

早期スキンケアはアレルギーマーチを 予防するか

千葉大学大学院医学研究院小児病態学

いのうえゆうざぶろう しもじょうなおき
井上祐三朗, 下条 直樹



Yuzaburo Inoue



Naoki Shimojo

はじめに

近年、乳児期早期からのスキンケア介入が、アレルゲンの経皮感作を予防し、アレルギーマーチを抑制することが期待されている。2014年に報告された2つのランダム化比較試験においては、出生後からの全身の保湿剤塗布が、乳児期のアトピー性皮膚炎の発症を抑制することが示され、大きなニュースとなった¹⁾²⁾。スキンケア介入は安全性が高いこともあり、乳児への積極的なスキンケアを勧めている方も多いのではないだろうか。

しかしながら一方で、本当に皮膚へのスキンケア介入のみで、アレルギーマーチが予防できるのかについては、まだエビデンスは確立していない。どのようなスキンケアの方法が良いのか、乳児期のどの時期に必要なのか、すべてのアレルゲン感作を予防しうるのかなど、不明な点も多い。

本稿では、これまで報告されたスキンケア介入によるアレルギー予防の試みを概説するとともに、当教室で行っている出生コホート研究の結果をふまえて、乳児期早期からのス

キンケア介入の意義について論じたい。

I. 乳児期早期の皮膚へのアレルゲン曝露とアレルギー疾患の発症

アトピー素因を持つ小児では、乳幼児ではアトピー性皮膚炎や食物アレルギー、年長児では気管支喘息やアレルギー性鼻炎の発症が多く認められることが知られている。このように、小児期のアレルギー疾患が、まるで行進のように順番に発症していく様子をアレルギーマーチと呼ぶ。

それでは、アレルギーマーチがなぜ起こるのだろうか。英国の Lack らは、約14,000人の出生コホート集団における検討において、湿疹をもつ乳児へのピーナッツオイルによるスキンケアが、5歳時のピーナッツアレルギーの発症寄与因子であることを明らかにした³⁾。また、ピーナッツアレルギーの発症には、妊娠中や授乳中の母のピーナッツ摂取量よりも、家族のピーナッツ摂取量が有意に関連することも、環境中のピーナッツアレルゲンの皮膚への曝露が関与していることを示唆している⁴⁾。つまり、乳児期早期の皮膚への

アレルゲン曝露は、アレルゲン感作やアレルギー疾患発症の一つの要因と考えられるのである。

しかしながら、このような皮膚へのアレルゲン曝露による感作（経皮感作）は、すべての児において起こるわけではない。なぜなら、皮膚には角層やタイトジャンクションによる物理的バリアがあるため、分子量が10～60kDaである食物アレルゲンは、表皮内のランゲルハンス細胞や真皮樹状細胞などの抗原提示細胞まで通常は到達しないからである⁵⁾。したがって、経皮感作の成立には、これらの表皮バリアの障害があることが必要となる。

角層バリア機能は、セラミドを中心とした角質細胞間脂質や、角質細胞内のフィラグリンやケラチンなどのタンパク質とその分解産物により保たれている。角層のバリア機能を低下させる外的要因としては、乾燥⁶⁾や角質pHの上昇⁷⁾に加えて、ダニやゴキブリなどのアレルゲンや黄色ブドウ球菌毒素のプロテアーゼ活性^{8)～10)}によるバリア機能障害が知られている。一方、先天的な角層バリア機能障害として、フィラグリンの機能喪失遺伝子変異によるものも知られている。フィラグリンの機能喪失遺伝子変異は、複数の人種においてアトピー性皮膚炎の発症と関連しているだけでなく^{11)～13)}、食物アレルギーの発症との関連も報告されていることから、先天的な角層バリア機能障害による経皮感作が、食物アレルギーの発症にも関与していることが示唆される。

このように、疫学研究からは、乳児期早期の表皮バリア障害を背景として、皮膚へのアレルゲン曝露による経皮感作が、アレルゲン感作・アレルギー疾患の発症に大きく関わっていることが示唆されている。それでは、表皮バリア障害改善のためには、どのような介

入が良いのだろうか？そして、表皮バリア障害を改善し経皮感作を予防することで、本当にアレルギーマーチが予防できるのだろうか？これらの疑問に答えるためには、乳児期早期からの皮膚への介入試験が必要となる。

