

## 第 70 回日本小児保健協会学術集会 シンポジウム 4

## 「アレルギーを持つ子どもたちの環境整備」

## アトピー性皮膚炎児を取り囲む予防・治療環境を考える

原間 大輔 (国立成育医療研究センター・アレルギーセンター)

## I. はじめに

アトピー性皮膚炎は、増悪と軽快を繰り返す掻痒のある湿疹を主病変とする疾患であり、患者の多くは「アトピー素因」を持つ。特徴的な左右対称性の分布を示す湿疹性の疾患で、年齢により好発部位が異なる。一般的には乳幼児・小児期に発症し、加齢とともにその患者数は減少し、一部の患者が成人型アトピー性皮膚炎に移行すると考えられている。頻度は低いものの、思春期/成人発症のアトピー性皮膚炎も存在する<sup>1)</sup>。東京都で出生した小児を対象としたコホート研究では、実に約 3 人に 1 人が乳幼児期に湿疹を経験しており、その後も約 10 人に 1 人が小学生になっても湿疹が持続していることが明らかとなっている<sup>2)</sup>。コントロール不良の湿疹は、睡眠障害や成長障害、学業不振や不安・うつ病などのさまざまな身体的・社会的負担をもたらすものであり、対策は非常に重要である。

## II. アトピー性皮膚炎と遺伝

妊娠初期の両親に対して行われたアンケートから、父親の 42.8%、母親の 50.9% にアトピー性皮膚炎、喘息、アレルギー性鼻炎、食物アレルギーのいずれかの既往があることが明らかになっており、多くの子どもはアレルギー素因を持って生まれてくると考えられる<sup>3)</sup>。一方で、アトピー性皮膚炎を含めたアレルギー疾患は、1960 年代以後に急激に増加しており、遺伝子の関与のみでは十分な説明をすることは困難である。遺伝に関わる個人の身体的特性は皮膚バリア機能の低下などが重要な役割を担っていると考えられている一

方で、環境要因としてはマイクロバイーム、食事習慣、大気汚染などさまざまな要素が複雑に関与していると考えられている<sup>4)</sup>。

## III. 妊娠時期の環境整備

DOHaD 学説に基づき胎児期の環境がエピジェネティックな変化をもたらし出産後の子ども健康に影響を与える可能性が示唆されているが、ガイドラインで推奨するような妊娠中に特別な対策をすべき対策はなく、体に良いものをバランスよく摂取し、心身ともに健康に過ごすことが大切である。一方で、出産後、出生後の児に対しては、アレルギーの予防や治療を早期から行っていくことが重要である。妊娠中からアレルギーに対する知識や理解を深めておくことは、非常に重要である。

当センターでは、正しい知識の提供の機会として、毎月 1 回、定期的にオンラインで妊婦に対してアレルギー教室を開催している。そこで行われたアンケート調査では、98% の親が生まれてくる子どものアレルギー疾患を心配しており、中でもアトピー性皮膚炎や食物アレルギーへの関心は非常に高い<sup>5)</sup>。その一方で、32% がアトピー性皮膚炎に対してステロイド外用薬を使用して良いのかわからないと回答していた<sup>5)</sup>。アンケート参加者のほとんどが大学卒業以上の高学歴であったにも関わらず、心配しているアレルギー疾患に対して、具体的な対応を十分に理解できているとは言えない結果であった。医療者側は妊娠期間中から正しい知識を提供し、理解を深めてもらうことが大切である。

#### IV. 新生児・乳児期の環境整備

##### 1) アトピー性皮膚炎に対する、標準治療による速やかな介入の重要性

乳児期に最も早くから関与するアレルギー疾患はアトピー性皮膚炎である。罹患率そのものは高く、比較的良く見かける疾患であり、また、早期に適切に介入が行われず経過してしまう例も少なくない。しかし、特に1歳未満の乳児期において、適切な治療が行われなかった場合、低蛋白血症や電解質異常、ひいては成長発達障害を伴う重症例<sup>6)</sup>に進展する場合がある。時には多臓器不全を起こし死亡する例も報告されている<sup>7,8)</sup>。これらの児の多くが両親にアレルギー疾患の既往があり、同時にステロイド使用を忌避したり、民間療法を選択したりする傾向が強い<sup>6,8)</sup>。特に重症児に対しては、標準治療の重要性を説明するとともに、ステロイドへの不安を減らすなど、保護者とのコミュニケーションを十分に取ながら治療を行っていくことが重要である。

