

マルホ皮膚科セミナー

2015年7月30日放送

「第44回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会⑤ シンポジウム5-3

食物アレルギーはスキンケアにより予防できるか？」

国立成育医療研究センター アレルギー科
 医長 大矢 幸弘

はじめに

アトピー性皮膚炎をはじめとするアレルギー疾患は、家族性があり、遺伝の関与が以前から疑われていましたが、2006年のNature Geneticsに、表皮のバリア機能を担う蛋白であるフィラグリンに機能的変異をもたらすフィラグリン遺伝子の変異が、アトピー性皮膚炎患者では一般人口に比べて有意に高いことが報告され、アトピー性皮膚炎の発症や病態に皮膚のバリア機能が重要な役割を果たしていることが、それまでに増して強く認識されるようになりました。その後、日本人でも欧米とは異なる箇所ではありますがフィラグリン遺伝子の変異がアトピー性皮膚炎患者に多いことが発表されました。そして2014年には、フィラグリン遺伝子の変異があるとアトピー性皮膚炎のリスクが高くなるだけでなく、その後の食物アレルギーのリスクも増大することが報告されました。

Filaggrin loss-of-function mutations are associated with food allergy in childhood and adolescence

Devasmitha Venkataraman, MD, MRCPCH, MSc,^{a,b} Nelis Soto-Ramirez, MPH, MD,^c
 Ramesh J. Kurukulaaratchy, DM, FRCP,^{d,e} John W. Holloway, PhD,^{f,g} Wilfried Karmaus, MD, Drmed, MPH,^c
 Susan L. Ewart, PhD,^h S. Hasan Arshad, FRCP, DM,^{d,e,f} and Mich Eriewyn-Lajeunesse, FRCPCH, DM^g *Middlesbrough, Southampton, and Isle of Wight, United Kingdom, Memphis, Tenn, and East Lansing, Mich*

フィラグリン変異があると食物アレルギーを発症し易い

TABLE II. Significant results from indirect pathway analysis

FLG status	1 and 2 y	4 y	10 y	18 y	OR* (95% CI)	P value
FLG-LOF →	Eczema → FA†				2.81 (1.15 to 6.86)	.02
FLG-LOF →	Eczema →	FA†			15.48 (1.32 to >100)	.02
FLG-LOF →	Eczema →	Food sensitization†			2.18 (0.99 to 4.76)	.05
FLG-LOF →	Eczema →	FA →	FA†		10.0 (1.14 to 87.0)	.03
FLG-LOF →	→	Eczema →	Food sensitization†		4.69 (1.84 to 13.99)	.01
FLG-LOF →	→	Eczema →	→	Food sensitization†	2.38 (1.19 to 4.74)	.01
FLG-LOF →	→	Eczema →	Food sensitization →	FA†	21.9 (1.50 to >100.0)	.02

Only significant indirect paths are shown. Other models of the relationship between FLG-LOF mutations, eczema, food sensitization, and FA were tested but did not have significant outcomes.

*OR represents the indirect association of FLG-LOF mutation on FA and food sensitization at different ages.

†The outcomes of the indirect paths.

ただ実際には、フィラグリン遺伝子の変異がないアトピー性皮膚炎患者のほうが多いこと、治療するとフィラグリン遺伝子の変異の有無にかかわらず、多くの患者は寛解状態に持ち込めることなどがわかってきましたので、この遺伝子が決定的な役割を果たしているわけではなさそうです。ただ、フィラグリンの最終産物である天然保湿因子はほとんどのアトピー性皮膚炎患者で低下していることから、やはり表皮のバリア異常がアトピー性皮膚炎の病態に決定的な役割を果たしていることは間違いありません。

