

学童の有症率とその関連要因について

分担研究者 常俊義三 宮崎県立看護大学客員教授（宮崎医科大学名誉教授）

研究要旨 学童のアトピー性湿疹及び湿疹の既往歴を有するものの頻度と関連要因を明らかにするために大気汚染度の異なる地域の学童(5,218名)を対象にISAACの調査票による症状調査、ATS-DLDの標準質問票を基に作成した調査票による家庭内環境調査及び血清中の非特異的・ダニ特異的IgEの検査を行い、アトピー性湿疹の有症率は呼吸器疾患の既往歴を有するもの、非特異的IgE値が高い群で高く、また大気汚染が高い学校ほどその有症率が高く、大気汚染が有症率を左右する要因の一つであることを示唆する結果を得た。

A. 調査目的

学童におけるアトピー性湿疹及び湿疹の既往歴を有するものの頻度と関連要因を明らかにすることを目的として本調査を行った。

B. 調査方法

大気汚染度の異なる5地域（茨城、千葉、東京、大阪、宮崎）の学童を対象に、ISAAC(The Inter-national Study of Asthma and Allergies in Childhood)の調査票を用いた症状調査、我が国でATS-DLDの標準質問票を基に作成した呼吸器症状質問票（環境庁改定版）で用いた家庭内環境に関する調査及び血清中の非特異的IgE、ダニ特異的IgE抗体を行った資料を基に検討を行った。

調査は学校を介して調査票を配布し、保護者に記入をもとめ、日曜日を挟んで1週間ごとに回収した。血清中の非特異的IgE、ダニ特異的IgE抗体の検査は文章で保護者に検査受診の有無をたずね、承諾を得られた学童についてのみ採血を行い検査を行った。

（倫理面への配慮）

調査票の記入及び血液検査はいずれも保護者の承諾を得られた学童のみに行い、症状調査及び血液検査結果はすべて各保護者に個人毎に封書にて通知した。

C. 調査結果

調査票の回収率は99.3%、血液検査受診率は93%であった。以下の検討は血液検査受診者のうち調査地域に3年以上居住するもの5218名(男:2678名、女:2540名)を対象

として行った。

なお、「かゆみを伴う湿疹が6カ月以上つづいたことがあり、最近12カ月の間に肘、膝、臀部、頸部や、耳や、目の回りに出現した」ものをatopic eczema、「今までに湿疹ができたことがある」ものをever eczema、「12カ月の間に風邪でもないのにクシャミ、鼻水、鼻閉で困ったことがあるものをrhinitis, rhinitisの症状に加えて「目のかゆみ、流涙があつた」ものをichy eyes「今までに季節性鼻炎、花粉症にかかったことがある」ものをever pollinosisとした。

(1)有症率に及ぼす各種因子の影響

有症率に及ぼす各種要因の影響みるために多重ロジスティック回帰分析によりオッズ比を求めた。

atopic eczemaでは性については女子(1.36)、乳児期の栄養では混合栄養(1.29)、呼吸器疾患の既往では有する群(1.51)、非特異的IgE値では250IU以上の群(2.31)、家庭内暖房では非排気型暖房(1.22)であったが、有意であったのは学年、非特異的IgE値であった。有症率の学校間では宮崎に比べ有意なオッズ比を示したのは杉並(1.36)であった(表1)。

湿疹の既往についてもほぼ同様の傾向を示し、2歳までの呼吸器疾患の罹患者、非特異的IgE抗体値が250IU以上の群で有意な増加がみられた、学高別にみると、西淀川を除き、いずれの学校でも宮崎に比べ高値(有意)であった。

(2)学校別要因調整有症率

前項で述べた要因を考慮し、有症率(要員

調整)を見ると atopic eczema の有症率は、男子では 5.4~11.4%、女子では 5.8~17.9% で学校間に差が見られた、最も高率であったのは男女とも大気汚染濃度が最もの高かった東京都の杉並小学校であり、低かったのは汚染度が最も低かった宮崎県の国富町の小学校であった。

