

Table 3 Overlap prevalence (%) of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and/or atopic dermatitis symptoms in children 6 to 14 years of age

Symptoms	Age (years)									
	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
BA (+), ARC (+), AD (+)	2.6	2.1	2.9	2.6	2.2	1.9	1.7	1.6	1.6	
BA (+), ARC (+), AD (-)	3.2	3.9	3.4	3.4	4.9	3.4	4.2	2.4	2.5	
BA (+), ARC (-), AD (+)	3.5	2.9	2.5	2.1	1.7	1.6	1.3	1.5	1.2	
BA (-), ARC (+), AD (+)	3.8	4.0	4.1	4.5	5.5	5.5	5.1	2.7	2.6	
BA (+), ARC (-), AD (-)	8.9	6.7	6.8	5.3	5.8	5.0	5.0	4.6	5.1	
BA (-), ARC (+), AD (-)	10.0	12.5	14.7	16.4	22.3	21.7	22.9	20.9	22.5	
BA (-), ARC (-), AD (+)	9.6	8.4	7.4	7.3	5.9	6.0	5.5	6.1	5.4	
BA (-), ARC (-), AD (-)	58.4	59.4	58.1	58.4	51.8	54.8	54.4	60.2	59.1	

BA, current wheeze; ARC, allergic rhinoconjunctivitis; AD, atopic dermatitis.

Asthma is more prevalent in urbanized areas, as air pollution is one of environmental factors that can exacerbate asthma. It is well known that components of diesel exhaust particles worsen respiratory symptoms through a variety of mechanisms.¹² In Tokyo, the number of diesel-powered automobiles is heavily regulated by prefectural ordinances that were put in place in 2003 in order to control the severe air pollution. Pollution concentration differences might explain why the prevalence of current wheezing in the present study was higher in Tokyo than in Tochigi, which is a less populated area.

Compared to Fukuoka, Tokyo has higher pollen levels. Thus, the higher exposure to pollen in Tokyo might contribute to the higher prevalence of allergic diseases that are seen as compared to Fukuoka. However, it is unclear as to why Tochigi, which has higher recorded pollen counts would have a lower prevalence of allergic diseases as compared to Tokyo.¹³ Braun-Fahrlander suggested that there may be factors associated with occupations related to agriculture, and thus parents who farm, may pass on a reduced risk to their children for producing specific IgE antibodies to aeroallergens, thereby preventing the development of clinical symptoms of allergic rhinitis.¹⁴ Therefore, we speculate that Tochigi's higher farming population might account for this discrepancy.

The prevalence of allergic rhinoconjunctivitis was higher in older children, and there were no clear gender differences noted. In all age groups, the peak prevalences were observed during March and April, a period that coincides with the release of Japanese cedar pollen, which is one of the most common spring pollen antigens in Japan. Therefore, it is highly likely that the main pediatric seasonal pollen allergy that is seen in Tokyo is due to the Japanese cedar tree. When the monthly prevalence of allergic rhinoconjunctivitis was examined, it was found to be similar to the high prevalence that is seen in older children (data not shown). As seasonal rhinoconjunctivitis is a

strong indicator of IgE-mediated allergy in children, our study results suggest that older children have a higher prevalence of IgE-mediated allergy than younger children.

Interestingly, the highest pollen counts during the past two decades were recorded in Tokyo during the same time when the present 10-year-old children were in their first year of life. A Swedish study that examined sensitization found that children born during a year of exceptionally high birch pollen counts had a higher prevalence of birch pollen sensitivity at ages 4 to 5.¹⁵ In contrast, Burr showed an inverse association between grass pollen counts and the prevalence of allergic rhinitis symptoms.¹⁶ However, they analyzed grass pollen counts in European countries, Australia, and Kuwait, and thus, their results might not be applicable to the present study in Japan.

In the current study, parents of elementary schoolchildren under the age of 11 along with a few elementary schoolchildren who were 12 years old completed the questionnaires. All of the junior high school children completed the questionnaires by themselves, which included some 12-year-old junior high school students. When reporting symptoms, answers provided by the parents and the children often differed, with the children appearing to be more valid reporters than their parents. However, the respondent differences could be ignored in the present study, as the age differences over the 12-month examination period for the three diseases did not significantly change for those who were 12 years old. Nevertheless the prevalence of exercise-induced wheezing and sleep disturbance caused by eczema more increased after the age of 11. While it is feasible that the differences were mainly because of the respondents, these differences might actually mean that some parents incorrectly judged the symptoms present in their children. Therefore, the actual prevalence of exercise-induced wheezing and sleep disturbance caused by eczema in the younger age groups could be higher than what was actually reported in the current re-

sults.

In addition to the point discussed above, other limitations of this study might include the time period that was covered by the survey. The study period covered the time between May and June, which corresponded to the time immediately after the peak months of exposure to Japanese cedar pollens. The ISAAC protocols recommend that studies on allergic rhinoconjunctivitis should not use surveys in which 50% of the surveyed population is studied in the months that precede the allergy season. However, it was unclear in our study as to whether or not Japanese cedar pollen was the main allergen that causes allergic problems in Tokyo schoolchildren. In Japanese adults, in addition to Japanese cedar pollen, the major allergens associated with allergic rhinoconjunctivitis include grass and ragweed pollens, which are released at the beginning of the summer and continue to be released until autumn. In addition, it should also be noted that when conducting these types of surveys in public schools, the seasons when the surveys can be conducted are dictated by when schools are in session, and thus, they cannot be done year round.

In conclusion, the present study demonstrated the prevalence of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic dermatitis in school-age children. Our findings indicate that the prevalence of asthma and atopic dermatitis was higher in younger children, while the prevalence of allergic rhinoconjunctivitis was much higher than that which has been reported in previous surveys of other Asian cities. To prevent onset and exacerbation of symptoms along with improving the quality of life of schoolchildren affected by asthma and allergic diseases, additional studies that investigate allergic disease prevalence in preschool children will need to be undertaken in the future.

ACKNOWLEDGEMENTS

We are grateful to the children and parents who participated in this study. We also thank Dr. Hirohisa Saito (Department of Allergy and Immunology, National Research Institute for Child Health and Development) for his helpful comments.

This study was funded in part by Health and Labour Sciences Research Grants, and a Research on Allergic Disease and Immunology grant from the Ministry of Health, Labour, and Welfare, Japan.

CONFLICT OF INTEREST

No potential conflict of interest was disclosed.

REFERENCES

- Pearce N, Weiland S, Keil U *et al.* Self-reported prevalence of asthma symptoms in children in Australia, England, Germany and New Zealand: an international comparison using the ISAAC protocol. *Eur Respir J* 1993;6: 1455-61.
- Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet* 1998; 351:1225-32.
- Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology Japan (ed). *Japan's Education at a Glance*. 2006.
- Sugiyama K, Sugiyama T, Toda M, Yukawa T, Makino S, Fukuda T. Prevalence of asthma, rhinitis and eczema among 13-14-year-old schoolchildren in Tochigi, Japan. *Allergol Int* 2000;49:205-11.
- Asher MI, Montefort S, Bjorksten B *et al.* Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006;368:733-43.
- Braun-Fahrlander C, Riedler J, Herz U *et al.* Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school-age children. *N Engl J Med* 2002;347:869-77.
- Asher MI, Keil U, Anderson HR *et al.* International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J* 1995;8:483-91.
- Foley P, Zuo Y, Plunkett A, Marks R. The frequency of common skin conditions in preschool-age children in Australia: atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 2001;137:293-300.
- Goh DY, Chew FT, Quek SC, Lee BW. Prevalence and severity of asthma, rhinitis, and eczema in Singapore schoolchildren. *Arch Dis Child* 1996;74:131-5.
- Ait-Khaled N, Pearce N, Anderson HR, Ellwood P, Montefort S, Shah J. Global map of the prevalence of symptoms of rhinoconjunctivitis in children: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three. *Allergy* 2009;64:123-48.
- Pearce N, Ait-Khaled N, Beasley R *et al.* Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax* 2007;62:758-66.
- Pandya RJ, Solomon G, Kinner A, Balmes JR. Diesel exhaust and asthma: hypotheses and molecular mechanisms of action. *Environ Health Perspect* 2002;110(Suppl 1):103-12.
- Okamoto Y, Horiguchi S, Yamamoto H, Yonekura S, Hanazawa T. Present situation of cedar pollinosis in Japan and its immune responses. *Allergol Int* 2009;58:155-62.
- Braun-Fahrlander C, Gassner M, Grize L *et al.* Prevalence of hay fever and allergic sensitization in farmer's children and their peers living in the same rural community. SCARPOL team. Swiss Study on Childhood Allergy and Respiratory Symptoms with Respect to Air Pollution. *Clin Exp Allergy* 1999;29:28-34.
- Kihlstrom A, Lilja G, Pershagen G, Hedlin G. Exposure to birch pollen in infancy and development of atopic disease in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:78-84.
- Burr ML, Emberlin JC, Treu R, Cheng S, Pearce NE. Pollen counts in relation to the prevalence of allergic rhinoconjunctivitis, asthma and atopic eczema in the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Clin Exp Allergy* 2003;33:1675-80.

