

(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ギー感作・喘鳴・喘息発症の予防に関する研究

研究代表者：下 条 直 樹

【調査研究の概要・目的】

生後早期からの皮膚バリア機能保持ならびに良好な腸内細菌叢確立は、アトピー性皮膚炎／食物アレルギー／気管支喘息の発症予防に効果がある可能性がある。しかし、従来から海外で行われてきた介入は大部分がプロバイオティクス投与単独で行われており、両者を合わせた包括的な予防の試みは国内外を通じて報告がない。本研究においては、日常生活において実際に施行可能な予防法として、生後早期からの皮膚バリア機能保持（保湿薬）と良好な腸内細菌叢の速やかな形成のためのシンバイオティクス（プロバイオティクスとプレバイオティクスの組み合わせ）の両者の併用効果を検討する。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がある。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。

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）

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 25 年度の研究目的

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 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。使用するシンバイオティクスとしては、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 *Bifidobacterium bifidum* とフラクトオリゴ糖を用い、保湿薬としては、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®）を用いる。9 か月でのアトピー性皮膚炎、食物アレルギー発症率、1 歳までの喘鳴・喘息発症率、9 か月での食物・吸入アレルギー感作率をアウトカムとして前向き調査を行う。平成 24 年度でのリクルートがまだ少なかったため、引き続き、各群 150 名、4 群合計 600 名を目標にリクルートを継続する。

3 平成 25 年度の研究対象及び方法

平成 24 年度に引き続き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（シンバイオティクス (SB) 投与+保湿薬 (Emo) 塗布群、SB 投与群、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）。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、プロトコー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。

プロトコール

妊娠24～32週	出産	退院前	1か月	3か月	6か月	9か月	12か月
エントリー	ランダム化						
医師診察(湿疹評価など)			○		○	○	
調査票による評価	○(助産師)	○	○		○	○	○
児便(腸内細菌叢、黄ブ菌)		○	○		○	○	
母便(腸内細菌叢、黄ブ菌)			○				
児頬部培養(黄ブ菌)			○		○	○	
母乳首培養(黄ブ菌)		○					
母乳(免疫物質)		○	○		○		
児採血(IgEなど)	○					○	
母採血(IgEなど)		○					
エントリー ランダム化 各群200名		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					

4 平成 25 年度の研究成果

(1) リクルート等について

平成 25 年度では、本研究の内容について説明した妊婦数は 903 名であり、同意が得られた妊婦数 311 名（月平均 25 名）が本研究に 1 次エントリーした。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。

(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、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 159 名についてのデータを示す。非介入群で 30%、スキンケア群で 34%、シンバイオティクス群で 24%、シンバイオティクス＋スキンケア群で 19% であった（図 1）。また、9 か月健診における医師診察に基づくアトピー性皮膚炎の有病率は、非介入群で 20%、スキンケア群で 20%、シンバイオティクス群で 21%、シンバイオティクス＋スキンケア群で 17% であった（図 2）。

