

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

代表者：森川昭廣

【研究課題全体の目的、構成】

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、前方視的検討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異なる視点からの検討を進めている。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も前例をみないため、保健指導に導かれる結果が期待される。本年度は、昨年度に得られた結果、準備をもとに、感染などの外因性の危険因子やアトピー素因などの内因性の危険因子と、小児の喘息発症との関連について、さらなる検討を進めた。

【研究項目1】

小課題 - 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

班長	森川昭廣（群馬大学大学院医学系研究科小児生体防御学）
班員	荒川浩一（群馬大学大学院医学系研究科小児生体防御学）
	小山 洋（群馬大学大学院医学系研究科環境医療社会学）
	高橋 豊（国家公務員共済組合連合会幌南病院小児科）
	望月博之（群馬大学大学院医学系研究科小児生体防御学）
研究協力	村松礼子（群馬大学大学院医学系研究科小児生体防御学）
	杉山幹雄（群馬大学大学院医学系研究科小児生体防御学）
	徳山研一（群馬大学大学院医学系研究科小児生体防御学）
	土橋邦生（群馬大学大学院医学系研究科病態制御内科学）

（敬称略 アイウエオ順）

2. 平成16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る。このため、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、さらには保健指導のためのマ

ニュアル作成を図ることを計画した。

3. 平成16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を検出するにあたり、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、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取得し、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。(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、その解明の検討を行う。RSV感染症により入院した児のその後の喘鳴性疾患の有無についてアンケート調査を行い、種々の項目の中から喘鳴反復と関係する危険因子を明らかにすることを計画した。(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、群馬県下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するとともに、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い、本年度中に各班での総括を行うことを計画した。(群馬大学小児科 森川昭廣)

4. これまでに得られた研究成果

(1)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。この結果、喘鳴の認められた小児は約 20%、その中で喘息と考えられる小児は約 10%であった。さらに、希望者全員に肺機能検査やメサコリン吸入試験を施行し、喘鳴のみの群と喘息群の肺機能による相違につき検討したが、両者間に相違は認められなかった。(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 ウイルス感染症患者の尿中 LTE4 値は急性期には対照に比し有意に高値を示し、また回復期には減少傾向を認めた。尿中 LTE4 値は喘鳴の有無で有意差を認めず、またアレルギーの家族歴、喘鳴の既往、アトピー性皮膚炎の有無、末梢好酸球数、総 IgE 値および特異 IgE 値の異常の有無でも有意差を認めなかった。(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もらうこととした。さらに、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)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、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。各人がさらに選択、精読し、班としてのレポートを作成している。(群馬大学小児科 森川昭廣)

5 . 平成 1 6 年度の研究成果

(1) 群馬県 H 村の平成 16 年度就学予定の全小児における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を行った。すなわち、群馬県 H 村の平成 17 年度就学予定の全小児の保護者に ATS-DLD 方式をもとにしたアンケートを行い、全員に採血を施行し、血清学的検査に備えた。アンケートの結果、喘息の有症率は例年と同程度の 11.7%であった。さらに、これまでの気道過敏性の測定結果と環境の関連について検討を加えた。気道過敏性が認められる児は全体の 16%以上であると推測された。本年度から、平成 12-16 年度に行った肺機能検査の被検者から、室内、外の環境汚染に関する調査も開始している。(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) 喘鳴性疾患罹患についてアンケート調査をした。退院後に喘鳴を呈したことがあったと答えたのは 68 例(64.2%)、無しは 41 例(37.6%)であった。この 1 年間で喘息ないしは喘息性気管支炎の診断で治療を受けたか否かの設問には 32 例(29.4%)が受けたと答え、77 例(70.6%)が否と答えた。喘鳴の既往、家庭内での喫煙者の存在がそれぞれ odds ratio 3.3 と 3.0 で有意であった。アレルギーの家族歴に関しては、父の家族歴のみが odds ratio 5.3 と有意であった。年齢、性、年長の兄弟の有無、動物飼育の有無とは、有意な関連はなかった。(幌南病院小児科 高橋 豊)

