# アトピー性皮膚炎とかゆみ

医療法人社団廣仁会札幌皮膚科クリニック院長
安部正敏

## はじめに

アトピー性皮膚炎は，誰もが知る皮膚疾患であり患者数も多い．そもそも“アトピー”という用語はギリシャ語「atopos」に由来するとされ，その意味は「奇妙なこと」「異常」であるという．いってみれば，本病態は“奇妙な皮膚炎”“異常皮膚炎”ということとなる．疾患概念が明らかでない時代，原因不明で，慢性に経過しながらも，ある年齢に達すると症状が軽快する奇妙な疾患と映ったのであろうか．

そもそもアトピー性皮膚炎は，IgE抗体産生能亢進や皮膚バリア機能低下などの遺伝的素因に加え，アレルギー機序・環境要因・ドライスキンなどの要因が複雑に絡み合い発症する．疾患イメージとして，発症に「アレルギー機序」と「ドライスキン」の２つの側面が必須と考えると理解しやすい．ときに患者は，過度に“アレルギー”という用語に反応し，アトピー性皮膚炎と診断した患児の母親など，死刑宣告を受けたごとく落胆する場面に遭遇する．しかし筆者は，アレルギーとはヒトの免疫反応が過剰に出すぎてしまって生体に不利になった状態であることを強調したうえで，アトピー性皮膚炎の発症メカニズムを概括し，免疫機能の重要性をそれこそ説法のごとく，忍耐をもって説明し，理解を促すようにしている［事実，本症には他のアレルギー性疾患（気管支喘息やアレルギー性鼻炎）を合併することが多い］．

本稿では，アトピー性皮膚炎の瘙痒発生メカニズムについて，免疫学的側面を中心に概説する．

## アトピー性皮膚炎の診断

アトピー性皮膚炎の診断は，日本皮膚科学会が定めた「アトピー性皮膚炎の定義・診断基準」[1] に従うとよい（表１）．要点としては，①瘙痒，②特徴的皮疹と分布，③慢性・反復性経過の３基本項目すべてが必須であり，診断には特徴的皮疹の理解が重要である．

## 最新治療から理解するアトピー性皮膚炎

アトピー性皮膚炎における瘙痒のメカニズムを理解するには（p.２，図１もあわせて参照），近年臨床応用された，生物学的製剤や低分子阻害薬などの優れた全身療法を理解することが早道である．まず症例を提示し，その機序を考えてみたい．

図１は50歳代の男性患者である．30年来アトピー性皮膚炎に罹患しており，抗ヒスタミン薬内服や副腎皮質ステロイド外用で加療していた．症状は軽快増悪を繰り返したが，なにより強い瘙痒を改善させたいとの希望から，生物学的製剤のデュピルマブを導入した．本薬は，インターロイキン（IL）-4/IL-13をターゲットとするIL-4受容体αサブユニット（IL-4Rα）に対するモノクローナル抗体である[2]．現在，わが国において難治性アトピー性皮膚炎に優れた効果を挙げており，瘙痒に対する効果も非常に高い．自験例においても，投与６週間（３回投与）後には瘙痒はほぼ消失し，皮疹も改善した．投与開始１年後の現在，きわめて良好な状態を維持している．（図２）．現在，本薬投与を継続し，保湿薬外用を併用することで良好な経過を維持しており，患者本人も非常に満足している．

筆者も，難治性アトピー性皮膚炎患者に対し本薬を積極的に使用しているが，初回注射でも瘙痒が軽減する例も少なくなく，アトピー性皮膚炎におけるIL-4，IL-13の重要性が

表１●アトピー性皮膚炎の定義・診断基準（日本皮膚科学会）

アトピー性皮膚炎は，増悪・寛解を繰り返す，瘙痒のある湿疹を主病変とする疾患であり，患者の多くはアトピー素因をもつ
アトピー素因：①家族歴・既往歴（気管支喘息，アレルギー性鼻炎・結膜炎，アトピー性皮膚炎のうちいずれか，あるいは複数の疾患），または② IgE抗体を産生しやすい素因

