

アトピー性皮膚炎（小児）

疫学調査の結果にもとづくわが国での発症・悪化因子の検討

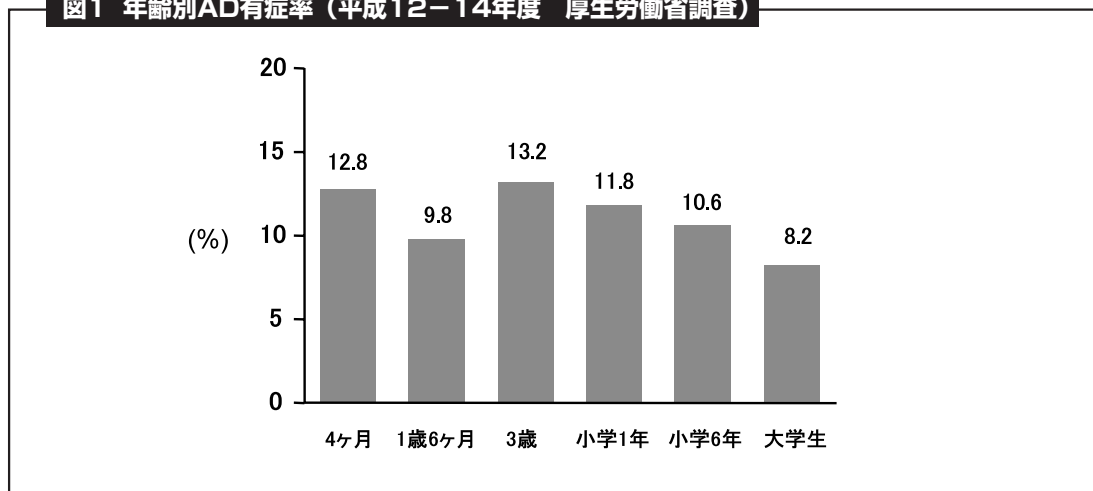
はじめに

アトピー性皮膚炎(AD)は西欧型のライフスタイルへの変化とともに他のアレルギー疾患と同様にわが国でも増加してきた。最近のいくつかの報告ではADの発症率はこの数年間で横ばいという結果もあるが、我々が最近行った1歳6か月、3歳時健康診査での医師の診察にもとづく全国調査(「アトピー性皮膚炎の患者数の実態及び発症・悪化に及ぼす環境因子の調査に関する研究」主任研究者 山本昇壮)では、この年齢層の全国でのAD有症率は平成4年から平成13年にかけて1.5倍から2倍弱に増加している可能性を示唆する結果であった。また乳幼児期のADはその後のアレルギー性鼻炎や喘息といった気道アレルギーの発症のリスクを上げることが知られている。したがって予防医学的観点からも乳幼児期のADの発症因子・悪化因子を知ることはきわめて重要と考えられる。本講演では、我々が現在参加している厚生労働省AD調査班「アトピー性皮膚炎の有症率調査法の確立および有症率(発症率)低下・症状悪化防止対策における生活環境整備に関する研究(主任研究者 河野陽一)」の疫学調査結果を中心に小児期ADの発症・悪化に関連する因子について考察し、より有用な対策をたてるための情報としたい。

乳幼児および学童のADの有症率

我々も調査に加わって行った全国8地域での平成12～14年度厚生労働科学研究「アトピー性皮膚炎の患者数の実態及び発症・悪化に及ぼす環境因子の調査に関する研究」(主任研究者 山本昇壮)における有症率調査では、4か月児で12.8%(調査数2744人)であった有症率が1歳6か月(調査数6424人)では9.8%といったんは低下し、3歳(調査数6868人)では13.2%と増加していた(図1)。その後は年齢が進むにつれ有症率は低下し、大学生(調査数8317人)では8.2%であった。この結果は4か月と3歳でのADの患者群が異なる可能性を示唆している。実際にこの研究班で横浜市立大学皮膚科学が行った横浜市の同一保健所における4か月、1歳6か月、3歳での追跡調査では、AD有症率はそれぞれ21.1%、8.9%、21.4%であり、4か月でADであった児の80%が3歳ではADでなかった。以上から、4か月でのADと3歳でのADにおける発症・増悪因子が異なる可能性があると考えられる。