##### 2) アトピー性皮膚炎と食物アレルギー

小児期の食物アレルギー発症リスクに影響する因子として、家族歴や特定の遺伝子、皮膚バリア機能、ビタミンDなどが報告されているが、なかでもアトピー性皮膚炎の関与が重要である。

##### ①二重抗原曝露仮説

現在、アトピー性皮膚炎は、食物アレルギーにおいて最大のリスクと考えられている。以前は、妊娠中や授乳中に母親が特定の食物を除去したり、乳児に対して食物アレルギーの予防のために原因食物を除去したり、離乳食開始時期を遅らせるなどの対応がとられていた。しかし、実際には、これらの対応が食物アレルギーの発症予防につながる明確な根拠は存在せず、さらに二重抗原曝露仮説<sup>9)</sup>が提唱され、次々と実証されていることで、これらの対応が行われることは、現在は推奨されていない。二重曝露仮説とは、湿疹など炎症のある皮膚から食物抗原曝露を受けることで、アレルギーを増強する免疫系が誘導されてIgE抗体が産生され、経皮感作が成立する、一方で、食物抗原を経口的に摂取すると、腸管からのアレルギーを抑制する免疫系が惹起され免疫寛容が誘導されるという仮説である。早期の経口摂取による食物アレルギーの発症予防に関しては鶏卵、牛乳、ピーナッツで実証されてお

り<sup>10)</sup>、アトピー性皮膚炎の治療を早期から行うことで、食物アレルギーの発症を予防できることが鶏卵において実証されている<sup>11)</sup>。

##### ②経皮感作と環境抗原

経皮感作の成立を考慮した際、特に離乳食開始前の乳児が鶏卵や牛乳、小麦といった食物抗原に直接触れる機会が少ないにも関わらず、これらの食物アレルギーを発症することはしばしばみられる。これは、私たちが自覚できないレベルで経皮感作が起こっている可能性を示唆している。例えば、家庭から生じる埃からは、100%の割合で鶏卵の蛋白質が検出されることが報告されている。かつ家庭内で鶏卵を調理したり消費したりすることでその濃度は上昇する。本邦でも、3歳児がいる家庭において、台所やリビングではなく、児の布団から採取された埃の100%から鶏卵アレルゲンが検出されており、その濃度はダニの主要抗原よりも多いことが報告されている。また、犬・猫等ペット毛からも鶏卵・ピーナッツのアレルゲンが検出されている<sup>12,13)</sup>。近年増加しているクルミアレルギーの原因となるクルミ蛋白質も埃中に検出されている<sup>14)</sup>。このように、食物抗原は環境中に広く存在しており、経皮感作の原因を完全に除去することは困難である。経皮感作を防ぐためには、環境中の抗原に対するアプローチよりも、炎症のある皮膚に対する適切な介入、すなわち発症早期からのスキンケアが重要であると考えられる。

##### ③湿疹の発症時期と食物アレルギー—早期介入の重要性について

2021年に発表された日本のアトピー性皮膚炎のガイドラインでは、乳児期は2か月以上、幼児期以降では6か月以上の症状がないと、定義上アトピー性皮膚炎の診断とはならない。一方で、海外のアトピー性皮膚炎の基準では、症状の期間は定義されていない。生後1,2か月の乳児を対象として皮脂のmRNAを調べた研究では、その後アトピー性皮膚炎を発症した児において、皮膚バリアや、抗菌ペプチドに関わる分子の発現量が低下していることが証明されており、また、炎症に関わるmRNAの発現量の上昇、アトピー性皮膚炎のバイオマーカーとなるTARCやSCCA2の発現量も増加していた。いずれもアトピー性皮膚炎の発症や重症度を反映するものと考えられ、従来では新生児ざ瘡と考えられていた児でも、皮脂からトランスクリプトームデータを解析することでアトピー性皮膚炎

