

200832003A

厚生労働科学研究費補助金

免疫アレルギー疾患等予防・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20年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 河野 陽一

平成21(2009)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. 千葉県コホート調査による乳幼児アトピー性皮膚炎の経過と

発症悪化因子の解析

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准教授 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. 乳児期早期のスキンケアによるアトピー性皮膚炎発症予防効果の検討

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 30

IV. 研究成果の刊行物・別刷 31

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

研究代表者 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(AD)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AD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。本調査票を用いた疫学調査から、この5年間での小学生および3歳児のAD有病率の変化について情報が得られた。
- 2) 横浜、千葉、福岡での4か月からの乳児コホートでの追跡調査から、乳幼児ADの自然経過が明らかになった。4か月でのADの半数程度は1歳6か月で消失し、3歳でのADの半数程度は1歳6か月すぎに発症すると考えられた。4か月ではすべての地域で男児が女児より多かったが、3歳では女児が多くなり、男女では発症年齢が異なっていた。1歳6か月までにADを発症した児の3歳での寛解には4か月までの混合栄養が、また3歳までのADの持続には1歳6か月での食物アレルギーが有意に関連していた。皮膚バリア機能異常とADの関連についての横浜コホート調査では、1歳6か月でAD+群のTEWL値を高低の2群に分けて解析したところ、TEWL値低値群で3歳でのAD持続率が有意に低かった。
- 3) 出生コホート調査からは、生後6か月までの母乳栄養が6か月時のAD発症に抑制的に働くことが示された。また、母乳中のsCD14、Th2アジュバント活性、炎症惹起活性、ヒト由来の母乳中タンパクに交差反応する食物アレルゲンに対するIgE抗体の存在が、生後6か月でのAD発症に関連することが明らかになった。さらに、生後1か月時での黄色ブドウ球菌定着が6か月でのAD発症に関連することが示唆された。
- 4) 出生後からの保湿剤によるスキンケアは食物アレルギー関連の乳児AD発症に対して予防的に働く可能性が示された。また、AD小学生についてシャワー浴の効果が皮膚バリア機能の客観的指標に基づき証明された。
- 5) 以上の班研究の結果を含めてアトピー性皮膚炎治療ガイドライン2005を改訂し、アトピー性皮膚炎治療ガイドライン2008を発刊した。

研究分担者

- 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准教授）

研究協力者

- 笠置文善（放射線医学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）
松下 祥（埼玉医科大学免疫学教授）
菅野雅元（広島大学大学院医歯薬学総合研究科免疫学教授）

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・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。

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(千葉、横浜、福岡)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、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複数の地域(千

葉、東京、岐阜、福岡)で設定して乳児期栄養と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しては、客観的でかつ迅速、定量性のある経表皮水分蒸散量(TEWL)、皮疹の指標(EASI)により検討する。また、皮膚の透過性は皮膚への色素の浸透により検討する。

(2)出生コホートにおいて、新生児、乳児期早期の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(ロコベース塗布)による乳児AD発症予防の効果を検討する。

C. 結果

1. ADの小児・成人での疫学調査

旭川医科大学職員1317名を対象にした医師の診察による成人AD有症率の調査を施行し、過去の調査とあわせて約5000人の成人での年代別有症率、重症度、性差等を明らかにした。成人約2500名に対するアンケート調査から、「AD診断のための質問票」の感度は73.1%、特異度は93.0%であった。(佐伯)。3地区(東京、大阪、北海道)の小児を対象として「AD診断のための質問票」から推計した有症率はそれぞれ、8.3%、10.1%、9.5%であった。平成13-14年度での有症率がそれぞれ、10.2%、13.6%、11.0%であったことから小学生のADはやや減少していると考えられた(佐伯)。同様に、3歳時での「AD診断のための質問票」から推計した有症率(感度75%、特異度90%として)は、千葉、福岡でそれぞれ13.3%、19.2%であった。平成13-14年度での有症率がそれぞれ、9.1%、21.3%であったことから3歳でのADは地域によっては必ずしも減少していないと考えられた(下条、小田嶋)。

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)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、横浜、福岡の3地域の保健センター乳幼

児健康診査に訪れた児 1665 名 (千葉 527 名、横浜 734 名、福岡 404 名) について、4 か月、1 歳 6 か月、3 歳での医師の診断による追跡調査を行なった (福岡では 1 歳 6 か月健診はアンケートのみ)。4 か月、1 歳 6 か月、3 歳での AD 有症率は、それぞれ千葉市で 9.7%、14.6%、16.3%、横浜市で 15.9%、11.9%、13.6%、福岡市で 30.0%、11.4%、20.8%であったが、この地域差と有症率の年代別変化は以前の厚生労働省班研究での各地域での調査結果と同様であり再現性があった。3 地域での調査結果をまとめると、4 か月での AD の半数程度は 1 歳 6 か月で消失し、3 歳での AD の半数程度は 1 歳 6 か月すぎに発症すると考えられた。男女差の解析では、4 か月ではすべての地域で男児が女児より多かったが、3 歳では千葉でほぼ同数、横浜、福岡では女児が多くなっており、男女では発症年齢が異なっていた。しかし、4 か月での AD の寛解率には男女差はなかった。3 地域をあわせた解析では 4 か月では男児に AD が多く、3 歳では女児が多かった (下条、池澤、小田嶋)。1 歳 6 か月までに AD を発症した児の 3 歳での寛解には 4 か月までの混合栄養が、また 3 歳までの AD の持続には 1 歳 6 か月での食物アレルギーが有意に関連していた (下条、笠置、島)。千葉市でのアンケートによる追跡調査では 4344 名について 4 か月から 1 歳 6 か月までの解析を行ない、1 歳 6 か月での AD に関連する 4 か月時の因子は、父母のアレルギーと 4 か月時点での AD であった。4 か月時 AD が 1 歳 6 か月まで持続する因子は 1 歳 6 か月での食物アレルギーであった。以上から、乳児期の栄養、アレルギー家族歴、本人の食物アレルギーは乳幼児期 AD の発症に重要な因子であると考えられる。

皮膚バリア機能異常と AD の関連についての横浜市コホート調査では、腹部 TEWL が 1 歳 6 か月、3 歳各時点で AD- 群と比べて AD+ 群で有意に高かった。また、1 歳 6 か月で AD+ 群の TEWL 値を高低の 2 群に分けて解析したところ、TEWL 値低値群で 3 歳での AD 持続率が有意に低かった (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、千葉、東京、岐阜、福岡の 4 地域をあわせて産院での授乳記録、1 か月、4 か月、6 か月でのアンケートが得られて生後 6 か月までの栄養法が正確に確認できた児は抄録記載時では 895 名であった。地域が同じで解析に十分な数が得られている千葉市での調査 (対象数 611 名) では、6 か月時点での AD 有症率は完全

