

特集 (アレルギー・膠原病に  
対する新たな展開)

## アトピー性皮膚炎治療の未来

義澤 雄介

日本医科大学皮膚科学

### Abstract

The prevalence of atopic dermatitis has continued to increase in modern, highly industrialized countries. One concept to explain the increase is the hygiene hypothesis, which suggests that the increase in allergic disease is caused by a decreased exposure to childhood infections. After the hygiene hypothesis was described, epidemiological studies have been performed to evaluate the hypothesis from a standpoint of Th1/Th2 balance, and antiallergic therapies using microbes have been described. In this paper, novel strategies for the treatment of atopic dermatitis are introduced, including systemic immunotherapy using dinitrochlorobenzene and early intervention therapy and immunotherapy based on the hygiene hypothesis.

(日本医科大学医学会雑誌 2005; 1: 207-209)

### はじめに

近年、アレルギー疾患は著しい増加を呈し、本邦では小学校就学時に8~19%の児童がアトピー性皮膚炎と診断されたと報告されている。社会現象とも捉えることができるこのような患者数の増加に対し、その原因について理解を深めることは、新たな治療法の発展に繋がるばかりでなく、発症を予防して罹患率の減少を図る上でも重要なことである。

罹患率増加の原因として、衛生環境が改善されたことによって種々の感染症に暴露される機会が減少したことがアレルギー疾患の増加に関与している、という“hygiene hypothesis”(衛生仮説)が注目されるようになり、Th1/Th2バランス制御に基づいてhygiene hypothesisを解明する研究も報告され、乳幼児期における微生物への暴露が将来のアレルギー発症に抑制的に作用する可能性が示唆されている。

本稿ではhygiene hypothesisに基づいた免疫療法、筆者らが実際に試みている免疫治療、さらにアレルギー疾患に対するアーリーインターベンションを中心に、アトピー性皮膚炎治療の未来について概説する。

### 1. アーリーインターベンション

アレルギー疾患の重篤化や器質的変化が生じる前に治療の早期介入を行おうとする試みのことを言う。出生前予知、アレルゲン感作の予防(一次予防)、感作が成立してしまった後の発症予防(二次予防)、発症後の早期治療による合併症や器質的変化の予防(三次予防)で構成されている。

出生前予知には家族歴や妊娠中の生活習慣などが参考になる。また、アレルギー疾患ではIL-4、IL-4受容体、IL-13、STAT6などの遺伝子多型が報告されている。妊婦末梢血中には胎児の赤芽球が存在する可能性があり、将来は妊婦末梢血から胎児の遺伝子情報を収集してアレルギー疾患の出生前予知が可能になるかもしれない<sup>2</sup>。

一次予防と二次予防については、妊娠中の食事制限や出生後の環境整備などの提案があるが、後述するhygiene hypothesisに基づいた免疫治療の有有用性も期待される。

表1 重症アトピー性皮膚炎患者6例における DNCB 治療の結果

	治療前	8 週後	16 週後
掻痒	2.8 ± 0.4	1.5 ± 0.8 *	1.2 ± 0.4 *
皮疹占拠 (%)	93.3 ± 4.1	82.2 ± 21.5	70.0 ± 20.7 *
Skin score	43.0 ± 14.7	31.5 ± 9.0 *	23.3 ± 7.4 *
好酸球数 (/μl)	758 ± 317	569 ± 112 *	477 ± 108 *
IgE 値 (IU/ml)	13523 ± 14417	12337 ± 10832	11097 ± 8870
sIL-2R 値 (U/ml)	874 ± 303	723 ± 279	634 ± 222 *

(文献 16 を改変)

