

アトピー性皮膚炎における外因性及び内因性の分別と金属アレルギー頻度の差異

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低い。外因性と内因性のADにおいて、金属パッチテストを行った結果、内因性AD（31名）は外因性AD（55名）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、クロムもその傾向があった。また、外因性AD患者12人と内因性AD患者5名の患者の汗中のニッケルイオンを測定した結果、内因性ADの汗中ニッケル濃度は外因性ADに比べ、有意に高いことが判明した。以上のことから、内因性ADの病態におけるニッケルあるいはコバルトアレルギーの関与が示唆された。

A．研究目的

アトピー性皮膚炎（AD）は「内因性」「外因性」と大別して捉えることができる。AD全体の約20%を占める「内因性」ADでは、表皮バリア機能は保たれており、血清IgEは上昇せず、ダニなどの抗原特異的IgEは有意には認められない。内因性ADは、女性に多く、金属アレルギーを有する患者が多い。AD全体の約80%を占める「外因性」ADを特徴付けるのは、フィラグリンに代表される皮膚構造蛋白質の異常、かゆみによる物理的搔破により生じる表皮バリア機能の異常、それに伴う環境中のアレルギーに対するTh2型の免疫応答である。よって血清IgE高値、ダニなどの環境中の抗原特異的IgE高値である。内因性AD患者および外因性AD患者それぞれの末梢血単核球を分離し、PMAとCaイオノフォアで刺激後、細胞内サイトカイン染色を行い、フローサイトメトリーで解析したところ、Th2サイトカイン（IL-4, IL-5）産生細胞数に有意差は無く、Th1サイトカイン（IFN- γ ）産生細胞割合は内因性AD患者で有意に高い。金属はTh1に変調した免疫応答を引き起こすことから、汗を通じた金属の排出が内因性

ADの発症要因として密接に関与していると考えられる。本研究では、ADを内因性と外因性に分け、金属アレルギーの陽性率を検討し、患者の汗中の金属イオン濃度を測定することで、内因性ADと金属アレルギーの関連を解明することを目的とした。

B．研究方法

浜松医大皮膚科通院中の戸倉が診察した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

以上のデータをもとに、AD患者を内因性AD（31名）と外因性AD（55名）の2群に分別した。分別の方法として、血清IgEと日本人のAD患者におい

て生活上身近で重要な抗原であるヤケヒョウダニに対する特異的 IgE を使用した。血清 IgE 200 (IU/ml) 未満、あるいは血清 IgE 200 (IU/ml) 以上 400 (IU/ml) 未満でダニ特異的 IgE が class 0 または 1 である群を内因性 AD とした。血清 IgE 400 (IU/ml) 以上、あるいは血清 IgE 200 (IU/ml) 以上 400 (IU/ml) 未満でダニ特異的 IgE が class 2 以上の群を外因性 AD とした。各患者に、ニッケル (Ni)、コバルト (Co)、クロム (Cr) について金属パッチテストを施行し、その陽性率を比較した。また、外因性 AD 患者 12 人と内因性 AD 患者 5 名の患者の汗中のニッケルイオンを測定した。患者の前腕をビニール袋で覆い、運動により発生した汗を回収し、ニッケルイオン濃度を計測した。

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±151.7 IU/L、好酸球 7.4%、LDH 206 IU/L) であった。

内因性 AD 患者は、外因性 AD よりいずれの金属に関してもパッチテスト陽性率は高いが、特に Ni と Co に関して、内因性 AD のほうが有意差をもって陽性率が高かった (Ni 陽性率は内因性 16.4% に対して外因性 41.9%、Co 陽性率は内因性 38.7% に対して外因性 10.9%、Cr 陽性率は内因性 22.6% に対して外因性 12.7%。いずれか 1 つ以上の金属に対して陽性を示す割合は内因性 61.3% に対して外因性 25.5%)。また、血清 IgE の値が 100 以下の群と 400 以上の群でパッチテストの陽性率を比較したところ、特に血清 IgE 100 以下の内因性 AD の群では、3 種類の金属のいずれか 1 つ以上に陽性を示す割合が 63.6% に及んだ。外因性 AD のいずれかの金属に対する陽性率が 25% であることを考慮すると、内因性 AD への金属アレルギーへの関与が強く想定された。今回の研究

