

乳児期の喘鳴性疾患を検討するうえで重要なのは、どのような母集団を対象にして研究しているかを意識することである。専門性の高い病院ほど、重症・難治性患者の比率が上がり、一般の臨床病院、さらには開業医では軽～中等症の症例が大部分である。乳児期喘鳴性疾患に関する種々の検討、あるいは広義の喘鳴性疾患(気管軟化症、異物などを含めた)の頻度調査の発表で、母集団の違いを考慮しないために議論が噛み合わない場面をときどきみかける。今後、一般の母集団を対象にして、臨床的な経過ばかりでなく、感作状況、気道過敏性、呼気中一酸化窒素などの非侵襲的な検査法を組み合わせ、小児喘鳴性疾患のサブタイプの分類(Martinezらの分類の検証)および頻度調査を行っていく必要があると強く感じる。また、早期介入の点からは、いかに発症早期に分類できるかが課題となる。このような努力により、「小児気管支喘息治療・管理ガイドライン」における乳児喘息の項が、さらに充実していくことを期待する。

文 献

- 1) 日本小児アレルギー学会. 小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2002(古庄巻史, 西間三馨・監). 東京:協和企画; 2002.
- 2) Global Initiative for Asthma. NHLBI/WHO workshop report: Global strategy for asthma management and prevention. Bethesda: National Institute of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute; 2002. Publication No. 02-3659.
- 3) Stevenson EC, Turnier G, Heaney LG, et al. Bronchoalveolar lavage findings suggest two different forms of childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 1027.
- 4) Just J, Fournier L, Momas I, et al. Clinical significance of bronchoalveolar eosinophils in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 42.
- 5) de Blic J, Tillie-Leblond I, Tonnel AB, et al. Difficult asthma in children: an analysis of airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 113: 94.
- 6) Payne DN, Rogers AV, Adelroth E, et al. Early thickening of the reticular basement membrane in children with difficult asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 78.
- 7) Jenkins HA, Cool C, Szeffler SJ, et al. Histopathology of severe childhood asthma: a case series. *Chest* 2003; 124: 32.
- 8) Mahut B, Delclaux C, Tillie-Leblond I, et al. Both inflammation and remodeling influence nitric oxide output in children with refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 252.
- 9) Krawiec ME, Westcott JY, Chu HW, et al. Persistent wheezing in very young children is associated with lower respiratory inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1338.
- 10) Le Bourgeois M, Goncalves M, Le Clainche L, et al. Bronchoalveolar cells in children <3 years old with severe recurrent wheezing. *Chest* 2002; 122: 791.
- 11) 松井猛彦. 小児気管支喘息の肺病理所見と基底膜肥厚. *International Review of Asthma* 1999; 1: 66.
- 12) Martinez FD. Development of wheezing disorders and asthma in preschool children. *Pediatrics* 2002; 109 Suppl 2: 362.
- 13) Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, et al. Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 661 quiz 676. Review.
- 14) Delacourt C, Benoist MR, Waernessyckle S, et al. Relationship between bronchial responsiveness and clinical evolution in infants who wheeze: a four-year prospective study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1382.

* * *

特集

多因子疾患としてのアレルギーとその予防の戦略

小児アトピー性皮膚炎*

村松礼子**
荒川浩一***
森川昭廣***

Key Words : gene, environment, cytokine, skin care, TEWL

はじめに

アトピー性皮膚炎は、遺伝的要因と環境的要因(胎内・胎外因子)が複雑に絡み合って発症していく多因子疾患と考えられている。遺伝的要因としては、アトピー素因とドライスキンの素因が重要と考えられ、さらに、環境的因子であるアレルギー的あるいは非アレルギー的な要因が加わって、アトピー性皮膚炎が発症していくと想定される。このような、多因子疾患への予防的戦略は多岐にわたるため、一筋縄ではいかないものである。本稿では、われわれのデータを紹介しつつ、小児アトピー性皮膚炎に対する予防戦略についての考察を行う。

