

	Q2	76 / 251	30.3%	1.42 (0.95 - 2.13)	
	Q3	56 / 250	22.4%	0.91 (0.60 - 1.40)	
	Q4	64 / 251	25.5%	1.14 (0.76 - 1.73)	0.923
豆類(g)	Q1	72 / 250	28.8%	1	
	Q2	64 / 251	25.5%	0.82 (0.55 - 1.22)	
	Q3	65 / 250	26.0%	0.82 (0.55 - 1.22)	
	Q4	55 / 251	21.9%	0.65 (0.43 - 0.97)	0.049
果実類(g)	Q1	68 / 250	27.2%	1	
	Q2	59 / 251	23.5%	0.81 (0.54 - 1.22)	
	Q3	64 / 250	25.6%	0.90 (0.60 - 1.35)	
	Q4	65 / 251	25.9%	0.94 (0.62 - 1.41)	0.883
緑黄色野菜(g)	Q1	73 / 250	29.2%	1	
	Q2	61 / 251	24.3%	0.73 (0.49 - 1.09)	
	Q3	62 / 250	24.8%	0.72 (0.48 - 1.08)	
	Q4	60 / 251	23.9%	0.65 (0.43 - 0.98)	0.047
その他の野菜(g)	Q1	78 / 250	31.2%	1	
	Q2	62 / 251	24.7%	0.68 (0.45 - 1.01)	
	Q3	58 / 250	23.2%	0.64 (0.43 - 0.96)	
	Q4	58 / 251	23.1%	0.61 (0.41 - 0.92)	0.019
きのこ類(g)	Q1	70 / 250	28.0%	1	
	Q2	67 / 251	26.7%	0.93 (0.62 - 1.38)	
	Q3	73 / 250	29.2%	1.02 (0.69 - 1.52)	
	Q4	46 / 251	18.3%	0.54 (0.35 - 0.82)	0.013
海草類(g)	Q1	64 / 250	25.6%	1	
	Q2	68 / 251	27.1%	1.02 (0.68 - 1.53)	
	Q3	65 / 250	26.0%	0.96 (0.64 - 1.44)	
	Q4	59 / 251	23.5%	0.82 (0.54 - 1.24)	0.327
調味料(g)	Q1	66 / 250	26.4%	1	
	Q2	64 / 251	25.5%	0.97 (0.65 - 1.45)	
	Q3	62 / 250	24.8%	0.93 (0.62 - 1.40)	
	Q4	64 / 251	25.5%	1.01 (0.67 - 1.51)	0.966
酒類(g)	Q1	68 / 250	27.2%	1	
	Q2	55 / 251	21.9%	0.73 (0.48 - 1.11)	
	Q3	56 / 250	22.4%	0.75 (0.50 - 1.13)	
	Q4	77 / 251	30.7%	1.18 (0.80 - 1.75)	0.394
その他の飲料(g)	Q1	54 / 250	21.6%	1	
	Q2	64 / 251	25.5%	1.22 (0.80 - 1.86)	
	Q3	59 / 250	23.6%	1.12 (0.73 - 1.72)	
	Q4	79 / 251	31.5%	1.66 (1.10 - 2.51)	0.027
魚介類(g)	Q1	66 / 250	26.4%	1	
	Q2	75 / 251	29.9%	1.15 (0.77 - 1.71)	
	Q3	59 / 250	23.6%	0.80 (0.53 - 1.21)	
	Q4	56 / 251	22.3%	0.75 (0.49 - 1.14)	0.067
肉類(g)	Q1	57 / 250	22.8%	1	
	Q2	69 / 251	27.5%	1.30 (0.87 - 1.97)	
	Q3	62 / 250	24.8%	1.16 (0.76 - 1.76)	

	Q4	68 / 251	27.1%	1.36 (0.90 - 2.06)	0.231
卵類(g)	Q1	68 / 250	27.2%	1	
	Q2	66 / 251	26.3%	0.96 (0.64 - 1.43)	
	Q3	59 / 250	23.6%	0.82 (0.55 - 1.24)	
	Q4	63 / 251	25.1%	0.92 (0.61 - 1.37)	0.520
乳類(g)	Q1	63 / 250	25.2%	1	
	Q2	70 / 251	27.9%	1.12 (0.75 - 1.68)	
	Q3	64 / 250	25.6%	0.98 (0.65 - 1.48)	
	Q4	59 / 251	23.5%	0.88 (0.58 - 1.34)	0.447
その他の食品(g)	Q1	64 / 250	25.6%	1	
	Q2	60 / 251	23.9%	0.87 (0.58 - 1.31)	
	Q3	57 / 250	22.8%	0.82 (0.54 - 1.25)	
	Q4	75 / 251	29.9%	1.24 (0.83 - 1.85)	0.334
分類不能食品(g)	Q1	73 / 250	29.2%	1	
	Q2	58 / 251	23.1%	0.71 (0.47 - 1.06)	
	Q3	63 / 250	25.2%	0.82 (0.55 - 1.23)	
	Q4	62 / 251	24.7%	0.84 (0.56 - 1.26)	0.555
水(g)	Q1	70 / 250	28.0%	1	
	Q2	60 / 251	23.9%	0.83 (0.56 - 1.25)	
	Q3	53 / 250	21.2%	0.71 (0.47 - 1.07)	
	Q4	73 / 251	29.1%	1.02 (0.69 - 1.51)	0.898
IgE 血清総IgE値	≦170IU/ml	185 / 718	25.8%	1	
	>170IU/ml	71 / 284	25.0%	0.98 (0.71 - 1.34)	
ダニ リビングダニ	-	136 / 509	26.7%	1	
	±	68 / 272	25.0%	0.90 (0.63 - 1.26)	
	+	41 / 161	25.5%	0.89 (0.58 - 1.34)	
	++	11 / 58	19.0%	0.61 (0.29 - 1.19)	
寝室ふとんダニ	-	113 / 434	26.0%	1	
	±	82 / 297	27.6%	1.05 (0.74 - 1.47)	
	+	40 / 196	20.4%	0.70 (0.46 - 1.05)	
	++	21 / 73	28.8%	1.15 (0.65 - 2.00)	
24時間パッシブチューブ測定					
ホルムアルデヒド暴露	40ppb未満	211 / 825	25.6%	1	
	40ppb以上	45 / 177	25.4%	0.94 (0.63 - 1.37)	
二酸化窒素暴露	30ppb未満	142 / 589	24.1%	1	
	30ppb以上	114 / 413	27.6%	1.30 (0.93 - 1.81)	

