

Fig. 4 Inhibition assay of hIL-18 by hIL-18BP or anti-hIL-18 mAb. hIL-18 (final concentration 2 ng/ml) was incubated with two-fold dilutions of anti-hIL-18 mAb or hIL-18BP for 1 hour at 37°C. After this incubation, the mixtures were added to KG-1 cells, and after 24 hours hIFN- γ was measured. The stimulation control of hIL-18 (2 ng/ml) was set at 100%, and the percent change was calculated for each concentration of anti-hIL-18mAb or hIL-18BP. Each data point represents an average of triplicate assays. (A) The inhibition curve measured by ELISA. (B) The inhibition curve measured by FLISA. The solid circle shows the inhibition of hIL-18 by hIL-18BP. The solid square shows the inhibition of hIL-18 by anti-hIL-18 mAb.

streptavidin beads and a biotinylated mouse anti-hIFN- γ mAb were used as IFN- γ capture particles and APC conjugated mouse anti-hIFN- γ mAb was used as the IFN- γ detection reagent. Previously, goat anti-mouse IgG (Fc) beads and mouse anti-hIFN- γ mAb have been used as the IFN- γ capture particles and Cy 5.5 conjugated mouse anti-hIFN- γ mAb as the IFN- γ detection reagent. Figure 6 shows our standard curve for IFN- γ estimated IFN- γ values in detail compared with that from the previously proposed FLISA method.

DISCUSSION

When measuring various cytokines, the effect of the environmental temperature is one of the factors influencing inter-experimental accuracy. ELISA requires washing and application of a detection antibody fol-

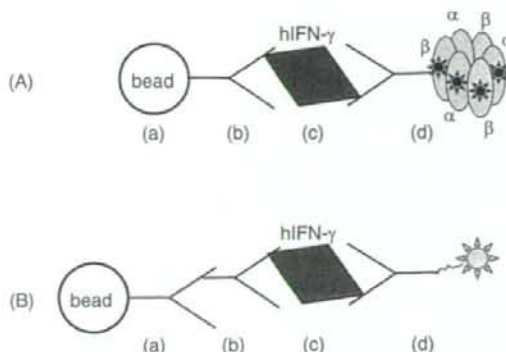


Fig. 5 Schematic diagram of our FLISA method (A) and a previous method (B). (A): (a) streptavidin beads. (b) biotinylated mouse monoclonal anti-hIFN- γ mAb. (c) hIFN- γ sample. (d) APC conjugated mouse monoclonal anti-hIFN- γ mAb beads. (B): (a) goat anti-mouse IgG(Fc) beads. (b) mouse anti-hIFN- γ mAb. (c) hIFN- γ sample. (d) Cy5.5 conjugated mouse anti-hIFN- γ mAb.

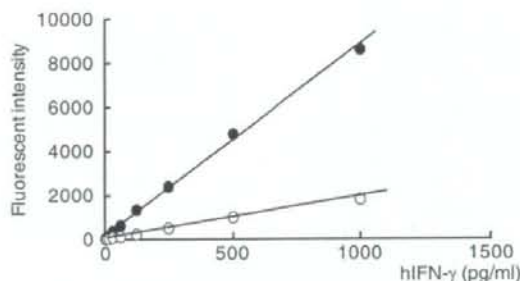


Fig. 6 The standard curve for hIFN- γ obtained with our newly proposed FLISA method (solid circles) and the previously reported FLISA method (open circles). The sensitivity of our method was about four-fold higher than that of the previously reported method.

lowing the first incubation, and washing and application of a detecting reagent following the second incubation. On the other hand, with FLISA, measurements can be performed following the first incubation. In all ELISA steps it is therefore very easy to expose the samples to environmental temperatures. The edge effect, which is the difference in temperature between the outer and inner wells, is therefore one of the factors resulting in inter-experimental errors.^{17,18} Accurate screenings are very much required in working toward drug discoveries.^{19,20}

We used two kinds of mouse hIFN- γ mAb in our FLISA method; one a capture antibody, the other an APC conjugated antibody as a detection antibody. Measurements of hIFN- γ in a previous report used a

goat anti-mouse IgG antibody as the bead-coating antibody and two kinds of mouse anti-hIFN- γ mAb, a capture antibody and a Cy5.5 conjugated antibody (Fig. 5).²¹ The sensitivity of our proposed FLISA method was about four-fold higher than that of previous methods (Fig. 6). That is, the minimum unit for measurement in our method is four times smaller; 0.5 pg/ml/fluorescence (FL) in the previous method by Komatsu *et al.*, 0.125 pg/ml/FL in our method. Therefore, we were able to obtain detailed IFN- γ values. The sensitivity of the FLISA method proposed in this paper allowed the discrimination between differences.

The sensitivity of each method may depend on the structural difference between APC and Cy5.5. One APC molecule binds to one antibody. The APC is a trimer that consists of α and β subunits ($\alpha\beta$)₃. Each subunit has one fluorophore; so as a result an APC conjugated antibody contains six fluorophores (Fig. 5A).²² However, one Cy5.5 binds to one antibody, and the Cy5.5 is a single fluorophore itself. Thus an antibody conjugated Cy5.5 has one fluorophore (Fig. 5B). Although the fluorescent dye/antibody ratio of APC is equal to that of Cy5.5, an APC conjugated antibody has six times as many fluorophores as a Cy5.5 conjugated antibody. The difference in fluorescence intensity may also be a factor increasing sensitivity.

To quantify hIFN- γ in large amounts of sample, we developed a more efficient assay method than conventional ELISA, which can involve many incubation and washing steps, and requires large amounts of antibodies.⁹ In contrast, our FLISA method is a homogeneous bead-based immunoassay that requires no wash steps. Over 100-fold less capture antibody is needed in FLISA than in conventional ELISA.⁷ However, the most striking difference is the time required for the assay. In our study, the occupation time of the FLISA method was about 1 hour, demonstrating that FLISA can be performed in a much shorter time than conventional ELISA, which requires about 5 hours.²³ A minimal time requirement is a crucial factor for applications such as HTS in drug discovery research. FLISA is thus an attractive method as it involves less hands-on time and lower running costs.²¹

In immunological studies using FLISA, measurements of IL-6 and IL-8 and CD3+/CD4+ lymphocyte counts in whole blood have been reported.^{9,24} The bead-based system of the FLISA is readily applicable to any other plate-based assay, such as non-radioactive kinase, phosphatase, and protease assays. A multiplexed bead-based receptor-ligand binding assay has already been demonstrated using FLISA.^{25,26} In addition, FLISA is capable of detecting and quantifying fluorescence on live cells, allowing for such diverse assays as apoptosis and cytotoxicity, and cellular immunoassays, and receptor ligand binding assays.²⁵⁻²⁸ The FLISA system can be adapted for HTS

of large libraries of chemical and natural products, thus having a place in any laboratory that routinely performs multiple, repetitive assays.

REFERENCES

1. Kelso A. Cytokines and their receptors; an overview. *Ther. Drug Monit.* 2000;**22**:40-43.
2. Zhu H, Yang J, Murphy TL *et al.* Unexpected characteristics of the IFN-gamma reporters in non-transformed T cells. *J. Immunol.* 2001;**167**:855-865.
3. Tran EH, Prince EN, Owens T. IFN-gamma shapes immune invasion of the central nervous system via regulation of chemokines. *J. Immunol.* 2000;**164**:2759-2768.
4. Boehm U, Klamp T, Groot M, Howard JC. Cellular responses to interferon-gamma. *Annu. Rev. Immunol.* 1997;**15**:749-795.
5. Ohnishi H, Kato Z, Watanabe M *et al.* Interleukin-18 is associated with the severity of atopic dermatitis. *Allergol. Int.* 2003;**52**:123-130.
6. Nakanishi K, Yoshimoto T, Tsutsui H, Okamura H. Interleukin-18 is a unique cytokine that stimulates both Th1 and Th2 responses depending on its cytokine milieu. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2001;**12**:53-72.
7. Shikano H, Kato Z, Kaneko H *et al.* IFN-gamma production in response to IL-18 or IL-12 stimulation by peripheral blood mononuclear cells of atopic patients. *Clin. Exp. Allergy* 2001;**31**:1263-1270.
8. Kondo N, Matsui E, Kaneko H *et al.* Genetic defects in downregulation of IgE production and a new genetic classification of atopy. *Allergol. Int.* 2004;**53**:77-85.
9. Swartzman EE, Miraglia SJ, Mellentin-Michelotti J, Evangelista L, Yuan PM. A homogeneous and multiplexed immunoassay or high-throughput screening using fluorometric microvolume assay technology. *Anal. Biochem.* 1999;**271**:143-151.
10. Kato Z, Jee J, Shikano H *et al.* The structure and binding mode of interleukin-18. *Nat. Struct. Biol.* 2003;**10**:966-971.
11. Omoya K, Kato Z, Matsukuma E *et al.* Systemic optimization of active protein expression using GFP as a folding reporter. *Protein Expr. Purif.* 2004;**36**:327-332.
12. Li A, Kato Z, Ohnishi H *et al.* Optimized gene synthesis and high expression of human interleukin-18. *Protein Expr. Purif.* 2003;**32**:110-118.
13. Konishi K, Tanabe F, Taniguchi M *et al.* A simple and sensitive bioassay for the detection of human interleukin-18/interferon- γ -inducing factor using human myelomonocytic KG-1 cells. *J. Immunol. Methods* 1997;**209**:187-191.
14. Wu C, Sakorafas P, Miller R *et al.* IL-18 receptor beta-induced changes in the presentation of IL-18 binding sites affect ligand binding and signal transduction. *J. Immunol.* 2003;**170**:5571-5577.
15. Okamura H, Tsutsui H, Komatsu T *et al.* Cloning of a new cytokine that induces IFN- γ production by T-cells. *Nature* 1995;**378**:88-91.
16. Ushio S, Namba M, Okura T *et al.* Cloning of the cDNA for human IFN- γ -inducing factor, expression in *Escherichia coli*, and studies on the biologic activities of the protein. *J. Immunol.* 1996;**156**:4274-4279.
17. Oliver DG, Sanders AH, Hogg RD, Hellman JW. Thermal gradients in microtitration plates. Effects on enzyme-linked immunoassay. *J. Immunol. Methods* 1981;**42**:195-201.
18. Shekarchi IC, Sever JL, Lee YJ, Castellano G, Madden DL. Evaluation of various plastic microtiter plates with

