

200729018A

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 19 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 河野 陽一

平成 20 (2008) 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 6

2. 乳児コホート調査によるアトピー性皮膚炎の自然歴、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准教授 下条 直樹 9

3. 乳幼児期アトピー性皮膚炎の有症率（4ヶ月から3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 . . . 12

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 15

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 18

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 21

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 24

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 . . . 27

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 31

IV. 研究成果の刊行物・別刷 33

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) 医師の診察による成人でのアトピー性皮膚炎健診により、年代別の有症率がおおむね確認された。「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。本調査票を用いた調査ではこの5年間での学童のアトピー性皮膚炎有病率には大きな変化がないことが示唆された。
- 2) 横浜市および千葉市での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。また、自然歴や1歳6か月でのアトピー性皮膚炎のリスク因子が男女により大きく異なることが判明した。生後4か月までの母乳栄養は女兒において1歳6か月のアトピー性皮膚炎と関連することが示唆された。
- 3) 4か月時での皮膚バリア機能異常が1歳6か月でのアトピー性皮膚炎と関連することが明らかとなった。このバリア機能異常がいつから存在するのかが今後の研究のテーマとなる。
- 4) アトピー性皮膚炎の発症と生後数日の母乳中のTh2アジュバント活性に関連があることが予備的検討から示唆された。研究対象サンプルを増やして評価を行う予定である。
- 5) 複数の地域でシャワー浴のアトピー性皮膚炎に対する効果が確認された。今後、より客観的な指標を用いて、生活環境整備としてのスキンケアの有用性を評価する。

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）
片山一郎（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准教授）
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）

治療概念を確立し、生活環境整備に基づく発症予防・軽減化、さらにAD患者のQOL向上など、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) コホート調査に基づき、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。

A. 研究目的

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・

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」による全国の複数の地域において小児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の自然歴を調査し、発症・悪化に関連する因子を解析する。一部の地域では皮膚黄色ブドウ球菌の定着または皮膚バリア機能と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、大規模乳幼児一般集団を対象として質問票によりADの自然経過とこれに関連する因子を解析する。また、我が国では出産2-3日以内に産院で人工乳が与えられることが多いことから、産院入院中からの栄養記録を含めた新規の新生児コホートを設定して乳児期栄養法とAD発症の関連を前方視的に調査する。

(2)上記の新生児コホートにおいて、生後数日と生後1か月時の母乳採取を行ない、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、および母乳のTh1/2アジュバント効果を測定する。なお、本コホートの一部の地域において生後1か月での皮膚黄色ブドウ球菌の定着と乳幼児ADとの関連を前方視的に調査する。

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連して、客観的かつ迅速、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(COR)、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)新生児、乳児期早期の皮膚バリア機能、黄色ブドウ球菌定着と皮疹の関係を調査し、さらにAD発症ハイリスク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、2007年度に得られた結果および進捗状況を中心に述べる。

1. ADの小児・成人での疫学調査

近畿大学職員を対象とする皮膚科医師による健診では、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。また、一般成人集団1116名に対する「AD診断のための質問票(改訂版)」の有用性調査結果は、感度が70.3%、特異度が90.7%と、学童を対象とした調査結果とほぼ同様の傾向が認められた。さらに、北海道、東京、大阪の3地区において、「AD診断のための質問票(改訂版)」を用いたアンケート調査により、平成13-14年から平成18-19年の約5年間における学童AD有症率の推移を類推した。その結果、地区により若干の相違はあるが、全体としては11.8%(1044/8812)から10.6%(312/2934)への推移であり、学童AD有症率は最近5年間であまり大きな変化はないものと考えられた。(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)健診受診児追跡コホート調査による乳幼児ADの自然歴と関連因子

千葉市と横浜市の保健センター乳幼児健康診査に訪れた4か月児2433名のうち1歳6ヵ月も医師により評価できた児は1625名(追跡率66.8%)であった。追跡可能群と脱落群に両地域とも男女比、AD有症率および重症度に差はなかった。両地域をあわせた解析では4か月では男児にADが多く、1歳6か月では性差はなかった。1歳6か月でのADに関連する因子は、4か月でのAD発症、ADの重症度、4か月または1歳6か月での食物アレルギーであった。また4か月でのADが1歳6か月まで継続するリスクは、母のアレルギー歴と1歳6か月での児の食物アレルギーであった。千葉市でのアンケートによる追跡調査は途中であるが11月現在、4か月での質問票回収が3115名、そのうち1

歳6ヶ月でも追跡調査が可能であったのは2231名(71.6%)であった。4か月では男児が女児より多く(30.0% vs 12.4%)、1歳6か月でも男児が多かった(12.4% vs 8.1%)。1歳6か月でのADに関与する因子は、4か月でのAD、1歳6か月での食物アレルギー、男性、4か月までの母乳栄養であった。また4か月でのADが1歳6か月まで継続するリスクは、母のアレルギー歴と1歳6か月での児の食物アレルギーであった。(池澤、下条、小田嶋)。

横浜市コホート調査で行なっているTEWL解析では、4か月時と同様に1歳6か月健診時点の顔面・腹部・下腿の測定でAD有り群は、AD無し群と比較して無疹部でのTEWLは有意に高かった。4か月、1歳6か月のADの推移と顔面・下腿TEWLの関連では、(4ヵ月+ / 1歳6か月-)群ではTEWLで有意な低下がみられたのに対し、(4ヵ月+ / 1歳6か月+)群では、TEWLの低下が見られなかった。一方、(4ヵ月- / 1歳6か月+)群において、4か月での下腿TEWLは1歳6か月と差がなく、TEWLは高値を持続したが更なる増加は確認されなかった。さらに、研究協力者である兵庫医科大学公衆衛生学の島により統計学的な解析を行ない、4か月時の腹部TEWLの高値と顔のCORの低値が1歳6か月におけるADと関連することが明らかとなった(図1)(池澤、島)。

産院入院中からの乳児栄養記録を含めた新生児からのコホートについては、2月現在5つの産科で2000名弱の新生児が登録されている。千葉市での4か月までの完全母乳栄養児はおよそ10%程度であり、現在完全母乳率をあげるように努力している(河野、下条、近藤、小田嶋、水野(研究協力者))。

(2)乳幼児ADの発症と母乳中のサイトカイン、食物抗原、脂肪酸濃度など

44の母乳中のサイトカイン測定では、生後数日の母乳中のIL-4は18.2%、IFN- γ はすべて感度以下であった。TGF- β 1は40.9%、TGF- β 2は100%で測定可能であった。生後1か月の母乳中のIL-4、TGF- β 1、TGF- β 2の濃度は、生後数日の母乳中の濃度に比べて有意に低く、逆にIFN- γ は生後1か月時の母乳中で測定可能であり、有意に高い傾向を示していた。千葉大学で以前に開始していた新生児コホートで生後7か月の時点でADのある群(20名)とない群(20名)での生後数日の母乳中のサイトカインを比較した(図2)。その結果、統

計学的有意差はないが、AD発症群の母乳中のIFN- γ は非発症群よりも高い傾向が認められ、またAD発症群の母乳中のTGF- β 1、TGF- β 2は非発症群よりも低い傾向が認められた(近藤、下条)。

