

博士論文

生後3か月までの皮膚トラブル・皮膚バリア機能への
保湿ケア（沐浴頻度減少と保湿剤塗布）による効果検証：
無作為化比較試験

米澤 かおり

目次

要旨

| | |
|----------|------|
| 緒言 | 1-11 |
|----------|------|

1. 新生児の皮膚トラブルによる問題

2. 皮膚バリア機能

2-1. 皮膚トラブルと皮膚バリア機能

2-2. 新生児・乳児の皮膚バリア機能の評価指標

2-3. 新生児・乳児期の皮膚の特徴

2-4. 皮膚トラブル予防のためのスキンケア

3. 新生児・乳児に関するスキンケアの先行研究

4. 新生児・乳児のスキンケアに関する先行研究の問題点

4-1. 日本での応用可能性への疑問

4-2. スキンケアの効果を検討する際の問題点

4-3. 本研究の特徴

5. 仮説

6. 目的

| | |
|-------------|----|
| 用語の定義 | 12 |
|-------------|----|

| | |
|----------|-------|
| 方法 | 13-32 |
|----------|-------|

| | |
|----------|-------|
| 結果 | 33-44 |
|----------|-------|

| | |
|----|-------|
| 考察 | 45-60 |
|----|-------|

1. 本研究の発見

2. 研究方法・結果の妥当性

2-1. 対象者の妥当性

2-2. アウトカムの妥当性

2-3. 介入内容の妥当性

2-4. サブグループ解析による妥当性の検討

3. 本研究の新規性

3-1. 日常の保湿ケアによる皮膚トラブルへの効果

3-2. 保湿ケアによる皮膚バリア機能への効果

3-3. 皮膚バリア機能と皮膚トラブルの関連

4. 本研究の限界

5. 本研究の意義

6. 今後の発展の方向性

| | |
|----|----|
| 結論 | 61 |
|----|----|

| | |
|----|----|
| 謝辞 | 62 |
|----|----|

| | |
|------|-------|
| 引用文献 | 63-67 |
|------|-------|

表一覧

表 1 : 評価内容と時期

表 2 : 養育者に依頼した皮膚状態記録表 (1 日分)

表 3 : 皮膚状態記録に基づく皮膚トラブルの評価方法

表 4 : ベースライン (生後 4 日目) 時点での皮膚バリア機能

表 5 : 皮膚バリア機能計測時の室内環境

表 6 : 対象者背景

表 7 : 保湿剤の使用有無と、使用していた洗浄剤・保湿剤の種類

表 8 : スキンケア内容のアドヒアランス関連項目

表 9 : 割付前の希望

表 10 : 養育者の記録による皮膚トラブル発症割合 (生後 28 日まで)

表 11 : 養育者の記録による皮膚トラブル発症割合 (生後 1 か月から 3 か月まで)

表 12 : 生後 3 か月時点での皮膚バリア機能

表 13 : アトピー性皮膚炎家族歴別の皮膚トラブル発症割合 (生後 28 日まで)

表 14 : アトピー性皮膚炎家族歴別の皮膚トラブル発症割合 (生後 1 か月から 3 か月まで)

表 15 : アトピー性皮膚炎家族歴別の生後 3 か月時点での皮膚バリア機能

表 16 : 保湿剤を塗布した対照群による皮膚トラブルへの影響 (生後 28 日まで)

表 17 : 保湿剤を塗布した対照群による皮膚トラブルへの影響 (生後 1 か月から 3 か月まで)

表 18 : 保湿剤を塗布した対照群による皮膚バリア機能への影響

図一覧

図 1：研究の流れ

図 2：参加者フロー図

付録

付録表 1：提供した洗浄剤成分一覧

付録表 2：提供した保湿剤成分一覧

資料

資料 1：介入群パンフレット

資料 2：対照群パンフレット

資料 3：皮膚状態記録用紙

資料 4：1 か月調査質問紙

資料 5：3 か月調査質問紙

資料 6：CONSORT チェックリスト

略語

TEWL：Transepidermal Water Loss，経皮水分蒸散量

NSCS：Neonatal Skin Condition Score

要旨

日本で根拠に基づく新生児・乳児のスキンケアを可能にするため、無作為化比較対照試験により保湿ケアの効果を検討した。アジア人新生児を対象に、産科退院後から生後3か月までの期間、沐浴を2日に1回とした上で保湿剤を毎日塗布する保湿ケア群（介入群）と、毎日沐浴し保湿剤を塗布しない通常ケア群（対照群）の、3か月間の皮膚トラブルの発症割合と、生後3か月時点での皮膚バリア機能（経皮水分蒸散量、角質層水分量、皮膚 pH、皮脂量）を比較した。その結果、保湿ケア群は通常ケア群と比べて生後1か月間のおむつ皮膚炎の発症割合が低く、生後3か月時点での顔の経皮水分蒸散量が低く、顔と体の角質層水分量が高いことが明らかになった。

緒言

1. 新生児の皮膚トラブルによる問題

約 60%の新生児が生後 1 か月までに何らかの皮膚トラブルを発症する(1)。皮膚トラブルとは、皮膚に生じる発赤や発疹、皮膚の剥離などの症状を指す。新生児は皮膚の機能が未成熟であるため全身の皮膚が乾燥しやすく、また刺激に弱い。そのため、おむつ皮膚炎や脂漏性湿疹、汗疹等の症状を有することが多い(2)。皮膚トラブルを発症すると、皮膚からの感染リスクにつながる他、新生児期は知覚過敏を起こしやすいと言われていることから(3)皮膚トラブルによる疼痛や、疼痛による夜泣き等の睡眠への影響が考えられる。

さらに、新生児・乳児期の皮膚トラブルがアレルギー疾患の発症リスクに関連することが二重抗原曝露仮説により示唆されている(4)。二重抗原曝露仮説とは、アレルギーとなる抗原が、経腸曝露前に皮膚トラブル部位に付着し経皮感作することで、アレルギー抗体が産生されアレルギーの発症につながるという仮説である。

新生児の皮膚トラブルは、養育者にとっても育児不安の要因の一つとなっている。島田らの全国調査によれば生後 1 か月時点で 34.5%の母親が児の皮膚トラブルに関する不安を抱えている(5)。

このように皮膚トラブルは発症割合が高く、児の健康や養育者の不安への影響も大きい。そのため、皮膚トラブル予防の方法は養育者の大きな関心事となっている。皮膚トラブルを予防することができれば、児の苦痛を軽減し、児の将来のアレルギー疾

患のリスクを下げるができる可能性がある上、養育者の育児不安を軽減することができる。しかし、新生児・乳児期の皮膚トラブル予防方法に焦点を当てた研究は極めて少ない。

2. 皮膚バリア機能

2-1. 皮膚トラブルと皮膚バリア機能

皮膚には、身体から必要な物質や水分の喪失を予防する機能、有害物質・微生物の身体への侵入を防止する機能、紫外線から身体を保護するといったバリア機能がある(6)。皮膚トラブルは、皮膚バリア機能が低い状態に化学的・物理的刺激が加わることで発症する(7)。そのため、皮膚トラブル予防を検討する研究では、皮膚バリア機能の状態を適切に把握する必要がある。

2-2. 新生児・乳児の皮膚バリア機能の評価指標

皮膚バリア機能を客観的に評価する指標として、新生児・乳児に関する研究では、経皮水分蒸散量(TransEpidermal Water Loss: TEWL)、角質層水分量、皮膚 pH、皮脂量を計測している(7, 8)。それぞれの指標は皮膚バリア機能の一面を示しており、皮膚科学研究では、複数の指標を基に総合的に皮膚バリア機能の評価することが広く行われている。また、これらの指標を用いることは、他の新生児皮膚科学研究との比較可能性を高めることになるため重要である。

それぞれの指標が表している機能は以下の通りである。

TEWL は身体の必要な物質や水分の喪失防止・外部刺激からの保護を表す指標である。TEWL の値が高いことは、皮膚表面から水分が多く喪失していることを示している。すなわち、TEWL の値が低いことは皮膚バリア機能が高いことを表している(7)。

角質層水分量は、角質層内に存在する Natural Moisturization Factor (NMF)が結合することで保持している水分の量を示している。角質層水分量の値が高いことは、角質層の水分保持能が高く、皮膚バリア機能が高いことを示している(9)。

次に人の皮膚は pH4.5~6.0 前後という弱酸性環境に保たれることによって、微生物の侵入から身体を防御する機能を果たしている(10)。健常な皮膚にはアルカリ性洗剤等に触れることで一時的に pH が高くなっても、一定時間を過ぎれば弱酸性に戻る緩衝作用がある(10)。弱酸性環境を保つためには常在菌の存在と、適度な皮脂や汗の分泌により皮脂膜が保たれ、体内物質の漏出や異物の侵入がない状態が必要である。皮膚 pH が高い場合には体内に必要な物質・水分の喪失や感染防御機構や侵入した異物への免疫機能を担えていない状態である(11)。そのため、皮膚 pH が低いことは、皮膚バリア機能が高いことを示している。

最後に、皮脂量は値が高いことで皮脂分泌が多いこと、値が低いことで皮脂分泌が少なく皮膚が乾燥している状態を示す。皮脂は体内の水分蒸散を防ぐ機能を担っており、また皮脂の代謝によって皮膚表面の pH が低くなる。そのため、皮膚バリア機能を保つためには一定量の皮脂分泌が必要である。

2-3. 新生児・乳児期の皮膚の特徴

新生児の皮膚は構造面・機能面ともに発達途上であり、成人とは異なる特徴を持つ。

在胎週数 37 週以降の新生児では、皮膚の構造は成人の皮膚に近いが、厚さは成人の皮膚が 2.1mm であるのに対して、新生児の皮膚は 1.2mm と薄い(12)。皮膚の一番外側の表皮も成人の $50\mu\text{m}$ 程度と比較して、新生児では $40\sim 50\mu\text{m}$ 程度と薄い傾向にある。成人と比較し新生児は皮膚が薄いため、摩擦等の物理的刺激によって破断しやすく皮膚トラブルの要因の一つとなっている。加えて、新生児の角質層は 15 層程度で構成される点は成人と同じであるにも関わらず、角質層全体の厚さが成人は $9\sim 15\mu\text{m}$ であるのに対して、新生児は $9\sim 10\mu\text{m}$ と薄い。つまり、1 層毎の細胞が小さく、水分保持能が低いため、皮膚バリア機能が低いと言われている(12)。

さらに新生児は皮膚バリア機能が未成熟であり、成人と比較して TEWL が高く、角質層水分量が少なく、皮膚 pH が高いことが知られている(7, 13)。TEWL が高いため、より皮膚バリア機能が低下しやすいという悪循環に陥りやすい(7)。その後、皮膚バリア機能が大人と同様に成熟するまで、指標による違いはあるが生後 1 週間～1 年以上大きく変動するといわれている(7)。つまり新生児・乳児期の皮膚は、皮膚バリア機能が低く、安定しない状態が続くこととなる(7, 13-15)。このように皮膚バリア機能が未成熟であることが、新生児期・早期乳児期の皮膚トラブルの大きな要因となっている。そのため未成熟な皮膚バリア機能を補い、刺激から皮膚を保護することが重要であり、その方法としてスキンケアがある。

2-4. 皮膚トラブル予防のためのスキンケア

スキンケアとは、清潔ケア・保湿・紫外線保護を行い、健常な皮膚の機能を保つための方法である(2)。清潔ケアは皮膚表面の異物を除去することで、異物による皮膚への刺激や身体への侵入を防ぐ。保湿は皮膚の水分を補ったうえで、身体が必要物質や水分の喪失・外部からの異物侵入を防ぐ。紫外線保護は、皮膚の紫外線曝露を減らすことで、紫外線による皮膚への刺激を防ぐ(2)。

新生児期から生後3か月にかけては屋内で過ごすことが多く、紫外線への曝露が少ないため、清潔ケアと保湿が重要である。適切な清潔ケアにより付着物の刺激から皮膚を保護し、保湿によってバリア機能を補い、刺激から保護することができれば、皮膚バリア機能が未成熟で皮膚トラブルを発症しやすい時期でも、皮膚トラブルを防ぐことが期待できる。

しかし、新生児のスキンケアによる、皮膚バリア機能への効果を明らかにする研究は少なく(8, 16, 17)、さらに皮膚トラブルを予防する方法について検討した研究は見あたらない。そのため、根拠に基づいた皮膚トラブル予防のために、客観的に皮膚の状態を評価できる皮膚バリア機能の指標と、実際の皮膚トラブルへの影響を評価したスキンケア方法を検討する必要がある。

3. 新生児・乳児に関するスキンケアの先行研究

健康な新生児のスキンケアについては、ヨーロッパやアメリカでレビューやガイド

ラインが作成されてきた(7, 18, 19)。これらのガイドラインに共通している点は、清潔ケアとして沐浴を週に 2~3 回行う点、保湿として乾燥時には保湿剤塗布を行うことが推奨されている点である(7, 18, 19)。沐浴を週に 2~3 回程度行うことの根拠として、沐浴実施後に角質層の水分量が減り、皮膚を乾燥させる可能性があること(20)、回数に関しては 2 日に 1 回と比較し 1 週間に 2 回程度の沐浴でも細菌数は増えないこと(21)が示されている。また、保湿剤塗布の根拠として、乾燥時に保湿剤を塗布すると角質水分量が増えること(22)、洗浄剤を用いた沐浴後にクリームを塗布するとお湯で洗浄を行うのみの場合よりも TEWL を低下させること(17)が示されている。

一方、日本では正常新生児の望ましい診療・ケアとして、出生後産科病院入院中のケアについては、「連日の沐浴は児を疲労させるので避けることが望ましい」(23)とされているが、退院後の日常のスキンケアについては言及されていない。日本でのデータに基づきスキンケアの効果を検証した研究も少なく、数少ない研究も研究期間が生後 5 日間に限られているか(24)、アトピー性皮膚炎の家族歴のある児のみを対象としたものである(16)。アトピー性皮膚炎家族歴の有無に関わらず多くのアジア人新生児を対象とし、生後 1 か月以降の皮膚バリア機能への効果を示した先行研究は見当たらない。そのため、適切なスキンケアに関しては、エキスパートオピニオンにとどまってお(25)、養育者からの相談に対する医療者のアドバイスに齟齬が生じ、皮膚トラブルの悪化につながっている可能性もある。

4. 新生児・乳児のスキンケアに関する先行研究の問題点

4-1. 日本での応用可能性への疑問

先行研究では、コーカサス人新生児のデータと日本人新生児の TEWL の値の推移が異なることがわかっている。生後 5 日目以内から生後 1 か月頃まで、ドイツやイギリスのデータでは TEWL はほぼ横ばいであるにも関わらず(17, 26, 27)、日本のデータでは出生直後～5 日目よりも生後 1 か月にかけて上昇する傾向がみられる(28)。この TEWL の値の推移が異なる理由として、人種の違い、気候のような環境の違い、スキンケアに関する文化の違いが考えられる。同様の理由から、日本では欧米のガイドラインの適用は難しいと主張されることがある(29)。

