

分野：(3) 気管支ぜん息・COPDの動向等に関する調査研究

研究課題名：② 乳幼児ぜん息の一次予防に向けた適切な乳幼児健診のあり方の検討

調査研究名：乳幼児健診から探索するぜん息発症の関連因子の同定及び予防への応用

研究代表者：山本 貴和子（国立成育医療研究センター）

【第12期環境保健調査研究の概要・目的】

概要

申請者らの施設では、新生児期からの保湿剤塗布による乳児アトピー性皮膚炎の発症予防効果を世界で初めて実証した。国外の研究では、新生児期から性能の高いセラミド入りの保湿剤を塗布することによるアレルギー感作抑制効果が示唆されており、スキンケアを行うことによりダニなどの吸入抗原感作を抑制することで、喘息発症予防の可能性が期待されている。大阪狭山市では自治体によるスキンケア指導が定期的に行われており、スキンケア指導の効果について評価できるフィールドとなっている。

これまでの報告は医療機関における介入研究のためにリクルートした統制された集団で検討した結果であるが、乳幼児健診での一般集団を含む実際のリアルワールドでスキンケアの効果やその他の喘息発症因子や抑制因子を明らかにすることが求められており、乳幼児健診の指導現場での一般化には必要な調査としている。目的

乳幼児健診を受ける子供たちの喘息発症の実態と喘息発症に関連する増悪因子および抑制因子を同定し、喘息発症予防へ応用する。

1 研究従事者（○印は研究代表者）

○山本貴和子（国立成育医療研究センターアレルギーセンター）

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）

竹村豊（近畿大学附属病院）

井上徳浩（国立病院機構大阪南医療センター）

佐藤未織（国立成育医療研究センターアレルギーセンター）

遠藤由理（国立成育医療研究センターアレルギーセンター）

生物解析委託担当者

朴慶純（国立成育医療研究センター 臨床研究センターデータサイエンス部門 生物統計ユニット）

2 研究目的

申請者らの施設では、新生児期からの保湿剤塗布による乳児アトピー性皮膚炎の発症予防効果を世界で初めて実証した (Ohya Y, et al. Journal of Allergy Clin Immunol.2014)。国外の研究では、新生児期から性能の高いセラミド入りの保湿剤を塗布することによるアレルギー感作抑制効果が示唆されており、スキンケアを行うことによりダニなどの吸入抗原感作を抑制することで、喘息発症予防の可能性が期待されている。大阪狭山市では自治体によるスキンケア指導が定期的に行われており、スキンケア指導の効果について評価できるフィールドと

なっている。これまでの報告は医療機関における介入研究のためにリクルートした統制された集団で検討した結果であるが、乳幼児健診での一般集団を含む実際のリアルワールドで様々な喘息発症因子や抑制因子を明らかにすることが求められており、乳幼児健診の指導現場での一般化には必要な調査としている。また、小児気管支喘息治療・管理ガイドラインで示されている危険因子の引用はほとんどが海外の報告であり、我が国から報告されている引用がほとんどない。

目的：乳幼児健診を受ける子供たちの喘息発症の実態と喘息発症に関連する増悪因子および抑制因子を同定し、喘息発症予防へ応用する。研究全体の目的は、乳幼児健診を受ける子供たちの喘息発症の実態と喘息発症に関連する増悪因子および抑制因子を同定し、喘息発症予防へ応用するとしている。

3 研究対象及び方法

<健診にて質問票調査実施実施（横断研究）>

国立成育医療研究センター倫理委員会の承認のもと研究を実施する。大阪狭山市保健センター、東京都日野市保健センター乳幼児健診会場に健診にくる1, 5歳、3歳児の養育者を対象に無記名のアンケート調査を実施する。アンケートは分担研究者で検討したアンケートを使用する。調査実施期間は2020年1月から2021年1月とする。候補となる保護者へ書面を用いて研究説明および同意取得を行う。保護者に質問票に回答していただき、質問票を回収する。参加者の個人情報についてはアンケート内容に含めない。すでに匿名化されているデータを利用する。研究の成果を学会・学術誌・データベース等で発表の場合は、本研究の対象となった患者の個人情報は特定できないよう配慮する。

<統計解析計画書の作成・関連因子の解析>

生物統計家と相談し、2019年度に統計家に依頼した統計解析計画書の初案として作成したものを最終版として確定する。併せて、図表出力計画書も確定する。統計解析計画書及び図表出力計画書を元に生物統計家が統計解析を実施する。