生後数日の母乳中のOVAは31.8%、カゼインは34.1%、BLGは52.3%、小麦は29.5%で検出された。母乳中の脂肪酸分析をおこなったところ(n=10)、主にアレルギーを促進するといわれている ω 6系不飽和脂肪酸は全脂肪酸の15%を占めていた。また、アレルギーを抑制するといわれている ω 3系不飽和脂肪酸は全脂肪酸の約3%を占めていた。生後数日と生後1か月時の母乳中の脂肪酸の割合には特に差を認めなかった(近藤)。

研究協力者の埼玉医大免疫学の松下は、ヒトの単球細胞株から誘導した樹状細胞からのcAMP産生の抑制能を指標として様々な物質のTh1/2アジュバント効果を短期間で測定可能なシステムを作成した。千葉大学で以前に開始していた新生児コホートで生後7か月の時点でADのある群(20名)とない群(20名)での生後数日の母乳のTh1/2アジュバント活性を測定したところ、AD発症児の母親の母乳に有意に高いTh2アジュバント活性が見いだされた(図3)(河野、松下)。

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

大阪府下の小学校においてAD患児6名を対象としてウィークデーの昼休みに学内施設を利用してシャワー浴を行った。シャワー浴前後で、EASI(Eczema Area and Severity Index)、OSAAD(Objective Severity Assessment of Atopic Dermatitis)による皮疹の重症度を評価した。EASIスコアはシャワー浴後2週間後から有意な改善を認めた。OSAADはその判定基準となる角質水分蒸散量、角質水分量が授業の影響などで安定せず病勢の把握が困難であった。しかし無疹部面積はシャワー浴後有意に増加する一方で重症皮疹部面積は減少する傾向にあった(片山)。

皮膚透過性の評価方法として、乾燥皮膚群、小児アトピー性皮膚群は健常人と比較し、食用色素のタートラジン透過性の亢進傾向がみられた。ベータカロチンによる皮膚透過性と角質膜厚との間に正の相関がみられ、脂溶性物質の皮膚透過性亢進と角質肥厚の病態との関連性が推測された。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) 新生児期・乳児期早期の皮膚バリア機能の評価と AD 発症予防における乳児期スキンケアの効果

70名の新生児について、生後1週間以内、1か月、3か月の3回、TEWL、CORを測定した。また、ブドウ球菌選択培地を用いて皮膚の細菌培養を行った。TEWL測定については条件がそろわず測定値にばらつきが多く解析は不可能であったが、COR値は皮疹のある群で低値の傾向が認められた。生後3か月の湿疹と黄色ブ菌定着には関連が認められたが、生後1週間以内および1か月での黄色ブ菌定着の有無は3か月での湿疹とは関連しなかった(片岡)。上記に述べた新たな乳児栄養とAD発症を調査する新生児コホートで、生後1か月での頬部黄色ブ菌定着は皮疹の有無とは関連なくおよそ40%の児に検出された(下条)。皮膚バリア機能保護機能を有する軟膏による予防的介入試験は全国3カ所の施設で登録を開始した(片岡、片山、佐伯)。

D. 考察

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

今年度の結果は、前年度に行なった東京大学職員健診や企業健診の結果とほぼ同様の傾向が認められた。すなわち、「ADの診断のための質問票」の一般成人集団における感度・特異度が優れていることが確認された。また「AD診断のための質問票(改訂版)」を用いたアンケート調査により、学童AD有症率は最近5年間であまり大きな変化はないことが示唆された。

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

千葉市、横浜市、福岡市とも生後4か月のAD児の半数以上が1歳6か月では寛解しており、地域によらず乳児期ADに経過の異なる集団が存在することが確認された。本年度の千葉市、横浜市の調査の解析から、食物アレルギーと母親のアレルギー歴が皮疹の遷延化に関連する因子として明らかになった。母乳栄養との関連は、症例数の増加、3歳児でのデータが得られる来年度にさらに解析を行なうが、少なくとも海外で報告に見られるAD発症予防効果は認められていない。母乳栄養とAD発症に関しては新生児期の栄養を評価できる新たなコホートからの情報が得られる予定である。ただし、完全母乳栄養児が少ないのでこれを

増やす必要がある。

本年度の検討から、ADを発症した児の母の母乳成分がAD非発症児の母乳の成分と異なる可能性がある。来年度はAD発症群と非発症群の数を増やし、母乳中のサイトカイン、アレルゲン、脂肪酸、Th1/2アジュバント活性を測定することによりAD発症児の母乳の機能を解析する。

皮膚バリア機能、黄色ブ菌定着とADの関連については、今年度の研究から皮膚バリア機能の異常が4か月、1歳6か月でのADにおいても存在することが示された。昨年度、我々は生後4か月時の黄色ブドウ球菌定着が1歳6か月でのAD発症のリスク因子であることを示しており、今年度の池澤・島の研究から、4か月児のバリア機能異常が1歳6か月でのAD発症に関連することも明らかとなった。本年度の研究から生後1か月での黄色ブ菌定着はその後のAD発症リスクとならないことが示唆されたことから、生後3〜4か月までの皮膚バリア機能異常と黄色ブ菌定着がAD発症に関連する可能性がある。解析症例を増やすと共に乳児期早期の保湿によるAD発症予防の可否に関するコホート研究を進める。

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

大阪小学校でのシャワー浴の効果が確認されたことから、学校でのシャワー浴は簡便で効果の高い、AD悪化予防のための生活環境整備であることが確かめられた。今後より客観的な指標をもとに皮膚バリア機能等の改善にシャワー浴が有用であるか否かの検討を進める予定である。

E. 結論

- 1) 乳幼児期のADの自然歴が明らかとなった。乳児期発症のADは男児に多く、性差が存在する。男女により家族歴と母乳栄養の影響が異なる。
- 2) 母乳中のサイトカイン、Th2アジュバント能に、児のAD発症と関連して違いが認められた。
- 3) 皮膚バリア機能の異常がADの発症に関与する。生後1か月以降、3〜4か月の皮膚バリア機能の異常がAD発症のリスクであることが示唆された。乳児期早期を対象とするバリア機能保持によるAD発症予防の可能性はある。
- 4) 学童のADに対するシャワー浴の効果が複数施設で客観的に確認された。

F. 健康危惧情報 なし

G. 研究発表

分担研究報告書参照

H. 知的財産権の出願・登録状況

分担研究報告書参照

図1 4か月時の皮膚バリア機能と1歳6か月ADの関連

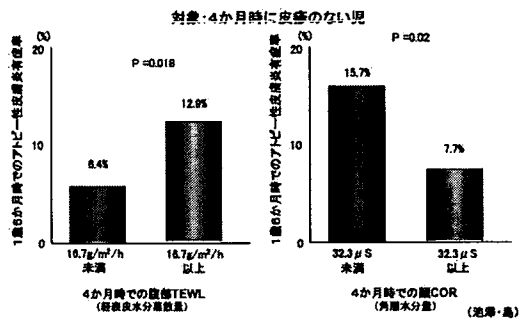


図3 出生コホートにおけるAD発症と母乳成分解析: 母乳のTh2アジュバント能

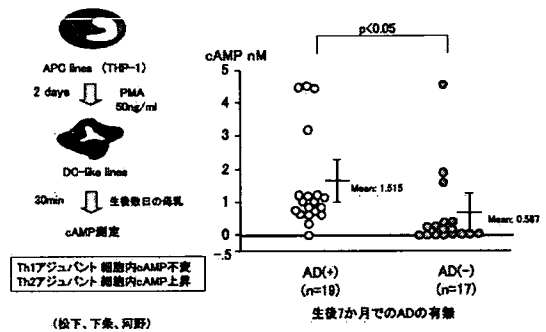
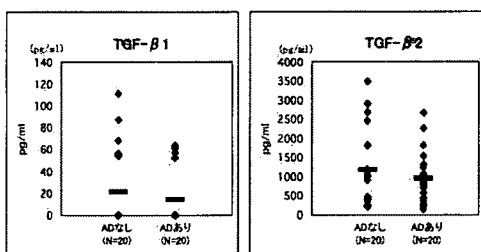


