

小児のアトピー性皮膚炎発症時期と角層細胞面積を指標とした
角層バリア機能との関連性*1

平河 聡*2, 太田 尚子*2, 島岡 昌幸*3, 禹 満*3, 山本 一哉**4

ポーラ化成工業株式会社 品質開発チーム*2, 島岡医院*3, 愛育病院皮膚科**4

小児におけるアトピー性皮膚炎は生後2~6カ月頃に発症する場合が多いと言われている。アトピー性皮膚炎の発症機序はアレルギー的側面に加え、角層バリア機能の異常が重視されている。しかしながら、この時期の角層バリア機能に着目した研究は少ない。そこで、本研究では角層細胞面積 (the Average Projected Area of Corneocytes : 以下 APAc) を角層バリア機能の指標として、生後1カ月~生後12カ月の検討を試みた。その結果、生後1カ月児の APAc は成人と同程度の大きさであるのに対し、生後6カ月までに頬部、上腕内側部ともに減少することがわかり、アトピー性皮膚炎の発症時期前後に角層バリア機能の低下が起こっていることが推察された。また、同一保育園に通園する0~5歳児の12月の上腕内側部において、アトピー性皮膚炎またはアトピー素因を有する対象の APAc はそれに該当しない対象と比較し、有意な差を認めた。さらに治療中の患児において、皮膚所見の変化に伴い APAc の変動が認められた。以上のことから、小児における角層細胞面積の減少に示される角層バリア機能の低下がアトピー性皮膚炎の発症に関与していると考えられた。

1. 緒 言

小児におけるアトピー性皮膚炎は生後2~6カ月頃に発症する場合が多いと言われている。近年、アトピー性皮膚炎の発症機序はアレルギー的側面に加え、角層バリア機能の異常が重視されている^{1),2)}。しかし、小児のアトピー性皮膚炎の発症時期と角層バリア機能の関連性に着目した研究は少ない³⁾。

本研究では角層細胞面積 (the Average Projected Area of Corneocytes : 以下 APAc) を角層バリア

機能の指標として、小児のアトピー性皮膚炎発症時期前後の生後1カ月から生後12カ月まで検討した。また、同一保育園に通園するアトピー性皮膚炎またはアトピー素因を有する対象 (以下、AD群とする) とそれに該当しない対象 (Non-AD群) の APAc の1年間の経時変化およびアトピー性皮膚炎治療前後での APAc と皮膚所見の関係についても検討したので併せて報告する。

2. 実 験

2.1. 対 象

2.1.1. 0歳児1年間の検討

0歳児の1年間の検討は、島岡医院 (京都) で2001年4月~6月に健常に出生した31名 (男18名、女13名) を対象とした。

2.1.2. 同一保育園に通園するAD群とNon-AD群の1年間の検討

同一保育園に通園するAD群とNon-AD群の1年間の検討は、みつばさ愛育園 (埼玉) で計67

*1 2004. 7. 21 受理

*2 〒244-0812 横浜市戸塚区柏尾町560:560, Kashio-cho, Totsuka-ku, Yokohama 244-0812, Japan

*3 〒601-8469 京都市南区唐橋平垣町68:68, Karahashi-hiragaki-cho, Minami-ku, Kyoto 601-8469, Japan

*4 〒106-8580 東京都港区南麻布5-6-8:5-6-8, Minami-Azabu, Minato-ku, Tokyo 106-8580, Japan

名 (0歳児7名, 1歳児8名, 2歳児14名, 3歳児8名, 4歳児15名, 5歳児15名: 男30名, 女37名) を対象とした。

2.1.3. アトピー性皮膚炎患児の治療前後での検討

アトピー性皮膚炎治療前後の検討には, 愛育病院 (東京) で0~4歳児の計5名 (男4名, 女1名) を対象とした。

2.2. 保護者の同意

対象者がすべて小児であるため, 試験開始前に保護者の文書による同意を得た。

2.3. 角層細胞採取時期

0歳児1年間の検討は生後1, 3, 6, 9, 12カ月 (2001年5月~2002年4月) の計5回に角層細胞を採取した。同一保育園に通園するAD群とNon-AD群の1年間の検討は, 2001年6月, 9月, 12月, 2002年3月の計4回に角層細胞を採取した。アトピー性皮膚炎患児の検討は, 2002年2月~4月に実施し, うち2名は治療前と治療11日目, 81日目の計3回, 残りの3名は治療前と治療11日目の計2回に角層細胞を採取した。