本研究は、これまでに全例のない乳幼児健診でのリアルワールドでの研究となる。従って、検証的研究（phase III）ではなく、検証的研究の前の探索的検討（phase II）を目的としている。今回事前に研究報告がないため仮説を設定する根拠のサンプル数計算はできない。検証的研究ではないため優位性を出すための統計学的優位差検定は不適と判断し、p値の設定は行わない。ただし、参考としてスキンケア群100名（岩永らの論文報告を参照）vs スキンケアなし群500名 効果量 $\Delta 0.25$ 検出力0.730と検出力も高く問題ないという前提で計画を立案した。

乳幼児健診をうける小児の喘息発症の実態を可視化するために、アンケート結果の集計表を作成する。連続変量については、離散化し分類分けを行った上で、度数と頻度を集計する。喘息の発症あり群となし群の2群間で比較し、推定を行う。喘息の発症とアンケート項目の関連性を探索するために、喘息発症の有無を目的変量、アンケート項目のうち1つを説明変量とした単変量の二項ロジスティック回帰モデルを構築する。単変量解析基準値以下であったすべてのアンケート項目を説明変量とした二項ロジスティック

回帰モデルを構築し、赤池情報量基準 (AIC) に基づいた変数減少法によって最終的なモデルを構築し、喘息発症の有無とアンケート項目の関連性を評価する。

4 研究成果 (総括)

東京と大阪にて乳幼児健診に来所する乳幼児の横断的研究の結果の取りまとめを実施した。対象者は、2020年から2021年1月に大阪狭山市医療センター(大阪府)と日野市医療センター(東京)に1.5歳(～2,000人)と3歳(～2000人)の乳幼児を連れてきた保護者とした。すべての交絡因子(分娩方法、ペットの所有、性別、母親の教育レベル、自宅での喫煙、兄弟の有無、親のアレルギー歴、6か月を超えるかゆみを伴う発疹、アトピー性皮膚炎の診断)を調整してロジスティック回帰分析を実施した。1日1回塗布群が最も頻度が多かったため、1日1回塗布群をリファレンスグループとして、調整されたオッズ比(aOR)、95%信頼区間(CI)とp値を計算した。

調査結果は、大阪と東京の診療所を訪れた1.5歳児の保護者380人と236人、3歳児の保護者385人と207人からそれぞれ回答を取得した。全体として、回答率(回答数/対象集団数)は、1.5歳と3歳でそれぞれ30.8%と29.6%であった。喘鳴は、1.5歳と3歳の子供の14.6%(90/616)と24.5%(145/592)にそれぞれ報告があった。ぜん息は3歳児の9.8%(58/592)に認めた。半数以上が保湿剤の塗布を日常的に行っていた(1.5歳と3歳でそれぞれ77.3%と59.8%)。3歳時の1日2回以上の保湿剤塗布は1日1回塗布と比較して、ぜん息と有意な関連があった(aOR, 2.78; 95% CI, 1.21-6.38, p=0.0158)。1.5歳時や3歳時の保湿剤塗布と喘鳴の関連は統計学的に認められなかった。

本研究結果は、英語論文として取りまとめ、英国アレルギー学会公式国際英文雑誌・インパクトファクター5.018に採択されオンラインに掲載された。Yamamoto-Hanada K, Pak K, Sato M, Kram YE, Takemura Y, Inoue N, Ohya Y. Associations of frequent emollient use with wheeze and asthma in young Japanese children: A survey of well-child visits. Clin Exp Allergy. 2021 Oct 19.

分担研究者の大矢幸弘が欧州臨床アレルギー学会小児科学会の招待講演にて本研究結果についても報告した(Manipulating skin barrier: opportunities for prevention, PAAM2021)。

エビデンスレベルの高いシステマティックレビューのスコアリングレビューも実施した。ぜん息・小児を対象としたシステマティックレビューやメタ解析した68文献を対象とした。ぜん息のリスクとして、不妊治療、帝王切開、たばこ、経口避妊薬、早産児、遺伝子多型、ソフトドリンク、肥満、ビタミンD、腸内細菌叢、集団保育、オメガ3脂肪酸、ウイルス感染、大気汚染、社会階層、妊娠中の母の感染症、運動が少ないなどが報告としてあった。