(4) 昨年に引き続き、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もらうこととした。さらに、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) 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 名の専門家を指命、3 つの班に別れて、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った。本年度は、重要と思われる論文のリストアップを完了し、各班において、それらのサマリーが作成された。今後、これらの資料をもとに、冊子を作成する予定である。(群馬大学小児科 森川昭廣)

6. 考察

これまでに、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ことが報告されている。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、これまでの検討をもとに、乳幼児の喘息の発症、増悪に関し、先天的と後天的、双方のリスクファクターに注目し、プロスペクティブスタディーを基本とすること、対象、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を計画した。本年度は、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の検討が進んだこと、大規模な疫学調査が開始され、順調に進んでいること、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の総括化が完了したことなど、当初の計画が確実に進められている。本研究では、来年度を含む3年間の総合的なデータの総括により、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予定である。

7. 今後の計画

本研究における(1)-(3)の各研究では、症例数、対象を増やし、検討を重ねていく。さらに、各研究で得られたデータや資料の解析を行う。(4)の検討では、乳幼児におけるぜん息発作を有する児の頻度、危険因子の実態調査をまとめ、データの解析を行う。(5)の研究では、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を総括し、冊子を作成する。

以上の検討をまとめ、乳幼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に役立つ方策を提案する。

8. 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。

【研究項目 2】

小課題 - 1 - (2) 予防と保健指導の効果に関する検討 (代表者 : 新平鎮博)

1 . 研究従事者 (印は研究リーダー)

新平 鎮博 (大阪市立大学大学院)	木村 佳代 (大阪市立大学大学院)
福田 雅一 (堺市保健所)	前野 敏也 (堺市北保健センター)
吉田 政弘 (いきもの研究社)	森永 謙二 (産業医学総合研究所)

2 . 平成 1 6 年度の研究目的

近年、我が国においては、他の先進諸国同様に小児期の喘息発症が増加し、低年齢化している。小児期の喘息は、乳幼児に初発することが多く、3歳児で約6割、6歳児までに約9割が発症し、その後、一部寛解するが、学校保健統計でも、喘息で治療・療養している学童の頻度は年々増加している。小児期発症の喘息が増加している理由には、アレルギーの関与以外に、感染症、食生活、その他の環境要因など様々な要因が考えられるが、その相互作用を含めて、今なお不明な点が多い。

喘息発症に関与する要因の中で、アレルゲンの低減化と食生活指導、室内環境の改善については、保健指導できる可能性がある。そこで、本研究では、乳幼児を対象にした「喘息発症予防の保健指導効果」に関する前向きのコホート調査を行い、喘息発症予防を目的として各自治体が行っているアレルギー・喘息予防教室に資することを目的とする。なお、わが国では「喘息の治療ガイドライン」が策定され、より効果的な医療が行われているが、本研究では、保健的な喘息発症予防について検討を行うことを目的とする。

なお、平成 13 ~ 15 年度の本研究委託報告書で得られた後向きコホート調査の結果より、スクリーニングの時期は 4 か月より 10 か月から 18 か月の間が望ましいと考えられたので、本研究では、母子保健法に基づく 1 歳 6 か月児健診の受診児を対象とすることと、喘息発症リスクが高い「気道が過敏な状態を疑う」気道症状の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)および室内環境整備と食生活指導などの積極的な保健指導を行う。その後、喘息発症について追跡調査を行うことで、喘息発症予防効果について明らかにする。

3. 平成16年度の研究の対象及び方法

今回の調査研究の対象は、大阪府S市において平成16年4月から平成17年3月に実施される1歳6か月児健診の対象児約7,800人(平成15年度実績)、平成14年9月~平成15年8月の出生児である。

