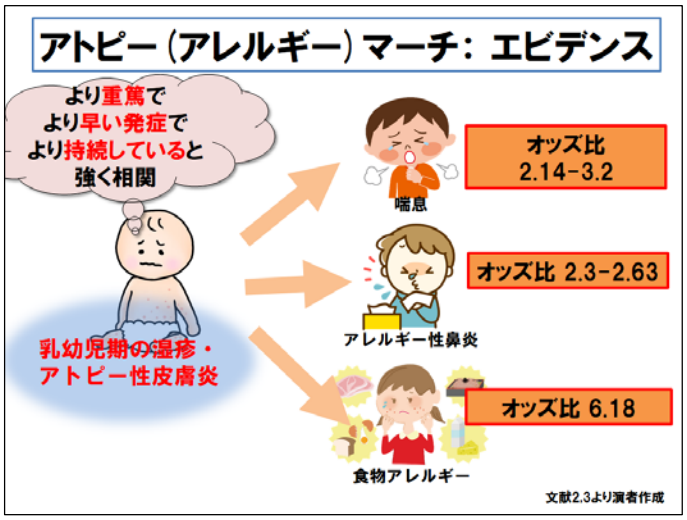
2018 年 2 月 15 日放送

「第 116 回日本皮膚科学会総会　⑮　教育講演５３-２
スキンケアでアトピーマーチは予防できるのか？」

東京慈恵会医科大学葛飾医療センター　小児科
助教　堀向　健太

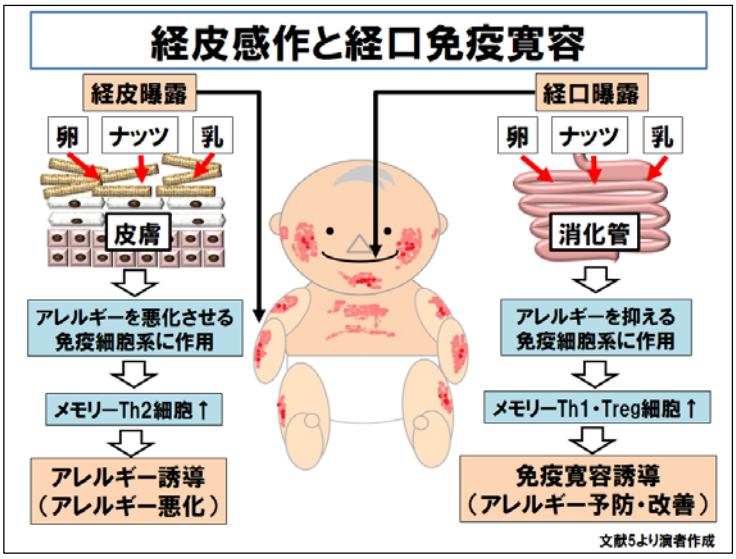
はじめに

アトピー性皮膚炎は、皮膚に炎症を起こす病気の中では最も一般的で、1 歳までに 60%のお子さんが最初のアトピー性皮膚炎の症状を発症している[1]という、乳幼児期に多い疾患です。そして、乳幼児期のアトピー性皮膚炎は、早く発症するほど、重症度が高いほど、アトピー性皮膚炎の症状がある期間が長いほど、食物アレルギーや気管支喘息といった、他のアレルギーを発症するリスクが高くなる[2-3]ことが報告されています。



このように、アレルギー素因のある人に、アレルギー疾患が次から次へと発症してくる様子をアトピーマーチと言います。この概念を提唱した馬場先生は、初めて発症したアレルギー疾患のうちアトピー性皮膚炎が 72.4%だったと報告しています[4]。すなわち、アトピー性皮膚炎が最もアトピーマーチの起点になりやすいと言えるでしょう。

