

## アトピー性皮膚炎病因論における諸問題

幸野 健

日本医科大学大学院医学研究科皮膚粘膜病態学

## Recent Issues in the Etiology of Atopic Dermatitis

Takeshi Kono

Department of Cutaneous and Mucosal Pathophysiology, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

## Abstract

Despite extensive investigation of genes related to atopic dermatitis, the etiology of the disease has not been clarified. The results of epidemiological studies of atopic dermatitis suggest that it should be viewed as a multidimensional phenomenon and that various pathogenetic hypotheses should be evaluated. In this article, several noteworthy topics in the pathogenesis of atopic dermatitis are reviewed, namely, international epidemiological studies, migration studies, and family size or socioeconomic research. The so-called "old mother hypothesis" and the fetal programming theory are also discussed.

(日本医科大学医学会雑誌 2011; 7: 83-87)

**Key words:** atopic dermatitis, etiology, pathogenesis, epidemiology, migration study

## 緒 言

アトピー性皮膚炎 (atopic dermatitis; AD) が患者に与える病悩はきわめて大きい。アレルギー性鼻炎や気管支喘息などの免疫異常を併発し、時に眼病変も続発する。心身相関が大きく、不眠、引きこもり、家庭崩壊などの社会問題も惹起する重大疾患である<sup>1,2</sup>。

Wise と Sulzberger により AD の概念が提唱されたのは 1933 年であるが<sup>3</sup>、以来、病因に関し様々な説が展開されてきた。

遺伝子解析が試みられてきたが、責任遺伝子は解明されていない。近年、AD における皮膚バリアー機能異常から、フィラグリン遺伝子異常が注目されたが<sup>4</sup>、異常を認めない患者も多く、病因のごく一部が説明できずに過ぎない。

双生児研究 (twin study) における AD 発症の一致率 (concordance rate) は 0.77 という報告もあるが研究によりバラツキがある<sup>5</sup>。この事実からも環境因子の重要性が想定される。AD が各国で増加している事実から、過度の衛生状態がアレルギー性疾患を増加させているとする衛生仮説 (hygiene hypothesis) が提唱されたが、喘息などに比較して、AD でのエビデンスには曖昧な点が多い<sup>6</sup>。