湿疹の既往歴 (ever eczema)については、東京都の杉並と千葉県君津(A)小学校がほぼ同等の値を示す以外は atopic eczema とほぼ同等の傾向を示し大気汚染濃度が高い地域にある小学校学童ほどその率が高率になる傾向がみられた (表 2)。

(3)学校別要因調整有症率と大気汚染との関連性

地域別要因調整有症率と大気汚染濃度との関係を見ると、とSPM,atopic eczemaとNO₂の間に有意な関連がみられ (表 3)、大気汚染が有症率を左右する要因の一つであることを示唆する結果が得られた。

大気汚染暴露濃度は調査対象校から 5km 以内にある大気汚染汚染測定局の調査前 3 年間の平均値を用いた。

なお、表 3 に atopic eczema と同様にその増加が懸念されている花粉症に関連する、rhinitiswith ichy ever pollinosis の率と大気汚染濃度の関連性を示した、rhinitis については SPM 濃度との間に関連性がみられ、粉塵とガス状物質の作用部位、作用機序の相違を示唆する結果が得られた。

D. 考察

本調査結果は ISAAC の調査票による自覚症状、既往歴を主にした調査結果である。ISSAC の調査は有症率の国際間の比較を目的

に行われているものであり、各国の事情を配慮したものではなかったため、交絡因子については 1980 年環境庁の検討委員会が喘息の疫学調査のために ATS-DLD の標準質問票をもとに我が国の状況を考慮して作成した調査票を用いたが、シックハウス病、化学物質花粉症が問題になるなど室内化学物質汚染による影響を考慮した質問票の作成が必要であると考えられる。

また、本調査では大気汚染の影響を示唆する結果がえられたが、大気汚染に代表される都市的な因子の影響を意味する指標 (代替) である可能性があり、これら要因については今後の検討が必要である。

E. 結論

大気汚染の濃度の異なる学童を対象に ISAAC の調査を用いて行った調査資料について検討を行った結果、atopic eczema の有症率を左右する要因の一つとして大気汚染に代表される都市的な因子の関与を示唆する結果が得られた。この都市的な因子については大気汚染以外に室内汚染物質等、さまざまな因子が考えられるが、これらの因子については今後の検討が必要である。

F. 健康危険情報

本研究は国民の生命、健康に重大な危険を与えることはない。

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1 Atopic eczema, Ever eczema に及ぼす要因の影響 (多重ロジスティック解析)

		Atopic eczema			Ever eczema		
		OR	95%CI	P	OR	95%CI	P
学 年	: 1 年当	0.88	0.82-0.94	<0.001	0.96	0.92-1.00	0.032
性	: 男 子	1.36	1.07-1.72	0.011	1.06	0.93-1.21	0.394
	女 子	1.00			1.00		
栄 養	: 母 乳	1.23	0.88-1.73	0.236	1.24	1.03-1.49	0.020
乳児期	混 合	1.29	0.94-1.79	0.128	1.41	1.19-1.69	<0.001
	人 工	1.00			1.00		
既 往	: 呼吸器	1.51	1.09-2.04	0.010	1.76	1.44-2.14	<0.001
	2歳前 無	1.00			1.00		
IgE	: ≥250IU	2.31	1.82-2.95	<0.001	1.69	1.45-1.96	<0.001
	≤249IU	1.00			1.00		
喫 煙	: 母親のみ	0.64	0.43-0.92	0.020	0.95	0.78-1.15	0.588
家庭内	無	1.00			1.00		
家 屋	: 鉄筋・骨	1.04	0.78-1.37	0.788	1.13	0.97-1.33	0.127
	構 造 木 造	1.00			1.00		
暖 房	: 非排気型	1.22	0.94-1.61	0.144	1.11	0.96-1.29	0.158
	方 法 排気型他	1.00			1.00		
居住歴	: 3 年未満	1.10	0.80-1.50	0.554	1.16	0.97-1.39	0.111
	3～6 年	1.29	0.96-1.72	0.086	1.13	0.95-1.35	0.154
	6 年以上	1.00			1.00		
学 校	: 杉 並	2.80	1.79-4.32	<0.001	2.18	1.66-2.87	<0.001
	高 萩	2.26	1.63-3.32	<0.001	1.86	1.45-2.34	<0.001
	西淀川	1.78	1.05-2.95	0.028	1.30	0.96-1.76	0.088
	君津A	1.52	0.94-2.40	0.079	2.46	1.92-3.15	<0.001
	君津B	1.25	0.86-1.81	0.236	1.88	1.55-2.29	<0.001
	富田林	1.44	0.94-2.19	0.097	1.46	1.16-1.85	0.001
	宮 崎	1.00			1.00		