母乳栄養群はその他の栄養法群と比較して低い傾向があった。産科退院後に母乳栄養のみであった児もあわせて母乳栄養群として、他の栄養法の児と比較すると 6 か月での AD 有症率は有意に母乳栄養群で低かった。(河野、下条、島)。

(2) 乳幼児 AD の発症と母乳中のサイトカイン、食物抗原濃度など

岐阜出生コホート 160 名について、生後数日の母乳中の OVA は 15.0% に、カゼインは 48.1% に、小麦は 32.5% に検出され、食物による差異の存在が明らかになった。また生後数日および 1 か月での母乳中の IL-4、IFN- γ 、TGF- β 1、TGF- β 2 を測定した。生後 1 か月時の母乳中の 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 ($p < 0.0001$)、逆に IFN- γ は有意に高い傾向を示していた ($p < 0.0001$) (近藤)。520 名の千葉市出生コホートから生後 6 か月での AD 発症、非発症児を選び、生後 4 日の母乳中のサイトカインを測定した。AD 発症児 78 名の母の母乳中の TGF- β 1 は、非発症児 78 名の母乳に比べて有意に高値であった。(近藤、下条)。

アレルギー患児の血清 IgE と母乳由来の乳清を用いて施行したイムノプロットから、母乳中のヒト β カゼインがアレルゲンであることが明らかとなった。母乳栄養でアトピー性皮膚炎を起こす児の中に、IgE イムノプロット法、さらにリンパ球幼若化反応で感受性を示す患者が数名認められた。(近藤)。

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する系を用いた解析では、生後 6 か月での AD 発症児 55 名の母の生後 4 日目の母乳は、非発症児 55 名の母乳に比べて有意に Th2 アジュバント活性が高かった (下条、松下)。同様に、母乳中の IL-1 β 産生誘導能の評価では AD 発症児の母の IL-1 β 産生誘導能は非 AD 児の母乳に比べて有意に高値であった (下条、菅野)。

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

平成 20 年度は大阪付近で協力可能な学校がなく、病院外来でシャワー浴指導を行いその臨床効果を検討した。学校での調査と同様にシャワー浴による改善効果が認められた (片山)。群馬でも学校でのシャワー浴を行ない、6 週間後の児童の EASI スコアで有意な改善が見られ、また皮膚透過性もシャワー浴の前後で有意な改善が見られた

(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

千葉市出生コホートで、1 か月児 450 名についての頬部黄色ブドウ球菌定着と6か月でのADの関係の調査では、黄ブ菌定着 (>20 コロニー/10cm²) は6か月 AD 発症の有意なリスクであった(下条)。大阪・東京での保湿剤による発症予防試験には新生児 69 名の登録がなされ、67 例について介入後 6 か月後エンドポイントの観察が終了した。保湿剤による介入群の方と対照群で6か月でのAD有症率に差はなかった。しかし、食物アレルギー感受率は介入群で高く、これを考慮すると介入群は食物アレルギーを伴う AD 発症を予防する可能性があると考えられた(片岡、片山、佐伯)。

4. 情報の公開と啓蒙

医療関係者に向けて、アトピー性皮膚炎治療ガイドライン 2005 を改訂してアトピー性皮膚炎治療ガイドライン 2008 として発刊した。

D. 考察

1) 「AD の診断のための質問票」は成人、小児の一般集団での有症率調査に使用可能と考えられる。本質問票を用いた AD 推定有症率を算出するとこの数年間で、小学生では AD 有症率はわずかに減少しているが、3 歳児では地域によっては有症率が増加している可能性も考えられた。

2) 千葉、横浜、福岡での健診追跡調査から乳幼児期の AD は消長が大きいものの、早期発症には男児であること、遷延化には、乳児期栄養法と本人の食物アレルギーが関連する因子として明らかになった。

3) 母乳栄養は生後6か月でのAD発症を促進せず、むしろ発症抑制に働くことが示された。この結果は従来の我が国で多かった母乳栄養が AD 発症の因子であるという結果とは異なるが、従来のアンケート調査ではリコールバイアスが原因と考えられる。実際に出生後から経時的に栄養法に関するアンケートをとると必ずしも栄養法が一致していないことがある。すなわちリコールバイアスがかなり大きいことが示唆される。一方、本研究班の過去の調査では4か月までの主たる栄養法が母乳である群はそれ以外の栄養法と比較して3歳でのAD有症のリスクが高かった。本調査でも明らかにように、乳幼児のADの経過は個体差が大きく、生

後6か月でのADは3歳でのADとは経過が異なる可能性がある。今後、より長期の追跡により母乳栄養とADの関連が明らかになると考えられる。

生後数日の母乳の成分の差異が6か月 AD 発症に関連したことから、母乳中の免疫活性物質の質的、量的な違いがAD発症や食物アレルギーに対する寛容誘導の有無に深く関与する可能性がある。

4) 本研究においては千葉、横浜と2カ所で黄色ブ菌定着と TEWL に代表される皮膚バリア機能異常が AD 発症・遷延化の予測因子になることが示唆された。千葉出生コホートでの1か月時の黄色ブ菌定着が6か月でのAD発症のリスクであったことは皮膚バリア機能異常が新生児期に始まっていることを示唆している。我々が以前行なった出生コホートでは秋生まれの児では生後1か月での頬の乾燥が生後7か月までのADに有意に関連していた。したがって、皮膚バリア機能の保持の効果を検討する場合には季節も考慮する必要がある。乳児の皮膚バリア機能の保護を行なうことによるAD発症予防は今回の研究では明らかにし得なかったが、対象患者に偏りがあった可能性が大きく、皮膚テストの結果を勘案するとスキンケアはAD発症予防に有効な可能性がある。最近報告されている皮膚バリア機能に関与する遺伝子変異の有無も皮膚バリア機能保護によるAD発症予防試験には重要な情報として検討が必要と思われる。また、発症予防のみでなく、AD患者の皮膚傷害もシャワーにより軽減されたことから、スキンケアの重要性が改めて明らかとなった。

