

E. 結論

医療施設への郵送調査に基づいて、アトピー性皮膚炎の全国における有症率を推定した。0～15歳の平均で男8.6%、女7.3%であり、1、2歳の15%前後をピークに年齢が高くなるほど有症率は漸次減少した。

皮膚に関する質問票の感度と特異度を算出した。アトピー性皮膚炎を判定する上での質問票の特異度は充分高いものの、感度に調査地区間差が認められ質問票の改善の必要性も示唆された。

F. 健康危険情報

本研究は国民の生命、健康に重大な危険影響影響を及ぼすことはない。

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権への出願・登録状況

なし

研究協力者

放射線影響研究所疫学部 部長 児玉和紀

学童の有症率とその関連要因についての研究

分担研究者:常俊義三

(宮崎医科大学名誉教授、産業保健推進センター所長)

研究協力者:島 正之

(千葉大学大学院医学研究院公衆衛生学助教授)

研究要旨

学童のアトピー性皮膚炎の有症率及び有症率を左右する要因(個体因子及び大気汚染を含む環境要因)を明かにすることを目的に大気汚染濃度の異なる宮崎県日向市、千葉県君津市および千葉縣市川市の学童4,960名を対象に「ISAAC」の調査票による症状及び家庭内環境調査、血清中のダニ特異的IgE、非特異的IgE抗体の検査を行った。

調査票の有効回収率は4,660名(回収率94.1%)、有効回答者のうち血液検査受診者は3,797名(検査率81.5%)と高率であった

学童の有症率は一部地域を除きほぼ9~10%であり学年の進行とともに低下する傾向がみられるものの有意なものでなかった

有症率はダニ特異的Ig陽性群及び非特異的IgE抗体250 IU/ml以上の群で高率(有意差あり)であり、個体の素因の有無が有症率を左右する要因であることを明かにした。

調査対象

宮崎県日向市(5小学校)、千葉県君津市(2校)、市川市(3校)の学童を対象(4,960名)に2002年7月から2003年3月にかけて調査を行った。

千葉県君津市(2校)、市川市(3校)の調査は千葉大学医学部公衆衛生学講座の島 正之助教授の協力を得た。

調査方法

調査はそれぞれの地域の教育委員会の協力をえて、対象校に選定した校長、保健主事、養護教諭を対象に調査に関する説明会を開催し、協力を求め、了承を得た後に、各校毎にPTA総会或いは保健委員会を開催し、調査の協力を要請、承諾を得た。

調査は調査票を各学校を介して配布し、記入を求め、日曜日を挟んだ1週間後に回収した。

なお、調査票配布時に調査への協力、血液検査受診の有無に関する承諾書を同封し、承諾した保護者には署名、捺印を依頼し調査票と同時に回収した。

総IgE、ダニ特異的IgE抗体の検査は学校毎に検査日を定め保護者の承諾を得られた学童についてのみ行った。

調査結果及び考察

(1) 調査票の回収率

調査票の有効回収数は4,660名(回収率94.1%)であった。

有効回答者のうち血液検査受診者は3,797名(検査受診率81.5%)であった。

回収率、受診率は地域・学校間に有意な差はみられなかった。

(2) 調査対象地域の大気汚染

調査対象地域の大気汚染濃度を表1に示した。

宮崎県日向市市内には3カ所の大気測定局があるが、いずれの汚染物質も測定局間に大きな差がないため、平均値を示した。

君津市臨海部にあるB、C校は隣接しており、両校の学区の環境に差はみられなかった。

SPM及びNO₂はいずれも宮崎県日向市が最も低く次いで君津市山間部(A)、君津市臨海部(B、C)の順で、市川市が最も高濃度であった。

SO₂はいずれの地域でも環境基準値を大きく下回り地区間の差はみられなかった。

なお、本報告では大気汚染濃度と地域特性を考慮して、宮崎県日向市、千葉県君津市 A地域、君津市BC、市川市の4地域に分け地域間の比較を行っ

表1 対象地域の大气汚染(2000年度年平均値)

地域		SPM(mg/m ³)	NO ₂ (ppm)	NO(ppm)	SO ₂ (ppm)
宮崎県	日向市	0.020	0.007	0.004	0.003
千葉県	君津市A 山間部	0.024	0.010	0.006	0.004
	君津市B,C 臨海部	0.027	0.018	0.008	0.004
	市川A	0.038	0.025	0.017	0.006
	市川B	0.040	0.027	0.018	0.006
	市川C	0.041	0.022	0.015	0.006

た。

(3) 学校・地域別有症率

表2に示したようにアトピー性皮膚炎の有症率を学校別にみると男では3.3%から3.2%、女では3.8%から12.6%と男女とも学校間に差がみられた。

学校別にみると対象数が少ないことによるバラでツキが生じる可能性があること、先に述べたように等に大気汚染及び地域の特性を考慮し地域別に検討した。

表1の調査地域のSPM, NO₂, NO, SO₂の測定結果から日向市(いずれの濃度も環境基準以下)、君津A(日向市とほぼ同等)、君津BC(NO₂:日向に比べ高いが環境基準の下限値を僅かに下回る程度)、市川(SPM, NO, SO₂いずれも他の地域より高い、NO₂は環境基準値の下限値を上回る)の4地域に分け有症率をみると日向(男女計)では10.2%、君津では9.0%、君津BCは5.1%、市川では10.2%と君津BCを除きほぼ同の値を示した。

表2 性・域別アトピー性皮膚炎有症率

府 県	地 域	男		女		計	
		対象数	有症率	対象数	有症率	対象数	有症率
宮崎県	日向A	85	5.9	79	5.1	164	5.5
	日向B	324	10.8	273	7.7	597	9.4
	日向C	154	7.8	132	10.6	286	9.1
	日向D	304	10.9	285	12.6**	589	11.7**
	日向E	272	13.2*	252	9.9	524	11.6**
千葉県	君津A	201	9.0	188	9.0	389	9.0
	君津B	213	9.4	182	3.8	395	6.8
	君津C	240	3.3	227	4.0	467	3.6
	市川A	255	11.0	225	7.1	480	9.2
	市川B	176	8.5	155	11.6	331	10.0
	市川C	203	10.3	235	12.3**	438	11.4
宮崎県	日向	1139	10.6	1021	9.8	2160	10.2**
千葉県	君津A	201	9.0	188	9.0	389	9.0
(再掲)	君津BC	453	6.2	409	3.9	862	5.1
	市川	634	10.1	615	10.2**	1249	10.2**

* P<0.05 ** P<0.01

君津BCの環境測定値がSPM, NO₂, NOはいずれも環境基準値を下回るものの、日向、君津Aよりも高いこと等より大気汚染が学童のアトピー性皮膚炎の有症率を左右する因子でないと考えられ、大気汚染以外の要因が果たす役割が大きいことを示唆する結果を得た。

(4) 学年別有症率

表3に地域・性・学年別有症率を示した。

表に示したように、アトピー性皮膚炎の有症率を全対象男女計で学年別にみると1年生(11.5%)および2年生(9.2%)で高く、3年生以上では多少の増減(8.3~8.7%)があるもののほぼ同率であった。男女、地域別にみてもほぼ同様の結果がみられた。

(5) 学校・地域別血清総IgE値・ダニ特異的IgE値の比較

血液中の総IgE, およびダニ特異的IgEの検査を

行った3,197名の結果について検討した。

地域別の血清総IgE値の累積度数分布, 学校・地域別に血清総IgE幾何平均値、ダニ特異的IgE等の比較を行った。

総IgEは250IU/ml以上の割合、ダニ特異的IgEはクラス2以上のものを陽性とした。

地域別の血清総IgE値の累積度数分布は図1に示したように地域間に大きな差は認められなかった。(1980年~1984年に日向市、大阪市内、大阪府下小学校を対象にした調査とほぼ同様の結果であった。)

表4に示したように総IgEの幾何学的平均値については地域別にみた平均値に差がみられなかった。

ダニ陽性率は男子では市川で最も高く(57.5%), 最も低い君津(44.0%)との間に有意な差(P<0.05)がみられたが、女子(35.6~42.1%), 及び男女計(41.9~49.8%)では地域間に有意な差がみられなかった。

