

## 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】

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）において継続して実施してきた研究「幼児期の保健指導（介入）の効果に関する検討（調査研究1）」、および、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）」の二つから構成される。

（調査研究1）幼児期における小児気管支喘息の予防と保健指導（介入）の効果に関する検討（前向きコホート研究デザイン）

スクリーニング基準	喘鳴、2週間以上の咳、喘息の診断
介入方法	1歳6か月児健診時に指導⇒1年後に郵送による指導
評価指標	3歳児健診（実年齢は3歳6か月）における喘息発症
分析内容	素因 喘息発症に関係するアレルギー・喘息の家族歴、アレルギー検査の有無
関連する症状	湿疹、鼻炎、呼吸器系感染症の既往
環境的要因	室内環境および幹線道路、環境整備、食事など
予防教室の参加	乳児期、幼児期など

対象の概要 介入年度（1歳6か月児健診 7184人⇒3歳児健診（3歳6か月） 6732人  
対照年度 1歳6か月児健診 7261人⇒3歳児健診 7020人

両年度で符合できた数は、介入年度 5305人（7184人中の追跡率 73.8%）、対照年度 5251人（7261人中の追跡率 72.3%）である。

なお、介入年度では、上記の気道症状を用いてスクリーニングされた児は 2676人(37.3%)、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 1113人（15.5%）、従来通りの教室案内のみの「通常指導群」は 1155（16.1%）である。

（調査研究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）アレルギー喘息予防教室の20年間の変遷（事業報告書および保健情報システム）

スクリーニング数（対象数、参加数、検査数、検査結果数など）～検査結果詳細は昨年教室参加による予防効果評価の試み～乳児期参加数と3歳児健診時での喘息発症

（2）保健指導により予防行動の変化と指標に関する検討

喫煙の評価を行う指標として児の唾液中コチニン測定の意味

児の気道の炎症状態を評価できる指標として児の呼気中一酸化窒素（eNO）測定の意味

以上、二つの調査研究により、事業（保健指導を含む）の意義についての検討だけでなく、自治体が発行する時の諸課題を明らかにして、その事業実施への提言と実施する場合の一定の基準

(マニュアル) 策定を行う基礎的な資料とする。つまり、本研究により、対象選択の妥当性、保健指導の妥当性、保健指導による行動変化の評価指標などの妥当性などが検討され、それを根拠に自治体が実施しうる一つの資料となることが望まれる。まとめると下記のようなになる。

(1)スクリーニングを行う項目の妥当性と喘息発症のリスク評価

素因（喘息の家族歴など）と症状（気道症状および関連する皮膚症状）

(2)スクリーニングの対象児に対する喘息病態の評価

[喘息発症のリスク] ==> 乳幼児のリスク評価指標

a) 気道の炎症評価 → 呼気のNO測定

b) アレルギー素因 → アレルギー検査

c) 感染症（今回の研究では、要因としての検討のみ）

(3)予防教室受講による保健行動変容の評価

[保健指導の内容] ==> 行動評価の指標

a) 気道障害となる喫煙の抑制 → 児のコチニン測定（唾液）

b) アレルゲンの除去（回避） → 家庭のダニ測定

c) 早期発見による早期治療行動（医療に関わるので、今回の研究では、評価指標のみ）

(4)保健指導による喘息発症の予防効果および実際の行動変化の検討

a) 保健指導の有無による喘息発症率の比較

b) 保健指導の有無による掃除など行動変容の比較

## 【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（堺市保健所）                      新平鎮博（大阪市保健所）
- 福田雅一（堺市堺保健センター）      榊原葉月（堺市中保健センター）
- 藤岡弘季（大阪市福島区保健福祉センター）

#### 2 平成 20 年度の研究目的

わが国においても、他の先進諸国同様に、小児期発症の喘息は増えており、その発症要因や悪化要因などが明らかになってきた。喘息発症を規定する要因として、環境的要因（大気汚染、アレルギーの増加、感染症など）と遺伝的素因（アレルギー体質、気道の過敏性など）があり、相互の加重により喘息が発症すると考えられている（ガイドライン 2008）。発症・悪化要因の中でも、小児期発症の喘息の多くはアトピー型であり、アレルギー（特にダニアレルギー）が深く関与する。小規模なデータであるが、室内環境に関する指導によりダニ・アレルギーを除去することで、発症予防、悪化予防などを行えた報告もある。現在、いくつかの自治体では、上記のような医学的エビデンスに基づき、環境再生保全機構の助成事業として、乳幼児期に喘息発症ハイリスク児をスクリーニングし、その対象に対して、アレルギーを避けるなどの保健指導を行っているが、その効果に関する広域の地域における疫学的なエビデンスはない。そこで、本研究では、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、加えて、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を行う。

#### 3 平成 20 年度の研究の対象及び方法

大阪府 S 市で、母子保健法に基づく平成 16 年度実施の 1 歳 6 か月児健診、および、2 年後の平成 18 年度実施の 3 歳児健診（3 歳 6 か月で案内）を受診した児、平成 17 年度実施の 1 歳 6 か月健診、および、平成 19 年度実施の 3 歳児健診を受診した児の二群を対象とした。前者は、下記のコホート研究デザインに基づき、1 歳 6 か月健診において積極的指導（介入）群を設定している（以下、「介入年度」）。一方、後者は、まったく介入をしない対照群（以下、「対照年度」）とした。この対象群に、アレルギー・喘息に関する問診票（資料参照）を他の健診票と一緒に郵送し、健診当日回収した。この問診票を基に分析・解析を行った。両健診を受診した児を符合し、3 歳児健診における喘息発症の有無により、喘息発症のハイリスク要因の検討と、乳児期、幼児期の保健指導の効果を判定した。主として階層別に分類した  $\chi^2$  乗検定を用いたが、要因について多変量解析を行った（SPSS を使用）。