アトピー性皮膚炎の診断基準
1．瘙痒
2．特徴的皮疹と分布
①皮疹は湿疹病変
●急性病変：紅斑，湿潤性紅斑，丘疹，漿液性丘疹，鱗屑，痂皮
●慢性病変：浸潤性紅斑・苔癬化病変，痒疹，鱗屑，痂皮
②分布
●左右対側性
・好発部位：前額，眼囲，口囲・口唇，耳介周囲，頸部，四肢関節部，体幹
●参考となる年齢による特徴
・乳児期：頭，顔にはじまりしばしば体幹，四肢に下降
・幼小児期：頸部，四肢関節部の病変
・思春期・成人期：上半身（頭，頸，胸，背）に皮疹が強い傾向
3．慢性・反復性経過（しばしば新旧の皮疹が混在する）
●乳児では２か月以上，その他では６か月以上を慢性とする

上記１，２および３の項目を満たすものを，症状の軽重を問わずアトピー性皮膚炎と診断する．そのほかは急性あるいは慢性の湿疹とし，年齢や経過を参考にして診断する

除外すべき診断（合併することはある）
●接触皮膚炎　●脂漏性皮膚炎　●単純性痒疹　●疥癬　●汗疹　●魚鱗癬
●皮脂欠乏性湿疹　●手湿疹（アトピー性皮膚炎以外の手湿疹を除外するため）
●皮膚リンパ腫　●乾癬　●免疫不全による疾患　●膠原病（SLE，皮膚筋炎）
●ネザートン症候群

診断の参考項目
●家族歴（気管支喘息，アレルギー性鼻炎・結膜炎，アトピー性皮膚炎）
●合併症（気管支喘息，アレルギー性鼻炎・結膜炎）
●毛孔一致性の丘疹による鳥肌様皮膚
●血清IgE値の上昇

臨床型（幼小児期以降）
●四肢屈側型　●四肢伸側型　●小児乾燥型　●頭　●頸　●上胸　●背型　●痒疹型
●全身型　●これらが混在する症例も多い

重要な合併症
●眼症状（白内障，網膜剥離など）：特に顔面の重症例
●伝染性軟属腫
●伝染性膿痂疹　●カポジ水痘様発疹症

文献１より引用

図１●デュピルマブ投与前のアトピー性皮膚炎（50歳代，男性）

図２●デュピルマブ投与１年後（図１と同症例）
瘙痒は消失し，皮疹も改善．きわめて良好な状態を維持している．

推察できる．なお，本薬は生物学的製剤に分類されるが，重篤な副作用はさほど多くなく，結膜炎などに注意すれば比較的安全に使用可能である．

このほか，アトピー性皮膚炎全身療法では最近，経口Janus Kinase（ヤヌスキナーゼ：JAK）阻害薬であるバリシチニブが適用追加になったほか，IL-31をはじめとするさまざまな蛋白に作用する薬剤の開発が盛んである．外用療法もその例外ではなく，すでにわが国で開発された外用JAK阻害薬であるデルゴシチニブは優れた効果を挙げている．さらに，PDE（ホスホジエステラーゼ）４やNF-κBをターゲットとする薬剤の開発が進んでおり，患者のアドヒアランス向上が期待される[3)4)]．

## アトピー性皮膚炎における IL-4，IL-13，IL-31

生体において，ヘルパーT細胞は

Th1細胞とTh2細胞に分けられるのは周知のとおりであり，Th1細胞は細胞性免疫，Th2細胞はアレルギー反応に主にかかわるとされる．アトピー性皮膚炎の急性期病変ではTh2細胞が増加する．これにより，アトピー性皮膚炎病変部においては，IL-4，IL-13およびIL-31の発現亢進がみられる（図3）[5)6)]．