の発症を予測できることを示唆している<sup>15)</sup>。すわなち、これらの早期発症の湿疹病変に対しても、アレルギー疾患の観点からは積極的に治療介入を行うことが重要と考えられる。実際に、生後1か月時点で湿疹が認められる児に対して、積極的に治療介入した群では、2歳時点での食物アレルギーの発症率が低くなり、介入が遅れるほど発症率が増加することを、当センターから報告している<sup>16)</sup>。

治療介入の方法に関しては、湿疹部局所的ではなく、より広い範囲でのステロイドによる寛解導入と、プロアクティブ療法での寛解維持療法が重要と考えられる。アトピー性皮膚炎の罹患者においては、たとえ湿疹のない部位であっても、湿疹がある部分と同様に、皮膚バリア機能や、炎症に関わる分子が変化していることが報告されている<sup>17)</sup>。また、アトピー性皮膚炎に対して非ステロイド性の抗炎症薬を用いたりアクティブ療法を行うことは、食物アレルギーの発症を含むアレルギー疾患の罹患者を低下させないことが示唆されている<sup>18)</sup>。筆者らは、出生後早期にアトピー性皮膚炎を発症した児に対して、非湿疹部にもステロイド外用薬を使用し、湿疹のない状態をしっかりと維持することで、鶏卵アレルギーの発症率を抑制することに成功した<sup>11)</sup>。アトピー性皮膚炎、食物アレルギーのいずれの観点からも、発症早期から適切に抗炎症治療を行うことで、副作用を回避しながら湿疹がない状態を実現・維持することは重要である。

## V. 学童期～思春期のアトピー性皮膚炎

アトピー性皮膚炎は罹患している児のみならず、家族への心理社会的負担も大きい。特に学童期から思春期にかけてはアドヒアランスが低下することが一般的に多く、さまざまな影響を受ける。治療のイニシアチブを握る中心が保護者から罹患者本人に変わっていく時期でもあり、良好なコントロールのためにもスムーズな移行のサポートをすることが重要である。

### 1) アトピー性皮膚炎のコントロールが日常生活に与える影響

身体的な影響として、顔面、特に眼周囲のアトピー性皮膚炎の悪化は白内障や網膜剥離のリスクとなる。掻痒による睡眠障害は成長や発達に悪影響を及ぼす。また、アレルギー診療を行うとしばしば経験するが、アトピー性皮膚炎のコントロールが不良であることは、

それ自体が食物アレルギーを含む他のアレルギー疾患の治療抵抗性を高める。心理社会的な影響としては、アトピー性皮膚炎児において有意に口頭試問やIQテストにおけるパフォーマンスの低下が報告されており、掻痒などによる集中力低下が学業に影響する可能性が示唆されている<sup>19)</sup>。また、メンタルヘルスの問題も指摘されている。アトピー性皮膚炎を持つ思春期の対象者は、健常者と比較して自殺念慮を持つ率が高い<sup>20)</sup>。また、入院を要した学童期の重症アトピー性皮膚炎の治療抵抗性に影響した因子を調査すると、アドヒアランスの問題に加え不登校やいじめの関与も少なからず存在していることが明らかになっている<sup>21)</sup>。これらの問題は、症状が長期化・重症化するほどリスクも高くなる。加えて、家族に対する負担も指摘されている。日本も含めた世界的な調査から、学童に対するケアにかかる時間は軽症者と比較して中等症では約2.3倍、重症であれば約7.5倍に増加することや、ひと月あたりの欠勤日数が重症度に応じて増加することが示されており、心理的にも物理的にも負担があると推察される<sup>22)</sup>。

### 2) 自立したセルフケアに向けた取り組み

特に思春期の子どもに対しては、アドヒアランスの向上はアトピー性皮膚炎治療の重要な位置を占める。アドヒアランスの向上のためには、自分自身が疾患自体に対する理解を深めるとともに、治療の必要性について十分に理解し、納得した上で、自分から主体的に自立して治療することが大切である。アドヒアランスの低下の要因はさまざまであり、加えて環境的な増悪因子も個別性が高い。特に重症者においては、アトピー性皮膚炎の治療の3本柱とも言える、スキンケア、薬物療法、悪化因子への対策のいずれもが高いレベルで求められる。そのため環境整備や、セルフケアの実践が可能になるまでの指導を、外来診療で行うのは困難な場合も多く、時として入院治療を要する。入院治療により、外用療法を徹底し、十分な時間をかけて医療者と罹患者との信頼関係を確立し、悪化因子への対策を行うことで、外来よりも高い治療効果が期待できる。具体例として、患児や家族とともにスキンケアを組み込んだ生活スケジュールを考案する、本人の嗜好をもとに治療への動機付けを行うなどがある。主体的に定めた目標や動機に基づいてスキンケアを繰り返すことでスキンケアに対する嫌悪感・抵抗感は軽減し、ス



