

Ⅰ－２ 乳幼児のぜん息ハイリスク群を対象とした保健指導の実践および評価手法に関する調査研究

代表者：新宅 治夫

【研究課題全体の目的、構成】

課題全体の目的：現在、小児期の気管支喘息は増加しており、喘息の発症や悪化に関わる要因についての検討がなされてきた。そこで、気管支喘息の予防・軽減を目的に、乳幼児期に喘息・アレルギー予防教室として自治体を実施している。本調査研究は、この予防事業について、その意義と評価方法などを検討することを目的とする。つまり、乳幼児期早期における喘息発症ハイリスク群の適切な選択、保健指導（介入）による喘息発症予防と軽減化に関する疫学的な評価、そして、実施する自治体の事業の評価指標（疫学的な検討）、また、保健指導による行動変容などの評価指標などの検討を含める。

課題全体の構成：本研究は、前期の委託研究（森川班）の中で計画実施し、今期の委託研究（新宅班）において昨年度より継続して実施してきた「幼児期の保健指導（介入）の効果に関する検討（調査研究１）」、及び今期の委託研究より新たに実施してきた「自治体で実施している健康診査事業の分析および評価方法などの検討（調査研究２）」の２つから構成される。

前者は、平成 15～17 年度に環境再生保全機構の委託研究により実施してきた前向きのコホート研究、つまり、幼児期早期（１歳６か月児健診時）に喘息発症ハイリスク群を対象にした保健指導（介入）の対象児を３歳児健診（実年齢は３歳６か月）で喘息発症の追跡を行った。期待される結果は、スクリーニング基準の是非、及びその対象児に対する保健指導（介入）効果の意義に関する分析である。喘息発症の要因分析としては、喘息発症に関係するアレルギー・喘息の家族歴、呼吸器系感染症の既往、環境的要因（室内および幹線道路）、環境整備、アレルギー検査の有無などについて分析を行った。また、保健指導の効果については、積極的な指導を行った群と従来の通常の教室案内群とで比較分析した。

後者は、現在、乳幼児期に喘息・アレルギー予防教室を実施している自治体（上記とは別の自治体）において、予防教室に参加しアレルギー検査を行った児のうち、その後、３歳児健診で喘息発症の有無を追跡できた群を対象に、喘息発症の有無により検査結果との比較分析を行った。また、保健指導による予防行動の変化として、受動喫煙（児の唾液中のコチニン測定）と気道炎症の評価（児の呼気中NOガスの測定）を、喘息患児を対象としたパイロット研究を行った。

【研究項目１】

Ⅰ－２－（１） 幼児期における小児気管支喘息の予防と介入の効果に関する検討

１ 研究従事者（○印は研究リーダー）

- 前野敏也（堺市堺保健センター）
- 新平鎮博（大阪市保健所）
- 福田雅一（堺市保健所）
- 榊原葉月（堺市中保健センター）
- 広瀬正和（大阪市立大学大学院・発達小児医学）
- 森永謙二（独立行政法人・労働安全衛生総合研究所）

２ 平成１９年度の研究目的

喘息発症のハイリスクとして、乳児期のスクリーニング項目として、アトピー性皮膚炎の既往及びアレルギー疾患の家族歴を用いており、多くの自治体では乳児期にアレルギー・喘息予防教室を実施している。しかしながら、乳児期にはスクリーニングされる対象が多くなることと保健指導の効果や疫学的な検討から、幼児期に喘息に関する気道症状を用いることが、より望ましいとされ、現在、いくつかの自治体で幼児期にもスクリーニングおよび保健指導を行っている。

そこで、本研究では、前向きのコホート研究を用いて、喘息発症予防を目的とした保健指導（介入）による効果と意義について検討を行うことを目的とする。また、本研究では、喘息発症のハイリスクを検討することで、乳幼児期における喘息発症を予防するために行っているスクリーニング項目の有用性についても検討する。具体的には、1歳6か月児健診でハイリスク児をスクリーニングし、健診当日に対面方式、及び2歳6か月時に郵送方式による保健指導（介入）を行い、スクリーニングの2年後に、3歳児健診（3歳6か月）で追跡を行う。3歳6か月における喘息発症の有無により保健指導（介入）の有用性や意義を検討するものである。

3 平成19年度の研究の対象及び方法

大阪府S市で、平成16年4月～平成17年3月実施の1歳6か月児健診、及び2年後の平成18年4月～平成19年3月実施の3歳児健診（3歳6か月で案内）の対象児で、両方の健診を受診した児を分析の対象とする。1歳6か月時点で登録した7,184人について、3歳児健診を受診した6,732人と比較した結果、5,688人（79.2%）が追跡できた。今回の前向きコホート調査の対象外であるが、3歳児健診で新たに登録した1,044人（多くは転入であるが、一部、1歳6か月児健診の未来所児を含む）についても、データの一部を今年度の研究比較に用いた。

上記は、指導の方法をかえて比較分析を行ったが、自治体事業であるので、完全に無作為では行えない。そこで、対照群として、上記の期間に続く平成17年4月～平成18年3月実施の1歳6か月健診受診児を設定した。この期間の対象児は8,094人であったが、実際に受診した7,721人内、アレルギー・喘息に関する質問票は7,591人（対象児の93.8%）を回収できた。うち、上記同様に、平成19年4月～9月に3歳児健診を受診し、追跡しえた児は、2,068人（アレルギー・喘息に関する質問票は2,697人回収できたので、追跡率は76.7%）である。

（本研究における前向きコホート調査のデザイン）

本研究では、幼児期早期として1歳6か月健診を用い、スクリーニング項目の気道症状として「喘鳴」「2週間以上の続く咳」「喘息の診断」項目を用いた。健診の当日に、個人または数人の小集団を対象に「喘息発症予防」（添付の資料参照）のパンフレットを用いて、アレルゲンとしてのダニの低減化および室内環境や喫煙についての保健指導（介入）を行い、さらに1年後には郵送にて追加の保健指導を実施した。この時、別途開催している喘息予防教室に従来通り案内する「通常案内群」と、上記の積極的な保健指導を行う「積極的指導群」の2群に分けて実施した。その後、2年後に実施する3歳児健診（3歳6か月実施）にて、喘息発症の有無により、喘息発症のハイリスクと保健指導の効果について比較検討を行った。なお、第1子は医療・保健指導を受けている機会が少なく、乳児期アレルギー予防教室の参加率が高いので、「積極的指導群」の対象とした。希望で第2子も参加しており、希望しない場合は第1子も積極的指導を受けていない。

