

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
（分担）研究報告書

外因性・内因性アトピー性皮膚炎における臨床症状、かゆみ関連因子の比較検討

分担研究者 戸倉新樹 浜松医科大学医学部皮膚科学 教授  
研究協力者 坂部純一 浜松医科大学皮膚科学 特任助教  
山口隼人 浜松医科大学皮膚科 診療従事者  
龍野一樹 浜松医科大学皮膚科 助教

**研究要旨** アトピー性皮膚炎(AD)は外因性と内因性に分別することができる。外因性は IgE 高値で、AD の約 80%を占め、IgE 介在性のアレルギー機序によるタイプである。一方、内因性 AD は IgE が正常域であり、IgE に依存しない反応に基づき、AD の約 20%を占め、女性が多い。外因性 AD はフィラグリン欠乏などにより皮膚バリア機能が障害されており、内因性 AD は皮膚バリア機能が正常でフィラグリン遺伝子変異頻度が高くない。外因性と内因性の AD において皮疹の違いを検討した結果、外因性 AD に有意に頻度が高いものは、尋常性魚鱗癬、palmar hyperlinearity であった。内因性 AD に有意に高頻度のものは痒疹であり、過去の報告で高頻度と言われていた Dennie-Morgan fold は両者に有意差はなかった。フィラグリン遺伝子変異は外因性が内因性に有意に高頻度であった。金属パッチテストにおいて、内因性 AD は外因性 AD に比べ、ニッケルとコバルトに有意に高頻度で陽性を示した。

**A . 研究目的**

アトピー性皮膚炎(AD)は外因性と内因性に分別することができる。外因性は通常型であり、IgE 高値で、AD の約 80%を占め、IgE 介在性のアレルギー機序によるタイプである。一方、内因性 AD は IgE が正常域であり、IgE に依存しない反応に基づき、AD の約 20%を占め、女性が多い。外因性 AD はフィラグリン欠乏などにより皮膚バリア機能が障害されており、内因性 AD は皮膚バリア機能が正常でフィラグリン遺伝子変異頻度が高くない。日常診療の段階で、皮疹の性状から、両者を鑑別することはほぼ困難である。我々両者の違いを臨床症状、かゆみ関連因子において明らかにし、内因性 AD の本質的事項を浮き上がらせることを試みた。

**B . 研究方法**

浜松医大皮膚科通院中の AD 患者および産業医大皮膚科にて戸倉が診察した AD 患者において、以

下の項目について調査・検討した。

- 1) 臨床症状重症度：SCORAD, VAS (かゆみ)
- 2) 特徴的臨床症状：Dennie-Morgan fold, 尋常性魚鱗癬, palmar hyperlinearity
- 3) 合併症：アレルギー性鼻炎、喘息
- 4) 不安度：STAI (特性, 状態)
- 5) 一般血液検査：LDH, 総 IgE 値, 特異的 IgE (Df, Dp), TARC, 好酸球数
- 6) 先進的検査 (倫理委員会承認)：フィラグリン遺伝子変異, 血中 CCK8
- 7) 金属パッチテスト：ニッケル (Ni), コバルト (Co), クロム (Cr) など

**C . 研究結果**

内因性 AD を、「血清 IgE 値 200 IU/L 未満」または「血清 IgE 値 500 IU/L 未満かつ Df または Dp 特異的 IgE が class 0 または 1」と定義した。AD 患者は、48 人の外因性 AD (29.4±16.2 歳、M:F 36:14、VAS 53.6、血清 IgE 13221±15249 IU/L、好

酸球 10.1%、LDH 276 IU/L)、14人の内因性AD (36.1±10.0歳、M:F 4:10、VAS 52.3、血清IgE 136.7±151.7IU/L、好酸球 7.4%、LDH 206 IU/L)であった。

Dennie-Morgan fold は有意差がないものの内因性で高頻度 (25%)、魚鱗癬と palmar hyperlinearity は外因性で高頻度 (18%)、痒疹は内因性で高頻度 (21% vs 6%)、フィラグリン遺伝子変異は外因性で高頻度、喘息と鼻炎は外因性で高頻度であった。

金属パッチテストは、Co で内因性AD が有意に高頻度 (42% vs 13%)、Ni でも内因性で高頻度 (31% vs 26%) の傾向があった。さらにIgE値を層別化すると、IgE 100以下でのグループでCo 63%、Ni 63%、Cr 38%に陽性率を示し、IgE 500以上のグループでのそれぞれの陽性率 (Co 13%、Ni 26%、Cr 22%) と対比された。

#### D . 考察

今回の調査で内因性ADは女性に多く、その特徴的皮疹として痒疹があることが示唆された。内因性ADではNi、Coパッチテストの陽性率が有意に高かった。また我々の今回の調査ではフィラグリン遺伝子変異は外因性であっても20%を越えるものではなかった。

#### E . 結論

内因性AD、痒疹、金属アレルギーの関連が明らかとなった。

#### F . 健康危険情報

特になし。

#### G . 研究発表

##### 1. 論文発表

##### 原著論文

- 1) Shimauchi T, Yagi H, Sasada K, Kito Y, Ito T, Hirakawa S, Tokura Y: Characterization of malignant T-cell line established from a rare case of CD8<sup>+</sup> CD56<sup>+</sup> Sézary syndrome. Br J Dermatol [in press].
- 2) Shimauchi T, Sasada K, Kito Y, Mori T, Hata M,

Fujiyama T, Ito T, Hirakawa S, Tokura Y: CD8<sup>+</sup> Sézary syndrome with IL-22 production modulated by bacterial sepsis. Br J Dermatol [in press].

