

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 19 日現在

機関番号：27501

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590753

研究課題名(和文) 手指消毒薬の成分がアトピー性皮膚炎に及ぼす影響とその作用機序に関する研究

研究課題名(英文) Effect of topical antiseptic agents on atopic dermatitis in mice and the underlying mechanism

研究代表者

定金 香里 (Sadakane, Kaori)

大分県立看護科学大学・看護学部・助教

研究者番号：20322381

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：医療現場や家庭、商業施設で使用されている手指消毒薬の有効成分10種について、アトピー性皮膚炎を増悪するかモデルマウスを用いて検討した。炎症を増悪したのは、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、トリクロサンであった。統計的に有意では無かったが、ポビドンヨード、エタノールも増悪傾向を示した。増悪を認めなかったのはグルコン酸クロルヘキシジン、塩酸アルキルジアミノエチルグリシン、アクリノール、クロロキシレノール、イソプロピルメチルフェノールであった。増悪には、炎症細胞の活性化や炎症に関わるタンパク産生の亢進が関与していた。

研究成果の概要(英文)：We investigated whether the use of 10 kinds of antiseptic agents employed in clinical practice, commercial facilities, and homes aggravates mite-induced atopic dermatitis-like skin lesions in NC/Nga mice. We noted that the topical application of benzalkonium chloride, benzethonium chloride, and triclosan on lesion sites in mice markedly exacerbated mite-induced atopic dermatitis. Moreover, the topical application of povidone-iodine and ethanol also aggravated the lesions. In contrast, the topical application of chlorhexidine gluconate, alkyldiaminoethylglycine hydrochloride, acrinol, chloroxylenol, and isopropyl methylphenol did not aggravate atopic dermatitis-like skin lesions. The aggravation induced by antiseptic agents was associated with the infiltration and proliferation of inflammatory cells, as well as with the increased levels of cytokines and chemokines in subcutaneous inflammation sites.

研究分野：医歯薬学、社会医学、衛生学・公衆衛生学

キーワード：予防医学 手指消毒薬 アトピー性皮膚炎 増悪作用

1. 研究開始当初の背景

近年、新型インフルエンザや感染性胃腸炎の流行などにより、手指消毒の重要性が一般家庭にも広がっている。また医療職者や食品産業従事者にとって、手指消毒は日常業務として頻繁に行われている。そうした中、医療現場や大型商業施設、学校などでは、流水による石鹸洗浄ではなく、擦式速乾性手指消毒薬が汎用されるようになってきた。擦式速乾性手指消毒薬とは、ジェルまたは液体を洗い流さず皮膚に擦りこんで使用する消毒薬のことである。簡便で消毒効果が持続するという利点がある反面、皮膚に成分が残りやすい。アトピー性皮膚炎患者やアトピー素因を有する人は、皮膚のバリア機能が脆弱で、外部からの刺激に対し過剰な免疫応答をすることが知られている。従って、手指消毒薬の使用は、アトピー性皮膚炎症状の増悪を誘発することが懸念される。

消毒薬有効成分の主流はエタノールであるが、塩化ベンザルコニウムやグルコン酸クロルヘキシジンなどを主成分とする弱刺激性消毒薬も多く生産されている。これらの殺菌効果、有用性に関する研究、あるいは肌荒れに関する調査報告はあるものの、アトピー性皮膚炎への影響を実験的に調べた報告はなかった。手指消毒が日常化した今日、アトピー性皮膚炎に対する消毒薬有効成分の影響がいかなるものであるか、検討する必要がある。我々が行った予備研究では、成分によってアトピー性皮膚炎増悪の程度が異なることが示されたことから、様々な消毒薬成分について、増悪の有無を検討するとともに作用機序についても詳細に検討していくことが必要である。

2. 研究の目的

本研究では、ヤケヒョウヒダニ抗原誘発性アトピー性皮膚炎モデルマウスの患部に、様々な手指消毒薬有効成分を経皮曝露し、アトピー性皮膚炎の増悪の有無を調べることを目的とした。また、それらがアトピー性皮膚炎症状に及ぼす影響のメカニズムについても検討した。

