

- 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

【研究課題全体の目的、構成】

本研究は、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から、これまでの内外の報告とは異なる視点による検討を進めてきた。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も前例をみないため、今後の保健指導に導かれる結果が期待される。本年度は、最終年度として、これまでに得られた結果をもとに、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、増悪との関連についてのさらなる検討を進めた。

【研究項目1】

I - 1 - (1)：リスクファクターの検出とそのスクリーニングに関する研究

1. 研究従事者（印は研究リーダー）

森川 昭廣（群馬大学大学院医学系研究科小児生体防御学分野）

小山 洋（群馬大学大学院医学系研究科社会環境医療御学分野）

高橋 豊（KKR 札幌医療センター）

望月 博之（群馬大学大学院医学系研究科小児生体防御学分野）

荒川 浩一（群馬大学大学院医学系研究科小児生体防御学分野）

2. 平成17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、喘息、特に小児の患者の増加、低年齢化が報告されている。特に乳幼児の喘息発症に関するリスクファクターは多種多様であり、相互に複雑に影響しあうことが推測されるため、このようなリスクファクターをひとつずつ、Evidenceをもとに明らかにしていくことは、喘息の予知、予防、早期介入を考える上で重要である。

本年も、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17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、気道炎症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続けている。平成17年度の計画は、具体的には以下のごとくである。

(1) 乳幼児期の喘息発症のリスクファクターの検出では、前年と同様に、群馬大学近隣の群馬県H村の平成18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。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) 乳児アトピー性皮膚炎や食物アレルギーを発症した乳児が、その後に喘息様気管支炎や気管支喘息、さらにアレルギー性鼻炎を発症することが知られている。このため、乳児期のアトピー性皮膚炎、喘鳴性疾患、食物アレルギーの発症が、早期新生児期および生後約1ヶ月時の皮膚バリア機能、アレルギー性疾患の家族歴、母胎感染症などの胎内環境、臍帯血サイトカイン・ケモカインと関連するのかを、一施設で1年間に出生した健康新生児群について、前方視的な検討を計画し、続行する。(群馬大学小児科 荒川浩一)

(3) 乳幼児期にウイルス感染により喘鳴を呈する児は多く、喘息発症のリスクファクターと推測されている。しかしながら、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なうことを目的とした。本年度はRSV感染症についてだけでなく、hMPVと乳幼児の喘鳴性疾患との関連について調査を行ない、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) 本年は、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し、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ない、本年度中に保健業務の従事者に対する冊子を作成する。(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) 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なった。これまでの結果から、群馬県K村における喘鳴のあった小児は全体の約20%、喘息と考えられる小児は全体の約10%であった。この結果は県内の平均よりも高く、特有の危険因子の存在が推測された。さらに、肺機能検査、気道過敏性の測定結果では、少なくとも就学前児童の約15%に有意な気道過敏性の亢進(Dminが7.0 units以下)が認められた。また、5-6才の時点では、喘息の小児と喘鳴のみの小児では気道過敏性による分類は不可能であることがわかった。(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が、皮膚バリア機能は、年齢的な変化を示すことが明らかとなった(群馬大学小児科 荒川浩一)

(3) 乳幼児のウイルス感染と喘息の発症についての検討では、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。退院後に喘鳴を呈したことがあったと答えたのは 64.2%、喘息ないしは喘息性気管支炎の診断で治療を受けたかの設問には 29.4%が受けたと答えた。喘鳴の既往、家庭内での喫煙者の存在がそれぞれ OR 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 OR 5.3 と有意であった。(幌南病院小児科 高橋 豊)

(4) ATS-DLD の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(一次アンケート、二次アンケート) を作成した。これ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。(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、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、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。(群馬大学小児科 森川昭廣)

5 . 平成 17 年度に得られた研究成果

(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続行した。すなわち、群馬県 H 村の平成 18 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った。アンケートの結果、喘鳴の有症率は 40.6 %、喘息の有症率は 20.3%と昨年に比較し極めて高率であった。昨年度から、室内、外の環境汚染に関する調査も開始しているが、H 村では家族の喫煙率が 72.7%と高率であることがわかった。(群馬大学小児科 望月博之)