まず、人種に関しては、大人では皮膚バリア機能には人種差があり、コーカサス人よりも東アジア人の方が TEWL は低いが刺激に対して脆弱性が高いと言われている(30)。そのため、新生児の皮膚バリア機能やその発達、スキンケアの影響にも人種差がある可能性がある。しかし、欧米のガイドラインはどの人種においても使用可能とされているものの(19)、根拠とされたスキンケアに関する研究で対象となっているのは、全員または 9 割以上がコーカサス人新生児であり、多人種を含む場合にも、アジア人はほとんど含まれていない(8, 17)。

次に、環境については、日本は季節による温度・湿度の差が大きい温暖湿潤気候に属する地域が多いのに対して、先行研究(17, 26, 27)が行われている地域は、温暖湿潤気候より降水量が少なく夏の気温が低い西岸海洋性気候である。温度・湿度といった

環境の違いは皮膚に影響を与えるといわれている(31)。そのため新生児の皮膚バリア機能や、スキンケアの効果にも差がある可能性がある。

最後に、スキンケアに関する文化の違いとして、日本人新生児の沐浴頻度が欧米の新生児よりも多い可能性がある。日本では少なくとも約 70 年以上前から(32)、新生児に対して毎日沐浴を行うことが推奨されてきた。しかし、欧米では毎日の沐浴は皮膚を乾燥させるため推奨されていない(18, 19)。先行研究では沐浴と清拭(8)、洗浄剤を用いた沐浴とお湯のみの沐浴(26)といった洗浄方法の比較を行う場合でも、介入群・対照群とも洗浄を「週 2 回行う」というプロトコールで行われているため、日本で欧米の先行研究結果を参考にすることが難しい。毎日沐浴を行うことが推奨されている日本では、沐浴頻度を下げることが保湿になる可能性がある。また、日本での保湿剤塗布に関して、先行研究では新生児への保湿剤塗布を行っている養育者は 1 割程度と少ない(33)。そのため、日本で TEWL の値が出生直後から生後 1 か月にかけて高くなる理由の一つとして、欧米と比較して沐浴頻度が高く、保湿剤塗布が少ないため皮膚を乾燥させている可能性が考えられる。

以上より先行研究と比較して、対象者の人種の違い、環境の違い、スキンケアに関する文化の違いが考えられることから、日本での根拠に基づく新生児スキンケア確立のためには、欧米での先行研究を参考にしつつも、日本の気候・文化を踏まえた上でアジア人新生児を対象とした研究が必要である。

4-2. スキンケアの効果を検討する際の問題点

さらに先行研究で知見が十分得られていない点として、アトピー性皮膚炎家族歴の有無に関わらず多くの新生児を対象とした研究が少ない点、連続的な皮膚状態評価をアウトカムとした研究が見当たらない点が挙げられる。

これまで新生児の皮膚に関する研究はアトピー性皮膚炎の家族歴を持つ児を対象としたものが多く、アトピー性皮膚炎家族歴の有無に関わらず新生児を対象とした研究は少ない。アトピー性皮膚炎に関する研究では、遺伝要因であるフィラグリン遺伝子を持つ可能性が高い児を対象とすべく、アトピー性皮膚炎家族歴を持つ児のみを対象にしていることが多いためである(16, 34)。しかし、出生時点で健康な新生児のスキンケア効果を明らかにすることを目的とし、一般化可能性を高めるためには、アトピー性皮膚炎の家族歴有無に関わらずに対象にするべきである。

また、新生児の皮膚研究では、アウトカムとして調査当日の皮膚バリア機能、あるいは尺度(35)に基づいた調査当日の皮膚状態の評価が用いられてきた(17)。縦断的に調査を行う研究において、調査日は多くても2週間に1回程度であり(17)、調査日と次の調査日の間の変化をすべて捉えることはできない。例え2週間の間であっても皮膚の状態は日々変化し、皮膚トラブルを発症し次の調査日までに治癒している可能性もある。そのため調査当日だけではなく、調査日と調査日の間も含めた、連続的な皮膚状態を考慮していく必要がある。

4-3. 本研究の特徴

アトピー性皮膚炎の家族歴有無に関わらず、日本におけるアジア人新生児を対象とした上で、皮膚バリア機能に加えて、毎日の皮膚状態を連続的に評価することが本研究の特徴となる。

また、本研究は皮膚トラブルを予防する効果のあるスキンケアを明らかにすることを最終的な目標とする。そこで沐浴の頻度を減らすこと、保湿剤を塗布することを別個に検討するのではなく、皮膚トラブルを予防し得る複合的なスキンケアの効果を検討する。そこで欧米のガイドラインや先行研究を参考に(7, 18, 19)、沐浴頻度を減らすことと保湿剤を塗布することを合わせて「保湿ケア」と定義し、現在日本で広く行われている、毎日沐浴し保湿剤を塗布しない通常ケアと比較することで保湿ケアの効果を検討し、今後のスキンケアの根拠とすることを目標とする。

時期としては生後3か月までのスキンケアによる効果を明らかにすることを目標とする。生後3か月までの期間に着目する理由としては、皮膚トラブルが多く、皮膚バリア機能の変化が大きい時期であること、スキンケア以外の要因、例えばアレルギーによる湿疹等の皮膚トラブルが考えにくい離乳食開始前であること、外出頻度がそれほど高くないことからスキンケアによる効果の評価に適した時期であると考えた。

5. 仮説

日本で生活するアジア人新生児においても、毎日の沐浴は皮膚を乾燥させる可能性があり、沐浴頻度を減らすことが保湿になる可能性がある。さらに皮膚の未熟性を補佐するために、保湿剤を塗布した方が、皮膚バリア機能を良い状態に保てる可能性がある。また、新生児を対象に皮膚バリア機能を良い状態に保つことで、皮膚トラブルの発症を予防できる可能性がある。

以上より沐浴頻度を減らし、保湿剤を塗布することを保湿ケアと定義した上で、「日本の新生児を対象として、生後3か月まで保湿ケアを行うことで、通常ケアと比較して、皮膚トラブルの発症を予防でき、また生後3か月時点での皮膚バリア機能が高い」ことを本研究の仮説とした。

6. 目的

本研究では、上記仮説の検証を目的とする。具体的には、毎日沐浴を行うだけの通常ケア群と比較して、沐浴を2日に1回に減らし毎日保湿剤塗布を行う保湿ケア群では、生後3か月間の皮膚トラブルの発症割合が低いことをアウトカムとして、また生後3か月時点での皮膚バリア機能が高いことを検証することを目的とする。

用語の定義

本研究では以下のように用語を定義する。

皮膚トラブル：視覚・触覚で客観的に確認できる発疹・乾燥・皮膚剥離の症状が皮膚表面に発生する状態

皮膚バリア機能：TEWL、角質層水分量、皮膚 pH、皮脂量という皮膚バリア機能の指標で評価した皮膚の水分保持機能・異物侵入防止機能の総称

スキンケア：皮膚の清潔ケア・保湿・紫外線保護を行うことで、健常な皮膚の機能を保つための方法

保湿ケア：皮膚の乾燥を防ぐケア、本研究では沐浴頻度を 2 日に 1 回に減らし保湿剤を毎日塗布すること

沐浴：沐浴槽等に湯を張り、新生児を湯に浸かせながら身体を洗うこと。本研究では沐浴槽を用いた沐浴と成人の浴槽を用いた入浴は同じものとみなした

方法

研究デザイン

データ分析のみ盲検化、保湿ケアを介入群、通常ケアを対照群とする無作為化並行群間比較対照試験とした。本研究は、Umin 臨床試験登録システム(Umin-CTR) R000014285 に登録した上で行った。

調査期間

2014 年 3 月 1 日から 2015 年 2 月 28 日に出生した児を対象とし、生後 3 か月調査は 2014 年 5 月 19 日から 2015 年 6 月 6 日の期間に行った。

対象施設

調査は東京都内の年間分娩件数が約 1100 件である 1 総合病院の産婦人科病棟・小児科外来にて行った。

対象者

包含基準は、対象施設で後期早産児（在胎週数 35 週から 36 週）を含む在胎週数 35 週 0 日から 42 週 0 日の間に出生し、両親ともにアジア人である児とした。対象施設では、後期早産児は出生後、正期産新生児と同様のケアを受けることが多いため、対象に含めた。

除外基準は、児が生後 4 日目以降まで継続して小児科病棟での加療が必要な場合や他院へ搬送された場合、母親と日本語でのコミュニケーションをとることが困難な場合、児に先天的な皮膚疾患が疑われる場合とした。

リクルート方法・研究の流れ

対象施設で出生し包含基準を満たす児の養育者に、対象施設に勤務する助産師より研究参加者募集のパンフレットを配布した。対象施設では最も退院が早い場合は生後4日目に退院となるため、生後3日目までに研究者より児の母親に研究参加への関心の有無を確認し、関心がある場合のみ研究の詳細について説明を行った。

詳細を説明後、児の養育者より書面で同意を得られた場合は、生後4日目に皮膚バリア機能のベースライン調査を行い、退院までに診療録より基本属性に関する情報を得た。メインアウトカムである皮膚トラブルの評価は、養育者が記載した皮膚状態記録に基づいて行った。また、皮膚バリア機能は生後3か月の時点で計測した。

生後4~7日目の産科病院退院日から3か月調査までの3か月間割り付けられたスキンケアを実施すること、自宅で皮膚状態記録用紙へ記載することを、養育者に対して個別に説明・依頼した。環境要因を確認するために、生後1か月、生後3か月の2時点で養育者への質問紙調査を行った。図1に研究の流れを、表1

に評価内容と時期を示す。

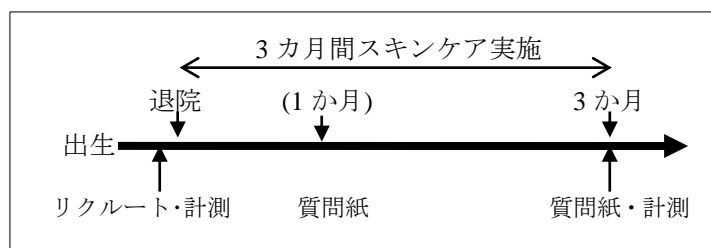


図1：研究の流れ

表1：評価内容と時期

| | 生後4日目 | (1か月健診) | 生後3か月調査 |
|--------------|---------------|---------|---------|
| 診療録調査（同意） | ● | ● | |
| 皮膚状態記録(毎日) | ← | | → |
| 皮膚バリア機能計測（児） | ● (ベースライン) | | ● |
| 質問紙回答 | | ● | ● |

予備調査

2014 年 1 月~2 月に、5 名の協力者に対して、介入内容の実現可能性の検討、スキンケア製品の使用量調査、皮膚状態の記録用紙と質問紙の改善を目的とした予備研究を行った。予備研究では、生後 4 日目と生後 1 か月時点での皮膚バリア機能の計測、1 か月間介入群と同内容の保湿ケア実施、皮膚状態の記録、毎日の自宅室内の気温・湿度の記録、生後 1 か月での質問紙回答を依頼した。皮膚状態記録用紙、質問紙については答えにくいと意見のあった部分を本調査では修正した。気温・湿度に関しては、加湿器の使用有無によって湿度に差がある以外は、個人間の差はほとんどないことが明らかになったため、参加者の負担軽減のため本調査では記録を行わないこととした。介入内容に関しては 4 名が沐浴の負担が少なくてよい、1 名は沐浴については毎日行いたい。洗剤を 2 日に 1 回にするのならば許容できる、皮膚トラブルに関しては 5 名とも気にならないという好意的な意見であった。毎日皮膚状態を記録することについても負担は大きくないとの意見が聞かれ、本調査は実現可能であると判断した。

介入内容（スキンケア内容）

1. 両群共通のスキンケア内容

両群とも、産科病院退院（生後 4~7 日目）から生後 3 か月の調査日まで割り当てられたスキンケアを実施するよう依頼した。

1-1. 対象施設入院中のスキンケア

対象施設入院中のスキンケアとしては、生後 1 日目に洗髪と更衣を実施、その後は

連日更衣のみ行っていた。経膣分娩の場合は退院日（生後 4 日目または 5 日目）に初回沐浴を行った。生後 7 日目に退院する帝王切開児を含め、生後 5 日目以降も入院している場合は、生後 5 日目以降は毎日沐浴が行われた。ただし、小児科病棟では 1 日 1 回沐浴を行っていたため、帝王切開で出生した児（帝王切開で出生した場合は、少なくとも生後 1 日目まで小児科病棟に入院することが規則となっていた）や小児科病棟に入院していた児は、小児科病棟入院期間中は沐浴を行っていた。沐浴は、顔はお湯のみで洗浄し、顔以外の全身には毎回洗浄剤を使用していた。

入院中は保湿剤の塗布は行われず、落屑の程度が酷く亀裂から出血している場合に白色ワセリンが処方される場合があったが、その場合も亀裂部分のみの塗布であった。

1-2. 対象施設でのスキンケア指導

介入内容以外の沐浴・スキンケアの手順を統一するため、参加者の母親に対象施設での集団指導を受講してもらった。対象施設における沐浴・児のスキンケアに関する指導は、出産後 2～6 日目に集団指導として行われ、対象施設の助産師による沐浴の説明を児の母親が講義形式で聞く方法であった。指導内容としては、新生児の皮膚は弱く代謝が良いため、清潔にしておかないと傷つきやすいこと、毎日沐浴を行うことで皮膚病を予防できること、沐浴できない場合は清拭を行うことが説明されていた。沐浴は沐浴槽内で洗浄剤を用いて行い、顔は慣れるまではガーゼで清拭するだけで良い、最後にかけ湯を行うという方法が指導されていた。

その他、落屑は異常ではないため様子を見ること、額や頭部に脂漏性湿疹と思われ

る症状が現れた場合は洗浄剤で良く洗うことが説明されていたが、それ以外の皮膚に関する特別な指導は行われていなかった。保湿剤に関しては言及せず、強く推奨は行っていなかった。なお、指導実施者である対象施設の助産師は、集団指導対象者の本研究への参加の有無を知らなかった。

1-3. 洗浄剤の提供

洗浄剤の種類の違いによる影響を小さくするため、両群とも2種類の弱酸性洗浄剤（ピジョン全身ベビーソープ泡タイプ[®]、キューピー全身ベビーソープ泡タイプ[®]：詳細な成分については付録表1を参照）を研究者より提示し、退院時に希望の洗浄剤を1個提供した。予備研究より、洗浄剤は1本で3か月間使用するには十分な量であると考えられた。提供する洗浄剤は、弱酸性で目への刺激が弱く、泡タイプであることを基準とした。どちらも入手しやすさを考慮して、対象施設近隣で購入可能であるものを選択した。洗浄剤については弱酸性洗浄剤の使用を推奨したが、養育者の判断で提供した以外の洗浄剤や石鹼の使用も可能と説明した。ただし、洗浄成分が弱いとされており沐浴の方法に影響を与えると考えた沐浴剤製品（洗浄剤の使用や、沐浴後のすすぎが不要であると主張されている界面活性剤入りの入浴剤）を洗浄剤の代わりに使用することは禁止した。

