

厚生労働行政推進調査事業費補助金
(難治性疾患等政策研究事業 (免疫アレルギー疾患等政策研究事業
(免疫アレルギー疾患政策研究分野))
分担研究報告書

アレルギー疾患対策に必要とされる大規模疫学調査に関する研究

研究分担者 アトピー性皮膚炎 調査グループ

秀 道広 広島大学大学院医系科学研究科 皮膚科学 教授

大矢 幸弘 国立成育医療研究センター アレルギーセンター センター長

下条 直樹 千葉大学大学院医学研究院 小児病態学 教授

研究協力者

田中 暁生 広島大学大学院医系科学研究科 皮膚科学 准教授

中野 泰至 千葉大学大学院医学研究院 小児病態学 助教

森桶 聡 広島大学病院 皮膚科 助教

研究要旨

アトピー性皮膚炎の大規模な疫学調査に備え、質問項目を洗練し、簡易かつ正確にアトピー性皮膚炎の実態を把握するための、Web による調査を実施した。過去に厚生労働省研究班で実施した、広島大学新生を対象にしたアトピー性皮膚炎有症率調査では、紙媒体回答群に比べ、Web 媒体回答群で有症率が高くなる傾向があったが、その調査方法の問題点について検証と改善を行ない再調査したところ、紙媒体での回答群と Web を用いた回答群では、全く同じ条件で回答した場合には両群間でのアトピー性皮膚炎有症率に差が生じないことが示された。また、現在のアトピー性皮膚炎の治療実態とステロイド忌避の実態を把握するための質問項目を作り、その質問項目の妥当性を検証するために 20 歳以上の全国のマクロミル会員を対象に Web 調査をおこなったところ、通院をしていない患者を含めた治療実態やステロイド忌避の実態、重症度の経年的な変化を把握することが可能となった。今回、これらの成果をふまえて、マクロミル会員を対象に全国的な Web 調査を実施した。「あなたはアトピー性皮膚炎になったことはありますか」という、これまで有症率把握に有用であった質問によって有症率の把握を試みた。今回の調査では、回答者と同居の子どもを合わせた患者数は 29,066 人であった。この集団に「あなた、またはあなたのお子さんのうちで、アトピー性皮膚炎になったことがあるかたは何人おられますか」と質問をし、回答された人数は合計 3,364 人(約 12%)であった。これは、平成 26 年度(2014 年度)におこなった Web 調査で得られた有病率(12.3%)に近い数値であった。今年度はさらに、回答者が患者自身であるか親であるかにより感度が異なるか、治療実態と受診行動の関係などについても解析をおこない、より詳しい疫学調査に生かせる方法を検討した。

A. 研究目的

アトピー性皮膚炎の継続的な疫学調査体制を確立するためには、国際的に通用する調査項目の選定が必要である。これまでの本邦での有症率調査では、実際の医師の診察、調査用紙の郵送、あるいは検診の際に患者やその家族が調査用紙に記入する方法などが主にとられてきた。紙媒体でおこなう調査方法は、労力や時間を多く費やすのみならず、調査可能な範囲が限定される傾向にあること、調査によって方法が統一されておらず異なる調査間の比較が困難であること、定期的を実施されていないことから、疾患の経年的変化をみることが難しいことなどの課題があった。そこで、今後国際的に通用するアトピー性皮膚炎の疫学調査体制を確立するためには、Webを用いた調査に移行することが望まれる。平成24年度(2012年度)には、厚生省研究班の調査として広島大学の全新生を対象に紙媒体、Web媒体それぞれを用いて有症率調査が行われた。この際は、Web調査群での回答率が低く、なおかつ有症率が紙媒体調査群よりも高くなる傾向があった。そこで、平成27年(2015年)には、Web調査群の回答率を上げるために検診会場にタブレット型端末を設置して現場で回答をしてもらうなど調査方法の工夫をすると、調査の媒体によって有症率に差は出ないことが確認された。今回の調査では、これまでの成果をもとに有症率のさらなる検討と、日本語版POEMによる重症度に関する検討をおこなった。今年度は、さらに回答者が患者自身であるか、親が回答したかにより感度が異なるか否か、治療実態と受診行動の関係などについても検討した。

B. 研究方法

Web調査会社マクロミルの全国の会員13,238人(15歳以上)を対象とし、会員1人につき本人、または同居の子どものうちアトピー性皮膚炎の重症度が最も高いと考えられる1人についての回答を