2.4. 角層細胞の採取およびAPAc測定方法

角層は右頬 (右目尻から垂直に下ろした線と鼻中心から水平にのばした線との交点) および右上腕内側 (体幹側で腕の付け根とひじを結んだ線の中央) の2部位から, セロテープ (ニチバン (株)) を用いテープストリッピングにより採取した。採取した角層細胞はスライドガラスに転写し, 粘着剤を除去した上で1% ゲンチアナバイオレットと0.5% プリリアントグリーンの混合液で染色し標本を作製した。標本の作製は檀淵らの方法⁴⁾に従った。角層細胞の評価対象面積は, 1.2 cm×1.2 cmとした。標本内の細胞の部分的偏りを少なくするため, 1標本あたり30個以上をランダムに計測し, 平均値を求めた。画像解析はCCDカメラ ((株) ソニー XC-003) を取り付けた顕微鏡 (オリンパス (株) BX-51) 下で, 角層細胞画像を画像解析ソフト (ナノシステム (株) Nano Hunter NS 2 K-Pro) に取り込み, 細胞の領域を抽出し, 2値画像で行った。

2.5. 皮膚所見およびカルテ

すべての対象者の皮膚所見について, 紅斑, 丘疹, 乾燥/落屑, 掻破痕, その他の症状の5項目を, なし0, 軽微1, 軽度2, 中等度3, 重度4として, 皮膚科専門医により評価した。また, 同時にアトピー性皮膚炎患児またはアトピー素因を有するかの診断も行った。

さらに, 0歳児1年間の検討では生年月日, 性別, 身長, 体重, 家族の既往歴の情報を得た。また, アトピー性皮膚炎患児の治療前後では, 生年月日, 性別, 家族の既往歴, 治療方法の情報を得た。

3. 結 果

3.1. 0歳児1年間のAPAcの推移

0歳児の頬部, 上腕内側部APAc平均値の1年間の推移をFig.-1に示す。

頬部のAPAc平均値は生後1カ月で $845 \pm 115 \mu\text{m}^2$ を示した。生後6カ月の間に急激に小さくなり, 生後6カ月で $584 \pm 65 \mu\text{m}^2$ の最低値を示した後, 生後9カ月 $622 \pm 75 \mu\text{m}^2$, 生後12カ月 $710 \pm 106 \mu\text{m}^2$ と徐々に大きくなった。

上腕内側部のAPAc平均値は, 頬部同様に生後1カ月で $930 \pm 107 \mu\text{m}^2$ を示した。その後, 頬部ほど急激な変化ではないものの, 生後9カ月の間に小さくなり, 生後9カ月で最低値 $775 \pm 76 \mu\text{m}^2$ を示し, 生後12カ月では大きくなった。

各被験者における頬部のAPAcは各測定月とも上腕内側部より常に小さい値を示した。

なお, 期間中アトピー性皮膚炎を発症した患児は0名であった。

APAcおよびAPAcの推移に男女差はなく, 各採取時期での体重と身長, 家族既往歴との相関は認められなかった。

3.2. 同一保育園に通園するAD群とNon-AD群の1年間の検討

同一保育園に通園するAD群とNon-AD群の1年間の頬部, 上腕内側部のAPAcの推移をFig.-2 (A) に示した。なお, 成人との比較のため, 1996年7月~1997年4月に実施した当社成人女性従業員130名 (平均年齢36.9歳) の測定

