

# マルホ皮膚科セミナー

2020年3月9日放送

「第68回日本アレルギー学会 ② シンポジウム1 - 3

スキンケア・湿疹管理とアレルギー疾患発症予防」

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な疾患のひとつであり、自然に良くなる傾向があります。

例えば、台湾で出生し2歳までにアトピー性皮膚炎を発症した1,404人の小児は10歳までに7割が寛解したという報告があります<sup>1)</sup>。では、小児期のアトピー性皮膚炎は、自然寛解を待てばよいのでしょうか。

## 早めに治療をすることでアトピーマーチを防ぐ

最近、アトピー性皮膚炎が13歳まで持続するリスク因子を検討した研究が、コペンハーゲンで進行中のCOPSAC2000コホート試験から報告されました<sup>2)</sup>。

すると、乳幼児期のアトピー性皮膚炎の「重症度が高く」「アトピー性皮膚炎の特徴をより備えている」と年齢が高くなるまで持ち越しやすいことが報告されています。すなわち、皮膚の悪化が長引くことは避けたいのです。

別の問題もあります。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、そして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、他のアレルギー疾患を発症するリスクが高くなる、すなわち『アトピーマーチ』につながることを報告されています<sup>3)</sup>。

このようなアトピー性皮膚炎以外のアレルギー疾患の発症リスクが上昇する理由として、



経皮感作、すなわち皮膚に湿疹を発症すると、そこに付着した蛋白質に関して感作が進行するからではないかと考えられるようになりました。そこで最近では、『乳幼児期のアトピー性皮膚炎を早めに治療することで、その先のアレルギー疾患の発症を減らせるのではないか』という期待が高まっています。

## 皮膚のバリア機能

少し話を変えます。『経皮的水分蒸散量』という指標があります。英語でいうと transepidermal water loss、略して TEWL といいます<sup>4)</sup>。皮膚のバリア機能が下がると、皮膚から蒸発していく水分量が増えますが、その水分量のことを指し、TEWL が高いほど、皮膚のバリア機能が低いと言えます。

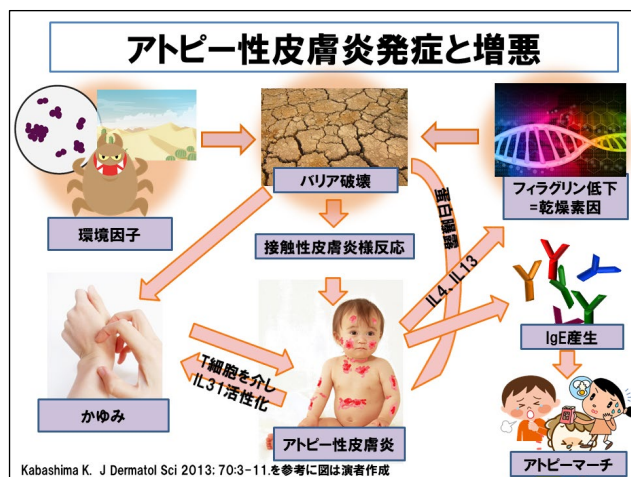
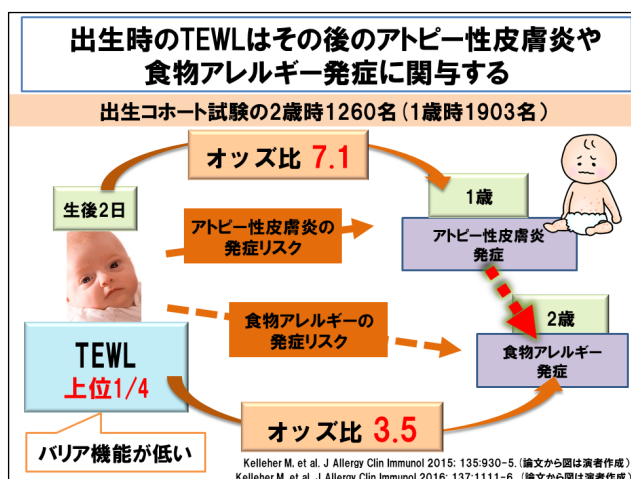
アイルランドで出生した新生児を対象にしたコホート試験があり、TEWL が高い、すなわち、皮膚のバリア機能が低い新生児は、1 歳時のアトピー性皮膚炎<sup>5)</sup>、そして 2 歳時の食物アレルギーの発症リスクが高いことが示されています<sup>6)</sup>。皮膚バリアの低下が、アレルギー疾患の発症リスクになっているといえそうですね。