健診受診前に、アレルギー・喘息に関する質問票(追加)を同封し、気道の症状(喘鳴や続く咳)や喘息の診断の有無の項目によって、喘息発症のリスク児をスクリーニングする。スクリーニングされた児に対して、積極的介入群(第1子中心)と通常介入群(第2子以降中心)に分ける。前者「積極的介入群」に対しては、健診と同日に開催されているアレルギー・喘息予防教室(喘息発症予防に関するパンフレットを使用)、後者は従来通り後日開催されるアレルギー予防教室に案内をする。両者とも、気道の症状と原因、アレルギー・マーチに関する簡単なパンフレットを渡し、喘息の最も多いアレルゲンであるダニの測定キットを渡し、家庭でダニ採取後、郵送にて回収する。

喘息発症のリスクに関する項目は、「かぜをひくとゼーゼー、ヒューヒューする」「かぜをひかない時でもゼーゼー、ヒューヒューする」「2週間以上の咳がある」「喘息または機関自然と診断」の4つの項目で、一つでも「はい」の項目があるとスクリーニングされる。また、質問票には、喘息発症に関連する要因として、喘息及びアレルギーの家族歴、気道にかんする感染症の有無(細気管支炎、マイコプラズマ肺炎、気管支炎、肺炎などの)についての項目と、アレルギー・喘息予防教室で指導する内容として、家庭内環境に関わるペットの有無や喫煙の有無、エアコンなどの使用の有無などの項目、環境汚染との関係では前面道路が幹線道路(トラック、バスがよく通る道)かどうかの項目、ダニに関係すると考えられる掃除や布団干しなどの項目、過去のアレルギー予防教室参加の有無やアレルギー検査などの項目、集団生活の有無などの項目がある。

ダニ測定は、粘着シートによりダニを採取して顕微鏡で検査する方法を用いた。測定場所としては、子どもの寝具3カ所と子どもが生活する床1カ所を指定し、残り2カ所は自由とした。

アレルギー・喘息予防教室では、質問票に基づきながら、ダニ軽減のための対策、室内環境汚染の防止、食生活の改善などを保健指導を行った。

4. これまでに得られた研究成果

喘息発症には、喘息などアレルギーの家族歴(素因)をベースに、気道感染症による引き金、ダニなどのアレルゲン暴露、その他の環境的要因(大気汚染と室内環境汚染)が絡んでいると推測されている。しかしながら、喘息が発症する原因や機構については明白ではなく、発症予

防についての知見は少ない。感染が関係することから医療的な予防としては感染症対策が重要であるが、一方で、喘息児を対象にした研究によりダニアレルギー（約9割でダニのRAST陽性）が関与することから、ダニ軽減化対策は有用な保健指導であり、また、食生活指導も大事な保健指導であるといえる。

また、本研究の基礎となる平成13～15年の本委託研究の後ろ向きのコホート調査結果から、疫学的に、喘息発症のハイリスク要因である気道症状によるスクリーニングの実施時期は幼児期に実施することが望ましいと結論づけられたので、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た保健対策として、ダニ軽減化による暴露を減らすことが有用であると予想できた。しかしながら、その保健指導内容の妥当性とその効果を評価することと、その評価指標を策定するためには、前向きコホート調査が必要である。昨年度の研究では、家庭のダニ測定法について検討を行い、粘着シートを用いた半定量的な評価方法を検討した。

以上の成果などに基づいて、昨年度、前向きのコホート調査の研究実施計画を策定した。その計画により、昨年度は、1歳6か月児健診におけるスクリーニングの基準と関係する要因の検討、家庭におけるダニの測定、保健指導内容の検討などを行った。

5．平成16年度の研究成果

今年の研究では、平成16年4月～平成16年12月の1才6か月健診の受診対象児は5,850人（年度途中集計で最終約7,700人）で、記載不備なアンケートをのぞき、5,353人分の「アレルギー・喘息の質問票」が回収できた（回収率91.5%）。以下、特に断らない限り、回収できた5,353人を母数とした。