注意1: オッズ比は、年齢(30歳未満と30歳以上)と季節(春、夏、秋、冬)を補正。

注意2: 各食事要因は残差法により総エネルギー摂取を補正。

厚生労働科学研究費補助金（がん予防等健康科学総合研究事業）
分担研究報告書

アトピー性皮膚炎の診断基準に関する研究

分担研究者	大矢幸弘	国立成育医療センター第一専門診療部アレルギー科医長
	三宅吉博	福岡大学医学部講師
	廣田良夫	大阪市立大学大学院医学研究科教授
研究協力者	野村伊知郎	国立成育医療センター第一専門診療部アレルギー科医師
	須田友子	国立成育医療センター第一専門診療部アレルギー科医師
	成田雅美	国立成育医療センター第一専門診療部アレルギー科医師
	赤司賢一	国立成育医療センター第一専門診療部アレルギー科医師
	明石真幸	国立成育医療センター第一専門診療部アレルギー科医師
	小嶋なみ子	国立成育医療センター第一専門診療部アレルギー科心理士
	松本美江子	国立成育医療センター第一専門診療部アレルギー科心理士

研究要旨 疫学研究に適したアトピー性皮膚炎の診断基準が日本にはなかったため、ISAAC 調査票の日本語版を作成し、逆翻訳を原著者にチェックしてもらいその翻訳妥当性を確認した。さらに、その調査票の基準関連妥当性を検証するために、1歳から6歳の保育園児を対象に調査を行った。比較するアトピー性皮膚炎の診断基準としては Hywel Williams らの The UK Working Party's diagnostic criteria および日本皮膚科学会の診断基準を用いた。ISAAC でアトピー性皮膚炎と診断陽性となったものは 29%で、UK Working Party の基準を用いたときの 21%および日本皮膚科学会の基準を用いたときの 24%に比べて高かった。しかし、感度と特異度は UK Working Party の診断基準との比較では 96%と 89%、日本皮膚科学会の診断基準との比較ではそれぞれ 76%と 86%と高かった。一方、医師からアトピー性皮膚炎と診断されたかどうかを質問票で調べた場合の感度と特異度は UK Working Party との比較で 59%と 66%、日本皮膚科学会との比較で 53%と 66%であり、かなり低い数値であった。したがって、ISAAC 調査票は質問票による疫学調査の診断基準としては優れた基準関連妥当性を有すると思われる。

A. 研究目的

アトピー性皮膚炎の有症率に関する疫学研究はもちろん、その発症増悪に影響を与える因子を因果推論する出生コホート研究においても、妥当性のある診断基準を用いる必要がある。本研究班はアレルギー疾患発症の因果推論を行うことを研究目的の一つとしている出生コ

ホート研究であり、調査に用いる診断基準の選択は重要な課題である。そこで、内外のアトピー性皮膚炎に関する診断基準を網羅的に検索したところ、欧州ではいち早くコ克蘭スキングループの Professor Hywel C Williams らによって、疫学研究に使用可能な診断基準（The UK Working Party's Diagnostic Criteria for

Atopic Dermatitis) が 1994 年に作成されたことが判明した。この UK Working Party の診断基準の約 1 年前に作成された ISAAC (International Study of Asthma and Allergy in Childhood) 調査票のアトピー性皮膚炎の質問項目には UK Working Party の診断基準が盛り込まれている。UK Working Party の診断基準を用いるときには、研究者が患者に問診と診察をすることを想定しており、それまでの診断基準の標準的存在であった Hanifin & Rajka の診断基準に比べればかなり簡略化したものではあるが、それでも湿疹部位、種類や程度を鑑別する訓練を必要とする。一方、ISAAC の調査では、研究者が調査対象を診察する必要はなく、調査票の回答のみから有症率を測定することができる。大規模な疫学調査を行うには後者のほうが有利であるが、原版は英語であるため、日本語版の翻訳妥当性を検証する開発研究から着手する必要がある。そこで、本研究では、日本語版の翻訳妥当性とそれを用いた場合の基準関連妥当性について UK Working Party の診断基準および日本皮膚科学会の診断基準との比較によってその性能を明らかにすることにした。

B. 研究方法

まず、ISAAC の Phase I から Phase III までのプロトコルを入手し、ISAAC で使用された質問表のアトピー性皮膚炎の章を日本語に三宅と大矢が翻訳した。国立成育医療センターアレルギー科に通院中の患者の養育者や一般の人々に見せてわかりにくい部分を原版の意図を損なわない範囲で修正し一次日本語版を作成した。これを 2 名のバイリンガル (1 名は日本に留学中の英国人医師で日本語検定一級の合格者、もう一名は英国に中学生から大学生のときまで在住したプロの日本人翻訳家) が逆翻

訳し、ISAAC 調査票および UK Working Party の基準の原著者である Nottingham 大学 Queens Medical Centre の Professor Hywel Williams がチェックをした。彼のコメントに従って、翻訳と逆翻訳を繰り返し、原版の意味をほぼ再現できると思われる邦訳を採用した。次に ISAAC 調査票日本語版を用いて東京都杉並区の 10 箇所の保育園にて調査を行った。ISAAC 調査票に 2 つの項目を追加した質問表と皮膚に外用剤を塗布している部分を描きいれる図を園児の保護者に配布し、この調査に同意の得られたものだけ調査票を回収し、保育園を訪問して診察を行った。保育園では保母と保健士 (看護師) が診察に立会い、診断に必要な情報 (その他のアレルギー疾患の有無や日常の皮膚状態など) が不足していた一部の子どもに関しては情報を補ってもらった。

アトピー性皮膚炎と判断する基準としては ISAAC 調査票で 1 の項目だけ「はい」と答えたものを採用すると感度が高くなること (91-100%) はわかっているが特異度が低い (44-48%) ため、3 までの項目に「はい」と答えたものを採用した (原版の感度は 92-94%、特異度は 81-96%)。基準関連妥当性に使用した UK Working Party の診断基準および日本皮膚科学会の診断基準を併せて下記に記す。