特集 アレルギー疾患Q & A 2011

Ⅲ. アトピー性皮膚炎Q & A

食物アレルギーが関与する割合はどのくらいですか？

おお や ゆき ひろ
大 矢 幸 弘 国立成育医療研究センター生体防御系内科アレルギー科

Answer▶▶▶ 食物アレルギーをもつ子どもの多くがアトピー性皮膚炎や湿疹を経験しています。また、乳幼児では卵や牛乳などの食物抗原特異的IgE抗体価が陽性を示す患者が多いのも事実です。しかし、このことは食物アレルギーがアトピー性皮膚炎の原因であることを意味しません。感作されていても、閾値未満の量の食物抗原なら、食べても症状は出ませんし、その閾値量は加熱変性の程度や皮膚のケアの状態にも影響されます。したがって、関与する割合はこれくらいですと、簡単に述べることは困難ですが、まずはアトピー性皮膚炎の治療をしっかりと行うことが大切かと思えます。

Key words 経皮感作, 経口免疫寛容

食物アレルギーはアトピー性皮膚炎に関与しているか

この問題に関しては10年以上前に、小児科医と皮膚科医の間で論争があった。しかしエビデンスの乏しさからコンセンサスによるガイドライン上の記載はあるものの、発症の原因であるとは断定されておらず、悪化要因の一つにとどまる。まず、「食物アレルギーが関与する」という言葉が、「食物アレルギーがアトピー性皮膚炎の発症の原因として関与する」という意味ならば、そのエビデンスはまだないというべきであろう。しかし「食物アレルギーの原因抗原がアトピー性皮膚炎の悪化の原因として関与する」という意味ならば、そうした症例があることは間違いない。とくに生後半年未満の乳児では、原因抗原を摂取しても即時型反応をおこすことなく湿疹という症状のみが出現悪化する症例を経験することがある。本人はまだ直接当該食物を摂取していないが、母親の母乳を介して抗原を摂取したときに、このよう

な症状がでることが多い。そして母親が当該食物の摂取を控えると湿疹が改善するという経験をする。こうした症例はやがて本人が当該食物を直接摂取すると即時型反応を起こすか¹⁾、経口免疫寛容を獲得して自然治癒するか、いずれかの方向に進むことが多い。

摂取した抗原量が即時型反応をおこす閾値未満であっても、経口免疫寛容の成立が未熟な段階にある乳児は、皮疹の悪化という症状を呈する可能性は否定できない。また、まれに年長児であっても、即時型反応をおこさず非即時型反応として皮疹が増悪するものがある。日頃、こうした症例を多数経験する小児科医にとっては、食物アレルゲンがアトピー性皮膚炎の原因のような気がしてくるのは不思議なことではない。

アトピー性皮膚炎と食物アレルギーの合併

これは食物アレルギーの定義にかかわらず、低年齢では合併率が高いことは疑う余地がない。過

去の文献では、30%台から60%を超える報告もある²⁾。Hillらは、生後20～51週の乳児アトピー性皮膚炎患者に皮膚プリックテストおよび血清の食物特異的IgEを調べたところ、鶏卵に関しては、それぞれ73%、80%の陽性率であったと報告している³⁾。また、池松らは乳児のアトピー性皮膚炎患者148例に食物除去・負荷試験にて食物アレルギーの合併を認めた症例が74% (109例) に上ったと報告している⁴⁾。筆者らが関与している出生コホート研究でも、1歳の時点で即時型食物アレルギーを経験した乳児の95%以上に湿疹の既往があり、食物アレルギーがない乳児に比べて有意に高い割合でアトピー性皮膚炎の診断を受けていた。

しかし、問題は食物アレルギーを合併しているからといって、食物アレルギーがアトピー性皮膚炎や湿疹の原因だとはいえないことである。筆者らのコホート研究の調査によると、湿疹を経験した乳幼児は、その後のIgE依存性の即時型食物アレルギーの発症率が湿疹非経験者に比べて有意に高いが、先に食物アレルギーを発症した乳幼児が、そのあとアトピー性皮膚炎を発症するものはきわめて少ない。すなわち、時間的な因果は、湿疹が先で食物アレルギーの発症が後であるが、その逆はまだ証明されていない。

アトピー性皮膚炎と経皮感作

最近、アトピー性皮膚炎の患者のように皮膚のバリアが破壊された状態は、アレルゲンによる皮膚感作を受けやすいことが指摘されている。表皮に存在するLangerhans細胞は、健常者の皮膚では高親和性IgE受容体(FcεRI)はほとんど発現していないが、アトピー性皮膚炎患者には高発現していること、ピーナッツアレルギーの患者は健常者に比べてフィラグリン遺伝子の機能異常がある割合が高いこと⁵⁾、などのエピソードは、皮膚バリアの低下が経皮的な食物アレルゲンへの感作や、いったん感作が成立したあとの抗原曝露によ

る増悪に関与している可能性を強く示唆している。

乳幼児の食物アレルギーは、母親の母乳を介して経口感作された結果と考えられた時期もあったが、授乳中の母親の食物制限は児の食物アレルギーやアトピー性皮膚炎の発症予防に効果がないことがランダム化比較試験によって示されており⁶⁾、日本を含め先進各国のガイドラインでは妊娠中・授乳中の母親の食物制限は推奨されていない⁷⁾。むしろ経口摂取は腸管免疫の機構を介して免疫寛容を誘導する方向に働くため予防効果がある可能性すらある⁸⁾。

食物アレルギーとアトピー性皮膚炎の関係をどのように考えるか

最近の知見によれば、経母乳感作により即時型の食物アレルギーが発症し、アトピー性皮膚炎を生ずるというストーリーは、あったとしてもまれなケースと思われる。むしろ、経口のルートよりも皮膚など他の部位からの抗原感作がTh2タイプの免疫応答のシフトには重要と考えられる⁹⁾。乳児期における湿疹など皮膚バリアが低下するエピソードを経験したものが、環境中に存在する食物抗原に曝露され経皮的に感作を受けて発症する可能性⁸⁾があることは有力な仮説である。しかし、いったん食物アレルゲンに感作を受けると皮膚の樹状細胞やマスト細胞に発現したFcεRIに抗原特異的IgE抗体が結合しているため、摂取した食物に反応するようになり、湿疹のさらなる増悪をひきおこす。このとき、摂取した食物に反応するかどうかは、皮膚に存在する食物抗原特異的IgE抗体に結合したFcεRIや、それを発現している樹状細胞やマスト細胞の数と摂取した抗原量、さらには、それらの働きを抑制する制御性T細胞や抗原特異的IgG4受容体の数のバランスなどが影響するものと思われる。筆者らは食物アレルギーを合併した乳幼児アトピー性皮膚炎患者をproactive療法によって良好な皮膚状態を維持すると、卵や牛

乳などの抗原特異的IgE抗体が有意に低下することを経験した¹⁰⁾。したがって、食物アレルギーを合併したアトピー性皮膚炎では、食物制限のみによって食物アレルギーやアトピー性皮膚炎を治療するのではなく、アトピー性皮膚炎の治療をまず優先し皮膚のバリアをいち早く回復させることが、食物アレルギーのより早期の治癒につながると思われる。

文 献

- 1) Rowlands D, Toft SJ, Hanifin JM: Does food allergy cause atopic dermatitis? Food challenge testing to dissociate eczematous from immediate reactions. *Dermatol Ther* 16:97-103, 2006
- 2) Werfel T, Ballmer-Weber B, Eigenmann PA et al.: Eczematous reactions to food in atopic eczema: position paper of the EAACI and GA2LEN. *Allergy* 62:723-728, 2007
- 3) Hill DJ, Heine RG, Hosking CS et al.: IgE food sensitization in infants with eczema attending a dermatology department. *J Pediatr* 151:359-363, 2007
- 4) 池松かおり, 田知本寛, 杉崎千鶴子・他: 乳児期発症食物アレルギーに関する検討(第1報) - 乳児アトピー性皮膚炎と食物アレルギーの関係 -. *アレルギー* 55:140-150, 2006
- 5) Brown SJ, Asai Y, Cordell HJ et al.: Loss-of-function variants in the filaggrin gene are a significant risk factor for peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 127:661-667, 2011
- 6) Kramer MS, Kakuma R: Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 3. Art No.: CD000133
- 7) 海老澤元宏: 食物アレルギーの診断の手引き 2008.
http://www.jaanet.org/pdf/guideline_food01.pdf
- 8) Lack G: Epidemiologic risks for food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 121:1331-1336, 2008
- 9) Dunkin D, Berin MC, Mayer L: Allergic sensitization can be induced via multiple physiologic routes in an adjuvant dependent manner. *J Allergy Clin Immunol*:2011 (Epub ahead of print)
- 10) Fukuie T, Nomura I, Horimukai K et al.: Proactive treatment appears to decrease serum immunoglobulin-E levels in patients with severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 163:1127-1129, 2010