経皮感作と経口免疫寛容



アトピー性皮膚炎など、皮膚に湿疹があると、そこに付着したアレルゲンに対し感作、すなわちアレルゲンに対する抗体が作られてしまうことが多数の研究結果で明らかになってきています。この現象を“経皮感作”と言います。さらに、食物アレルギーの悪化と改善を説明し得る考え方として、もうひとつの考え方も広まってきています。すなわち、アレルゲンを症状がない量で摂取していると、アレルギーを改善する方向に働くという“経口免疫寛容”という概念です。“経皮感作”と“経口免疫寛容”は、アレルギーの分野では大きなトピックと言えましょう[5)]。

このような背景から、アトピー性皮膚炎に対し、発症前から予防を考え、もしアトピー性皮膚炎を発症しても早めの治療を行うという、早期介入が重要と考えられるようになりました。そして、これまで、多くのアトピー性皮膚炎の発症予防研究が実施されてきました。

これまでのアトピー性皮膚炎予防研究

例えば、妊娠中や授乳中にお母さんがアレルギーになりやすい食べ物を制限するという方法がこれまでの予防でした。しかしすでに、お母さんがそれらのアレルゲンを回避しても、アトピー性皮膚炎の発症を予防することは出来ないという研究結果が揃ってきています[6)]。

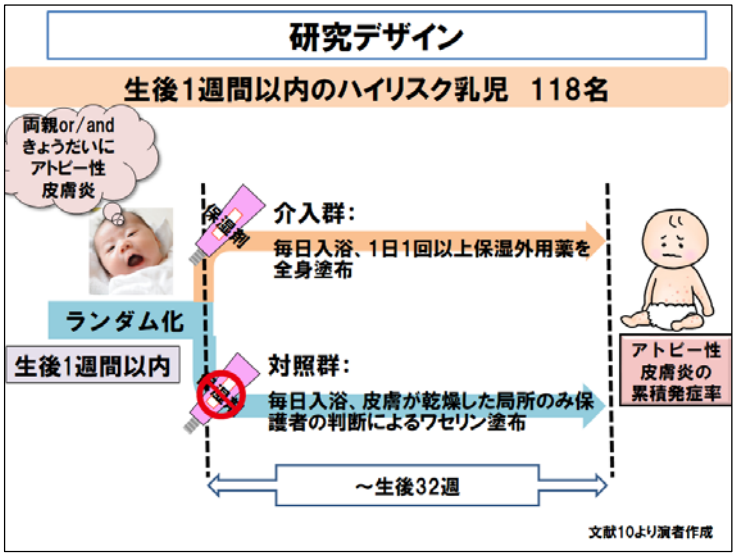
また、アトピー性皮膚炎の患者さんの多くがダニに感作されており、アトピー性皮膚炎の治療の一環として環境整備を推奨することがあります。そこで、発症予防に関しても、環境整備によりダニアレルゲンを減らすという方法も試されましたが、アトピー性皮膚炎の発症予防効果は否定されています[7)]。