本研究で行ったコホート調査研究のデザイン；パイロット事業として、喘息発症のスクリーニング（喘鳴、2 週間以上の咳、喘息の診断）により対象を選択した上で、健診当日に対面方式、および 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）で喘息発症の追跡を行った。なお、第 1 子は医療・保健指導を受けている機会が少なく、乳児期のアレルギー予防教室でも参加率が高いため、主として「積極的指導群」の対象として案内を行った。希望により第 2 子以降も参加しており、希望しない場合は第 1 子も積極的指導を受けていない。自治体事業の中ではコホート研究の無作為な手法は困難であるので、

保健指導を強化した（介入をパイロット的に行った）年度と保健指導を行っていない翌年度を比較分析する手法を追加で用いた。

今回の調査研究で符合による分析数は、介入年度 5305 人（7184 人中の追跡率 73.8%）、対照年度 5251 人（7261 人中の追跡率 72.3%）である。

#### 4 平成 20 年度の研究成果

##### 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

##### 1-1) 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

介入年度 5305 人；喘息発症 560 人（10.6%）、未記入 22 人、4723 人非発症

対照年度 5251 人；喘息発症 581 人（11.1%）、未記入 22 人、4648 人非発症

⇒両年度で比較検討を行った結果、いずれの項目でも有意な差はなかった。

介入年度の転入 1427 人中 171 人（12.0%）、対照年度の転入 1715 人中 213 人（12.4%）喘息発症

##### 1-2) 喘息群の症状および治療

介入年度では、

3 歳児健診で喘息による通院率は 2.8%、喘鳴があった児 651 人（12.3%）中 247 人は非喘息  
対照年度では、

3 歳児健診で喘息による通院率は 3.1%、喘鳴があった児 654 人（12.5%）中 252 人は非喘息

\*初発年齢が記載された群で比較～介入年度の初発は乳児期に多かった（ $p=0.00469$ ）。

##### 1-3) 喘息発症に関連する要因

素因～家族歴（とくに喘息に高い関連性）

併発、合併症～アトピー性皮膚炎や鼻炎など

症状～喘息発症が最も高い、喘鳴などの症状、気道系の感染症

環境的要因～喫煙、ペットの飼育など ⇒幹線道路とは傾向のみ（有意差はない）

##### 1-4) 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

乳児期のスクリーニング（湿疹または喘息の家族歴）と幼児期スクリーニング（喘鳴などの気道症状および続く咳、喘息）については、ともにオッズ比は 2 を越えていた。

乳児期スクリーニング；リスク群として選択される率も高くなる⇒アレルギー等を幅広く啓発

幼児期スクリーニング；特異度が高く、感度も比較的高い⇒喘息に特化したスクリーニング

(a) 乳児期スクリーニング項目「アレルギー家族歴（喘息を含む）または湿疹」で選択群

介入年度は 2499 人⇒喘息発症率 14.9%、対照年度は 2372 人⇒喘息発症率 15.5%

(b) 幼児期（1 歳 6 か月児）スクリーニング「気道症状（喘鳴、2 週間以上続く咳、喘息の診断）」介入年度 1967 人⇒喘息発症率 19.6%、対照年度 1908 人⇒喘息発症率 20.3%

##### 1-5) 保健指導の効果について

(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（図 1）

介入年度 乳児期教室参加群 1 歳 6 か月喘息発症率 3.8%、未参加群同 7.3%（有意差あり）  
3 歳児健診喘息発症率 17.6%、未参加群同 15.2%（有意差なし）

対照年度 乳児期教室参加群 1 歳 6 か月喘息発症率 6.7%、未参加群同 5.9%（有意差なし）  
3 歳児健診喘息発症率 13.1%、非参加群同 16.0%（有意差なし）

(b) 1 歳 6 か月時の保健指導と 3 歳児健診時までの喘息発症（図 2）

介入年度

積極的に保健指導を受けた群 789 中 144 人 (18.3%)、通常案内群 843 中 201 人 (23.8%)

=>積極的指導群では3歳児健診までの喘息発症率は有意に少ない (p=0.00569)。

1歳6か月児健診までの喘息発症群 262 人中 125 人 (52.1%)、非発症群 1646 人中 229 人 (13.9%)

積極的指導群では、喘息発症群 94 人中 49 人 (52.1%)、非発症群 684 人中 89 人 (13.0%)

通常案内群では、喘息発症群 146 人中 87 人 (59.6%)、非発症群 677 中 109 人 (16.1%)

=>積極的指導群では、いずれも発症が少ない傾向を示したが有意な差はない。

対照年度

1歳6か月児健診で喘息発症群 221 人中 125 人 (56.5%)、非発症群 1646 人中 252 人 (15.3%)