II. 早期スキンケア介入はアレルギーマーチを予防するか？

2014年に Journal of Allergy and Clinical Immunology に報告された2つのランダム化比較試験は、乳児期早期からの早期スキンケア介入が、アレルギーマーチを予防する可能性を示した¹⁾²⁾。Horimukai & Morita らは、わが国のアレルギーハイリスク児118人をランダムに2群に割り付け、介入群には出生後から1日1回以上2e®を全身に塗布し、非介入群には必要時に局所のみにワセリンを塗布した。生後32週までのアトピー性皮膚炎の累積罹患率は、介入群では有意に低く（ハザード比0.48, 95% CI 0.27～0.86）、出生後からの保湿剤による介入によりアトピー性皮膚炎の発症が抑制されることが示唆された¹⁾。同様に、Simpson らは、米国と英国のアレルギーハイリスク児124人に対して、生後3週間以内からの保湿剤によるスキンケア介入を行い、生後半年までのアトピー性皮膚炎の累積罹患率が、介入群で有意に低いことを示している（RR 0.5, 95% CI 0.28～0.90）²⁾。

それでは、乳児期早期からの早期スキンケア介入により、アレルゲン感作は抑制されるのであろうか。Horimukai & Morita らは、生後32週までの卵白感作についても検討しているが、介入群と非介入群の間に卵白感作率に差を認めなかった¹⁾。すなわち、乳児期のアトピー性皮膚炎の発症が抑制されても、卵白感作は抑制できないことが示唆される。卵白感作が抑制されない原因が、本研究で行った保湿剤での介入では経皮感作が抑制されな

いからなのか、それとも、卵白感作にはほかの感作経路が重要なのかについては、今後の検討課題と考えられる。

Ⅲ. 出生コホート研究における アレルギーマーチの検討

これまでの早期スキンケア介入試験の結果から示唆されるように、乳児期早期の湿疹の改善と感作の抑制には乖離があることから、アレルギー感作に関わる皮膚以外の因子を含めた検討が必要であると考えられる。そこで当教室では、アレルギーマーチの機序の解明のために、遺伝因子・胎内環境を含めた環境因子・エピジェネティクス・感作の成立などの様々な要因を、胎児期から追跡する出生コホート研究を行っている。

CHIBA (Chiba High risk Birth cohort for Allergy) study は、千葉市で出生した269人のアレルギーハイリスク児の出生コホート研究であり、現在のところ、3歳時までの調査を終了している。

まず始めに、このようなアレルギーハイリスク児において、出生前（母胎内）の感作はどの程度あるのだろうか。臍帯血中のアレルギー特異的 IgE は、従来の ImmunoCAP®法などでは検出感度以下であるが、高感度アレルギーマイクロアレイ法を用いることにより評価可能である¹⁴⁾。興味深いことに、CHIBA study の約25%の児において臍帯血の卵白特異的 IgE が陽性であり、約7%の児において牛乳特異的 IgE が陽性であった。一方、吸入抗原であるダニやスギに対する臍帯血中特異的 IgE は、ほとんど認めなかった。この結果からは、一部のアレルギーハイリスク児においては、すでに母胎内において食物アレルギーに感作されていることが示唆される。また、最も頻度の多い卵白の胎内感作に関わる因子を、多重ロジスティック回帰分析

で検討すると、母親のアトピー性皮膚炎歴が有意に関連していた。母親のアトピー性皮膚炎への介入が、卵白の胎内感作を予防するかについては、今後の検討が必要であると考えられた。

それでは、すでに卵白に胎内感作している児に対する、出生後の介入は意味があるのだろうか？過去の報告では、臍帯血の特異的 IgE は、アレルギーに対して低親和性であり、FcεRIを介した好塩基球の活性化能は低いことが示されている¹⁵⁾。しかしながら、どのような出生後の因子が、高親和性 IgE の誘導に関連するのかについては明らかではない。臍帯血の卵白特異的 IgE が陽性の児において1歳時の卵白特異的 IgE を評価すると、約3割の児は1歳時においても卵白特異的 IgE が陽性だが、残りの約7割の児は卵白特異的 IgE が陰転化していた。一方、全体の約1/4の児は、臍帯血の卵白特異的 IgE は陰性だったが、1歳時の卵白特異的 IgE は陽性となっていた。多重ロジスティック回帰分析では、胎内で卵白感作があった児において、1歳時にも卵白感作があることに関連する因子は、生後4カ月までの母乳栄養と生後6カ月までの顔面の乳児湿疹であった。また同様に、出生後の新たな卵白感作に対しても、生後4カ月までの母乳栄養と生後6カ月までの顔面の乳児湿疹が有意に関連していた。これらの結果からは、乳児期早期の顔面の湿疹への母乳中の卵白の曝露が、卵白の胎内感作の維持、あるいは新たな卵白感作に関わっている可能性が考えられ、乳児期早期の顔面の湿疹を抑制できるような適切な早期スキンケアでないと、鶏卵アレルギーは予防できないことが示唆される。