IL-4により誘導されたTh2細胞は，さらにIL-4およびIL-13を分泌することで，表皮角化細胞の過形成や分化抑制をもたらす．加えて，IL-4はIgE抗体産生を誘導するほか，IL-31産生を亢進させる[7)]．IL-31は，4ヘリックスバンドル構造を有する蛋白で，活性化CD4$^{+}$T細胞，マスト細胞，単球，マクロファージ，未成熟または成熟単球由来の樹状細胞に発現し，瘙痒の媒介において重要な役割を有する．

他方，IL-13は組織リモデリングや真皮の線維化を誘導するとともに，IgE抗体産生を誘導する．アトピー性皮膚炎では，病変部においてIL-4やIL-31を主体とするさまざまな起痒物質が放出され，神経に作用することで瘙痒もたらし，掻破することで病変はさらに悪化することとなる．

病変部に存在するIL-4，IL-13やIL-31は，JAK-signal transducers and activators of transcription（STAT）経路を活性化させることで，アトピー性皮膚炎に関与するシグナル伝達が進む[8)]．JAKはチロシンキナーゼの1種であり，そのファミリー蛋白にはJAK1，JAK2，JAK3およびTyk2が存在する．これらは細胞表面に存在する受容体に結合し，その下流に存在する各種STATをリン酸化により活性化することで，その生理作用を発現させる（図4）．内服および外用JAK阻害薬がアトピー性皮膚炎に奏効するのはこの機序による．