前期の報告書で報告したように、今回の調査研究では、1歳6か月児健診で質問票を回収できた7,184人を調査全体の対象とし、上記の気道症状を用いた喘息発症リスク項目によりスクリーニングされた児は2,676人（37.3%）であった。うち、健診当日にアレルギー・喘息予防に関する積極的な保健指導を受けた「積極的指導群」は1,113人（15.5%）、従来通りの教室案内のみの「通常指導群」は1,155人（16.1%）である。

4 平成19年度の研究成果

0) 対象児の追跡結果

今回の分析の対象は、アレルギー・喘息に関する質問票を回収できた 6,732 人中 5,688 人 (79.2%) である。なお、同じ市の他区で追跡できたのは、315 人 (追跡できた児の 5.5%) であった。

1) 3歳児健診(3歳6か月)における喘息の発症率とその要因の検討について

対象児の3歳児健診質問票の単純集計より、喘息を発症した児は、601 人 (10.6%) であった。以下、喘息発症の質問項目に未記入の 23 人を除き、喘息発症群 601 人と非発症群 5,064 人との比較を中心に検討を行った。以下、特に断らない場合は、喘息発症の有無による各群の頻度は、「喘息群」601 人、「非発症群」5,064 人を母数とする頻度 (%) である。なお、3歳児健診で初めて把握できた 1,044 人中、喘息発症は 130 人 (12.5%) であり、今回のパイロット研究の対象群との比較では、やや喘息の頻度は高い傾向であった ($p=0.0641$)。

1-a) 喘息群の症状および治療

喘息と診断された初発年齢は、乳児～1歳6か月 132 人 (未記入 259 人を除く、初発年齢を記載した 342 人中、38.6%)、1歳6か月～3歳 134 人 (同、39.2%)、3歳以上 76 人 (同、22.2%) であった。喘鳴症状を有する 506 人 (喘息を発症した群中 84.2%)、息苦しさを有する 291 人 (同 48.4%)、治療を受けた 406 人 (同 67.6%)、質問票回収時に通院中 159 人 (同 26.5%) であった。また、3歳児健診の質問票回収時の喘息による通院率は、全対象児の 2.8% である。

喘鳴のある児 696 人 (12.2%) 中 264 人は喘息と診断されていない。喘鳴 2 回以上は ATS-DLD に準拠して「喘息を疑い群」とできるが、「喘息+喘息疑い」群は 678 人 (11.9%) となる。

1-b) 喘息発症に関連する要因

3歳児健診までの喘息発症と有意な差を認めた項目は、遺伝的素因である喘息やアレルギーの家族歴、アレルギー症状の一つである湿疹や鼻炎の他、気道の過敏な状態または反応性を示す喘鳴、あるいは、環境的因子である喫煙などであり、いずれも、喘息群では有意に頻度が高かった。また、喘息群では既にアレルギー検査を多く実施しており、結果も異常である率が高かった。

1-c) 環境的要因～幹線道路の関係、喫煙、ペットなど

1-c-1) 幹線道路

環境的因子である「幹線道路に面する」は、喘息群は 1歳6か月健診で 156 人 (26.0%) および 3歳児健診 150 人 (25.0%)、非発症群は 1歳6か月健診 1,180 人 (23.2%) および 3歳児健診 1,097 人 (21.7%) と、喘息群で比率が高い傾向を示した。そこで、両健診の組み合わせで比較検討をした結果、「両健診とも」に幹線道路に面していない群 3,799 人中 386 人 (10.2%)、それ以外の 1,625 人中 200 人 (12.3%) が喘息を発症し、両群の間で有意な差を認めた ($p=0.0196$)。

1-c-2) 家族の喫煙

家族の喫煙率は、1歳6か月児健診 3,510 (61.7%) から 3歳児健診 3,184 人 (56.0%) と頻度が減っているが、両健診ともに家族の喫煙群では喘息の発症率が有意に高く、特に、母親の喫煙は高頻度である (1歳6か月：母親喫煙の喘息発症 14.3% vs 9.2%、3歳：同 14.4% vs 9.6%)。

1-c-3) ペット

ペットの種類を喘息のアレルゲンとなりやすいイヌまたはネコに限定すると 1歳6か月および 3歳児健診ともに有意に喘息発症率が高かった。次に、ペット (イヌまたはネコ) について両健診で比較検討をした結果、一度でもイヌ・ネコのペットを飼った群 749 人中 112 人 (14.0%) が喘息発症し、それ以外の群 4,899 人中 488 人 (10.0%) との比較で有意差を認めた。

1－d) 喘息発症に関わる要因～素因（喘息及びアトピー・アレルギー素因）

大人の喘息、子供の喘息、他のアレルギー疾患（アトピー疾患）、いずれも喘息群では有意に家族歴を有する頻度が高く、特に子供の喘息が最も高かった。また、1歳6か月と3歳児健診の喘息家族歴一致率は、大人の喘息 93.5%（一致率を示す κ 指数 = 0.683、以下同様）、子供の喘息 91.5%（ $\kappa = 0.733$ ）であり、以前の大阪市による報告データ（70.3%）より一致率は高かった。

1－e) 発症に関わる要因～素因（気道症状）

1歳6か月及び3歳児健診ともに、気道症状と喘息発症と有意に関連性を示した。また、発症の引き金となる呼吸器系の感染症の既往も喘息発症と関連性を示した。3歳児健診時の気道症状の頻度は、喘息群では「喘鳴症状の既往」429人（喘息群中 71.4%）、「2回以上の喘鳴症状」308人（同 53.7%）、「2週間以上の咳症状」198人（32.9%）、また、「呼吸器系感染症の既往」323人（53.2%）、一方、非発症群では「喘鳴症状の既往」264人（非発症群中 5.2%）、「2回以上の喘鳴症状」77人（1.5%）、「2週間以上の咳症状」534人（10.5%）、また、「呼吸器系感染症の既往」962人（19.0%）と、いずれも喘息群で有意に高い頻度であった。

