

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

アトピー性皮膚炎の発症および悪化因子の同定と

発症予防・症状悪化防止のための生活環境整備に関する研究

平成 18 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 河野 陽一

平成 19(2007)年 4 月

—目次—

I. 総括研究報告

アトピー性皮膚炎の発症および悪化因子の同定と発症予防・症状悪化防止のための生活環境整備に関する研究

千葉大学大学院医学研究院小児病態学教授 河野 陽一 . . . . . 1

II. 分担研究報告

1. 成人 AD 有症率調査のための質問票の確立・学童 AD 有症率の全国調査

東京大学大学院医学系研究科皮膚科学講師 佐伯 秀久 . . . . . 7

2. 乳児コホート調査によるアトピー性皮膚炎発症・悪化因子の同定に関する研究

千葉大学大学院医学研究院小児病態学助教授 下条 直樹 . . . . . 10

3. 乳幼児期アトピー性皮膚炎の有症率（4ヶ月から6歳時点までの追跡調査）に関する研究

横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学教授 池澤 善郎 . . . 14

4. アトピー性皮膚炎の発症に関するコホート研究

国立病院機構福岡病院統轄診療部長 小田嶋 博 . . . . . 17

5. アトピー性皮膚炎発症と母乳の関連、特に母乳成分の解析に関する研究

岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学教授 近藤 直実 . . . . . 20

6. アトピー性皮膚炎の小児におけるシャワー浴の効果に関する客観的指標の確定についての研究

群馬大学大学院小児生体防御学講師 望月 博之 . . . . . 23

7. シャワー浴、スキンケアによる AD の改善・予防効果の評価法の解析

大阪大学大学院医学系研究科皮膚科学教授 片山 一郎 . . . . . 27

8. 乳児早期のスキンケアによるアトピー性皮膚炎発症予防—乳児早期の生理的皮膚機能の変化：一般乳児での予備調査—

大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター皮膚科主任部長 片岡 葉子 . . . 30

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 . . . . . 33

IV. 研究成果の刊行物・別刷 . . . . . 35

## アトピー性皮膚炎の発症および悪化因子の同定と発症予防・症状悪化防止のための生活環境整備に関する研究

主任研究者 河野陽一（千葉大学大学院医学研究院小児病態学教授）

### 研究要旨

本年度の研究により以下の結果を得た。

- 1) 「アトピー性皮膚炎の診断のための質問票」は成人のアトピー性皮膚炎の診断においても高い感度と特異度を有していることから有用と考えられた。
- 2) 4か月からの乳児コホートでの追跡調査から乳幼児アトピー性皮膚炎の自然経過が明らかになりつつある。その結果、4か月のアトピー性皮膚炎と1歳6ヵ月でのアトピー性皮膚炎は異なる集団により構成されている可能性が示唆された。
- 3) 生後4か月までの母乳栄養が1歳6ヵ月のアトピー性皮膚炎と関連することが示唆された。
- 4) 1歳6か月児のアトピー性皮膚炎における黄色ブドウ球菌定着の関連が示唆された。さらに4か月の時点でアトピー性皮膚炎のない乳児における黄色ブドウ球菌定着の有無が1歳6か月までのアトピー性皮膚炎発症に関与することが前方視的解析により初めて明らかになった。
- 5) 1歳6か月児のアトピー性皮膚炎における皮膚バリア機能の客観的指標としての経表皮水分蒸散量 (TEWL) が有用であることが示された。
- 6) アトピー性皮膚炎発症に関連する母乳中の成分測定のために母乳中サイトカイン、アレルギー、脂肪酸の定量システムを構築した。
- 7) シャワー浴のアトピー性皮膚炎に対する効果の客観的な指標の一つとしてタートラジンをを用いた皮膚浸透性の評価系を確立した。
- 8) 新生児期の皮膚バリア機能の評価法としての TEWL と黄色ブドウ球菌測定の意義を明らかにした。これにより新生児からの皮膚バリア機能の保護によるアトピー性皮膚炎発症予防の評価システムを構築することができた。

### 分担研究者

佐伯秀久（東京大学大学院医学系研究科皮膚科学講師）  
片山一朗（大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学講座皮膚科学教授）  
下条直樹（千葉大学大学院医学研究院小児病態学助教授）  
池澤善郎（横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学教授）  
小田嶋博（独立行政法人国立病院機構福岡病院統括診療部長）  
近藤直実（岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学教授）  
片岡葉子（大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター皮膚科主任部長）  
望月博之（群馬大学大学院医学系研究科小児生体防御学分野講師）

本調査研究は、以下に示す項目の研究によりアトピー性皮膚炎 (AD) のより普遍的な疾患概念・治療概念の確立を目指し、患者の QOL を高め、保健医療、厚生行政に資することを目的とする。

### 1. AD の小児・成人での疫学調査

- (1) 「AD の診断のための質問票」により小児 AD 有症率を調査し、年次推移を検討する。
- (2) 「AD の診断のための質問票」の一般成人集団における感度・特異度を明らかにする。

### 2. コホート調査に基づく乳児 AD 自然歴と AD 発症・悪化関連因子の同定

- (1) 乳幼児 AD の自然歴と発症・悪化因子を同定する。このうち、結論の得られていない AD と乳児期栄養の関連についても母乳中の成分の解析を含めて我が国での実態を明らかにする。

### 3. 既知の発症・悪化因子に対する対策による発症予防・症状改善の評価

- (1) シャワー浴の効果に関する客観的指標の確定を行い、複数の地域でのシャワー浴の効果を解析

### A. 研究目的

する。

(2)AD 発症予防における乳児期スキンケアの効果を検討する。

#### 4. 情報の公開と啓蒙

これらの研究で得られた情報を必要に応じて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」に反映させる。またインターネット等を利用して一般国民への情報提供を行う。

### B. 方法

#### 1. AD の小児・成人での疫学調査

(1)「AD の診断のための質問票」による全国8地域において小児AD有症率を調査し、年次推移を検討する。

(2)成人でのAD健診を医師により行ない、同時に「AD の診断のための質問票」による調査を施行して、一般成人集団における本質問票の感度・特異度を複数の地域で明らかにする。

#### 2. コホート調査に基づく乳幼児AD自然歴とAD発症・悪化関連因子の同定

(1)生後4か月からの乳幼児健診での医師の診断によるADの個別追跡調査(コホート調査)を複数の地域で行い、乳児期ADの自然歴を調査する。また、一部の地域では皮膚黄色ブドウ球菌のコロナイゼーションと乳幼児ADとの関連、また皮膚バリア機能とADとの関連を調査する。さらに医師の診断を基に調査を行なう場合には調査対象人数に限りがあるため、特定の大規模乳幼児一般集団を対象として質問票によりADの自然経過ならびに乳児期の栄養とADの関連を検討する。

(2)ADと乳児期栄養の関連について文献的調査を行い、問題点を明らかにする。また、母乳中のサイトカイン、食物抗原、脂肪酸濃度を測定する系を確立する。母乳中の成分と乳児ADの関連についてコホート乳児集団を設定して検討する。

#### 3. 既知の発症・悪化因子に対する対策による発症予防・症状改善の評価

(1)客観的でかつ迅速で定量性のある皮膚バリア機能の評価法を確定するために、経表皮水分蒸散量(TEWL)、角質水分量、角質膜厚測定法の有用性を検討する。さらに、皮膚の透過性の測定については、これまでに良好な検査法がないため、新たな透過性亢進の評価法を検討する。

(2)AD発症ハイリスク群の児に対するスキンケアによる乳児AD発症予防の効果を検討する。

### C. 結果

上記の項目のうち、具体的な実施が平成19年度になる、あるいはすでに開始していてもコホート研究のために結果が得られていない課題がある。今年度の報告書では以下に具体的な調査結果が得られた項目を中心に述べる。

#### 1. 成人ADの疫学調査のための「ADの診断のための質問票」の感度・特異度の検討

東京地区における某製薬会社の職員339名を対象にした医師の診察による調査の結果、有症率は20代が15.2%、30代が11.3%、40代が3.5%、50+60代が0%、全体で7.4%であった。男女別では、男性が5.8%、女性が9.0%だった。AD症例の内訳は、軽症が88%、中等症が12%で、重症、最重症はともに0%だった。このうち、231名について医師の診断と「ADの診断のための質問票」による診断を照合した結果、「ADの診断のための質問票」の感度は88.2%、特異度は89.7%であった。平成19年度に他の2地域での同様の調査を計画している(佐伯)。