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) 本質問票を用いて、最近5年間での小学生および3歳児のAD有病率の変化について調査した。3) 生後4か月からのコホート追跡調査により乳幼児ADの自然歴とこれに関係する因子を明らかにした。皮膚バリア機能異常が乳幼児AD発症・寛解に関連することが明らかとなった。4) 出生コホート調査から、生後6か月でのAD発症に対して、1か月時の黄色ブドウ球菌定着は促進的に、母乳栄養は抑制的に働くことが示された。また、母乳中のsCD14、Th2アジュバント活性、炎症惹起活性、ヒト由来の母乳中タンパクに交差反応する食物アレルギーに対するIgE抗体の存在が、生後6か月でのAD発症に関連することが明らかになった。5) 皮膚バリア機能保持によるAD発症予

防についてはさらに検討が必要であるが、乳児ADの予防の可能性が示唆された。AD小学生についてシャワー浴の効果が皮膚バリア機能の客観的指標に基づき証明された。6)本研究班の調査結果をもとに、アトピー性皮膚炎治療ガイドライン 2005を改訂し、アトピー性皮膚炎治療ガイドライン 2008を発刊した。

F. 健康危険情報 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

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
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

研究分担者 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、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。旭川医科大学職員 1317 名（男性 512 名、女性 805 名）に対して皮膚科健診を実施した。平均年齢は 37.4 ± 11.0 歳で、有症率は全体で 6.9%（91/1317）であった。年代別有症率は、20 代が 11.2%、30 代が 8.3%、40 代が 2.5%、50+60 代が 2.6% だった。男女別有症率は、男性が 5.5%、女性が 7.8% と女性に高い傾向がみられた。重症度は全体で軽症が 83.5%、中等症が 16.5% で、重症・最重症はなかった。今回の結果は、前回は行った東京大学職員健診や近畿大学職員健診、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少し高く（但し女性の方が平均年齢が少し低かった）、AD 症例のなかの約 8 割は軽症であった。症例数はまだ少ないが、異なる 4 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 2578 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 73.1%、特異度が 93.0% 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、福岡の 4 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 18-20 年の約 5 年間にわたる学童 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 12.7%（1567/12292）から 10.3%（758/7367）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く、若干減少している可能性が考えられた。

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
小田嶋 博 福岡病院統括診療部長

A. 研究目的

(1) 平成 15-19 年度の厚生労働科学分担研究（班長：河野陽一、班員：佐伯秀久）において、東京大学職員 2123 名、近畿大学職員 820 名、東京・大阪・北海道の企業の職員 566 名を対象に、健診による AD 有症率調査を実施した。これら異なる 3 つの集団に対する調査結果では、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 症例のなかの約 8 割は軽症であった。そこで今回は、さらに別の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（11-12 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) 北海道地区で平成20年に実施された旭川医科大学職員健診に皮膚科医が参加して、1317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20年に、大阪地区では東狭山市の小学校（1502名）で、北海道地区では岩見沢市・室蘭市・登別市の小学校（1435名）で、福岡地区では福岡市の小学校（1496名）で各々アンケート調査を実施した。

C. 研究結果

(1) 旭川医科大学職員1317名（男性512名、女性805名）に対して皮膚科健診を実施した。平均年齢は37.4±11.0歳（男性40.6±10.5歳、女性35.4±10.7歳）で、有症率は全体で6.9%（91/1317）であった。年代別有症率は、20代が11.2%、30代が8.3%、40代が2.5%、50+60代が2.6%だった。（表1）。

年代	AD	総数	有症率
20代	43	384	11.2%
30代	35	424	8.3%
40代	7	275	2.5%
50+60代	6	234	2.6%
合計	91	1317	6.9%

男女別有症率は、男性が5.5%（28/512）、女性が7.8%（63/805）と女性に高い傾向がみられた（表2）。

重症度は全体で軽症が83.5%、中等症が16.5%、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90.7%、30代が74.3%、40代が85.7%、50+60代が83.3%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）。

年代	男性	女性	合計
20代	11.0%	11.3%	11.2%
30代	7.1%	9.1%	8.3%
40代	2.8%	2.3%	2.5%
50+60代	2.6%	2.6%	2.6%
合計	5.5%	7.8%	6.9%

性別	軽症	中等症	重症	最重症
男性	71.4%	28.6%	0.0%	0.0%
女性	88.9%	11.1%	0.0%	0.0%
合計	83.5%	16.5%	0.0%	0.0%

なお、今までに実施した成人AD健診の合計4826名の結果では、AD有症率は20代が10.9%（106/969）、30代が8.8%（155/1762）、40代が3.9%（41/1044）、50+60代が2.4%（25/1051）、全体で6.8%（327/4826）であった。男女別では、男性が5.4%（143/2628）、女性が8.4%（184/2198）だった。AD症例の内訳は、軽症が80.1%、中等症が17.7%、重症が1.5%、最重症が0.6%であった。

表4に旭川医科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1311名分）を示す。

	医師による診断		
	YES	NO	合計
質問票による診断	YES 65	NO 59	合計 124
	YES 25	NO 1162	合計 1187
	合計 90	合計 1221	合計 1311

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72.2%（65/90）、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95.2%（1162/1221）であった。

なお、今までに実施した成人計2578名に対するアンケート調査の結果では、感度は73.1%（125/171）、特異度は93.0%（2239/2407）であった。

(2) 大阪地区における質問票によるAD有症率は（今までの累積で）15.6%（325/2085）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、北海道地区では質問票による有症率は（今までの累積で）19.3%（556/2877）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 9.5%と類推された。また、福岡地区における質問票による AD 有症率は 16.0%（240/1496）であり、平成 15-17 年度の解析結果（大阪：感度 72.0%、特異度 92.6%）を用いて今回の有症率を逆算による類推すると、13.4%となった。

なお、北海道、東京、大阪、福岡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 12.7%（1567/12292）から 10.3%（758/7367）に推移したと類推される。

また、より簡便な方法として質問票から割り出される点有症率を用いると、北海道が 13.9%、東京が 14.1%、大阪が 10.2%、福岡が 10.0%で、全体では 12.1%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 18-20 年
北海道	11.0%	9.5%
東京	10.2%	8.3%
大阪	13.6%	10.1%
福岡	15.0%	13.4%
合計	12.7%	10.3%

D. 考察

(1) 旭川医科大学職員健診結果は、東京大学職員健診や近畿大学職員健診、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少し高く（但し平均年齢は女性の方が少し低かった）、AD 症例のなかの約 8 割は軽症であった。症例数はまだ少ないが、異なる 4 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 2578 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。

(2) アンケート調査により、平成 13-14 年から平成 18-20 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 12.7%から 10.3%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く、若干減少している可能性が考えられた。

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 12.7%から 10.3%への推移であり、あまり大きな変化はなく、若干減少している可能性が考えられた。

F. 健康危機情報 なし

G. 研究発表

1. 学会発表

(1) Saeki H, Oiso N, Kawada A, Tamaki K: Prevalence of atopic dermatitis by clinical examination in Japanese adults. International Investigative Dermatology 2008, Kyoto, May 14-17, 2008.