図2 生後7か月のADと生後数日での母乳中のサイトカインの関連



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。近畿大学職員 820 名 (男性 539 名、女性 281 名) に対して皮膚科健診を実施した。平均年齢は 45.8 ± 11.9 歳で、有症率は全体で 4.8% (39/820) であった。年代別有症率は、20 代が 6.8%、30 代が 6.8%、40 代が 5.7%、50+60 代が 2.4% だった。男女別有症率は、男性が 4.3%、女性が 5.7% と女性に高い傾向がみられた。重症度は全体で軽症が 87.2%、中等症が 12.8% で、重症・最重症はなかった。今回の結果は、前回行なった東京大学職員健診や企業健診の結果とほぼ同様の傾向が認められた。すなわち、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。症例数はまだ少ないが、異なる 3 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。なお、一般成人集団 1116 名に対する「AD 診断のための質問票 (改訂版)」の有用性調査結果は、感度が 70.3%、特異度が 90.7% と、学童を対象とした調査結果とほぼ同様の傾向が認められた。従って、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。また、北海道、東京、大阪の 3 地区において、「AD 診断のための質問票 (改訂版)」を用いたアンケート調査により、平成 13-14 年から平成 18-19 年の約 5 年間に於ける学童 AD 有症率の推移を類推した。その結果、地区により若干の相違はあるが、全体としては 11.8% (1044/8812) から 10.6% (312/2934) への推移であり、学童 AD 有症率は最近 5 年間であまり大きな変化はないものと思われた。

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

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。

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が明らかとなった。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。また昨年度の研究において、東京および大阪の製薬企業の職員 415 名を対象に健診による AD 有症率調査を実施したところ、ほぼ同様の傾向が認められた。そこで今回は、さらに別の一般成人集団を対象

(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 (11-12 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4地区（北海道、東京、大阪、福岡）の小学校（各1000～1500名位の児童を対象）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) 大阪地区で平成19年に実施された近畿大学職員健診に皮膚科医が参加して、820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平成19年に、大阪地区では東大阪市の小学校（583名）で、東京地区では東大和市の小学校（909名）で、北海道地区では函館市・北見市・稚内市の小学校（1442名）で、各々アンケート調査を実施した。

C. 研究結果

(1) 近畿大学職員820名（男性539名、女性281名）に対して皮膚科健診を実施した。平均年齢は45.8±11.9歳（男性48.6±11.3歳、女性40.5±11.2歳）で、有症率は全体で4.8%（39/820）であった。年代別有症率は、20代が6.8%、30代が6.8%、40代が5.7%、50+60代が2.4%だった。（表1）。

年代	AD	総数	有症率
20代	5	73	6.8%
30代	15	220	6.8%
40代	11	192	5.7%
50+60代	8	335	2.4%
合計	39	820	4.8%

男女別有症率は、男性が4.3%（23/539）、女性が5.7%（16/281）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	0.0%	9.1%	6.8%
30代	8.6%	4.3%	6.8%
40代	5.4%	6.3%	5.7%
50+60代	1.9%	4.2%	2.4%
合計	4.3%	5.7%	4.8%

重症度は全体で軽症が87.2%、中等症が12.8%、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80.0%、30代が86.7%、40代が100.0%、50+60代が75.0%であった。男女別の重症度では、男性の方が中等症の占める割合が若干高かった。（表3）。

性別	軽症	中等症	重症	最重症
男性	82.6%	17.4%	0.0%	0.0%
女性	93.8%	6.3%	0.0%	0.0%
合計	87.2%	12.8%	0.0%	0.0%

なお、今までに実施した成人AD健診の合計3358名の結果では、AD有症率は20代が10.1%（53/523）、30代が8.9%（114/1288）、40代が4.4%（33/743）、50+60代が2.4%（19/804）、全体で6.5%（219/3358）であった。男女別では、男性が5.1%（102/1997）、女性が8.6%（117/1361）だった。AD症例の内訳は、軽症が80.8%、中等症が16.0%、重症が2.3%、最重症が0.9%であった。

表4に近畿大学職員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809名分）を示す。

		医師による診断		合計
		YES	NO	
質問票による診断	YES	23	70	93
	NO	15	701	716
合計		38	771	809

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60.5%（23/38）、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90.9%（701/771）であった。

なお、今までに実施した成人計1116名に対するアンケート調査の結果では、感度は70.3%（45/64）、特異度は90.7%（955/1052）であった。

(2) 大阪地区における質問票によるAD有症率は15.6%（91/583）であり、平成15～17年度

の解析結果（大阪：感度 71.7%、特異度 90.7%）を用いて今回の有症率を逆算による類推すると、10.1%となった。同様に、東京地区では質問票による有症率は 20.0%（182/909）であり、平成 15～17 年度の解析結果（東京：感度 83.1%、特異度 85.7%）を用いると、有症率は 8.3%と類推された。北海道地区では質問票による有症率は 21.4%（308/1442）であり、平成 13～14 年度の解析結果（北海道：感度 83.7%、特異度 87.4%）を用いると、有症率は 12.3%と類推された。

なお、北海道、東京、大阪地区での有症率の推移（類推）をみると、表 5 のような結果が得られた。全体としては、最近 5 年間で 11.8%（1044/8812）から 10.6%（312/2934）に推移したと類推される。

表 5 学童 AD 有症率の推移（類推）

	平成 13～14 年	平成 18～19 年
北海道	11.0%	12.3%
東京	10.2%	8.3%
大阪	13.6%	10.1%
合計	11.8%	10.6%

D. 考察

(1) 近畿大学職員結果は、東京大学職員健診や製薬企業健診の結果とほぼ同様の傾向が認められた。すなわち、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。症例数はまだ少ないが、異なる 3 つの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 1116 名に対する「AD 診断のための質問票（改訂版）」の有用性調査結果は、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、ほぼ同様の傾向が認められた。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。また、北海道地区において同様の職員健診を行う予定であり、現在準備中である。

(2) アンケート調査により、平成 13～14 年から平成 18～19 年の約 5 年間における学童 AD 有症率の推移を類推したところ、地区により若干の相違はあるが、全体としては 11.8%から 10.6%への推移であり、有症率は最近 5 年間であまり大きな変化はないものと思われた。なお、福岡地区でも同様のアンケート調査を実施中である。

E. 結論

(1) 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 6～7%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 症例のなかの約 8 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。

(2) アンケート調査により最近 5 年間の学童 AD 有症率の推移を類推したところ、全体では 11.8%から 10.6%への推移であり、あまり大きな変化はないものと思われた。

F. 健康危機情報 なし

G. 研究発表

1. 学会発表

(1) 佐伯秀久、占部和敬、古江増隆、大磯直毅、川田 暁、手塚 正、飯塚 一、赤坂俊英、北島康雄、秀 道広、山本昇壯、小玉 肇、玉置邦彦：アトピー性皮膚炎診断のための質問票 (U.K. diagnostic criteria) の日本の学童における有用性の検討. 第 37 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会、名古屋、2007 年 12 月 14-16 日

2. 論文発表

(1) 佐伯秀久：アレルギー疾患の疫学：成人アトピー性皮膚炎. アレルギー・免疫 596-600, 2007.