表3 性・学年別アトピー性皮膚炎症状有症率

性 学年	宮崎県日向市		千葉県君津A		千葉県君津BC		千葉県市川市		合 計	
	対象数	有症率	対象数	有症率	対象数	有症率	対象数	有症率	対象数	有症率
1年生	199	14.1	30	16.7	84	13.1	100	11.0	413	13.3*
男 2年生	189	10.6	34	11.8	78	5.1	106	16.0	407	11.1
3年生	202	10.4	36	2.8	74	6.8	81	13.6	393	9.7
4年生	184	9.2	21	0.0	62	4.8	117	8.5	384	7.8
子 5年生	172	9.3	37	16.2	73	4.1	118	5.9	400	8.0
6年生	193	9.8	43	4.7	82	2.4	112	7.1	430	7.2
1年生	193	12.4	32	3.1	73	1.4	96	12.5	394	9.6
女 2年生	159	9.4	24	4.2	63	3.2	98	6.1	344	7.0
3年生	164	6.1	26	7.7	69	2.9	107	10.3	366	6.8
4年生	179	8.4	37	10.8	77	5.2	106	12.3	399	9.0
子 5年生	151	9.9	33	15.2	59	3.4	113	10.6	356	9.6
6年生	175	12.0	36	11.1	68	7.4	95	9.5	374	10.4
1年生	392	13.3	62	9.7	157	7.6	196	11.7	807	11.5
2年生	348	10.1	58	8.6	141	4.3	204	11.3	751	9.2
男 3年生	366	8.5	62	4.8	143	4.9	188	11.7	759	8.3
女 4年生	363	8.8	58	8.9	139	5.0	223	10.3	783	8.4
計 5年生	323	9.6	70	15.7	132	3.8	231	8.2	756	8.7
6年生	368	10.9	79	7.6	150	4.7	207	8.2	804	8.7

* P<0.05

(6)血清総IgE正常群、高値群別及び、ダニ特異的IgE陽性・陰性群別有症率

総IgE値が249 IU/ml以下の群(正常)と250 IU/ml以上の群(高値)に分け、アトピー性皮膚炎の有症率を比較すると、男子では正常群で5.8%、高値群で14.5%と正常群の2.5倍、女子では正常群で5.9%、高値群で17.0%と正常群の2.9倍であり、男女とも総IgE高値群で有症率が高率(P<0.01)であった。

った。

ダニ陽性群と陰性群に分け、アトピー性皮膚炎の有症率を比較すると、男子では陰性群で5.1%、陽性群で12.4%と陰性群の2.4倍、女子では陰性群で5.7%、高値群で13.3%と陰性群の2.3倍であり、男女ともダニ陽性群で有症率が高率(P<0.01)であった(表5)。

表4 学校・地域別血清総IgE値、ダニIgE値の比較

	男総IgE				ダニ		女総IgE				ダニ	
	n	GM(IU/ml)	95%CI	250≥	陽性率	n	GM(IU/ml)	95%CI	250≥	陽性率		
宮崎県日向A	72	87.9	59.3-130.2	30.6	51.4	67	67.7	44.9-102.3	23.9	32.8		
日向B	265	129.4	105.4-158.8	33.6	50.6	212	86.4	68.6-109.0	25.5	40.6		
日向C	123	113.0	83.7-152.7	30.9	48.0	104	85.8	61.6-119.4	26.9	49.0		
日向D	247	131.9	106.7-163.2	38.1	55.1	233	84.1	67.4-104.9	28.3	43.3		
日向E	195	127.1	100.1-161.4	36.4	56.9	182	94.5*	73.6-121.3	26.9	41.6		
千葉県君津A	175	122.9	95.5-158.1	35.4	44.0	164	97.9*	75.2-127.4	32.9	39.6		
君津B	176	167.1*	129.9-214.9	44.9	65.9*	153	63.3	48.2- 83.1	22.2	35.9		
君津C	218	79.6	63.5- 99.8	33.0	45.0	201	52.4	41.3- 66.5	22.4	35.3		
市川A	207	110.4	87.6-139.2	32.4	57.3	191	67.2	52.7- 85.8	22.5	39.8		
市川B	145	131.8	99.9-173.9	39.3	60.7*	130	92.1	68.5-123.7	29.2	50.8		
市川C	153	116.9	89.2-153.1	36.6	54.9	184	54.8	42.7- 70.2	23.9	38.0		
宮崎県 日向	902	123.3	110.3-137.9	34.8	52.9	798	85.6*	76.0- 96.5	26.7	42.1		
千葉県君津A	175	122.9	95.4-158.3	35.8	44.0	164	97.9*	75.2-127.4	32.9	39.6		
君津CB	394	110.9	93.6-131.2	38.3	54.3	354	56.9	47.5- 68.0	22.3	35.6		
市川	505	118.2	101.8-137.2	35.6	57.5*	505	67.7	58.2- 78.6	24.8	42.0		

	計総IgE			ダニ	
	n	GM(IU/ml)	95%CI	250≥	陽性率
宮崎県日向A	139	77.5	58.2-103.3	27.3	42.4
日向B	477	108.1	92.6-126.3	30.0	46.1
日向C	227	99.6	79.6-124.7	29.1	48.5
日向D	480	106.0	90.8-123.7	33.3	49.4
日向E	377	110.1*	92.5-131.1	31.8	49.6
千葉県君津A	339	110.1	91.6-132.3	34.2	41.9
君津B	329	106.4	88.3-128.2	34.3	52.0*
君津C	419	65.2	55.2- 76.9	27.9	40.3
市川A	398	87.0	73.4-103.1	27.6	48.9
市川B	275	111.2*	90.7-136.4	34.5	56.0*
市川C	337	77.3	64.3- 92.9	29.7	45.7
宮崎県 日向	1700	103.9*	95.7-112.8	31.0	47.8
千葉県君津A	339	110.1*	91.6-132.4	34.2	41.9
君津BC	748	80.8	71.4- 91.5	30.7	45.5
市川	1010	89.4	80.4- 99.5	30.2	49.8

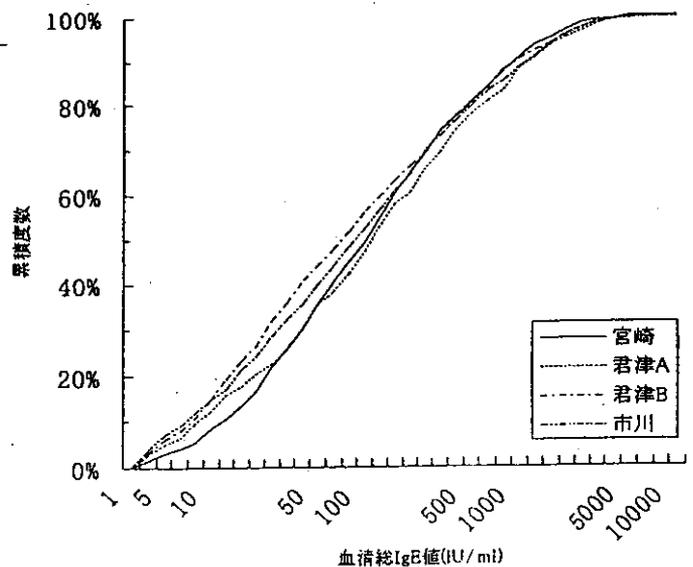


図1 地域別血清総IgE値の累積度数分布

*:P<0.05 GM(IU/ml):幾何平均値 95%CI:95%信頼区間

(7)その他の要因について

表6、7、8にその他の要因の有無別に有症率を比較した。

乳児期の栄養では母乳(10.7%)が混合(9.0%)及び人工(6.9%)より高く(P<0.01)、呼吸器疾患既往群(12.8%)がない群(1.5%)より高く(P<0.01)、両親にアレルギーがある群(11.1%)がない群(5.6%)より高く、加湿器使用群(11.7%)が未使用群(8.2%)より高く(P<0.01)、また空気清浄器使用群(11.4%)が非使用群(8.4%)より高いという結果が得られたが、加湿器、空気清浄器については、アレルギー児がいる家庭では家庭内環境の改善を考慮した結果であるとも考えられる。

その他の要因、食事アレルギーの有無、兄弟姉妹数(1~3、3人以上)、家族の喫煙(なし、母、その他)、居住年数(3年未満、3~6年、6年以上)、家屋構造(鉄筋・鉄骨、木造)、階層(1~2階、2階以上)、建築後の年

数(5年未満、5~20年、20年以上)、最近のリフォーム(あり、なし)、室内暖房(排気型、非排気型、使用せず)、加湿器(寝室、居間・使用、使用せず)、床(たたみ、たたみ+絨毯、板、板+絨毯)、ペット(現在あり、過去にあり、なし)、除湿器(あり、なし)、衣類乾燥機(あり、なし)、カビ(あり、なし)、ドライクリーニング(頻繁に利用、衣替えの時のみ)、白蟻駆除(した、しない)、床ワックス(使用、使用しない)等については有症率に有意な差はみらなかった。

総括

以上の結果から考えるとアトピー性皮膚炎の有症率を左右する主たる要因は総IgE高値群及び、ダニ特異的IgE陽性群によるものであるが、その他の要因についてはさらに検討する必要があると考えられる。