検討する消毒薬有効成分は、日本の医療現場でも用いられている米国 CDC ガイドラインに記載されているもののほか、我が国で使用されている消毒薬の殺菌・抗菌成分、計 10 種とした。

- ・エタノール (Et-OH) : 乾燥、紅斑など皮膚トラブルの報告が多いものの今なお、最もよく使われている消毒薬有効成分である。
- ・塩化ベンザルコニウム (BAC) : エタノールに替わる、低刺激性の有効成分として医療現場でよく用いられている。また家庭で使用される手指消毒薬にも汎用されている。
- ・グルコン酸クロルヘキシジン (CHG) : 塩化ベンザルコニウム同様、医療現場や家庭でよく使用されている。

- ・ポビドンヨード (PI) : 着色するため家庭など一般では余り使われないが、医療現場では手術野などの消毒に用いられている。刺激が弱く、様々な微生物に対し有効である。
- ・塩化ベンゼトニウム (BEC) : 塩化ベンザルコニウムと同様の効果を有し、市販の消毒剤にも添加されている
- ・塩酸アルキルジアミノエチルグリシン (AEG) : 多くの微生物に有効で、低毒性。
- ・アクリノール (Ac) : 刺激性が極めて低い。絆創膏に付いている黄色い液体。
- ・トリクロサン (TCS) : 広範囲の抗菌活性があるが、皮膚刺激性はないとされる。
- ・クロロキシレノール (CX) : 化粧品や市販の抗菌石鹸など一般的に使用されている。
- ・イソプロピルメチルフェノール (IPMP) : 広範囲の抗菌性を持つ。皮膚刺激性はほとんどないとされる。

3. 研究の方法

アトピー素因を有する NC/Nga 系雄性マウス (7 週齢) に、ダニ抗原を用いてアトピー性皮膚炎を誘発した。5 µg/body のヤケヒョウヒダニ抗原 (Dp) を生理食塩水 (生食) に溶解し、2~3 日おきに 8 回、マウス右耳介皮下に投与した (図 1)。この間、一般的に使用されている濃度の有効成分を 1~2 日ごとに計 15 回、炎症誘発部位にそれぞれ塗布した。Et-OH、BAC、CHG、PI、BEC、AEG、Ac の溶媒には注射用蒸留水 (注射用水) を、TCS、CX、IPMP の溶媒にはジメチルスルホキシド (DMSO) を用いた。

初年度は BAC (0.2 w/v%)、PI (10 w/v%)、Et-OH (80 v/v%)、CHG (0.5 v/v%) の 4 種を、次年度は BEC (0.2 w/v%)、AEG (0.1 w/v%)、Ac (0.1 v/v%) の 3 種を、最終年度は TCS (0.3 w/v%)、CX (1.0 w/v%)、IPMP (0.1 w/v%) の 3 種について検討した。実験群は、一群 12 匹として以下のとおりである。

24 年度

- 1) 対照群 (生食投与+注射用水塗布)
- 2) Dp 群 (Dp 投与+注射用水塗布)
- 3) Dp+BAC 群 (Dp 投与+BAC 塗布)
- 4) Dp+PI 群 (Dp 投与+PI 塗布)
- 5) Dp+Et-OH 群 (Dp 投与+Et-OH 塗布)
- 6) Dp+CHG 群 (Dp 投与+CHG 塗布)

25 年度

- 1) 対照群 (生食投与+注射用水塗布)
- 2) Dp 群 (Dp 投与+注射用水塗布)
- 3) Dp+BEC 群 (Dp 投与+BEC 塗布)
- 4) Dp+AEG 群 (Dp 投与+AEG 塗布)
- 5) Dp+Ac 群 (Dp 投与+Ac 塗布)

26 年度

- 1) 対照群 (生食投与+DMSO 塗布)
- 2) Dp 群 (Dp 投与+DMSO 塗布)
- 3) Dp+TCS 群 (Dp 投与+TCS 塗布)
- 4) Dp+CX 群 (Dp 投与+CX 塗布)
- 5) Dp+IPMP 群 (Dp 投与+IPMP 塗布)