2. 論文発表

(1) 佐伯秀久：アトピー性皮膚炎の疫学。In: 玉置邦彦編。最新皮膚科学大系・2008-2009, p140-4, 東京：中山書店, 2008.

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

千葉市コホート調査による乳幼児アトピー性皮膚炎の経過と発症悪化因子の解析

研究分担者 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3歳までの千葉市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から、乳幼児期においては、アトピー性皮膚炎(AD)児の集団の入れ替わりが大きいこと、発症時期には性差があることが示された。②千葉市におけるアンケートによる乳幼児追跡調査からも4か月から1歳6か月の追跡調査の結果からは、アレルギー家族歴、ペット飼育、本人の食物アレルギーが乳幼児期ADの発症に重要な因子であると考えられる。③出生コホート調査から、母乳栄養は生後6か月までの発症を抑制すること、母乳中の免疫・炎症関連物質がAD発症と関連すること、生後1か月での黄色ブドウ菌定着が6か月でのAD発症に関連することが明らかとなった。

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教
有馬孝恭	千葉大学大学院医学研究院小児病態学助教
上原直毅	千葉大学大学院医学研究院小児病態学
中矢真裕子	千葉大学大学院医学研究院小児病態学
生水真紀夫	千葉大学大学院医学研究院生殖機能病態学教授
菅野雅元	広島大学大学院医歯薬学総合研究科教授
鈴木修一	国立病院機構下志津病院小児科
河田 誠	JFE川鉄千葉病院副院長
島 正之	兵庫医科大学公衆衛生学教授
松下 洋	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の消長について追跡調査を行って自然歴を明らかにするとともに、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)の消長について追跡調査を行ない、(1)と同様に乳幼児期ADの自然歴と発症・悪化因子を同定する。(3)千葉市の産院における出生コホート調査により、乳児期の栄養法、母乳中の成分、および生後1か月での頬部黄色ブドウ球菌定着と生後6か月でのAD発症の関連を調査する。

C. 結果

(1)527名の児について、4か月健診、1歳6か月健診、3歳児健診で経時的に医師の診断によりADの自然経過を追跡した。4か月、1歳6か月、3歳でのAD有病率は、9.7%、14.6%、16.3%であった。3歳までの累積発症率は26.8%、4か月から1歳6か月までの寛解率は39.6%、1歳6か月以降3歳までの発症率は44.2%、4か月のADが3歳まで持続する率は3.6%であった(図1)。男女差の解析では、4か月は有意に男児が女児より多かったが、3歳では差がなくなりむしろ女児が多くなっていった。

(2)千葉市でのアンケートによる追跡調査では4344名について4か月から1歳6か月まで追跡が可能であった。1歳6か月でのADに関連する4か月時の因子は、父母のアレルギーと4か月時点でのADであった。4か月時に未発症の児が1歳6か月でADであるリスクは4か月におけるペット飼育、1歳6か月での食物アレルギーであった。一方、4か月時ADが1歳6か月まで持続する因子は1歳6か月での食物アレルギーであった。

(3)生後6か月までの栄養法と生後6か月でのADの関連について、出生から生後6か月までの完全なデータが得られた611名を対象として解析した。生後から6か月まで完全母乳栄養は73名(12%)、

産院で人工乳を与えられたが、退院後は生後6か月まで母乳のみであった児を含めて6か月までの母乳栄養児は134名(22%)であった(図2)。母乳栄養の継続期間が長期であるほど生後6か月時でのAD有症率は低下し、生後6か月までの母乳栄養を継続することによって、その他の栄養法に比べ生後6か月時におけるAD有症率は統計学的有意($p<0.05$)に低かった(図3)。生後6か月でのAD発症群と非発症群間の生後4日の母乳中のsCD14値は非発症群で有意に高値であった(図4)。また生後6か月でのAD発症児55名の母の生後4日の母乳は、非発症児55名の母乳に比べて有意にTh2アジュバント活性が高かった(図5a)。さらに、また生後6か月でのAD発症児75名の母の生後4日の母乳は、非発症児75名の母乳に比べて有意に炎症惹起活性が高かった(図5b)。

頬部黄色ブドウ球菌定着を調べた1か月児451名のうち、生後6か月まで追跡が可能であった297名について解析した。生後1か月での黄ブ菌定着(>20 コロニー/ 10cm^2)は6か月AD発症の有意なリスクであった(図6)。

D. 考察

千葉市での乳幼児健康診査での医師の診察によるAD有症率追跡調査は、横浜市、福岡市での同様の調査の一環として行なわれたが、以前我々が厚生省研究班で行なった横断的調査と同様の有症率であった。今回の追跡調査により、乳幼児期にはAD児の集団の入れ替わりが大きいこと、発症時期には性差があることが示された。

また、より大規模な調査を目的として、医師の診察でなくアンケートによる4か月からの追跡調査を施行している。4か月から1歳6か月の追跡調査の結果からは、アレルギー家族歴、ペット飼育、本人の食物アレルギーが乳幼児期ADの発症に重要な因子であると考えられる。

本年度のもっとも重要な調査は、乳児栄養法と乳幼児AD発症の関連を明らかにすること、またもし関与がある場合には母乳中の成分を解析することであった。従来の我が国の報告はすべて後方視的な調査であり、リコールバイアスや産院入院中の栄養法が不明確であるなどの大きな問題があった。本研究では産院中の栄養法、ならびに生後1か月、4か月、6か月におけるアンケートにより乳幼児期の栄養法を正確に把握できた点が極めて重要である。今回の調査から、ふたつの重要な点が明らかになったと考える。第1に完全母乳栄養が

