

抄 録

第4回中国研究皮膚科セミナー

日 時：平成20年11月15日（土）
 16：30～19：15
 16日（日）9：00～10：50
 場 所：ホテル日航倉敷 地下1階
 「フィレンツェ」
 共 催：中国研究皮膚科セミナー
 協和発酵キリン株式会社

研究発表1

座長 川崎医科大学皮膚科 教授 藤本 亘 先生

1. NSAIDs不耐症を合併したfood-dependent exercise-induced anaphylaxis (FDEIA) の1例

川崎医科大学

○松尾明子, 松浦浩徳, 藤本 亘

50歳女性。1992年、感冒時に市販薬を内服し、皮疹が出現した。1993年、カロナール[®]、セデス[®]、パファリン[®]にて蕁麻疹が出現した。その後、パファリン[®]は1T/日で内服すると2日目迄は何も無いが、3日目には内服後30～60分で痒痒・蕁麻疹が出現することを繰り返した。2003年夕食後、ランニングをしていたところ皮疹が出現、呼吸困難、意識消失を生じ近医に搬送された。搬送時血圧低下をきたしショック状態であった。その後、ショック症状を呈することは無いが、小麦使用食品を摂取後、仕事で歩き回ったりすると蕁麻疹が出現する。小麦製品摂取後、安静にしていれば症状の出現はない。2006年から頭痛時にロキソニン[®]を内服しており、この頃から蕁麻疹の出現頻度が増えた。

血液検査では小麦の特異IgEは正常範囲内、小麦、パンのプリックテストは陽性であった。負荷試験では小麦とアスピリン、小麦と運動の負荷の際に蕁麻疹が出現した。小麦除去下におけるアスピリン500mg内服では症状は出現しなかった。しかし小麦除去下でアスピリン350mgを連日内服したところ3

日目に蕁麻疹が出現した。チアラミド塩酸塩（ソランタール[®]）は小麦除去下で3T/日で3日間内服したが痒痒・蕁麻疹ともに出現せず、小麦と同剤の負荷の際も症状の出現はなかった。小麦単独負荷試験の際に、小麦摂取4時間後に蕁麻疹が出現したことがあったが、小麦摂取の2時間前から腰痛に対し湿布（アドフィード[®]）を貼付していたことが判明した。各負荷試験時に血中 ω -5グリアジン濃度を測定したところ、小麦と運動の負荷の際にのみ、蕁麻疹の反応と比例しての濃度上昇が確認された。FDEIAにおいて症状を誘発しうる薬剤としてNSAIDsが挙げられるが、本症例では小麦とアスピリン500mgを摂取した際に血中グリアジン濃度は上昇しなかった。

2. 小麦依存性運動誘発アナフィラキシーと抗原の腸管吸収

島根大学

○河野邦江, 辻野佳雄, 千貫祐子, 新原寛之,
高橋 仁, 森田栄伸

食物依存性運動誘発アナフィラキシー（Food-dependent exercise-induced anaphylaxis：FDEIA）は、原因食品の摂取のみでは症状がみられず、運動やアスピリン等の二次的要因が加わることにより症状誘発に至る食物アレルギーの一病型である。わが国では小麦を原因とするFDEIA（WDEIA）患者が全体の約6割を占めている。発症機序は、運動やアスピリンにより腸管の透過性が亢進し、未消化蛋白質の吸収が増強され、体内でIgEを介した即時型反応を呈すると考えられているが、詳細は明らかでない。

我々はこれまでの研究でWDEIAの主要抗原は ω -5グリアジンで、 ω -5グリアジン特異IgEの検出はWDEIAの診断に極めて有用であることを報告した。我々はさらに微量グリアジンを検出できる高感度ELISAを開発し、小麦による誘発試験に際して、血中のグリアジン濃度を測定し、症状と相関して血中グリアジン濃度が上昇することを明らかにした。誘発試験は小麦、運動、アスピリンの単独負荷、小麦と運動、小麦とアスピリン、小麦とアスピリンと運動を組み合わせで行った。その結果、小麦と運動