ムーズなスキンケアを実現できた自験例を数多く経験している。また、スキンケア手技の獲得にむけては、スモールステップの手法を用いた段階的な指導が有効である。スモールステップとは、目標を細分化し、小さな目標の達成を重ねていくことである。「できた」という行動に注目し、それを褒めることで、自己効力感を高めながら最終目標に段階的に近づいていく。具体的には、スキンケアに必要な物品を準備する、時間通りにケアを始める、適切な部位に適切な外用薬を選択できる、等を段階的に達成することを可視化し、最終的にはスキンケアの全てを自立して行うことができることを目標とする。

## VI. アトピー性皮膚炎の悪化因子対策として自宅内の環境整備について

アトピー性皮膚炎の症状増悪にする環境因子として、ダニやハウスダスト、花粉、ペットの毛などの環境アレルゲンや、アスペルギルスやマラセチアなどの真菌の関与が報告されている。これらのアレルゲンが皮疹の悪化因子であるかは、臨床症状、病歴、環境の変化に伴う皮疹の変化、例えば、ペットを飼っている家を訪問すると皮疹が悪化する、等のエピソードを基に総合的に判断する。また、特異的IgE抗体価や皮膚ブリックテストの結果も考慮する。自宅環境の評価に当たっては、問診のみでは主観に基づく評価を経るため十分に把握できないことが多く、自宅の写真撮影などを依頼することで客観的に評価することも重要である。上記の評価に基づいた環境整備を、予測される原因別に行う。具体的には、ダニ対策として、防ダニ用の高密度繊維を用いたシーツを使用する、布製ではなく革製のソファを使用する、ぬいぐるみの数を減らし、頻回に洗濯するなどがあげられる。掃除機の使用は有効ではあるものの、布団や畳の深部のダニまで除去することは不可能である。ペットの場合には、手放す、寝室にペットを入れない、ペットを洗うなどがある。ペットは、洗っても数日でアレルゲンが元の量に戻るという報告<sup>23)</sup>があり、十分な低アレルゲン化には週に2回程度洗浄する必要がある。花粉に対しては、家屋に入る前に衣類の花粉を払い落とす、帰宅後は速やかに洗顔する、花粉用眼鏡やマスクを着用するなどがある。これらの対策は有効である一方で、個別性が高いためか、高いレベルのエビデンスとして有効性が確認されているものではない。個々の悪化要因や背景に合わせ

て個別に検討する必要がある。薬物療法とスキンケアに次ぐ補助療法であり、環境整備のみでの症状コントロールが期待されるものではないことを認識する必要がある。

## VII. おわりに

アトピー性皮膚炎の環境整備は、単なる環境中のアレルゲン対策をするということに留まらず、妊娠期から乳幼児期、学童期～思春期に至るまで、さまざまな段階に応じた対応が必要である。一人ひとりの児を取り囲む環境を見直し、適切に介入していくことが重要である。

責任著者：山本 貴和子（国立成育医療研究センター・アレルギーセンター/エコチル調査研究部）

## 文 献

- 1) 佐伯秀久, 大矢幸弘, 古田淳一, 他. アトピー性皮膚炎ガイドライン. 日本皮膚科学会雑誌 2021; 131(13): 2691-2777.
- 2) Yamamoto-Hanada K, Yang L, Saito-Abe M, et al. Four phenotypes of atopic dermatitis in Japanese children: a general population birth cohort study. *Allergology international* 2019; 68(4): 521-523.
- 3) Yamamoto-Hanada K, Yang L, Ishitsuka K, et al. Allergic profiles of mothers and fathers in the Japan Environment and Children's Study (JECS): a nationwide birth cohort study. *The World Allergy Organization journal* 2017; 10(1): 24.
- 4) Krempski JW, Dant C, Nadeau KC. The origins of allergy from a systems approach. *Annals of Allergy, Asthma, & Immunology* 2020; 125(5): 507-516.
- 5) Inuzuka Y, Yamamoto-Hanada K, Akaishi R, et al. Dissemination of atopic dermatitis and food allergy information to pregnant women in an online childbirth preparation class. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: Global* 2022; 1(1): 24-26.
- 6) 豊國賢治, 山本貴和子, 吉田明生, 他. 低蛋白血症を伴う重症アトピー性皮膚炎 (SPLAD) の急性期治療とその後の予後. *アレルギー* 2021; 70(10): 1383-1390.
- 7) Hon KL, Leung KKY, Lin WL, et al. A critically ill infant with multi-organ dysfunction due to eczema. *Hong Kong Medical Journal = Xianggang Yi Xue Za*