アトピー性皮膚炎の定義・診断

日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎治療ガイドライン2004¹⁾の定義、診断基準によると、「アトピー性皮膚炎は、増悪・寛解を繰り返す、そう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持つ」とされている(表1)。アトピー素因とは、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、②IgE抗体を産生しやすい素因である。日常診療では、家族歴や合併症を参考に、汗疹、接触皮膚炎、魚鱗癬、脂漏性皮膚炎、皮脂欠乏性湿疹、単純性痒疹、疥癬、手湿疹などの除外診断に注意を払う必要がある。

多因子疾患であるアトピー性皮膚炎の発症機序

アトピー性皮膚炎は、遺伝的要因と環境的要因(胎内・胎外因子)が複雑に絡み合って発症していく多因子疾患と考えられている。遺伝的要因では、前述のアトピー素因以外に、皮膚乾燥により皮膚過敏性を呈するドライスキン素因も重要である。さらに、環境的因子として、アレルギー的あるいは非アレルギー的な要因が加わることで、アトピー性皮膚炎が発症していくと想定されている。

アレルギー的機序としては、アレルギー反応における即時型・遅発型と遅延型反応が複合的に病態に介在すると考えられている。ただし、これらによってすべての病理組織所見や病態像を完璧に説明できないとの意見が多い。アレルギー性炎症にかかわる細胞として、抗原提示細胞、T細胞、肥満細胞、好酸球などが深く関与している。とくに、遅発型アレルギー反応において真皮での好酸球性炎症により浮腫性紅斑が生じ、また、表皮の海綿状態を形成するのにcuta-

* Atopic dermatitis in children.

** Reiko MURAMATSU, M.D.: 独立行政法人国立病院機構高崎病院小児科(☎370-0829 高崎市高松町36); Department of Pediatrics, Takasaki National Hospital, Takasaki 370-0829, JAPAN

*** Hirokazu ARAKAWA, M.D. & Akihiro MORIKAWA, M.D.: 群馬大学大学院医学系研究科小児生体防御学分野

表1 日本皮膚科学会「アトピー性皮膚炎の定義・診断基準」

<p>アトピー性皮膚炎の定義(概念)</p> <p>「アトピー性皮膚炎は、増悪・寛解を繰り返す、そう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持つ」</p> <p>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，②IgE抗体を産生し易い素因。</p>
<p>アトピー性皮膚炎の診断基準</p> <p>1. そう痒</p> <p>2. 特徴的皮疹と分布</p> <p>①皮疹は湿疹病変</p> <ul style="list-style-type: none"> ・急性病変：紅斑，浸潤性紅斑，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 <p>②分布</p> <ul style="list-style-type: none"> ●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，四肢屈曲部の病変。 思春期・成人期：上半身(顔，頸，胸，背)に皮疹が強い傾向。 <p>3. 慢性・反復性経過(しばしば新旧の皮疹が混在する)</p> <p>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。</p>
<p>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，経過を参考にして診断する。</p>
<p>除外すべき診断</p> <ul style="list-style-type: none"> ・汗疹・接触皮膚炎・魚鱗癬・脂漏性皮膚炎・皮脂欠乏性湿疹・単純性痒疹・疥癬・手湿疹(アトピー性皮膚炎以外の手湿疹を除外するため)
<p>診断の参考項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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) ・毛孔一致性丘疹による鳥肌様皮膚 ・血清IgE値の上昇

(文献¹⁾より引用)

neous lymphocyte associated antigen (CLA) を発現した T 細胞が関与すると考えられている。さらに，肥満細胞や T 細胞から産生されるサイトカインや化学伝達物質が病態形成の一翼を担っている²⁾。

非アレルギー的機序として，表皮細胞間脂質であるセラミドの減少により皮膚保湿能が低下し，さらに，角層水分量が減少して乾燥肌(ドライスキン)が惹起される。これにより，皮膚バリア機能の破綻を招来し，アレルギーや微生物などの侵入を容易にし，アレルギー反応や非特異的な刺激に由来する皮膚過敏性を惹起することになる。さらに，バリア機能障害をきたした皮膚では黄色ブドウ球菌が増殖し，それが AD の増悪遷延化を促すことが示唆されている。また，このような部位ではケラチノサイトによる nerve

growth factor (NGF) 産生が亢進し，それによる神経線維の表皮への伸長と痒みの増強およびそれに伴う搔破が AD を悪化させる可能性が考えられている。