図1 年齢別AD有症率(平成12-14年度 厚生労働省調査)



1歳6か月、3歳児ADの発症・悪化因子

平成15年度から北海道、千葉、大阪、福岡の4地区を選択し、計3,829人の1歳6か月、3歳児を対象に医師によるAD有症率の再調査を行った。この健診時に詳細な質問票に保護者に回答してもらい、これらの乳幼児でのAD発症・悪化における遺伝因子、環境因子の影響を解析した。

1歳6か月および3歳児のAD発症リスクは、両親のアレルギー歴がない場合を1とした場合に比較して両親にアレルギーがある場合にはオッズ比2.02と統計学的に有意にリスクが高く、またアレルギー疾患の中では両親のどちらかにADがある場合にもっとも児のAD発症リスクが高かった(表1)。

1歳6か月児の発熱回数別のAD有症率は、「なし」の3.6%と比較して「1~2回」で9.0%、「3回以上」では11.5%と増加していた(図2)。統計学的な解析から、1歳6か月でのADについては、38度以上の発熱回数が3回以上の場合に有意に発症リスクが高いことが示されている(表2)。兄弟数とAD発症率の関連では、兄弟数が多いほどADの発症リスクが高いという結果であった(表3)。その他の因子として、家族の喫煙への曝露や集団生活の有無、ペットの有無、抗生剤の使用回数、暖房方法、との関連性は検出できなかった。

児への授乳方法では、母乳開始時期が1歳6か月でのAD有症率と関連し、母乳開始時期が早いほどAD有症率が高かった(図3)。父母にアレルギー疾患を有する場合には早期に母乳を開始することが多いが、これを交絡因子としてもやはり母乳開始時期が早い方がAD発症率が高い傾向は変わらなかった。

表1. 両親のアレルギー疾患の種類と児のアトピー性皮膚炎発症リスク

両親のアレルギー	オッズ比	95%信頼区間	p値
喘息	1.61	(1.24, 2.05)	p<0.001
鼻炎	1.55	(1.26, 1.91)	p<0.001
アトピー性皮膚炎	2.57	(2.05, 3.21)	p<0.001

