

I-1 乳幼児のぜん息ハイリスク群を対象とした診査、介入による事業展開の重点化に関する研究

代表者：森川昭廣

【研究内容1】

I-1-(1) リスクファクターの検出とスクリーニングに関する検討

1. 研究従事者

○森川 昭廣(群馬大学小児生体防御学) 小山 洋(群馬大学生態情報学)
高橋 豊(幌南病院小児科) 望月 博之(群馬大学小児生体防御学)
荒川 浩一(群馬大学小児生体防御学)

2. 平成15年度の研究目的

小児のアレルギー疾患は、その 60-70%が、乳幼児期に発症することが知られているが、近年、日本を含む世界各国において、気管支喘息、特に小児の患者の増加、低年齢化が報告されている。小児の喘息発症の増加の原因のひとつに、気道感染の影響、大気汚染の進行、生活環境におけるアレルゲン量の増加やアレルゲンに対する生体の反応性の亢進が考えられている。一方、これまでの報告から、喘息発症の機序には、前述の後天的因子だけでなく、先天的因子の関与も推測されている。アトピー性皮膚炎や乳児湿疹が小児の喘息発症のリスクファクターと考えられ、双生児での検討等からも喘息発症には遺伝傾向が認められることが報告されている。

このような小児の喘息発症に関するリスクファクターは多岐に及び、相互に複雑に影響しあうことが考えられる。このため、乳幼児期に小児の喘息が発症する因子を明らかにすることは重要であり、喘息の発症が推測される児や、喘息の重症化が推測されるハイリスクの乳幼児に対して、早期介入を行うことにより、喘息発症の阻止や予後の改善を図ることは有意義である。乳幼児期の喘息発症に関するリスクファクターの検出、解明を行いつつ、健康診査事業に係るスクリーニングの時期、基準等に関する知見の充実を図ることを計画した。

3. 平成15年度の研究の対象及び方法

本研究は乳幼児の喘息のハイリスク群に対し、健康診査事業及び保健指導等の介入によって喘息発症の阻止や予後改善を展開することを目的としており、その計画を具体化するため、気道感染等に関する喘息発症因子の検討、急性細気管支炎から喘息への移行過程や移行させる因子の解明、喘息発症後の経過と環境要因やケア方法との関連、アトピー性皮

膚炎患者における喘息の発症頻度とその予防策についての検討を行うこととした。本年度の計画は具体的には、以下のごとくである。

(1) 乳幼児期の気管支喘息の発症のリスクファクターの検出するにあたり、群馬大学近隣の群馬県 H 村の平成 15 年度就学予定の全小児の保護者に喘息、アレルギーに関する講習を開き、ATS-DLD 方式をもとにしたアンケートを行う。喘鳴の既往者には、さらに詳細な問診を行う。また、末梢血好酸球数、総 IgE 値、主要アレルゲンの RAST 値測定などの血清学的検査、オートスパイロメーターによる肺機能検査、メサコリン吸入試験による気道過敏性測定の希望について、全員に質問し、賛同者全員に各種検査を行う。(群馬大学小児科 望月博之)

(2) 産婦人科医院において分娩する母親からインフォームドコンセントを拾得し、その後、詳細な家族歴や分娩歴を聴取する。出生後より退院するまでの約 5 日間、ASA-M1 による皮膚表面水分量、角質厚を経時的に測定する。さらに、1 カ月検診で来院した児に対しても同様に測定する。まず、15 年度では、出生から生後 1 カ月までの皮膚バリア機能の発達について検討する。(群馬大学小児科 荒川浩一)

(3) 乳幼児期において、ウイルス感染により喘鳴を呈する児は多いが、ウイルス感染の喘息発症における役割は不明な点が多いため、その解明の検討として、RS ウイルス感染症により入院した児の急性期と回復期の尿中ロイコトリエン E4 を測定し、その病態における喘息の発症、悪化について検討する。(幌南病院小児科 高橋 豊)

(4) ATS-DLD 呼吸器症状標準質問項目に新たに小児の生活環境に関する質問項目を付け加えた新質問調査票を県保健予防課から保健所を通じて、県下 69 市町村において実施する。1 才 6 ヶ月検診および 3 才児検診の全受診者を調査対象とする。その際、有症状の児童およびその親に対して本研究の主旨を説明し理解・協力を得てさらに治療法ごとの予後を明らかにする追跡調査研究の対象者として登録していただくとともに、アレルギーに関するパンフレットをもとに保健指導を行い、予後を観察調査する。(群馬大学公衆衛生学科 小山 洋)