(2) Saeki H, Iizuka H, Mori Y, Akasaka T, Takagi H, Kitajima Y, Oiso N, Kawada A, Tezuka T, Tanaka T, Hide M, Yamamoto S, Hirose Y, Kodama H, Urabe K, Furue M, Kasagi F, Morita E, Tsunemi Y, Tamaki K: Community validation of the U. K. diagnostic criteria for atopic dermatitis in Japanese elementary schoolchildren. J Dermatol Sci 47: 227-31, 2007.

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の自然歴、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准教授

研究要旨

①生後4か月からの乳児健康診査における医師の診察に基づくコホート追跡調査を千葉市および横浜市にて行ない、乳幼児のアトピー性皮膚炎(AD)の自然歴と発症関連因子について以下の結果を得た。(1)生後4か月のADは男児に多いが、1歳6か月では男女差は消失していた。(2)1歳6か月でのADには、男女とも生後4か月のADの存在、1歳6か月での食物アレルギーの存在がリスク因子であった。一方、ADと関連するいくつかの因子については男女間で差があることから、ADの自然歴と発症・悪化因子については男女別の解析の必要性が示唆された。特に母乳栄養については4かまでの母乳栄養が女児において1歳6か月でのADのリスクになっていた。②千葉市におけるアンケートによる追跡調査からも上記の調査と同様に4か月ADにおける男児の多さ、1歳6か月のADに関連する因子としての4か月時でのAD、1歳6か月での食物アレルギーの存在が示された。したがって、これらの因子は真に乳幼児ADにおいて重要なリスク因子であると考えられる。③乳児栄養法とADの関連を明らかにするために新生児期の栄養法を評価しうる出生コホートを立ち上げた。2008年2月の時点で千葉市では700名を超える母児ペアが登録を済ませている。本研究において生後1か月での頬部黄色ブドウ球菌定着と生後4か月でのADの関連を調査中である。

研究協力者

池澤善郎	横浜市立大学大学院環境免疫病態皮膚科学教授
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	国立病院機構下志津病院小児科
笠置文善	放射線影響研究所疫学部副部長
島正之	兵庫医科大学公衆衛生学教授
水野克巳	昭和大学小児科助教授
松下 祥	埼玉医科大学免疫学教授

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

(1)千葉市および横浜市保健センターにおける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の診察によるAD発症、寛解の自然歴について追跡調査を行い、統計学的手法により乳幼児期ADの発症・悪化因子を同定する。(2)千葉市保健センターにおける健診受診児を対象としてアンケートに基づくAD(4

か月児では2か月以上続く、1歳6か月児では6か月以上続くかゆみのある湿疹)の発症、寛解の自然歴について追跡調査を行ない、(1)と同様に乳幼児期ADの発症・悪化因子を同定する。(3)産科受診中の妊婦を対象として新生児期から追跡調査するコホートを設定する。本コホートでは乳児期の栄養法および生後1か月での頬部黄色ブドウ球菌定着とその後の湿疹発症の関連を調査する。

C. 結果

(1)千葉市保健センターに乳幼児健診に訪れた4か月児1016名のうち1歳6か月でも評価できた児は670名(追跡率65.9%)、横浜市保健センター乳幼児健診に訪れた4か月児1417名のうち1歳6か月でも評価できた児は955名(追跡率67.4%)であり、両地域に大きな差はなく両地域あわせて66.8%(1625名/2433名)の追跡率であった。追跡可能群と脱落群に両地域とも男女比、AD有症率および重症度に差はなかった。4か月でのAD有症率は千葉市で10.7%、横浜14.9%と横浜で高値であった。一方、1歳6か月での有症率はそれぞれ、13.6%、12.1%と差を認めなかった。2地域間でのAD有症率の差異の原因は不明であるが横浜で母乳比率が高かった。両地域をあわせた解析では4か月では男児にADが多く、1歳6か月では性差はなかった(図1)。4か月でのADの65%は1歳6か月までに軽快していた。1歳6か月でのADに関連する因子は男女に共通する因子と異なる因子が

認められた(表1)。すなわち、4か月でのAD発症は男女ともに1歳6か月でのADのリスクであったが、帝王切開、母のAD歴、1歳6か月での保育所通園は1歳6か月男児のADのリスクであり、4か月間までの母乳栄養は1歳6か月女児でのADのリスクであった。また4か月でのADが1歳6か月まで継続するリスクは、母のアレルギー歴と1歳6か月での児の食物アレルギーであった。

(2) 千葉市でのアンケートによる追跡調査は2年にわたってエントリーしており解析はまだ初年度のエントリー分である。4か月での質問票回収が3115名、そのうち1歳6か月でも追跡調査が可能であったのは2231名(71.6%)であった。4か月では23.2%、1歳6か月では10.3%がADと診断された。4か月では男児が女児より多く(30.0% vs 12.4%)、1歳6か月でも男児が多かった(12.4% vs 8.1%)。1歳6か月でのADに関与する因子は、4か月でのAD、1歳6か月での食物アレルギー、男性、4か月までの母乳栄養であった。また4か月でのADが1歳6か月まで継続するリスクは、母のアレルギー歴と1歳6か月での児の食物アレルギーであった。

(3) 5つの産科で合計2000名以上の新生児の登録を目標に進めているところである。千葉市では2008年2月現在およそ700名の登録がなされている。本出生コホートの一部では、1か月での頬部黄色ブドウ球菌コロニゼーションはおよそ50%弱に認められているが4か月での湿疹との関連はまだ不明である。

AD発症に関連する母乳中の成分について、母乳のTh1/2アジュバント活性から解析している。小規模のサンプルの検討からはADを発症した児の母の生後数日の母乳は対照群の母乳に比べてTh2アジュバント活性が高いという結果であった。

D. 考察

2カ所の異なる地域での医師の診察による追跡調査ならびに大規模なアンケートによる追跡調査によって、4か月のAD発症には男女差があること明らかとなった。両調査とも追跡率は低くなく信頼性の高いデータと考えられた。1歳6か月のAD発症についても男女間での危険因子が異なることから、乳幼児のADを男女別に解析することが必要であろう。最近海外でも乳幼児のADの自然歴や発症関連因子について男女差が存在することが報告されている。一方で4か月でのAD罹患、乳幼児期の食物アレルギー合併が男女ともに1歳6か月でのADの重要な因子であったことから男女に共通の

因子も存在する。健診を利用した母乳栄養とADの関連に関する調査では関連が認められているが、新生児期の栄養が不明確である。そこで新生児期の栄養を確認できる新たな出生コホートを立ち上げて登録を行なっている。健診でのコホートとあわせて母乳栄養のADとの関連が明らかになると思われる。また、母乳中のアジュバント活性も検討数を増やして評価したい。いずれにしてもAD発症に関わる因子が多様であることから統計学的解析が可能な調査数が必要であるが、来年度に一定の調査人数が確保されると予想している。黄色ブドウ球菌との関連についても同様の解析が必要となると思われる。