2) 3歳児健診までの喘息発症から見たスクリーニングの適切性

2－a) 乳児期スクリーニング

乳児期スクリーニング項目である「アレルギー家族歴（喘息を含む）または湿疹」児は 3,869人（68.0%）、あるいは、「喘息の家族歴または湿疹」児は 2,678人（47.1%）である。「喘息の家族歴または湿疹」でスクリーニングされる児の3歳児健診における喘息発症率は 14.8%であり、非スクリーニング児の喘息発症率 6.8%より有意に高頻度であった。[図1]

2－b) 幼児期（1歳6か月児）スクリーニング

幼児期スクリーニング項目の気道症状（喘鳴、2週間以上続く咳、喘息の診断）によるリスク児は 2,110人（37.1%）であった。リスク児で3歳児健診における喘息発症は 409人（リスク児の 19.4%）であり、非リスク児 5.4%より有意に高頻度であった。[図1]

次に、「1歳6か月児健診で喘息発症群」及び「1歳6か月児健診で気道症状によりスクリーニングされたリスク群（喘息発症群を除く）」別に3歳児健診までの喘息発症でみると、1歳6か月児健診喘息発症群 283人中 155人（54.8%）、1歳6か月児健診喘息非発症リスク群 1,827人中 254人（13.9%）と1歳6か月健診での喘息発症群は有意に高頻度であった。1歳6か月児健診の非スクリーニング（非リスク）群は 3,578人中 192人（5.4%）に喘息発症があった。[図2]

3) 保健指導の効果について

3－a) 乳児期の保健指導（アレルギー・喘息予防教室）と喘息発症

乳児期に自治体が実施しているアレルギー・喘息予防教室参加の有無で、1歳6か月児及び3歳児健診における喘息発症で比較検討をしたが、全対象では有意な関連性を認めなかった。次に、喘息発症リスクを同一、つまり、乳児期に「湿疹または喘息家族歴」でスクリーニングされる群で、上記同様に乳児期予防教室参加の有無により、1歳6か月及び3歳児健診までの喘息発症について比較検討を行った。結果、乳児期の予防教室参加群では1歳6か月児健診 279人中 12人（4.3%）の喘息発症で、非参加群 7.0%より喘息発症が低い傾向を示したが、3歳児健診 282人中 40人（14.2%）の喘息発症は、非参加群 15.0%と有意な差はなかった。[図3]

3－b) 1歳6か月時の保健指導と喘息発症

1歳6か月児健診で積極的保健指導を受けた群 875人中 156人（17.8%）及び通常案内群 911人中 185人（20.3%）が3歳児健診までに喘息発症しており、積極的指導群では有意に少なかった（ $p =$

0.00363)。次に、喘息発症のリスクを揃えた群での検討、1歳6か月児健診時に気道症状でスクリーニングされた2,110人で検討した。3歳児健診までの喘息発症は、全体2,110人中409人(19.0%)が発症しており、積極的指導群861人中155人(18.0%)、通常案内群901人中213人(23.6%)であり、上記同様、有意に喘息発症は少なかった($p=0.00348$)。[図4]

なお、1歳6か月児健診で「喘息発症のリスク群」と「喘息非発症のリスク群」に分けることで喘息発症のリスクを揃えて、積極的な保健指導の効果の有無を検討したが、両群ともに、積極的保健指導を受けた群で喘息発症率が低い傾向を認めたが、有意差はなかった。[図5]

3-c) 保健指導の効果について～環境整備及び禁煙行動の検討

1歳6か月児におけるスクリーニングで非リスク群を除きリスク群のみを抽出して、喘息発症と非発症群、または、積極的指導群と通常案内群による比較を行った。結果、喘息群と非発症群では有意な差を認めなかったが、部屋掃除の回数は通常案内群では減少し、布団に掃除機の数、布団干しの回数は、積極的指導群で増加していた。また、喘息発症群では、非発症群より喫煙率が高い傾向を示した。通常指導群における喘息発症群の家族の喫煙を除くと、喫煙行動は大きく変わっていないが、母親は禁煙する傾向を認めた。

4) 家庭のダニ検査に関する検討

1歳6か月児健診で、スクリーニングされた児で希望者に家庭のダニ検査を実施し、約1年後、郵送による案内でダニの再検査を実施した。今回の対象児5,688人中、初回検査をしたのは761人、うち、再検査をしたのは466人であった。初回検査でダニが陽性であったのは178人(23.4%の陽性率)、再検査でダニが陽性であったのは129人(27.7%の陽性率)であった。初回の陽性・陰性別にみた喘息の発症率は有意な差はなく、初回検査陰性群では再検査の未検査群で喘息発症率が低く、初回検査陽性群では再検査の未検査群で喘息発症率が高いが、有意な差はなかった。

保健指導によるダニ検査の変化については、初回検査陰性群でみると、積極的指導群では通常案内群に比較すると再検査の陽性率はやや増加するが、陰性率の増加、未検査率が少ない傾向を示した(有意な差はなかった)。一方、初回検査陽性群でみると、再検査の陽性率は変わらず、陰性率の増加、未検査率が少ない傾向を示した($p=0.0848$)。[図6]

5) 保健指導の効果について～経年的な検討

当初設定した積極的指導群及び通常案内群以外に、パイロット事業を終えた翌年度(通常の案内のみ)の喘息発症と比較検討を行った。パイロット年度では、昨年度の年度途中(前半)で2,858人中263人(9.2%)の喘息発症があり、通年で見た今回の5,688人中601人(10.6%)はやや増加している。パイロット事業を終えた翌年度のデータも、昨年度同様に年度途中であるが、2回の健診で追跡できた2,068人中217人(10.5%)の喘息発症であり、通年で見た発症率と比較すると低いが、昨年度の同期でみるとやや増加している。

