える影響の重要性が各家庭で認知されてきていることの現れと考えられ, 今後は食事習慣の差によるアレルギーの発症率など, 全国的な検討が望まれる。

運動習慣に関しては「するかしないか?」「運動時間」「運動しない理由」のすべての質問項目で両者に有意な差は認めなかった。このことは AD 患者が汗などを悪化因子として捉える傾向が強いとい

		アトピー群	非アトピー群
3食の食事を食べているか？		有意差なし	
外食されますか？		有意差なし	
好きな食べ物を教えてください。		有意差なし	
高校生以下の方の保護者にお伺いします。	定期的に食事を摂りますか？	有意差なし	
	好き嫌いがありますか？	有意差なし	
	食事で注意していることはありますか？	有意ではないもののアトピー群では、「味付け」、「レトルト食品を避ける」、「インスタント食品を避ける」、「無添加・無農薬・非遺伝子組換えを選択」を注意する傾向が認められた。	
運動に関する質問		「するかしないか？」「運動時間」「運動しない理由」で両者に有意な差は認めなかった。	
決まった時間に寝ていますか？		有意差なし	

Fig. 9：統計学的な解析結果のまとめ (χ^2 検定)。赤と青のグラデーションは有意差を認め、回答割合が有意に高いほうを「赤」、低いほうを「青」で示した。

う過去のわれわれのデータ¹⁶⁾から考えると、運動による発汗の意義付けとその指導が今後重要かと考えられる。われわれ²⁰⁾、Mochizukiら²¹⁾は小学校でのシャワー浴介入がADの皮膚炎の改善や細菌叢の減少に繋がることを報告したが、運動自体は皮膚の生理機能の改善やストレスの減少に繋がると考えられ、良い汗をかき、汗対策を十分に行うことが重要かと考える。

睡眠習慣は「熟睡する」の質問でAD群に低い傾向が有意差を持って見られた。今回の検討では昼夜逆転や掻破による夜間覚醒の実態は明らかにはならなかった。

AD患者では夜間掻破行動が著明である場合が多く、その場合睡眠障害や生活パターンが昼夜逆転する場合も見られる。このような睡眠障害が持続すると、いわゆる引きこもりの増加や受診回数の減少などADの難治化や患者QOLの低下に繋がる可能性が指摘されているがその実態は明らかではなく、今後の検討が必要と考える。睡眠パターンは通常深い眠りのノンレム睡眠と身体は深く眠っているのに、脳が起きているような状態の浅い眠りのレム睡眠が4～5回の周期で見られることが知られている。Actigraphyを用いた検討ではAD患者では、この

リズムの乱れが見られ、夜間覚醒が多く、睡眠時間も短いことが報告されている²²⁾。動物モデルを用いた検討では、炎症性サイトカインのIL1 β 、TNF α の脳内投与でノンレム睡眠の増加とレム睡眠の減少が誘導されることが報告されており、アレルギー炎症と睡眠との関連性が検討されている²³⁾。睡眠障害は喘息、鼻炎患者でも良く観察され、従来夜間咳嗽、鼻閉による呼吸障害などがその原因と考えられてきたが、先に述べたアレルギー炎症によるサイトカインによる睡眠調節障害機序の関与も考えられている。小児アトピー性皮膚炎を対象とした検討では、1%ピメクロリムス軟膏の外用療法により、睡眠障害が改善したとの報告も見られ²⁴⁾、今後成人患者も含めたアトピー性皮膚炎、気管支喘息、鼻炎患者での睡眠障害の検討と治療的介入試験が必要と考える。

以上AD患者での生活習慣の実態を述べた。今回の検討結果をもとに、現代人のライフスタイルのダイナミックな変化も十分考慮しながら²⁵⁾、今後の患者指導を考えていきたい。