- measles, toxoplasma, and gamma globulin antigens in enzyme-linked immunosorbent assays. *J. Clin. Microbiol.* 1984;19:89-96.
19. Matthieu S, Bruce MR, Sharmistha D *et al.* Discovery of diverse thyroid hormone receptor antagonists by high-throughput docking. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2003; 100:7354-7359.
 20. Morokata T, Ida K, Yamada T. Characterization of YM-90709 as a novel antagonist which inhibits the binding of interleukin-5 to interleukin-5 receptor. *Int. Immunopharmacol.* 2004;4:873-883.
 21. Komatsu N, Shichijo S, Maeda Y, Itoh K. Measurement of interferon- γ by high-throughput fluorometric microvolume assay technology system. *J. Immunol. Methods* 2002; 263:169-176.
 22. Brejc K, Ficner R, Huber R, Steinbacher S. Isolation, crystallization, crystal structure analysis and refinement of allophycocyanin from the cyanobacterium *Spirulina platensis* at 2.3Å resolution. *J. Mol. Biol.* 1995;249:424-440.
 23. Ölschläger P, Srikant-lyer S, Lange S, Schmitt J, Schmid RD. Fluorophor-linked immunosorbent assay; a time- and cost-saving method for the characterization of antibody fragments using a fusion protein of a single-chain antibody fragment and enhanced green fluorescent protein. *Anal. Biochem.* 2002;309:27-34.
 24. Dietz IJ, Dubrow RS, Manian BS, Sizto NL. Volumetric capillary cytometry; a new method for absolute cell enumeration. *Cytometry* 1996;23:177-186.
 25. Melletti-Michelotti J, Evangelista LT, Swartzman EE, Miraglia SJ, Werner WE, Yuan PM. Determination of ligand binding affinities for endogenous seven-transmembrane receptors using fluorometric microvolume assay technology. *Anal. Biochem.* 1999;272:182-190.
 26. Martens C, Bakker A, Rodriguez A *et al.* A generic particle-based nonradioactive homogeneous multiplex method for high-throughput screening using microvolume fluorometry. *Anal. Biochem.* 1999;273:20-31.
 27. Miraglia S, Swartzman EE, Melletti-Michelotti J *et al.* Homogeneous cell- and bead-based assays for high throughput screening using fluorometric microvolume assay technology. *J. Biomol. Screen* 1999;4:193-204.
 28. Lee JY, Miraglia S, Yan X *et al.* Oncology drug discovery applications using the FMAT 8100 HTS system. *J. Biomol. Screen* 2003;8:81-88.

LETTER TO THE EDITOR

Prevalence of atopic dermatitis determined by clinical examination in Japanese adults

Dear Editor,

Atopic dermatitis (AD) is an inflammatory skin disease that is characterized by pruritic and eczematous lesions persisting chronically. Studies on the prevalence of AD have produced widely varying figures which may be due to several factors such as subjects' age, their community and the investigative methodology. There have been numerous studies on the prevalence of AD in children and adolescents, however, there have been few studies on AD in adults.^{1–5} Furthermore, most of these studies were based on hospital patient records^{1,2} or questionnaires.^{2,3,5} To the best of our knowledge, there has been no study of the prevalence of AD conducted by clinical examination in the general adult Japanese population. The objective of this study was to evaluate the prevalence of AD based on regular health check-ups by dermatologists in Japanese adults.

The target population was government officials visiting the Health Service Center of Tokyo University for annual health check-ups in September 2004. Permission was obtained from the Board of the Health Service Center of Tokyo University. The government officials were told the purpose of the study, and those who granted consent participated in this study. AD was diagnosed by experienced dermatologists based on the Japanese Dermatological Association criteria for the disease.⁶ The severity of AD was graded as mild, moderate, severe or very severe according to the following criteria:⁷ (i) mild, skin involvement of mild eruption only; (ii) moderate, <10% surface area involvement of eruption with severe inflammation (severe eruption); (iii) severe, 710% but <30% skin involvement of severe eruption; and (iv) very severe, >70% of body involvement of severe eruption. The χ^2 test was used to analyze the results, and $P < 0.05$ was considered statistically significant.

A total of 2123 (1220 men and 903 women) officials were examined in this study. The average

age was 38.8 ± 10.4 years (men: 39.6 ± 10.5 ; women: 37.7 ± 10.4) ranging 20–69 years. The prevalence of AD was 6.9% overall, and 9.8%, 8.7%, 4.4% and 2.6%, respectively, for those in their 20s, 30s, 40s and 50s/60s (Table 1). The prevalence of 30s was significantly higher than that of 40s ($P < 0.0001$). The prevalence of women was higher than that of men overall (9.3% vs 5.1%, $P < 0.001$), especially in 20s (13.1% vs 5.7%, $P < 0.05$) and 30s (11.5% vs 6.9%, $P < 0.05$). Table 2 depicts the severity of AD. Overall, 76.7%, 18.5%, 3.4% and 1.4% of those afflicted were in the mild, moderate, severe and very severe groups, respectively. There was no severe or very severe AD in those beyond their 40s, nor was there any very severe AD in men.

This is the first study of the prevalence of AD determined by clinical examination in the general adult Japanese population. In 1999, Plunkett *et al.* reported the prevalence of AD based on clinical examination by dermatologists in adults in central Victoria, Australia.⁴ A total of 1457 people (670 men and 787 women) whose ages ranged 20–94 years were examined in their study. The prevalence of AD was 6.9% overall, and 5.7% and 8.1%, respectively, for men and women. There was a clear age-related variation: the prevalence was approximately 10%, 8%, 7%, 3%, 2%, respectively, for men in their 20s, 30s, 40s, 50s and 60s, and 22%, 13%, 7%, 7%, 2%, respectively, for women in their 20s, 30s, 40s, 50s and 60s. They classified AD into three categories: mild, moderate and severe. Of those with the disease, 82.8% were classified as being mild, 14.6% moderate, and 2.6% severe. Interestingly, their results and ours suggested the same tendency: (i) the overall prevalence of adult AD was approximately 7%; (ii) the prevalence of women was higher than that of men; (iii) the prevalence decreased with age; and (iv) approximately 80% of AD cases were in the mild group.