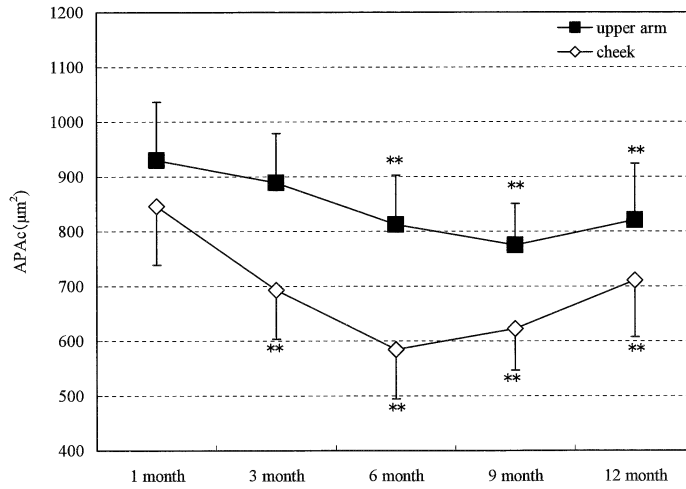
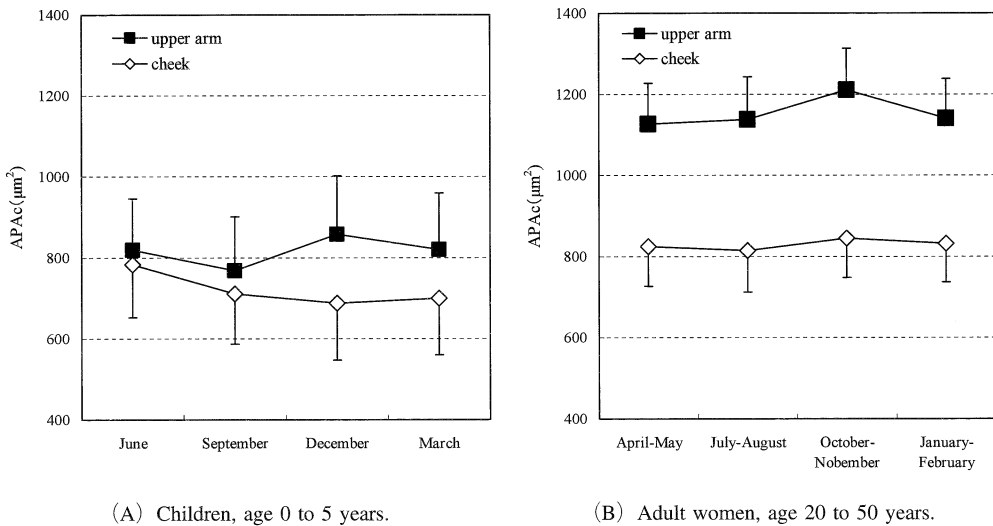


Fig. - 1 The longitudinal surveys of average projected area of corneocytes (APAc) from one-month baby to twelve-month baby.
 ◇ : cheek, ■ : upper arm. Data points represent the mean ± SD.
 significant difference vs APAc in one-month baby (** $p < 0.01$, paired t -test).



(A) Children, age 0 to 5 years.

(B) Adult women, age 20 to 50 years.

Fig. - 2 Seasonal variation of APAc.
 (A) children, age 0 to 5 years. (B) adult women, age 20 to 50 years (average age 36.9 years).
 ◇ : cheek, ■ : upper arm. Data points represent the mean ± SD.