得る方法をとった。調査集団は居住地、男女比、年齢が偏らないよう配慮した。アトピー性皮膚炎の有症率を把握するために、これまでの我々の調査で、医師による直接診察の結果と相関性が高かった「あなたはアトピー性皮膚炎になったことはありますか」という質問を行った。重症度はPOEM日本語版を用いて評価したが、同時に日本アレルギー学会ガイドラインに示される強い炎症、弱い炎症の皮膚の画像を提示し自己申告で重症度(炎症の程度、面積)を回答してもらい、比較した。アトピー性皮膚炎の治療実態を把握する質問としてはまず、アトピー性皮膚炎の治療の場を尋ねた。保険医療機関で治療しているか、それ以外の方法(漢方、民間療法、代替医療など)をおこなっているか、自身で対処しているか、何もしていないかを尋ねた。さらに、保険医療機関を受診していない人にはその理由を尋ねた。外用剤の選択と同様、あるいはそれ以上にどのように外用剤を使用しているかがアトピー性皮膚炎の治療成否の鍵を握ると考えられるが、その実態を把握するため、外用方法の指導を受けたことがあるか否かを尋ねる質問も加えて結果を分析した。

(倫理面への配慮)

この研究では住所、氏名など個人を特定しうる情報は収集せず、十分な倫理的配慮に努めた。

C. 研究結果

回答者13,238人のうち、回答者と同居の子どもを合わせた総数は29,066人であった。回答者13,238人に「あなた、またはあなたのお子さんのうちでアトピー性皮膚炎になったことがあるかたは何人おられますか」と質問したところ、2,868人が「1人以上いる」と回答した。各回答者が申告した「アトピー性皮膚炎になったことがある人の数」を合計すると3,364人であった。これは、上記29,066人に、医師による直接的な診察結果と相関性の高い「ア

トピー性皮膚炎になったことはありますか」という質問をして「はい」と答えた人が 3,364 人(約 12%)であった、という状態と同一であるとみなした。ここで示された 12%は、これまでの調査で示された有症率と同等であった。そこで今回の調査では、この 3,364 人をアトピー性皮膚炎患者とみなした。次に、「あなた、またはあなたのお子さんのうちでアトピー性皮膚炎になったことがあるかたは何人おられますか」との質問に、「1 人以上いる」と回答した各回答者(マクロミル会員)には、本人または自身の子どもの中で最も症状が重いアトピー性皮膚炎患者 1 人を選び、その人についてそれ以降の質問に回答してもらった。その結果、2,868 人のアトピー性皮膚炎患者がそれ以降の質問の対象者となった。ここで、あらためて「あなたはアトピー性皮膚炎になったことはありますか」という質問を投げかけたところ、感度は 86%であった。すなわち、「あなたはアトピー性皮膚炎になったことはありますか」との質問に「はい」と答えたときみなせた人のうち、あらためて同一の質問を繰り返した場合に再度「はい」と答えた人が 86%であった。この質問の回答者による感度の相違を調査したところ、わずかではあるが、40 歳以上の高齢者で感度が下がる傾向があった。そこで、回答者が自身のことを回答している場合と、親が子どものことについて回答している場合とを比較したところ、親が回答した場合は若干感度が低くなる傾向があり、子どもの年齢が高いほど、その傾向が強くなった(図 1)。