E. 結論

- 1) 一般の乳幼児集団を対象とする前方誌的解析から乳幼児期のADの自然歴が明らかになった。
- 2) 1歳6か月時のADのリスク因子の一部が明らかになった。またリスク因子は男女で異なることが示唆された。
- 3) 乳児栄養法とAD発症を明らかにする目的で、新生児期の栄養法が確認しうる出生コホートを立ち上げた。

F. 健康危機情報 なし

G. 研究発表

- 1) 上原直毅、下条直樹、有馬孝恭、鈴木修一、井上祐三朗、富板美奈子、河野陽一。1歳6時ヵ月健康診査受診児における皮膚黄色ブドウ球菌の定着とアトピー性皮膚炎との関連. 第57回日本アレルギー学会秋季学術大会
 - 2) 中矢真裕子、鈴木修一、下条直樹、森田慶紀、Campos Eduardo、井上祐三朗、有馬孝恭、富板美奈子、勝木利行、河田誠、河野陽一。生後1ヵ月時の入浴・スキンケア習慣と生後7ヵ月時におけるアトピー性皮膚炎(AD)の関連. 第44回日本小児アレルギー学会
 - 3) 鈴木修一、中矢真裕子、下条直樹、森田慶紀、河田誠、勝木利行、河野陽一。生後7ヵ月までのアトピー性皮膚炎(AD)発症に関わる母体因子の検討. 第44回日本小児アレルギー学会
 - 4) Shimojo N, Uehara N, Nakaya M, Arima T, Inoue Y, Tomiita M, Kohno Y. Colonization of Staphylococcus Aureus on the Cheek of 1 Month-Old Infants. Annual meeting of American Academy of Allergy Asthma & Immunology, 2008.
- H. 知的財産権の出願・登録状況 なし
謝辞：調査に協力いただきました千葉市保健所・保健センターの職員の方に深謝いたします。

図1 乳幼児ADの自然歴
(横浜市および千葉市での医師の診断による追跡調査)

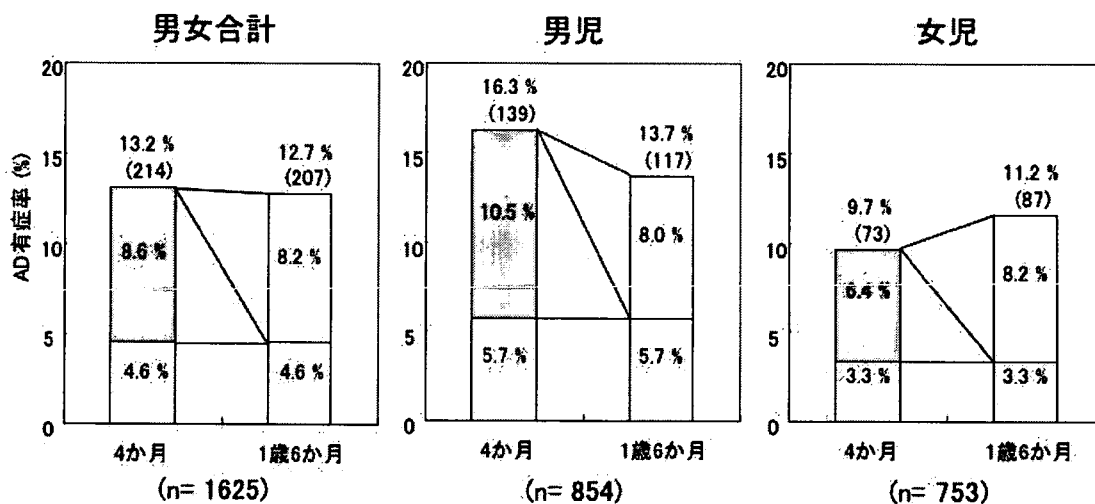


表1 男女別の1歳6か月でのAD関連因子

	男子 (n = 546)		女子 (n = 477)	
	オッズ比	p値	オッズ比	p値
帝王切開	2.033	0.034	0.792	0.639
4か月までの母乳栄養	1.143	0.636	2.322	0.009
年長同胞が2人以上	1.421	0.419	1.012	0.982
父のAD歴あり	0.728	0.546	1.288	0.629
母のAD歴あり	2.752	0.009	1.317	0.530
4か月でのADあり	5.442	0.000	7.057	0.000
4か月までのペット飼育なし	0.627	0.182	1.096	0.834
1歳6か月で保育所通園あり	3.138	0.000	0.834	0.659

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3歳時点までの追跡調査)に関する研究

分担研究者（氏名）池澤善郎（所属）横浜市立大学大学院環境免疫病態皮膚科学教授
研究協力者（氏名）蒲原 毅（所属）横浜市立大学附属市民総合医療センター皮膚科助教
（氏名）立脇聡子（所属）横浜市立大学附属市民総合医療センター皮膚科助教
（氏名）中村和子（所属）横浜市立大学附属病院皮膚科助教
（氏名）井上雄介（所属）横浜市立大学大学院環境免疫病態皮膚科学
（氏名）田中良知（所属）横浜市脳血管センター皮膚科

研究要旨

乳幼児におけるアトピー性皮膚炎（AD）の有症率を正確に把握するため、横浜市内の福祉保健センターの乳幼児健診に参加して、4ヶ月児、1歳6ヶ月児のADの有症率を調査した。また、乳幼児ADの発症・悪化と皮膚バリア機能障害との関連性につき調査するため、経表皮水分蒸散量（TEWL）、角質水分量（COR）を乳幼児健診時に測定した。ADの有症率は、4ヶ月児、15.9%から1歳6ヶ月児、12.7%と有意な低下がみられた。TEWL値は、4ヶ月児、1歳6ヶ月児いずれもADある児で有意に高く、生後4ヶ月から1歳6ヶ月での推移をみると、生後4ヶ月でADがあり1歳6ヶ月でADが消退する群でTEWL値の有意な低下がみられた。COR値では、生後4ヶ月、1歳6ヶ月いずれもADの有無による有意な差はみられなかった。以上から、4ヶ月から1歳6ヶ月までの乳幼児におけるADの発症・悪化には、皮膚バリア機能障害が関与している可能性が示唆された。

A. 研究目的

アトピー性皮膚炎（AD）の患者数は、近年、増加しているといわれているが、これまで地域におけるアトピー性皮膚炎の有症率が正確に把握されることは少なかった。われわれは、平成12年～14年度の厚生科学研究「AD患者数実態調査に関する研究」（班長：山本昇壮）で、4ヶ月、1歳6ヶ月、3歳の乳幼児におけるADの有症率、発生頻度がいずれも異なり、年齢が上がるに従いdry skinを有する児の割合が高まる傾向があるとの結果を得た。今回、厚労省AD調査班「AD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）における分担研究として、乳幼児におけるADの有症率を調査するとともに経表皮水分蒸散量、表皮角質水分量を測定して児のdry skinの状態を評価して乳幼児ADの発症・悪化と皮膚バリア機能障害との関連性につき調査しようと考えた。