著者連絡先

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵2-10-1
国立成育医療研究センター生体防御系内科アレルギー科
大矢幸弘

アトピー性皮膚炎の疫学

下条直樹* 河野陽一**

キーワード●疫学, 有症率, コホート研究, 質問票

■はじめに

疫学は疾患の頻度と病因に関する情報を提供し、臨床医学の出発点としても重要な位置を占める。本稿では、海外および国内のアトピー性皮膚炎 (AD) の有症率、AD の経過、発症・増悪に関連する因子などについてまとめる。

また、乳幼児 AD と気道アレルギーの関連はアレルギーマーチとしてよく知られているが、最近の臨床および基礎研究からアレルギーマーチの分子学的機序が明らかになりつつある。一方、乳幼児の AD の発症と母乳栄養の関連は長く議論されているが結論はまだ出ていない。

Ⅰ 世界各地域における AD 有症率とその推移

1994～1996 年に実施された International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) による 56 か国での疫学調査によると、6～7 歳での AD 有症率はイランの 1.1% からスウェーデンの 18.4% の範囲にあり、全体では 7.3% であった。日本はスウェーデンに次いで有症率が高かった。また、13～14 歳での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¹⁾。

2001～2003 年に実施された ISAAC による

疫学調査では、35 か国の 6～7 歳児と 55 か国の 13～14 歳児を対象として行われ、6～7 歳の有症率は大きく変わっていないが 13～14 歳の有症率は全体として低下傾向にあった²⁾。一般的に、先進国では AD の有症率は頭打ちであるのに対し、開発途上国では増加傾向にある。

Ⅱ 本邦の AD 有症率

平成 12～14 (2000～2002) 年度厚生労働科学研究の一環として、全国 8 地域において保健所および小学校健診で専門医師の診断により全国規模の有症率調査が実施された^{3,4)}。有症率は全国平均で 4 か月児 12.8%、1 歳 6 か月児 9.8%、3 歳児 13.2%、小学 1 年 11.8%、小学 6 年 10.6%、大学生 8.2% であった (表 1)。地区別の有症率については、従来から都市部で高く郊外部で低いといわれているが、この調査では学童期の有症率において都市部・郊外部間に有意の差はみられず、また男児と女児間でも差はみられていない。

成人における AD 有症率については、平成 18～20 (2006～2008) 年度厚生労働科学研究で、東京大学、近畿大学、旭川医科大学の 3 大学の職員 4,826 名 (男性 2,628 名、女性 2,198 名) を対象に健診による有症率調査が実施されている^{5,6)}。平均年齢は 37.4 ± 11.0 歳で、有症率は全体で 6.8% であった。年代別有症率は、

Epidemiology of Atopic Dermatitis

*Naoki Shimojo, **Yoichi Kohno: Department of Pediatrics, Graduate School of Medicine, Chiba University

*千葉大学大学院医学研究院准教授 (小児病態学), **教授

表1 わが国のアトピー性皮膚炎の年齢別・地域別有症率 (2000～2002年)

(%)

	4か月	1歳6か月	3歳	小学1年	小学6年	大学1年
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)	10.1(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

[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等予防・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」(主任研究者：山本昇壯) 総合研究報告書。平成15年4月；3より引用]

20歳代が10.9%、30歳代が8.8%、40歳代が3.9%、50+60歳代が2.4%と、年齢が上がるとう有症率は低下していた。上記の小児から大学生までの有症率と合わせると、AD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と考えられる。

1歳6か月児から大学生までのADの重症度については、中等症以上の割合が1歳6か月児15.7%、3歳児15.0%、小学1年24.1%、小学6年28.5%、大学生27.4%であった³⁾。すなわち、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ある。

本邦におけるAD有症率の経年的変化については、西日本の小学児童におけるアレルギー疾患有症率の大規模アンケート調査で、1992年に比べて2002年におけるAD有症率は17.3%から13.8%へ減少している⁷⁾。乳幼児のAD有症率の経年的変化については情報が少ないが、平成4(1992)年度厚生省母子保健研究における全国の医師の診察による乳幼児でのAD有症率調査は1歳6か月では5.3%、3歳では8.0%であった⁸⁾。平成12～14(2000～2002)年度の全国調査と平成4(1992)年度の調査法が若干異なることに注意しなくては行けないが、乳幼児のADが減少しているかは明らかではない。

ADの自然歴

出生から7歳まで追跡調査を行った1,123人のドイツでの出生コホート研究では、13.4%が1歳までにADと診断され、2歳までの累積有症率は21.5%であった⁹⁾。2歳までにADと診断されたもののうち、43.2%は3歳までに治癒し7歳まで湿疹がなく、38.3%が7歳までで没する経過をたどり、18.7%は症状が持続した。予後不良因子は、2歳までの重症度、アレルギー感作(特に小麦と大豆)、濃厚な家族歴、早期の喘鳴合併であった。

わが国での乳幼児のADの発症・経過については、平成18～20(2006～2008)年度厚生労働科学研究において、横浜市、千葉市、福岡市における乳幼児健診での生後4か月から3歳までの追跡調査に基づく報告がある。それによると、生後4か月健診を受診した一般乳児の16.2%がADを発症していた(図1)¹⁰⁾。興味深いことに、生後4か月のAD児の半数以上が1歳6か月で寛解しており、乳幼児期のADの経過が非常にダイナミックに変化することが示唆された。

1歳未満で小児アレルギー専門医によりADと診断された169名の乳児を4年間追跡した大嶋らの報告では、症状は51%で改善、34%で消失していた¹¹⁾。

横浜：851名
千葉：523名
福岡：404名
合計：1,778名

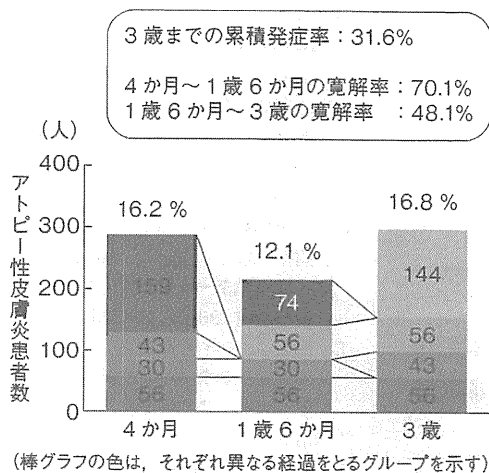
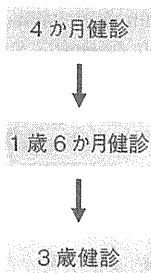


図1 生後4か月から3歳までの個別追跡調査に基づくアトピー性皮膚炎の発症・経過

[平成18～20年度厚生労働科学研究費補助金免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業「アトピー性皮膚炎の発症および悪化因子の同定と発症予防・症状悪化防止のための生活環境整備に関する研究」(主任研究者：河野陽一) 総合研究報告書。平成21年4月；5より引用]

Ⅳ AD と他のアレルギー疾患との関連

ADに加えて、アレルギー性鼻炎、気管支喘息などのアレルギー疾患は、アトピー素因(環境アレルゲンに対するIgE抗体を産生しやすい体質)を有する個体に発症することが多い¹²⁾。さらに、これらの疾患が同一個体において時期を異にして現れてくる現象がみられ、アレルギーマーチ(allergy march)あるいはアトピックマーチ(atopic march)と呼ばれる¹³⁾。

ドイツの出生コホート研究では乳幼児期のAD、喘鳴、感作パターンなどとその後の喘息発症の関連を調査しており、ネコやダニへの感作と早期の喘鳴の存在が喘息発症のリスクであることが明らかにされている⁹⁾。これらのリスク因子がなければADは喘息発症には関連がなかった。他のコホート解析からも乳幼児期のADにはアトピー型、非アトピー型の2つのタイプがあり、アトピー型に男児が多く、食物アレルギーや気道アレルギーの発症率が高いことが報告されている¹⁴⁾。

また、皮膚のバリア機能に関連するフィラグ

リン(filaggrin)の遺伝子変異がADの発症に重要であることがMcLean, Irvineらにより報告され、最近、英国での出生コホート研究ではフィラグリン遺伝子異常とアレルギーマーチに関する報告がされた¹⁵⁾。それによると、フィラグリン遺伝子変異はADの早期発症や遷延化に関連するのみでなく、花粉、室内塵ダニ、ネコへの感作、さらに早期の喘鳴、喘息発症、花粉症発症のリスクであった。

以上の研究結果は、皮膚バリア機能障害が経皮膚アレルゲン感作やTh17免疫応答を促進し、気道アレルギー発症につながることを示唆している¹⁶⁾。このことは、乳児期のADを積極的に治療することによりアレルギーマーチの進展を予防できるかという重要な疑問を惹起する。今後の介入研究が期待される。