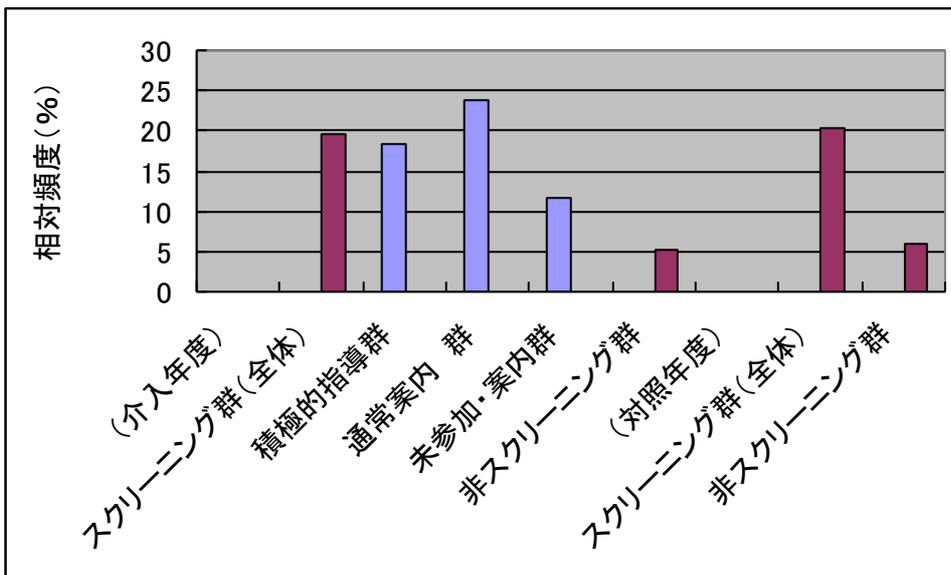


図 1

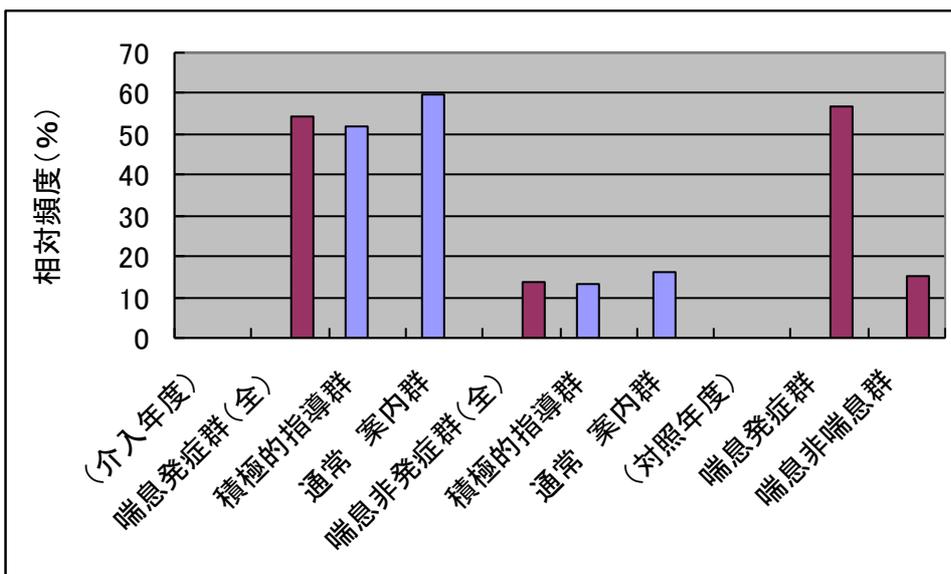


図 2

## 1-6) 喘息発症の要因に関する詳細な検討

### (a) 第1子とそれ以外による喘息発症率の比較検討

介入年度 第1子 2602人中 240人 (9.2%)、第2子以上 2678人中 320人 (11.9%)

⇒第1子と第2子以上の群で有意差 ( $p=0.00130$ )

対照年度 第1子 2577人中 265人 (10.2%)、第2子以上 2649人中 315人 (11.9%)

⇒第1子と第2子以上の群では有意な差はない。

介入年度は、第1子は第2子以上の群に比べて、1歳6か月喘息群、喘鳴群の二群で喘息発症が低かったが(喘息群  $p=0.05679$ 、喘鳴群  $p=0.02381$ )、対照年度は、両群とも有意差はなし。

### (b) 第1子に関する検討～感染症

呼吸器系の感染症により喘息発症は増加するが、要因は様々であった。

- ・第1子の方が第2子以上に比べて低い傾向を示した(有意差なし)。
- ・呼吸器系の感染症+群;介入年度は対照年度より喘息発症が高い傾向を示し(有意差はない)
- ・呼吸器系の感染症-群;介入年度は対照年度より低い傾向を示した( $p=0.00955$ )。

### (c) 保健指導を受けた群における意識と喘息の発症率

介入年度において

積極的指導を受けた808人中、自治体の指導を受けた回答202人(回答794人中25.4%)

⇒喘息家族歴がある群;喘息発症群では非発症群より回答群が多かった( $p=0.04136$ )。

なお、乳児期の保健指導(実際は8.5%)の回答率は、介入年度7.3%と対照年度7.1%

### (d) ダニ検査と喘息の発症率

介入年度に実施した家庭におけるダニ検査(1歳6か月児健診時および1年後の再検査)では、陽性率は、初回検査22.9%、再検査28.0%であった。積極的指導群と通常案内群では、検査の陽性率には差はない。初回の検査陽性群では、陰性群より喘息発症が低い傾向を示した(通常案内群では有意な差はないが、積極的指導群では、陽性群では有意であった( $p=0.00005$ ))。

## 1-7) 多変量解析による検討～喘息発症の予測因子の推定と介入効果の検討

二項ロジスティック回帰分析による多変量解析(S P S Sを使用)

～1歳6か月時に測定される諸要因のうち3歳児健診までの喘息発症の予測因子の推定

⇒係数の高い項目は、「喘息」「喘鳴(かぜの時)」「小児喘息の家族歴」

他には、「呼吸器系の感染症」「湿疹・アトピー」なども高い係数であった。

上記の解析で得られた予測式を用いてデータを、観察(喘上記4項目強制投入法で二項ロジスティック解析を行ったモデル～喘息予測と発症比較

～「第1子かどうか」「1歳6か月児健診スクリーニングの有無」別に検討

⇒介入年度における「第1子で選択群」あるいは「積極的介入群」では発症率は低く、喘息発症の正答率も低い傾向を示したが、数が少なく有意な差は得られなかった。

介入年度における「第2子で選択群」あるいは「消極的介入群」では発症率が高い。

## 5 考察

### 1) 喘息の発症素因およびスクリーニング基準の検討

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(家族歴)と気道症状から推定される素因(喘鳴症状)の両方が、喘息発症には高い頻度であり、昨年度より解析を行ってきた階

層別の $\chi^2$ 乗検定による分析だけでなく、多変量解析による分析でも、ほぼ同じ結果を得られた。いずれも、喘息発症のスクリーニング基準として適していると考えられる。

#### 2) 自治体で行う事業で、スクリーニング基準の妥当性と時期についての検討

気道症状がでていない乳児期には、喘息の家族歴とアトピー性皮膚炎・湿疹を含めた従来のスクリーニング方法の特異度はやや低いが、把握率が高いことから、喘息発症前の一次予防として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、1歳6か月における喘息に係する気道症状を用いると特異度が向上し、早期発見を目的とする二次予防の基準として望ましいだけでなく、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実施しやすいと考えられる。