今回の対象は、積極的指導群は第1子中心、通常案内群は第2子中心であるので、出生順位別に喘息発症をみると、第1子では2,845人中262人(9.2%)、第2子以降では2,840人中339人(11.9%)の喘息発症であり、第1子と第2子以上の群では有意な差を認めた($p=0.00083$)。一方、パイロット事業を終えた翌年度の対象では、第1子1,009人中97人(9.6%)、第2子以上1,059人中120人(11.3%)の喘息発症であり、両群には有意な差はなかった($p=0.20258$)。

5 考察

1) 発症素因の検討

従来の報告通り、アトピー疾患の家族歴から推定される素因と気道症状から推定される素因の両方が喘息発症に高い頻度であり、いずれもスクリーニング基準として適していると考えられる。特に、喘息の初期症状である喘鳴（気道症状）は、特異度が高くスクリーニング項目として有用であるといえる。しかしながら、乳児期に気道症状を呈する頻度は少ないので、早期のスクリーニング項目としては使用できない。そこで、遺伝的素因が注目され、臓器特異性である喘息の家族歴を用いてスクリーニングすることが喘息発症予防を考えた場合は適切であるといえる。今回のデータからも、今後スクリーニング基準として、単なるアレルギー家族歴でなく、喘息の家族歴が推奨される。実際に、1歳6か月児健診における質問票では、喘息の家族歴がある場合（喘息発症率 19.3%）は家族歴がない場合（同、7.3%）の約3倍弱、3歳児健診における質問票でも、同じく家族歴がある場合（同、22.1%）と家族歴がない場合（6.9%）の約3倍強となる。

2) スクリーニングの時期についての検討

気道症状がでていない乳児期にはアトピー性皮膚炎に喘息家族歴を用いたスクリーニング方法は、特異度はやや低い、喘息発症の把握率が高いことから、喘息発症前のアレルギーに関する啓発には適切であるといえる。その上で、喘息発症予防を考えると、1歳6か月における喘息に関係する気道症状を用いると特異度が向上し、スクリーニングされる率も30%前後であるので自治体で行う事業としては望ましいと考えられる。ただし、3歳児になると、今回のデータで喘息発症率は10.6%（通院率は2.8%）であるので、むしろ、すでに発症予防でなく悪化予防を目的とした啓発のための「早期喘息教室」として、3歳児のスクリーニングによるリスク群はその対象とするのが望ましいと考える。このことは、現在、医療では早期治療的介入（アーリー・インターベンション）を進めていることと矛盾しない。

3) 予防教室の意義はあるのか？

小規模のデータでダニ軽減化による喘息発症予防の報告はあるが、保健指導による発症予防については疫学的なデータはほとんどない。今回、1歳6か月児健診におけるスクリーニング及び保健指導の有無による比較では保健指導は効果がある可能性を示唆できた。その理由として、積極的指導群によるダニの軽減傾向（有意差はない）やダニ軽減に結びつくと考えられる掃除などの行動変容が見られたことによると考えられる。しかしながら、翌年度における喘息発症の集計データとの単純比較では有意差を認めなかったことから、年度途中であることを考え、今後、対照群の全数による分析結果と合わせて検討を行うことが重要である。

4) 予防のためのスクリーニングとアプローチ

今回の結果は、医療レベルにおける個々のアプローチによる改善ではなく、ポピュレーション・アプローチとして、集団の中で行動変容を期待できる層に重点的にアプローチ（ニード・アプローチ）することで、全体として発症を低下させる可能性を示唆できた。一方で、パイロット事業として、通常の保健指導より重厚な指導を行っているが、保健行動の変化は一部に限られていることも明らかとなった。今後、自治体で実施する場合に、スクリーニングだけでなく、保健指導による行動変容の率を考えた対応が望まれる。今後、喘息を含めたアレルギー疾患が多い昨今、母子保健行政の中に、どのように組み込むかが今後の検討課題であるといえる。

6 次年度以降の計画

パイロット年度の解析を終えたので、今後は、対照群として設定した年度の残るデータを含めた通

年のデータを用いた比較検討が必要である。

今回の分析データを基に、アレルギー・喘息予納教室に還元する手法や内容について、さらに検討が必要である。この場合は、自治体で実施するための手法及び自治体事業としての有用性をどのように評価していくか、その評価システムについても提言する必要がある。

7 社会的貢献

今回の検討で、3歳児における喘息発症に対する発症因子を示すことができ、中でも、乳児期（乳児健診）に評価しうる小児喘息の家族歴、及び幼児期早期（1歳6か月児健診）で気道症状などの項目によるスクリーニングの有用性が明らかになった。このことで、現在、自治体が行っているアレルギー・喘息予防教室のスクリーニング方法の妥当性を示唆できた。一方で、乳児期の保健指導は幼児期早期、あるいは、幼児期早期の保健指導は3歳児までの喘息発症を軽減する可能性を示唆できた。このことは現在自治体を実施している事業の意義を評価できたと考える。また、今後の予防事業のあり方について、評価システムなどの必要性も明らかにした。以上のことから、住民全体に対するアプローチ（ポピュレーション・アプローチ）ではあるが、対象の選択とアプローチの方法（ニード・アプローチ）を組み合わせることで、予防喘息発症の軽減化を目的とした事業の有用性と意義を示すことができ、社会的に貢献することは大きいと考える。

【研究項目2】

I-2-(2) 乳幼児期の喘息・アレルギー予防教室の現状分析と保健指導の意義に関する検討

1 研究従事者（○印は研究リーダー）

- 新平鎮博（大阪市保健所）
- 稲田 浩、藤岡弘季、広瀬正和（大阪市立大学大学院・発達小児医学）
- 川尻三枝、中川 正、澤田好伴（大阪市保健所）

2 平成19年度の研究目的

本研究は、自治体が行っているアレルギー教室の現状を分析することと、保健指導に関する評価手法を開発することを目的とする。事業実施報告の分析結果は昨年度に報告をしたが、今年度は、下記の内容について検討を行った。

- （a）乳児期に自治体が行っているアレルギー・喘息予防教室における血液検査の意義
- （b）喘息患児の唾液中コチニン測定とその意義
- （c）喘息患児の呼気中NO測定の試み