1-4. 研究上の説明内容

どちらの群でも、皮膚トラブルを発症した場合に近医を受診することや、医師の指示通りの外用薬や保湿剤を塗布することについては、養育者の判断に委ねた。

なお、2014 年 10 月に Horimukai ら(16)による、アトピー性皮膚炎家族歴を持つ児へ生後早期から保湿剤を塗布することでアトピー性皮膚炎の発症リスクを3割減じることができたとする研究成果がテレビや新聞で広く報道されたため、報道についての質問を受けた場合には論文の内容を正確に伝えるように心がけた。

2. 介入群（保湿ケア群）のスキンケア内容

介入群では、沐浴頻度を2日に1回とし、1日1回以上の保湿剤塗布を行った。

2-1. 沐浴頻度

皮膚の乾燥軽減を目的に、沐浴頻度を2日に1回に減らすよう説明した。しかし、沐浴を2日に1回とすることに抵抗が強い場合は、代替案として2日に1回は洗剤を用いた通常の沐浴、残りの1回は短時間でお湯のみの沐浴とすることでも可能とした。代替案でも沐浴時間が短縮でき皮膚の乾燥を軽減することが期待できると考えた。介入群のスキンケアは対象施設での指導や日本における一般的なケアとは異なるため、皮膚トラブル発症時は養育者の判断で1日1回の沐浴への変更も可能としたが、問題がなければ2日に1回の沐浴を続けて欲しいと説明した。

2-2. 保湿剤塗布

保湿剤の塗布は、沐浴や更衣の際、顔も含め全身に1日1回以上、可能であれば時間をあけて1日2~3回の塗布が望ましいと説明した。保湿剤に関しては、研究者から2種類（ピジョンミルキーローション®、アトピタ保湿全身ミルキーローション®各120mL：詳細な成分については付録表2を参照）の保湿剤を提示し、退院時に選択し

た保湿剤を 2 本配布、1 か月調査時に使用量に応じてさらに 1~2 本を追加配布した。

予備研究より 1 か月に 1 本（120ml）程度の使用量が期待されたため、最大 4 本の保湿剤を配布したことで3か月の介入期間中に使用する分としては十分な量であると考えたが、更に不足する場合には養育者に購入を依頼した。研究者から提供した保湿剤は、保湿成分が含まれており、使用感の良い乳液タイプであることを基準とし、入手しやすさを考慮して、対象施設近隣で購入可能であるものを選択した。

保湿剤塗布に関する障壁を下げるために研究者から保湿剤を提供する形としたが、一部企業の商品を強く推奨する形にならないよう、保湿剤の塗布さえできれば、他の保湿剤を使用することも可能であるとし、養育者に選択を委ねた。また、保湿剤による接触皮膚炎等の有害事象が考えられる場合の使用中止や他の保湿剤への変更も養育者の判断に委ねた。

3. 対照群（通常ケア群）のスキンケア内容

対照群では、対象施設で通常指導しているとおりの洗浄剤を用いた沐浴を 1 日 1 回行った。保湿剤塗布については言及しなかったが、倫理的配慮から使用は妨げなかった。対照群への倫理的配慮として、3 か月の研究終了時に謝品として保湿剤を提供した。

アドヒアランスの定義

介入群は沐浴時の洗浄剤の使用が 2 日に 1 回、つまり 1 日あたり平均 0.5 回以下、かつ保湿剤塗布が平均 1 回以上であれば保湿ケア実施とみなす。対照群は、保湿剤塗布の有無に関係なく、1 日あたり平均 1 回沐浴を行っていれば通常ケア実施とみなす。

どちらも、上述の回数の前後 3 割の範囲であれば許容範囲内であるとして、介入群では「洗淨剤の使用が 1 日あたり平均 0.65 回以下、かつ保湿剤塗布が平均 0.7 回以上」、対照群では「沐浴の回数が 1 日あたり平均 0.7 回以上」であればアドヒアランス良好であるとした。

データ収集方法

1. 皮膚トラブルの評価

1-1. 養育者の皮膚記録と使用尺度

皮膚トラブルの有無の評価には、調査日だけではない連続的な皮膚の状態を明らかにするため、1 日 1 回、養育者に皮膚の状態の記録を依頼した。養育者間での評価のずれを最小限にするため、既存の尺度を参考に点数化し、皮膚トラブル評価に用いた。おむつ部位は「発赤・発疹・乾燥・皮膚剥離」を評価し、先行研究で多く用いられている Diaper rash and erythema scoring scale (38)を、顔とその他（顔とおむつ部位以外）は正期産新生児でも妥当性が検証され、「発疹・乾燥・皮膚剥離」を評価する Neonatal Skin Condition Score (NSCS)(35)を参考にした。

養育者には表 2 のように「おむつ部位・顔・その他」の 3 か所について、「発疹」は「無、1~2 個、少、中、多」の 5 段階、「乾燥」は「無、少、中、ひび」の 4 段階、「皮膚剥離」に関してはおむつ部のみ「無、少、広」の 3 段階、顔とその他については「無、少」の 2 段階、おむつ部位の発赤は「無、僅、少、中、広」の 5 段階として記録を依頼し、表 3 の通り点数化した。

表 2：養育者に依頼した皮膚状態記録表（1 日分）

| | 赤みのある部分 | 発疹（ぶつぶつ） | 乾燥・ひび割れ | 皮膚剥離 |
|-------------|-----------|---------------|----------|-------|
| お尻 | 無・僅・少・中・広 | 無・1-2 個・少・中・多 | 無・少・中・ひび | 無・少・広 |
| 顔 | | 無・1-2 個・少・中・多 | 無・少・中・ひび | 無・少 |
| その他：（部位を記載） | | 無・1-2 個・少・中・多 | 無・少・中・ひび | 無・少 |

表 3：皮膚状態記録に基づく皮膚トラブルの評価方法

| 部位・尺度 | 評価項目* | | 記録評価 | 判断 |
|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| おむつ部位 Diaper rash and erythema scoring scale(38) | 0.0= None | 発赤:無 and 発疹:無 and 乾燥:無 | 発赤 5 段階 発疹 5 段階 乾燥 4 段階 皮膚剥離 3 段階 | 0~3 点の 7 段階 (本研究では 6 段階) 2.0 点以上を おむつ皮膚炎 有と判断 |
| | 0.5= Slight | 発赤:無 or 発疹:1~2 個 or 乾燥:僅 | | |
| | 1.0= Mild | 発赤:僅 or 発疹:少 or 乾燥:少 | | |
| | 1.5= Mild/moderate | 発赤:少 or 発疹:少 or 乾燥:中 | | |
| | 2.0= Moderate | 発赤:中 or 発疹:中 or 皮膚剥離:少 | | |
| | 2.5~3.0=Moderate/ Severe~Severe† | 発赤:広 or 発疹:多 or 皮膚剥離:広 | | |
| 顔・その他 NSCS (Neonatal Skin Condition Score)(35) | Erythema 発疹 | 1= no evidence erythema (発疹なし) 2= visible erythema <50% body surface (目に見える発疹が、 評価部位の 50%未満の範囲にある) 3= visible erythema >50% body surface (目に見える発疹が、 評価部位の 50%以上の範囲にある) | 1 点=無・1-2 個 2 点=少 3 点=中・多 | 3~9 点の 7 段階 (本研究では 6 段階) 5 点以上：皮膚 トラブル有と 判断 |
| | Dryness 乾燥 | 1= normal, no sign of dry skin (正常、皮膚乾燥なし) 2= dry skin, visible scaling (皮膚乾燥あり、目に見える皮剥けあり) 3= very dry skin, cracking/fissures (重度の皮膚乾燥あり、ひび・亀裂あり) | 1 点=無 2 点=少 3 点=中・ひび | |
| | Breakdown/ excoriation 皮膚剥離/ 擦過傷 | 1= none evident (皮膚剥離、擦過傷なし) 2=small localized areas (狭い範囲の皮膚剥離、擦過傷あり) 3= extensive (広い範囲の皮膚剥離、擦過傷あり) | 1 点=無 2 点=少 (3=項目なし)† | |

*最も状態の悪い項目が該当する点数で判断する（例：発赤「少」かつ発疹「中」ならば 2.0 点）

†本研究では、Diaper rash and erythema scoring scale 2.5 点と 3.0 点、NSCS 8 点と 9 点の明確な区別はできないが、どちらもおむつ皮膚炎有または皮膚トラブル有と判断するため、養育者の記録の簡便性を優先し皮膚剥離の記録項目を減らした。

皮膚状態記録の依頼時に、研究調査者と養育者で実際に依頼時点での新生児の皮膚を観察し、例として記録を行いながら説明した。発疹と乾燥については、「中」がその部位の 50%程度に症状がある状態とし、明らかにそれより少なければ少、広ければ広または多を選択するよう説明した。それぞれ表 3 の通り、NSCS の点数に換算する際は無と 1~2 個の 2 項目を 1 点、少は 2 点、中と多の 2 項目は 3 点とした。発疹については、おむつ部位で用いる Diaper rash and erythema scoring scale を考慮し、また 1 個のみの発疹と複数の発疹を区別するために NSCS の項目より多い 5 項目とした。

以上の基準で毎日の皮膚状態を点数化し、おむつ部位は Diaper rash and erythema scoring scale を用いた先行研究(33, 38)を参考に 2.0 点以上をおむつ皮膚炎有、顔とその他は NSCS を用いた先行研究(8, 17)を参考に 5 点以上を皮膚トラブル有とした。そのため、おむつ皮膚炎では発赤や発疹が中以上である場合や、皮膚剥離が少しでもある場合は、2.0 点以上と判断しおむつ皮膚炎有とした。顔・その他は発疹または乾燥が「中」以上、あるいは発疹「少」かつ乾燥「少」の場合には NSCS 5 点となるため皮膚トラブル有とした。ただし、養育者には点数化して皮膚トラブル評価に用いることは説明しておらず、どのように評価することで皮膚トラブル有と判断するのは知らせずに記録を依頼した。

分析では、皮膚トラブル有無をアウトカムとして、記録期間中に皮膚トラブル (Diaper rash and erythema scoring scale では 2.0 点以上、NSCS では 5 点以上) が 1 日以上あれば有、一日もなければ無とした。

1-2. 分析対象

生後 1 か月は「退院日から生後 28 日目まで」の記録、生後 1 か月~3 か月は生後 3 か月の調査に参加し、生後 10 週以降まで記録がある対象者の「生後 29 日目から 3 か月調査日まで」の記録を分析対象とした。

1-3. 養育者による皮膚トラブル評価の妥当性検討

養育者の皮膚状態記録に基づく皮膚トラブル評価の妥当性を確認するため、本研究対象者の皮膚状態に関して、小児科専門医による判断との検討を行った。研究者が 1 か月健診日または 3 か月調査日に顔の額・頬の写真を鮮明に撮影できた延べ 285 件（1 か月調査 121 名、3 か月調査 164 名）を対象とし、その写真を基に小児科専門医に皮膚トラブル無、皮膚トラブル有の評価を依頼した。小児科専門医に対しては写真と児の生後月齢、計測月日のみ情報を提示し、割付や養育者の評価については盲検化した状態で評価を依頼した。

この結果、小児科専門医による評価と、養育者の記録（計測日または計測前日）を基に NSCS 4 点以下を皮膚トラブル無、5 点以上を皮膚トラブル有とした場合の κ 係数は 0.281 と弱い一致であった。その理由として小児科専門医の判断が写真によるものであり、触診ができていないことが理由と考えられた。そのため、写真での判断が比較的容易であると考えられる「発疹」について、養育者による発疹の有無と、小児科専門医による皮膚トラブル有無の判断を検討したところ、 κ 係数 0.371 と中程度に近い一致度を示した。なお、養育者評価ではトラブル無だが医師はトラブル有とした

養育者の過小評価が全体の 16.8%、逆に養育者の過大評価であったのは 11.4%、養育者と医師の皮膚トラブル有無の評価が一致したのは全体の 71.7%であった。

おむつ皮膚炎はのべ 17 名の臀部を撮影し、同様に評価を依頼し、 κ 係数は 0.463 と中程度の一致であった。以上より養育者による評価のずれや、過大評価・過小評価の限界はあるものの、養育者の記録による皮膚トラブル有無の判断は、妥当性があるとして本研究で用いることとした。

1-4. 皮膚状態の記録方法

養育者に対し、1 日 1 回沐浴時に全身の皮膚を確認し、皮膚状態の記録を行うよう依頼した。介入群に対しては、沐浴を行わない日は更衣・保湿剤塗布時に同様に皮膚状態の確認・記録を行うよう依頼した。

2. 皮膚バリア機能

2-1. 計測項目

皮膚バリア機能の指標としては、経皮水分蒸散量 (TEWL: Tewameter[®] TM300、Courage+Khazaka[®]、ドイツ)、角質層水分量 (Corneometer[®] CM825、Courage+Khazaka[®]、ドイツ)、皮膚 pH (Skin-pH-Meter[®] PH905、Courage+Khazaka[®]、ドイツ)、皮脂量 (Sebumeter[®] SM815、Courage+Khazaka[®]、ドイツ) の 4 項目を計測した。

2-2. 計測時期

アウトカムである生後 3 か月の皮膚バリア機能は、生後 12 週目での計測を原則と

し、前後 4 週間の計測結果を分析対象とした。ベースライン調査は可能な限り出生後 4 日目の朝 7~10 時の沐浴前とし、沐浴前の計測が難しかった場合は沐浴後 1 時間以上経過した後に計測した。

2-3. 計測場所

計測場所は対象施設内の 3 か所（産婦人科病棟個室、産婦人科外来個室、小児科外来個室）のいずれかの部屋で、5 分以上部屋の環境に馴化させた後に計測を行った。

2-4. 計測部位

計測部位は先行研究(36)を参考に新生児期に皮膚トラブルの多い顔と、沐浴の効果を一層明らかにしやすいと考えられる体からそれぞれ 2 部位を選択し、合計 4 部位の計測を行った。アウトカムとしては、顔の指標として額と頬、体として上腕内側と大腿内側の平均値を用いた。計測は皮膚トラブル発症部位を避けて行った。

2-5. 計測方法

計測の順番は、先行研究で最初に計測することが推奨されている TEWL を優先し(37)、計測のため蒸留水を皮膚に接触させる必要のある皮膚 pH を最後とした。そのため、1. TEWL 2. 角質層水分量 3. 皮脂量 4. 皮膚 pH の順番で計測を行った。

2-6. 計測手技

TEWL は開放型チャンバーで、高感度温度・湿度センサーを通過する水分の温度差、湿度差から蒸散量 ($\text{g/m}^2/\text{h}$) を算出する Tewameter[®] TM300 を用いて計測した。

Tewameter[®] TM300 は 1 秒に 1 回湿度と温度の差から TEWL を計算するため、連続した 5 秒間での平均標準偏差が 0.2 以下となった時点での過去 5 回の平均値を計測値とした。30 秒以上値が安定しない場合は、児が動いている場合が多いため落ち着いてから再度計測した。各部位で 2 回計測を行い、2 回の平均値を分析に使用した。なお、2 回の計測値が 5g/m²/h 以上乖離している場合は 3 回目の計測を行い、値の近い 2 回の計測値の平均値を使用した。

角質層水分量の計測に用いた Corneometer[®] CM825 は静電容量法で皮膚表面から約 15μm に含まれる水分量を計測し、水分以外の物質（保湿剤等の塗布物）の影響を受けにくい。計測値は、単位のない 0~120 の指数で表示される。皮膚 pH の計測に用いた Skin-pH-Meter[®] PH905 はガラス電極法によって内部緩衝液と外部溶液の電位差により pH を計測する。どちらも各部位 3 回の計測を行い、平均値を分析に用いた。

