

(1) 母乳中のサイトカインを測定したところ、(表1) 生後数日の母乳中の IL-4 は 18.2% (44 検体中 8 検体)、IFN- γ はすべて感度以下であった。TGF- β 1 は 40.9% (44 検体中 18 検体) で測定でき、TGF- β 2 は 100% (44 検体中 44 検体) で測定可能であった。TGF- β 1 の濃度は 平均 \pm SD: 23.9 \pm 32.1 pg/ml で、TGF- β 2 の濃度は 平均 \pm SD: 599.6 \pm 358.3 pg/ml で母乳中に非常に高い濃度で存在することが明らかとなった。また、生後 1 ヶ月の母乳中の IL-4, TGF- β 1, TGF- β 2 の濃度は、生後数日の母乳中の濃度に比べて有意に低く、逆に IFN- γ は生後 1 ヶ月時の母乳中で測定可能であり、有意に高い傾向を示していた。

(2) 母乳中の食物抗原を測定したところ、(表2) 生後数日の母乳中の OVA は 31.8% (44 検体中 14 検体) で検出され、平均 \pm SD: 10.7 \pm 24.0 ng/ml で、カゼインは 34.1% (44 検体中 15 検体) で検出され、平均 \pm SD: 5.7 \pm 15.0 ng/ml で、BLG は 52.3% (44 検体中 23 検体) で検出され、平均 \pm SD: 23.6 \pm 38.7 ng/ml で、小麦は 29.5% (44 検体中 13 検体) で検出され、平均 \pm SD: 3.8 \pm 17.5 ng/ml であった。

表1 母乳中のサイトカイン

(1) 生後数日の母乳

	測定できた症例の割合	平均 \pm SD (pg/ml)
IL-4	18.2% (8例/44例)	0.043 \pm 0.11
IFN- γ	0% (0例/44例)	すべて測定感度以下
TGF- β 1	40.9% (18例/44例)	23.9 \pm 32.09
TGF- β 2	100% (44例/44例)	599.61 \pm 358.35

(2) 生後 1 ヶ月時の母乳

	測定できた症例の割合	平均 \pm SD (pg/ml)
IL-4	2.3% (1例/44例)	0.01 \pm 0.05
IFN- γ	22.7% (10例/44例)	2.97 \pm 7.03
TGF- β 1	6.8% (3例/44例)	3.8 \pm 15.35
TGF- β 2	100% (44例/44例)	446.1 \pm 689.19

表2 母乳中の食物抗原

(1) 生後数日の母乳

	測定できた症例の割合	平均 \pm SD (ng/ml)
OVA	31.8% (14例/44例)	10.77 \pm 24.0
カゼイン	34.1% (15例/44例)	5.70 \pm 15.01
BLG	52.3% (23例/44例)	23.65 \pm 38.78
小麦	29.5% (13例/44例)	3.8 \pm 17.52

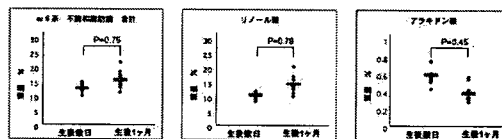
(2) 生後 1 ヶ月時の母乳

	測定できた症例の割合	平均 \pm SD (ng/ml)
OVA	18.2% (8例/44例)	10.67 \pm 38.09
カゼイン	22.7% (10例/44例)	3.36 \pm 8.12
BLG	31.8% (14例/44例)	11.81 \pm 36.51
小麦	36.4% (16例/44例)	0.87 \pm 1.83

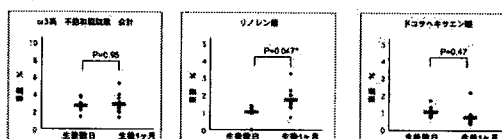
(3) 母乳中の脂肪酸分析をおこなったところ(図1)、主にアレルギーを促進するといわれている ω 6系不飽和脂肪酸は全脂肪酸の15%を占めていた。また、アレルギーを抑制するといわれている ω 3系不飽和脂肪酸は全脂肪酸の約3%を占めていた。生後数日と生後 1 ヶ月時の母乳中の脂肪酸の割合には特に差を認めなかった。

図1 母乳中の脂肪酸測定結果 (n=10)

< ω 6系不飽和脂肪酸>

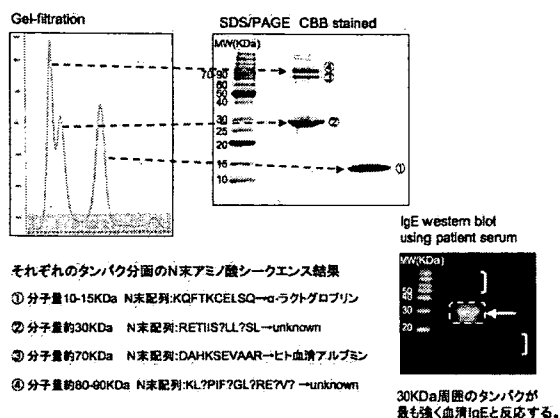


< ω 3系不飽和脂肪酸>



(4) アレルギー患児の血清 IgE と母乳を用いて施行したイムプロットにて反応する母乳中の蛋白を 4 種類検出した (図2)。そのうち、2 種類は α ラクトグロブリンとヒト血清アルブミンであった。それ以外で検出された分子量約 30KDa の蛋白は、蛋白存在量が他のものより少ないにも関わらず、IgE に対する反性が最も高かった。

図2 液体クロマトグラフィーによる母乳中タンパク成分の分析



D. 考察

生後数日および生後1ヶ月の母乳中には、TGF-β1,2が高濃度に存在していた。TGF-βは、免疫抑制作用を有し経口免疫寛容を誘導するものと考えられているため、その存在は児のアレルギー発症抑制に対して非常に重要なものと考えられる。児のアレルギー発症との関連、免疫寛容との関連について検討する必要があると考えられた。また、母乳中にはある程度食物抗原が検出された。母乳中の抗原移行と経母乳感作との関連は重要な課題であると考えられた。母乳中の脂肪酸については、ω6系不飽和脂肪酸が多く存在していることが明らかとなった。ω6系不飽和脂肪酸のリノール酸の代謝産物であるアラキドン酸はアレルギー反応を促進するものと考えられており、その存在が児のアレルギー発症と関連する可能性があると考えられた。

また母乳中に患児の血清IgEと強く反応する蛋白質が存在しており、母乳中のなんらかの蛋白が内因性にアレルゲンとして作用している可能性もあり、今後これらの蛋白の同定識別をすすめていく必要があると考えられた。

E. 結論

生後数日の母乳中には、サイトカインの中で、特にTGF-βが高濃度で存在していた。食物抗原（オボアルブミン、カゼイン、β-ラクトグロブリン、小麦）は、母乳中に検出され、児の経母乳感作の成立に関与する可能性が示唆された。母乳中の脂肪酸分析では、ω6系不飽和脂肪酸が全脂肪酸の約15%を占めていた。また、イムノプロットにて母乳中に患者血清IgEと反応する蛋白質が同定さ

れた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Jin R, Kaneko H, Suzuki H, Arai T, Teramoto T, Fukao T, Kondo N. Age-related changes in BAFF and APRIL profiles and upregulation of BAFF and APRIL expression in patients with primary antibody deficiency. *Int J Mol Med* 21:233-238 (2008)

2. 学会発表

- (1) 川本美奈子 大西秀典 森田秀行 深尾敏幸 金子英雄 松井永子 寺本貴英 笠原貴美子 近藤直実 白木 誠 岩砂真一：アレルギー発症に関わる因子の同定および解析：日本アレルギー学会（第57回）（2007年11月1日～3日 横浜）

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

アトピー性皮膚炎の小児におけるシャワー浴の効果に関する 客観的指標の確定についての研究

分担研究者 望月博之 群馬大学大学院小児生体防御学分野講師
研究協力者 森川昭廣 群馬大学大学院小児生体防御学分野教授
只木弘美 群馬大学大学院小児生体防御学分野

研究要旨

学童期のアトピー性皮膚炎はしばしば治療に抵抗性を示し、難治化することが知られている。これまでに我々は、汗による悪化が顕著となると考えられる梅雨前から学内の温水シャワーを利用し、アトピー性皮膚炎に対するシャワー浴によるスキンケアがアトピー性皮膚炎患児に有用であることを確認した。今回、このようなシャワー浴の効果を、皮膚の非侵襲的、客観的な評価法により検討することを計画した。方法として、皮膚の性状、範囲の評価法の検討については、複数の検者による3段階の皮膚の性状評価と皮膚異常の範囲の評価を採用し、皮膚の表面および角質水分量、角質膜厚の測定については、位相差振幅検出方式角質膜厚・水分量計を用いて測定することとした。皮膚の透過性の測定については市販の色彩色差計と無害な黄色色素を用いて、患児の皮膚の外側から内側への透過性亢進の評価法を確立させることを計画した。すなわち、各種黄色色素を用い、貼付時間、濃度、貼付部位などの検討を健常者の皮膚で行ない、さらに専用のパッチテストを考案し、一回に50ulの色素を用いること、皮膚曝露時間は30分で、パッチを取り除いた後、表面に付着した色素を界面活性剤にて除去することとした。次に、intraobserverとinterobserverのvariation評価を施行したが、良好な結果が得られた。本年度はこの方法を用いて、アトピー性皮膚炎、乾燥皮膚、健常者の3群において、皮膚透過性の比較検討を行った。アトピー性皮膚炎では水溶性のタートラジンの皮膚透過性において有意な亢進がみられた。この皮膚透過性は皮膚症状と相関した。脂溶性のβ-カロチンは皮膚角質膜厚と相関性が認められた。今回の結果から、色彩色差計による皮膚深部への色素分子の到達性の評価を、患児の皮膚の透過性の評価法として用いるのは有意義であると考えられたため、今後、この方法を含む総合的な皮膚評価を体系化し、アトピー性皮膚炎の児でのシャワー浴の効果における客観的な評価へと進めていく予定である。