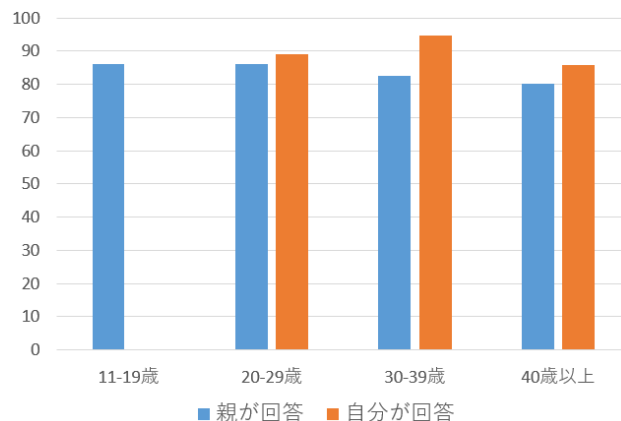


図 1 : 「あなたはアトピー性皮膚炎になったことはありますか」という質問で、回答者による感度の相違

重症度は日本語版 POEM で評価した。重症度別の人数分布傾向は、これまでの調査と矛盾のないものであった(平成 30 年度既報告)。さらに、日本アレルギー学会アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2015 に示される強い炎症を伴う皮疹、軽度の皮疹の写真を参考に、軽症(面積に関わらず軽度の皮疹がみられる)、中等症(強い炎症を伴う皮疹が体表面積の 10%未満にみられる)、重症(強い炎症を伴う皮疹が体表面積の 10%以上、30%未満にみられる)、最重症(強い炎症を伴う皮疹が体表面積の 30%以上にみられる)の重症度を自己申告してもらう方法をとった。その結果は、患者自己申告による重症度(POEM)とガイドラインの写真で示される客観的指標による重症度は必ずしも一致していなかった。治療の場については、保険医療機関で治療している人が 1,096 人(44.5%)、保険医療機関以外で治療(漢方療法、民間療法、代替療法、など)している人が 94 人(3.8%)、医療機関に行かず自分で対処している人が 456 人(18.5%)、無治療の人が 819 人(33.2%)であった(図 2)。

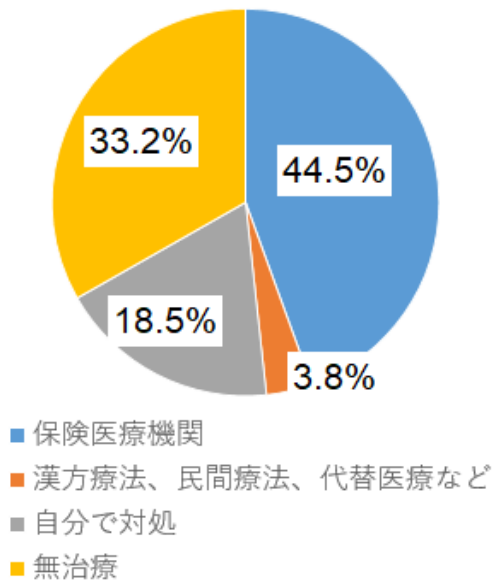


図 2：治療の場

保険医療機関を受診しない理由としては、お金がない 134 人(9.8%)、時間がない 340 人(24.8%)、治療に希望が持てない 180 人(13.1%)、遠い 45 人(3.3%)、ステロイド外用剤による治療を希望しない 383 人(28.0%)であった。さらに、アトピー性皮膚炎の患者に対して外用療法についての指導に関する質問をおこなった。医療機関で外用剤の使用量の目安を指導されたことがあると回答した人は 1,609 人(65.3%)であった。また、外用剤の使用方法について指導されたことがあると回答した人は 1,605 人(65.1%)であった。その一方、医療機関で外用剤の減らし方、やめ方について指導されたことがあると回答した人は 1,184 人(48.0%)とやや少なかった。知識面に関する質問は、回答者全員に問いかけた。経皮感作によって食物アレルギーや鼻炎、喘息になりやすいため、それらを予防や症状軽減するためにもアトピー性皮膚炎のきちんとした治療が必要であることを知っていますか、という問いに対し、「知っている」と回答した人は 3,368 人(25.4%)、「聞いたことがある程度だ」は 5,605 人(42.3%)、「聞いたことがない」は 4,265 人(32.2%)であ

った。保険医療機関を受診していない人全体と比較し、受診しない理由が「お金がない」「治療に希望が持てない」とした人では、外用療法の指導を受けた経験がある人の割合が低く、「ステロイド忌避」の人でもその割合が若干低い傾向にあった(図 3)。

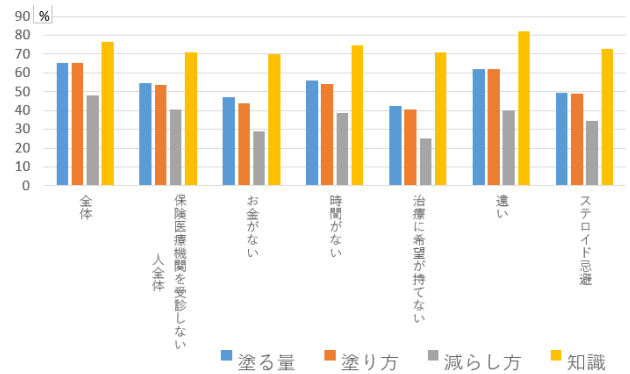


図 3：保険医療機関受診の有無、受診しない理由別 外用指導を受けた経験、アレルギーに関する知識

自己申告の重症度と外用指導を受けた経験、アレルギーに関する知識についての検討では、中等症以上の人で、軽症の人よりも指導を受けた経験やアレルギーに関する知識をもつ人の割合が若干ながら高かった(図 4)。