#### 2. コホート調査に基づく乳幼児AD自然歴とAD発症・悪化関連因子の同定

##### (1)追跡コホート調査による乳幼児ADの発症・経過

生後4か月からの乳幼児健診での医師の診断によるADの個別追跡調査(コホート調査)を千葉、横浜、福岡の3地域で施行している。生後4か月と1歳6か月時でのAD有症率は、千葉市ではそれぞれ11.0%、11.4%と同様であったが、横浜市では17.7%、12.3%、福岡市では23%、11.1%と1歳6か月では生後4か月時に比べてAD有症率が低下する傾向が見られた(下条、池澤、小田嶋)。男女に分けての解析は千葉市、横浜市でなされており、両地域で生後4か月時のADでは男児が多く、1歳6か月でのAD有症率に男女差はなかった。すなわち1歳6か月での女児のADは生後4か月以降の発症が多いと考えられる。また生後4か月の時点でADと診断された児は千葉市ではおよそ半数が、また横浜市ではおよそ2/3が1歳6か月ではADとは診断されず、寛解・治癒していることが明らかとなった。

##### (2)乳幼児ADの発症・悪化因子の同定

千葉市の調査からは4か月にADでなかった児の中で1歳6か月までのAD発症に関連する遺伝因

子は母親のアトピー性皮膚炎であり、特に男児において強い関連が認められた（オッズ比 6.0、 $P=0.018$ ）。また環境因子としては、生後4か月時のペットの飼育、年長同胞数は関連なく、母乳栄養と関連（特に女児、オッズ比 3.35、 $P=0.015$ ）が認められた（下条）。福岡での調査では特に喫煙との関連に注目して解析を行なったが、ADとの関連は明らかではなかった（小田嶋）。

頬部における黄色ブドウ球菌の有無とAD発症の関連についての検討では、生後4か月時に黄色ブドウ球菌のコロナイゼーションがなかった児273名中15名（5.5%）が1歳6か月時にADを発症したのに対し、黄色ブドウ球菌のコロナイゼーションを生後4か月時に認めた児33名中5名（15.2%）が1歳6か月時にADを発症していた。すなわち生後4か月時の黄色ブドウ球菌のコロナイゼーションは1歳6か月時のAD発症に有意に関連していた（ $P<0.05$ ）（下条）。

横浜市の経表皮水分蒸散量（TEWL）解析では、1歳6か月健診時点の顔面・腹部・下腿の測定ではAD有り群は、AD無し群と比較してTEWLは有意に高かった。角質水分量（コルネオメーター値COR）は、各部位において差は認められなかった（池澤）。

**(3) 母乳中のサイトカイン、食物抗原、脂肪酸濃度の測定系の確立**

IL-4は27.2%（11検体中3検体）、IFN- $\gamma$ は9.1%（11検体中1検体）で測定可能であったがいずれも低濃度であった。IL-10についてはすべての検体において検出感度以下であった。TGF- $\beta$ 1 および TGF- $\beta$ 2 についてはすべての検体にて測定可能であった。TGF- $\beta$ 1の濃度は $105.7 \pm 82.3$  pg/ml（平均 $\pm$ SD）で症例によってその濃度にばらつきを認めた。TGF- $\beta$ 2の濃度は $1288.6 \pm 1595.6$  pg/ml（平均 $\pm$ SD）で母乳中に非常に高い濃度で存在することが明らかとなった。

食物抗原として、オボアルブミン、オボムコイド、カゼイン、 $\beta$ -ラクトグロブリンは、すべて母乳中で検出される症例が2例存在した。OVAは50%（12検体中6検体）で検出され、 $4.5 \pm 5.8$  ng/ml（平均 $\pm$ SD）で、OMは58.3%（12検体中7検体）で検出され、 $10.5 \pm 9.7$  ng/ml（平均 $\pm$ SD）であった。カゼインは41.6%（12検体中5検体）で検出され、 $1.9 \pm 2.7$  ng/ml（平均 $\pm$ SD）で、BLGは63.6%（11検体中7検体）で検出され、 $1.2 \pm 1.3$  ng/ml（平均 $\pm$ SD）であった。

脂肪酸分析では、すべての症例においてオレイ

ン酸、パルミチン酸、リノール酸の順で多く存在していた。 $\omega$ 6系、 $\omega$ 3系の脂肪酸はすべて測定可能であり、特に $\omega$ 6系のリノール酸は全脂肪酸の15%を占めていた（近藤）。

### 3. 既知の発症・悪化因子に対する対策による発症予防・症状改善の評価

#### (1) シャワー浴の効果に関する客観的指標の確定

TEWLの有用性は上記の乳幼児健診受診者を対象とした池澤らの検討でも確認されたが角質水分量はAD児と非AD児の間で差異を認めなかった（池澤）。大阪大学医学部附属病院皮膚科アトピー外来に入院中の成人AD患者を対象として正常部、軽症部、重症部の間で経表皮水分蒸散量、水分量に有意差が出るか否かについて解析した。その結果、経表皮水分蒸散量については正常部、軽症部、重症部で有意差を認めたものの、水分量では3群間で有意差を認めなかった（片山）。また、健常者を対象として、タートラジンが皮膚浸透性の評価に信頼性があることが明らかとなった（望月）。

#### (2) AD発症予防における乳児期スキンケアの効果

新生児、乳児早期のスキンケアについて文献的検索を行なったところ、5件の臨床研究報告が見られたのみであり、またアトピー性皮膚炎特異的なものはなかった。また一般に乳児スキンケアに関して、正常出生体重児に対する洗浄剤、保湿剤の意義についてのエビデンスは未だないことが判明した（片岡）。

## D. 考察

医師の診断と相関があるアトピー性皮膚炎の診断に使用可能な質問票の作成は、効率の良い全国レベルでの本疾患の有症率の推定にきわめて有用である。本年度の研究から、乳幼児、小学生のAD有症率調査のための改良質問票の有用性を確認することができた。我々は昨年度までの厚生労働科学研究で学童、乳幼児に対するAD質問票の感度・特異度を確定し、医師の診察なしでの有症率の推定が可能であることを報告した。本年度の研究からは、本質問票の一般成人集団における感度・特異度がきわめて高いことが明らかになり、医師の診断によらない大規模な成人でのAD有症率調査が可能となった。来年度は本質問票の感度・特異度を他の地域でも確認する。

AD発症・増悪における因子が年齢によって異な

る可能性を検討するために、生後4か月からのコホート調査を本研究班では千葉、横浜、福岡の3地域で開始しており、1歳6か月までの追跡調査結果が一部解析可能となった。今回の横浜市、福岡市での追跡調査での1歳6か月での有症率は生後4か月でのAD有症率よりも低下しており、この結果は「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」

(主任研究者 山本昇壯)にて行なわれた横浜市での追跡調査ならびに福岡市での横断的調査の結果と一致していた。さらに、本調査において千葉市、横浜市とも生後4か月のAD児の半数以上が1歳6か月ではADと診断されておらず、生後4か月のAD児と1歳6か月でのAD児は異なる集団である可能性が確認された。この結果は、乳幼児ADにおいて年齢による発症・悪化因子の相違を示唆しており、発症・悪化の防止には年齢により異なる生活環境整備が必要と考えられる。

本調査研究では皮膚に特異的な因子として、黄色ブドウ球菌のコロナイゼーションおよび皮膚バリア機能とAD発症・悪化の関連を検討した。その結果、生後4か月時の黄色ブドウ球菌のコロナイゼーションが1歳6か月でのAD発症のリスク因子であることが明らかとなった。黄色ブドウ球菌が直接AD発症を促進するのか皮膚バリア機能の異常が黄色ブドウ球菌のコロナイゼーションを招くのかは不明である。今年度の研究から皮膚バリア機能の異常が乳児ADにおいても存在することが示されたが、このバリア機能異常がAD発症前から存在するのか否か解析中である。乳児のスキンケアによるAD発症予防の前方視的研究はない。そこで本研究班では早期に保湿によるAD発症予防の可否に関するコホート研究を開始する予定としている。シャワー浴のAD悪化予防効果、乳児からのスキンケアの発症予防効果の評価にはTEWL、黄色ブドウ球菌のコロナイゼーションを指標として用いることが妥当と考えられる。

本研究では環境・遺伝因子について多くの項目を含む質問票を用いており、多重ロジスティック解析から生後4か月までの母乳栄養が1歳6か月でのAD発症と関連することが明らかとなった。この結果は、必ずしも母乳栄養はAD発症に予防的に働くとは限らず、AD発症に促進的に働く可能性を示唆している。母乳には自然免疫を賦活化する成分のみでなくアレルゲンも存在する。従ってそのバランスによってはアレルギー疾患の発症を促進

する可能性がある。我々は平成18年度中に新生児からのコホートを対象として、生後数日と生後1か月時の母乳を採取ならびに生後1歳までのAD発症に関するアンケート調査を開始した。本研究においてAD発症群と非発症群間での母乳中のサイトカイン、アレルゲン、脂肪酸を測定することにより母乳とAD発症の関係を前方視的に解析することが可能である。