#### 3) 喘息の予防教室の意義はあるのか？

喘息の発症予防については、小規模のデータで、環境整備（ダニ軽減化）による喘息発症予防ができるという有効性を示した報告はあるが、保健指導による発症予防については、必ずしも効果が認められていないことが多く、一部、環境整備によって喘鳴の減少を認めるが、喘息の罹病率には効果が少ないと考えられている。このことについて、喘息の重症度や治療などの介入についての評価がなされていない、あるいは、介入の対象や方法が様々であるので、同一のリスクでないことや保健行動の変容を検討していないと指摘されている。今回、1歳6か月児健診におけるスクリーニングおよ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、昨年度の報告書で述べたように、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可能性があると考えられる。

保健指導による喘息発症の低下については、介入年度における積極的指導による有意差は得られたが、対照年度との比較においては傾向を認めたが、明らかな有意差は出ていない。リスクを揃えることで分析人数が少なくなるためと考えられる。結果で示したように人数が少ないために有意な差はないが、リスクを揃えたハイリスク群での比較では、単純比較で18.3%から16.1%、多変量解析では64.6%から61.3%に発症率が下がった。シミュレーションによると、単純比較、多変量解析ともに約2000人の積極的介入ができれば有意差が得られると可能性がある。

#### 4) 予防のためのスクリーニングとアプローチの提言

今回の結果から、喘息発症のスクリーニング基準を示すことができるが、喘息は年齢とともに変容する疾病であることや感染症との関係を考えると、一時期の単純なスクリーニング方法ではなく組み合わせた方式が重要である。また、スクリーニングが診断や治療のためでなく、診断や治療を受ける児を減らす（発症予防と軽減化、悪化予防）ことを目的としているので、対象の設定および保健指導内容の設定は重要である。一方で、生涯にわたるアプローチとするならば、アレルギーの回避だけでなく、喘息そのものの管理や指導を考慮し、自治体の事業を一元化して考えるべきである。

## 6 今後の課題

今回の研究成果により、喘息発症のハイリスクとスクリーニング基準については明示でき、保健指導による喘息発症予防については効果がある傾向を示唆できた。しかしながら、統計学的な検討を考えると、さらに多くのデータ解析が望ましい。今後、今回のようなパイロット的な研究ではなく、何らかの評価システムを構築する方法が必要である。また、具体的な自治体事業とす

る場合には、実施するにあたっての様々な課題（実施方法、予算、人など）が残っており、その方法論的な手法の検討も残された課題である。

## 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、および、幼児期早期（1歳6か月児健診）で喘鳴や喘息などの項目によるスクリーニングは有用であることが明らかになった。このことで、現在、自治体が行っているアレルギー・喘息予防教室の喘息スクリーニング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、喘息の予知を考えると適切な基準はない中、現時点でのスクリーニング項目であっても幅広く啓発的なアプローチ（ポピュレーションアプローチ）や、ハイリスクな集団への早期介入（ハイリスクアプローチ）を組み合わせることで、予防喘息発症予防と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、川尻三枝、藤岡弘季、澤田好伴、中川 正（大阪市保健所）  
稲田 浩、橋本友美（大阪市立大学大学院・発達小児医学）

#### 2 平成20年度の研究目的

##### (1) 乳幼児期の喘息・アレルギー予防教室の現状分析

現在、乳幼児を対象にしたアレルギー・喘息予防教室を自治体では実施している。その目的は、乳幼児期早期発見（スクリーニング）および保健指導を行うことで喘息発症予防および軽減化である。具体的には、予防教室において喘息とアレルギーに関する啓発に加えて、アレルギー回避、禁煙およびアレルギー検査の評価などの保健指導を実施している。しかしながら、自治体が実施している保健事業評価について質的な検討をされた報告はほとんどない。本研究の班員が所属する自治体では、過去の環境再生保全機構の研究委託（平成3年度および6年度）による除去食と喘息発症の関連および自治体独自の利用者へのアンケート調査による満足度などにより、事業評価を実施してきたが、評価方法に関する検討についての研究報告は少ない。

本研究は、アレルギー・喘息予防教室の現状について、様々な観点から分析することで事業評価についての検討を試みることを目的とする。今期の委託研究において、すでに、経年的な事業評価については、スクリーニングおよび参加率などから検討し、また、予防事業の中で紹介により実施したアレルギー検査結果の解析（検査時および追跡）も行ってきたが、今年度は、新しく保健統計システムのデータを用いた経年的な評価方法についての検討を追加し、全体として予防事業そのものの評価システム構築に資することを研究の目的とした。

##### (2) 喘息患児の唾液中コチニン測定とその意義

受動喫煙は、乳幼児が気管支炎や肺炎にかかる危険性を高める原因であり、今までに喘息にかかったことのない子どもたちが新たに喘息になる危険性を高めている可能性がある。平成19年度喘息児の受動喫煙を改善するために患児の唾液中コチニン濃度を測定し、保護者の禁煙指導を行い短期の有効性を報告したが、平成20年度は参加施設を増やし引き続き保護者の禁煙指導を行い長期の有効性を検討したので報告する。

##### (3) 呼気中一酸化窒素（NO）濃度の測定とその意義

呼気中一酸化窒素（eNO）は炎症細胞や活性化気道上皮細胞から誘導型一酸化窒素合成酵素（iNOS）を介して産生され組織障害を引き起こすと考えられ、気道炎症のマーカーのひとつとして注目されている。内科領域では気管支喘息の病態評価や吸入ステロイドの開始・中止決定や投薬量調節などすでに臨床応用が報告されている。小児での報告は少ないものの、一般の呼吸機能検査に比べて小児でも比較的簡単に行えるため臨床応用が期待されている。今回我々は喘息児のeNOを測定し、重症度やロイコトルエン受容体拮抗薬（LTA）、吸入ステロイド（ICS）による影響について検討した。