比較的少ないために統計学的な有意差は得られなかったが、完全母乳栄養は生後6か月でのAD発症には抑制的に働く可能性が高い。第2に産院にて人工乳を与えられても退院後にずっと母乳栄養であった場合はAD発症率が完全母乳栄養群と差がなく(結果は示さず)、少なくとも産科退院後に母乳栄養のみであれば6か月のAD発症率が低いことが示唆されたことである。乳幼児期のADの経過は千葉市の追跡調査でも明らかになったように不均一性が強いので、母乳栄養が3歳の時点でのADに対して抑制的であるか否かについてはまだ明らかではない。今後、本出生コホートを追跡することで明らかになると思われる。

生後数日の母乳中のsCD14が高い方が生後6か月でのAD発症率が低い結果が得られた。この結果は現在までに海外で報告されてきた出生コホートでの調査結果と同様であった。母乳中のsCD14値を上げることができるような食生活を妊婦に導入することで児のAD発症を予防することができる可能性がある。また母乳中にはAD発症と関連する免疫活性物質、炎症惹起物質が存在する可能性が本出生コホートから示唆された。興味深いことにTh2アジュバント活性を有する母乳とIL-1 β 産生を誘導する母乳は異なっていた。すなわち、母乳中の免疫活性物質によるAD発症も単一の機序ではなく複数の機序が関与している可能性がある。Th2アジュバント活性、IL-1 β 産生活性を有する母乳を摂取した児について追跡を行なうことでその機序の違いを明らかにすることができるとと思われる。いずれにせよ、このような母乳中の免疫・炎症関連物質の同定は世界でもはじめてであり、今後の展開が期待される。

また、本出生コホートでは生後1か月の黄ブ菌定着と生後6か月でのAD発症に有意な関連が認められた。このようなコホート研究からの黄ブ菌のAD発症との関連は過去にほとんど報告がなく、黄ブ菌を標的とする介入による乳児AD発症予防が今後検討されるべきであろう。また、黄ブ菌に発症に関する機序の解明も急がなくてはならない。

E. 結論

乳幼児ADは消長が大きく、性差があり、ペット飼育、家族及び本人の家族歴、非完全母乳栄養、母乳中成分の差異、黄色ブ菌定着等が発症リスクとなっていると考えられた。

F. 健康危機情報 なし

G. 研究発表

1) 東 丈裕, 橋本久実子, 高木理英, 田中良哉, 下条直樹, 河野陽一, 松下 祥. 株化細胞を用いた試験管内アジュバント活性定量的評価法とその応用. 第 58 回日本アレルギー学会秋季学術大会 (東京) 2008 年 11 月 27 日

2) 上原直毅, 中矢真裕子, 下条直樹, 鈴木裕子, 森田慶紀, 有馬孝恭, 富板美奈子, 鈴木修一, 河野陽一. 生後 1 ヶ月時の黄色ブドウ球菌の定着及び毒素産生と湿疹との関連. 第 45 回日本小児アレルギー学会, 横浜, 2008 年 12 月 13, 14 日

3) 中矢真裕子, 上原直毅, 有馬孝恭, 富板美奈子, 鈴木修一, 鈴木裕子, 下条直樹, 河野陽一. 乳児期の栄養法と生後 4 ヶ月時の湿疹の関係. 千葉市での出生コホート調査から. 第 45 回日本小児アレルギー学会, 横浜, 2008 年 12 月 13, 14 日

4) 有馬孝恭, 井上祐三朗, 富板美奈子, 下条直樹, 島正之, 河野陽一. 大規模乳児コホート集団におけるアトピー性皮膚炎の自然歴と発症因子. 第 20 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 東京, 2008 年 6 月 12-14 日.

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感謝いたします。

図1 ADの自然歴: AD有症率とAD症例の移り変わり (千葉市 3歳まで 527例)

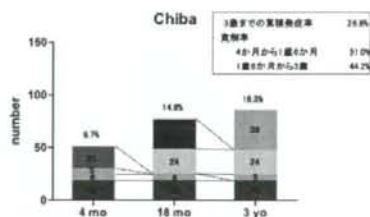


図2 出生後から生後6か月までの栄養法の推移



図3 母乳栄養・その他の栄養法の期間と生後6か月でのAD有症率

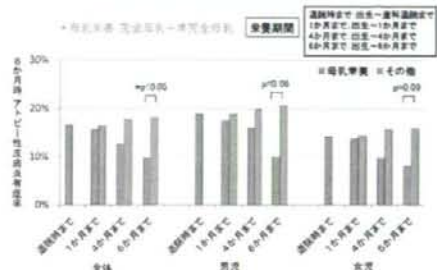


図4 出生コホートにおけるAD発症と母乳中可溶性CD14

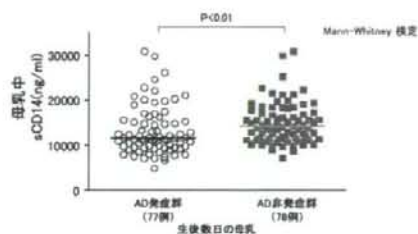


図5 出生コホートにおけるAD発症と母乳成分

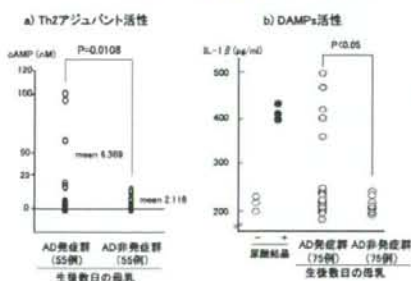
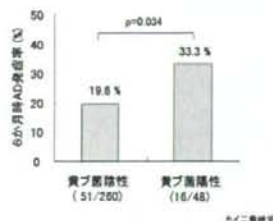


図6 1か月時の黄色ブドウ球菌定着と6か月時AD発症との関連



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

研究分担者（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部長

（氏名）中村和子（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）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）田中貴美代（所属）横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学

（氏名）田中良知（所属）横浜市衛生研究所

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、1歳6ヶ月児から3歳児までの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の関連性を調査するため、経表皮水分蒸散量（TEWL）、角質水分量（COR）を健診時に測定した。児のAD有症率は、1歳6ヶ月が12.7%、3歳が15.2%であった。CORは、いずれの健診時点および測定部位においてもAD患児と健常児で有意差はみられず、3歳では1歳6ヶ月より低下しており、乳幼児では年齢と共に皮膚が乾燥する傾向にあると推察された。TEWLは、顔面、下腿では児の年齢と共に上昇傾向があり、1歳6ヶ月ではAD患児で有意に高値であったものの3歳でAD患児と健常児に差がみられなくなった。1歳6ヶ月まではADの発症に皮膚バリア機能の関与が大きく、3歳では他の因子の関与が大きいと推察された。TEWLは、乳幼児AD疫学調査においてAD診断の補助として有用であると考えられた。