## E. 結論

1)成人ADの診断のための質問票の感度・特異度をほぼ確定した。2)生後4か月からのコホート追跡調査により乳幼児ADの自然歴を明らかにした。乳児期早期と離乳以後のAD発症機序が異なる可能性が示された。3)黄色ブドウ球菌コロナイゼーション、皮膚バリア機能異常がAD発症のリスク因子であることが示唆された。皮膚バリア機能異常の早期からの補正によりAD発症が予防できる可能性がある。4)母乳栄養がAD発症関連因子であることが判明した。コホート追跡調査において母乳中の種々の物質の測定によりAD発症に関連する母乳中の成分を同定することが可能と考えられる。

## F. 健康危惧情報 なし

## G. 研究発表

(学会発表)

1. Kondo N : 国際学会シンポジウム : Symposium : Genetic factors and environmental in allergy. KAAACI-WAO Joint Congress 2006 & the 9th WPAS (2006年11月5日, 韓国)
2. 近藤直実: 教育講演10:「アレルギー発症における遺伝子と環境」. 日本アレルギー学会(第56回)(2006年11月4日, 東京)
3. 近藤直実: 講演:「環境が生体に及ぼす影響」. 日本小児アレルギー学会(第43回)(2006年11月25日, 千葉)
4. 青木美奈子 金子英雄 近藤應 森田秀行 寺本貴英 松井永子 笠原貴美子 近藤直実: 母乳栄養児におけるアトピー性皮膚炎発症についての検討一症例検討および母乳中の食物抗原解析一. 東海小児アレルギー談話会(第51回)(2007年2月3日, 名古屋)
5. 中村敏明、北場俊、内藤元彦、堤真理、室

- 田浩之、片山一郎：Objective Severity Assessment of Atopic Dermatitis (OSAAD) を用いたアトピー性皮膚炎の解析. 第27回近畿アトピー性皮膚炎談話会、大阪市、2006年10月21日
6. 小田嶋 博：気管支喘息の経過に対する妊娠ならびに出産の影響. 第19回小児気管支喘息治療管理研究会. 平成18年6月3日. 東京.
  7. 佐藤 弘、小田嶋 博、本村知華子、手塚純一郎、津田恵次郎、西間三馨：ISAACによる北九州市内小中学校児童のアレルギー疾患有症率. 第18回日本アレルギー学会春季臨床大会. 平成18年5月31日-6月1日. 東京.
  8. 森川みき、渡邊美砂、川野 豊、佐伯敏亮、大柴晃洋、野間 剛、小田嶋 博：小児アレルギー疾患発症予知に関する検討 (第8報)：受動喫煙の影響. 平成18年5月31日-6月1日. 東京.
  9. 小田嶋 博：ガイドライン改訂版をめぐって～小児科の立場から～. 第11回那須ティーチン学術集会. 平成18年7月15・16日. 東京.
  10. 小田嶋 博：小児喘息アレルギー疾患の治療管理と心的因子について. 第6回横浜心身症アレルギー研究会. 平成18年10月11日. 横浜.
  11. 佐伯秀久、常深祐一郎、藤田英樹、鑑 慎司、佐々木苗胤、大松華子、渡辺 彩、玉置邦彦：職員健診によるアトピー性皮膚炎有病率調査. 第36回日本皮膚アレルギー学会、兵庫、2006年7月15-16日
  12. 鈴木修一、下条直樹、富板美奈子、井上祐三朗、有馬孝恭、河野陽一 4ヵ月児における皮膚黄色ブドウ球菌(黄色ブ菌)、黄色ブ菌毒素とアトピー性皮膚炎との関連 第30回日本小児皮膚科学会 2006年6月17-18日、名古屋
  13. 有馬孝恭、下条直樹、井上祐三朗、富板美奈子、鈴木修一、笠置文善、河野陽一 乳幼児アトピー性皮膚炎の発症・軽快の推移に関するコホート調査 第56回日本アレルギー学会 2006年11月3-5日、東京
  14. 鈴木修一、下条直樹、富板美奈子、井上祐三朗、有馬孝恭、河野陽一 乳児期早期における皮膚黄色ブドウ球菌および毒素とアトピー性皮膚炎 第18回日本アレルギー学会春季臨床大会 2006年5月31日-6月2日、東京
  15. 有馬孝恭、下条直樹、井上祐三朗、富板美奈子、河野陽一、鈴木修一、山口賢一 乳幼児健診を利用したアトピー性皮膚炎(AD)発症に関わる遺伝・環境因子の解析 第109回日本小児科学会 2006年4月21-23日、金沢
- (論文発表)
1. Kaneko H, Matsui E, Asano T, Kato Z, Teramoto T, Aoki M, Kawamoto N, Lian LA, Kasahara K, Kondo N. Suppression of IFN-gamma production in atopic group at the acute phase of RSV infection. *Pediatr Allergy Immunol.* 17:370-375(2006)
  2. Orii KE, Lee Y, Kondo N, McKinnon PJ. Selective utilization of nonhomologous end-joining and homologous recombination DNA repair pathways during nervous system development. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 27;103:10017-10022(2006)
  3. Teramoto T, Fukao T, Tomita Y, Terauchi Y, Hosoi K, Matsui E, Aoki M, Kondo N, Mikawa H. Pharmacokinetics of Beclomethasone Dipropionate in an Hydrofluoroalkane-134a Propellant System in Japanese Children with Bronchial Asthma. *Allergology International* 55: 317-320(2006)
  4. Matsukuma E, Kato Z, Omoya K, Hashimoto K, Li A, Yamamoto Y, Ohnishi H, Hiranuma H, Komine H, Kondo N. Development of fluorescence linked immunosorbent assay (FLISA) for high throughput screening (HTS) of interferon-gamma. *Allergology International.* 55 :49-54 (2006)
  5. 近藤直実：第1章アトピー性皮膚炎の定義・疾患概念、病態生理・病因 3, 病因. アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2006, 4-6 監修 山本昇壮, 河野陽一 編集 協和企画 (2006)
  6. 近藤直実：アトピー性皮膚炎. 小児疾患の診断治療基準 第3版. 258-259 五十嵐隆

- 責任編集、東京医学社 (2006)
7. 近藤直実: アトピー性皮膚炎. 小児内科 38 258-259 (2007)
  8. 小田嶋 博: 学童期のアレルギー疾患の問題点. 鼻アレルギーフロンティア 6 (2): 16-22, 2006.
  9. 小田嶋 博 (共著): アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2006. 協和企画. 2006.
  10. 3. 小田嶋 博: タバコと呼吸器疾患 (受動喫煙を中心に). 日本小児呼吸器疾患学会誌 17 (1): 50. 2006.
  11. 4. 小田嶋 博: 生まれ月や性差などとの関係は?. Q&A でわかるアレルギー疾患 2 (4): 309-311. 2006.
  12. Kuroiwa C, Odajima H, BounLeua Oudavong, Zhuo Zhang, Miyoshi M: Prevalence of Asthma, Rhinitis, and Eczema among children in Vietiane city, LAO PDR. Southeast Asian J Trop Med Public Health 37(5): 1-9. 2006.
  13. Nishio K, Odajima H, et al: Effect of inhaled steroid therapy on exhaled nitric oxide and bronchal responsiveness in childhood asthma, J Asthma 2006;43:739-743
  14. Kurosaka F, Nakatani Y, Terada T, Tanaka A, Ikeuchi H, Hayakawa A, Konohana A, Oota K, Nishio H., Current cat ownership may be associated with the lower prevalence of atopic dermatitis, allergic rhinitis, and Japanese cedar pollinosis in school children in Himeji, Japan. Pediatric Allergy and Immunology:2006:17; 22-28.
  15. 佐伯秀久: アトピー性皮膚炎治療のいま、国ごとに発症率は違う? Q&A でわかるアレルギー疾患 2: 13-4, 2006.
  16. 佐伯秀久: アトピー性皮膚炎の有病率. 医学のあゆみ 217: 349-50, 2006.
  17. 佐伯秀久: 小児アトピー性皮膚炎診療のコツ: アトピー性皮膚炎の疫学調査. 小児科診療 69: 1133-7, 2006.
  18. Saeki H, Tsunemi Y, Fujita H, Kagami Shinji, Sasaki K, Ohmatsu H, Watanabe A, Tamaki K: Prevalence of atopic dermatitis determined by clinical examination in Japanese adults. J Dermatol 33: 817-9,

2006.

