

アトピー性皮膚炎児における皮膚細菌叢と 食物アレルギーについての検討

総合相模更生病院小児科, 日本医科大学小児科

品川 洋一

日本医科大学老人病研究所免疫部門

大 国 寿 士

国立小児病院小児医療研究センター 免疫アレルギー研究部

飯 倉 洋 治

東京慈恵会医科大学付属青戸病院中央検査部

松 永 貞 一

key words: アトピー性皮膚炎, ブドウ球菌感染, 皮膚細菌叢, 卵アレルギー, 牛乳アレルギー

要 旨

アトピー性皮膚炎 (atopic dermatitis: AD) の患児の皮膚から細菌培養を行い, AD の重症度, 分離細菌種並びに食物アレルギーとの関係を検討した. 対象は 0 才から 6 才未満の AD 児 76 名で合計 95 検体から培養をおこなった. その結果ブドウ球菌 (*Staphylococcus* sp.: ブ菌) は 95 検体中 73 検体 (76.8%) に, そのうち黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*: 黄色ブ菌) は 56 検体 (58.9%) に, 表皮ブ菌 (*Staphylococcus epidermidis*) は 20 検体 (21.1%) にそれぞれ検出された. 卵アレルギーのある患児 55 検体中 49 検体 (89.1%) にブ菌が, 40 検体 (72.7%) に黄色ブ菌が検出されたが, 卵アレルギーのない患児では 40 検体中ブ菌は 24 検体 (60.0%) に, 黄色ブ菌は 16 検体 (40.0%) に検出されただけであり, 卵アレルギーを有する AD 児の皮膚よりブ菌, 黄色ブ菌が有意に高率に分離された ($P < 0.05$, $P < 0.01$). この傾向は特に乾燥した病巣部位において黄色ブ菌で有意に認められたが, ブ菌では有意差は認められなかった. 湿潤した部位では卵アレルギーに関係なく乾燥した病巣部位に比べて, ブ菌並びに黄色ブ菌が有意に高率に分離された.

はじめに

AD の患児は細菌や真菌などの微生物による皮膚感染症を併発し易く, この感染が AD の増悪因子として関与しているであろうという想定がなされているが, その詳細については不明な点が多い. 一方最近では AD と食物アレルギーとの関連性が指摘されている.¹⁾

今回著者は AD と皮膚細菌叢との関連性を明らかにする目的で, AD 児の皮膚からの細菌培養を行い, AD 児の重症度, 分離細菌種並びに食物アレルギーと

の関係を検討した. 特に今回は皮膚細菌感染症として重要なブ菌と食物アレルギーの中で最も頻度が高いとされる卵アレルギー並びに牛乳アレルギーを対象とした.

対象および方法

1) 対象は 0 才から 6 才未満の日本医科大学付属第二病院小児科外来通院中の AD 児 76 名 (男児 43 名, 女児 33 名, 平均年齢 1 才 10 ヶ月) で, 抗生物質の内服と, それを含む軟膏は 2 週間以上使用していない者とした.

対照としては, 本人および 3 親等以内にアレルギー性疾患を持たない健康児 10 名 (男児 5 名, 女児 5 名, 平均年齢 1 才 8 ヶ月) とし, 皮膚疾患のあるものは除外した.

Abbreviations: AD; atopic dermatitis, ブ菌; ブドウ球菌, *S. aureus*; *Staphylococcus aureus*, S. mitis; *Streptococcus mitis*

2) 皮膚からの細菌培養は咽頭培養用の滅菌綿棒（シードスワブ1号：栄研化学）を滅菌蒸留水に浸し、液を切った後、皮膚を擦過し、これを細菌培養に供した。擦過部位は原則として肘関節屈側部とし、この部位に病変が無い時は病変の最も強い部位とした。