予防戦略の概略

このように，遺伝的要因に加え，環境要因など多岐にわたる要因が複合的に関連して，アトピー性皮膚炎の発症あるいは増悪が起こっている。このような要因に対し，一方向的なアプローチでは，発症あるいは増悪を阻止するような予防戦略を見出すのは困難と思われる。

気管支喘息においては，喘息発症や重症化を防ぐ目的で early intervention (早期介入) という概念が注目されている。実際，小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2002 では，「小児喘息治療

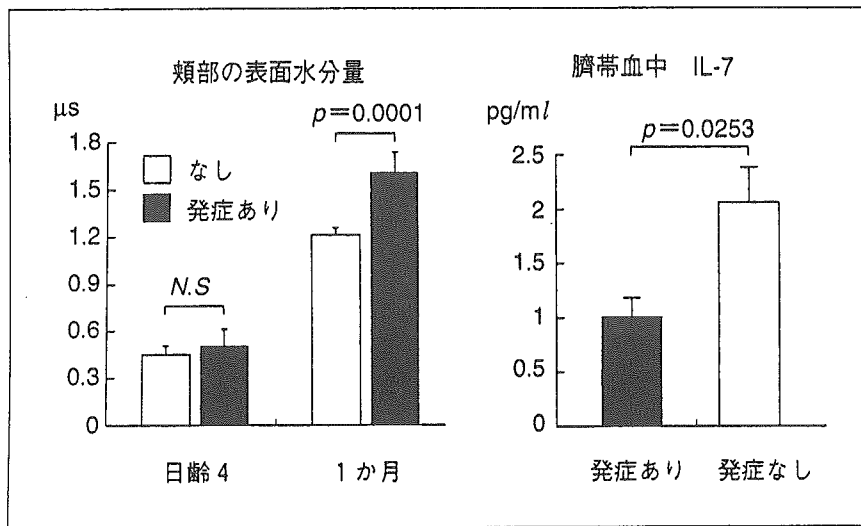


図1 皮膚生理機能，臍帯血中サイトカインとアトピー性皮膚炎発症の関係 (皮膚生理機能検査は，早期新生児期と1か月健診時に測定)

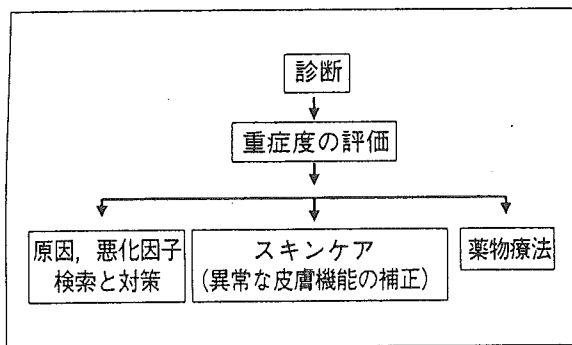


図2 治療ガイドラインの概要

のearly intervention(早期介入)として，発症の危険性が高いと考えられる小児に対する発症予防(一次予防)と，既に発症してしまった小児に対する発症早期からの重症化・難治化予防(二次予防)が考えられる」と述べている。

この戦略をアトピー性皮膚炎に当てはめると，一次予防は，アトピー性皮膚炎へ向かう免疫学的反応(Th2型免疫反応)を回避するような免疫応答の発達を促進すること，異常な角層生理機能を元に戻すスキンケアを行っていくことなどが考えられる。一方，二次予防としては，アレルギー的な増悪因子(食物，花粉，動物，ハウスダスト，チリダニ，真菌など)の検索および回避，さらには，非アレルギー的側面である乾燥・発汗，ストレス，細菌・真菌，物理・化学的刺激因子による皮膚過敏性亢進からの回避，適切な軟膏療法を発症早期から行い，疾患の重症化を防ぐことが目的となろう。気管支喘息において