表5 血清総IgE、ダニ特異的IgE別アトピー性皮膚炎有症率

	宮崎県日向市		千葉県君津市A		千葉県君津市BC		千葉県市川市		合 計	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
総IgE										
男子 0-249 IU/ml	587	6.8	113	4.4	243	4.1	325	5.5	1268	5.8
≥250 IU/ml	309	15.5**	62	16.1**	149	9.4*	180	17.8**	700	14.9**
女子 0-249 IU/ml	582	7.2	110	3.6	275	1.1	379	8.2	1346	5.9
≥250 IU/ml	212	16.0**	54	18.5**	79	12.7**	125	20.8**	470	17.0**
計 0-249 IU/ml	1169	7.0	223	4.0	518	2.5	704	7.0	2614	5.9
≥250 IU/ml	521	15.7**	116	17.2**	228	10.5**	305	19.0**	1170	15.7**
ダニ										
男子 陰性	423	6.1	98	3.1	180	3.9	214	5.1	915	5.1
陽性	473	13.1**	77	15.6**	212	8.0	290	13.4**	1052	12.4**
女子 陰性	460	6.3	99	5.1	228	0.9	292	8.9	1079	5.7
陽性	334	14.1**	65	13.8**	126	8.7**	212	14.6*	737	13.3**
計 陰性	883	6.2	197	4.1	408	2.2	506	7.3	1994	5.5
陽性	807	13.5**	142	14.8**	338	8.3**	502	13.9**	1789	12.7**

** : p<0.01 * : p<0.05

表6 要因別アトピー性皮膚炎有症率

	宮崎県日向市		千葉県君津市A		千葉県君津市BC		千葉県市川市		合 計	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
乳児期の栄養法 : 混合	822	9.2	174	9.8	415	5.3	599	11.1	2010	9.0
人工	376	8.0	141	7.1	224	4.5	228	7.5	969	6.9
母乳	904	12.2*	74	10.8	223	5.4	420	10.5	1621	10.7**
呼吸疾患に既往 : なし	1795	9.8	345	7.5	738	4.2	1077	10.1	3955	8.6
あり	365	12.3	44	20.5**	124	10.5**	172	10.5	705	12.1**
アレルギーの既往 : なし	721	2.1	141	1.4	319	0.3	320	1.6	1501	1.5
あり	1439	14.3**	248	13.3**	543	7.9**	929	13.1**	3159	12.8**
両親のアレルギー : なし	827	6.5	152	3.3	305	3.0	366	6.8	1650	5.6
あり	1333	12.5**	237	12.7**	557	6.3**	883	11.6*	3010	11.1**
兄弟姉妹数 : 1-2人	1244	9.6	224	8.5	557	3.9	881	10.1	2906	8.6
3人以上	916	11.0	165	9.7	305	7.2*	368	10.3	1754	10.1
年長兄弟姉妹 : なし	1025	10.1	164	9.1	413	4.2	629	11.4	2231	9.3
1人	721	10.8	144	7.6	316	4.7	459	7.8	1640	8.5
2人以上	414	9.4	81	11.1	133	9.0	161	11.8	789	10.1

** : p<0.01 * : p<0.05

表7 生活環境要因別アトピー性皮膚炎有症率

		宮崎県日向市		千葉県君津市A		千葉県君津市BC		千葉県市川市		合 計	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
家族の喫煙	なし	773	10.7	117	7.7	303	6.3	532	10.7	1725	9.7
	母親のみ	330	11.5	53	22.6**	184	3.3	226	8.4	793	9.5
	その他	1055	9.5	219	6.4	375	5.1	491	10.4	2140	8.6
居住年数	3年未満	468	11.1	22	4.5	162	6.8	266	12.0	918	10.5
	3～6年	459	10.0	58	8.6	184	6.0	315	10.5	1016	9.4
	6年以上	1222	10.1	309	9.4	516	4.3	668	9.3	2715	8.7
家屋構造	鉄骨・鉄筋	521	11.3	12	8.3	218	8.0	691	11.1	1442	10.4*
	木造	1605	9.8	377	9.0	644	4.8	557	9.0	3183	8.5
生活部屋	1～2階	1977	10.3	389	9.0	778	5.3	825	11.2	3969	9.4
	3階以上	141	8.5	—	—	84	3.6	423	8.3	648	7.7
建築後年数	5年未満	423	9.7	48	8.3	168	7.1	231	14.3	870	10.3
	5～10年	936	11.6	163	10.4	429	5.1	674	8.6	2202	9.4
	20年以上	643	8.6	166	7.8	238	3.8	294	10.5	1341	8.1
	不明	158	10.1	12	8.3	27	3.7	50	10.0	247	9.3
最近のリフォーム	なし	1892	9.8	340	9.4	775	5.4	1058	9.8	4065	9.0
	あり	228	12.3	48	6.3	82	2.4	181	11.6	539	10.0
暖房(居間)	排気型	358	10.6	81	3.7	186	5.9	456	10.5	1081	9.3
	非排気型	1618	10.3	308	10.4	675	4.9	786	10.1	3387	9.2
過湿気(居間)	使用	537	12.5	97	15.5*	246	6.1	398	13.1*	1278	11.7**
	非使用	1595	9.5	292	6.8	616	4.7	848	8.8	3351	8.2
床(寝室)	たたみ	1242	10.5	208	8.2	349	4.9	587	10.6	2386	9.5
	たたみ・絨毯	172	12.8	33	12.1	113	3.5	126	7.1	444	8.8
	板	545	9.5	87	13.8	238	6.7	317	10.4	1187	9.5
	板・絨毯	134	10.4	59	3.4	156	4.5	210	10.0	559	7.9
床(居間)	たたみ	697	10.3	163	6.1	154	2.6	211	11.4	1225	9.0
	たたみ・絨毯	251	10.0	44	6.8	124	4.0	135	8.1	554	7.9
	板	605	13.1	102	17.6*	267	7.9	496	10.1	1470	11.4**
	板・絨毯	510	6.9	77	5.2	299	4.7	390	10.0	1276	7.2
ベット	現在あり	763	10.2	226	11.1	345	5.8	370	7.8	1704	8.9
	過去にあり	285	9.8	57	7.0	100	3.0	185	10.8	627	8.8
	なし	1107	10.4	106	5.7	414	5.1	681	11.2	2308	9.4
空気清浄機	使用	473	12.3	96	16.7**	235	8.1*	335	11.0*	1139	11.4**
	非使用	1687	9.7	293	6.5	627	4.0	914	9.8	3521	8.4
除湿器	使用	582	10.3	52	13.5	179	6.1	180	9.4	993	9.6
	非使用	1578	10.2	337	8.3	683	4.8	1069	10.3	3667	9.1
衣類乾燥機	使用	445	9.9	114	8.8	197	4.6	279	9.3	1035	8.6
	非使用	1715	10.3	275	9.1	665	5.3	970	10.4	3625	9.3
カビ	あり	822	10.1	146	5.5	312	5.8	426	9.4	1706	8.7
	なし	1336	10.3	243	11.1	550	4.7	823	10.6	2952	9.4

** : p < 0.01 * : p < 0.05

厚生省科学研究補助金（感覚器障害及び免疫・アレルギー等研究事業）
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

分担研究者 小田嶋 博 国立療養所南福岡病院診療部長

研究要旨

我々は疫学的検討を行なうことによって本研究班の研究目的であるアトピー性皮膚炎の患者数の実態について検討し、また、発症因子に及ぼす環境因子の調査、検討を行なってきた。具体的には、福岡市において経年的にアレルギー疾患に関する調査を行ない、これを分析し、発症に関する因子について出生前、後について検討した。また、増悪、または軽快因子についても検討した。その結果、出生前の因子としては、親のアレルギー疾患の有無が関連し、更に、母親の妊娠中の感染やアレルギー疾患の症状の有無が関連していることが分かった。また出生後にはアレルギーの発症及び予後因子としては血清の IgE 値、ダニの RAST 値などが関連し、更に、血清 IgE は予後を規定する因子でありその具体的な値についても1つの目安を推定した。また、乳児期の上気道感染の罹患はアレルギー疾患の有症率と関連していた。また誕生月とアトピー性皮膚炎の発症率についても一定の関連が見出されたが、これは、上述したように、母親が妊娠中の感染の罹患や、生後の細菌及びウイルス感染の罹患が季節と関連することや、保育環境も感染の機会として重要であることなどが、関与しているものと推定された。また、ウイルス感染時に高濃度に産生される IL-12 は、アレルギー疾患発症に関わっている可能性が示唆された。

研究協力者

野間 剛	北里大学小児科 講師
川野 豊	横浜赤十字病院小児科部長
森川 みき	J R 仙台病院小児科医長
渡辺 美砂	東邦大学病院小児科
大柴 晃洋	東京医科歯科大学医学部小児科
佐伯 敏亮	北里大学小児科
本村知華子	国立療養所南福岡病院小児科
西尾 健	国立療養所南福岡病院小児科

A,研究目的:

アトピー性皮膚炎は他のアレルギー性疾患と同様に近年増加の傾向にあることが報告されている。また、この現象は諸外国においても報告されている。その増加の原因は多岐にわたる因子が複雑に絡み合っているものと推定され、未だ結論は明らかではない。ここでは、この疾患について実際の患者数の実態を把握することと、原因・悪化因子を客観的に把握することを目的としている。我々は福岡市において継続的に疫学調査を行なってきたので、その調査票を分析し現在までの変化また、交絡因子の分析を行なう。中でも小児科は発症を捉え易い時期であるため環境因子に的を絞りながら疫学調査を行なうことにより、個体以外の因子が個体の因子に絡み合い発症・増悪させる状態を明らかにする。

また、我々は、過去の研究から発症の因子として感染の関与が推定されると考えるために、発症に関する感染の影響についても検討する。

新生児のリンパ球は活性化を受ける際、IL12 サイトカインの作用をうけると、Th 2細胞が活性化されて、IL-4、IL-5などの産生が亢進する。アトピー疾患患児ではIL-12

作用選択性異常が存在し、高濃度の IL-12 は IL-4 産生系を誘導し IgE 産生を増強する。従って反復するウイルス感染に罹患した乳幼児では、ウイルス感染食細胞で産生される IL-12 により Th2 系の免疫反応が誘導されアレルギー疾患が発症する可能性が示唆される。ウイルス感染症とアトピー疾患発症との関連を明らかにするため、RSウイルス (RSV) 罹患患児の鼻咽腔及び血清中の IL-12 量を測定し、また、罹患後 1~7ヶ月後の末梢血リンパ球のアレルゲンに対する増殖反応を評価した。

B,対象および方法:

1) 疫学的実態調査

①問診票は、現在、アトピー性皮膚炎に関する新しい問診票を他のグループにおいて検討、作成中であるので、我々は、従来の米国胸部疾患学会肺疾患部門の問診票 (ATS-DLD) または ISSAC の問診票での検討を行った。

②対象

1987年から福岡市の3地区5小学校での小学校1年生の全員と2年生以降については、1年生の時に気道症状を持つ者については症状が消失するまで経過を追って調査し、得られた結果を分析し纏め検討した。

また、1992年度に実施された西日本11県約5万人を対象とした調査についてもアトピー性皮膚炎と関連する環境因子について纏めた。

別に、2000年から3年間、福岡市内、3地区5小学校の児童に対してATS-DLDによって実施された調査についても検討した。

更に仙台、東京、横浜、福岡の各病院を受診した0-2歳児でアレルギー疾患の発症に関する調査を実施した。

2) 発症に関するウイルスの関与についての検討

①日齢20日から月齢24ヶ月までのRSV初感染患児30例(のべ34例)で、診断時アレルギー症状のないIgERASTスコア0の乳幼児を用いた。また、同様に他に呼吸器感染症14例を用いた。

②方法はRSウイルス初感染で入院した4ヶ月から2歳までの患児から採取した鼻咽腔吸引液を生食で2倍に希釈後、また、血清を4倍に希釈後、ELISA法にてIL-12活性を測定した。細胞増殖はpropidium iodideで細胞核を染色後蛍光顕微光度計を用いて測定した。IL-4の産生はダニ抗原を添加培養した単核細胞を3日間培養後、ELISPOT法にて、IL-4産生細胞を算定した。特異IgE産生はダニ抗原で刺激した単核細胞をSCIDマウスに移入し、各週後の血清を採取しERISA法にて測定した。

C. 検討結果:

1) 疫学的実態調査

①福岡市での継続調査のまとめ: アトピー性皮膚炎について1987年から1999年までの有病率は、約20%から16%と減少傾向がみられた。アトピー性皮膚炎寛解は1987年から1995年に掛けてはわずかに増加傾向があった。累積罹患率は1987年から増加傾向にあり1995年度の頂点では40%前後まで達していたがここ数年間は30%以下となっていた。

以上から、アトピー性皮膚炎は小学校においてはここ数年でやや減少の可能性があった。また、有病率、寛解率、累積罹患率は1:1.7、1:1.2、1:1.5でいずれも女子に高率であった。

②西日本11県、約5万人対象の調査でも同様の傾向がみられた。この調査ではアトピー性皮膚炎は男16.49%、女18.07%、全体17.27%。小学校1年生は18.84%6年生は15.45%男女比は1:1.1、減少率は18%。県別では沖縄9.36%から香川2.16%であった。

地域別では都市部18.43%、中間部17.73%、非都市部14.68%であった。

背景因子との関連では喫煙本数、暖房と関連なく、電気冷房群が18.35%とやや高かった。家族歴ではアレルギー一歴のある群の罹患率が高率であり、主要アレルギーのある群は2.2倍であった。

乳児栄養法、既往歴とアトピー性皮膚炎有病率は母乳栄養群18.33%、混合栄養群16.84%、人工栄養群16.60%と母乳栄養群がやや高値。呼吸器疾患の既往ある者23.68%、無いもの16.54%と既往歴のある者の群が高かった。

アトピー性皮膚炎の寛解は男15.40%、女14.13%、1年生16.64%、6年生12.84%で男女比1:0.9、減少率

23%、地域別ではほとんど差がなかった。

③福岡市の小学校1年生の疫学調査対象者460名について誕生月と有病率の関係を検討した。その結果、5、6月と10.11月の誕生者では0-1歳でのアトピー性皮膚炎の発症率が高い傾向を観察した。

仙台、東京、横浜、福岡の調査では、アレルギー疾患の発症は、妊娠中の母乳の感染、アレルギー症状、生後の上気道感染が関与していることが明らかになった。

2) 発症に関するウイルスの関与についての検討

①RSV罹患後の末梢血単核細胞にダニ抗原、卵白アルブミン、 α カゼインの各アレルギーを添加後7日間培養したところリンパ球の増殖を認めた。培養後半の3日間をIL-2を添加して、免疫寛容アレルギーの破綻について検討を加えると、34例中ダニ抗原では19例に(56%)、卵白アルブミンでは16例に(47%)、 α カゼインでは20例に(63%)増殖反応の亢進を認めた。他の感染症では、それぞれ、14%、0%、15%であった。また、健康児では、マイトージェン、Con A添加による反応は感染児と同様に全例に認められたが、アレルギー添加では全例0%であった。

3年間経過観察が必要であった25例のうち、湿疹などのアトピー症状や喘鳴を発症した例は16例に認められたが、このうちダニ抗原で増殖反応が陽性と判断された頻度は69%であった。一方、非発症例は9例であったが、増殖反応陽性頻度は44%であった。

卵白アルブミンでは、発症群で63%、非発症群で22%であり、それぞれ統計学的に有意であった。 α カゼインでは、発症群と非発症群で有意差を認めなかった。これらの頻度に家族歴との相関は認めなかった。

これらの増殖反応は罹患後約1ヶ月で極値を示し、以後減少した。患児の検査時の特異IgEはほとんどの症例で陰性であった。以上から、RSV感染後、ダニ抗原や卵白アルブミンなどの抗原曝露を受けた患児では、これらのアレルギーに反応してTリンパ球が増殖し、T細胞レベルでアレルギー疾患発症に関わっていると考えられた。

一方、これらの患児12例中の血清IL-2値の測定では11例で活性の亢進を認めた。同時に、鼻咽腔吸入液ではIL-12活性は血清中と同等であった。以上からRSV感染初期の患児では気道IL-12の産生は亢進していると考えられた。

IL-12のアトピー疾患発症の関わりを検討するため、アトピー型喘息患児由来の末梢血単核細胞からのIL-4及び特異IgE産生に及ぼす作用について検討を加えた。低濃度のIL-12(0.05ng/ml)添加培養ではIL-4及び特異IgE産生は抑制したが、高濃度のIL-12は(1.10ng/ml)はこれらの産生増強を認めた。

D, 考察:

アトピー性皮膚炎の有病率に関しては、近年、小学生の調査や環境庁の3歳時でのサーベイランスでもやや減少傾向にある。個体側因子として、家族歴があるが、保育の形態、誕生月、男女比、都市化の意味するものは何なのかが今後の検討課題である。また、新しい問診票との整合性も必要である。

誕生月との関連については、我々はすでに外来受診者について分析し、誕生月、外来初診月、血清IgE値、ダニ、卵白のRAST値、鼻汁好酸球との関連などについて検討し報告した。この検討では、アトピー性皮膚炎、喘息は春に生まれた児に少なく、秋に生まれた児に多かった。この傾向はアトピー性皮膚炎で強く認められた。同様の報告はいくつかみられており、秋、冬生まれの群では、早期に症状が現れやすく、春、夏生まれでは症状が現れるのが遅いとの報告もある。我々の報告もこの傾向が認められているが必ずしも一致していない。誕生月との関連は、一般健康児も含めての調査が行ないにくくアトピー性皮膚炎の患者についての検討になり易いが、今回のわれわれの検討は、小学校1年生という一般の小児を対象としており、信頼性の高いものとなっている。この機序として今回の疫学的実態調査からは、出生前後の感染の関与が推定された。また基礎的指標からも同様の結果となった。

E, 結論:

アトピー性皮膚炎は発症が増加していることは明らかであるがその頻度は小児においては平行ないしやや減少の傾向にあった。今後この動きを経過を追って検証して行くことが必要である。

誕生月とアトピー性皮膚炎の発症が関連している理由として、出生前及び出生後の母体、児の感染の合併、アレルギー症状の罹患し易さが関与していると推定された。

(図表:省略)

F, 健康危険情報

今回の我々の検討からは健康危険情報に相当するものは得られなかった。

G, 研究発表

1, 論文発表

(1)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.