図2 1歳6か月までの発熱回数とアトピー性皮膚炎の有症率

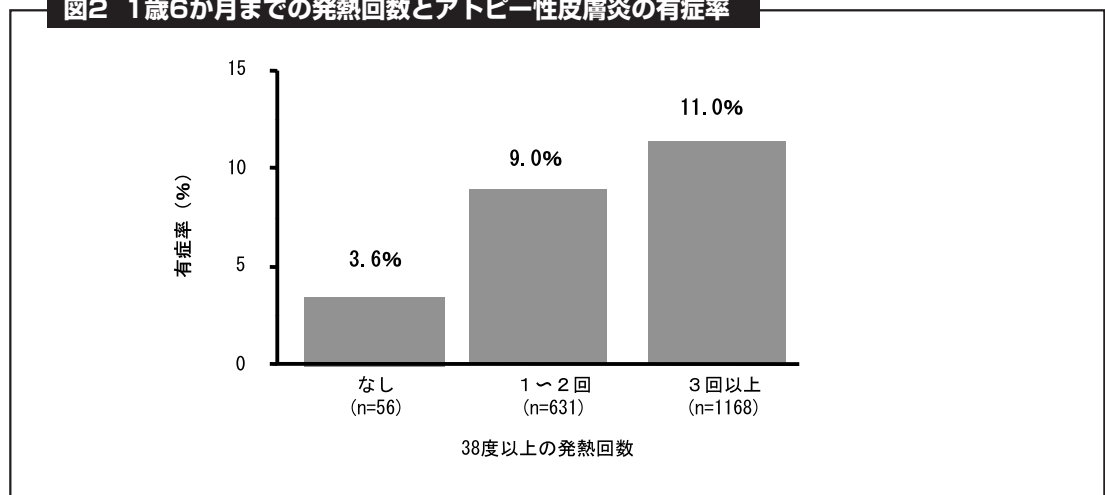


表2. 発熱回数と1歳6か月でのアトピー性皮膚炎の発症リスク

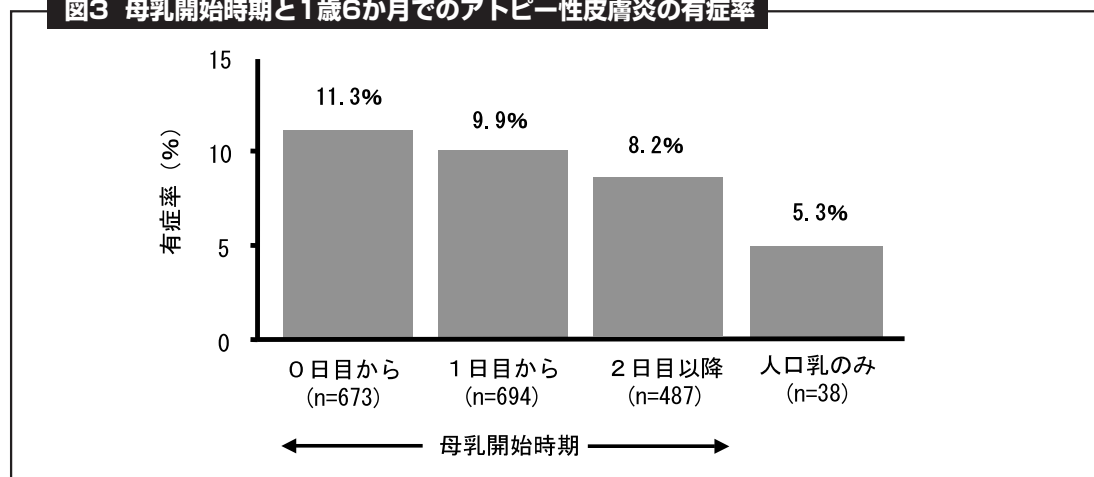
発熱回数	N	オッズ比	95%信頼区間	p値
0	56	1.0	—	—
1~2	631	2.68	(0.80, 16.6)	p<0.179
≥3	1168	3.32	(1.01, 20.5)	p=0.044

*発熱回数と兄弟数あるいは通園の有無との間に有意な関連がある(共にp<0.001)ので、兄弟数、通園の有無を調整して、発熱回数とアトピー有症率との関連を検討した

表3. 本人以外の兄弟数とアトピー性皮膚炎の発症リスク

兄弟数	N	オッズ比	95%信頼区間	p値
0	1527	1.0	—	—
1	1703	1.04	(0.83, 1.31)	p>0.5
≥2	546	1.46	(1.08, 1.96)	p=0.012

図3 母乳開始時期と1歳6か月でのアトピー性皮膚炎の有症率



1歳6か月および3歳でのADの増悪因子に関する質問項目に対しては、「汗」は63.7%、「乾燥」は60.0%、「食物」は26.9%が悪くなるきっかけであるとの回答であった。ADではない児においても皮疹の増悪に「乾燥」があったが、その関与にはAD児とADではない児との間で違いがみられた。

4か月児ADの発症・悪化因子

平成15年度から千葉市での4か月健診において、上記の1歳6か月、3歳児健診での調査と同様の発症・悪化因子の調査を質問票を用いて行うと同時に健診に来場した4か月児すべてを対象として皮膚黄色ブドウ球菌のコロナイゼーションを検討した。