ではフィラグリン遺伝子変異の有無でのパッチテスト陽性率に有意差を認めなかった。内因性 AD 患者の汗中のニッケル濃度の平均は 333.8 (ng/g) であったのに対し、外因性 AD 患者では 89.4 (ng/g) であり、有意差を認めた。

D. 考察

内因性 AD の発症機序の一つの可能性として、摂取された金属が汗を通じて経皮的に排泄され、正常な表皮バリアをも通過することで、金属アレルギーを発症し、皮疹が生じていると推測した。内因性 AD が女性に多い理由に、日常生活上でピアスなどの装飾品に含まれる金属に暴露される機会が男性に比べて多いことが挙げられる。表皮バリア機能正常の内因性 AD においては、タンパク抗原は角層を通過しにくく、ハプテンや金属が反応を誘発する。汗でイオン化した金属は、表皮細胞の MHC 分子のペプチド結合溝に存在するオリゴペプチドとイオン結合を生じ、ペプチドの立体構造を変化させることで抗原性を獲得することは知られていた。金属が湿疹反応を誘導する機序として、近年、Ni イオンが抗原提示細胞上の Toll-like receptor 4 (TLR4) を直接刺激する機序が示された。TLR4 により刺激された抗原提示細胞が IL-12 を産生し、ナイーブ T 細胞を Th1 産生細胞へと分化誘導し、アレルギー反応を誘導する可能性が示されている。Co も同様に直接 TLR4 を刺激する機序を有し、金属アレルギーを起こしうることが提示されている。ニッケルの体内動態は、消化管から約 1% が体内に吸収され、血中の Ni 濃度は Ni 含有食品の摂取に影響を受ける。サプリメントをはじめとした健康食品や、一般的な食品 (ピーナッツ、チョコレートなど) にも金属を多く含む場合があり、個人の習慣によっては過剰摂取になることも多いと予想される。経口摂取に由来しない抗原としては、体表に直接触れる金属は汗により大量に溶出することが知られており、汗により金属アレルギーが起こりやすくなっている可能性が考えられる。

E. 結論

内因性 AD の発症に、ニッケルとコバルトアレルギー

ーが深く関与していることが示された。金属は汗を通じて排泄されることを考えると、金属を多量に含む汗により皮疹が悪化している可能性がある。

G . 研究発表

1. 論文発表

原著論文

- 1) 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* 69: 140-147, 2013.
- 2) Sawada Y, Nakamura M, Bito T, Sakabe JI, Kabashima-Kubo R, Hino R, Kobayashi M, Tokura Y: Decreased expression of acetylcholine esterase in cholinergic urticaria with hypohidrosis or anhidrosis. *J Invest Dermatol* (in press).
- 3) Mori T, Kabashima K, Fukamachi S, Kuroda E, Sakabe J, Kobayashi M, Nakajima S, Nakano K, Tanaka Y, Matsushita S, Nakamura M, Tokura Y: D1-like dopamine receptors antagonist inhibits cutaneous immune reactions mediated by Th2 and mast cells. *J Dermatol Sci* 71: 37-44, 2013.
- 4) Sakabe JI, Yamamoto M, Hirakawa S, Motoyama A, Ohta I, Tatsuno K, Ito T, Kabashima K, Hibino T, Tokura Y: Kallikrein-related peptidase 5 functions in proteolytic processing of profilaggrin in cultured human keratinocytes. *J Biol Chem* 288: 17179-17189, 2013.
- 5) Shiraishi N, Nomura T, Tanizaki H, Nakajima S, Narumiya S, Miyachi Y, Tokura Y, Kabashima K: Prostaglandin E2-EP3 Axis in Fine-tuning Excessive Skin Inflammation by Restricting Dendritic Cell Functions. *PLoS ONE* (in press).
- 6) Yamaguchi H, Kabashima-Kubo R, Bito T, Sakabe J-I, Shimauchi T, Ito T, Hirakawa S, Hirasawa N, Ogasawara K, Tokura Y: High frequencies of positive nickel/cobalt patch tests and high sweat nickel concentration in patients with intrinsic atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* (in press).
- 7) Sugita K, Nomura T, Ikenouchi-Sugita A, Sakabe JI, Nakahigashi K, Kuroda E, Uematsu U, Nakamura J, Akira S, Nakamura M, Narumiya S, Miyachi Y, Tokura Y, Kabashima K: Prostaglandin E2 is critical for the development of niacin-deficiency-induced photosensitivity via ROS production. *Sci Rep* (in press).
- 8) Sakabe J-I, Umayahara T, Hiroike M, Shimauchi T, Ito T, Tokura Y: Calcipotriol increases hCAP18 mRNA expression but inhibits extracellular LL37 peptide production in IL-17/IL-22-stimulated normal human epidermal keratinocytes. *Acta Derm Venereol* (in press).
- 9) Kubo A, Shiohama A, Sasaki T, Nakabayashi K, Kawasaki H, Atsugi T, Sato S, Shimizu A, Mikami S, Hideaki Tanizaki, Uchiyama M, Maeda T, Ito T, Sakabe J, Heike T, Okuyama T, Kosaki R, Kosaki K, Kudoh J, Hata K, Umezawa A, Tokura Y, Ishiko A, Niizeki H, Kabashima K, Mitsuhashi Y, Amagai M: Mutations in SERPINB7, encoding a member of the serine protease inhibitor superfamily, cause Nagashima-type palmoplantar keratosis. *Am J Hum Genet* 93: 1-12, 2013.
- 10) Sawada Y, Nakamura M, Kabashima-Kubo R, Shimauchi T, Kobayashi M, Tokura Y: Defective epidermal induction of S100A7/psoriasis associated with low frequencies of skin-infiltrating