表2 学校別要因調整有症率

学校	男		女		計	
	atopic	ever	atopic	ever	atopic	ever
	eczema	eczema	eczema	eczema	eczema	eczema
高萩	8.3	6.5	5.8	4.5	7.1	5.5
君津A	5.5	9.8	3.4	6.0	4.5	7.9
君津B	6.0	7.7	2.7	4.9	4.0	6.3
杉並	9.5	9.4	10.5	5.9	10.6	7.8
西淀川	9.0	5.4	6.4	5.0	7.8	5.3
富田林	5.7	5.3	3.8	3.8	4.5	4.6
宮崎	4.0	4.1	2.8	2.5	3.4	3.3

表3 アレルギー症状と大気汚染との関連（オッズ比）

		合計			男子			女子		
		OR	95%CI	P	OR	95%CI	P	OR	95%CI	P
atopic	NO ₂	1.34	1.03-1.74	0.034	1.25	1.01-1.54	0.040	1.42	1.01-1.99	0.046
eczema	SPM	1.41	0.91-2.12	0.105	1.26	0.89-1.78	0.150	1.49	0.88-2.53	0.109
ever	NO ₂	1.13	0.84-1.51	0.348	1.08	0.78-1.49	0.560	1.16	0.89-1.51	0.219
eczema	SPM	1.21	0.83-1.75	0.256	1.16	0.77-1.76	0.384	1.22	0.86-1.73	0.209
rhinitis	NO ₂	1.20	0.98-1.46	0.068	1.16	0.95-1.44	0.119	1.25	0.96-1.62	0.08
	SPM	1.35	1.10-1.61	0.012	1.28	1.02-1.61	0.041	1.42	1.09-1.86	0.019
with ichy	NO ₂	1.04	0.70-1.55	0.808	0.97	0.66-1.44	0.851	1.15	0.73-1.82	0.47
eyes	SPM	1.22	0.74-1.97	0.373	1.08	0.64-1.81	0.720	1.41	0.85-2.35	0.139
ever	NO ₂	1.10	0.77-1.58	0.506	1.09	0.77-1.55	0.542	1.16	0.74-1.81	0.439
pollinosis	SPM	1.21	0.76-1.89	0.362	1.14	0.72-1.80	0.502	1.33	0.77-2.29	0.238

註 オッズ比率：NO₂は10ppb, SPMは10ug/m³増加に対する値

アトピー性皮膚炎に関わる汗抗原の解析

分担研究者 秀 道広 広島大学医学部皮膚科講師

研究要旨 アトピー性皮膚炎の原因・悪化因子として、より疾患特異性が高く、かつ簡便な検査法として検出し得る検査対象を探索するため、汗の影響に着目し、自己の汗による皮内テストを施行した。その結果、アトピー性皮膚炎患者は 84.8%、アレルギー性鼻炎患者は 71.4%で陽性であり、健常人対照群では 11.1%の陽性率であった。またヒト好塩基球を用いた研究により、汗特異的 IgE を介したヒスタミン遊離反応を証明すると共に、その抗原は、疾患に関わらず広くヒト汗中に含まれることが明らかになった。