#### 3 平成20年度の研究の対象及び方法

##### (1) 乳幼児期の喘息・アレルギー予防教室の現状分析

大阪府〇市では、環境再生保全機構の助成により、アレルギー・喘息予防教室を、乳児期および幼児期に実施している。今回は、下記の項目について、事業実績の報告書および集計データを基に分析を行う。なお、平成元年～平成16年度は、紙ベースの実績報告であるが、平成17年度以降は、保健情報システムによるデータから抽出したデータを用いた。

(a) 平成元年以降のアレルギー・喘息予防教室の対象および参加等の変遷に関する検討

(b) 平成17年度～19年度における教室参加率と喘息発症に関する検討

それぞれの頻度は、全人口比と、必要に応じて対象に対する比率を用いた。検査結果の詳細な検討は、本研究の初年度および二年度に行ったが、今回の集計による検査結果で陽性と判断されていたのは、実績報告に基づいて、初期は「RAST スコアが1以上」「IgE が高値」「好酸球数増加」のいずれか、後期は「RAST スコア2以上」に基づく基準であった。今回の分析で、乳児期（3か月児）健診および幼児期（1歳6か月児、3歳児）健診で用いているスクリーニング項目は、素因（家族歴）と症状（湿疹または喘鳴、喘息）である。どの項目一つでも「はい」があると、予防教室の対象となる。現在の新しい保健情報システムでは、各項目で「はい」のある数が集計されている。

(2) 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歳から14歳の喘息患児32人（男児26人、女児6人）、B病院、6歳から9歳の喘息患児5人、C病院、2歳から9歳の喘息患児3人である。唾液中コチニン濃度の測定は、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ヶ月と12ヶ月の唾液中コチニン濃度を測定し比較検討した。

(3) 呼気中一酸化窒素（NO）濃度の測定とその意義

（対象1）4歳から14歳の小児気管支喘息患児100人で、年間に1度も発作のない9人（治療加味した重症度は；無治療3人、LTAの治療（間欠型）4人、ICS+LTAの治療2人）、年間数回の発作を認める患児51人（ステップ1の治療（間欠型）13人、ステップ2の治療（軽症持続型）15人、ステップ3の治療（重症持続型）17人、ステップ4の治療（重症持続型）6人）、月数回の発作を認める患児32人（ステップ1の治療（軽症持続型）1人、ステップ2の治療（中等症持続型）13人、ステップ3の治療（重症持続型）13人、ステップ4の治療（重症持続型）5人）、週数回の発作を認める患児7人（ステップ2の治療（重症持続型）1人、ステップ3の治療（重症持続型）1人、ステップ4の治療（最重症持続型）5人）、毎日発作の起こっている1人（ステップ4の治療）である。

（対象2）平成20年度の〇市が主催する健康回復キャンプ（ぜん息児キャンプ）の事前説明会で呼気中NO測定に同意を得た108人であり、学年は小学生4～6年、性別は男児65人、女児43人であった。なお、各児童の治療法、発作頻度等は提出された健康調査票・診断書を使用した。

（方法）

上記の対象児に対して、オフライン法でeNOを測定し安定した3回以上の値（測定値の変動が5%以内）の平均値を用いて比較した。eNOはSIEVERS社製BIO検体用化学発光一酸化窒素測定装置（MODEL - 280i NOA）を用いて、Off-Lineバッグコレクションキットで口腔内圧14-16cmH<sub>2</sub>O、流量50ml/秒の条件で行った。

#### 4 平成 20 年度の研究成果

##### 2-1) 乳幼児期の喘息・アレルギー予防教室の現状分析

###### (a) 乳児期のアレルギー・喘息予防教室 (図 1)

平成元年 (事業開始当時) 43.3% (健診受診数に対する比率) であった素因率は、家族歴の種類が減じたにも関わらず、平成 18 年には 71.0% (健診受診数に対する比率) に増加していた。改訂した項目による平成 19 年度では、素因率は 44.7% (健診受診数に対する比率) に減少した。

教室の参加率については、平成元～2年は併設した事業のため参加率は半数を超えていたが、別の日に教室を独立開催した平成3年の参加率 37.4%から年々減少し、機構改革による事業集中化前の平成 14 年では参加率 26.7%となった。事業集中化後の平成 15 年度の参加率 19.5%と減少したが、その後は、ほぼ横ばいで推移し、さらにスクリーニング項目を変更した平成 19 年は 13.8%と減少した。教室参加後、アレルギー検査の紹介率については、平成 5 年がピーク (参加した内の紹介率は 43.3%) であったが、乳幼児医療費助成制度が平成 5 年以降に実施されたために、教室参加時に主治医による検査を既に受けた児が増加しており、検査紹介率は徐々に下がり、集中化前の平成 14 年には 11.9%になった。集中化後は、参加数が少なくなったが、紹介率は増加し、平成 15 年に 16.5%であったが、その後は、25～30 前後で推移している。

検査陽性率について、集中化される以前 (平成元年から平成 14 年) の平均は 48.6%であったが、集中化後、陽性率 (RAST スコア 2 以上) は半数を超える結果であった (図 2)。