A. 研究目的

平成16年度と平成17年度の2年間、シャワー施設のある群馬県内の7つの小学校でアトピー性皮膚炎のシャワー浴の効果を検討したが、シャワー浴が施行できた児童53名には全例に改善が見られ、保護者、養護教諭による評価も良好であった。

学童のアトピー性皮膚炎の治療に対し、小学校でのシャワー浴によるスキンケアが有用であることが確認されたため、今回、我々は、シャワー浴の効果に注目し、患児の汗や汚れを速やかに洗い流すことで、直接的、間接的な皮膚の傷害を避けることがアトピー

性皮膚炎の改善に有用であるか否かについて、皮膚の非侵襲的、客観的な評価法により検討することを計画した。本年は特に、皮膚透過性の評価法を確立させるため、アトピー性皮膚患者に対しての検討を行った。

B. 研究方法

(1) 皮膚の性状、範囲の評価法の検討では、これまで、我々が用いてきた遠藤らの報告をもとにした複数の検者による3段階の皮膚の性状評価と皮膚異常の範囲の評価を採用する。

(2) 皮膚の表面および角質水分量、角質膜厚

の測定については、位相差振幅検出方式角質膜厚・水分量計を用いて測定することを計画した。すなわち、角質膜厚・水分量計(ASA-M1)を用いて、角質膜厚(T)、表面水分量(P)、角質水分量(W)を、非侵襲的、かつ短時間で測定することとした。

(3) 皮膚の外側から内側への透過性の測定について、今回、新しい方法を考案したため、実際にアトピー性皮膚炎患者を用いて評価を行うこととした。

C. 研究結果

(a) コニカミノルタ社製、色彩色差計(CR-400)を活用し、膚深部の色彩を定量化することで、皮膚透過性の評価への応用を考えた。

(b) 色素の選定

安全な色素で黄色が好ましいこと、水溶性、脂溶性の別に分けて検討すること、分子量の異なる色素を用いることを条件に選出した。食用色素、ビタミン類などに注目し、人体にの安全な色素として、水溶性のタートラジン(MW 534)、ビタミンB12 (MW 1355)、脂溶性のβ-カロチン(MW 536)を用いることを計画した。

(b) 貼付時間、濃度の選定

貼付時間については、外来での検討を考慮し、10分から30分間の透過性を検討し、濃度の選定については、1 mg/ml、10mg/ml、100mg/mlの別に分けて同様の検討を行った。この結果、30分間、10mg/mlの濃度が好ましいと思われた。パッチを取り除いた後、表面に付着した色素を界面活性剤にて除去することとした。

(c) 貼付部位、貼付法の検討

貼付部位は露出しやすく、機器の扱いが容易である部位として、前腕の屈部、貼付法とした。市販のガーゼ付き絆創膏が、使用に簡便で安定性があることがわかった。ガーゼの湿潤性を考え、1検体50ulを使用することとした。

(d) アトピー性皮膚炎、乾燥皮膚、健常者の3群(2-39歳)において、上記の3種類の色素を用いて皮膚透過性の比較検討を行った。タートラジンの透過性では皮膚の症状スコアと有意な相関がみられた(図1; 変化量とは色素負荷前後の同一部位の皮膚色(b)の数値的变化を示す)。またアトピー性皮膚炎ではタートラジンの透過性において有意な亢進がみられた(図2)。一方、脂溶性のβ-カロチンは皮膚角質膜厚と相関性が認められた(図3)。

D. 考察

皮膚の性状、皮膚異常の範囲等について、客観性のある指標を複数で施行し、皮膚の改善を総合的に評価することを計画した。本年度は特に、患児の皮膚の外側から内側への透過性の評価法を中心に検討し、色彩色差計による皮膚深部の色素分子の到達性の評価を行った。各種色素の透過性の測定によって、アトピー性皮膚炎の患者では特異的な結果が得られた。我々の方法は簡便であり、非侵襲的、かつ再現性に優れるだけでなく、装置一式が軽量であるため、今後の検討に大きな意義を持つと考えられた。

E. 結論

本年度の我々の結果から、色彩色差計による皮膚深部への色素分子の到達性の評価は信頼でき、シャワー浴を用いた児童の皮膚の改善の評価法として用いるのは有意義であると考えられた。今後、この方法を含む総合的な皮膚評価を体系化し検討を進めていく予定である。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

(1) 望月博之、森川昭廣、アトピー性皮膚炎における小学校でのシャワー浴の効果について、日本皮膚アレルギー学会雑誌、13(4); 174-179, 2005

(2) 望月博之、森川昭廣、シャワー浴の効果は? Q&A でわかるアレルギー疾患、2(4); 332-334, 2006

(3) 望月博之、森川昭廣、アトピー性皮膚炎の学童におけるシャワー浴の効果、日本小児難治性喘息・アレルギー疾患学会誌、4(3); 150-156, 2006

(4) 望月博之、アトピー性皮膚炎におけるスキンケア、第一回、スキンケアの必要性、日本小児難治性喘息・アレルギー疾患学会誌、5(1); 25-28, 2007

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

図 1

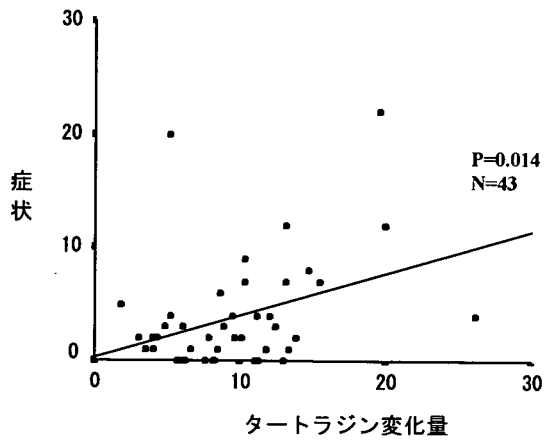


図 3

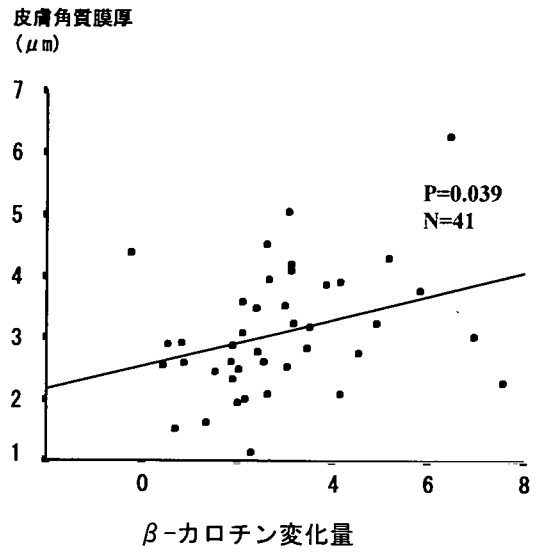
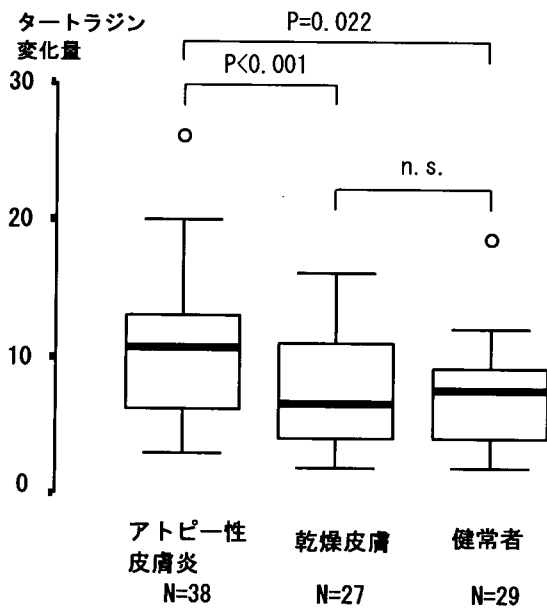