文 献

- 1) 分担執筆者名：アトピー性皮膚炎の疫学, アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2009 (片山一朗, 河野陽一監修). 協和企画 pp. 7-15, 2009
- 2) 日本皮膚科学会：アトピー性皮膚炎の診断基準, 日皮会誌, 104 : 1210, 1994
- 3) 日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎診療ガイドライン, 日本皮膚科学会雑誌, 119 : 1515-1534, 2009
- 4) アトピー性皮膚炎治療ガイドライン 2008 厚生労働科学研究班
- 5) 北場 俊, 室田浩之, 中村敏明他：アトピー性皮膚炎患者でのインターネット利用の実態調査, J Environ Dermatol Cutan Allergol, 5 : 423-428, 2009
- 6) Diepgen TL : Atopic dermatitis : the role of environmental and social factors, the European experience, J Am Acad Dermatol, 45 (1 Suppl) : S44-48, 2001
- 7) Popkin BM : The world is fat, Sci Am, 297 : 60-69, 2007
- 8) 片山一朗, 山本憲嗣：アトピー性皮膚炎最新情報：皮膚症状悪化因子とその生活指導, 日本医師会雑誌, 126 : 37-40, 2001
- 9) Ebata T, Aizawa H, Kamide R, et al : The characteristics of nocturnal scratching in adults with atopic dermatitis, Br J Dermatol, 141 : 82-86, 1999
- 10) Nagel G, Koenig W, Rapp K, et al : Associations of adipokines with asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in German schoolchildren, Pediatr Allergy Immunol, Feb : 20 : 81-88, 2009
- 11) Agrawal A, Mabalirajan U, Ahmad T, et al : Emerging Interface Between Metabolic Syndrome And Asthma, Am J Respir Cell Mol Biol, 2010, Jul 23. [Epub ahead of print]
- 12) Kusunoki T, Morimoto T, Nishikomori R, et al : Obesity and the prevalence of allergic diseases in schoolchildren, Pediatr Allergy Immunol, 19 : 527-534, 2008
- 13) Irei AV, Sato Y, Lin TL, et al : Overweight is associated with allergy in school children of Taiwan and Vietnam but not Japan, J Med Invest, 52 : 33-40, 2005
- 14) Kilpeläinen M, Terho EO, Helenius H, et al : Body mass index and physical activity in relation to asthma and atopic diseases in young adults, Respir Med, 100 : 1518-1525, 2006
- 15) 伊藤順一郎他：10代・20代を中心とした「ひきこもり」をめぐる地域精神保健活動のガイドライン, 厚生科学研究班, 2000
- 16) 竹中 基, 片山一朗：長崎大学新入生健診におけるアトピー性皮膚炎の検討：1995-2002のまとめ, 臨床と薬物治療, 23 : 92-96, 2004
- 17) Kimata H : Fatty liver in atopic dermatitis, Allergy, 56 : 4, 2001
- 18) 岩村暢子：普通の家族がいちばん怖い－徹底調査! 破滅する日本の食卓, 新潮社, 東京, 2008
- 19) Lack G : Epidemiologic risks for food allergy, J Allerg Clin Immunol, 121 : 1331-1336, 2008
- 20) Murota H, Takahashi A, Nishioka M, et al : Showering reduces atopic dermatitis in elementary school students, Eur J Dermatol, 20 : 410-411, 2010
- 21) Mochizuki H, Muramatsu R, Tadaki H, et al : Effects of skin care with shower therapy on children with atopic dermatitis in elementary schools, Pediatr Dermatol, 26 : 223-225, 2009
- 22) Bender BG, Suzan B, Leung RN, et al : Actigraphy assessment of sleep disturbance in patients with atopic dermatitis : An objective life quality measure, J Allerg Clin Immunol, 111 : 598-602, 2003
- 23) Majde JA, Krueger JM : Links between the innate immune system and sleep, 116 : 1188-1198, 2005
- 24) Leo HL, Bender BG, Leung SB, et al : Effect of pimecrolimus cream 1% on skin condition and sleep disturbance in children with atopic dermatitis, J Allergy Clin Immunol, 114 : 691-693, 2004
- 25) 片山一朗：都市環境とアトピー性皮膚炎, アレルギーの臨床, 14 : 37-40, 1994

Survey on Lifestyles and Dietary Habit of Patients with Atopic Dermatitis : The Questionnaire Results Obtained from Osaka University-associated Facility

Hiroyuki MUROTA¹⁾, Shun KITABA¹⁾, Ichiro KATAYAMA¹⁾, Hidehiko ENDO²⁾

¹⁾ *Department of Dermatology, Course of Integrated Medicine Graduate School of Medicine Osaka University
2-2 Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871, Japan*

