

厚生労働科学研究費補助金
(難治性疾患等克服研究事業(免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業))
分担研究報告書

スキンケアによる乳児湿疹・アトピー性皮膚炎予防に関する研究

研究分担者 斎藤博久 (独)国立成育医療研究センター 副研究所長
研究分担者 大矢幸弘 (独)国立成育医療研究センター生体防御系内科部アレルギー科 医長
研究分担者 新関寛徳 (独)国立成育医療研究センター感覚器・形態外科部皮膚科 医長
研究分担者 木戸 博 徳島大学疾患酵素学研究センター・酵素分子化学部門 特任教授
研究分担者 菅井基行 広島大学大学院医歯薬保健学研究院 細菌学 教授

研究要旨

アトピー性皮膚炎(AD)は慢性・反復性経過を特徴とする掻痒のある湿疹(Eczema)で、生活の質(quality of life; QOL)の低下をもたらす。また近年は、経皮感作による食物アレルギーの獲得の可能性も示唆されており、離乳食が開始される乳児期のアトピー性皮膚炎の発症予防の可能性が期待されている。そこで、今回我々は皮疹がまだ出現していない生後1週未満のAD発症のハイリスク児を、新生児期から全身のスキンケアを予防的に行う群(Proactive群)と必要時に局所のみに行う群(Reactive-control群)に分け、8か月時点でのEczemaの発症率を比較し、予防的なスキンケアがAD発症予防に有効かを検討した。2010年11月から2013年11月まで当院で出産予定の家族を対象にチラシやポスターで研究参加者を募った。参加希望者のうち、エントリー基準を満たし文書での同意が得られた児をエントリーした。途中2012年11月に53例の時点で中間解析を実施し、当初の予定参加者(70例)では検出力が不足すると判断し、さらに1年間エントリーを継続した。2013年11月にエントリー数が118例になったところで再度中間解析を行ったところ、研究を終了していた99例(Proactive 51例、Reactive-control 48例)を対象とした解析で、Proactive群では51例中19例がinfantile eczema(IE)を発症していたのに対し、Reactive-control群では48例中28例が発症しており、Proactive群で有意に発症が少ないことが分かった。(p = 0.018) そのため、両群の有効性に差があると判断し、2013年11月30日をもって新規のエントリーを中止した。

研究協力者:

森田久美子	(独)国立成育医療研究センター生体防御系内科部アレルギー科 医師	松本健治	(独)国立成育医療研究センター 研究所 免疫アレルギー研究部 部長
北沢 博	同上	徳永秀美	(独)国立成育医療研究センター 薬剤部
堀向健太	同上	青木智子	(独)国立成育医療研究センター 6西病棟 看護師
成田雅美	同上	西海真理	(独)国立成育医療研究センター 医療連携室 看護師
野崎誠	(独)国立成育医療研究センター感覚器・形態外科部皮膚科 医員	早瀬和子	(独)国立成育医療研究センター 生体防御系内科部アレルギー科
吉田和恵	同上	丸田明子	(独)国立成育医療研究センター 感覚器・形態外科部 皮膚科
左合治彦	(独)国立成育医療研究センター周産期センター センター長		
本村健一郎	(独)国立成育医療研究センター周産期センター レジデント		

A . 研究目的

20世紀後半の経済成長や生活環境の激変に伴い、我が国を含め先進国のアトピー性皮膚炎患者数は増加してきた。「日本アレルギー学会アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2012」や「日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎診療ガイドライン」に、「(アトピー性皮膚炎の)炎症に対してはステロイド外用薬やタクロリム軟膏による外用療法を主とし、生理学的機能異常に対しては保湿・保護剤外用などを含むスキンケアを行い、痒痒に対しては抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬の内服を補助療法として併用し、悪化因子を可能な限り除去することを治療の基本とするコンセンサスが確立されている」と記載されている。しかし、アトピー性皮膚炎の発症を予防する方法はまだ実証されたものはないのが現状である。特に近年、食物アレルギーの発症に経皮感作が関与しているとする報告もあり(Lack G. et al, J Allergy Clin Immunol. 2008;121:1331)、乳児期のアトピー性皮膚炎の発症予防が、食物アレルギーも含むアレルギー性疾患の予防にも重要である可能性が考えられている。

アトピー性皮膚炎患者は皮膚バリア機能障害を有する疾患であり、皮膚バリアを補填する治療(保湿剤塗布)が寛解維持に有効であることが報告されているが(Wiren K. et.al, Eur AcaDermatol Venereol. 2009 ;23:1267-72)、発症前から皮膚バリア機能を補填するスキンケア(全身への Proactive な保湿剤塗布)を行うことでアトピー性皮膚炎の発症を予防できるかはわかっていない。そこで今回我々はアトピー性皮膚炎発症のハイリスク児(両親どちらか、または同胞にアトピー性皮膚炎の既往がある)を対象に、予防的なスキンケア(全身への Proactive な保湿剤塗布)を新生児期から行うことでアトピー性皮膚炎の発症を抑制できるか否かを、生後8か月時点でのアトピー性皮膚炎の発症率をアウトカムとして検討した。