(5) 乳幼児期の喘息の発症、悪化における Evidence Based なリスクファクターの解析として、各分野の 7 名の専門家を指名した。これまでの喘息の発症因子、悪化因子、疫学的検討に関する専門誌の報告を中心に、喘息発症、悪化のリスクファクターの検出を分担して行なうことを計画した。(群馬大学小児科 森川昭廣)

4. 平成 15 年度の研究成果

乳幼児期の気管支喘息発症のリスクファクターを検出するにあたり、群馬大学近隣の群馬県 H 村の平成 16 年度就学予定の全小児の保護者に喘息、アレルギーに関する講習を開き、

ATS-DLD 方式をもとにしたアンケートを行った。現在まで、回収率は約 60%である。また、気道過敏性の検査希望者は例年より多く 25 名で、全員にメサコリン吸入試験を施行した。喘鳴の既往者には詳細な問診を行い、末梢血好酸球数、総 IgE 値、主要アレルゲンの RAST 値測定などの血清学的検査を行なうが、本年度から、これまでの第 5 期公健協会委託業務、小課題「気管支喘息悪化要因としての感染因子と感染時の保健指導に関する研究」の検討の延長として、平成 12-14 年度に行なったアンケートから、平成 12 年度のアンケートの結果をもとに、本年度からの予後調査も計画している。(群馬大学小児科 望月博之)

(2)産婦人科医院における全新生児の皮膚バリア機能の発達について検討を開始した。すなわち、産婦人科医院において分娩する母親から詳細な家族歴や分娩歴を聴取し、出生から生後 1 カ月までの皮膚バリア機能の発達について検討した。皮膚バリア機能は、年齢的な変化を示すことが明かとなった(群馬大学小児科 荒川浩一)

(3)RS ウイルス感染症により入院した児と喘息の発症の検討を開始した。本年度は、RS ウイルス感染症により入院した児の急性期と回復期の尿中ロイコトリエン E4 の測定を行ない、喘鳴と尿中ロイコトリエン E4 の関連につき、検討を進めた(幌南病院小児科 高橋豊)

(4)ATS-DLD 呼吸器症状標準質問項目に新たに小児の生活環境に関する質問項目を付け加えた新質問調査票を県保健予防課から保健所を通じて、県下 69 市町村において実施することを計画した。1 才 6 ヶ月検診および 3 才児検診の全受診者を調査対象とし、その際、有症状の児童およびその親に対して本研究の主旨を説明し、理解・協力を得て、さらに治療ごとの予後を明らかにする追跡調査研究の対象者として登録していただくとともに、アレルギーに関するパンフレットをもとに保健指導を行い、予後を観察調査することを進めた(群馬大学公衆衛生学科 小山 洋)

(5) 本年度は、乳幼児期の喘息の発症、悪化における Evidence Based なリスクファクターの解析として、各分野の 7 名の専門家に、これまでの喘息の発症、悪化因子に関する専門誌の報告を中心に、喘息発症、悪化のリスクファクターの検出を分担して行ない、さらにそれらを総合し、Evidence based なリスクファクターの検出、解明を行なうことを計画した。すなわち、第 1 班(喘息の発症因子についての検討)、第 2 班(喘息の悪化因子についての検討)、第 3 班(疫学からの喘息の発症、悪化因子の検討)とし、(1)各班で、テーマ別に、基礎、臨床における各々 100 編程の新しい論文を選択した。(2)各人がさらに選択、精読し、班としてのレポートを作成した。(3)さらに、乳幼児期の喘息の発症、悪化の Evidence Based なリスクファクターの解析として総括し、レポートにまとめることを、本年 1 月、第一回検討会にて決定し、以後、重要論文を選出する作業を行なった。(群馬大学小児科 森川昭廣)

5. 考察

これまでの報告によれば、乳児期のウイルス感染による気道炎症は、喘息発症のトリガーとして重要である。乳幼児期に細気管支炎に罹患した児は肺機能の低下や呼吸抵抗の増大、気道過敏性の増悪が認められるが、さらに細気管支炎罹患後、喘鳴が持続し喘息に移行するとの報告もある。さらに、喘息の発症に関わる危険因子として、大気汚染、室内汚染、受動喫煙、食事などの寄与因子が考えられている。一方、喘息に家族集積性が認められることは以前から知られており、双子例の検討があるように、先天的な因子の関与も大きいと考えられている。近年、遺伝子学的な検討からも、アトピーに関連する遺伝子の解析も相次いで報告されている。このように、乳児期の喘息発症には、外因性のリスクファクターのほか、アトピー素因などの内因性のリスクファクターが加わると考えられ、その機序は極めて複雑であると言わざるをえない。