A. 研究目的

アトピー性皮膚炎（AD）の患者数は、近年、増加傾向にあ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歳の乳幼児においてADの有症率がいずれも異なり、年齢が上がるに従い皮膚が乾燥する傾向にあるとの結果を得た。今回、乳幼児期におけるADの有症率を調査するとともに経表皮水分蒸散量（TEWL）と角質水分量（COR）を測定して、乳幼児期ADの発症・悪化と皮膚の乾燥、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

横浜市南区福祉保健センターの1歳6ヶ月健診、3歳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を対象とした。健診現場に皮膚科専門医が同行して、日本皮膚科学会診断基準に基づきADを診断してそ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、1歳6ヶ月健診では顔面、腹部、下腿の3ヶ所、3歳健診では顔面、腹部、前腕、下腿の4ヶ所とした。以上、得られた調査結果につき統計学的解析を行った。

C. 研究結果

1歳6ヶ月健診では917人、3歳健診では727人の乳幼児をそれぞれ調査することができた。1歳6ヶ月、3歳各健診時でADと診断されたのは、それぞれ12.7%（154人/1214人）、15.2%（165人/1082人）であった。1歳6ヶ月から3歳までの同一集団の追跡調査における有症率の推移をみると、1歳6ヶ月健診時にADと診断された12.7%のうち7.3%が3歳健診時にはADが消失しており、3歳健診時にADと診断された15.3%のうち9.9%は1歳6ヶ月健診時にADがなく新たにADと診断されていた。すなわち、1歳6ヶ月健診時にADと診断された児の57.5%が3歳健診時にはADが消失しており、1歳6ヶ月健診時に

ADと診断された児の64.7%が3歳健診時にADがなく新たにADと診断されていた。各健診時点でのADの重症度は1歳6ヶ月で重症1.7%、中等症12.4%、軽症86.9%、3歳で重症0%、中等症6.2%、軽症93.8%であった。各健診時点での皮疹の部位をみると、1歳6ヶ月と比較して3歳では顔面に皮疹がみられる割合が低下して、四肢屈曲部に皮疹がみられる割合が上昇していた。

各健診時点でのCORおよびTEWLをAD患児(AD+群)と健常児(AD-群)で比較した。CORは、1歳6ヶ月および3歳のいずれの健診時点、測定部位においてもAD+群、AD-群での有意差はみられなかった(Mann-WhitneyのU検定)。また、いずれの測定部位においても児の年齢が上がるに従いCORの低下傾向がみられた(図1、図2、図3)。TEWLは、顔面、下腿では、1歳6ヶ月時点でAD-群と比べてAD+群で有意に高く、3歳時点で両群に有意差がみられなかった(図4、図5)。前腕では、1歳6ヶ月時点での測定がなされなかったが、3歳ではAD+群、AD-群の両群に有意差がみられなかった。腹部では、1歳6ヶ月、3歳のいずれにおいてもAD-群と比べてAD+群でTEWLが有意に高かった(図6)。TEWLの推移をみると、顔面では、AD-群で児の年齢が上がるに従いTEWLが有意に低下していたのに対してAD+群で4ヶ月から1歳6ヶ月でTEWLが有意に低下していたものの1歳6ヶ月から3歳でTEWLの低下がみられなかった。下腿では、AD-群で児の年齢が上がるに従いTEWLが低下傾向にあり1歳6ヶ月から3歳で有意に低下していたのに対してAD+群でTEWLの低下傾向がみられなかった。腹部では、AD+群で児の年齢が上がるに従いTEWLの有意な上昇がみられた。また、1歳6ヶ月でAD-群のTEWL値を四分位単位量で2群に分けて解析したところ3歳でのAD発症率に有意差はみられなかった。1歳6ヶ月でAD+群のTEWL値を同様に2群に分けて解析したところ、TEWL値低値群で3歳でのAD持続率が低い傾向がみられた。

D. 考察

4ヶ月、1歳6ヶ月、3歳における児のAD有症率は、4ヶ月から1歳6ヶ月で低下して3歳で上昇していた。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:山本昇壯)で得た結果、あるいは、平成12~14年度厚生労働科学研究「AD患者

数実態調査に関する研究」の結果と同様の結果であり再現性がみられた。

4ヶ月、1歳6ヶ月、3歳で有症率の推移をみると、各年齢でADの発症、軽伏が50%以上の児においてみられており、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。このことは、乳幼児ADといっても、発症・悪化要因がそれぞれ異なった群が混在している可能性がある。皮疹の部位でみると児の年齢と共に顔面の率が低下して四肢屈曲部の率が高くなる傾向にあることを勘案すると、年齢と共にADの悪化因子としてバリア機能障害以外の汗などの因子の関与が大きくなっている可能性が示唆された。

CORは児の年齢と共に低下傾向がみられたことから、乳幼児では年齢と共に皮膚が乾燥する傾向にあることが推察された。しかし、4ヶ月での顔面を除いて、いずれの健診時点および測定部位においてもAD患児と健常児でCOR値に有意差がみられず、CORはADの発症において関与が少ないと考えられた。TEWLは顔面、下腿では1歳6ヶ月のAD患児で有意に高値であったものの3歳で両群に差がみられなくなったことから、4ヶ月、1歳6ヶ月ではADの発症に皮膚バリア機能の関与があるのではないかと考えられた。

TEWLの低下は、顔面において4ヶ月から1歳6ヶ月にかけて顕著にみられ、4ヶ月から1歳6ヶ月にかけて顔面に皮疹を有する割合の著明な低下と関連しており、4ヶ月児において顔面に皮疹が生じる要因として皮膚バリア機能障害の関与が特に大きいと推察された。腹部では、AD患児で年齢と共にTEWLが上昇傾向にあった。1歳6ヶ月のAD患児でTEWL値を2群に分けた解析からTEWL値低値群で3歳でのAD持続率が低い傾向がみられたことから、1歳6ヶ月で皮膚バリア機能障害がみられる場合、ADの発症・悪化の危険性が高くなる可能性が示唆された。

E. 結論

1歳6ヶ月でのTEWL値は3歳でのAD発症の予測は困難であるものの、3歳でのAD持続の可能性を予測する指標のひとつとなり得ると考えられた。今後、乳幼児に対してTEWLを測定することでAD発症のハイリスク群をみつけて早期介入することでADの発症、悪化を抑制できればTEWL測定が意義深いものとなると考えられた。