²⁾ *Endo Dermatological Clinic (coordinator)*

To explore the actual lifestyle choices and dietary habits of patients with atopic dermatitis, a questionnaire survey was conducted by the Department of Dermatology, Osaka University and its related dermatological clinics and hospitals. In total, 262 patients with certain dermatoses answered the questionnaire. Among these respondents, there were 151 patients with atopic dermatitis (male : female=84 : 67). According to the summarized results, irregular dietary habits were observed in the atopic dermatitis group. In response to questions about the quality of sleep, fewer patients with atopic dermatitis reported getting quality sleep compared to that reported by patients with other dermatoses. Furthermore, while about 9.2% of patients with non-atopic dermatitis were diagnosed as having food allergies, the prevalence of food-allergy in patients with atopic dermatitis was about 31.1%. We expect that these findings will contribute to giving more appropriate guidance to patients with atopic dermatitis.

(J Environ Dermatol Cutan Allergol, 5 (2): 103-114, 2011)

Key words : atopic dermatitis, life style, dietary habit, questionnaire

オロパタジンによる痒みと表皮内神経線維の伸長の制御

田村忠史*¹⁾, 室田浩之・片山一朗*²⁾

REVIEW & TOPICS

Control of itch response and the intraepidermal nerve fiber sprouting by olopatadine

痒みは、アトピー性皮膚炎(atopic dermatitis: AD)の特徴的な症状の一つである。AD患者のQOLを改善するためには、効果的な治療を行うことが必要であり、痒みと掻破を抑制することは、その目的に合致する。ADの皮膚は皮膚バリアが破壊されているだけでなく、神経線維が表皮内に侵入しているため、外部からの刺激をより受けやすくなっている。この知覚神経線維の表皮内への侵入は、神経伸長因子や神経反発因子によって制御されると考えられている。

本稿では、NC/Ngaマウスにダニ抗原を反復塗布により誘発させる皮膚炎モデルにおける第2世代抗ヒスタミン薬オロパタジンの効果について紹介し、考察する。

Tadafumi Tamura*¹⁾, Hiroyuki Murota・Ichiro Katayama*²⁾

Key words: オロパタジン塩酸塩, 痒み, 表皮内神経線維

アトピー性皮膚炎(atopic dermatitis: AD)をはじめとするアレルギー性の皮膚疾患において、痒みは患者のQOL低下をもたらすとともに、痒みによる掻破行動がさらに皮膚炎を増悪させる。掻破は炎症性サイトカインの産生を誘導し、皮膚炎を増悪させる。ADの皮膚は、皮膚バリアが破壊されているだけでなく、活性化された神経線維が表皮内に侵入し、外部からの刺激をより受けやすくなっている¹⁾。ADの自然発症モデルマウスであるNC/Ngaマウスでも、コンベンショナルな環境下で飼育するとAD様症状を発症し、肥厚した表皮内に侵入・伸長した知覚神経線維が観察される²⁾。

知覚神経線維の表皮内への侵入は神経伸長因子や神経反発因子によって制御されると考えられている³⁾。神経線維の表皮内侵入には、神経成長因子であるnerve growth factor(NGF)が関与することが知られ、掻破は皮膚ケラチノサイトからのNGF遊離を促すことも知られている^{4,5)}。そのほかに、神経伸長作用を持つamphiregulin(AR)も表皮での発現が増

加し、表皮内への神経線維の侵入を容易にしている可能性が報告されている²⁾。

一方、神経反発因子であるsemaphorin 3A(Sema3A)はAD患者やNC/Ngaマウスの病変部において、表皮中の発現量が減少している⁶⁾。このことから、AD患者やNC/Ngaマウスの病変部では、神経伸長因子の増加と神経反発因子の低下により、神経線維が表皮内へ侵入しやすい状態にあると考えられている。

ダニ軟膏反復塗布による皮膚炎惹起と薬物投与

NC/NgaTnd系マウス皮膚に精製ダニ抗原を塗布すると、SPF環境下でも皮膚炎を誘発できることが報告されている⁷⁾。そこで、オロパタジンが痒み反応を抑制するか、また、痒みの原因となる表皮内への知覚神経線維の侵入・伸長を抑制するかどうか、NC/NgaTndマウスにダニ抗原を反復塗布する動物モデルを用いて検証した⁸⁾。