(2)Noma T, Yoshizawa I: Interleukin-12 affects

Dermatophagoides farinae(DF)-induced interleukin-4 production by T cell from pediatric patients with mite-sensitive asthma., J Allergy Clin Immunol 103:850-858,1999

(3)西間三馨、小田嶋博:ISAAC(International Study of Asthma and Allergies in Childhood)第I相試験における小児アレルギー疾患の有症率、日本小児アレルギー学会誌、16(3):207-220,2002.

(4)森川みき、小田嶋博、大浦敏博:アレルギー疾患患児)におけるプロフィリン特異IgE抗体についての検討、日小ア誌、15(1):112-117,2001.

(5)小田嶋博:小児喘息における最新疫学事情、Allergy 21st Century, 6:10-12,2001.

(6)野間剛、小田嶋博、他:気管支喘息寛解児の免疫、日本小児アレルギー学会誌、14:121-131,2000.

(7)西尾健、小田嶋博、西間三馨:呼気中NOからみた気道炎症と気道過敏性との関連、日小ア誌、15(1):21-25,2001.

2, 学会発表

(1)森川みき、渡邊美砂、川野豊、佐伯敏亮、野間剛、小田嶋博:生後1年間の病歴とアレルギー疾患の発症に関する検討、第14回日本アレルギー学会春季臨床集大会、2002年3月21-23日、横浜

(2)小田嶋博、気管支喘息の動向と変動要因—疫学的観点から—シンポジウムアレルギー疾患克服への道を探る、第51回日本アレルギー学会総会、福岡、2001年10月29-31日

(3)竹中洋、小田嶋博:アレルギーの疫学—アレルギー疾患の変動と背景因子、第12回日本アレルギー学会春季臨床大会、

(4)小田嶋博:小児気管支喘息の疫学的特徴、5th New Topics of Clinical Immunology & Allergy, 2000年7月20日、大阪

(5)小田嶋博、西間三馨:小児気管支喘息疫学調査におけるNO測定の意味、第42回日本呼吸器学会、2002年4-6日、仙台。

(6)小田嶋博、西尾健、本村知華子、高林明、中尾文也、西間三馨:小児気管支喘息における呼気中NOと血清IgE値、肺機能との関連についての検討、第50回日本アレルギー学会総会、2000年11月30日—12月2日、横浜

(7)本村知華子、小田嶋博、西尾健、中尾文也、岡田賢司、西間三馨:スギ花粉飛散が小児気管支喘息に与える影響、第14回日本アレルギー学会春季臨床集大会、2002年3月21-23日、横浜

H, 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

今回は相当するものは得られなかった。

アトピー性皮膚炎に対するダニ除去の二重盲検試験および悪化因子に関するアンケート調査に関する研究

分担研究者 占部和敬 九州大学医学部皮膚科講師

研究協力者 寺尾 浩 南福岡病院皮膚科部長
野田啓史 浜の町病院皮膚科部長
黒木りえ 徳州会病院皮膚科部長

研究要旨

アトピー性皮膚炎の発症・増悪に関与する物には様々な因子があげられているが、科学的に実証されている物は少ない。本研究ではアトピー性皮膚炎の発症、悪化要因としてあげられている物の中で、ダニに注目し、実際にダニの IgERAST 値が高値である患者を対象に、ダニが最も多く潜んでいると考えられる布団またはベッドのダニの数を減らすことによってアトピー性皮膚炎の皮膚症状、検査値が改善するかどうかを二重盲検試験により検討した。44名の患者の登録し、試験期間6ヵ月後、皮膚チェックノートの回収、各種検査の集計を行ない、脱落例、不適切例を除く38症例を有効症例とし、キーオープンを行ない、防ダニカバーと普通のカバーを使用した患者群間で比較した。その結果、防ダニカバー使用群での6ヵ月後のカバー上のダニの数は著明に少なく (8.74 ± 7.28 匹、コントロール群では 30.3 ± 46.4 匹)、防ダニカバーの有効性が確認された。防ダニカバーによるダニ除去がどの程度アトピー性皮膚炎の症状に関与しているかに関しては、アトピー性皮膚炎の症状の指標となる TARC 値、皮膚のチェックノートによるかゆみの程度、皮膚の状態、睡眠障害の程度に防ダニカバー群とコントロール群に明らかな差は認められなかった。また、分担研究者の玉置邦彦教授が行われている全国的な小学校健診によるアトピー性皮膚炎患者の実態調査において九州地区では、アトピー性皮膚炎の健診のときに同時に発症、悪化に関するアンケート調査を行った。その結果、1年生1128名のうち179名がアトピー性皮膚炎であったが、アトピー性皮膚炎患児の80%以上が2歳までに発症し、気管支喘息とアレルギー性鼻炎の合併が多かった。また、アトピー性皮膚炎でない子供にくらべて家族にアトピー性皮膚炎を有するものが多く、父親に気管支喘息を有するものが多かった。住居の種類、築年数、浄水器の使用、入浴法、クラブ活動などの影響はみられなかった。かゆみの悪化因子として、食物、汗、日光、ストレスの関与がアトピー性皮膚炎でない子供にくらべて有意に認められた。アトピー性皮膚炎患児の父親に気管支喘息の既往が多いこと、食物がかゆみの悪化因子であることが6年生との異なる点であった。

A. 研究目的

アトピー性皮膚炎の発症あるいは悪化に及ぼす因子に関しては、臨床上極めて多種多様の因子が存在、または存在することが推定されているが、その個々の因子が本当に発症、悪化に関与しているか、どの程度関与しているのかははっきりしているものは少ない。5歳以降のアトピー性患者においてはダニ、ハウスダストのIgEが高値の頻度が高いが実際にこれらが皮膚炎の症状にどの程度影響があるのかを検討した研究は少ない。ダニに関して2重盲検試験による検討がなされているのは英国、日本でそれぞれ1報告のみであり、日本での検討ではダニ除去が成功しておらず、満足のいく解答が得られていない。英国の報告(Lancet 347, 15-18, 1996)を基に、今回我々は、アトピー性皮膚炎患者を対象に、2重盲検で、ダニ防護布団カバー、または普通の布団カバーを使用してもらい、ダニ除去がアトピー性皮膚炎の皮疹の改善に有効かどうかの検討を行う。また、その他の発症、悪化に関わる因子の同定のために、分担研究者の玉置邦彦教授が行われている全国的な小学校健診によるアトピー性皮膚炎患者の実態調査において九州地区では、アトピー性皮膚炎の健診のときに同時に発症、悪化に関するアンケート調査を行った。

B. 方法

日本皮膚科学会のアトピー性皮膚炎の定義、診断基準を満たし、原則として8歳以上のダニのIgE RAST高値のアトピー性皮膚炎患者を対象とした。上記の病院の先生及び、分担研究者である小田嶋 博南福岡小児科部長に協力して頂き、九州大学病院皮膚科を併せて5施設で患者の登録を行った。まず患

者に口頭で同意を得、研究に参加して頂いた。評価項目は皮膚症状(6ヵ月毎日、皮膚のチェックノートを患者自身が記載)、ダニ数(患者がほこりを採取し、MBAダニ研究所(岩臨明英所長)にて試験前、6ヵ月後に測定)、IgERIST、IgERAST:ヤケヒョウヒダニ、コナヒョウヒダニ、ハウスダスト(試験前と6ヵ月後)、ケモカイン(試験前、2ヵ月後、4ヵ月後、6ヵ月後)。登録後、帝人株式會社の割付者が割り付けに従い、防ダニ、または防ダニに似せて作製した普通のカバーを患者宅に郵送し、6ヵ月間使用してもらう。6ヵ月後にキーオープンをし、上の項目について群間比較する。また、本班の玉置らの小学生1年生と6年生を対象としたアトピー性皮膚炎の全国実態調査にあわせて、九州地区では、健診を受けた小学生に対してアンケート調査を実施した。アンケートの内容は、他のアレルギー疾患の既往の有無、家族のアレルギー疾患の有無、住まいの種類、築年数、床の状態、飲み水の浄水器の使用、入浴法、入浴時の洗滌剤の種類、クラブ活動参加の有無、痒くなる時の食べ物、汗、日光、掃除、季節、学校での試験、歯の治療、歯の詰め物などの影響、その他痒くなる原因などに及ぶ。