一方で、1歳時のダニへの感作に関連する因子を検討してみると、乳児期早期の顔面の湿疹の関連は明らかではない。したがって、

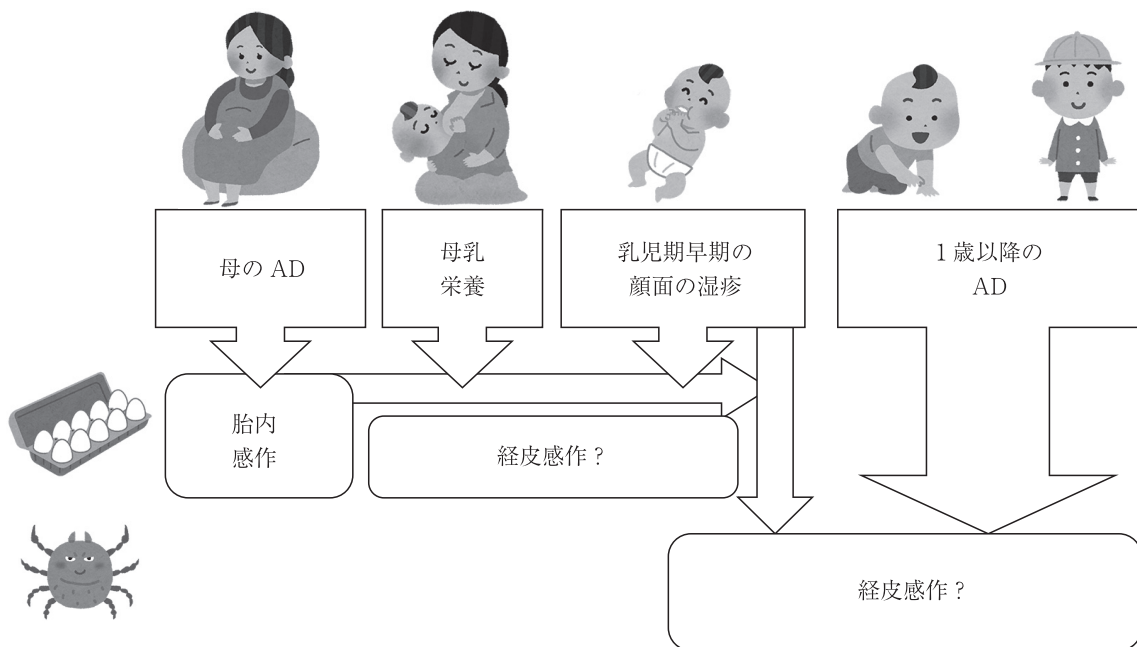


図 出生コホート研究から明らかとなった感作に関わる因子

乳児期早期からのスキンケアでは、ダニへの感作は予防できないことが示唆される。

1歳のダニ感作に関連する因子としては、生後3カ月の寝具中のダニ抗原量が正に関連していることから、生後3カ月の寝具中のダニ抗原量により層別化し、1歳のダニ感作と乳児期早期の顔面の湿疹の関連を検討したところ、ダニ抗原量が多い環境の児では湿疹と1歳のダニ感作は関連しないが、ダニ抗原量が少ない環境の児では有意に関連していた。すなわち、ダニ抗原量が少ない環境では、早期スキンケアがダニ感作の予防になる可能性があるが、ダニ抗原量が多い環境では環境整備を優先しないと、そもそもダニ感作は予防できない可能性が考えられた。

解析対象年齢を変えて、1歳から2歳にかけての新たなダニ感作に関連する因子を検討すると、乳児期早期の湿疹は関連しないが、1歳時のアトピー性皮膚炎は有意に関連していた。このことから、幼児期のダニ感作には、乳児期早期のスキンケアよりも、アトピー

性皮膚炎に対する適切な治療が予防となることが示唆された。しかしながら、1歳から2歳にかけて新たにダニ感作した児の中で、1歳時にアトピー性皮膚炎があった児は約3割であり、その他の児はほかの要因がダニ感作に関わっていることが示唆される。スキンケアのような皮膚への介入だけでなく、ほかの感作経路への対応も重要と考えられた(図)。