(2) アトピー性皮膚炎(AD)の発症は 12.7%、喘鳴性疾患が 16.4%、食物アレルギーが 7%であった。父母のアレルギー家族歴では、母親の AD 既往と有意な関連を認めた。喘鳴発症群では、母親の喘息とアトピー性皮膚炎の家族歴と有意な関連を認めた。アトピー性皮膚炎発症群では、男女比、在胎週数、出生体重、出産時の母親の年齢で非発症群と比較し有意差は認めなかった。一方、喘鳴を呈した群では、母親の年齢には差は認めなかったが、在胎週数や出生体重では有意な差を認めた。AD 発症群では、頬部や額部の表面水分量、角質膜厚は、非発症群と比較し、生後 1 ヶ月時では有意に高くなっていった。一方、胸部や前腕皮膚の水分量との関連は認めなかった。AD 発症群では、非発症群と比較し臍帯血中 IL-7、MIP-1b は有意に低値を示した。(群馬大学小児科 荒川浩一)

(3) 平成 17 年度には hMPV の喘鳴性疾患への関わりについて検討した。喘鳴を主訴に受診した患児の 16.9%に hMPV が陽性であり、喘鳴児でより高率に検出されることから、本ウイルスは特に低年齢児の喘鳴誘発に関わることが明らかとなった。入院患者について RSV 感染症と比較すると年齢、性に差はなく、発熱、喘鳴を認める例が高率であった。退院後 2 年以上経過した児のアンケート調査では RSV 感染症に比し、喘鳴性疾患罹患率が高い傾向が認められた。本ウイルスが検出された喘鳴児は喘息発症の重要な危険因子の一つとなる可能性が考えられた。(幌南病院小児科 高橋 豊)

(4) ATS-DLD の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行なった。(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、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ったが、本年度は、これまでの資料をもとに、配布する冊子を完成させた。(群馬大学小児科 森川昭廣)

6. 考察

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、喘息の発症に先天的な因子の関与が推測されている。近年の遺伝子学的な検討から、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おり、乳児期の喘息発症には、アトピー素因などの内因性のリスクファクターの関与が考えられている。しかしながら、感染や環境因子など、乳幼児の喘息発症にあたっては、外因性のリスクファクターの重要性も報告されている。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、喫煙に関連した室内汚染や環境因子としての大気汚染などの寄与因子も報告されてきた。

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実行した。

すなわち、乳幼児期の気管支喘息の発症のリスクファクターの検討では、喘息の有症率を確認し、肺機能、気道過敏性と喘息、喘鳴性疾患との関連が検討された。特に、喘息、喘鳴の発症と喫煙との関連が推測された。乳児期のアトピー性皮膚炎発症に関して、アレルギー疾患の家族歴、母胎感染症は、予測因子となる可能性は低く、生後約1ヶ月児の皮膚バリア機能と、臍帯血のIL-7、MIP-1bは、予測因子になる可能性が示唆された。RSV感染症の病態にロイコトリエンが関与することが明らかになり、RSV感染症にて入院加療した児の喘鳴反復の危険因子は、喘鳴の既往・現症、父のアレルギー性疾患の家族歴、家庭内喫煙者の存在などであった。さらに、hMPは喘息発症の重要な危険因子の一つとなる可能性が考えられた。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では、本研究の成果も踏まえて検討し、冊子原稿、図表が完成したため、冊子印刷終了後、全国に配布する予定である。

これらの結果を踏まえ、喘息発症、悪化のリスクファクターを回避、減少させることによる、より具体的な喘息の発症、悪化防止のための早期介入が可能であると考えられた。

7. 今後の計画

乳幼児期の気管支喘息の発症のリスクファクターの検討では、気道過敏性と喘息、喘鳴性疾患との関連が検討されたが、今後、検討の対象となった幼児が成長の段階でどのような経過をたどるの

か、注目して行く予定である。また、喘息、喘鳴の発症と喫煙との関連が推測されたため、今後、この分野での検討を計画した。乳児期のアトピー性皮膚炎発症に関して、生後約1ヶ月児の皮膚バリア機能と、臍帯血のIL-7、MIP-1bは、予測因子になる可能性が示唆されたことから、新たな発症予測因子として、小児保健の場での活用を考えている。ウイルス感染と喘息の発症の検討では、RSV感染だけでなく、hMPVの感染も喘息発症の重要な危険因子の一つとなる可能性が考えられたため、発症予測因子として活用することを考えたい。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では、冊子原稿、図表が完成したため、冊子印刷終了後、医療従事者や地域保健従事者を対象とした乳幼児の喘息の保健指導に関するマニュアルとして、全国に配布する予定である。さらに、この冊子を改訂し、保護者のための乳幼児の喘息発症予防のマニュアルを作成する予定である。

8. 社会的貢献

今回の検討から、乳幼児期における気道感染等の喘息の発症、増悪に関するリスクファクターの解明が進められ、具体的な因子を提示することができた。さらに、これら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冊子が作成されたため、冊子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が期待できる。これらのことにより、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 I - 1 - (2) : 予防と介入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 (大阪市健康福祉局健康推進部、元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 (堺市堺保健センター) 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17年度の研究目的

近年、わが国においては、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、一部緩解するが、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。増加の理由は、様々な要因があり、環境要因や感染症、食生活なども関係していると考えられるが、アレルギーが関与している率が非常に高い。小児喘息における主なアレルゲンはダニ(チリダニ系)であり、喘息患児では、ダニを減少させることで病状の軽減化がみられる。一方、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るようになったので医療的な早期介入が望まれている。

現在、一部の自治体では、喘息の発症予防及び軽減化を目的に喘息健診を実施しているが、喘息の発症予防については疫学的な検討は少なく、予防効果についても様々な意見がある。喘息発症の予防を目的とした事業について、特に、幼児期にスクリーニングできる要因分析と適切な保健指導(介入)方法についての検討が必要である。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（介入）効果」に関する前向きのコホート調査を行い、喘息発症の予防を目的として各自自治体が行っている喘息健診・アレルギー予防教室に資することを目的とする。

この中で、本年度の研究は、平成15～16年度に得られたデータを解析と今後の研究推進のために再度、保健指導（介入）を行った。具体的には、スクリーニングされる児のリスク要因の検討、および、乳児期スクリーニングと予防教室との関係についてのデータ解析を行った。また、1歳6か月児健診でスクリーニングされた児を対象に環境要因である家庭のダニ再検査を実施し、積極的介入群では健診に続いてダニアレルギー低減化（掃除など）および室内環境整備と食生活指導などの保健指導を郵送によって実施した。今後、平成18年度以降に受診する3歳児健診で追跡調査を行うことで、喘息発症リスクの解析と保健指導（介入）による喘息発症予防効果について明らかにしていく。

3．平成17年度の研究の対象及び方法

今回の前向きコホート研究の対象は、大阪府S市において平成16年4月から平成17年3月に実施された、1歳6か月児健診対象児7748人（平成14年9月～平成15年8月の出生）である。平成16年度において、対象児を気道症状（喘鳴、咳など）により喘息発症のハイリスク児をスクリーニングし、その対象に対して、積極的介入群（第1子中心）と通常介入群（第2子以降中心）として、既に健診と同じ日に保健指導（ダニ軽減、室内環境の整備、食生活指導）を行っている。なお、質問票は、喘息発症のリスクに関する「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」「喘息または気管支喘息と診断」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、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、気道系の感染症の有無（細気管支炎、マイコプラズマ肺炎、気管支炎、肺炎など）についての項目、喘息健診・アレルギー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、食生活やエアコン・空気清浄機など使用の項目、環境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、ダニに関係する内容としては、掃除や布団干しなどの項目、その他、過去の喘息健診・アレルギー予防教室参加や指導の有無、アレルギー検査などの項目と集団生活の有無などの項目がある。

今年度は、上記の全対象児について、喘息発症リスク群としてスクリーニングされた児および既に喘息と診断された児について、喘息発症に関連する要因を検討すると同時に、乳児期に実施している予防教室受診の有無と喘息発症との関連についても検討を行った。乳児期は皮膚症状と家族歴でスクリーニングを行っているため、その対象について、予防教室受診の有無と喘息発症（1歳6か月まで）について比較を行った。

また、上記、スクリーニングされた児のうち、積極的介入群には、再度、保健指導を郵送により行うと同時に、現時点における喘息の発症の有無についてアンケートを行った。

さらに、家庭環境のダニについては、その妥当性については平成15年度に検討を行ったので、1歳6か月児健診で案内して既に回収できた941人について、再度案内した。昨年度の結果より夏～秋に陽性率が高くなるので、再検査については8～10月に集中して実施した。この2回の検査結果をもとに、ダニ対策に関わる質問項目について検討を行った。

4．これまでに得られた研究成果

今回の1歳6か月健診対象児は7748人、受診総数は7256人（受診率93.6%）であったが、記

載不備なアンケートをのぞき、7184 人の「アレルギー・喘息の質問票」が回収できた（回収率 92.7%）。以下、回収できた 7184 人を母数とする相対値（%）である。

（１）1歳6か月児で、スクリーニングされた頻度

質問票による喘鳴や咳などの気道症状および喘息既往でスクリーニングされたリスク群は 2676 人（37.2%）であり、「かぜの時の喘鳴」2256 人（31.4%）、「かぜの時以外の喘鳴」255 人（3.6%）、「2週間以上の咳」1053 人（14.7%）であった。

（２）スクリーニングされた群間の比較

スクリーニングによる喘息発症リスク群と非リスク群間で、各質問票項目の二乗検定により有意水準の高い（p 値の低い）項目は、素因に関係する内容では「男児の比率が高いこと」「喘息やアレルギーの家族歴を有すること」、環境的要因に関係する内容では「呼吸器系感染症の既往」「保育所などの集団生活の経験」、また、「乳児期より湿疹・アトピー性皮膚炎の既往」も有意水準の高い項目であった。有意差を認めた他の内容は「母親の喫煙」「乳児期に喘息健診・アレルギー予防教室（自治体）の受講」「アレルギーの指導（医療機関）を受けている」であり、「除去食の実施率」に差はないが、「環境整備の経験」は多い傾向を示し、「アレルギー検査の実施率」と「陽性であった率」は高い結果であった。ペットは、「ペット飼育の有無」および喘息のアレルゲンとなる「イヌまたはネコ飼育の有無」で比較を行ったが、有意な差はなかった。環境面では、「エアコン」「除湿器」の使用には差はないが、リスク群では「加湿器」と「空気清浄機」利用率は高い結果であった。

（３）環境のダニ測定の妥当性の検討と保健指導内容の検討

家庭のダニ測定方法については、従来の掃除機を使用する方法でなく、一般的な家庭で協力を得やすい「粘着シートによる測定法」を用いた。粘着シート 10 cm^2 （ $9 \times 5.5\text{ cm}$ ）を測定したい対象物に 10 回粘着させ、シートを顕微鏡によりダニ数を測定し、一平方メートルに換算を行う。なお、妥当性を評価するために従来の掃除機による方法と粘着シートによる方法で 189 検体について、一平方メートルあたりのダニ数換算で換算値 20（匹）をカットオフにした比較を行い、掃除機を真の値と仮定した場合の False positive 10.0%、False negative 38.1% であり、一致に関する評価として 指数 = 0.44 と「比較的よい一致」とされる妥当性を得た。

5．平成17年度の研究成果

（１）1歳6か月児に喘息と診断された群の検討

1歳6か月児健診までに、既に「喘息」と診断された児は、353 人（4.9%）であった。そこで、既に喘息として診断された「喘息群」と「それ以外の群」（上記で述べた非リスク群以外にリスク群も含んでいる）について比較検討した。両群で有意な差を認めた項目として、「喘息群」では、「第1子の比率が少ない、男児の比率が高い、喘息の家族歴を有する、気道系症状の頻度が高い、および、母親の喫煙」などの項目で高い有意水準を示した。その他、有意差を認めた項目は、「湿疹・アトピーの既往、幹線道路に面する」など、先のスクリーニングによる喘息発症リスク群でも有意差の高い項目以外に、「高い喫煙率（家族、父）、ペットの飼育率（全体およびイヌ・ネコ）」などの項目であった。また、「エアコン・除湿器の使用や空気清浄機の使用」には有意な差は見られなかったが、「加湿器使用やカビ発生の経験」は喘息群で高い率であった。「自治体の喘息健診・アレルギー予防教室受講」で差はないが、喘息群では「医療機関によるアレルギー指導」の率は有意に高かった。

(2) 乳児期スクリーニング項目による検討

乳児期の喘息健診・アレルギー予防教室は、主として「喘息などの家族歴と皮膚症状」でスクリーニングを行っているので、「湿疹・アトピー性皮膚炎」および「喘息の家族歴」(今回は喘息の家族歴のみを使用)の項目を用いて、今回の対象で乳児期スクリーニングの対象とされる児 3366 人(46.9%)を「乳児期リスク群」、残る 3818 人(53.1%)を「乳児期非リスク群」として比較検討を行なった。なお、この乳児期スクリーニングを用いると1歳6か月児健診における喘息発症については、感度 64.3%、精度 6.7%である。

乳児期リスク群と非リスク群の比較で、「第1子の比率と男児の比率、他のアレルギー家族歴の頻度、呼吸系の感染症の既往」などが有意に高い結果であった。しかし、「幹線道路に面すること」や「タバコの暴露」「保育園などの集団生活」など、幼児期の呼吸器症状によるスクリーニングで喘息発症のリスク群に有意差がみられた項目であっても、乳児期の皮膚症状と家族歴によるスクリーニングでのリスク群に有意な差は見られなかった。

(3) 乳児期に受講したアレルギー予防教室の検討

乳児期にアレルギー予防教室を受講あるいは医療機関でアレルギーに関する指導を受けたのは 1112 人(15.5%)であり、そのうち、自治体(他の自治体実施分を含む)が実施する教室受講群は 501 人(7.0%)、医療機関実施分は 638 人(8.9%)であった。それぞれの群で1歳6か月児健診における喘息発症の率では、医療機関実施群は有意に高い頻度で喘息発症が見られるが(指導群 9.9%、非指導群 4.4%)、自治体実施群では、それ以外の群と有意な差は見られなかった(教室受講群 4.6%、未受講群 4.9%)。

上記の検討では、喘息健診・アレルギー予防教室受講群は、もともと喘息発症のリスクが高く、非受講群は喘息発症リスクの少ない群を含んでいる。そこで、予防教室受講の有無の検討として、同じリスク群での比較が必要であり、先に述べた乳児期スクリーニング(「湿疹・アトピー性皮膚炎」または「喘息の家族歴」)による喘息発症リスク群での検討を行った。乳児期リスク群 3366 人のうち自治体の予防教室を受講は 352 人であった。自治体の予防教室受講群では 15 人(受講群の 4.3%)、予防教室非受講群では 212 人(非受講群の 7.0%)に喘息発症が見られ、予防教室受講群では喘息発症が少ない傾向を認めた($p < 0.049$)。なお、医療機関における指導群(喘息発症 9.7%)は、非指導群(喘息発症 6.1%)より有意に喘息発症は多かった($p < 0.0016$)。

(4) 家庭のダニ検査

今回のリスク群に対するダニ検査キット配布総数は 2241 人(31.2%)であり、うち、941 人が回収できた(配布数に対する回収率 42.0%)。強陽性(換算値 40 匹/m²以上)と陽性(換算値 20 匹/m²)をあわせて、床 143 人(検査実施した内の 15.2%)、寝具類 92 人(同 9.8%)、その他 31 人(同 3.3%)が陽性であった。また、いずれかの部位で一つでも陽性であるのは 223 人(同 23.7%)であった。検査実施した 941 人について、ダニが陽性となりやすい 8~9 月に再検査を案内した結果、550 人(再検査を案内したうちの 58.4%)が実施した。同じく上記の強陽性と陽性をあわせて、床 76 人(検査実施した内の 13.9%)、敷き寝具類 72 人(同、13.1%)、敷き寝具類 47 人(同 8.8%)、その他 2 人(同 25.0%)が陽性であった。また、寝具いずれかが陽性であるのは 108 人(同 19.6%)、いずれかの部位で一つでも陽性であるのは 151 人(同 27.5%)であった。

次に初回検査および再検査の 2 回で、1 回でもいずれかの場所でダニが陽性であった「ダニ陽性群」322 人(34.2%)、それ以外の「ダニ陰性群」619 人(65.8%)の両群で素因および環境的

要因などの比較検討を行った。ダニ陽性群では、素因として男児の比率が少ないことと、環境的要因として空気清浄機の使用率が低いことなどに有意な差を認められたが、その他の項目では、いずれも両群で有意な差を認めなかった。また、環境整備については、掃除の回数については陰性群が多いが（有意水準 $p < 0.05$ ）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。

（５）前向きコホート調査を行う２群の比較

今回の気道症状を用いた項目でスクリーニングされた児 2624 人のうち、1 歳 6 か月児健診当日のアレルギー・喘息予防教室に参加した児（第 1 子を中心として参加、積極的介入群）1096 人とパンフレットのみによる説明を受けた児 1145 人（通常介入群）についての比較検討を行った。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 435 人であった。積極的介入群は、通常介入群に比べると、湿疹・アトピー性皮膚炎の頻度、2 週間以上の続く咳アレルギー予防教室の参加の頻度、保育所などの集団生活の率については高いが、呼吸器系感染症の既往や喘鳴症状、喘息の診断率は低い。その他の素因や環境的な要因では、有意な差はみられなかった。

（６）積極的介入群への郵送による保健指導

積極的介入群 1096 人については、1 年後（2 歳 6 か月時）の時点で郵送による保健指導を行なうと同時にアンケートを行った。回収数は 497 人（郵送に対して 45.3%の回収率）であり、うち、喘息と診断された児は 66 人（13.4%）と増加していた。

6 . 考察

喘息発症の予測について、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。今回、乳児期の湿疹（アトピー性皮膚炎を含む）と喘息の家族歴を用いたが、46.9%スクリーニングされ、1 歳 6 か月児における喘息発症に有意な差を認めている。また、乳児期の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。しかしながら、今回の自治体のアレルギー予防教室の受講群では喘息発症が少ない傾向を示し、今後の追跡観察の結果が期待される。特に、大阪府 S 市では、乳児期のアレルギー予防教室でもダニ対策を強力に指導しており、実際に環境対策の実施に結びつく解析はできていないが、何らかの効果が期待できる。

一方、喘息発症を予防および症状の軽減化のために、幼児期に気道症状による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・介入（ダニアレルゲン対策など）が必要とされている。今回、幼児期のスクリーニング項目は、前期の委託研究（後ろ向きコホート調査）の結果で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を介入に関する内容とした。このことで、今後の追跡調査により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（介入）による喘息発症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、今回の研究でもいくつかの点で知見を得た。（１）まず、ダニ生息の季節的な変動が明らかとなり、ダニ感作を予防する指導では季節に注意を要する。（２）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。（３）さらに、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と環境的要因として幹線道路との関係も有意

な差があった。しかしながら、乳児期の「湿疹症状」と「喘息の家族歴」によるリスク児の検討、および、家庭のダニ陽性との検討などで、上記（３）の環境とは関連性は認めないことから、これら環境的要因は、気道に対する一時的な直接刺激であると考えられるが、アレルギー進展に影響する可能性も考えられ、素因および環境と複合的な関係をふまえた指導が必要であることを示唆できた。

このように、喘息発症に関わる要因が明らかになることで、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幹線道路との関係、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、喘息発症に関わる要因とリスクが検討できる。その上で、ダニを初めとするアレルギー感作を減らすこと、食生活および室内環境改善などの保健指導による介入によって、喘息発症予防にどのように関与するかの検討を加えることで、より具体的な保健指導内容が明らかになるといえる。つまり、今後、３歳児における喘息発症との関連性の検討が重要であるといえる。

7. 今後の課題

健診と同時実施の喘息健診・アレルギー予防教室で保健指導による初回の介入、および、約１年後に郵送による再介入を行った。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、乳幼児期のスクリーニング項目による喘息発症の検討で自治体における乳児期保健指導の有用性の傾向を得られた。今後、３歳および６歳での喘息発症を追跡観察することで、保健指導の意義についての検討が望まれる。また、参加・実施率を有効にするための手段の検討も必要である。

以上のように、３歳児などを対象にしたフォローに関する次期の研究が可能であれば、今回の成果と結果をふまえて、喘息発症のリスク要因を検討することと、効果的な保健指導内容を明らかにすることが課題となる。

8. 社会的貢献

本研究では、自治体で行っている喘息健診（アレルギー予防教室）におけるスクリーニング項目と保健指導（介入）についての検討を行っており、今後、保健指導による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。

9. 研究課題の総括

本研究は、従来実施してきた乳児期スクリーニングにより保健指導を行ってきた乳児喘息健診（アレルギー予防教室）に加えて、幼児期（１歳６か月）におけるスクリーニングの前向きコホート調査を行うことで、自治体で実施している事業についての評価と保健指導内容に関する指針を策定することを目的とした。この課題を考えると、対象規模の選択や指導内容など前向きコホート研究がよくデザインされていることと、さらには、それが実際に自治体での事業に用いられる内容であることが望まれる。また、喘息発症を最終的な評価項目とするが、その評価システムについての検討も重要となる。

今回、予定通りデータの回収や保健指導（介入）を予定通り終えたが、調査を開始するにあたり協力する自治体との綿密な打ち合わせを行い、母子保健に基づく乳幼児健診の妨げとならないこと

など、具体的な検討が研究遂行に重要であったと考える。

今回の研究の中で、スクリーニングされる児の要因分析については同時に回収できる質問票で解析を行ったが、喘息のハイリスクとされる要因と同じであり、ことに、喘息の家族歴に加えて、感染症の影響がスクリーニング項目の気道症状に影響を与えていた。加えて、母親の喫煙などの保健指導できる室内環境も関連性を認めたと、その他の室内環境との関連性は少なかった。また、幹線道路についても弱い関連性を認めた。

また、評価方法の一つとなる家庭のダニについては、シート法による妥当性は得られ、季節的な変動なども認めたと、掃除の回数以外に関連する項目は得られなかった。

この調査研究は、今後、3歳以降の喘息発症との関連で、リスク要因の検討と保健指導（介入）効果について明らかとなるが、すでに1歳6か月時点での喘息発症との関連を検討できた。結果、上記のリスク要因の中で、関連の弱い項目、例えば、幹線道路との関係などは関連性を認めなかった。また、乳児期に喘息予防教室の受講の有無についても検討を行ったが、有意差はないが、受講した群では喘息発症が少ない傾向を認めた。

以上のように、予定していた研究成果を得られたと考えられ、今後、喘息の発症を追跡することで、リスク要因および保健指導（介入）の効果についての検討が行える。

10. 3年間のまとめ

喘息発症に関するハイリスク群を対象に乳幼児期に喘息予防教室を自治体が行なっているが、後ろ向きコホート調査で得られた結果より、幼児期に気道症状でスクリーニングすることが喘息発症予防の観点では望ましいと考えられる。そこで、母子保健法に基づく1歳6か月児健康診査事業と連携した喘息予防教室が望まれるが、実施にあたり、実際の保健指導や評価方法などの研究を行う必要がある。

【平成15年度に得られた研究成果】

平成15年度は、スクリーニングと喘息予防教室における保健指導（介入）を行う自治体と十分な交渉と調整を重ねてきた。結果、スクリーニング用問診票の策定、実施マニュアルの策定、指導用パンフレットの策定を行った。また、対象となる人数の把握および実施方法についても検討し、約1年間（対象約7000人）で健診に併設をした個人または小グループを対象にした教室（保健指導）を行うことになった。さらに、保健指導（介入）効果を数値的に評価するために、アレルギーであるダニ測定のキット開発と標準化の検討を行い、定性的に使用できるシステムを検討した。

喘息に関する健康診査事業（スクリーニングと喘息予防教室）の評価をするための調査として、具体的には調査デザインの立案、問診票の改訂、スクリーニング基準の検討、実施体制に係る人の教育、マニュアルの作成、サンプルサイズの決定が重要であり、ほぼ方向付けができた。なお、健診事業における保健指導（予防介入）事業とその評価システムの方向性についてはいくつかの課題点も残されている。

【平成16年度に得られた研究成果】

平成15年度で検討した調査計画に基づき、約1年間実施した結果、1歳6か月児健診対象は7748人、受診総数は7256人（受診率93.6%）であり、記載不備なアンケートをのぞき、7184人の「アレルギー・喘息の質問票」が回収できた（回収率92.7%）。質問票による喘鳴や咳などの気道症状および喘息既往でスクリーニングされたリスク群は2676人（37.2%）であり、「かぜの

時の喘鳴」2256人(31.4%)、「かぜの時以外の喘鳴」255人(3.6%)、「2週間以上の咳」1053人(14.7%)であった。

スクリーニングによるリスク群と非リスク群間で、質問項目の二乗検定により、素因に関すること、環境に関すること、感染症に関することなど、具体的なリスク要因が分析できた。その他、乳児期に喘息健診・アレルギー予防教室(自治体)の受講やアレルギーの指導(医療機関)との関係についても検討を行った。また、ダニ検査については、今回開発したシート法で妥当性の検討を行った。

【平成17年度に得られた研究成果】

1歳6か月児健診までに、既に「喘息」と診断された児は、353人(4.9%)であった。「喘息群」と「それ以外の群」(上記で述べたリスク群も含んでいる)について比較検討を行った。また、乳児期の喘息健診・アレルギー予防教室で使用する「湿疹・アトピー性皮膚炎」および「喘息の家族歴」でスクリーニングされる児3366人(46.9%)を「乳児期リスク群」とすると、1歳6か月児健診における喘息発症については、感度64.3%、精度6.7%である。この「乳児期リスク群」の要因についても検討を行った。さらに、乳児期にアレルギー予防教室受講あるいは医療機関でアレルギーに関する指導の有無による検討を行った。この中で、乳児期に同じリスク群での比較を行った結果、自治体の予防教室を受講した群では喘息発症が少ない傾向を認めた($p < 0.067$)。

家庭で初回ダニ検査では、今回の方法では季節変動を明らかにでき、最終、いずれかの検査で陽性であったのは34.2%であり、環境整備に関する検討で、掃除の回数は陰性群で多い($p < 0.05$)結果のみを得た。

なお、積極的介入群1096人については、1年後(2歳6か月時)の時点で郵送による保健指導を行なうと同時にアンケートを行った。回収数412人(37.5%)であり、うち、喘息と診断された児は51人(12.5%)と増加していた。

【研究課題全体の総括】

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。実際、近年の乳幼児の喘息の発症についての議論の多くは、乳幼児期の感染症、主にウイルス感染の功罪についてであった。RSウイルスがその中心で、ライノウイルスやhMPVについての報告も増えているが、喘息発症の機序の中でも、RSウイルスが乳児のTh1/Th2バランスをTh2に傾かせることが喘息の発症に結びつくというものが大半であった。しかしながら、矛盾点として、RSウイルスにより細気管支炎を起こした小児でも、すべてが喘息に発展するわけではないことが指摘されている。

ここで、対象患者の個性が問題となる。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が、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。さらに言えば、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るだけでなく、如何なる治療を受けたか、についても、個々の小児の喘息の進展に大きな影響を与えるはず

である。

本検討では、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、5つの研究を行った。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った。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。さらに、作成された冊子により、より具体的かつ効果的な喘息の予防事業が進められることを期待する。

【3年間のまとめ】

今回の3年間のリスクファクターの検出とそのスクリーニングに関する研究では、乳幼児の喘息の発症、増悪に関し、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比較し、より厳密な検討を計画し、実行した。

就学予定児における喘息の発症のリスクファクターの検討による保護者の喫煙との因果関係が推測されたことや、乳児期のアトピー性皮膚炎発症に関して、生後約1ヶ月児の皮膚バリア機能と、臍帯血のIL-7、MIP-1bは、予測因子になる可能性が示唆されたことは、小児の喘息の発症、悪化防止に役立つ結果と思われる。気道過敏性の測定結果では、少なくとも就学前児童の15.4%に有意な気道過敏性の亢進(Dminが7.0 units以下)が認められ、5-6才の時点では、喘息の小児と喘鳴のみの小児では気道過敏性による分類は不可であることがわかり、今後の喘息診断について重要な示唆となるとと思われる。

感染と喘息発症と検討では、RSV感染症の病態にロイコトリエンが関与することが明らかになり、喘鳴反復の危険因子として、父のアレルギー性疾患の家族歴、家庭内喫煙者の存在、入院時喘鳴の存在などが明確になった。さらに、hMPVが検出された喘鳴児は喘息発症の重要な危険因子の一つとなる可能性が考えられ、ウイルス感染症に関連するリスクファクターの関連を具体的に示すことができた。

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大規模調査の最終的な結果は、まだ集計されていないが、予備集計の結果では、受診医療機関別の検討では病院受診者群の方が喘息の改善例が多く、非発作時の長期間の治療内容との関連が示唆された。このことは、乳幼児の喘息の発症、悪化を考える上で、治療法や治療薬の選択という新しい局面を示唆するもので、興味深いと思われる。

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では、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い、保健業務関係者查として、わかりやすい冊子原稿、図表を作成したため、今後、全国に配布し啓蒙することを実行する。

一方、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では、

ハイリスク児は気道感染症の既往が有意に高いこと、室内汚染としての母親の喫煙や環境的要因としての幹線道路との関係も有意な差がみられることなどが検討できた。アレルギー家族歴からみた素因、環境的要因として室内及び幹線道路との関係、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、喘息発症に関わる要因とリスクが明らかにできた。ダニを初めとするアレルギー感作を減らすことや食生活および室内環境改善など、今回の結果を踏まえた保健指導を実施することにより、より効果的な喘息発症、悪化防止の早期介入が可能であると考えられた。

この3年間の多方面からの検討により、乳幼児期における小児の喘息の発症、悪化に関連したリスクファクターのいくつかを特定することができたため、喘息の発症や重症化が推測されるハイリスクの乳幼児に対する早期介入の具体的な手段、方法を考えるにあたり、大いに活用できると思われる。今回の結果を踏まえ、今後とも、乳幼児の喘息発症の阻止や予後の改善についての検討を押し進めていきたい。