Th17 cells in dermatophytosis-prone adult T cell leukemia/lymphoma. Clin Immunol (in press).

- 11) Ito T, Fujiyama T, Hashizume H, Tokura Y: Antihistaminic drug olopatadine downmodulates T cell chemotaxis toward CXCL10 by reducing CXCR3 expression, F-actin polymerization and calcium influx in patients with alopecia areata. J Dermatol Sci (in press).
- 12) Sugita K, Nomura T, Ikenouchi-Sugita A, Ito T, Nakamura M, Miyachi, Tokura Y, Kabashima K: Influence of Th2 cells on the hair cycle/growth after repeated cutaneous application of hapten. Clin Exp Dermatol (in press).
- 13) Ito T, Bertolini M, Funakoshi A, Ito N, Takayama T, Biro T, Paus R, Tokura Y: Birth, life, and death of the MAGE3 hypothesis of alopecia areata pathobiology. J Dermatol Sci (in press).
- 14) Fujiyama T, Kawakami C, Suigita K, Kubo-Kabashima R, Sawada Y, Hino R, Nakamura M, Shimauchi T, Ito T, Kabashima K, Hashizume H, Tokura Y: Increased frequencies of Th17 cells in drug eruptions. J Dermatol Sci (in press).

総説

- 15) Bito T, Sawada Y, Tokura Y: Pathogenesis of cholinergic urticaria in relation to sweating. Allergol Int 61: 539-544, 2012.
- 16) Fujiyama T, Tokura Y: Clinical and histopathological differential diagnosis of eosinophilic pustular folliculitis. J Dermatol 40: 419-423, 2013.

2. 学会発表

- 1) Tokura Y: Effects of Th17-derived cytokines on keratinocyte production of antimicrobial peptides in psoriasis and adult T cell leukemia / lymphoma. The 23rd Annual Meeting of the Korean Society for Investigative Dermatology. 2013.3.22, 2013. Seoul, Korea.

- 2) Tokura Y: Adult-cell leukaemia / Lymphoma: Impaired innate immunity of the skin. CUTANEOUS LYMPHOMAS (2nd World Congress of Cutaneous Lymphomas, 6th International Symposium on the Biology and Immunology of Cutaneous Lymphoma) 2013.2.7. Berlin, Germany.
- 3) Tokura Y: Profilaggrin processing and metal allergy: Novel aspects of atopic dermatitis. International Immunodermatology Symposium(Post-IID 2013). 2013.5.13. Heidelberg, Germany.

H . 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）
なし