B . 方法

研究デザインは無作為化オープン並行群間試験を用いた。研究参加者の募集は当院産婦人科外来でのチラシ配布やポスター掲示

で行った。参加希望者に試験担当者より研究の説明を行い、文書での同意を取得した。出生後1週以内にエントリー基準を満たすことを再度確認できた新生児をエントリーし、スキンケアを全身に予防的に実施する群(Proactive群)と必要時に局所的に実施する群(Reactive-control群)にランダムに割り付け、各群の乳児に対して、生後4週、12週、24週、32週の外来受診時に皮膚診察と皮膚バリア機能検査(TEWL、角質水分量、表皮pHの測定)、皮膚黄色ブドウ球菌検査を行った。生後12週、32週にはさらに血液検査(TARC、各種特異的IgE抗体の測定)を実施した。32週の時点までの乳児アトピー性皮膚炎(eczema、以下、乳児AD)の両群の累積罹患率を主要評価項目とし、皮膚バリア機能の測定指標や血液検査項目は副次的評価項目として比較した。乳児ADの診断は割付をブラインドされている皮膚科専門医が行った。

皮膚黄色ブドウ球菌の培養は菅井基行らが、血液中の特異的IgE/IgG1/IgG4、唾液中のIgAは木戸博らが測定を担当した。

主要評価項目および副次的評価項目を含む内容はUMIN臨床試験登録システムに前登録(UMIN-CTR: R000005429 スキンケアによる乳児湿疹・アトピー性皮膚炎予防に関する研究)した。

(倫理面への配慮)

本研究は国立成育医療研究センター倫理委員会の承認を得て実施され、乳児はアトピー性皮膚炎の発症時、診断時には速やかに加療を受けられるようにした。また、試験試料によると思われる有害事象が出現した場合は、即座に試験試料の使用を中止し、治療を行うこととした。

C . 結果

2010年11月より症例登録を開始し、2012年11月末の時点で当初の計画に従って中間解析を行った。この時点では、32週までの観察期間を終えた47例と、32週に達する前にすでにアトピー性皮膚炎発症などでプロトコルオフとなった6例の、計53例が解析対象となった。同意撤回があったProactive群1例、Reactive

群 3 例を解析から除き、最終的に 49 例を解析対象とした。その結果、アトピー性皮膚炎の発症をアウトカムとした χ^2 乗検定による p 値は 0.19 であり、当初の目標症例数 (両群合わせて 70 例) では、検出力が不足する見込みとなった。そこで、70 例到達後も症例登録を継続し、1 年後の 2013 年 11 月に再度 2 回目の中間解析を行った。2013 年 11 月の時点でのエントリー状況を Table1 に示す。

総エントリー数は 118 例、うち同意撤回が 7 例、乳児 AD 以外の先天性の皮膚疾患による研究参加中止が 2 例あった。解析対象は、2013 年 11 月時点で研究が終了している 99 例 (Proactive 群 51 例、Reactive-Control 群 48 例) とした。

Table1 各群のエントリー状況 単位:人

	Proactive 群	Reactive-Control 群
エントリー数	61	57
同意撤回	3	4
研究参加中止	1	1
研究参加中	6	4
研究終了 (解析対象)	51	48

解析対象 99 例の 32 週までの転帰を Table2 に示す。途中、プロトコール違反で 5 例 (Proactive 群 2 例、Reactive-Control 群 3 例)、乳児 AD 以外の皮膚疾患の発症で 3 例 (Proactive 群 3 例のみ) で計 8 例が研究から脱落した。

乳児 AD の定義は、Simpson らがパイロット研究で使用した基準 (典型的な部位に Eczema が認められる、掻痒がある、2 週間以上継続、～すべてを満たす) を採用した。(Simpson EL et al, J Am Acad Dermatol, 2010; 63: 587-593)

乳児皮疹は上記以外の皮疹 (掻痒を伴わず、スキンケアのみで軽快) と定義した。乳児 AD 発症者の平均発症週数は、Proactive 群で 16 週、Reactive-Control 群で 15 週だった。乳児 AD 発症の累積罹患率をアウトカムとした両群の 2 乗検定による p 値は 0.018 であり、Proactive 群で有意に低かった。

Table2 解析対象の 32 週までの転帰 単位:人

	Proactive 群 (n=51)	Reactive-Control 群 (n=48)
乳児 AD*	19	28
乳児皮疹	6	7
脱落	5	3
発症なし**	21	10

両群乳児の出生時における経表皮水分蒸散量 (TEWL)、角質水分量、皮膚 pH、には有意差はなく、両群の AD 発症者における発症時のそれらの指標にも有意差はなかった。(Table3)

Table3 皮膚検査結果 (平均)

	Proactive	Reactive-Control	p -value
TEWL 出生時	8.3	8.5	0.800
TEWL 発症時	16.0	17.1	0.593
水分量 出生時	13.9	13.8	0.953
水分量 発症時	50.0	44.2	0.185
pH 出生時	5.7	5.6	0.677
pH 発症時	5.5	5.5	0.647

単位 TEWL (g/m²h)

