

マルホ皮膚科セミナー

2023年11月20日放送

「第122回 日本皮膚科学会総会 ⑧ 教育講演20-3

皮膚バリアをターゲットとした方法は

アレルギーマーチの予防に効くのか」

国立成育医療研究センター 皮膚科
診療部長 吉田 和恵

アレルギーマーチとは

皮膚バリアをターゲットとした方法はアレルギーマーチの予防に効くのか、というテーマでお話しさせていただきます。

まず、アレルギーマーチとは、「アトピー素因のある人に、異なる臓器にアレルギー疾患を次から次へと発症していく様子をマーチに喩えた」言葉です。乳児期はアトピー性皮膚炎、食物アレルギー、その後気管支喘息、アレルギー性鼻炎、と成長するにつれてさまざまなアレルギー症状が出てきます。海外で

は、Atopic march と言われており、マーチのように典型的な経過を辿らない症例もありますが、起点となるのはアトピー性皮膚炎、乳児期の湿疹と言われております。

実際、生後4ヶ月までに湿疹を発症すると、3歳時点での食物アレルギー罹患のリスクが上がるということが報告されています。

アレルギーマーチ (Atopic march)

- アトピー素因のある人に、アレルギー性疾患（アトピー性皮膚炎、食物アレルギー、気管支喘息、アレルギー性鼻炎など）が次から次へと発症していく様子を「マーチ」に喩えた
- マーチのように典型的な経過を辿らない症例もあるが、起点となるのはアトピー性皮膚炎である

新生児期から乳児期の角層の変化

ここで、新生児期から乳児期の皮膚について考えてみましょう。一般に、乳児期の皮膚は成人と比べて皮膚のバリア機能が弱いことが知られています。しかも、出生後から生後6ヶ月ごろまでの皮膚を観察すると、表皮は厚くなっていくのに対し、角層は薄くなって

いき、しかも皮膚の保湿に関与する、角層内の天然保湿因子、セラミド、コレステロールなども生後から6ヶ月頃までは減少していく、ということが明らかになっています。

新生児期からの皮膚の保湿は発症予防効果があるのか

それでは、新生児期から皮膚バリアをターゲットとして、保湿剤を外用して皮膚バリアを保つことでアトピー性皮膚炎の発

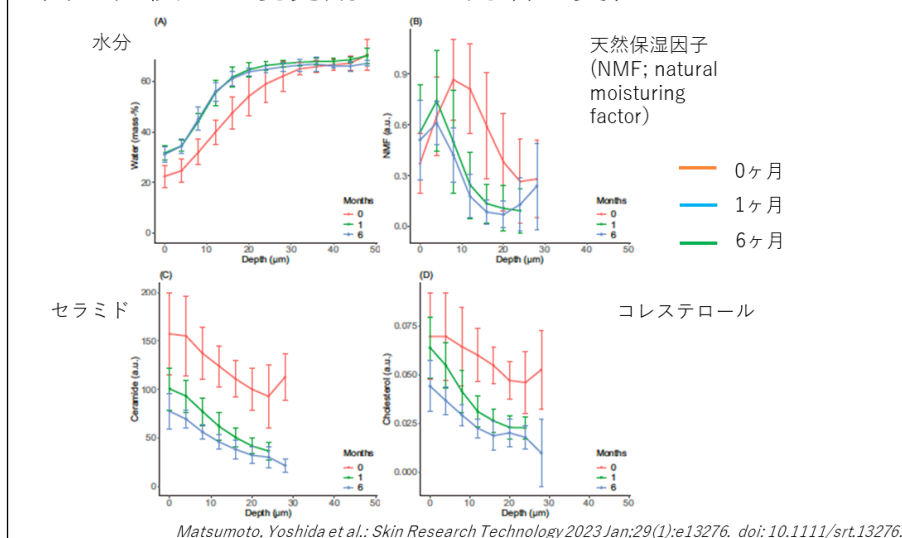
症は抑えられるのでしょうか？2014年に日本で行われたアトピー性皮膚炎ハイリスク新生児118名を対象としたランダム化比較試験¹をご紹介します。両親または兄弟にアトピー性皮膚炎の方がいらっしゃる、ハイリスク新生児118名を毎日全身に保湿剤を塗る介入群と、必要時のみに局所に保湿剤を塗る対照群に分けて生後32週時点でのアトピー性皮膚炎の累積発症率を比較しましたところ、毎日全身に保湿剤を塗った介入群では、対照群と比較して、アトピー性皮膚炎の発症率が約32%減少しました。同時期に欧米からも同様の結果が報告され、新生児期からの皮膚の保湿によるアトピー性皮膚炎発症予防は大きな注目を集めました。