本研究では、特に乳幼児の喘息の発症、増悪に注目しており、プロスペクティブスタディーを基本とすることや地域を限定すること、検討のアプローチに気道過敏性などの客観的評価をおくことにより、これまでの内外の報告とは別の視点からの新しい検討が可能である。また、ハイリスク児を限定し、喘息の指導、治療における早期介入がどのような有効性を示すかについての研究は前例をみないため、貴重な検討であると思われる。本年度に得られた結果から、感染などの外因性のリスクファクターやアトピー素因などの内因性のリスクファクターと小児の喘息の発症の関連について、少しずつではあるが解明に向け、検討を進めていきたい。

6. 次年度以降の計画

(1)-(4)の各研究につき、症例数、また実験対象を増やし、検討を重ねていく。また、各研究で得られた結果、サンプルや資料の解析を行う。(5)の研究では、結果を班単位で統合し、さらに、乳幼児期の喘息の発症、悪化の Evidence Based なリスクファクターの解析として総括し、レポートにまとめることとする。これらの検討から得られた知見をもとに、乳幼児、小児の喘息の保健指導に関するマニュアルの作成や医療従事者や地域保健従事者に対する指導用に役立つ方策を提案する。

7. 社会的貢献

(1)、乳幼児期における気道感染等の喘息発症、増悪に関する環境因子、遺伝因子の解明が進行する、(2)、アトピー性皮膚炎などから喘息に移行する児について、成育環境における特異性の解明が進行する、(3)、(1)及び(2)の結果を踏まえた健康診査事業に係るスクリーニングの時期、基準等に関する知見の充実や、喘息を発症した児に対する保健指

導についてのマニュアル作成が可能になる、(4)、(3)による保健指導の実施による喘息の発症、増悪に対する抑制効果を明確にできる、(5)、これらにより、現在、増加し続けている乳幼児における喘息発症の阻止、軽症化、寛解促進が可能であり、健康的な生活を送る小児の増加、小児期の喘息死の減少だけでなく、成人に持ち越す症例が減少することから、医療費の軽減も期待されると思われる。

【研究内容 2】

1－1－(2) 予防と介入の効果に関する検討

1. 研究従事者

○森永 謙二(大阪府立成人病センター) 新平 鎮博(大阪市立大学)
福田 雅一(堺市保健所) 前野 敏也(堺市北保健センター)
西牧 謙吾(国立特殊教育研究所) 木村 佳代(大阪市立大学)

2. 平成15年度の研究目的

他の先進諸国同様に、我が国においても小児期のぜん息発症が増加しており、乳幼児から発症し、学童などぜん息で療養する子どもたちが増えている。その理由には、様々な要因があり、環境要因やアレルギー・食生活も関与していると考えられる。その中で、主なアレルゲンとしては、ダニ(チリダニ系)である。

そこで、本研究では、乳幼児を対象にした「ぜん息発症予防の介入効果」に関する前向きのコホート調査を行う。後向きコホート調査の結果より、幼児期を対象にして、ぜん息発症の特異性が高くなるスクリーニング項目を用い、ダニ低減化などの保健指導による介入で、ぜん息発症の予防に関する検討を行う。

具体的には、1歳6か月児健診で、ぜん息発症リスクが高い「気道過敏な状態を疑う」項目でスクリーニングを行い、ダニアレルゲン低減化(掃除など)および室内環境調整と食生活指導などの保健指導による積極的な介入を行う。同時に、ダニ測定システムを用いた評価と、1年後および2年後に、ぜん息発症による予防効果を明らかにする。

3. 平成15年度の研究の対象及び方法

今年度は、予防の介入効果に関する前向きコホート調査の実施に関する検討を行う。

- (1) 実施計画のプランニング
- (2) ダニ測定システムの開発
- (3) 実施マニュアルの策定
- (4) 使用するパンフレットの検討
- (5) 実施する自治体と綿密な打ち合わせ