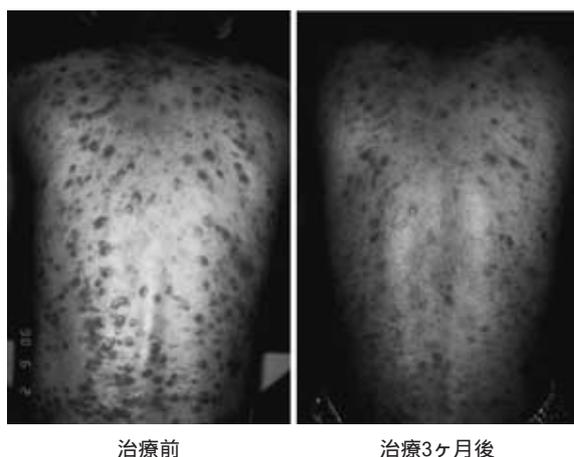


図1 DNCB を用いた全身的免疫療法によるアトピー性皮膚炎治療の1例

## 2. hygiene hypothesis に基づいた免疫治療

### (1) マイコバクテリウム

Shirakawa ら<sup>3</sup> は、ツベルクリン反応とアレルギー疾患の関連性について報告し、ツベルクリン反応の大きさと血清 IgE 値が逆相関の関係にあることを示した。さらに、6 歳時と 12 歳時におけるツベルクリン反応を陰性/陽性に分類して母集団を設けた場合、2 回とも陰性だった群に比べて陽性を呈した群は、Th1 反応が優位でかつアトピー疾患の発病率が低いことを示した。また、Inaba ら<sup>4</sup> は、BCG 癬痕の数とアトピー疾患の有病率の相関性を検討し、癬痕数が 15 以上 (BCG が着実に接種された場合) の幼児はその数が 4 以下 (BCG 接種が未着実の場合) の幼児に比べアトピー疾患の有病率が有意に低いことを報告し、確実に BCG を接種することによりアトピー疾患の発症が抑制されることを報告している。

これらの報告により、マイコバクテリウムへの暴露によるアレルギー疾患発症の抑制が示唆されたが、Arkwright ら<sup>5</sup> は、実際に、熱処理したマイコバクテリウムの皮内投与によるアトピー性皮膚炎治療を試

み、投与 1~3 カ月後に有意な改善を認め、マイコバクテリウム暴露がアレルギー疾患治療に有効であることを報告した。今後は、長期的な観察結果が待たれるところで、マイコバクテリウム治療に長期的効果があるのかどうか興味を持たれる。

### (II) プロバイオティクス

プロバイオティクスとは腸管フローラを改善することによって宿主に有益な作用をもたらす生きた微生物を言い、現在では健康食品として捉えることができるが、アトピー性皮膚炎治療としても多くの学術的研究が報告されており、その有用性が示唆されている。

アトピー患児の腸内細菌叢は、大腸菌や黄色ブドウ球菌などの好気性菌が増加し、*Lactobacilli* などの嫌気性菌が有意に減少していることが報告<sup>6</sup> されるとともに *Lactobacillus GG* (LGG) によるアトピー性皮膚炎治療が試みられ、LGG を人工栄養として用いた場合や授乳中の母親が LGG を摂取すると乳児のアトピー性皮膚炎の改善<sup>7</sup> ばかりでなくアトピー性皮膚炎発症の予防にも効果があることが報告<sup>8</sup> された。発症抑制効果については、4 年後に至っても持続して認められており<sup>9</sup>、アトピー性皮膚炎に対するプロバイオティクス療法は、治療だけでなく罹患率を減少させることにも有用であることが示唆された。しかし、成人アトピー性皮膚炎患者に対しては小児患者に対する効果ほど期待はできないようである。

## 3. ハプテンを用いた免疫療法

ハプテンは不完全抗原、または部分抗原と定義され、主に DNCB (dinitrochlorobenzene)、DPCP (diphenylcyclopropenone)、SADBE (squaric acid dibutylester) の 3 種類が古くから臨床に用いられている。通常、アセトンに溶解したハプテン溶液を病変部位に直接塗布して接触皮膚炎を誘発し、円形脱毛症やウイルス性イボに対して局所免疫療法として用いられてきた。1990 年代に入り、マウスに DNCB を繰り返し塗布すると培養リンパ節細胞の IFN- $\gamma$  の発現が亢