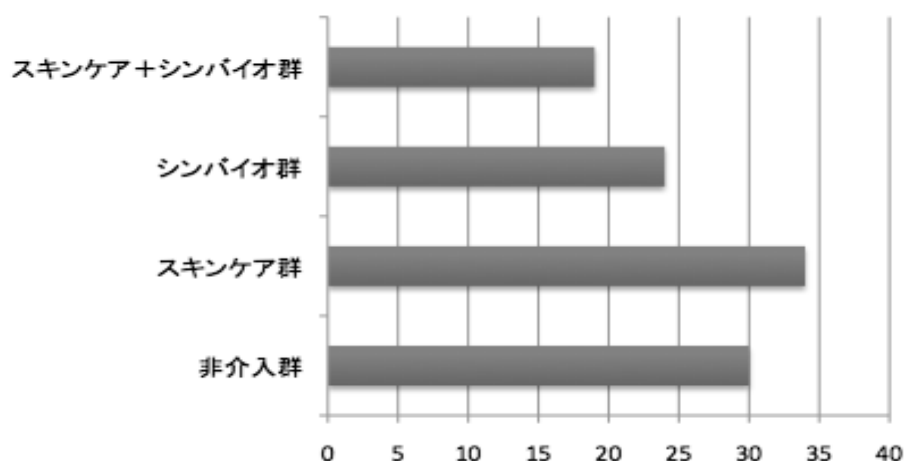


図 1 生後 9 か月でのかゆみのある湿疹の頻度

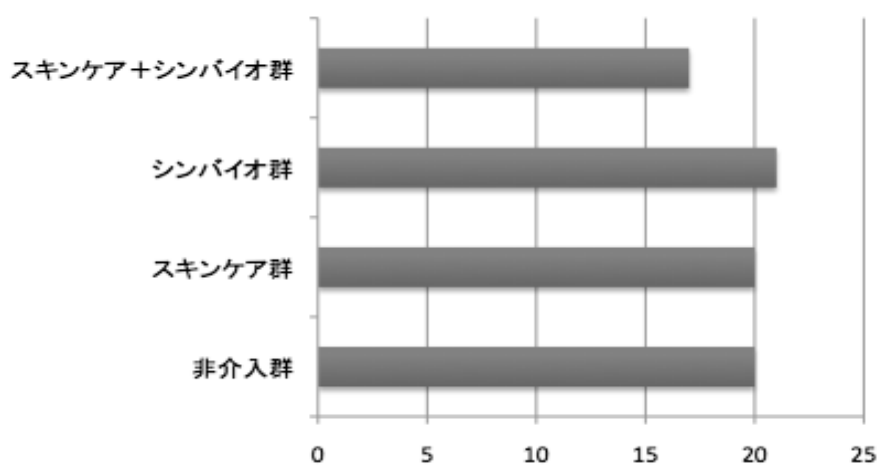


図 2 生後 9 か月での医師診断によるアトピー性皮膚炎の有病率

(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。128 名の解析結果を図 3 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 47%、スキンケア群で 47%、シンバイオティクス群で 39%、シンバイオティクス＋スキンケア群で 26%であった（図 3）。

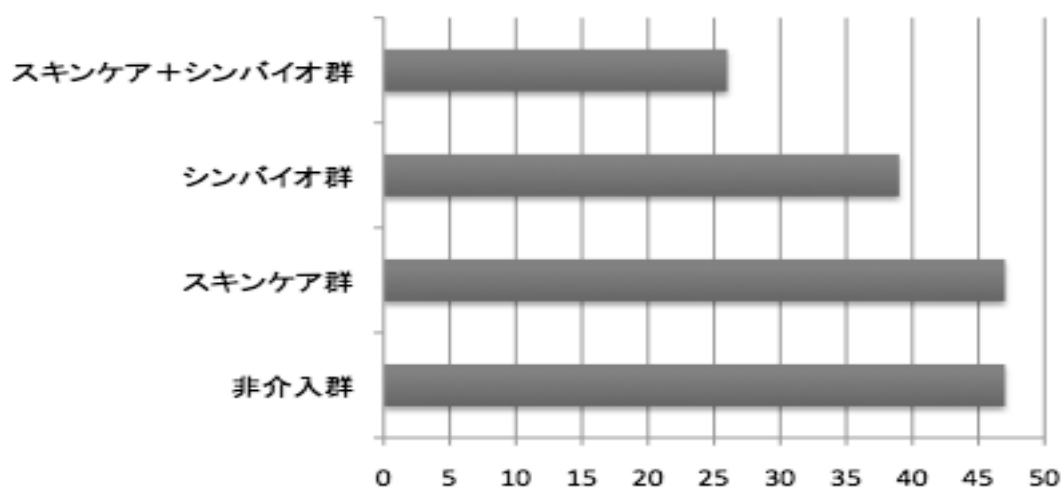


図 3 生後 9 か月での卵白感作率（クラス 2 以上）

吸入アレルゲンではコナヒョウヒダニ、ネコノ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 7%、スキンケア群で 7%、シンバイオティクス群で 3%、シンバイオティクス＋スキンケア群で 0%であった（図 4）。

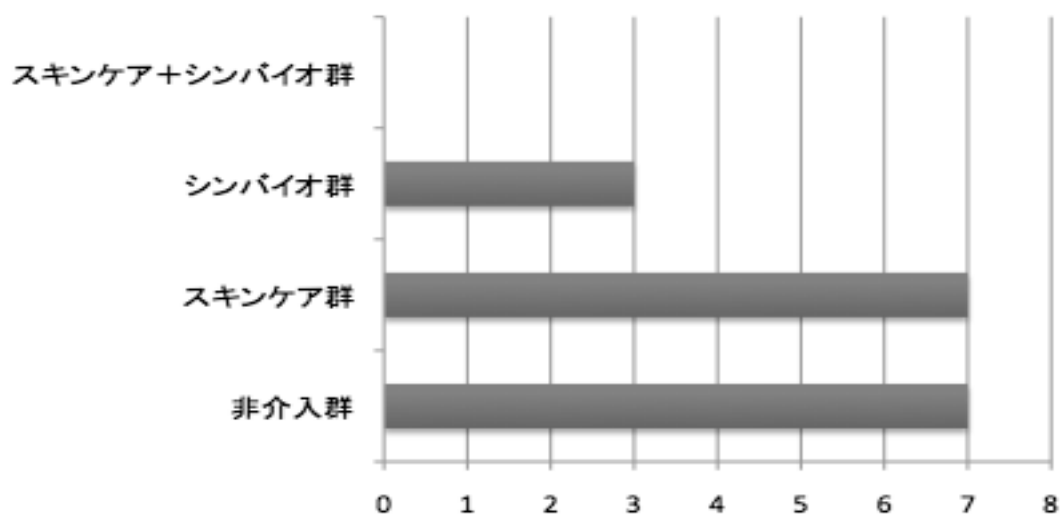


図 4 生後 9 か月での吸入アレルゲン感作

総 IgE 値は非介入群に比してシンバイオ群で高く、スキンケア群で低かった（図 5）。

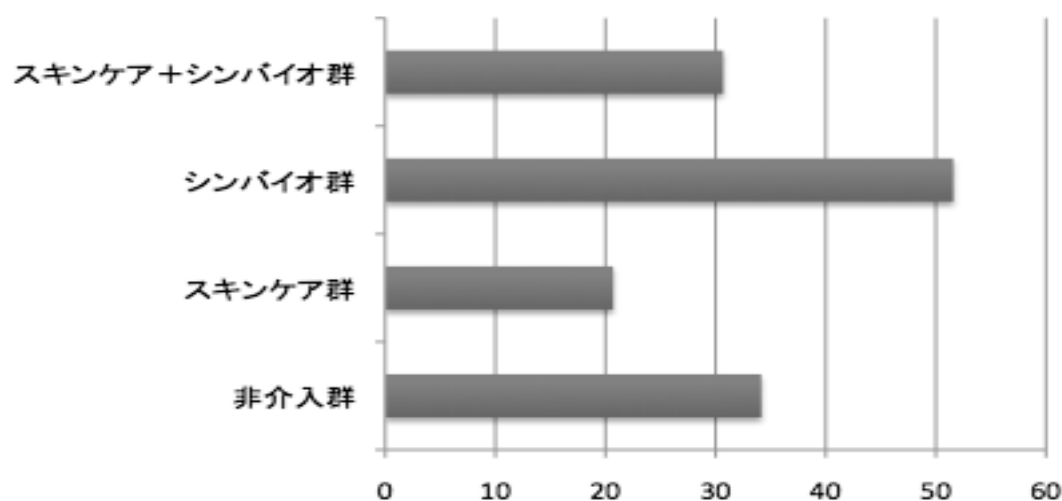


図 5 生後 9 か月での総 IgE

5 研究の総括

(1) 各年度の目標（計画）

【平成 24 年度】

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（シンバイオティクス (SB) 投与+保湿薬 (Emo) 塗布群、SB 投与群、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。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、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。

【平成 25 年度】

目標症例 600 名を目的に平成 24 年度に引き続きリクルートを継続し、解析を進める。

(2) 研究成果

【平成 24 年度】

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 月初旬からとなった。本研究を説明した妊婦数は、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 か月間で 478 名、月平均 80 名弱であった。このうち、96 名が本研究に 1 次エントリーした。説明を受けた妊婦の参加率は、およそ 1/3 程度であった。月 50 名程度のエントリーを目標にしたので、およそ半数のエントリー数であった。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。

平成 25 年 3 月末現在までの解析では、75 名の児の 1 か月の頬部および退院前の 90 名の母の乳首付近皮膚の黄色ブドウ球菌培養が行われた。その結果、児頬部では 50.6%、母乳首付近皮膚では 10%に黄色ブドウ球菌が検出された。

シンバイオティクス、保湿薬による副作用はほとんどなかった。

【平成 25 年度】

平成 25 年度では、本研究の内容について説明した妊婦数は 903 名であり、同意が得られた妊婦数 311 名（月平均 25 名）が本研究に 1 次エントリーした。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。平成 24 年度、25 年度あわせてのエントリーは 483 名であり、目標の 600 名に達しなかったのでリクルートを継続している。平成 26 年 9 月で目標のリクルート数に達する予定である。平成 25 年度までの中間解析では、アウトカムの一つとして設定した 9 か月での医師診断によるアトピー性皮膚炎、また保護者申告による 2 か月以上続くかゆみのある皮疹の頻度は、シンバイオティクス＋スキンケア群で最も低いという結果であった。さらに、9 か月における免疫学的パラメーターの評価では、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。食物に対する感作率では、卵白が最も高く、ついでオボムコイド、牛乳の順であった。卵白に対する感作率は、非介入群で 47%、スキンケア群で 47%、シンバイオティクス群で 39%、シンバイオティクス＋スキンケア群で 26%とシンバイオティクス＋スキンケア群で最も低かった。また牛乳に対する感作率は、非介入群で 11%、スキンケア群で 3%、シンバイオティクス群で 16%、シンバイオティクス＋スキンケア群で 0%と、卵白と同様にシンバイオティクス＋スキンケア群で最も低かった。検討した食物全体に対する感作率では、非介入群で 42%、スキンケア群で 44%、シンバイオティクス群で 45%、シンバイオティクス＋スキンケア群で 29%とシンバイオティクス＋スキンケア群で最も低かった。吸入アレルゲンについては、飼育の有無に大きく影響されるネコのフケに対する感作率は非介入群で 0%、スキンケア群で 5%、シンバイオティクス群で 3%、シンバイオティクス＋スキンケア群で 3%とシンバイオティクス＋スキンケア群で低値ではなかった。一方、

全員が曝露されるダニに対する感作率は、非介入群で7%、スキンケア群で7%、シンバイオティクス群で3%、シンバイオティクス＋スキンケア群で0%と食物に対する感作率と同様にシンバイオティクス＋スキンケア群で最も低かった。これらの結果は、皮膚および腸管の環境に影響を与えるシンバイオティクス＋スキンケア併用が、経腸管のみでなく経皮膚感作にも抑制的に働く可能性を示している。総 IgE 値は非介入群に比してシンバイオ群で高く、スキンケア群で低かったことから、アレルゲンに対する免疫反応とは異なる機序で制御されている可能性がある。また、ダニ感作には経気道感作もあると思われるが、最近の研究では粘膜免疫系の一部である腸管免疫系を介する寛容誘導が気道アレルギーの抑制にも関連する報告があり、皮疹のない児におけるダニ感作の解析も行なう必要があると考える。

皮膚および腸内環境に対する介入の効果はアレルギー家族歴の有無で異なる可能性がある。今回の介入研究では参加人数を確保するために特にアレルギー家族歴のある児のみを対象にしていなかったが、統計学的手法を用いて層別化解析を行ないたい。

6 期待される活用の方向性

最近の疫学調査から、気管支喘息はアトピー性皮膚炎／食物アレルギーから始まるアレルギーマーチの延長に発症しやすいことが明らかにされてきた。皮膚バリア機能に先天的に異常があるフィラグリン遺伝子変異があると皮膚からのアレルゲン感作を介して高率に喘息が発症することが国内外の調査から示されている。生後早期からの皮膚バリア機能保持のための保湿薬外用によるアトピー性皮膚炎／気管支喘息発症予防の試み、ならびに妊婦、新生児に対するプロバイオティクスあるいはプレバイオティクスによるアトピー性皮膚炎／気道アレルギー発症予防の報告が海外を中心に见られる。しかしながら、アレルギー疾患の発症には多くの因子が関与しており、単一の方法でアレルギーを予防することは簡単ではなく、より包括的な方法が必要であると考えられる。また、アトピー性皮膚炎や食物アレルギーの診断は離乳食開始以前には容易ではなく、医師を受診するのは生後数ヶ月たってからが大部分であり、この時期からの治療介入は吸入アレルゲン感作／喘息発症予防としては遅い可能性が高い。したがって、アレルギー素因の強い児においては、アトピー性皮膚炎／食物アレルギー発症前からの介入が将来の喘息発症予防のために必要と考えられる。本研究は国内外を通じて初めての腸管および皮膚環境の整備のアトピー性皮膚炎、アレルゲン感作に対する予防効果に関する、新生児からの介入研究である。

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においてきわめて大きな意義があると考えられる。特に早期の食物およびダニ感作はその後の気道アレルギーの発症に決定的な役割を担っている可能性が高いことから、これらの感作を抑制することは喘息発症予防の点から非常に重要である。本研究の中間解析から、日常生活において実際に施行可能な予防法として、生後早期からの皮膚バリア機能保持（保湿薬）と腸内細菌叢の速やかな形成のためのシンバイオティクス（プロバイオティクスとプレバイオティクスの組み合わせ）の両者の併用が気管支喘息発症予防に有効である可能性が示唆された。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。本研究は短期間の調査であり、喘息発症予防効果の評価には年長児までのフォローが必要であるが、この結果は従来にない新たな気管支喘息の発症予防法の確立に向けて意義が大きいと考えられる。た

だし、今回の解析ではダニ感作をアウトカムにしているので、より長期の観察により真に喘息発症予防に繋がるかを長期フォローアップにて検討する必要がある。

【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.

下条直樹 食物アレルギー診療ガイドライン 2012(第 11 章) 食物アレルギーの発症の予知と予防 日本小児アレルギー学会誌 2013;27: 743-746.

<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

千葉浩輝, 小澤直子, 森田慶紀, 中野泰至, 山本 健, 山出史也, 井上祐三朗, 有馬孝恭, 河野陽一, 下条直樹. 1 歳児における OVM および OVA 特異的 IgE 抗体測定と鶏卵摂取可否の関連 第 63 回日本アレルギー学会秋季学術大会 東京 平成 25 年 11 月 28~30 日

中野泰至, 小澤直子, 小島博之, 鈴木裕子, 千葉浩輝, 森田慶紀, 山本 健, 山出史也, 井上祐

三朗，有馬孝恭，竹森利忠，河野陽一，下条直樹．千葉市ハイリスクコホート集団における1歳時での食物抗原感作に関わる因子の検討 第63回日本アレルギー学会秋季学術大会 東京 平成25年11月28～30日

山本 健，小澤直子，渡邊正治，鈴木裕子，小島博之，千葉浩輝，中野泰至，森田慶紀，山出史也，井上祐三朗，有馬孝恭，竹森利忠，河野陽一，下条 直樹．乳児期の頬部への黄色ブドウ球菌定着と1歳でのアトピー性皮膚炎との関連 第63回日本アレルギー学会秋季学術大会 東京 平成25年11月28～30日

亀村典生，多田仁美，下条直樹，森田慶紀，河野陽一，市岡隆男，鈴木宏一，窪田賢司，木戸博．新規高感度アレルゲンマイクロアレイを用いた抗原特異的IgE測定による子宮内でのアレルゲン感作 第85回日本生化学会学術大会 横浜 平成25年9月11～13日

千葉浩輝，下条直樹，森田慶紀，中野泰至，井上祐三朗，有馬孝恭，河野陽一．特異的IgE抗体高値検体でのImmunoCAP®とアラスタット3gAllergy測定値の比較 第25回日本アレルギー学会春季臨床大会 横浜 平成25年5月11,12日

中野泰至，下条直樹，吉田幸一，赤澤 晃，秀 道広，三原祥嗣，大矢幸弘，河野陽一．出生月による3歳時のアトピー性皮膚炎有病率の違い．第25回日本アレルギー学会春季臨床大会 横浜 平成25年5月11,12日

下条直樹．小児喘息の発症予防と寛解導入 出生コホート研究から得られた発症予防戦略．第25回日本アレルギー学会春季臨床大会 横浜 平成25年5月11,12日

- 5) 自己免疫疾患 6) 乳腺炎 7) 卵管炎 8) 卵巣のう腫
9) 子宮筋腫 10) 子宮内膜症 11) 婦人科感染症
12) その他 ()

10. 妊娠中にペットを飼っていましたか？

飼っているペットの種類ごとに以下の質問にお答えください。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、室内か室外かにを○で囲んでください。

① いぬ

1. 飼ったことはない。
2. (1. 室内、2. 室外) で妊娠中から現在まで飼っている。
3. (1. 室内、2. 室外) で妊娠 (ヶ月) まで飼っていた。
4. (1. 室内、2. 室外) で妊娠 (ヶ月) から飼い始めた。

② ねこ

1. 飼ったことはない。 2. (1. 室内、2. 室外) で妊娠中から現在まで飼っている。
3. (1. 室内、2. 室外) で妊娠 (ヶ月) まで飼っていた。
4. (1. 室内、2. 室外) で妊娠 (ヶ月) から飼い始めた。

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) で妊娠中から現在まで飼っている。
3. (1. 室内、2. 室外) で妊娠 (ヶ月) まで飼っていた。
4. (1. 室内、2. 室外) で妊娠 (ヶ月) から飼い始めた。

11. 妊娠中の食生活についてうかがいます。

1) 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) 毎日 (2) 週に 2-3 回 (3) 週に 1 回 (4) 月に 1 回 (5) ほとんど摂らない

①魚類

②バター

③マーガリン

④ヨーグルト

⑤乳酸菌飲料

⑥納豆

⑦オリゴ糖

2) 妊娠中に完全に除去していた食品はありますか？ (1) ない (2) ある

3) 除去していた場合、食品を教えてください(食品名:)

4) 除去は誰の判断で行なっていましたか？

- (1) 医師の指示 (2) お母さんの判断 (3) その他 ()

5) 妊娠中に完全除去ではなく摂取を控えるようにしていた食品はありますか？

(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>

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？

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 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

[illegible]