本稿では、わが国において、これまで語られることがなかった AD 病因論の諸問題について概説する。

## 疫学調査における問題

AD は先進国で多く開発途上国で少ないとされてきた。われわれも 2 度に渡り、チベット自治区で疫学調査を実施したが、中国沿岸部と異なり AD 患児を認

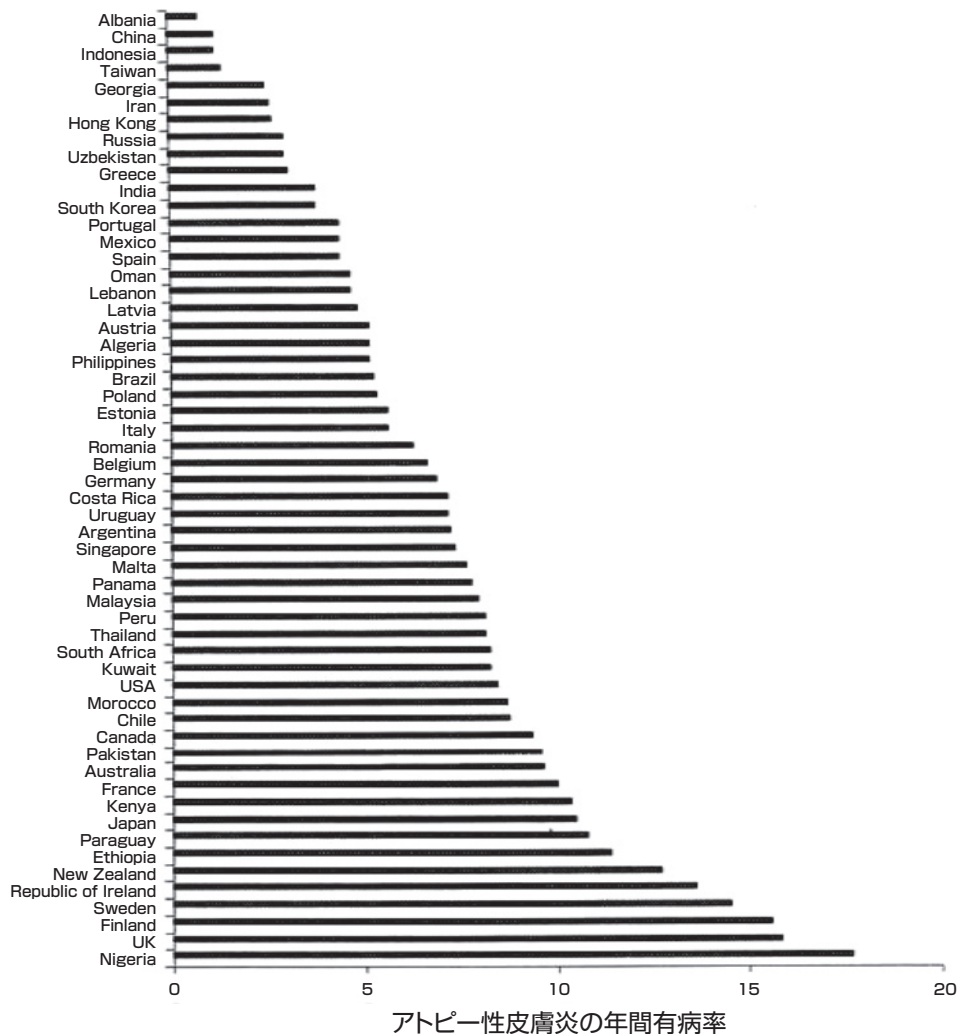


図1 各国の小児アトピー性皮膚炎の年間有病率 (文献9より改変引用)

表1 ロンドンにおけるカリビアン黒人小児のアトピー性皮膚炎有病率 (文献10より改変引用)

診断方法	ジャマイカ (n=2087)	ロンドン (n=323)
英国基準	5.6% (117)	14.9% (48)
屈曲部湿疹	0.8% (17)	8.6% (28)
医師の診断	3.9% (81)	13.0% (43)
重症例 (睡眠障害: 週に2日以上)	1.8% (39)	5.6% (17)

表2 ロンドンにおける各民族集団小児のアトピー性皮膚炎有病率 (文献11より改変引用)

民族集団	% (n/N)	95% 信頼区間
白人	8.7 (26/300)	5.7-12.4
カリビアン (黒人)	16.3 (23/141)	10.6-23.5
黒白混血	14.9 (15/101)	8.6-23.3
アフリカ系黒人	4.7 (2/43)	0.6-15.8
他の黒人	22.0 (9/41)	10.6-37.6
インド人	7.4 (2/27)	0.9-24.3
バングラデシュ人	9.1 (1/14)	0.2-41.3
パキスタン人	7.1 (1/14)	0.2-33.9
中国人などアジア系	13.3 (2/15)	1.7-40.5
総合値	11.7 (81/693)	9.3-14.0

めなかった<sup>7,8</sup>.

近年, 小児喘息・アレルギー国際研究(International Study of Asthma and Allergy in Children ; ISAAC)が実施され, 世界 100 万人以上のデータが集められた(図1). 先進諸国で有病率が高いことは事実だが, エチオピアやナイジェリアなど, 開発途上国でも AD 患児が増加していることが判明した<sup>9</sup>. 伝統的ライフ

スタイルから急激に西洋的ライフスタイルに変換したことが一因ではないかという仮説が立てられるようになった.

### 移民研究における問題

環境要因に関し、移民研究 (migration study) は強力な武器である。AD 有病率の少ない国から高い国に移住すると、移民集団内の AD 発症率が増加することが知られている。表 1 はロンドンにおけるカリビアン黒人小児の AD 有病率であるが、原居住国より増加していることが明らかである<sup>10</sup>。表 2 はロンドンの移民集団小児の AD 有病率であるが、原住民集団すなわち英国白人のそれを凌いでしまうことも判明した<sup>11</sup>。

衛生学説で説明可能に思われるが、移民コロニーで衛生環境が急激に改善される訳でもなく、やはり伝統的なライフスタイルからの急変が関与している可能性が否定できない。

### 家族研究における問題点

英国とドイツにおいて、AD 有病率が家族の人数と逆相関すること、つまり、少人数家庭ほど AD 発症率が高いことが報告されている<sup>12-14</sup>。核家族化、少子化に伴い AD が増加することが予測できるデータで

表3 英国における社会階級分類 (文献15より改変引用)

社会階級	作業内容
I	高度専門職と管理職
II	一般専門職と中小工場・商店主
III (N-M)	熟練を要する労働 (非肉体労働)
III (M)	同上 (肉体労働)
IV	一部熟練を要する肉体労働
V	単純肉体労働

ある。

家族の人数が少なければ、様々な感染症の罹患リスクが減少することが予想されるため、衛生仮説を強く支持するものと考えられたが、AD 発症と小児期における感染症罹患とに明確な関連は認められていない<sup>6</sup>。

### 経済研究における問題

英国では社会階級分類と各疾患との関連が研究されている (表 3)<sup>15</sup>。社会階級の高さと AD 有病率に相関が見られ、高階級つまり高収入と想定される家庭ほど AD 有病率が高いことが示唆された (図 2)。また、住宅所有状況にも反映されていることが示された (表 4)<sup>16</sup>。スイスでの研究でも同様の結果が得られている<sup>17</sup>。

### オールドマザー仮説における問題

欧州での初出産年齢は高齢化しつつある。AD 患児増加の一因として、母親の高齢化が出生児の免疫異常を惹起するのではないかという仮説が立てられた (old mother hypothesis)。わが国でも、1993 年の厚生省班研究の疫学調査において、1 歳半児と 3 歳児ともに、第二子の AD 有病率が第一子より高いことが示されている (図 3)<sup>18</sup>。様々な解釈が可能であるが、この仮説からも説明可能であろう。

一方、デンマークの Olsen らは、7,862 児のコホート研究を実施した。彼らも第一子より第二子に AD 発症が多いことを確認したが、AD 発症リスクと母親の年齢に相関は認められず、本仮説を支持する結果とはならなかった (図 4)<sup>19</sup>。この仮説は興味深いですが、現時点では未確証の域に留まっている。

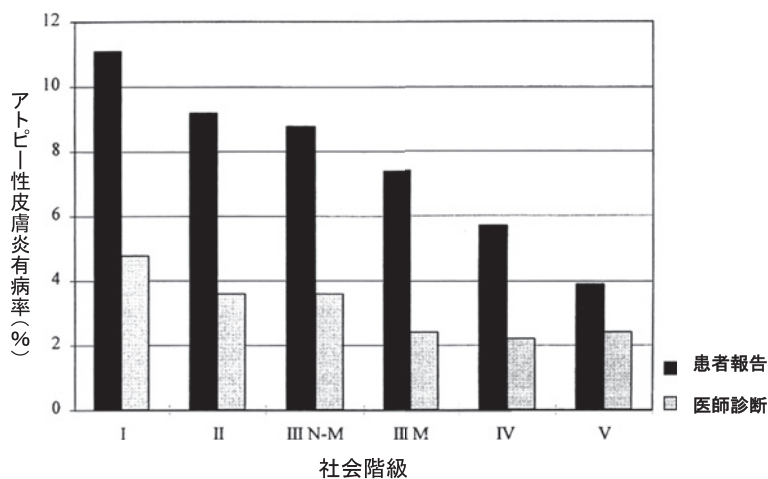


図2 英国における社会階級とアトピー性皮膚炎有病率 (7歳児) (文献16より改変引用)

表4 住宅所有状況とアトピー性皮膚炎有病率 (7, 11, 16 歳) (文献16 より改変引用)

住宅所有状況	% (n/N)
個人所有	6.1 (222/3622)
個人的な賃貸	5.7 (52/907)
公的賃貸	4.5 (146/3254) [ $P < 0.05$ ]
無料住居	2.0 (4/201) [ $P < 0.05$ ]

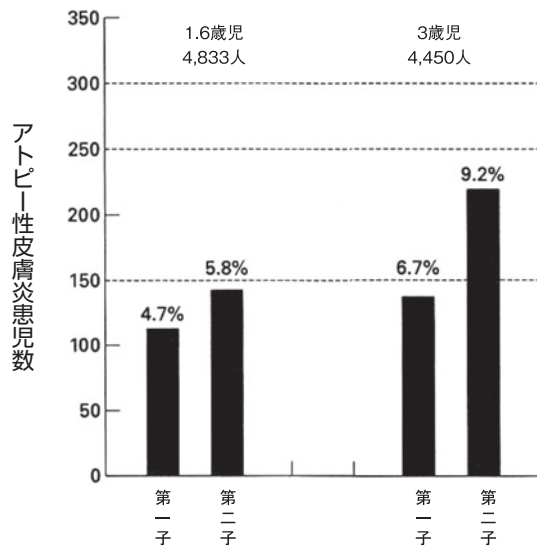


図3 日本における第一子と第二子のアトピー性皮膚炎有病率 (1 歳半と 3 歳) (文献18 より改変引用)

### 胎児環境説における問題

出生時の低体重・低身長, 身体各部の比率不均等が心血管障害, 糖尿病などの成人後の疾患を規定するという説がある (疾患の胎児環境プログラミング説)<sup>20</sup>.