Ⅴ 乳児栄養法とADの関連

筆者らは厚生労働省の班研究の一環として、千葉市において約900名の妊婦を対象にした出生コホートを設定し、正確な栄養法のデータに基づいて、母乳栄養と生後6か月でのAD発症の関連を検討した。本研究では、出生直後から母乳のみで人工乳を摂取していない児と、産科退院時までは人工乳を摂取しても退院後は完全に母乳のみであった児を合わせた群を母乳栄養群とした。その結果、生後4か月まで母乳栄養群であった群では4か月まで混合栄養または人工栄養であった群と比較してADの有症率が低値ではあったが、統計学的には有意差はなかった。

2001年にGdalevichらにより発表された、母乳栄養と乳児期のAD発症の関連を前方視的に調査した1966～2000年の18の研究のメタ解析によれば、生後3か月までの完全母乳栄養は乳児期のADの発症を抑制し、特にその効果

はアレルギーの家族歴をもつ児において認められている¹⁷⁾。一方、最近発表されたYangらの1966～2008年の21の前方視的研究のメタ解析では、アレルギーの家族歴の有無に関係なく母乳栄養とADの発症頻度には関連が認められていない¹⁸⁾。このように、メタ解析であっても必ずしも結果が一致するわけではないことは注意しておく必要がある。

完全母乳栄養であってもADを発症する児は少なくなく、今後は母乳中の免疫調節分子の解析が進むことが望まれる。

■ おわりに

ISAACによる世界56か国でのADの有症率疫学調査は地域により非常に大きな差異があるが、日本のAD有症率は高い。筆者らのコホート調査からは3歳までのADの経過はきわめて多様であると考えられる。乳幼児ADと気道アレルギーの関連はアレルギーマーチとしてよく知られているが、欧米でのコホート調査では、遺伝的皮膚バリア機能障害を有するADが気道アレルギー発症と関連することが示されている。母乳栄養については、わが国のコホート研究では母乳栄養と混合栄養間でAD発症率に差異はなかった。

..... 文 献

- 1) Williams H, Robertson C, Stewart A, *et al* : World-wide 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(1 Pt 1) : 125-138.
- 2) Williams H, Stewart A, von Mutius E, *et al* : Is eczema really on the increase worldwide? *J Allergy Clin Immunol* 2008 ; 121 : 947-954.
- 3) 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等予防・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」(主任研究者：山本昇壯) 総合研究報告書。平成15年4月；3.
- 4) Saeki H, Iizuka H, Mori Y, *et al* : Prevalence of atopic dermatitis in Japanese elementary schoolchildren. *Br J Dermatol* 2005 ; 152 : 110-114.
- 5) Saeki H, Tsunemi Y, Fujita H, *et al* : Prevalence of atopic dermatitis determined by clinical examination in Japanese adults. *J Dermatol* 2006 ; 33 : 817-819.
- 6) Saeki H, Oiso N, Honma M, *et al* : Prevalence of atopic dermatitis in Japanese adults and community validation of the U.K. diagnostic criteria. *J Dermatol Sci* 2009 ; 55 : 140-141.
- 7) 太田國隆 (西日本小児アレルギー研究会), 岡 尚記, 岡崎 薫他 : 西日本小学児童におけるアレルギー疾患有症率調査—1992年と2002年の比較. *日小児アレルギー会誌* 2003 ; 17 : 255-268.
- 8) 平成4～6年度厚生省アレルギー総合研究事業「アレルギー疾患の疫学的研究」(班長：三河春樹) 総合研究報告書。1995 ; 247-251.
- 9) Illi S, von Mutius E, Lau S, *et al* : The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004 ; 113 : 925-931.
- 10) 平成18～20年度厚生労働科学研究費補助金免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業「アトピー性皮膚炎の発症および悪化因子の同定と発症予防・症状悪化防止のための生活環境整備に関する研究」(主任研究者：河野陽一) 総合研究報告書。平成21年4月；5.
- 11) Ohshima Y, Yamada A, Hiraoka M, *et al* : Early sensitization to house dust mite is a major risk factor for subsequent development of bronchial asthma in Japanese infants with atopic dermatitis : results of a 4-year followup study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002 ; 89 : 265-270.
- 12) 阿南貞雄, 山本憲嗣 : アトピー性皮膚炎の自然寛解について. *皮膚* 1996 ; 38(Suppl 18) : 13-16.
- 13) 馬場 実 : アレルギーマーチ. *小児診療* 1998 ; 61 : 481-485.
- 14) Kusel MM, Holt PG, de Klerk N, *et al* : Support for 2 variants of eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2005 ; 116 : 1067-1072.
- 15) Henderson J, Northstone K, Lee SP, *et al* : The burden of disease associated with filaggrin mutations : a population-based, longitudinal birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2008 ; 121 : 872-877.
- 16) He R, Oyoshi MK, Jin H, *et al* : Epicutaneous antigen exposure induces a Th17 response that drives airway inflammation after inhalation challenge. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007 ; 104 : 15817-15822.
- 17) Gdalevich M, Mimouni D, David M, *et al* : Breast-feeding and the onset of atopic dermatitis in childhood : a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Am Acad Dermatol* 2001 ; 45 : 520-527.
- 18) Yang YW, Tsai CL, Lu CY : Exclusive breastfeeding and incident atopic dermatitis in childhood : a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Br J Dermatol* 2009 ; 161 : 373-383.

4. アトピー性皮膚炎—発症予防と重症化阻止は可能か—

千葉大学大学院医学研究院小児病態学

下条 直樹

Key words: atopic dermatitis — prevention — probiotics

はじめに

アトピー性皮膚炎/食物アレルギーはアレルギーマーチのはじまりであり、アトピー性皮膚炎の発症予防や早期寛解誘導はアレルギー疾患の自然歴の修飾を考へてもきわめて重要な課題であると考えられる。従来、アレルギーマーチは小児科医によく話題にされる概念であった。しかし近年、フィラグリンなどに代表される皮膚バリア機能関連分子の異常とアトピー性皮膚炎、さらに気管支喘息/アレルギー性鼻炎の関連が明らかとなり、皮膚科医を初めとして多くの科のアレルギー専門医が興味を持つようになりつつある。

アトピー性皮膚炎の発症因子として、皮膚バリア機能異常などに代表される「非免疫学的機序」とTh2免疫応答に関連する「免疫学的機序」の2つがしばしばあげられる¹⁾。したがって、アトピー性皮膚炎の発症予防/重症化阻止のための早期介入においても、この2つの機序が標的となると思われる。非免疫学的機序としてよく知られている皮膚バリア機能異常に対する早期介入としては、保湿や抗炎症薬が該当する。またTh1細胞や制御性T細胞(Treg)の誘導不全に代表される免疫学的異常に対しては近年プロバイオティクスの投与が注目されている。これらの点を踏まえて、本稿

では、妊婦や乳幼児を対象とする早期介入に関する最近の成果を紹介し、今後の方向性について考えてみたい。

皮膚バリア機能を標的とする早期介入とアトピー性皮膚炎の発症/悪化予防

皮膚のバリア機能異常とアトピー性皮膚炎の発症の関連については原因なのか結果なのかは十分に解明されていない。もしもバリア機能異常が先行するならば、皮膚バリア機能異常の補正がアトピー性皮膚炎の発症予防や発症遅延、軽症化につながる可能性がある。東北大学のTagamiらは24名の新生児を出産時から定期的に追跡し、生後2週間以内、1カ月、3カ月、6カ月に診察および頬部、前腕屈側部の角層水分量と経皮水分蒸散量の測定を行った²⁾。4名の児が生後2~3カ月でアトピー性皮膚炎を発症したが、経皮水分蒸散量の異常はアトピー性皮膚炎の発症後に明らかとなり、アトピー性皮膚炎の発症前には認められなかった。以上から本研究者は、バリア機能異常は皮膚炎の結果生ずる二次性の現象であると考察している。一方、英国のFlohr, Lackらは食物アレルギー予防研究のための出生コホートの中からランダムに88名の生後3カ月の乳児を選び、filaggrin遺伝子変異、経皮水分蒸散量、湿疹の有無を検討

利益相反 (conflict of interest) に関する開示：著者は本論文の研究内容について他者との利害関係を有しません。

EARLY INTERVENTION FOR CHILDHOOD ATOPIC DERMATITIS: PRESENT AND FUTURE

Naoki Shimojo

Department of Pediatrics, Graduate School of Medicine Chiba University

下条直樹：千葉大学大学院医学研究院小児病態学〔〒260-8670 千葉市中央区玄鼻1-8-1〕

E-mail: shimojo@faculty.chiba-u.jp

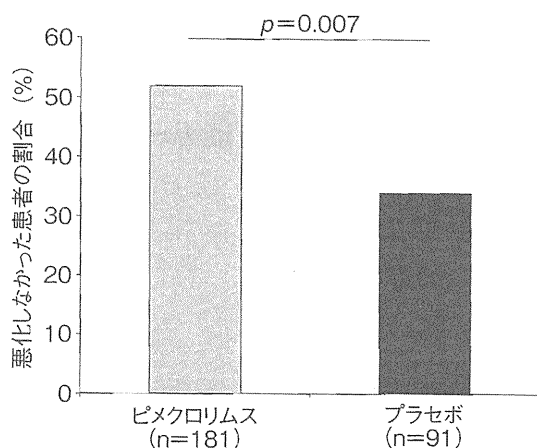


図1. ピメクロリムス使用による小児アトピー性皮膚炎の悪化抑制。

ピメクロリムス塗布群はプラセボ塗布群に比較して、悪化しなかった患者の割合が高い。

(文献5より引用)