アトピー性皮膚炎誘発期間中、抗原投与の 24 時間後に、炎症を観察し、スコア化した。

また、炎症の完成後、マウスを屠殺し、耳介組織、血清を得て、病理学的、生化学的に病態を評価した。各群半数のマウスの耳介を定法に従い固定し、パラフィン包埋切片を作製した。ヘマトキシリン・エオジン染色、トリイズンブルー染色を施し、光学顕微鏡を用いて皮下組織中の好酸球数、マスト細胞数を測定した。もう半数のマウスの耳介をホモジネートし、105,000gで1時間遠心した上清を得て、炎症に関わるサイトカイン、ケモカイン量をELISA法にて測定した。また、マウスの心臓から採取した血清中の抗体量（総IgE、抗原特異的IgG1）もELISA法にて測定した。総IgEの測定では、抗原投与開始前にマウスの眼窩静脈叢から微量、採血し血清を得た。この血清中の総IgE値で、実験終了時の総IgE値を除いて、実験期間中の総IgE産生量を求めた。なお、データは全て平均値±標準誤差で示している。

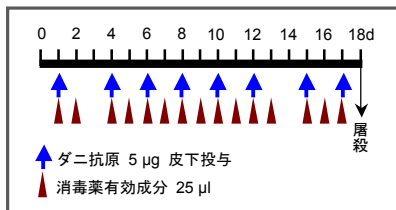


図1. 実験スケジュール

4. 研究成果

(1) BAC、PI、Et-OH、CHGを塗布したときのアトピー性皮膚炎への影響

①皮膚症状の比較

実験最終日の耳介像を図2に示す。アトピー性皮膚炎誘発処置を行ったDp群では、びらんや紅斑が生じた。Dp+BAC群は、最も強くびらんや痂皮の形成が観察された。Dp+PI群、Dp+Et-OH群は、Dp+BAC群ほど強くはないが、びらんや痂皮形成が認められた。Dp+CHG群はDp群と同程度だった。実験期間中の症状スコアの経時変化を図3に示す。最も高いスコアを示したのは、Dp+BAC群で、Dp群、Dp+Et-OH群、Dp+CHG群に対し有意差を認めた($p < 0.01$)。Dp+PI群、Dp+Et-OH群も、統計的に有意では無かったが、Dp群よりも高いスコアを示した。一方、Dp+CHG群のスコアは、Dp群と同様の推移を示した。

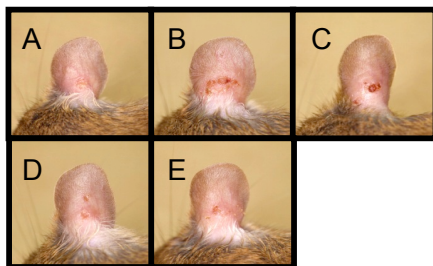


図2. マウス右耳介像

- A. Dp群
- B. Dp+BAC群
- C. Dp+PI群
- D. Dp+Et-OH群
- E. Dp+CHG群

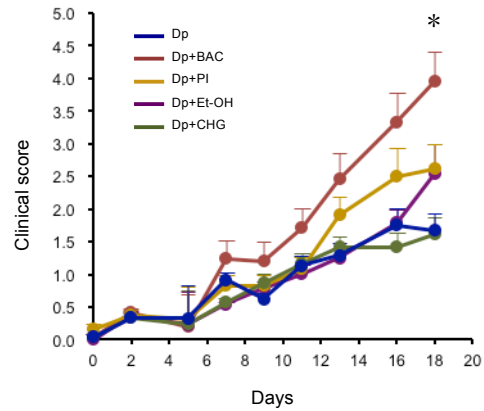


図3. 皮膚症状スコアの経時変化

* $p < 0.01$ vs Dp, Dp+Et-OH, Dp+CHG

②病理学的解析

皮下組織中の好酸球数は、Dp+BAC群が最も高値を示し、Dp群 ($p < 0.001$)、Dp+PI群 ($p < 0.01$)、Dp+CHG群 ($p < 0.01$) に対し、有意差を認めた(図4)。Dp+Et-OH群は、統計的な有意差は無かったがDp群よりも高値を示した。Dp+PI群、Dp+CHG群ではDp群との差はみられなかった。