C. 結果、D. 考察、E. 結論

ダニ除去の二重盲検試験に関しては44名の患者の登録し、試験期間6ヵ月後、皮膚チェックノートの回収、各種検査の集計を行ない、脱落例、不適切例を除く38症例を有効症例とし、キーオープンを行ない、防ダニカバーと普通のカバーを使用した患者群間で比較検討した。その結果、防ダニカバー使用群での6ヵ月後のカバー上のダニの数は著明に少なく(8.74±7.28匹、コントロール

群では 30.3±46.4 匹)、防ダニカバーの有効性が確認された。防ダニカバーによるダニ除去がどの程度アトピー性皮膚炎の症状に関与しているかに関しては、アトピー性皮膚炎の症状の指標となる TARC 値、皮膚のチェックノートによるかゆみの程度、皮膚の状態、睡眠障害の程度に防ダニカバー群とコントロール群に明らかな差は認められなかった。布団またはベッドのダニ数を減らしても他の場所のダニ数の影響を受けるのか、ダニ数はアトピー性皮膚炎の症状に直接は関与しないのか、統計学的処理も含めて再検討中である。

アンケート調査に関しては、アトピー性皮膚炎の健診を行なった福岡市の郊外部の小学校 7 校と都市部の小学校 7 校の小学生 1 年生と 6 年生に対して実施した。そのうち郊外部の小学校 6 校の 1 年生、6 年生のアトピー性皮膚炎の患児はそれぞれ 17.7%(449 名中 76 名)、14.4%(312 名中 45 名)、また都市部の小学校 5 校の健診ではそれぞれ 11.9%(352 名中 42 名)、14.2%(237 名中 34 名)であった。アンケート調査に関しては、アトピー性皮膚炎の健診を行なった福岡市の 14 小学校の 1 年生と 6 年生に対して実施した。その結果、1 年生 1128 名のうち 179 名がアトピー性皮膚炎であったが、アトピー性皮膚炎患児の 80%以上が 2 歳までに発症し、気管支喘息とアレルギー性鼻炎の合併が多かった。また、アトピー性皮膚炎でない子供にくらべて家族にアトピー性皮膚炎を有するものが多く、父親に気管支喘息を有するものが多かった。住居の種類、築年数、浄水器の使用、入浴法、クラブ活動などの影響はみられなかった。かゆみの悪化因子として、食物、汗、日光、ストレスの関与がアトピー

性皮膚炎でない子供にくらべて有意に認められた。アトピー性皮膚炎患児の父親に気管支喘息の既往が多いこと、食物がかゆみの悪化因子であることが 6 年生との異なる点であった。

G. 研究発表

1. 総説

占部和敬. アトピー性皮膚炎-福岡市での健診とアンケート調査. 福岡県保険医ニュース. 631:1-9, 2003

占部和敬. アトピー性皮膚炎の疫学. 小児内科 35:101-105, 2003

2. 発表

占部和敬. アトピー性皮膚炎-疫学を中心として-. 倉敷医師会学術講演会. 2002/9/17

占部和敬. アトピー性皮膚炎-福岡市での健診とアンケート調査. 福岡県医師会学術講演会. 2002/11/20

分担研究者：秀 道広 広島大学大学院医歯薬学総合研究科教授

研究協力者：山本昇壯 広島大学名誉教授

研究協力者：田中稔彦 広島大学大学院医歯薬学総合研究科助手

研究協力者：田中暁生 広島大学大学院医歯薬学総合研究科

研究要旨： アトピー性皮膚炎の診断、および病因・悪化因子を解析するためのより有用な検査方法を確立するために、汗に含まれる抗原物質の精製、解析を行った。さらに精製した抗原物質に対する過敏性の程度と臨床的な重症度との相関関係を検討した。その結果、汗の中に含まれる抗原物質は蛋白質成分であり、それは陰イオン交換樹脂カラムに吸着する性質を有していた。また逆相カラムクロマトグラフィーで疎水性の強い画分に溶出され、単一の紫外線吸光度のピークに集約された。精製された抗原物質により多数の健常人あるいはアトピー性皮膚炎患者の末梢血好塩基球からのヒスタミン遊離を検討した。健常人 22 人の末梢血好塩基球からのヒスタミン遊離は 1 例を除いてすべて陰性 ($-0.2 \pm 2.1\%$ (平均 \pm 標準偏差)) であったのに対し、アトピー性皮膚炎患者 36 人中 26 人の好塩基球が 5%以上の遊離を示し、全体での平均値は $19.3 \pm 16.9\%$ であった。Mann Whitney 検定ではアトピー性皮膚炎患者群において有意に高いヒスタミン遊離率を示した ($p < 0.0001$)。また、患者の皮疹の重症度別に精製した抗原物質によるヒスタミン遊離率を検討したところ、軽症群 6 例の平均が 8.6%、中等症群 13 例が 24.6%、重症群 11 例が 22.1%、最重症 6 例が 13.5%であり、皮疹が重症であるほど高いヒスタミン遊離率を示す傾向がみられた。このことから汗の中から精製されたこの抗原物質はアトピー性皮膚炎の病態に深く関わっており、その物質からの回避方法、あるいはその除去法を検討することによって皮疹の

A. 研究目的

アトピー性皮膚炎は何らかの遺伝的背景の上に種々の環境因子が作用することによって皮膚に炎症を生じる疾患である。誘因となりうる環境因子としてはハウスダスト、ダニ、真菌類などが知られているが、発汗も重要かつ普遍的な悪化因子であることが考えられている。しかし汗による皮疹の悪化のメカニズムは不明であり、そのことについて解析がなされた報告は乏しい。これまでに本研究事業において汗に含まれるある物質が、IgE 抗体によって認識される抗原物質となっていることを明らかにした。本年度は汗の採取方法を工夫し、採取した汗からの抗原物質の純化精製、同定を試みると同時に、精製抗原物質に対する反応性を多人数で検討することを目的とした。

B. 研究方法

サウナ浴により健常人より汗を回収し、遠心、フィルター濾過後種々のカラムクロマトグラフィーにて分画した。得られた画分は UV 吸光度によりモニターし、患者末梢血好塩基球画分と 37℃で 40 分間反応させ、遊離されたヒスタミンを測定した。ヒスタミン遊離率は精製抗原によるヒスタミン遊離率から緩衝液によるヒスタミン遊離率を引いた Net histamine release (%) で表現した。種々のカラムクロマトグラフィーによる分画を組み合わせ、最終的に逆相カラムを用いて単一蛋白ピークの UV 吸収パターンを示す活性画分を得た。さらにこの画分を用いて多人数のアトピー性皮膚炎患者の好塩基球と反応させ、ヒスタ

ミン遊離の程度と皮疹の重症度との関係を検討した。重症度分類は厚生科学研究「アトピー性皮膚炎治療ガイドライン」の重症度分類に従い、皮疹の範囲により軽症、中等症、重症、最重症に分類した。末梢血好塩基球からのヒスタミン遊離試験を行った被験者は健常人 22 人（男 11 人、女 11 人）、アトピー性皮膚炎患者 36 人（男 26 人、女 10 人）であった。健常人の平均年齢は 30.5 歳、アトピー性皮膚炎患者の年齢は 27.5 歳であった。

（倫理面への配慮）患者に対しては本研究の意義を口頭、および文書で十分説明し、同意が得られた場合のみ検査を行った。またこの研究は個々の患者の汗に対する過敏性の有無、または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の生活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た。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。この研究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。

C. 研究結果

健常人の汗 250ml を陰イオン交換カラムクロマトグラフィーで分画すると、アトピー性皮膚炎患者の末梢血好塩基球からのヒスタミン遊離活性は 3 つのピークを示した。そのうちの一つの活性は陽イオン交換樹脂カラムに吸着し、その溶出画分を逆相カラムで分画すると単一の紫外線吸光度のピークに一致してヒスタミン遊離が認められた。その画分を一定倍率希釈して健常人 22 人、アトピー性皮膚炎 36 人の末梢血好塩基球と反応させ、ヒスタミン遊離率を測定した。その結果、健常人 22 人の末梢血好塩基球からの精製抗原によるヒスタミン遊離が 5%以上であった者は 1 名だけであり、残りの 21 人はすべてヒスタミン遊離率が 5%以下であった。一方アトピー性皮膚炎患者から採取した末梢血好塩基球を用いると、汗から精製した抗原によるヒスタミン遊離率は 36 人中 26 人で 5%以上を示した。健常人の