した³⁾。その結果、Filaggrin 遺伝子変異は生後3カ月での湿疹のリスクであること、経皮水分蒸散量は皮疹の重症度と相関した。さらに湿疹がない場合でも filaggrin 遺伝子変異があると経皮水分蒸散量が高いことから、皮膚バリア機能異常は湿疹に先行して存在すると推定している。このように皮膚バリア機能異常と湿疹の因果関係について異なるデータが得られている。その理由の1つとして Epidermal Differentiation Complex に存在する遺伝子に変異のないアトピー性皮膚炎では皮膚バリア機能異常が先行しない可能性もある。今後は、遺伝因子/環境因子の評価を含むコホート研究解析が必要となろう。

仮に皮膚バリア機能異常がアトピー性皮膚炎に先行するのであれば、バリア機能を保つような介入が発症予防や発症遅延などに効果がある可能性がある。しかしながら現在までにバリア機能を標的とする介入研究は意外なほど少ない。米国の Hanifin らのグループは最近22名のハイリスク新生児を対象としたパイロットスタディを報告している⁴⁾。この研究においては、出産後1週間の間にエモリエント (Cetaphil cream[®]) の使用を開始し、報告の時点では、20名の児が平均547日観察されている。エモリエントの副作用はなく、アトピー

性皮膚炎は3名(15%)に発症していた。過去の同様のハイリスク群からの発症率が30-50%であることから、本研究者らは新生児期からのエモリエントの使用の有用性を考察している。本研究はオープンラベルであり、randomized control study ではないためにエビデンスレベルは高くないが、今後より厳密なプロトコールでの保湿薬のアトピー性皮膚炎予防効果の検討が期待される。

すでに発症したアトピー性皮膚炎に対して早期に炎症を抑える治療としては、海外からピメクロリムスクリームの効果に関する研究が報告されている⁵⁾。Siegfried らは、3カ月から11歳までの275名のアトピー性皮膚炎小児を対象として、多施設無作為二重盲検法により発症/悪化早期のピメクロリムスのアトピー性皮膚炎の経過に対する効果を検討した(日本ではタクロリムス軟膏は2歳以上でのみ使用が可能である)。基本的治療はピメクロリムスまたはプラセボとし、皮疹の悪化時にはステロイド外用薬を使用した。プラセボ投与群に比較して、ピメクロリムス投与群は開始から悪化までの期間が有意に長く、観察期間中の悪化回数が少なく、外用ステロイドの使用量が少なかった(図1)。近年、皮膚からの thymic stromal lymphopoietin (TSLP) の産生が Th2 細胞の誘導に深く関与し、アレルギーマーチの経過にきわめて重要であることが明らかになっている⁶⁾。アレルギーマーチの阻止の観点からも早期の皮膚の状態の安定化が必要と考えられる。

免疫機構を標的とする早期介入とアトピー性皮膚炎の発症/悪化予防

1) 乳児期腸内細菌叢とアトピー性皮膚炎

新生児期にはアトピー素因の有無にかかわらずすべての児で環境抗原に対する免疫反応が Th2 側に傾いており、成長に伴い健康児では Th1 型の反応性を獲得するのに対し、アレルギー疾患を発症する児では生後の Th2 型反応がそのまま継続すると考えられている⁷⁾。さらに最近では Th1 細胞のみでなく調節性 T 細胞 (Treg) の誘導不全もアレルギー疾患の発症に関連することが明らかとなった⁸⁾。アレルギー疾患を発症する児での乳

表 1 腸内細菌叢とアトピー性皮膚炎発症の関連 (出生コホート研究)

著者	発表年	対象の疾患・マーカーと年齢等	対照との腸内細菌叢の違い	文献番号
Bjorkstein	2001	2歳までのアトピー性皮膚炎発症	あり	10
Penders	2006	2歳までの湿疹	あり	11
Adlerberth	2007	18カ月までのアトピー性皮膚炎	なし	12
Suzuki	2007	1歳までのアレルゲン感作/湿疹	あり	13

表 2 乳幼児アトピー性皮膚炎に対するプロバイオティクスの効果

著者	発表年	対象	菌種など	治療効果	文献番号
Majamaa	1997	中等度の湿疹を有する乳児	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	あり	14
Kirjavainen	2003	軽症～中等度の湿疹を有する乳児	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	あり	15
Rosenfeldt	2003	中等度～重症の幼児	<i>Lactobacillus Rhamnosus</i> , <i>Lactobacillus reuteri</i>	あり	16
Weston	2005	中等度～重症の乳児	<i>Lactobacillus fermentum</i>	あり	17
Viljanen	2005	中等度～重症の乳児	3種類のプロバイオティクス	あり	18
Brouwer	2006	中等度の乳児	<i>Lactobacillus Rhamnosus</i>	なし	19
Folster-Holst	2006	中等度～重症の乳児	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	なし	20
Gruber	2007	軽症～中等度の湿疹を有する乳児	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	なし	21

乳児期の Th2 型 から Th1 型 (あるいは Treg 型) への変化が起こらない理由としては遺伝素因などの個体側の因子も関連すると考えられるが、近年のアレルギー疾患の増加はそれのみでは説明できず、乳児期に Th1/Treg 型免疫反応を誘導する外的因子が近代化に伴って質的・量的に変化した可能性が指摘されている。これがいわゆる衛生仮説と呼ばれる概念であるが、微生物はもっとも重要な Th1/Treg 型免疫反応の誘導因子であり、その中でも生体が毎日継続的に曝露されている微生物は腸内細菌である。マウスの研究結果からも生後早期の腸内細菌叢の形成は環境の影響を受けやすく、乳児期に正常な腸内細菌叢が形成されないとアレルギー疾患などに罹患する危険性が増加する可能性が示されている⁹⁾。

腸内細菌叢と乳幼児期のアトピー性皮膚炎の関連に関しての最近までの主なコホート研究を表 1 に示した。これらの研究結果をまとめると、*Bifidobacterium* や *Lactobacillus* などの善玉菌の絶対数の減少、善玉菌に対する悪玉菌の相対的増加、さらに善玉菌中の菌種レベルの違いなどが、アトピー

性皮膚炎発症に関連する可能性が示唆される。

2) 乳幼児アトピー性皮膚炎に対するプロバイオティクスの効果

表 2 に最近までの乳幼児アトピー性皮膚炎に対するプロバイオティクスの効果に関する主な研究を示す。デンマークの Rosenfeldt らは、二重盲検・クロスオーバー法によって *Lactobacillus rhamnosus* と *Lactobacillus reuteri* の組み合わせのアトピー性皮膚炎に対する効果を検討している¹⁶⁾。アトピー性皮膚炎の疾患活動性は SCORAD によって評価された。患者年齢は 1-13 歳 (平均 5.1 歳) で 58 名のアトピー性皮膚炎の患者が参加した。患者の主観的な評価による臨床症状の改善度は、プロバイオティクスを服用していたときには、プラセボ投与時に比較して有意に高かった。SCORAD による皮疹スコアはプロバイオティクス投与とプラセボ投与で差異を認めなかったが、皮疹の面積の比較では、プラセボ投与に対し、プロバイオティクス投与で有意に減少が認められている。Weston らはオーストラリアの 6-18 カ月の中等度から重症のアトピー性皮膚炎 56

表3 プロバイオティクスによるアトピー性皮膚炎の発症予防

著者	発表年	主たる投与期間	予防効果	文献番号
Kalliomaki	2001	出産前2～4週から出産後6カ月	あり	25
Rautava	2006	出産後から12カ月	なし	26
Kukkonen	2007	出産前2～4週から出産後6カ月	あり	27
Taylor	2007	出産後6カ月	なし	28
Abrahamsson	2007	妊娠36週から出産後12カ月	なし	29
Kopp	2008	出産前4～6週から出産後6カ月	なし	30
Wickens	2008	妊娠35週から出産後6カ月	あり	31
Dotterud	2010	妊娠36週から出産後3カ月まで	あり	32

人を対象に *Lactobacillus fermentum* または プラセーボを8週間二重盲検・クロスオーバーにて投与した¹⁷⁾。その結果、*Lactobacillus fermentum* 投与時に有意に SCORAD の改善が認められた。フィンランドの Viljanen らも二重盲検・クロスオーバー法にて *L. GG* のアトピー性皮膚炎に対する効果を1-12カ月の牛乳アレルギーが疑われたアトピー性皮膚炎乳児を対象として解析した。その結果、皮膚テストまたは血液検査で食物あるいは吸入アレルギーに対する IgE が陽性であった乳児でのみプラセーボに比べて有意に大きな SCORAD の減少を観察した¹⁸⁾。一方、オランダの Brouwer らは二重盲検法にて乳児のアトピー性皮膚炎に対する *Lactobacillus rhamnosus*, *L. GG* の効果を検討し、これらのプロバイオティクスが無効であったと述べている¹⁹⁾。Fölster-Holst, Grüber らも、それぞれ独自に乳児のアトピー性皮膚炎に対する *L. GG* の効果を検討し、効果がなかったと報告している²⁰⁾²¹⁾。このようにアトピー性皮膚炎に対する効果はかならずしも一定していない。最近の複数のメタ解析の結果でも、プロバイオティクス投与の小児アトピー性皮膚炎に対する効果については有効と無効と解析結果が分かっている²²⁾⁻²⁴⁾。メタ解析もどのような研究を選ぶか、等により結果が異なることにも注意する必要がある。

