厚生労働科学研究費補助金
（難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患等実用化研究事業
（免疫アレルギー疾患等実用化研究事業　免疫アレルギー疾患実用化研究分野））
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
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
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
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　教授
菅井 基行　広島大学大学院医歯薬学保健学研究院 細菌学　教授

研究要旨

小児アレルギー疾患の発症は、乳児期早期のアトピー性皮膚炎がその後の食物アレルギー等アレルギー疾患のリスクファクターであることがわかってきた。これまで、アレルギー疾患発症予防に関して行われた臨床研究介入試験はいずれも発症予防と明記した主要評価項目を達成したものはなかった。我々は、新生児期早期からの保湿剤塗布による介入が生後32週までのアトピー性皮膚炎累積発症率を低下させるという主要評価項目を事前登録し、ランダム化比較試験を実施し、32%発症リスクを低下させるという主要評価項目を満たす結果を世界で初めて得ることができた。

研究協力者
堀向 健太　(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
森田久美子　同生体防御系内科部
アレルギー科医師
成田 雅美　同生体防御系内科部
アレルギー科医師
松本 健治　同研究所
免疫アレルギー研究部長
井上 栄介　同社会・臨床研究センター
生物統計室長
左合 治彦　同周産期センター長

A．研究目的

アトピー性皮膚炎(AD)発症の予防方法は様々な研究が行われてきたが未だ確立されていない。特に、経皮感作という概念が生まれてからは、小児領域において AD の予防が重要な課題となっていた。近年 AD の病態解明が進み、皮膚バリア機能の破綻が発症と増悪に関与していることが分かってきた。そこで AD を発症する前の新生児期からバリア機能を補強するケアを行うことで AD を予防できるのではないかと考え、ハイリスク新生児を対象に新生児からの保湿剤塗布が AD の発症予防に有効かをランダム化比較試験によって検証した。

B．研究方法

2010 年 11 月から 2013 年 11 月までの 3 年間にハイリスク新生児(両親兄弟に AD がある)118 名を対象に、ランダムに介入群 59 名、コントロール群 59 名に割り付けした。介入群には連日全身に乳液タイプの保湿剤を塗布し、32 週までの AD の累積発症率をコントロール群(沐浴と乾燥時のみの保湿剤塗布)と比較した。また、皮膚バリア機能（TEWL/SCH/pH）、抗原特異的 IgE 抗体価も比較した。

C．研究結果

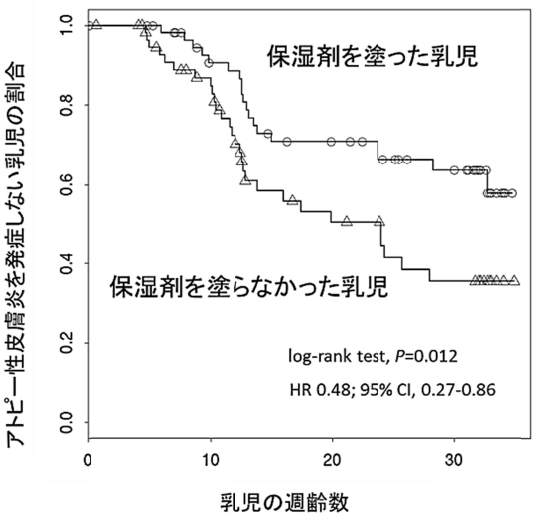

図1．

生後 32 週の時点で、介入群では 19 名が AD を発症しているのに対し、コントロール群では 28 名が発症しており、介入群ではアトピー性皮膚炎の発症を 32%減らすことができた(Log rank test p=0.012)（図１）。

卵白抗原への感作率は両群で有意差は認められなかったが、皮疹のある群と無い群で比較すると有意に皮疹のある群で感作率が高いことが分かった(図２；分担研究者の木戸らが開発した微量検体で測定可能な高感度測定システムによる卵白特異的 IgE 抗体価 CAP-FEIA 換算値として 0.35 kUA/L 以上を感作ありと判定した時のオッズ比 2.86; 95% 信頼区間 1.22-6.73)。

D．考察

国立成育医療研究センターでは出生児に全員白色ワセリンを 20g 配布しており、またコントロール群でも倫理的な問題から保湿剤の使用を禁止しなかった。そのためコントロール群でも保湿剤を一部使用していたが、量は 0.101g/日を一ヶ月に一回以下塗布したのみであり、介入群(7.86g/日)に比較しわずかな量であり、保湿剤使用群と非使用群の比較として問題の無い量と判断した。

卵白感作に関しては、全ての症例でアトピー性皮膚炎発症後に感作が確認されたことから、アトピー性皮膚炎が食物抗原感作の引き金である可能性を示した国立成育医療研究センターの出生コホート研究など近年の観察研究を支持する結果であった。しかし、保湿剤塗布では予防効果は認められなかったことより、いったんアトピー性皮膚炎を発症すると抗原の取り込みが抑制できない可能性が示唆された。