試験には、10週齢のNC/NgaTnd系雌性マウスを用いた。Yamamotoらの方法⁷⁾を参考に、麻酔下、剃毛した吻側背部および耳介部にsodium dodecyl sulfate(SDS)を塗布した。その後、コナヒョウヒダニ由来ダニ虫体(*Dermatophagoides farinae* body)成分含

*¹⁾ Pharmacological Research Laboratories, Research Division, Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd. 協和発酵キリン株式会社研究本部薬理研究所

*²⁾ Department of Dermatology, Course of Integrated Molecular Medicine, Graduate School of Medicine, Osaka University 大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学講座皮膚科学

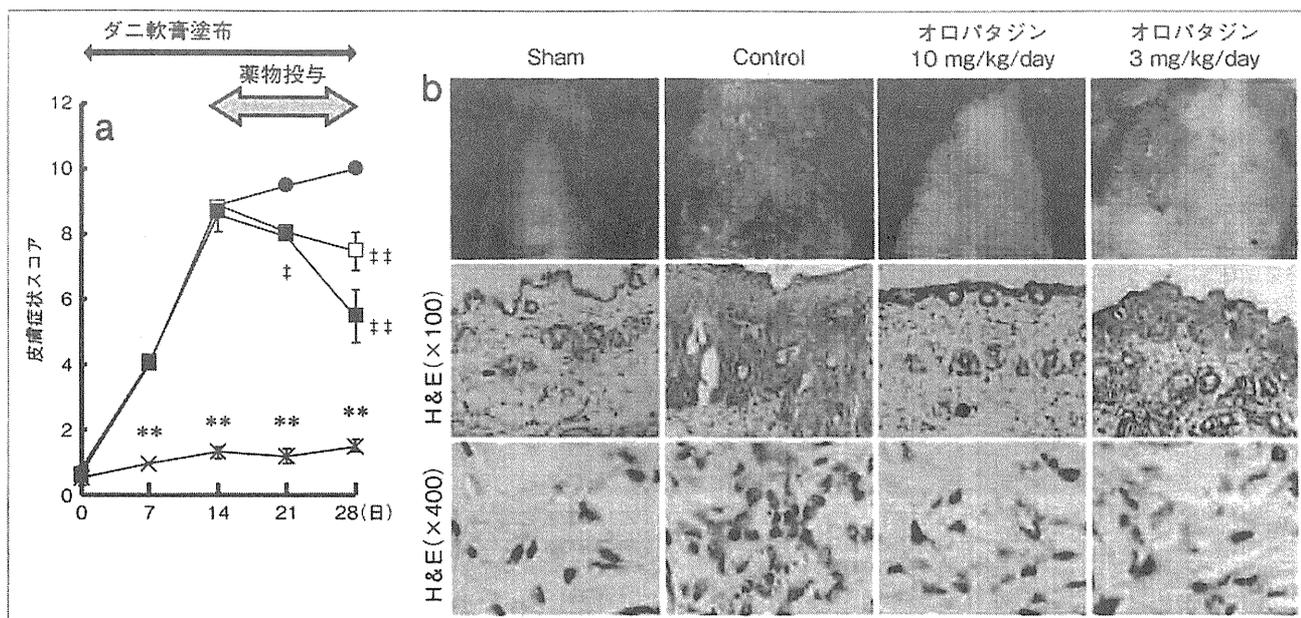


図1 マウスダニ軟膏反復塗布慢性皮膚炎モデルの炎症に対するオロバタジンの抑制効果
 a: 皮膚症状スコア, ×: Sham, ●: コントロール, □: オロバタジン 3 mg/kg/day
 ■: オロバタジン 10 mg/kg/day
 グラフは平均±SE, n=6~10, **P<0.01: コントロール群との比較(Wilcoxon rank sum test)
 †P<0.05, ††P<0.01: コントロール群との比較(Steel test)
 b: 皮膚症状と病理写真(H & E 染色, ×100, ×400)

(Murota H et al., 2010⁸⁾より改変)