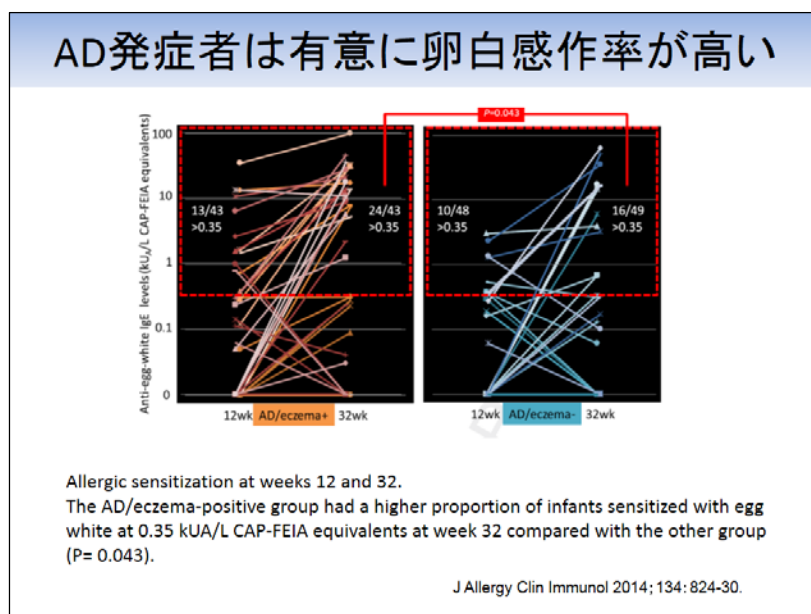
乳児期のアトピー性皮膚炎と食物アレルギーは合併することが多い

さて、乳児のアトピー性皮膚炎患者は高率に食物アレルギーを合併していることが知られています。そのため、かつては、食物アレルギーの初期の表現型としてアトピー性皮膚炎という病型をとるのではないかという仮説や、有病率の高い特定の食物を母親が妊娠中から除去することにより、食物抗原による感作を防ぎアトピー性皮膚炎の発症を予防するのではないか、という仮説を信じる医師が多かったように思います。しかし、欧州で妊娠中や授乳中の母親に食物制限を行うランダム化比較試験が行われ、この仮説は否定されました。そして、ご存じのように、今では世界中の食物アレルギーのガイドラインには、妊娠中や授乳中の母親の食物制限は推奨しない、と書かれています。

では、妊娠中から卵や牛乳、ピーナツなどの食物を母親はもちろん本人も避けていたにも関わらず、それらの食物に感作を受けてしまい、食物アレルギーやアトピー性皮膚炎を発症してしまう子どもがいるのはなぜでしょうか。

皮膚が炎症によりバリアが低下すると食物アレルゲンの経皮感作が起こりやすくなる

ここでもう一度、乳児期のアトピー性皮膚炎と食物アレルギーは合併することが多いことを思い出してください。横断的な調査ではわからなかったことですが、出生コホート研究のような縦断的調査によって、湿疹の出現時期と食物抗原感作や食物アレルギーの発症時期が次第に詳しく調べられるようになってくると、これまで考えていた因果が逆向きであることがわかってきました。私が勤務する国立成育医療研究センターで生まれた子どもの健康を成育コホート研究という出生コホート研究で過去 10 年ほど追跡してきましたが、生後



半年の時点で湿疹を有していた子どもは、そうでない子どもに比べて5倍以上も1歳時点で即時型食物アレルギーを発症する確率が高いことがわかりました。同様の知見が国外からも報告されており、昨年、英国からは、生後3ヶ月時点でアトピー性皮膚炎に罹患していた子どもは、そうでない子どもに比べて6倍以上も食物アレルゲンに感作を受けやすいことが報告されました。そして、これはアトピー性皮膚炎の重症度に比例しており、重症度の高いアトピー性皮膚炎の場合は実に

生後3ヶ月のときアトピー性皮膚炎があると食物抗原に感作を受ける危険性が高くなる

英国の生後3ヶ月の完全母乳栄養の乳児619人から得られたデータ

	オッズ比	(95% CI)	P value
アトピー性皮膚炎なし	1		
アトピー性皮膚炎あり	6.18	2.94 - 12.98	<0.001
重症度の低いアトピー性皮膚炎 SCORAD<20	3.91	1.70 - 9.00	0.001
重症度の高いアトピー性皮膚炎 SCORAD≥20	25.6	9.03 - 72.57	<0.001