1) ISAAC 調査票 (湿疹) 日本語版

(1) あなたのお子さまは、今までに 6 ヶ月以上、出たり消えたりするかゆみを伴った皮疹 (ひしん) がありましたか。

1. はい 2. いいえ
もし、「いいえ」と答えた場合は、質問 (7) にお進みください。

(2) このかゆみを伴った皮疹 (ひしん) は最

近12ヶ月のあいだのいずれかの時期
にありましたか。

1. はい 2. いいえ

もし、「いいえ」と答えた場合は、質問(7)
にお進みください。

(3) このかゆみを伴った皮疹(ひしん)は下
記のいずれかの箇所(かしよ)にみられ
ましたか。

肘(ひじ)の内側 膝(ひざ)の裏側 足
首の前面 おしりの下 首や耳や眼のま
わり

1. はい 2. いいえ

(4) この痒みを伴った皮疹(ひしん)は何歳
のときに初めてできましたか。

1. 2歳になる前 2. 2~4歳
3. 5歳以降

(5) この皮疹(ひしん)は最近12ヶ月のあ
いだのいずれかの時期に、完全に治った
ことがありますか。

1. はい 2. いいえ

(6) 最近12ヶ月のあいだに、平均してどの
くらいの頻度で、あなたのお子さまは、
このかゆみを伴った皮疹(ひしん)のため
に、夜間起きていることがありましたか

1. 最近12ヶ月間は全くない
2. 1週間に1晩より少ない
3. 1週間に1晩かそれ以上

(7) あなたのお子さまは今までに湿疹ができた
ことがありますか

1. はい 2. いいえ

以上の ISAAC 質問項目のほかに、参考のため
に次の項目を追加した。

(8) あなたのお子様は今までに医師からア
トピー性皮膚炎と診断されたことがありま
すか

1. ありません 2. あります 3. .
診断されたことはないが、湿疹の治療は
受けた

(9) あなたのお子様は現在皮膚の治療を
していますか(病院に限らず民間療法も
含めて)

1. はい 2. いいえ

(10) 1. はい とお答えの方は別紙に外用剤
を塗布している皮膚の部位をお示しくだ
さい。

2) The UK Working Party's diagnostic
criteria

The child must have:

An itchy skin condition in the last 12 months

Plus three or more of:

1. Onset below the age of two*
2. History of flexural involvement
3. History of a generally dry skin
4. Personal history of other atopic disease**
5. Visible flexural dermatitis as per
photographic protocol

*not used in children under four years of age.

**In children aged under four years, history
of atopic disease in a first-degree relative
may be included.

3) 日本皮膚科学会の「アトピー性皮膚炎の定義・診断基準」

1. 掻痒

2. 特徴的皮疹と分布

① 皮疹は湿疹病変

- ・ 急性病変：紅斑、湿潤性紅斑、丘疹、漿液性丘疹、鱗屑、痂皮
- ・ 慢性病変：湿潤性紅斑・苔癬化病変、痒疹、鱗屑、痂皮

② 分布

- ・ 左右対側性 好発部位：前額、眼囲、口囲・口唇、耳介周囲、頸部、四肢関節部、体幹
- ・ 参考となる年齢による特徴
乳児期：頭、顔にはじまりしばしば体幹、四肢に下降。
幼少児期：頸部、四肢屈曲部の病変。
思春期・成人期：上半身（顔、頸、胸、背）に皮疹が強い傾向。

3. 慢性・反復性経過（しばしば新旧の皮疹が混在する）：乳児では2ヶ月以上、その他では6ヶ月以上を慢性とする。

上記1, 2, および3の項目を満たすものを、症状の軽重を問わずアトピー性皮膚炎とする。そのほかは急性あるいは慢性の湿疹とし、経過を参考にして診断する。

除外すべき診断

- ・ 接触皮膚炎
- ・ 脂漏性皮膚炎
- ・ 単純性痒疹
- ・ 疥癬
- ・ 汗疹
- ・ 魚鱗癬
- ・ 皮脂欠乏性湿疹
- ・ 手湿疹（アトピー性皮膚炎以外の手湿

疹を除外するため）

C. 研究結果および考察

I. 1歳未満の乳児の診断基準に関して

上述した3つの診断基準のうち、ISAACおよびUK Working Partyの基準では1歳未満の乳児のアトピー性皮膚炎は診断できない。日本皮膚科学会の診断基準のみが、乳児の場合には2ヶ月以上の慢性・反復性の経過があれば診断できることになっている。しかし、疫学研究に向く診断基準ではないため、今回の調査では4ヶ月健診における乳児のアトピー性皮膚炎の診断は不可能であるとし、2ヶ月以上続く痒い湿疹を有するものを乳児湿疹と定義し症例群として組み入れることにした。

II. 1歳以上の乳幼児のアトピー性皮膚炎の診断基準に関して

東京都杉並区の保育園10施設806名を対象に行った調査の回答者は641名（男児349名、女児292名、平均4歳1ヶ月、最小1歳、最高6歳）で回収率は80%であった。診察に訪問した二次調査では76名が欠席または早退で不在だったため、全データが得られたのは565名（対象の70%）であった。

質問票の各項に対する回答を下記にまとめた。

問1. (641名が対象)

あり 254名(39.6%) なし 383名(59.8%)
不明・無記入 4名(0.6%)

問2. (254名が対象)

あり 234名(92.1%) なし 17名(6.7%)
不明・無記入 3名(1.2%)

問3. (234名)

はい 192名(82.1%) いいえ 42名(17.9%)

問4.

2歳前 1179名(76.5%) 2~4歳 51名(21.7%)
5歳以降 2名(0.9%)
不明・無記入 2名(0.9%)

問5.

