

1-② 健康診査事業の効果的な実践及び改善のための評価手法に関する調査研究
【気管支喘息のテーラーメイド的予知に基づく発症予防法と QOL 調査票を導入した
独創的評価法の確立に関する研究】

代表者：近 藤 直 実

【第 8 期環境保健調査研究課題の概要・目的】

「気管支喘息発症の個別化予防のためのテーラーメイド予知パネル」および「気管支喘息発症のテーラーメイド予知・予防マニュアル」を確立し、その実用化と有用性の検証を、十分に症例数を増やして、以下の視点から行うと共に、テーラーメイド予知と予防を確立する。これにより健康診査事業の効果的な実践および改善のための評価手法の確立に寄与する。

- (1) 気管支喘息は遺伝要因と環境要因が絡み合って成り立っている。健康診査事業において、この両面からの問診と検査を、簡易遺伝子検索法を導入し、スコア化も考慮して、「気管支喘息発症のテーラーメイド予知パネル、テーラーメイド予防パネルおよび評価パネル」を確立する。
- (2) このパネルを使用して、詳細かつテーラーメイド的（個別化的）に、個々人での発症予知をスコア化などを考慮して、より正確に行う。
- (3) それに基づいたテーラーメイド（個別化）予防指導を確立する。
- (4) 上記の気管支喘息発症予知と予防の効果を評価する画期的方法を確立する。申請者らが作成した QOL 調査票を導入して、健康診査事業における小児気管支喘息発症のテーラーメイド的（個別化的）予知とそれに基づくテーラーメイド予防指導の効果の多面的な評価法を確立する。
- (5) 以上により「気管支喘息発症のテーラーメイド予知・予防マニュアル」を発行する。

1 研究従事者

- 近藤直実（岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学）
- 松井永子（岐阜大学医学部附属病院小児科）
- 木全かおり（岐阜大学医学部附属病院小児科）
- 金子英雄（独立行政法人国立病院機構長良医療センター臨床研究部）
- 加藤善一郎（岐阜大学医学部附属病院小児科）
- 深尾敏幸（岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科）
- 篠田紳司（郡上市民病院）
- 福富 悌（医療法人社団英集会福富医院）
- 多治見市、郡上市、山県市

2 平成 23 年度の研究目的

「気管支喘息発症の個別化予防のためのテーラーメイド予知パネル」および「気管支喘息発症のテーラーメイド予知・予防マニュアル」を確立し、その実用化と有用性の検証を、十分に症例数を増やして、以下の視点から行うと共に、テーラーメイド予知と予防を確立する。これにより健康診査事業の効果的な実践および改善のための評価手法の確立に寄与する。

- (1) 気管支喘息は遺伝要因と環境要因が絡み合って成り立っている。健康診査事業において、こ

の両面からの問診と検査を、簡易遺伝子検索法を導入し、スコア化も考慮して、「気管支喘息発症のテラーメイド予知パネル、テラーメイド予防パネルおよび評価パネル」を確立する。

- (2) このパネルを使用して、詳細かつテラーメイド的（個別化的）に、個々人での発症予知をスコア化などを考慮して、より正確に行う。
- (3) それに基づいたテラーメイド（個別化）予防指導を確立する。
- (4) 上記の気管支喘息発症予知と予防の効果を評価する画期的方法を確立する。申請者らが作成した QOL 調査票を導入して、健康診査事業における小児気管支喘息発症のテラーメイド的（個別化的）予知とそれに基づくテラーメイド予防指導の効果の多面的な評価法を確立する。
- (5) 以上により「気管支喘息発症のテラーメイド予知・予防マニュアル」を発行する。

3 平成23年度の研究対象及び方法

- (1) 「気管支喘息発症のテラーメイド予知パネル、テラーメイド予防パネル及び評価パネル」を確立する。

1. 喘息のテラーメイド予知パネルの確立

- (1)問診・症状・所見パネル、(2)血液検査パネル、(3)遺伝子多型変異パネル

2. 喘息のテラーメイド予防指導法パネルの確立

3. 喘息のテラーメイド予知予防指導効果の QOL 調査票の確立とそれによる評価パネル

- (2) 3つのフィールドでの1歳6ヶ月健診でアレルギーの予知・予防について、①アレルギーの問診（アンケート）、②診察を行い、さらに希望者に、③血液検査と④遺伝子解析に基づいて、上記パネルを使用して、⑤アレルギー発症のテラーメイド予知を行い、それに基づいて、⑥危険因子対策のテラーメイド（個別化）予防指導を行った。⑦さらに、それらの小児の経過を3歳健診で追うことにより予知と予防効果を QOL 調査票を導入して判定する。