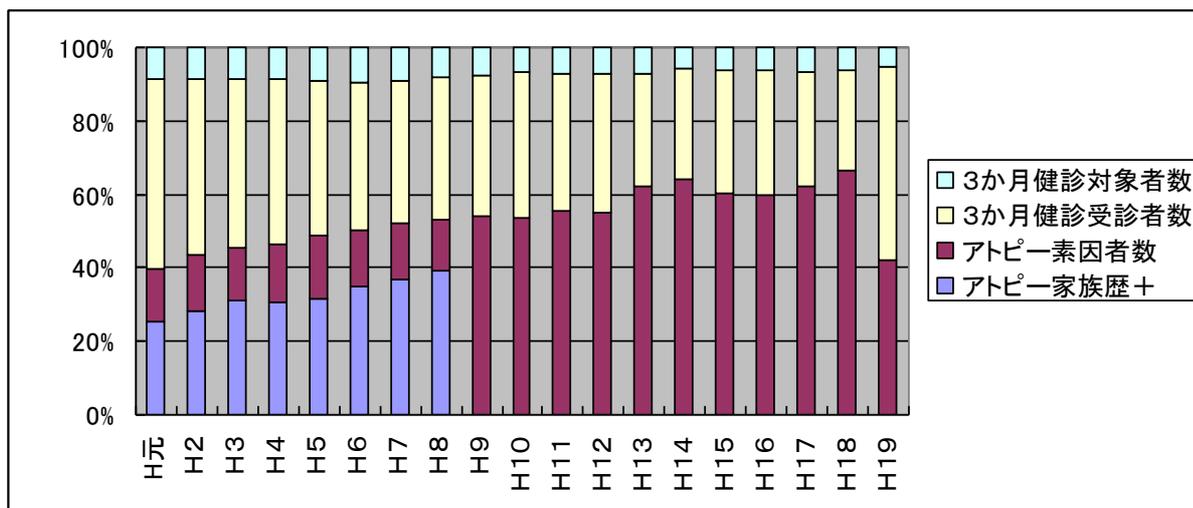


図 1

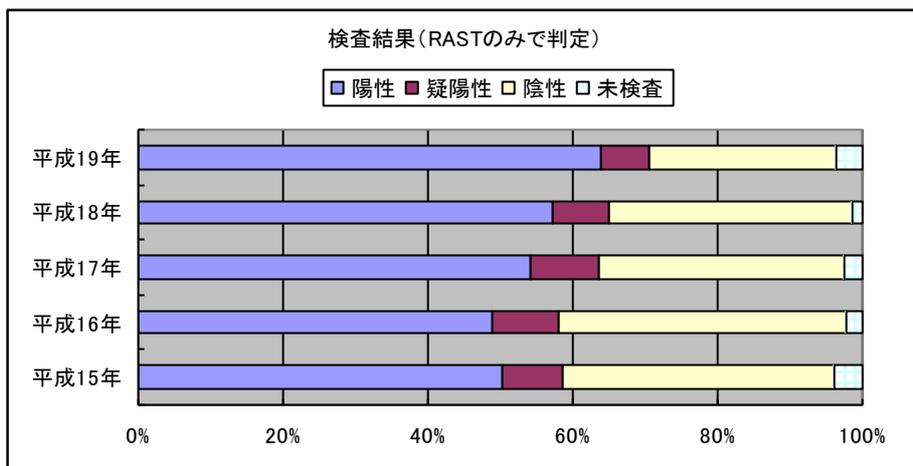


図 2

(b) 幼児期の喘息予防教室 (図 3)

幼児期教室の対象率について、1歳6か月児健診では、平成15年度18.4%から平成19年度27.6%に増加しており、3歳児健診でも同様に、平成15年度16.8%から平成19年度28.9%に増加していた (いずれも、健診対象児に対する頻度)。ぜん息性疾患の頻度は一定の傾向が見られなかった。3歳児健診では、平成19年度(「ぜん息」に限定)しているが、9.2%であり、本研究による大阪府S市とほぼ同じ頻度であった。教室参加率は、どの年度も低く、最高でも3.4%であった。

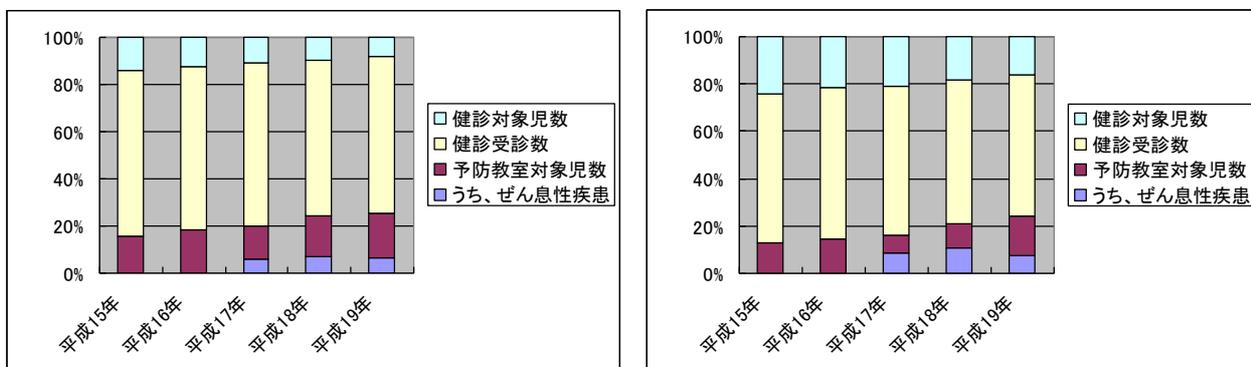


図 3

(c) 平成17年度～19年度における教室参加と喘息発症に関する検討

平成17～19年度において、各24区別に問診票の項目別データを用いた解析を行った結果、各年度ともに、当該年度の乳児期教室参加率とぜん息性疾患 (平成19年度は「ぜん息」のみ) の頻度に関する相関係数は、いずれも負の値であった (参加率が高いほど、ぜん息性疾患の発症率は低い)。

