

ラジオNIKKEI ■放送 毎週木曜日 21:00~21:15

# マルホ皮膚科セミナー

2012年11月1日放送

「第24回日本アレルギー学会春季臨床大会 会長講演

生体の恒常性とアレルギー」

大阪大学大学院 皮膚科

教授 片山 一朗

## はじめに

2012年度の第24回日本アレルギー学会春季臨床大会を5月12日(土)～13日(日)の2日間、大阪国際会議場にて開催させて頂きました。

日本アレルギー学会が大阪で開催されるのは第11回春季臨床大会以来13年振り、また大阪国際会議場での開催は初めてとのことでした。大会は幸い天候にも恵まれ、初日も早朝から多くの先生が登録をされ、最終的には3,800人を越す先生に参加頂きました。

日本アレルギー学会春季臨床大会は2010年の第22回春季臨床大会よりの3回の春季大会において新しい時代の大会の在り方を問うスタイルで開催することとなり、今回はその取り纏めを行う重要な大会となりました。メインテーマは「臨床アレルギー学の新たな座標軸：Navigation 2012」としましたが、今後の日本のアレルギー学の進む方向性を考えることの出来る大会にできたかと思えます。

私自身、国民から期待されるアレルギー診療を提供していくためには医師、看護師、薬剤師、臨床栄養士など関連するメディカルパートナーの連携による横断的なアレルギー診療の推進、その成果の国民への還元とアピール、よりアクセスしやすく、役に立つ情報開示が必要と考え、プログラム委員の先生共々、臨床分野と教育に重点を置くこと、メディカルパートナーとの連携や市民、社会への貢献をより強く打ち出せる企画をプログラムに反映させて頂きました。特に第22回より開始されたテーマ館では他科の診療技術や典型例の診断と治療、管理法などを、ハンズオンセミナーをとおして学べる機会を提供頂き、大変好評だったと聞いております。

## 会長講演より

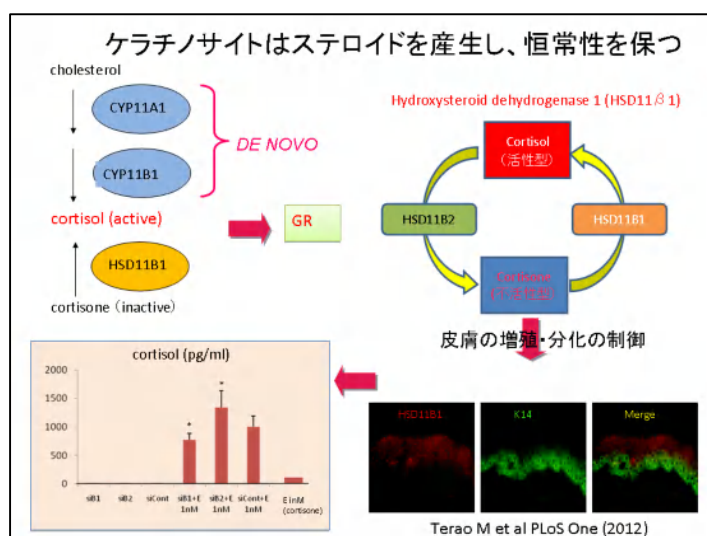
初日の午後 20 分間の枠で「生体の恒常性とアレルギー」をテーマに 21 世紀に生きる我々がどのように生体のホメオスタシスを維持していくか、その破綻によるアレルギー疾患の発症をいかにして予防しうるかを教室の研究と現在、厚生労働省で研究班の班長を務めさせて頂いている、疫学研究の結果を中心にお話しさせて頂きました。恩師である西岡清東京医科歯科大学名誉教授に座長の労をとって頂き、また岸本忠三大阪大学前総長を始め、多くの先生に私の考えるアレルギー診療や研究の視点を聞いて頂くことができ、私自身、満足のいく会長講演でした。