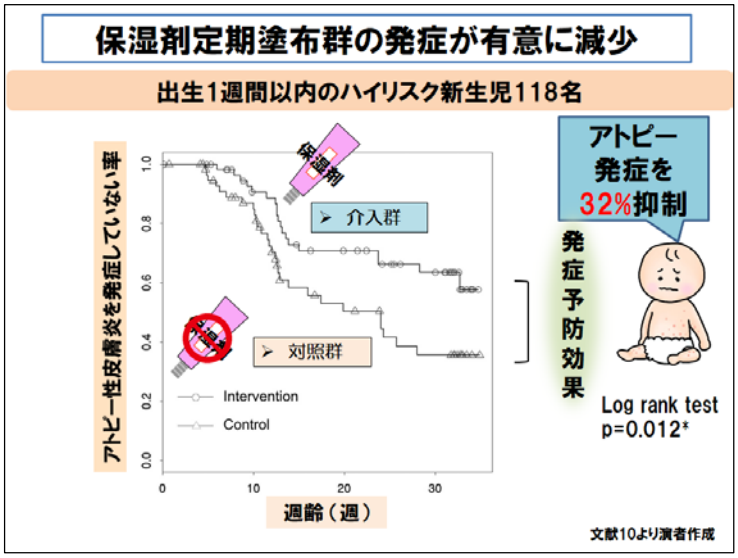
さらに、長期の完全母乳を行うという方法も、アトピー性皮膚炎を予防するとい

う視点でとらえると、報告によって効果がまちまちで、効果は証明されていません[8)]。

スキンケアによるアトピー性皮膚炎発症予防

そこで我々は、視点を変え、アトピー性皮膚炎を発症していない新生児期から皮膚バリア機能を保護するために保湿剤を定期的に塗るという方法でアトピー性皮膚炎を予防できるかどうかの検討を行い、2014 年に発表しました[10)]。その検討では、御両親もしくは御兄弟にアトピー性皮膚炎のある新生児 118 人を対象に、生後 1 週間以内から、毎日保湿剤を塗っていただいたところ、乾燥した所のみワセリンを塗っていたお子さんに比べ、生後 32 週までのアトピー性皮膚炎の発症を 3 割以上減らすことが出来たのです[10)]。さらに、その後の検討で、経皮水分蒸散量という、皮膚バリア機能を反映する検査結果が、アトピー性皮膚炎の発症を予測することを示しました[11)]。この結果は、保湿剤を塗ると予防しやすいグループは皮膚バリア機能が生まれつき低いお子さんであることを示唆しています。我々と同様に、欧米の合同研究でも、ハイリスクの新生児を対象にした新生児期からの保湿剤を使用する研究が実施されており、生後 3 週間から保湿剤を使用することで、生後半年までのアトピー性皮膚炎の発症を 50%程度減らすことを報告しています[12)]。さらに最近、ハイリスクでない新生児も含めた検討でも、新生児期からの保湿剤を塗ることで、生後 3 ヶ月までの皮膚トラブルやおむつ皮膚炎を少なくすることも報告されました[13)]。





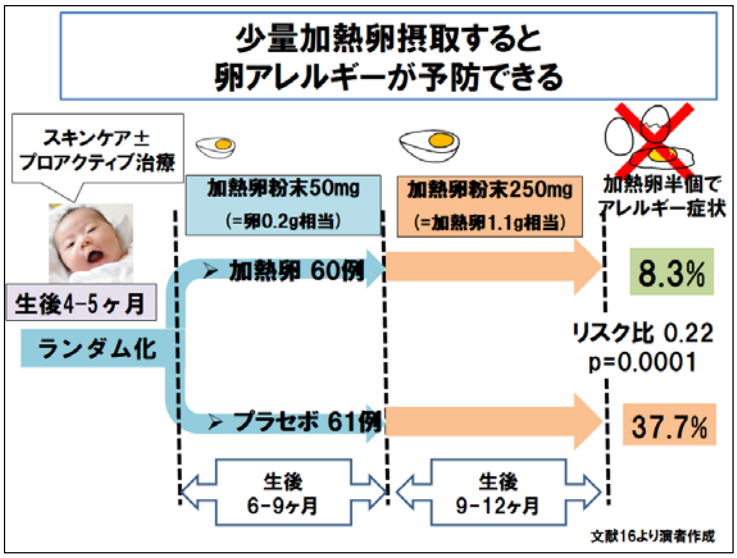
すなわち、御両親や御兄弟にアトピー性皮膚炎のあるハイリスクのお子さんは、アトピー性皮膚炎の発症前に保湿剤を十分に塗るとアトピー性皮膚炎の発症を 3 割から 5 割程度減らすことが出来ると言えるでしょう。また、ハイリスクのお子さんでなくとも、皮膚トラブルを減らすことが出来るとも言えます。