その後、各国で、新生児期からの皮膚の保湿によるアトピー性皮膚炎、アレルギー疾患予防について、1,000人以上を対象とした大規模な試験が行われました。

ノルウェーなどで行われた PreventADALL study²では、スキンケアと早期からの食物摂取の導入を併行して行うことで、アレルギー疾患の発症を予防することができるか、ということが検証されました。一般の妊婦が対象で、介入なし、生後2週からオイルバスに入るスキンケアのみの介入、生後3-4ヶ月からの早期食物摂取導入のみの介入、スキンケアと早期食物摂取導入両者の介入、の4群に分けて、生後12か月時のアトピー性皮膚炎、3歳時の食物アレルギーの発症率が比較されましたが、4群に差は認められませんでした。ただし、スキンケアのアドヒアランスについては、週4日以上オイルバスに入れたのは介入群の43%と低いものになっています。

また、イギリスの BEEP trial³では、生後1年間の全身保湿スキンケアにより、アトピー性皮膚炎の発症を予防できるか、ということが検証されました。アレルギー疾患のハイリスク児（妊婦）が対象で、介入群は、中央値で生後11日から保湿剤による介入を開始され、1歳まで保湿をする介入群と、標準的なスキンケアをアドバイスされる対照群に分けられ、24か月時のアトピー性皮膚炎の発症率が比較されましたが、発症予防効果は認め

出生直後より乳児期からの角層の変化



られませんでしたが、ただし、12か月時点で週3-4回以上外用できたのは74%のみ、ところらもアドヒアランスが低いものとなっています。

これらの結果などを踏まえ、2021年2月に、健康な乳児に保湿剤を用いたスキンケアを実施したことによる、アトピー性皮膚炎と食物アレルギー発症予防効果に対するシステマティックレビューが発表されましたが、アトピー性皮膚炎のリスクをおそらく変化させない、食物アレルギーのリスクは増加させるかもしれない、と予防効果に否定的な結論となっています。

ただ、発症予防効果を示している研究もご紹介します。

2022年に報告されたアトピー性皮膚炎の発症リスクが高い新生児321人を対象に実施されたランダム化比較試験STOP AD trial⁴において、生後4日以内から生後8週まで1日1回、モイスチャライザーである保湿剤を全身に外用するよう指導された介入群と、対照群の2群で生後1歳までのアトピー性皮膚炎の累積発症率を比較したところ、対照群は46.4%であるのに対し、介入群32.8%と、アトピー性皮膚炎の発症率が有意に低下していたことが示されました。出生数日後の超早期からの介入により、わずか8週間程度のスキンケア介入により、生後1年での予防効果が見られたのは、ハイリスク乳児における生後早期の皮膚バリアへの介入の重要性を示唆するものと考えられます。

スキンケアの効果を考える上での問題点

スキンケアの効果を考える上で重要となるのは、対象集団、一般集団なのかアトピー性皮膚炎のハイリスク集団なのか、介入開始時期、生後いつ頃始めたのか、スキンケアの方法についても、いくつかあります。まずは保湿剤の種類、保湿剤と一言で言っても、成分も異なりますし、もちろん効果も異なります。また、使用する量、外用する回数も重要です。そもそも日本人のように、毎日入浴して、几帳面に毎日保湿剤を外用する民族は世界的に見れば少ないのが現実です。十分に外用した、と考えるアドヒアランスの設定自体が、文化、習慣によっても異なりますので、そのあたりも考慮して考える必要があります。