上記の（a）については、昨年度に分析を行ったが、その後の喘息発症を追跡することで、さらに乳児期のアレルギー検査（総 IgE 値、好酸球数、IgE-RAST）の意義を検討した。保健指導により、指導された内容についての行動変容の有無が重要である。家庭における室内のダニ検査以外に、受動喫煙の評価指標として子供の唾液中コチニン量測定（b）、及び慢性気道症状の指標として呼気中のNO測定（c）は、行動変容を評価する指標の一つとなる。

3 平成19年度の研究の対象及び方法

- （a）乳児期に自治体が行っているアレルギー・喘息予防教室における血液検査の意義

平成15年4月～平成18年3月の3年間に実施した乳児期アレルギー・喘息予防教室において、アレルギー精密検査を紹介し、受診した1,365人の乳児を対象とする。その中で、平成19年9月時点で3歳児健診を終了した470人を対象とした。アレルギー検査項目で、好酸球は、500個/mm³以上、総IgE値は乳児50IU/ml以上、IgE-RASTはスコア2以上が一つでもある場合を異常とした。なお、総IgE値については、20～50IU/mlを正常高値、好酸球数については、1000個/mm³以上を異常高値として比較に用いた。また、検査時の紹介用紙に記載した、家族歴（喘息）の有無、湿疹の有無、乳汁（母乳、混合、人工乳）を用いた。また、3歳児健診における喘息の質問項目（喘息の診断）を用いた。

- （b）喘息患児の唾液中コチニン測定とその意義

喘息患児の家族で喫煙者のいる家庭に同意を得て禁煙指導を行い、その前後で患児の唾液中コチニン濃度を測定した。また家族内に喫煙者のいない小児10人（2～12歳）をコントロールとして唾液中コチニン濃度を測定した。対象は、A病院、2～14歳の喘息患児31人（男児26人、女児6人）、B病院、6～9歳の5人の喘息患児である。コチニン測定は、SALIMETRICS LLC社のコチニンEIAキットを用いて行った。禁煙指導のパンフレットを用いて毎月1回約15分程度の指導を行い、指導前と指導後6ヶ月の児の唾液を回収し、比較検討した。

- （c）喘息患児の呼気中NO測定の試み

対象は、6～13歳の小児12人（男児7人、女児5人）で、軽症持続型の喘息児6人（吸入ステロイド使用3人、非使用3人）、非喘息児6人、使用した機械は、Sievers社のBIO検体用科学発光一

酸化窒素測定装置 (No Analyzer MODEL-280iNOA) である。測定はオンラインで行った。来院した児に呼気の練習をした上で、呼気NO (以下、eNO) を測定し、安定した3回以上の値の平均値を用いて比較した。

4 平成19年度の研究成果

(a) 乳児期に自治体が行っているアレルギー・喘息予防教室における血液検査の意義

追跡の対象とした470人のうち、3歳児健診を受診し、喘息発症に関する追跡をできたのは317人 (追跡率 67.4%)、残りは、転居または未受診であった。以下、特にこだわらない限り、追跡できた317人を母数とした頻度で示す。追跡できた317人のうち、喘息を発症したのは、73人 (23.0%) であり、発症群73人と非発症群244人の二群で χ^2 乗検定を用いて検討を行った。

各要因別にみると、喘息発症群 (かっこ内は非発症群の頻度を示す) の率は、アレルギー血液検査票中、喘息家族歴 32.9% (vs23.0%)、湿疹 20.8% (vs18.6%)、母乳単独 17.3% (vs29.7%) であり、検査結果中、総IgE 高値 40.6% (vs19.7%)、好酸球数増加 32.4% (vs19.2%)、RAST 陽性率 20.1% (vs26.7%) であった。このうち、喘息の家族歴、母乳単独 (とそれ以外) で有意な差を認めた。血液検査でも、喘息発症群では、総IgE 値と好酸球数が異常の率が高かった。IgE-RAST は、陽性と陰性では有意な差はなく、RAST 陽性項目が二つ以上の群では、有意差はないが喘息の発症率が高い傾向を示した。なお、各要因とアレルギー検査結果との比較で、今回追跡し得た317人で乳汁栄養との関係をみた結果、母乳栄養児では、総IgE 値が高い傾向と、IgE-RAST 陽性率が有意に高値であった。

(b) 喘息患児の唾液中コチニン測定とその意義

家族内に喫煙者のいないコントロールの小児10人中9人で唾液中コチニンは検出されなかったが、1人で0.933ng/mlのコチニン濃度が検出された。喫煙タバコの本数を調査できたA病院31人では、父親のみ喫煙の患児8人中4人 (50.9%)、両親喫煙の患児13人中10人 (77.0%)、母親のみ喫煙の患児10人中10人 (100%) に唾液中コチニンが検出された。父親のみ喫煙は、タバコの本数と関連が認めないが、母親のみ喫煙あるいは両親喫煙群では、唾液中コチニン濃度とタバコの本数で弱い相関性を認めた (相関係数 0.4)。また、母親のみ喫煙 (平均 3.453ng/ml) は、両親喫煙 (平均 2.882ng/ml)、父親のみ喫煙 (0.513ng/ml) より、有意な差はないが高い傾向を示した。ただし、検出された児のみで比較すると、両親喫煙 (3.747ng/ml) は母親より、有意な差はないが高い傾向を示した。次に、禁煙指導の前後で唾液中コチニン濃度を測定できた患児 (A及びB病院) でみると、9人中6人で有意な低下が認められた。

(c) 喘息患児の呼気中NO測定の試み

吸入ステロイド非使用の喘息児のeNOの平均値は36.7ppbで吸入ステロイド使用中の喘息児の平均値15.8ppbに比して有意に高値であった ($P<0.05$)。また非喘息児6人の平均値16.0ppbと比べても有意に高値であった ($P<0.05$)。しかし、吸入ステロイド使用中の喘息児3人のeNOの平均値は15.8ppbで非喘息児と有意差は認められなかった。

5 考察

アレルギー血液検査による総IgE 値およびIgE-RAST、好酸球数は、アレルギー疾患の診断に必須の検査であるが、本研究では、3歳児健診における喘息発症の有無から、乳児期に実施した血液検査の意義についてプロスペクティブな検討を加えた。乳児期のRAST検査は、昨年度の報告のように