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研究—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。

8) 蒲原 毅、中村和子、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、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4報）。第58回日本アレルギー学会秋季学術大会，東京2008，11。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

～アトピー性皮膚炎の発症に関するコホート研究～

研究分担者氏名 小田嶋 博 (国立療養所南福岡病院 統括診療部長)

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%と高い有病率を示しているが、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。我々は、西日本地区や福岡市内の小中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
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
漢人直之	国立病院機構福岡病院小児科
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
村上洋子	国立病院機構福岡病院小児科

A. 研究目的

近年、小児のアレルギー疾患は、特に発展途上国・英語文化圏で増加している。我が国でも、近年増加の傾向にあり、西日本の調査でも喘息やアレルギー疾患は増加している。このような調査は主に横断的に行われてきたが、前方視的な疫学調査は、福岡県においてもほとんど行われてこなかった。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、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。我々は福岡県のK市の協力を得て4ヶ月健康診査から前方視的に調査中であり、その途中経過を基に、小児のアトピー性皮膚炎（以下AD）の発症について検討する。また、福岡市内の小中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、母乳が人工入荷の問題に関しては哺乳の状況に関する考察を行った

B. 研究方法

対象および方法：①ADに関するコホート調査：福

岡山県K市健康センターでの4か月健診児を対象として質問票と医師による診察を行い、同意を得て、その後、1歳半には問診票による調査を行い、3歳では再び健診時に医師の診察と問診票による調査を行った。その結果に関しては、全国での調査の一部として集計されるが、我々の調査地点では1歳半では健康センターではなく、個別健診であるために、全国調査との整合性に難が生じた。そこで、この時点での集計を行った。②出生児からのコホート調査：出生時に協力を依頼しその後、ADなどのアレルギー疾患の調査を行った。この結果も全国集計の一部になるが、いくつかの調査も並行して行った。どちらも回収率の悪い場合には、郵送で協力を促した。

乳幼児の喘鳴を呈する疾患は多くその鑑別は重要である。そこで、国立病院機構福岡病院で治療中の児に関して人工乳の場合の問題点に関して検討を行った。

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。今年度は調査が11月～1月にかけての実施となった。この調査では同時に thymus- and activation-regulated chemokine (TARC) を測定し疫学調査での有用性について検討した。

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。中国大陸からの黄砂が1月の終わりから5月の初めにかけて飛来する。全国的にみるといずれのアレルギー疾患もその有症率が高い地域に属する。

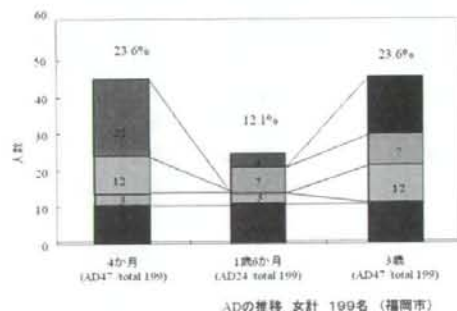
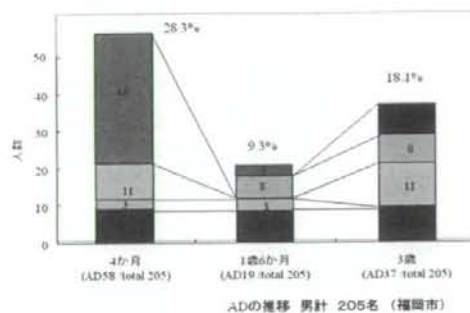
経過観察での回収率は、この年齢では極めて転居者が多く毎回約5%のあて先不明での返却があるものの、約80%弱の回収が保たれている。

C. 結果

ADに関する前方視的調査（以下にAD有症率の変化を示す）。

① 男子：4か月では579名中39.6%であった。その後は3歳まで追跡できた例について図1で示す。②女子：4か月では531名中33.7%であった。その後は3歳まで追跡できた例について図2で示す。2) 体位が誤嚥と関連する。人工乳では誤嚥が多くそれがアレルギー疾患発症に関与する可能性を考え、哺乳体位とADと喘鳴の関連を検討した。今回は、母乳よりも混合栄養児のほうが

喘鳴を認めやすい傾向にあったが、体位との関連は明らかではなかった。男子の81%、女子の72%は1歳半で軽快するがそのそれぞれ23%、35%が3歳で再発していた。



今回我々はコントロールが困難な喘鳴を呈する24か月未満の児21例に対し嚥下造影を行ったところ、14例(66.7%)と高率に誤嚥を認めた。嚥下造影で誤嚥が認められた際に咳嗽を認めた例は1例もなく、全例で初回嚥下時ではなく複数回目の嚥下時に誤嚥を認めた。誤嚥例では、喘鳴が覚醒時に出現しやすく睡眠時には少ない例(71.4%)、哺乳・食事後に喘鳴が増悪する例(57.1%)が多く、喘鳴の発症月齢は平均2.9ヶ月であった。検査時点で肺炎の既往を認めたのは8例(57.1%)であったが、このうち2回以上の肺炎既往を認めたのは6例であった。

乳児期早期には誤嚥を伴う児が多いが、これは体位やとろみ剤の投与によって軽快するものが多い。体位の問題を考える場合には、母乳では縦抱きが多く、人工乳では横抱きまたは寝かせて哺乳瓶を咥えさせている場合も多い。この体位は誤嚥を生じやすく、このことが人工乳でのアレルギー

疾患の発症と関連する可能性について今後検討したい。

小学生 25 名での検討ではアトピー性皮膚炎群と非アトピー性皮膚炎群と比較すると、前者は $4433.75 \pm 198.81\text{pg/mL}$ 、後者は $340.26 \pm 164.88\text{pg/mL}$ であり、両群間に有意差は認められなかった。

D. 考察

福岡は転勤族が多く、回収率は悪かったが、女子では AD の有病率が男子より多い可能性があり、これは従来の報告、また環境省の 3 歳児の報告と一致していた。また、年齢毎の推移も同様であった。しかし、症状の推移に関しては男女差が少なかった。今回の病院受診患者の検討で、乳児では誤嚥が多く、誤嚥はことに人工乳の場合には体位の点から誤嚥が生じやすいと考えられ、母乳では縦抱きの姿勢即ち誤嚥を生じにくいと考えられている。このことが母乳と人工乳との差に関連している可能性を推定したが、今回は明らかな傾向をつかめなかった。また、学校疫学調査で、TARC がアトピー性皮膚炎のひとつの指標としてもし有用であれば、低年齢でも検討される価値があるかと考えたが、これも一定の傾向を掴み得なかった。今後、対象数、年齢毎の推移を検討したいと考えている。

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哺乳瓶や縦抱き横抱きなどの問題がアレルギーの発症に関与する可能性について、また、小学校での調査においては疫学的指標に関しても、今後、検討して行きたい。

F. 研究発表

(論文発表)

1. 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表の妥当性に関する検討。小児アレルギー学会誌 21 (3) : 311-318. 2007.
2. 小田嶋 博：小児・学童への禁煙教育に期待するもの。COPD FRONTIERS (4) 56-62. 2008.
3. 本村知華子、小田嶋 博：呼気中 NO。日本小児アレルギー学会誌 22 (1) : 80-87. 2008.