難治化の原因と考えられている気道リモデリングは，アトピー性皮膚炎では慢性湿疹病変(浸潤性紅斑・苔癬化病変，痒疹など)が相当すると考えられる。

われわれは，乳児アトピー性皮膚炎発症における一次予防の可能性として，臍帯血中のサイトカインの測定と新生児期の皮膚生理機能を角質膜厚・水分計(ASA-M1®，アサヒバイオメッド社)で評価し，1歳時までのアトピー性皮膚炎発症に関して前方視的検討を行った。その結果，アトピー性皮膚炎患者において臍帯血中のIL-7，生後1か月の皮膚角質水分量や角質膜厚が非発症群と比較し有意差が認められ(図1)，発症予知因子となる可能性が示唆された(投稿中)。病態への関与については現在，検討中である。

増悪因子の検索および治療

日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎治療ガイドライン2004では，治療は図2のような3本柱の概要になっている。

1. 原因，悪化因子検索と対策

アトピー性皮膚炎の原因，悪化因子は多種にわたり，年齢層によっても相違がある。

乳幼児では，食物の関与が特徴的であるが，発汗や細菌感染症などにより悪化することも多い。年長児では，環境因子としてダニ，ハウスダスト，真菌，スギを含めた花粉などの接触アレルゲン，発汗や感染などによるものが重要と

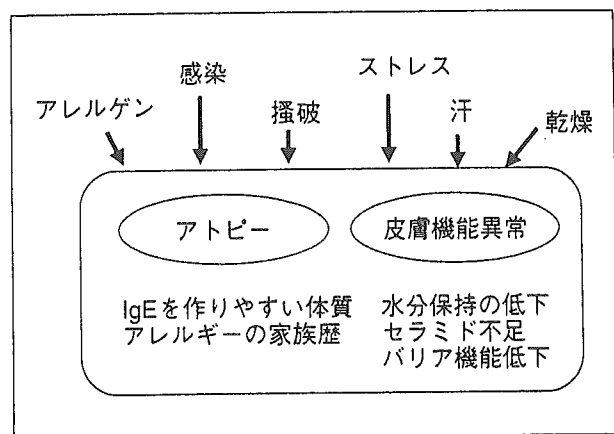


図3 アトピー性皮膚炎の増悪因子

なる。また、人間関係、多忙、進路葛藤、自立不安、愛情不足などのストレスから異常な搔破行動が生じることもあり、心理的な影響でも悪化要因となりうる(図3)。

食物あるいは環境アレルゲンについては、病歴、血液検査、皮膚テストなどを参考に判断されることが多いが、食物抗原が疑われる場合は、除去および負荷試験で判定することが望ましい。特定の原因食物による誘発歴が明らかな乳児では、除去食物療法が奏功を示すことも多い³⁾⁴⁾。除去食物療法を施行する際は、代替食を提示し、栄養学的な面を指導することが重要であり、それにより、保護者の負担や不安の軽減がなされる。妊娠中の母親の除去食については、現在のところ議論が分かれているが⁵⁾、授乳中の母親の除去食療法は有効であるとの報告が多くみられている⁶⁾。環境整備による臨床症状の改善効果は明らかではない⁷⁾⁸⁾が、アレルギーマーチによる気管支喘息発症の可能性もあり、環境整備が無意味とは言えないであろう。

2. スキンケア(異常な皮膚機能の補正)

アトピー性皮膚炎でみられるドライスキンは、角質細胞間脂質の減少による角層水分保湿能が減弱した状態であり、皮膚の清潔と保湿によるスキンケアは原因・悪化因子の除去や薬物療法と並び重要である。ガイドラインにおいて、皮膚の清潔と保湿に関する生活指導が詳細に述べられているため、ご一読頂きたい¹⁾。