食物アレルギーの陽性率が高いが(52.9%)、3歳における喘息発症と関連性を認めなかった。RAST検査におけるハウスダスト、ダニなどは、幼児期の血液検査では関連性を認めるが、今回の対象である乳児期には、検査実施率、陽性率ともに高くない。しかし、有意差はないが、複数のRAST陽性の場合には3歳における喘息発症率がやや増えることから、おそらく、その後の気道に關係するアレルギーと反応しやすい体質と関連性があると考えられる。また、総IgE値や好酸球はアレルギー疾患に特有であるので、乳児期に高値を示す場合には、本研究で喘息発症との關係で有意差が見られたように、その後のアレルギー進展と關係すると考えられた。今回は階層別に検討するには人数が少ないことと、アレルギー教室参加というややバイアスある群であるので、家族歴や母乳とアレルギー検査結果という多重クロスができなかった。実際に、本研究の対象児は乳児期のスクリーニングであり、喘息発症率23.0%は、同時期の3歳児健診における喘息発症率は9.3%より高い。乳児期の家族歴については、プロスペクティブにみると喘息の家族歴が喘息発症と関連するという結果であり、本研究のグループ1の結果と矛盾しない。また、本研究の対象となる乳児期リスク群では、母乳栄養は乳児期アレルギー検査に影響するが、その後の喘息発症を抑制するという結果を得たが、このことは乳児期の栄養指導で母乳の有用性と、一方でアレルギー検査に基づくアレルギー除去の指導の必要性を示唆できた。以上、今回の結果から、アレルギー検査は、皮膚症状に対する具体的なアレルギー除去の指標となるだけでなく、総IgE値、好酸球数、および、複数のRAST陽性という指標は、喘息発症のハイリスク群としての評価もできることが示唆された。このことは、現在、行われている自治体事業の血液検査の有効性を示すことができたと考えられる。

受動喫煙、つまり、環境たばこ煙は、米国環境保護局の報告書(1993年)の中で、すでに喘息を有している子供の喘息発作の回数や重症度を増す原因であると指摘されている。今回、家族に喫煙者がいない小児の唾液中コチニン濃度の測定で、10人中1人にコチニンが検出されたことは、環境たばこ煙の影響と考えられ、家族内に喫煙者がいなくても受動喫煙の危険性が明らかとなり、社会全体として禁煙活動を行う必要性が指摘された。家族内の喫煙状況と患児の唾液中コチニン濃度の關係では、喫煙本数との間に相関が認められ、特に家庭内における母親の喫煙の影響が大きいことが指摘された。このことは患児の受動喫煙を減らすにはまず母親の禁煙指導を行うことが重要であるが、社会全体として禁煙活動を広めていくことも同時に重要であると考えられた。その禁煙活動を進める上で子供の唾液中コチニン濃度の測定は、家族やその周辺の喫煙者に対して具体的な検査値として示し、自分たちがどれほどの影響を及ぼしているかというエビデンスを明らかにし、子供達に対して危害を与えているという自覚を持たせることが出来ると考えられた。以上より、唾液中コチニン濃度の測定は喘息児の受動喫煙を予防するための家族に対する禁煙指導に有効であることが示唆された。

アレルギー疾患診断・治療ガイドライン2007年版では、6歳以上小児の軽症持続型ステップ2の治療は吸入ステロイド薬あるいは抗アレルギー薬の使用が基本治療薬として勧められている。今回検討した6人の喘息児はすべて抗アレルギー薬としてロイコトリエン受容体拮抗薬を使用していたが、それに加えて吸入ステロイド(100 μ g/日)使用中の患児では、非使用の患児に比べて有意に低値を示し、非喘息児と同等の値であった。今後これらの値を基にeNO高値を示した2人の喘息児には吸入ステロイドの使用、低値を示した3人には吸入ステロイド減量を考慮して外来治療を行い、その有用性について更に検討することで、客観的な検査値としてのエビデンスが得られると考えられた。以上より、eNO濃度の測定は喘息児の病態の把握に有用であることが示唆された。

6 次年度以降の計画

アレルギー検査を行った結果と将来の喘息発症との關係について明らかにできた。今後、アレルギー検査を保健指導につなげる具体的なシステム、手法について提言していくことが重要である。この

ことは、自治体で実施するための助成の中に、単なる事業実施報告でなく、評価・検討できる情報を報告できるシステムが必要であることも示唆でき、さらに具体的な方法についての検討が必要である。

また、喘息患児を対象に、受動喫煙（唾液中のコチニン）や気道炎症（eNO）の有用性が示唆できた。予防を考えると対象となる児の年齢が小さいことから低年齢児を対象にした測定方法および自治体で実施するためのシステム開発などの検討が必要である。

7 社会的貢献

現在、喘息・アレルギー予防教室で実施されている血液検査の意義について検討ができた。つまり、乳児期のアトピー性皮膚炎に関するアレルゲン診断及び乳児期の血液検査から喘息発症のリスクを評価できることが明らかとなった。このことから、自治体が実施しているアレルギー検査の有用性を明らかにした。また、保健指導を行っている行動変容の評価指標として、唾液中のコチニン測定、呼気中のNO測定は有用であることを示唆できた。以上、自治体で実施していくアレルギー予防教室の内容を支持する提言ができ、本研究は社会的貢献に寄与する。

【発表学会・論文】

①論文発表

新平鎮博、川尻三枝、前野敏也、福田雅一、森永謙二：アレルギー疾患発症の胎内、胎外因子～アレルゲン増加の面から、アレルギー・免疫 Vol.15, No2, 2008

②学会等発表

新平鎮博、他：大阪市内で実施している乳幼児のアレルギー・喘息予防教室、第110回日本小児科学会、2007年4月（京都）

新平鎮博、他：大阪市内のアレルギー・喘息予防教室、第9回大阪小児アレルギー疾患研究会、2007年5月（大阪）

新平鎮博：気管支喘息患児をとりまく環境、その問題点と対策（行政）、第24回小児難治喘息・アレルギー疾患学会シンポジウム、2007年5月（東京）

新平鎮博：喘息患児のQOLと早期介入、母子保健の立場から（保健機関で出来ることと医療機関との連携）、小児科医のための喘息治療フォーラム、2007年6月（大阪）

前野敏也、福田雅一、新平鎮博、他：乳幼児期のアレルギー・喘息予防教室、第54回日本小児保健学会、2007年9月（群馬）

新平鎮博：大阪市内のアレルギー予防対策について、日本医師会生涯教育講座、2007年11月（大阪市立総合医療センター）

新平鎮博、他：乳幼児期のアレルギー疾患とその予防に関する検討～自治体で実施しているアレルギー・喘息予防教室～、第4回大阪アレルギーネットワーク、2008年2月（大阪）