はい 119名(50.9%) いいえ 114名(48.7%)
不明・無記入 1名(0.4%)

問6

睡眠障害なし 129名(55.1%) 多少あり 90名(29.9%)
あり 34名(14.6%)
不明・無記入 1名(0.4%)

問7 (641名が対象)

あり 511名(79.7%) なし 114名(17.8%)
不明・無記入 16名(2.5%)

問8

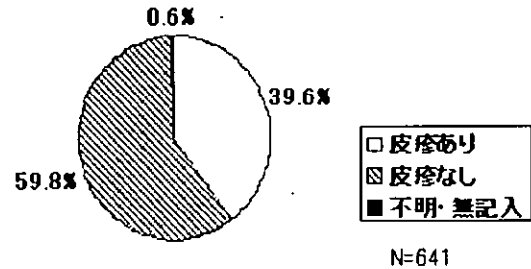
なし 349名(54.4%) あり 131名(20.4%)
治療のみ 151名(23.6%)
不明・無記入 10名(1.6%)

問9

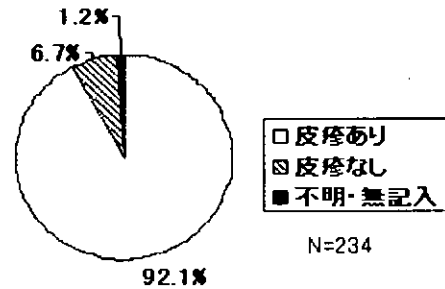
治療中 279名(43.5%) 治療なし 354名(55.2%)
不明・無記入 8名(1.3%)

ISAAC調査票の第一問の陽性者は40%、第7問の今までに湿疹ができた子どもに至っては80%、そして医師からアトピー性皮膚炎と診断を受けたか湿疹の治療を受けたことのある子どもは44%にものぼり、東京区部ではいかに多くの子どもたちが湿疹病変を経験しているかが判明した。

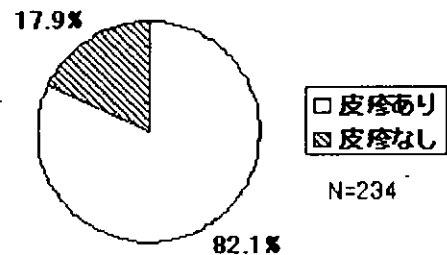
Q1. 皮疹の有無(6ヶ月以上)



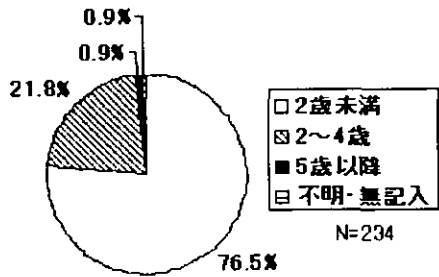
Q2. 皮疹の有無(最近1年間)



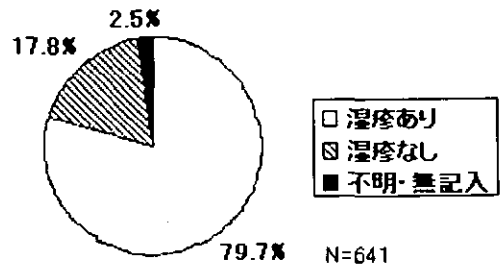
Q3. 特定の箇所における皮疹の有無



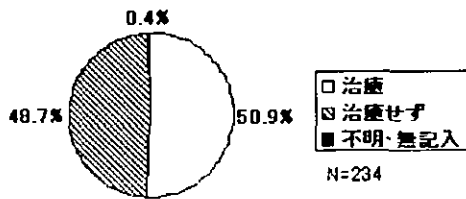
Q4. 皮疹出現時期



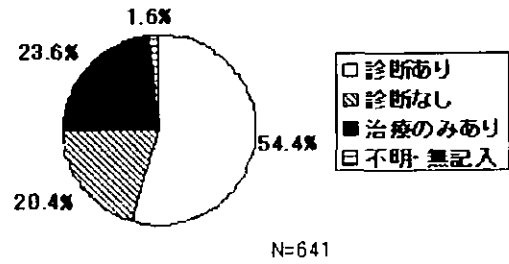
Q7. 湿疹の出現の有無



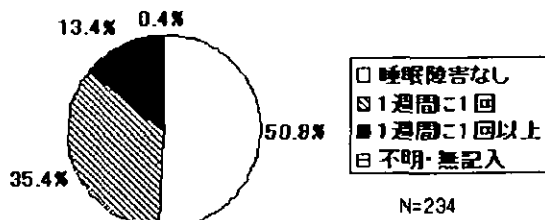
Q5. 皮疹の治癒



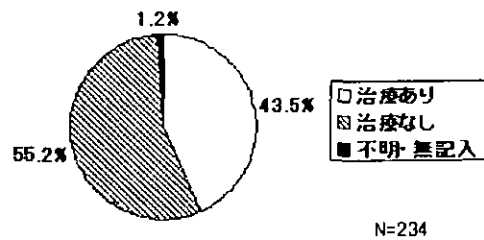
Q8. 診断の有無



Q6. 睡眠障害



Q9. 皮膚の治療の有無



ISAAC 調査票と日本皮膚科学会診断基準および UK Working Party の診断基準との比較

	日皮陽性	日皮陰性	
ISAAC 陽性	103	60	163
ISAAC 陰性	32	370	402
	135	430	565

	UK 陽性	UK 陰性	
ISAAC 陽性	117	45	162
ISAAC 陰性	5	398	403
	122	443	565

	診断なし	診断あり	治療のみ	
ISAAC 陽性	26	84	46	156
ISAAC 陰性	278	33	88	399
	304	117	134	555

不明 10 名（調査用紙の記載なし）

	日皮陽性	日皮陰性	
診断あり	70	47	117
診断なし	26	278	304
治療のみ	35	99	134
	131	424	555

不明 10 名（調査用紙の記載なし）

	UK 陽性	UK 陰性	
診断あり	69	48	117
診断なし	17	287	304
治療のみ	31	103	134
	117	438	555

不明 10 名（調査用紙の記載なし）

ISAAC 調査票の第 1 問から第 3 問までが全て陽性の子どもは調査票への回答が得られた 641 名中 192 名で 30%であったが、実際に診察を行った 565 名中では 163 名が陽性で 29%であった。UK Working Party の基準でアトピー性皮膚炎と診断できたものは 555 名中 117 名で 21%、日本皮膚科学会の基準でアトピー性皮膚炎と診断できたものは 555 名中 131 名で 24%であった。ちなみに医師からアトピー性皮膚炎と診断を受けたことのあるものは 21%であり、診断はされていないが湿疹の治療を受けたことのあるものは 24%であった。アトピー性皮膚炎に関心のある人のほうが調査に協力的であるかもしれないので高めの数値が出ている可能性は否定できないが、サンプルバイアスを考慮しても、回収率が 80%と高いため少なくとも ISAAC の基準で 24%以上はアトピー性皮膚炎に罹患していることになる。