3) 妊婦や新生児に対するプロバイオティクス投与による児のアトピー性皮膚炎発症の予防

最近までのプロバイオティクスのアトピー性皮膚炎発症予防効果についての無作為コントロール

試験の結果を表3にまとめた。使用されたプロバイオティクスは主に *Lactobacillus* と *Bifidobacterium* である。Kalliomaki らは、母体および新生児に投与した *Lactobacillus rhamnosus GG* (*L. GG*) の児のアトピー性皮膚炎発症に対する効果を二重盲検法により解析した。この前方視的研究では、159人の妊婦を *L. GG* 投与群とプラセーボ投与群にわけ、児が2歳になったときのアトピー性皮膚炎の有症率、SCORAD (scoring atopic dermatitis) による皮疹スコア、血清総 IgE、アレルギーへの皮膚テストの陽性率を解析した²⁵⁾。最終的に、プラセーボ投与群では2歳の時点でアトピー性皮膚炎が46%の有症率であったのに対し、*L. GG* 投与群では23%の有症率であり、発症が半分に低下していた。一方、血清総 IgE 値、RAST の陽性率、皮膚テストの陽性率には2群で差異は認められなかった。この研究では4歳でのアトピー性皮膚炎の有症率についても調査を行っている。特異 IgE 値にはプラセーボ群と差がなく、アレルギー性鼻炎の発症抑制効果は認められていないが、有意に *L. GG* 投与群でアトピー性皮膚炎の有病率が低下した。彼らはさらに、7歳でのアトピー性皮膚炎の有病率もプラセーボ群に比べて *L. GG* 投与群で有意に低いことを報告しており、プロバイオティクスの効果が長期に継続することが示された。Kukkonen らは妊婦を対象にプレバイオティクスと4種類のプロバイオティクスを投与して生まれた児のアトピー性皮膚炎の発症を予防できることを報告している²⁷⁾。一方、Taylor らはアレルギー発症のハイリスク児に生後6カ月間 *Lacto-*

表4 プロバイオティクスの効果の不均一性に関する因子

プロバイオティクス側の因子	宿主側因子	環境因子
菌属・菌種・菌株 投与量	アトピー素因 Epidermal differentiation complex 遺伝子の変異の有無	母体の腸内細菌叢 出産経路（経膣，帝切）
投与期間 投与方法 投与対象（妊婦・児）	自然免疫分子の個体差 菌定着の差異 摂取へのアドヒアランス	乳児栄養法 母体のプレ・プロバイオティクス摂取 抗生剤使用

bacillus acidophilus を投与することによるアトピー性皮膚炎発症の予防効果を検討しているが、彼らの結果では予防効果はなくかえって牛乳に対する感作を促進した²⁸⁾。最近の報告にも予防効果が認められるものと認められないものがあるなど必ずしも結果は一定ではないが^{29)–32)}、二つのメタ解析で妊娠中からの母体へのプロバイオティクス投与が児のアトピー性皮膚炎の発症を予防するという結果が得られている²²⁾³³⁾。

4) プロバイオティクスの効果に関する因子

乳幼児アレルギー疾患の治療や予防におけるプロバイオティクスの効果が一定していない理由としては、菌属、菌種、菌株の違い、投与対象、宿主側の様々な因子や環境の違いなどが考えられる(表4)。例えば、一口にプロバイオティクスといっても様々な菌属、菌種、菌株がありそれらの働きは大きく異なっている。In vitro の検討でも *Lactobacillus reuteri*、*Lactobacillus casei* は単球から抑制性樹状細胞を誘導するのに対し、*Lactobacillus plantarum* はそのような作用を持たない³⁴⁾。Iso-lauri のグループは、北欧のアレルギー乳児と対照健康乳児の腸内細菌叢を比較し、アレルギー乳児では *B. adolescentis* が多く、健康児では *B. bifidum* が多いことを示しているが、興味深いことに、*B. bifidum* は *B. adolescentis* に比べて腸粘膜への接着能が強く、マウスマクロファージ細胞株からの IL-10 誘導能が高く、IL-12 誘導能が低かった³⁵⁾。すなわち、腸管への接着能が強く、炎症抑制能の高い菌株が新生児に投与されるプロバイオティクスとして優れている可能性がある。また、最近 Cox らは、Affimetrix 社の PhyloChip を用いて *Lactobacillus rhamnosus* GG を投与した6カ月児の腸内

細菌叢を解析し、投与した *Lactobacillus rhamnosus* GG のみでなく、いわゆる善玉菌が増え、悪玉菌が減少していることを報告した³⁶⁾。すなわち、他の善玉菌を含めて腸内細菌叢全体の構成により影響を与える菌が望まれる。この点で最近では腸内細菌叢全体のバランスを整えるプレバイオティクスを用いた研究が進んでいる³⁷⁾。宿主側の因子としては母親のアレルギー素因、児の自然免疫分子の発現レベルなどが考えられる。我々がやってきた千葉市での出生コホートでは生後数日に *Bifidobacterium* の定着があったとしても臍帯血単核球が菌体刺激による IL-10 産生が低下している場合には乳児期のアトピー性皮膚炎の発症率が高いという結果が得られている(論文準備中)。環境因子としては、出産様式や乳児期の栄養法の関与も大きいことが知られている。

妊婦に対する栄養学的介入による児のアトピー性皮膚炎発症予防

プロバイオティクスについては多くの介入研究がなされているが、近年栄養学的な介入もいくつか試みられている。n-3/n-6 不飽和脂肪酸比は以前から炎症において重要な役割を果たすことがわかっていて、妊婦に抗炎症作用を有する n-3 系の不飽和脂肪酸の投与を行い、児のアトピー性皮膚炎の発症に対する予防効果を検討した研究が最近報告されている³⁸⁾。この研究では妊婦の n-3 不飽和脂肪酸の摂取は、生後1歳での児の特異 IgE 高値を伴う湿疹ならびに食物アレルギーを有意に減少させた(図2)。妊娠中のエイコサペンタエン酸/ドコサヘキソサンエン酸摂取が、臍帯血中の IL-4, IL-13, CCR4 濃度の低下と TGF- β の増加に

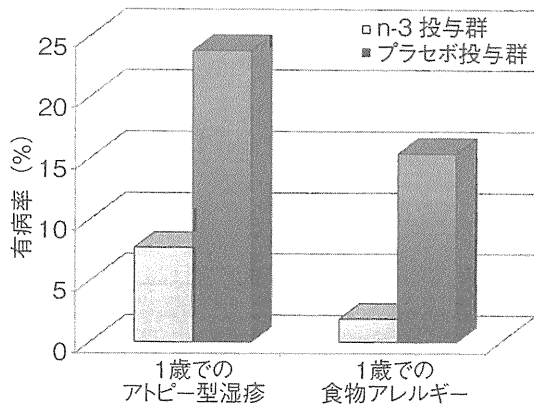


図2. n-3 不飽和脂肪酸の妊娠中・妊娠後投与による小児のアトピー性皮膚炎発症予防効果。n-3 不飽和脂肪酸摂取群はプラセボ摂取群に比較して、1歳でのIgE陽性湿疹ならびに食物アレルギーの有病率が低い。(文献38より引用)

つながることが報告されていることから³⁹⁾、妊婦のn-3系不飽和脂肪酸の摂取は児の免疫能に影響を与えることが示唆される。

おわりに

アトピー性皮膚炎の発症には様々な因子が関与しており、少なくとも非免疫学的機序と免疫学的機序のふたつが関与すると言われてきた。疫学調査からも“アトピー型”と“非アトピー型”の皮膚炎があることも明らかにされており、両者の関与が異なる病態が存在することが示唆される。一方、最近の分子生物学的解析から、皮膚バリア機能異常がアトピー型の皮膚炎のみならず、気道アレルギーの発症にも深く関与することが示されている。このように非免疫学的機序と免疫学的機序は独立した因子ではなく、相互に影響を与える。従って、アトピー型/非アトピー型で異なるアプローチが必要ではあるが、アトピー性皮膚炎の予防や治療を考える上で非免疫学的機序と免疫学的機序の両者を標的として介入すべきであろう。また、単に非免疫学的/免疫学的という分類からでなく、アトピー性皮膚炎を慢性炎症性疾患としてとらえて、予防あるいは治療的介入を行うことも重要である。アレルギーマーチの開始点であるアト