これまでのところ、新生児期からの保湿剤によるアトピー性皮膚炎・アレルギー疾患予防の効果があるのは、アトピー性皮膚炎のハイリスク群を対象集団とした場合、介入開始時期については生後なるべく早くから、スキンケアの方法については、保湿剤の種類がモイスチャライザーで、セラミド入りが良いのではないかと、外用回数については、1日2回、毎日外用できた方が効果が見られるのではないかと考えられています。

スキンケアの効果を考える上での問題

- 対象集団
- 介入開始時期
- スキンケアの方法
- 保湿剤の種類
- 外用量、回数
- アドヒアランス
- 文化、習慣による実行可能性の設定

卵アレルギーの発症予防研究

また、食物アレルギーの発症予防については、皮膚を通して入ってきた抗原に対してはアレルギー感作が起こるが、口から入ってきた抗原に対しては耐性を獲得する、つまり経口免疫寛容が起こるといふ、二重アレルゲン曝露仮説から、乳児期早期から積極的に食べさせれば食物アレルギーを予防できるのではないかと、という考えのもと、卵アレルギーの発症予防研究がこれまで各国で行われてきました。しかし、乳児期早期から卵を食べさせるだけでは食物アレルギーの発症予防効果を示すことはできませんでした。成育医療研究センターで行われた生後5ヶ月までに発症したアトピー性皮膚炎乳児に皮膚の治療を積極的に施し、生後6ヶ月から加熱した鶏卵粉末またはプラセボ粉末をごく少量ずつ食べさせていくランダム化比較試験 (PETIT) study⁵ では、鶏卵粉末を食べた群では8割の発症予防効果がありました。以前はアトピー性皮膚炎があると卵の摂取は遅らせましょう、などという指導が行われてきましたが、遅らせるのは食物アレルギーの予防にはならず、まずは湿疹をしっかり治療して、すなわち皮膚のバリア障害をなくして経皮感作をなるべく防いだ上で、生後5-6ヶ月頃からしっかり加熱した卵をごく少量から開始することが良いとされています。

最近、アトピー性皮膚炎乳児に対する早期積極的治療つまりプロアクティブ療法により食物アレルギーの予防ができるかを検証するランダム化比較試験 (PACI study⁶) も行われ、湿疹があるところのみステロイドを外用するリアクティブ療法を行った群に比べて、プロアクティブ療法を行った群では、生後28週時点での鶏卵アレルギーの発症率が約10%抑えられることも報告されています。

乳児期早期発症のアトピー性皮膚炎を早期から積極的に治療して、経皮感作を防ぎ、早期経口摂取を開始することが食物アレルギーの発症予防につながると考えられています。

以上です。ありがとうございました。

- ✓ 乳児期アトピー性皮膚炎はアレルギーマーチの起点となる
- ✓ 新生児期から生後数ヶ月間で皮膚バリアは大きく変化する
- ✓ 新生児期からのスキンケア介入によるアトピー性皮膚炎発症予防効果は対象集団、方法による
- ✓ 乳児期アトピー性皮膚炎への早期積極的介入と早期経口摂取開始が食物アレルギー発症予防につながる

1. Horimukai K, Morita K, Narita M, et al.: Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol, 2014;134(4):824-830 e826.

2. Skjerven HO, Rehbinder EM, Vettukattil R, et al.: Skin emollient and early complementary feeding to prevent infant atopic dermatitis (PreventADALL): a factorial, multicentre, cluster-randomised trial. Lancet, 2020;395(10228):951-961.

3. Chalmers JR, Haines RH, Bradshaw LE, et al.: Daily emollient during infancy for prevention of eczema: the BEEP randomised controlled trial. *Lancet*, 2020;395(10228):962-972.
4. Chaoimh CN, Lad D, Nico C, et al.: Early initiation of short-term emollient use for the prevention of atopic dermatitis in high-risk infants-The STOP-AD randomised controlled trial. *Allergy*, 2022;
5. Natsume O, Kabashima S, Nakazato J, 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. *Lancet*, 2017;389(10066):276-286.
6. Yamamoto-Hanada K, Kobayashi T, Mikami M, et al.: Enhanced early skin treatment for atopic dermatitis in infants reduces food allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 2023;152(1):126-135.

「マルホ皮膚科セミナー」

https://www.radionikkei.jp/maraho_hifuka/