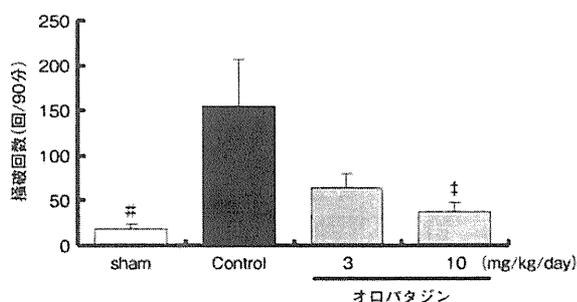


図2 掻破行動に対するオロバタジンの抑制効果
 ダニ軟膏最終塗布後90分間の掻破回数, グラフは平均±SE
 n=6~10
 #P<0.05, †P<0.05: コントロール群との比較(Aspin-Welch test, Steel test)

(Murota H et al., 2010⁸⁾より改変)

ようにマウスを群分けした。オロバタジンは、day 15から1日1回、2週間連日経口投与した。

皮膚炎の抑制

オロバタジン投与群では、皮膚症状スコアはコントロール群の皮膚症状スコアに対し低値であった(図1a)。病理組織学的所見では、コントロール群ではダニ軟膏反復塗布によりリンパ球浸潤に代表される炎症所見が観察されたが、オロバタジン投与群では表皮内へのリンパ球浸潤が抑制されるとともに、表皮の肥厚も抑制された(図1b)。

痒みの抑制

ADにおいて痒みは必発の症状であり、痒みとそれに対する掻破の悪循環(itch-scratch cycle)が皮膚症状を悪化させる大きな原因となっていることが知られている。表皮肥厚は掻破によって形成された可能性がある。ダニ軟膏最終塗布後に後肢による掻き行動回数をカウントした。ダニ軟膏反復塗布により掻破回数はsham群とくらべて増加し、オロバタジン

有軟膏(ピオスタ AD: ダニ軟膏と略す)100mgを吻側背部および耳介部に塗布した(day 0)。その後、週2回ずつ計8回、同様にSDSとダニ軟膏を塗布した。Sham群のマウスにはSDSのみを塗布した。

ダニ軟膏反復塗布により、皮膚には発赤・出血、擦傷・組織欠損、痂皮形成・乾燥の症状が観察された(図1b)。ダニ軟膏の塗布開始2週間後に、皮膚炎が発症した個体を選別し、皮膚症状が均等になる

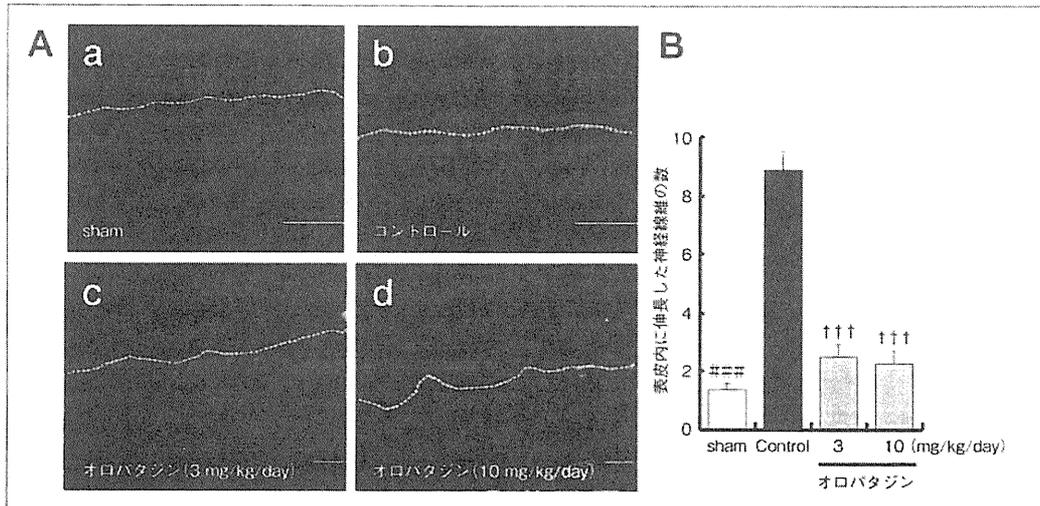


図3 オロバタジンの表皮内神経線維の伸長に対する抑制効果
 A: PGP9.5 陽性神経線維. a: Sham, b: コントロール, c: オロバタジン 3 mg/kg/day
 d: オロバタジン 10 mg/kg/day (Scale bar: 100 μ m)
 B: 表皮内に伸長した神経突起の数. グラフは平均 \pm SE, n=6~10
 ***P<0.001, **P<0.01: コントロール群との比較 (Aspin-Welch test, Dunnett test)
 (Murota H et al., 2010⁸⁾より改変)