また皮膚病巣を紅斑、丘疹、苔癬化部位（非湿潤化部位）と糜爛、湿潤部位（湿潤化部位）に分け、これらの部位と菌の検出率との関連性を検討した。

擦過した綿棒は血液寒天培地（日水製薬）と BTB 培地（三光純薬）に塗布し、型の如く培養した。発育したコロニーはグラム染色され、グラム陽性球菌はさらにスタフィロコッカス110培地（栄研化学）で培養し、発育した菌をブ菌とした。ついでコアグラウゼ試験とマンニット発酵試験から黄色ブ菌を同定し、それ以外のブ菌の同定は Api Staph Kit (bio Merieux: France) により行った。ブ菌以外の細菌は Api 20E Kit (bio Merieux), *Streptococcus* test (Pharmacia: Sweden), スライドカルチャー、オプトヒンテストにて同定した。

3) AD の診断は上原らの診断基準²⁾を参考にして行った。特に乳児の湿疹における診断は湿疹の特徴から暫定診断し、アレルギー検査所見（総 IgE 値、IgE・RAST、皮膚テストなど）、アトピー性疾患の家族歴並びに湿疹の経過等を観察した後、最終的に AD と診断した。

4) AD の重症度は野々村らの方法³⁾を参考にし、表1に示した様な AD スコアーを作成して検討した。

体表を顔と頭、軀幹、上肢、下肢の4つに分け、それぞれにつき皮膚症状、外用剤の種類と使用頻度から各0～3点と点数化し、合計点で0～8点を軽症、9～16点を中等症、17～24点を重症とした。評価のばらつきを無くするため、判定は同一医師一人で全例につき評価判定をした。

5) 卵、牛乳アレルギーの診断は卵白あるいは牛乳 RAST スコアーが2以上あるいは食物除去、誘発試験が陽性の者を卵または牛乳アレルギーと診断した。

6) 統計学的処理は Fisher の直接確率と χ^2 検定により行い、危険率5%以下を有意差ありと判定した。

結 果

1) 症例の分析.

76症例の AD 患児のうち45例が卵アレルギーと診断され、このうち牛乳アレルギーを伴う症例は12例であり、33例が卵アレルギー単独症例であった。一方卵アレルギーのない31症例のうち3例が牛乳アレルギーであり、他の28例は卵アレルギー並びに牛乳アレルギーの認められないAD患児であった（表2）。

2) 細菌培養に用いた検体の内訳.

76症例の AD 患児から、それぞれ1回、1部の症例では日時を変えて2～3回、患部皮膚を擦過し、計95検体から細菌培養を行った。但し1つの検体から同一菌種が多数分離されても、菌株としてその性状に相違する可能性もあるが、細菌種としては1つとして取

表1. アトピー性皮膚炎 (AD) のスコアーによる重症度の判定³⁾

湿疹の有無と 軟膏の使用	スコアー*			
	0	1	2	3
湿疹	無し	紅斑または軽い痒み	1と3の 中間	著明な紅斑 または苔癬化
軟膏	無し	非ス軟膏†または 弱いス軟膏	時々強い ス軟膏	ス軟膏の連用

* 顔と頭、軀幹、上肢、下肢の4つに分けてそれぞれ評価し、スコアー1～8を軽症、9～16を中等度、17～24を重症のADと判定した。

† ス軟膏：ステロイド軟膏

表 2. 症例の内訳

疾患	卵アレルギー		計
	あり	なし	
牛乳アレルギー	あり	12	3
	なし	33	28
計	45	31	76

表 3. 検体の内訳

疾患	卵アレルギー		計
	あり	なし	
牛乳アレルギー	あり	13	5
	なし	42	35
計	55	40	95*

* 同一症例から数回分離した。

表 4. AD児の皮膚から分離された細菌種*

細菌種	卵アレルギーあり		卵アレルギーなし		計† (%)‡
	牛乳アレルギーあり	牛乳アレルギーなし	牛乳アレルギーあり	牛乳アレルギーなし	
<i>S.aureus</i>	8	32	3	13	56 (58.9)
<i>S.epidermidis</i>	4	7	2	7	20 (21.1)
<i>S.haemolyticus</i>	1	2	0	1	4 (4.2)
<i>S.hominis</i>	1	0	0	1	2 (2.1)
<i>S.warneri</i>	0	0	0	1	1 (1.1)
<i>S.simulans</i>	0	0	0	1	1 (1.1)
<i>S.intermedius</i>	0	0	0	1	1 (1.1)
<i>S.mitis</i>	2	1	0	2	5 (5.3)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0	2	0	1	3 (3.2)
<i>Acinetobacillus</i> 属	1	1	0	0	2 (2.1)
<i>α-streptococcus</i>	0	1	0	0	1 (1.1)
GBS	0	1	0	1	2 (2.1)
<i>Bacillus subtilis</i>	0	1	0	0	1 (1.1)
<i>Candida albicans</i>	0	1	0	0	1 (1.1)
<i>Micrococcus</i> 属	0	1	0	0	1 (1.1)