われわれは、学童児におけるスキンケアの目的で、小学校にシャワーを設置し、アトピー性皮膚炎の患児に6週間昼休みにシャワー浴をさ

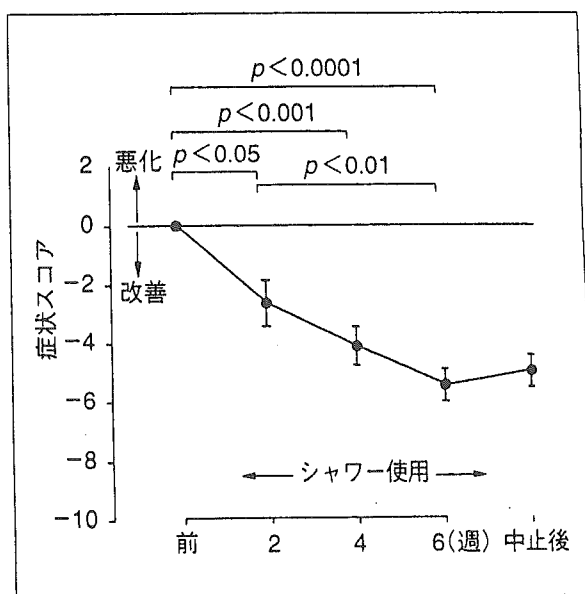


図4 シャワー浴後の症状スコアの推移(平均値)

せ、その効果を検討した⁹⁾。全身を25の部位とし、皮膚所見の強いものを2点、弱いものを1点、症状のないものを0点としてシャワー前後の点数を検討したところ、症状スコアは有意に減少した(図4)。さらに、皮膚所見の改善ばかりでなく、掻痒感の減少、睡眠の改善、いらいら感の改善等、保護者の評価も高いものであった。皮膚の清潔は副作用もないため、積極的に行うべきと考えられる。

保湿外用薬としてワセリン、亜鉛華軟膏、親水軟膏、尿素含有軟膏、ヘパリン類似軟膏、アズレン軟膏などがある。アトピー性皮膚炎患者の皮膚の乾燥症状を改善させ、軽度の炎症所見に有効であることが示されている¹⁰⁾。入浴後、皮膚が乾燥する前の塗布が重要である。

3. 薬物療法

軟膏療法は、すでにある症状の沈静化を図るためになされる。ガイドラインでは軽症以上では、ステロイド外用剤を第一選択としている。ステロイド外用剤の強さの選択は、皮疹の重症度に見合った薬剤を適性を選択することが重要である。また、ステロイドざ瘡、ステロイド潮紅、皮膚萎縮、多毛、細菌、真菌、ウイルス皮膚感染症など局所的な副作用の出現にも注意が必要であり、同じ外用薬を漫然と使用し続けるべきではない。小児は原則として、重症と中等症では上記より1ランク低いステロイド外用剤