<予定>

日本小児科学会（平成20年4月）

公衆衛生学会近畿地方会（平成20年5月）

日本小児保健学会（平成20年9月予定）

日本小児アレルギー学会（平成20年12月予定）

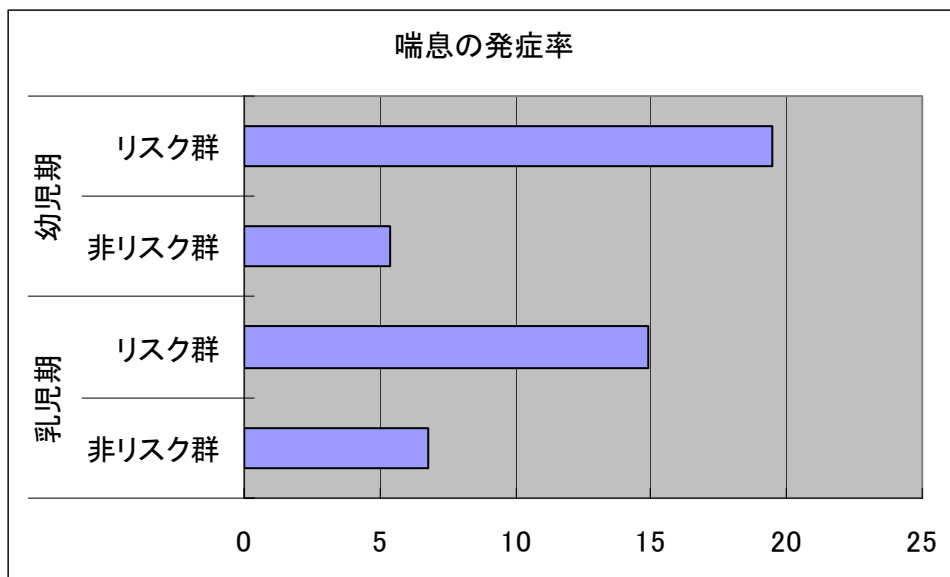


図 1. 乳児期スクリーニング及び幼児期スクリーニングによる喘息発症

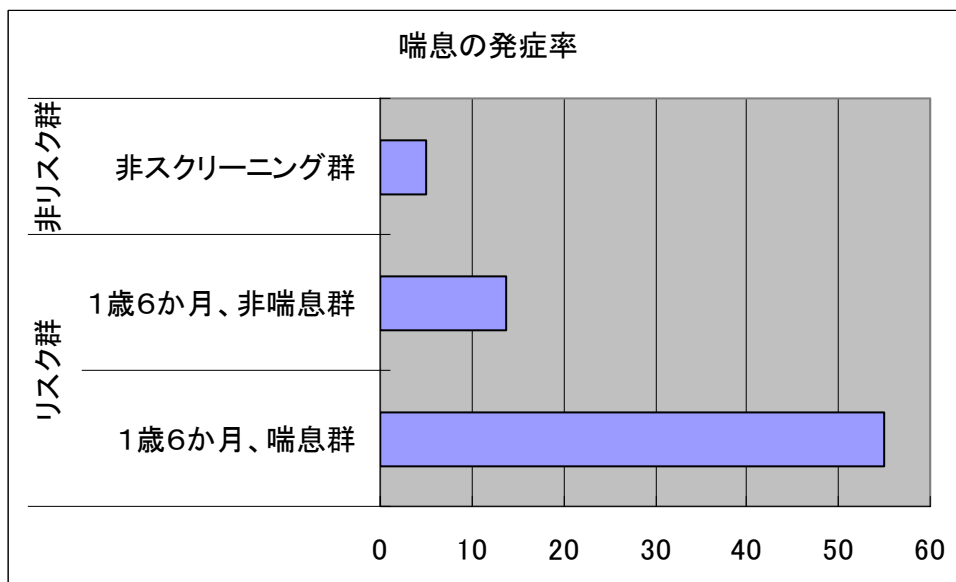


図 2. 1歳6か月児健診における喘息発症及びスクリーニング別の喘息発症

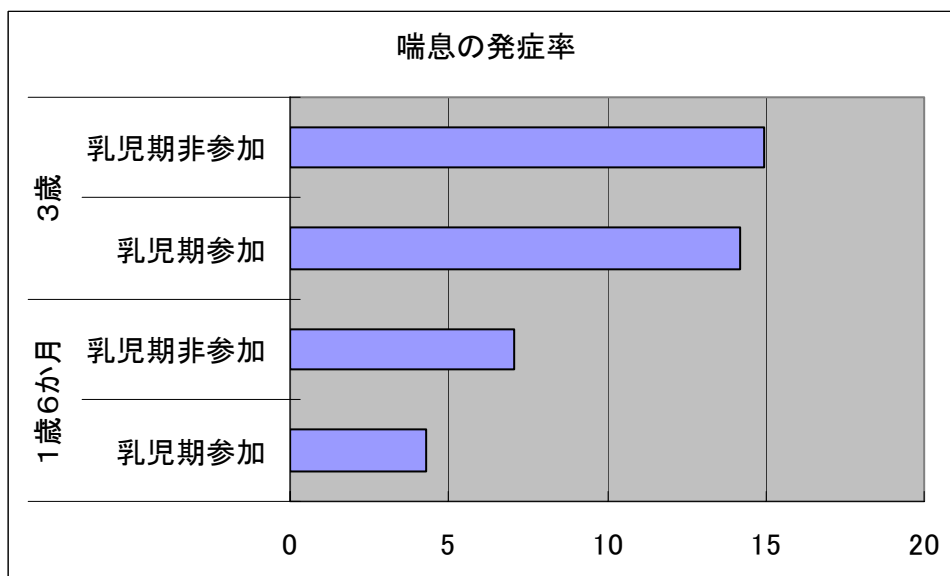