399名の4か月健診児への質問票による遺伝・環境因子の解析では、両親のアレルギー歴はオッズ比7.55ときわめて高いAD発症のリスクであることが示された(表4)。

表4. 両親のアレルギー既往と4か月時のアトピー性皮膚炎発症リスク

両親のアレルギー既往 (BA、AD、AR)の有無	オッズ比	p値
父母共になし	1.0	—
父のみにあり	2.37	p=0.135
母のみにあり	3.95	p=0.011*
父母共にあり	7.55	p<0.001*

*p<0.05

兄弟数との関係では2名以上の年長の兄弟の存在は児のAD発症には関連がなかった。また母乳開始時期との関係についても1歳6か月、3歳と異なり明確な傾向は得られなかった。

頬部皮膚における黄色ブドウ球菌の解析が可能であった4か月児は528名であり、そのうちADは52名であり、軽症37名、中等症12名、重症・最重症3名であった。調査した全ての4か月児における黄色ブドウ球菌陽性率は16.5%で、うち非AD児での黄色ブドウ球菌陽性率は14.4%であったのに対し、AD重症度別では軽症で22.9%、中等症で72.7%、重症・最重症で100%と中等症以上で高率に検出され

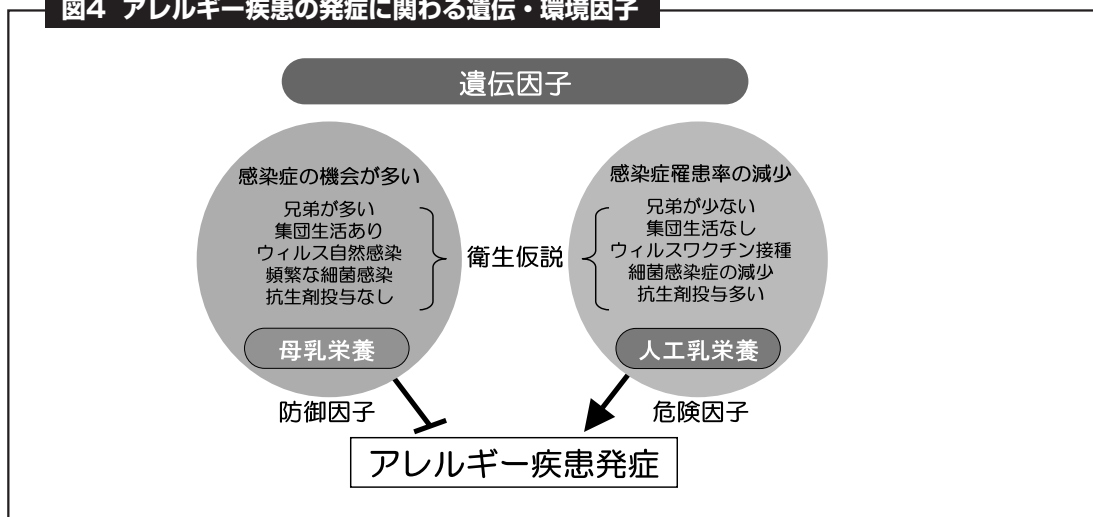
た。黄色ブ菌のコロニー数により3群に分けた場合、中等度以上のブ菌数が検出された割合は、非AD児で11.6%、AD軽症で0%、AD中等症で50.0%、AD重症・最重症で66.7%であり、ADの重症度と皮膚黄色ブ菌の検出菌数との間に関連が認められた。

