

マルホ皮膚科セミナー

2011年8月4日放送

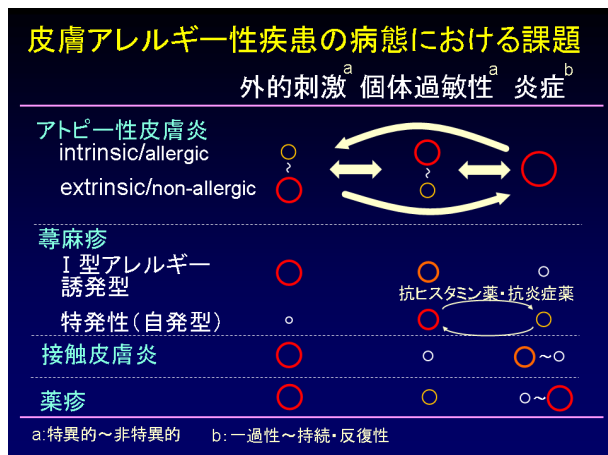
第40回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会①会長講演

「I型アレルギーから観る蕁麻疹・アトピー性皮膚炎の病態と治療」

広島大学大学院 皮膚科教授
秀 道広

はじめに

アレルギーの関与する皮膚疾患には、蕁麻疹、アトピー性皮膚炎の他、接触皮膚炎、薬疹などがあります。これらはいずれも多くの人にとっては何の害もなく、むしろ有用ですらある外来物質に対し、特定の個体が過敏性を持ち、その結果、種々の障害をもたらす、という点で共通しています。ただ、その治療の対象は、疾患により、あるいは病型による違いがあります。



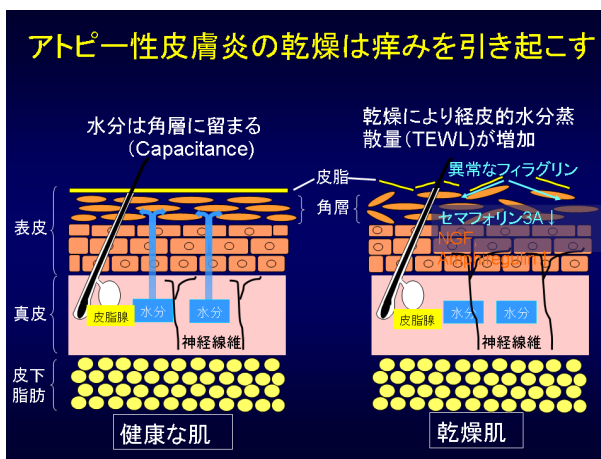
アトピー性皮膚炎の病態と治療

アトピー性皮膚炎の治療における3つの柱として、原因・悪化因子の検索と対策、スキンケアによる異常な皮膚機能の補正、ならびに薬物療法がありますが、これらは、それぞれ、「刺激除去」、「過敏性の是正」、ならびに炎症の鎮静化による「障害の修復」ということもできます。そして、これらの3つの要素が相互に深く影響し合っていることがアトピー性皮膚炎の特徴です。そのため、それぞれが治療の重要な対象であるとともに、いずれかひとつが大きく改善すると、病態全体が好循環して、病勢が大きく改善することも起こります。

臨床の現場では、年余に亘り皮膚炎が持続しているアトピー性皮膚炎が、入院などで十分に皮疹を改善すると、その後はごく軽い治療で良い状態が維持できるということをしばしば経験します。

アトピー性皮膚炎におけるバリア異常と易湿疹化

アトピー性皮膚炎における最近の話題に、角層のバリア障害があります。アトピー性皮膚炎の 15-25%くらい、あるいはそれ以上の患者で、フィラグリンというタンパク質をコードする遺伝子に異常があることが明らかになりました。フィラグリンは、角層の天然保湿因子の材料となる蛋白質で、その遺伝子に異常があると、角層は十分な水分を保持することができず、真皮内の水分はどんどん抜け出てしまいます。また、角化細胞が乾燥すると神経反跳因子であるセマフォリンの産生が低下し、神経増殖因子の NGF やアンフィレグリンの産生は逆に亢進します。その結果、知覚神経は表皮の中に入り込み、痒みを感じやすくなります。さらに、外部からの様々な刺激やアレルゲンは、皮膚の中に入りやすくなり、アレルギー反応も起こりやすくなります。



実は、フィラグリンという遺伝子の異常は、尋常性魚鱗癬で見つかりました。でも、魚鱗癬では角層の異常がありますが、湿疹にはなりません。また、やはり強い痒みと掻破を伴うことの多い蕁麻疹では、掻破痕はできてもそこから湿疹になることはほとんどありません。