ISAAC 調査票陽性者の感度と特異度は UK Working Party の診断基準を標準とした場合それぞれ 96%と 89%で、日本皮膚科学会の診断基準を標準とした場合はそれぞれ 76%と 86%であった。ISAAC 調査票が UK Working Party の基準との相関が高いのは当然と思われるが、日本皮膚科学会の基準との間の特異度が高いことから、1 歳から 6 歳の小児アトピー性皮膚炎の診断鑑別力に優れた指標であることがわかる。

調査票で医師にアトピー性皮膚炎と診断された子どもの感度と特異度は、UK Working Party の診断基準を標準とした場合それぞれ 59%と 66%で、日本皮膚科学会の診断基準を標準とした場合はそれぞれ 53%と 66%であった。このばあい、診断はされていないが湿疹の治療を受けたものも診断されたものに含めてアトピー性皮膚炎として扱った場合は感度が上昇し UK Working Party の診断基準を標準とした

場合は 85%で、日本皮膚科学会の診断基準を標準とした場合は 80%であった。ただし、この指標では特異度が 66%しかなく、有病率が 45%にも達する。

このように、患者が医師から診断されているかどうかを質問票や問診で調査した場合は感度も特異度も ISAAC の調査票を用いた場合に比べて低くなっており、診断ありと治療有りをあわせた場合は感度が上昇するが、特異度は低いままである。日本では医師の診断は個々の医師の差が非常に大きいため、このような現象が生じるものと思われる。したがって、疫学調査をする場合の診断基準としては患者が受診した医師の診断を採用するよりも ISAAC 調査票による症状調査を行ったほうがより正確な診断ができることをこの調査結果は示している。

D. 結論

1 歳児から 6 歳児を対象に行ったアトピー性皮膚炎の診断基準の妥当性に関する研究で、ISAAC 調査票日本語版は UK Working Party や日本皮膚科学会の診断基準よりも高い有病率を示したが、医師の診断や治療状況を問診しただけの調査よりも、高い感度と特異度を示し、疫学調査を行う際のアトピー性皮膚炎の診断基準として採用するのに適当であると思われる。

参考資料

1. ISAAC(International Study of Asthma and Allergies in Childhood) Manual. December 1993. Phase II Module May 1998. Phase III Manual July 2000.
2. The UK working party's diagnostic criteria for atopic dermatitis. I .Derivation of a minimum set of discriminators for atopic dermatitis.

Williams HC, Burney PGJ, Hay RJ, et.al
British Journal of Dermatology
131:383-396, 1994

3. SO HOW DO I DEFINE ATOPIC ECZEMA. A practical manual for researchers wishing to define atopic eczema. Hywel C Williams, November 1996.
4. 日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎治療ガイドライン 2004 改訂版 日本皮膚科学会、アトピー性皮膚炎ガイドライン改訂委員会、古江増隆、古川福実、秀道広、竹原和彦 日本皮膚科学会誌 114:135-142,2004
5. Williams, H., C. Robertson, et al. (1999). "Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the International Study of Asthma and Allergies in Childhood." *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 103(1 Pt 1): 125-38.

室内空气中ホルムアルデヒド、二酸化窒素、（準）揮発性有機化合物
曝露の乳児湿疹への影響
（コホート内症例対照研究解析結果）

分担研究者 松永 一朗 大阪府立公衆衛生研究所主任研究員
吉田 俊明 大阪府立公衆衛生研究所主任研究員
大矢 幸弘 国立成育医療センター第一専門診療部アレルギー科医長
三宅 吉博 福岡大学医学部講師
廣田 良夫 大阪市立大学大学院医学研究科教授

研究要旨 乳児（5-11月齢）におけるコホート内症例対照研究の解析結果（症例40名、対照64名）を報告する。アウトカムは乳児湿疹（今までに2ヶ月間以上続くかゆい湿疹があった）とした。ホルムアルデヒド、二酸化窒素、揮発性有機化合物（脂肪族、芳香族、ハロカーボン類、テルペン類、エステル類、カルボニル類、ブタノール、39種の総計）及び準揮発性有機化合物（リン酸エステル類、フタル酸エステル類、S-421、アジピン酸ジ・2-エチルヘキシル）曝露と乳児湿疹との間に統計学的に有意な関連は認められなかった。男子は女子に比較して有意にリスクが高かった（オッズ比：2.83 [1.21-6.62]）。

A. 研究目的

アレルギー疾患のリスク要因として、食事、喫煙などいろいろな因子が指摘されているが、未だ結論は得られていない。今回、大阪母子保健コホート研究において、コホート内症例対照研究を行い、出生児の乳児湿疹と室内環境化学物質濃度との関連について調査した。

B. 研究方法

1) 研究デザイン

コホート内症例対照研究

2) 対象者

寝屋川市在住の大阪母子保健コホート研究参加妊婦からの出生児で、5-11月齢の乳児。

3) 調査期間

平成15年5月～平成16年1月。

4) 調査方法

寝屋川市に在住し大阪母子保健コホート研

究に参加している出産婦に、「お子さんの湿疹についての質問票」（参照1）を自宅に郵送した。対象者は自宅で回答し、研究事務局に返送した。研究事務局は記入不備を電話で問い合わせた。質問紙回答内容から症例候補と対照候補を選び、自宅での室内環境測定を電話で依頼した。室内濃度指針値が定められているホルムアルデヒド、揮発性有機化合物6物質、準揮発性有機化合物5物質、計12物質の測定結果を対象者に郵送で返却した。

5) 測定方法

ホルムアルデヒド（HCHO）と二酸化窒素（NO₂）はパッシブサンプラー/分光光度計法、揮発性有機化合物（VOC）は活性炭管-溶媒脱着/GC/MS法、準揮発性有機化合物（SVOC）は石英濾紙・Emporeディスク-溶媒脱着/GC/MS法により測定した。子供部屋の室内環境化学物質濃度はすべて24時間平均濃度を測

定した。

6) 解析方法

自宅での室内環境測定を受諾した症例(40名)、対照(64名)計104名のデータを用いた。

症例群:今までに2ヶ月間以上続くかゆい湿疹があった、乳児。

対照群:①今までに2ヶ月間以上続くかゆい湿疹がない、②皮膚は全体的に乾燥肌になったことがない、③医師からアトピー性皮膚炎あるいは湿疹があるといわれたことがない、④現在、外用薬、内服薬、制限食などの治療をしていない、をすべて満たす乳児。