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし



成人 AD 有症率調査のための質問票の確立・学童 AD 有症率の全国調査

分担研究者 佐伯秀久 東京大学大学院医学系研究科皮膚科学講師

**研究要旨** 本研究では、成人を対象とした健診に参加して、年代別の成人アトピー性皮膚炎（AD）有症率を調べることに、また健診と同時に「AD 診断のための質問票（改訂版）」によるアンケート調査も実施し、質問票の有用性を一般成人集団においても評価することを目的とした。東京および大阪の製薬企業（計 5 社）の職員 415 名（男性 238 名、女性 177 名）に対して皮膚科健診を実施した。平均年齢は 39.0±7.8 歳（男性 40.6±8.3 歳、女性 36.9±7.0 歳）で、有症率は全体で 8.2%（34/415）であった。年代別有症率は、20 代が 17.0%、30 代が 12.4%、40 代が 3.1%、50+60 代が 0.0% だった。男女別有症率は、男性が 7.1%（17/238）、女性が 9.6%（17/177）と女性に高い傾向がみられ、特に 20 代の女性で高かった。重症度は全体で軽症が 91.2%、中等症が 8.9% で、重症・最重症はなかった。今回の製薬企業職員健診の結果は、前回行なった東京大学職員健診の結果とほぼ同様の傾向が認められた。すなわち、全体の有症率は 7~8% で、加齢とともに AD 有症率は下がり（特に、30 代と 40 代で大きな差がある）、女性の方が有症率は高く、AD 症例のなかの 8~9 割は軽症であった。症例数はまだ少ないが、異なる 2 つの職域集団で同様の傾向が認められたことから、これらのデータは成人 AD 有症率全体の傾向を示唆している可能性が考えられた。今後は地域や症例数をさらに増やして同様の職員健診を続けていき、成人 AD 有症率全体の傾向を確かめたいと考えている。また、企業健診時に同時に実施した「AD 診断のための質問票（改訂版）」の解析結果は、感度が 84.6%、特異度が 90.4% とともに高く、この質問票は学童だけでなく、成人に対しても有用であることが示唆された。なお、学童 AD 有症率の年次推移を調べるためのアンケート調査の準備が現在進められている。

**研究協力者**

飯塚 一	旭川医科大学皮膚科教授
川田 暁	近畿大学医学部皮膚科教授
大磯 直毅	近畿大学医学部皮膚科講師
常深祐一郎	東京大学医学部皮膚科
藤田 英樹	東京大学医学部皮膚科
鑑 慎司	東京大学医学部皮膚科
大松 華子	東京大学医学部皮膚科
佐々木苗胤	東京大学医学部皮膚科
渡辺 彩	東京大学医学部皮膚科

は、軽症が 76.7%、中等症が 18.5%、重症が 3.4%、最重症が 1.4% であった。そこで今回は、複数の地区で一般成人集団を対象に健診を実施し、年代別の成人 AD 有症率調査を実施することにした。

また平成 15~17 年度の同分担研究で、学童（東京、大阪、福岡在住の 4611 名）を対象とした健診と同時に AD 診断のための質問票を保護者に記載して頂き、「AD 診断のための質問票（改訂版）」の有用性を再評価した。その結果、感度は 74.0%、特異度は 90.3% であり、前回の調査に比べて感度が上昇し地域差も減り、質問票の改訂により有用性が上昇した。そこで今回は、成人 AD 健診と同時に「AD 診断のための質問票（改訂版）」によるアンケート調査も実施し、質問票の有用性を一般成人集団においても評価することにした。

(2) 平成 12~14 年度の厚生科学分担研究「小学校健診によるアトピー性皮膚炎患者数実態調査に関する研究（班長：山本昇壯、班員：玉置邦彦）」で、我々は全国 8 地区（北海道、岩手、東京、岐阜、大阪、広島、高知、福岡）で学童健診（23719 名）を行い AD の有症率調査を行った。その結果、有症率は小学 1 年生（6~7 歳）で 11.8%、小学 6 年生（11~

**A. 研究目的**

(1) 平成 15~17 年度の厚生労働科学分担研究「アトピー性皮膚炎の有症率調査法の確立および有症率低下・症状悪化防止対策における生活環境整備に関する研究（班長：河野陽一、班員：佐伯秀久）」において、東京地区で東京大学職員 2123 名を対象に、健診による成人アトピー性皮膚炎（AD）有症率調査を実施した。その結果、20 代が 9.8%、30 代が 8.7%、40 代が 4.4%、50+60 代が 2.6%、全体で 6.9% であり、加齢とともに AD 有症率は下がること明らかとなった。男女別では、男性が 5.1%、女性が 9.3% と、女性の方が有症率は高かった。また、AD 症例の内訳

12歳)で10.5%であった。また平成15~17年度の同分担研究で、「AD診断のための質問票(改訂版)」の有用性(感度、特異度)を評価したので、同じような母集団に対してはアンケート調査を施行するだけで、真の有症率を逆算により推測することが可能である。そこで今回は、「AD診断のための質問票(改訂版)」を3地区(北海道、東京、大阪)の小学校(各約2000名の児童を対象)に郵送し、保護者に記載して頂いた後回収し、質問票から有症率を類推し、有症率の年次推移(前回調査の約5年後)を解析することにした。

## B. 研究方法

(1)平成18年に実施された製薬企業(東京および大阪)職員健診に皮膚科医が参加して、約400名を対象にADの有症率および重症度を調査した。ADの診断は日本皮膚科学会が定めた診断基準に基づいて行ない、重症度(軽症、中等症、重症、最重症)はAD治療ガイドラインに沿って評価した。また、「AD診断のための質問票(改訂版)」はWilliamsらが作成したもの(Br J Dermatol 131: 406, 1994)の和訳版を用いた。この質問票は、痒みの有無・発症年齢・皮疹分布・アレルギー性疾患合併の有無・乾燥肌の有無・屈側部皮膚炎の有無の6項目の質問事項からなっている。

(2)学童AD有症率の年次推移に関しては、大阪地区では、平成19年3月にアンケート調査を実施予定である。東京地区では平成19年6月に実施予定である。また北海道地区では、平成19年度に実施できるよう教育委員会や学校と交渉中である。

## C. 研究結果

東京および大阪の製薬企業(計5社)の職員415名(男性238名、女性177名)に対して皮膚科健診を実施した。平均年齢は39.0±7.8歳(男性40.6±8.3歳、女性36.9±7.0歳)で、有症率は全体で8.2%(34/415)であった。年代別有症率は、20代が17.0%、30代が12.4%、40代が3.1%、50+60代が0.0%だった。(表1)。

年代	AD	総数	有症率
20代	9	53	17.0%
30代	20	161	12.4%
40代	5	161	3.1%
50+60代	0	40	0.0%
合計	34	415	8.2%

男女別有症率は、男性が7.1%(17/238)、女性が9.6%(17/177)と女性に高い傾向がみられ、特に20代の女性で高かった(表2)。

年代	男性	女性	合計
20代	9.1%	22.6%	17.0%
30代	14.3%	10.4%	12.4%
40代	3.1%	3.2%	3.1%
50+60代	0.0%	0.0%	0.0%
合計	7.1%	9.6%	8.2%

重症度は全体で軽症が91.2%、中等症が8.9%、重症が0.0%、最重症が0.0%だった。軽症の占める割合を年代別にみると、20代が100.0%、30代が85.0%、40代が100.0%であった。男女別の重症度では大きな差はみられなかった(表3)。

性別	軽症	中等症	重症	最重症
男性	94.1%	5.9%	0.0%	0.0%
女性	88.2%	11.8%	0.0%	0.0%
合計	91.2%	8.9%	0.0%	0.0%

表4に企業健診時に同時に実施した「AD診断のための質問票(改訂版)」の解析結果(質問票が回収できた307名分)を示す。

	医師による診断			合計
	YES	NO		
質問票に	YES	22	27	49
よる診断	NO	4	254	258
	合計	26	281	307

質問票の感度(ADの職員のなかで、質問票により正しくADと判断された職員の割合)は84.6%(22/26)、特異度(ADではない職員のなかで、アンケート票により正しくADではないと判断された職員の割合)は90.4%(254/281)であった。

## D. 考察

東京および大阪地区における企業健診の結果は、東京大学職員健診の結果とほぼ同様の傾向が認められた。すなわち、全体の有症率は7~8%で、加齢とともにAD有症率は下がり(特に、30代と40代で大きな差がある)、女性の方が有症率は高く、AD症例のなかの8~9割は軽症であった。症例数はまだ少ないが、異なる2つの職域集団で同様の傾向が認められたことから、これらのデータは成人AD有症率全体の傾向を示唆している可能性が考えられた。また、一般成人集団における「AD診断のための質問票(改訂版)」の有用性調査

結果（感度が84.6%、特異度が90.4%）は、学童（東京、大阪、福岡在住の4113名）を対象とした調査結果（感度が73.2%、特異度が90.8%）と比較して、特異度はほぼ同じであるが、感度は明らかに高かった。従って、「AD診断のための質問票（改訂版）」は学童だけでなく、成人に対しても有用であることが示唆された。現在、大阪地区において、近畿大学職員健診の準備が進められている。また、北海道地区においても同様の職員健診を行う予定であり、現在交渉中である。

#### E. 結論

一般成人集団におけるAD有症率調査の結果、全体の有症率は7~8%で、加齢とともにAD有症率は下がり、女性の方が有症率は高く、AD症例のなかの8~9割は軽症であったが、これらのデータは成人AD有症率全体の傾向を示唆している可能性が考えられた。また、「AD診断のための質問票（改訂版）」は学童だけでなく、成人に対しても有用であることが示唆された。

#### F. 健康危機情報 なし

#### G. 研究発表

##### 1. 学会発表

(1) 佐伯秀久、常深祐一郎、藤田英樹、鑑 慎司、佐々木苗胤、大松華子、渡辺 彩、玉置邦彦：職員健診によるアトピー性皮膚炎有病率調査. 第36回日本皮膚アレルギー学会、兵庫、2006年7月15-16日

##### 2. 論文発表

(1) 佐伯秀久：アトピー性皮膚炎治療のいま、国ごとに発症率は違う？ Q&A でわかるアレルギー疾患 2: 13-4, 2006.