負荷で症状が誘発される場合のみならず、アスピリンにより誘発される場合も血中グリアジン濃度の上昇がみられた。健常人においても同様に運動またはアスピリンによりグリアジン濃度が上昇した。またアスピリン以外のNSAIDsによってもグリアジン濃度の上昇がみられた。このことは運動負荷やアスピリン負荷は抗原の消化管からの吸収を増加させることで症状の誘発に関与していることを支持している。よってWDEIAの誘発試験に血中グリアジン濃度のモニタリングを加えることで誘発試験の精度を高めることができると考えている。

3. コリン性蕁麻疹と汗アレルギー

広島大学

○高萩俊輔, 田中稔彦, 石井 香, 鈴木秀規,
信藤 肇, 亀好良一, 秀 道広

コリン性蕁麻疹は、発汗刺激に伴って点状の膨疹が誘発される蕁麻疹であり、その病態には汗または汗に関連する何らかの物質に対する即時型アレルギーの関与が示唆される。患者の多くは自己の汗を皮内注射すると紅斑と膨疹を生じ、*in vitro*では汗に反応して好塩基球からヒスタミンが遊離される。一方、アトピー性皮膚炎 (AD) 患者もしばしば汗により皮疹が増悪し、多くの症例で汗に対する過敏性を証明できる。近年、われわれはAD患者が過敏性を有する汗抗原を部分精製し、その性質を明らかにした。AD患者では、汗抗原特異的IgEを介して患者好塩基球からのヒスタミン遊離が惹起される。

さらに、コリン性蕁麻疹患者はADを合併していることが多いことから、両者は同様の汗過敏性を有している可能性が示唆される。しかし、これまでにコリン性蕁麻疹患者が過敏性を示す汗抗原と、AD患者における汗抗原の異同についての報告はない。そこで今回の検討では、AD患者が過敏性を示す精製汗抗原を用いて、コリン性蕁麻疹患者好塩基球からのヒスタミン遊離を検討した。汗抗原としては、健常人から採取した汗を、AD患者末梢血好塩基球からのヒスタミン遊離能を指標としてCon-Aカラム、陰イオン交換カラム、逆相カラムを使用して精製したものをを用いた。

その結果、コリン性蕁麻疹患者35例中23例で、精

製汗抗原に対する好塩基球からのヒスタミン遊離を認めた。また、ヒスタミン遊離の程度は、血清IgE値および末梢血好塩基球数と有意に相関し、特にこれらの患者は日本の一般人口に比較してアトピー疾患の合併率が高い傾向にあった。

これらの研究から、コリン性蕁麻疹の多くはAD患者と同様の汗抗原に対して過敏性を有し、その程度はアトピー素因の程度と相関することが明らかになった。コリン性蕁麻疹患者における汗アレルギーは、アトピー素因と深く関連するものと考えられる。

研究発表 2

座長 川崎医科大学皮膚科

准教授 松浦浩徳 先生

4. デフェンシン活性化のメカニズム

岡山大学

○白藤宜紀, 阪上陽子, 大野貴司, 岩月啓氏

デフェンシンは3-4kD, 3組のジスルフィド結合を持つ、陽性荷電を有する抗菌性のペプチドであり、 α デフェンシンと β デフェンシンに大別される。

Cryptdinはマウス小腸のPaneth cellに発現する α デフェンシンである。1999年、matrilysin (matrix metalloproteinase-7) により前駆体からprosegmentが分離され、活性化したmature cryptdinとなることが報告された。cryptdin-4ではprosegment内のSer43↓Ile44とAla53↓Leu54の2箇所およびmature peptideのN末端の近傍であるSer58↓Leu59の3箇所がmatrilysinによるcleavageを生じる (下図)。

D P I Q N T D E E T N T E E Q P G E E D Q A V S ↓
I S F G G Q E G S A L ↓ H E K S ↓
L R G L L C Y C R K G H C K R G E R V R G T C G I R F L Y C C P R
R (点線部 prosegment, 実線部 mature peptide)

これらcleavage siteのmutant peptideを作製し、matrilysinによるcleavageを検討した結果、prosegment内のcleavageと関連無くmature peptideの分離は生じるが、prosegment内のcleavageの少なくとも一部はmature peptide部のcleavageに影響されることが分かった。また、遊離

prosegmentにより mature peptideの抗菌活性が阻害されることも示された。

また、我々は現在、グラム陰性菌のみならず黄色ブドウ球菌などのグラム陽性球菌に対しても強力な抗菌作用を有する human β -defensin-3に注目し研究中であるが、これまでの知見も合わせて報告する。