環境再生保全機構の健康診査事業の実施マニュアルについて、研究班のメンバーにてのレビューを実施し、改定案について提案を実施した。

5 第12期環境保健調査研究における各年度の目標(計画)

【令和元年度】

- ・乳幼児健診で調査する質問票の開発
- ・乳幼児健診で実施する質問票調査研究を倫理委員会にて審査
- ・研究実施のために実施フィールドとの調整・研究資材の作成
- ・健診にて質問票調査を開始

1) 研究の対象及び規模

大阪狭山市と東京都日野市の乳幼児健診に来所する保護者

2) 研究方法

～8月：乳幼児健診で調査する質問票の開発

共同研究者とともに乳幼児健診に来院する保護者を対象に気管支喘息の発症に関連するリスク因子を同定する質問票を作成する。申請者らがこれまでに明らかにした喘息発症に関連するリスク要因（喫煙、抗菌薬使用、感染症病歴など）を質問内容に入れ、発症予防に関連すると思われる因子（保湿剤塗布によるスキンケア、ベビースイミングなど）を盛り込む。また、喘息評価については、国際的に最も使われている ISAAC 質問票を採用し、これまでの喘息治療歴についても把握をする質問項目を作成する。

9月：乳幼児健診で実施する質問票調査研究を倫理委員会にて審査

共同研究者とともに研究計画書を作成し、成育医療研究センター倫理委員会にて研究実施について倫理委員会の承認を得る。

10～12月：研究実施のために実施フィールドとの調整・研究資材の作成

研究を実施する乳幼児健診の会場と関係スタッフと研究実施のロジスティックスについて調整を行う。倫理委員会で承認された質問票の印刷を行い、必要な研究資材を作成し、印刷、必要物品の発注を行う。

1～3月：健診にて質問票調査実施を開始

フィールドは東京都と大阪府の自治体の保健センターとする。研究費で採用したスタッフを乳幼児健診会場へ派遣し、候補となる保護者へ研究説明および同意取得を行う。健診会場にて保護者に質問票に回答していただき、同日、質問票を回収する。健診を実施するスタッフの手間にならないように研究を実施する。

【令和2年度】

- ・健診にて質問票調査を引き続き実施
- ・質問票のデータマネジメント手順書を作成
- ・回収した質問票のデータ入力・データ固定

1) 研究の対象及び規模

大阪狭山市と東京都日野市の乳幼児健診に来所する保護者

2) 研究方法

4～12月：健診にて質問票調査を引き続き実施

平成31年度から開始した質問票調査を継続する。引き続き、研究スタッフを健診会場へ派遣し、リクルートを継続する。

5～7月：質問票のデータマネジメント手順書・統計解析計画書の作成

質の高いデータを得るために専門のデータマネージャーにデータマネジメントについて意見を伺い、関係者でデータマネジメント手順書を作成する。

2019年度に統計家に依頼した統計解析書の初案として作成したものを最終版として確定する。併せて、図表出力計画書も確定する。

1~3月：回収した質問票のデータ入力・データ固定

データマネジメント手順書に従いデータ入力作業を行い、疑義データについてはデータクリーニング作業を実施する。データ入力についてはデータ入力会社へ委託を行う。

【令和3年度】

研究実施計画

- ① アンケートの最終固定データを用いて最終解析を実施する
- ② 国内外の喘息発症に関連するリスク因子や予防因子に関連文献のレビュー
- ③ 環境再生保全機構の健康診査事業の実施マニュアルのレビュー

研究の対象及び規模

- ① 大阪狭山市と東京都日野市の乳幼児健診に来所する保護者
- ② 国内外の報告論文
- ③ 環境再生保全機構の健康診査事業の実施マニュアル

2) 研究方法

4~6月：データ解析・喘息発症に関連するリスク因子、予防因子の同定

最終の固定データを用いて生物統計家にデータ解析を依頼し、乳幼児健診から探索できる喘息発症に関連するリスク因子、予防因子の同定を行う。

7~10月：国内外の喘息発症に関連するリスク因子や予防因子に関連文献のレビュー

英語および日本語で報告されている文献を対象にレビューを実施する。レビューにあたり、PRISMA チェックシルトを参考に実施方法を検討する。

11月~1月：環境再生保全機構の健康診査事業の実施マニュアルのレビュー

関連する過去の文献レビューを踏まえて、修正が必要と考えられる箇所やエビデンスが十分でない箇所等を整理する。

6 第12期環境保健調査研究における各年度の研究成果

【令和元年度】

乳幼児健診を受ける子供たちの喘息発症の実態と喘息発症に関連する増悪因子および抑制因子を同定するための質問票作成が完了した。研究結果をもとに喘息発症予防へ応用し、乳幼児健診での喘息発症予防の啓発活動の一助となることが期待される。治体で配布するアンケートの配布と回収が滞りなく実施できるように定期的に確認していく必要がある。健診にて質問票調査を引き続き実施する。