(2) 佐伯秀久：アトピー性皮膚炎の有病率. 医学のあゆみ 217: 349-50, 2006.

(3) 佐伯秀久：小児アトピー性皮膚炎診療のコツ：アトピー性皮膚炎の疫学調査. 小児科診療 69: 1133-7, 2006.

(4) Saeki H, Tsunemi Y, Fujita H, Kagami Shinji, Sasaki K, Ohmatsu H, Watanabe A, Tamaki K: Prevalence of atopic dermatitis determined by clinical examination in Japanese adults. J Dermatol 33: 817-9, 2006.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

## 乳児コホート調査によるアトピー性皮膚炎発症・悪化因子の同定に関する研究

分担研究者 下条直樹 千葉大学大学院医学研究院小児病態学助教授

### 研究要旨

生後4ヵ月からのコホート集団を対象とする乳児健康診査における追跡調査を千葉市にて行ない、以下の結果を得た。1) 生後4ヵ月児と1歳6ヵ月児でのアトピー性皮膚炎患者の有病率はほぼ同じでおよそ11%であった。しかし、4ヵ月の時点でアトピー性皮膚炎と診断された児の半数は1歳6ヵ月までに症状が消失していた。また1歳6ヵ月にアトピー性皮膚炎と診断された児のおよそ半数は生後4ヵ月以降に発症していた。以上から乳児のアトピー性皮膚炎は異なる集団により構成されている可能性が示唆された。この原因については対象数がまだ少ないこともあり統計学的に明らかな環境・遺伝因子は明らかではない。2) 黄色ブドウ球菌定着は4ヵ月児のアトピー性皮膚炎に関連するのみでなく4ヵ月以降に発症するアトピー性皮膚炎の発症関連因子であることが明らかとなった。3) 4ヵ月以降1歳6ヵ月までのアトピー性皮膚炎の発症因子には4ヵ月までの同胞数、集団生活等は関連なく、母乳栄養が有意に関連していた。

これらの調査結果は乳児期アトピー性皮膚炎発症因子の同定において有用な情報と考えられる。

### 研究協力者

富板美奈子	千葉大学大学院医学研究院小児病態学助手
有馬孝恭	千葉大学大学院医学研究院小児病態学
井上祐三朗	千葉大学大学院医学研究院小児病態学
鈴木修一	千葉県こども病院アレルギー科
笠置文善	放射線影響研究所疫学部副部長

### A. 研究目的

乳幼児アトピー性皮膚炎（AD）の自然歴ならびに発症・悪化に関連する遺伝・環境因子を明らかにする。

### B. 方法

千葉市保健センターにおける4ヵ月健診受診児を対象として厚生労働科学研究AD治療ガイドラインの診断基準に基づき医師によるADの有無を調査した。これらの乳児を1歳6ヵ月健診受診時に再度診察してADの有無を検討した。4ヵ月、1歳6ヵ月健診時に遺伝・環境因子に関する質問を行ない、乳幼児ADの発症関連因子を解析した。また、一部の乳児については4ヵ月健診、1歳6ヵ月健診時に皮膚培養を行って黄色ブドウ球菌のコロナイゼーションを検討した。

### C. 結果

1) 1歳6ヵ月までの乳児期発症ADの経過（図1）：4ヵ月児703名をエントリーし、1歳6ヵ月でのADの有無を確認できた児は456名（64.9%）であった。456名中男児226名、女児230名と男女差はなかった。4ヵ月、1歳6ヵ月と追跡できたこれらの456名について4ヵ月、1歳6ヵ月での男女あわせてのAD有症率は、それぞれ11.0%、11.4%とほぼ同じ有症率であった。しかしながら、4ヵ月のAD児の54%が1歳6ヵ月ではADとは診断されなかった。一方4ヵ月時にはADと診断されなかった児406名から29名（7.1%）が1歳6ヵ月ではADと診断されていた。4ヵ月以降1歳6ヵ月までに発症した児が1歳6ヵ月時でのADの55.8%を占めていた。アレルギー疾患は性差との関連が示唆されているため男女別の解析を行なったところ、男児では4ヵ月のAD有症率は18.1%であり、4ヵ月AD男児の53.6%が1歳6ヵ月ではADとは診断されなかった。4.4%が4ヵ月から1歳6ヵ月までにADを発症し、結果として1歳6ヵ月時では男児のAD有症率は12.8%であった。女児では4ヵ月のAD有症率は3.9%であり、4ヵ月AD男児の56.4%が1歳6ヵ月ではADとは診断されなかった。8.3%が4ヵ月から1歳6ヵ月までにADを発症し、結果として1歳6ヵ月時では女児のAD有症率は10.0%であった。

2) 乳児期AD発症と黄色ブドウ球菌のコロナイゼーション：1歳6か月健診受診者608名を対象として頬部の黄色ブ菌の検出を試みた。その結果、ADのない児549名中83名(15.1%)、軽症AD児51名中17名(33.3%)、中等症・重症AD児8名中7名(87.5%)に黄色ブ菌が検出され、検出率は重症度と関連していた(図2)。また4か月時に黄色ブ菌の有無を調査し、かつADのなかった児306名について1歳6か月時のAD有症率を調べた。4か月時に黄色ブ菌のコロナイゼーションがなかった児273名中15名(5.5%)がADを発症したのに対し、黄色ブ菌のコロナイゼーションを4か月時に認めた児33名中5名(15.2%)がADを発症した(図3)。4か月時の黄色ブ菌のコロナイゼーションは1歳6か月時のAD発症に有意に関連していた( $P<0.05$ )。3) 4か月にADでなかった児の中で1歳6か月までのAD発症に関連する遺伝因子は母親のアトピー性皮膚炎であり、特に男児において強い関連が認められた(オッズ比6.0、 $P=0.018$ )。また環境因子としては、4か月時のペットの飼育、年長同胞数は関連なく、母乳栄養と関連(特に女兒、オッズ比3.35、 $P=0.015$ )していた(表1)。

#### D. 考察

今回我々が千葉市で行なった4か月からの追跡調査では、4か月までのADは男児が多く、女兒のADは4か月以降に発症してくることが示された。また男女とも4か月時のADはおおよそ半数が1歳6か月までには寛解していることが明らかとなった。この結果は乳幼児のADが均一な集団でなく4か月までのADと1歳6か月でのADで発症・悪化因子も異なる可能性を示している。特に男女差は大きな因子であると考えられる。また、黄色ブ菌は1歳6か月のADの重症度と関連するのみでなく発症以前からのコロナイゼーションが発症の危険因子であることも明らかとなった。また、4か月までの母乳栄養はアレルギー疾患発症を予防するとの海外の報告と異なり、我が国ではADの発症に関連する可能性が示された。これらの情報は乳幼児ADの発症予防のための生活環境整備上ならびに発症リスクの高い児を選択する上できわめて重要と考えられる。我々はすでに完全母乳栄養とアトピー性皮膚炎の発症の関連を調査する出生時からのコホート研究を開始しており、乳児栄養を含めたAD発症、悪化に関連する因子がさらに明らかになることが期待される。

#### E. 結論

- 1) 乳児のアトピー性皮膚炎は異なる集団により構成されている可能性が示唆された。
- 2) 黄色ブドウ球菌定着は4か月児のアトピー性皮膚炎に関連するのみでなく4か月以降に発症するアトピー性皮膚炎の発症関連因子であることが明らかとなった。
- 3) 4か月以降1歳6か月までのアトピー性皮膚炎の発症因子には4か月までの同胞数、集団生活等は関連なく、母乳栄養が有意に関連していた。

#### F. 健康危惧情報 なし

#### G. 研究発表

(学会発表)