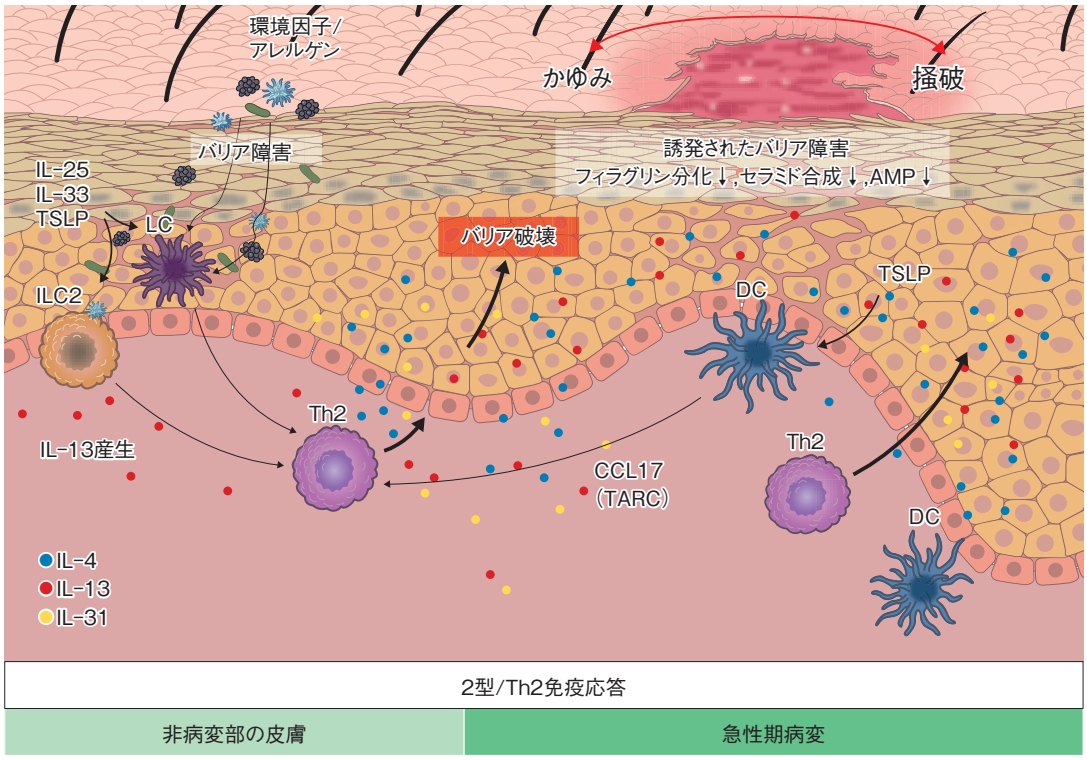


図3●アトピー性皮膚炎に急性期病変におけるTh2細胞

アトピー性皮膚炎局所皮膚においては，バリア機能障害によりアレルゲンは皮内に容易に侵入する．これは掻破行動によって，より促進される．その結果Th2型炎症反応が活性化し，特にIL-4，IL-13の産生が亢進する．さらにIL-4，IL-13は，アトピー性皮膚炎においてIL-5，IL-31，IgEなどを含む複数の下流のメディエーターの産生を調節し，根底にある慢性炎症を引き起こす．なお，IL-31は瘙痒発生に重要なサイトカインとして知られている．

TSLP：胸腺間質性リンパ球新生因子（thymic stromal lymphopoietin），ILC：innate lymphoid cell（自然リンパ球），LC：Langerhans cell（ランゲルハンス細胞），DC：dendritic cell（樹状細胞）TARC：thymus- and activation-regulated chemokine（胸腺および活性化制御ケモカイン）．

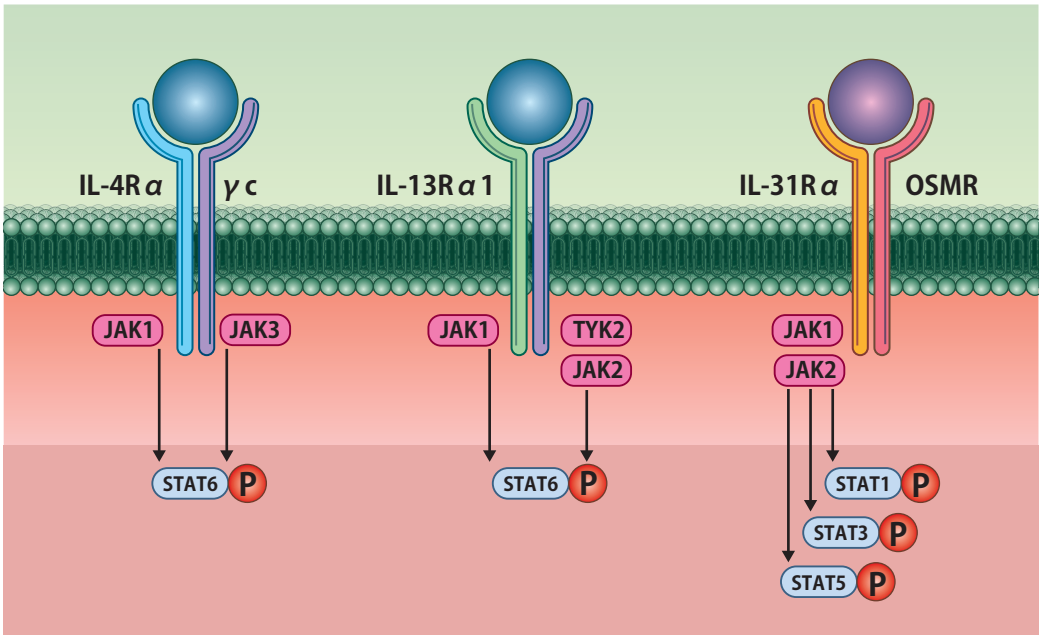


図4●アトピー性皮膚炎でのJAK-STAT経路

IL-4，IL-13およびIL-31は細胞表面に発現する受容体を介してJAK-STATシグナル伝達経路を活性化し，アトピー性皮膚炎病態形成に関与する．JAK-STATシグナル伝達カスケードは，細胞表面受容体，Janusキナーゼ（JAK），シグナルトランスデューサーと転写活性化因子（STAT）からなる．細胞表面受容体のリガンドとなるIL-4，IL-13，IL-31は，関連するJAKを活性化し，そのキナーゼ活性を増加させる．JAKファミリーは，JAK1，JAK2，JAK3およびTyk2の4種が存在し，活性化されたJAKは，受容体上のチロシン残基をリン酸化する．その後，STATはJAKによってチロシンリン酸化され，活性化されたSTATは細胞核に移転し，標的遺伝子の転写を誘導する．