アトピー性皮膚炎の発症と悪化に関して考えてみます。アトピー性皮膚炎は環境因子と、その人の持つ乾燥しやすい素因から、まず皮膚のバリア破壊が起こり、その破壊された皮膚へ様々な刺激が加わって発症・増悪することが示されています<sup>7)</sup>。

そのアトピー性皮膚炎が起こった皮膚は、各種のサイトカインを産生します。例えば、そのサイトカインである IL-4 や IL-13 はさらに皮膚バリアを低下させます<sup>8)</sup>、IL-31 はかゆみを惹起してさらに皮膚症状を悪化させていきます<sup>9)</sup>。すなわち、悪循環が進んでいくということです。

さて、乾燥しやすい皮膚の素因から、皮膚のバリア破壊が起こるというお話をしました。この皮膚のバリア機能を保護するためにはどうすればよいでしょう。保湿剤を塗ってバリア機能を補強することになります。そして発症を起こした皮膚から産生されたサイトカインを減らすにはどうすればよいでしょう。抗炎症薬で治療をするということです。

つまり、予防や治療には二つの視点が必要です。皮膚のバリアを補強する保湿剤、皮膚の炎症を抑える抗炎症薬です。



## 保湿剤の研究

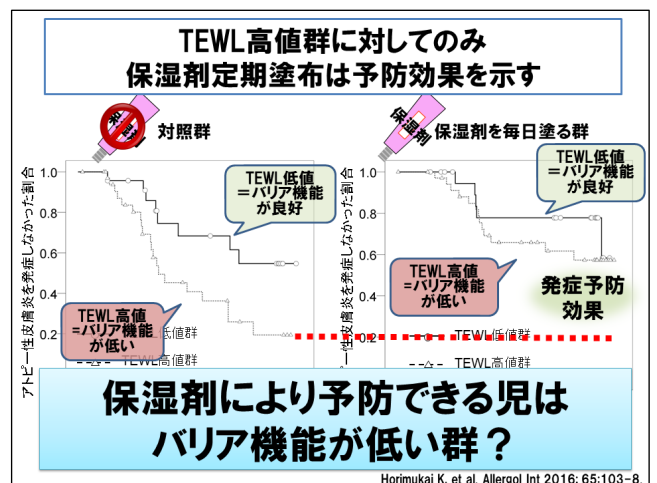
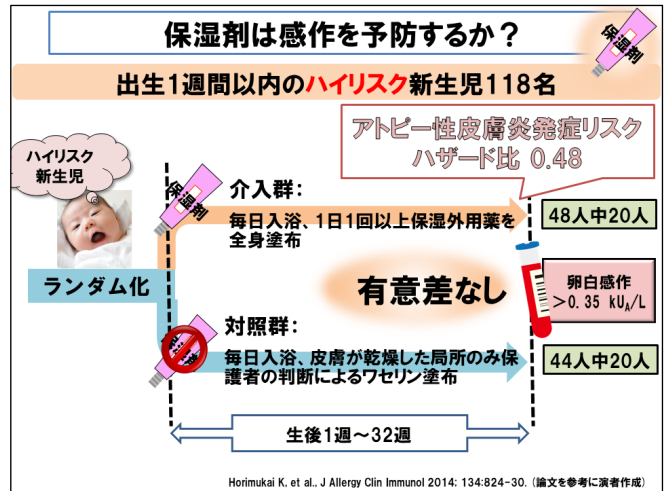
では、まずは皮膚バリアを補強する、保湿剤の研究のお話をしましょう。

我々は、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<sup>10)</sup>。

その検討では、ご両親もしくはご兄弟にアトピー性皮膚炎のあるハイリスクの新生児 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きました。すると、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できましたのです。

では、ハイリスクではない一般の新生児に対しても同様の方法でアトピー性皮膚炎の発症予防が可能でしょうか。まだ論文化された報告は少ないのですが、一部研究結果がわかってきています（この収録後、BEEP スタディ<sup>11)</sup>、PreventADALL スタディ<sup>12)</sup>が発表されました）。しかし残念ながら有意な予防効果は認められなかったという結果だったようです。これらの研究結果に関してはさらに検討を要しますが、バスオイルを使用していたり<sup>12)</sup>、顔のみの保湿剤の使用になっている点<sup>13)</sup>が懸念材料として指摘されています。すなわち、予防方法が必要十分でなかったかもしれないのです。