【令和2年度】

乳幼児健診を受ける子供たちの喘息発症の実態と喘息発症に関連する増悪因子および抑制因子を同定するための検討を実施した。年度当初に立案したスケジュール通りに研究が遂行したが、COVID-19の流行に伴い乳幼児健診の一時的な中止やスキンケア教室の中止などがあり参加者数が少なくなった可能性があるため。データについて中間解析を実施し、喘息に関連する因子（家族的など）を明らかにした。COVID-19対応により保健

所が大変多忙な中、中止せずに予定通り実施にご協力いただいたことには心から深謝する。

今回の研究から、3歳時の喘息と最も関連する因子は、父親の喘息（オッズ比 7.5）、母親の喘息（オッズ比 6.3）、運動後の喘鳴の既往（オッズ比 40.3）、アトピー性皮膚炎の既往（オッズ比 3.0）、抗生剤使用（オッズ比 5.5）であった。母親より父親の喘息の方がリスクとして高い可能性が示唆された。帝王切開、ペット、喫煙、水泳、保湿剤塗布、スキンケア教室は関連がないことが明らかとなった。抗生剤がリスクになること（Yamamoto-Hanada, et al ANAI 2017）、水泳は関連がないこと（Yamamoto-Hanada, et al. Plos one 2020）はこれまでの我々の論文報告と一致したものであり、再現性があるものと考えられた。

本研究においてもスキンケアと喘息の関連性については認められなかったが、最近報告された海外の複数の RCT でもアトピー性皮膚炎予防効果がないことが示され、ただスキンケアをすればよいというのではなく、方法を十分に検討し実証していく必要がある。

小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2020 第 4 章の危険因子については、大事な家族歴の記載があるが、具体的にどのくらいの家族歴がリスクとして寄与するかは明らかとなっておらず、引用文献が海外の古い文献だけになっており、日本人での危険因子のデータが引用されていない。家族歴は当たり前のリスクと認知されているため、だれも具体的に関与の強さを検討してこなかったものと想定された。今回我々は家族歴がどのくらいの強いリスクで関与するか具体的な数値として示すことができたため、研究結果をもとに喘息発症予防へ応用し、乳幼児健診での喘息発症予防の啓発活動の一助となることが期待される。今回の結果を論文化し、次のガイドラインで家族歴のリスク因子の引用する文献として引用し、具体的な家族歴などのリスク因子の強さについてのエビデンスをガイドラインでも示してもらえよう目指したい。

【令和 3 年度】

調査結果の論文成果発表（Clinical Experimental Allergy 国際英文雑誌へ採択）

東京と大阪にて乳幼児健診に来所する乳幼児の横断的研究の結果の取りまとめを実施した。対象者は、2020 年から 2021 年 1 月に大阪狭山市医療センター（大阪府）と日野市医療センター（東京）に 1.5 歳（～2,000 人）と 3 歳（～2000 人）の乳幼児を連れてきた保護者とした。当該研究は国立成育医療研究センター（第 995 号）によって承認され、厚生労働省によって提案された疫学研究の倫理ガイドラインに従って実施したものである。保護者が、子供の生活とアレルギーの特徴について紙ベースの質問票に回答した。すべての結果（喘鳴および喘息）、曝露（保湿剤）および背景情報は、質問票で評価した。1.5 歳と 3 歳時の喘鳴と 3 歳時の喘息の有症率は、ISAAC 質問票を使用して評価した。データには参加者の個人情報に含まれておらず、委託会社にてデータ入力を行った。

報告された曝露である保湿剤使用の頻度と結果である喘鳴やぜん息の関連は、離散変数のフィッシャーの直接確率検定および連続変数の一元配置分散分析を使用して解析した。次に、すべての交絡因子（分娩方法、ペットの所有、性別、母親の教育レベル、自宅での喫煙、兄弟の有無、親のアレルギー歴、6 か月を超えるかゆみを伴う発疹、アトピー性皮膚炎の診断）を調整してロジスティック回帰分析を実施した。データ固定前に定義された統計分析計画では、文献と医学的観点を参照して、対象集団における結果と曝露の関連性の順に交絡因子が