Correspondence: Hidehisa Saeki, M.D., Department of Dermatology, Faculty of Medicine, University of Tokyo, Hongo 7-3-1, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8655, Japan. Email: saeki-der@h.u-tokyo.ac.jp

Table 1. Prevalence of atopic dermatitis (AD) determined by clinical examination

Age groups	AD patients			Number of participants			Prevalence (%)		
	Men	Women*	Total	Men	Women	Total	Men	Women	Total
20s	10	29	39	176	221	397	5.7	13.1	9.8
30s	38	41	79	552	355	907	6.9	11.5	8.7
40s	10	7	17	226	164	390	4.4	4.3	4.4
50s/60s	4	7	11	266	163	429	1.5	4.3	2.6
Total	62	84	146	1220	903	2123	5.1	9.3	6.9

Table 2. Severity of atopic dermatitis determined by clinical examination

Age groups	Number	Mild (%)	Moderate (%)	Severe (%)	Very severe (%)
20s	39	76.9	17.9	2.6	2.6
30s	79	72.2	21.5	5.1	1.3
40s	17	82.4	17.6	0.0	0.0
50s/60s	11	100.0	0.0	0.0	0.0
Genders					
Men	62	75.8	21.0	3.2	0.0
Women	84	77.4	16.7	3.6	2.4
Total	146	76.7	18.5	3.4	1.4

In 2003, Muto *et al.*³ reported the prevalence of adult AD in Japan using questionnaires of the UK Working Party's diagnostic criteria.⁸ The subjects of their study were mostly government officials or their family members visiting Toranomon Hospital in Tokyo for annual health check-ups. Questionnaires completed by 10 762 persons (8076 men and 2686 women) aged 30 years or above (30s, 40s, 50s and older than 60s) were analyzed. The point prevalence of AD was 2.9%, and no significant statistical differences were observed between the sexes or among age groups within each sex.³ The discrepancy between their results and ours is mainly due to the difference of investigative methodology. Although the number and community of the subjects in this study are limited, the result suggests that AD is one of the most common skin diseases not only in children and adolescents but also in adults especially in their 20s and 30s. It will be necessary to examine a large number of the adult populations in various communities in order to evaluate more precisely the prevalence of AD in Japanese adults.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank Prof. Teruhiko Toyooka and Dr Junichi Suzuki in the Health Service Center of Tokyo University for their approval and assistance of this study. This work was supported by Health Science Research Grants from the Ministry of Health, Welfare and Labor of Japan.

Hidehisa SAEKI, Yuichiro TSUNEMI, Hideki FUJITA,
Shinji KAGAMI, Kiyoo SASAKI, Hanako OHMATSU,
Aya WATANABE, Kunihiko TAMAKI

Department of Dermatology, Faculty of Medicine, University of Tokyo, Tokyo, Japan

REFERENCES

- Kimura Y, Takagi Y, Fukushi G. A statistical study of atopic dermatitis in the first outpatients at the dermatologic clinic in Aomori Prefectural Hospital, during the last 27 years. *J Aomori Prefect Cent Hospital* 1994; **39**: 123-129 (in Japanese).
- Yoshikawa K, Aoki T, Tezuka T *et al.* The report of the survey on severe adult atopic dermatitis in Osaka Prefecture. *Skin Reserch Suppl* 1996; **38**: 1-70 (in Japanese with English abstract).

- 3 Muto T, Hsieh SD, Sakurai Y *et al.* Prevalence of atopic dermatitis in Japanese adults. *Br J Dermatol* 2003; **148**: 117-121.
- 4 Plunkett A, Merlin K, Gill D, Zuo Y, Jolley D, Marks R. The frequency of common nonmalignant skin conditions in adults in central Victoria, Australia. *Int J Dermatol* 1999; **38**: 901-908.
- 5 Dotterud LK, Falk ES. Atopic disease among adults in Northern Russia, an area with heavy air pollution. *Acta Derm Venereol* 1999; **79**: 448-450.
- 6 Tagami H. Japanese Dermatological Association Criteria for the diagnosis of atopic dermatitis. *J Dermatol* 1995; **22**: 966-967.
- 7 Yamamoto S. A guideline for the treatment of atopic dermatitis. *Jpn J Clin Exp Med* 2002; **79**: 211-213 (in Japanese).
- 8 Williams HC, Burney PGJ, Pembroke AC, Hay RJ. The U.K. Working Party's diagnostic criteria for atopic dermatitis. III. Independent hospital validation. *Br J Dermatol* 1994; **131**: 406-416.

総説

アトピー性皮膚炎の学童におけるシャワー浴の効果

望月 博之、森川 昭廣

群馬大学大学院小児生体防御学

key words: アトピー性皮膚炎、シャワー浴、スキンケア、学童、学校生活

要約

最新の治療法をもってしても、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。この原因のひとつに患児が学校で体育や遊戯をすることにより、汗や埃による刺激から皮膚の痒みが増し、掻破を繰り返すことが推測される。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の効果を検討した。シャワー浴は小学校の行事を考え、5-6月より6-8週間、ウィークデーの昼休みに連続して行い、シャワー浴開始2週間前から中止後まで、皮膚所見による評価や保護者による評価による効果判定を定期的に行った。シャワー浴はほぼ全例で遂行でき、アトピー性皮膚炎の改善がみられた。悪化した症例はみられず、シャワー浴後の養護教諭や保護者の印象も良好であったため、小学校でのシャワー浴は学童のアトピー性皮膚炎の改善に有意義であると考えられた。今後の課題は、シャワー浴によるスキンケアを如何に小学校の生活習慣として根付かせるかという点にある。

1. はじめに

学童のアトピー性皮膚炎では、多くの患児がステロイドを中心とした外用薬による治療を行なっているが、しばしば治療に抵抗し、難治化する傾向がみられる。直接的な痒みによる苦痛のみならず、年齢的にも皮膚炎の局面が心理的な負担となるため、確固とした効果的治療が望まれている疾患である。

学童のアトピー性皮膚炎が難治化する一因として、日常生活の中で被る汗や埃、日光による刺激などにより皮膚の痒みが増し、掻破を繰り返すようになることが推測されている¹⁾。特に、汗による痒みの悪化は患者のみならず保護者も指摘するところであり、小学校に入学後、自宅でのスキンケアが継続できなくなつてから、アトピー性皮膚炎が悪化したと訴える保護者も少なくない。

これまでに、アトピー性皮膚炎の治療にスキンケアが有用であることは重ねて報告されていることから^{2,3)}、小学校でのシャワー浴が、学童のアトピー性皮膚炎の管理、治療に有意義である可能性は十分に考えられる。しかしながら、その実際について、すなわち学童の日常生活と積極的なスキンケアに関連してのevidence basedな方法や指導

の報告は極めて少ない。さらに、スキンケア自体の有効性を示す明確な論文もない。今回、患児の汗や汚れを速やかに洗い流し、直接的、間接的な皮膚の傷害を避けることの有用性を、小学校でのシャワー浴を用いたスキンケアの検討を中心に述べる。

2. アトピー性皮膚炎と悪化因子

(1) 日常生活での悪化因子を考える

今回のシャワー浴の検討の前に、我々は小児期に群馬県内の病院に入院していた青年期～成人のアトピー性皮膚炎の患者を対象として、アトピー性皮膚炎と悪化因子に関するアンケート調査を行なった。対象は48名(17-39才、平均年齢22.0才、男:女=27:21)、アトピー性皮膚炎の発症年齢は1才までが45%、6才までが84%であった。「アトピー性皮膚炎の初期の悪化因子として何が考えられるか」という問に対し、鶏卵(27名)、牛乳(21名)について汗(17名)との回答があった。一方、「現在、悪化因子として何が考えられるか」という問いに対して、汗と答えたものが17名と最も多く、悪化因子としての汗は重要であると思われた(図

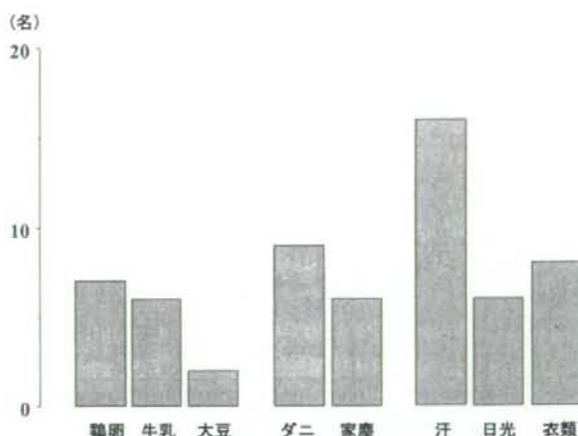


図1 アトピー性皮膚炎持続例の悪化因子

1)。この結果から、思春期以降では、アトピー性皮膚炎の悪化因子として汗は重要であることが推測された。

(2) 汗による悪化の機序とDanger仮説

アトピー性皮膚炎の基本的な病態として、皮膚の機能異常、すなわち、皮膚の保湿性やバリア機構の異常が指摘されており⁴⁵⁾、近年、遺伝子的解析によるアトピー性皮膚炎の成因を検討した報告も多い^{6,7)}。一方、アトピー性皮膚炎の発症、悪化に皮膚に対する刺激が関与することはこれまでの多数の報告から明らかで、この一つであるアレルギー反応については、室内環境におけるアレルゲン対策を行うことにより、アトピー性皮膚炎が改善することからも証明されている⁸⁻¹⁰⁾。さらに外的刺激として、皮膚局所における感染や搔破の影響が考えられているが¹¹⁾、学童期のアトピー性皮膚炎の治療において、搔破の問題は大きい。アトピー性皮膚炎特有の激しい痒みから生じる搔破の行為は、さらに痒みをもたらすと考えられるが、痒みの悪化要因として、学童が日常生活の中で被る汗や日光の刺激が推測されている^{12,13)}。