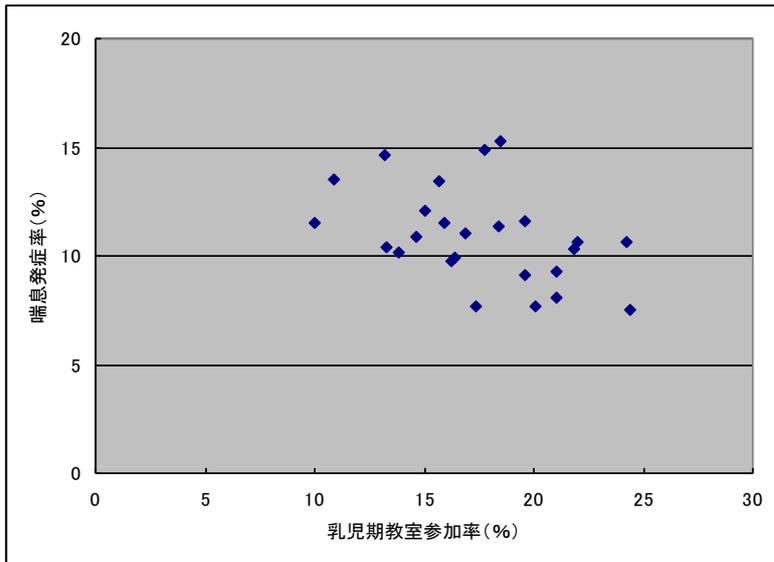


図 4

## 2-2) 喘息患児の唾液中コチニン測定とその意義

禁煙指導により平均値の変化は下記の通りである。

A病院:21人の唾液中コチニン平均値は指導前1.973ng/ml=>6ヶ月の禁煙指導後0.915ng/ml

父親だけに喫煙:低下、母親だけの喫煙:低下、両親の喫煙:低下傾向(有意差なし)

B病院:5人の唾液中コチニン平均値は指導前1.308ng/ml=>6ヶ月の禁煙指導後0.854ng/ml

C病院:3人の唾液中コチニン平均値は指導前3.594ng/ml=>6ヶ月の禁煙指導後0.798ng/ml

=>1年後には0.580ng/ml

喫煙タバコの本数を調査できたA病院32人では、父親のみ喫煙の患児9人中5人(55.6%)、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。

## 2-3) 呼気中一酸化窒素(NO)濃度の測定とその意義

医療機関における調査研究の対象群では、治療を加味した症状による重症度と治療ステップを考慮した重症度判定における一酸化窒素濃度測定結果は特に関係を認めなかったが、発作回数による重症度判定結果と呼気NO濃度との関連を検討した結果、有意な差を認めた。(p=0.006)図5

キャンプに参加した対象群では、測定値の平均値は、 $30.8 \pm 16.6$  (n=108)であり、正常値群(25未満)50人、高値群(25以上)58人であった。男女による平均値には差が認めず、学年があがると、やや高い傾向を示した(各学年の平均値;3年生  $29.1 \pm 12.7$ (n=26)、4年生  $22.6 \pm 8.6$ (n=21)、5年生  $33.0 \pm 19.6$ (n=36)、6年生  $36.0 \pm 18.8$ (n=23))。呼気NO正常群50人と高値群58人について、呼気NO高値群ではステロイド吸入率19.0%、呼気NO正常群では46.0%であり、正常群ではステロイド吸入使用率が有意に高かった(p=0.00256)。また、呼気NO高値群では、無投薬率もやや高い。また、最近1か月で発作があったのは、正常群では50人中8人(16.0%)であるが、高値群では58人中13人(22.4%)と高い傾向を示した。

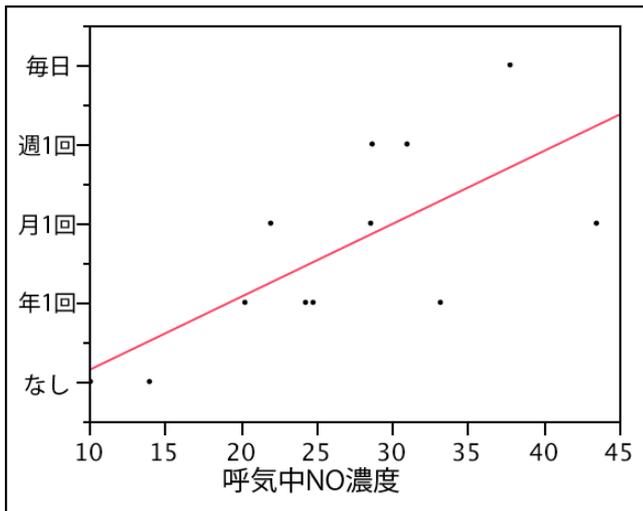


図 5

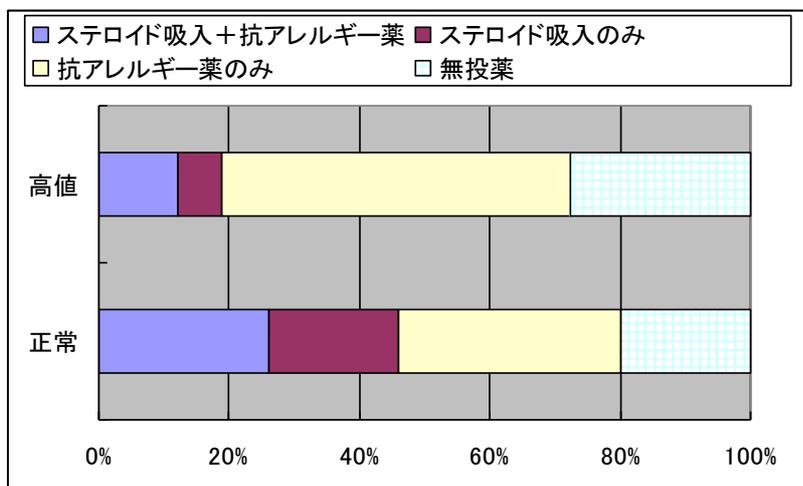


図 6

## 5 考察

自治体で実施しているアレルギー・喘息予防教室の評価指標の一つとして、母子保健における健診での集計結果の利用方法を例示でき、今後の保健指導事業の評価になりうる。また、保健指導による行動変容の指標として、アレルギー検査や家庭のダニ検査以外に、禁煙指導に用いる児の唾液中のコチニンや気道の炎症を評価できる呼気NOガスなどの指標についても検討できた。また、自治体実施のキャンプでは、様々な医療機関に受診しているが、一定の病院のデータと似た結果を得られたことから、eNO濃度は、治療だけでなく、保健指導にも有効な指標となる可能性を示唆できた。