黄色ブドウ球菌の検出に関しては、定期検査毎に頬部よりスワブ擦過にて検体を確保し、菌の検出及び、黄色ブドウ球菌の菌株の違いに関して検索中である。

血液検査 (IgE, IgG1, IgG4)、唾液検査 (IgA) については、現在測定・解析中である。

D. 考察

我々は以前に新生児を対象とした前向きコホート研究から、生後1カ月時に乳児湿疹がアレルギーマーチに先行することを見いだしている (Matsumoto K, et al, Int Arch Allergy Immunol 2005;37:S69)。また、AD の治療によって血清 IgE が低下すること (Fukuie T,

et al. Br J Dermatol, 2010 Jun 10 Epub)、アトピー性皮膚炎患者皮膚において経皮感作がおこる可能性があることも報告されており、湿疹の悪化がアレルギー疾患の引き金になりうることが示唆されている。一方、皮膚バリア機能に関連するフィラグリン遺伝子変異によりADを高率に発症する (Fleckman P. et al, Exp Dermatol. 2002 ;11: 327-36)ことも報告されており、皮膚のバリア機能を良好に保つことがアトピー性皮膚炎予防や将来の他のアレルギー疾患予防に資する可能性がある。また、ADでは、皮疹部のみならず無疹部においても、角質細胞間脂質のひとつであるセラミド量が少なくバリア機能が低下していると報告されており (Imokawa G, et al. J Invest Dermatol. 1991 ; 96:523-6)、保湿剤の使用によって皮膚のバリア機能が改善することを示した報告もある (Buraczewska I, et al. Br J Dermatol. 2007 ; 156:492-8)。上記のような先行研究より「スキンケアによりアトピー性皮膚炎の発症を予防できるのではないか」、また同時に「スキンケアにより皮膚バリア機能が良好に保たれ、アレルゲン感作も防ぐことができるのではないか」との仮説を立て、これらを検証すべく本研究を行った。

本研究は2012年11月に49例を対象に1回目の中間解析を行いその時点ではProactive群とReactive-control群の乳児ADの発症率に明らかな差は認められなかった。その後、エントリーの強化を行い、脱落者を減らすようフォロー体制を整え、1年後の2013年11月に行った2回目の解析では、解析対象99例においてProactive群の発症率は37%、Reactive-control群の発症率は58%となり、Proactive群で有意に低いことが分かった。(p=0.018)この累積発症率は、アトピー性皮膚炎のリスクのない集団における発症率よりも高いが、先行研究におけるハイリスク群での発症率が50%程度で (Hoare CLW et al, HTA. 2000;4:1-191) Simpsonらのパイロット研究での発症率が15-23%という報告に近い。

本研究で新規のエントリーを中止した時点で研究継続中だった参加者には解析結果を伝え割り付けを解除したのち、希望者にはProactive群で使用した保湿剤の提供を行った。また、乳児ADと診断された研究参加者の

うち希望者は当院皮膚科またはアレルギー科での診療を継続している。

乳児のアトピー性皮膚炎の発症と抗原感作状況の関係については、抗原特異的 IgE 値を始めとする各種抗体値を測定中である。現時点では、抗原感作がどの時期から発生するかは、胎内感作、経母乳感作、経皮感作など、様々な報告が交錯しており、いまだ明らかになっていない。未発症者でも特異的 IgE が陽性になっているケースもあり、経皮感作ばかりではない可能性はあるが、さらに精査検討する必要がある。

E . 結論

本研究により、保湿剤による皮膚バリア機能補正による新生児期からの介入がアトピー性皮膚炎の発症を予防することができる可能性が示された。

F. 健康危険情報

今回の研究において特記すべき健康器具情報は無い。

G . 研究発表 (平成 25 年度)

< 論文発表 >

1. 大矢幸弘: 経皮感作とアレルギー スキンケアによるアトピー性皮膚炎の発症予防. **臨床免疫・アレルギー科** 59 (5), 581-586, 2013.
2. Matsumoto K, Saito H: Epicutaneous immunity and onset of allergic diseases -per-"eczema"ous sensitization drives the allergy march. **Allergol Int** 62 (2), 291-296, 2013.
3. Morita H, Nomura I, Orihara K, Yoshida K, Akasawa A, Tachimoto H, Ohtsuka Y, Namai Y, Futamura M, Shoda T, Matsuda A, Kamemura N, Kido H, Takahashi T, Ohya Y, Saito H, Matsumoto K: Antigen-specific T-cell responses in patients with non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy are predominantly skewed to T(H)2. **J Allergy Clin Immunol** 131 (2), 590-592, 2013.

<学会発表>

1. 大矢幸弘:アトピー性皮膚炎の発症因子と発症予防-皮膚科と小児科はこう考える(教育セミナー)。第25回日本アレルギー学会春季臨床大会，横浜，2013. 5. 11- 12.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

1. 実用新案登録
2. その他
3. 特許取得

特許登録 特許第 4660756 号 木戸博：
ダイヤモンドチップへの蛋白質/ペプチド
の固定化方法 2011

特許第 4568841 号 木戸博（1 番/3 名）
アレルギー疾患の判定方法及びアレルギー
疾患の判定キット 2010