

(1) 気管支ぜん息の発症予防に関する調査研究

②乳幼児の早期治療、早期介入によるぜん息発症予防効果

新生児からの皮膚バリア機能保持・シンバイオティクス投与による
吸入アレルゲン感作・喘鳴・喘息発症の予防に関する研究

代表者：下条 直樹

【研究課題の概要・目的】

気管支喘息は乳児期のアトピー性皮膚炎・食物アレルギーに引き続いて発症する頻度が高い(アレルギーマーチ)。乳児期のアトピー性皮膚炎・食物アレルギー発症を阻止することは将来の喘息発症の予防につながる可能性がある。本研究は国内外で初めて行われる、新生児からのシンバイオティクスとスキンケアによるアトピー性皮膚炎・食物アレルギー感作の予防効果を評価するランダム化介入試験である。産院にて出産予定の妊婦をリクルートし、出産後に児をシンバイオティクス摂取＋スキンケア施行群、シンバイオティクス摂取群、スキンケア群、非介入群の4グループに、性別、分娩様式、アレルギー家族歴を調整因子として、ランダム割り付けを行う。生後6か月まで介入を行い、生後12か月まで経過を観察する。主要評価項目は1歳までのアトピー性皮膚炎発症率、副次評価項目は1歳までの食物アレルギー発症率、9か月でのアレルゲン感作、アトピー性皮膚炎発症者のEASIスコア、TARC値とした。目標数は各群150名である。本研究により、新生児からのシンバイオティクス摂取、スキンケアによるアレルギーマーチの阻止、将来の喘息発症予防の可能性についての情報が得られ、健康診査事業における適切な指導につながる事が期待される。

1 研究従事者

- 下条 直樹 (千葉大学医学部附属病院小児科)
- 三石 知左子 (葛飾赤十字産院)
- 佐原 真澄 (葛飾赤十字産院)
- 井上 祐三朗 (千葉大学医学部附属病院小児科)
- 有馬 孝恭 (千葉大学医学部附属病院小児科)
- 外川 八英 (千葉大学医学部附属病院皮膚科)
- 佐藤 泰憲 (千葉大学医学部附属病院臨床試験部)
- 鈴木 洋一 (東北メディカルメガバンク人材育成部門)
- 大野 博司 (理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター)

2 平成24年度の研究目的

葛飾赤十字産院受診中の妊婦を対象としてリクルートを開始する。本研究は大規模で、かつ新生児からの介入研究であることから、初年度としてその遂行を円滑に進めるために、本研究の説明、試料採取にあたり、問題点とその解決策を策定することも24年度の目的の一つとする。本研究は前向き介入研究であることから、研究成果が平成24年度中に得られることはない。できる限り多くのリクルートを得ることが目的となる。

3 平成24年度の研究対象及び方法

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。2年間で600名（各群150名ずつ）での評価を行うために、脱落も予測して合計800名のエントリーを目標とする。研究プロトコルを図1に示す。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（非介入群、シンバイオティクス群、スキンケア群、シンバイオティクス＋スキンケア群）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。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。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、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、臍帯血および生後9か月時の採血により検討する。

図1 研究プロトコル



4 平成24年度の研究成果

本研究は従来にない新生児への介入研究であることから臨床保険や倫理委員会、コーディネーターの準備、さらに機構での手続き等から開始が平成24年10月からとなった。本研究を説明した妊婦数は、平成24年10月82名、11月74名、12月54名、平成25年1月70名、2月115名、3月83名と6か月で478名、月平均80名弱であった。このうち、172名（月平均30名弱）が本研究に1次エントリーしている。説明を受けた妊婦の参加率は、およそ1/3程度であった。児についてはシンバイオティクス、保湿薬とも安全性が高く、これらの使用の副作用によると考えられる脱落者はほとんどいなかったが、早産等でエントリー基準を満たさず出産から実際に開始できた2次エントリー者はやや減少している。

本研究では妊婦の背景や児の出生時の状況、産後の経過等の情報を得るために詳細な質問票を作成している（本報告書末に添付）。

平成25年3月末現在までの試料採取は、母体血94検体、臍帯血97検体、1か月児頬部培養64名、母皮膚培養77名である。培養については児64名中25名（39%）、母77名中7名（9%）に黄色ブドウ球が検出された。

5 考察

平成24年度で説明を行った人数は一定数に達したが、本研究期間内に予定人数のエントリーを終了するために必要な数をもとにすると、1次エントリー数は予定の60%であった。その理由として、開始時期が4月からではなく10月になったこと、6か月間にわたる本研究の遂行が困難と感じた妊婦が多かったこと、初産で余裕のないこと、健診に受診しないこと等が主要なものであった。エントリー後の脱落は現在のところ10%未満であり、このような長期の介入研究として継続率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。葛飾赤十字産院での1年間の出産数は2000例、月あたり160強であり、およそ半数の妊婦に説明をしていることになる。この数字は近年のハイリスク出産数の割合を考慮するときわめて高い割合である。