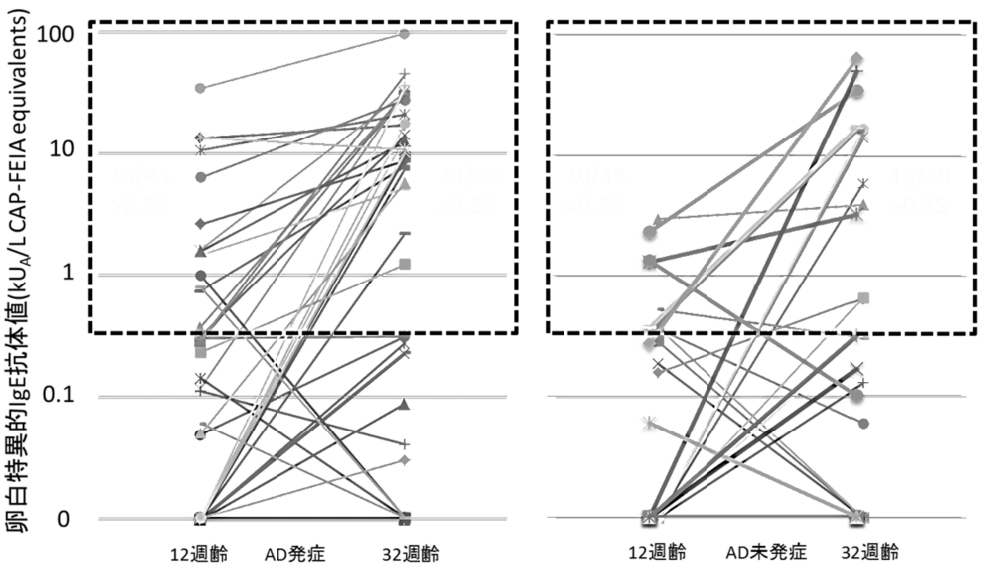

図2．

本研究で使用した測定法は非常に感度の高い新測定法であり臍帯血でも低親和性の特異的 IgE 抗体が検出されている。従って、必ずしも生後感作を受けたとは限らないこと、また食物アレルギーの有無については負荷試験による診断ができていないことから、さらなる精査が必要であるが、スキンケアによる AD 発症予防が食物アレルギーの予防にもつながる可能性は十分考えられる。

E．結論

新生児期からの全身の保湿剤塗布でアトピー性皮膚炎の発症を 32%減らすことができた。皮疹がある群で有意に感作率が高いことが分かり、皮疹が食物抗減感作のリスクであることが確認された。

F．健康危険情報

保湿剤によると疑われる副反応は認めなかった。

G．研究発表（平成 26 年度）

＜論文発表＞

1. Horimukai K, Morita K, Narita M, Kondo M, Kitazawa H, Nozaki M, Shigematsu Y, Yoshida K, Niizeki H, Motomura K, Sago H, Takimoto T, Inoue E, Kamemura N, Kido H, Hisatsune J, Sugai M, Murota H, Katayama I, Sasaki T, Amagai M, Morita H, Matsuda A, Matsumoto K, Saito H, Ohya Y: Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis. **J Allergy Clin Immunol** 134 (4), 824-830. e826, 2014.

2. Matsumoto K, Saito H: Eczematous sensitization, a novel pathway for allergic sensitization, can occur in an early stage of eczema. **J Allergy Clin Immunol**, 134 (4), 865-866, 2014.
   本原著論文の結果を広く周知する目的から、著作権を本研究費にて買い取り、0pen accessとして営利目的以外の配布は全て自由に実施できることとした。

3. Horimukai K, Hayashi K, Tsumura Y, Nomura I, Narita M, Ohya Y, Saito H, Matsumoto K: Total serum IgE level influences oral food challenge tests for IgE-mediated food allergies. **Allergy**, 70 (3), 334-337, 2015.

4. Horimukai K, Morita K, Inoue E, Saito H, Ohya Y: Reply. **J Allergy Clin Immunol**, 135 (4), 1088-1089, 2015.

＜学会発表＞

1. 森田久美子, 堀向健太, 近藤麻伊, 成田雅美, 新関寛徳, 佐合治彦, 大矢幸弘, 斎藤博久: 新生児期からのスキンケアによる乳児アトピー性皮膚炎の発症予防. **第26回日本アレルギー学会・春季臨床大会**, 京都, 2014. 5. 9- 13.

H．知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）

1．特許取得

なし

2．実用新案登録

なし

3．その他

臨床試験登録番号：UMIN000004544