次に講演させて頂いた内容を簡単に報告させて頂きます。

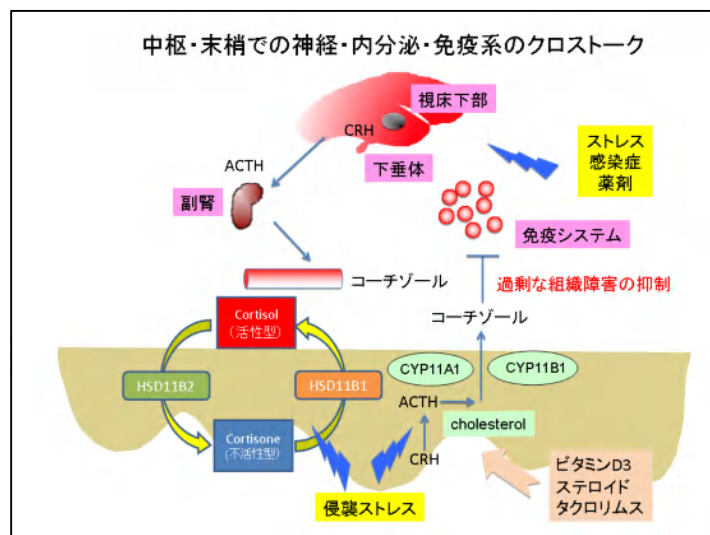
皮膚は人体で最大の臓器であり、消化管や気道と同様外界に対峙し、皮膚を通して、進入する様々な病原微生物や化学物質を排除するシステムを保持しています。また紫外線や温度、微生物由来因子など様々な生体にとって有害な物質や刺激に対するセンサーを持ち、環境の変化に柔軟に対応します。このような生体の防御システムが作働する過程で、皮膚は様々な生体活性物質を産生し、恒常性を維持する生体反応が進行し、その破綻はアレルギー疾患の発症、進展に大きな影響を与えると考えられます。

アトピー性皮膚炎におけるフィラグリンの遺伝子変異が 2006 年に報告されて以降、アトピー性皮膚炎の発症因子の一つとして皮膚バリア機能の異常が世界的に注目され、多くの研究成果が報告されてきています。フィラグリンの遺伝子変異やその他の角化関連遺伝子の機能障害に加えて、石鹸や微生物のプロテアーゼ、掻破などに伴う角層の剥離亢進や長期のグルココルチコイドの外用などの環境因子や持続する皮膚へのストレスも皮膚バリア機能を低下させることが知られています。ストレス刺激は末梢神経終末からのサブスタンス P 遊離を介して肥満細胞の脱顆粒を誘導するだけでなく、Th2 細胞の機能亢進など免疫系のバランスにも大きな影響を与え、さらに皮膚のバリア機能の回復を遅らせることがカリフォルニア大学の Elias 等により報告されています。その機序として血漿コルチゾールの上昇による角化に関連する層板顆粒の機能障害や IL1 $\alpha$  や TNF $\alpha$  などのサイトカイン産生の制御が考えられています。

最近我々の研究室では、11 $\beta$  Hydroxysteroid dehydrogenase 1 とよばれる酵素によりいわゆる中枢とは異なる機序でケラチノサイト自体が内因性グルココルチコイドを産生することを報告いたしました(右図)。消化管や気道上皮細胞でも同様の内因性のステロイドホルモンが産生され、炎症局所での行き過ぎた組織障害を制御する可能性が報告されています。我々の 11



$\beta$  Hydroxysteroid dehydrogenase 1 阻害物質やノックアウトマウスを用いた検討では、ある条件下で内因性コルチゾールはむしろ IL1, IL6, TNF $\alpha$  などのサイトカインを正の方向に制御し、バリア保持など皮膚の恒常性の維持に重要な役割をはたしている可能性を示唆する結果を得ております。メタボリックシンドロームなどでの脂肪細胞やマクロファージでもこの酵素がその発症、進展に重要な役割を果たしていることが明らかにされてきておりますが、ストレスによる視床下部—下垂体—副腎を介する中枢性グルココルチコイド、アレルギー炎症によるケラチノサイト由来の末梢性グルココルチコイド、さらに治療薬としてのステロイドの相互調節作用を今後検討していく必要があるかと考えています（右図）。このような視点にたてば、アレルギー的な側面のみを制御する治療ではアトピー性皮膚炎をコントロールすることは困難であり、痒み対策も含めた非アレルギー的な側面からのアプローチも重要であり、両者を上手く是正し、生体の本来の恒常性を回復させる包括的な治療戦略が望ましいと考えます。