スキンケアでアトピーマーチを予防できるか？

では、スキンケアによってアトピー性皮膚炎の先にある、他のアレルギーは予防できるでしょうか？我々の検討では、湿疹を発症するとアレルギーの原因となる、卵白の IgE 抗体価が高くなること[10]が示されています。すなわち、湿疹を発症すると、食物アレルギーへのアトピーマーチの扉が開いてしまう可能性が高くなると言えるでしょう。これらの研究結果から考えると、新生児期から保湿剤を定期的に塗ると、アトピーマーチを阻止しそうなのですが、まだ、その阻止ができるかどうかということを直接証明する研究結果は出ていません。この問題に対する答えは、現在、海外で進行中の大規模研究の結果を待つ必要性があるでしょう。その結果は、2019 年に判明すると言われています[14]。アトピー性皮膚炎の発症予防に関しては、現在のところ、新生児期からの保湿剤塗布が最も実施しやすく、エビデンスもあるとは言えます。しかし、それ以外にも、いわゆる乳酸菌といったプロバイオティクスや、ビタミン D などに関するアトピー性皮膚炎予防の研究も進んでいますので、期待を持って良いでしょう。

経皮感作と経皮免疫療法

一方、最近、経皮感作の逆とも言えるような報告も出てきました。それが、経皮免疫療法と言われる、食物アレルギーの治療法です。2017 年に、4 歳から 25 歳のピーナッツアレルギー患者に対し、ピーナッツ蛋白を付着させた特殊なテープを 52 週間貼り続けることで、ピーナッツを摂取できる量を増やすことが出来た、と報告されたのです[15]。この結果は、一見、経皮感作の概念を覆す結果のようにも見えます。しかし、結局はアレルギーを悪化させるのは「湿疹」であり、皮膚を健康な状態に保つと、その影響が少なくなると言えるでしょう。とはいえ、健康な皮膚であれば、むしろアレルギーを改善する方向に働く可能性が示されたことは驚きと言えます。経皮免疫療法に関しては、海外でかなり研究が進行してきており、その安全性からも注目されています。



食物アレルギーを直接予防する

さらに、食物アレルギーに関しては、アトピー性皮膚炎を予防して経皮感作を減らすのみでなく、直接食物アレルギーを予防しようとする試みも発表されています。その研究では、まず生後 4～5 か月のアトピー性皮膚炎のお子さんに対し、積極的に湿疹の治療を十分に行い、生後 6 か月から加熱された卵の粉末を微

量で食べ始めていただき、1歳まで食べ続けました。そうすると、加熱卵を微量で継続して食べたお子さんのグループは、1歳まで卵を除去したグループと比較して、卵アレルギーの発症が8割も減りました[16)]。

この結果を受けて、2017年6月に、日本小児アレルギー学会は、「鶏卵アレルギー発症予防に関する提言」を発表しました[17)]。その提言では、「アトピー性皮膚炎の診断もしくは既往のある、生後6か月未満の子ども」に対し、生後6か月までにスキンケア指導、場合によってはステロイド外用薬による加療を行った上で、生後6か月から微量の卵を開始しましょうと述べています。もちろん、開始時や増量時は医師の観察が必要ですが、もし卵アレルギーを予防したいと考えていらっしゃる患者さんには、実施する価値はあると思います。

ただし、ここでも重要になるのは、皮膚のケアです。「卵を摂取していても予防できなかったお子さん」は、1歳までに皮膚が悪化していた子どもたちに限られていたという結果が得られています[16)]。

実は、最近、早期に卵の摂取を開始した研究がいくつか発表されており、多くは卵アレルギーの予防という点で失敗に終わっています。それは、生卵の乾燥粉末を使っていたこと、あとはスキンケアによる介入を実施していなかったからと考えられています。

アトピー性皮膚炎になりそうな皮膚炎を区別できるか？

少し脱線しましたが、これらの結果から、アトピー性皮膚炎の予防が、アトピーマーチの阻止に役立つ可能性があるとご理解いただけたかと思います。ただ、ここで問題になるのは、乳児期に見受けられる軽い湿疹が、アトピー性皮膚炎に発展するのか、それともスキンケアのみで良くなるのかを、区別する方法がないことです。最近、臍帯血中のTARCというアレルギー性の炎症をみる値や、生後1か月時の血中好酸球数などが、その後アトピー性皮膚炎を発症しやすいグループを見分けるためのバイオマーカーになることがわかってきています[18-19)]。近い将来、保湿剤だけではアトピー性皮膚炎の発症を予防しきれないグループを見分けることが出来るように、そしてアレルギー体質が進む前に、進行を阻止することでアトピーマーチを、より阻止できるようになるかもしれません。最近、乳児期にアトピー性皮膚炎を発症しても、感作が進んでいなければ喘息の発症リスクは上がらないという報告[20)]もあり、期待が持てるのではと思っています。