ということは、アトピー性皮膚炎の病態を説明するには、バリア機能障害だけでは不十分であり、外からの刺激に対して過剰に反応する、個体側の問題も考える必要があります。

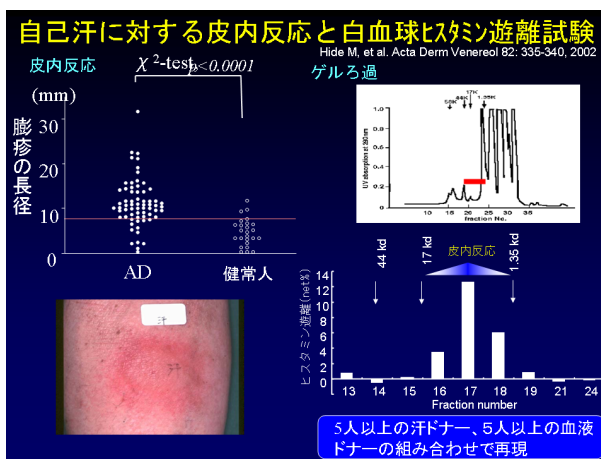
汗がアトピー性皮膚炎における悪化因子となる理由

アトピー性皮膚炎を悪化させる因子としては、乳幼児では食物、発汗、環境因子などが、学童期以降は環境因子、発汗、細菌・真菌感染などが知られていますが、その中でも発汗は、全年齢を通してアトピー性皮膚炎の悪化因子として知られています。また、アトピー性皮膚炎の皮疹は頸部、肘窩、膝窩といった、汗の溜まりやすい部位に好発します。

私たちは、これらの臨床的所見に加え、アトピー性皮膚炎患者が自己の汗を皮内注射すると多くの患者が紅斑と膨疹を形成することに着目し、汗に含まれる皮内反応を起こす成分について検討しています。

アレルゲンとしての汗の精製と対策

私たちがまず確認したことは、多くのアトピー性皮膚炎患者では、末梢血由来好塩基球を汗と反応させると、ヒ



スタミンを遊離することということです。この、好塩基球に対するヒスタミン遊離活性は、概ね 2kd から 20kd あたりに溶出され、アトピー性皮膚炎患者の皮内テストでは、この画分に一致して紅斑と膨疹を生じました。

この活性は、蛋白分解酵素で処理すると失活し、DNase、RNase、糖鎖分解酵素には影響を受けませんでした。この物質の正体は、現在精力的に同定を試みているところです。ともあれ、このようにして準精製し、力価を調整した汗成分は、患者 IgE に依存して好塩基球のヒスタミン遊離を起こしました。さらに、発汗刺激により膨疹が出現するコリン性蕁麻疹についても検討したところ、約 7 割の患者では、この汗抗原に反応して好塩基球からのヒスタミン遊離が起こることが明らかになりました。

蕁麻疹の病態と治療

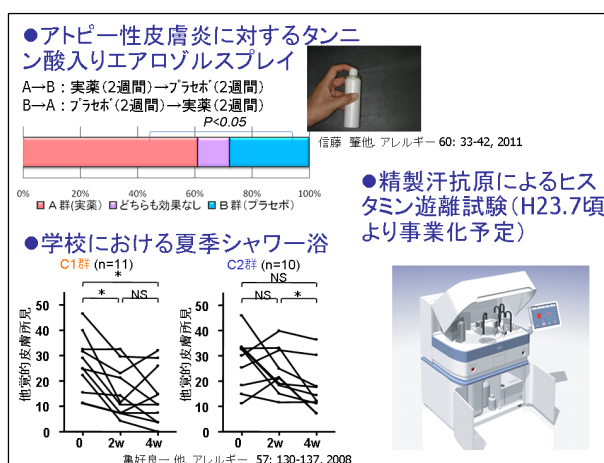
蕁麻疹は、皮膚マスト細胞からヒスタミンなどの活性物質が放出され、知覚神経と微小血管に作用して、痒みの感覚と血管拡張、および血漿成分の漏出が起こる病気です。問題は、皮膚マスト細胞の活性化の機序で、よく知られているのが外来抗原に対する I 型アレルギーです。その他、各種物理的的刺激や、I 型アレルギーとは異なる種々の食物や薬物、あるいは IgE または高親和性 IgE 受容体に対する自己抗体が関与する場合があります。しかし、多くの場合はそれすらも明らかでなく、繰り返し膨疹が出没します。

一方、直接的な原因、誘因の明かでない蕁麻疹では、薬物治療が有効なことが多く、その多くは抗ヒスタミン薬を内服しているうちに症状が現れなくなります。私たちは、抗ヒスタミン薬の内服によりいったん症状が抑制できた患者を 2 群に分けて検討し、症状が消失後も 1 ヶ月続けて抗ヒスタミン薬を内服すると、すぐに内服を止めた場合に比較して 3 ヶ月後までの再発率が有意に低いことが分かりました。つまり、抗ヒスタミン薬を続けて内服することは、単にみかけの症状を抑制するだけでなく、長期的に見ても疾患を根治させる効果があることが示されました。