皮脂量の計測には Sebumeter[®] SM815 を用いて、光透過法で半透明のテープに吸着された皮脂量を、光を照射した際の透過度で計測した。10 秒間濾紙の付いた計測器を皮膚に接触させた値を計測値（μg/cm²）とし、少しずつ計測部位をずらして各部位 3 回計測し、3 回の平均値を分析に使用した。本来 Sebumeter[®] SM815 の使用では 30 秒間皮膚に接触させることとなっているが、30 秒の間に児が動いてしまい安定した値を計測することが難しかったため 10 秒間の計測とした。10 秒間の計測と 30 秒間の計測については、比較的安静にしている児の多い生後 4 日目時点調査で比較検討を行い、級内相関係数 0.61~0.76 であった。そのため、数値を先行研究と直接比較することは

難しいが、皮脂量の多寡を検討する上では問題がないと判断した。なお、上腕、大腿の皮脂量は極めて少なく、64 人目まで計測した時点で 9 割以上の児の皮脂量が $0\sim 1\mu\text{g}/\text{cm}^2$ という結果であったため、皮脂量は額・頬のみ計測を行うこととした。

2-7. 計測精度

測定精度は、Tewameter[®] TM300 の蒸散量では、測定値が $70\text{g}/\text{m}^2/\text{h}$ 以下であれば湿度 30% 以上で $\pm 0.5\text{g}/\text{m}^2/\text{h}$ 、湿度 30% 未満で $\pm 1.0\text{g}/\text{m}^2/\text{h}$ 、Corneometer[®] CM825 は $\pm 3\%$ 、Skin-pH-Meter[®] PH905 は $\pm \text{pH}0.1$ 、Sebumeter[®] SM815 は $\pm 5\%$ である。

それぞれの計測の変動係数は TEWL で $0.09\sim 0.15$ 、SCH で $0.07\sim 0.12$ 、皮膚 pH で $0.01\sim 0.02$ であり信頼できる計測結果であると考えた。皮脂量の変動係数は $0.33\sim 0.52$ であり、隣接した異なる部位で計測したが 1 回目の値が最も大きく、徐々に小さくなる傾向が示された。

3. 基本属性・環境要因等

3-1. 基本属性

児の基本属性として、出生時診療録と 1 か月健診に来院時の質問紙調査から以下の項目を収集した。基本属性として児の性別、出生月、出生季節（3~5 月を春、6~8 月を夏、9~11 月を秋、12~2 月を冬とした）、出生時母親の年齢、母親の分娩回数（児の同胞数）、アトピー性皮膚炎家族歴（母親・父親・同胞）を、出生時データとして出生時在胎週数・日数、出生時体重、出生時体重の週数に比した評価（Light For Date、

Appropriate For Date、Heavy For Date)、分娩様式（経膣分娩、予定帝王切開、緊急帝王切開）、出生時の胎脂の有無とある場合の部位（全身・一部）を収集した。

また、1 か月健診の時点で、児の退院日と1 か月健診時の体重について診療録より情報収集を行った。

3-2. 環境要因

皮膚バリア機能の指標計測に関連する環境要因として、計測時の計測室内の気温・湿度、計測時刻を記録した。1 か月健診来院時と生後3 か月調査時点で、皮膚の状態に関連する環境要因として、おむつ・おしり拭き・沐浴時の洗浄剤のメーカーと使用量、沐浴の詳細な方法、保湿剤の使用有無、保湿剤を使用している場合はメーカーと使用量、保湿剤塗布範囲、使用頻度、また思い込みバイアスの評価のために3 か月時の調査で、調査開始時に介入群・対照群のどちらの群を希望していたかについて質問紙への回答を依頼した。

3-3. 養育者の認識する皮膚トラブル有無（モニタリング項目）

有害事象のモニタリングに使用するため、3 か月調査時点で、それぞれ養育者の認識する皮膚トラブルの有無、皮膚トラブルの種類（おむつ皮膚炎、脂漏性湿疹、汗疹、その他湿疹、その他）について、質問紙への回答を依頼した。

有害事象のモニタリング

介入群の保湿ケアによる有害事象として、保湿剤塗布による接触皮膚炎の可能性が考えられる。しかし、接触皮膚炎の診断は困難であったため、他の皮膚トラブル皮膚

とまとめて、介入群の皮膚トラブル発症割合を先行研究・対照群と比較することで、有害事象のモニタリングとした。そのため、有害事象に関するモニタリングとして、質問紙調査で養育者が回答した「皮膚トラブル有」の割合を、研究者自身が調査開始日から3か月に1回算出、各群で比較した。

対照群の皮膚トラブルの発症率は、先行研究(1)より春から夏の時点で60%と想定されたため、養育者が「皮膚トラブルがあった」と答える率が介入群で80%を超える場合には有害事象ありとして調査中止の基準とした。さらに調査開始後6か月経過時点で、研究室全体で上記モニタリング項目に関して検討を行った。

なお、対象施設は温暖湿潤気候に属する地域であり、季節による温度・湿度の差が大きい。そのため、1年を通した研究が重要と考え、明らかな有害事象さえなければ、1年間は調査を続けることとした。

サンプルサイズ

同施設で行った先行研究データ(1)より $\alpha=0.1$ 、 $\beta=0.20$ として計算すると、対照群の皮膚トラブルの発症割合は、おむつ皮膚炎で25%であり介入により15%予防できるとして各群91名、顔・体の皮膚トラブルは60%であり20%予防できるとして各群86名となった。これより分析対象者が各群91名、合計182名となることを目標とし、脱落・初期からのコンプライアンス不良を30%として各群130名、合計260名、20%として、各群114名、合計228名の対象者が必要と判断した。

無作為化割付

コンピューターで発生させた乱数表を用いて2~4名毎の置換ブロック割付を行った。割付は、早産児・低出生体重児（出生時体重 2500g 未満）とその他正期産児の2層に分けた層化割付を行った。同意が得られた順に研究調査者がIDを割り振り、研究調査者とは別の協力者が管理する割付表による中央割付を行った。割付の比率は1対1とした。

盲検化

研究対象児の養育者へは介入群と対照群のどちらの効果が高いのかはわからないと説明し、思い込みバイアスを極力排除したが、確実な盲検は不可能であった。

皮膚バリア機能の計測は研究者1名が行ったため、測定時の盲検化ができなかった。しかし皮膚バリア機能の計測は計測機器を用いた評価であり、計測手順を統一した上で結果の値もデジタル表記で表示されるため、研究者の思い込みバイアスは最小限にできたと考える。

皮膚トラブルの評価に関しても、盲検化はできなかった。しかし、養育者の記録に基づいて点数化した評価を用いた上で、どのように記録することでトラブル有と評価するのかを伝えないことで、養育者の記録に思い込みバイアスを極力排除するよう留意した。

データ入力・分析については、連結可能匿名化後に研究調査者と別の協力者の2名が2回入力しており、匿名化されたデータを分析に用いたため、盲検可能であった。

倫理的配慮

研究に関心がある者にのみ研究内容を説明することで、出来る限り産後の負担とならないように配慮した。研究の参加・不参加による不利益はないこと、いつでも同意撤回が可能であること、途中辞退も可能であること、皮膚トラブル発症時には保湿ケアの中止・変更が可能であることを伝えた上で、書面による養育者の参加同意を得た。

本研究は東京大学医学部倫理委員会（審査番号 10312）と東京北社会保険病院倫理審査（受付番号 95）の承認を得て行った。

参加者へは謝品を兼ねて洗浄剤と保湿剤を提供し、生後 1 か月質問紙調査、生後 3 か月調査参加時にそれぞれ粗品（計 600 円相当）を提供した。また、調査中であり正常値等は不明であることを伝えた上で、3 か月調査時に個別の皮膚バリア機能の推移について、紙面で資料を作成し提供した。

統計解析

メインアウトカムである皮膚バリア機能の分析対象は、生後 3 か月までの調査継続者とした modified ITT (modified Intention to treat) 分析とした。皮膚トラブルの有無に関しては、生後 1 か月間（生後 28 日間）、生後 1 か月から 3 か月の間のそれぞれの期間の皮膚トラブルの有無について、介入群と対照群の 2 群比較として χ^2 検定を行った。生後 3 か月時点での皮膚バリア機能の比較には、それぞれの指標の計測値を用いて、介入群と対照群の 2 群の比較を Student の t 検定を用いて行った。

なお、サブグループ解析としてアトピー性皮膚炎の家族歴有無別に、皮膚トラブル

の有無と生後 3 か月時点背の皮膚バリア機能について同様の分析を行った。

また、スキンケア内容が一定ではないため、感度分析として、介入群と保湿剤を塗布した対照群、保湿剤を塗布していない対照群の 3 群比較を χ^2 検定と一元配置分散分析を用いて行った。

分析には Statistical Package for Social Science (SPSS) version 22.0 software (IBM Corp., Armonk, NY) を使用し、有意水準は両側 5% とし、10% 未満を傾向ありとした。

結果

1. 対象者

対象期間に出生した 1139 名の内、包含基準を満たす 911 名の母親へパンフレットを配布した。包含基準に当てはまる対象者の 29.0%にあたる 264 名に対して研究詳細を説明した。研究についての説明を行った 264 名の内 227 名から参加同意を得て（同意率 86.0%）、最終的に生後 3 か月まで調査を行い分析対象となったのは 202 名であった（参加同意者の追跡率 89.0%）。

リクルート終了時点で参加同意者は 227 名であり目標人数には達していなかったが、脱落率が低いこと、介入群の方が皮膚トラブル有と答える傾向が低いことからリクルートを調査開始から 1 年で終了した。まず、脱落率が想定より低く、各群 91 名以上の分析対象者が期待できた。また 3 か月ごとの有害事象のモニタリングでは、介入群の方が皮膚トラブル有と回答する養育者の割合が低い傾向にあった（皮膚トラブル有の割合は調査開始後 3 か月時点で介入群 71.4% vs 対照群 76.0%、6 か月時点で介入群 63.8% vs 対照群 64.2%、9 か月時点で介入群 65.3% vs 対照群 66.7%）。以上 2 点について研究室全体で検討し、リクルートを開始から 1 年時点で終了することとした。

なおリクルートに関して、生後 3 日目まで母親が重篤な状態であった 5 名、また産後母親が精神的に不安定であった 14 名はリクルートが難しく、除外基準に加えた。

最終的に参加同意者から 25 名を分析対象から除外した。25 名中 24 名は調査協力辞退あるいは連絡がつかず脱落し、1 名は 3 か月調査実施日が分析対象期間外であった。

脱落した 24 名のうち、1 名は 1 か月調査前に育児の負担から以後の調査協力辞退の希望があった。残りの 23 名中 4 名は 1 か月時点で調査協力辞退希望、1 名は児の長期入院のため調査不可能、10 名は多忙等の理由により辞退、その他の 8 名に関しては 3 か月調査を予定していたが来院せず、連絡がつかなかった。フロー図を図 2 に示す。

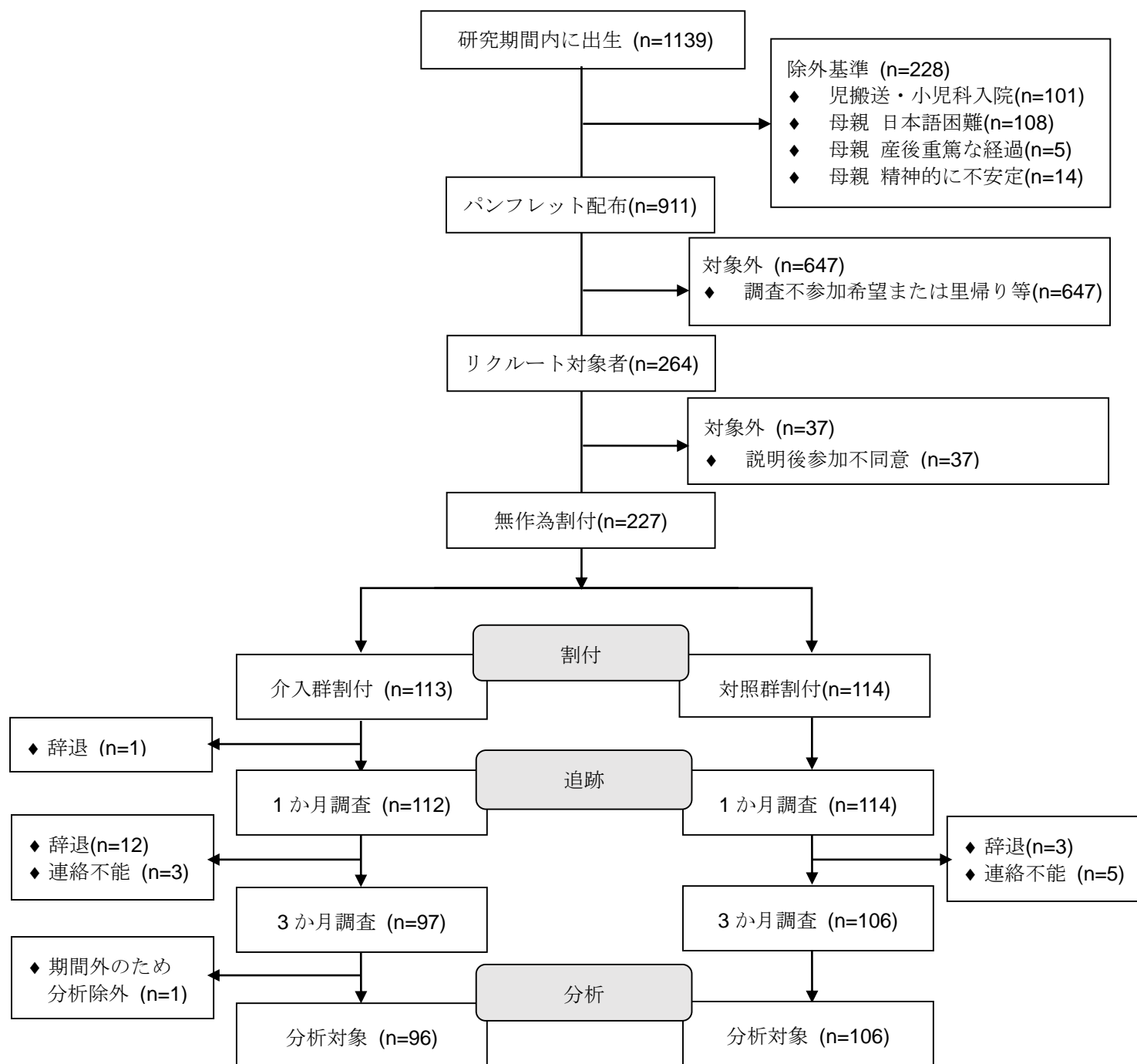


図 2：参加者フロー図

分析対象外となった 25 名は、基本属性・ベースライン時点での皮膚バリア機能、生後 1 か月間の皮膚トラブル発症割合に関して、分析対象となった 202 名と比較して明らかな差は見られなかった。