衛生仮説と我々の調査結果との関連

アレルギー疾患が最近先進国で増加している原因として、いわゆる衛生仮説(Hygiene hypothesis)が提唱されている。衛生仮説とは、免疫機能が発達する乳幼児期にTh1免疫反応を促進する刺激が減少したことが、アレルギー疾患の発症を促進するとするものである。Th1免疫応答とTh2免疫応答はお互いを抑制しあうので、Th1免疫応答が十分に誘導されない結果としてTh2免疫応答が優位となって、Th2免疫応答が原因であるアレルギー疾患が増加する(図4)。この考えは疫学調査の結果をもとに提唱されたもので、兄弟数が少なかったり、乳児期に保育園に早く預けられなかったりするとアレルギー疾患の発症率があがるとするものである。兄弟数が多かったり、保育園に早期に預けられると感染の機会が増えて、感染に伴いTh1免疫反応が誘導されるためにTh2免疫反応は相対的に抑制されてアレルギー疾患の発症が減少すると考えられている。

我々の調査結果では、兄弟数が多いほうがアトピー性皮膚炎の発症率が高いという結果であり、衛生仮説とは異なる結果であった。また4か月児でのAD発症率と重症度に黄色ブ菌の陽性率あるいは菌数が関連していたことは、乳幼児AD発症・増悪も因子として黄色ブ菌の重要性を改めて示すものであった。このように我々の調査では、感染はむしろADの発症には促進的に働く可能性が示された。現在のところその正確な理由は不明であるが、エンドトキシンなどの環境因子のレベルがアジアでは欧州とは異なっている可能性も指摘されている。いずれにせよ海外から輸入された衛生仮説を我が国にそのまま当てはめることには慎重であるべきと考えられる。

図4 アレルギー疾患の発症に関わる遺伝・環境因子



母乳栄養とアレルギー

海外の乳児栄養のガイドラインでは、アレルギー疾患の発症を予防する上で4か月から6か月間の完全母乳栄養が勧められている。母乳がアレルギー疾患の発症予防に有効であるならば早期の母乳開始はアレルギー疾患の発症にも有効であると考えられる。しかしながら我々の調査結果ではむしろ早期の母乳開始群においてアトピー性皮膚炎の発症率が高い傾向にあった。早期に母乳を開始する群にはアトピー素因が強い母親が多いと考えられるが、そのことを含めて行った解析においても同様の傾向であったことは、少なくとも我が国では母乳の早期開始が必ずしもアトピー性皮膚炎の発症予防にはつながらないことを示している。その理由としては母乳中に含まれるアレルゲンの量や母乳中のIgA、サイトカインなどが母乳がアレルギー疾患の予防に有効とする報告での対象のそれと異なっていることも考えられる。

4か月児と3歳児でのADの違い

先にも示したように4か月児のADと3歳でのADはその発症機序が異なっている可能性がある。ADの発症機序として、アレルギー的機序と非アレルギー的機序があると考えられている。今回の調査での結果は、4か月でのADの方が3歳でのADよりも両親のアレルギー疾患既往の影響が大きいという結果であったことから、4か月児のADの発症によりアレルギーの関与が大きいとも考えられる。その主たるアレルギーは食物アレルギーである可能性が示唆される。食物アレルギーが3歳以前に軽快する患者も多いので、食物感作のみで吸入アレルギー感作が進まない児では4か月のときにはADであっても3歳ではADが治癒するのかもしれない。4か月児における黄色ブ菌のコロナイゼーションには軽度のADと非AD児で差異がなかったことから、皮膚バリア機能がある程度保たれている児ではアレルギー機序によって軽度のADが発症し、このタイプはすみやかに食物アレルギーの軽快とともにADは治癒していく可能性も考えられる。我々は4か月児での黄色ブ菌の解析を同一個体が1歳6か月になったときにも行う予定であり、黄色ブ菌のコロナイゼーションを皮膚バリア機能の異常と考えた場合に4か月での皮膚バリア機能と1歳6か月でのADとの関連が明らかにできると考える。

おわりに

ADはその後の気道アレルギーの発症に深く関与することが疫学から明らかになっている。先にも書いたように、乳幼児期のADをいかに予防あるいは適切に治療するかはその後の喘息や鼻炎といった気道アレルギーの発症の予防においてもきわめて重要な課題である。厚生労働科学研究として一般市民が行えるAD予防・治療法の確立に努力していきたい。