他方このような皮膚の恒常性の破綻がアトピー性皮膚炎のみならず、喘息、鼻炎などのアレルギー疾患の発症や進展に大きく関与していることが近年あいついで報告され、アレルギー疾患発症のハイリスク児へのスキンケア介入によるアレルギー疾患の発症予防研究が米国の Haniffin、英国の Williams 等のグループ、我が国では厚生労働省の研究班により開始されています。

近年、あらたなアレルギーとして、加水分解小麦を含む石鹼により小麦アレルギーが発症することが報道され、食物抗原の経皮感作が問題となっています。本大会でもピーナッツアレルギーが経皮的なピーナッツオイルローションの使用により生じることを世界で初めて報告された英国の小児科医である Gideon Lack 先生の講演が大きな注目を集めました。我々皮膚科医もこのような新たなアレルギーの登場には日頃から注意を払い、行政への働きかけを迅速に行っていく必要があると考えます。

アレルギー疾患治療のもう一つの大きな課題として、21 世紀となり、急速に進むグローバル化と社会・医療経済・地球環境のダイナミックな変化に合ったアレルギー疾患の発症と進展を防ぐプロジェクトが必要とされています。アトピー性皮膚炎に代表されるアレルギー疾患はアレルギーマーチとして、出生後、各年代で時期を違えて発症、自然治癒していくことが知られています。最近はその経過がより複雑になり、小児から思春期、成人にいたるアレルギー疾患患者の治療と経過や疾患相互の難治化への関わりを明らかにすることがアレルギー疾患の発症予防や個々の患者の適切な治療を

行う上で、大きな検討課題として残されています。

最近の疫学研究の結果では先進国のアレルギー疾患罹患率は30～50%と極めて高率に推移しており、重症例、難治例、高齢者患者の増加やスギ・ヒノキ花粉症の大量の発症と低年齢発症例の増加、さらに乳幼児の食物アレルギーと成人の口腔アレルギー症候群、加水分解小麦石鹼による新たな皮膚アレルギーの出現が問題となっています(右図)。

我々は昨年より「アレルギー疾患のダイナミックな変化とその背景因子の横断的解析による医療経済の改善効果に関する調査研究」という課題で厚生労働省の班研究を開始しました。大阪大学の平成23年度新入生3,414名を対象としたアレルギー疾患有症率をマークシート式アンケートによる後ろ向き調査で検討いたしました。3,317の有効回答を解析したところ、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、喘息、食物アレルギーの順で既往歴の頻度が高く、発症年齢のピークはアトピー性皮膚炎で最も低く、喘息、アレルギー性鼻炎がそれに次ぎました(右図)。また各アレルギー疾患の発症と寛解時期、増悪時期はそれぞれの疾患である特徴を有すること、アトピー性皮膚炎では食物、乾燥、睡眠、汗、ストレスなど各年代により悪化因子が異なることが明らかとなり、今後悪化因子回避を目的とした患者指導マニュアル作成のための基礎資料になると考えております。

今後、早期からのスキンケア介入によるアレルギー疾患の発症予防や総合アレルギー医として皮膚科医が果たす役割、ガイドラインの整備による標準的なアレルギー疾患治療の普及とその指導、新たな視点の治療薬開発が我々皮膚科医にも要求される時代になってきているかと思えます。

### おわりに

今回、大会長を務めさせて頂きましたが、皮膚科医の参加が他科に比べてやや少なく、今後若い皮膚科医の先生にもアレルギー学の面白さを伝える啓蒙活動を積極的に行うことの重要性を再認識した大会でした。あらためて関係者の皆様に御礼を申し上げます。

**先進国のアレルギー疾患罹患率は30～50%と極めて高率**

重症例、難治例、高齢者患者の増加  
スギ・ヒノキ花粉症の大量の発症・増悪と低年齢発症例の増加  
乳幼児の食物アレルギーと成人の口腔アレルギー症候群  
新たな皮膚アレルギーの出現

ガイドラインの普及と治療の標準化      啓蒙活動・発症・進展予防政策の推進

21世紀の患者が受けている治療の実態調査による効率的な医療の提