- zhi 2022; 28(6): 494.e1-495.e3.
- 8) 大澤正彦. 民間施設における食事療法で栄養失調となり死亡したアトピー性皮膚炎の 1 例. *アレルギー* 2000; 49(2-3): 251.
  - 9) Lack G. Epidemiologic risks for food allergy. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2008; 121(6): 1331-1336.
  - 10) Scarpone R, Kimkool P, Ierodiakonou D, et al. Timing of allergenic food introduction and risk of immunoglobulin E-mediated food allergy: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatrics* 2023; 177(5): 489-497.
  - 11) Yamamoto-Hanada K, Kobayashi T, Mikami M, et al. Enhanced early skin treatment for atopic dermatitis in infants reduces food allergy. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2023; 152(1): 126-135.
  - 12) Kitazawa H, Yamamoto-Hanada K, Saito-Abe M, et al. Egg antigen was more abundant than mite antigen in children's bedding: findings of the pilot study of the Japan Environment and Children's Study (JECS). *Allergology International* 2019; 68(3): 391-393.
  - 13) Yasudo H, Yamamoto-Hanada K, Fukuie T, et al. Food allergens Detected in indoor pet fur. *Journal of Dermatological Science* 2021; 104(3): 213-215.
  - 14) Yasudo H, Yamamoto-Hanada K, Mikuriya M, et al. Association of walnut proteins in household dust with household walnut consumption and Jug r 1 sensitization. *Allergol Int* 2023; 72(4): 607-609.
  - 15) Yamamoto-Hanada K, Saito-Abe M, Shima K, et al. mRNAs in skin surface lipids unveiled atopic dermatitis at 1 month. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV* 2023; 37(7): 1385-1395.
  - 16) Miyaji Y, Yang L, Yamamoto-Hanada K, et al. Earlier aggressive treatment to shorten the duration of eczema in infants resulted in fewer food allergies at 2 years of age. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology. in practice* 2020; 8(5): 1721-1724.e6.
  - 17) Guttman-Yassky E, Diaz A, Pavel AB, et al. Use of tape strips to detect immune and barrier abnormalities in the skin of children with early-onset atopic dermatitis. *JAMA Dermatology* 2019; 155(12): 1358-1370.
  - 18) Schneider L, Hanifin J, Boguniewicz M, et al. Study of the atopic march: development of atopic comorbidities. *Pediatric Dermatology* 2016; 33(4): 388-398.
  - 19) Vittrup I, Andersen YMF, Skov L, et al. The association between atopic dermatitis, cognitive function and school performance in children and young adults. *British Journal of Dermatology* 2023; 188(3): 341-349.
  - 20) Halvorsen JA, Lien L, Dalgard F, et al. Suicidal ideation, mental health problems, and social function in adolescents with eczema: a population-based study. *The Journal of Investigative Dermatology* 2014; 134(7): 1847-1854.
  - 21) Miyaji Y, Yamamoto-Hanada K, Fukuie T, et al. Risk factors of admission in school children with severe atopic dermatitis. *The Journal of Dermatology* 2023; 50(1): 72-81.
  - 22) Saeki H, Ohya Y, Nawata H, et al. Impact of the family and household environment on pediatric atopic dermatitis in Japan. *Journal of Clinical Medicine* 2023; 12(8): 2988.
  - 23) Hodson T, Custovic A, Simpson A, et al. Washing the dog reduces dog allergen levels, but the dog needs to be washed twice a week. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1999; 103(4): 581-585.