4. 小田嶋 博：原因アレルゲン確定診断法の現況。EBM ジャーナル 9 (1) : 40-45. 2008.

5. 赤澤 晃、小田嶋 博、足立雄一、大矢幸弘、明石真幸、小嶋なみ子：小児気管支喘息の疫学。喘息 21 (1) : 26-34. 2008.

6. 小田嶋 博：小児気管支喘息の疫学と病態生理。小児看護 31 (10) : 1324-1329. 2008.

7. 小田嶋 博：小児科 49 (10) : 1299-1308. 2008.

8. Nishima S, Odajima, H, et al.: Surveys on the prevalence of pediatric bronchial asthma in Japan. A comparison between the 1982, 1992, and 2002 surveys conducted in the same region using the same methodology Allergol Int. 58 : 37-53, 2009

9. Odajima H, Yamazaki S, Nitta H: Decline in peak expiratory flow according to hourly short-term concentration of particulate matter in asthmatic children, Inhal Toxicol 20:1264-72, 2008.

(学会発表)

1. 漢人直之、村上洋子、池井純子、手塚純一郎、本村知華子、小田嶋 博、他：反復性喘鳴を呈する乳幼児における嚥下障害の検討。第 20 回日本アレルギー学会春季臨床大会。平成 20 年 6 月 12-14 日、東京。

2. 村上洋子、池井純子、小田嶋 博、西間三馨：アトピー性皮膚炎患者におけるステロイド外用剤の意識調査。第 20 回日本アレルギー学会春季臨床大会。平成 20 年 6 月 12-14 日。東京。

3. 田場直彦、村上洋子、手塚純一郎、本村知華子、小田嶋 博、他：当小児科外来におけるアレルギー疾患の状況。第 20 回日本アレルギー学会春季臨床大会。平成 20 年 6 月 12-14 日。東京。

4. 手塚純一郎、漢人直之、村上洋子、本村知華子、小田嶋 博、他：気管支喘息患者における呼気中 NO 濃度と肺機能・呼吸抵抗の関係。第 20 回日本アレルギー学会春季臨床大会。平成 20 年 6 月 12-14 日。東京。

19. 林 大輔、小田嶋 博、他：気道過敏性亢進とミルクの誤嚥が併存していた乳児喘息の 4 例。第 20 回日本アレルギー学会春季臨床大会。平成 20 年 6 月 12-14 日。東京。

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

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

研究分担者	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	松井 永子	岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学・講師
	川本美奈子	岐阜大学医学部附属病院小児科・助教
	大西 秀典	岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学・助教
	森田 秀行	岐阜大学医学部附属病院小児科・医員

研究要旨

乳児栄養法とアトピー性皮膚炎発症との関連を明らかにするために、母乳栄養に焦点を絞り、アレルギー疾患（特にアトピー性皮膚炎）発症頻度や発症機序について検討した。生後6ヶ月時の保護者アンケートによる疫学調査の結果、完全母乳栄養であってもアレルギー疾患を発症している症例を認めた。母乳中のサイトカインや食物抗原について検討した。母乳中にはTGF- β 1, 2が高濃度に存在していた。母乳中に、卵白アルブミン、カゼイン、グリアジンなどの食物抗原が検出された。母乳中のサイトカインや食物抗原が児の抗原感作や免疫寛容誘導に関わっている可能性が示唆された。また、完全母乳栄養であるにも関わらず乳児期にアレルギー疾患を発症する症例では、母乳中に含まれるヒト β カゼインが内因性にアレルギーンとして作用している可能性が示唆された。

A. 研究目的

アレルギー疾患は、両親から受け継いだ先天的な遺伝的要因と後天的な環境要因とが相互に関与して発症すると考えられている。出生後環境要因の中で、乳児が生下時から受けている栄養法の影響は乳児期のアレルギー疾患の発症を考える上で避けては通れない問題である。

母乳栄養が母子の愛情形成や免疫学的な観点から児にとって有用なものであることは明らかではあるが、最近の報告では母乳栄養児がアトピー性皮膚炎や気管支喘息などのアレルギー疾患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。

母乳栄養とアレルギー疾患（特にアトピー性皮膚炎）発症との関連を明らかにし、発症の予知・予防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を対象とした。同意を得た対象者より生後数日、生後1ヶ月時の母乳を採取し、保存した。

(2) 母乳を4℃、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(OVA)、カゼイン、小麦）の濃度をELISA法で測定した。

(4) 生後6ヶ月時のアンケート調査にて、乳児期の栄養法とアトピー性皮膚炎罹患の有無など確認した。

(5) 母乳中の未知アレルギー物質について、液体クロマトグラフィー法、血清IgEイムノブロット法、リンパ球幼若化反応等にて分析した。

（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

(1) 母乳中のサイトカインを測定したところ(n=160)、感度以下の検体が種々見られた。測定できた検体については、生後数日の母乳中のIL-4は 0.56 ± 3.3 pg/ml、IFN- γ は 3.07 ± 22.15 pg/ml、TGF- β 1は 33.24 ± 50.09 pg/ml、TGF- β 2は 547.75 ± 417.8 pg/mlであった。生後1ヶ月時の母乳中のIL-4は 0.35 ± 2.55 pg/ml、IFN- γ は 9.47 ± 24.14 pg/ml、TGF- β 1は 6.99 ± 37.44 pg/ml、TGF- β 2は 379.37 ± 497.5 pg/mlであった。生後1ヶ月時の母乳中の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(p<0.0001)、逆にIFN- γ は有意に高い傾向を示していた(p<0.0001) (図1)。