A. 研究目的

アトピー性皮膚炎の原因・悪化因子として、種々の抗原が関与することは広く認識されている。特に学童期以上のアトピー性皮膚炎においては、高率に血中抗ダニ IgE 値が上昇し、ダニ抗原はアトピー性皮膚炎の主要責任抗原として、検査項目および生活環境からの除去対象に含まれることが多い。しかしながら、検査上たとえダニ抗原に対する I 型過敏反応が認められる場合でも、臨床的に必ずしもダニが責任抗原であるに限らないことは多い。一方その詳しい機序は不明であるが、臨床的に汗の付着がアトピー性皮膚炎の悪化要因となっていると考えられる症例は多い（アトピー性皮膚炎治療ガイドライン 2001）。そこで汗に含まれる何らかの物質が、アトピー性皮膚炎の原因・悪化因子として作用する可能性を考え、特に I 型アレルギー反応を介する機序について検討した。

B. 研究方法

アトピー性皮膚炎患者 66 人、アレルギー性鼻炎患者 7 人、健常人対象 27 人を対象とし、躯幹体表を 50%イソプロピルアルコールで清拭後、サランラップで覆い、15~30 分間運動し、分泌された汗を注射器で吸引採取した。採取した汗は各々濾過滅菌後、その 20 μ l を各ドナー皮内に注射し、15 分後に生

じた膨疹径を測定した。また残りの汗を用いて、アトピー性皮膚炎患者および健常人由来末梢血好塩基球に対するヒスタミン遊離活性を検討した。さらに好塩基球に対するヒスタ

ミン遊離活性を認めた検体についてはゲルろ過分画し、活性が含まれるおおよその分子量を推定した。

(倫理面への配慮)

患者に対しては、本研究の意義を口頭で充分説明し、同意が得られた場合にのみ検査を施行した。その内容としては、「①アトピー性皮膚炎においては汗が病態悪化の原因になっている可能性があるが、現時点ではその具体的機序が明らかになっていないため、患者自身の汗を用いた皮内テストを施行して過敏性を示す患者の割合を知る必要があること、②本研究への協力を断っても、患者およびその家族が何ら不利益を受けることはないこと」を含めて説明した。またこの研究は、個々の患者の汗に対する過敏性の有無、またその程度を示すことができるため、主治医はその結果に基づいてその後の治療方針や患者指導を行うことができるという意義があり、被験者にとってのメリットが認められる。また個々の患者の検査結果は診療録に記録し、また集計結果は担当医師が一括して把握し、氏名を含む患者のプライバシーが外部に知られないよう配慮した。さらに来年度以降に予定している同様の研究の計画については、広島大学医学部倫理委員会に計画書を提出し、審査を依頼した(平成 13 年 2 月 26 日提出、現在審査中)。

C. 研究結果

自己の汗による皮内テストでは、アトピー性皮膚炎患者では 66 人中 56 人(84.8%)、アレルギー性鼻炎患者では 7 人中 5 人(71.4%)、

健常人では 27 人中 3 人(11.1%)が陽性であった。またこれとは別に行ったダニ抗原による皮内テストでは、アトピー性皮膚炎患者では 44/54(81.5%)、健常人では 27/38(71.1%)の陽性率であり、汗に比べて低い疾患特異性であった。次にヒト好塩基球を用いて汗によるヒスタミン遊離試験を行ったところ、アトピー性皮膚炎由来好塩基球を用いた場合には多くのドナー由来の汗によりヒスタミン遊離が認められたが、健常人由来好塩基球では、いかなる汗を用いてもヒスタミン遊離は起こらなかった。しかし汗のドナーについては、アトピー性皮膚炎、および健常人の間で明らかな活性分布の違いは認められなかった。そこでこのヒスタミン遊離活性が好塩基球上の特異的 IgE を介したものであるか否かを検討するため、好塩基球の乳酸処理、アトピー性皮膚炎患者血清による受動感作、および過剰量の骨髓腫 IgE 存在下での受動感作を行い、汗によるヒスタミン遊離におよぼす影響を検討した。その結果、まずアトピー性皮膚炎患者由来好塩基球からのヒスタミン遊離は、乳酸処理により低下した。次に健常人由来好塩基球を乳酸処理後、アトピー性皮膚炎患者血清で受動感作したところ、汗に対する反応性を獲得し、ヒスタミンを遊離した。さらにこの反応性獲得は乳酸処理した好塩基球を過剰量の骨髓腫 IgE により前処理することにより阻害され、汗特異的 IgE を介したものであることが明らかになった。また汗をゲルろ過により分画し、それらを用いて皮内テストおよびヒスタミン遊離試験を行ったところ、いずれの場合も概ね分子量 1.3~17kd の範囲に活性が認められた。