B. 研究方法

対象は、平成16年5月～平成17年6月生まれで、横浜市南区福祉保健センターの4ヶ月健診を受けた乳児および、同一集団で1歳6ヶ月健診を

受けた乳児のうち事前に該当する児の両親にアンケート調査表を送付し同意の得られた児とした。健診現場に皮膚科医が同行し、日本皮膚科学会診断基準を参考にADを診断してADの有症率を調査した。ADの重症度は、アトピー性皮膚炎診療ガイドラインを参考に評価した。また、健診現場に測定機器を持ち込み、測定者が同行して、希望者のみを対象として経表皮水分量（TEWL）、角質水分量（COR）を測定した。測定部位は、顔面、腹部、下腿の3ヶ所とした。

C. 研究結果

4ヶ月健診では1477人、6ヶ月健診では917人の乳児をそれぞれ調査することができた。この集団における追跡率は、68.9%（977/1417）であった。ADの有症率は、4ヶ月児が15.9%、6ヶ月児が12.7%であり、4ヶ月児と比べて6ヶ月児で有症率の有意な低下がみられた。ADの有症率の性差は、4ヶ月児では女児と比べて男児で高い傾向がみられたが、6ヶ月児では男女差がみられなくなっていた。4ヶ月健診でADがあり6ヶ月健診でもADがみられた児は、4ヶ月児のAD患児の32.9%であり、6ヶ月児のAD患児の40.9%であった。すなわち、4ヶ月児のAD患児

のうち67.1%は6ヶ月健診時ではADが消失しており、6ヶ月児のAD患児のうち59.1%は新たにADが出現していた。ADの重症度は、4ヶ月児では重症3%、中等症49%、軽症48%に対して、6ヶ月児では重症1.7%、中等症12.4%、軽症86.9%であった。TEWL値を皮疹のない無疹部で測定してADの有無で比較を行ったところ、4ヶ月児では、顔面、下腿において、ADの無い児と比べてADを有する児でTEWL値が有意に高値であり、6ヶ月児では、顔面、腹部、下腿いずれの部位においてもADの無い児と比べてADを有する児でTEWL値が有意に高値であった。これに対して、COR値を皮疹のない無疹部で測定してADの有無で比較を行ったが、4ヶ月児では、下腿でADを有する児と比べてADの無い児で有意に高値であったが、顔面、腹部においては有意な差がみられず、6ヶ月児では、顔面、腹部、下腿いずれの部位においても有意な差がみられなかった。今回、追跡調査できた乳児を以下のように4群に分けて顔面、下腿におけるTEWL値の推移を比較してみた。すなわち、4ヶ月健診でADがなく、6ヶ月健診でADがない場合をAD(-)、AD(-)群、4ヶ月健診でADがなく、6ヶ月健診でADがある場合をAD(-)、AD(+)群、4ヶ月健診でADがあり、6ヶ月健診でADがない場合をAD(+), AD(-)群、4ヶ月健診でADがあり、6ヶ月健診でADがある場合をAD(+), AD(+)群とした。AD(-)、AD(-)群では、顔面で4ヶ月児と比べて6ヶ月児で有意な低下がみられ、下腿で平均値に近い値のまま変化がみられなかった。AD(+), AD(-)群では、顔面、下腿いずれも、有意な低下がみられた。AD(-)、AD(+)および、群AD(+), AD(+)群では、顔面、下腿いずれも、有意な低下はみられず、平均値より高い値のまま変化がみられなかった。

D. 考察

追跡集団におけるADの有症率を4ヶ月児と1歳6ヶ月児で比較すると15.9%から12.7%へと有意な低下がみられた。これは、われわれが平成12年～14年度の厚生科学研究「AD患者数実態調査に関する研究」(班長：山本昇壮)で、調査して得られた結果と同様の傾向を示すものである。今後、追跡調査を継続して、前回の調査でみられたように、1歳6ヶ月児と比べて3歳児でADの有症率が増加するか検証していく予定である。さ

らに、4ヶ月児、6ヶ月児では、ADの有症率の低下に加えて、AD患児集団の約2/3が入れ替わっていたことは注目すべきことである。これは、4ヶ月児で発症するADと6ヶ月児で発症するADでは、発症・悪化因子に何らかの相違がある可能性があることを示唆している。

今回、われわれは、乳児期ADの発症・悪化因子のひとつとして皮膚バリア機能障害に注目して、皮膚バリア機能の指標のひとつとされるTEWLの測定を行い、ADの有無、測定部位での差異、児の年齢での差異につき比較検討を行った。4ヶ月児、1歳6ヶ月児のいずれにおいても、顔面、下腿においてADのない児と比べてADのある児においてTEWL値の有意な高値がみられたことから、乳幼児期のAD患児ではADのない児と比べてより強く皮膚バリア機能が障害されていることが推測された。生後4ヶ月から1歳6ヶ月までのTEWL値の推移をみると、生後4ヶ月と1歳6ヶ月でいずれもADのない健常児では、顔面でTEWL値の有意な低下がみられた。つまり、生後4ヶ月では、健常児であっても顔面の皮膚バリア機能が障害されていることが多く、生後1歳6ヶ月になるとそれが改善される傾向にあると考えられた。実際、今回の健診において、生後4ヶ月児ではADのない健常児でも顔面に皮膚炎のみみられることが多く、生後1歳6ヶ月になると顔面に皮膚炎がみられる割合は減少していた。このことは、皮膚バリア機能の改善に伴い皮膚炎が消褪した可能性を示唆していると考えられた。また、生後6ヶ月でADがある群では、生後4ヶ月でのADの有無によらず顔面、下腿いずれの部位においてもTEWL値の有意な低下はみられず平均値より高い値で経過していた。これは、1歳6ヶ月児でADがみられる児では、ADがない児と比べて皮膚バリア機能の改善が少ないことが推測され、よりADの発症しやすい状態、あるいは、ADが遷延しやすい状態にあるのではないかと考えられた。さらに、生後4ヶ月でADがあり1歳6ヶ月でADがない群では、顔面、下腿いずれの部位においてもTEWL値の有意な低下がみられた。このことは、生後1歳6ヶ月でADが消褪する児は皮膚バリア機能が改善される傾向にあり、皮膚バリア機能の改善がADの軽快・治癒に関与している可能性があると考えられた。今回、TEWLと共にCORを測定して、4ヶ月児、1歳6ヶ月児それぞれにおいてADの有無で比較検討したが、有意な結果は得

られなかった。以上のことから、生後4ヶ月から1歳6ヶ月におけるADの発症・悪化には、皮膚バリア機能障害が関与している可能性が示唆され、その客観的な指標としてTEWL値は非常に有用なパラメータとなり得る可能性があることが示されたと考えた。

E. 結論

- 1) 乳幼児ADの有症率は、4ヶ月児で15.9%、1歳6ヶ月児で12.7%であり、生後4ヶ月から1歳6ヶ月にかけて有症率の有意な低下がみられた。
- 2) 4ヶ月児AD患者の2/3以上が1歳6ヶ月児ではADが消退して、1歳6ヶ月AD患者の2/3程度が新たにADを発症しており、生後4ヶ月、1歳6ヶ月の乳幼児AD患者集団は入れ替わりが大きいことが示された。
- 3) 生後4ヶ月でADがあり1歳6ヶ月でADが消退する群でTEWL値の有意な低下がみられた。生後1歳6ヶ月でADがみられる群では、TEWL値の有意な低下がなく平均値より高い値で推移していた。COR値では、生後4ヶ月、1歳6ヶ月いずれもADの有無による有意な差はみられなかった。以上から、4ヶ月から1歳6ヶ月までの乳幼児におけるADの発症・悪化には、皮膚バリア機能障害が関与している可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

田中良知：乳幼児のドライスキンとアトピー性皮膚炎の疫学研究—福祉保健センターにおいて—。第41回横浜市・保健・医療・福祉研究発表会，横浜，2006，8.