曝露要因: HCHO濃度とNO₂濃度は単独で解析した。VOCについては、測定した39物質の濃度を以下の8つにまとめて解析した。①脂肪族濃度:ヘキサン、2,4-ジメチルペンタン、2,2,4-トリメチルペンタン、ヘプタン、オクタン、ノナン、デカン、ウンデカン、ドデカン、トリデカン、テトラデカンの11種の合計濃度、②芳香族濃度:ベンゼン、トルエン、エチルベンゼン、m,p-キシレン、スチレン、o-キシレン、1,3,5-トリメチルベンゼン、1,2,4-トリメチルベンゼン、1,2,3-トリメチルベンゼン、1,2,4,5-テトラメチルベンゼンの10種の合計濃度、③ハロカーボン類濃度:クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、1,1,1-トリクロロエタン、四塩化炭素、1,2-ジクロロプロパン、トリクロロエチレン、クロロジプロモメタン、テトラクロロエチレン、p-ジクロロベンゼンの9種の合計濃度、④テルペン類: α -ピネンとリモネンの合計濃度、⑤エステル類濃度:酢酸エチルと酢酸ブチルの合計濃度、⑥カルボニル類濃度:メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、ノナナール、デカナールの4種の合計濃度、⑦ブタノール濃度、⑧トータルVOC(Total-VOCs)濃度:39種のVOCの合計濃度。SVOCについては、測定した39種の内、12種が半数以上の家庭で検出され、今回は、その12種を以下の4つにまとめて解析した。①リン酸エステル類濃度:リン酸トリエチル、リン酸トリブチル、リン酸トリス2-クロロエチル、リン酸トリフェニルの4種の合計濃度、②フタル酸エステル類濃度:フ

タル酸ジメチル、フタル酸ジエチル、フタル酸ジイソブチル、フタル酸ジ-n-ブチル、フタル酸ブチルベンジル、フタル酸ジ-2-エチルヘキシルの6種の合計濃度、③オクタクロロジプロピルエーテル(S-421)濃度、④アジピン酸ジ-2-エチルヘキシル濃度。

統計解析:ロジスティック回帰モデルを用いて、オッズ比(OR)と95%信頼区間(95%CI)を求めた。同時に、Trend検定を行った。各化学物質濃度はそれぞれ3分割した。季節(春、夏、秋、冬)の影響はダミー変数をモデルに組み込むことにより調整した。計算にはSAS ver. 8.2を使用した。

C. 研究結果

1) 質問紙回答と測定受諾(表1)

質問紙は平成15年の5月末、8月末、10月末の3回に分けて発送した。計327名に発送し、320名(98%)から回答を得た。320名の内、症例候補は61名(19%)、対照候補は159名(50%)、その他100名(31%)であった。症例候補61名の内、測定受諾は40名(66%)であり、対照候補159名の内、測定受諾は64名(40%)であった。

2) 室内環境化学物質濃度

HCHO、NO₂、VOC濃度の平均値、中央値、範囲を表2に示し、SVOC濃度の平均値、中央値、範囲を表3に示した。VOC No.とSVOC No.はそれぞれガスクロマトグラフィーにおける保持時間の順である。39種のVOCの内、33種はすべての家から検出され、残りの6種も半数以上の家から検出された。一方、SVOCは39種の内、12種が半数以上の家から検出されたにすぎず、6種はすべての家で検出されなかった。

測定した化学物質の内、室内濃度指針値が定められているのは(単位は $\mu\text{g}/\text{m}^3$)、HCHO(100)、トルエン(260)、エチルベンゼン(3800)、キシレン(870)、スチレン(220)、p-ジクロロベンゼン(240)、テトラデカン(330)、フタル酸ジブチル(220)、フタル酸ジ-2-エチルヘキシル(120)、クロルピリホス(1 小児:0.1)、ダ

イアジノン (0.29)、フェノブカルブ (33) である。今回測定した化学物質の中で、室内濃度指針値を超えていたのは、p-ジクロロベンゼンの8名であった。また、指針値の1/2を超えたサンプルがあった化学物質はHCHO、トルエン、テトラデカンであった。

3) 乳児湿疹の有無と諸要因との関係

性別、月齢、質問紙回答月について調べた結果を表4に示す。男子は女子に比較して有意にリスクが高かった (オッズ比: 2.83

[1.21-6.62])。月齢と質問紙回答月については乳児湿疹の有無との間に関連を認めなかった。HCHOとNO₂について調べた結果を表5に、VOCについて調べた結果を表6に示す。いずれの化学物質も乳児湿疹の有無との間に統計学的に有意な関連を認めなかった。SVOCについて調べた結果を表7に示す。フタル酸エステル類、S-421、アジピン酸ジ-2-エチルヘキシルにおいて、単変量解析では有意な正の量-反応関係を認めたが、性と季節で調整した多変

量解析では、統計学的に有意な関連を認めなかった。

D. 結論

今回の解析は、VOCとSVOCについては、測定した化学物質をその化学構造から類似の群にまとめて、乳児湿疹の有無との間の関連を調べた。その結果、室内環境化学物質濃度と乳児湿疹の有無との間に統計学的に有意な関連は認められなかった。本研究では対象者数が少なく、十分な統計学的検出力をもたなかった。今後、比較的高濃度で検出された化学物質を中心に、個別化学物質濃度と乳児湿疹の有無との間の関連を調べる必要があると考えられる。また、今回、性と季節で調整して解析したが、今後、受動喫煙、子供の部屋と寝具のダニ抗原、社会経済的な状況(両親の年収や教育歴)などの要因も注意深く調整したうえで再検討する必要があると考えられる。

表1. 乳児湿疹症例・対照の質問紙回答、測定受諾結果

質問紙発送日	対象者数 (月齢)	質問紙回答者(%)	症例候補		対照候補		その他
			測定受諾	測定拒否	測定受諾	測定拒否	
1回目発送分 (2003年5月末)	127 (7-11)	121 (95)	25	12	24	31	29
2回目発送分 (2003年8月末)	96 (7-10)	96 (100)	7	6	19	36	28
3回目発送分 (2003年10月末)	104 (5-9)	103 (99)	8	3	21	28	43
合計	327	320 (98)	40	21	64	95	100

表2. 症例対照研究参加者の室内化学物質(HCHO,NO₂,VOC)濃度(μg/m³) (N=104)