* 76症例、95検体より分離された細菌種

† 検出菌株数

‡ 1検体より数種類の細菌が分離されることもあり合計は100%を上回る。

り扱った。すなわち卵アレルギー患児より55検体、うち牛乳アレルギーを伴う者より13検体、牛乳アレルギーのない患児より42検体、卵アレルギーがなく牛乳アレルギーがある患児から5検体、そして卵、牛乳アレルギーが共にないAD児から35検体である(表3)。

3) AD患児皮膚より分離される細菌種.

ブ菌は95検体中73検体(76.8%), 85株が分離された(表4)。このうち黄色ブ菌は56株(58.9%), 表皮ブ菌は20株(21.1%)であった。ブ菌以外の菌種は95検体中13検体(13.6%)から分離され、表4に示した如く *Streptococcus mitis* をはじめ、いくつかの菌種が同定された。

4) 健康児の皮膚からの細菌分離.

対照とした健康児10例では、全例皮膚から細菌は検出されなかった。

5) 卵アレルギー並びに牛乳アレルギー患児からのブ

菌の検出

表5に示した如く、卵アレルギー児では55検体中49検体(89.1%)に、卵アレルギーがない患児では40検体中24検体(60.0%)にブ菌が分離された。牛乳アレルギー児では18検体中17検体(94.4%)に、牛乳アレルギーがない患児77検体中56検体(72.7%)にブ菌が分離された。

卵アレルギーや牛乳アレルギーのある患児では、それぞれのアレルギーのない患児に比べて有意に高率にブ菌が分離された(a, b: $P < 0.05$, c, d: $P < 0.05$)。

また、卵アレルギーのある患児では牛乳アレルギーのあり、なしでブ菌の検出率に有意差は認められなかった(e, f: N.S.)。

6) 卵アレルギー並びに牛乳アレルギー患児からの黄色ブ菌の検出.

黄色ブ菌は表6に示したように、卵アレルギーのあ

表5. 卵、牛乳アレルギーとAD児皮膚からのブ菌検出率

		卵アレルギー		計
		あり	なし	
牛乳アレルギー	あり	12/13 ^e	5/5	17/18(94.4) ^c
	なし	37/42 ^f	19/35	56/77(72.7) ^d
計		49/55 (89.1) ^a	24/40 (60.0) ^b	73/95 (76.8)
陽性検体数/総検体数 (): % a, b: $P < 0.05$ c, d: < 0.05 e, f: N.S.				

表6. 卵、牛乳アレルギーとAD児皮膚からの黄色ブ菌検出率

		卵アレルギー		計
		あり	なし	
牛乳アレルギー	あり	8/13 ^e	3/5	11/18(61.1) ^c
	なし	32/42 ^f	13/35	45/77(72.7) ^d
計		40/55 (72.7) ^a	16/40 (40.0) ^b	56/95 (58.9)
陽性検体数/総検体数 (): % a, b: $P < 0.01$ c, d: N.S. e, f: N.S.				