この説では, 胎児期における各臓器発生の臨界期の栄養状態により, その後の臓器機能が「プログラミング」されると仮定される. 1 卵性双生児は同一栄養血管で養われているため, 双生児研究から導かれた遺伝子機能は過大評価されている可能性があるとする.

AD に関して出生時の身体状況との関連を検討した疫学調査を表5に要約する. いずれの研究でも AD 発症率と身体不均等とは相関が認められており, 今後, 検討されるべき課題であろう.

### アトピー・ペットにおける問題

近年, AD 様症状罹患ペットが増加していることが報告され, アトピー・ドッグ診断基準が作成されている<sup>25</sup>.

Shaw らは, ダニ抗原やハウス・ダストへの反応性

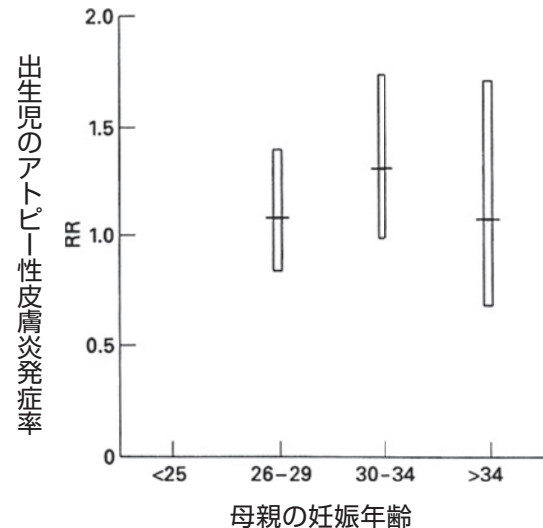


図4 英国におけるアトピー性皮膚炎発症リスクと母親の年齢 (文献19 より改変引用)

表5 出生時体重・頭囲とアトピー性皮膚炎発症率に関する研究の要約

- ・英国での全国的出生コホート研究 [文献21]  
 $\leq 2,500$  g, 8.8%;  $2,500$  g <, 12.5% ( $P < 0.01$ )  $n = 12,555$
- ・英国 Wight 島での出生コホート研究 [文献22]  
 $\leq 2,500$  g, 7.9%;  $2,500$  g <, 12.5% (2 歳時,  $P < 0.1$ )  $n = 1,174$
- ・デンマークでの出生コホート研究 [文献23]  
 高体重とアトピー性皮膚炎発症率に相関あり ( $P = 0.02$ )  $n = 7,862$
- ・50 歳成人 280 名の出生時データ解析 [文献24]  
 出生時頭囲: 13 インチ (33 cm) 未満であった者に比べ, 14 インチ (35.6 cm) 以上の者での高 IgE のリスクは 4 倍以上 (身長は同程度)

はイヌとヒトとで同様であり, 35~70% のアトピー・ドッグはヒト・フケに反応することを示した<sup>26</sup>. AD, 喘息, アレルギー性鼻炎に関し, 飼い主とペットでの罹患の相関が高いことから, アトピー・ペット問題が AD 病因論研究において何らかのブレークスルーとなる可能性も否定できない.

### 結語

わが国ではあまり語られてこなかった諸問題を検討した. 詳細なメカニズムはいまだ不明であるが, データを見る限り, 西洋近代文化・社会のライフスタイルに無理やり身体を適応させた結果, ペットまで巻き込んで, AD が誘発されたと想定させるものが多い.

医療人類学に「文化結合症候群 (culture-bound

syndrome, 文化依存症候群)」という概念がある。「ある文化的, 社会的状況に即応して発症する疾患. 一般には心身症的症状を伴うことが多い」(例: わが国での引きこもり, イヌイットの極北ヒステリーなど)と定義されている<sup>27</sup>. ADの病因論は多元的で複雑である. その病因に社会的・文化的意味を有するものも多いと思われる. ADは広義のあるいは高次元の文化結合症候群とも言いえるのではないであろうか, AD病因論研究が現代社会の諸問題を解決する糸口になるのではなかろうかと考える.