- 3) Fukamizu H, Fujiwara M, Kim T, Matsushita Y, Tokura Y: Development of a Three-Microneedle Device for Hypodermic Drug Delivery and Clinical Application. Plastic Reconstr Surg 130 : 451-455 , 2012.
- 4) Sawada Y, Shimauchi T, Hama K, Yoshioka H, Ohmori S, Yamada S, Tajiri M, Kubo-Kabashima R, Yoshioka M, Sugita K, Yoshiki R, Hino R, Kobayashi M, Izu K, Nakamura M, Tokura Y: Combination of skin-directed therapy and oral etoposide for smoldering adult T-cell leukemia/lymphoma with skin involvement. Leuk Lymphoma [in press].
- 5) Sawada Y, Nakamura M, Kabashima-Kubo R, Shimauchi T, Kobayashi M, Tokura Y: Defective epidermal innate immunity and resultant superficial dermatophytosis in adult T cell leukemia/lymphoma. Clin Cancer Res 18 : 3772-3779 , 2012.
- 6) Kabashima-Kubo R, Nakamura M, Sakabe JI, Sugita K, Hino R, Mori T, Kobayashi M, Bito T, Kabashima K, Ogasawara K, Nomura Y, Nomura T, Akiyama M, Shimizu H, Tokura Y: A group of atopic dermatitis without IgE elevation or barrier impairment shows a high Th1 frequency: Possible immunological state of the intrinsic type. J Dermatol Sci 67 : 37-43 , 2012.
- 7) Ohmori S, Hino R, Kobayashi M, Nakamura M, Tokura Y: Inflammatory cytokine expression in the skin lesions of tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. Rheumatology (Oxford) 51: 196-199, 2012.
- 8) Ito T, Hashizume H, Shimauchi T, Funakoshi A, Ito N, Fukamizu H, Takigawa M, Tokura Y: CXCL10 produced from hair follicles induces infiltrates of Th1 and Tc1 cells in the acute phase of alopecia

areata followed by sustained accumulation of Tc1 cells in the chronic phase. J Dermatol Sci [in press].

- 9) Kasuya A, Fujiyama T, Shirahama S, Hashizume H, Tokura Y: Decreased expression of homeostatic chemokine receptors in intravascular large B-cell lymphoma. Eur J Dermatol 22:272-3, 2012.
- 10) Sugita K, Kabashima K, Tokura Y: Characterization of Peripheral Natural Killer Cells and their Reduction in Drug-induced Hyper-sensitivity Syndrome. Acta Derm Venereol 92: 83-84, 2012.
- 11) Sugita K, Kabashima K, Sawada Y, Haruyama S, Yoshioka M, Mori T, Ogasawara K, Tokura Y: Blocking of CTLA-4 on lymphocytes improves the sensitivity of lymphocyte transformation test in a patient with nickel allergy. Eur J Dermatol 22:268-269, 2012.
- 12) Ohmori S, Hino R, Kobayashi M, Nakamura M, Tokura Y: Inflammatory cytokine expression in the skin lesions of tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. Rheumatology (Oxford) 51: 196-199, 2012.
- 13) Ohmori S, Hino R, Nakamura M, Tokura Y: Heparin serves as a natural stimulant of the inflammasome and exacerbates the symptoms of tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS). J Dermatol Sci 66:82-4, 2012.
- 14) Kasuya A, Moriki M, Tatsuno K, Hirakawa S, Tokura Y: Clearance Efficacy of Autoantibodies in Double Filtration Plasmapheresis for Pemphigus Foliaceus. Acta Derm Venereol [in press].
- 15) Shimauchi T, Yagi H, Sasada K, Kito Y, Ito T, Hirakawa S, Tokura Y: Characterization of malignant T-cell line established from a rare case of

CD8+ CD56+ Sézary syndrome. Br J Dermatol [in press].

#### 総説

- 1) McGill N-K, Vyas J, Shimauchi T, Tokura Y, Piguet V: HTLV-1 Associated Infective Dermatitis: Updates on the Pathogenesis. Exp Dermatol 21: 815-821, 2012.
- 2) Sugaya M, Hamada T, Kawai K, Yonekura K, Ohtsuka M, Shimauchi T, Tokura Y, Nozaki K, Izutsu K, Suzuki R, Setoyama M, Nagatani T, Koga H, Tani M, Iwatsuki K: Guidelines for the management of cutaneous lymphomas (2011): A consensus statement by the Japanese Skin Cancer Society - Lymphoma Study Group. J Dermatol [in press].
- 3) Bito T, Sawada Y, Tokura Y: Pathogenesis of cholinergic urticaria in relation to sweating. Allergol Int [in press].

#### 2. 学会発表

- 1) Tokura Y: Mechanism of Photo-Allergic Contact Dermatitis from Ketoprofen. 11th Congress of The European Society of Contact Dermatitis (ESCD 2012). 2012.6.13. Malmo, Sweden
- 2) Tokura Y: Innate immunity of the epidermis toward bacterial and fungal infection : lessons from Th17-dysregulated conditions. The 10th Symposium of the Cutaneous Biology Research Institute, Yonsei University College of Medicine. 2012.9.8 . Seoul, Korea

#### H . 知的財産権の出願・登録状況

( 予定を含む。 )

該当せず