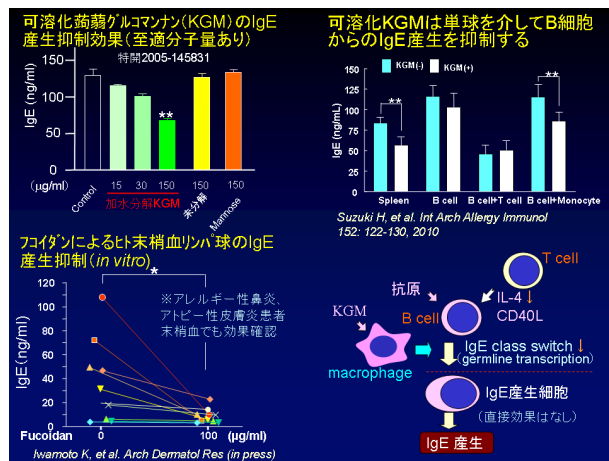
過敏性そのものを是正する方法

蕁麻疹にせよ、アトピー性皮膚炎にせよ、原因、悪化因子を同定することは確かに重要ですが、それらへの対策、そしてさらに治療を中止しても症状が現れない、すなわち疾患の根治はより重要な命題です。

私たちは、アトピー性皮膚炎とコリン性蕁麻疹に共通する病態として、汗抗原に対する I 型アレルギーについて研究を重ねてきました。その中で、小学校におけるシャワー浴は、重症以上のアトピー性皮膚炎に対して一定の効果があることが証明できました。また、従来の治療に抵抗するコリン性蕁麻疹では、精製した汗抗原による減感作療法が有効であった例を経験しました。



しかし、アトピー性皮膚炎では、様々な外来物質に対して I 型アレルギー反応を起こしますので、IgE の産生を広く抑制できれば、より大きな効果が期待できます。我が国で広く食されているこんにゃくの主成分であるグルコマンナンは、100 ミクロン以下に粉碎してマウスに投与すると IgE の産生と皮膚炎の出現を抑制し、その機序は IgE クラススイッチを抑制することが明らかになりました。私たちは現在、こんにゃくグルコマンナンを加水分解して可溶化し、in vitro でさらなる解析を進めるとともに、他の食物多糖類であるモズク由来フコイダンにも同様の作用を見出し、ヒトの免疫系における作用を検討しています。

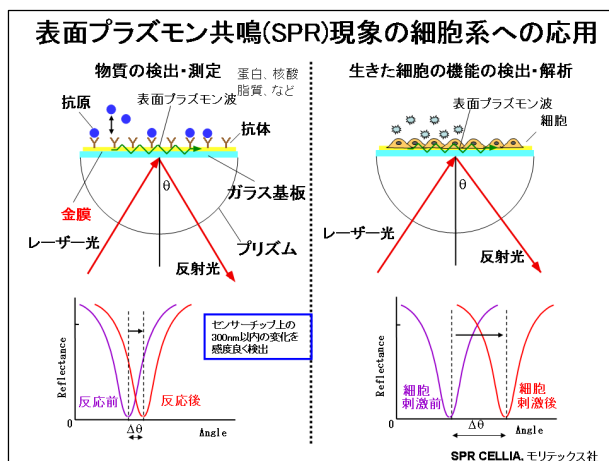


I 型アレルギーの新しい検査法としての表面プラズモン共鳴バイオセンサー

最後に、I 型アレルギーの新しい検査法として、SPR、すなわち、表面プラズモン共鳴、を利用したバイオセンサーの研究を紹介します。

金の薄膜に光をはんしゃさせると、光のエネルギーに反応して金属の表面で電子の振動が生じます。そしてある条件では、光の振幅と電子の振動が共鳴し、反射光のエネルギーが減衰します。そしてその条件は、金属の反対側に接する物質の物性に影響されるため、反射した光を解析することで、金薄膜の反対側における物質の結合や乖離の状態をリアルタイムに知ることができるのです。私たちは、このセンサーを生きた細胞の状態を解析するために利用できることを発見し、臨床応用にむけた研究を進めています。

好塩基球からのヒスタミン遊離試験は、生体の反応を良く反映し、安全性の高い検査法ですが、被験者の中にはポジティブコントロール刺激でもヒスタミンを遊離しない、いわゆるノンレスポnderが存在します。SPR では、その様な好塩基球に対しても反応を検出できる可能性があり、現在実用化に向けて研究しています。



おわりに

アトピー性皮膚炎の治療では、ステロイド、タクロリムス軟膏により炎症、傷害に対処し、保湿剤により、乾燥や刺激から皮膚を保護するとともに、バリア障害の是正が図られます。また、抗ヒスタミン薬は、少なくとも特発性の蕁麻疹では疾患の治療に向けた効果を期待し得ることをお話ししました。しかし、アレルギー疾患の克服のためには個体の過敏性の克服が不可欠であり、今後、さらに抗原の特定と減感作、食物多糖類などを利用した IgE 産生の抑制などにより、根治性の高い治療法の開発が期待されます。