近年、汗とアトピー性皮膚炎の悪化に関して、Danger仮説が注目されている¹⁴⁾。これは、汗を含めた自己成分の刺激因子(Dangers)が、従来の特異的IgE抗体に依存する即時型アレルギー反応を介せず、直接的に皮膚の樹状細胞を刺激すると考えられている。結果として、活性化した樹状細胞からの刺激を受けて、T細胞も活性化され、一連のアトピー性皮膚炎の悪化に関連した反応が引き

起こされる(図2)。このDangersとして、核蛋白のHMGB1、Purine代謝物として、尿酸、ATP、アデノシンが考えられている¹⁵⁾。汗の組成を考えた場合、その主要な成分は、尿酸、アンモニアなどの細胞代謝における老廃物であり、かつ、分泌後、汗は皮膚の上で濃縮化される可能性が大きい。ため、「汗をかいた後、皮膚が痒くなる」という患児の訴えは、納得のいくものである。さらに言えば、アトピー性皮膚炎の患者においては皮膚の透過性の亢進が指摘されている点である。水分を喪失しやすいことは逆に透過性の亢進も推測され、汗に関連したDangersを、皮膚に容易に取り込んでしまう可能性も大きい。この点については、現在、アトピー性皮膚炎患児における皮膚の易透過性、易浸透性として、客観的指標の開発を含め、検討中である。

3. 小学校におけるシャワー浴の検討

これまでの検討から、我々は学童のアトピー性皮膚炎の悪化因子として汗や汚れに注目したが、学童の日常生活と積極的なスキンケアに関連してのevidence basedな方法や指導の報告は極めて少ない。このため、スキンケアの有用性を改めて検討することを計画した。すなわち、平成8年から長野県の1つの小学校で¹⁶⁾、平成15年からは群馬県の7つの小学校で¹⁷⁾、小学校に設置された温水シャワーを利用し、患児の汗や汚れを速やかに洗い流す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の検討を計画した。

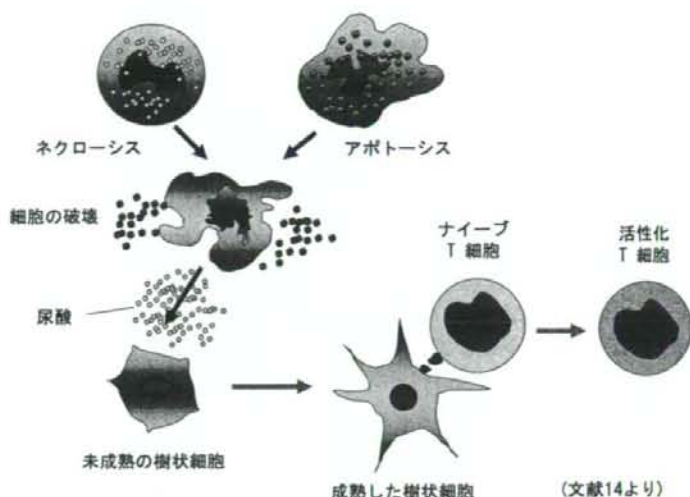


図2 Danger 仮説と尿酸

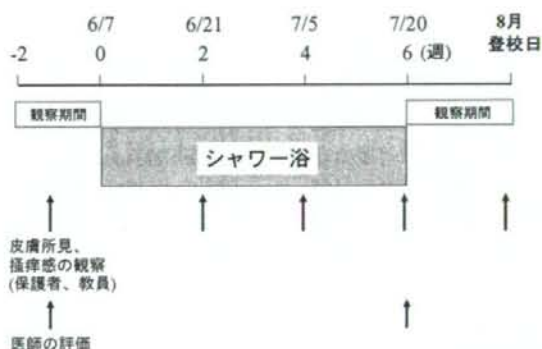


図3 平成16年度のシャワー浴の計画

【方法】

対象者は、過去2カ月以上、症状が安定しているアトピー性皮膚炎の小児で、家族がシャワー浴によるスキンケアの希望のあった児童である。長野県では延べ20名(男12名、女8名、平均年齢8.3才)、群馬県では述べ54名(男31名、女23名、平均年齢8.8才)である。アトピー性皮膚炎の診断は、これまでの報告をもとに、痛痒、特徴的な皮疹の分布、6カ月以上の慢性の経過、アトピーの家族歴、既往歴から診断した¹⁸⁾。シャワー浴は、学内の温水シャワーを用いて、6月より6週間、ウィークデーの昼休みに行った。シャワー浴の開始前から中止後約1カ月に、皮膚所見による評価

や保護者による評価を行なった(図3)。皮膚所見の評価は、遠藤らによる皮膚所見の評価法を一部改変した症状スコアにより行った⁸⁾。すなわち、全身を25のブロックに分け、各ブロックの皮膚所見の程度により、皮疹がみられなければ0点、局面にびらんや苔癬化がみられたり掻破の程度が強い場合は2点、その中間を1点とした。さらに、痒みや睡眠障害などの保護者による評価を、たいへん良くなった(優良)、良くなった(良)、変わらない(不変)、悪くなった(悪化)、たいへん悪くなった(最悪)の5段階の評価を併せて行った。毎回の皮膚所見の記載は、シャワー浴を行う養護教諭のグループが行い、点数評価は医師のグループが行っ

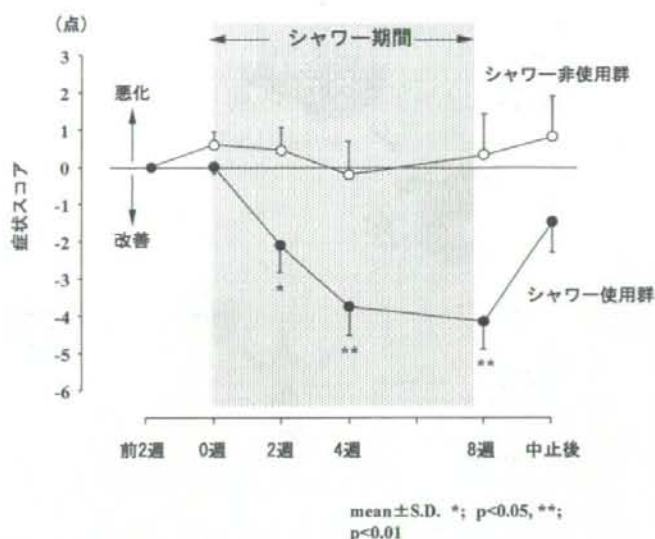


図4 長野県でのシャワー浴と症状スコアの推移のまとめ

た。

今回の検討の主旨、方法については、保護者を対象とした説明会やパンフレットにより説明し、口頭にて同意の確認を得たのち施行した。シャワー浴の効果判定に限った検討であることを参加する家族に理解させ、原則として観察期から検討終了まで、外用薬、内服薬の使用法の変更は行わないこと、シャワー浴後に外用薬の使用は行わないことを確認した。対象の児の日常生活での周辺環境、室内環境に著しい変更があれば申告してもらうことも指導した。検者側では、患者自身の精神的な負担を常に考慮し、シャワー浴の継続を決定することとした。対象となる児の観血的な検討についての同意は得られなかった。なお、対象の中に、これまでにウィークデーの昼休みにシャワー浴をするものはいなかった。

統計学的検討として、まず Kruskal-Wallis 法により複数間での有意差の存在を確認したのち、Mann-Whitney U-試験により2者間での有意差を求めた。危険率が0.05以下を有意とみなした。

【結果】

長野県では20名中14名(男7名、女7名)がシャワー浴を遂行できた。シャワー浴が最初からできなかった患児延べ6名をコントロールとして比較したが、シャワー浴が行えた全例でアトピー性皮膚炎の改善がみられた(図4)。群馬県では54名

中53名(男31名、女23名)が遂行でき、アトピー性皮膚炎の有意な改善も施行例の全例でみられた(図5)。効果は2週間目からみられ、4週、6週と、改善は増す傾向にあった。図6に、アトピー性皮膚炎の改善度を開始時点症状スコアを0として考えた平均値の推移を示したが、開始前値から、2週目、4週目、6週目で有意な減少が認められた(それぞれの危険率; $p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.001$ 、図6)。悪化した症例はみられず、養護教諭や保護者の印象も良好であった(表1)。

なお、平成15-17年度の群馬県内での検討は、厚生労働科学研究補助金、免疫アレルギー疾患予防治療研究事業(主任研究者、千葉大学、河野陽一)として行なった。

4. 考察

我々の10年余りの検討から、学童のアトピー性皮膚炎の悪化因子として汗が重要であり、その治療に、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。これは、学童期のアトピー性皮膚炎の治療を考える上で重要な結果と思われた。