2. 対象者の背景

介入群、対照群の 2 群間でベースライン（生後 4 日目）時点での皮膚バリア機能（表 4）、皮膚バリア機能計測時の室内環境（表 5）と、対象者背景（表 6）に明らかな違いは見られなかった。

表 4：ベースライン（生後 4 日目）時点での皮膚バリア機能

| | 全体 n=225 平均±標準偏差 | 介入群 n=113 平均±標準偏差 | 対照群 n=112 平均±標準偏差 |
|-----------|---------------------|----------------------|----------------------|
| TEWL*：顔† | 7.07 ± 2.49 | 6.66 ± 2.33 | 7.48 ± 2.58 |
| 体‡ | 7.54 ± 2.44 | 7.35 ± 2.62 | 7.72 ± 2.25 |
| 角質層水分量：顔† | 33.92 ± 10.81 | 33.05 ± 9.37 | 34.77 ± 12.04 |
| 体‡ | 23.24 ± 7.97 | 23.09 ± 7.61 | 23.40 ± 8.34 |
| pH：顔† | 5.47 ± 0.57 | 5.50 ± 0.54 | 5.44 ± 0.60 |
| 体‡ | 6.04 ± 0.55 | 6.03 ± 0.52 | 6.04 ± 0.59 |
| 皮脂：顔† | 46.20 ± 31.31 | 41.99 ± 26.10 | 50.36 ± 35.37 |

* TransEpidermal Water Loss（経皮水分蒸散量）

† 額と頬の計測値の平均値

‡ 上腕内側と大腿内側の計測値の平均値

表 5：皮膚バリア機能計測時の室内環境

| | 全体 n=225 平均±標準偏差 | 介入群 n=113 平均±標準偏差 | 対照群 n=112 平均±標準偏差 |
|-------------------|---------------------|----------------------|----------------------|
| ベースライン計測時気温（℃） | 23.9 ± 1.5 | 23.9 ± 1.6 | 24.0 ± 1.5 |
| ベースライン計測時湿度（%） | 51.3 ± 9.1 | 51.7 ± 9.1 | 50.9 ± 9.2 |
| 生後 3 か月 計測時気温（℃）* | 24.5 ± 1.7 | 24.5 ± 1.8 | 24.5 ± 1.6 |
| 生後 3 か月 計測時湿度（%）* | 49.2 ± 15.6 | 48.3 ± 15.8 | 50.0 ± 15.5 |

* 介入群 n=96, 対照群 n=106

表 6：対象者背景

| | 全体 n=227 | | 介入群 n=113 | | 対照群 n=114 | |
|--------------------|------------------|--------|------------------|--------|------------------|--------|
| | n (%) or 平均±標準偏差 | | n (%) or 平均±標準偏差 | | n (%) or 平均±標準偏差 | |
| 母親分娩方法：経膣分娩 | 194 | (85.5) | 99 | (87.6) | 95 | (83.3) |
| 予定帝王切開 | 21 | (9.2) | 10 | (8.9) | 11 | (9.7) |
| 緊急帝王切開 | 12 | (5.3) | 4 | (3.5) | 8 | (7.0) |
| 母親出産回数：初産 | 139 | (61.2) | 67 | (59.3) | 72 | (63.2) |
| 母親年齢：平均（歳） | 33.0 ± 4.1 | | 33.1 ± 3.8 | | 32.8 ± 4.3 | |
| アトピー性皮膚炎家族歴：有 | 61 | (27.1) | 35 | (31.5) | 26 | (22.8) |
| 性別：男 | 129 | (56.8) | 65 | (57.5) | 64 | (56.1) |
| 出生時在胎日数：平均（日） | 275.8 ± 8.5 | | 275.6 ± 8.0 | | 275.9 ± 9.0 | |
| 出生時在胎週数：36 週（早産） | 5 | (2.2) | 2 | (1.8) | 3 | (2.6) |
| 37~38 週 | 74 | (32.6) | 33 | (29.2) | 41 | (36.0) |
| 39~40 週 | 127 | (55.9) | 68 | (60.2) | 59 | (51.8) |
| 41~42 週 | 21 | (9.3) | 10 | (8.8) | 11 | (9.6) |
| 出生季節：春（3~5 月） | 53 | (23.3) | 26 | (23.0) | 27 | (23.7) |
| 夏（6~8 月） | 60 | (26.5) | 31 | (27.5) | 29 | (25.4) |
| 秋（9~11 月） | 64 | (28.2) | 32 | (28.3) | 32 | (28.1) |
| 冬（12 月~翌 2 月） | 50 | (22.0) | 24 | (21.2) | 26 | (22.8) |
| 出生時体重：平均（g） | 3017 ± 362 | | 3031 ± 384 | | 3002 ± 339 | |
| 低出生体重児（2500g 未満） | 16 | (7.0) | 10 | (8.8) | 6 | (5.3) |
| Light For Date | 17 | (7.5) | 9 | (8.0) | 8 | (7.0) |
| Heavy For Date | 22 | (9.7) | 14 | (12.4) | 8 | (7.0) |
| 胎脂：全身に有 | 38 | (16.7) | 18 | (15.9) | 20 | (17.5) |
| 小児科病棟に 1 日以上入院：有* | 39 | (17.2) | 19 | (16.8) | 20 | (17.5) |
| 1 か月まで通院・入院有無：有 | 35 | (15.6) | 15 | (13.5) | 20 | (17.5) |
| 1 か月健診時体重：平均（g） | 4103 ± 496 | | 4131 ± 521 | | 4075 ± 470 | |
| 1 か月時点母乳割合：平均（%）† | 83.1 ± 26.2 | | 83.2 ± 25.8 | | 83.1 ± 26.7 | |
| 1 か月間尿回数/日：平均（回/日） | 9.1 ± 2.1 | | 9.0 ± 2.2 | | 9.2 ± 1.9 | |
| 1 か月間便回数/日：平均（回/日） | 5.9 ± 2.2 | | 5.9 ± 2.3 | | 5.9 ± 2.1 | |
| 3 か月調査日：平均（生後・日） | 85.8 ± 5.9 | | 85.7 ± 6.0 | | 85.8 ± 5.8 | |
| 1~3 か月通院・入院有無：有 | 43 | (21.5) | 14 | (14.7) | 29 | (27.6) |
| 皮膚関連の通院（再掲）：有 | 11 | (5.4) | 4 | (4.2) | 7 | (6.6) |
| 3 か月間尿回数/日：平均（回/日） | 8.9 ± 1.9 | | 8.9 ± 1.9 | | 8.9 ± 1.8 | |
| 3 か月間便回数/日：平均（回/日） | 4.4 ± 2.0 | | 4.4 ± 2.0 | | 4.4 ± 2.0 | |
| 2~3 か月屋外滞在時間（分/週）‡ | 241 ± 232 | | 250 ± 255 | | 234 ± 210 | |

* 出生後ベースライン調査までに小児科病棟での入院歴あり（全ての帝王切開出生児を含む）

† 生後 1 か月時点での全栄養（母乳または人工乳）の内、母乳の占める割合

‡ 生後 3 か月時点で、過去 1 か月間に屋外に滞在していた時間（週当たり）の平均

表 7 に対象者の保湿剤の使用有無と使用していた洗浄剤・保湿剤の種類について示す。保湿剤は介入群で使用している者が多く、使用している保湿剤の種類は介入群では研究者から提供した 2 種が多く、対照群ではそれ以外のものが多いという違いがみられた。それ以外の洗浄剤や保湿剤に関する項目や、使用していたおむつ、おしり拭きの種類に関して、介入群・対照群の 2 群間で明らかな違いは見られなかった。

本調査実施中の 2014 年 10 月に Horimukai らによる保湿剤塗布がアトピー性皮膚炎のリスクを下げるという研究成果(16)が一般向けのニュースでも報道され、対照群では 2014 年 9 月までと比較すると保湿剤塗布率が 1 か月時点で 36.2%から 53.3%、3 か月時点で 54.1%から 66.7%に上昇した。介入群では塗布率に大きな変化はなかった。

なお、顔の洗い方については有効回答 185 名の内、洗浄剤を使用せずお湯のみで洗う者が 60.5%（介入群 62.5%、対照群 58.4%）、洗浄剤を使用して洗う者は 39.5%（介入群 37.5%、対照群 41.6%）であった。

表 7：保湿剤の使用有無と、使用していた洗浄剤・保湿剤の種類

| | 全体 n=225 n (%) | | 介入群 n=111 n (%) | | 対照群 n=114 n (%) | | p-value [†] |
|------------------|-------------------|--------|--------------------|--------|--------------------|--------|----------------------|
| 1 か月時の使用洗浄剤 | | | | | | | |
| ピジョン® | 152 | (67.6) | 75 | (67.6) | 77 | (67.5) | |
| キューピー® | 41 | (18.2) | 19 | (17.1) | 22 | (19.3) | 0.848 |
| その他（複数使用含む） | 32 | (14.2) | 17 | (15.3) | 15 | (13.1) | |
| 1 か月時の保湿剤使用有無：有 | 148 | (65.8) | 99 | (89.2) | 49 | (43.0) | <0.001 |
| ピジョン® | 59 | (45.7) | 55 | (59.1) | 4 | (11.1) | |
| アトピタ® | 29 | (22.5) | 27 | (29.0) | 2 | (5.6) | <0.001 |
| その他（複数使用含む） | 41 | (31.8) | 11 | (11.8) | 30 | (83.3) | |
| 3 か月時の保湿剤使用有無：有* | 152 | (77.2) | 92 | (98.9) | 61 | (59.2) | <0.001 |

* 介入群 n=93, 対照群 n=103

† χ^2 検定

皮膚状態記録の記録から算出した、アドヒアランスに関連する 1 日当たりの沐浴回数、洗浄剤使用回数、保湿剤塗布回数を表 8 に示す。全体で割り当て群の許容範囲であった者は 1 か月時点で 90% (n=223)、3 か月時点は 92% (n=200) であり、アドヒアランス良好であった。

表 8：スキンケア内容のアドヒアランス関連項目

| | 全体 n=223 平均±標準偏差 | 介入群 n=111 平均±標準偏差 | 対照群 n=112 平均±標準偏差 | p-value [†] |
|------------------|---------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| 1 か月間の沐浴回数/日 | 0.90 ± 0.20 | 0.80 ± 0.22 | 0.99 ± 0.10 | <0.001 |
| 1 か月間の洗浄剤使用回数/日 | 0.72 ± 0.27 | 0.48 ± 0.12 | 0.96 ± 0.12 | <0.001 |
| 1 か月間の保湿剤塗布回数/日 | 0.80 ± 0.71 | 1.23 ± 0.68 | 0.37 ± 0.43 | <0.001 |
| 3 か月間の沐浴回数/日* | 0.91 ± 0.18 | 0.81 ± 0.22 | 0.99 ± 0.06 | <0.001 |
| 3 か月間の洗浄剤使用回数/日* | 0.76 ± 0.25 | 0.50 ± 0.09 | 0.98 ± 0.05 | <0.001 |
| 3 か月間の保湿剤塗布回数/日* | 0.87 ± 0.68 | 1.30 ± 0.67 | 0.48 ± 0.39 | <0.001 |

* 介入群 n=95, 対照群 n=105

† Student の t 検定

なお養育者の思い込みバイアスに影響すると考えられる、本来の希望群の結果について表 9 に示す。希望通りの群に割り当てられた割合は対照群の方が多かったが、これは介入群に「どちらでも良かった」割合が多かったためであり、希望ではない群に割り当てられた割合は両群で大きな違いはなかった。

表 9：割付前の希望*

| | 全体 n=202 n (%) | 介入群 n=96 n (%) | 対照群 n=106 n (%) |
|------------|-------------------|-------------------|--------------------|
| 希望通りの群だった | 105 (52.0) | 38 (39.6) | 67 (63.2) |
| 希望ではない群だった | 26 (12.9) | 14 (14.6) | 12 (11.3) |
| どちらでも良かった | 71 (35.1) | 44 (45.8) | 27 (25.5) |

* 3 か月調査の時点で、質問紙で回答を依頼した

3. 皮膚トラブルの有無

メインアウトカムである皮膚トラブル発症割合について、表 10、表 11 に示す。生後 28 日までの新生児期においては、介入群の方が有意におむつ皮膚炎を発症する割合が低かった（表 10）。生後 1 か月から 3 か月の期間においては、有意な差ではなかったものの、介入群の方がその他の部位（顔と臀部以外の体幹、四肢、首周り等）の皮膚トラブルの発症割合が低い傾向がみられた（表 11）。

表10：養育者の記録による皮膚トラブル発症割合（生後28日まで）

| | 介入群 n=111 n (%) | 対照群 n=113 n (%) | p-value [§] |
|----------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|
| おむつ皮膚炎発症*：有 | 7 (6.3) | 18 (15.9) | 0.022 |
| 顔皮膚トラブル発症†：有 | 59 (53.2) | 56 (49.6) | 0.590 |
| その他皮膚トラブル発症‡：有 | 53 (47.7) | 51 (45.1) | 0.695 |
| 全てのトラブル：無 | 36 (32.4) | 35 (31.0) | 0.814 |

* Diaper rash and erythema scoring scale 2.0 点以上を発症とした

† 顔のNSCS 5点以上を発症とした

‡ 顔と臀部以外（体幹、四肢、首周り等）のNSCS 5点以上を発症とした

§ χ^2 検定

表11：養育者の記録による皮膚トラブル発症割合（生後1か月から3か月まで）

| | 介入群 n=95 n (%) | 対照群 n=105 n (%) | p-value [§] |
|----------------|----------------------|-----------------------|----------------------|
| おむつ皮膚炎発症*：有 | 9 (9.5) | 14 (13.3) | 0.393 |
| 顔皮膚トラブル発症†：有 | 72 (75.8) | 81 (77.1) | 0.822 |
| その他皮膚トラブル発症‡：有 | 40 (42.1) | 58 (55.2) | 0.064 |
| 全てのトラブル：無 | 20 (21.1) | 15 (14.3) | 0.208 |

* Diaper rash and erythema scoring scale 2.0 点以上を発症とした

† 顔のNSCS 5点以上を発症とした

‡ 顔と臀部以外（体幹、四肢、首周り等）のNSCS 5点以上を発症とした

§ χ^2 検定

なお、生後 3 か月調査当日時点の皮膚トラブル有無に関しても、養育者の記録を基に評価した。調査日時点の 200 名（介入群 95 名、対照群 105 名）の記録では、おむつ皮膚炎有が 3 名（発症割合 1.5%）、顔の皮膚トラブル有が 47 名（発症割合 23.5%）、その他の皮膚トラブル有が 32 名（発症割合 16.0%）であった。当日の記録だけでは、生後 1 か月から 3 か月の期間の皮膚トラブル発症者の 13~32% しか把握することができなかった。

4. 皮膚バリア機能

生後 3 か月時点での皮膚バリア機能は、介入群の方が有意に顔の TEWL が低く、顔と体の角質層水分量が高いことが明らかになった（表 12）。なお、介入群内において、使用した保湿剤の種類による皮膚バリア機能の値に明らかな違いは見られなかった。

