

# マルホ皮膚科セミナー

2019年2月7日放送

「第117回日本皮膚科学会総会 ⑰ 教育講演50-4

スキンケアはアレルギーマーチを予防するか」

国立成育医療研究センター アレルギーセンター  
総合アレルギー科 医長 福家 辰樹

## はじめに

アトピー性皮膚炎 (atopic dermatitis、以下AD) は生後半年までに45%が発症し、85%は5歳までに症状が出現するとされます。ADの患児において湿疹の存在はQOLの低下や種々の合併症リスクを増大させることが知られており、症状の増悪を予防することは医療者として重要な使命です。さらに、これまでも小児期のADは後の気管支喘息やアレルギー性鼻炎のリスクになることが知られていましたが、近年ではADが皮膚の炎症部位における経皮感作を通じた食物アレルゲンの感作や食物アレルギー発症リスクとなり得ることがシステマティックレビューなどで報告されており、皮膚炎をコントロールすることが疾患予後の改善や、他のアレルギー疾患の発症予防となる可能性が指摘されています。本セミナーでは、教育講演50「スキンケアはアレルギーマーチを予防するか」のテーマのもと、ADの寛解維持療法であるプロアクティブ療法が皮疹の再燃予防のみならず、アレルギーマーチの予防戦略につながる可能性などについて概説します。

## アレルギーマーチの概念

まず始めに、ご存じの通りアレルギーマーチという概念は、アトピー素因のある人に、アレルギー性疾患が次から次へと発症してくる様子を喩えたもので、乳児期に湿疹、食物アレルギーがまず初めにあり、1~2歳になると気管支喘息発作を起こすようになり、この頃から食物抗原にかかわってヒョウヒダニなど吸入性抗原に感作されることが

増えるとされています。

このアレルギーマーチの概念、実は40年も前に提唱されたものです。当時は、複数の疾患が同時に出てくる「症候群」のように捉えることもあったそうですが、それらのアレルギー疾患は1つの流れの中にあり、時間の経過につれて同じ患者さんに次々と疾患がでたり治まったりすることを見いだしたのが、同愛記念病院小児科の馬場実先生です。このアレルギーマーチは世界的にも認知されるようになり、Atopic march 等と呼ばれています。

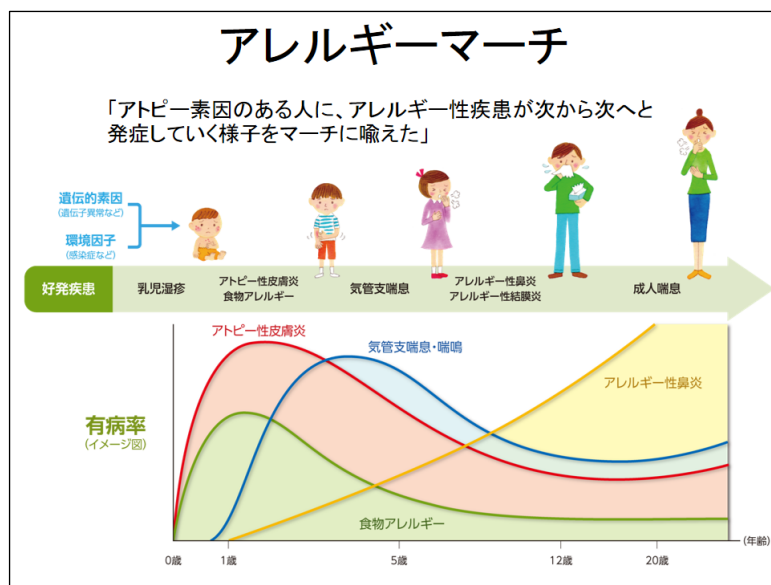
どうしてアレルギーマーチの概念が重要なのでしょうか。それは、患者家族や医療者が、ケアを意識するという意味で重要かつ有用な側面を提供しているからです。まず、喘息のリスクなのだという警告は、家族や医師に対して喘息・喘鳴の早期の気づきを促し、治療の遅れを防ぎます。そして最近では、まだ高いエビデンスレベルでの証明に至ってはいませんが、皮膚バリア破綻への予防的介入によりその後の感作を防ぐかも知れないということです。最初にその概念が提唱されてからおよそ40年たった今日に至っても論壇を賑わせており、先人の先生方の慧眼には畏敬の念を覚えるばかりです。