本研究は上記のようにエントリーに困難さがあるが、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、詳細な情報収集と介入のモニタリングが必要である。この点が参加者にとって負担が大きいため参加率が1/3である理由とも考えられるが、これは解析に耐える研究を行う点からある程度仕方ないと考えている。解析に必要な人数については生物統計の専門家とも相談し計算したものであり、現在のプロトコールで問題ないと思われる。また、アトピー性皮膚炎発症リスクが高い児のみを対象とすると症例数が集まりづらいと思われる。家族歴については解析を層別化して行うことでより明確な結論が得られると予想している。

6 次年度に向けた課題

参加率の増加、継続率の維持が課題である。これについては週末を含めたコーディネーターの説明機会を増やし、参加者の負担を可能な限り減らす努力が必要であろう。平成25年度からのコーディネーターの増員を予定している。また9か月での採血結果等の報告を速やかに行い、研究継続率の維持を図る。本研究は2年間のみでは終了しない可能性が高いので研究継続の体制も整えて行く必要がある。

【次年度以降の計画】

エントリー人数は本研究では重要な課題であるので、土曜日におけるリクルートの方法や本研究の意義の周知方法、より簡便な施行の仕方など改善策を考えて、エントリー数を増やしたい。一方、エントリー後の脱落は現在のところ10%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が、エントリーと同様に日記記載法の簡略化など継続しやすいように改善を計って継続率を維持したい。また、現在までのところ、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。

7 期待される成果および活用の方向性

新生児からの介入により食物アレルギーを合併するアトピー性皮膚炎の発症あるいは発症時期の早期化を予防できれば、アレルギーマーチを阻害して、将来の喘息発症予防の可能性はある。母のブドウ球菌定着との関連が明らかになれば、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>

下条直樹 乳幼児アトピー性皮膚炎の発症予知と予防 アレルギーの臨床 2012;32:1042-1054.

下条直樹. 腸内細菌と疾患 アレルギー疾患. 臨床栄養 2012;120:744-748.

<学会発表>

中野泰至, 下条直樹, 小島博之, 小澤直子, 千葉浩輝, 森田慶紀, 井上祐三朗, 有馬孝恭, 竹森利忠, 河野陽一. 千葉市コホート集団における1歳時での食物抗原及び吸入抗原感作(中間解析) 第49回日本小児アレルギー学会 大阪 平成24年9月15, 16日

小澤直子, 下条直樹, 渡邊正治, 鈴木裕子, 中野泰至, 森田慶紀, 井上祐三朗, 有馬孝恭, 河野陽一. 乳児期の頬部の黄色ブドウ球菌の定着と1歳でのアトピー性皮膚炎との関連 第49回日本小児アレルギー学会 大阪 平成24年9月15, 16日

下条直樹. アレルギーマーチの今日的な考え方 乳幼児アトピー性皮膚炎発症に関連する因子 アレルギーマーチの予防のための介入へ向けて. 49回日本小児アレルギー学会 大阪 平成24年9月15, 16日

有馬孝恭，下条直樹，中野泰至，森田慶紀，井上祐三朗，鈴木修一，富板美奈子，河野陽一．アトピー性皮膚炎、食物アレルギーの合併と乳幼児喘息発症との関連 千葉横浜乳幼児コホート研究．第 24 回日本アレルギー学会春季臨床大会 大阪 平成 24 年 5 月 12, 13 日

鈴木修一，下条直樹，木村勝紀，利光孝之，河野陽一．新生児期の腸内 SEB 産生黄色ブドウ球菌定着とアトピー性皮膚炎発症の関連．第 24 回日本アレルギー学会春季臨床大会 大阪 平成 24 年 5 月 12, 13 日

＜産科入院中の質問票＞

- 7

(1) なかった (2) あった ()

6) 妊娠中によく食べていた食品はありますか？

(1) なかった (2) あった ()

12. お母さんの身長と体重をご記入ください

身長 () cm 体重：妊娠前 () kg、分娩前 () kg

＜生後1か月でのアンケート＞

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 () ミルクの名称 ()

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>

1. お子さんの出生後、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) いた (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1か月ごろから顔に、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

<生後9か月でのアンケート>

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 (ml / 日)
4) 人工乳のみ (ml / 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 (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

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、何か月から何か月まであったでしょうか？5か月から始まった場合には（5か月から）としてください。現在も続いている場合は（9か月まで）としてください。

（ ）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>

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 ()

症狀 ()

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. 1歳までを振り返って、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ったでしょうか？

- 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