1. 論文発表

2. 学会発表

- 1) 田中良知、田中貴美代：乳幼児の経表皮水分量の疫学—福祉保健センターにおいて—。第16回日本疫学会学術総会，名古屋，2006，1.
- 2) 蒲原 毅、田中良知、立脇聡子、田中貴美代、猪又直子、池澤善郎：乳幼児時期アトピー性皮膚炎の有症率に関する研究。第18回日本アレルギー学会春季臨床大会，東京，2006，5.

3) 立脇聡子、田中良知、蒲原 毅、田中貴美代、猪又直子、相原道子、池澤善郎：4ヶ月乳児期健診における乳児湿疹の有症率と経表皮水分蒸散量について—アトピー性皮膚炎とその他の湿疹との比較検討—。第30回日本小児皮膚科学会学術大会，名古屋，2006，6.

4) 蒲原 毅、田中良知、立脇聡子、中村和子、田中喜美代、猪又直子、池澤善郎：乳幼児のアトピー性皮膚炎の有症率に関する研究（第2報），第19回日本アレルギー学会春季臨床大会，横浜，2007，6.

5) 田中良知、蒲原 毅、井上雄介、立脇聡子、中村和子、田中貴美代、池澤善郎：地域の乳幼児アトピー性皮膚炎は、本当は増えているのか？減っているのか？第57回日本アレルギー学会秋季学術大会，横浜2007，11.

6) 蒲原 毅、立脇聡子（横浜市立大学附属市民総合医療センター皮膚科）田中良知、井上雄介、中村和子、田中喜美代、池澤善郎：乳幼児期アトピー性皮膚炎の有症率に関する研究（第3報）。第57回日本アレルギー学会秋季学術大会，横浜2007，11.

7) 田中良知、蒲原 毅、井上雄介、立脇聡子、中村和子、田中貴美代、池澤善郎：乳幼児アトピー性皮膚炎における定点調査の有用性の検討。第37回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会，名古屋，2007，12.

H. 知的財産権の出願・登録状況

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)

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すいてされる。すでにわれわれは、西日本地区や福岡市内の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行った。個別研究としては特に喫煙との関連が示唆される点があり、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
村上洋子	国立病院機構福岡病院小児科
佐藤 弘	産業医科大学小児科
西尾 健	福岡大学病院小児科
下川 博	エンゼル病院産婦人科

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ため北九州市の産婦人科の協力を得ることができ、8 月から本格的調査を開始し、現在症例を蓄積中である。

B, 研究方法

対象および方法：我々は全国 3 地区の調査の一つとして福岡市を中心とした地域における 4 ヶ月検診からの前方視的調査を開始した。今年度にデータが集積した、あるいはしつつあるのは以下の調査・研究である。(1) 福岡市 M 区での 4 ヶ月検診からの前方視的調査。乳児検診前に問診票を配布し検診時に回収。係が問診票をチェックし、医師が診察し皮膚の状態を観察記録する。1 歳半検診は各地域の開業医が行うため、問診票を配布し乳児検診時の状態と比較する。3 歳児には保健セン

ターで乳児時と同じ医師が診察記録する。この調査は現在1歳半まで。(2)福岡県K市での3ヶ月検診からの前方視的調査、この調査も(1)と同様であるが、現在は1歳半が途中である。(3)福岡県K市での出生後の母乳育児状態によるアレルギー疾患への影響に関する前方視的調査、C病院の出産時に調査を行い、その後、1ヶ月での(対)一タ集積中。(4)福岡市内の小学校でのアトピー性皮膚炎に関する問診票調査(一部は佐伯分担研究者の調査協力を兼ねる)。11月16日現在実施回収中。11月末には回収が終わる予定。問診表は入力の後、佐伯班員に送付し分析される。

なお福岡市は日本海に面し裏日本気候であり博多湾から扇を開いた先から海風が陸に向かって吹く。全国的にはアレルギー疾患の有症率は高い地域に属する。

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収5%のあて先不明での返却があるものの、約80%弱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を開始し、実行中であるが、この時点で拒否される例が認められている。これに関しては、調査が終了した時点で整理する予定であるが、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。

C. 結果

福岡市M区の調査では各問診票の回収率はその前の調査から約70%(65.5%~87.0%)であった。地域的には交通量の多い幹線道路が2本走る。PM2.5濃度の環境省のモニタリング地域でもある。4ヶ月の医師の診察によってアトピー性皮膚炎があった者は622名中169名、27.2%であった。1歳半ではその内42%が症状を持ち越した。また4か月でアトピー性皮膚炎の無かった者の内13.3%がアトピー性皮膚炎となっていた。1歳半の時点でみるとアトピー性皮膚炎は21.8%で56.8%は4か月からの持ち越し、のこりはその後の発症であった。また、4か月で医師にアトピー性皮膚炎といわれた者は12名に過ぎなかった。疑いがあると言われたものが41、いいえは289であった。これが、1歳半になると、医師に言われた者の22.2%、疑い有りといわれた者の27.6%、なしといわれた者の7.8%がアトピー性皮膚炎がみられた。なお、4歳時にアトピー性皮膚炎を疑わせる所見のあった者での1歳半での回収率は53.3%アトピー性皮膚炎を疑わせる所

見の無かった者での回収率53.0%であった。4か月時点では出生児のカウプ指数がアトピー性皮膚炎ありでは 20.16 ± 2.74 に対しなしでは 19.73 ± 2.71 であった。4か月時の医師の診察と関連する問診項目は皮膚のカサカサに関するものであった。

福岡県K市での出生後の母乳育児状態によるアレルギー疾患への影響に関する前方視的調査では11月9日現在44例回収。この時点での室内喫煙は29.5%、ペットは18.2%であった。

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、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50.12%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。10ヶ月時のこの対象での状況は父親は52.7%と僅かに増加、母親は8.9%とこれも増加、祖母も5.3%から6.0%とわずかながら増加の傾向があった。

生後4ヶ月での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%と有意差は無かった。

生後10ヶ月になると家族の喫煙とアレルギー疾患の関連は喫煙なし、父親喫煙は夫々、6.86%、7.26%であるのに対して、母親の喫煙がある場合には11.90%とやはり多い結果となった。この傾向は4ヶ月時にはみられなかった。

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。

10ヶ月になると風邪ひき回数は4か月の時点ですでに平均0回以下でも有意差があったが、10ヶ月になると、喫煙なし、父喫煙はどちらも3.7回であったのに対して、母喫煙は5.0回、上記以外も3.0回であり母親の喫煙は風邪の回数を増加させる可能性が考えられた。また、発熱回数も4ヶ月に続いて、喫煙なしは平均4.3回、父親喫煙は4.1回なのに対して、母親喫煙では7.5回と高い値を示していた。10ヶ月の時点で7.5回の発熱があるということは、かなり高頻度である。