好塩基球からのヒスタミン遊離の平均及び標準偏差は $-0.2 \pm 2.1\%$ であったのに対し、アトピー性皮膚炎患者群においては $19.3 \pm 17.0\%$ であり、健常人群と比較して有意に高値であった ($p < 0.0001$) (図 1)。またアトピー性皮膚炎患者の皮疹の重症度別にヒスタミン遊離を見ると、軽症群 6 例の平均が 8.6%、中等症群 13 例が 24.6%、重症群 11 例が 22.1%、最重症 6 例が 13.5%であった。このことから、皮疹の重症度と汗抗原に対するヒスタミン遊離率には若干の相関関係があると考えられた。

D. 考察

アトピー性皮膚炎患者の体内には汗の中の何らかの抗原物質に対する IgE 抗体が存在し、それを介して抗原が真皮内マスト細胞の活性化を惹起しうるものと考えられる。これまで多くの環境因子がアトピー性皮膚炎の悪化因子として認識されているが、それらの抗原物質に対する I 型過敏性は健常人においても認められることが多く、またそれらの抗原に対する接触回避策を行っても必ずしも皮疹の改善には結びつかないことが多いことが知られている。一方汗の抗原物質に対する疾患感受性は高く、多くのアトピー性皮膚炎患者にとっての真に重要な悪化因子である可能性が考えられる。この抗原物質に対する過敏性を調べることにより個々の患者の病勢を正確に把握することが可能となり、またこの抗原物質の物性に応じた回避、抗原除去の方法を検討することにより皮疹の悪化の予防方法を確立することができるものと考えられた。

E. 結論

汗の中の抗原を同定し、その物質に対する IgE 抗体価の測定技術を開発することにより患者の予後予測に役立つ可能性が期待できる。また、抗原物質による減感作療法で免疫寛容を誘導することにより、より根治性の高い治療方法の開発が期待できるものかもしれない。

F. 健康危惧情報

なし

図 1

G. 研究発表

1. 論文発表

① Hide M, Tanaka T, Yamamura Y, Koro O, Yamamoto S. IgE-mediated hypersensitivity against human sweat antigen in patients with atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 82: 335-340, 2002

2. 学会発表

① 田中稔彦、田中暁生、秀道広 アトピー性皮膚炎患者に I 型アレルギー反応を惹起する汗由来抗原の精製の試み 第 52 回日本アレルギー学会総会 平成 14 年 11 月 28 日 横浜

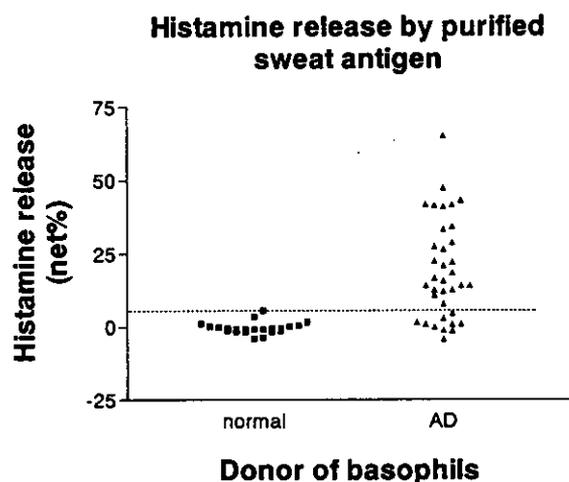
② 田中稔彦、秀道広 I 型アレルギーにおける自己と非自己 第 54 回日本皮膚科学会西部支部学術大会シンポジウム「皮膚アレルギーの今日的な理解」 平成 14 年 11 月 10 日 松江

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他



厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業）
分担研究報告書

アトピー性皮膚炎治療ガイドラインの診療現場における有用性の評価と修正点の検討

分担研究者 山本昇壯 広島大学名誉教授
研究協力者 高路 修 県立広島病院皮膚科部長

研究要旨 わが国では1980年代半ば頃からアトピー性皮膚炎の疾患概念・治療概念に関して混乱が生じはじめ、適切な治療が行なわれず不利益を被る患者も少なくなかった。その状況を改善する目的で厚生省長期慢性疾患総合研究事業・アレルギー総合研究・アトピー性皮膚炎研究班において平成8年から本症の治療ガイドラインの作成を開始した。そして、1999年に「アトピー性皮膚炎治療ガイドライン1999」として公表し、その後新治療法など必要な追加・修正を行いながら、現在2001年度版を経て2002年度版を作成し公表している。本調査は、現在の本症の治療ガイドラインの診療現場における有用性の評価を調査し、その結果を本研究班で得られた本症の有症率、発症・悪化因子に関する情報などと共に治療ガイドラインに反映させ、それによって本症患者のQOLの向上をはかり、保健医療の適切な施行に資することを目的とした。

全国的に皮膚科医、小児科医、内科医計1,000名の医師を対象に、診療現場における本治療ガイドラインの普及状況、利用状況、果たした役割などについてアンケート調査を行なった。その結果、回答者419名中本治療ガイドラインの「内容を知っている」とする回答の割合は3診療科で平均64.0%であった。そのうち、診療の場で本治療ガイドラインを使用する医師の割合は、小児科、内科、皮膚科それぞれ74.5%、61.1%、17.7%であった。また、およそ75%の医師は本治療ガイドラインが本症に関するかつてみられた混乱の鎮静化に寄与したと認識していた。これらの結果は、本治療ガイドラインの目的は診療の現場で概ね達せられているものと思われる。

A. 研究目的

アトピー性皮膚炎の疾患概念および治療概念に関して、わが国では1980年代半ば頃から患者のみならず医師においても大きな混乱が生じはじめ、適切な治療が行なわれず不利益を被る患者も少なくなかった。その状況を改善する目的で、厚生省長期慢性疾患総合研究事業・アレルギー総合研究・アトピー性皮膚炎研究班（主任研究者：山本昇壯）において平成8年から本症の治療ガイドラインの作成の検討を開始した。当時の本症の診療状況から、本治療ガイドラインは本症の診療にたずさわる臨床医を広く対象とすることが確認された。それに基づいて皮膚科医、小児科医、内科医からなる研究協力者を組織し、作成したガイドラインは平成11年に「アトピー性皮膚炎治療ガイドライン1999」として公表した。その後、本研究組織はほぼ同一メンバーによって継続され、新治療法など必要な追加・修正を行い2001年度版を作成した。平成14年度はさらに修正を加え2002年度版を作成した。

当時みられた本症の治療に関する混乱は現在かなり鎮静化しているように思えるが、本症の診療において本治療ガイドラインが果たした役割を検証・評価して、患者の動態、原因・悪化因子の重要度など本研究班によって得られた情報を加えながら治療ガイドラインを改訂していくことはきわめて重要と思われる。本研究は、現在の本症の治療ガイドラインの診療現場における有用性の評価を調査しその結果を治療ガイドラインに反映させ、それによって本症患者のQOLの向上をはかり、保健医療の適切な施行に資することを目的とした。

B. 研究方法

厚生労働科学研究による「アトピー性皮膚炎治療ガイドライン1999-2001」の普及度、有用性の調査
臨床医を対象に、日本皮膚アレルギー学会会員 400名、日本小児アレルギー学会会員 400名、患者相談協力認定・専門内科医（日本アレルギー協会編名簿から）

200名を無作為に抽出し、アンケート票を郵送した。回答は無記名とした。

C. 研究結果

「アトピー性皮膚炎治療ガイドライン」の診療現場における有用性の評価

1. アンケートの質問項目

アンケートの質問内容は、①診療科、②診療形態、③この「治療ガイドライン」の存在を知っているか、内容を理解しているか、④作成目的を理解しているか、⑤内容が作成目的に合致しているか、⑥診療現場で使用したことがあるか、⑦アトピー性皮膚炎に関わる混乱は鎮静化していると思うか、⑧その鎮静化にこのガイドラインが寄与したと思うか、⑨本ガイドラインによって診療の場でみられてきた変化、であった。

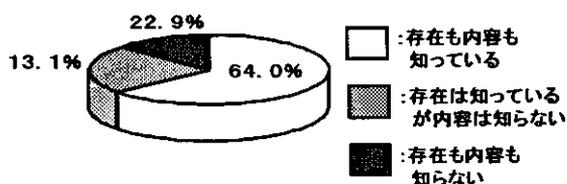
2. アンケートの回答率(回収率)・回答者の診療科・診療形態

計1,000名のアンケート依頼者のうち424名(42.4%) [皮膚科医 43.5%(174/400)、小児科医 41.0%(164/400)、内科医 41.5%(83/200)]から回答が得られた。3名はいずれの診療科にも属さないとの回答であった。その診療形態は全体で開業医57%、勤務医43%であった。回答者が調査対象者の半数をやや下回ったが、3診療科とも回答率はほぼ同等であり、それぞれの診療科の状況を知るうえでは矛盾はないと思われる。また、開業医の割合が過半数であったことは、診療現場での状況を知るうえで妥当と思われる。