- 1) 鈴木修一, 下条直樹, 富板美奈子, 井上祐三朗, 有馬孝恭, 河野陽一 4か月児における皮膚黄色ブドウ球菌(黄色ブ菌)、黄色ブ菌毒素とアトピー性皮膚炎との関連 日本小児皮膚科学会雑誌 25巻2号 p146(2006.11)
- 2) 有馬孝恭, 下条直樹, 井上祐三朗, 富板美奈子, 鈴木修一, 笠置文善, 河野陽一 乳幼児アトピー性皮膚炎の発症・軽快の推移に関するコホート調査 アレルギー(0021-4884)55巻8-9 p1163(2006.09)
- 3) 有馬孝恭, 下条直樹, 井上祐三朗, 富板美奈子, 山口賢一, 鈴木修一, 笠置文善, 河野陽一 アトピー性皮膚炎発症に関わる遺伝/環境因子の検討 年齢による危険因子の影響の相違 日本小児科学会雑誌(0001-6543)110巻2号 p279(2006.02)
- 4) 鈴木修一, 下条直樹, 富板美奈子, 井上祐三朗, 有馬孝恭, 河野陽一 乳児期早期における皮膚黄色ブドウ球菌および毒素とアトピー性皮膚炎アレルギー(0021-4884)55巻3-4 p452(2006.04)
- 5) 有馬孝恭, 下条直樹, 井上祐三朗, 富板美奈子, 河野陽一, 鈴木修一, 山口賢一 乳幼児健診を利用したアトピー性皮膚炎(AD)発症に関わる遺伝・環境因子の解析 日本小児科学会雑誌(0001-6543)110巻3号 p470-471(2006.03)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

図1 アトピー性皮膚炎の有症率とその推移

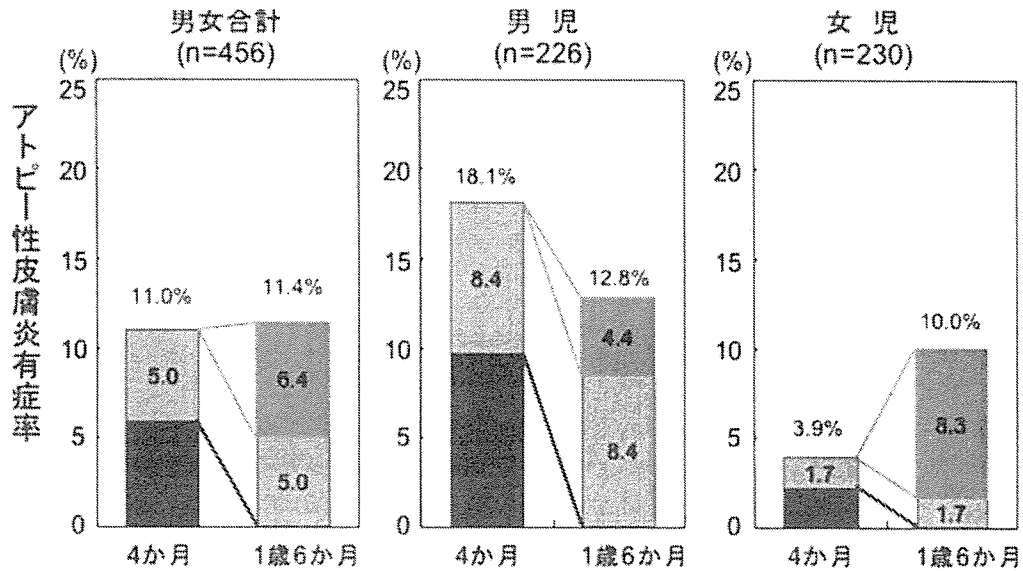


図2 1歳6カ月児におけるアトピー性皮膚炎と黄色ブ菌検出率

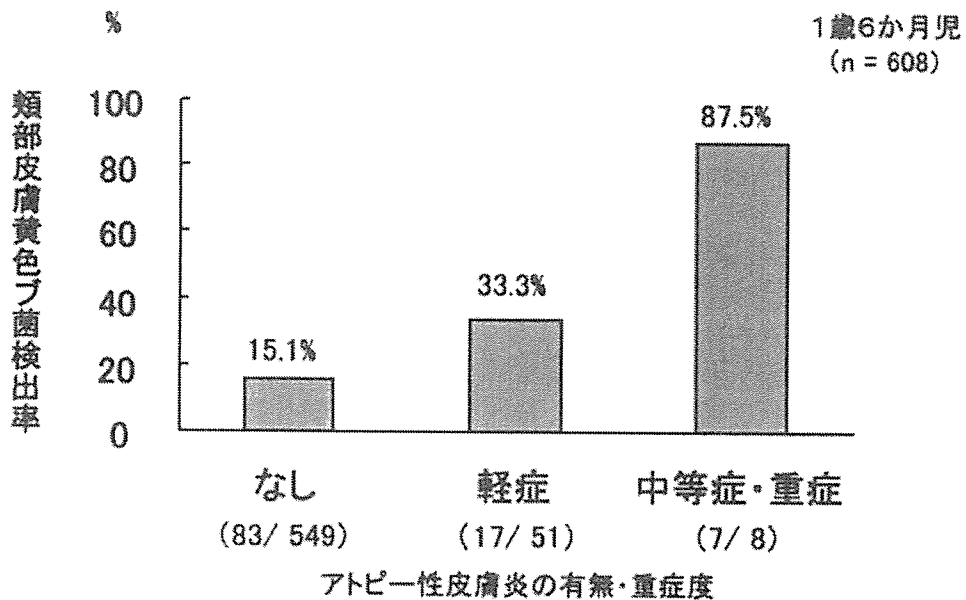


図3 4か月時の黄色ブドウ球菌定着と  
1歳6か月でのアトピー性皮膚炎発症率

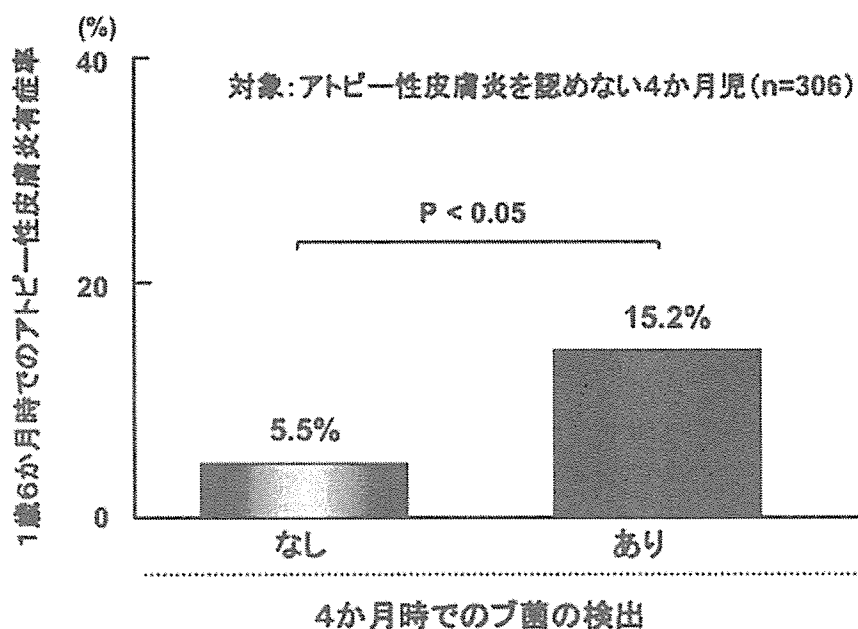


表1 4カ月から1歳6か月におけるAD発症と  
乳児期早期における環境因子との関連

4か月時点での環境因子	オッズ比(p値)	
	非発症群 (n=377)	発症群 (n=29)
年長同胞数 (2人以上)	1	1.209 (>0.5)
保育所入所	1	1.804 (>0.5)
ペットの飼育	1	1.290 (>0.5)
母乳栄養	1	2.470 (0.023)

(多重ロジスティック解析)