マスト細胞の総数も、Dp+BAC群が最も高値を示し、Dp群 ($p < 0.01$)、Dp+CHG群 ($p < 0.001$) とは有意差を認めた(図5)。Dp+PI群、Dp+Et-OH群は、統計的な有意差は無かったが、Dp群よりも高値を示し、Dp+CHG群に対しては、それぞれ有意差を認めた($p < 0.05$)。Dp+CHG群はDp群よりもマスト細胞数が少ない傾向を示した。脱顆粒の程度を3段階(なし、中程度、重度)で分けるところ、重度の脱顆粒を示すマスト細胞数が、総数と同様の傾向を示した。

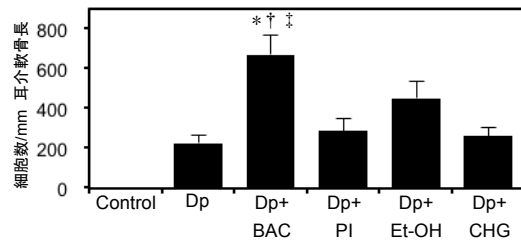


図4. 皮下組織中の好酸球数

* $p < 0.001$ vs Dp, † $p < 0.01$ vs Dp+PI, ‡ $p < 0.01$ vs Dp+CHG

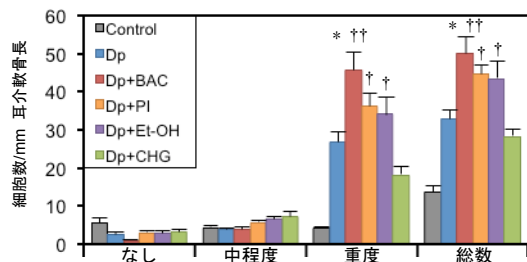


図5. 皮下組織中のマスト細胞数

* $p < 0.01$ vs Dp † $p < 0.05$ vs Dp+CHG

‡ $p < 0.001$ vs Dp+CHG

「なし」、「中程度」、「重度」は脱顆粒の程度を表す

③組織中サイトカイン類産生の比較

BAC を塗布することにより、IL-1 β ($p < 0.01$)、IL-33 ($p < 0.01$)、MIP-1 α ($p < 0.001$) の産生量が Dp 群に比し有意に増加した (表 1)。また統計的に有意では無かったが、IL-18 の産生量も増加した。PI の塗布では TNF- α 産生が増加する傾向を示したが、その他のサイトカイン類産生の増加は顕著では無かった。また Et-OH は、いずれのサイトカイン類も産生増加が認められなかった。CHG も Dp 群と同レベル、あるいは Eotaxin では有意な産生低下を認めた。

表 1. 組織中の炎症性タンパク質量

	IL-1 β	IL-33	MIP-1 α
Control	784.4 \pm 213.3	58.0 \pm 6.9	121.9 \pm 45.7
Dp	1209.6 \pm 485.6	94.6 \pm 9.1 *	488.1 \pm 129.0
Dp+BAC	5382.3 \pm 1270.7 **††	138.4 \pm 5.2 ***†††	2690.4 \pm 602.0 ***†††
Dp+PI	2119.3 \pm 413.7	109.1 \pm 9.9 **	1202.9 \pm 330.1 †
Dp+Et-OH	1276.5 \pm 433.9	120.2 \pm 6.8 ***	575.3 \pm 133.8 ††
Dp+CHG	1404.5 \pm 968.8	96.7 \pm 9.4 **‡	958.2 \pm 367.9 ††

	IL-18	TNF- α	Eotaxin
Control	4905.6 \pm 1005.8	118.4 \pm 33.3	54.7 \pm 31.6
Dp	8270.2 \pm 1580.3 **	181.4 \pm 47.6	1164.0 \pm 338.4 ***
Dp+BAC	14180.4 \pm 2395.4	290.6 \pm 32.9	850.8 \pm 152.6 †
Dp+PI	9977.5 \pm 1803.0	300.7 \pm 91.1	533.9 \pm 32.1
Dp+Et-OH	7834.9 \pm 1508.2	151.1 \pm 18.5	512.9 \pm 38.6
Dp+CHG	8971.3 \pm 1926.4	231.0 \pm 51.7	385.0 \pm 57.1 †

* $p < 0.05$ vs Control ** $p < 0.01$ vs Control *** $p < 0.001$ vs Control
† $p < 0.05$ vs Dp †† $p < 0.01$ vs Dp ††† $p < 0.001$ vs Dp
‡ $p < 0.05$ vs Dp+BAC ††† $p < 0.001$ vs Dp+BAC (pg/g 耳介重量)

④血中抗体産生の比較

BAC を塗布することにより血中総 IgE 値が Dp 群に比し顕著に増加した ($p < 0.05$ 、表 2)。また統計的に有意では無かったが、PI の塗布でも産生量が増加した。抗原特異的 IgG1 値は、CHG を除いて増加傾向を示したが有意では無かった。CHG はいずれの抗体も産生の亢進が認められなかった。

表 2. 血清中の抗体産生量

	総 IgE 値 (ng/ml)	抗原特異的 IgG1 値 (titer)
Control	52.8 \pm 52.8	61.0 \pm 9.7
Dp	732.0 \pm 232.0	2912.8 \pm 1155.2 **
Dp+BAC	5118.7 \pm 1132.2 ***†	3987.1 \pm 749.0 **
Dp+PI	2526.1 \pm 693.0 *‡	4347.1 \pm 867.4 †
Dp+Et-OH	1099.6 \pm 312.6 ††	3555.2 \pm 516.9
Dp+CHG	1006.0 \pm 212.2 ††	2410.7 \pm 420.0

* $p < 0.05$ vs Control ** $p < 0.01$ vs Control *** $p < 0.001$ vs Control
† $p < 0.05$ vs Dp †† $p < 0.05$ vs Dp+BAC ††† $p < 0.001$ vs Dp+BAC

⑤まとめ

BAC の塗布は、アトピー性皮膚炎を強く増悪した。その作用機序として、炎症細胞である好酸球とマスト細胞の浸潤および脱顆粒の亢進、IL-1 ファミリーと IgE 抗体産生の亢進が関与していることがわかった。I 型アレルギーの指標である IL-4 や IL-13 の産生亢進

は認められなかった。IL-1 ファミリーの産生が増強したことから、BAC の塗布は自然免疫系の応答を強めることが示唆された。これにより、Th2 系のサイトカインの誘導を経ずに IgE 抗体産生が増加し、炎症性細胞の活性化が誘発されたと考えられる。その結果、強い炎症増悪が生じたことが示唆された。PI や Et-OH は、BAC と比較し、こうした反応がいずれも弱く、症状の増悪も BAC よりも軽減した。しかし、PI の塗布は TNF- α 産生増加やマスト細胞浸潤を亢進し、Et-OH は炎症細胞の浸潤を亢進したことから、これらが炎症増悪に関与していることが考えられた。一方、CHG は、症状を増悪せず、いずれの評価項目も Dp 群と同程度あるいは低下を示した。

(2) BEC、AEG、Ac を塗布したときのアトピー性皮膚炎への影響

①皮膚症状の比較

実験期間中の症状スコアの経時変化を図 6 に示す。Dp+BEC 群は、Dp 群 ($p < 0.05$)、および Dp+AEG 群 ($p < 0.01$)、Dp+Ac 群 ($p < 0.01$) に対し有意に増悪を示した。一方、Dp+AEG 群、Dp+Ac 群は Dp 群とほぼ同程度でスコアが推移した。

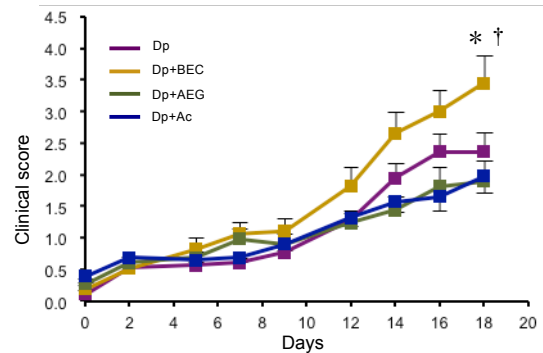


図 6. 皮膚症状スコアの経時変化

* $p < 0.05$ vs Dp † $p < 0.01$ vs Dp+AEG, Dp+Ac

②病理学的解析

皮下組織中の好酸球数は、Dp 群に比し、BEC 塗布のみ、やや増加したが統計的に有意ではなかった (図 7)。一方、マスト細胞数は、いずれの成分の塗布に於いても Dp 群より低値を示し、Ac の塗布では有意に低下した ($p < 0.05$ 、図 8)。