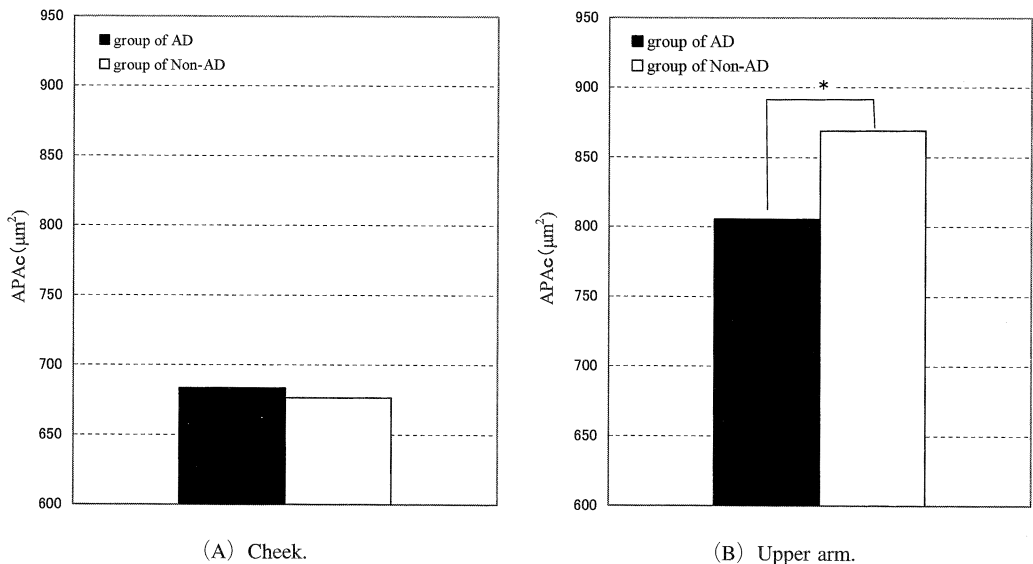


Fig.-3 Comparison of APAc between the group of atopic dermatitis or atopic disposition and the group of normal children on December.
 (A) the area of cheek, (B) the area of upper arm, ■ : group of AD, □ : group of Non-AD, significant difference (* $p < 0.05$, Student t -test).

結果⁵⁾を併せて記載した (Fig.-2 (B))。この結果、0~5 歳児の APAc は頬部, 上腕内側部ともに成人より小さかった。また, 上腕内側部は成人同様の季節変動を示したが, 頬部では異なる傾向を示した。

AD 群であると診断された乳幼児は 2001 年 6 月, 9 月, 2002 年 3 月では 0~3 名と少なく, 2001 年 12 月で 12 名であった。2001 年 12 月の AD 群と Non-AD 群での頬部・上腕内側部 APAc を比較した結果, 頬部では有意な差は認められず, 上腕内側部で有意な差が認められた (Fig.-3(A), (B))。

検討期間中に認められた皮膚所見は, 軽度 (2 以下) が主であり, 皮膚所見と APAc との間には何らかの傾向は認められなかった。

さらに, APAc に男女差はなく, 各採取時期での体重と身長, 家族歴との相関は認められなかった。

3.3. アトピー性皮膚炎患児の治療前後での検討

アトピー性皮膚炎患児 5 名の治療前後での皮膚

所見のスコア値および APAc の推移を Fig.-4 (A), (B) に示した。2 名 (被験者 1, 2) に関しては, 治療 11 日目に頬部, 上腕内側部ともに皮膚所見は改善し, APAc も大きくなる傾向であった。その後も治療を継続した結果, 治療 81 日目に頬部, 上腕内側部の皮膚所見は良好な状態を保ち, APAc も頬部, 上腕内側部ともに有意に大きくなった。3 名 (被験者 3, 4, 5) に関しては, 治療開始後 11 日目の頬部の皮膚所見は紅斑が継続しており, APAc は治療前に比較し, 同等もしくは小さくなる傾向であった。なお, この 3 名はその後のデータは取得できなかった。

4. 考 察

角層バリア機能を把握するためには, 経表皮水分喪失量 (以下 TEWL), ステンディングテスト等の種々の測定法が知られている。最も汎用されている TEWL は, 発汗の生じない環境で一定時間の安静状態での測定が不可欠である。一方, 対象が小児の場合は, 被験者が動いたり, 泣いたり

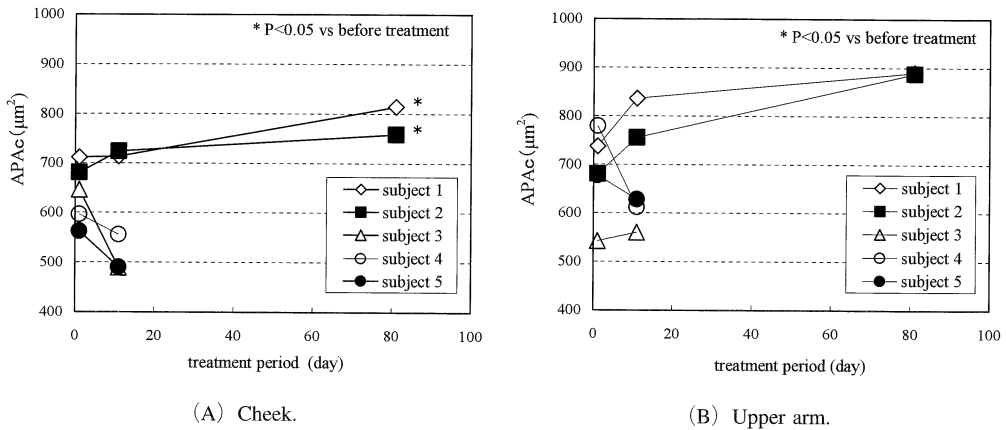


Fig. -4 The longitudinal surveys of APAc in children during treatment.
 (A) Cheek, (B) Upper arm, ◇ : subject 1, ■ : subject 2, △ : subject 3, ○ : subject 4, ● : subject 5.
 significant difference (* $p < 0.05$ vs APAc of children before treatment, paired t -test).