#### 文 献

- Kim KH, Kono T: Overview of efficacy and safety of tacrolimus ointment in patients with atopic dermatitis in Asia and other areas. *Int J Dermatol* 2011; 50 (in press).
- 檜垣祐子: もっとよくなるアトピー性皮膚炎. 2008; 南山堂, 東京.
- Wise F, Sulzberger MB: Footnote on problem of eczema, neurodermatitis and the lichenification. In *The 1933 Yearbook of Dermatology and Syphilology*, 1933; pp 38-39.
- Osawa R, Akiyama M, Shimizu H: Filaggrin gene defects and the risk of developing allergic disorders. *Allergol Int* 2011; 60 (in press).
- Schultz Larsen F: Genetic epidemiology of atopic dermatitis. In *Atopic dermatitis—The epidemiology, causes and prevention of atopic eczema* (Williams HC, ed), 2000; pp 113-124, Cambridge University Press, Cambridge.
- 幸野 健: 衛生仮説とそのEBM. *皮膚の科学* 2008; 7 (Suppl. 10) : 10-15.
- 幸野 健, 青木敏之, 高岡正敏ほか: チベット自治区学童のアトピー性皮膚炎調査. *日皮アレルギー誌* 2002; 10: 176-179.
- 澄川靖之, 上木裕理子, 幸野 健ほか: 日本, 中国(江蘇省・チベット自治区)の学童におけるアトピー性皮膚炎・皮膚バリアー機能調査. *アレルギー* 2007; 56: 1270-1275.
- Charman CR, Williams HC: Epidemiology. In *Atopic Dermatitis* (Bieber T, Leung DYM, eds), 2002; pp 21-42, Marcel Dekker, New York.
- Burrell-Morris CE, LaGranade L, Williams HC, Hay R: The prevalence of atopic dermatitis in black Caribbean children in London and Kingston, Jamaica. *Br J Dermatol* 1997; 137 (Suppl. 50): 22.
- Williams HC, Pembroke AC, Forsdyke H et al: London-born black Caribbean children are at increased risk of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 212-217.
- Strachan DP: Hay fever, hygiene and household size. *Br Med J* 1989; 299: 1259-1260.
- Williams HC, Strachan DP, Hay RJ: Eczema and family size. *J Invest Dermatol* 1992; 98: 601.
- von Mutius E, Martinez FD, Fritzsche C, Nicolai T, Reitmeir P, Thiemann HH: Skin test reactivity and number of siblings. *Br Med J* 1994; 308: 692-695.
- Robinson J, Elkan R: *Health needs assessment: theory and practice*, 1996; Churchill Livingstone, London.
- Williams HC, Strachan DP, Hay RJ: Childhood eczema; disease of the advantaged? *Br Med J* 1994; 308: 1132-1135.
- Wuethrich B: Epidemiology and natural history of atopic dermatitis. *Allergy Clin Immunol Int* 1996; 8: 77-82.
- 厚生省班研究「アトピー性皮膚炎の全国調査」1993年度報告書, 1993.
- Olesen AB, Ellingsen AR, Larsen FS, Larsen PO, Veien NK, Thestrup-Pedersen K: Atopic dermatitis may be linked to whether a child is first or second born and/or the age of the mother. *Acta Dermatol Venereol* 1996; 76: 457-460.
- Barker DJP: Fetal origins of coronary heart disease. *Br Med J* 1995; 311: 171-174.
- Golding J, Peters TJ: Eczema and hay fever. In *From birth to five* (Butler NR, Golding J, eds), 1986; pp 171-186, Pergamon Press, Oxford.
- Arshad SH, Stevens M, Hide DW: The effect of genetic and environmental factors on the prevalence of allergic disorders at the age of two years. *Clin Exp Allergy* 1993; 23: 504-511.
- Olesen AB, Ellingsen AR, Olesen H, Juul S, Thestrup-Pedersen K: Atopic dermatitis and birth factors: historical follow up by record linkage. *Br Med J* 1997; 314: 1003-1008.
- Godfrey KM, Barker DJP, Osmond C: Disproportionate fetal growth and raised IgE concentration in adult life. *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 641-648.
- Willemse A: Atopic skin disease: a review and reconsideration of diagnostic criteria. *J Small Anim Prac* 1986; 27: 771-778.
- Shaw SE, Day MJ: Recent developments in atopic dermatitis of companion animals. In *Atopic dermatitis — The epidemiology, causes and prevention of atopic eczema* (Williams HC, ed), 2000; pp 233-244, Cambridge University Press, Cambridge.
- 波平恵美子: 医療人類学入門, 1994; 124-147, 朝日新聞社, 東京.

(受付: 2011年1月20日)

(受理: 2011年2月1日)