アトピー性皮膚炎は周知のごとく、苦痛を伴う慢性疾患である。昼夜、持続する痒みという堪え難い苦痛だけでなく、体表という視覚的に明らかな臓器の異常は、いかほどの苦痛を強いるものか、患者でなければ理解できないに違いない。まして

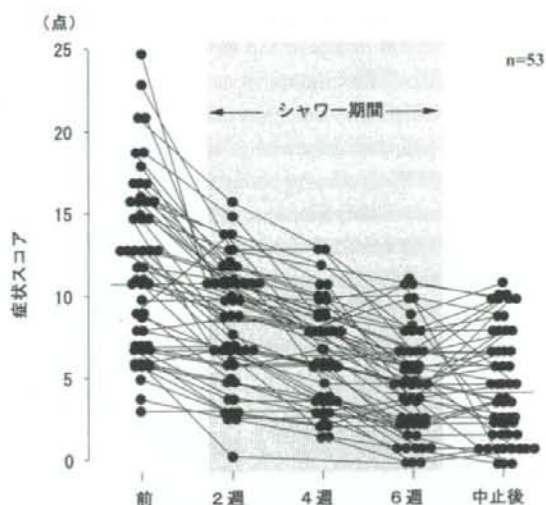


図5 群馬県でのシャワー浴と症状スコアの推移（平成16,17年度）

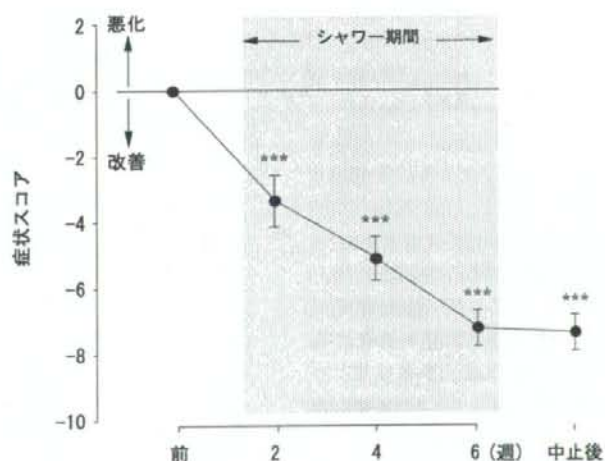


図6 群馬県でのシャワー浴と症状スコアの推移（平均値）のまとめ

小児では、さらに多感な年齢であれば、医療人としては誰しも、一刻も早い改善に尽力したいと願うはずである。加えて、近年におけるヒートアイランド現象とそれに伴う高温による不快感は、都市部だけでなく、広く日本中の小学生が授業中に被っている問題である。アトピー性皮膚炎の学童では、これにさらに痒みが増え、QOLを著しく低下させることも憂慮すべきであろう。

これまでにアトピー性皮膚炎の治療にスキンケアが有用であることは重ねて報告されてきたが、

学童の日常生活と積極的なスキンケアに関連しての指導の報告は極めて少ない。我々の検討から、小学校の温水シャワーを利用し、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ことが証明できたと考えられた。年齢的にも、学童が皮膚のリモデリングに至る過程を改善できる最後のチャンスとも考えられるため、難治と考えられるアトピー性皮膚炎の治療に対する新しいアプローチとしての意義は大きいと

表1 保護者の意見(平成17年度)

No.	皮膚所見	痒み	シャワーで変化あったか	小学校のシャワーについて
1 No小	優良	優良	痒みが改善、楽そうである	大変良い、続けて欲しい
2	良	良	痒みが改善、薬がいなくなった	薬がいらない、続けて欲しい
3	良	良	痒みが改善、止めると悪化	大変良い、続けて欲しい
4	良	優良	痒みが改善	感謝する
5 To小	優良	良	痒みが改善	夏も続けて欲しい
6	良	良	家でもシャワーを行うようになった	良くなった、続けて欲しい
7	不変	良	痒みが改善、授業に集中できる	続けて欲しい
8	良	良	掻きむしることがなくなった	大変良い、たくさんの子にも機会を
9	良	良	痒みが改善	良いことである、続けて欲しい
10	良	良	痒みが改善、楽しい様子、積極的	感謝している、来年も続けたい
11 Ka小	良	良	痒みが改善、集中力ができた	効果に驚く、導入して欲しい
12	良	良	掻かなくなった	良い、続けて欲しい
13	良	良	掻いてほしいと言わなくなった	やってよかった
14	優良	良	良いと思う	宜しく願う
15	良	良	痒みが改善した	大変良い、秋も続けたい
16	良	良	特になし	あせもが少ない、続けて欲しい
17 To小	優良	良	体を清潔に保つようになった	とても良い、さっぱりする
18 Ki小	良	優良	痒み改善、掻かなくなった、良く寝る	感謝する、シャワーをもう一台
19	良	良	気持ちがいい、シャワーが好きになった	早い時期から続けて欲しい
20	不変	不変	特になし	シャワーは良いが薬も必要
21	優良	優良	掻かなくなった、シャワーばんざい、魔法みたい	考えもつかなかった、学校に感謝、うれしい
22	良	良	(無記入)	ありがたい、皆できるように
23	良	良	掻かなくなった	見た目に著しく改善、続けて欲しい
24 Mi小	良	良	特にわからない	昼休み以外に
25	良	良	学校でシャワーは最高、痒みが改善	アトピーの子だけ特別と言われないか
26	良	良	痒みが改善した	今後も続けて欲しい
27 Fu小	優良	良	寝やすくなった、掻くことが減った	夏の間は継続を
28	良	良	掻くことが減った、気持ちがいい	続けて欲しい、終了で悪化
29	良	良	特になし	痒みが改善、今年の夏が一普通ごしやすい
30	良	良	特になし	シャワーは気持ちがいい
31	良	良	薬が減った、掻くことが減った	本人もすすんで、また、行いたい

思われる。

また、このような検討から、小学校でアトピー性皮膚炎のスキンケアを習慣づけることにより、患児だけでなくその家族も、アトピー性皮膚炎の治療を理解し、家庭でも積極的に管理、治療に取り組む姿勢を培うことができるようになる可能性が考えられる。シャワー浴に対して、保護者の理解は総じて良好で、開始当初から期待も大きく、結果についても満足しているとのコメントが多かった。本邦の報告では、学童のアトピー性皮膚炎の罹患率は1985年に15.0%、1993年では24.1%で、その後、高率のまま横ばいとなっている¹⁹⁾。この対策として、小学校でアトピー性皮膚炎のスキンケアを習慣づけることは望ましいと思われた。今後、今回の結果を踏まえて、症例や施設を増やし、学童のアトピー性皮膚炎のスキンケアの検討を押し進めたいと考える。

一方、小学校でスキンケアを行うことの問題点として、温水シャワーの設置の必要性だけでなく、シャワー浴を指導する関係者の日常業務への支障が明かとなった。シャワーによるスキンケアが、どの小学校でも直ちに施行可能というわけではな

く、さらにシャワー浴のあと、軟膏療法が行えれば理想的なアトピー性皮膚炎の治療が可能であるが、これらの治療的ケアを小学校で行うにあたっては、校医、さらには市町村、または県や国の行政の理解が必要である。実際、今回の我々の検討を行なう前に、県の保健課からはじまり、県の教育委員会、市町村の自治体、医師会、校長会、校医の先生方、それから各小学校、保護者会に出向き、理解を求めるという手順が必要とされた。アトピー性皮膚炎という難治性疾患の治療を進展させるにあたって、患児を取り巻く生活環境を根本から改善する姿勢で取り組まなければならないことは明白である。

アトピー性皮膚炎はあまりにもポピュラーな疾患である。しかしながら、多くの研究者が高度な技術により、数多のメカニズムの異常を指摘してきたにもかかわらず、未だ、民間治療が横行しているのが現状である。これには、治療のエビデンスを少しづつでも重ねていくという堅実な試みに目を向けるより、まず、思い込みでもよいから、その場の改善を優先したいという患者心理があるのかもしれない。いずれにしてもアトピー性皮膚

炎は、小児科と皮膚科の狭間に立ったまま、難治の疾患に取り組む医療従事者に、治療だけでなく、医療そのものの在り方や、医療人個人の疾病に対する姿勢や熱意を声高に問い続けていることに違いはない。