表 12：生後 3 か月時点での皮膚バリア機能

| | 介入群 n=96 平均±標準偏差 | 対照群 n=106 平均±標準偏差 | 効果量 [§] | p-value |
|-----------------------|---------------------|----------------------|------------------|-----------------------|
| TEWL*：顔 [†] | 14.69 ± 7.38 | 17.08 ± 8.26 | 0.31 | 0.033 |
| 体 [‡] | 13.24 ± 6.43 | 13.14 ± 6.60 | -0.02 | 0.915 |
| 角質層水分量：顔 [†] | 60.38 ± 13.66 | 53.52 ± 14.55 | -0.49 | 0.001 |
| 体 [‡] | 58.89 ± 12.96 | 53.02 ± 10.08 | -0.51 | <0.001 |
| pH：顔 [†] | 5.02 ± 0.37 | 4.97 ± 0.32 | -0.14 | 0.308 |
| 体 [‡] | 5.12 ± 0.36 | 5.05 ± 0.33 | -0.20 | 0.138 |
| 皮脂：顔 [†] | 15.37 ± 16.56 | 17.18 ± 20.75 | 0.10 | 0.495 |

* TransEpidermal Water Loss（経皮水分蒸散量）

† 額と頬の計測値の平均値

‡ 上腕内側と大腿内側の計測値の平均値

§ Cohen's dの効果量

|| Studentのt検定

5. サブグループ解析

サブグループ解析として、アトピー性皮膚炎家族歴の有無別に皮膚トラブルの発症

割合（表13、表14）、皮膚バリア機能の指標（表15）を比較した。

表13：アトピー性皮膚炎家族歴別の皮膚トラブル発症割合（生後28日まで）

| | アトピー性皮膚炎家族歴あり n=61 | | | | アトピー性皮膚炎家族歴なし n=162 | | | | | |
|----------------|--------------------|--------|----------|--------|----------------------|----------|--------|----------|--------|----------------------|
| | 介入群 n=35 | | 対照群 n=26 | | p-value [§] | 介入群 n=75 | | 対照群 n=87 | | p-value [§] |
| | n (%) | | n (%) | | | n (%) | | n (%) | | |
| おむつ皮膚炎発症*：有 | 3 | (8.6) | 2 | (7.7) | 0.901 | 4 | (5.3) | 16 | (18.4) | 0.012 |
| 顔皮膚トラブル発症†：有 | 17 | (48.6) | 12 | (46.2) | 0.852 | 41 | (54.7) | 44 | (50.6) | 0.603 |
| その他皮膚トラブル発症‡：有 | 15 | (42.9) | 13 | (50.0) | 0.580 | 37 | (49.3) | 38 | (43.7) | 0.472 |
| 全てのトラブル：無 | 13 | (37.1) | 7 | (26.9) | 0.400 | 23 | (30.7) | 28 | (32.2) | 0.836 |

* Diaper rash and erythema scoring scale 2.0 点以上を発症とした

† 顔のNSCS 5点以上を発症とした

‡ 顔と臀部以外（体幹、四肢、首周り等）のNSCS 5点以上を発症とした

§ χ^2 検定

表14：アトピー性皮膚炎家族歴別の皮膚トラブル発症割合（生後1か月から3か月まで）

| | アトピー性皮膚炎家族歴あり n=54 | | | | | アトピー性皮膚炎家族歴なし n=145 | | | | |
|----------------|--------------------|--------|----------|--------|----------------------|---------------------|--------|----------|--------|----------------------|
| | 介入群 n=28 | | 対照群 n=26 | | p-value [§] | 介入群 n=66 | | 対照群 n=79 | | p-value [§] |
| | n (%) | | n (%) | | | n (%) | | n (%) | | |
| おむつ皮膚炎発症*：有 | 4 | (14.3) | 2 | (7.7) | 0.441 | 5 | (7.6) | 12 | (15.2) | 0.156 |
| 顔皮膚トラブル発症†：有 | 21 | (75.0) | 21 | (80.8) | 0.610 | 50 | (75.8) | 60 | (75.9) | 0.979 |
| その他皮膚トラブル発症‡：有 | 15 | (53.6) | 18 | (69.2) | 0.238 | 24 | (36.4) | 40 | (50.6) | 0.085 |
| 全てのトラブル：無 | 5 | (17.9) | 2 | (7.7) | 0.267 | 15 | (22.7) | 13 | (16.5) | 0.341 |

* Diaper rash and erythema scoring scale 2.0 点以上を発症とした

† 顔のNSCS 5点以上を発症とした

‡ 顔と臀部以外（体幹、四肢、首周り等）のNSCS 5点以上を発症とした

§ χ^2 検定

アトピー性皮膚炎なし群においては、全体の結果と同様の結果であった。それに対して、アトピー性皮膚炎あり群では、全体の結果の異なる傾向が示された。アトピー性皮膚炎あり群では全体では統計的に有意であった生後1か月間のおむつ皮膚炎の発症割合、顔のTEWLに介入群と対照群で違いがなかった。他の項目については、効果の大きさに差はあるものの全体と同様の結果であった。

表15：アトピー性皮膚炎家族歴別の生後3か月時点での皮膚バリア機能

| | | アトピー性皮膚炎家族歴あり n=54 | | | アトピー性皮膚炎家族歴なし n=147 | | | |
|-----------|----|--------------------|---------------|------------------------------|---------------------|---------------|------------------------------|--|
| | | 介入群 n=28 | 対照群 n=26 | <i>p-value</i> ^{\$} | 介入群 n=67 | 対照群 n=80 | <i>p-value</i> ^{\$} | |
| | | 平均±標準偏差 | 平均±標準偏差 | | 平均±標準偏差 | 平均±標準偏差 | | |
| TEWL*：顔† | | 17.47 ± 9.49 | 17.20 ± 9.65 | 0.916 | 13.52 ± 6.07 | 17.04 ± 7.83 | 0.003 | |
| | 体‡ | 14.95 ± 8.67 | 13.75 ± 9.06 | 0.619 | 12.53 ± 5.19 | 12.95 ± 5.64 | 0.648 | |
| 角質層水分量：顔† | | 59.19 ± 15.12 | 52.27 ± 14.76 | 0.095 | 61.19 ± 12.92 | 53.92 ± 14.56 | 0.002 | |
| | 体‡ | 57.99 ± 13.37 | 52.28 ± 8.94 | 0.073 | 59.30 ± 12.97 | 53.26 ± 10.47 | 0.003 | |
| pH：顔† | | 5.06 ± 0.40 | 5.01 ± 0.40 | 0.605 | 5.00 ± 0.35 | 4.96 ± 0.29 | 0.450 | |
| | 体‡ | 5.21 ± 0.34 | 5.06 ± 0.35 | 0.122 | 5.08 ± 0.36 | 5.05 ± 0.33 | 0.526 | |
| 皮脂：顔† | | 18.91 ± 16.91 | 11.02 ± 13.03 | 0.060 | 14.05 ± 16.39 | 19.19 ± 22.41 | 0.111 | |

* TransEpidermal Water Loss（経皮水分蒸散量）

† 額と頬の計測値の平均値

‡ 上腕内側と大腿内側の計測値の平均値

§ Studentのt検定

6. 感度分析

対照群の保湿剤塗布の影響を検討するために、介入群と保湿剤を塗布した対照群、保湿剤を塗布していない対照群の3群比較を行った（表16~18）。介入群の方が保湿剤塗布の有無に関わらず対照群よりも、生後1か月間のおむつ皮膚炎を発症する割合が低い傾向が示された。

表16：保湿剤を塗布した対照群による皮膚トラブルへの影響（生後28日まで）

| | 介入群 n=111 n (%) | 保湿剤を塗布した 対象群§ n=31 n (%) | 保湿剤を塗布しない 対象群 n=81 n (%) | p-value ^l |
|----------------|-----------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|----------------------|
| おむつ皮膚炎発症*：有 | 7 (6.3) | 4 (12.9) | 14 (17.3) | 0.056 |
| 顔皮膚トラブル発症†：有 | 59 (53.2) | 10 (32.3) | 45 (55.6) | 0.073 |
| その他皮膚トラブル発症‡：有 | 53 (47.7) | 15 (48.4) | 35 (43.2) | 0.795 |
| 全てのトラブル：無 | 36 (32.4) | 10 (32.3) | 25 (30.9) | 0.972 |

* Diaper rash and erythema scoring scale 2.0 点以上を発症とした

† 顔のNSCS 5点以上を発症とした

‡ 顔と臀部以外（体幹、四肢、首周り等）のNSCS 5点以上を発症とした

§ 生後28日までの平均保湿剤塗布回数が1日あたり0.7回以上の対照群

l χ^2 検定

表17：保湿剤を塗布した対照群による皮膚トラブルへの影響（生後1か月から3か月まで）

| | 介入群 n=95 n (%) | 保湿剤を塗布した 対象群§ n=35 n (%) | 保湿剤を塗布しない 対象群 n=70 n (%) | p-value ^l |
|----------------|----------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|----------------------|
| おむつ皮膚炎発症*：有 | 9 (9.5) | 4 (11.4) | 10 (14.3) | 0.632 |
| 顔皮膚トラブル発症†：有 | 72 (75.8) | 26 (74.3) | 55 (78.6) | 0.865 |
| その他皮膚トラブル発症‡：有 | 40 (42.1) | 21 (60.0) | 37 (52.9) | 0.141 |
| 全てのトラブル：無 | 20 (21.1) | 5 (14.3) | 10 (14.3) | 0.453 |

* Diaper rash and erythema scoring scale 2.0 点以上を発症とした

† 顔のNSCS 5点以上を発症とした

‡ 顔と臀部以外（体幹、四肢、首周り等）のNSCS 5点以上を発症とした

§ 生後3か月までの平均保湿剤塗布回数が1日あたり0.7回以上の対照群

l χ^2 検定

生後3か月時点の皮膚バリア機能については、顔と体のTEWL・角質層水分量に3群間で有意な差が見られた。

ボンフェローニ調整を行った多重比較では、介入群の方が保湿剤を塗布した対照群より顔のTEWLが低く($p=0.009$)、顔・体とも介入群の方が保湿剤を塗布しない対照群よりも角質層水分量が高かった($p<0.001$, $p=0.001$)。また、保湿剤を塗布しない対照群の方が保湿剤を塗布した対照群よりも体のTEWLが低かった($p=0.017$)。

表18：保湿剤を塗布した対照群による皮膚バリア機能への影響

| | 介入群 n=96 平均値±標準偏差 | 保湿剤を塗布した 対象群 [§] n=36 平均値±標準偏差 | 保湿剤を塗布しない 対象群 n=70 平均値±標準偏差 | p-value |
|-----------------------|-------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------|
| TEWL*：顔 [†] | 14.69 ± 7.38 | 18.88 ± 9.83 | 16.15 ± 7.23 | 0.024 |
| 体 [‡] | 13.24 ± 6.43 | 15.73 ± 8.96 | 11.81 ± 4.51 | 0.013 |
| 角質層水分量：顔 [†] | 60.38 ± 13.66 | 56.90 ± 16.09 | 51.78 ± 13.48 | 0.001 |
| 体 [‡] | 58.89 ± 12.96 | 53.18 ± 11.98 | 52.94 ± 9.05 | 0.002 |
| pH：顔 [†] | 5.02 ± 0.37 | 5.07 ± 0.37 | 4.92 ± 0.28 | 0.466 |
| 体 [‡] | 5.12 ± 0.36 | 5.10 ± 0.37 | 5.02 ± 0.31 | 0.068 |
| 皮脂：顔 [†] | 15.37 ± 16.56 | 19.82 ± 25.14 | 15.83 ± 18.15 | 0.181 |

* TransEpidermal Water Loss（経皮水分蒸散量）

† 額と頬の計測値の平均値

‡ 上腕内側と大腿内側の計測値の平均値

§ 生後3か月までの平均保湿剤塗布回数が1日あたり0.7回以上の対照群

|| 一元配置分散分析

考察

1. 本研究の発見

本研究は日本におけるアジア人新生児を対象とした上で「沐浴頻度を2日に1回とし保湿剤を毎日塗布する」保湿ケア群では、毎日沐浴を行う通常ケア群と比較して、生後1か月までのおむつ皮膚炎発症割合が低く、皮膚バリア機能に関しては生後3か月時点での顔の TEWL が低く、顔と体の角質層水分量が高いことを明らかにした。

2. 研究方法・結果の妥当性

2-1. 対象者の妥当性

本研究の対象集団は2014年の日本の全国データである出生体重3000g、母親の年齢31.7歳と同様の傾向を持っており(39)、母の年齢や児の出生状況について、全国平均に近い集団であったと考える。その上で、アトピー性皮膚炎の家族歴有無に関わらずに多くの新生児を対象としている。そのため、本研究結果は日本における多くの新生児のスキンケアの根拠として参考にできるものであると考える。

2-2. アウトカムの妥当性

本研究では、皮膚トラブルの有無について、臀部、顔、その他（体幹・四肢）についてそれぞれ既存の尺度を参考に、連続的なアウトカムとした初めての研究である。皮膚の状態は毎日変化するため、皮膚トラブルの評価は調査日のみでは不十分である。

本研究でも、生後 3 か月の調査日時点にのみ皮膚トラブルを評価していた場合では、今回把握できた皮膚トラブルの 13~32% しか把握することが出来なかった。皮膚トラブルの予防について検討するためには、対象期間内の皮膚トラブルを出来得る限り把握する必要がある。しかし、皮膚トラブルの評価を研究者や医療専門職が毎日行うことは現実的に難しいため、養育者による評価が重要になる。そのため、養育者による連続的な皮膚トラブルの評価を行った本研究は、今後新生児・乳児の皮膚トラブル評価方法を検討するための一助となる。

ただし顔・体の評価の参考とした NSCS は新生児集中治療室 (Neonatal Intensive Care Unit) に入院中の新生児を対象に作成され、発疹と乾燥、皮膚剥離を評価項目としている(35)。発疹については養育者と小児科専門医の評価は中程度の一致であり、乾燥や項目に含まれなかった発赤等の症状について、今回の評価方法では適切に評価できなかった可能性がある。特に、首周囲の汗疹は、新生児期に多い症状だが、発赤が中心で湿疹や乾燥としては症状が現れない場合がある。その場合、皮膚トラブルはあったが、皮膚状態の記録上は発疹・乾燥・皮膚剥離とも「無」になってしまうという訴えが調査中に聞かれた。今後、発赤の有無を含め、より適切な皮膚トラブル症状の評価項目を検討する必要がある。

本研究で計測したベースライン（生後 4 日目）時点の皮膚バリア機能は、同じ計測機器で計測した健康なコーカサス人新生児を対象とした研究における生後 2 日目の TEWL（約 7~9 g/m²/h）(17, 27)、角質層水分量（約 20-30 台）(17, 27)、生後 2 日目

~4 日目の皮膚 pH (5 後半~6 前半) (15, 27)、また日本人新生児を対象とした研究における生後 5 日目の角質層水分量 (約 30 台) (40)、生後 1 週間以内の皮膚 pH (平均 5.6) (16)と同様の値を示した。そのため、本研究の計測値は妥当であると考ええる。