おわりに

今回は、スキンケアの視点から、アトピー性皮膚炎の予防に関する研究結果をご紹介しました。今後は、保湿剤によりバリア機能を保護し、その先のアトピーマーチ予防には、早めに皮膚の治療を行った上で、早期離乳食開始などの方法を併用す

る、また、プロバイオティクスや経皮免疫療法といった現在進行中の研究結果をあわせて、多面的な方法が試みられることになってくると予想しています。

参考文献

1) Illi S, von Mutius E, Lau S, Nickel R, Gruber C, Niggemann B, Wahn U. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. J Allergy Clin Immunol 2004; 113:925-31.

2) Tsakok T, Marrs T, Mohsin M, Baron S, du Toit G, Till S, Flohr C. Does atopic dermatitis cause food allergy? A systematic review. J Allergy Clin Immunol 2016; 137:1071-8.

3) Lowe AJ, Angelica B, Su J, Lodge CJ, Hill DJ, Erbas B, Bennett CM, Gurrin LC, Axelrad C, Abramson MJ, Allen KJ. Age at onset and persistence of eczema are related to subsequent risk of asthma and hay fever from birth to 18 years of age. Pediatr Allergy Immunol 2017; 28:384-90.

4) 馬場実. アレルギーマーチ事始め. アレルギー・免疫 11：736-743, 2004

5) du Toit G, et al., J Allergy Clin Immunol 2016; 137:998-1010.

6) Kramer MS, et al. Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy or lactation, or both, for preventing or treating atopic disease in the child. Evid Based Child Health 2014; 9:447-83.

7) Bremmer SF, Simpson EL. Dust mite avoidance for the primary prevention of atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. Pediatr Allergy Immunol 2015; 26:646-54.

8) Jelding-Dannemand E, et al. Breast-feeding does not protect against allergic sensitization in early childhood and allergy-associated disease at age 7 years. J Allergy Clin Immunol 2015; 136:1302-8.e13.

10) Horimukai K, et al. Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 2014; 134:824-30.

11) Horimukai K, Morita K, Narita M, Kondo M, Kabashima S, Inoue E, et al. Transepidermal water loss measurement during infancy can predict the subsequent development of atopic dermatitis regardless of filaggrin mutations. Allergology International 2016; 65:103-8.

12) Simpson EL, Chalmers JR, Hanifin JM, Thomas KS, Cork MJ, McLean WI, et al. Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. Journal of Allergy and Clinical Immunology 2014; 134:818-23.

13) Yonezawa K, et al. Effects of moisturizing skincare on skin barrier

function and the prevention of skin problems in 3‐month‐old infants: A randomized controlled trial. The Journal of Dermatology 2017.[Epub ahead of print]

14) http://www.nottingham.ac.uk/research/groups/cebd/projects/1eczema/beep-maintrial.aspx

15) Sampson HA, et al. Effect of Varying Doses of Epicutaneous Immunotherapy vs Placebo on Reaction to Peanut Protein Exposure Among Patients With Peanut Sensitivity: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2017; 318:1798-809.

16) Natsume O, Kabashima S, Nakazato J, Yamamoto-Hanada K, Narita M, Kondo M, et al. Two-step egg introduction for prevention of egg allergy in high-risk infants with eczema (PETIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. The Lancet 2017; 389:276-86.

17) http://www.jspaci.jp/modules/membership/index.php?page=article&storyid=205

18) Miyahara H, et al. Clin Exp Allergy 2011; 41:186-91.

19) Rossberg S, et al. Pediatr Allergy Immunol 2016; 27:702-8.

20) Tran MM, et al. Predicting the atopic march: Results from the Canadian Healthy Infant Longitudinal Development Study. J Allergy Clin Immunol 2017.[Epub ahead of print]