D. 考察

以上の結果より、ヒト汗の中にはアトピー性皮膚炎患者に対して健常人には起こらない皮内反応を惹起する成分が含まれており、この反応はダニ抗原に比べ、アトピー性皮膚炎に対して高い特異性を示すと考えられる。またその活性はヒト好塩基球に対するヒスタミン遊離活性として検出でき、特異的 IgE を介した I 型アレルギー反応であることが明

らかになった。しかしながらその抗原は、健常人の汗の中にも含まれている物質であることより、これらの反応の特異性は汗抗原特異的 IgE により担われていることが示唆された。

E. 結論

汗はアトピー性皮膚炎に特異性の高い I 型アレルギー抗原を含んでおり、その同定はアトピー性皮膚炎の病態解明のみならず、より有用性の高い検査法および治療法の確立のためにも有用と考えられる。

F. 健康危険情報

本研究は国民の生命、健康に重大な危険を与えることはない。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1)山村有美、田中、秀 道広、山本昇壯.

アトピー性皮膚炎患者における汗によるヒスタミン遊離活性.

第 30 回日本皮膚アレルギー学会(H12.7.22-23 大阪)日本皮膚アレルギー学会雑誌 8:124(抄)

2)田中稔彦、山村有美、秀 道広、高路 修、山本昇壯.

アトピー性皮膚炎患者の汗による I 型アレルギー反応

第 50 回日本アレルギー学会(H12.11.30-12.2、パシフィコ横浜)アレルギー 49:902(抄)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

汗中に含まれる抗原物質によるアトピー性疾患の診断および治療方法(予定)

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

アトピー性皮膚炎患者数の実態，原因・悪化因子に関する資料の解析・整理

分担研究者 森田栄伸 広島大学医学部皮膚科講師

研究要旨 過去 10 年間の国内での専門医によるアトピー性皮膚炎の有病率調査に関する文献を収集，整理した。年齢別の有病率は報告者により差がみられ，乳児で 6～32%，幼児で 5～27%，学童で 5～15%の幅がみられた。大学生では 4.9～7.3%との報告がみられた。広島大学医学部学生の調査結果では 11.5%であった。過去 20 年間の国内外の原因・悪化因子に関する文献約 700 件を収集した。これらの文献を現在解析中であるが，原因・悪化因子は，ヒョウヒダニ，食物抗原，細菌・真菌，ストレス，花粉など多岐にわたった。700 件のうち 200 件を解析し，2 重盲検試験による文献を選別したところ，ヒョウヒダニに関する報告 2 件，食物抗原に関する報告 3 件のみであった。本症における正確な有病率の大規模調査および 2 重盲検試験による原因・悪化因子の同定の報告は少なく，このことは本症におけるこうした調査の必要性を示している。

A. 研究目的

アトピー性皮膚炎の有病率および原因・悪化因子に関して，これまで膨大な研究がなされ，膨大な資料が報告されてきた。有病率に関しては，その調査方法，調査地域，調査対象，調査年度などの要因が，また，原因・悪化因子に関しても，調査方法，調査対象が，結果に影響を及ぼすと考えられる。本研究では，アトピー性皮膚炎患者の有病率および原因・悪化因子に関する過去の報告を収集，整理して，本研究班の研究の立案に供することを主な目的とした。

B. 研究方法

①アトピー性皮膚炎の有病率については，文献データベース「J MEDICINE」他から，過去 10 年間の国内での有病率調査に関する文献を収集，整理する。

成人における有病率を知る目的で，広島大学医学部の学生 78 名について，アトピー性皮膚炎の有病率を実際に調査した。

②アトピー性皮膚炎の原因・悪化因子については，文献データベース「J MEDICINE」および「MEDLINE」から，過去 20 年間の国内外の原因・悪化因子に関する文献を収集し，整理する。