## おわりに

本稿では，アトピー性皮膚炎の瘙痒発生における免疫学的メカニズムに注目して概説したが，その機序にはこれ以外にも，ドライスキンを背景とする表皮バリア機能異常や皮膚知覚神経が角層直下に伸長することなどによる皮膚の感覚過敏[9]などが関与する．さらに，交感神経・副交感神経緊張のバランス，心因的要因，生活習慣なども重要な因子であり[10)11)]，患者一人ひとりの症状を的確にアセスメントし，オーダーメイドの瘙痒治療を模索する姿勢が重要であることはいうまでもない．

引用文献

1）加藤則人，大矢幸弘，池田政憲，他：アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2018．日本皮膚科学会雑誌，128（12）：431-2502，2018.
2）Beck LA，Thaçi D，Hamilton JD，et al：Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. N Engl J Med, 371（2）：130-139, 2014.
3）Amano W，Nakajima S，Kunugi H，et al：The Janus kinase inhibitor JTE-052 improves skin barrier function through suppressing signal transducer and activator of transcription 3 signalin. J Allergy Clin Immunol, 136（3）：667-677, 2015.
4）Tanimoto A，Ogawa Y，Oki C，et al：Pharmacological properties of JTE-052：a novel potent JAK inhibitor that suppresses various inflammatory responses in vitro and in vivo. Inflamm Res, 64（1）：41-51, 2015.
5）Furue M，Ulzii D，Vu YH，et al：Pathogenesis of Atopic Dermatitis：Current Paradigm. Iran J Immunol, 16（2）：97-107, 2019.
6）Noda S，Krueger JG，Guttman E：The translational revolution and use of biologics in patients with inflammatory skin diseases. J Allergy Clin Immunol, 135（2）：324-336, 2015.
7）Neis MM，Peters B，Dreuw A，et al：Enhanced expression levels of IL-31 correlate with IL-4 and IL-13 in atopic and allergic contact dermatitis. J Allergy Clin Immunol, 118（4）：930-937, 2006.
8）He H，Guttman-Yassky E：JAK inhibitors for atopic dermatitis：An Update. Am J Clin Dermatol, 20（2）：181-192, 2019.
9）Tominaga M，Takamori K：Itch and nerve fibers with special reference to atopicdermatitis：therapeutic implications, J Dermatol, 41（3）：205-212, 2014.
10）Lavery MJ，Stull C，Kinney MO，et al：Nocturnal pruritus：the battle for a peaceful night’s sleep. Int J Mol Sci, 17（3）：425, 2016.
11）Gotoh Y，Omori Y，Andoh T，et al：Tonic inhibition of allergic itch signaling by the descending noradrenergic system in mice. J Pharmacol Sci. 115（3）：417-420, 2011.

安部正敏（あべ・まさとし）
1993年，群馬大学医学部卒業．
1993年，群馬大学附属病院研修医（皮膚科学）．
1994年，群馬大学院医学研究科博士課程入学．
1998年，群馬大学院医学研究科博士課程修了．
1998年，群馬大学医学部皮膚科学教室助手．
2001年，アメリカ合衆国テキサス大学サウスウエスタンメディカルセンター細胞生物学部門研究員．
2003年，群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学講師．
2003年，群馬大学医学部附属病院感覚器・運動機能系皮膚科外来医長．
2013年，医療法人社団廣仁会札幌皮膚科クリニック副院長
2013年，医療法人社団廣仁会褥瘡・創傷治癒研究所．
2013年，東京大学大学院医学系研究科健康科学・看護学専攻老年看護学/創傷看護学分野非常勤講師．
2013年，東京慈恵会医科大学皮膚科非常勤講師．
2018年，医療法人社団廣仁会札幌皮膚科クリニック院長．
2020年，医療法人社団廣仁会副理事長．