図 2



シャワー浴、スキンケアによるADの改善・予防効果の評価法の解析

分担研究者 片山一朗 大阪大学大学院医学系研究科皮膚科学教授

研究要旨 本研究では、大阪府下でのシャワー浴の効果解析と適切なシャワー浴の方法（季節、重症度による違い）を検討するとともに、アトピー性皮膚炎（AD）発症ハイリスク群の児に対するスキンケアによる乳児AD発症予防の効果を検討する事を目標とした。今回、某小学校の協力によって平成19年9月～11月の期間AD患児に対する小学校でのシャワー浴介入が実現したため、その結果を報告する。方法として保護者の同意が得られた児にウィークデーの昼休みに小学校に常設されたシャワーを4週間利用してもらい、利用前・利用2週間後・利用4週間後・終了2週間後で皮疹の状態とブドウ球菌の付着状況を検討することを計画した。皮膚症状の評価方法としてObjective Severity Assessment of Atopic Dermatitis (OSAAD)と客観的重症度評価方法であるEczema Area and Severity Index (EASI)を用いた。ブドウ球菌の付着状況はフードスタンプを利用し直接皮膚に培地を接触させることなく菌を培養できるシステムを構築し、そのコロニー数をカウントすることで評価した。その結果、重症度評価ではシャワー浴施行2週間後にEASIスコアの有意な改善を認め、終了2週間後のスコアも開始前に比し有意に低下している事が明らかになった。OSAADによる評価は直前の体育の授業などによって角質水分蒸散量、角質水分量が影響を受けたため病勢を反映するに至らなかった。しかしOSAADで採取した皮膚病変面積データ中、シャワー浴4週間後の無疹部面積は開始前に比し有意に増加し、重症皮疹部面積は減少する傾向が認められた。肘窩部皮膚の黄色ブドウ球菌付着数は開始前ではEASIスコアと有意な正の相関が認められたが、シャワー浴後はEASIスコアとコロニー数の間に明らかな相関は認められなかった。この事から黄色ブドウ球菌コロニー数の増加はADの皮膚症状悪化の原因というよりは寧ろ結果ではないかと推測できた。今後検討を続行し、さらにこれらの事象の再現性を確認していく予定である。

研究協力者

室田浩之 大阪大学医学部皮膚科学部講師
小豆澤宏明 大阪大学医学部皮膚科助手
北場 俊 大阪大学医学部皮膚科
堤 真理 大阪大学医学部皮膚科
中川 幸延 大阪大学微生物病研究所
澄川 靖之 市立豊中病院皮膚科
松本 千穂 箕面市立病院皮膚科
佐野 ほづみ 大阪厚生年金病院皮膚科

A. 研究目的

平成15年～17年度に行われた「アトピー性皮膚炎の有症率調査法の確立および有症率（発症率）低下・症状悪化防止対策における生活環境整備に関する研究」ではADの児童に対して学校でのシャワー浴を行ったところ、

全例で改善を認め、保護者、養護教諭から高い評価が得られた（望月博之、森川昭廣 日本皮膚アレルギー学会雑誌 2005；13：174-179）。この研究を踏まえて大阪府下でのシャワー浴の効果解析と適切なシャワー浴の方法を検討するとともに、AD発症ハイリスク群の児に対するスキンケアによる乳児AD発症予防の効果を検討することを本研究の最終目標とする。この目的を達成するために、今回府下の某小学校の協力のもとAD患児に対するシャワー浴介入を行い、その効果を様々な尺度で評価した。さらに乳児AD発症予防を目的としたスキンケア介入では大阪大学、箕面市民病院で院内倫理委員会受理され、現在症例の蓄積に取り組んでいる。

B. 方法

対象：府下の某小学校において保護者の同意

の得られた AD 患児 6 名（1 年生 2 名、2 年生 1 名、4 年生 2 名、5 年生 1 名）を対象とした。

期間：9 月 3 日～9 月 28 日。

シャワー浴の方法：ウィークデーの昼休みに学内施設を利用してシャワー浴を行った。シャワー浴時は石けんなどを用いず、汗を流す事を目標としてその時間などは任意に行うものとした。さらにシャワー浴直後は外用剤などを使用しないこととした。

評価方法：シャワー浴前、開始 2 週間後、4 週間後、終了 2 週間後の 4 回、EASI (Eczema Area and Severity Index)、OSAAD (Objective Severity Assessment of Atopic Dermatitis) による皮疹の重症度評価、および皮膚表面付着細菌（ブドウ球菌）のコロニー数をフードスタンプ®(ニッスイ)を利用して確認した。フードスタンプ®は直接皮膚に接触させることなく、オートクレーブで滅菌処理した 4×4 cm のろ紙を滅菌した生理食塩水にひたし、それを患児の肘窩に押し当てたものを間接的にフードスタンプ® (X-SA 培地、卵黄マンニット培地) に接触させ、24 時間孵卵器でインキュベート、24 時間後に黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌のコロニー数をカウントした。

C. 結果

EASI スコアはシャワー浴後 2 週間後 ($p=0.0031$)、4 週間後 ($p=0.0146$) と有意な改善を認めた。終了 2 週間後では一部の児童ではスコアの若干の上昇を認めたものの、開始前に比し有意な改善を認めた ($p=0.0372$)。OSAAD はその判定基準となる角質水分蒸散量、角質水分量が授業の影響などで安定せず病勢の把握が困難であった。しかし OSAAD の算定項目である皮疹部面積を比較検討したところ、無疹部面積はシャワー浴 4 週間後には有意に増加 ($p=0.0115$) しており、終了 2 週間後も有意な増加を認めていた ($p=0.0016$)。さらに重症皮疹面積を比較すると有意な差ではないもののシャワー後に縮小している傾向が

認められた。一方で中等症の皮疹面積は一定の傾向を認めなかったが、これは重症皮膚病変が改善し中等症と判断されたためではないかと考えられた。黄色ブドウ球菌付着数は介入前に EASI スコアと有意な相関を認めた (Pearson $r=0.9244$, $p=0.0247$) が、シャワー浴後の EASI スコアと黄色ブドウ球菌付着数には有意な相関を認めなかった。表皮ブドウ球菌付着数は EASI スコアおよび黄色ブドウ球菌付着数との間で明らかな相関は認めなかった。

D. 考察

シャワー浴はアトピー性皮膚炎皮膚症状改善させるのに有効なスキンケアの手段である可能性が示唆された。皮膚に付着した黄色ブドウ球菌コロニー数は重症度に一致して増えていたが、皮疹の改善との間に有意な相関はなかったことからブドウ球菌は皮疹の増悪原因というよりは皮疹が悪化した事に伴う結果である可能性が示唆された。

E. 結論

シャワー浴はアトピー性皮膚炎の症状を改善させる有効なスキンケアであると考えられた。今回は運動会の練習期間と重なる時期での検討だったが、季節毎の違いも今後の検討課題と考えられ、このような要素の検討についても今後進めていく予定である。また新生児のスキンケア介入試験は多くの被験者の協力を得られるよう説明を続けていく予定である。

F. 健康危惧情報 なし

G. 研究発表

- 1、室田浩之：シンポジウム・アトピー性皮膚炎外来のよくある質問に答える「アトピーってアレルギーでしょ？」第 58 回日本皮膚科学会中部支部総会。平成 19 年 10 月 21 日。京都。
- 2、北場 俊、室田浩之、中村敏明、片山一朗：アトピー性皮膚炎の新知見アトピー性皮膚炎のインターネット

- ト利用の実態調査、アレルギー誌。2007; 56: 324.
- 3、片山一朗、室田浩之、北場 俊。
[アレルギー疾患と自律神経] アトピー性皮膚炎と自律神経。アレルギー・免疫。 2007; 14: 904-911.
- 4、寺尾美香、佐野栄紀、北場 俊、室田浩之、竹田順二、片山一朗 セラミド減少による炎症性サイトカイン発現 アトピー性皮膚炎の病因論についての考察。 第32回日本研究皮膚科学会。京都。
- 5、澄川靖之、上木裕理子、三好彰、程雷、片山一朗 日本、中国(江蘇省・チベット自治区)の学童におけるアトピー性皮膚炎・皮膚バリア機能調査 日本アレルギー学会誌 2007; 56: 1270.
- 6、片山一朗 ステロイド外用薬アップデート 日本アレルギー学会誌 2006 ; 55 : 1279.
- 7、片山一朗、乾 重樹 ステロイド外用薬アップデート 臨床免疫・アレルギー科 2007; 47: 252.
- 8、片山一朗 汗のすべて デルマ 2007 ; 124 : 48.
- 9、片山一朗 アトピー性皮膚炎 総合臨床 2007; 56: 1921.
- 10、 瀧川雅浩、川島 真、古江増隆、飯塚一、伊藤雅章、中川秀己、塩原哲夫、島田真路、竹原和彦、宮地良樹、片山一朗、古川福実、岩月啓氏、橋本公二、横田俊一郎 小児のアトピー性皮膚炎治療に対するアンケート調査研究 臨床皮膚科 2006; 60: 301.
- 11、 片山一朗、室田浩之 アトピー性皮膚炎とサイトカイン皮膚の科学 2006; 5: 11.
- 12、 片山一朗 ステロイド軟膏を止めるときの注意点は？ Q&A でわかるアレルギー疾患 2006; 2: 538.
- 13、 片山一朗 アトピー性皮膚炎の鑑別診断、合併皮膚疾患 小児科診療 2006; 8: 1125.
- 14、 片山一朗 アトピー性皮膚炎と誤りやすい皮膚疾患 小児科 2006; 47: 525.
- H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

