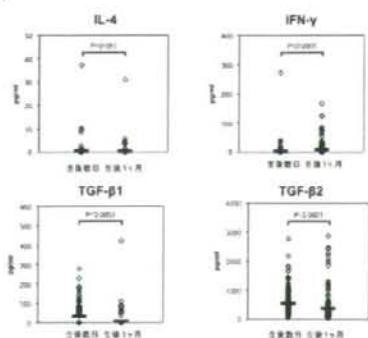
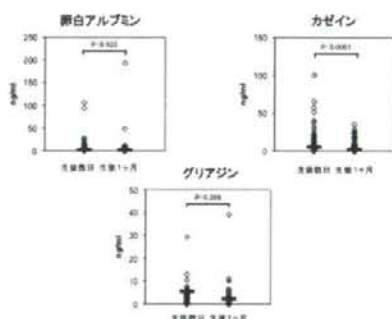


図1



(2) 生後数日の母乳中のOVAは15.0% (160検体中24検体)で検出され、平均±SD: 2.61±11.8ng/mlで、カゼインは48.1% (160検体中77検体)で検出され、平均±SD: 5.45±12.89ng/mlで、小麦は32.5% (160検体中52検体)で検出され、平均±SD: 1.19±3.0ng/mlであった。それぞれの食物抗原濃度について、生後数日と生後1ヶ月時の母乳で比較した。卵白アルブミン、グリアジンについては特に有意差は認めなかった。カゼインは、生後数日の母乳中のほうが検出率も高く、濃度も高い傾向を認めた(図2)。

図2

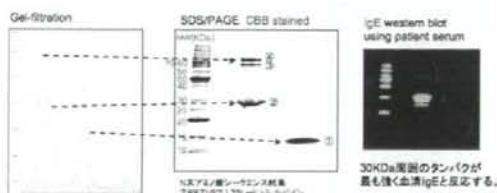


この理由としては、出産した産院では毎日朝食に牛乳が出されており母親の食事内容や摂取量と関連する可能性が考えられた。

(3) 生後6ヶ月の時点で医師によりアトピー性皮膚炎と診断された症例は、対象者263名中、完全母乳栄養群(出生時から一度も人工乳を飲んでいない)(n=7)で1名、その他の栄養群(n=256)で20名であり、完全母乳栄養群とその他の栄養群とではアトピー性皮膚炎の罹患率に有意差は認めなかった。(p=0.533)。完全母乳でアトピー性皮膚炎を発症している症例は、食物アレルギー、気管支喘息も合併していた。アトピー性皮膚炎と診断された症例の中に、母乳中のTGFβ1,2の濃度が低い症例や、母乳中の食物抗原の濃度が高い症例を認めた。

(4) アレルギー患児の血清IgEと母乳由来の乳清を用いて施行したイムノブロットにて反応を示す、分子量約30kDaの母乳中のタンパク成分がN末アミノ酸シークエンスにてヒトβカゼインであると特定した(図3)。

図3 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



また、母乳中から高純度精製したヒトβカゼインに対して、牛由来カゼインでリンパ球幼若化試験にて反応を示す患者血球で、同様に反応を示す例がみられた。母乳栄養でアトピー性皮膚炎を起こす児の中に、IgEイムノブロット法、及びリンパ球幼若化試験で感受性を示す患者が数名認められた(表1)。

表1 The results of lymphocyte stimulation test against human breast milk β-casein

Patient	Sex	Age(y)	Symptoms caused by breast milk	CAP-RAST Values			LST stimulation index	
				IgE(IU/ml)	βLG	casein	milk casein	breast milk β-casein
1	M	1	-	1030	4.27	11.5	0.93	0.73
2	F	1	-	3740	1.59	13.9	0.97	0.97
3	M	0	-	<5.0	<0.34	<0.34	1.62	5.94
4	M	4	-	156	<0.34	12.0	2.00	4.43
5	M	1	+	>16000	>100	>100	1.53	2.18
6	M	0	+	2010	12.7	66.8	1.43	1.44

ヒトβカゼインと牛βカゼインの配列相同性は53.1%と高く共通エピトープの存在が示唆される。

D. 考察

生後6ヶ月時のアンケート結果から、完全母乳栄養の児のなかで、アトピー性皮膚炎を発症している症例を認めた。母乳中には、TGFβ1,2が高濃度に存在しているが、アトピー性皮膚炎に罹患している症例では母乳中のTGFβ1,2の濃度が低い症例を認めた。TGFβ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た。また、母乳中にはOVA、カゼイン、小麦などの食物抗原が検出され、児の経母乳感作の成立に関与する可能性が示唆された。さらに、母乳中のヒトβカゼインに感作され、アトピー性皮膚炎を発症する例がある可能性が示さ

れ、それは牛カゼインとヒトβカゼインの相同性によるものかと考えられた。

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

E. 結論

アンケート調査から完全母乳栄養群とその他の栄養群とではアトピー性皮膚炎の罹患率に有意差は認めなかった。母乳中には、TGF-β1,2が高濃度に存在していた。食物抗原（オボアルブミン、カゼイン、小麦）は、母乳中に検出された。母乳中のサイトカインや食物抗原が児の抗原感作や免疫寛容誘導に関わっている可能性が示唆された。また、ミルクアレルギー児のうち、母乳栄養にも関わらずアレルギー症状が遷延する症例の中には、母乳中のヒトβカゼインが内因性にアレルギーとして作用している可能性もあると考えられた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 川本美奈子 大西秀典 川本典生 森田秀行
松井永子 金子英雄 深尾敏幸 寺本貴英 笠原貴美子 白木誠 岩砂眞一 近藤直実：母乳栄養とアレルギー疾患発症との関連について：日本小児アレルギー学会雑誌 第23巻第1号, 2009 (in press)

2. 学会発表

1) 川本美奈子 大西秀典 川本典生 森田秀行 深尾敏幸 金子英雄 松井永子 笠原貴美子 近藤直実：母乳中のサイトカイン、食物抗原とアレルギー発症との関連について：日本小児科学会学術集会（第111回）（2008年4月25日-27日 東京）

2) 川本美奈子 大西秀典 川本典生 森田秀行 深尾敏幸 金子英雄 松井永子 笠原貴美子 近藤直実：母乳中のサイトカイン、食物抗原とアレルギー発症との関連について：日本アレルギー学会春期臨床大会（第20回）（2008年6月12日-14日 東京）

3) 川本美奈子 大西秀典 川本典生 森田秀行 松井永子 金子英雄 深尾敏幸 寺本貴英 笠原貴美子 白木誠 岩砂眞一 近藤直実：母乳栄養とアレルギー疾患発症との関連について（シンポジウム）：日本小児アレルギー学会（第45回）（2008年12月13日-15日 横浜）

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

研究分担者 望月博之 群馬大学大学院小児生体防御学分野准教授

研究協力者 高見 暁 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、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。本年度はこの皮膚透過性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た。すなわち、シャワー施設のある群馬県内の6つの小学校で許可を頂き、希望のあったアトピー性皮膚炎の児童16名に、6月から6週間、ウィークデーの昼休みにシャワー浴を行った。6週間後の児童のEASIスコアでは有意な改善が見られた($p < 0.001$)。保護者の印象もおおむね良好であった。色彩色差計とタートラジンをを用いた皮膚透過性の評価では、シャワー浴の前後で数値に有意な改善が見られた($p < 0.05$)。アトピー性皮膚炎の児童に対する小学校でのシャワー浴によるスキンケアは、臨床症状の改善だけでなく、皮膚バリア機能の改善をも、もたらすことが確認された。学童のアトピー性皮膚炎への対応として、小学校でのシャワー浴は重要であると思われる。

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。

平成18年度、19年度の2年間で、アトピー性皮膚炎のバリア障害を非侵襲的、客観的に評価する方法を確立させることを計画し、色彩色差計を用いた皮膚深部の色彩定量化による皮膚透過性の評価法を検討した。平成20年度には、この方法を用いて、小学校でのシャワー浴によるスキンケアの有用性を評価することを計画した。

B. 研究方法

シャワー施設のある群馬県内の6つの小学

校で許可を頂き、従来のごとく、汗による皮膚炎の悪化が顕著となる初夏に焦点を合わせ、小学校内の温水シャワーを利用して、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の効果を検討した。シャワー浴の開始前後で、皮膚所見を含む臨床症状の評価、並びに皮膚の生理学的検査と皮膚透過性の測定を同時に行った。