る患児55検体中40検体（72.7％）に、卵アレルギーのない患児40検体中16検体（40.0％）に分離された。牛乳アレルギー児では18検体中11検体（61.1％）に、牛乳アレルギーのない患児77検体中45検体（58.4％）に分離された。

従って、卵アレルギーのある患児では黄色ブ菌は有意に高率に分離された（a,b: $P < 0.01$ ）が、牛乳アレルギーの患児では黄色ブ菌の検出率に有意差が認め

られなかった（c,d: N.S.）。

また卵アレルギー児において牛乳アレルギーのあり、なしによる黄色ブ菌の検出率に有意差はなかった（e,f: N.S.）。

7) ADの重症度とブ菌、黄色ブ菌の検出率との関係。

ADスコアにより分類した重症度とブ菌、並びに黄色ブ菌の検出率について検討した（表7）。AD軽症例において黄色ブ菌は卵アレルギーのない患児

表7. ADの重症度*とブ菌、黄色ブ菌の検出率

1) 軽症

AD児	培養検体数	黄色ブ菌陽性検体 (検出率 %)	ブ菌陽性検体 (検出率 %)
卵アレルギーあり	33	21 ^a (63.6)	26 ^b (78.8)
卵アレルギーなし	22	7 ^c (31.8)	14 ^d (63.6)
計	55	28 (50.9)	40 (72.7)

a, c: $P < 0.05$ b, d: N.S.

2) 中等症

AD児	培養検体数	黄色ブ菌陽性検体 (検出率 %)	ブ菌陽性検体 (検出率 %)
卵アレルギーあり	15	13 ^e (86.7)	15 ^f (100)
卵アレルギーなし	12	6 ^g (50.0)	9 ^h (75.0)
計	27	19 (70.4)	24 (88.9)

e, g: $P < 0.05$ f, h: N.S.

3) 重症

AD児	培養検体数	黄色ブ菌陽性検体 (検出率 %)	ブ菌陽性検体 (検出率 %)
卵アレルギーあり	7	6 ⁱ (85.7)	6 ^j (85.7)
卵アレルギーなし	6	3 ^k (50.0)	3 ^l (50.0)
計	13	9 (69.2)	9 (69.2)

i, k: N.S. j, l: N.S.

* 顔と頭、躯幹、上肢、下肢の4つに分けてそれぞれ評価し、スコア1～8を軽症、9～16を中等度、17～24を重症のADと判定した。

(31.8%) に比し卵アレルギーのある患児の検体から高率 (63.6%) に検出された (a, c: $P < 0.05$)。中等症例に於いても同様の結果であったが、重症例では卵アレルギーのあり、なしで黄色ブ菌の検出率には有意差が認められなかった。ブ菌では各重症度において卵アレルギーのあり、なしでその検出率に有意差を認めなかった。

8) 検体採取病巣の湿潤化の有無とブ菌並びに黄色ブ菌の検出率との関係 (表 8)。

ブ菌、黄色ブ菌共に非湿潤化部位よりも湿潤化部位から有意に高率に検出され (i, k: $P < 0.05$, j, l: $P < 0.05$)。特に湿潤化部位からブ菌は26検体中25検体 (96.2%) に検出された。また湿潤化部位では卵アレルギーに関係なく黄色ブ菌は88.5%に検出され、非湿潤化部位では卵アレルギーのない児に比して卵アレルギー児に有意に高率に黄色ブ菌が検出された (a, e: $P < 0.05$)。

考 察

AD 患児では細菌やウイルスなどの皮膚感染を併発し易いという報告はすでに多数みられ⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾、日常診療においても良く経験するところである。特にブドウ球菌感染症に関する報告は多い⁷⁾⁸⁾。微生物による皮膚感染が AD を増悪させる因子の一つであろうことが想定されるが、発症との関係、増悪因子としてどのよう

に関与しているのかは不明な部分も多い。一方 AD の発症や増悪に食物アレルギーが関与するとの想定の下に多くの研究がなされ、牛乳、卵白、大豆が AD 発症における 3 大抗原であろうと考えられているが、その役割に関しても必ずしも明らかにされていない。

今回私共は、AD と皮膚感染との関係を明らかにする目的で、AD 児の湿疹好発部位である肘関節屈側面を主体に細菌培養をおこない、AD の重症度、培養細菌種、卵ないしは牛乳アレルギーとの関係を検討した。