### アレルギーマーチの疫学的エビデンス

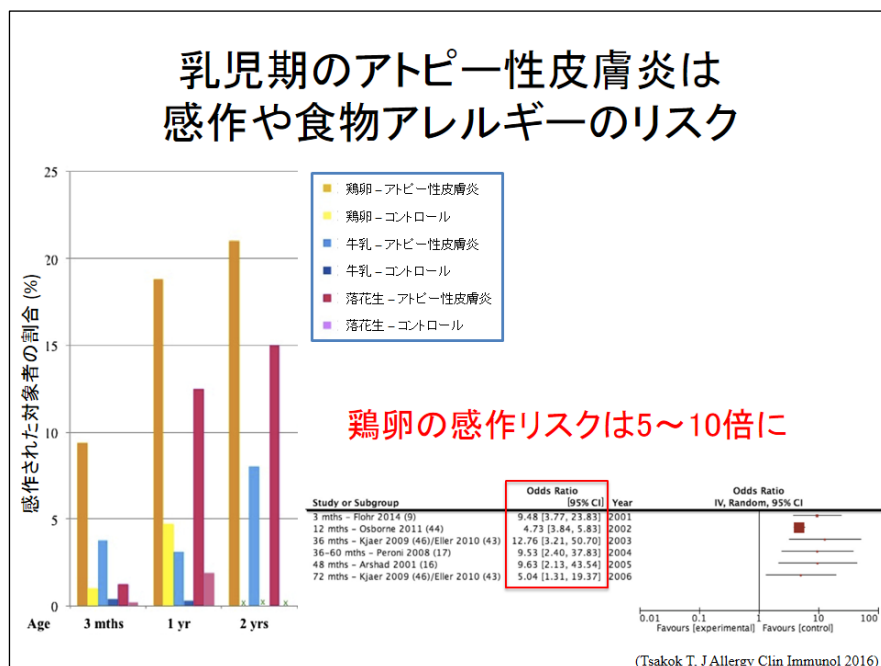
ここで、アレルギーマーチの疫学的エビデンスを紹介します。この全体の流れは果たして、年齢毎に有病率の高いアレルギー疾患へと主役が変わっていくだけなのか、あるいは同じ個人の中で次つぎにアレルギー疾患を罹患していくのかは、横断研究ではなくコホート研究を行わなければ分かりません。

まず始めに、乳児期にアトピー性皮膚炎があると、喘息や鼻炎を発症しやすいという報告を紹介します。2歳時点で湿疹が無かった児が6歳時点で鼻炎発症した率は8.3%だったのに対して、湿疹あった児では27.2%と上昇し、喘息も4.4%に対して10.6%と上昇することが報告され、乳児期のアトピー性皮膚炎は喘息や鼻炎のリスクとなることが知られています。

しかし、乳幼児期にほぼ同時に出てくる食物アレルギーとアトピー性皮膚炎については、どちらが先なのか、因果関係が分かっていませんでした。このことが、少し前までの予防の考えや、私たちが行う治療自体に重大な影響を及ぼしていたことは事実です。