乳児早期のスキンケアによるアトピー性皮膚炎発症予防

——乳児早期の生理的皮膚機能の変化：一般乳児での予備調査——

分担研究者	片岡葉子	大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター皮膚科主任部長
研究協力者	片山一郎	大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学講座皮膚科教授
	中村敏明	大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学講座皮膚科講師
	室田浩之	大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学講座皮膚科助教
	西野 洋	大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター皮膚科医員
	木嶋晶子	大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター皮膚科医員
	猿丸朋久	大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター皮膚科医員
	吉田直美	大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター皮膚科非常勤医師
	岸田寛子	大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター皮膚科非常勤医師
	楠 育子	大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター皮膚科非常勤医師
	赤田 忍	大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター産婦人科部長
	森本恭子	大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター看護師長

研究要旨 新生児期から生後 3 ヶ月までの期間、症状の観察ならびに皮膚機能についての各種データを採取分析した。3 ヶ月時に頬の乾燥ないし湿疹といった症状が発現することを予見する因子としては、1 ヶ月時点での頬の症状発現、1 ヶ月時点での頬の角層水分量減少傾向、母もしくは同胞のアトピー性皮膚炎が考えられた。3 ヶ月時に頬の症状のある群において表皮の黄色ブドウ球菌の増加がみられたが、1 ヶ月時の菌量は症状のない群との間に差がみられなかった。このことから、1 ヶ月時にブドウ球菌が多いことは3 ヶ月時の症状発現を予見する因子とはならず、また黄色ブドウ球菌の検出は湿疹の結果であって原因ではないものと考えられた。さらに、3 ヶ月時に頬の症状がある群においては、胸や下腿からも黄色ブドウ球菌が検出される被検者が多くみられた。こうした例では胸や下腿に症状がなくとも、全身に黄色ブドウ球菌の接種が起こっているものと考えられた。

A. 研究目的

アトピー性皮膚炎の発症には、アレルギー素因と皮膚機能の異常という2つの要因が関与していると考えられている。皮膚機能の異常としては、セラミドを代表とする角質細胞間脂質の減少によるバリア機能の低下、水分保持能の低下、細菌やウイルスに対する易感染性が挙げられる。

アトピー性皮膚炎の発症は乳児期なかでも生後2ヶ月から3ヶ月までの発症が最も多いとされている。この生後初期の発症を予防することは、アトピー性皮膚炎発症全体を減少させることになり、また、その後の年代での発症予防の参考となると考えられる。皮膚機能の異常という観点から発症の予防を検討することが本研究の大きな目的である。

生後直後から3ヶ月までの乳児の皮膚機能が大きく変化することは経験的に容易に予想される。しかし、この時期の皮膚機能について具体的にどのような変化があり、アトピー性皮膚炎を発症していく過程でどのような変化があるのかは明らかでない。発症の予防のために介入すべきポイントすなわち異常な皮膚機能のポイントを明確にすることがこの予備調査研究の目的である。

B. 方法

大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター産科にて出生した健常新生児の母親に対し、本研究の趣旨を説明し、文書にて同意の得られた新生児を研究の対象とした。生後1週間以内（産科病棟新生児室内）、1ヶ月後（1ヶ月検診受診時、皮膚科外来）、3ヶ月後（皮膚科外来内）の3回、以下の項目について測定した。経皮水分蒸散量、角質水分量をそれぞれ Courage+Khazaka 社の TM300MP テヴァメーター（水分蒸散量測定装置）、CM825MP コルネオメーター（水分計）を用いて測定した。これらの測定は室温 25～26℃、相対湿度 30～40% に設定した室内でおこなった。

また、ブドウ球菌選択培地フードスタンプ（ニッスイ）X-SA のスタンプ培地を用いて皮膚の細菌培養を行なった。細菌培養については、直接培地が付着することによる被験児皮膚への傷害を回避するため、生理食塩水でぬらした滅菌濾紙を皮膚に接着させてサンプリングし、スタンプ培地に二次的に接着させる方法をとった。スタンプ培地は 37℃ のインキュベーターで 24～48 時間培養し、黄色ブドウ球菌ならびに表皮ブドウ球菌のコロニー数を計測した。

同意取得時に母親から、両親、兄弟等のアレルギー疾患および乾燥肌、魚鱗癬の有無について家族歴を聴取した。1ヶ月ならびに3ヶ月の検査時には、家庭での石鹸・洗浄料や保湿剤の外用のスキンケアの方法についても聴取した。

これらのデータを集計し、生後3ヶ月までの乳児期早期皮膚の生理機能は一般にどのように変化するか、また家族歴を有する児や、皮膚炎を発症した児の皮膚機能の特徴的変化を明らかにした。

C. 結果

i. 症状の発現

77名の新生児が、本研究にエントリーされた。生後1週目の測定はほとんどの被験者において生後2～6日後におこなわれたが、この間に保育器内で管理されていた2児のみ保育器から一般新生児室に出てから生後10日後に測定した。生後3ヶ月までの完全なデータが得られた被験者は70名（男29名、女41名）であった。脱落は7名であった。3ヶ月の時点で、頬の乾燥皮膚を5例に、頬の湿疹を20例に認めた。湿疹例のうち5例は、生後6ヶ月までに、治療を要する湿疹を発症し当科を受診した。データの分析に際して、この「要治療群」とそれ以外に分類すると、前者の例数が少ないために統計処理が困難であった。以下の分析は、頬の乾燥と湿疹を合わせた症状の有無で分類しておこなった。

	3ヶ月時 頬症状あり	3ヶ月時 頬症状なし	計
1ヶ月時 頬症状あり	11名	11名	22名
1ヶ月時 頬症状なし	14名	34名	48名
計	25名	45名	70名

1ヶ月時に頬の湿疹・乾燥がある場合は11/22（50%）、ない場合には14/48（29%）で3ヶ月時に頬の症状がみられた。1ヶ月の時点で症状があることは、3ヶ月時にも症状があることを予測させるものと考えられる。

ii. 家族歴

家族歴については、3ヶ月時の頬の症状発現と関連すると考えられたのは、母と同胞のアトピー性皮膚炎の既往であった。母に既往がある児では8/14（57%）、同胞に既往のある児では6/10（60%）、母または同胞に既往のある児では10/18（56%）で3ヶ月時に頬の症状がみられたのに対し、母・同胞ともに既往のない児では15/52（28%）であった。気管支喘息、鼻アレルギーの既往との相関はみられなかった。

iii. 経皮水分蒸散量

皮膚水分蒸散量については、非常にばらつきが大きく、統計学的に意味をなさないデータであった。測定環境の温度・湿度には問題がなかったが、啼泣や挙動変化の影響を受けたものと考えられたことから、今後の研究においては測定方法を再検討することとした。

iv. 角層水分量

頬部の角質水分量（単位 μS ）は下表。

	生後1週間	生後1ヶ月	生後3ヶ月
3ヶ月時頬症状あり(n=25)	22.5±8.1	37.2±16.1	24.3±16.1
3ヶ月時頬症状なし(n=45)	23.2±8.0	42.5±19.3	36.0±12.7

全般に生後1週間よりも生後1ヶ月の方が数値が高く、その後3ヶ月にかけて低下する傾向がみられた。生後3ヶ月における頬の症状の有無との相関を検討したところ、統計学的な有意差はなかったものの、症状のある群において生後1ヶ月、3ヶ月ともに角質水分量の低下傾向を認めた。

v. 頬のブドウ球菌培養

ブドウ球菌コロニー数は全経過を通じてほとんど検出されないものと、極めて多数検出されたものに分かれ、個人差が大きく見られた。検出数を部位別に見ると頬部が顕著に高く検出された。生後3ヶ月時に頬に症状のある群とない群について、黄色ブドウ球菌のコロニー数が20個/10 cm^2 以上みられた被検者の割合を下表に示す。

黄色ブドウ球菌	生後1週間	生後1ヶ月	生後3ヶ月
3ヶ月時頬症状あり(n=25)	15.6%	20.0%	32.0%
3ヶ月時頬症状なし(n=45)	8.0%	20.0%	11.1%

3ヶ月時に症状のある群において黄色ブドウ球菌のコロニー数の増加がみられた。また、1ヶ月時のコロニー数は症状のない群との間に差がみられなかった。このことから、1ヶ月時にコロニー数が多いことは3ヶ月時の症状発現を予測する因子とはならず、また黄色ブドウ球菌の検出は湿疹の結果であって原因ではないものと考えられた。

一方、表皮ブドウ球菌のコロニー数については、全経過を通して、3ヶ月時に症状のある群とない群の間に明らかな差を認めなかった。

vi. 全身のブドウ球菌培養

3ヶ月時に頬の症状がある群とない群について、頬・胸・下腿から検出された黄色ブドウ球菌のコロニー数を比較した。コロニー数が10cm²あたり0個の者、1以上20未満の者、20以上の者の3つに層別化し、その割合を算出した。