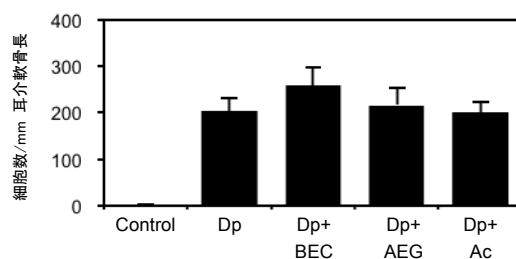


図 7. 皮下組織中の好酸球数

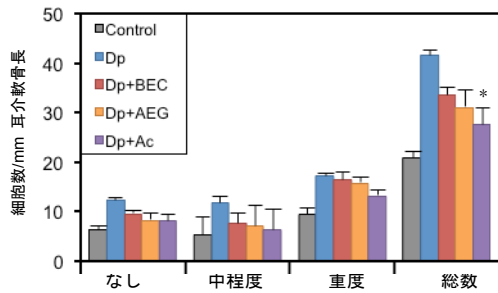


図 8. 皮下組織中のマスト細胞数
* p < 0.05 vs Dp
「なし」、「中程度」、「重度」は脱顆粒の程度を表す

③組織中サイトカイン産生の比較

BEC を塗布することにより、統計的に有意では無いが IL-1 β 、IL-18 の産生量も増加した (表 3)。また TSLP の産生が顕著に増加した (p<0.05)。一方、AEG と Ac の塗布では Dp 群と同レベル、あるいは低値を示す傾向であった。

表 3. 組織中の炎症性タンパク質量

	IL-1 β	IL-18	TSLP
Control	729.8 \pm 134.9	5075.8 \pm 384.6	359.8 \pm 57.7
Dp	2356.8 \pm 494.6	8847.9 \pm 1258.9	740.1 \pm 190.9
Dp+BEC	2925.8 \pm 600.0	9827.5 \pm 1327.1	1632.6 \pm 157.1 *
Dp+AEG	1646.4 \pm 568.1	11457.8 \pm 367.5	433.1 \pm 101.1
Dp+Ac	1485.8 \pm 525.0	10055.1 \pm 833.0	660.4 \pm 272.8

* p < 0.05 vs Dp (pg/g 耳介重量)

④血中抗体産生の比較

BEC を塗布することにより統計的に有意では無いものの血中総 IgE 値が Dp 群に比し増加した (表 4)。AEG、Ac の塗布では、増加は認められなかった。抗原特異的 IgG1 値はいずれの塗布群も産生の亢進が認められなかった。

表 4. 血清中の抗体産生量

	総 IgE 値 (ng/ml)	抗原特異的 IgG1 値 (titer)
Control	1.6 \pm 0.3	80.8 \pm 20.3
Dp	31.9 \pm 10.4	3337.3 \pm 405.6
Dp+BEC	57.4 \pm 13.1	3417.4 \pm 341.0
Dp+AEG	27.3 \pm 9.6	3470.5 \pm 536.0
Dp+Ac	34.8 \pm 10.1	2769.9 \pm 258.7

⑤まとめ

BEC の塗布は、アトピー性皮膚炎を増悪した。その作用機序として、BAC と同様に好酸球および IL-1 ファミリーが関与していた。BEC、BAC は共に第 4 級アンモニウム塩であるため、増悪の作用機序も類似していたと考えられる。しかし、BEC は BAC に比べ、Dp 群よりも高値を示す評価項目が少なく、炎症の程度も比較的軽微であった。このことから、BAC の方がより強い増悪作用を示すことが