一般に AD 患児の炎症所見の認められない健康皮膚では、細菌培養を行っても陰性であることが多いのに反して同患児の湿疹化した病巣からは細菌がよく分離される。

加賀美によれば湿疹化病巣から黄色ブ菌が65.3%に、表皮ブ菌は26.4%に、ブ菌全体では91%に分離されている⁸⁾。今回、著者らの病巣の分類方法は多少異なるが、湿疹が認められる皮膚より黄色ブ菌は58.9%、ブ菌全体で76.8%に分離され、ほぼ同様の傾向を示した。対照である健康児10例では皮膚より全例細菌が検出されず、明らかに AD 児の湿疹化病巣からは細菌、特に黄色ブ菌が高率に検出されている。

AD 患者における皮膚易感染性の機序として宮野は、1) 皮脂分泌能の低下、2) 発汗閾値の低下、3) 体液性免疫異常、4) 表皮細胞と細菌の接着性の亢進、5) 細胞性免疫能の低下などを想定した⁹⁾。事実、細胞性免疫能が AD 患児では低下しているとの報告が

表 8. AD 児の皮膚細菌培養部位の病状とブ菌並びに黄色ブ菌検出率

卵アレルギー	紅斑、丘疹、苔癬化部位		ビラン、湿潤部位	
	黄色ブ菌 (%)	ブ菌 (%)	黄色ブ菌 (%)	ブ菌 (%)
あり	24/38 ^a (63.2)	30/38 ^b (78.9)	16/18 ^c (88.9)	17/18 ^d (94.4)
なし	9/31 ^e (29.0)	18/31 ^f (58.5)	7/8 ^g (87.5)	8/8 ^h (100)
計	33/69 ⁱ (47.8)	48/69 ^j (69.6)	23/26 ^k (88.5)	25/26 ^l (96.2)

* 陽性検体数/総検体数

a, e: $P < 0.05$ b, f: N.S. c, g: N.S. d, h: N.S. i, k: $P < 0.05$ j, l: $P < 0.05$

あり¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾¹³⁾，特に suppressor T細胞の数的，機能的異常がADの発症に関与している可能性があることが報告されている¹³⁾．また皮膚易感染性の原因として，ステロイド外用剤の使用が影響している可能性も考えられる．

今回私共は食物アレルギーとして代表的な卵と牛乳のアレルギー患児とブ菌との関係について検討した．その結果卵アレルギーの患者では，卵アレルギーのない患者に比べて有意にブ菌が分離された．特に黄色ブ菌は卵アレルギー児で有意に高率に分離されたが，牛乳アレルギー児では一定の傾向は見られなかった．

AD児の各重症度とブ菌，黄色ブ菌の検出率を検討したが，軽症と中等症では卵アレルギー児が卵アレルギーのない児と比べて有意に高率に黄色ブ菌が分離されたが，重症では高率に分離される傾向にはあったが有意差はなかった．ブ菌についても卵アレルギー児で各重症度で高率に分離される傾向にあったが有意差はなかった．

以上の結果より，牛乳アレルギー児に比べ卵アレルギー児から黄色ブ菌が高率に検出されたが，ADの重症度との間に相関はなかった．卵アレルギー児になぜブ菌が定着しないしは感染し易いのか現在症例を重ね検討中であるが，臨床的には非常に興味あるところであり，卵アレルギーを有する患児では除去食療法およびスキンケアがADを軽快させる上でより重要であることが考えられる．

培養部位の症状を，湿潤化部位と非湿潤化部位とに分けて検討したところでは，卵アレルギーのあるAD児の非湿潤化部位では卵アレルギーのない患児に比し黄色ブ菌が高率に分離されるが，湿潤化部位では卵アレルギーの有無に関係なくブ菌，黄色ブ菌がともに高率に分離された．従って，一般にAD児では湿潤化部位が存在するときにはブ菌または黄色ブ菌が感染している確率が高く，治療にあたってはブ菌感染に対する対策を考慮する必要があることが示唆された．また乾燥傾向にある紅斑，丘疹のみの皮膚病変であっても，卵アレルギーのある場合には黄色ブ菌が感染している確率は高く，この点を考慮したスキンケアは大切であると考えられた．