5. 文献

- 1) 青木敏之、アトピー性皮膚炎とかゆみ、医学のあゆみ、197: 605-608, 2001
- 2) Hanifin JM, Tofte SJ. Patient education in the long-term management of atopic dermatitis. *Dermatol Nurs* 11: 284-289, 1999
- 3) 宮地良樹、スキンケアとステロイド外用薬、アレルギー、49:611-614, 2000
- 4) Shahidullah M, Raffle EJ, Rimmer AR, Frain-Bell W. Transepidermal water loss in patients with dermatitis. *Br J Dermatol* 81:722-30, 1969
- 5) Gelmetti C. Skin cleansing in children. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 15 (Suppl): 12-15, 2001
- 6) Walley AJ, Chavanas S, Moffatt MF, Esnouf RM, Ubhi B, Lawrence R, Wong K, Abecasis GR, Jones EY, Harper JI, Hovnanian A, Cookson WO. Gene polymorphism in Netherton and common atopic disease. *Nat Genet* 29:175-8, 2001
- 7) Nishio Y, Noguchi E, Ito S, Ichikawa E, Umebayashi Y, Otsuka F, Arinami T. Mutation and association analysis of the interferon regulatory factor 2 gene (IRF2) with atopic dermatitis. *J Hum Genet* 46: 664-7, 2001
- 8) 遠藤薫、吹角隆之、足立準、小嶋益子、青木敏之、吉田政弘、森田和矢、成隆光、辻野守典、アトピー性皮膚炎におけるダニ除去の効果の判定(二重盲検試験)、アレルギー、46:1013-1024, 1997
- 9) Tan BB, Weald D, Strickland I, Friedmann PS. Double-blind controlled trial of effect of housedust-mite allergen avoidance on atopic dermatitis. *Lancet* 347: 15-18, 1996
- 10) McNally NJ, Williams HC, Phillips DR. Atopic eczema and the home environment. *Br J Dermatol* 145: 730-736, 2001
- 11) Leung DY. Atopic dermatitis: The skin as a window into the pathogenesis of chronic allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 96: 302-318, 1995
- 12) Leung DY, Bieber T: Atopic dermatitis. *Lancet* 361:151-60, 2003
- 13) 川本知江、吉池高志、相川洋介、小川秀興、アトピー性皮膚炎患者における皮膚の光線過敏症について、日本皮会誌、102: 1559-1561, 1992
- 14) Shi Y, Evans JE, Rock KL. Molecular identification of a danger signal that alerts the immune system to dying cells. *Nature* 425: 516-521, 2003
- 15) 菅野雅元、劉 蘭々、高路 修、茂久田翔、山本昇壮、菅野理恵子、組織障害とアレルギー: Danger 仮説と自然・獲得免疫系、日本小児アレルギー学会誌19:184-8, 2005
- 16) 望月博之、森川昭廣: 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、日本小児科学会誌、107: 1342-6, 2003
- 17) 望月博之、森川昭廣: 厚生労働科学研究補助金、免疫アレルギー疾患予防治療研究事業、平成17年度研究報告書、アトピー性皮膚炎患者における小学校でのシャワー効果の解析、pp46-51, 2005
- 18) 川島眞、瀧川雅浩、中川秀己、古江増隆、飯島正文、飯塚一、伊藤雅章、塩原哲夫、竹原和彦、玉置邦彦、宮地良樹、橋本公二、吉川邦彦、日本皮膚科学会編「アトピー性皮膚炎ガイドライン」、日皮会誌、110:1099-1104, 2000
- 19) Yura A, Shimizu T. Trends in the prevalence of atopic dermatitis in school children: longitudinal study in Osaka Prefecture, Japan, from 1985 to 1997. *Br J Dermatol* 145: 966-73, 2001

Effect of Shower Bath in School Children with Atopic Dermatitis

Hiroyuki Mochizuki, M.D., Akihiro Morikawa, M.D.

Gunma University, Graduate School of Medicine

Department of Pediatrics and Developmental Medicine

Showa-machi 3-39-15, Maebashi, Gunma, Japan 371-8511



Question

シャワー浴の効果は？

アトピー性皮膚炎の増悪をシャワー浴は抑制しますか？

望月博之，森川昭廣

群馬大学大学院医学系研究科小児生体防御学

Answer

乳幼児と比較して，学童のアトピー性皮膚炎はしばしば治療に抵抗し，難治化する傾向がみられます．この難治化する一因として，日常生活の中で被る汗や埃，日光による刺激などにより皮膚の痒みが増し，掻破を繰り返すようになることが推測されています¹⁾．これまでにわれわれは，小児期に群馬県内の病院に入院していた17～39歳(平均年齢22.0歳)のアトピー性皮膚炎の患者さんを対象として，アトピー性皮膚炎の悪化因子に関するアンケート調査を行いました．「現在，悪化因子として何が考えられるか」という質問に，「汗が原因である」と答えたものが最も多く，対象の48名中17名

(35.4%)でした(図1)．このような汗による痒みの悪化は患者さんのみならず保護者も指摘するところで，小学校に入学してから自宅でのスキンケアが継続できなくなり，アトピー性皮膚炎が悪化したと訴える保護者は少なくなりません．

アトピー性皮膚炎の基本的な病態として，皮膚の機能異常，すなわち，皮膚の保湿性やバリアー機構の異常が指摘されていますが，アトピー性皮膚炎の発症，悪化には，皮膚に対する刺激が関与することはこれまでの多数の報告から明らかです．前述のごとく，アトピー性皮膚炎特有の激しい痒みの原因として，われわれは

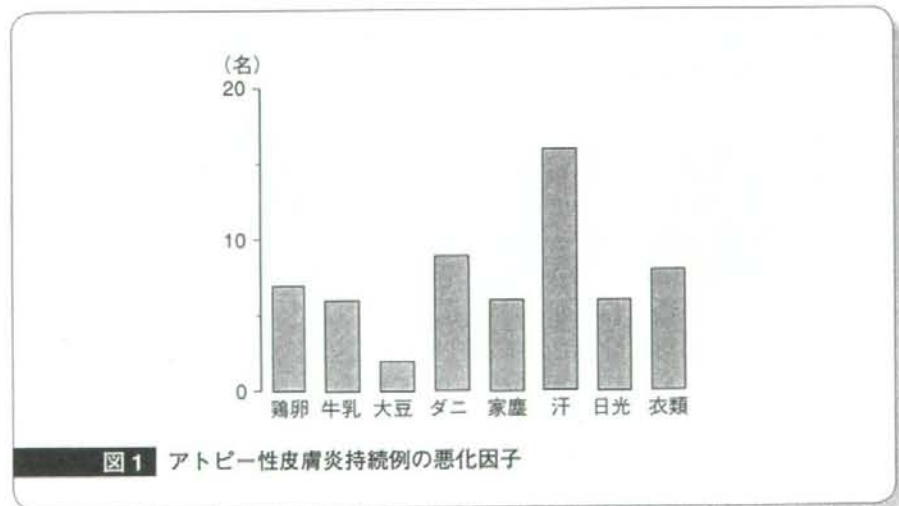


図1 アトピー性皮膚炎持続例の悪化因子

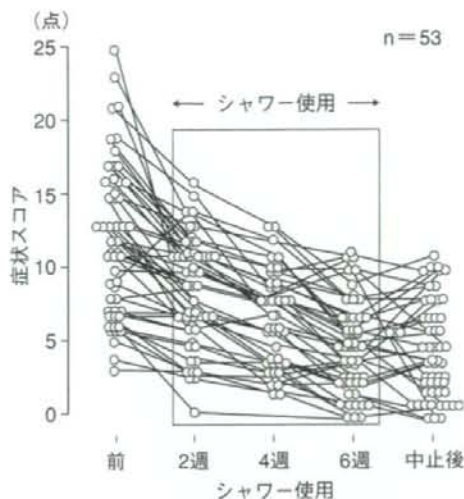


図2 シャワー浴による各小児の症状スコアの推移

汗の影響を考えていますが、近年、汗とアトピー性皮膚炎の悪化の関連を考えるにあたり、**Danger 仮説**が注目されています²⁾。これは、汗を含めた自己成分の刺激因子(Dangers)が、アトピー性皮膚炎の悪化に関連した一連の反応を引き起こすという仮説ですが、この刺激因子として、Purine 代謝物である尿酸が考えられています。汗の組成を考えた場合、その主要な成分は、尿酸、アンモニアなどの細胞代謝における老廃物であり、かつ、分泌後、汗は皮膚の上で濃縮化される可能性が大きいので、「汗をかいた後、皮膚が痒くなる」という患児の訴えは、納得のいくものと思われます。

これまでに、アトピー性皮膚炎の治療にスキンケアが有用であることは重ねて報告されていることから³⁾、小学校でのシャワー浴が、学童のアトピー性皮膚炎の管理、治療に有意義である可能性は十分に考えられるものです。しかしながら、学童の日常生活と積極的なスキンケアに関連しての evidence based な方法や指導の報告は極めて少なかったため、われわれは、小学校の温水シャワーを利用し、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、長野県⁴⁾と群馬県⁵⁾の小学校で検討を行ないました。