乳幼児期アトピー性皮膚炎の有症率  
(4ヶ月から6歳時点までの追跡調査)に関する研究

分担研究者 池澤 善郎 横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学教授

研究要旨

横浜市南区福祉保健センターにおいて4ヶ月健診受診予定者の保護者に協力依頼状兼アンケート票を配布（健診は毎月2回実施）する。受診当日にアンケート票の提出があった児について、皮膚科専門医が皮膚科学会診断基準に沿ってアトピー性皮膚炎（AD）の有無を診断した。希望者のみ経表皮水分蒸散量（TEWL）と角質水分量（COR）を測定する。測定部位は顔面、前腕、腹部、下腿の各無疹部とする。今回4ヶ月データを1歳6ヶ月（11ヶ月分）まで追跡し、追跡可能だった762人のデータのみを解析した。追跡集団762人中4ヶ月時点でADと診断されたのは135人（17.7%）であった。1歳6ヶ月時点でADと診断されたのは、94人（12.3%）であった。男児女児別にみると、男児1歳6ヶ月AD群49人（12.0%）女児1歳6ヶ月AD群45人（12.7%）であった。皮膚の測定を希望した人は、762人中384人であった。各部位ごとにTEWLをADの有無にて比較する。Mann-WhitneyのU検定を実施したところ顔面、腹部、下腿ともにAD有り群がAD無し群より有意に高かった。各部位ごとにCORをADの有無にて比較する。Mann-WhitneyのU検定を実施したところ有意差は認められなかった。4ヶ月1歳6ヶ月ともにAD無しは（4AD—18AD—と略す）は574人であった。4AD—18AD—の4ヶ月及び1歳6ヶ月の無疹部TEWLを比較したところWilcoxonの符号付順位和検定にて顔面の4AD—18AD—において、1歳6ヶ月TEWLは4ヶ月に比較して有意に低かった。顔面において、4ヶ月時点の皮膚のバリアー機能は弱かったが、児の成長とともにバリアー機能も成熟してきたと類推される。但し、1歳6ヶ月時点でAD有り群は、無し群に比較して顔面・腹部・下腿すべてTEWLは有意に高く、1歳6ヶ月時点のAD群においてもバリアー機能に異常があると思われる。TEWLは、1歳6ヶ月児AD疫学調査においてもAD診断の補助として有用である。

研究協力者

蒲原 毅 横浜市立大学大学附属市民総合医療センター皮膚科助手  
立脇聡子 横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学  
中村和子 横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学  
田中良知 横浜市立脳血管医療センター副医長

これまで地域におけるAD患者の有症率が、正確に把握されることは少なかった。我々は、前前回の研究：平成12～14年度の厚生科学分担研究「アトピー性皮膚炎患者数実態調査に関する研究（班長：山本昇壯、研究協力者：池澤善郎）」で、同一集団の4ヶ月・1歳6ヶ月・3歳時点におけるADの有症率および発生頻度をもとめたところ各年齢時点でADの有症率および発生頻度は、いずれも異なるとの結果を得た。皮疹の分布も、年齢で異なり年齢が高くなるに従いdry skinを有する児の

A. 研究目的

現在アトピー性皮膚炎（以下ADと略す）は、原因不明の慢性疾患で、乳幼児から成人まで幅広く患者が分布する。しかしながら、



割合が高くなる傾向が認められた。前回の研究：平成15-17年度の厚生科学分担研究「アトピー性皮膚炎の有症率調査法の確立および有症率（発症率）低下・症状悪化防止対策における生活環境整備に関する研究（班長：河野陽一、班員：池澤善郎）」で、新たに、同一集団の4ヶ月・1歳6ヶ月・3歳時点におけるADの有症率、発生頻度および皮疹の分布を調査して、これまでの結果との比較検討を行った。更に希望者のみ経表皮水分蒸散量（TEWL）と角質水分量（コルネオメーター値CORと略す）を測定し、児のdry skinの状態を数値化して評価した。今回の研究は、平成17年までの研究の継続研究である。

## B. 方法

横浜市南区福祉保健センターにおいて4ヶ月健診受診予定者の保護者に協力依頼状兼アンケート票を配布（健診は毎月2回実施）する。受診当日にアンケート票の提出があった児について、皮膚科専門医が皮膚科学会診断基準に沿ってADの有無を診断した。希望者のみTEWLとCORを測定する。測定部位は顔面、前腕、腹部、下腿の各無疹部とする。（ただし1歳6ヶ月時点では顔面、腹部、下腿のみ測定。）

4ヶ月時点の健診を14ヶ月間調査し、同一集団の児が1歳6ヶ月健診時点にて同様の調査を実施中、さらに同一集団の児が3歳になる時点での健康診査で同様に調査を実施予定している。

## C. 結果

今回は、平成16年10月から17年11月（健診28回）の4ヶ月データを1歳6ヶ月（11ヶ月分）まで追跡し解析した。1歳6ヶ月ま

で追跡可能だった762人（男児407人、女児355人）のデータのみを解析した。追跡集団762人中4ヶ月時点で皮膚科専門医にADの診断されたのは135人（17.7%）であった。1歳6ヶ月健診時点で皮膚科専門医にADの診断されたのは94人（12.3%）であった。男児4ヶ月AD群81人（19.9%）女児4ヶ月AD群54人（15.2%）、男児1歳6ヶ月AD群49人（12.0%）女児1歳6ヶ月AD群45人（12.7%）であった。762人中4ヶ月1歳6ヶ月ともにAD有りは（4AD+18AD+と略す）は41人、4ヶ月AD有りで1歳6ヶ月AD無し（4AD+18AD-と略す）は94人、4ヶ月AD無しで1歳6ヶ月AD有り（4AD-18AD+と略す）は53人、4ヶ月1歳6ヶ月ともにAD無しは（4AD-18AD-と略す）は574人であった。

皮膚の測定を希望した人は、762人中384人でその内1歳6ヶ月ADと診断された人は60人（15.6%）であった。次に各部位での1歳6ヶ月健診時点でのTEWL測定結果を示す。（単位は、g/hm<sup>2</sup>）

顔面の無疹部計測できた全体は、平均値は19.5で標準偏差10.31であった。その内AD有りは、平均値22.8で標準偏差は11.62であった。AD無しは、平均値18.9で標準偏差9.97であった。

腹部の平均値は25.6で標準偏差16.59であった。その内AD有りは、平均値33.0で標準偏差23.08であった。AD無しは、平均値24.3で標準偏差14.78であった。

下腿の平均値は21.8で標準偏差10.22であった。その内AD有りは、平均値25.7で標準偏差15.87であった。AD無しは、平均値21.1で標準偏差8.64であった。

Mann-Whitney の U 検定にて、顔面は AD 有り群が AD 無し群より有意に高かった (P < 0.05)。腹部は AD 有り群が AD 無し群より有意に高かった (P < 0.01)。下腿は AD 有り群が AD 無し群より有意に高かった (P < 0.05)。各部位での 1 歳 6 ヶ月健診時点での COR 測定結果を示す。(単位は、COR 値)

顔面の無疹部計測できた全体は、平均値は 30.4 で標準偏差 14.88 であった。その内 AD 有りは、平均値 29.1 で標準偏差は 15.85 であった。AD 無しは、平均値 30.6 で標準偏差 14.71 であった。

腹部の平均値は 35.6 で標準偏差 12.67 であった。その内 AD 有りは、平均値 35.4 で標準偏差 13.62 であった。AD 無しは、平均値 35.7 で標準偏差 12.51 であった。

下腿の平均値は 30.0 で標準偏差 10.11 であった。その内 AD 有りは、平均値 29.4 で標準偏差 12.46 であった。AD 無しは、平均値 30.1 で標準偏差 9.65 であった。

Mann-Whitney の U 検定にて、顔面・腹部・下腿ともに、有意差は認められなかった。次に 4AD—18AD—と 4AD+18AD—の 4 ヶ月及び 1 歳

6 ヶ月の無疹部 TEWL の結果を示す。(表 1) Wilcoxon の符号付順位和検定にて顔面の 4AD—18AD—において、1 歳 6 ヶ月 TEWL は 4 ヶ月に比較して有意に低かった (P < 0.01)。次に顔面・下腿の 4AD+18AD—において 1 歳 6 ヶ月 TEWL は有意に低かった (P < 0.01)。

#### D. 考察

4AD—18AD—において、4 ヶ月で高かった顔面の TEWL は、成長とともに 1 歳 6 ヶ月時点で下腿の値に近づいてきている。顔面において、4 ヶ月時点の皮膚のバリアー機能は弱かったが、児の成長とともにバリアー機能も成熟してきたと類推される但し、1 歳 6 ヶ月時点で AD 有り群は、無し群に比較して顔面・腹部・下腿すべて TEWL は有意に高く、1 歳 6 ヶ月時点の AD 群においてもバリアー機能に異常があると思われる。

#### E. 結論

TEWL は、1 歳 6 ヶ月児 AD 疫学調査においても AD 診断の補助として有用である。

表 1

	4AD—18AD—		4AD+18AD—	
	4 ヶ月 TEWL	1 歳 6 ヶ月 TEWL	4 ヶ月 TEWL	1 歳 6 ヶ月 TEWL
顔面	26.0 ± 11.09	19.1 ± 9.00	26.8 ± 8.73	21.2 ± 17.18
下腿	21.1 ± 11.72	21.7 ± 8.80	26.2 ± 12.99	20.9 ± 9.91

単位は、g/hm<sup>2</sup>

厚生科学研究費補助金（感覚器障害及び免疫・アレルギー等研究事業）分担研究報告書  
アトピー性皮膚炎の発症および悪化因子の同定と発症予防・症状悪化防止のための生活環境整備に関する研究 ～アトピー性皮膚炎の発症に関するコホート研究～

