

## (1) 気管支ぜん息の発症、増悪予防に関する調査研究

### ②アレルギー疾患の進展予防・管理によるぜん息の発症、増悪の予防、改善効果

#### 新生児からの皮膚および腸管環境の整備に基づく吸入アレルギー感作・ぜん息・ぜん息発症の予防に関する研究

研究代表者：下 条 直 樹

#### 【研究課題の概要・目的】

乳幼児期のアレルギー感作／喘鳴・喘息発症に対する、新生児からのシンバイオティクス投与ならびにスキンケアの予防効果を検討する。産院で出生した新生児を無作為にシンバイオティクス(SB)投与＋保湿薬(Emo)塗布群、SB投与群、Emo塗布群、非介入群の4群に割り付け生直後から6か月までの介入を行う。各群の乳児期の食物、吸入アレルギー感作を9か月での採血にて評価し、追跡調査により幼児期までの喘鳴・喘息発症率を解析する。また、皮膚および腸の細菌叢を培養法および分子生物学的手法により解析し、これらの介入の効果と細菌叢の関連から介入の効果の機序の解明を進める。以上の研究に基づき、吸入アレルギー感作／喘鳴・気管支喘息発症の予防に有効な方法を検証、確立し、健康相談事業・健康診査事業等に有用な情報を提供する。

#### 1 研究従事者（○印は研究リーダー）

○下条直樹（千葉大学大学院医学研究院）  
三石知左子（葛飾赤十字産院）  
佐藤泰憲（千葉大学医学部附属病院臨床試験部）  
大野博司（理化学研究所統合生命医科学研究センター）  
鈴木洋一（東北メディカルメガバンク人材育成部門）

#### 2 平成26年度の研究目的

葛飾赤十字病院産院において平成24年10月からの合計でエントリー数600名程度となるまでリクルートを行なう。リクルートした児を、SB+Emo群、SB群、Emo群、非介入群の4群について無作為割り付けを行う。使用するシンバイオティクス、保湿薬としては、新生児への投与経験がすでにあり安全性が担保されているものを用いる。乳児健診は生後1か月、6か月、9か月で行い、乳児湿疹、アトピー性皮膚炎、食物アレルギー、喘鳴・喘息の有無を評価する。9か月で採血を施行し、食物・吸入アレルギー感作を評価する。産院入院中に助産師に、生後1か月、3か月、6か月、9か月、12か月時に保護者に栄養法、喘鳴等についての調査票を記入してもらう。また、アトピー性皮膚炎・喘鳴と関連するバイオマーカーを検討するために、生後3歳までの生体試料を採取する。

#### 3 平成26年度の研究対象及び方法

平成24年度10月から開始しているプロトコールに則り、葛飾赤十字産院にて出産予定の妊娠24～32週の妊婦を対象に本研究の説明とリクルートを行う。出産後、参加者をアレルギーの家族歴、帝王切開、性別を割り付け調整因子としてランダムに4群（SB+Emo群、SB群、Emo群、非介入群）に振り分け、生後数日以内から生後6か月まで介入を行う（図1）。シンバイオティクス

として、*Bifidobacterium bifidum*10<sup>9</sup>個／日（明治（株）から供与）とフラクトオリゴ糖 1g／日を生直後から 6 か月まで投与する。保湿薬として、0 歳児を対象にしてすでに安全性・有効性が示されている市販のセラミド・コレステロール・必須脂肪酸を含む化粧品（ロコベース®）（第一三共ヘルスケア（株）より供与）を一日 2 回顔面および乾燥の見られる部位に塗布する。家族歴、環境因子、出産時の状況については出産後から入院中に、児の栄養法、抗生剤使用、栄養法、排便状況、湿疹の有無、喘鳴の有無などについては、毎日日記をつけてもらい、1 か月健診、6 か月健診、9 か月健診、1 歳時に母から回収する。1 か月健診、6 か月健診、9 か月健診にて湿疹、喘鳴の有無、副作用の有無、プロトコルの遵守状況等について医師が評価する。児の腸内細菌叢（ビフィズス菌、乳酸菌、黄色ブドウ球菌など）については、退院前、1 か月、6 か月、9 か月健診時に便を持参してもらい凍結保存後、後に PCR で評価する。また母の腸内細菌叢については生後 1 か月時に母の便も持参してもらい解析する。皮膚黄色ブドウ球菌の定着については、1 か月、6 か月、9 か月健診時に児の両側頬部からスタンプ培養法により確認する。また母の皮膚における黄色ブドウ球菌定着について乳首付近の皮膚のスタンプ培養を行い解析する。また、母乳中の免疫活性物質の測定を行うために、退院前、1 か月、6 か月の母乳を健診時に採取し凍結保存しておく。母のアトピー素因の客観的評価のために退院前に母の採血を行い、総 IgE、特異的 IgE を測定する。児の感作については、臍帯血の総 IgE および生後 9 か月時の総 IgE、卵白、オボムコイド、牛乳、ダニ、ネコ特異的 IgE を測定する。

#### 4 平成 26 年度の研究成果

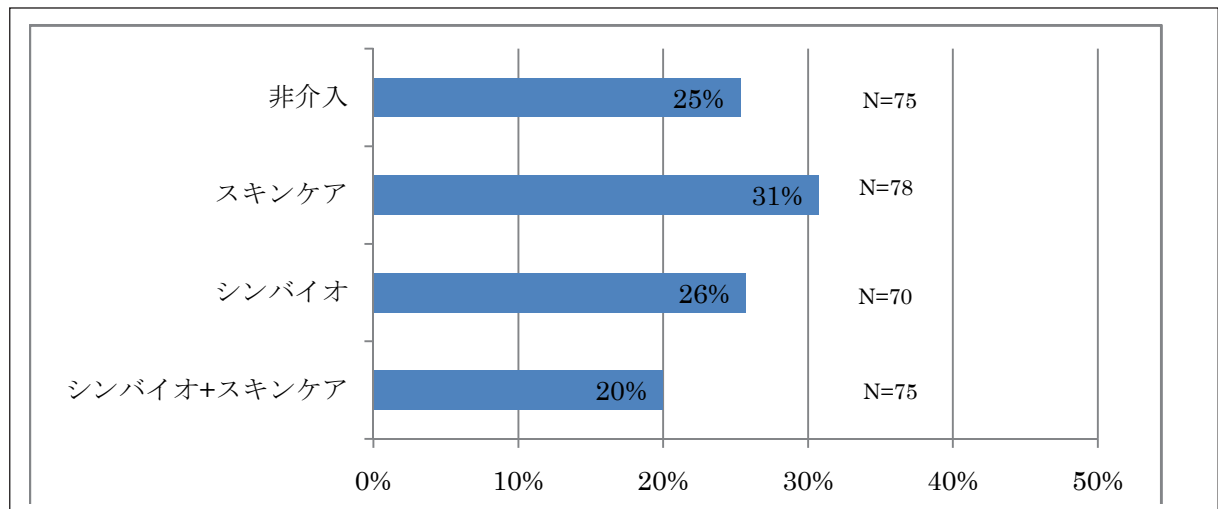
##### （1）リクルート等について

第 9 期研究でのリクルートの方法に、土曜日におけるリクルート、本研究の意義の周知方法の改善、より簡便な施行などを加え、平成 26 年 9 月までに合計 1,730 名に本研究の説明と参加を依頼した。平成 26 年 9 月末までに 605 名の一次エントリーを行なった。対象となる妊婦のおよそ 90% に本研究への参加を説明依頼したことになる。説明を受けた妊婦の本研究への参加率はおよそ 1/3 であった。参加率は平成 26 年度以降と以前で大きく差異がなかった。その理由としては、参加しやすさを進めたものの、日記の記載等本研究の信頼性評価のために必須の項目が多くあったためと考えられた。

##### （2）9 か月における 4 群別の湿疹の頻度

平成 24 年度からのエントリーを含め、平成 27 年 1 月までに、9 か月におけるかゆみのある湿疹（健診時医師調査票）を評価した合計 298 名についてのデータを示す。非介入群で 25%、スキンケア群で 31%、シンバイオティクス群で 26%、シンバイオティクス＋スキンケア群で 20% であった（図 1）。統計学的評価はすべての参加者での評価が終了してから行なう予定であるが、シンバイオティクス＋スキンケア群で最も低かった。

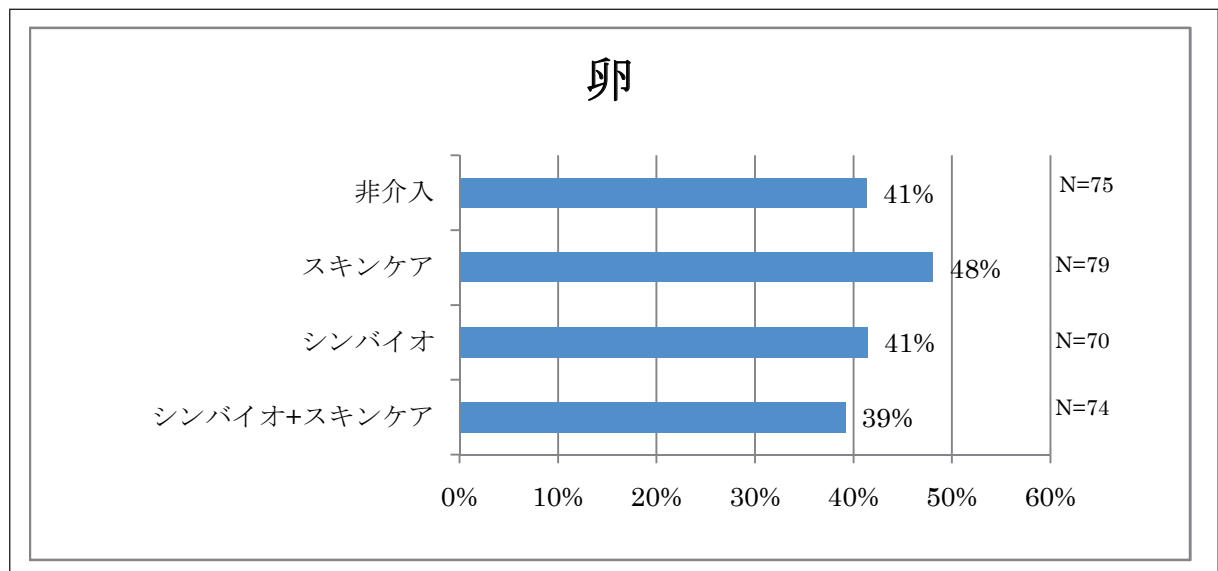
図1 生後9か月でのかゆみのある湿疹の頻度



(3) 9か月における免疫学的パラメーター（アレルゲン感作率、総 IgE）

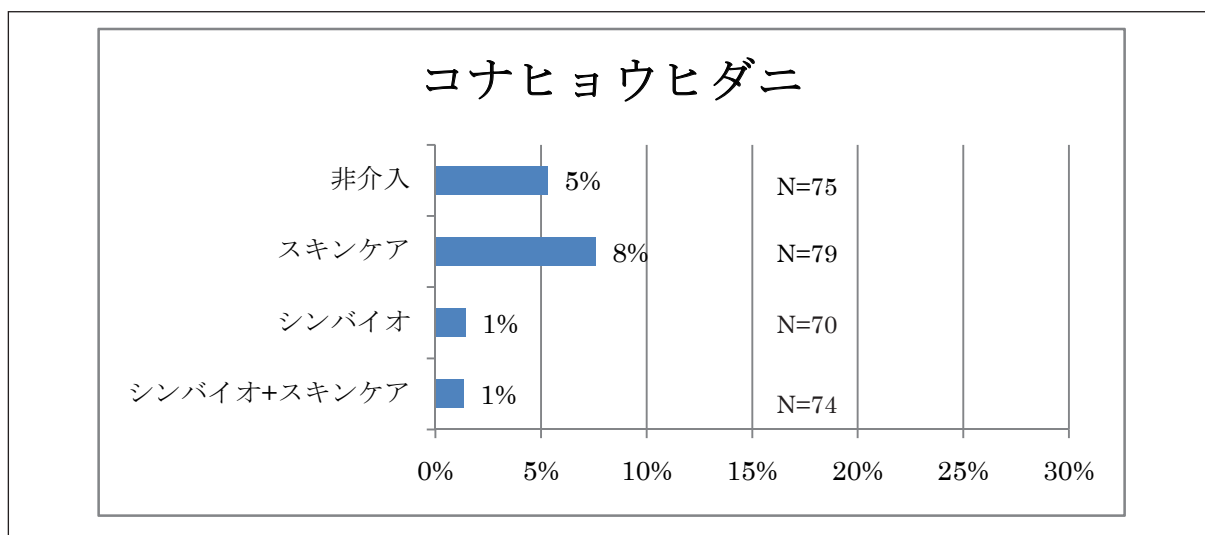
食物アレルゲンとして、鶏卵、オボムコイド、牛乳に対する特異的 IgE 抗体を ImmunoCap®にて 9 か月時に測定した。298 名の解析結果を図 2 に示す。感作率が最も高かった卵白の各群での感作率は、非介入群で 41%、スキンケア群で 48%、シンバイオティクス群で 41%、シンバイオティクス+スキンケア群で 39%であった（図 2）。

図2 生後9か月での卵白感作率（クラス2以上）



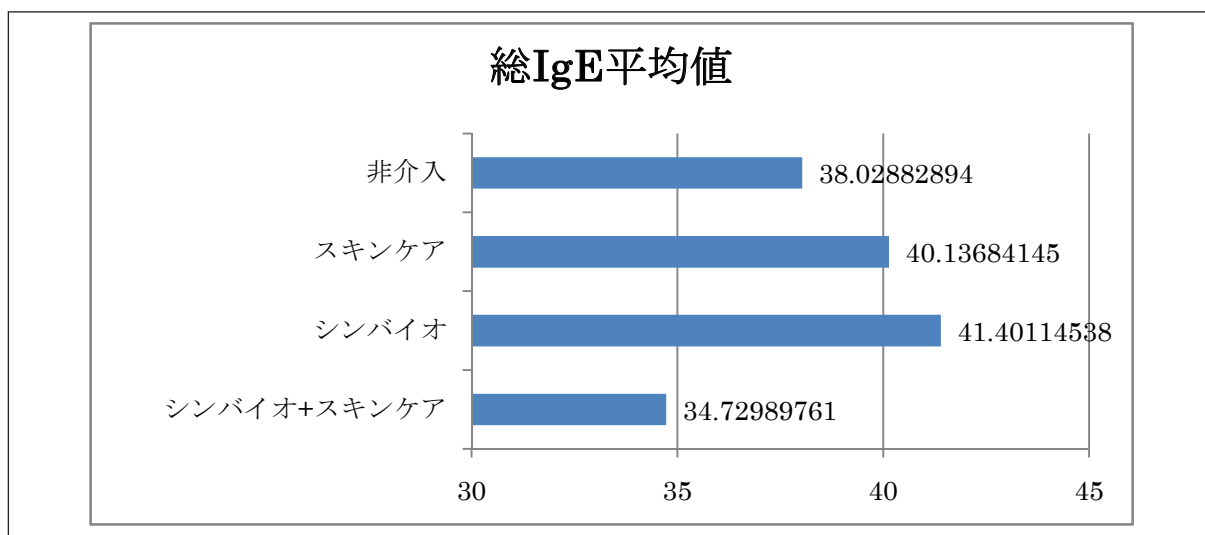
吸入アレルゲンではコナヒョウヒダニ、ネコのフケに対する特異的 IgE 抗体を測定した。ダニ感作率は、非介入群で 5%、スキンケア群で 8%、シンバイオティクス群で 1%、シンバイオティクス+スキンケア群で 1%であった（図 3）。

図 3 生後 9 か月での吸入アレルゲン感作



総 IgE 値は非介入群に比してシンバイオ群で高く、シンバイオ+スキンケア群で低かった（図 4）。

図 4 生後 9 か月での総 IgE



## 5 考察

平成 24 年 10 月から平成 26 年 9 月までの 2 年間で、1700 名を超える妊婦に本研究の説明を行い、参加を依頼した。一次エントリー率は 35%であった。エントリー率が 1/3 であった理由としては、軟膏塗布やシンバイオティクス内服の確認のための日記の記載等の煩雑さがあったがこれは必須のものであり、簡便化しすぎることはできないと考えた。また、本研究はランダム化研究

であり、希望する介入に参加できないこともエントリー率に影響した。平成 27 年 1 月までのエントリー後の脱落は現在のところ 20%未満であり、このような長期の介入研究としては継続性は悪くないと考えている。現在まで、軟膏使用、シンバイオティクス投与が原因と考えられる副作用はほとんどないため、6 か月間の介入期間とその方法については原案通り行っていく予定である。

現在までの 9 か月での解析結果では、シンバイオティクス＋スキンケア群がもっともかゆみのある湿疹の頻度が少なかったことは、複数の組み合わせの介入がアトピー性皮膚炎の予防・軽減に優れている可能性を示唆している、実際に、プロバイオティクスあるいはプレバイオティクスの投与によるアトピー性皮膚炎予防効果、また最近の新生児期からのスキンケアによる乳児アトピー性皮膚炎の発症予防効果が報告されていることから、両者の組み合わせで乳児アトピー性皮膚炎発症予防効果が最も強かったことと合致する。一方、プロバイオティクス投与あるいはスキンケアはアレルギー感作予防効果はなかったと報告されている。今回の中間解析でもシンバイオティクス＋スキンケア群での食物感作予防効果は認められなかった。これは食物アレルギー感作が乳児期早期に始まるためである可能性がある。実際、最近の東京都での出生コホート研究での乳児健診ごとの皮膚プリックテストの結果は、乳児期の食物アレルギー感作が生後 3 か月前に起こっていることを示している。我々の千葉市での出生コホートでも 1 歳での感作は食物特に卵白に対しては 30 数%であるのに対し、ダニ感作は 7%弱に過ぎなかった。このことは、食物アレルギーと吸入アレルギーでの感作時期が異なることを示唆している。本研究で食物アレルギー感作率に差異がなかったのに対し、通年性の吸入アレルギーであるダニの感作についてシンバイオティクス使用群で低値であったのは、皮膚から侵入したダニアレルギーに対する免疫応答がシンバイオティクス投与群では他の群と異なっていた可能性を示しているのかもしれない。今後、この研究では新たな採血予定はないが、喘鳴、喘息の罹患率を 4 群間で比較していく意味が大きいと考えられた。本研究はアレルギー素因のある児のみではなく素因のない児もリクルートしている。アレルギー素因はエントリー時のランダム化における因子にいてあるため 4 群で偏りはないと思われる。今後、追跡調査を行い、アレルギー素因の有無にわけての層別化解析も行う予定である。

## 6 次年度に向けた課題

生後 1 か月を過ぎての継続率を保ち、9 か月での調査対象数を確保するように務める。すべての対象者が 9 か月になるのは平成 27 年 9 月頃となる。エントリー期間は 2 年であるので、平成 27 年度に 2 歳になっている児を対象に実際の喘鳴や喘息のアンケート調査を進めていく。また皮膚黄色ブドウ球菌定着、腸内細菌叢の評価を進める。

## 7 期待される成果及び活用の方向性

中間解析では、食物感作については非介入群と介入群に差は認めなかったが、ダニ感作の頻度はシンバイオ群で低い可能性が示唆された。本研究は国内外で初めて行われる、新生児を対象とするランダム化介入試験であり、その成果は今後の喘息予防事業においてきわめて重要な情報を与えると考えられる。特に妊婦健診の時期からアレルギー・気管支喘息発症高リスク児に対して適切なアレルギー・喘息発症予防の指導が可能となることが期待される。

## 【学会発表・論文】

### <論文>

Inoue Y, Shimojo N. SeminImmunopathol. Microbiome/microbiota and allergies. 37:57-64, 2015.

Ozawa N, Shimojo N, Suzuki Y, Ochiai S, Nakano T, Morita Y, Inoue Y, Arima T, Suzuki S, Kohno Y. Maternal intake of Natto, a Japan' s traditional fermented soybean food, during pregnancy and the risk of eczema in Japanese babies. Allergology International. 63:261-266, 2014.

Ochiai S, Shimojo N, Igoshi Y, Watanabe M, Matsuno Y, Suzuki S, Kohno Y, Mori C. A pilot study for foetal exposure to multiple persistent organic pollutants and the development of infant atopic dermatitis in modern Japanese society. Chemosphere. 94:48-52, 2014.

下条直樹. 疾患における常在細菌叢のふるまいと治療的介入 産婦人科・小児関連疾患 アレルギー疾患と腸内細菌叢. 実験医学 32:824-829, 2014.

### <学会発表>

山出史也, 齋藤明美, 西岡謙二, 福富友馬, 真下陽一, 羽田 明, 鈴木洋一, 佐藤泰憲, 山本健, 井上祐三朗, 有馬孝恭, 下条直樹. アレルギー発症と環境因子 千葉市出生コホートにおける室内塵と抗原感作との関連. 第 49 回日本小児アレルギー学会 平成 26 年 5 月 9, 10, 11 日 京都

### <生後1か月でのアンケート>

以下の各質問項目で、該当する番号に○をつけてください。また、( ) 内には記入をお願いします。

1. 産科退院後から生後1か月までのお子さんの栄養方法についてお尋ねいたします。
  - 1) 完全に母乳のみであった
  - 2) ほとんど母乳のみであり、何回か人工乳を足したことがある程度であった
  - 3) 混合栄養であった (しばしば人工乳を足したことがあった)
  - 4) ほとんど人工栄養のみであった
  - 5) 完全に人工栄養のみであった
  - 6) その他 ( )
2. 人工乳を与えていた場合、会社名と名前を教えてください  
会社名 ( ) ミルクの名前 ( )
3. お母さんの現在の食生活についてうかがいます。  
各質問項目に、もっとも近いものに○をつけてください。また、( ) 内は記入してください。
  - 1) 完全に除去している食品はありますか? (1) ない (2) ある
  - 2) 除去している場合、食品を教えてください  
(食品名: )
  - 3) 除去は誰の判断で行なっていますか? (1) 医師の指示 (2) お母さんの判断 (3) その他

### <生後6か月でのアンケート>

以下の各質問項目で、該当する番号に○をつけてください。また、( ) 内には記入をお願いします。

1. の出生後の出生後、屋内でタバコを吸う方がいたでしょうか? いた場合には、1 日あたりに屋内で吸う全員の人数の合計を教えてください。  
換気扇の下で吸っても、屋内の場合は「いる」と教えてください。
  - 1) いる (1 日合計 本くらい) 2) いない
2. 喫煙者がおられた場合はその期間を教えてください  
生後 ( ) か月から 生後 ( ) か月まで
3. ペットについて教えてください  
飼ったことがなければ、「飼ったことがない」を○で囲んでください。飼っている (いた) 場合は、室内か室外かを○で囲んでください。また、飼い始めた時のお子さんの月齢、飼うのをやめた時の月齢の記入をお願いします。生活している場所での状況を教えてください。

① いぬ

1. 飼ったことはない
2. (1. 室内、 2. 室外) で ( ) か月から ( ) か月まで飼っていた
3. (1. 室内、 2. 室外) で ( ) か月から現在まで飼っている

② ねこ

1. 飼ったことはない
2. ( ) か月から ( ) か月まで飼っていた
3. ( ) か月から現在まで飼っている

③ その他のペット (種類: )

1. 飼ったことはない
2. (1. 室内、 2. 室外) で ( ) か月から ( ) か月まで飼っていた
3. (1. 室内、 2. 室外) で ( ) か月から現在まで飼っている

4. 生後1か月から生後4か月までのお子さんの栄養方法についてお尋ねいたします。

- 1) 完全に母乳のみであった
- 2) ほとんど母乳のみであり、何回か人工乳を足したことがある程度であった
- 3) 混合栄養であった (しばしば人工乳を足したことがあった)
- 4) ほとんど人工栄養のみであった
- 5) 完全に人工栄養のみであった
- 6) その他 ( )

5. 人工乳を与えていた場合、会社名と名前を教えてください

会社名 ( ) ミルクの名前 ( )

6. 生後6か月現在で母乳は与えているでしょうか？

- 1) 与えている
- 2) 与えていない

7. お母さんの現在の食生活についてうかがいます。

各質問項目で、もっとも近いものに○をつけてください。また、( ) 内は記入してください。

- 1) 完全に除去している食品はありますか？  
(1) ない (2) ある
- 2) 上記の質問で「ある」と答えた方へ  
除去している食品を教えてください ( )
- 3) 除去は誰の判断で行なっていますか？  
(1) 医師の指示 (2) お母さんの判断 (3) その他 ( )

10. お子さんは、医師から食物アレルギーと診断されたことがありますか？

- 1) はい
- 2) いいえ
- 3) 疑いがある

11. いわゆる乳児湿疹はあったでしょうか？

(ここでいう“乳児湿疹”とは、生後2週間ごろから顔に、ブツブツやできものが出てくることです。)

- 1) はい      2) いいえ

12. その乳児湿疹は、生後いつからいつまであったでしょうか？

(            ) か月から (            ) か月まで

13. 乳児湿疹のできた場所はどこでしょうか？

- 1) 頭の中   2) 額   3) まゆ毛   4) 目のまわり   5) 頬   6) 耳の中   7) 耳の下   8) 口のまわり  
9) あご   10) 首のまわり   11) からだ   12) 腕   13) 足   14) 足首のまわり   15) 股  
16) おしり   17) おむつの下

14. 生後1か月以降から現在までで、お子さんは2か月以上にわたり、出たり消えたりするかゆみを伴った湿疹はありますか？

(ここでいう“かゆみ”とは、頭をすりつけたり、かゆがる仕草のことです)

- 1) はい      2) いいえ

15. その湿疹は、生後いつからいつまであったでしょうか？乳児湿疹から引き続いている場合もかゆみが明らかとなったときから書いてください。現在も続いている場合は(6か月まで)としてください。

(            ) か月から (            ) か月まで

16. かゆみのある場所はどこでしょうか？下記の中から○をつけて下さい。

- 1) 肘(ひじ)のくぼみ   2) 膝(ひざ)のくぼみ   3) 足首のまわり   4) 首のまわり  
5) 目のまわり  
6) 耳のまわり   7) 頬(ほほ)   8) 前腕または下肢の外側   9) その他の場所  
(            )

17. この湿疹で医師を受診しましたか？

- 1) はい      2) いいえ

“はい”と答えた方→湿疹に対する医師の診断は何でしょうか？

- 1) アトピー性皮膚炎である  
2) アトピー性皮膚炎ではない  
3) アトピー性皮膚炎の疑いがある

18. この湿疹の治療としてステロイド外用薬を使用したでしょうか？

- 1) はい      2) いいえ      3) わからない

以下の各質問項目で、該当する番号に○をつけてください。また、( ) 内には記入をお願いします。

1. 離乳食はいつごろから始めましたか？  
1) 3 か月 2) 4 か月 3) 5 か月 4) 6 か月 5) 7 か月 6) 8 か月 7) 9 か月 8) まだ始めていない
2. 現在、離乳食は一日何回でしょうか  
1) 1 回 2) 2 回 3) 3 回
3. 乳製品を食べていますか？  
1) はい 2) いいえ
4. うどんやパンなどの小麦製品を食べていますか？  
1) はい 2) いいえ
5. 卵を食べていますか？  
1) はい 2) いいえ  
“はい” と答えた方→1 日あたりの卵の摂取量を教えてください。  
1) スプーン 1・2 杯程度  
2) 1/4 個程度  
3) 1/2 個程度  
4) 3/4 個程度  
5) 1 個程度
6. 離乳食以外に母乳や人工乳をあげていますか？人工乳についてはどのくらいあげていますか？  
1) 母乳も人工乳もあげていない  
2) 母乳のみ  
3) 母乳＋人工乳 ( m l / 日 )  
4) 人工乳のみ ( m l / 日 )
7. お子さんの食事で、医師の指示で除去しているものはありますか？  
1) あり (1) 鶏卵の完全除去 (卵製品まで)  
(2) 鶏卵の不完全除去 (卵そのものの制限、加工品は摂っている)  
(3) 牛乳の完全除去  
(4) 牛乳の不完全除去 (牛乳そのものの制限、加工品は摂っている)  
(5) 小麦  
(6) その他 ( )

2) なし

8. お子さんの食事で、お母さんの判断で除去しているものはありますか？

1) あり (1) 卵と卵製品 (2) 牛乳と牛乳製品 (3) 小麦 (4) その他( )

2) なし

9. お子さんは、医師から食物アレルギーと診断されたことがありますか？

1) はい 2) いいえ 3) 疑いがある

10. 生後6か月以降から現在までで、お子さんは2か月以上にわたり、出たり消えたりするかゆみを伴った湿疹はありますか？（ここでいう“かゆみ”とは、頭をすりつけたり、かゆがる仕草のことです）

1) はい 2) いいえ

11. その湿疹は、生後何か月から何か月まであったでしょうか？現在も続いている場合は（9か月まで）としてください。（ただし、5か月～6か月の間に始まったものは記入してください）

( ) か月から ( ) か月まで

12. かゆみのある場所はどこでしょうか？下記の中から○をつけて下さい。

1) 肘（ひじ）のくぼみ 2) 膝（ひざ）のくぼみ 3) 足首のまわり 4) 首のまわり  
5) 目のまわり

6) 耳のまわり 7) 頬（ほほ） 8) 前腕または下肢の外側 9) その他の場所  
( )

13. この湿疹で医師を受診しましたか？

1) はい 2) いいえ

“はい”と答えた方→湿疹に対する医師の診断は何でしょうか？

1) アトピー性皮膚炎である

2) アトピー性皮膚炎ではない

3) アトピー性皮膚炎の疑いがある

14. この湿疹の治療としてステロイド外用薬を使用したでしょうか？

1) はい 2) いいえ 3) わからない

### <生後1歳でのアンケート>

以下の各質問項目で、該当する番号に○をつけてください。また、( ) 内には記入をお願いします。

1. お子さんを「保育所」に預けた経験はありますか？ 1)～3)のいずれかに○をつけ、( ) 内

に記入してください。（「保育所」とは他の子供と一緒にの部屋で過ごす部屋で、週平均1日以上、1回に平均3時間以上、定期的に過ごす集団保育の場所とします。）

- 1) はい ( ) か月から現在まで預けている
- 2) 現在は預けていないが、預けたことがある（中断期間がある場合は、分けて記入して下さい）  
( ) か月から ( ) か月までの間  
( ) か月から ( ) か月までの間
- 3) 預けたことはない

2. 現在、離乳食は一日何回でしょうか

- 1) 1回      2) 2回      3) 3回

3. 乳製品を食べていますか？      1) はい      2) いいえ

4. うどん、パンなどの小麦製品を食べていますか？      1) はい      2) いいえ

5. 卵を食べていますか？

- 1) はい      2) いいえ

“はい”と答えた方→1日あたりの卵の摂取量を教えてください。

- 1) スプーン1・2杯程度
- 2) 1/4個程度
- 3) 1/2個程度
- 4) 3/4個程度
- 5) 1個程度

6. 現在、お子さんの食事で、医師の指示で除去しているものはありますか？

- 1) あり      (1) 鶏卵の完全除去（卵製品まで）  
                  (2) 鶏卵の不完全除去（卵そのものの制限、加工品は摂っている）  
                  (3) 牛乳の完全除去（牛乳製品まで）  
                  (4) 牛乳の不完全除去（牛乳そのものの制限、加工品は摂っている）  
                  (5) 小麦  
                  (6) その他 ( )
- 2) なし

7. お子さんの食事で、お母さんの判断で除去しているものはありますか？

- 1) あり      (1) 卵と卵製品      (2) 牛乳と牛乳製品      (3) 小麦      (4) その他 ( )
- 2) なし

8. 離乳食を始めてから、お子さんは食べ物で何らかの症状があったでしょうか？

- 1) はい      2) いいえ

9. あった場合の食物と症状を教えてください。

食物 ( )

症状 ( )

10. お子さんは、医師から食物アレルギーと診断されたことがありますか？

1) はい 2) いいえ 3) 疑いがある

11. 現在、お子さんは2か月以上にわたり、出たり消えたりするかゆみを伴った湿疹はありますか？

1) はい 2) いいえ

12. その湿疹は、生後何か月から何か月まであったでしょうか？現在も続いている場合は（12 か月）としてください。

( ) か月から ( ) か月まで

13. かゆみのある場所はどこでしょうか？下記の中から○をつけて下さい。

1) 肘（ひじ）のくぼみ 2) 膝（ひざ）のくぼみ 3) 足首のまわり 4) 首のまわり  
5) 目のまわり

6) 耳のまわり 7) 頬（ほほ） 8) 前腕または下肢の外側 9) その他の場所  
( )

14. この湿疹で医師を受診しましたか？

1) はい 2) いいえ

“はい”と答えた方→湿疹に対する医師の診断は何でしょうか？

1) アトピー性皮膚炎である  
2) アトピー性皮膚炎ではない  
3) アトピー性皮膚炎の疑いがある

15. この湿疹の治療としてステロイド外用薬を使用したでしょうか？

1) はい 2) いいえ 3) わからない

16. お子さんは現在までに、息を吐くときにゼイゼイ、ヒューヒューしたことがありますか？

1) ある ( 回) 2) ない

17. お子さんは、医師から気管支喘息と診断されていますか？

1) はい 2) いいえ 3) 疑いがある

18. お子さんは現在までに、細気管支炎という病気になったことがありますか？

1) はい 2) いいえ 3) わからない

“はい”と答えた方→RS ウイルスの検査をして陽性でしたか？

- 1) はい    2) いいえ    3) わからない

19. お子さんはこれまでに、肺炎球菌ワクチンまたはヒブワクチンを接種したことはありますか

- 1) ある：肺炎球菌ワクチン（                      回）    ヒブワクチン（                      回）  
2) どちらも接種したことはない

20. お子さんは生まれてからこれまでに、肺炎、気管支炎、細気管支炎の診断で入院したことがありますか

- 1) ある    （                      回）    2) ない

以下の質問は上記の質問と重なるところがありますが、記載をお願いします。

21. お子さんは今までに「皮膚のかゆい状態」がありましたか。

ここで「かゆい」というのはしきりに皮膚を引っかいたり、こすったりしていることです。

- 1) はい                      2) いいえ

22. いままでに、お子さんの「皮膚のかゆい状態」は、肘（ひじ）のくぼみ、膝（ひざ）のくぼみ、足首のまわり、首のまわり、目のまわり、頬（ほほ）のどこかに現れましたか。

- 1) はい                      2) いいえ

23. 今回健診を受けられるお子さんの両親、兄弟、姉妹にアトピー性皮膚炎、喘息（ぜんそく）、アレルギー性鼻炎（びえん）・結膜炎（けつまくえん）・花粉症にかかっている方がいらっしゃいますか。ここで「喘息」というのは「ゼイゼイ」「ヒューヒュー」という息苦しい発作がひとしきり続くことをさします。また「アレルギー性鼻炎・結膜炎」というのは鼻汁を伴うくしゃみまたは目のかゆみが続くことです。

- 1) はい                      2) いいえ

24. 出生後から今までお子さんの皮膚は全体的に乾燥肌（カサカサ）になっていましたか。

- 1) はい                      2) いいえ

25. 現在、お子さんは、肘（ひじ）のくぼみ、膝（ひざ）のくぼみ、足首のまわり、首のまわり、目のまわり、耳のまわり、頬（ほほ）、前腕または下肢の外側のどこかの皮膚に湿疹（皮膚が赤くなり、表面にふけ、かさぶた、みずぶくれ、かき傷などがみられたりすること）ができていますか。

- 1) はい                      2) いいえ

26. お子さんはこの1か月間に「皮膚のかゆい状態」がありましたか。ここで「かゆい」というのはしきりに皮膚を引っかいたり、こすったりしていることです。

- 1) はい                      2) いいえ