対象者は症状が安定しているアトピー性皮膚炎と診断された小児で、シャワー浴は学内の温水シャワーを用いて、6月より6～8週間、ウィークデーの毎日、昼休みに3分間ほど行いました。シャワー浴の開始前から中止後約1カ月までに、皮膚所見の定期的な評価を行ないました。皮膚所見の評価は、全身を25のブロックに分け、各ブロックの皮膚所見の程度により、皮疹がみられなければ0点、局面にびらんや苔癬化がみられたり掻破の程度が強い場合は2点、その中間を1点としました。皮膚所見の記載はシャワー浴を行う養護教諭のグループが行い、点数評価は医師のグループが行いました。原則として観察期から検討終了まで、外用薬、内服薬の使用法の変更は行わないこと、シャワー浴後に外用薬の使用は行わないことを確認しました。

群馬県における平成16年度から17年度の2年間の結果では、6週間のシャワー浴を54

名中53名が遂行でき、アトピー性皮膚炎の有意な改善がみられました(図2)。効果は2週間目からあらわれ、4週、6週と、改善は増す傾向にありました。悪化した症例はみられず、養護教諭や保護者の印象も良好でした。我々の検討から、学童のアトピー性皮膚炎の増悪に対して小学校でのシャワー浴によるスキンケアが有用であり、学童期のアトピー性皮膚炎の治療を考える上で、汗に対するスキンケアは重要であると思われま

参考文献

- 1) 青木敏之：アトピー性皮膚炎とかゆみ，医学のあゆみ **197**：605-608, 2001
- 2) Shi Y, Evans JE, Rock KL：Molecular identification of a danger signal that alerts the immune system to dying cells. *Nature* **425**：516-521, 2003
- 3) Hanifin JM, Tofte SJ：Patient education in the long-term management of atopic dermatitis. *Dermatol Nurs* **11**：284-289, 1999
- 4) 望月博之，森川昭廣：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，日本小児科学会誌 **107**：1342-1346, 2003
- 5) 河野陽一：アトピー性皮膚炎の疫学とその動向，治療学 **39**：1039-1042, 2005

KEY WORD

Danger 仮説：自己成分の刺激因子(Dangers)が、従来の特異的IgE抗体に依存する即時型アレルギー反応を介せず、直接的に皮膚の樹状細胞を刺激し、さらにT細胞が活性化され、アトピー性皮膚炎の悪化に関連した反応が引き起こされるという仮説です。

汗の組成：汗の主要な成分は、尿酸、アンモニアなどの細胞代謝における老廃物です。かつ、分泌後、汗は皮膚の上で濃縮される可能性が大きいため、皮膚のバリアー機構が脆弱なアトピー性皮膚炎の患者には痒みに対する刺激になると考えられます。

ADVICE

シャワーが汚れを落とす効果について、東京ガス都市生活研究所は、簡易な人工的な汚れを用いた実験により、わずか3分間のシャワー浴が10分間の温浴よりも汚れ落ち効果が高いことを報告しています。

アトピー性皮膚炎の予知と予防は可能か

池澤善郎*

要旨

アトピー性皮膚炎の定義・診断基準にみる本症の予知、小児アトピー性皮膚炎の予知徴候としての dry skin と皮表の黄色ブドウ球菌叢、アトピー性皮膚炎の予防に関するこれまでの研究報告やわれわれの経験に基づいて、アトピー性皮膚炎の予知と予防は可能かについて考えてみた。患児のアトピー体質・素因は、家族歴から、両親の両方または一方あるいは兄弟・姉妹に、アトピー性皮膚炎、気管支喘息、アレルギー性鼻炎、花粉症などのアトピー性疾患があるとか、血清 IgE 値が健常人に比べて高値を示すならば、乳幼児のアトピー性皮膚炎を予知することはかなり可能と思われる。さらに、最近の研究から、ほかのアレルギー疾患と同様にアトピー性皮膚炎には複数の病因候補遺伝子があり、それらの組み合わせにより発症すると考えられる。したがって、今後病因候補遺伝子の解明が進むなかで、そのゲノム情報は乳幼児期における本症の早期予知に大変有用な武器になると考えられる。また、最近のわれわれの研究結果から、家族歴、症状、血清総 IgE 値に加えて、皮膚の水/脂質障害を示すとされる皮膚の TEWL 値や皮表の黄色ブドウ球菌数がわかるならば、その予知の精度はもっと高くなることが期待される。そして、将来は、こうした乳幼児アトピー性皮膚炎の予知研究が進むなかで、本症の予知徴候としての dry skin や皮表の増加した黄色ブドウ球菌叢に対して、できるだけ早い対応・治療が本症の発症に対して顕著な予防効果を示すことが期待される。

はじめに

「アトピー性皮膚炎の予知と予防は可能か」という設問は、これに真正面から答えようとする、正直申し上げてなかなか難しい課題である。しかしながら、実際には多くの場合、少なくともその予知に関しては、これまでの経験から、われわれは病歴や皮膚症状・検査所見などから乳幼児のアトピー性皮膚炎を比較的容易に予知

しているように思われる。その際にどのような所見と視点からわれわれはアトピー性皮膚炎を予知しているのであろうか。そしてまた予知した場合どのような予防の手立てを試みるべきであろうか。

本稿では、アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2006、われわれの検討した乳幼児期アトピー性皮膚炎の有症率に関する研究成果、これまでの関連した研究報告などを参考にして、筆者の

* Zenro IKEZAWA 横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学

[連絡先] ☎ 236-0004 神奈川県横浜市金沢区福浦 3-9 横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学

経験談の域を出ないかも知れないが、本稿の課題である「アトピー性皮膚炎の予知と予防は可能か」について考えてみたい^{1)~8)}。

I. アトピー性皮膚炎の定義・診断基準にみる本症の予知

アトピー性皮膚炎の定義・概念は、「アトピー性皮膚炎は、増悪と寛解を繰り返す痒みのある湿疹を主病変とする疾患であり¹⁾、患者の多くはアトピー素因をもつ」とあるから、まず湿疹病変とは何であるかを理解することが、乳幼児アトピー性皮膚炎を予知するうえで大切である。すなわち、湿疹とは、第1に、痒み(pruritus, Juckreiz, itching)があり、第2に、小丘疹、小水疱、小膿疱などの小さい点状要素のある皮疹であり(点状状態: status punctosus)、第3に、同時性(synchrone)または時期を変えて(metachrome)、小丘疹、小水疱、小膿疱、結痂、鱗屑などの炎症の種々の相があるという多様性(Polymorphie, polymorphia)の3徴候を特徴としている。

また診断基準は、① 掻痒、② 急性慢性の湿疹病変が左右対称性に分布する傾向があり、好発部位は前額・眼囲・口囲・口唇・耳介周囲・頸部・四肢関節部・体幹などの特徴的皮疹と分布、③ 乳児では2カ月以上、その他では6カ月以上を慢性とする慢性・反復性の経過(しばしば新旧の皮疹が混在する)の3点を満たすことであり、乳児期は顔面・頭部に始まりしばしば体幹・四肢に拡大する乳児型を特徴とする¹⁾。

したがって、乳幼児アトピー性皮膚炎の予知にとって重要なポイントは、第1に、顔面・頭部の湿疹があり、よく体幹・四肢の皮膚を調べてみると、体の各所にスクラッチマーク(掻き傷)や湿疹病変が散見されることである。第2に、本症の代表的な鑑別疾患に挙げられる乳児脂漏性湿疹は、同様に顔面・頭部に好発する湿

疹で、頭髪部や眉毛部に一致した黄色痂皮(乳痂)を伴うことを特徴とし、生後2カ月以内に消退するが、それ以降も消退しない場合は乳幼児アトピー性皮膚炎と診断されることが多い。実際には生後2カ月以降も持続することが多いため、乳児脂漏性湿疹は、アトピー性皮膚炎の予知徴候として捉える視点が大切である。そのため、乳児脂漏性湿疹は乳児アトピー性皮膚炎の不全型とする意見もある。第3に、次の項で詳細に述べるが、体幹・四肢、特に四肢伸側部にdry skinがあり、幼児学童期に顕著になる傾向があるため、同様に本症の診断にとってだけでなく、予知徴候としても重要である。第4に、患児のアトピー体質・素因を示すものとして、家族歴や検査所見において、両親の両方または一方あるいは兄弟・姉妹に、アトピー性皮膚炎、気管支喘息、アレルギー性鼻炎、花粉症などのアトピー性疾患があり、血清IgE値が健常人に比べて高値を示す比率が高いことである。