することによる発汗の影響を制御することが難しい。

そこでわれわれは今回の検討に APAc を用いることにした。テープstripping法による APAc の測定は、発汗の影響や測定環境による影響がなく、簡便で、非侵襲的に測定が可能である。また、APAc は小さいほど TEWL が大きく、角層バリア機能異常と関係していると考えられている^{6),7)}。以上のことから、小児の角層バリア機能を把握するには APAc の測定が有用であると考えた。

成人の頬部の APAc は年間を通じて $800 \sim 850 \pm 100 \mu\text{m}^2$ であることが報告されていることより⁴⁾、生後 1 カ月での頬部、上腕内側部の APAc はともに成人の頬部と同程度の大きさと言える。したがって、APAc の観点からは生後 1 カ月での頬部、上腕内側部の角層バリア機能は成人と同等な機能を備えていると考えられる。一方、アトピー性皮膚炎が発症し始めるといわれている生後 3 カ月～6 カ月には、頬部の APAc は著しく小さくなっており、角層バリア機能の低下が認められた。また、上腕内側部についても、頬部ほど著しい低下は認められないが、生後 9 カ月までに徐々に低下しており、角層バリア機能の低下が認められた。

0 歳児のこの期間における頬部、上腕内側部

APAc の低下は成人の年間を通じての変動幅と比較しても著しい。角層バリア機能に影響を与える要因として、皮脂や外的刺激に関する報告があるが⁸⁾、頬部などの露出部位が外的刺激等にさらされることで常に角層バリア機能が低下しやすい状態にあると推察される。

アトピー性皮膚炎は秋から冬のはじめに生まれた小児で発症率が高いといわれており^{8),9)}、春に増悪することになり、スギ花粉が影響を及ぼしているという報告もある¹⁰⁾。秋から冬の始めに生まれた子供は、生後 3～6 カ月に低湿度、乾燥期である冬～春を迎える。今回の検討結果から、この時期に APAc は急激に小さい値となっており、角層バリア機能が十分といえず、乾燥等の外的要因にさらされることで、外からの異物を侵入させる。さらに、皮膚表面からの水分蒸散を亢進しやすい状態にし、角層バリア機能は低下することが推察される。このことが、アトピー性皮膚炎の発症に何らかの影響を及ぼしていると考えられる。

同一保育園に通院する AD 群と Non-AD 群の APAc について比較検討を行った結果より、上腕内側部では 12 月の AD 群は Non-AD 群よりも有意に小さかった。成人におけるアトピー性皮膚炎患者の皮膚部の APAc は、健常人と比較し、顔面、背部等のいずれの部位でも小さいことが報告され

ている¹¹⁾。本研究において、被験者は期間中、軽度な症状が主であり、皮膚所見との相関は認められなかった(data not shown)。頬部でAD群とNon-AD群との間に有意な差が認められなかったのは、頬部は露出部であり、AD群、Non-AD群ともに常に何らかの外的な刺激(湿度、気温等)を受けやすいと考えられる。一方、上腕内側部は衣類等で覆われることによって外的刺激の影響を受けにくく、Non-AD群とAD群との間に明らかな差が生じたと考えられる。

アトピー性皮膚炎患児治療前後の皮膚所見とAPAcの関連性を検討した結果(Fig.-4)、治療途中で紅斑を認めた3名(被験者3, 4, 5)のAPAcは、小さくなる傾向であったが、皮膚所見から軽度の炎症が持続している影響であることが伺えた。一方、皮膚所見の改善が認められた2名(被験者1, 2)は、治療後の頬部、上腕内側部ともにAPAcが大きくなり、特に上腕内側部は著しく増加した。これは治療により炎症が抑制され、ターンオーバー速度が遅くなったため、角層バリア機能が改善し、APAcが大きくなったと推察できる。これらの結果より、APAcは小児においても皮膚所見と連動する傾向があり、可逆的に変化することが推察された。したがって、APAcは治療状態のモニタリング方法としても有用である可能性が示唆された。