また、介入群・対照群とも日本人を対象として生後早期から 3 か月にかけて TEWL が上昇するとした Kikuchi らのデータ (計測機器は異なるが、開放式チャンパーの計測機器を用いて生後早期に約 2~8 g/m²/h、生後 3 か月に約 15~32 g/m²/h) と同様の結果が得られた(28)。そのため、想定通りアジア人ではコーカサス人と人種または環境の違いから、皮膚バリア機能が異なる推移をたどる可能性が示唆された。

2-3. 介入内容の妥当性

本研究では、沐浴頻度を減らすことと保湿剤を塗布することを合わせて保湿ケアと定義し、さらに沐浴頻度を減らす代わりに洗淨剤の使用頻度を減らすことでも可能としたため、沐浴頻度減少と保湿剤塗布、また洗淨剤の使用頻度減少の、どの効果が大きかったのかを明らかにすることは難しい。本研究では介入群の保湿剤塗布について 1 日 1 回以上、可能であれば 1 日 2~3 回塗布するよう説明した。介入群の 1 日の平均保湿剤塗布回数は対照群と比較して約 3 倍多く行われており、介入群の洗淨剤の 1 日平均使用回数は対照群の 0.5 倍と本来想定していた通りの介入ができていた。その一方で沐浴自体の頻度は 0.8 倍と、沐浴頻度減少の程度が想定していたよりも小さかった。そのため、本研究において沐浴頻度を減らしたことの効果は、洗淨剤の使用頻度

を減らす介入や保湿剤を塗布する介入よりも影響が小さかった可能性がある。

しかし、沐浴頻度や洗浄剤の使用頻度をどの程度減らすことと保湿剤をどの程度塗布することが同等の保湿ケアとなるかは明らかではなく、相互作用が存在する可能性もあり得る。部位や皮膚バリア機能の違いによって、沐浴頻度そのものを減らした方が良い場合と、洗浄剤の使用頻度を減らすだけでも効果が期待できる可能性もありうる。今後、個別性に合わせたスキンケアを検討するために、どの介入にどの程度の効果があるのか、効果の大きさについても検討していく必要がある。

2-4. サブグループ解析による妥当性の検討

サブグループ解析の結果、アトピー性皮膚炎家族歴がない群では本研究全体の結果と同様の傾向が示された。またアトピー性皮膚炎家族歴がある場合にも、生後 1-3 か月の身体の皮膚トラブル発症割合、顔と体の角質層水分量については、効果が小さくなるものの保湿ケアによる効果が一定程度あると考える。その一方で、生後 1 か月間のオムツ皮膚炎発症割合、顔の TEWL については全体の結果と異なり介入群と対照群で違いがなかった。

以上より、本研究における保湿ケアは、アトピー性皮膚炎の家族歴がなく皮膚バリア機能に対する遺伝的な要因の影響が小さいと考えられる場合には、バリア機能を補い、環境等による刺激から皮膚を保護するという効果が期待できる。しかし、アトピー性皮膚炎の家族歴がある場合のように、遺伝的な要因で皮膚バリア機能が低い可能

性が考えられる児に対しては(16, 34)、本研究の保湿ケアでは効果が十分ではなく、より効果の高いスキンケアについて今後検討していく必要があることが示唆された。

3. 本研究の新規性

本研究の新規性として、日常の保湿ケアによる皮膚トラブルへの効果を検討したこと、保湿ケアによる皮膚バリア機能への効果を検討したこと、皮膚バリア機能と皮膚トラブルの有無を同時に検討したこと 3 点が挙げられる。

3-1. 日常の保湿ケアによる皮膚トラブルへの効果

新規性について第 1 に、本研究は保湿ケアによる皮膚トラブルへの影響を明らかにした初めての研究である。

生後 1 か月間のおむつ皮膚炎発症割合は介入群で有意に少なかった。先行研究では、おむつ部位は大腿と比較して TEWL が高いとされている(27)。おむつ部位は角質層に水分を保持しにくい傾向にあることに加え、排泄物が付着し、頻回に清拭をするため、他の部位に比べて刺激が多い(41)。そのため、保湿ケアによって水分保持能を補い、刺激から皮膚を保護するという効果が表れやすかった可能性がある。

しかし、生後 1 か月から 3 か月の期間ではおむつ皮膚炎の発症割合に明らかな違いはなかった。これは、排便回数が多い時期である生後 1 か月間と比べて、生後 1 か月以降は排便回数が減り、刺激が減ったためと考える。生後 1 か月を過ぎることで皮膚

バリア機能が両群ともに成熟に近づき、加えておむつ皮膚炎に最も大きな影響を与える(41)、排便回数が減ることによって介入群の方が対照群よりも皮膚バリア機能が良い状態であっても、実際の皮膚トラブル発症への影響は小さくなった可能性が考えられる。

なお、排便回数はおむつ皮膚炎への影響が大きいですが、介入群・対照群で平均排便回数に有意な違いはなく、本研究結果の解釈には影響しないと考える。

また、生後1か月から3か月の期間における、体の皮膚トラブルは介入群で少ない傾向がみられた。角質層水分量は生後2~3か月をピークとしてその後低下すると言われており(7)、乾燥しやすくなる時期である。外出する機会が増える児も多く、自宅屋内でほとんどの時間を過ごす生後1か月までと比較し、外気の乾燥等による刺激を受けやすくなる。そのため生後1か月以内と比較し乾燥や刺激を防ぐ保湿ケアの効果が表れやすく、皮膚トラブルが少ない傾向がみられた可能性がある。

なお保湿剤塗布による有害事象として、接触皮膚炎が考えられる。本研究では、接触皮膚炎の診断は困難であったため、他の皮膚トラブルと合わせた形で検討を行った。本研究では両群で皮膚トラブルに違いはみられないか、介入群の方が少なかったため、接触皮膚炎のリスクよりも、保湿ケアによるトラブル予防の効果の方が高かったと考える。

3-2. 保湿ケアによる皮膚バリア機能への効果

新規性として第2に、新生児・乳児期の日常の保湿ケアによる皮膚バリア機能への

効果を明らかにした最大級の無作為化比較対照試験であることが挙げられる。各群 100 名程度という十分なサンプルサイズを有することができた本研究は、洗浄剤を用いた沐浴とお湯のみの沐浴による TEWL への影響を検討した Lavender らの研究(26)に次いで大規模な研究である。十分なサンプルサイズで、アトピー性皮膚炎の家族歴を問わずにアジア人新生児を対象とした点が本研究の強みである。その上で、沐浴頻度を減らし保湿剤塗布を行うことが、TEWL と角質層水分量を指標とした皮膚バリア機能を良好に保つことを明らかにできた最初の研究であるということができる。

本研究では、継続した保湿ケアの実施によって、生後 3 か月時点での角質層の水分保持能が高くなり、外気へ露出している部分である顔の皮膚の TEWL を低く抑えることが明らかになった。これは、仮説通り保湿ケアが、新生児の未成熟な皮膚バリア機能を補い、皮膚のバリア機能が良い状態を保つことができたことを示唆している。

日本では、清潔ケアは皮膚のトラブル予防の基本であると言われている(2)。加えて、日本では成人も毎日入浴を行う習慣があり、毎日沐浴を行うことの抵抗感が少ない。しかし、ドイツでの先行研究では頻回の沐浴が皮膚を乾燥させることが示唆されており(20)、本研究の結果からも、清潔ケアを重視し沐浴を毎日行うことは同時に保湿を阻害しており、生後 3 か月での角質層水分量や TEWL を指標とした際の皮膚バリア機能、特に水分保持能を低下させる可能性が示唆された。

また、日本では毎日洗浄剤で沐浴し毎日保湿剤を塗布することがエキスパートオピニオンとして推奨されている(25)。しかし本研究では、毎日洗浄剤で沐浴し毎日保湿

した対照群は、介入群よりも皮膚バリア機能が良いとは言えなかった。さらには、対照群内では保湿剤を塗布した方が、体の TEWL が高く、皮膚バリア機能が悪い結果となっている。対照群内で保湿剤を塗布するか否かについては無作為割付を行っていないため、乾燥や発疹等の問題が発生したために保湿剤塗布を行うというバイアスがかかっている可能性があり、本研究結果からその効果を明らかにすることは難しい。

しかし沐浴頻度を減らした本研究における保湿ケアが、エキスパートオピニオンで推奨されている毎日洗浄し毎日保湿剤を塗布するケア(25)よりも保湿効果が高く、皮膚バリア機能に良い影響を与える可能性は示されたと考える。これは沐浴によって皮膚の乾燥が促進されたとした先行研究と同様の結果であり(20)、頻回の沐浴が保湿を阻害する可能性を示唆したものとする。

ただし、本研究では、皮膚 pH と皮脂量については保湿ケアによる差は見られなかった。先行研究においても、保湿剤（クリーム）の塗布によって皮膚 pH と皮脂量に差は見られない(17)。

皮膚 pH は皮膚表面の皮脂が常在菌によって代謝されることで pH4.5~6.0 の弱酸性を保っており、この皮膚の弱酸性を保つ力は緩衝作用と呼ばれている(10)。水分喪失防止の機能は介入群で高いことが示唆されたにも関わらず、皮膚 pH については明らかな違いがみられなかった理由として、介入群の保湿ケアプロトコールに幅を持たせたことの影響や、保湿剤の影響が考えられる。2 日に 1 回の沐浴に抵抗感が強い対象者では、洗浄剤の使用は減らしたものの毎日沐浴を行ったため、対照群と同程度常在

菌が定着しにくく、緩衝作用が働きにくいという影響を与え、介入群と対照群で差が見られなかった可能性がある。また、新生児・乳児期は緩衝作用が十分に機能しないために、保湿剤の pH が皮膚より高い場合、保湿剤を塗布することで pH が高くなった可能性がある。緩衝作用についてはこれまでに多くの研究があるが(10)、そのほとんどは成人での研究であり、常在菌が未定着である新生児において沐浴頻度による緩衝作用への影響や、緩衝作用が十分機能しない状態での保湿剤塗布による影響は明らかではない。今後、水分保持能以外の、感染防御機構や免疫機能という面で皮膚バリア機能を補う方法について検討していく必要がある。

皮脂量についても、保湿ケアによる差は見られなかった。その理由として、生後 3 か月児の皮脂量計測が困難であり、変動係数が大きく、正確な値が計測できていない可能性が考えられる。生後 3 か月調査は、計測室の環境に馴化させるため 5 分以上安静にしてからの計測としたが、皮脂量は計測順序としては 3 番目であり、計測時に対象児が覚醒していることが多かった。そのため安静にしている状態で額や頬に計測機器を 10 秒間連続して接触させることが困難であった。先行研究でも皮脂量は計測値の幅が大きく(17)、同様に困難であった可能性が考えられる。そのため、今後より短時間で精度良く計測する方法について検討していく必要がある。

3-3. 皮膚バリア機能と皮膚トラブルの関連

新規性の 3 点目として、皮膚バリア機能と皮膚トラブル発症の有無を同時に検討し

たことが挙げられる。同時に検討したことで、皮膚バリア機能と皮膚トラブル発症には関連があるものの、刺激による皮膚トラブル発症については皮膚バリア機能の指標だけでは捉えきれないことが示唆された。

本研究では、介入群の方が顔の角質層水分量が高く、TEWL が低かったにもかかわらず、顔の皮膚トラブル発症割合には違いがみられなかった。この理由として、介入群・対照群ともに顔に関しては洗浄剤を使用しなかった人が半数以上存在したことが影響している可能性がある。新生児期の顔の皮膚トラブルとしては、皮脂分泌による皮膚に対する刺激の影響が大きいことが考えられる(2)。本研究でも、額は皮脂の分泌量が全身の他の部位よりも多かった。どちらの群にも、沐浴時の顔の洗浄には洗浄剤を使用するよう説明したが、対象施設の沐浴指導において顔は洗浄剤を使わなくて良いと指導されていたため、顔に洗浄剤を使用しなかった人が多かったと考える。そのため、保湿ケアによって皮膚バリア機能が良い状態が保たれていても、十分に除去されなかった皮脂が強い刺激となり皮膚トラブルにつながった可能性もある。しかし、介入群の方が皮膚トラブル発症後に改善しやすく、生後 3 か月調査時点での TEWL は低くなった可能性がある。

また、皮脂による刺激の少ない体（体幹・四肢）については、角質層水分量が高いことと、皮膚トラブルが少ない傾向が一致した。そのため、生後 3 か月時点での皮膚バリア機能と、それまでの期間の皮膚トラブル発症有無には関連があるものの、皮膚トラブルの発症には刺激等の影響も検討する必要があると考える。つまり、皮膚トラ

ブルの予防について検討するためには、皮膚バリア機能のみをアウトカムとするのでは不十分であり、皮膚トラブル発症についても検討する必要があることが示唆された。

以上より、皮脂の多い額においては、保湿ケアに加えて皮脂の刺激を除去するために、洗浄剤による洗顔等の清潔ケアの方法を検討することも重要である可能性がある。また皮膚トラブル予防について検討するためには、皮膚バリア機能の指標のみをアウトカムとすることでは不十分であり、皮膚トラブル発症有無についても検討する必要があると考える。

4. 本研究の限界

本研究には皮膚バリア機能と皮膚トラブル評価の盲検化が不十分であること、一施設での調査であること、スキンケアの内容が一定でないことの4つの限界がある。

まず1点目として、測定者の盲検化ができていない。養育者自身が保湿ケアを行うデザイン上、養育者の盲検化は困難だったが、測定者に関しては盲検化が望ましい。しかし、研究実現性の問題から、研究者自身が割付された内容の説明から追跡調査での計測まで行わざるを得なかったことが、介入群に有利なバイアスとして働いた可能性がある。ただし、メインアウトカムである皮膚バリア機能の計測はプロトコールに則って行い、結果はデジタル数字での表示であったため、研究者の思い込みバイアスは最小限に抑えられたと考える。

2点目として、皮膚トラブルの有無に関して、評価を行った養育者の盲検化ができ

ていないことである。そのため、養育者が望ましいと考えるケアに思い込みバイアスが働いた可能性がある。ただし、養育者にとって望ましいスキンケアが対照群である場合も多く、それぞれの群で割り当てが希望通りでない割合はほぼ同数であった。また、皮膚トラブルの有無を記録するのではなく、発疹や乾燥といった項目の記録を依頼し、点数化して皮膚トラブル評価に用いた。そのため、必ずしも価値観による評価のずれは、必ずしも介入群のトラブルを少なく評価するバイアスとしては働いていないと考える。また過大評価・過小評価があり得ること、介入群では沐浴を行わない日に皮膚の観察時間が短くなった可能性があることも限界である。

3 点目として、本研究は一地域一施設での調査であることが挙げられる。日本の環境における調査を行ったことが本研究の新規性の一つではあるが、日本国内でも地域による気候の違いは大きい。そのため、日本全国で本研究結果を一般化できるかは明らかでない。しかし、東京は日本の中でも気温や湿度に極端に特徴のある地域ではなく、日本全体でのスキンケアを考える上で参考になると考える。また、調査対象施設は新生児のスキンケアに関する特別な指導・ケアは行っておらず、日本の一般的な教科書や育児書に則ったケアを行っていた。そのため、対照群は一般的な日本での通常ケアを行う群として適していたと考える。