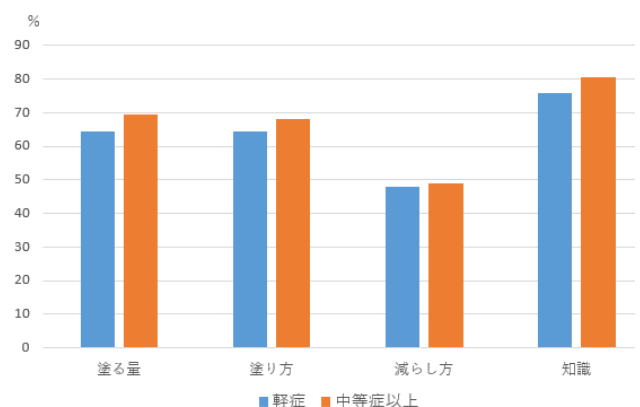


図 4：重症度と外用指導を受けた経験、アレルギーに関する知識

D. 考察

アトピー性皮膚炎は西欧型のライフスタイルを背景に他のアレルギー疾患と同様、本邦でも増加傾向にあるとされる。アトピー性皮膚炎の大規模疫学調査は平成16年度(2004年度)に千葉市などで3歳児、小学生対象の有病率調査が実施された。その後、10年ぶりの調査では千葉市で3歳での有病率は以前よりも増加していた。昨今のインターネット環境の一般への急速な普及に伴い、従来の紙媒体を利用した調査からWebを用いた簡便かつ正確な調査方法の確立が望まれている。質問票のみでアトピー性皮膚炎の有病率を調査する手段としてはUKWPの質問票が用いられているが、以前の調査ではそれによって得られる有病率は医師の診察によるものよりも高くなる傾向にあるとされていた。我々は平成26年度(2014年度)に広島大学新入生を対象に検診会場にタブレット型端末を準備してWebでの調査を行ない、同じ条件下で調査を行えば紙媒体とWebでの有病率の差異は問題なくなることを確認した。それと同時に、「あなたはアトピー性皮膚炎になったことはありますか」という質問に対する回答も、再現性をもって医師の診察によるアトピー性皮膚炎の有病率と関連することを確認している。今回の調査では、有症率を把握するにあたり対象者にこの質問を投げかけた。その結果得られた有病率は、これまでの調査における医師による直接診察で得られる有病率に近かった。しかし、そこでアトピー性皮膚炎と診断した回答者にあらかじめ同じ追加質問をしたところ、「はい」すなわちアトピー性皮膚炎になったことがあると回答した者は86%にとどまった。全く同一の質問であっても複数回問いかけると異なる回答をする者が一定数いることがわかった。これは、次々に画面が遷移するWeb調査ならではの問題点であるかもしれない。「あなたはアトピー性皮膚炎になったことはありますか」

という質問では、回答者が自身のことについて回答するよりも、子どものことを回答するほうが感度が低い傾向にあり、子どもが高齢(すなわち親も高齢)であるほうが感度が低くなる傾向にあった。これは、子どもであるとはいえ、自身以外の人間の健康状態を正確に把握しきれていない可能性が示唆される。治療実態については、今回は保険医療機関に通院加療していない人のデータも明らかとなった。保険医療機関に通院していない理由として、「治療に希望が持てない」と「ステロイドによる治療を希望しない」が合わせて40%近くにのぼり、診察して薬剤を処方するだけでは明らかに不十分であり、普段から十分な外用指導を実施すること、疾患についての説明を十分に行なうことの重要性が浮き彫りとなった。外用指導については、外用量や外用剤の使用方法についての指導を受けた経験よりも、症状改善後の減量方法や中止方法まで言及された経験のある患者が少ない傾向にあった。エビデンスに限りがある項目もあるが、治療の見通しの説明や外用剤の減らし方の指導をどう行っていくかも今後の診療の課題となりそうである。保険医療機関に通院しない理由別でも、治療に希望がもてない、およびステロイドによる治療を希望しない群では、外用指導を受けた経験のある人が若干ながら少ない傾向にあった。重症度別にみると、軽症例では中等症以上の症例に比較して外用指導を受けた経験のある人の割合がわずかに低い傾向にあった。診察時に軽症例であっても急性増悪する症例もあり、普段から丁寧な外用指導をおこなうことが患者に希望を持たせ、標準的治療への理解を深めさせ、継続的に保険医療機関での適切な治療を受けることにつながると考えられる。本調査で得られた結果をもとに質問項目をさらに検討し、より大規模にアトピー性皮膚炎の実態を調査可能な状態へと