3. 治療ガイドラインの普及状況

図1に示すように、本質問項目の回答者419名中本治療ガイドラインの「内容を知っている」とする回答の割合は64.0%であった。そのうち、皮膚科医は74.7%、小児科医は62.6%、内科医は43.9%であった。

図1. アトピー性皮膚炎治療ガイドラインの普及状況



4. 治療ガイドラインの内容の認識

本治療ガイドライン(1999-2001版)の目的は、「本ガイドラインは現在ともすれば混乱しがちなアトピー性皮膚炎の治療に関して、その概要を示すものであって必ずしも個々の治療法の詳細を示すものではない。なお、本ガイドラインはアトピー性皮膚炎の診療にか

かわる臨床医を広く対象として作成されたものである」としている。

治療ガイドラインの内容を知っている回答者のうち、この作成目的を「よく理解している」、「ある程度理解している」、「わからない」とする回答は3診療科平均でそれぞれ40.7%、55.9%、3.3%であった。そのうち、皮膚科医のそれは38.3%、59.4%、2.3%、小児科医のそれは45.1%、49.0%、5.9%、内科医のそれは37.1%、62.9%、0%であった。

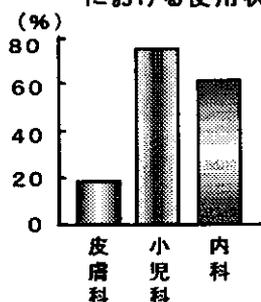
本治療ガイドラインの内容がその作成目的に「合致している」、「合致していない」、「わからない」とする回答は3科平均でそれぞれ68.0%、11.9%、20.1%であった。そのうち、皮膚科医のそれは63.6%、11.4%、25.0%、小児科医のそれは70.2%、13.5%、16.3%、内科医のそれは79.4%、8.8%、11.8%であった。

これらの結果からみると、本治療ガイドラインの内容はその作成目的に矛盾しないと概ね認識されているように思われる。

5. 治療ガイドラインの使用状況

本治療ガイドラインの内容を知っている医師のうち、診療の現場で「使用する」とする回答の割合は3診療科間で差がみられる(図2)。

図2. アトピー性皮膚炎治療ガイドラインの診療現場における使用状況



小児科、内科ではこの治療ガイドラインの内容を知っている医師のそれぞれ74.5%、61.1%が診療の場で使用すると回答しているが、皮膚科で使用すると回答した医師は17.7%に過ぎなかった。これは、皮膚科専門医を対象として日本皮膚科学会の治療ガイドラインが示されていることによるものと思われる。なお、厚生労働科学研究による治療ガイドラインと日本皮膚科学会のそれは、基本的治療概念においては違いはない。

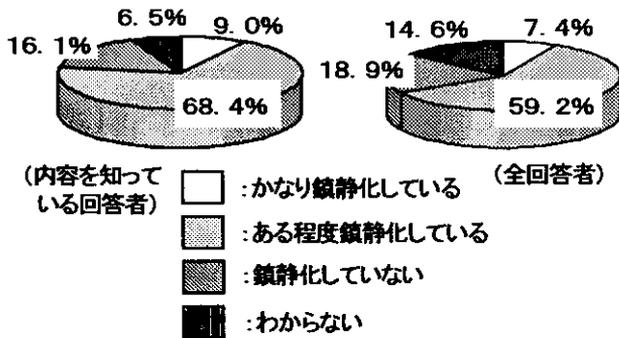
6. アトピー性皮膚炎に関してみられた「混乱」に対する認識

上述のように、わが国においては本症の疾患概念および治療概念において、様々な要因が重なって医師においても患者においても混乱が生じていた。そのよう

な状況下で、当時の厚生省長期慢性疾患総合研究事業において治療ガイドラインの作成が求められた。したがって、本治療ガイドライン作成の目的には、まず本症の基本治療概念を示すことによってその混乱の鎮静化を図り、患者が適切な治療を受けられる環境をつくることであった。

現在、日常診療の場でその「混乱」の鎮静化に対する医師の認識度を票3に示す。

図3. 「混乱」の鎮静化に対する診療現場の認識



本治療ガイドラインの内容を知っている医師の、その「混乱」が「かなり鎮静化している」「ある程度鎮静化している」と認識している割合は合わせて77.4%、アンケート全回答者に対するその割合は66.6%であった。この結果からみる限り、総合的にはかつてみられた診療の場での混乱はある程度鎮静化していると思われる。

7. 「混乱」の鎮静化における治療ガイドラインの役割

本治療ガイドラインは上述したように本症の治療において混乱がみられていた時期に、その鎮静化を目指して1999年に公表されたものであるが、3年が経過した現在その鎮静化に本ガイドラインが寄与したと思うか否か診療現場の認識について訊ねた。

図4. 「混乱」の鎮静化における治療ガイドラインの役割

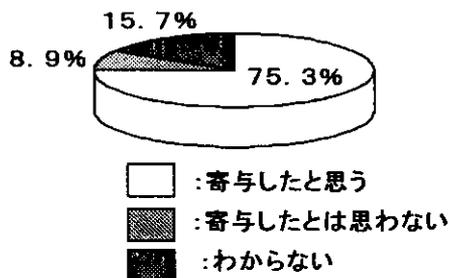


図4に示すように、本治療ガイドラインの内容を知っている医師の約75% (3診療科の平均) から混乱の鎮静化に本ガイドラインが「寄与したと思う」との回答が得られ、「寄与したとは思わない」の回答は8.9%であった。この結果からみると、本治療ガイドラインは概

ね目的とした役割を果たしたものと思われる。

8. 治療ガイドラインによる診療現場の変化(鎮静化の内容)

この治療ガイドラインによって診療現場でみられてきた変化(鎮静化の内容)として、a) 医師の基本的治療概念が統一されてきた(387名)、b) 偏向した情報が少なくなった(257名)、c) 治療に対する患者の理解が得られやすくなった(224名)、d) ステロイド外用薬に対する拒否反応が少なくなった(237名)、e) 発症・悪化因子のとらえ方に偏向が少なくなった(221名)、などが挙げられた。これらの項目は当時の混乱の内容そのものであり、この結果からみると、本治療ガイドラインの有用性は診療現場でかなりの程度認識され、その役割は十分発揮されているものと思われる。

D. 考察

わが国でみられたアトピー性皮膚炎の疾患概念および治療概念に関する混乱は、医療現場のみならず社会問題化の様相を呈し、患者は適切な治療を受け難い状況にあった。この現象はわが国独特のものであったが、この混乱に対処する目的で厚生省長期慢性疾患総合研究事業・アレルギー総合研究・アトピー性皮膚炎研究班において平成8年から治療ガイドラインの作成を開始し、平成11年に「アトピー性皮膚炎治療ガイドライン1999」として公表した。その後、必要な追加・修正を加えながら現在2002年度版を出している。

本治療ガイドラインは通常みられる一般の治療ガイドラインとはその目的がやや異なり、当時雨後の筍のごとく提唱された偏向した治療概念による混乱に対処するために、本症の診療にたずさわる臨床医を広く対象として基本的治療概念を示すことを目的としたものである。当時みられた本症の治療に関する混乱は現在かなり鎮静化しているように思えるが、本治療ガイドラインの公表以来3年が経過した現在、この治療ガイドラインが果たした役割を検証・評価することは重要と思われる。

全国の無作為抽出した皮膚科医、小児科医、内科医、計1,000名のアンケート依頼者から半数近くの回答が得られたが、その割合はどの診療科においてもほぼ同等であった。アンケート回答者のうち、この治療ガイドラインの内容を知っている医師の割合は64% (皮膚科医75%、小児科医63%、内科医44%) であり、このことは本治療ガイドラインは比較的広く普及していることを示唆している。さらに、結果に示したように、本治療ガイドラインの作成目的・内容も理解され、診療現場

において利用されているように思われる。

アンケート結果からみると、現在、日常診療の場において当時みられた本症に関する混乱はある程度鎮静化していると認識されているが、多くの医師によってその鎮静化に本治療ガイドラインは寄与したと認識されている。これらの結果からみると、本治療ガイドラインの有用性は診療現場である程度認識され、その役割は発揮されているものと思われる。今後、本研究班で得られた結果およびその他の情報を客観的に検証しながら、治療のみならず予防・管理も含めたガイドラインの改訂が必要と思われる。

E. 結論

厚生労働科学研究によるアトピー性皮膚炎治療ガイドラインは、診療の現場に比較的普及しており、その有用性も認識されていた。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

1) 山本昇壯: アレルギー疾患治療ガイドラインは治療現場にどのような変化をもたらしたかー皮膚科の立場からー, 第52回日本アレルギー学会総会・特別企画シンポジウム, アレルギー, 51: 804, 2002.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし