

| | |
|-------------|---|
| 氏 名 | 岡田 祐樹 |
| 学 位 の 種 類 | 博士 (医学) |
| 学 位 記 番 号 | 乙第 740 号 |
| 学位授与年月日 | 平成 29 年 8 月 25 日 |
| 学位授与の要件 | 自治医科大学学位規定第 4 条第 3 項該当 |
| 学 位 論 文 名 | 小児アレルギー疾患の疫学調査および食物経口負荷試験に基づく適切な食物除去への取り組み：東京都の離島での研究 |
| 論 文 審 査 委 員 | (委員長) 教授 吉 田 尚 弘 (委 員) 教授 岩 本 雅 弘 准教授 小宮根 真弓 |

論文内容の要旨

1 研究目的

近年小児アレルギー疾患の有病率は増加傾向にあり、病態解明のためにも疫学調査は重要である。筆者は自治医科大学の卒後義務履行のため東京都の小笠原諸島に勤務し、その中で小児アレルギー疾患の有病率が本土と比べて少ない印象を持った。小笠原諸島は亜熱帯地方に属しており、住環境や生活習慣の違いがアレルギー疾患への進展に寄与するかどうかを明らかにするのに適している場所であると考えた。よって研究Ⅰでは小笠原諸島におけるアレルギー疾患の有病率を算出し、住環境や生活習慣の中で強く関連している要因を明らかにすることを目的とした。一方、同じく卒後義務履行のため東京都の新島村に勤務した際に、不要に除去されている食物が少なくないという印象を持った。食物アレルギー診療においては、食物経口負荷試験が唯一の正確な診断方法であるが、どこでも簡単に受けられる検査ではなく正確な有病率は分かっていない。よって研究Ⅱでは全数調査での食物経口負荷試験に基づく食物アレルギーの有病率を算出すると共に、不要な除去を行っている児の割合を明らかにする事を目的とした。

2 研究方法

研究Ⅰ：小笠原諸島における小児アレルギー疾患の疫学研究

東京都小笠原村に在住する保育園児、小学生、中学生 の全数に対し質問用紙を用いて調査を行った。質問項目は気管支喘息に関しては International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)質問票に準じて、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、食物アレルギーに関しては西日本小学児童におけるアレルギー疾患有症率調査質問票(ATS-DLD)に準じて作成した。同時に食物アレルギーの有無、身長や体重、在島歴、住環境、家族の喫煙、生活習慣、運動習慣などもあわせて調査した。

研究Ⅱ：小児食物アレルギー有病率の正確な算定及び不要な除去をなくすための取り組み

東京都新島村在住の 0～18 歳の全数を対象とした。一次調査では調査票を用いて食物アレルギー疑いの患者を抽出した。二次調査では医師による詳細な問診を行い、食物アレルギー群、食物アレルギー疑い群、食物アレルギーでない群に分類した。食物アレルギー疑い群に関しては三次

調査を行い、血清の特異的 IgE 検査及び食物経口負荷試験を実施し食物アレルギーかどうかを診断した。

3 研究成果

研究Ⅰ：

352 人に質問紙を配布し 284 名から回答を得た（回収率 80.0%）。生涯有病率は気管支喘息が 20.0%、アトピー性皮膚炎が 9.9%、アレルギー性鼻炎が 24.3%、食物アレルギーが 8.9%であった。期間有病率は気管支喘息が 9.3%、アトピー性皮膚炎が 4.3%、アレルギー性鼻炎が 17.8%、食物アレルギーが 3.0%であった。気管支喘息及びアトピー性皮膚炎の有病率は既報告と比べ有意に低かった。アレルギー性鼻炎や食物アレルギーの有病率は有意差を認めなかった。生活習慣では肥満率が低くテレビ視聴時間が低く、運動習慣のある子の割合が高い事が分かった。

研究Ⅱ：

一次調査では 376 名に質問紙を配布し 374 名(99.5%)から回答を得た。二次調査の対象は 69 名で、問診で 9 名は食物アレルギー、35 名は食物アレルギー疑い、25 名は食物アレルギーではないと診断した。三次調査の対象 35 名のうち、同意が得られた 26 名に対し血液検査及び食物経口負荷試験を行い、確定診断は 9 名、除外診断は 17 名であった。結果として有病率は 4.9%(18 名)であり、食物アレルギーが疑われたもののうち、食物の不要な除去をしていた割合は 55%であった。

4 考察

研究Ⅰにおいて気管支喘息及びアトピー性皮膚炎の有症率が既報告と比べ低かった要因として環境の違い及び運動習慣の違いがあると考えた。環境の違いに関しては大気汚染がないこと、一年を通して温暖湿潤な気候であること、周囲が海に囲まれている事などを挙げた。運動習慣の違いに関しては小笠原の子供たちは本土の子どもと比べて TV 視聴時間が短く一日の運動習慣が多いため結果として肥満率が低い事、日照時間が多いためアレルギー疾患に有効とされているビタミン D がより産生されている可能性を考えた。

研究Ⅱにおいて食物アレルギーが疑われた児のうち不要な除去を行っていた割合が半数以上をしめていたという事実は、食物アレルギー診療の正確な診断の難しさを示すと共に、正確な診断には食物経口負荷試験が必要である事を示している。現在食物経口負荷試験は主に専門病院の専門医にて行われているが、地方の診療所や離島など都心へのアクセスが悪い地域では敷居の高い検査となっており、その結果正確な診断が行われず食物の不要な除去をしている割合が少なくなかったと考えた。アレルギー症状出現のリスク分類を構築し、低リスク群は非専門施設でも実施可能な体制の構築が望ましい。

5 結論

小笠原村における気管支喘息及びアトピー性皮膚炎の有病率は東京都や全国の同年齢の児と比較して低い傾向にあり、要因としては環境や運動習慣の違いが示唆された。新島村における食物経口負荷試験に基づく正しい食物アレルギー有病率は 4.9%、不要な除去をしていた割合は 55%である事が分かり、食物経口負荷試験に基づく適切な食物除去が重要である事を確認した。

論文審査の結果の要旨

東京都下の離島という都市部と異なる環境の中で行われた小児アレルギー疾患の疫学調査および食物経口負荷試験に基づく適切な食物除去への取り組みについての問題点を提起した研究である。

小笠原諸島、新島において小児に対してアンケートを作成し全数調査を行い、正確なアレルギー疾患の有病率を算出した。さらに食物アレルギーについて食物経口負荷試験を用いた食物アレルギーの正確な有病率及び不要な除去の割合を算出し、今後の離島におけるアレルギー治療に対する問題点、方針を提起するに至っている。離島という環境要因が比較的画一された地域での精度の高い疫学調査となっており、今後のアレルギー性疾患に対する治療を検討する上で臨床的価値のある学位論文である。

平成 29 年 6 月 13 日に行われた学位審査委員会での申請者の発表に対して、以下の点が修正点として指摘された。その後、それぞれのコメントに対して回答、また論文の改訂があった。

＞学位論文としては背景となるこれまでの研究結果の記載が十分ではない。これまでの報告内容を具体的に述べ、本研究の独自性、相違点についてもう少し詳しく記載すべきである。

＞気管支喘息の質問票は症状を含めて詳細に ISAAC に基づいているがアレルギー性鼻炎 アレルギー性皮膚炎の問診票は症状、所見ではなく医師の診断により判定されている。この問診票による有病率は医師の分布、診断のバイアスがかかっており、必ずしも真の有病率を反映していない可能性がある。従って、既に発表された報告と有病率の差として単純に比較するのは注意が必要である。既に発表された論文の有病率算定方法と相同か違いがないか。また、文献 11 では、都市部と農村部でのアトピー性皮膚炎の有病率の差がないと報告されており、本論文との差異を考察すべきである。

＞皮膚のバリア機能とアトピー性皮膚炎、気管支喘息、食物アレルギーの発症との関連が報告されている。それらの報告にも言及したほうがよい。

＞食物アレルギーの発症機序について近年比較的詳細に理解されるようになってきている。食物の種類によって発症機序が異なるので食品別にもう少し詳しく記載するとよい。

＞食物アレルギーについて精度の高いリスク分類の確立とあるが、具体的なアイデアがあれば記載するとよい。

＞食物アレルギーの診断、治療など離島医療において今後の方向性、提案についてさらに記載に加えるとよい。

＞二つの研究共に倫理委員会の承認番号を記載すること。

＞図は原著論文の図を添付するのではなく明瞭なものと交換すべきである。

＞P.4 L6 度を℃と修正すること。

＞P.4 L7 1292 mm を 1,292 mm とコンマを入れること。

＞P.5 結果 回収率などの比率は小数点以下 1 位まで記載、有効数字に配慮して記載すべきである。

＞P.8 表 1 不明などの空欄も比率を記載し、合計が 100%になるように修正すべきである。

＞P.11 図5のほかの報告の出典を明記すること。

＞P.11 図5 3から4つの年齢の有病率を実線でつなぎグラフを作成しているのは適当ではなく、解釈を誤解させる可能性がある。一定のサンプル数以上の年齢についてプロットしたと理由をつけて明記するか、実線でつなげることなくプロットし、サンプル数を文中に記載すべきである。先行論文とサンプルサイズも異なり、年齢調整していないことを本文中に記載し、その上での比較・考察となることは記載すべきである。

＞P.11 L3 割合が有意に低かったとあるが、全体のグラフを比較したか、または各ポイントのみの比較か示すこと。

＞P.18 図6：患者数を訂正、また、図6の脱落者をどのように解析時に取り扱ったかを明示すること。

＞P.21 表4 オリジナル論文 Table 5と同じように作成し、No responseなどの取り扱いを本文中に記載すること。

＞P.22 考察において「近年の研究で食物負荷試験に基づく早期からのアレルゲン摂取により早期寛解につながるという結果が相次いでいる」とあるが、この研究の結果の解釈との比較の上でもう少し具体的に記載するとよい。

＞P.22 先行研究の結果と一致していた 引用文献はガイドラインではなく元の論文を引用すること。

以上、全てのコメントに対して的確に対応され、論文も改訂されており、本論文は学位論文としてふさわしいと判断し、論文審査は合格と判定した。

試問の結果の要旨

東京都の離島という都市部と異なる環境で行われた小児アレルギー疾患の疫学調査および食物経口負荷試験に基づく適切な食物除去への取り組みについて、2つの主要論文の結果を基に背景、研究方法、結果、考察、今後の課題について発表がなされた。

この発表について以下の質問があった。

- 1.アレルギー疾患に関する質問票について、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎は気管支喘息と比して医師からの診断がついていたか否かのみの質問項目となっているが適当か。
- 2.都市部と農村部のアトピー性皮膚炎の発症頻度の差がないという論文があるが、本研究との結果の差をどのように説明するか。
- 3.有病率の先行論文との比較において、サンプルサイズ、年齢調整をしたか。
- 4.統計処理、論文中に記載された有効数字について。
- 5.離島医療における食物アレルギーへの対応はどうすべきか
- 6.食物アレルギーと口腔アレルギー症候群の関係はどう考えられているか。

以上の質問に対して、本研究の限界を含めて、的確かつ明瞭に回答されていた。委員より、原著論文の査読では指摘されなかった統計処理、内容に対する質問もあったが、主要論文での記載との表記の差異については、学位論文を一部修正することで対応することとした。

離島という環境要因が比較的画一された地域での精度の高い疫学調査を中心とした臨床的価値のある学位論文であり、論理的、かつ現在の科学的医学的知識に基づいて的確に質疑応答がなされており全員一致で試問は合格と判定した。