1）スクリーニングによる結果

今回策定した質問票（喘鳴や咳などの気道症状および喘息既往などの内容）によりスクリーニングされた「リスク群」は1,921人（35.9%）である。最も頻度の高いスクリーニング項目は「かぜの時の喘鳴」1,665（31.1%）であり、それ以外の項目では「非かぜの喘鳴」199人（3.7%）、「2週間以上の咳（1回）」502人（9.4%）、「同（2回以上）」264人（4.9%）、「喘息の診断」272人（4.7%）であった。

スクリーニング項目間については相互に関連性も認めしたが、単独回答のみの群として、気道症状として出現しやすい「かぜをひいた時の喘鳴」972人（18.2%）、「2週間以上の続く咳」223人（4.2%）、「喘息の診断」7人（0.1%）であった。全ての項目で「はい」であったのは35人（0.7%）であり、「かぜをひいた時の喘鳴」と「2週間以上の続く咳」325（6.1%）、「かぜをひいた時の喘鳴」と「喘息の診断」108人（2.0%）などであった。

次に、今回の基準でスクリーニングされた「リスク群」と非リスク群の間で、質問票の項目の中で、関連する項目（性別、家族歴、湿疹の既往、気道の感染症の有無など）について、そ

れぞれ 二乗検定により検討した(表)。

表. リスク群と非リスク群による各要因の比較

	リスク群 (1921 人)	非リスク群 (3432)	p 値
第 1 子の割合	910 人 (47.4%)	1,775 人 (51.7%)	0.001309
男児の比率	1,123 人 (58.5%)	1,656 人 (48.3%)	0.000000
家族歴 (大人の喘息)	267 人 (13.9%)	322 人 (9.4%)	0.000000
家族歴 (子供の喘息)	435 人 (22.6%)	544 人 (15.9%)	0.000000
家族歴 (アレルギー)	1,049 人 (54.6%)	1,654 人 (48.2%)	0.000022
湿疹、アトピーの既往	693 人 (36.1%)	1,025 人 (29.9%)	0.000002
湿疹の継続	264 人 (13.7%)	369 人 (10.8%)	0.000101
呼吸器系感染症の既往	707 人 (36.8%)	228 人 (6.6%)	0.000000
幹線道路に面する	507 人 (26.4%)	801 人 (23.3%)	0.015381
喫煙 (家族)	1,222 人 (63.6%)	2,107 人 (61.4%)	0.104321
喫煙 (父)	999 人 (52.0%)	1,780 人 (51.9%)	0.303391
喫煙 (母)	403 人 (21.0%)	537 人 (15.6%)	0.000001
ペット	279 人 (14.5%)	472 人 (13.8%)	0.419166
エアコン・除湿器	1,476 人 (76.8%)	2,581 人 (75.2%)	0.216202
加湿器	1,005 人 (52.3%)	1,685 人 (49.1%)	0.021578
空気清浄機	625 人 (32.5%)	1,026 人 (29.9%)	0.020885
カビ発生	172 人 (9.0%)	207 人 (6.0%)	0.000059
アレルギー予防教室	357 人 (18.6%)	464 人 (13.5%)	0.000001
除去食の経験	183 人 (9.5%)	243 人 (7.1%)	0.630348
環境整備の経験	302 人 (15.7%)	377 人 (11.0%)	0.181432
アレルギー検査	520 人 (27.1%)	553 人 (16.1%)	0.000000
アレルギー検査陽性	278 人 (14.5%)	318 人 (9.3%)	0.000000
保育所・園	657 人 (34.2%)	546 人 (15.9%)	0.000000