選択した。また過剰適合の問題についても統計的に検討した。1日1回塗布群が最も頻度が多かったため、1日1回塗布群をリファレンスグループとして、調整されたオッズ比 (aOR)、95%信頼区間 (CI) と p 値を計算した。p 値の有意水準は 0.05 未満と設定した。すべての統計解析は、独立して朴慶純 (国立成育医療研究センター 臨床研究センターデータサイエンス部門 生物統計ユニット) が実施した。R 統計ソフトウェアバージョン 3.6.3 (The R Foundation) を使用した。

調査結果は、大阪と東京の診療所を訪れた 1.5 歳児の保護者 380 人と 236 人、3 歳児の保護者 385 人と 207 人からそれぞれからデータを取得した。全体として、回答率 (回答数/対象集団数) は、1.5 歳と 3 歳でそれぞれ 30.8% と 29.6% であった。喘鳴は、1.5 歳と 3 歳の子供の 14.6% (90/616) と 24.5% (145/592) にそれぞれ認められた。ぜん息は 3 歳児の 9.8% (58/592) に認めた。半数以上が保湿剤の塗布を日常的に行っていた (1.5 歳と 3 歳でそれぞれ 77.3% と 59.8%)。3 歳時の 1 日 2 回以上の保湿剤塗布は 1 日 1 回塗布と比較して、ぜん息と有意な関連があった (aOR, 2.78; 95% CI, 1.21-6.38, p=0.0158)。1.5 歳時や 3 歳時の保湿剤塗布と喘鳴の関連は統計学的に認められなかった。本研究結果は、英国アレルギー学会公式国際英文雑誌・インパクトファクター 5.018 に採択されオンラインに掲載された。

Yamamoto-Hanada K, Pak K, Sato M, Kram YE, Takemura Y, Inoue N, Ohya Y. Associations of frequent emollient use with wheeze and asthma in young Japanese children: A survey of well-child visits. *Clin Exp Allergy*. 2021 Oct 19.

分担研究者の大矢幸弘が欧州臨床アレルギー学会小児科学会の招待講演にて本研究結果についても報告した (Manipulating skin barrier: opportunities for prevention, PAAM2021)。



RESEARCH LETTER

Associations of frequent emollient use with wheeze and asthma in young Japanese children: A survey of well-child visits

Kiwako Yamamoto-Hanada ✉, Kyongsun Pak, Miori Sato, Yuri Endo Kram, Yutaka Takemura, Norihiro Inoue, Yukihiro Ohya

First published: 19 October 2021 | <https://doi.org/10.1111/cea.14035>

FUNDING INFORMATION:

Environmental Restoration and Conservation Agency, Japan

TABLE 1 Factors associated with emollient application

		1.5 years old (N = 616)				3 years old (N = 592)			
Moisturizing		Less than daily	Once daily	More than once daily	p-Value	Less than daily	Once daily	More than once daily	p-Value
Number of children		N = 140	N = 388	N = 88		N = 238	N = 300	N = 54	
Outcomes									
Asthma	Yes, n (%)	n/a	n/a	n/a		22 (9.2%)	25 (8.3%)	11 (20.4%)	.0357
Wheezing	Yes, n (%)	17 (12.1%)	64 (16.5%)	9 (10.2%)	.2351	51 (21.4%)	76 (25.3%)	18 (33.3%)	.1762
Adjusted confounders									
Sex	Boy, n (%)	83 (59.3%)	189 (48.7%)	50 (56.8%)	.0764	125 (52.5%)	170 (56.7%)	20 (37.0%)	.0279
Sibling	Yes, n (%)	91 (65.0%)	209 (53.9%)	36 (40.9%)	.0018	180 (75.6%)	220 (73.3%)	42 (77.8%)	.7049
Pet at home	Yes, n (%)	20 (14.3%)	64 (16.5%)	14 (15.9%)	.8628	35 (14.7%)	50 (16.7%)	11 (20.4%)	.5701
Smoking at home	Yes, n (%)	39 (27.9%)	104 (26.8%)	27 (30.7%)	.7700	68 (28.6%)	79 (26.3%)	11 (20.4%)	.4298
Atopic dermatitis	Yes, n (%)	0 (0.0%)	37 (9.5%)	14 (15.9%)	<.0001	11 (4.6%)	40 (13.3%)	12 (22.2%)	<.0001
Itchy rash lasting for more than 6 months	Yes, n (%)	11 (7.9%)	89 (22.9%)	32 (36.4%)	<.0001	32 (13.4%)	96 (32.0%)	18 (33.3%)	<.0001
Delivery mode	Vaginal delivery, n (%)	107 (76.4%)	308 (79.4%)	71 (80.7%)	.6609	192 (80.7%)	256 (85.3%)	45 (83.3%)	.3459
Parental allergic history	Yes, n (%)	82 (58.6%)	260 (67.0%)	60 (68.2%)	.2025	145 (60.9%)	209 (69.7%)	42 (77.8%)	.0499
Maternal Education level	Middle school or high school, n (%)	29 (20.7%)	64 (16.5%)	11 (12.5%)	.4845	41 (17.2%)	61 (20.3%)	6 (11.1%)	.5761
	Technical school or college, n (%)	47 (33.6%)	133 (34.3%)	35 (39.8%)		90 (37.8%)	109 (36.3%)	22 (40.7%)	
	University or graduate school, n (%)	59 (42.1%)	183 (47.2%)	42 (47.7%)		101 (42.4%)	127 (42.3%)	26 (48.1%)	
Unadjusted factors									
Paternal age	Mean (SD)	35.7 (5.6)	35.3 (5.9)	36.1 (5.6)	.4856	37.0 (5.3)	37.0 (5.4)	37.5 (5.5)	.8199
Maternal age	mean (SD)	33.8 (4.8)	33.4 (5.0)	33.5 (4.2)	.7126	35.6 (4.9)	35.2 (4.7)	35.8 (4.5)	.5781
Gestational age	37-41 weeks, n (%)	128 (91.4%)	347 (89.4%)	82 (93.2%)	.8773	208 (87.4%)	265 (88.3%)	48 (88.9%)	.7846
Parental nationality	Japanese, n (%)	136 (97.1%)	378 (97.4%)	86 (97.7%)	.6262	225 (94.5%)	291 (97.0%)	53 (98.1%)	1.0000
Breastfeeding duration	0-5 months, n (%)	25 (17.9%)	73 (18.8%)	13 (14.8%)	.9155	28 (11.8%)	36 (12.0%)	6 (11.1%)	.5021
	6-10 months, n (%)	28 (20.0%)	80 (20.6%)	19 (21.6%)		51 (21.4%)	54 (18.0%)	6 (11.1%)	
	11 months+, n (%)	79 (56.4%)	233 (59.9%)	53 (60.2%)		150 (63.0%)	202 (67.3%)	39 (72.2%)	
Day care	Yes, n (%)	67 (47.9%)	173 (44.6%)	43 (48.9%)	0.6554	193 (81.1%)	241 (80.3%)	45 (83.3%)	.7085

Note: Fisher's exact test was used for discrete variables, and one-way analysis of variance was used for continuous variables. n/a; not applicable. Bold: p-value < .05.

TABLE 2 Associations of wheeze and asthma with emollient application

Outcomes	Populations (N)	Exposures	Frequency of outcomes (%)	Crude odds ratio (95% CI)	p-Value	Adjusted odds ratio# (95% CI)	p-Value	
Wheeze at 1.5 years old	All (N = 615)	Emollient application	Less than once daily	17/139 (12.2%)	0.71 (0.40-1.25)	.2334	0.63 (0.33-1.19)	.1549
			Once daily	64/388 (16.5%)	Reference	-	-	-
			More than once daily	9/88 (10.2%)	0.58 (0.28-1.21)	.1448	0.57 (0.26-1.23)	.1492
Wheeze at 3 years old	All (N = 590)	Emollient application	Less than once daily	51/236 (21.6%)	0.81 (0.54-1.22)	.3147	0.78 (0.50-1.23)	.2848
			Once daily	76/300 (25.3%)	Reference	-	-	-
			More than once daily	18/54 (33.3%)	1.47 (0.79-2.75)	.2223	1.62 (0.84-3.12)	.1530
Asthma at 3 years old	All (N = 590)	Emollient application	Less than once daily	22/236 (9.3%)	1.13 (0.62-2.06)	.6880	1.36 (0.72-2.59)	.3443
			Once daily	25/300 (8.3%)	Reference	-	-	-
			More than once daily	11/54 (20.4%)	2.81 (1.29-6.13)	.0092	2.78 (1.21-6.38)	.0158

#Adjusted confounding factors: delivery mode, pet ownership, sex, maternal educational level, smoking at home, sibling, parental allergic history, >6 months itchy rash and atopic dermatitis diagnosis. Statistically significant results shown in bold font.