日常的なスキンケアは角層バリア機能を補完し、外的要因の影響を緩和するために有用である。今回の検討から、その開始時期は角層バリア機能が低下する以前から、つまり新生児期からが望ましいと考えられる。

5. 結 論

生後1カ月児のAPAcは成人と同程度であり、

生後6カ月までに頬部、上腕内側部ともに急激に減少することがわかった。また、小児においてAD群の上腕内側部のAPAcはNon-AD群より小さい傾向を示し、特に12月の上腕内側部において、有意な差を認めた。さらに治療中の患児について、皮膚所見の変化に伴いAPAcの変動が認められた。

以上のことから、小児におけるAPAcの減少に伴う角層バリア機能の低下がアトピー性皮膚炎の発症に関与していると考えられる。

謝辞 この試験にご協力いただいた島岡医院、みづばさ愛育園の関係者の皆様に深謝いたします。

引用文献

- 1) 小林美和, 戸倉新樹, *Pharma Medica*, 21 (4), 19-23 (2003)
- 2) 古川福実, *Pharma Medica*, 21 (4), 15-18 (2003)
- 3) 菊池克子, 小林弘実, 大越賢一郎, 田上八郎, 第101回日本皮膚科学会総会プログラム, 650, 2002
- 4) 榎淵暢夫, *スキンケアの実際, 皮膚科診療プラクティクス5*, 文光堂, 1999, p. 31-33
- 5) 太田尚子, 笠原智子, 藤原典雄, 榎淵暢夫, 平井義和, 森 福義, *粧技誌*, 36, 289-296 (2002)
- 6) R. Marks, S. Nicholls, P. Dykes, *Quantitative Aspects of Keratinization*, MTP PRESS, Ltd., Lancaster, 1981, p. 79-89
- 7) S. Nicholls, C. S. King, R. Marks, *Is There a Relationship between Corneocyte Size and Stratum Corneum Function in Vivo?*, *Bioengineering and the Skin*, MTP PRESS, Lancaster, 1980, p. 227-235
- 8) 山本一哉, 佐々木りか子, *日本小児皮膚科学会雑誌*, 9, 163-165 (1990)
- 9) 山本一哉, *日本小児皮膚科学会雑誌*, 16, 55-58 (1997)
- 10) 木村光明, *日本小児皮膚科学会雑誌*, 21, 29-32 (2002)
- 11) 河合通雄, 芋川玄爾, 溝口昌子, *日皮会誌*, 99, 999-1006 (1989)

Relationship between the Average Projected Area of Corneocytes and the Onset Age of Atopic Dermatitis in Childhood*¹

Satoshi Hirakawa*², Naoko Ota*², Masayuki Shimaoka*³,
Woo Man*³, Kazuya Yamamoto*⁴

Quality Design & Assurance R&D Department, POLA Chemical Industries, Inc.*²,
Shimaoka Hospital*³, Department of Dermatology, Aiiiku Hospital*⁴

In childhood, atopic dermatitis typically begins around 2 to 6 months of age. It is thought that the skin barrier dysfunction as well as allergic disease is important in the mechanism of atopic dermatitis. However, there are few reports of the skin barrier function in childhood. So we examined the relationship between the longitudinal surveys of the skin barrier function through the average projected area of corneocytes (APAc) and clinical findings in children from one month to 12 months. As a result of examinations, APAc of cheek and upper arm in one-month-old children is the same as those in adults, and APAc of cheek and upper arm decreases by six months of age. These results suggest that the skin barrier function decreases before or after the onset age of atopic dermatitis during childhood. Moreover, we examined APAc of children aged 0-5 for one year in the same nursery. APAc of upper arm in atopic dermatitis or atopic disposition has a significant difference compared to that of the other subjects in December. Furthermore, it was shown that change of APAc in the children under medical treatment was correlated with clinical findings. In conclusion, it was thought that the APAc shown as the index of skin barrier dysfunction is associated with the onset age of atopic dermatitis in childhood.

Key words : skin barrier function, skin care, children, atopic dermatitis, stratum corneum, the Average Projected Area of Corneocytes (APAc), seasonal variation, clinical condition, non-invasive method, tape stripping