(%) 内は、両群の母数 (リスク群 1,921 人、非リスク群 3,432 人) に対する頻度
p 値は、各項目ごとに無記入を除き、二乗検定による有意水準

リスク群と非リスク群で、有意差 ($p < 0.05$) のあった項目の中で (表参照) 素因に関係するものは、男児の比率が高いこと、喘息の家族歴を有することなどであり、環境的要因に関係するものでは、呼吸器系疾患の既往があること、母親の喫煙あり、保育所などの集団生活の経験などであった。また、リスク群では、乳児期にアレルギー予防教室を受講しており、除去食および環境整備の経験も高い傾向を示した。アレルギー検査の実施率と陽性であった率は高い (ただし、検査をした中での比較では有意な差はない)。

2) 前向きコホート調査を行う2群の比較

上記でスクリーニングされた児 1,921 人のうち、当日のアレルギー・喘息予防教室に参加した児 (積極的保健指導群) 817 人とパンフレットのみによる説明を受けた児 883 人 (通常保健指導群) について比較検討を行った。積極的保健指導群は第1子中心であるので、通常保健指導群に比べると、保育所などの集団生活の頻度は高いが呼吸器系感染症の既往や喘息の診断の率は低い。その他、アレルギー素因などでは、両群に有意な差はなかった。なお、最終的な検討ではさらに分類が必要であるといえる。

なお、リスク群としてスクリーニングされたが、教室を希望しなかった児は 221 人であり、スクリーニング項目で「2週間以上の咳」のみの回答者が多かった。

3) ダニ検査の結果

スクリーニングによるリスク群に対するダニ検査キット配布総数は、平成 16 年 4 ~ 12 月健診対象のうち 1,700 人で、平成 17 年 1 月末現在の回収数は 653 人 (回収率 38.4%) であった。ダニ測定部位別のダニ陽性は、強陽性 (換算値 40 匹 / m^2 以上) と陽性 (換算値 20 匹 / m^2) をあわせて、寝具 118 人 (18.1%)、床 78 人 (11.9%)、その他 23 人 (3.5%) であり、いずれかの部位で一つでも陽性であるのは 180 人 (27.6%) であった。なお、ダニの生息は季節により影響されるので、回収月別に見ると、ダニが陽性であった率は、4 月 28.9%、5 月 18.3%、6 月 28.3%、7 月 21.7%、8 月 43.9%、9 月 52.2%、10 月 22.1%、11 月 25.3%、12 月 11.6%、1 月 6.3% と、夏 ~ 秋の陽性率が高かった。

ダニ陽性群と陰性群の比較では、素因および環境的要因など、いずれも有意な差は得られなかった。また、掃除の回数については陰性群で多いが (有意水準 $p = 0.042369$)、掃除の平均的な時間、布団干し、布団の掃除機かけの回数とは有意な差は得られなかった。

6. 考察

喘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 (喘鳴や喘息発症など) の改善効果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保健指導内容、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、一昨年度までの研究(後ろ向きコホート調査)結果により明らかとなった気道症状の項目を使用した。また、喘息発症のアレルゲンであるダニ減少をさせるための保健指導など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。

本研究の目的とする保健指導による予防効果については、今後の追跡による検討で明らかとなるが、いくつかの点で、知見を得た。まず、ダニ生息の季節的な変動が明らかとなり、ダニ感作についての検討を行う場合には注意を要することが明らかとなった。また、今回のスクリーニング項目によるリスク児は、気道感染症の既往が有意に高く、保育所などの集団生活とも関連を認めており、感染症の影響についても他の研究とあわせて検討が必要となる。また、室内環境汚染の一つである母親の喫煙については強い関連性を認めており、また、環境的要因として幹線道路との関係も有意な差があり、気道の直接刺激についても検討が重要となる。

このように、アレルギー家族歴(喘息を含む)からみた素因、環境的要因として室内及び道路などとの関係、そこに、感染症の影響を考慮した喘息発症を検討することで、発症に関わる要因とリスクが検討できる。その上で、アレルギー感作を減らし、食生活および室内環境改善などの保健指導が、予防にどのように関与するかの検討を今後行う必要がある。