C. 研究結果

①アトピー性皮膚炎の有病率について

文献データベース「J MEDICINE」他から，過去 10 年間の国内での有病率調査に関する文献 51 件を収集した。本研究では，本症患者数の実態（有病率）を正確に把握することを目的としており，アレルギー疾患の専門医による実地調査を計画している。このため，収集した文献のうち専門医による直接診察に基づいた文献を選別したところ 13 件が該当した。調査地域は，全国調査 1 件，弘前市 1 件，山形市 1 件，東京都 1 件，横浜市 2 件，大津市 1 件，名古屋地区 1 件，広島市 1 件，松山市 1 件，長崎市 2 件，西彼杵郡 1 件であった。年齢別の有病率は報告者により差がみられ，乳児で 6～32%，幼児で 5～27%，学童で 5～15%の幅がみられた。成人の調査は 1 件のみであった。これは 1995～2000 年の長崎大学医学部学生の有病率の調査であり，有病率は全体で 4.9～7.3%，女性で 6.0～10.0%，男性で 4.2～6.5%であった。広島大学医学部学生 78 名（男性 63 名，女性 15 名）で有病率を調査した結果，9 名（11.5%）にアトピー性皮膚炎がみられた。既往のあるものは，7 名（8.9%）であり，併せると 16 名（20.5%）であった。

有病率の年次変化では，名古屋地区で 16 年間に亘る学童の有病率の調査がなされ，1981

年の 2.8%から 1992 年では 6.6%へ上昇したとの報告がみられた。

②アトピー性皮膚炎の原因・悪化因子について

文献データベース「J MEDICINE」および「MEDLINE」から、過去 20 年間の国内外の原因・悪化因子に関する文献約 700 件を収集した。これらの文献を現在解析中であるが、原因・悪化因子は、ヒョウヒダニ、食物抗原、細菌・真菌、ストレス、花粉など多岐にわたった。700 件のうち 200 件を解析し、2 重盲検試験による文献を選別したところ、ヒョウヒダニに関する報告が 2 件、食物抗原に関する報告が 3 件みられた。1 件はヒョウヒダニ抗原を吸入負荷し、皮疹の変化を観察したものであり、他の 1 件は、室内を清掃した患者群としない患者群で、室内のダニ数、皮疹および血清 IgE 値に及ぼす影響を調べたものであった。両者ともダニ抗原の皮疹における悪化因子としての関与を肯定する結果であった。食物抗原に関するものは、いずれも食物抗原の負荷による皮疹の悪化を検討したものであり、食物抗原の悪化因子としての関与を肯定するものであった。

D. 考察

アトピー性皮膚炎の有病率に関して、専門医が直接診察に基づいて算定された報告は少なく、また、報告者間で有病率には大き

な幅がみられた。このことは、全国レベルでのアレルギー疾患の専門医による実地調査に基づいた本症患者数の実態（有病率）調査の必要性を示す。また、本症の原因・悪化因子は多岐にわたるものの、これらの因子についての 2 重盲検試験による検定の報告は少なく、その寄与率も定かではない。こうした原因・悪化因子の同定法の確立とそれらの寄与率の調査も必要である。

E. 結論

本症における正確な有病率の大規模調査および 2 重盲検試験による原因・悪化因子の同定の報告は少なく、このことは本症におけるこうした調査の必要性を示している。

F. 健康危険情報

本研究は国民の生命、健康に重大な危険を与えることはない。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

森田栄伸：アトピー性皮膚炎の最近の知見。

三重アレルギーフォーラム 平成 13 年 3 月 29 日 津市

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

なし

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
壬生真人、 小田嶋 博、 柴田瑠美子、 西間三馨	誕生月とアレルギー疾患 (気管支喘息・アトピー 性皮膚炎) 発症について の検討	日本小児アレル ギー学会誌	14	459-465	2000
小田嶋 博	アレルギー疾患の診断、 一般呼吸機能検査とアレ ルギー性呼吸器疾患との 関連：小児	アレルギー科	9: (Supple. 1)	254-266	2000
小田嶋 博	小児喘息の発症機序・病 態と予後—小児喘息は自 然に治るか？	medicina	37(2)	214-216	2000