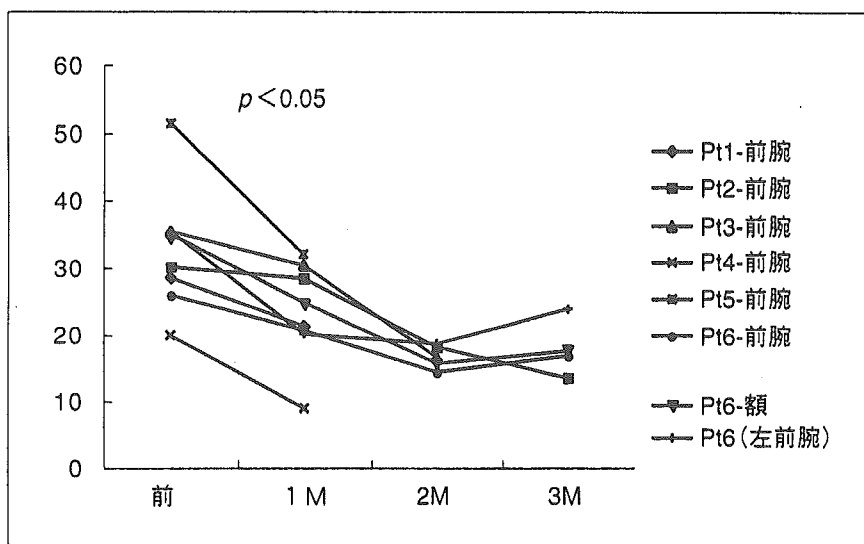


図5 タクロリムス軟膏のTEWLに対する効果

を使用することが推奨されている¹⁾。

2003年12月タクロリムス軟膏0.03%小児用が発売された。ガイドラインでは、「顔面、頸部ならびにステロイド外用剤による局所性副作用が認められる部位などステロイド外用剤等の既存療法では効果が不十分又は副作用によりこれらの投与ができないなど、本剤による治療がより適切と考えられる場合に使用する。ただし粘膜および外陰部には使用しない。一般に糜爛、潰瘍面が顕著な場合には本剤の吸収および刺激性が高まるため、これらの病変(掻破痕を含む)を有する患者では予めステロイド外用剤などにより皮疹を改善させた後に使用を開始する」と勧告している。われわれは、臨床症状への効果ならびにタクロリムス軟膏の皮膚バリア障害や機能的な側面に及ぼす影響を検討した。中等症のアトピー性皮膚炎児を対象に、湿潤面のない湿疹病変に対して、タクロリムス軟膏を使用し、皮膚症状に対する効果ならびに皮膚バリア障害である経皮水分喪失量(TEWL: Tewameter®, Courage & Khazaka)と角質水分量(角質膜厚・水分計)などを測定した。その結果、タクロリムス軟膏は、小児アトピー性皮膚炎の症状を改善させるばかりでなく、皮膚のバリア障害(図5)や機能的な側面も改善させることを報告した¹¹⁾。

おわりに

小児気管支喘息は、ガイドラインが発刊され

て以来、治療・管理に関して全体的な医療の質が上昇し、患者のQOLが飛躍的に向上したと思われる。一方、アトピー性皮膚炎は、その頻度が増えているばかりでなく、治療に苦慮する重症・難治例も多く、また、民間療法(アトピービジネス)の介入を含め、大きな問題となっている。今後、小児アトピー性皮膚炎の発症予防・難治化の回避に向けた「早期介入」療法が確立されていくことが望まれる。

文 献

- 1) 日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎治療ガイドライン2004改訂版。日皮会誌 2004; 114: 135.
- 2) Leung DYM, Bieber T. Atopic dermatitis. Lancet 2003; 361: 151.
- 3) Atherton DJ, Sewell M, Soothill JF, et al. A double-blind controlled crossover trial of an antigen-avoidance diet in atopic eczema. Lancet 1978; 8061: 401.
- 4) Lever R, MacDonald C, Waugh P, et al. Randomized controlled trial of advice on an egg exclusion diet in young children with atopic eczema and sensitivity to eggs. Pediatr Allergy Immunol 1998; 9: 13.
- 5) Miskelly FG, Burr ML, Vaughan-Williams E, et al. Infant feeding and allergy. Arch Dis Child 1988; 63: 388.
- 6) Hattevig G, Kjellman B, Sigurs N, et al. Effect of maternal avoidance of egg, cow's milk and fish dur-

- ing lactation upon allergic manifestations in infants.
Clin Exp Allergy 1989 ; 19 : 27.
- 7) Oosting AJ, de Bruin-Weller MS, Terreehorst I, et al. Effect of mattress encasings on atopic dermatitis outcome measures in a double-blind, placebo-controlled study : the Dutch mite avoidance study. *J Allergy Clin Immunol* 2002 ; 110 : 500.
- 8) Koopman LP, van Strien RT, Kerkhof M, et al. Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy (PIAMA) Study. Placebo-controlled trial of house dust mite-impermeable mattress covers : effect on symptoms in early childhood. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ; 166 : 307.
- 9) 望月博之, 滝沢琢己, 荒川浩一, ほか. アトピー性皮膚炎に対する小学校でのシャワー浴の有用性. *日児誌* 2003 ; 107 : 1342.
- 10) Wilhelm KP, Scholermann A. Efficacy and tolerability of a topical preparation containing 10% urea in patients with atopic dermatitis. *Aktuel Dermatol* 1998 ; 24 : 37.
- 11) 荒川浩一, 水野隆久, 望月博之, ほか. 小児アトピー性皮膚炎の皮膚バリア機能障害に対するタクロリムス軟膏の効果. *アレルギー* 2005 ; 54 : 377.

* * *

厚生労働科学研究研究費補助金
免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業

免疫アレルギー疾患に係わる
胎内・胎外因子の同定に関する研究

平成15年～17年度 総括・分担研究報告書

発行 : 平成18年3月
発行者 : 主任研究者 森川 昭廣
印刷 : 有限会社 アル印刷