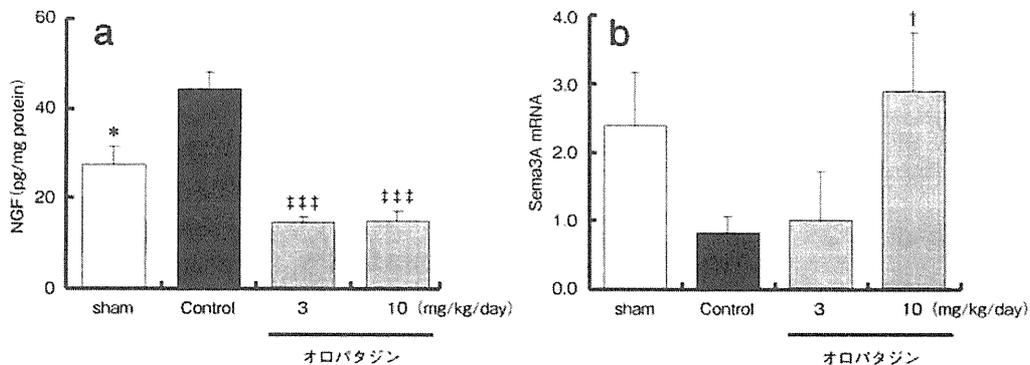


図4 皮膚病変部の NGF, Sema3A に対するオロバタジンの制御効果
 a: 皮膚組織中 NGF. グラフは平均 \pm SE, n=6~10
 *P<0.05, ***P<0.001: コントロール群との比較 (Aspin-Welch test, Steel test)
 b: 表皮内 Sema3A mRNA. グラフは平均 \pm SE, n=4~10
 †P<0.05: コントロール群との比較 (Dunnett test)
 (Murota H et al., 2010⁸⁾より改変)

ン投与群では掻破回数の増加が抑制された(図 2).
 また, オロバタジン投与群では皮膚病変部で増加した起痒因子であるヒスタミンと substance P 量も抑制された.

オロバタジンの掻破回数抑制効果は起痒因子の産生阻害作用でも部分的には説明できる. 一方, AD の慢性に遷延する皮膚炎および掻破行動は表皮内への末梢神経終末の進入・伸長を導き, さらに痒みの閾値を下げる事が知られている. そこで, 表皮内への末梢神経終末の侵入・伸長に対する薬剤の効果

について検討した.

表皮内神経線維の伸長の制御

病変部の表皮内に伸長した神経に対する影響を調べる目的で, 表皮内に伸長した神経線維の数をカウントした. ダニ軟膏反復塗布により表皮内への PGP9.5 陽性神経線維の伸長が観察され(図 3A), その表皮内に伸長した PGP9.5 陽性神経突起の数は増加した(図 3B). オロバタジン投与群では表皮内神

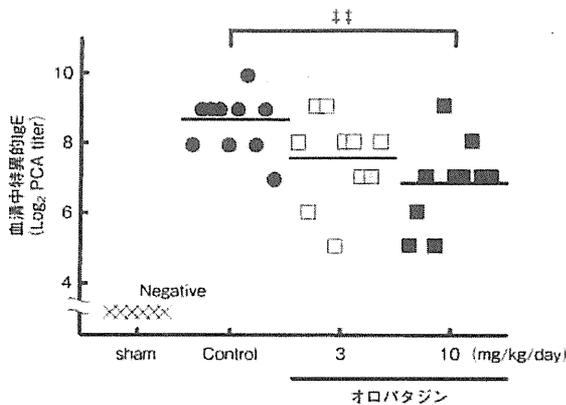


図5 血清中特異的 IgE 値に対するオロパタジンの効果
 グラフは平均±SE, n=6~10
 ††P<0.01: コントロール群との比較(Steel test)
 (Murota H et al., 2010⁸⁾より改変)