ピー性皮膚炎の発症予防や重症化阻止の方策は、すべてのアレルギー疾患の予防へのアプローチとして今後の更なる研究の進歩が期待される領域である。

文献

- 1) Bieber T, Novak N. Pathogenesis of atopic dermatitis: new developments. *Curr Allergy Asthma Rep* 2009; 9: 291-4.
- 2) Kikuchi K, Kobayashi H, O'goshi K, et al. Impairment of skin barrier function is not inherent in atopic dermatitis patients: a prospective study conducted in newborns. *Pediatr Dermatol* 2006; 23: 109-13.
- 3) Flohr C, England K, Radulovic S, McLean WH, Campbel LE, Barker J, et al. Filaggrin loss-of-function mutations are associated with early-onset eczema, eczema severity and transepidermal water loss at 3 months of age. *Br J Dermatol* 2010; 163: 1333-6.
- 4) Simpson EL, Berry TM, Brown PA, Hanifin JM. A pilot study of emollient therapy for the primary prevention of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2010; 63: 587-93.
- 5) Siegfried E, Korman N, Molina C, Kianifard F, Abrams K. Safety and efficacy of early intervention with pimecrolimus cream 1% combined with corticosteroids for major flares in infants and children with atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat* 2006; 17: 143-50.
- 6) Demehri S, Morimoto M, Holtzman MJ, Kopan R. Skin-derived TSLP triggers progression from epidermal-barrier defects to asthma. *PLoS Biol* 2009; 7: e1000067.
- 7) Prescott SL, Macaubas C, Smallacombe T, Holt BJ, Sly PD, Holt PG. Development of allergen-specific T-cell memory in atopic and normal children. *Lancet* 1999; 353: 196-200.
- 8) Akdis M, Verhagen J, Taylor A, Karamloo F, Karagiannidis C, Cramer R, et al. Immune responses in healthy and allergic individuals are characterized by a fine balance between allergen-specific T regulatory 1 and T helper 2 cells. *J Exp Med* 2004; 199: 1567-75.
- 9) Sudo N, Sawamura S, Tanaka K, Aiba Y, Kubo C, Koga Y. The requirement of intestinal bacterial flora for the development of an

- IgE production system fully susceptible to oral tolerance induction. *J Immunol* 2001; 159: 1739-45.
- 10) Björkstén B, Sepp E, Julge K, Voor T, Mikelsaar M. Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 516-20.
 - 11) Penders J, Stobberingh EE, Thijs C, Adams H, Vink C, van Ree R, van den Brandt PA. Molecular fingerprinting of the intestinal microbiota of infants in whom atopic eczema was or was not developing. *Clin Exp Allergy* 2006; 36: 1602-8.
 - 12) Adlerberth I, Strachan DP, Matricardi PM, Ahrné S, Orfei L, Aberg N, et al. Gut microbiota and development of atopic eczema in 3 European birth cohorts. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 343-50.
 - 13) Suzuki S, Shimojo N, Tajiri Y, Kumemura M, Kohno Y. Differences in the composition of intestinal Bifidobacterium species and the development of allergic diseases in infants in rural Japan. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 506-11.
 - 14) Majamaa H, Isolauri E. Probiotics: a novel approach in the management of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 179-85.
 - 15) Kirjavainen PV, Salminen SJ, Isolauri E. Probiotic bacteria in the management of atopic disease: underscoring the importance of viability. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36: 223-7.
 - 16) Rosenfeldt V, Benfeldt E, Nielsen SD, Michaelsen KF, Jeppesen DL, Valerius NH, et al. Effect of probiotic Lactobacillus strains in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 389-95.
 - 17) Weston S, Halbert A, Richmond P, et al. Effects of probiotics on atopic dermatitis: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child* 2005; 90: 892-7.
 - 18) Viljanen M, Savilahti E, Haahtela T, Juntunen-Backman K, Korpela R, Poussa T, et al. Probiotics in the treatment of atopic eczema/dermatitis syndrome in infants: a double-blind placebo-controlled trial. *Allergy* 2005; 60: 494-500.
 - 19) Brouwer ML, Wolt-Plompen SA, Dubois AE, van der Heide S, Jansen DF, Hoijer MA, et al. No effects of probiotics on atopic dermatitis in infancy: a randomized placebo-controlled trial. *Clin Exp Allergy* 2006; 36: 899-906.
 - 20) Fölster-Holst R, Müller F, Schnopp N, Abeck D, Kreiselmaier I, Lenz T, et al. Prospective, randomized controlled trial on Lactobacillus rhamnosus in infants with moderate to severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2006; 155: 1256-61.
 - 21) Grüber C, Wendt M, Sulser C, Lau S, Kulig M, Wahn U, et al. Randomized, placebo-controlled trial of Lactobacillus rhamnosus GG as treatment of atopic dermatitis in infancy. *Allergy* 2007; 62: 1270-6.
 - 22) Lee J, Seto D, Bielory L. Meta-analysis of clinical trials of probiotics for prevention and treatment of pediatric atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 116-21.
 - 23) Michail SK, Stolfi A, Johnson T, et al. Efficacy of probiotics in the treatment of pediatric atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 101: 508-16.
 - 24) Boyle RJ, Bath-Hextall FJ, Leonardi-Bee J, Murrell DF, Tang ML. Probiotics for the treatment of eczema: a systematic review. *Clin Exp Allergy* 2009; 39: 1117-27.
 - 25) Kalliomäki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001; 357: 1076-9.
 - 26) Rautava S, Arvilommi H, Isolauri E. Specific probiotics in enhancing maturation of IgA responses in formula-fed infants. *Pediatr Res* 2006; 60: 221-4.
 - 27) Kukkonen K, Savilahti E, Haahtela T, Juntunen-Backman K, Korpela R, Poussa T, et al. Probiotics and prebiotic galacto-oligosaccharides in the prevention of allergic diseases: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 192-8.
 - 28) Taylor AL, Dunstan JA, Prescott SL. Probiotic supplementation for the first 6 months of life fails to reduce the risk of atopic dermatitis and increases the risk of allergen sensitization in high-risk children: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 184-91.

- 29) Abrahamsson TR, Jakobsson T, Böttcher MF, Fredrikson M, Jenmalm MC, Björkstén B, Oldaeus G. Probiotics in prevention of IgE-associated eczema: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1174-80.
- 30) Kopp MV, Hennemuth I, Heinzmann A, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of probiotics for primary prevention: no clinical effects of Lactobacillus GG supplementation. *Pediatrics* 2008; 121: e850-6.
- 31) Wickens K, Black PN, Stanley TV, Mitchell E, Fitzharris P, Tannock GW, et al. A differential effect of 2 probiotics in the prevention of eczema and atopy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Probiotic Study Group. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 788-94.
- 32) Dotterud CK, Storror O, Johnsen R, et al. Probiotics in pregnant women to prevent allergic disease: a randomized, double-blind trial. *Br J Dermatol* 2010; 163: 616-23.
- 33) Yao TC, Chang CJ, Hsu YH, et al. Probiotics for allergic diseases: realities and myths. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21: 900-19.
- 34) Smits HH, Engering A, van der Kleij D, de Jong EC, Schipper K, van Capel TM, et al. Selective probiotic bacteria induce IL-10-producing regulatory T cells in vitro by modulating dendritic cell function through dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule 3-grabbing nonintegrin. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 1260-7.
- 35) He F, Ouwehand AC, Isolauri E, Hashimoto H, Benno Y, Salminen S. Comparison of mucosal adhesion and species identification of bifidobacteria isolated from healthy and allergic infants. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2001; 30: 43-7.
- 36) Cox MJ, Huang YJ, Fujimura KE, Liu JT, McKean M, Boushey HA, et al. Lactobacillus casei abundance is associated with profound shifts in the infant gut microbiome. *PLoS One* 2010; 18 (5): e8745.
- 37) Grüber C, van Stuijvenberg M, Mosca F, Moro G, Chirico G, Braegger CP, et al. Reduced occurrence of early atopic dermatitis because of immunoactive prebiotics among low-atopy-risk infants. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 791-7.
- 38) Furuholm C, Warstedt K, Larsson J, Fredriksson M, Böttcher MF, Fälth-Magnusson K, et al. Fish oil supplementation in pregnancy and lactation may decrease the risk of infant allergy. *Acta Paediatr* 2009; 98: 1461-7.
- 39) Krauss-Etschmann S, Hartl D, Rzehak P, Heinrich J, Shadid R, Del Carmen Ramirez-Tortosa M, et al. Decreased cord blood IL-4, IL-13, and CCR4 and increased TGF-beta levels after fish oil supplementation of pregnant women. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 464-70.