3ヶ月時頬症状あり(n=25)	0個	1以上20未満	20以上
頬	36.0%	32.0%	32.0%
胸	32.0%	52.0%	16.0%
下腿	52.0%	36.0%	12.0%

3ヶ月時頬症状なし(n=45)	0個	1以上20未満	20以上
頬	55.6%	33.3%	11.1%
胸	51.1%	42.2%	6.7%
下腿	88.9%	11.1%	0.0%

症状のある群では、胸や下腿からも黄色ブドウ球菌が検出される被検者が多くみられた。こうした例では胸や下腿に症状がなくとも、全身に黄色ブドウ球菌の接種が起こっているものと考えられた。

D. 考察

生後3ヶ月までの早期乳児の皮膚生理機能について経時的に調査した報告は過去にほとんどない。本研究では、70名の被検者について生後3ヶ月までの追跡を行った。

経皮水分蒸散量については、測定方法に問題があったために意味のあるデータを得られなかったものと考えられた。改善すべき点を認識し得たので、それを今後の研究に反映したい。

角層水分量は生後1週間から生後1ヶ月にかけて上昇し、その後低下する傾向がみられた。新生児期には皮膚の水分を保つ能力が未熟であり、皮膚の機能は成長とともに獲得されていくものであると推察される。

3ヶ月時に、頬に湿疹ないし乾燥の症状がある児においては、頬の角層水分量が少ない傾向があり、また表皮の黄色ブドウ球菌の菌量が頬のみならず全身にも多かった。この菌量の増加は皮膚症状の原因ではなく、結果であると考えられた。また、プロスペクティブな視点からは1ヶ月時点での頬の症状発現および角層水分量の減少、そして母もしくは同胞のアトピー性皮膚炎が3ヶ月時の症状発現を予測させる因子であると考えられた。

E. 結論

新生児期には、皮膚の生理機能に関するパラメータのうち角層水分量と黄色ブドウ球菌コロニー数が症状と相関することが明らかとなった。そこで、こうしたパラメータを悪化させないようなスキンケアを行うことで、その後の症状発現を防止できるのではないかという着想に至った。次の段階の研究では、皮膚機能が未熟な新生児期にそれを補うような介入を行い、それが各パラメータにどのような影響を与え、また症状経過がどのように変わってくるのかを明らかにしたいと考えている。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

i. 論文発表

なし。

ii. 学会発表

第57回日本アレルギー学会秋季学術大会(2007年11月3日、横浜)にて口頭およびデジタルポスター発表。

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
河野陽一	乳幼児アトピー性皮膚炎：最近の疫学	日本小児皮膚科学会雑誌	26(2)	86～91	2007
富板美奈子 河野陽一	最新の治療ガイドライン アトピー性皮膚炎	臨床と研究	85(2)	177～181	2008
Saeki H, et al	Community validation of the U.K. diagnostic criteria for atopic dermatitis in Japanese elementary schoolchildren	Journal of Dermatological Science	47	227～231	2007
佐伯秀久	アレルギー疾患の疫学	アレルギー・免疫	14(5)	596～600	2007
中野和久 松下 祥	樹状細胞と T 細胞の相互作用と Th1 細胞/Th2 細胞の分化	臨床免疫・アレルギー科	47(4)	458～463	2007
片山一朗 室田浩之	アトピー性皮膚炎とサイトカイン	皮膚の科学	5 巻 増刊 7 号	11～16	2007
澄川靖之 他	日本、中国（江蘇省、チベット自治区）の学童におけるアトピー性皮膚炎・皮膚バリア機能調査	アレルギー	56(10)	1270 ～ 1275	2007
望月博之	アトピー性皮膚炎におけるスキンケア：スキンケアの必要性	日本小児難治喘息・アレルギー疾患学会誌	5(1)	25～28	2007
Bai C, et al.	A novel polymorphism, E254K, in the 5-lipoxygenase gene associated with bronchial asthma	International Journal of Molecular Medicine	21	139～144	2008

乳幼児アトピー性皮膚炎：最近の疫学

河野 陽 一

Epidemiology of atopic dermatitis in infants

Yoichi KOHNO

〈J. Pediat. Dermatol., Vol. 26, No. 2, 2007〉

Key Words：有症率，発症・悪化因子，遺伝因子，黄色ブドウ球菌，乳児栄養

はじめに

アトピー性皮膚炎（AD）は、タクロリムス軟膏の開発などにより治療の選択肢は広がっているが、ADの患者数は多く、そのコントロールもまだ十分とは言えない。また、ADに対する薬物療法を含めて対策を立てるためには、ADの有症率および年齢による推移、個々の自然経過など、ADの疫学についての情報が重要な根拠の一つになる。しかし、未だADの臨床像には不明な点が多い。

本稿では、有症率が高い乳幼児期のADの疫学について、最近の我々が得た情報を中心に紹介する。

I 小児アトピー性皮膚炎

1) 乳幼児アトピー性皮膚炎の年齢別有症率

ADの有症率については幾つかの報告があるが、平成12年から平成14年にかけて行われた厚生労働科学研究のAD有症率全国調査では、4か

月児の有症率は12.8%、1歳6か月児9.8%、3歳児13.2%、小学1年生の有症率については11.8%、小学6年生は10.6%であった^{1)~3)}。小児期ADの有症率は、年齢により大きな変化はなく、学童期は11%前後で推移している。乳幼児期の有症率は1歳6か月で低下を示すが、全体としては12~13%と考えられる。

諸外国の乳幼児AD有症率との比較については、乳幼児AD有症率の信頼出来る世界規模のデータはない。56か国の学童以上を対象としたアンケート調査の報告をみると⁴⁾、6~7歳児では、平均が7.3%であるのに対して日本は16.9%（図1）、13~14歳では、平均が7.4%に対して日本は10.5%と平均有症率よりも高い値を示している。この数字から推測すると日本の乳幼児のAD有症率も諸外国に比べて高いグループに属する。

2) コホート調査による乳児アトピー性皮膚炎の異同と性差

乳幼児におけるAD有症率は、4か月児の有症率に比べて、1歳6か月児で低下し、そして再び3歳児で増える傾向がある。この有症率の動きは、少なくとも4か月児から3歳児のADの患者集団が全く同じ集団ではないことを意味している。そこで千葉市と横浜市で乳幼児健診を基に4

千葉大学大学院医学研究院小児病態学
Department of Pediatrics, Graduate School of
Medicine, Chiba University

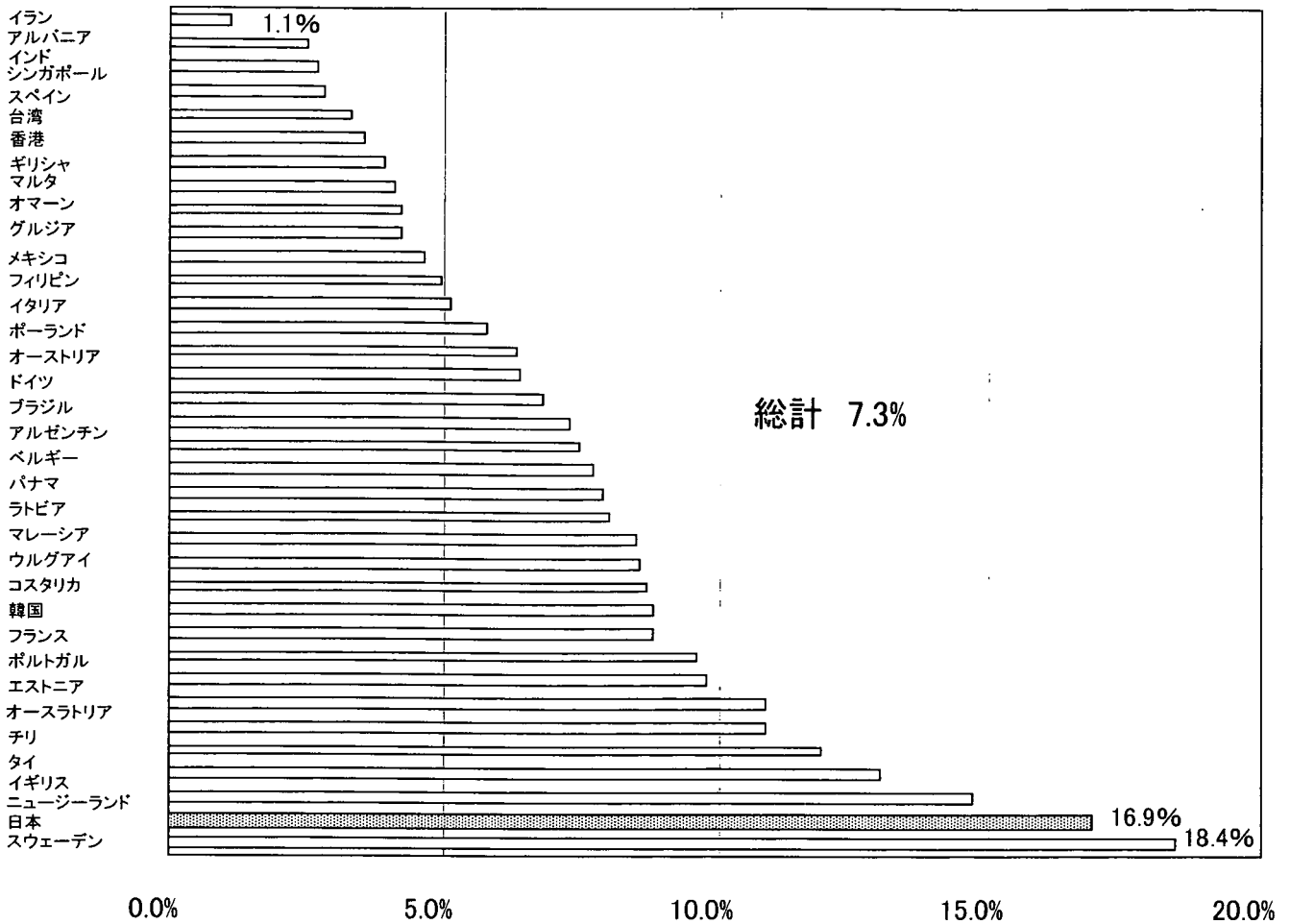


図1 ISAACによる世界のアトピー性皮膚炎有病率（6～7歳）

か月児から1歳6か月児への追跡調査を行ったところ、図2に示すように、4か月AD児の55%は1歳6か月には改善をしており、また1歳6か月児ADの60%は生後4か月以降に新たに発症したAD児であった⁵⁾。この傾向は横浜市で進めているコホート調査の結果と同じである。また、興味深いことに男女別にAD有病率の推移をみると、生後4か月児のADでは男児が有意に女児より有病率が高いが、1歳6か月になるとAD有病率に性差がなくなる（図3）。この男女別のAD有病率の動きを個別の症例ごとに追うと、4か月AD児の1歳6か月における改善率は男児と女児の間で差はない。しかし、1歳6か月に新たにADとして捉えられる集団が女児に有意に多く、その結果4か月児にみられたAD有病率の男女差は1歳6か月児にはみられなくなる（図

4）。平成14年度の全国調査において、学童ADの有病率に性差がみられていないことから、ADの性差は乳児期以降はないと考えられる。これらの結果は、幼児期のADは乳児期早期のADが継続したものではなく、乳児期早期と幼児期のADでは病態や原因などが異なることを示唆している。

年齢による患者集団の異同の原因は明らかではないが、乳児に多い食物アレルギーは、患者の年齢分布をみると、0歳が最も高い頻度を占め、その後漸減するが3歳までが主要な集団を占める。一方、ダニなどの吸入アレルゲンによる感作は、乳児期後半から頻度が高くなり、1歳を過ぎると食物アレルゲンに対するIgE抗体陽性率と吸入アレルゲンに対するIgE抗体陽性率が入れ替わる⁶⁾。このような主要アレルゲンの短期間の変化

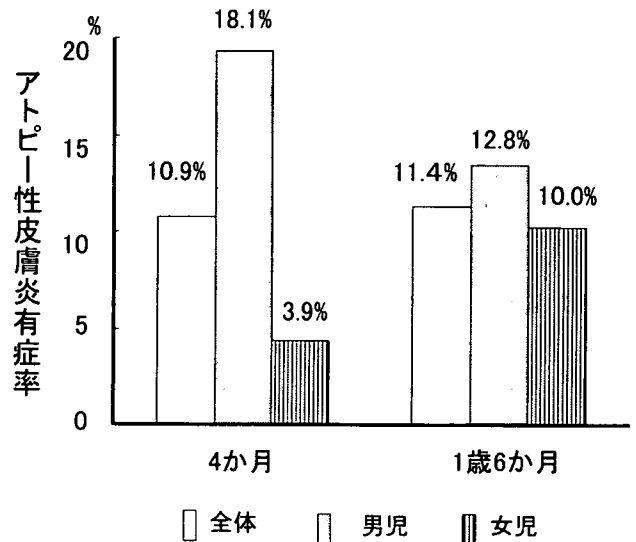
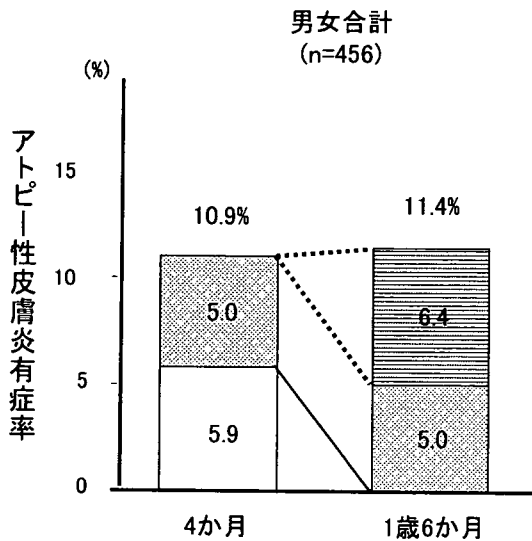


図2 4か月から1歳6か月におけるアトピー性皮膚の有症率の推移

千葉県におけるコホート調査。生後4か月AD児の55%は1歳6か月では改善する。生後1歳6か月のAD児の60%は、1歳6か月児健診で新たに認められた。

図3 アトピー性皮膚の男女別有症率

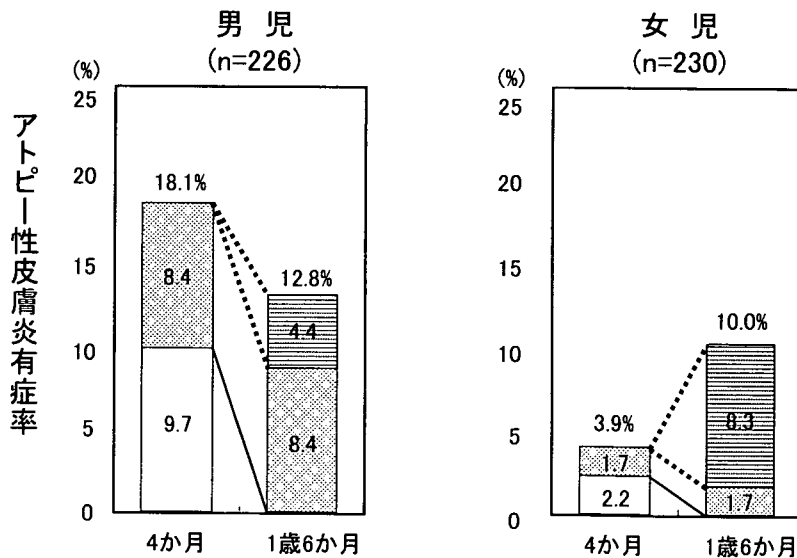


図4 4か月から1歳6か月のアトピー性皮膚炎の男女別有症率の推移
生後4か月AD児の1歳6か月時における改善率は男女で同じ。女児には1歳6か月健診で認められるADが多く、女児は男児に比べて遅れて発症する。

は、生後4か月児と3歳児にみられるAD患者集団の相違に、食物アレルギーと環境アレルギーに対する個体の感受性の違いが関与していることを強く示唆している。

また、乳児期ADにみられる性差についても理由は分かっていないが、ADは単一の疾患では

なく、少なくとも2つのサブグループ、アトピー型と非アトピー型に分類されることが指摘されており、アトピー型は、男児に多く、生後6か月以内に発症しやすいのに対して、非アトピー型は女児に多く、発症時期は一定していない⁷⁾。男児と女児の有症率の推移の違いは、このような病態の

表1 アトピー性皮膚炎発症に関与する遺伝因子：親のアレルギー疾患の既往

	オッズ比	95% CI	P値
父のアレルギー			
気管支喘息	1.45	(0.970, 2.110)	0.060
アレルギー性鼻炎	1.48	(1.111, 1.943)	0.006
アトピー性皮膚炎	1.99	(1.368, 2.826)	<0.001
母のアレルギー			
気管支喘息	1.46	(1.014, 2.061)	0.036
アレルギー性鼻炎	1.45	(1.114, 1.865)	0.005
アトピー性皮膚炎	2.99	(2.224, 3.978)	<0.001

多重ロジスティック解析

違いを反映してことも考えられる。また、この年齢における内分泌機能の男女差をみると、1歳までは男児にアンドロゲンが女児に比べて高く、1歳過ぎると差がなくなる。エストロゲンには差が見られていない。このような機能的な違いがアレルギー疾患の発症に何らかの影響を与えているのかも知れない。

II アトピー性皮膚炎の悪化因子

ADの発症・悪化因子として、ダニなどの特異的な刺激因子の他に、感染因子、汗などの非特異的な刺激因子が上げられる。一方、これらの刺激に対する生体の感受性には、アトピー素因、そしてバリア機能の低下など皮膚機能異常が深く関与していることが明らかにされている。

1) アトピー性皮膚炎の発症に特異的な遺伝因子

アレルギー疾患の発症に遺伝因子が関与していることは、古くから家系調査などより示されており、最近では遺伝子レベルでアレルギー疾患の疾患感受性の解明が進められている⁸⁾。遺伝因子の疾患特異性については、同じ個体に異なった時期に異なったアレルギー疾患の発現がみられる、所謂アレルギーマーチにみるように、アレルギー疾患の発症に共通に関与する遺伝因子の存在が考えられる。このようなアレルギー疾患に共通な感受性遺伝因子に加えて、ADの発症に特異的な遺伝因子はないか、親のアレルギー歴との関わりから解析した。すると、表1にみられるように、他のアレルギー疾患よりも親にADの既往がある方が、

児がADを発症するリスクが高い⁵⁾。これよりアレルギー疾患の発症を規定する遺伝因子に加えて、ADの発症に特異的な遺伝因子の関与が考えられる。

このようなAD関連遺伝因子の中で、最近filaggrin遺伝子が注目されている。filaggrinは、バリア機能を担う重要なたんぱく質であり、皮膚の他に、口腔、鼻粘膜などに存在する。英国のグループはADとfilaggrin遺伝子多型との関連を報告したが⁹⁾、日本からも遺伝子多型の部位は異なるが、同様にfilaggrin遺伝子とAD発症との関わりが示されている¹⁰⁾。

2) 感染因子

成人のADにおいて皮膚の黄色ブドウ球菌(黄色ブ菌)は、増悪因子として知られているが、小児、特にADが発症してくる乳児期のAD発症にどのような役割を担うのかは明らかでない。そこで、健康乳児およびAD乳児の皮膚培養を行い、ADの有無とAD重症度と黄色ブ菌との関わりを検討したところ、乳児AD(4か月児)においても非AD児に比べて高率に黄色ブ菌が検出され、特に中等症以上のAD児に多くみられた⁵⁾(図5)。さらに黄色ブ菌の毒素産生株についてみると、成人ADにおいて増悪に関与するとされる黄色ブ菌エンテロトキシンB(SEB)の陽性率は、非AD児に比べてAD乳児(4か月児)に高い傾向が認められたが、重症度との関連は認められていない。さらに黄色ブ菌のAD発症における関与を知るために、4か月

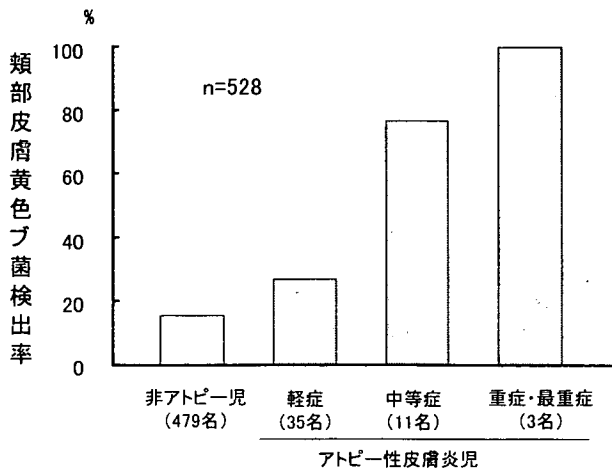


図5 4か月乳児における黄色ブドウ球菌検出率とアトピー性皮膚炎

の健康乳児で黄色ブ菌が検出された乳児，検出されなかった乳児を追跡し，1歳6か月の時点でADの有無を確認した。すると，生後4か月時に黄色ブ菌が検出された児に，検出されなかった児に比べて有意にADの有症率が高いことが示された(図6)。すなわち，乳児期において黄色ブ菌は，ADの増悪のみならずADの発症寄与因子として働いていると考えられる。

3) 乳児栄養

乳児期栄養法の関与については，わが国では，生後3か月までの主たる栄養法により母乳栄養と人工栄養，および混合栄養の3群に分けて1歳児と2歳児におけるADと喘息の有症率を比較した報告がある。その結果は，母乳栄養児にADの有症率が高かったが，喘息の有症率は人工栄養児よりも母乳栄養児に低かった¹¹⁾。また，最近の我々の調査でも，母乳栄養を早期に開始した群にADの有症率が高い傾向がみられ¹²⁾，生後4か月までの栄養法と1歳6か月におけるADの有症率の関係をみると，母乳栄養群にADの有症率が高かった。

母乳は，免疫機能の未熟な乳児を感染から防御する受動免疫の役割を担っている。一方，母親が摂取した食物が母乳を経由して乳児に吸収され，食物タンパク質に対する感作ならびに食物アレルギーを引き起こすことも知られている。アレルギー疾患の発症と乳児期の栄養法との関わりについ

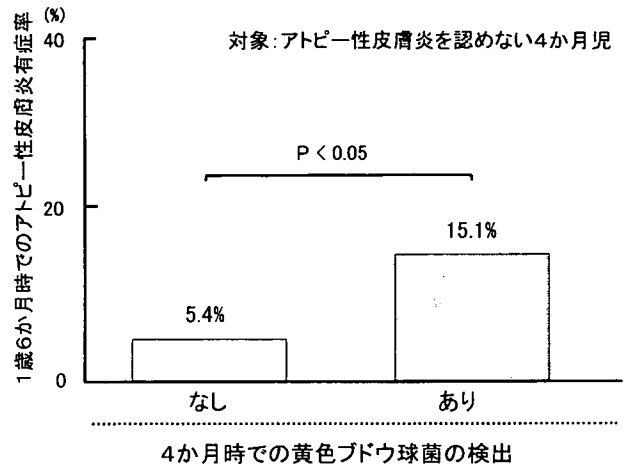


図6 4か月児の黄色ブドウ球菌の定着と1歳6か月でのアトピー性皮膚炎発症率

ては，母乳栄養児にアレルギーの発症が低いとするものと，かえって母乳栄養はアレルギーの発症を促進するとの異なった報告がみられる。前者では，母乳栄養期間との関連が指摘されており，母乳栄養1か月未満群では，17歳までの観察でアレルギー疾患の発症率が高い。1歳から3歳における食物アレルギーの発症も，母乳栄養を1か月以上続けた群と比べて母乳栄養1か月未満群に有意に多く，母乳栄養6か月以上の群では，1歳と3歳における湿疹の発症率が低いことが示されている¹³⁾。一方において，2歳までをみると母親の喘息歴に関わらず母乳栄養児で反復性喘鳴の出現頻度が低かったが，6歳でみると喘息歴のある母親群では母乳栄養児の方がアレルギー疾患の発症率が高かったことから¹⁴⁾，母親のアレルギー歴と観察期間により母乳栄養に対する評価が異なっている。

母乳栄養がアレルギーの発症を抑制するのかあるいは促進するのかについては，今後も両親のアレルギー歴，生後の住居環境など，乳児のアレルギー疾患の発症に対する影響因子を含めて，さらに解析する必要がある。

おわりに

ADについても古くから疫学的な解析が進められてきたが未解決の問題も多い。乳幼児期の疫学データをみてもADの発症機序そして病態を考

える上で多くの課題が残されていることに気付く。また、ADへのearly interventionを考えるとき、乳幼児期は重要なターゲットであり、年齢別の有症率の推移はそれぞれの年齢にあったAD対策の必要性を示している。そのためには、個々の経過を追う地道なコホート調査が重要性であり、息の長い疫学研究がわが国で行われることを期待している。

文 献

- 1) 山本昇壯他：アトピー性皮膚炎の患者数の実態及び発症・悪化に及ぼす環境因子の調査に関する研究，厚生労働科学研究補助金，免疫アレルギー疾患予防・治療等研究事業平成14年度研究報告書第1分冊，p71-77，2003.
- 2) 河野陽一他：小児アトピー性皮膚炎の患者数の実態調査に関する研究，厚生労働科学研究補助金，免疫アレルギー疾患予防・治療等研究事業平成14年度研究報告書第1分冊，p78-80，2003.
- 3) 玉置邦彦他：小学校健診によるアトピー性皮膚炎の患者数実態調査に関する研究，厚生労働科学研究補助金，免疫アレルギー疾患予防・治療等研究事業平成14年度研究報告書第1分冊，p81-83，2003.
- 4) Williams H, et al : Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the international study of asthma and allergies in childhood. *J Allergy Clin Immunol*, 103 : 125-138, 1999.
- 5) 下条直樹：乳児コホート調査によるアトピー性皮膚炎発症・悪化因子の同定に関する研究，厚生労働科学研究補助金，免疫アレルギー疾患予防・治療等研究事業平成18年度研究報告書，p10-13，2007.
- 6) 向山徳子，馬場実：アラジック・マーチの臨床，*小児科*，29 : 91-95，1988.
- 7) Kusel MMH, et al : Support for 2 variants of eczema. *J Allergy Clin Immunol* 116 : 1067-1072, 2005.
- 8) Morar N, et al : The genetics of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 118 : 24-34, 2006.
- 9) Palmer CNA, et al : Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet* 38 : 441-446, 2006.
- 10) Nomura T, et al : Unique mutations in the filaggrin gene in Japanese patients with ichthyosis vulgaris and atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 119 : 434-440, 2007.
- 11) 有田昌彦他：疫学調査による乳幼児期のアトピー性疾患発症と栄養法との関係，*アレルギー*，46 : 354-369，1997.
- 12) 下条直樹：乳幼児アトピー性皮膚炎発症・悪化関連因子の解析，厚生労働科学研究費補助金，免疫アレルギー疾患予防・治療等研究事業，平成17年度研究報告書，p35-38，2006.
- 13) Saarinen UM, et al : Breast feeding as prophylaxis against atopic disease : prospective follow-up study until 17 years old. *Lancet* 346 : 1065-1169, 1995.
- 14) Wright AL, et al : Factors influencing the relation of infant feeding to asthma and recurrent wheeze in childhood. *Thorax* 56 : 192-197, 2001.