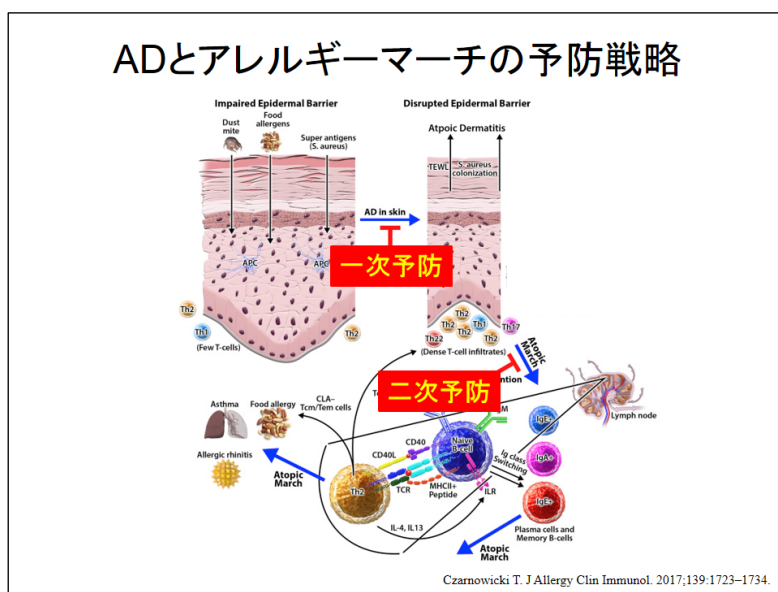
そして最近になり、アトピー性皮膚炎のほうが先であることがわかりました。あるメタ解析では、鶏卵感作のリスクは湿疹があると5倍から10倍程度に増えると報告しています。またその影響は、湿疹の重症度が高ければ高いほど、そして発症時期が早いほど影響が強いことが、いくつかの出生コホート研究により報告されています。つまり近年のエビデンスレベルの高い臨床研究によって、ようやく最初の根幹となる部分が明らかとなりアレルギーマーチの全貌が見えてきたのです。



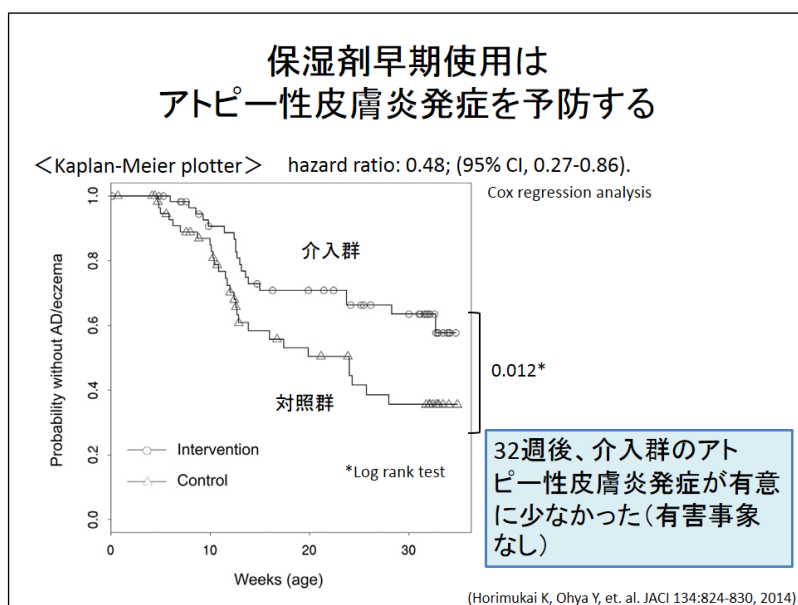
## アレルギー感作の病態と予防戦略

ここで、アレルギー感作の病態について見直してみましょう。皮膚バリア機能が障害された状態では、例えばヒョウヒダニや食べ物などの外来抗原の透過性が亢進しています。掻爬などによる自然免疫やパターン認識受容体の活性、PAMPs や DAMPs の産生が促された結果、組織ダメージ、皮膚微生物叢の変化、組織の炎症等が開始されます。抗原刺激はさらに IL-25、IL-33、TSLP など Th2 誘導性サイトカインの分泌を牽引し、続いてランゲルハンス細胞や皮膚樹状細胞の活性が生じます。屋内の埃中にはヒョウヒダニを遙かに上回る量の食物抗原が存在することが知られており、ランゲルハンス細胞から表層面に向かって伸びる樹状突起がタイトジャンクションを越えて、それらを取り込むと考えられています。つまり皮膚炎の存在は、環境中に存在する様々な抗原に対して感作を受け、多様なアレルギー性疾患の始まりになることが示唆されているのです。

そこで、アレルギー疾患発症の予防として角層バリア障害を早期に修復することに焦点が当てられ、世界中で大規模な介入研究が進行中です。現在すでに報告されている研究として、当科



のHorimukaiらはハイリスク（両親もしくは同胞にADの既往がある）新生児118名を対象とし、生後1週間以内に介入群59名（大手メーカー乳液タイプの保湿剤を毎日全身に1日1回以上塗布）と、対照群59名（部分的にのみワセリン塗布）にランダムに割り付けし、生後32週までのAD累積発症率が32%有意に抑制され（log-rank test,  $p=0.012$ ）、正常皮膚期間は保湿外用薬を用いた新生児で著明に長く、介入群においてADになるハザード比は0.48であることを報告しました。



このスタディ中、乳液状保湿剤で副反応が認められなかったことも重要な点です。

しかしこの一次予防を超えられてしまい、明らかなアトピー性皮膚炎を発症した場合は、バリア障害が加速しADの病変部位のみならず非病変部位でさえもサブクリニカルな炎症を呈し、免疫学的変化・バリア変化が満開に花開きアレルギーマーチを促す可能性があります。

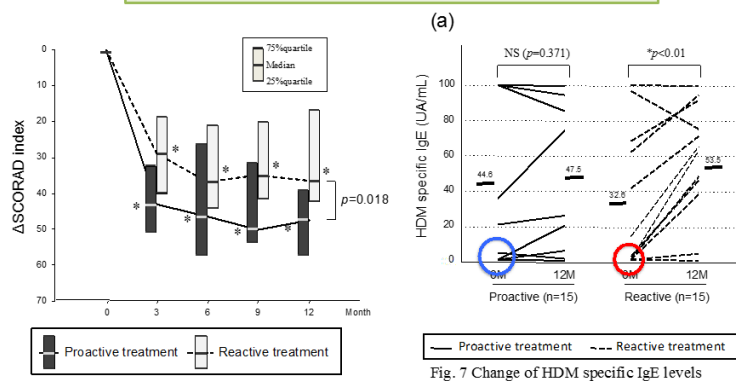
## プロアクティブ療法

さて、プロアクティブ療法はアトピー性皮膚炎診療ガイドラインにおいて、「再燃をよく繰り返す湿疹病変の寛解維持に有用かつ比較的安全性の高い治療法である」と記載されるなど、国内外で広く推奨される寛解維持療法です。

私たちは小児の中等症以上のADに対し、ランダム化比較試験による介入研究により、プロアクティブ療法の有効性及び安全性を検証しました。この研究では、参加者はスキンケア指導を含めた包括的な患者指導を受けたのち急性期治療（ステロイド外用薬の連日塗布）を行い、湿疹が完全に消失した後にプロアクティブ療法群（週に2日、予防的なステロイド塗布を行う群）とリアクティブ療法群（湿疹再燃後も1週間は保湿スキンケアを試み、悪化に応じ

## プロアクティブ療法が感作の進展を抑制する可能性

- 30名の中等症～重症ADを対象としたRCT
- プロアクティブ療法とリアクティブ療法にランダム化
- 週2回程度ステロイド外用薬を予防的間欠塗布
- 12か月の試験治療



(Fukuie T, Ohya Y, Tokura Y. J Dermatol. 2016.)

てステロイドを塗布する群)に割付され12か月間継続し、SCORAD、QOL、抗炎症外用薬消費量、有害事象、血清TARC値、総IgE値、ダニ特異的IgE値について検討しました。結果、SCORADは両群とも初期値より有意に改善しましたが、12か月後プロアクティブ療法群ではリアクティブ療法群に比べ有意差をもってSCORADとQOLが改善しその有効性が確認され、明らかな副腎機能抑制や局所副作用を来す所見は認められませんでした。さらにこの研究では、ダニ特異的IgE値はリアクティブ療法群で著明に上昇したのに対し、プロアクティブ療法群では12か月後の上昇を抑えることが観察されたことから、乳幼児期の中等症～重症AD患者では皮膚炎が感作リスクとして影響すること、および寛解維持として皮膚バリア障害への介入が疾患予後を改善させる可能性が示唆されました。

## まとめ

アレルギーマーチは、小児期におけるアレルギー性疾患の進展する様子をマーチに喩えたものです。歴史的に多くの予防対策が講じられましたが、決定的な効果を示したものはありませんでした。しかし皮膚バリア機能障害やアトピー性皮膚炎が、アレルギーマーチのGatewayとされ、感作予防のためには抗原の経皮的な感作を防ぐことが重要かもしれないと近年考えられております。現在、乳児期早期からのスキンケア、アトピー性皮膚炎の発症早期からの管理により、アレルギーマーチを防ぐことが期待されています。