繋げることが重要と考えられた。

E. 結論

Web を用いてアトピー性皮膚炎のより効果的な疫学調査方法の検討・解析を行った。Web を用いることで、医療機関に通院をしていない患者の状況も含め、その治療実態をさらに詳しく把握することができた。このことは、今後さらに規模の大きい疫学調査体制を確立するにあたっての礎となると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

・森桶 聡, 田中暁生, 秀 道広:I. 有症率の推移からの患者数、重症度の推移 4. 成人アトピー性皮膚炎. アレルギー・免疫 25 : 34-40, 2018.

・田中暁生: 乳児・幼児・学童期のアトピー性皮膚炎. MB Derma 271 : 9-15, 2018.

・加藤則人, 大矢幸弘, 池田政憲, 海老原全, 片山一朗, 佐伯秀久, 下条直樹, 田中暁生, ほか: アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2018. アレルギー67 : 1297-1367, 2018.

・Gay MCL, Koleva PT, Slupsky CM, Toit ED, Eggesbo M, Johnson CC, Wegienka G, Shimojo N, Campbell DE, Prescott SL, Munblit D, Geddes DT, Kozyrskyj AL: InVIVOLactoActive Study Investigators. Worldwide Variation in Human Milk Metabolome: Indicators of Breast Physiology and Maternal Lifestyle? Nutrients. 2018 Aug 23;10(9). pii: E1151. doi: 10.3390/nu10091151. PubMed PMID: 30420587; PubMed Central PMCID: PMC6163258.

・Yamamoto T, Endo Y, Onodera A, Hirahara K, Asou HK, Nakajima T, Kanno T, Ouchi Y, Uematsu S, Nishimasu H, Nureki O, Tumes DJ, Shimojo N, Nakayama T. DUSP10 constrains innate IL-33-mediated cytokine production in ST2(hi) memory-type pathogenic Th2 cells. Nat Commun. 2018 Oct 12;9(1):4231. doi:10.1038/s41467-018-06468-8. PubMed PMID: 30315197; PubMed Central PMCID: PMC6185962.

・Dissanayake E, Inoue Y, Ochiai S, Eguchi A, Nakano T, Yamaide F, Hasegawa S, Kojima H, Suzuki H, Mori C, Kohno Y, Taniguchi M, Shimojo N. Hsa-mir-144-3p expression is increased in umbilical cord serum of infants with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 2019 Jan;143(1):447-450.e11. doi:10.1016/j.jaci.2018.09.024. Epub 2018 Oct 9. PubMed PMID: 30312706.

・Suzuki S, Campos-Alberto E, Morita Y, Yamaguchi M, Toshimitsu T, Kimura K, Ikegami S, Katsuki T, Kohno Y, Shimojo N. Low Interleukin 10 Production at Birth Is a Risk Factor for Atopic Dermatitis in Neonates with Bifidobacterium Colonization. Int Arch Allergy Immunol. 2018;177(4):342-349. doi:10.1159/000492130. Epub 2018 Sep 11. PubMed PMID: 30205386.

・Morita Y, Campos-Alberto E, Yamaide F, Nakano T, Ohnisi H, Kawamoto M, Kawamoto N, Matsui E, Kondo N, Kohno Y, Shimojo N. TGF-β Concentration in Breast Milk is Associated With the Development of Eczema in Infants. Front Pediatr.

2018Jun 1;6:162. doi:
10.3389/fped.2018.00162. eCollection
2018. PubMed PMID:29911097; PubMed
Central PMCID: PMC5992274.