研究の対象について

大阪府堺市における1歳6か月児健診受診予定者、約7700人

研究の方法について

スクリーニングされた対象児を2群にわけ、従来の介入と積極的介入を行い、1年後

および2年後にぜん息発症の有無について追跡を行う。なお、2年後は3歳児健診であるので、今回スクリーニングされなかった群についてもぜん息発症の追跡を行う予定である。積極的介入については、1歳6か月児健診と同日にアレルギー予防教室を行い、特に室内環境(温度と湿度のコントロール、受動喫煙を減少)の調整とダニアレルゲン低減方法を指導し、あわせて、アレルギーを予防する食生活指導(最近の食生活で過剰となる n-6 系脂肪酸を減らし、n-3 系脂肪酸を増やすこと野菜の積極的摂取の勧奨など)を行う。

また、ダニの環境測定として今期に開発した粘着テープによるダニ測定システムを導入し、追跡時の評価を行う。

4. 平成15年度の研究成果

今年度は、実施計画およびマニュアル、パンフレットを策定した。また、ダニ測定キットを開発した。

(1)実施計画

アレルギー・ぜん息問診票の送付(1歳6か月児健診対象児)

対象；大阪府堺市における1歳6か月児健診受診者(平成16年4月より平成17年3月生まれの児)約7700人を対象とする。この対象のうち、スクリーニング項目により「ぜん息発症のハイリスク群(約18.5%)」をコホート調査の対象とする。スクリーニングの内容については、第5期の研究成果をもとに項目を選択した。

スクリーニングおよび評価用の「アレルギー・ぜん息問診票」について

内容は、アレルギー素因および環境要因に関する内容(A4裏表1枚)

スクリーニング項目は「気道過敏状態を疑う内容」3項目と「ぜん息性疾患」有無

ぜん息予防教室

集団指導(グループワーク)

環境整備および食事指導

今回作成したパンフレットを用いて保健指導を行う

※コントロール群は従来の保健指導と従来の教室に案内する

喘息に関する個別相談

ダニ測定キットの配布

予防教室の人員の確保とコンセンサス

担当医による差をなくすためにできるだけ少人数の専門医を確保

(2)実施マニュアル

実施自治体と綿密な打ち合わせにより実施のためのマニュアルを策定した。

(3)使用するパンフレット(環境整備と食事指導)作成

喘息の原因～気道が過敏な状態とアレルゲンとしてのダニ

ダニ対策の実際～布団のダニ除去

室内環境～換気、湿気と温度のコントロール、喫煙の注意

食事の内容の説明

5. 考察

ぜん息発症の予測については、乳児期の湿疹・家族歴を用いた方法では、感度は高いが特異性が低いとされている。実際に乳児健診受診者の60～70%がスクリーニングされ、アトピー対策の指導が中心となることも多い。また、アレルゲンである食物除去によりアトピー性皮膚炎の改善は期待できるが、気道の症状(喘鳴やぜん息発症など)改善に関する疫学的な研究は少ない。また、幼児期にスクリーニングおよび気道症状を改善するための介入内容、とくに、ダニアレルゲン対策が必要とされている。

今回、幼児期のスクリーニング項目については、昨年度までの研究(後ろ向きコホート調査)結果により明らかとなった、気道過敏の状態を疑う項目を使用した。また、ぜん息発症のアレルゲンであるダニ減少をさせるための指導などを介入に関する内容とした。このことで、予防に関する具体的な方法が明らかになると考えられる。

6. 次年度以降の計画

次年度以降、予防に関する実際の効果についてデータ集積と検討を行っていく。

次年度は、実際のスクリーニングとぜん息の予防教室事業が、実施計画およびマニュアルにより運営される。また、同時に、アレルギー・ぜん息の問診票により環境に関する調査データの解析を行う。この時に、レジストリーを行うハイリスク群のダニ環境の測定データとも比較検討を行う予定である。

予防に関する結果は、次々年度における追跡調査により明らかとなる。この年度ではダニ測定および問診を再度行い、環境の変化などと、実際のぜん息発症に関する追跡を行う予定である。

7. 社会的貢献

今回の調査研究では、幼児期にスクリーニングを行い、喘息発症予防を目的として、ダニアレルゲン対策や環境調整・食生活指導などを実際に行うための健診事業のモデルとなるだけでなく、予防に関する効果が明らかとなる。つまり、ぜん息に関する健診のスクリーニング項目および時期が明らかとなり、どのような介入内容および評価システムを導入すべきかが明らかとなる。このことは、ぜん息発症の予防を行っていく上で、非常に重要な社会的貢献を行えると考えられる。