実際、アトピー性皮膚炎の家族歴がアトピー性皮膚炎の発症率に及ぼす効果は、厚生労働科学研究費補助金「アトピー性皮膚炎の有症率調査法の確立及び有症率(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」⁵⁾⁶⁾によれば、家族歴にアトピー性皮膚炎がない場合は21%、同胞にアトピー性皮膚炎の既往がある場合は49%、両親のどちらかにアトピー性皮膚炎の既往がある場合は55%、両親のどちらにもアトピー性皮膚炎の既往がある場合は75%と、順次が高くなっており、乳幼児期における本症の予知に際して大変有用である。また近年のゲノム解析により、染色体5q31-33にIL-3、IL-4、IL-5、IL-13、GM-CSFなどのサイトカイン遺伝子のクラスターが存在し、アトピー性皮膚炎の病因候補遺伝子としては、そのなかで、IL-4遺伝子プロモーター領域の590 C/T、IL-4受容体 α サブユニット遺伝子⁹⁾、IL-13遺伝子¹⁰⁾などが報告されている。

さらに、最近の研究からアトピー性皮膚炎の

病因遺伝子については、ほかのアレルギー疾患と同様に個々の患者によってそれぞれ病因候補遺伝子があり、さらに IL-12R や自然免疫関連の Toll-like receptor (TLR) にも polymorphism が示唆されており、それらのいくつかの遺伝子の組み合わせが病因として働いていると考えられる¹⁾。したがって、本症の家族歴はその予知に有用であり、将来、さらに病因候補遺伝子の解明が進むなかで、そのゲノム情報は乳幼児期における本症の早期予知に大変有用な武器になると考えられる。

また年齢層別血清総 IgE 値は、竹内¹¹⁾によれば、その幾何平均値は、生後 1 カ月、2 カ月、3 カ月、4 カ月、5~6 カ月、7~9 カ月、10~12 カ月、1~3 歳、4~6 歳、7~9 歳、10~15 歳が、それぞれ、1.34, 2.39, 3.33, 4.35, 6.44, 11.79, 11.46, 15.00, 23.87, 25.54, 39.66 であり、血清総 IgE 値の上限基準値を、それぞれの幾何平均値+2 SD の値 (10.65, 24.9, 19.56, 48.08, 57.6, 105.78, 88.21, 122.72, 150.11, 126.62, 227.35) を参考にして、私案であるが 12.5, 25, 25, 50, 100, 100, 100, 200, 200, 200, 250 としている。したがって、湿疹・皮膚炎のある乳児がそれ以上の血清総 IgE 値を伴う場合、小児アトピー性皮膚炎を予知する検査所見としてかなり有用であるものと思われる。

II. 小児アトピー性皮膚炎の予知 徴候としての dry skin

われわれは、横浜市のある地区における同一集団の 4 カ月・1 歳 6 カ月・3 歳児の本症の有症率、発生頻度、累積頻度を調査した。その結果、有症率は生後 4 カ月から 1 歳 6 カ月にかけて減少したが、その後 3 歳にかけてはむしろ増加していた⁵⁾⁶⁾。この間の発生頻度は 1 歳 6 カ月までよりも 3 歳時までのほうが 6.7% から 14.7% と 2 倍以上に上昇し、累積頻度は寛解例も含むた

めに、発育とともに 20.6%, 25.9%, 36.8% と増加していた。また皮疹の分布は、発育とともに顔面・頭部の比率が減って、頸部・関節屈曲部・体幹の比率が増え、dry skin の有症率も増加していた⁵⁾⁶⁾。

そこで、平成 16 年度からは、新たに、別の地区において同一集団の生後 4 カ月・1 歳 6 カ月・3 歳児について同様の調査研究を実施して、これまでの研究結果と比較検討するとともに、保護者から同意の得られた乳幼児について経表皮水分蒸散量 (TEWL) と角質水分量 (コルネオメーター値 COR) を測定し、乳幼児の dry skin の状態を数値化して評価した。まだ研究途中であるが、有症率、発生頻度、累積頻度の推移は基本的には同じような結果であり、皮膚所見としての dry skin の有症率も、生後 4 カ月ですすでに対照のアトピー性皮膚炎なし群の 3.8% に比べて、44.8% と顕著に高かった。さらに対照のアトピー性皮膚炎なし群と比較して、TEWL 値は顔面や下腿において有意に高く、COR 値は下腿でのみ有意に低かった⁷⁾⁸⁾。この TEWL 値は 1 歳 6 カ月になっても、顔面や下腿だけでなく腹部においても対照群に比べ有意に高く、dry skin の数値化された客観的指標として有用であることが示された⁷⁾⁸⁾。したがって、この TEWL 値は、その測定が比較的容易であり、乳幼児期アトピー性皮膚炎の予知のために大変有用な検査値となることが期待される。

III. 小児アトピー性皮膚炎の予知 徴候としての皮膚の黄色ブドウ球菌叢

勝山ら⁹⁾は、アトピー性皮膚炎患者では、皮膚の黄色ブドウ球菌数を半定量的に測定すると、顔面前額や前腕で菌数が有意に増えており (図 1)、その菌数は dry skin を含む皮膚所見の総指数と相関する傾向があることを報告している

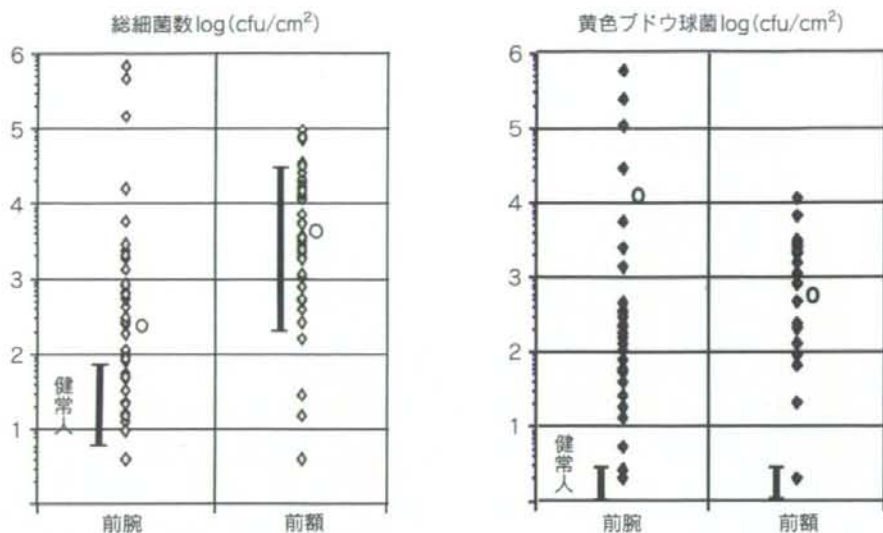


図1 アトピー性皮膚炎患者の前腕と前額に検出される総細菌数と黄色ブドウ球菌数³⁾
 アトピー性皮膚炎患者(45名)の各部位の皮表から検出された総細菌数(●)とその平均値(○)、黄色ブドウ球菌数(◆)とその平均値(○)、および健常人の同じ部位の皮表から検出された総細菌数と黄色ブドウ球菌数の平均値(I)を表している。前腕、前額ともに異常に多い数の黄色ブドウ球菌が検出されることがわかる。

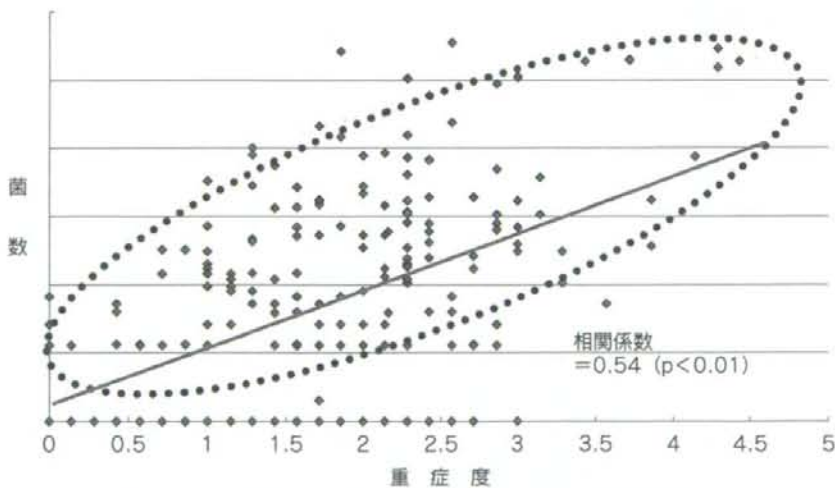


図2 アトピー性皮膚炎患者の皮膚所見と *S. aureus* の関係³⁾

(図2)。したがって、乳幼児アトピー性皮膚炎においても、皮表の黄色ブドウ球菌数が有意に増えていることが考えられる。もしそうであるとするならば、皮表の黄色ブドウ球菌数は、先に述べた dry skin の数値化された客観的指標と

しての TEWL と同様に、いずれ乳幼児アトピー性皮膚炎の予知のために大変有用な検査値となることが期待される。