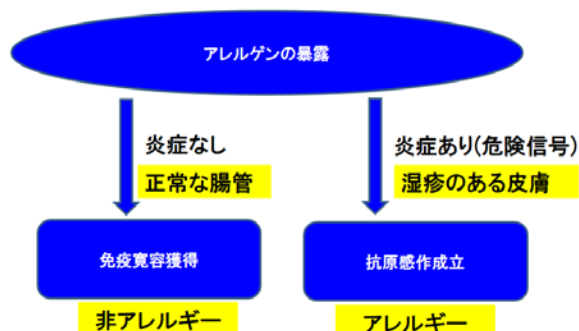
Flohr C et.al. J Invest Dermatol. 2014; 134: 345-350

25.6倍ものオッズ比で食物抗原の感作を受けやすいことが示されています。これらのデータは、皮膚が炎症を起こしてバリアが低下していると、経皮的に食物アレルゲンに感作を受けやすくなることを示唆していると思われます。アレルゲンの経皮感作という現象はマウスなどの動物実験では以前から知られていましたが、人でも同様に経皮感作が起こると考えると、これまで謎だった現象、即ち、なぜ母親も乳児も摂取したことがない食物抗原に対する食物アレルギーを発症するのか、という現象にも説明がつきます。ただ、経皮感作が起こるためには、乳児が生活している環境中に食物抗原が存在する必要があります。このことは、既に英国の小児科医がピーナツ抗原の存在を証明しています。すなわち、英国の家庭では、ピーナツの消費量に比例して寝室や居間のホコリに含まれるピーナツ抗原量が多いことがわかりました。また、木製のテーブルでは、ホコリをふきとって3時間経ってもまだピーナツ抗原が検出されています。卵は多くの国で消費量の多い食べ物ですから、英国でのピーナツと同様に多くの家庭のホコリから抗原が検出されることでしょう。

スキンケアにより皮膚バリア機能を正常に保つことが重要

表皮のランゲルハンス細胞は、本来は免疫寛容を誘導すると言われており、健全な皮膚から抗原を注入した場合には、アレルギーにはならず、むしろ減感作の方向に働くのですが、アトピー性皮膚炎のように炎症がある箇所から侵入した抗原がランゲルハンス細胞にトラップされるとTh2型の免疫細胞が優位となり、抗原特異的IgE抗体を産生するB細胞が誘導されてアレルギー体質へと傾いていくことが考えられます。

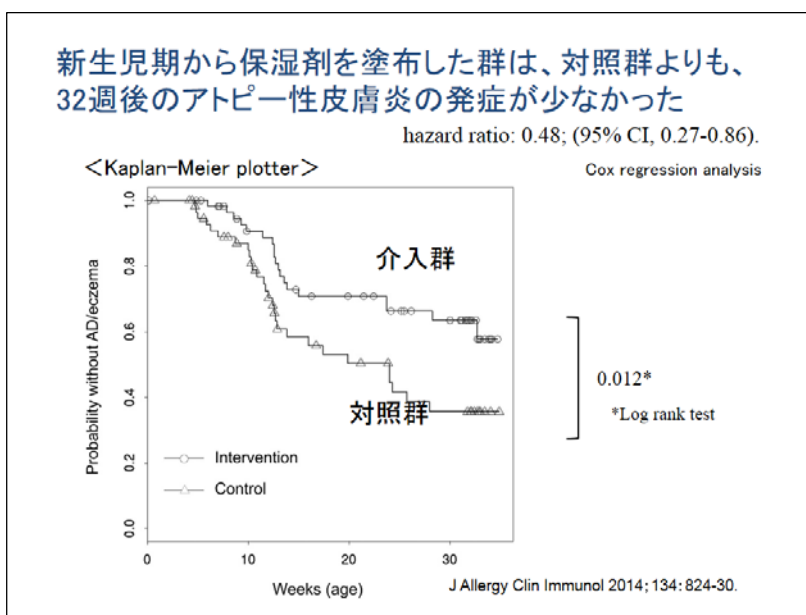
炎症という危険信号が出ているところからアレルゲン(抗原)が侵入すると抗原特異的IgE抗体ができる