神経突起の数が有意に抑制された。このことは、オロパタジンの搔破回数の抑制作用には、表皮内への知覚神経伸長の抑制が関与することが示唆された。

知覚神経線維の表皮内侵入は、神経伸長因子や神経反発因子によって制御されると考えられている³⁾。ダニ軟膏反復塗布により、この表皮内神経伸長に関与している NGF や AR 量は皮膚組織中で有意に増加した。オロパタジン投与群では増加した NGF 量、AR 量が有意に抑制された(図 4a)。

Yamaguchi らは、AD 患者の臨床症状に伴う表皮の NGF 産生量の変化を検討している。そして、AD 患者の角層内 NGF 量は健康人に比べ高値で、掻痒や皮疹の重症度を反映し、その角層内 NGF 量はオロパタジンやステロイド外用薬の治療効果に一致して低下することを報告している^{9,10)}。また、AR は EGF ファミリーの一つで、ケラチノサイトからも産生され、細胞増殖を促す¹¹⁾。ドライスキンによる神経線維の表皮内侵入ピーク時には NGF だけでなく、AR の発現も増加している¹²⁾。

一方、神経突起の伸長を抑制する因子である Sema3A を AD マウスの皮疹部へ投与すると、皮疹が改善され、搔破回数も減少し皮膚内の神経線維量も減少することが報告されている¹³⁾。ダニ軟膏反復塗布により、表皮での Sema3A mRNA 発現は低下する傾向で、オロパタジン(10 mg/kg/day)投与群では低下した Sema3A mRNA 発現が有意に増加した(図 4b)。これら神経伸長因子である NGF と AR、神経反発因子である Sema3A の制御がオロパタジンの

表皮内への神経伸長の抑制に関与しているものと示唆された。

炎症症状は抑制されたのか

炎症に関わる皮膚病変部の組織中の炎症性サイトカイン IL-1 β 、TNF α 、IL-6 と顆粒球単球コロニー刺激因子(GM-CSF)量はダニ軟膏反復塗布により増加した。オロパタジンはこれらサイトカインの増加を抑制するとともに、炎症に関わる接着分子 E-selectin 量や Th2 を誘導するサイトカイン TSLP 量の増加も抑制した。

オロパタジンはダニアレルゲンに対する特異的 IgE 値の上昇を抑制した(図 5)。オロパタジンは皮膚バリア機能障害を改善することを報告しており^{14,15)}、このような作用がマウスを抗原に感作されにくくして IgE 産生を低下させた可能性や、炎症の抑制が皮膚バリア機能障害を回復させた可能性も考えられる。

以上、オロパタジンは AD モデルマウスにおいて、炎症反応を制御するだけでなく神経伸長に関与する因子を制御することで、表皮内への神経線維の伸長ならびに痒みを抑制することが示唆された。

文 献

- 1) 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* 2009, 55: 40-46.
- 2) Tominaga M, Ozawa S, Ogawa H, Takamori K: A hypothetical mechanism of intraepidermal neurite formation in NC/Nga mice with atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* 2007, 46: 199-210.
- 3) 高森建二: アトピー性皮膚炎におけるかゆみのメカニズム. *医学のあゆみ* 2009, 228: 25-30.
- 4) Takano N, Sakurai T, Ohashi Y, Kurachi M: Effects of high-affinity nerve growth factor receptor inhibitors on symptoms in the NC/Nga mouse atopic dermatitis model. *Br J Dermatol* 2007, 156: 241-246.
- 5) Yamaoka J, Di ZH, Sun W, Kawana S: Erratum to "changes in cutaneous sensory nerve fibers induced by skin-scratching in mice". *J Dermatol Sci* 2007, 47: 172-182.
- 6) Tominaga M, Ogawa H, Takamori K: Decreased production of semaphorin 3A in the lesional skin of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2008, 158: 842-844.
- 7) Yamamoto M, Haruna T, Ueda C, Asano Y, Takahashi H et al.: Contribution of itch-associated scratch behavior to the development of skin lesions in *Dermatophagoides farinae*-induced dermatitis model in NC/Nga mice. *Arch Dermatol Res* 2009, 301: 739-746.
- 8) Murota H, EI-latif MA, Tamura T, Amano T, Katayama I: Olopatadine hydrochloride improves dermatitis score and inhibits scratch behavior in NC/Nga mice. *Int Arch Allergy Immunol* 2010, 153: 121-132.