	VOC No.	平均値	中央値	範囲
HCHO		34	31	5 - 91
NO ₂		76	35	15 - 561
Methylethylketone	V1	4	3.7	0.8 - 12.8
Ethylacetate	V2	17	12	2 - 113
Hexane	V3	4.1	2.5	0.8 - 77.4
Chloroform	V4	0.49	0.35	0.11 - 2.47
1,2-Dichloroethane	V5	0.14	0.08	0.03 - 1.31
2,4-Dimethylpentane	V6	0.47	0.31	0.11 - 9.42
1,1,1-Trichloroethane	V7	0.23	0.2	0.11 - 0.98
n-Butanol	V8	3.9	2.4	0.4 - 81.2
Benzene	V9	2.2	1.7	0.6 - 28.8
Carbon Tetrachloride	V10	0.69	0.69	0.49 - 0.96
1,2-Dichloropropane	V11	0.053	0.04	0 - 0.34
Trichloroethylene	V12	1.2	1	0.1 - 9.4
2,2,4-Trimethylpentane	V13	0.85	0.48	0.16 - 31.4
Heptane	V14	8.7	2.2	0.5 - 194
Methylisobutylketone	V15	1	0.7	0.2 - 10.2
Toluene	V16	27	22	7 - 145
Chlorodibromomethane	V17	0.2	0.16	0 - 0.69
Butylacetate	V18	3.8	2.8	0.5 - 24.4
Octane	V19	6.1	1.2	0.2 - 185
Tetrachloroethylene	V20	1.4	0.8	0.2 - 25
Etylbenzene	V21	6.4	4.7	1.1 - 49.8
p,m-Xylene	V22	8.8	5.6	1.7 - 111
Styrene	V23	0.91	0.11	0 - 21.9
o-Xylene	V24	3.2	2	0.7 - 55.0
Nonane	V25	8.7	2	0.04 - 336
α-pinene	V26	47	4	0.3 - 1794
1,3,5-Trimethylbenzene	V27	1.7	1.1	0.2 - 25.0
1,2,4-Trimethylbenzene	V28	4.4	2.5	0.8 - 69.1
Decane	V29	8.9	2.8	0.4 - 217
p-Dichlorobenzene	V30	79	7	0.7 - 1263
1,2,3-Trimethylbenzene	V31	1.1	0.5	0.1 - 22.5
Limonene	V32	18	9	0.2 - 189
Nonanal	V33	9.1	6	0 - 117
Undecane	V34	6.4	1.9	0.6 - 131
1,2,4,5-Tetramethylbenzene	V35	0.3	0.21	0.03 - 3.16
Decanal	V36	2.7	1.8	0 - 20.5
Dodecane	V37	5.6	1.7	0.1 - 175
Tridecane	V38	11	2	0.1 - 611
Tetradecane	V39	12	3	0 - 260

表3. 症例対照研究参加者の室内化学物質 (SVOC)濃度($\mu\text{g}/\text{m}^3$)

(N=104)

	SVOC No.	平均値	中央値	範囲
Triethyl phosphate	S1	0.02	0.011	0 - 0.20
Dichlorvos	S2	0.006	0	0 - 0.274
Tripropyl phosphate	S3	0.0003	0	0 - 0.021
Dimethyl phthalate	S4	0.096	0.051	0.003 - 1.12
Diethyl phthalate	S5	0.096	0.066	0 - 0.781
Fenobucarb	S6	0.001	0	0 - 0.010
Propoxur	S7	0.00004	0	0 - 0.004
Tributyl phosphate	S8	0.011	0.006	0 - 0.104
Tripropyl isocyanurate	S9	0	0	0 - 0
Tris(2-chloroethyl) phosphate	S10	0.01	0.001	0 - 0.273
Metoxadiazone	S11	0.006	0	0 - 0.274
Di-n-propyl phthalate	S12	0.003	0	0 - 0.112
Chlorothalonil	S13	0.0004	0	0 - 0.024
Diazinon	S14	0.0002	0	0 - 0.014
Di-iso-butyl phthalate	S15	0.097	0.061	0 - 0.768
Dichlofenthion	S16	0.00005	0	0 - 0.004
Chlorpyrifos methyl	S17	0	0	0 - 0
Carbaryl	S18	0.0007	0	0 - 0.012
Octachlorodipropylether	S19	0.005	0.002	0 - 0.069
Di-n-butyl phthalate	S20	0.91	0.57	0.01 - 4.92
Malathion	S21	0.00006	0	0 - 0.003
Chlorpyrifos	S22	0.0003	0	0 - 0.010
Tetrachlorvinphos	S23	0	0	0 - 0
Di-n-pentyl phthalate	S24	0.00004	0	0 - 0.002
Tris(1,3dichloro2propyl) phosphate	S25	0.0005	0	0 - 0.008
Butylbenzyl phthalate	S26	0.004	0.002	0 - 0.043
Di-n-hexyl phthalate	S27	0.0001	0	0 - 0.003
Triphenyl phosphate	S28	0.0025	0.002	0 - 0.011
Di(2-ethylhexyl) adipate	S29	0.013	0.008	0 - 0.100
Fenoxycarb	S30	0	0	0 - 0
Bifenthrin	S31	0.00002	0	0 - 0.001
Dicyclohexyl phthalate	S32	0.0002	0	0 - 0.002
Di-n-heptyl phthalate	S33	0.0003	0	0 - 0.005
Pyriproxyfen	S34	0.00003	0	0 - 0.001
Di(2-ethylhexyl) phthalate	S35	0.33	0.28	0 - 1.29
Permethrin	S36	0.0006	0	0 - 0.005
Tricresyl phosphate	S37	0.0005	0	0 - 0.004
Ethofenprox	S38	0	0	0 - 0
Silafluofen	S39	0	0	0 - 0

表4. 乳児湿疹の有無と諸要因との関係(性別、月齢、季節)

	乳児湿疹		単変量解析		多変量解析*	
	有 n (%)	無 n (%)	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
例数(N)	40	64				
性別	女	37 (58)	1		1	
	男	27 (68)	2.85 (1.25-6.51)	0.01	2.83 (1.21-6.62)	0.02
月齢	5-7	26 (41)	1		1	
	8	14 (35)	1.60 (0.60-4.22)	0.35	1.07 (0.37-3.09)	0.91
	9-11	14 (35)	1.60 (0.60-4.22)	0.35	1.28 (0.43-3.79)	0.66
	P for trend		0.34		0.66	
質問紙回答月	5-8	33 (52)	1		1	
	9-12	13 (33)	0.51 (0.23-1.17)	0.11	0.57 (0.23-1.43)	0.23