エビデンスレベルの高いシステマティックレビューのスコアリングレビュー

文献をぜん息・小児を対象としたシステマティックレビューやメタ解析した 68 文献について論文に対してスコアリングレビューを実施した (別紙レビューまとめ参照)。ぜん息のリスクとして、不妊治療、帝王切開、たばこ、経口避妊薬、早産児、遺伝子多型、ソフトドリンク、肥満、ビタミン D、腸内細菌叢、集団保育、オメガ 3 脂肪酸、ウイルス感染、大気汚染、社会階層、妊娠中の母の感染症、運動が少ないなどが報告としてあった。水泳については、メタ解析でぜん息改善もしないという結果となり報告ごとに異なり一貫性がないものであった。ペットについても報告に一貫性がない。

現実的に、小児に介入できる方法としては、ぜん息だけではなく、健康のためにも、よい食事・栄養や体を動かす運動など日常生活のことについて提案していく必要があると考える。

環境再生保全機構の健康診査事業の実施マニュアルのレビューについて

研究班のメンバーにてマニュアルのレビューを実施し、以下を意見としてまとめた。

1 (概要) について当時のデータなので、疫学・診断、治療などをアップデートする場合には、現在のガイドラインにあわせたほうがよいと考える。2 (健康診査の事業) について、1歳はぜん息の診断には早く、個人的には1歳半と3歳でよいのではと考える。血液検査を含むというのは不要で良いと考える。表7を含め全般的に、疾患の確認 (ISAAC など質問票や医師診断が適切であろう) の基準が一律ではない。「一般のお母さんの理解しやすさ」と「診断の確からしさ」の整合性に問題があるため、食物アレルギー以外はISAACに統一するとかがよいのではと考える。診断基準の書き方も最新版のガイドラインに沿って書き方のアップデート必要といえる。湿疹については早期介入だと生後2か月ごろから必要だと考える。食物アレルギーの問診のしかたなどについて再考が必要である。蕁麻疹だけ聞いているため修正したほうがよいと考える。こどもの蕁麻疹は感染に伴うものが多いため、蕁麻疹だけではアレルギーと特定できない。以前は、食物アレルギーとアトピー性皮膚炎の区別がついていなかった。食物アレルギーによる蕁麻疹は、蕁麻疹のうちの5%程度。昔は科学的なプロセスを経ないで様々な基準が作成されてきた。検証されているもの、エビデンスに基づいて診断方法なども修正していくべき。5 (問診) については、全般的に家族歴ありを重視していることに違和感がある。こどもの状態に応じて指導する・しないを決めるほうが現実的である。どのような子をハイリスクとして要フォローにするかの定義は、現在のエビデンスに基づいて修正が必要である。室内環境や入浴剤 (保湿の効果) について、一部の方に適切に保湿を使う、または書かない、としたほうが適切ではないかと考える。環境に関する介入もエビデンスに基づく方法に改めた方がよい。外用薬を長期使用するのはいの記載、修正の必要である。湿疹の定義について、乳児湿疹の定義をしっかりと書いた方がよい。スキンケアの指導の方法も時代によって違うので、現在のガイドラインに基づいて修正を提案する。食物アレルギーの章については、全面的に入れ替えを提案する。保健指導に関する指導用冊子は、厚労省の研究班で作ったものを活用するのがよいと考える。

7 考察 (総括)

本調査研究より、乳幼児健診の児の半数以上が保湿剤の塗布を日常的に行っていた (1.5歳と3歳でそれぞれ77.3%と59.8%)。3歳時の1日2回以上の保湿剤塗布は1日1回塗布と比較して、ぜん息と有意な関連があった (aOR, 2.78; 95% CI, 1.21-6.38, p=0.0158)。1.5歳時や3歳時の保湿剤塗布と喘鳴の関連は統計学的に認められなかった。本研究結果は、英国アレルギー学会公式国際英文雑誌・インパクトファクター5.018に採択されて発表できた。Yamamoto-Hanada K, Pak K, Sato M, Kram YE, Takemura Y, Inoue N, Ohya Y. Associations of frequent emollient use with wheeze and asthma in young Japanese children: A survey of well-child visits. Clin Exp Allergy. 2021 保湿剤がどのようにぜん息や喘鳴に影響を与えているかについては、さらなる疫学研究が必要である。そして、実際どのように保湿剤が気道炎症などにも影響を与えるかのメカニズムについても解明していく必要がある。