- 9) Yamaguchi J, Aihara M, Kobayashi Y, Kambara T, Ikezawa Z : Quantitative analysis of nerve growth factor (NGF) in the atopic dermatitis and psoriasis horny layer and effect of treatment on NGF in atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* 2009, 53 : 48-54.
- 10) Ikezawa Z, Komori J, Ikezawa Y, Inoue Y, Kirino M et al. : A role of staphylococcus aureus, interleukin-18, nerve growth factor and semaphorin 3A, an axon guidance molecule, in pathogenesis and treatment of atopic dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res* 2010, 2 : 235-246.
- 11) Barnard JA, Graves-Deal R, Pitelkow MR, DuBois R, Cook P et al. : Auto- and cross-induction within the mammalian epidermal growth factor-related peptide family. *J Biol Chem* 1994, 269 : 22817-22822.
- 12) Tominaga M, Ozawa S, Tengara S, Ogawa H, Takamori K : Intra-epidermal nerve fibers increase in dry skin of acetone-treated mice. *J Dermatol Sci* 2007, 48 : 103-111.
- 13) Yamaguchi J, Nakamura F, Aihara M, Yamashita N, Usui H et al. : Semaphorin3A alleviates skin lesions and scratching behavior in NC/Nga mice, an atopic dermatitis model. *J Invest Dermatol* 2008, 128 : 2842-2849.
- 14) Amano T, Takeda T, Yano H, Tamura T : Olopatadine hydrochloride accelerates the recovery of skin barrier function in mice. *Br J Dermatol* 2007, 156 : 906-912.
- 15) Tamura T, Matsubara M, Amano T, Chida M : Olopatadine ameliorates rat experimental cutaneous inflammation by improving skin barrier function. *Pharmacology* 2008, 81 : 118-126.

I. アトピー性皮膚炎の診療ガイドライン

Katayama Ichiro

片山 一朗

大阪大学大学院医学系研究科皮膚科学教授

Summary

アトピー性皮膚炎の治療の標準化を行う上でガイドラインの果たす役割は大きい。厚生労働省研究班のガイドラインを元に日本アレルギー学会が作成したアトピー性皮膚炎の診療ガイドラインの要点を述べた。最近保険適応になった免疫抑制薬の使用法や新しい寛解・維持療法に関しても言及した。

Key Words

アトピー性皮膚炎／ガイドライン／アレルギー／薬物療法／スキンケア

はじめに

1. アトピー性皮膚炎治療の基本

アトピー性皮膚炎の治療に際しては適切な診断、皮膚症状の適切な評価が重要であり、日本アレルギー学会のガイドラインにおける治療の基本は、①原因・悪化因子の検索と対策、②皮膚機能異常の補正(スキンケア)、③薬物療法の3点を柱として組み立てられている(図1)。

1) 原因・悪化因子の検索と対策

従来からアトピー性皮膚炎の原因・悪化因子には多くのものが挙げられている(図2)。日常診療の現場では個々の患者でよく問診を行い、是正していく指導が必要である。

2) スキンケア(異常な皮膚機能の補正)

アトピー性皮膚炎の皮膚には、①水分保持能の低下、②痒みの閾値が低下、③易感染性などの機能異常があり、バリア機能の低下が見られ

る。これらの異常を補正すること(スキンケア)は治療を進めていく上できわめて重要であり、その中心は皮膚の清潔と保湿である。

3) 薬物療法の基本

原因・悪化因子の対策やスキンケアによってもなお皮膚炎の改善が見られない場合には、薬物療法が必要となる。アトピー性皮膚炎の炎症の抑制には原則としてステロイド外用薬が使用される。また、必要に応じてタクロリムス外用薬が用いられる。外用薬に加えて、止痒効果および一部抗炎症効果を期待して、必要に応じて補助的に抗ヒスタミン薬あるいは抗アレルギー薬の内服が行われる。ステロイドの内服は原則として行われませんが、症状が極めて激しく外用薬のみではコントロール不可能な最重症例に限って短期間一時的に用いられることがある。

2. 治療中の注意事項

治療の効果、特に薬物療法の効果を最大限に発