示唆された。AEG および Ac に関しては、Dp 群よりも高値を示す評価項目がなく、症状増悪も認められなかった。

(3) TCS、CX、IPMP を塗布したときのアトピー性皮膚炎への影響

①皮膚症状の比較

実験期間中の症状スコアの経時変化を図 9 に示す。Dp+TCX 群は他群よりも早期にスコアの上昇を示し有意な増悪を示した (p<0.001)。一方、Dp+CX 群、Dp+IPMP 群は Dp 群との差が認められなかった。

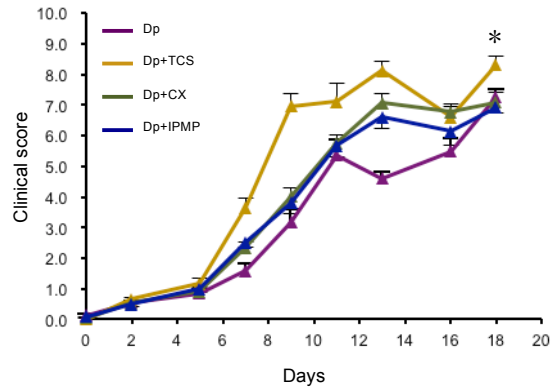


図 9. 皮膚症状スコアの経時変化
* p < 0.001 vs Dp, Dp+CX, Dp+IPMP

②病理学的解析

Dp+TCS 群の好酸球数は、統計的に有意ではないが他群に比し増加する傾向があり、またマスト細胞数では有意に増加した (図 10、図 11)。一方、CX、IPMP の塗布では炎症細胞は増加しなかった。

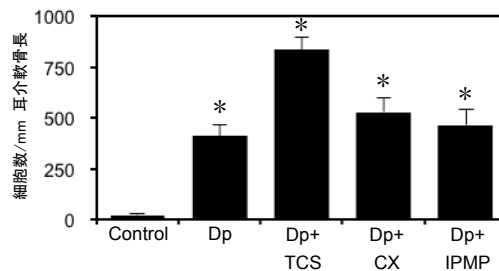


図 10. 皮下組織中の好酸球数
* p < 0.05 vs Control

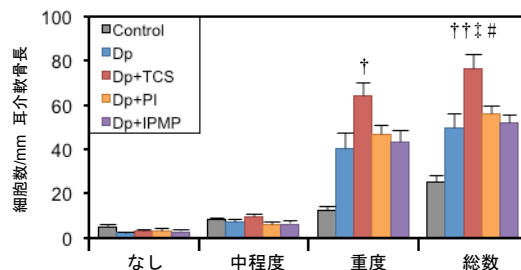


図 11. 皮下組織中のマスト細胞数
† p < 0.05 vs Dp †† p < 0.05 vs Dp
‡ p < 0.05 vs Dp+CX # p < 0.05 vs Dp+IPMP
「なし」、「中程度」、「重度」は脱顆粒の程度を表す

③組織中サイトカイン産生の比較

TCS を塗布することにより、Dp 群よりも有意に IL-1 β の産生量が増加した (p<0.01、表 5)。CX や IPMP の塗布では有意な産生増加は認められなかった。一方、IL-18 産生においては、TCS 塗布では有意な増加は認められず、逆に CX や IPMP の塗布で有意な産生増加が認められた (p<0.05)。IL-13 など即時型アレルギーの指標となるサイトカインの産生亢進はみられなかった。

表 5. 組織中の炎症性タンパク質量

	IL-1 β	IL-18	IL-13
Control	1136.8 \pm 323.1	9604.2 \pm 770.7	62.9 \pm 13.7
Dp	4186.8 \pm 785.9	17922.6 \pm 1615.6	191.4 \pm 25.7
Dp+TCS	8111.0 \pm 725.0 **†	21873.5 \pm 1190.4	170.1 \pm 9.0
Dp+CX	5475.1 \pm 805.1	25552.7 \pm 1573.4 *	166.8 \pm 19.3
Dp+IPMP	3645.2 \pm 686.8	26249.3 \pm 1851.9 *	246.7 \pm 27.2

* p < 0.05 vs Dp ** p < 0.01 vs Dp † p < 0.01 vs Dp+IPMP (pg/g 耳介重量)

④血中抗体産生の比較

有効成分を塗布した群の抗体産生量はいずれも Dp 群よりも低下あるいは同程度で、産生増加を示した群はなかった (表 6)。CX、IPMP の塗布では、総 IgE 値が有意に産生量低下を示した (p<0.05)。