*表中の他の要因で調整

表5. 乳児湿疹の有無と諸要因との関係 (HCHO、NO₂)

例数(N)	乳児湿疹		単変量解析		多変量解析*		
	($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	有 n (%)	無 n (%)	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
		40	64				
HCHO	<23	13 (33)	21 (33)	1	1	1	0.90
	23-37	12 (30)	22 (34)	0.88 (0.33-2.36)	0.80	1.07 (0.37-3.08)	0.35
	38+	15 (38)	21 (33)	1.15 (0.44-3.01)	0.77	1.64 (0.58-4.62)	0.35
	P for trend			0.76		0.35	
NO ₂	<31	15 (38)	22 (34)	1	1	1	0.60
	31-52	18 (45)	21 (33)	1.26 (0.51-3.12)	0.62	1.32 (0.47-3.72)	0.75
	53+	7 (18)	21 (33)	0.49 (0.17-1.44)	0.19	0.80 (0.21-3.04)	0.75
	P for trend			0.25		0.87	

*性と測定季節で調整

表6. 乳児湿疹の有無と諸要因との関係(VOC)

	(μg/m ³)	乳児湿疹		単変量解析		多変量解析*	
		有 n (%)	無 n (%)	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
例数(N)		40	64				
Alifatics	<17.5	12 (30)	21 (33)	1		1	
	17.5-36.8	15 (38)	22 (34)	1.19 (0.45-3.14)	0.72	1.45 (0.52-4.05)	0.48
	36.9+	13 (33)	21 (33)	1.08 (0.40-2.92)	0.87	1.60 (0.54-4.76)	0.40
	P for trend			0.88		0.40	
Aromatics	<36.0	13 (33)	21 (33)	1		1	
	36.0-55.8	14 (35)	22 (34)	1.03 (0.39-2.69)	0.96	1.21 (0.42-3.52)	0.72
	55.9+	13 (33)	21 (33)	1.00 (0.38-2.66)	1.00	1.25 (0.42-3.68)	0.69
	P for trend			1.00		0.69	
Halocarbons	<8.8	10 (25)	21 (33)	1		1	
	8.8-23.4	20 (50)	22 (34)	1.91 (0.73-5.02)	0.19	1.60 (0.56-4.52)	0.38
	23.5+	10 (25)	21 (33)	1.00 (0.35-2.90)	1.00	0.72 (0.23-2.24)	0.57
	P for trend			1.00		0.56	
Terpenes	<8.7	15 (38)	21 (33)	1		1	
	8.7-36.5	14 (35)	22 (34)	0.89 (0.35-2.29)	0.81	1.27 (0.42-3.86)	0.67
	36.6+	11 (28)	21 (33)	0.73 (0.27-1.97)	0.54	1.13 (0.38-3.41)	0.83
	P for trend			0.54		0.84	
Esters	<10.8	11 (28)	21 (33)	1		1	
	10.8-17.8	11 (28)	21 (33)	1.00 (0.36-2.81)	1.00	1.31 (0.43-4.01)	0.63
	17.9+	18 (45)	22 (34)	1.56 (0.60-4.08)	0.36	2.14 (0.71-6.47)	0.18
	P for trend			0.34		0.18	
Carbonyls	<10.1	14 (35)	21 (33)	1		1	
	10.1-16.0	10 (25)	22 (34)	0.68 (0.25-1.87)	0.46	0.83 (0.28-2.42)	0.73
	16.1+	16 (40)	21 (33)	1.14 (0.45-2.92)	0.78	1.42 (0.51-3.93)	0.50
	P for trend			0.77		0.50	
n-Butanol	<1.8	14 (35)	21 (33)	1		1	
	1.8-3.1	13 (33)	22 (34)	0.89 (0.34-2.32)	0.81	1.25 (0.44-3.57)	0.68
	3.2+	13 (33)	21 (33)	0.93 (0.35-2.44)	0.88	1.42 (0.49-4.14)	0.52
	P for trend			0.88		0.52	
Total-VOCs	<136	13 (33)	21 (33)	1		1	
	136-279	16 (40)	22 (34)	1.18 (0.46-3.02)	0.74	1.58 (0.51-4.84)	0.43
	280+	11 (28)	21 (33)	0.85 (0.31-2.31)	0.74	0.99 (0.34-2.93)	0.99
	P for trend			0.76		0.98	

*性と測定季節で調整

表7. 乳児湿疹の有無と諸要因との関係(SVOC)

	(µg/m ³)	乳児湿疹		単変量解析			多変量解析*		
		有 n (%)	無 n (%)	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P		
例数 (N)		40	64						
Phosphates	<0.019	13 (33)	22 (34)	1		1			
	0.019-0.039	17 (43)	21 (33)	1.37 (0.54-3.50)	0.51	1.30 (0.45-3.79)	0.63		
	0.040+	10 (25)	21 (33)	0.81 (0.29-2.23)	0.68	0.61 (0.19-1.97)	0.40		
	P for trend			0.71		0.43			
Phthalates	<0.81	6 (15)	21 (33)	1		1			
	0.81-1.32	13 (33)	22 (34)	2.07 (0.66-6.45)	0.21	1.68 (0.40-7.09)	0.48		
	1.33+	21 (53)	21 (33)	3.50 (1.18-10.4)	0.02	2.38 (0.49-11.5)	0.28		
	P for trend			0.02		0.28			
S-421	<0.002	11 (28)	30 (47)	1		1			
	0.002	7 (18)	15 (23)	1.27 (0.41-3.95)	0.68	0.81 (0.23-2.84)	0.75		
	0.003+	22 (55)	19 (30)	3.16 (1.25-7.96)	0.01	2.05 (0.69-6.16)	0.20		
	P for trend			0.01		0.17			
Di(2-ethylhexyl)adipate	<0.005	7 (18)	19 (30)	1		1			
	0.005-0.010	12 (30)	24 (38)	1.36 (0.45-4.12)	0.59	1.40 (0.41-4.74)	0.59		
	0.011+	21 (53)	21 (33)	2.71 (0.94-7.81)	0.06	2.14 (0.61-7.50)	0.23		
	P for trend			0.05		0.22			

*性と測定季節で調整