(1) 6つの小学校にアンケートを配り、希望のあったアトピー性皮膚炎の児童16名に、6月から6週間、ウィークデーの昼休みにシャワー浴を行った。

(2) シャワー浴開始の2週間前から中止後まで、皮膚の性状、範囲、痒みなどを総合的に評価するEczema Area and Severity Index (EASI)を採用した。さらに終了時、保護者による臨床評価も行った。

(3) 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、シャワー浴の前後で測定した。TEWL は、DermaLab modular system (Cortex 社) を用いて測定した。

(4) 皮膚透過性は我々のこれまでの検討をもとに、色彩色差計(CR-400、コニカ・ミノルタ社)を用いて、負荷した色素による深部皮膚の色調の変化を測定、数値化して評価した。すなわち、上腕部非病変部の皮膚に防水性のパッチを用いて、50 μ l のタートラジン 10mg/ml を 30 分間、貼付した。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完全に除去した後、色立体における L*, a*, b* を測定した。

C. 研究結果

(1) 6 週間後の児童の EASI スコアでは有意な改善が見られた ($p < 0.001$, 図 1)。保護者の印象もおおむね良好であった。

(2) シャワー浴の前後での TEWL は軽度の上昇がみられたが季節の影響が推測された。

(3) 色彩色差計とタートラジンをういた皮膚透過性の評価では、シャワー浴の前後で数値に有意な改善が見られた ($p < 0.05$, 図 2)。 β -カロチンでも同様に改善がみられた ($p < 0.01$, 図 3)。

D. 考察

皮膚バリア機能の測定など客観性のある指標を用いて、小学校でのシャワー浴の効果を評価した。本年度の結果から、皮膚症状の臨床的な改善だけでなく、色彩色差計による皮膚のバリア機能の改善も証明された。汗や埃はアトピー性皮膚炎の悪化を招くこと、これに対しシャワー浴によるスキンケアは有効であることが確認された。さらに、色素の皮膚透過性の測定法は簡便であり、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、今後のアトピー性皮膚炎の治療、管理に大きな意義を持つと考えられた。

E. 結論

アトピー性皮膚炎の児童に対する小学校でのシャワー浴によるスキンケアは、臨床症状の改善だけでなく、皮膚バリア機能の改善をも、もたらすことが確認された。学童のアトピー性皮膚炎への対応として、小学校でのシャワー浴は重要であると思われる。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Mochizuki H, Tadaki H, Takami S, Muramatsu R, Hagiwara S, Mizuno T, Arakawa H. Evaluation of out-in skin transperance using a colorimeter and food dye in patients with atopic dermatitis. Br J Dermatol (in press).

2) Mochizuki H, Muramatsu R, Tadaki H, Mizuno T, Arakawa H, Morikawa A. Effects of skin care with shower therapy on children with atopic dermatitis in elementary schools. Pediatric Dermatology (in press).

2. 学会発表

1) 望月博之、夏のスキンケア - 小児科の立場から -, 第 32 回日本小児皮膚科学会, 2008.

2) 望月博之、小児アトピー性皮膚炎の病態と治療の再評価、第 58 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 2008.

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

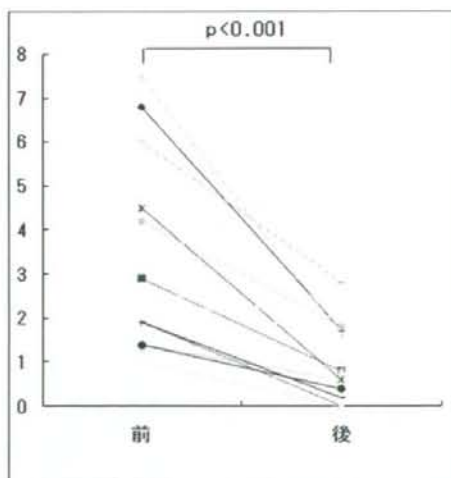


図 1. シャワー浴の前後による EASI の変化

図 2. シャワー浴の前後の皮膚透過性の変化
(タートラジンによる)

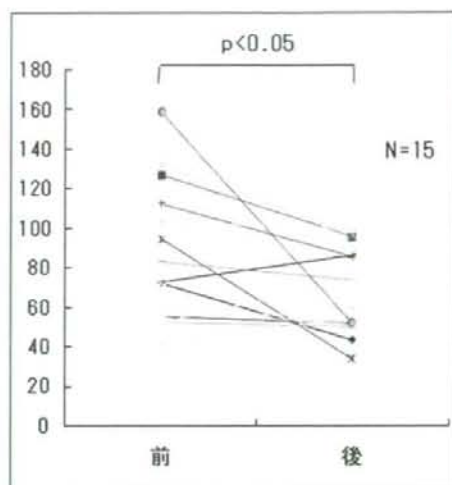
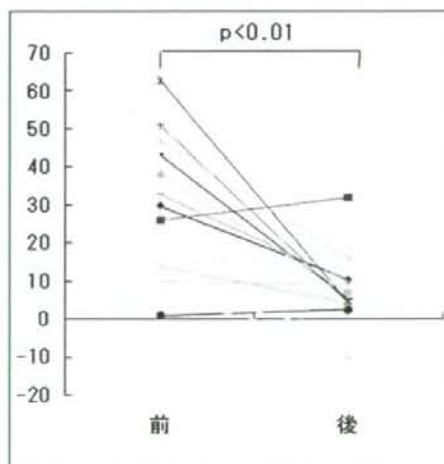


図 3. シャワー浴の前後の皮膚透過性の変化
(β -カロチンによる)



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

研究分担者	(氏名) 片山一朗	(所属) 大阪大学大学院医学系研究科皮膚科
研究協力者	(氏名) 室田浩之	(所属) 大阪大学大学院医学系研究科皮膚科
	(氏名) 北場 俊	(所属) 大阪大学大学院医学系研究科皮膚科
	(氏名) 高橋 彩	(所属) 大阪大学大学院医学系研究科皮膚科
	(氏名) 松本 千穂	(所属) 箕面市立病院皮膚科

研究要旨 本研究では、(1) 大阪府下における小学校でのシャワー浴がアトピー性皮膚炎 (AD) の症状に対する効果と、(2) 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。(1) 小学校でのシャワー浴の効果: 大阪大学医学部附属病院に受診している小学生 5 名に対し小学校でのシャワー浴、あるいは流水洗浄指導を行った上、平成 19 年度と同様の解析を行った。その結果、重症度評価ではシャワー浴施行 2 週間後に Eczema Area and Severity Index (EASI) 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。肘窩における黄色ブドウ球菌のコロニー数も 4 週間後には有意な改善を認めた。(2) AD 発症ハイリスク群の児に対するスキンケア介入: 大阪大学医学部附属病院、箕面市立病院で生まれた新生児のうち、2 親等以内にアトピー性皮膚炎の家族歴を有するもので保護者の同意の得られた協力者を対象とし、生後 1 週間以内に対象となる保護者に当該施設で倫理委員会承認を受けた文書で説明、同意を得た。スキンケア介入群と非介入群を封筒法によって無作為に割付け、前者に対しては顔面には洗浄料を使わず、ぬるま湯のみで洗うよう指示しロココベスリペア[®]を手渡し、入浴後に顔面全体に外用するよう指示する。生後 1 週間以内、1 ヶ月後、4 ヶ月後、6 ヶ月後の皮膚症状の有無を観察するとともに、経皮水分蒸散量および pH の測定と皮膚の細菌培養を行った。当院では 20 名の介入を行その結果を大阪府立呼吸器アレルギー医療センター片岡葉子先生にまとめていただいた。当院ではすべてのパラメーターにおいて介入群と非介入群の間に有意な差は認められなかった。

A. 研究目的

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。

B. 研究方法

(1) シャワー浴介入: AD 患児に対する小学校でのシャワー浴介入の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。重症度の指標は EASI (Eczema Area and Severity Index)、を用い、黄色ブドウ球菌のコロニー数はフードスタンプ[®] (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 時間解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。(2) スキンケア介入: 大阪大学医学部附属病院、箕面市立病院で生まれた新生児のうち、2 親等以内にアトピー性皮膚炎の家族歴を有するもので保護者の同意の得られた協力者を対象とし、生後 1 週間以内に対象となる保護者に当該施設で倫理委員会承認を受けた文書で説明、同意を得た。スキンケア介入群と非介入群を封筒法によって無作為に割付け、前者に対しては顔面には洗浄料を使わず、ぬるま湯のみで洗うよう指示し

ロココベスリペア[®]を手渡し、入浴後に顔面全体に外用するよう指示する。生後 1 週間以内、1 ヶ

月後、4ヶ月後、6ヶ月後の皮膚症状の有無を観察するとともに、経皮水分蒸散量 (TEWL) および pH の測定と皮膚の細菌培養を行った。

C. 研究結果

(1) シャワー浴介入:平成20年度は協力いただける学校がなく、外来でシャワー浴指導を行いその臨床効果を検討した。結果は学校でのシャワー浴による改善効果と同様であった。EASI スコアは開始前に比し、2週間後 ($p=0.0044$, paired t-test)、4週間後 ($p=0.0073$, paired t-test)、終了2週間後 ($p=0.0139$, paired t-test) と有意な改善を認めた (図1左)。全11例を検討した結果、EASI は2、4週目と介入後2週間でいずれも開始前に比し有意な改善 ($p<0.0001$, paired t-test) を認めた (図1右)。肘窩の黄色ブドウ球菌コロニー数では外来指導群では有意な差は認められなかったものの (図2左)、学校での検討群と総合して解析すると開始前に比し、4週間後 ($p=0.0046$, paired t-test)、終了2週間後 ($p=0.0122$, paired t-test) と有意な減少を認めた (図2右)。(2) スキンケア介入:後期両親学級に参加した200名の妊婦に説明を行い、全員に対し郵送調査法にてアンケートを実施。うち32名にアトピー素因があることが判明した。当研究には23名に協力の許可をいただいた中から20名の介入を行った。その結果 TEWL、pH、黄色ブドウ球菌コロニー数の推移は介入群、非介入群間で有意な差を示さなかったものの、1ヶ月後の pH (図3)、1ヶ月後以降の TEWL (図4)、胸部/下肢の黄色ブドウ球菌数 (図5) は介入群で好ましい結果を得ている。最終的に両群において4-6ヶ月の間で2例ずつADの発症を認めた。この結果は最終的に大阪府立呼吸器アレルギー医療センターに統合され、より多くの検討数の解析の後に最終的な結果が出される。

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。新生児に対するスキンケア介入では当院にお

ける検討では予防効果を立証できる結果は得られなかった。

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。アトピー素因をもつ新生児に対する発症予防には保湿剤指導以外にもなんらかの要素を付け加える必要があると想像された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Murota H, Bae S, Hamasaki Y, Maruyama R, Katayama I. Emedastine difumarate inhibits histamine-induced collagen synthesis in dermal fibroblasts. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2008;18:245-252.
- 2) 片山一朗、室田浩之 神経ペプチドと皮膚のリモデリング アレルギーと神経ペプチド 4:20-24:2008.
- 3) 室田浩之 アトピーってアレルギーでしょ? マルホ皮膚科セミナー 196:8-10, 2008.
- 4) 室田浩之 (疾患論) アトピー性皮膚炎 看護学テキスト (南山堂)

2. 学会発表

- 1) 室田浩之、北場 俊、片山一朗、遠藤秀彦 アトピー性皮膚炎罹患者に対する生活習慣アンケート結果 秋期アレルギー学会総会
- 2) 北場俊、室田浩之、片山一朗 アトピー性皮膚炎治療コレステロールによる FcεR1 を介するシグナル伝達抑制効果 秋期アレルギー学会総会
- 3) 室田浩之 アトピー性皮膚炎の病態と新しい治療戦略 皮膚アレルギー炎症における温度痛覚過敏の関与 秋期アレルギー学会総会
- 4) 室田浩之 アトピー性皮膚炎研究の new face: 皮膚の温度センサーとかゆみの認知機構、アレルギー炎症と温度知覚過敏の接点 皮膚アレルギー接触皮膚炎学会総会
- 5) 室田浩之 アトピーってアレルギーでしょ? 日本皮膚科学会中部支部総会
- 6) 北場俊、室田浩之、片山一朗 アトピー性皮膚炎の重症度と生活習慣リスク因子の関連につ

いての検討 春期アレルギー学会

7) 片山一朗、室田浩之、北場俊ほか アレルギー疾患の寛解から治癒を目指す治療戦略:アトピー性皮膚炎の寛解と治癒 春期アレルギー学会

8) 片山一朗 アレルギー疾患と炎症・リモデリング:アトピー性皮膚炎とリモデリング 秋期アレルギー学会

H. 知的財産権の出願・登録状況 ; なし

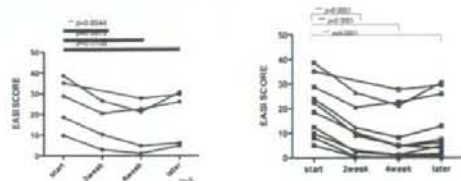


図1: 左: AD に罹患した小学生に対する外来でのシャワー浴介入指導の結果。重症度スコア (EASI) の推移。n=5, paired t-test
右: AD に罹患した小学生に対する学校および外来でのシャワー浴介入指導の結果。重症度スコア (EASI) の推移。n=11, paired t-test

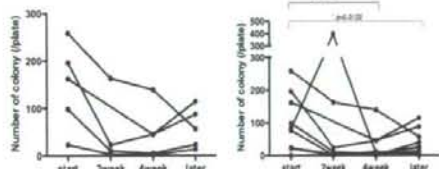


図2: 左: AD に罹患した小学生に対する外来でのシャワー浴介入指導の結果。上: 肘窩における黄色ブドウ球菌のコロニー数の推移。n=5。
右: AD に罹患した小学生に対する学校および外来でのシャワー浴介入指導のまとめ。N=11, paired t-test.

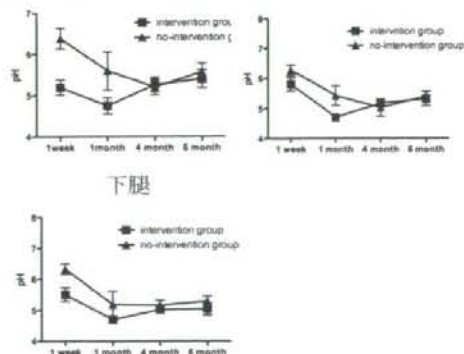


図3: 新生児に対するスキンケア介入が皮膚表面のpHに与えた影響。Intervention group: 介入群、no-intervention group: 非介入群。

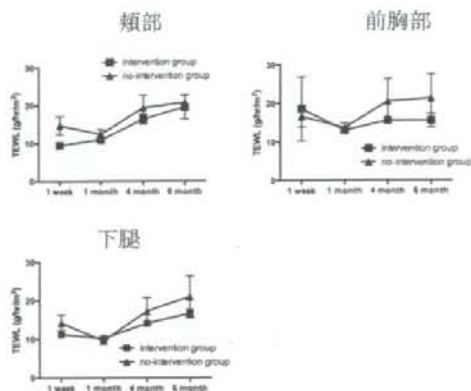


図4: 新生児に対するスキンケア介入が皮膚表面のTEWLに与えた影響。Intervention group: 介入群、no-intervention group: 非介入群。

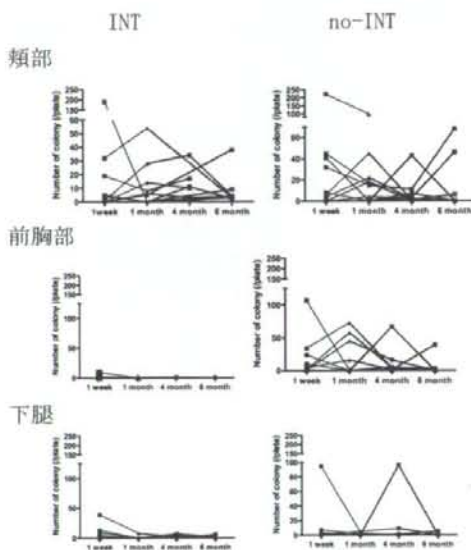


図5: 新生児に対するスキンケア介入が皮膚表面の黄色ブドウ球菌コロニー数に与えた影響。INT: 介入群、no-INT: 非介入群。

乳児期早期のスキンケアによるアトピー性皮膚炎発症予防効果の検討

研究分担者	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	佐伯秀久	東京大学大学院医学系研究科皮膚科講師	
	片山一朗	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	
	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	
	猿丸朋久	大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター	皮膚科診療主任
	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
	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
	前田七瀬	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

アトピー性皮膚炎(AD)発症ハイリスクの新生児に対し、乳児期早期からのスキンケア（顔面の石鹸洗顔の禁止と保湿クリームの連日外用）による発症予防効果があるか否かについて、無作為化比較研究をおこなった。介入群 35 例、コントロール群 32 例について生後 1 週間、1 ヶ月、4 ヶ月、6 ヶ月の 4 回、皮膚の観察、皮膚水分蒸散量(TEWL)、角質水分量、皮膚に付着する黄色ブドウ球菌数を測定するとともに、6 ヶ月までの AD 発症率、食物抗原のブリックテスト陽性率について検討した。乳児の TEWL は生後 1 ヶ月から 4 ヶ月の間に明らかな上昇を示した。これは一般的な AD 初発の好発月齢と一致しており、この時期の皮膚のバリア機能障害が AD の発症に関与していることを示唆する。AD 発症率は両群に差がなかったが、ブリックテストの陽性率は介入群で有意に高率であった。スキンケアによる AD 発症予防効果を直接確認することはできなかったが、介入群に潜在していた高い AD 発症リスクがスキンケア介入によって改善されたとも解釈でき、乳児期早期のスキンケアによる AD 発症予防の可能性が推測された。

A. 研究目的

AD の背景には大きく分けて、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、近年報告されたフィラグリン遺伝子異常による角質バリア障害が代表的である。一方、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も考えられる。皮膚機能の異常という観点から新生児期からスキンケアを行い、皮膚バリア障害を軽減させることで乳児期早期のアトピー性皮膚炎発症の抑制が可能か否かを検討することが本研究の大きな目的である。

B. 研究方法

保護者に文書で説明し同意の得られた両親、兄弟の少なくとも 1 名に AD 診断歴のある AD 発症ハイリスクと考えられる新生児を対象とした。当該施設で出生した児、または当該施設に家族が通院中で近日出生予定の保護者に研究協力を依頼した。文書で説明し保護者の同意の得られた対象者を封筒法で無作為に介入群と非介入群に割り付けた。介入群：生後 1 週間以降は石鹸洗顔をしないよう指示、ロコペース®リペアクリーム(セラミド 3、コレステロール、オレイン酸、パルミチン酸を含む市販の皮膚保護クリーム：製造発売元 第一三共ヘルスケア株式会社)を渡し最低 1 日 1 回顔面全体に外用するよう指示した。途中で新生児座瘡が観察された場合は座瘡が消失するまで石鹸洗顔を加え、座瘡部を避けてクリームの外用を続けるよう指示した。

対照群：特に指示せず、後の検診時に洗顔方法、スキンケアアクリームの外用の有無について聴取した。生後1週間以内(2日～6日後)、1ヶ月後、4ヵ月後、6ヶ月後に湿疹病変の有無を確認するとともに、頬・胸中央・下腿前面の3箇所の皮膚において、TEWL、角質水分量、皮膚の細菌培養をおこなった。前2項目は、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。皮膚の細菌培養は、ブドウ球菌選択培地フードスタンプ(ニッスイ)X-SA培地を用いた。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、培地は37℃孵卵器で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。また、同じスタンプ培地を用いて生後1週間以内または1ヶ月後のいずれかの時点で母親の手指のブドウ球菌コロニー数を計測した。当該施設以外で出生した研究協力者の場合は、出産前の保護者に同様に割付、スキンケアについての指示をおこなうよう依頼したが、この群の対象者については、生後1週間のデータはなく、データ計測は生後1ヶ月後からとした。

6ヵ月後には加えて卵白・牛乳・小麦のトリスクラッチエキス・生理食塩水・塩酸ヒスタミンを用いてプリックテストをおこない、15分後の腫瘍径が、生理食塩水の2倍以上もしくはヒスタミンの1/2以上であったものを陽性と判断した。

統計処理はSPSS11.0Jを用い、介入効果のアウトカムは、6ヶ月までにアトピー性皮膚炎の発症率を比較することとし、皮膚生理機能等の変化についても付随する比較項目として検討した。

C. 研究結果

71名の協力者に同意を得たが、4名は途中脱落し、6ヶ月まで追跡しえたのは67例であった。男女比は36:31、介入群35例、コントロール群32例であった。検診毎の間診で、スキンケアの方法については、介入群においては研究者の指示が遵守されていることが、また、コントロール群においても顔面を石鹸類で洗浄している例はほとんどなく、自発的なスキンケアアクリームの外用は行われていなかったことを確認した。

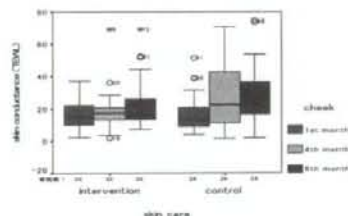
TEWLの変化：TEWLは頬・胸・下腿のいずれの部位

においても、全般に生後1ヶ月までは低値で、4ヶ月、6ヶ月と経時的に上昇し、それぞれの平均値を各部位ごとに比較すると、1週間以内と1ヶ月後では差はなく、4ヶ月、6ヶ月はそれぞれ有意に高値を示した。

介入群とコントロール群にわけてTEWLの変化を比較すると、介入群の頬においてのみ1ヶ月から4ヶ月にかけてのTEWLの上昇が有意に抑制されていた(図1)。

図1：スキンケア介入の有無によるTEWLの変化

Fig. 2

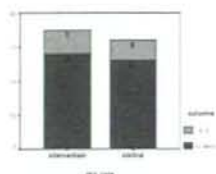


角質水分量の変化：角質水分量は頬・胸・下腿いずれの部位においても、全般に生後1週間て低く、1ヶ月以降は上昇しその後は一定する傾向であった。介入の有無による変化を比較してみると、1ヶ月の頬においてのみ有意に介入群が高く、その他の月齢および部位においては有意な変化はなかった。

黄色ブドウ球菌コロニー数：総じて0～数コロニー以下のものが多かったが、検出された対象者においては、全時期を通じて頬、胸、下腿の順に多く検出された。月齢、介入の有無、AD発症の有無とコロニー数との相関はみられなかった。

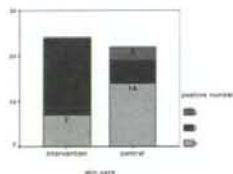
母の手指黄色ブドウ球菌コロニー数：38例において検討された。そのうち68%が10コロニー以下であり、残りの32%では11～70コロニーまで幅広く観察されたが、児のコロニー数との相関はなかった。アトピー性皮膚炎発症率：6ヶ月の観察期間内に2ヶ月以上にわたる持続性の掻痒性湿疹病変が出現し、AD発症と確認されたものは、介入群で5例、コントロール群で6例であった。4ヶ月では湿疹病変はなかったが、6ヶ月時点で掻痒のある湿疹病変の確認された対象者はAD疑い例と考えられ、介入群のうち2例に認められ、これを含めて集計した。図2のごとく、介入群、コントロール群両群において、AD発症率に差を認めなかった。

図2：スキンケア介入の有無別に見たAD発症者数



ブリックテスト陽性率：ブリックテスト陽性となったアレルゲンの個数毎に図3にまとめた。介入群において有意に高いブリックテストの陽性率を示した。介入群における陽性例は17例であり、AD発症例以外においても多数のブリックテスト陽性が存在することが確認された。なお、本研究班共通の問診票による調査を行い得た30例においては、母親の妊娠中および出産後の食物制限の有無とAD発症率、ブリックテスト陽性率との関連についても検討したが、いずれにおいても有意な差はみられなかった。

図3：スキンケア介入の有無と陽性アレルゲン数



D. 考察

本研究は、スキンケアによるADの発症予防を試みた世界初の無作為化比較研究である。また、AD発症の好発時期である乳児期早期の皮膚生理機能の変化を明らかにした報告も他には見当たらない。

TEWLは生後1ヶ月までは低く、1ヶ月から4ヶ月の間に顕著な上昇が生じることが明らかとなった。TEWLは、保湿剤の外用によって低下し、皮膚炎の発症によって上昇するため、本研究で測定された個々のTEWLはこれらの影響も考慮して検討しなければならない。そこで、コントロール群の中で、発症しなかった群、即ち保湿剤の外用も皮膚炎の発症もない群を抽出して検討したところ、同様に1ヶ月から4ヶ月の間に顕著なTEWLの上昇が確認された。一般に乳児ADは生後2ヶ月から3ヶ月の間に頬を初発として発症するものが圧倒的に多い。この時期はTEWLの上昇とまさに一致しており、乳児ADの発症に皮膚機能の生理的変化が大きく関与していることを示す結果である。

本研究で計画したスキンケアは頬部でのTEWLの

上昇を抑制し、合目的な介入方法であったことが確認された。しかし、AD発症率については、介入の効果は認められなかった。そのため、スキンクリーム外用量、外用回数、外用範囲などスキンケアの方法についての検討の余地は残る。

ブリックテストの陽性率は、介入群の方が有意に高いという皮肉な結果となった。この理由として、スキンケアを行うことで食物抗原に対する感作が促進された可能性、無作為割付ではあったものの、アレルギー素因の強い個体が介入群に偶然多く含まれていた可能性などが推測される。一般に乳児期の食物アレルギーは高率にADに合併することが知られている。ブリックテスト陽性例の中でADを発症していた例は、介入群では7/17、コントロール群では、6/8であり、介入群ではAD合併のないブリック陽性が多数認められた。このことを考え合わせると、後者の可能性が高く、強いアレルギー素因の背景があるにもかかわらず、スキンケア介入によってAD発症を抑制したものと判断することができる。

E. 結論

生後1週間以降の石鹸による洗顔を控え、保湿クリームを外用するスキンケアによってAD発症が抑制される可能性がある。ただし、スキンケアのみでの発症予防は不十分であり、アレルゲン感作における何らかの予防と組み合わせることでAD発症予防が可能となる可能性がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

現在作成中

2. 学会発表

2008.11.29 第58回日本アレルギー学会秋季学術大会 シンポジウム6 アレルギー疾患の早期診断・早期治療で一部を発表

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
佐伯秀久	アトピー性皮膚炎の疫学	玉置邦彦編	最新皮膚科学大系	中山書店	東京	2008	140-4

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
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
富板美奈子 河野陽一	アトピー性皮膚炎の最近の疫学	アレルギーの臨床	28(13)	1109-15	2008
Suzuki H, et al	A quantitative and relative increase in intestinal Bacteroides in allergic infants in rural Japan	Asian Journal of Allergy and Immunology	26	113-119	2008
鈴木修一ほか	乳児期の黄色ブドウ球菌の皮膚定着とアトピー性皮膚炎の発症	日本小児アレルギー学会誌	23(1)	56-61	2009
下条直樹	母乳とアレルギー	母子保健情報	57	80-86	2008
Mochizuki H, et al.	Effects of skin care with shower therapy on children with atopic dermatitis in elementary schools	Pediatr Dermatol	26(2)	223-225	2009
Mochizuki H, et al.	Evaluation of out-in skin transparency using colorimeter and food dye in patients with atopic dermatitis.	Br J Dermatol	In press		2009

アレルギー・アトピー性皮膚疾患

アトピー性皮膚炎の疫学

小児アトピー性皮膚炎の疫学

● 日本における疫学調査の状況

アトピー性皮膚炎 (atopic dermatitis ; AD) は一般に乳幼児・小児期に発症し、加齢とともにその患者数は減少し、一部の患者が成人型アトピー性皮膚炎に移行すると考えられている。森田は2001年(平成13年)に、過去10年間の国内での専門医の診察に基づくアトピー性皮膚炎の有症率* 調査に関する文献14件を解析している¹⁾。年齢別の有症率は、乳児で6~32%、幼児で5~27%、学童で5~15%、大学生で5~9%と報告者により幅がみられるが、全体的には加齢とともに有症率は減少する傾向がみられている。

男女比に関しては、補目は生後12か月までにアトピー性皮膚炎と診断された365例のうち、男児が217例(59.5%)、女児が148例(40.5%)と男児が多かったと報告している²⁾。また、竹中らは長崎大学新入生のアトピー性皮膚炎有症率を経年的に調査している。1995年以降の有症率は、男性が4.2~8.2%、女性が6.0~10.0%で、2002年までは有意に女性の有症率が男性に比べて高かったと報告している³⁾。なお、男女の有症率に関しては差がみられないという報告も多く、調査対象年齢によっても傾向は異なるようである。

同一地域内での有症率の経時的変化を調べたものとして、上田による調査がある⁴⁾。1981年の3歳から15歳までのアトピー性皮膚炎有症率は2.8%であったが、その後は階段状に増加し、1992年では6.6%になった。1992年以降は頭打ちの傾向があり、1999年も有症率は6.6%であったと報告している。上田はアトピー性皮膚炎の有症率の地域差についても報告している⁴⁾。愛知県名古屋(人口215万)、小牧市(人口13万)、鳳来町(人口1.5万)での有症率を比較したところ、ほぼ例年、名古屋市が小牧市や鳳来町に比べて有症率が高かった。

竹中らは2003年(平成15年)度に、長崎県長与町で乳幼児、小学校から高校での健診時にアトピー性皮膚炎の診断、重症度の判定を行っている⁵⁾。小学生から高校生の有症率は男子9.5%、女子9.1%で、合計9.3%であった。小学校1年生から高校3年生までは順に、12.3%、14.1%、8.8%、8.8%、10.2%、10.6%、6.3%、8.2%、6.4%、4.4%、7.4%、8.8%であった。重症度では、軽症例が89.0%、中等症例が11.0%であった。また、乳幼児の有症率は、0歳児4.7%、1歳児15.1%、2歳児18.0%、3歳児12.9%、4歳児16.5%、5歳児19.6%であった⁵⁾。

● 全国規模の疫学調査の状況

アトピー性皮膚炎の有症率に関しては、医師が直接健診に参加して調査した報告は少ない。過去10年間にわたって調べた文献14件のうち、全国調査は1報告のみであり、他は地区に限定されたものであった¹⁾。そこで筆者らは、2000~2002年(平成12~14年)度厚生労働科学研究「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」(班長:山本昇壯)の一環として、アトピー性皮膚炎の患者数の実態をより正確に把握することを目的に、保健所および小学校健診による全国規模の有症率調査を実施した^{6,7)}。

北海道、東北、関東、中部、近畿、中国、四国、九州それぞれの地区に拠点施設を設け、上記8地区の保健所および小学校において、有症率調査のための専門医による健診を実施した。健診予定総人数は統計学的に1歳半および3歳児各5,600人、小学1年生および6年生各11,200人、総計33,600人と設定した。一部の地区では、4か月児(乳児)および大学生の有症率調査も行った。アトピー性皮膚炎の診断は、日本皮膚科学会「アトピー性皮膚炎の定義・診断基準」に基づいて行い⁸⁾、重症度は厚生労働科学研究による治療ガイドラインに沿って、軽症、中等症、重症、最重症の4段階で評価した(表1)⁹⁾。

年齢別有症率を図1に示す¹⁰⁾。健診による

*本稿においては、アトピー性皮膚炎の有症率と有病率は同一とみなし、有症率に統一した。

有症率は全国平均で4か月児12.8% (351/2,744), 1歳半児9.8% (631/6,424), 3歳児13.2% (906/6,868), 小学1年生11.8% (1,479/12,489), 小学6年生10.6% (1,185/11,230), 大学生8.2% (684/8,317)であった。年齢および地区別の有症率を表2に示す⁶⁾。年齢による有症率の推移は各地区によって異なる傾向がみられた。すなわち、幼児期よりも学童期の有症率が低い地区(北海道, 東北, 四国), 高い地区(関東, 近畿), あまり変化がみられない地区(中部, 中国, 九州)など, 一定の傾向はみられなかった。なお, この調査では学童期の有症率において, 男児と女児間で有意差はみられなかった。

アトピー性皮膚炎症例の重症度別割合を表3に示す⁶⁾。中等症以上の割合を年齢別でみると, 1歳6か月児15.7%, 3歳児15.0%, 小学1年生24.1%, 小学6年生28.5%, 大学生27.4%であった。この結果からみると, 幼児期よりも学童期において概して症状が悪化する傾向がみられる。また, 重症以上の占める割合を小学1年生から大学生にかけて年齢別でみると, 小学1年生で1.7%, 小学6年生で2.2%, 大学生で5.5%と年齢が上がるにつれて上昇する傾向が認められた。なお, 学童期において男児と女児間で重症度の割合に明らかな差はみられなかった。

● 世界中の有症率の状況

アトピー性皮膚炎の有症率を世界的な規模で

調べたものとして, ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) による疫学調査がある¹¹⁾。これはアンケート調査であるが, 56か国を対象にした大規模なものである(表4)。6~7歳の児童では90都市, 256,410人を対象に, また13~14歳の児童では153都市, 458,623人を対象に調査されている。6~7歳では有症率はイランの1.1%からスウェー

表1 アトピー性皮膚炎の重症度の目安

軽症: 面積にかかわらず, 軽度の皮膚のみみられる。
中等症: 強い炎症を伴う皮膚が体表面積の10%未満にみられる。
重症: 強い炎症を伴う皮膚が体表面積の10%以上, 30%未満にみられる。
最重症: 強い炎症を伴う皮膚が体表面積の30%以上にみられる。
*軽度の皮膚: 軽度の紅斑, 乾燥, 落屑主体の病変
**強い炎症を伴う皮膚: 紅斑, 丘疹, びらん, 浸潤, 苔癬化などを伴う病変

(山本昇社, 2004⁶⁾より引用)

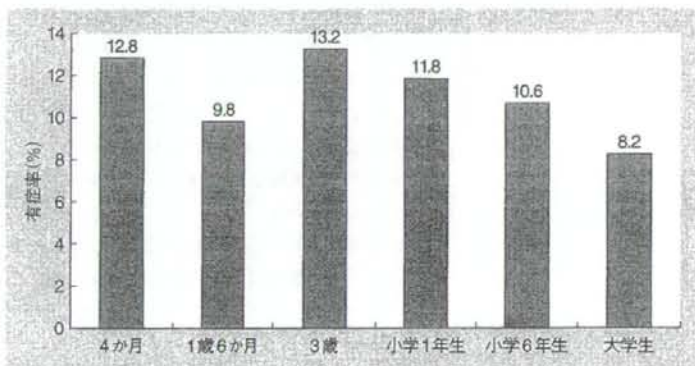


図1 アトピー性皮膚炎の年齢別有症率
(日本アレルギー学会アトピー性皮膚炎ガイドライン専門部会, 2006¹⁰⁾より改変)

表2 アトピー性皮膚炎の年齢別・地区別有症率

	4か月	1歳6か月	3歳	小学1年生	小学6年生	大学生
北海道	19.6% (札幌)	13.1% (札幌)	15.2% (札幌)	11.8% (旭川)	10.1% (旭川)	—
東北 (岩手)	—	13.9	19.2	7.5	7.4	—
関東	6.9 (千葉)	7.8 (千葉)	9.1 (千葉)	10.5 (東京)	12.7 (東京)	12.7% (東京大学)
中部 (岐阜)	11.5	8.1	11.8	13.2	11.7	—
近畿 (大阪)	6.4	6.5	6.7	14.5	12.8	6.6 (近畿大学)
中国 (広島)	11.6	8.1	10.9	11.2	11.4	9.1 (広島大学)
四国 (高知)	19.5	16.2	17.7	8.5	7.0	—
九州 (福岡)	18.4	10.1	21.3	15.4	14.5	—
全国平均	12.8%	9.8%	13.2%	11.8%	10.6%	8.2%

(山本昇社, 2003⁶⁾より改変)

表3 アトピー性皮膚炎症例の年齢別重症度

	1歳6か月	3歳	小学1年生	小学6年生	大学生
軽症	84.3%	85.0%	75.9%	71.6%	72.7%
中等症	12.4	11.8	22.4	26.3	21.9
重症	2.5	2.3	1.4	1.9	4.2
最重症	0.8	0.9	0.3	0.3	1.3

(山本昇社, 2003⁶⁾より引用)

表4 世界中のアトピー性皮膚炎有症率

地域	国	6~7歳	13~14歳	地域	国	6~7歳	13~14歳
東・東南アジア	日本	16.9%	10.5%	中南米	アルゼンチン	7.5%	7.3%
	中国		1.2		ブラジル	7.3	5.3
	香港	3.9	2.7		チリ	10.9	8.8
	マレーシア	8.5	8.0		コスタリカ	8.7	7.2
	フィリピン	5.1	5.2		メキシコ	4.9	4.4
	シンガポール	2.8	7.4		パラグアイ		10.8
	韓国	8.8	3.8		パナマ	7.9	7.8
	台湾	3.5	1.4		ペルー		8.2
	タイ	11.9	8.2		ウルグアイ	8.6	7.2
	合計	8.2	4.6		合計	8.5	7.2
南アジア	インド	2.7%	3.8%	西欧	オーストリア	6.4%	6.2%
	インドネシア		1.2		ベルギー	7.7	6.7
	合計	2.7	3.6		フランス	8.8	10.0
西アジア (含地中海地方)	イラン	1.1%	2.6%		ドイツ	6.8	6.9
	クウェート		8.3		ギリシャ	4.1	3.1
	レバノン		4.7		イタリア	5.8	5.7
	マルタ	4.2	7.7		ポルトガル	9.6	4.4
	モロッコ		8.7		アイルランド		13.6
	オマーン	4.2	4.7		スペイン	3.3	4.4
	パキスタン		9.6		イギリス	13.0	15.8
	合計	2.9	6.5	合計	6.1	8.8	
オセアニア	オーストラリア	10.9%	9.7%	北欧・東欧	アルバニア	2.5%	0.8%
	ニュージーランド	14.7	12.7		エストニア	9.8	5.7
	合計	13.3	11.5		フィンランド		15.6
アフリカ	エチオピア		11.4%		グルジア	4.6	2.5
	ケニヤ		10.4		ラトビア	8.0	4.9
	ナイジェリア		17.7		ポーランド	6.3	5.4
	南アフリカ		8.3		ルーマニア		6.3
	アルジェリア		5.2		ロシア		3.0
	合計		10.9		スウェーデン	18.4	14.5
北米	カナダ	8.5%	9.4%		ウズベキスタン		3.0
	アメリカ		8.5	合計	7.6	7.5	
	合計	8.5	9.1	全体	総計	7.3%	7.4%

(Williams Hら, 1999¹¹⁾より改変)

デンの18.4%の範囲にあり、全体では7.3%であった。13~14歳では有症率はアルバニアの0.8%からナイジェリアの17.7%の範囲にあり、全体では7.4%であった。概して、オセアニアや北欧では有症率が高く、アジアや東欧では有症率が低いことがわかる。興味深いことに、中国からアジアを経て東地中海地方から東欧に至るまで、有症率の低い地域が帯状に存在している。また、有症率が高い国はスウェーデン、フィンランド、イギリス、日本、オーストラリア、ニュージーランドなどの先進国に多いことがわかる。

成人アトピー性皮膚炎の疫学

近年、成人のアトピー性皮膚炎が増加傾向にあるといわれているが、成人アトピー性皮膚炎に関する疫学調査はまだ少なく^{12,17)}、実態が正確には把握できていないのが現状である。また、

これらの調査の多くは病院や診療所での患者調査^{12,13)}、質問票を用いた調査であり^{13,14,16)}、成人を対象とした健診でアトピー性皮膚炎の有症率を調査した報告はきわめて少ない^{15,17)}。

● 健診以外の疫学調査

木村らは1994年に、青森県立中央病院皮膚科新患患者における最近27年間のアトピー性皮膚炎の統計調査を報告している¹²⁾。1966年から1992年までの総アトピー性皮膚炎患者数は5,611人で、男性2,719人、女性2,892人であった。外来新患患者に対するアトピー性皮膚炎患者の頻度は3.52%で、男性1.71%、女性1.81%であった。どの年代でも3~5歳のアトピー性皮膚炎患者の頻度が最も高かったが、8歳以上のアトピー性皮膚炎は、年代が新しいほど(最近になるにつれ)多くなってきていた。また、1970年代後半ごろより、およそ5年たつごとに患者の頻度の増加の著しい年齢

も上昇し、乳幼児から学童へ、さらには思春期へと移り、1990年代では成人型アトピー性皮膚炎患者の頻度の増加が著明であった¹²⁾。

吉川らは1996年に、大阪府成人アトピー性皮膚炎調査結果を報告している¹³⁾。この調査のなかで、1994年8～10月の3か月間に、大阪府内と一部の大阪府外の医療機関を受診した、あるいは協力の申し出のあった患者の会が把握した16歳以上のアトピー性皮膚炎患者のうち、豊中市在住の患者については全症例(軽症、中等症、重症)を対象にアンケートによる実態調査を行った。豊中市の患者(783人)の年齢分布は、16歳から21歳までは横ばいで、その後は年齢とともに漸減した。16歳以上のアトピー性皮膚炎患者報告数が、同じ年齢の人口に対して占める割合は、男性で0.23%、女性で0.24%であった。また、男女別、年齢別に割合をみると、女性は16～24歳で高く0.8%であったが、加齢とともに急速に減少した。一方、男性は16～19歳で0.8%と女性と同じ値を示したが、加齢とともに女性を下回り、35歳以上になって女性と同じレベルに達した。最初に症状が現れた時期は小学生以前が最も多くて45%を占め、次が小学生時代の20%であったが、16歳以上も23%を占めていた¹³⁾。

Mutoらは2003年に、U. K. Working Party's Diagnostic Criteria¹⁴⁾という質問票(日本語版)を用いて、日本人の成人集団(30歳以上)におけるアトピー性皮膚炎の有症率を調べ、報告している¹⁴⁾。1997年9月から1998年8月までのあいだに、虎の門病院の職員健診に参加した職員およびその家族のうち、30歳以上の10,762人(男性8,076人、女性2,686人)に対して質問票を配布し回答を得た。その結果、有症率は全体で2.9%であった。また、男女別では男性2.8%、女性3.1%であったが、有意差は認められなかった。年齢別では、30歳代が3.5%、40歳代が3.1%、50歳代が2.6%、60歳以上が2.6%であったが、どちらの性においても年齢別で有意差は認められなかった¹⁴⁾。

Dotterudらは1999年に、ロシア北方の大気汚染のひどい地区で学童の親(3,368人)を対象に質問票による調査を行い、成人アトピー性皮膚炎の有症率を報告している¹⁵⁾。累積としての有症率(今までにアトピー性皮膚炎になったことのある割合)は、男性5.3%、女性6.5%で、全体で5.9%であった。

表5 成人アトピー性皮膚炎(AD)有症率

年齢	AD患者(人)			参加者(人)			有症率(%)		
	男性	女性	合計	男性	女性	合計	男性	女性	合計
20歳代	10	29	39	176	221	397	5.7	13.1	9.8
30歳代	38	41	79	552	355	907	6.9	11.5	8.7
40歳代	10	7	17	226	164	390	4.4	4.3	4.4
50～60歳代	4	7	11	266	163	429	1.5	4.3	2.6
合計	62	84	146	1,220	903	2,123	5.1	9.3	6.9

(Saeki Hら, 2006¹⁷⁾より改変)

表6 成人アトピー性皮膚炎(AD)重症度

年齢	性別	AD患者	軽症	中等症	重症	最重症
		人数	割合(%)	割合(%)	割合(%)	割合(%)
年齢	20歳代	39人	76.9%	17.9%	2.6%	2.6%
	30歳代	79	72.2	21.5	5.1	1.3
	40歳代	17	82.4	17.6	0.0	0.0
	50～60歳代	11	100.0	0.0	0.0	0.0
性別	男性	62人	75.8%	21.0%	3.2%	0.0%
	女性	84	77.4	16.7	3.6	2.4
合計		146人	76.7%	18.5%	3.4%	1.4%

(Saeki Hら, 2006¹⁷⁾より改変)

●健診による疫学調査

日本において皮膚科医の健診による成人アトピー性皮膚炎の疫学調査は行われてこなかった。そこで、筆者らは2003～2005年(平成15～17年)度の厚生労働科学研究「アトピー性皮膚炎の有症率調査法の確立および有症率低下・症状悪化防止対策における生活環境整備に関する研究」(班長:河野陽一)のなかで、成人アトピー性皮膚炎有症率を調べるために、東京大学職員を対象に健診による有症率調査を実施した¹⁷⁾。

2004年(平成16年)9月に実施された東京大学職員健診に皮膚科医が参加して、東京大学職員のうち、2,123人(男性1,220人、女性903人)に対して皮膚科健診を実施し、アトピー性皮膚炎の有症率および重症度を調査した。アトピー性皮膚炎の診断は日本皮膚学会が定めた診断基準に基づいて行い¹⁸⁾、重症度は厚生労働科学研究による治療ガイドラインに沿って評価した(表1)¹⁸⁾。参加者は20～69歳、平均年齢は38.8±10.4歳(男性39.6±10.5歳、女性37.7±10.4歳)で、有症率は全体で6.9%であった。年齢別有症率は、20歳代が9.8%、30歳代が8.7%、40歳代が4.4%、50～60歳代が2.6%だった。(表5)。30歳代の有症率は40歳代の有症率より有意に高かった($p < 0.0001$)。男女別有症率は、男性が5.1%、女性が9.3%と女性に有意に高く($p < 0.001$)、特に20歳代、30歳代の女性で高かった(表5)。重症度は全体で軽症が76.7%、中等症が

18.5%、重症が3.4%、最重症が1.4%であった(表6)。40歳代以上では重症や最重症の症例はなく、また男性で最重症の症例はみられなかった。

Plunkettらは1999年にオーストラリアのメルボルンで、20～94歳の成人1,457人(男性670人、女性787人)を対象に皮膚科医による健診を行い、アトピー性皮膚炎の有症率を調査した¹⁵⁾。有症率は全体で6.9%であり、男性が5.7%、女性が8.1%と女性に高い傾向がみられた。また、男女ともに年齢が上がるにつれて有症率が下がる傾向がみられた(男性では20歳代が10%、30歳代が8%、40歳代が7%、50歳代が3%、60歳代が2%、女性では20歳代が22%、30歳代が13%、40歳代が7%、50歳代が7%、60歳代が2%)。重症度別分類では軽症、中等症、重症の3つに分類されているが、全体で軽症が82.8%、中等症が14.6%、重症が2.6%であった。

今までに行われた成人アトピー性皮膚炎疫学

調査で、有症率や頻度に関きみられるのは、調査対象や調査方法の違いによると思われる。日本とオーストラリアで行われた皮膚科医の健診による疫学調査の結果を比較すると、以下の4点で似た傾向を示しており、興味深い^{15,17)}。

- ① 全体での成人アトピー性皮膚炎の有症率は約7%である。
- ② 女性のほうが男性より有症率が高い。
- ③ 加齢とともに有症率が下がる。
- ④ 成人アトピー性皮膚炎の約8割は軽症である。

この2つのデータは症例数も少なく、地区も限定されており一般化はできないが、アトピー性皮膚炎は小児や思春期のみならず、20歳代、30歳代の若い成人においても頻度の高い皮膚疾患である可能性が示唆される。今後はさまざまな地域や職種で、健診による成人アトピー性皮膚炎の疫学調査が進んでいくことが望まれる。

(佐伯秀久)

文献

- 1) 森田榮伸. アトピー性皮膚炎患者数の実態, 原因・悪化因子に関する資料の解析・整理. 平成13年度厚生科学研究費補助金 免疫・アレルギー等研究事業研究報告書 第2分冊. 2002. p.184-6.
- 2) 楠目和代. 愛媛県松山市近郊における乳児のアトピー性皮膚炎—とくに出生季節別の頻度について. アレルギー 2000; 49: 1087-92.
- 3) 竹中 基, 片山一朗. 長崎大学新入生健診におけるアトピー性皮膚炎の検討—1995年～2002年のまとめ. 臨床と薬物治療 2004; 23: 92-6.
- 4) 上田 宏. アトピー性皮膚炎の疫学. 小児内科 2000; 32: 986-92.
- 5) 竹中 基, 堀内保宏, 松永義孝, ほか. 長崎県下におけるアトピー性皮膚炎の疫学調査. 皮膚の科学 2004; 3 (増4): 13-8.
- 6) 山本昇壯. 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. 平成14年度厚生労働科学研究費補助金 免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業研究報告書 第1分冊. 2003. p.71-7.
- 7) Saeiki H, Iizuka H, Akasaka T, et al. Prevalence of atopic dermatitis in Japanese elementary school-children. Br J Dermatol 2005; 152: 110-4.
- 8) 日本皮膚科学会. アトピー性皮膚炎の定義・診断基準. 日皮会誌 1994; 104: 1210.
- 9) 山本昇壯. アトピー性皮膚炎の治療ガイドライン. アレルギー科 2004; 17: 555-63.
- 10) 日本アレルギー学会アトピー性皮膚炎ガイドライン専門部会. アトピー性皮膚炎の疫学. 山本昇壯, 河野陽一, 編. アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2006. 東京:協和企画; 2006. p.7-13.
- 11) Williams H, Robertson C, Stewart A, 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 1999; 103: 125-38.
- 12) 木村有子, 高木順之, 福士 暁. 青森県立中央病院皮膚科新患患者における最近27年間のアトピー性皮膚炎の統計調査. 青森県立中央病院医誌 1994; 39: 123-9.
- 13) 吉川邦彦, 青木敏之, 手塚 正, ほか. 大阪府成人アトピー性皮膚炎調査結果報告書. 皮膚 1996; 38 (増17): 1-70.
- 14) Muto T, Hsieh SD, Sakurai Y, et al. Prevalence of atopic dermatitis in Japanese adults. Br J Dermatol 2003; 148: 117-21.
- 15) Plunkett A, Merlin K, Gill D, et al. The frequency of common nonmalignant skin conditions in adults in central Victoria, Australia. Int J Dermatol 1999; 38: 901-8.
- 16) Dotterud LK, Falk ES. Atopic disease among adults in Northern Russia, an area with heavy air pollution. Acta Derm Venereol 1999; 79: 448-50.
- 17) Saeiki H, Tsunemi Y, Fujita H, et al. Prevalence of atopic dermatitis determined by clinical examination in Japanese adults. J Dermatol 2006; 33: 817-9.
- 18) Williams HC, Burney PGJ, Pembroke AC, et al. The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. III. Independent hospital validation. Br J Dermatol 1994; 131: 406-16.

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、主にステロイドパ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、

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、厚生省ガイドラインを基にしている。厚生省ガイドラインはパンフレットのな体裁をとっており、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、厚生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、厚生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。

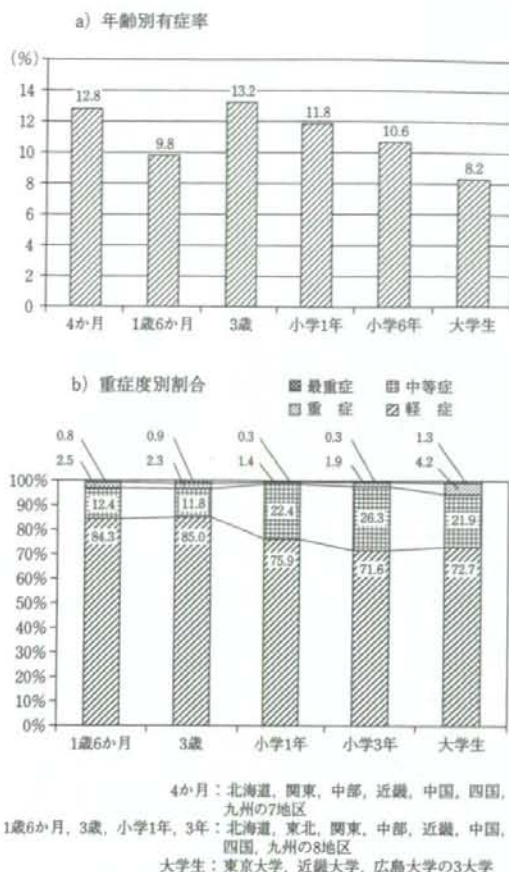
重篤な痒みもADの特徴であるが、ADでは痒みの閾値の低下が見られる。痒みには末梢性のもののみでなく、中枢性の痒みもあると考えられており、今後の課題とされる。

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



(図はすべて厚生労働科学研究「アトピー性皮膚炎治療ガイドライン2005」より引用)

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

増加する。

4. 診断

ADの診断基準は、日本皮膚科学会の「アトピー性皮膚炎の定義・診断基準」²⁾および厚生省心身障害研究の「アトピー性皮膚炎の診断の手引き」⁴⁾による。これら二つの診断基準は大筋において矛盾しない内容となっており、①そう痒、②特徴的な皮疹と分布、③慢性、反復性の経過、が基本であり、接触皮膚炎や汗疹、脂漏性皮膚炎などが鑑別疾患としてあげられる。

ADの診断に必須の検査はないが、血液検査や皮膚テストなどが参考となる。血清総IgE値は約80%の患者で上昇が見られる。末梢血の好酸球増多も認められることが多い。AD患者ではダニ、ハウスダスト、食物などに対する特異IgE抗体が陽性となったり、皮膚テストが陽性となることもしばしば認められる。これらのIgE抗体陽性、あるいは皮膚テストが陽性のアレルゲンは、悪化因子として働いていることがあり、除去することで症状の改善が期待できる場合があるが、食物の除去は患者の栄養状態に悪影響を及ぼさないように、慎重に行う必要がある。

5. 治療の概要

治療の概要を図2に示す。診断、皮膚症状の評価、そして個々の患者に対して原因・悪化因子の検索と対策、スキンケア、薬物療法を適切に組み合わせる。患者と医師の良好なパートナーシップを構築することも重要である。

まずADの概念をもとに類似の症状を示す他の湿疹などを鑑別し、適切に診断する。治療の選択にあたっては、皮膚症状の適切な評価が必要である。皮膚症状の重症度については、厚労省ガイドラインでは表1に示すような重症度のめやすを定めており、日アレガイドラインでもこのめやすを採用している。このめやすでは皮疹の性状とその面積により、重症度を軽症から最重症までの4段階に分類する。

臨床症状は、患者の心身の発達と生活環境の変化を考慮して、年齢により乳児期、幼児期・学童期、思春期・成人期の3期に分けて考えられている。それぞれの時期で皮膚機能、環境要因が異なり、そのこととも関連して皮疹の特徴・分布も異なってくる。乳児期は顔面、頭部に紅斑、丘疹で始まり、体幹、四肢にも広がることもある。幼児・学童では頸部、四肢の屈曲部に紅斑、休診、苔癬化病変を認める。思春期・成人期になると、

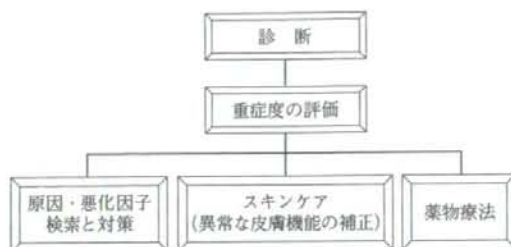
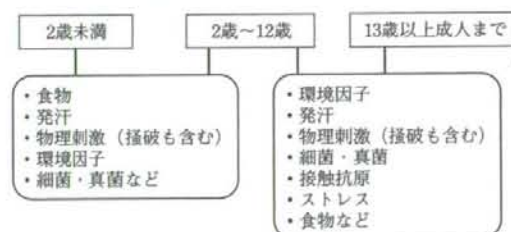


図2 治療ガイドラインの概要

表1 アトピー性皮膚炎の重症度の目安

軽症	面積にかかわらず、軽度の皮疹のみみられる。
中等症	強い炎症を伴う皮疹が体表面積の10%未満にみられる。
重症	強い炎症を伴う皮疹が体表面積の10%以上、30%未満にみられる。
最重症	強い炎症を伴う皮疹が体表面積の30%以上にみられる。

* 軽症の皮疹：軽度の紅斑、乾燥、落屑主体の病変。
 ** 強い炎症を伴う皮疹：紅斑、丘疹、びらん、浸潤、苔癬化などを伴う病変



患者によって原因・悪化因子は異なるので、個々の患者においてそれらを十分確認してから除去対策を行う。

図3 原因・悪化因子

上半身に皮疹が強くなる。

治療は図2に示すように、①原因・悪化因子の検索と対策、②スキンケア（異常な皮膚機能の補正）、③薬物療法、の3つが必要であり、これらのいずれを欠いても治療は成功しない。

① 原因・悪化因子の検索と対策

原因・悪化因子は、年齢、患者、環境や生活スタイルによっても異なるので、個々の患者の状況に合わせた対策が必要となる（図3）。

食物、発汗、搔破などの物理刺激、環境因子、細菌・真菌、ストレスなどが原因・悪化因子の主なものとしてあげられるが、その関与の程度は患者によって異なっている。乳児では食物の関与が