・ Sogawa K, Takahashi Y, Shibata Y,
Sato M, Kodera Y, Nomura F, Tanaka T,
Sato H, Yamaide F, Nakano T, Iwahashi K,
Sugita-Konishi Y, Shimada A, Shimojo
N. Search for a Novel Allergen in Hen's
Egg Allergy Using an IgE
Immunoblotting Assay. *Int Arch Allergy
Immunol.* 2018;176(3-4):189-197. doi:
10.1159/000488144. Epub 2018 Apr 18.
PubMed PMID: 29669337.

・ Kono M, Akiyama M, Inoue Y, Nomura
T, Hata A, Okamoto Y, Takeichi T, Muro Y,
McLean WHI, Shimizu H, Sugiura K,
Suzuki Y, Shimojo N. Filaggrin gene
mutations may influence the persistence
of food allergies in Japanese primary
school children. *Br J Dermatol.* 2018
Jul;179(1):190-191. doi: 10.1111/bjd.16375.
Epub 2018 May 18. PubMed PMID:
29369340.

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

2. 学会発表

・ 大塚理紗, 田中暁生, 亀頭晶子, 高萩俊輔,
鼻岡佳子, 秀道広: アトピー性皮膚炎続発
紅皮症患者の発症の背景について. 第 144
回日本皮膚科学会広島地方会, 広島, 2019
年 3 月.

・ 下条直樹: 気道アレルギーに免疫療法は
必要か? Con の立場から. 第 55 回日本小
児アレルギー学会, 岡山, 2018 年 10 月.

・ 下条直樹: ダニアレルゲン舌下免疫療法
～小児への期待～. 第 55 回日本小児アレル
ギー学会, 岡山, 2018 年 10 月.

・ 下条直樹: 臨床から見た腸内細菌叢と
小児アレルギー疾患の関連. 第 25 回日本免
疫毒性学会学術年会 シンポジウム腸内
細菌と免疫疾患, つくば, 2018 年 9 月.

・ 大塚理紗, 田中暁生: 当科におけるデュピ
ルマブの使用経験. 第 143 回日本皮膚科学
会広島地方会, 広島, 2018 年 9 月.

・ Akio Tanaka: Japanese Guidelines for
Atopic Dermatitis (AD) and clinical
experiences with a new drug for AD,
Dupilumab. Korean Dermatological
Association The 70th Spring Meeting,
Busan, 2018 年 4 月.

・ 田中暁生: アトピー性皮膚炎診療におけ
る保湿外用剤の効果的な使い方について.
第 117 回日本皮膚科学会総会, 広島, 2018
年 6 月.

・ 田中暁生: プロアクティブ療法における
ステロイド外用剤の功罪. 第 117 回日本皮
膚科学会総会, 広島, 2018 年 6 月.

・ 田中暁生: 現在のアトピー性皮膚炎診療
に足りないもの～新規治療薬 Dupilumab
の役割について～. 第 117 回日本皮膚科学
会総会, 広島, 2018 年 6 月.

・ 田中暁生: アトピー性皮膚炎診療におけ
る TARC 値の有用性. 第 117 回日本皮膚科
学会総会, 広島, 2018 年 6 月.

・ 田中暁生: ガイドラインを紐解く小児ア
トピー性皮膚炎治療の実践～寛解導入期と
寛解維持期の治療のコツと落とし穴～. 第
35 回日本小児臨床アレルギー学会, 福岡,
2018 年 7 月.

・ 田中暁生: アトピー性皮膚炎の診療のコ
ツ～中等症以上の症例をどうやって治すか
～. 日本皮膚科学会第 224 回熊本地方会,
熊本, 2018 年 9 月.

・ 田中暁生: アトピー性皮膚炎における
抗炎症外用剤の効果的な使い方. 第 70 回日

本皮膚科学会西部支部学術大会，島根，
2018年11月。

・田中暁生：皮膚アレルギー アトピー性
皮膚炎を中心に。第5回総合アレルギー講
習会，大阪，2018年12月。

・秀 道広：アトピー性皮膚炎の新たな治療
機軸としての抗 IL4/13 受容体抗体の展開。
第67回日本アレルギー学会学術大会，千葉，
2018年6月。

・下条直樹：舌下免疫療法の up to date ダ
ニアレルギー鼻炎に対する舌下免疫療法
ー小児を中心にー。第67回日本アレルギー
学会学術大会 教育セミナー21，千葉，2018
年6月。

・下条直樹：細菌叢と小児のアレルギー疾
患。第121回日本小児科学会学術集会，福
岡，2018年4月。

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他