進し<sup>10</sup>、血清中のハブテン特異的 IgG2a の産生が誘導されることが報告<sup>11</sup>され、DNCB による接触皮膚炎が全身的に Th1 反応を刺激することが推察されるようになった。臨床においては、SLE<sup>12</sup> や HIV 感染症<sup>13</sup> に対して DNCB 治療の有用性が示唆され、筆者らも上腕に 10 円玉サイズの範囲で DNCB による接触皮膚炎を繰り返す方法により、Th2 反応が優位と考えられる慢性痒疹<sup>14</sup> と円形脱毛症<sup>15</sup> の改善と、アトピー性皮膚炎患者<sup>16</sup> における有用性を報告した (図 1, 表 1)。

### おわりに

アトピー性皮膚炎治療の未来について概説した。重症型アトピー性皮膚炎は全身性の炎症性疾患であることから、全身的な免疫療法が望まれる。さらには実際の、つまり簡易で廉価な治療法が理想的となる。近未来において、少なくとも小児アトピー性皮膚炎の予防・治療においては、BCG の着実な接種の普及とプロバイオティクスが現実的な手段であると考えられる。

### 文 献

1. Strachan DP: Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989; 299: 1259-1260.
2. 森川昭廣: アレルギー疾患のアーリーインターベンション. *アレルギー・免疫* 2004; 11: 1295-1300.
3. Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S, Hopkin JM: The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. *Science* 1997; 275: 77-79.
4. Inaba Y, Fukunaga Y: BCG (bacilli Calmette-Guerin) vaccination may play a role in the primary prevention of atopic diseases among Japanese children aged 3 years. *日本小児アレルギー学会誌* 2004; 18: 108-115.
5. Arkwright PD, David TJ: Intradermal administration of a killed *Mycobacterium vaccae* suspension (SRL 172) is associated with improvement in atopic dermatitis in children with moderate-to-severe disease. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 531-534.
6. Bjorksten B, Naaber P, Sepp E, Mikelsaar M: The intestinal microflora in allergic Estonian and Swedish 2-year-old children. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 342-346.
7. Majamaa H, Isolauri E: Probiotics: a novel approach in the management of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 179-185.
8. Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E: Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2001; 357: 1076-1079.
9. Kalliomaki M, Salminen S, Poussa T, Arvilommi H, Isolauri E: Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1869-1871.
10. Warbrick EV, Dearman RJ, Basketter DA, Gerberick GF, Ryan CA, Kimber I: Analysis of cytokine mRNA expression following repeated exposure of mice to chemical contact and respiratory allergens. *J Appl Toxicol* 1998; 18: 205-213.
11. Dearman RJ, Kimber I: Differential stimulation of immune function by respiratory and contact chemical allergens. *Immunology* 1991; 72: 563-570.
12. Stricker RB, Goldberg B, Epstein WL: Immunological changes in patient with systemic lupus erythematosus treated with topical dinitrochlorobenzene. *Lancet* 1995; 345: 1505-1506.
13. Stricker RB, Zhu YS, Elsworth BF, Dumlao C, Elk JV, Berger TG, Tappero J, Epstein WL, Kiprov DD: Pilot study of topical dinitrochlorobenzene (DNCB) in human immunodeficiency virus infection. *Immunol Lett* 1993; 36: 1-6.
14. Yoshizawa Y, Kitamura K, Maibach HI: Successful immunotherapy of chronic prurigo with topical dinitrochlorobenzene (DNCB). *Br J Dermatol* 1999; 141: 387-389.
15. Yoshizawa Y, Izaki S, Kitamura K, Kawana S: Systemic immunotherapy with topical dinitrochlorobenzene as additional treatment of alopecia areata. *Acta Derm Venereol* 2002; 82: 136-138.
16. Yoshizawa Y, Matsui H, Izaki S, Kitamura K, Maibach HI: Topical dinitrochlorobenzene therapy in the treatment of refractory atopic dermatitis: Systemic immunotherapy. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 258-262.