＝アトピー性皮膚炎—発症予防と重症化阻止は可能か—に関する問題

4-1. アトピー性皮膚炎について、正しいのはどれか。

- a 乳児のアトピー性皮膚炎の大部分は食物アレルギーを合併している。
- b 腸内細菌叢の異常はアトピー性皮膚炎の悪化に伴って明らかになってくる。
- c 海外での報告はラクトバシルスによる介入研究が主である。
- d プロバイオティクスの効果は主に菌属の違いに基づく。
- e アトピー性皮膚炎発症より前に経皮水分蒸散量増加が必ず先行する。

4-2. アトピー性皮膚炎について、正しいのはどれか。

- a タクロリムス軟膏の有効性は顔面のみではない。
- b プロバイオティクスの効果は、アトピー性皮膚炎の発症予防よりも治療で認められる。
- c 妊娠中からの n-6 不飽和脂肪酸摂取によるアトピー性皮膚炎の予防が報告されている。
- d 新生児期からのスキンケアでアトピー性皮膚炎の発症予防が可能なエビデンスがある。
- e 乳児のアトピー性皮膚炎には基本的に外用ステロイド薬は使用しない。

＝専門医のためのアレルギー学講座問題の解答

第10回 アレルギー疾患の早期治療介入

「4. アトピー性皮膚炎—発症予防と重症化阻止は可能か—」：下条直樹

4-1. 正解 c

4-2. 正解 a

REVIEW ARTICLE

Use of allergen components begins a new era in pediatric allergology

Magnus P. Borres¹, Motohiro Ebisawa² & Philippe A. Eigenmann³

¹Department of Pediatrics, Sahlgrenska Academy, Göteborg University, Göteborg and Phadia AB, Uppsala, Sweden; ²Department of Pediatrics, Sagami National Hospital, Sagami, Japan; ³Department of Paediatrics, University Hospital Geneva, Geneva, Switzerland

To cite this article: Borres MP, Ebisawa M, Eigenmann PA. Use of allergen components begins a new era in pediatric allergology. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; **22**: 454–461.

Keywords

IgE-mediated allergy; molecular allergology; component-resolved diagnosis; allergen components; microarray.

Correspondence

Magnus P. Borres, Department of Pediatrics, Sahlgrenska Academy, Göteborg University, Göteborg, Sweden.
Tel.: +46 70 527 2543
Fax: +46 18 166390
E-mail: magnus@borres.se

Accepted for publication 17 June 2011

DOI:10.1111/j.1399-3038.2011.01197.x

Abstract

Molecular allergology is a breakthrough science that enables the quantification of IgE and IgG antibodies against individual allergen protein components at a molecular level.

The diagnosis of IgE-mediated allergic disorder among children is based on clinical history and sensitization demonstrated through an allergy test. Identifying whether the sensitization is primary (species specific) or a result of cross-reactivity to proteins with similar protein structures helps the clinician to judge the risk of allergic reaction. This is possible today because allergen component tests are now available for clinicians to use in everyday practice.

This article focuses on clinical utility through the prediction of cross-reactivity or primary sensitization, estimation of the risk of reaction to heated food and the risk of severe clinical symptoms.

How IgE-mediated allergy is diagnosed

The diagnosis of IgE-mediated allergic disorders is based on the clinical history and sensitization demonstrated through an allergy test. Allergen-specific IgE is detected with *in vitro* and/or *in vivo* testing. In some cases, allergen provocation tests are performed to confirm an allergy diagnosis.

Specific IgE is currently determined using allergen extracts as test allergens – a situation that gives rise to two types of problems (1, 2). The first is the difficulty of standardizing the allergens used as substrates. These extracts may differ in terms of their allergenic content owing to the natural variability of the allergen source.

The second problem is that the tests used are not capable of differentiating between primary sensitization and immunological cross-reactivity, which in some cases entails a significant risk of serious symptoms. This, together with the increased prevalence in childhood food allergy (3), causes difficulties for clinicians in their day-to-day work of interpreting the results of the allergy tests.

The limitations described earlier have led to the introduction of intensive research activity in molecular allergology. The term Component Resolved Diagnostics was introduced by Valenta et al. (4). However, the isolation and characterization of allergen components began far earlier. One of the first food allergen component to be described, Gad c 1 from cod, had already been purified by Aas and Sayed (5) in the late sixties in Norway.

It is important to understand some basics of molecular allergology in order to understand how the tests can be used clinically. Almost anything containing proteins can be an allergen source. Each source contains many different proteins, some of which can cause allergy. Each allergen component commonly has several different epitopes. An epitope is the actual three-dimensional binding site for an antibody. Knowledge of the protein structure, the protein families, and the stability during heating and digestion enables the use of allergen components in the clinic to be optimized.

These differences in stability explain why some food allergens may be tolerated when raw while others require

cooking. Also, some allergens cause clinical reactions ranging from mild to moderate and severe, whereas others will cause sensitization without any clinical reaction.

The allergen components are named after their Latin family name. Ara h 1 stands for allergen 1 from *Arachis hypogea* (peanut).

Some allergen components are unique markers for a specific allergen source. The value of identifying these species-specific allergen components lies in being able to narrow down the primary sensitizer that causes certain reactions to just one specific source, e.g., cat.

Identifying whether the sensitization is primary (species specific) or a result of cross-reactivity to proteins with similar protein structures makes it easier for the clinician to judge the risk of reaction on exposure to different allergen sources.

The development of allergen components in pure form has made it possible to resolve many of these problems. In terms of production techniques, they can be either produced biotechnologically in recombinant form or purified from their original sources. In other words, the main area of application for purified natural or recombinant allergen components is in the precise identification of the allergies that cause the disease (2). Many allergen sources have not yet been fully characterized, and for the foreseeable future, allergen extracts will be needed for the diagnosis of unusual allergies and in the cases of unusual sensitization patterns to common allergen sources. The different methods must complement each other.

The allergen components are available for clinicians and are used in accordance with the same techniques and blood sampling as for the usual ImmunoCAP® (Phadia AB, Uppsala, Sweden) tests.

Allergen components are also available on an ImmunoCAP® ISAC biochip.

The allergen components are useful not only in diagnosis and the estimation of risk but also in the standardization of immunotherapy extracts (6). In this way, the content of each relevant allergen component can be determined. In the near future, it will therefore be possible to produce inherently standardized immunotherapy extracts, containing only relevant allergenic protein in defined and constant proportions. This latter aspect will not be discussed in this article.

Typical example of how allergen components meet clinical needs

On investigation, a child with a suspected peanut allergy gives a positive skin prick test or *in vitro* allergy test for peanut extract. The prognosis can be very different depending on whether the sensitization is linked to a Bet v 1-like protein, a seed storage protein, or an lipid-transfer protein (LTP). In the first case, there is almost no risk of the child's experiencing serious anaphylactic shock. In the second and third cases, the child is advised to carry injectable adrenalin (e.g., Epipen™, Anapen™, or Jext™). This leads us to the discussion of how the different allergen components should be used and interpreted in the clinic.

Clinical usefulness in the investigation into food allergies

Peanuts

Peanuts are the most common food associated with fatal allergic reactions in the Western world (7). The prevalence seems also to increase in Asia, and peanut allergy now ranks in top ten food stuff causing food allergy (8). Accidental ingestion of peanut may cause severe allergic reactions in susceptible individuals.

The prevalence of peanut allergy has increased and has been estimated to be as high as 2% in some regions. The symptoms following the ingestion of peanut can vary from mild reactions, such as oral allergy syndrome (OAS), to respiratory distress and severe systemic reactions needing medical care, such as anaphylactic shock. Unfortunately, peanut sensitization, established by allergen-specific IgE analysis of blood samples or skin prick testing against peanut extract, has a low positive predictive value because many sensitized individuals are tolerant to peanut. The reason for this lack of precision is cross-reactive IgE antibodies with low clinical significance. Examples of this are IgE antibodies induced by PR-10 protein in pollen that cross-react with their peanut homologues, profilins, or cross-reactive carbohydrate determinants. This means that sensitization to peanut is quite common in a general population. Nicolaou et al. (9) have investigated the prevalence of peanut sensitization in an unselected population-based cohort in Manchester (MAAS, n = 1085). They found that 12% of the 8-yr-old children were sensitized. Only 24% of the children sensitized to peanut demonstrated a clinical peanut allergy on the basis of food challenge results.

Five peanut components are clinically relevant and available to clinicians. To date, 13 peanut allergens have been detected.

The peanut seed storage proteins Ara h 1, Ara h 2, and Ara h 3 are all major allergens and seem to be associated with primary sensitization to peanut in susceptible individuals. Among these seed storage proteins, Ara h 2 in particular is considered a risk marker for severe allergic reactions. In individuals sensitized to peanut and with a cutoff point of 0.35 kU/L, Ara h 2 correctly classified 97.5% of the patients (10). Importantly, all children with peanut allergy were given correct classification. Sensitization to multiple allergens is a stronger indication of more severe reactions than sensitization to only one of the components (11).

Ara h 8 is a PR10 protein, a Bet v 1 homologue, and thus a marker for primary sensitization to pollen from birch and alder.

IgE against Ara h 9 is often associated with systemic and more severe reactions in addition to OAS, especially in southern Europe (12). Ara h 9 is a LTP, and in most of the cases, sensitization is probably due to primary sensitization to peach or other LTP-containing fruits (12). Vereda et al. (13) have shown the geographical differences regarding the peanut allergen component sensitization pattern between Spain, Sweden and the United States.