8 期待される成果の活用の方向性

最近のスキンケアの世界的動向として、英国大規模研究 (BEEP Study) や北欧の

PreventADALL Study、KatsushikaStudy（下条先生）のスキンケア研究からAD予防効果がないことが示された。また、主任研究者が参加している国際共同研究のスキンケア介入に関する世界中のRCTをシステマティックレビューし、メタ解析をする研究（SCiPAD）においても現時点での最高レベルのエビデンスレベルとしてスキンケアはAD予防にならないという結論になった。一方、2021年に報告されたRCTではハイリスク児への早期の保湿剤介入はAD予防効果があるとしている。スキンケア介入によるアトピー性皮膚炎については振出に戻っている感があり、今一度基本に戻り、スキンケアに何を使うのか、どのくらい使うのか、塗布回数はどうするかなどを改めて考えていく必要がある。

3歳時において、保湿剤1日1回群と比較し、保湿剤1日2回以上塗布している群では、ぜん息発症のオッズ比2.78と有意に高かった。保湿している人のほうがぜん息が少ないという仮説とは逆の結果であった。保湿剤の成分によってマイナスの働きもするものもある。海外からも保湿が多いほど食物アレルギーの発症が多いという報告もある（Perkinら JACI 2020）。有害である可能性が考慮される成分は防腐剤であるパラベンがある。パラベンによる内分泌かく乱、炎症への影響、細菌叢への影響などが言われており、海外では幼少のこどもへの使用を避けるよう行政が対応している国もあり、パラベンフリーへ移行している国もある。主任研究者らは、以前に横断研究ではあるが尿中のパラベン濃度上昇がアトピー性皮膚炎と関連する報告（環境省推進費）、尿中パラベン多いとぜん息多いという報告を行っている。皮膚バリア機能が低下している子にとって保湿は必要であるが、昨今誰でも本来不要な児まで保湿をする傾向がある。本当に必要な対象に、どのような成分が入っている保湿剤を使うかが大切だと思われる。本研究結果は、保湿剤至上主義というところに課題を提案する論文になったのではと考えている。保湿剤の成分もどういうものを使っているのかが重要であり、なんでもかんでも一律にみななんでもいいから保湿をするのは問題があるという警鐘をならす重要な結果になったといえる。一方で、保湿剤が必要な方がいる人も事実であり、今後どのようにうまく伝えていくかということが重要である。

今回我々の論文が難なくアクセプトしたのは、同時期にヨーロッパでも同じような結果の論文が出ていて、世界の人たちの問題意識とぴったり合ったため、論文がスムーズにアクセプトされたのではと考察している。皮膚バリア機能を評価する研究を別で実施している。保湿剤で利点を被るこどもたちをしばれるようにする必要があると考えている。

【学会発表・論文】

【論文発表】

1. Yamamoto-Hanada K, Pak K, Sato M, Kram YE, Takemura Y, Inoue N, Ohya Y. Associations of frequent emollient use with wheeze and asthma in young Japanese children: A survey of well-child visits. Clin Exp Allergy. 2021 Oct 19. in press（英国アレルギー学会公式英文雑誌・インパクトファクター有）

【学会発表】

1. Yuri Endo Kram, Kiwako Yamamoto-Hanada, Miori Sato, Yutaka Takemura, Norihiro Inoue, Yukihiko Ohya : Risk Factors for Asthma at 3 years of age in Japan: General Population of Well-Child Visits. EAACI HYBRID CONGRESS 2021, Madrid-Krakow, 2021.7.10-12

2. Yuri Endo Kram, Kiwako Yamamoto-Hanada, Miori Sato, Yutaka Takemura, Norihiro Inoue, Yukihiro Ohya : Risk Factors for the Development of Asthma at 3 years of age in the General Population. 第70回日本アレルギー学会学術大会, 横浜, 2021.10.8
3. Yukihiro Ohya. Manipulating skin barrier: opportunities for prevention, PAAM2021