さらにもう一つの問題点があります。保湿剤によるアトピー性皮膚炎発症予防策は、全員に効果があるとは限らないということです。我々は、TEWL が高い、すなわち皮膚のバリア機能が低いと予想される子どもでも、保湿剤を定期的に塗布することで TEWL が低い子どもと同じくらいのアトピー性皮膚炎の発症率にすることができると報告しています<sup>14)</sup>。つまり、保湿剤によりアトピー性皮膚炎の発症を予防できる子どもは、もともとバリア機能が低い群であり、全員に必要なではないかもしれないということです。



## 皮膚の炎症についての研究

さてここまで、皮膚バリアの補強・保護に関する保湿剤のお話をしてきましたが、もう一つの視点、すなわち皮膚の炎症についてのテーマに移りましょう。

皮膚の炎症が強くなると、IL-4やIL-13が産生されて皮膚のバリア機能に関係するフィラグリンという蛋白の発現が低下することは、すでに報告されていました<sup>8)</sup>。

そして、最近になって、IL-4やIL-13を抑える生物学的製剤である、デュピルマブが保険適応になり、さらに強固なエビデンスになってきています。デュピルマブを使用すると、フィラグリンの発現が回復し、皮膚のバリアも改善してくることが、最近の報告で明らかになってきたのです<sup>15)</sup>。

そしてさらに最近わかってきた別の留意

点もあります。経皮感作が進行するには、炎症性サイトカインの存在が必要になるということです<sup>16)17)</sup>。すなわち、『経皮感作』は、『経湿疹感作』ということもできるでしょう<sup>18)</sup>。

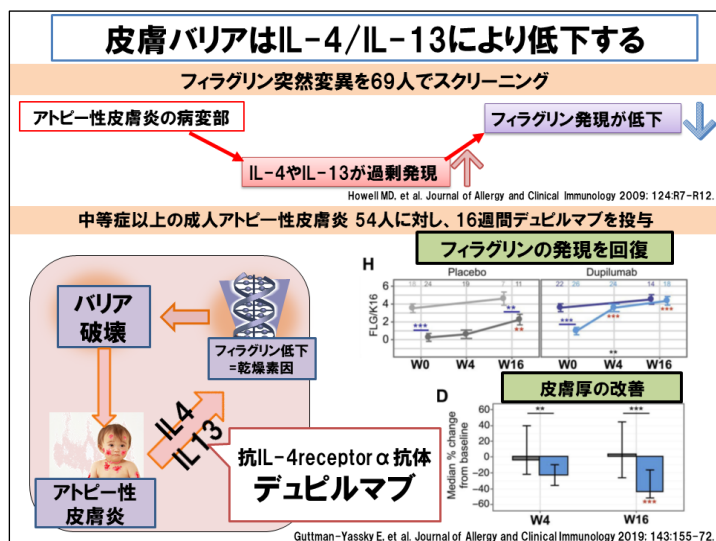
そしてさらに新しい事実もわかってきました。皮膚は、アレルギーを悪くするだけではなく、皮膚に炎症がなければ、皮膚に付着した蛋白質によりアレルギーを改善させる方向に働く可能性すらあることがわかってきたのです。つまり、アレルギーのある食物蛋白質を染み込ませた特殊なパッチを皮膚に貼り付けておくと、その食物を食べられる量が増えてくるという経皮免疫療法という治療法が開発されているのです<sup>19)</sup>。

さて、皮膚に炎症があると感作が進むことがわかってきました。そして、感作はアトピー性皮膚炎以外のアレルギー疾患の発症リスクにつながるということもわかってきました。

では、アトピー性皮膚炎が発症した早期に、抗炎症薬で皮膚を改善させると、アトピーマーチに繋がりにくくなるのでしょうか。

米国で、ピメクロリムス軟膏という、タクロリムス軟膏に似た免疫抑制剤を使用した抗炎症薬を、症状があるときのみ早めに塗るという治療では、アトピーマーチを抑制できないよだということが報告されています<sup>20)</sup>。

ですので、もっと積極的な治療、すなわち、アトピー性皮膚炎の発症初期からしっかりした抗炎症薬を外用し、間欠的な定期塗布に持ち込んで、きれいな皮膚を保つという、プロアクティブ治療で介入した場合はどうか、という検討が、PACI スタディという研究名で進行中です<sup>21)</sup>。結果が期待されますね。



**発症早期に抗炎症薬を積極的に使用?**

PACI スタディ 湿疹発症28日以内の生後7~13週の見650人

アトピー性皮膚炎発症早期介入試験 (PACI Study) の流れ

コンピューターで自動的にA群かB群かを決めず。

A群 積極治療群 325名

B群 標準治療群 325名

新乳スタート ▲ 必ず受診 ▲ 随時受診

出生 → 登録時 → 登録から2週間後 → 登録から4週間後 → 登録から6週間後 → 生後28週 (生後6か月)

**抗炎症薬によるプロアクティブ治療で感作が予防できるか?**

時期	アレルギー疾患	結果
出生時	血球検査 血清IgE測定 食物抗原導入	結果未定
登録時	喘息検査* 食物抗原* 皮膚測定 白話検査 アレルギー検査 IgE検査 IgG検査 IgA検査 IgM検査	結果未定
登録から2週間後	喘息検査* 食物抗原* 皮膚測定 白話検査 アレルギー検査 IgE検査 IgG検査 IgA検査 IgM検査	結果未定
登録から4週間後	喘息検査* 食物抗原* 皮膚測定 白話検査 アレルギー検査 IgE検査 IgG検査 IgA検査 IgM検査	結果未定
登録から6週間後	喘息検査* 食物抗原* 皮膚測定 白話検査 アレルギー検査 IgE検査 IgG検査 IgA検査 IgM検査	結果未定
生後28週 (生後6か月)	喘息検査* 食物抗原* 皮膚測定 白話検査 アレルギー検査 IgE検査 IgG検査 IgA検査 IgM検査	結果未定

\*病歴問診の時は、治癒日記と併せていくすり巻紙に入れて必ずお持ちください。  
\*食物アレルギーとは、卵を食べてアレルギー症状がでるかどうかが調べられます。  
\*喘息検査は、国立成育医療研究センターのみです。

<https://www.nccchd.go.jp/press/2017/paci.html>



## 早期の離乳食開始による食物アレルギーの予防

さて、アトピーマーチを防いでいくために、皮膚の治療が重要であろうことをお話してきました。もう一方で、皮膚以外のルートでアトピーマーチを予防しようという試みも提案されています。離乳食を早期に開始して、その食物に対する免疫寛容を誘導してしまおうという考え方です。

このうち、卵アレルギーの発症予防に関し、2017年にPETITスタディという研究結果が報告されています。この研究は、アトピー性皮膚炎を発症した乳児121人に対し、しっかりと皮膚の治療を行って改善に導き、生後6ヶ月から加熱卵0.2g相当の卵を食べ始めるという方法で行われました。すると、卵を摂取していない乳児と比較して、1歳時点の卵アレルギーの発症リスクを5分の1にしたのです<sup>22)</sup>。この結果から、2019年に改定された『授乳・離乳の支援ガイド』でも、離乳初期、すなわち生後5、6ヶ月から卵黄を開始するという記載に変更されています<sup>23)</sup>。

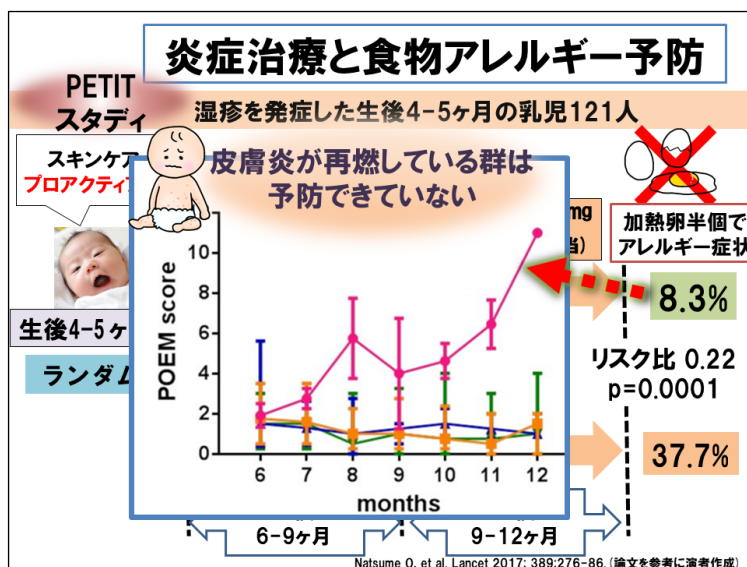
ただ、ここで重要な点があります。加熱卵を微量で摂取していても卵アレルギーの発症を予防できなかった人に、共通点があったのです。その子どもたちは、経過中に湿疹が再度悪化していたのです。すなわち、いくら早期に卵を開始していても、経皮感作が大きく作用している場合は、その効果が弱まってしまう可能性があるといえるでしょう。

## 全身性の疾患との関係

さてここまで、アトピー性皮膚炎がアトピーマーチのリスクになることを繰り返しお話ししてきました。しかし最近、アトピーマーチは皮膚からだけではないことも注目されてきています。

アトピー性皮膚炎の子どもの約半分にはアトピーマーチは起こってこないのです<sup>24)</sup>。アトピー性皮膚炎がアトピーマーチに移行しやすい、そのこと自体は確かですが、アトピーマーチに至るには、それ以外の様々な要素が働くということでしょう。

そんな中、アレルギー性の炎症、すなわち2型炎症そのものがアレルギー以外の全身性の疾患に関係することも報告されるようになってきました。例えば、アトピー性皮膚炎が、自閉症スペクトラム障害<sup>25)</sup>や心不全<sup>26)</sup>のリスクをあげる可能性も報告されています。今後、アトピーマーチへつながる鎖を断つ、様々な知見がさらに出てくるでしょう。




## おわりに

最後にまとめをいたします。

一つめは経皮感作と、早期離乳食開始により、食物アレルギーを予防するというアレルギー疾患発症予防法により、アレルギー疾患の予防の扉が一部開きつつあります。

二つめは、その一方で、小児期のアトピー性皮膚炎からのアトピーマーチは、全体の約半数しかつながっておらず、2型炎症そのものがアトピーマーチの引き金になっている可能性も考慮する必要が出てきています。



**Take Home Message**

経皮感作と経口免疫寛容の概念からとらえたアレルギー疾患発症予防法によりその予防の扉が、一部開きつつある

一方で

小児期のアトピー性皮膚炎からアトピーマーチへは**約半数しか**つながっていない

**2型炎症そのものが**アトピーマーチの引き金になっている可能性も考慮する必要が出てきている

## 参考文献

- 1) Hua TC, et al. Br J Dermatol 2014; 170:130-5.
- 2) Thorsteinsdottir S, et al. JAMA Dermatol 2019; 155:50-7.
- 3) Lowe AJ, et al. Ann Allergy Asthma Immunol 2018; 120:145-51.
- 4) 堀向 健太. 日本小児アレルギー学会誌 2017; 31:354-5.
- 5) Kelleher M, et al. J Allergy Clin Immunol 2015; 135:930-5.
- 6) Kelleher M, et al. J Allergy Clin Immunol 2016; 137:1111-6.
- 7) Kabashima K. J Dermatol Sci 2013; 70:3-11.
- 8) Howell MD, et al. J Allergy Clin Immunol 2009; 124:R7-R12.
- 9) Furue M, et al. Allergy 2018; 73:29-36.
- 10) Horimukai K, et al., J Allergy Clin Immunol 2014; 134:824-30.
- 11) Chalmers JR, et al. Lancet 2020. . [Epub ahead of print] DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32984-8
- 12) Skjerven HO, et al. Lancet 2020. . [Epub ahead of print] DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32983-6
- 13) Dissanayake E, et al. Int Arch Allergy Immunol 2019;1-10.
- 14) Horimukai K, et al. Allergol Int 2016; 65:103-8.
- 15) Guttman-Yassky E, et al. J Allergy Clin Immunol 2019; 143:155-72.
- 16) Han H, Roan F, Ziegler SF. Immunol Rev 2017; 278:116-30.
- 17) Muto T, et al. Int Immunol 2014; 26(10): 539-49.
- 18) Matsumoto K, Saito H. J Allergy Clin Immunol 2014; 134:865-6.
- 19) Xiong L, et al. Pediatr Dermatol 2016; 33:388-98.
- 21) Yamamoto-Hanada K, et al. Clin Transl Allergy 2018; 8:47.

- 22) Natsume O, et al. Lancet 2017; 389:276-86.
- 23) 授乳・離乳の支援ガイド（2019年改定版）（2020/3/22 アクセス）  
<https://www.mhlw.go.jp/content/11908000/000496257.pdf>
- 24) Paller AS, et al. J Allergy Clin Immunol 2019; 143:46-55.
- 25) Xu G, et al. JAMA 2018; 1(2): e180279-e.
- 26) Ascott A, et al. J Allergy Clin Immunol 2019; 143:1821-9.