分担研究者氏名 小田嶋 博 （国立療養所南福岡病院 診療部長）

研究要旨 近年、小児のアレルギー疾患は急速に増加を続けている。われわれの西日本 11 県約 40,000 人を対象とした小学校児童の同一地区同一方法の調査、また ISAAC 調査でもほとんどのアレルギー疾患は増加を続け、アトピー性皮膚炎は西日本全体で 13.81%と高い有症率を示しているが、急激な増加の原因は明らかではない。アレルギー疾患の発症には遺伝子的要因に、多くの環境因子が複雑に絡み合って発症すると考えられている。ほとんどのアレルギー疾患が増加しているのにも関わらず、アトピー性皮膚炎は地域によってはやや頭打ちの傾向にあるとの報告もある。この疾患についての研究は、同じアレルギー疾患として考える場合に、極めて重要な情報をわれわれに提供してくれる可能性があると考えられ、この視点から検討を行っていくことは有意義であると推定される。すでにわれわれは、西日本地区で 10 年間隔での調査に加えて、福岡市内の 6 小学校での調査を継続して行っており、素因を持った個体が発症するに至る間に関連すると推定されるいくつかの因子について検討・報告してきた。また、多施設での症例の検討から妊娠中および出生後の上気道感染の関与や出生時体重、出生時妊娠月数も関連する傾向がみられた。これらの因子に関しては更に前方視的に検討する必要がある。2004 年度からは地域の保健所の 4 か月健診児に対して診察と問診を行い前方視的に経過を観察し、発症と経過についての実態の調査を開始した。現在、これらの対象について継続調査中であるが、更にデータの蓄積とその分析を重ねて行く必要がある。

研究協力者

野間 剛	北里大学小児科講師
森川みき	J R 仙台病院小児科医長
川野 豊	横浜みなと赤十字病院小児科部長
本村知華子	国立療養所南福岡病院小児科
手塚純一郎	国立療養所南福岡病院小児科
渡辺美砂	東邦大学医学部小児科
佐伯敏秋	北里大学小児科
西尾 健	福岡大学病院小児科
島添路世	福岡大学病院小児科

A. 研究目的

近年、小児のアレルギー疾患は急速に増加を続けている。われわれの西日本 11 県約 40,000 人を対象とした小学校児童の同一地区同一方法の調査ではほとんどのアレルギー疾患は増加を続けている。2002 年の調査ではアトピー性皮膚炎は西日本全体で 13.81%と高い有症率を示している。また、ISAAC の調査でも小学校では 21%、中学生でも 17%に見られ、世界的にも高い有症率がみられている。このような急激なアレルギー疾患の増加の原因はいまだ明らかではない。アレルギー疾患は遺伝子的要因が関与していると推定されるがそれだけでは説明できず、多くの因子が複雑に

絡み合って発症する。われわれは誕生月によりアトピー性皮膚炎の発症が異なることを報告し、その原因としては生後の呼吸器感染の罹患が関連していると推定された。感染とそれに関連する多くの因子については近年さらに詳しくまた基礎的な検討されるようになった。われわれは、疫学的、臨床的観点から発症要因を推定していくことを目的とする。

また、引き続き、福岡県 K 市と福岡市 M 区の保健センターの協力を得て、4 か月健康診断時の幼児の診察と問診、その後の経過観察を行っている。また、福岡市内の小学校での疫学調査を継続して行い、横断的調査により要因を推定する。

また、生後母乳のみが良いのか、混合が良いのかに関する検討の調査のフィールドを確保することも検討した。

B. 研究方法

福岡県 K 市では生後 4 ヶ月健診時にすべての児の診察を行い、問診表に母親に記入してもらった。その後、10 か月、1 歳 6 か月、2 歳 6 ヶ月、3 歳に問診票により継続して調査を行いアトピー性皮膚炎の発症・経過を観察する。3 歳児には診察を行う。また、福岡市 M 区では生後 4 ヶ月健診時にす

すべての児の診察を行い、問診表に母親に記入してもらった。その後、1歳6か月に問診票調査と診察、3歳に問診票の調査と診察を行った。これらの2つの方法によって継続して調査を行いアトピー性皮膚炎の発症・経過の要因を検討する。問診票は放射線影響研究所、笠置文麿先生に送付して、他の地区のデータと共に検討される。

なお、経過観察での回収率は、この年齢では極めて転居者が多く毎回約5%のあて先不明での返却があるものの、約80%の回収が保たれている。しかし、1歳半では4ヶ月時の約70%に減少している。今後、3歳時点での診察調査が予定されているが、その際に追跡状況を確認する予定であるが、その時の追跡の実際によって、1年毎の連絡を検討する予定である。

九州地区、関東地区、東北地区の各地域において共通の問診表を用い、アトピー性皮膚炎の発症要因を検討した。生後からの感染状況を分析しこれに対して直接・間接的に影響する因子について調査を行なった。対象は北里大学、東京医科歯科大学小児科、JR仙台病院小児科、横浜赤十字病院、東邦大学病院、国立病院機構福岡病院の小児科を受診した1～2歳の患者である。問診表形式で患者の保護者から妊娠、出産、生後の経過について調査した。

福岡市内の小学校疫学調査ではアトピー性皮膚炎の有症率とアレルギーに関する因子として血清IgE値についての分析を行った。まず、全員にATS-DLD問診表の改訂版を配布し、同時にISAACに準じた問診項目から医師によりアトピー性皮膚炎と診断されたものと過去2年間は症状のないものとアトピー性皮膚炎が過去にも現在もないものの3群に分けこの3者で、血清IgE、ダニに対するRASTおよびスギに対するRAST値(UA/mL)を比較検討した。

### C. 結果

4ヶ月健診のデータに関しては、他の2地点の調査とあわせて検討するが、そのほかに、

1) 福岡での4ヶ月健診のデータについては、4ヶ月健診時点でのアトピー性皮膚炎の有症率は医師の診断で23%に認められた。

2) 今年度は喫煙に関して幾つかの検討を行った。福岡での4ヶ月の児を持つ家庭での喫煙率は平均65.8%と全国での環境省での4ヶ月児の調査の値(約45%)に比較して高めであった。喫煙者の内

訳は父親が50%と全国の調査に比較して高く、母親は8.4%と全国に比較して低く、そのほかは祖父9.4%、祖母3.5%であった。

3) 家族の喫煙とアレルギー疾患としてアトピー性皮膚炎の有症率との関係を見るとアレルギー疾患は喫煙なし、父親喫煙がそれぞれ、22.5%、25.6%なのに比較して母親の喫煙群では23.9%と有意差はなかった。

4) 気道への影響として、風邪の回数および発熱回数に関しては、風引き回数の平均を取ると、喫煙なし、父親喫煙、父と母以外の喫煙がそれぞれ、0.668回、0.678回、0.608回なのに対して母親の喫煙があるものでは0.840回と有意に回数が多いことが分かった。また、発熱回数に関しても、喫煙なし、父親喫煙、父母以外の喫煙ありがそれぞれ、0.221回、0.194回、0.114回なのに対して、0.305回と有意に発熱回数が多かった。このことは直接にアレルギー疾患と関連するとはいえないが、先行研究によって、アレルギー疾患の発症は2歳未満の風邪ひき回数の多いものに多いとの結果があることから、2歳までの前方視的研究の結果としては、アレルギー疾患、アトピー性皮膚炎の発症と関連する可能性は推定された。

5) 1歳半での回答は平成18年11月現在920名の回答がありそのうち皮膚症状の診断基準に合致した回答の寄せられた者は602名、そのうち87名がアトピー性皮膚炎の診断基準によってアトピー性皮膚炎と診断された(11.1%)。喫煙者がいない家庭のものアトピー性皮膚炎は16.7%、いる家庭のアトピー性皮膚炎有症率は13.5%であり有意差はなかった。なお喫煙者のうち母親の喫煙者は18.2%であったが、母の喫煙者がいる場合のアトピー性皮膚炎有症率は16.7%、母以外の喫煙では15.6%であった

6) 九州、東北、関東地区の病院調査の検討では、やはり喫煙に関して検討したが、各施設の小児科外来を受診し、問診票を家族が記載した1歳児(623例)と2歳児(163例)、計786例についてみると、アトピー性皮膚炎に関しての有症率に差はなかったが、喘息に関しては、喫煙なし15.5%、父親喫煙16.6%に比較して母親喫煙24.8%と有意に有症率が高かった。

7) 福岡市の小学校6校の1年生211名に関する調査ではアトピー性皮膚炎ありと過去にあった(寛解)と上記のいずれでもないの3群で比較すると、log(IgE)値には3群間で差はなかったが、