従って、経皮的な食物抗原の感作を防ぎ、食物アレルギーを予防するためには、皮膚状態を健常に保つことが重要になります。スキンケアにより保湿剤で皮膚のバリアを補強しアトピー性皮膚炎の発症を抑制することができれば、経皮的に食物抗原の感作を受ける危険性を減らすことができるのではないかという期待が生まれます。

これまでの疫学データからは、食物抗原の感作は経皮的なルートが最も大きいと考えられますが、それ以外のルートが否定されたわけではありません。実際、動物実験では、コレラトキシンと一緒に食物抗原を経口摂取させると、その食物抗原の感作を誘導できることが証明されています。ヒトの場合は、実験するわけにいかないので想像にすぎませんが、腸管感染症などで経口摂取のルートが炎症を起こしているときには、食物抗原の感作を受けやすくなるのかも知れません。

いずれにしても、スキンケアにより皮膚バリア機能を正常に保つことは大切なことだと思われませんが、私たちは、アトピー性皮膚炎の既往があるハイリスク家系の妊婦さんから生まれた新生児を対象に、スキンケアによるアトピー性皮膚炎の予防的介入の有効性を昨年、ランダム化比較試験で実証しました。時を同じくして、米国と英国の共同研究チームが、新生児期からのスキンケアにより生後6ヶ月時点でのアトピー性皮膚炎の発症を有意に抑制できたことを示すランダム化比較試験を発表しました。私たちの研究でも従来の報告と同じく、アトピー性皮膚炎を発症した子どもは未発症のこどもに比べて、食物アレルギーによる感作率が有意に高いことが示されていました。



英米共同チームのRCTも同時発表

Atopic dermatitis and skin disease

Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention

Eric L. Simpson, MD, MCR,^a Joanne R. Chalmers, PhD,^b Jon M. Hanlin, MD,^a Kim S. Thomas, PhD,^b Michael J. Cork, PhD, FRCP,^c W. H. Irwin McLean, FRSE, FMedSci,^d Sara J. Brown, MRCP, MD,^e Zunqia Chen, MS,^a Yiyi Chen, PhD,^f and Hywel C. Williams, DSc, FMedSci^b *Portland, Ore, and Nottingham, Sheffield, and Dundee, United Kingdom*

生後3週間以内に介入開始、生後半年で評価
124人がエントリー、13%脱落、
介入群は3種類の保湿剤から好きな製品を選んで毎日全身に塗布
介入群のアトピー性皮膚炎累積罹患率はRR=0.5(p=0.017)
介入群(保湿剤塗布群)は55人中12人発症(21.8%)
対照群(保湿剤無し群)は53人中23人発症(43.4%)

新生児に保湿剤を塗布することで、アトピー性皮膚炎の発症率を約半分に抑制することができた

EL Simpson et al. J Allergy Clin Immunol 2014; 134: 818-23.

おわりに

実際に食物アレルギーの予防がスキンケアだけで可能かどうかは、今後の検討に待つ必要がありますが、アトピー性皮膚炎の発症予防効果がある以上は、三段論法の論理では、食物アレルギーの予防も可能である、ということになります。現実には非常に複雑な要因がからんできます。

スキンケアによって、完璧に皮膚のバリア機能を保全することができれば、おそらく経皮的な抗原感作を防ぐことは可能と思われますが、1日1回のスキンケアでは、一部の乳児はよだれかぶれを防ぐことはできないだろうと思います。顔の皮膚は体幹や四肢に比べて非常に吸収率が高いので、よだれかぶれに対しては頻回のスキンケアを徹底しないと口周囲の皮膚バリアを守り切れない可能性があります。現状では、経皮的な食物抗原の感作の進行と経口的な免疫寛容の誘導のどちらが優性か、によって食物アレルギー発症の有無が決まってくるのではないかと思います。

従って、食物アレルギーを予防するためには、スキンケアを徹底すると同時に、離乳食の摂取を遅らせることなく適切な時期に開始することも大切であろうと思われます。適切な時期を正確に同定することは今後の課題ではありますが、昔の食物アレルギーが少なかった時代を参考にすると、今よりは早めに開始するほうがよさそうだ、ということは最近の臨床疫学研究のデータが示すところでもあります。