5. カプサイシン誘発紅斑反応に対するオロパタジン塩酸塩の抑制効果

鳥取大学

○進藤真久, 山元 修

カプサイシンは皮膚に塗布した場合、知覚神経末端からサブスタンスPなどの神経ペプチドを遊離させ、皮膚微小血管の拡張（紅斑）、皮膚温の上昇、痒みや疼痛を惹起する。逆に塗布期間が長くなると神経ペプチドの枯渇を生じ、止痒効果や鎮痛効果を発現し、痒みを伴う皮膚疾患や疼痛に効果を示すことが知られている。

第二世代抗ヒスタミン薬である塩酸オロパタジンは、ヒスタミンH₁受容体遮断作用、ヒスタミン遊離抑制作用、神経ペプチド遊離抑制作用などにより蕁麻疹を強力に抑制する。しかしながら、塩酸オロパタジンの神経ペプチド遊離抑制作用は*in vitro*や皮膚炎モデルマウスでの*in vivo*試験で観察されているにすぎない。今回我々は、健常人男性10名によるカプサイシン刺激により急性に生じた紅斑に対する塩酸オロパタジンの効果を調べることにより、その神経ペプチド遊離抑制作用を検討した。まず、塩酸オロパタジン内服前のカプサイシン塗布による反応を時系列で観察した（Baseline）。オロパタジン塩酸塩（アレロック錠[®]）内服後、カプサイシン塗布による紅斑（面積、色調）をBaselineと比較した。紅斑の面積では紅斑の境界の評価が難しく、有意差はみられなかった。色調は、肉眼でカプサイシン塗布により誘発された紅斑の色調を4段階でスコア化して評価した。オロパタジン塩酸塩投与後、カプサイシン塗布30分、45分、75分、90分後でBaselineと比較してスコアは有意な低値を示した。また、評価時に写真撮影を行い、試験終了後に、被験者、薬剤使用の有無、カプサイシン塗布後の時間が写真からは判別できない状態で色調をスコア化して評価を行

った。写真撮影により評価した紅斑の色調スコアにおいてもカプサイシン塗布30分後にオロパタジン塩酸塩投与群で有意な低値を示した。本研究で、オロパタジン塩酸塩はカプサイシン誘発紅斑に対して抑制効果を示した。この結果はオロパタジン塩酸塩のサブスタンスP遊離抑制作用に起因すると考えられ、この点についての考察を加えた。

6. HLA入門編（1）疾病への理解を深めるために

山口大学

○武藤正彦, 根本 圭, 田中朱美, 中村好貴,
山口道也, 一宮 誠

感染症や自己免疫疾患を中心に免疫学の進歩は目ざましい。私がライフワークとしている乾癬の分野でも、数年前にはTH1細胞とTH2細胞のバランス異常といわれていたものが、ここ1-2年はCD4⁺のTh17細胞が主役になってきた。

ランゲルハンス細胞・マクロファージ・真皮樹状細胞等の抗原提示細胞から、T細胞→B細胞へ、そして抗体産生へと流れていく古典的免疫応答システムの中で、レセプター又はリガンドとして機能するHLA分子について、その多型性がどのように免疫応答の現場で機能しているのか、を乾癬を中心にわれわれの最新の実験データを用いながら紹介する。その他、好中球や肥満細胞に発現されているCD300マーカーについても考える。

これから、免疫学を軸に研究を行いたいと熱意を持つ若者にとり、「HLAの持つ意義」について理解を深めてもらえるように話を進めたい。

学術情報提供

座長 川崎医科大学皮膚科 教授 藤本 亘 先生

「抗ヒスタミン薬の基礎研究—現況と将来—」

協和発酵キリン株式会社 研究本部薬理研究所
主任研究員 田村忠史

教育講演

座長 鳥取大学医学部感覚運動医学講座
皮膚病態学 教授 山元 修 先生

「診療と教育の狭間（はざま）で」

川崎医科大学皮膚科 教授 藤本 亘 先生

特別講演

座長 川崎医科大学皮膚科 教授 藤本 亘 先生

「IL-6受容体の信号伝達異常を原因とする関節リウマチマウスモデルの病態」

川崎医科大学免疫学 教授 石原克彦 先生