4 点目として、各群のスキンケア内容が完全に一定とは言えないことである。日本では伝統的に「毎日の沐浴」が推奨されていることもあり(2, 32)、2 日に 1 回の沐浴に対しては強い抵抗感をもつ養育者が多くいることが推測された。そのため、参加へ

の抵抗感を減らすために、2日に1回の沐浴に抵抗がある場合は、2日に1回洗淨剤を用いた沐浴、残り1日はお湯だけで短時間の沐浴を行うことでも可能というプロトコールとした。介入内容に差が生じることになってしまったが、調査対象施設での受け入れの際や本研究のリクルートの場面において、洗淨剤が使えなくても毎日沐浴しても良いのならば受け入れられるとの発言が多く聞かれた。そのため、介入群の保湿ケアのプロトコールに幅を持たせることは、出来得る限り広い対象者に参加してもらうために、必要な方法であった。

また、対照群では保湿剤塗布を行わないことが研究デザイン上は望ましかったが、倫理的な配慮から困難であり、保湿剤の塗布は養育者の判断にゆだねる形とした。対照群の中にも保湿ケアを行った者が一定数おり、その影響は小さくない。また、本調査実施中の2014年10月に Horimukai らによる保湿剤塗布がアトピー性皮膚炎のリスクを下げるという研究成果(16)が一般向けのニュースでも報道され、対照群の保湿剤塗布率が上昇した。これは乾燥しやすい秋・冬の季節であったことが理由である可能性もあるが、理由に関わらず、対照群における高い保湿剤塗布率は本研究の結果に影響を与えた可能性がある。

しかし、介入群のプロトコールに幅を持たせたことや、保湿剤を塗布した対照群が存在することによる影響は、介入群と対照群の違いを小さくし、介入群に効果が表れにくくなるため、介入群で一部の皮膚トラブル発症割合が低く、生後3か月時点での皮膚バリア機能が高いことは明らかであると言える。感度分析においても、

介入群の方が、皮膚バリア機能が高い傾向は変わらなかった。そのため、スキンケア内容が一定ではないことは、本研究結果の解釈には大きな影響は与えないと考える。

5. 本研究の意義

本研究は、新生児期から生後3か月までの保湿ケアによって、成熟途上である生後1か月間のおむつ皮膚炎発症割合が低く、生後3か月時点でのTEWL・角質層水分量を指標とした皮膚バリア機能が高いことを示した。本研究はスキンケア指導における根拠として、アジア人新生児の生後3か月間という中期的な効果を示した初めての論文である。この結果から、新生児の多くが経験する皮膚トラブルに、一部の部位ではあるが有効な予防策を提示することができた。また欧米での先行研究(20)と同様、日本で慣習的に行われている毎日の沐浴には皮膚バリア機能の面では利点がなかったことから、欧米のガイドライン(7, 18, 19)が日本でも適用可能である可能性があることを示した。

新生児期のスキンケアは、これまで根拠が明確ではなかった。本研究は、出産後入院中の沐浴指導や、新生児訪問・1か月健診での養育者からの相談に対して、根拠に基づいたスキンケア指導を行うための一助となると考える。

6. 今後の発展の方向性

今後の発展の方向性としては、対象者の拡大と長期的なアレルギー疾患への効果、

個別のスキンケア効果の検討の3点があると考ええる。

まず、対象者の拡大である。本研究では35週以下の早産児を含めた加療を必要とする新生児は対象となっていない。未熟性が高いと考えられる早産児や、保育器内での管理や医療機器の装着が必要となる児は、本研究対象者となった新生児より皮膚トラブルのリスクが高いと考えられる。そのため、リスクの高い児のスキンケアについても検討を行う必要がある。また、本研究は1地域1施設を対象としているため、国内各地での多地域研究や、同じ地域での異なる人種の新生児を対象とすることで、日本のデータが、ドイツやイギリス人新生児のデータと異なる皮膚バリア機能の推移をたどる要因を明らかにすることができる。その結果、より個別性のあるスキンケアを行うための研究につなげることができる。その際には、本研究の限界である測定者の盲検化を行える体制を整えることと、養育者による皮膚状態記録項目について発赤の評価を含める等、より適切な項目を検討した上で行う必要がある。

次に、長期的なアレルギー疾患への効果も踏まえた上で、新生児・乳児期のスキンケアの根拠とする必要がある。本研究では生後3か月間時点での保湿ケアの皮膚に対する効果を検討したが、二重抗原曝露仮説(4)を念頭におけば、より長期的なアレルギー疾患への効果の検討が期待される。Horimurai らは、アトピー性皮膚炎家族歴を持つ児を対象に、新生児・乳児期の保湿剤塗布により経皮感作を防ぐことで、生後8か月時点でのアトピー性皮膚炎の発症リスクが減少すること、同時に皮膚トラブルが多かった児は卵白アレルギーの発症リスクが高くなることを示している(16)。そのため、

離乳食開始前という抗原の経皮感作に重要な時期に行った今回の保湿ケアと、1年後、2年後のアトピー性皮膚炎やアレルギー疾患に関連があるのかを検討し、アトピー性皮膚炎家族歴を持たない児も含めた対象での二重抗原曝露仮説の検証を行う必要がある。

さらに、将来的には個別性に合わせたオーダーメイドの適切なスキンケアを指導できるようになることが期待される。そのため、出生季節、出生時の児体重、在胎週数、性別やアトピー性皮膚炎の家族歴等の要因や、さらには生後早期時点での個別の皮膚バリア機能に合わせた効果的なスキンケアを明らかにしていく必要がある。そのため、今後は様々な要因や生後早期の皮膚バリア機能によってグループ分けした上で、各群における効果の大きさを明らかにすることを含め、個別性に合わせたスキンケアの効果を検討していく必要がある。

結論

本研究は日本においてアジア人新生児を対象に、沐浴頻度を2日に1回とし保湿剤を毎日塗布するという保湿ケア群では、毎日沐浴を行う通常ケア群と比較して、皮膚トラブル発症割合が低いという仮説と、生後3か月時点での皮膚バリア機能を検討した。その結果、生後1か月間のおむつ皮膚炎発症割合が低く、生後3か月時点での顔のTEWLが低く、顔と体の角質層水分量が高いことが明らかになった。これまで、新生児のスキンケアについて日本における研究は少なく(16, 24)、沐浴頻度を減らすことについては日本へ適用できるのか疑問視されていた(29)。本研究の結果は、出産後の産科での指導や新生児訪問、小児科健診時の「どのようなスキンケアを行うことで、児の皮膚を良い状態に保つことができるのか」という養育者からの相談に対して、保湿ケアによって皮膚バリア機能が良好に保たれるという根拠として用いることができる。

今後、測定者を盲検化し、皮膚トラブルに関する評価についてはより妥当性の高い方法を検討した上で、早産児等の皮膚トラブルリスクの高い児や、多地域、多人種へ対象者を広げて、本研究結果を検討していく必要がある。さらに、生後3か月以降の皮膚状態やアレルギーの発症についても検討を行うことで、より長期的な視点で、適切なスキンケアについて検討していく。最終的にはオーダーメイドのスキンケア指導につなげることができるような、個別性に合わせたスキンケア効果の検討も必要である。

謝辞

負担の小さくない本研究に出産直後からご協力いただいた対象者とそのご家族、忙しい勤務の中で温かくご協力くださった対象施設産婦人科病棟及び小児科外来のスタッフの皆様に厚く御礼申し上げます。

研究全般について多くのご指導・ご助言いただいた春名めぐみ准教授、母性看護学・助産学分野の教室員の皆様に心より御礼申し上げます。

また、介入内容についてアドバイスをいただいた佐々木りか子先生、皮膚トラブルの評価における養育者の評価との妥当性を検討するためにご協力いただいた小島令嗣先生、研究実施・論文執筆のモチベーション維持など多くの力添えをくださった阪井万裕さん、芦田沙矢香さんはじめ多くの研究仲間の皆様に深く感謝申し上げます。

最後に、大学院への進学、研究実施をいつも変わらず応援してくれた夫と両親に心より感謝の意を表します。

本研究は、第 44 回三菱財団社会福祉助成「生後早期からの皮膚バリア機能に合わせたスキンケアによる乳幼児の皮膚トラブル予防の効果検証」（研究代表者：米澤かおり）と平成 25~27 年度の東京大学博士課程研究遂行協力制度による資金援助を得て行いました。

引用文献

- 1 Kogure K, Haruna M, Matsuzaki M et al. The incidence of and risk factor for skin problems among Japanese infants during the first month of life. The 16th EAFONS (East Asian Forum of Nursing Scholars): 382; 2013. (会議録)
- 2 馬場直子. 乳幼児のスキンケア. *Derma* 210: 1–7; 2013.
- 3 谷口由枝. 新生児の疼痛のメカニズム. *周産期医学* 38: 557–562; 2008.
- 4 Lack G. Epidemiologic risks for food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 121: 1331–1336; 2008.
- 5 島田三恵子, 杉本充弘, 縣俊彦 et al. 産後 1 か月間の母子の心配事と子育て支援のニーズおよび育児環境に関する全国調査. *小児保健研究* 65: 752–762; 2006.
- 6 Chiou YB, Blume-Peytavi U. Stratum corneum maturation. A review of neonatal skin function. *Skin Pharmacol Physiol* 17: 57–66; 2004.
- 7 Blume-Peytavi U, Hauser M, Stamatas GN et al. Skin care practices for newborns and infants: review of the clinical evidence for best practices. *Pediatr Dermatol* 29: 1–14; 2012.
- 8 Garcia Bartels N, Mleczko A, Schink T et al. Influence of bathing or washing on skin barrier function in newborns during the first four weeks of life. *Skin Pharmacol Physiol* 22: 248–257; 2009.

- 9 Verdier-Sevrain S, Bonte, F. Skin hydration: a review on its molecular mechanisms. *J Cosmet Dermatol* 6: 75–82; 2007.
- 10 Rippke F, Schreiner V, Schwanitz HJ. The acidic milieu of the horny layer: new findings on the physiology and pathophysiology of skin pH. *Am J Clin Dermatol* 3: 261–272; 2002.
- 11 Ali SM, Yosipovitch G. Skin pH: from basic science to basic skin care. *Acta Derm Venereol* 93: 261–267; 2013.
- 12 Lawrence A. Schachneronald C. Hansen et al. *Pediatric Dermatology* 3rd ed. 12–13; 2003.
- 13 Yosipovitch G, Maayan-Metzger A, Merlob P et al. Skin barrier properties in different body areas in neonates. *Pediatrics* 106: 105–108; 2000.
- 14 Visscher MO, Chatterjee R, Munson KA et al. Changes in diapered and nondiapered infant skin over the first month of life. *Pediatr Dermatol*. 17: 45–51; 2000.
- 15 Hoeger PH, Enzmann CC. Skin physiology of the neonate and young infant: a prospective study of functional skin parameters during early infancy. *Pediatr Dermatol* 19: 256–262; 2002.
- 16 Horimukai K, Morita K, Narita M et al. Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 134: 824–830; 2014.

- 17 Garcia Bartels N, Scheufele R, Prosch F et al. Effect of standardized skin care regimens on neonatal skin barrier function in different body areas. *Pediatr Dermatol* 27: 1–8; 2010.
- 18 Blume-Peytavi U, Cork MJ, Faergemann J et al. Bathing and cleansing in newborns from day 1 to first year of life: recommendations from a European round table meeting. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 23: 751–759; 2009.
- 19 Association of women's health, obstetric and neonatal nurses. Neonatal skin care (Third Edition). 12–19; 2013.
- 20 Visscher MO, Chatterjee R, Ebel JP et al. Biomedical assessment and instrumental evaluation of healthy infant skin. *Pediatr Dermatol* 19: 473–481; 2002.
- 21 Quinn D, Newton N, Piecuch R. Effect of less frequent bathing on premature infant skin. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 34: 741–746; 2005.
- 22 Lane AT, Drost SS. Effects of repeated application of emollient cream to premature neonates' skin. *Pediatrics*. 92: 415–419; 1993.
- 23 日本未熟児新生児学会医療提供体制検討委員会. 正期産新生児の望ましい診療・ケア. 日本未熟児新生児学会雑誌 24: 419–441; 2012.
- 24 佐藤嘉純, 渡邊美和, 田中聖子 et al. 乳幼児の皮膚とスキンケア. 日本小児皮膚科学会雑誌 27: 189–194; 2008.
- 25 山本一哉監修. 赤ちゃんの肌トラブルを防ぐ本. 22–26; 2008.

- 26 Lavender T, Bedwell C, Roberts SA et al. Randomized, controlled trial evaluating a baby wash product on skin barrier function in healthy, term neonates. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 42: 203–214; 2013.
- 27 Garcia Bartels N, Massoudy L, Scheufele R et al. Standardized diaper care regimen: a prospective, randomized pilot study on skin barrier function and epidermal IL-1 α in newborns. *Pediatr Dermatol.* 29: 270–276; 2012.
- 28 Kikuchi K, Kobayashi H, O'goshi K et al. Impairment of skin barrier function is not inherent in atopic dermatitis patients: a prospective study conducted in newborns. *Pediatr Dermatol* 23: 109–113; 2006.
- 29 山崎紀江. 皮膚ケアの基本 米国の新生児スキンケアのガイドラインより. *日本新生児看護学会誌* 15: 29; 2009. (会議録)
- 30 Muizzuddin N, Hellemans L, Van Overloop L et al. Structural and functional differences in barrier properties of African American, Caucasian and East Asian skin. *J Dermatol Sci* 59: 123–128; 2010.
- 31 Singh B, Maibach H. Climate and skin function: an overview. *Skin Res Technol.* 19: 207–212; 2013.
- 32 東京市役所. 育児読本. 91–94; 1939.
- 33 Yonezawa K, Haruna M, Shiraishi M et al. Relationship Between Skin Barrier Function in Early Neonates and Diaper Dermatitis During the First Month of Life: A Prospective

- Observational Study. *Pediatr Dermatol* 31: 692–697; 2014.
- 34 Simpson EL, Berry TM, Brown PA et al. A pilot study of emollient therapy for the primary prevention of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 63: 587–593; 2010.
- 35 Lund CH, Osborne JW. Validity and reliability of the neonatal skin condition score. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 33: 320–327; 2004.
- 36 Ludriksone L, Garcia Bartels N, Kanti V et al. Skin barrier function in infancy: a systematic review. *Arch Dermatol Res* 306: 591–599; 2014.
- 37 Kottner J, Ludriksone L, Garcia Bartels N et al. Do repeated skin barrier measurements influence each other's results? An explorative study. *Skin Pharmacol Physiol* 27: 90–96; 2014.
- 38 Odio MR, O'Connor RJ, Sarbaugh F, et al. Continuous topical administration of a petrolatum formulation by a novel disposable diaper. 2. Effect on skin condition. *Dermatology* 200: 238–243; 2000.
- 39 厚生労働省人口動態調査：出生 2014 年確定数,
<http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?lid=000001137964> (Accessed 2015/11/11)
- 40 青山千晶, 草川効, 細谷亮太 et al. 新生児皮膚における水分・皮脂量の実際. *日本小児皮膚科学会雑誌* 25: 175–179; 2006.
- 41 Humphrey S, Bergman JN, Au S. Practical management strategies for diaper dermatitis. *Skin Therapy Lett* 11: 1–6; 2006.