## 6 今後の課題

### (1) 乳幼児期の喘息・アレルギー予防教室の現状分析

今後も経年的な追跡が必要であることと、新たなデータ処理が可能となったことによる詳細な検討が必要である。また、今期の初年度行ったデータ解析について、今後、継続して分析することが必要である。昨年度行った個々の事例に関する追跡は行政機関では困難であるので、その方法についても検討する必要がある。さらに、今回の調査研究で明らかとなったモニタリングのシステムを、助成事業を実施している自治体でうまく活用するための手法を検討する必要がある。

このことで、全国的な傾向に加えて、保健指導の方法を各自治体間で比較することで、よりよい指導方法を確立できる。

#### (2) 喘息患児の唾液中コチニン測定とその意義

保健指導の指標として有用であるが、発症予防効果についての検討はできていない。今後の課題は、予防教室における導入方法の検討と、その行動評価ができるかどうかである。

#### (3) 呼気中一酸化窒素（NO）濃度の測定とその意義

呼気NOは、気道の炎症評価に有用である。しかし、測定が可能な例が、学童以降であり、幼児でも一部可能であると考えられるが、予防を考えると、3歳児頃に測定できることが期待される。低年齢児の測定手法の検討が、今後の課題である。

## 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ギー診断、および、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) 研究グループ1

#### 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

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(2)、第53回日本小児保健学会、2006年9月(前橋)

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(3)、第54回日本小児保健学会、2007年10月(群馬)

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(4)、第55回日本小児保健学会、2008年9月(札幌)

### (1) 研究グループ2

#### 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)

新平鎮博：大阪市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)

川尻三枝、他：大阪市で実施している乳幼児のアレルギー・喘息予防教室(2)、第111回日本小児学会、2008年4月(東京)

吉崎万里、新平鎮博、他：乳児期のアレルギー検査結果と今後の保健指導に関する検討～アレルギー・喘息予防教室で紹介した児の追跡から、公衆衛生学会近畿地方会、2008年5月(神戸)

新平鎮博、他：乳児期のアレルギー検査と喘息発症～大阪市の乳児アレルギー・喘息予防教室で検査紹介した児の追跡結果について、第55回日本小児保健学会、2008年9月(札幌)

藤岡弘季、他：大阪市健康回復キャンプに参加した気管支喘息学童の呼気中一酸化窒素分画測定を試み、第112回日本小児科学会、2009年4月(奈良) 発表予定

馬場 雅美、他：喘息キャンプ参加児を対象にした呼気NO測定を試みと保健指導、公衆衛生学会近畿地方会、2009年5月(堺)

### 【3年間のまとめ】

本研究は、環境再生保全機構の助成で自治体を実施しているソフト三事業（健康相談、健康診査および機能訓練事業）のうち、健康診査事業となる乳幼児期・アレルギー喘息予防教室（喘息健診）の意義について、6年間にわたり研究を行ってきた。予防教室（喘息健診）では、喘息発症予防や軽減を目的として、乳幼児期および幼児期に保健指導（介入）を行うが、その効果についての検討が必要とされていた。そこで、長期のコホート研究デザインに基づく、幼児期のスクリーニングと保健指導（介入）、そして、効果判定による分析を行った。加えて、アレルギー・喘息予防教室の経年的な変化や効果指標を事業報告からの検討、素因の判断となるアレルギー検査結果の検討、保健行動指標となるダニ検査、唾液中コチニン検査などの検討、気道炎症評価としての呼気中NOの検討なども行った。

研究の中心となるコホート研究の成果から、喘息発症の要因に関する検討とスクリーニング基準としての疫学的な検討ができ、リスク要因が明らかとなった。結果、乳児期には、「喘息の家族歴（特に小児喘息）」と「アトピー性皮膚炎」、幼児期には「喘鳴」と「喘息の診断」などがスクリーニング指標となることが結論できた。また、保健指導による喘息発症低減化については、単年度の検討では、1歳6か月児健診で積極的に保健指導を受けた群 789 中 144 人（18.3%）、通常案内群 843 中 201 人（23.8%）が3歳児健診まで喘息を発症しており、積極的指導群では、統計学的に有意に少なかった（ $p=0.00569$ ）。対照年度を加えた多年度の検討では、二項ロジスティック回帰分析を行ったが、積極的指導群では喘息発症が低減化する傾向（人数を増やすと有意差を得ることが可能）の結果を得た。リスクを揃えたハイリスク群での単純比較で 18.3%から 16.1%、多変量解析による予測比較では 64.6%から 61.3%に喘息発症率が下がった。特に、1歳6か月児健診で「喘息と診断」された群ではなく、「喘鳴」がある群では、保健指導により低減化する傾向を得ている。ただし、低減化率は大きな数値ではないので、実際に保健指導をうける人数を増やすことが今後の課題といえる、なお、自治体が保健指導を中心とした事業は有用であると示唆できたので、今回の結果をもとにしたマニュアル策定などが期待できる。

保健指導（介入）による効果については、保健指導は喘息発症を低減化する一つの要因であり、様々な影響が考えられる。その中で、いくつかの保健行動指標を用いることが必要といえる。アレルギー検査結果の検討では、検査を紹介したハイリスク群ではあるが、乳児期の IgE 値および好酸球数の高値群では3歳児における喘息発症率が高く、乳児期の RAST 検査はアトピー性皮膚炎のアレルゲン評価、幼児期の RAST 検査はぜん息性疾患のダニアレルゲン評価に有用である結果を得た。そこで素因の評価である、アレルギー検査、呼気中NO、環境的な評価であるダニ検査、唾液中コチニンなどを併用して利用することが望ましいと示唆できた。事業の中に、どのように組み込んでいくか、評価やコストの問題などは残された課題となった。

いずれにしても、今後は、事業の中に評価指標をいれること、健康診査事業だけでなく、その他の事業（喘息キャンプ、喘息プール、喘息教室）と一元化したシステム構築、できれば、複数の自治体の共通した指標作りなどが健康診査事業などを有効に実施していくのに必要である。