D, 考察

D, 考察：生後4ヶ月時点でのアトピー性皮膚炎を示唆する症状を有する者はその42%が1歳半でも持続していた。また、症状の有無と回収率に関係が無かった。母親の喫煙は4ヶ月以降、児の風邪や発熱と関連し、同時にアレルギー疾患の有症率と関連する可能性があるが、アレルギー疾患の有症率は感染によって増加することも推定される。

感染と喫煙は関連ありとする報告の多いものであるため、今年度は喫煙を中心に検討したが、母親の喫煙には関連がある可能性が考えられた。喫煙率がわずかながら低下しているのでこれが前方視的調査でどう影響するのかに興味深い。

E, 結論：生後4ヶ月のアトピー性皮膚炎は1歳半にはかなり改善。また、アトピー性皮膚炎の無い者からの発症はこの時点では少ない可能性がある。また、母乳育児の可否の検討では環境因子の関与の中でも喫煙率の高さが影響する可能性がある。

F, 研究発表

(論文発表)

1. 小田嶋 博：小児気管支喘息の疫学. 日本小児科学会雑誌 111 (1) : 1-9. 2007
2. 小田嶋 博：気道病態の評価「1. 肺機能—小児—」. 第26回六甲カンファレンス「気管支喘息のよりよい治療のために—Pharmacokinetics, Pharmacodynamics からみた喘息治療の再考」. 中島重徳、小林節雄、宮本昭正編集. ライフサイエンス出版. 東京. p.27-35. 2007.
3. 小田嶋 博：アレルギー疾患の疫学 小児気管支喘息. アレルギー・免疫 14 (5) : 18-30. 2007.
4. 小田嶋 博：喫煙・受動喫煙の小児喘息への影響. AIR6 (2) : 6-7. 2007.
5. 小田嶋 博：小児・学童への禁煙教育に期待

するもの. COPD FRONTIER6 (4) : 56-62. 2007.

6. 小田嶋 博：難治喘息. Topics in Atopy6 (2) : 42-43. 2007.
7. 島 正之、前 寛、小田嶋 博、竹内 透、宮城慎平、向山徳子：2歳未満の小児を対象とした気管支喘息質問票の妥当性に関する検討. 日本小児アレルギー学会誌 21 (3) : 311-318. 2007.
8. 小田嶋 博、西間三馨：福岡市内の経年的疫学調査. 日本小児アレルギー学会誌 21 (5) : 739-742. 2008.

【学会発表】

1. 小田嶋 博、手塚純一郎、西間三馨：小学生における受動喫煙と喘息の関連」. 第47回日本呼吸器学会. 平成19年5月10-12日. 東京.
2. 小田嶋 博：アレルギー性鼻炎、結膜炎診療の諸問題. One airway one disease の観点から. 第19回日本アレルギー学会春季大会. 平成19年6月10-12日. 横浜.
3. 本村知華子、小田嶋 博、他：気管支喘息小児のアレルギー性鼻炎・喘息重症度と呼吸機能との関連. 第19回日本アレルギー学会春季大会. 平成19年6月10-12日. 横浜.
4. 池井純子、小田嶋博、他：1歳児の喘鳴に関する意識調査. 第19回日本アレルギー学会春季臨床大会. 平成19年6月10-12日. 横浜.
5. 小田嶋 博：小児喘息の経過/予後. 第50回静岡小児アレルギー研究会. 平成19年6月23日. 静岡.
6. 小田嶋 博：小学生における受動喫煙と喘息関連. 小児呼吸器疾患学会. 平成19年11月17-18日. 大阪.
7. 本村知華子、小田嶋 博、他：気管支喘息小児の気道過敏性と呼吸機能、呼気中NOの関連. 第57回日本アレルギー学会. 平成19年11月1-3日. 横浜.
8. 手塚純一郎、小田嶋 博、他：小児気管支喘息におけるIOSの有用性についての検討. 第57回日本アレルギー学会秋季学術大会. 平成19年11月1-3日. 横浜.
9. 林 大輔、小田嶋 博、他
：当院における家族の喫煙状況と児の気管支喘息管理. 第44回日本小児アレルギー学会. 平成19年12月8-9日. 名古屋国際会議場. 名古屋.

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

分担研究者	氏名 近藤 直実	岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学 教授
研究協力者	氏名 川本 美奈子	岐阜大学医学部附属病院小児科 助教
	氏名 大西 秀典	岐阜大学医学部附属病院小児科 医員
	氏名 森田 秀行	岐阜大学医学部附属病院小児科 医員

研究要旨

母乳栄養児におけるアトピー性皮膚炎の発症機序を検討する目的で母乳中のサイトカイン、食物抗原、脂肪酸の分析を行った。母乳中には、TGF- β が高濃度に存在していた。食物抗原(オボアルブミン、カゼイン、 β -ラクトグロブリン、小麦)も、母乳中に検出され、児の経母乳感作の成立に関与する可能性が示唆された。母乳中の脂肪酸については、 ω 6系不飽和脂肪酸が約15%を占めていた。患者血清と母乳を用いたイムノブロットにて母乳中の抗原について検討した。患者の血清IgEに強く反応する蛋白を4種類検出し、そのうち2種類は α ラクトグロブリンとヒト血清アルブミンであったが、それ以外で分子量約30kDaのサイズの蛋白質が同定された。母乳栄養にも関わらずアレルギーを発症する症例の中には、母乳中の蛋白が内因性にアレルゲンとして作用している可能性もあると考えられた。

A. 研究目的

乳児期のアトピー性皮膚炎発症を考える上で、児が受けている栄養法の影響は避けては通れない問題である。

免疫学的な観点からは、母乳栄養が児にとって有効なものであることは明らかであるにも関わらず、最近では、母乳栄養児は人工乳栄養児よりも乳児期の重症なアトピー性皮膚炎の発症率が高いなど、アレルギー発症のリスクファクターと考えられる文献が散見される。また、母親の食生活の変化が、乳児アトピー性皮膚炎の増加に関わっているのではないかという意見も散見される。

母乳栄養児におけるアトピー性皮膚炎の発症頻度や機序を検討することや、母乳中の抗原の同定、成分の解析を行うことで実際にアレルギー疾患発症に関連する因子を同定し、アレルギー疾患の発症予防・予知につなげることを目的とする。

B. 研究方法

(1) I 産院にて出生し、保護者の同意を得た母児(44名)を対象とした。同意を得た対象者より産院退院前(生後数日)の母乳と1ヶ月検診時の母乳を採取した。

(2) 母乳を4°C, 15000×g, 30分間遠心分離し、細胞層と脂肪層に分離したものの中間層を採取し、IL-4, IFN- γ , TGF- β 1, TGF- β 2の濃度をELISA法で測定した。

(3) 母乳中の食物抗原(オボアルブミン、カゼイン、 β -ラクトグロブリン、小麦)の濃度をELISA法で測定した。

(4) 母乳中の脂肪酸の濃度をガスクロマトグラフィー法にて測定した。

(5) 母乳から乳清を分離し、硫酸アンモニウムで沈殿・塩析し、酢酸アンモニウムバッファーにて溶解させたものをゲル濾過クロマトグラフィーにて分画した。患者血清IgEを用いてWesternblotを施行した。

(倫理面への配慮)

研究対象者には本研究の内容、方法および予想される結果を十分に説明し理解(インフォームドコンセント)を得た上で母乳採取が行われた。また倫理面でも、結果による不利益は全く生じないか、または配慮が充分になされることから問題がないと判断された。

C. 研究結果