図3. 乳児期リスク群における乳児期予防教室参加による喘息発症（1歳6か月及び3歳）

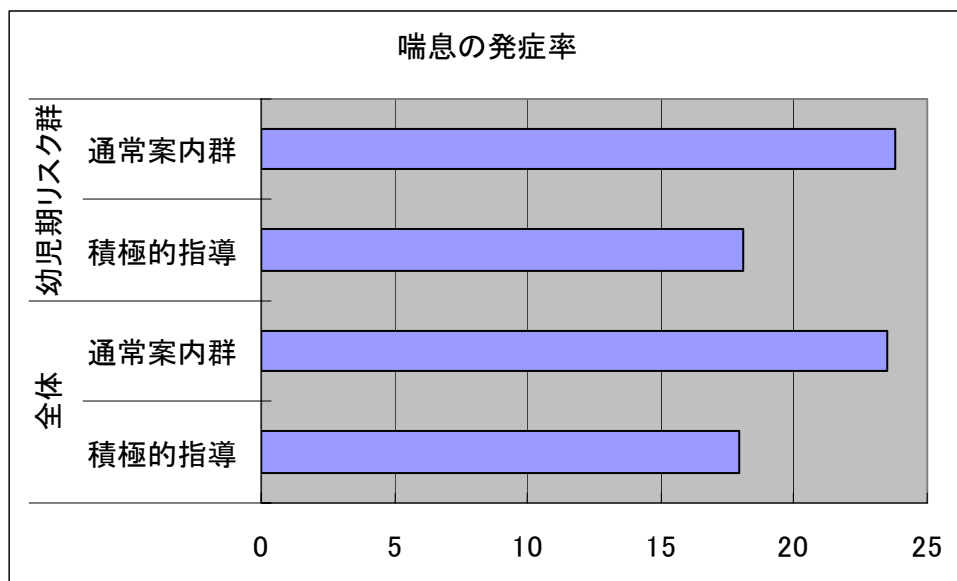


図4. 1歳6か月児健診のスクリーニングの有無及び指導と、喘息発症

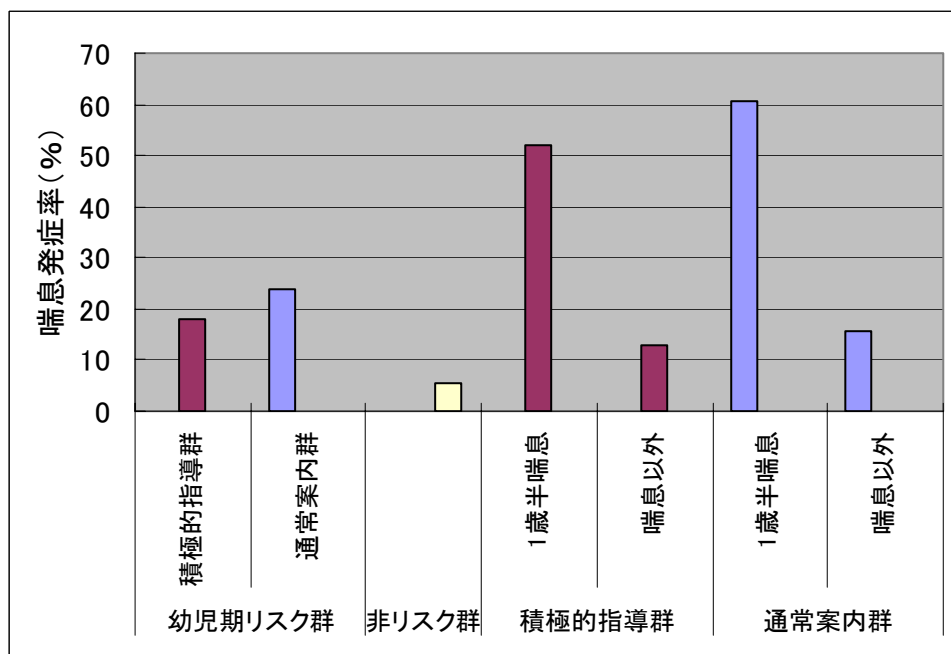


図5. 1歳6か月児健診における喘息発症及びスクリーニング別の喘息発症

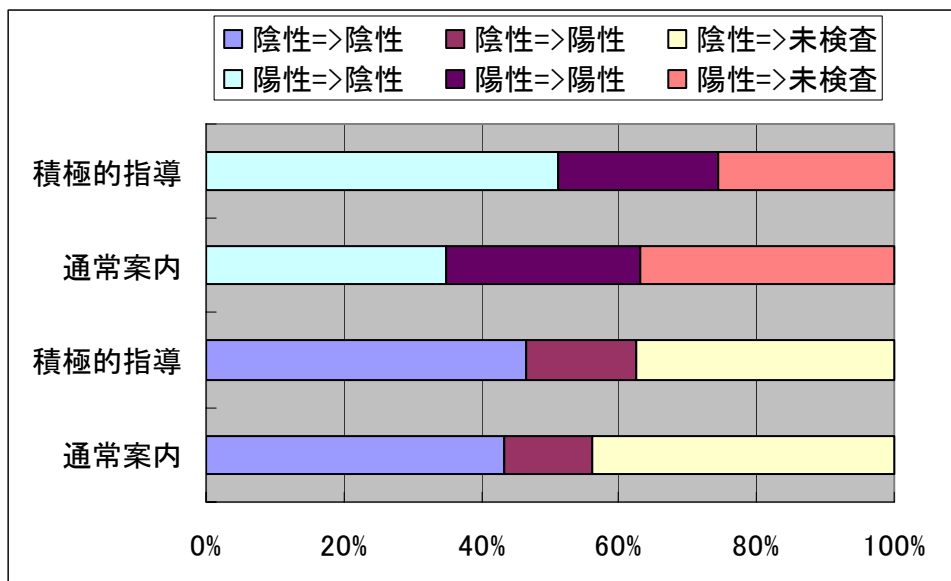


図6．初回ダニ検査で陰性、陽性群別に見た保健指導による変化