別刷請求先：〒260-8670 千葉市中央区亥鼻
1-8-1
千葉大学大学院医学研究院小児病態学
河野 陽一

特集/増加するアレルギー疾患の治療

最新の治療ガイドライン

アトピー性皮膚炎

富板美奈子 河野陽一

I. アトピー性皮膚炎ガイドラインの種類

これまで、我が国ではワーキンググループによってまとめられたアトピー性皮膚炎に関するガイドラインは合計4つ作成されている。端緒は1993年の第5回日本アレルギー学会春季臨床大会の特別シンポジウムを基にした「アレルギー疾患治療ガイドライン」である。治療指針というよりは当時の治療法の解説といった内容で、初めて学会で作成したまとまったものとして大きな意味を持つものであった。

次に作成されたガイドラインは、1999年に厚生省長期慢性疾患総合研究事業アレルギー総合研究アトピー性皮膚炎班での検討に基づいて発表された「アトピー性皮膚炎治療ガイドライン1999」(現在は厚生労働科学研究により2005年版として改訂)¹⁾と、日本皮膚科学会による「日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎治療ガイドライン」(現在は2004年版として改訂されている)²⁾である。これらは、主にステロイドバッシングに端を発する80~90年代の臨床現場の混乱に対処することを目的の一つとして作成されたものである。さらに、2006年に日本アレルギー学会から「アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2006」³⁾が出されている。

従って、「アトピー性皮膚炎のガイドライン」と銘打ったものは、日本皮膚科学会作成のもの、厚生労働省研究班作成のもの、日本アレルギー学会作成のもの、の3つになる。これらはアトピー性皮膚炎の概念、治療法の基本的な考え方には大きな差はないが、使用対象により形態や内容が異なっている。

1. 日本皮膚科学会によるガイドライン

皮膚科専門医を対象としたものであり、診断、

千葉大学大学院医学研究院小児病態学

皮膚症状の判定など、詳細な記述がなされている。内容の詳細については、他誌にゆずる。

2. 厚生労働省科学研究班によるガイドライン(以下、厚労省ガイドライン)

厚生労働科学研究による「アトピー性皮膚炎治療ガイドライン」は1999年に初版が発刊され、2001年、2002年と改訂され、現在は2005年の第4版が使用されている。このガイドラインはひろくアトピー性皮膚炎の診療に関わる臨床医にその時点のアトピー性皮膚炎(AD)の治療法の概要を提示することを目標として作成されている。さらに、実際に外来での患者指導に用いる際の利便性を考え、図表を中心とし、また写真を多く掲載した。作成委員には皮膚科、内科、小児科の3科の医師が参加している。

ガイドラインの構成は、ADの概念、病態生理・病因、有症率、重症度別割合、ガイドラインの要点(治療ガイドラインの概要、原因悪化因子、スキンケア、薬物療法)、経過中の注意事項について掲載し、付表として診断基準、外用薬の一覧、そして写真である。

3. 日本アレルギー学会によるガイドライン(以下、日アレガイドライン)

日本アレルギー学会による「アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2006」はアレルギー学会のアトピー性皮膚炎ガイドライン専門部会により編纂された。対象はひろく一般医とし、厚労省ガイドラインを基にしている。厚労省ガイドラインはパンフレットの体裁をとっており、各項目について詳細が記載されていない。そこで、日本アレルギー学会のガイドラインは、厚労省ガイドラインの解説書的な役割を果たすことになっている。

本稿では、厚労省ガイドラインを中心に、日アレガイドラインから補足する形で、ADの診療・治療について概説する。

Ⅱ. アトピー性皮膚炎診療・治療ガイドライン

1. AD の 概 念

ADとは「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。アトピー素因とは、気管支喘息、アレルギー性鼻炎・結膜炎、ADのいずれかの家族歴・既往歴を持つ、あるいはIgE抗体を産生しやすい素因をさす。

増悪・寛解を繰り返す、とは慢性疾患であることを意味する。期間は6か月以上を慢性とするが、乳児の場合には2か月以上を慢性とする。

2. 病態生理・病因

ADの皮膚病変は炎症性的変化であり、リンパ球・好酸球・マスト細胞などの浸潤が見られる。病変部位には急性の変化と慢性の変化が混在しており、急性病変にはTh2細胞が主体であるが、慢性病変にはTh1細胞が関与する。表皮角化細胞が産生するケモカインが、対応するケモカインレセプターを発現する白血球を局所へ遊走させる。

ADの皮膚では、角質細胞間脂質（セラミドなど）が減少しており、これがバリア機能の低下、水分保持能の低下をもたらすと考えられている。また、抗菌ペプチド（ディフェンシン）の発現が抑制されていることにより易感染性が生じ、悪化因子の一つである黄色ブドウ球菌の定着に関与している。

重篤な痒みもADの特徴であるが、ADでは痒みの閾値の低下が見られる。痒みには末梢性のもののみでなく、中枢性の痒みもあると考えられており、今後の課題とされる。

ADは個体要因（遺伝的要因）に環境要因が加わって発症すると考えられる。遺伝的要因としては、interleukin(IL)-4遺伝子のプロモーター領域やIL-4受容体αサブユニット遺伝子、IL-13遺伝子などが報告されているが、他のアレルギー疾患と同様、単一の遺伝子によるものでなく、複数の遺伝子が関与しており、また個々の患者によっても異なっていると考えられる。

発症因子、悪化因子となる環境要因は個々の症例によって、また年齢によって様々である。またアレルギー機序のみでなく非アレルギー機序によっても発症・増悪が起こる。

3. 有症率・重症度別割合

ADの有症率と重症度別割合は、平成12～14年

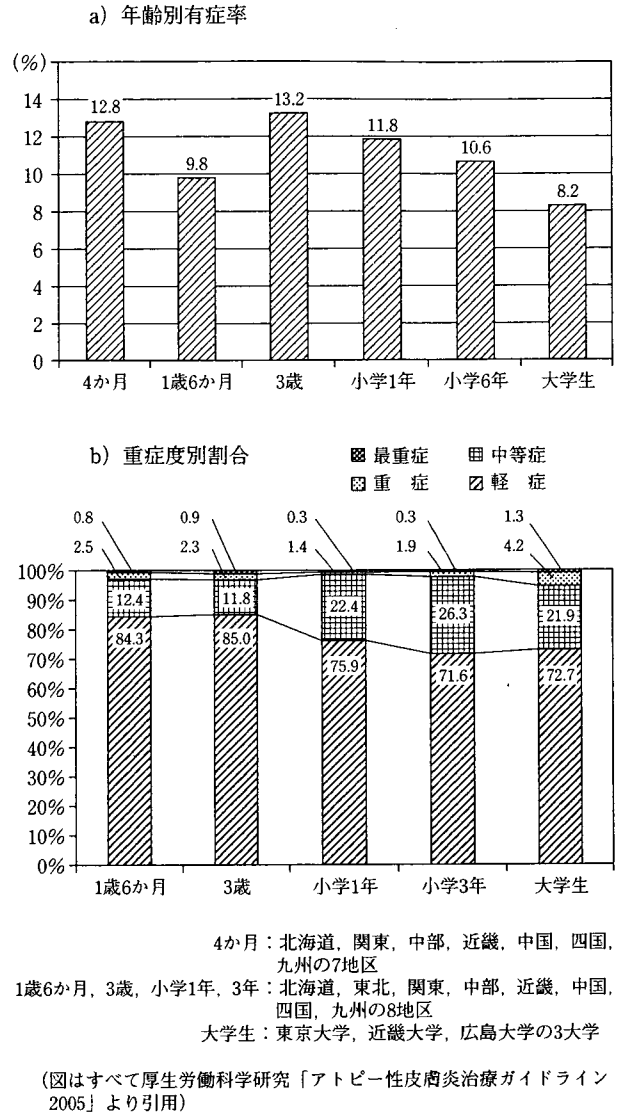


図1 アトピー性皮膚炎年齢別有症率と重症度の割合

厚生労働科学研究費補助金免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業「アトピー性皮膚炎の患者数の実態及び発症・悪化に及ぼす環境因子の調査に関する研究」の成果による。全国8地区（北海道、東北、関東、中部、近畿、中国、四国、九州）平均での4か月から小学6年までの年齢別有症率と東京大学、近畿大学、広島大学の3大学の大学生における有症率、年齢別の重症度の割合を図1に示す。これらはすべて、検診の場で専門医が実際に診察をしてADの診断をしており、アンケート調査などによる有症率と比べ、精度の高いものとなっている。

ここに示すように、1歳6か月でいったん減少したADの有症率は3歳で再び上昇、その後は減少していく。一方で、大学生までは年齢が高くなると、軽症者の割合が減少し、重症者の割合が