7. 今後の計画

幼児期におけるスクリーニングと、健診と同時実施のアレルギー・喘息予防教室で初回の介入を行った。これらの集団を対象として、喘息発症による最初の評価を平成18年度の3歳児健診にて行う。

今回の検討で、気道症状から見たリスク要因が明らかとなったので、それに対する保健指導の検討が必要となる。また、今回の保健指導群については、効果的な保健指導とするために、3歳児健診で追跡・評価するまでに、再度、保健指導することが望ましいと考える。通常の健診ではないので、その保健指導の方法について効果的な方法の検討が重要である。また、前向きコホート調査の評価を3歳児健診で行うにあたり、今回の成果により再度、詳細な質問票の検討が必要である。

なお、次期の研究は、今回の成果と結果をふまえて、再度、保健指導と評価方法についての検討が課題となる。

8. 社会的貢献

自治体で行っている喘息予防教室におけるスクリーニング項目と保健指導についての検討を行っており、予防効果を明らかにすることで、喘息発症のリスクを減らすことができる。予防対策を考えると、素因や環境要因などは別途の課題であるとして、医療的な予防として感染症対策、保健的な予防として今回実施しているダニアレルゲンの軽減化による暴露の減少や生活指導などが効果として期待できる。

喘息の治療を必要とする子どもを減らすことができれば、医療費削減効果や子どもたちのQOL向上に結びつく可能性があり、社会的貢献度は高いといえる。

【研究課題全体の総括】

本研究では、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いるが、その計画を具体化するため、総合的に研究を進めている。本年度は、昨年度に打ち出した計画に沿い、進めることができたと思われる。

これまでの膨大な報告から、喘息の発症、増悪因子として、アレルゲン、呼吸器感染、大気・室内汚染物質、受動喫煙などが指摘されている。呼吸器感染では、成人、小児ともに喘息の悪化を引き起こすが、乳児期の呼吸器系感染ではRSウイルスが最も重要と考えられる。乳児の細気管支炎の80%はRSウイルスによって引き起こされ、乳児期のRSウイルス感染症の約半数は喘鳴をきたすことが知られているため、RSウイルスに感染した児と喘息の発症機序の検討は重要である。本研究の(3)で進めている検討は、この点に注目して進められている。

しかし、発症因子としてのRSVウイルス感染は諸説があり、SteinらによるRSウイルスによる下気道感染を経験した児の追跡調査では、RSウイルス感染時の喘鳴は一過性であり、喘息発症には関与しないと結論されている。これは、乳幼児期の喘鳴性疾患と喘息を区別することの困難を示しているが、喘息の発症を抑制するためには、この相違についての検討が必要である。本研究の(1)で進めている検討では、この点についての知見が得られると思われる。

最近話題になっている hygiene hypothesis (衛生仮説) は、環境衛生が良好な地域では、Th1 反応の活性化が乏しいためサイトカインのバランスが破綻して、アレルギー疾患が増加するという仮説である。しかし、最近の報告から、アレルギー疾患の増加が、単純な Th1/Th2 バランスの異常のみでは説明が付かず、それ以外の免疫調節機構の異常が原因であることが示唆されている。本研究の(2)、(3)、(4)、(6)で進めている検討から、この点についての新しい解釈が得られることが期待できる。さらに、(5)、(6)の検討をまとめることで、乳幼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を確立させることが可能であり、喘息予防の上で重要である。

以上のことから、本研究では、特に乳幼児の喘息の発症、増悪に注目し、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などにより、これまでの内外の報告とは別の視点からの検討であり、斬新な成果が期待できる。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。本年度までに得られた結果をもとに、感染、環境汚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による小児の喘息の発症の影響、さらに、喘息のハイリスク児に環境の面から介入することにより、喘息への移行を阻止できるか否かについて、少しずつではあるが解明に向け、検討を進めていきたい。