〰️ おわりに

乳幼児期のアレルゲン感作は、経皮感作だけでは説明することはできない。また、早期スキンケア介入だけでアレルギーマーチの発症が予防できるのかについても不明な点が多い。The Learning Early About Peanut Allergy (LEAP) studyで示されたように、アレルゲンの種類によっては、乳児期からの経口免疫寛容の誘導のほうが効果的である可能性もあるが¹⁶⁾、鶏卵や牛乳について同じ手法が有効であるとは言えない可能性が高い。ア

アレルギー疾患の病態には多様性があり、その予防のための適切な介入方法も、症例により異なる可能性もある。アレルギーマーチの予防のためには、どのような児にどの早期介入が有効なのか？今後のさらなる検討が必要である。

共同研究者の徳島大学疾患酵素学研究センター 木戸博先生 亀村典生先生、国立病院機構相模原病院臨床研究センター 福富友馬先生 斎藤明美先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Horimukai K, Morita K, Narita M, Kondo M, Kitazawa H, Nozaki M et al : Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 134 : 824~830 e6, 2014
- 2) Simpson EL, Chalmers JR, Hanifin JM, Thomas KS, Cork MJ, McLean WH et al : Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. J Allergy Clin Immunol 134 : 818~823, 2014
- 3) Lack G, Fox D, Northstone K, Golding J : Avon Longitudinal Study of P, Children Study T : Factors associated with the development of peanut allergy in childhood. N Engl J Med 348 : 977~985, 2003
- 4) Fox AT, Sasieni P, du Toit G, Syed H, Lack G : Household peanut consumption as a risk factor for the development of peanut allergy. J Allergy Clin Immunol 123 : 417~423, 2009
- 5) Bos JD, Meinardi MM : The 500 Dalton rule for the skin penetration of chemical compounds and drugs. Exp Dermatol 9 : 165~169, 2000
- 6) Hosoi J, Hariya T, Denda M, Tsuchiya T : Regulation of the cutaneous allergic reaction by humidity. Contact Dermatitis 42 : 81~84, 2000
- 7) Hachem JP, Man MQ, Crumrine D, Uchida Y, Brown BE, Rogiers V et al : Sustained serine proteases activity by prolonged increase in pH leads to degradation of lipid processing enzymes and profound alterations of barrier function and stratum corneum integrity. J Invest Dermatol 125 : 510~520, 2005
- 8) Nakamura T, Hirasawa Y, Takai T, Mitsuishi K, Okuda M, Kato T et al : Reduction of skin barrier function by proteolytic activity of a recombinant house dust mite major allergen Der f 1. J Invest Dermatol 126 : 2719~2723, 2006
- 9) Hirasawa Y, Takai T, Nakamura T, Mitsuishi K, Gunawan H, Suto H et al : *Staphylococcus aureus* extracellular protease causes epidermal barrier dysfunction. J Invest Dermatol 130 : 614~617, 2010
- 10) Jeong SK, Kim HJ, Youm JK, Ahn SK, Choi EH, Sohn MH et al : Mite and cockroach allergens activate protease-activated receptor 2 and delay epidermal permeability barrier recovery. J Invest Dermatol 128 : 1930~1939, 2008
- 11) Nemoto-Hasebe I, Akiyama M, Nomura T, Sandilands A, McLean WH, Shimizu H : FLG mutation p.Lys4021X in the C-terminal imperfect filaggrin repeat in Japanese patients with atopic eczema. Br J Dermatol 161 : 1387~1390, 2009
- 12) Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, Lee SP et al : Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. Nat Genet 38 : 441~446, 2006
- 13) Brown SJ, Asai Y, Cordell HJ, Campbell LE, Zhao Y, Liao H et al : Loss-of-function variants in the filaggrin gene are a significant risk factor for peanut allergy. J Allergy Clin Immunol 127 : 661~667, 2011
- 14) Kamemura N, Tada H, Shimojo N, Morita Y, Kohno Y, Ichioka T et al : Intrauterine sensitization of allergen-specific IgE analyzed by a highly sensitive new allergen microarray. J Allergy Clin Immunol 130 : 113~121 e2, 2012
- 15) Kamemura N, Kawamoto N, Nakamura R, Teshima R, Fukao T, Kido H : Low-affinity allergen-specific IgE in cord blood and affinity maturation after birth. J Allergy Clin Immunol 133 : 904~905 e6, 2014
- 16) Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, Bahnson HT, Radulovic S, Santos AF et al : Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. N Engl J Med 372 : 803~813, 2015