表 6. 血清中の抗体産生量

	総 IgE 値 (ng/ml)	抗原特異的 IgG1 値 (titer)
Control	196.2 \pm 135.5	114.6 \pm 15.4
Dp	4072.5 \pm 452.8	5688.0 \pm 803.0
Dp+TCS	2699.9 \pm 525.5	5782.4 \pm 607.9
Dp+CX	2088.1 \pm 360.3 *	3462.8 \pm 390.1 †
Dp+IPMP	2137.7 \pm 291.0 *	4548.2 \pm 508.5

* p < 0.05 vs Dp † p < 0.01 vs Dp+TCS

⑤まとめ

TCS の塗布は、アトピー性皮膚炎誘発初期段階での増悪を誘発した。IL-1 β 産生の増加がみられたものの、他の炎症に関連するタンパク (抗体も含む) については、顕著な産生増加を示すものは認められなかった。一方、皮下組織中の炎症細胞浸潤は増加する傾向を示した。このようなことから、TCS の塗布は、皮膚症状を増悪するが、アレルギー状態を亢進させるものではないことが考えられた。一方、CX や IPMP は IL-18 産生が増加したもののそれ以外の指標については、低下するものもあり、皮膚症状の増悪も認められなかった。

(4) 結論

10 種類の手指消毒薬有効成分について、アトピー性皮膚炎への影響を、ダニ抗原誘発性モデルマウスを用いて検討した。その結果、家庭や商業施設等で汎用されている塩化ベンザルコニウムは、エタノールよりも強い増悪作用があることがわかった。塩化ベンザルコニウムは、即時型アレルギーの指標となる Th2 リンパ球が産生するサイトカイン類では

なく、自然免疫応答の指標となる IL-1 ファミリーの産生を亢進することがわかった。また局所的に炎症細胞の浸潤や脱顆粒が促進することも増悪要因であることがわかった。塩化ベンゼトニウムや、化粧品や抗菌石鹸にも多く使用されているトリクロサンでも増悪が認められたが、同じく局所的な炎症細胞の活性化や自然免疫系の反応が強められる傾向であった。エタノールやポビドンヨードも皮膚症状が増悪する傾向を示したが、前者は炎症細胞浸潤の亢進、後者は炎症性のサイトカインである TNF- α の関与が示され、増悪の作用機序が異なることが示唆された。一方、グルコン酸クロルヘキシジン、塩酸アルキルジアミノエチルグリシン、アクリノール、クロロキシレノール、イソプロメチルフェノールは、症状を増悪しなかった。今回の結果は、アトピー性皮膚炎患者あるいはアトピー素因を有する人にとって手指消毒薬の選択の一助となり得ると考えられる。但し、ヒトはモデル動物とは異なり、環境からさらに別の外的刺激に曝露されていること、また、症状や応答に個体差があることを留意する必要がある。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 1 件)

- ① Sadakane K, Ichinose T. Effect of the hand antiseptic agents benzalkonium chloride, povidone-iodine, ethanol, and chlorhexidine gluconate on atopic dermatitis in NC/Nga mice. *Int J Med Sci*. 査読有 12(2), 2015, 116-125. doi: 10.7150/ijms.10322. eCollection 2015.

[学会発表] (計 2 件)

- ①定金香里、市瀬孝道. 消毒薬有効成分がアトピー性皮膚炎モデルマウスに及ぼす影響. 第 46 回日本職業・環境アレルギー学会. 2015 年 7 月 3 日. 東京大学 (東京都文京区)
- ②定金香里、市瀬孝道. 手指消毒薬有効成分がアトピー性皮膚炎に及ぼす影響とその作用機序. 第 84 回日本衛生学会学術総会. 2014 年 5 月 27 日. 岡山コンベンションセンター (岡山県岡山市)

[その他]

ホームページ等

<http://www.oita-nhs.ac.jp/research/dhs/patho/styled/index.html>

6. 研究組織

(1)研究代表者

定金香里 (SADAKANE, Kaori)

大分県立看護科学大学・看護学部・助教

研究者番号: 20322381