結 論

AD児の皮膚よりブ菌あるいは黄色ブ菌の分離率は，卵アレルギーのある児が卵アレルギーのない児に比し

て有意に高率であったが，牛乳アレルギー児においてはブ菌においてのみ同様の分離率の差が認められた．また，卵アレルギー児においては非湿潤化病巣においても同様に卵アレルギーのない児に比して有意に高率に黄色ブ菌が分離された．このことより卵アレルギーのある患児では黄色ブ菌がADの増悪因子として，牛乳アレルギーよりもより密接に関与している可能性が考えられるが，その意義についてはさらに検討しなければならない．

本論文の要旨は第27回日本小児アレルギー学会（東京）において発表した．

文 献

- 1) 小松平，池澤善郎：アトピー性皮膚炎と食物アレルギー，アレルギーの臨床 10, 567-571, 1990.
- 2) 上原正巳，大藤重夫：アトピー性皮膚炎，現代皮膚科学体系，13，中山書店，東京，89-119, 1980.
- 3) 野々村和男，橋本光司，勝沼俊雄，赤澤 晃，秋本憲一，斉藤博久，海老澤宏，永倉俊和，飯倉洋治：重症食物アレルギー児に対するアミノ酸乳 6 0 5 Z の使用経験，日児誌 98, 1800-1805, 1990.
- 4) Rajka, G: Atopic dermatitis, W.B. Saunders Co., London; pp19-21, 1985.
- 5) 加賀美潔：アトピー性皮膚炎と細菌感染，皮膚科診療 9, 1023-1026, 1987.
- 6) 北郷修：アトピーと細菌感染，皮膚臨床 29, 1043-1046, 1987.
- 7) Hauser, C: *Staphylococcus aureus* skin colonization in atopic dermatitis, Dermatol. 170, 35-39, 1985.
- 8) 加賀美潔：アトピー性皮膚炎と細菌叢，皮膚科MOOK No. 1, pp103-108, 1985.
- 9) 宮野径彰：アトピー性皮膚炎における易感染性に関する研究，東医大誌 46, 641-652, 1988.
- 10) Mcgeady, SJ and Buckley, RH: Depression of cell-mediated immunity in atopic eczema, J. Allergy Clin. Immunol. 56, 393-406, 1975.
- 11) Uehara, M: Atopic dermatitis and tuberculin reactivity, Arch. Dermatol. 113, 1226-1228, 1977.
- 12) Hanifin, JM and Lobitz, WC: Newer concepts of atopic dermatitis, Arch. Dermatol. 113,

- 663-670, 1977. IgE mediated allergy, Immunol. Rev. 41,
 13) Strannegard, O and Strannegard, IL : The 149-170, 1978.
 leukocytes numbers and functions in human

BACTERIAL DERMAL INFECTION AND FOOD ALLERGY IN CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS.

Yoichi Shinagawa

*Department of Pediatrics, Sagami Kosei Hospital and
 Nippon Medical School*

Hisasi Ohkuni

*Division of Immunology,
 Institute of Gerontology, Nippon Medical School*

Yoji Iikura

*Department of Allergy and Immunology,
 National Children's Medical Research Center*

Teiichi Matsunaga

*Department of Pediatrics,
 Aoto Branch-Hospital of The Jikei University school of Medicine*

It has been supposed that the bacterial dermatic infection or food allergy may act as an initiator or accelerator on the attack of atopic dermatitis(AD). In this regard, in 76 children under 6 years of age with AD, the affected parts of the skin were subjected to bacterial culture to isolate infected bacteria, and the relationships between AD and bacterial infection and food allergy were examined.

As the results, from the skin lesions of AD children with egg allergy, *Staphylococcus* spp. were isolated from 49 (89.1%) of 55 test specimens, and among them, *Staphylococcus aureus* was detected in 72.7% and *Staphylococcus epidermidis* was in 21.1%. However, from the skin of AD children without egg allergy, they were detected not in such a high frequency. This trend was more prominent in dry skin lesions.

Whereas, from skin lesions so wet as accompanying erosion, irrespective of the presence or absence of egg allergy, *Staphylococcus* spp., particularly *S. aureus* was isolated in a high frequency.

No the correlation was observed on the isolations of *S. aureus* from skin lesions of children with or without milk allergy.

(Accepted : July 22, 1994)