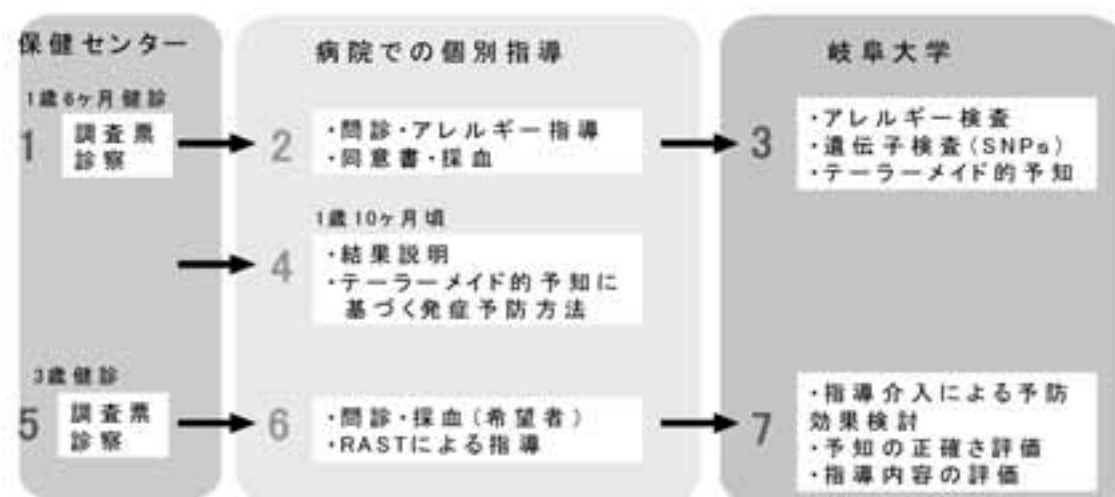
（対象）

岐阜県の多治見市、郡上市、山県市における1歳6ヶ月健康診査事業参加者を対象とした。事業に参加した児が3歳になった時点で、3歳児健康診査事業にて追跡調査を行った。

（方法）

“気管支喘息のテラーメイド的予知に基づく発症予防法と QOL 調査票を導入した独創的評価法の確立についてのプロトコール（図1）”に従い行った。

図1



- ①調査票による問診：1歳6ヶ月健康診査事業において、アレルギー疾患に関わる調査票（マニュアル）を配布し1歳6ヶ月児におけるアレルギー症状や家族歴、たばこや住環境における問題について調査した。
- ②初回アレルギー指導（一般的な説明）：アレルギー予防指導を希望した保護者にアレルギーに関するパンフレット（マニュアル資料、独立行政法人環境再生保全機構発行）を用いアレルギー疾患発症に関わる遺伝因子や環境因子、症状の説明および一般的な予防方法を指導した。初回来院時のQOL調査票（マニュアル）を記入していただいた。
- ③テラーメイド的発症予知：問診票においてアレルギー予防指導を希望した幼児の血液を採取し、末梢血白血球数および好酸球数、血清非特異的IgE、特異的IgE抗体（ハウスダスト、コナヒョウダニ、スギ、ネコのふけ、イヌのふけ、卵白、牛乳）を測定した。また、簡易遺伝子検索法（インバーダーアッセイ法等による）を用い、アレルギー疾患に関する遺伝子多型（IL-12B、IL-4Rα、IL-13、TGF-β1、IFNγR1、LTC4S、IL18、CD14、TLR1、TLR6、TLR10、ADRにおける多型）の有無を調べた（マニュアル）。個々の幼児における調査票の既往歴・家族歴、血液検査の感作状況、遺伝子多型を総合的に検討し、発症予知、重症度予知、原因・誘因予知を行った。
- ④テラーメイド的予知に基づく発症予防指導：アレルギー予防指導を希望した保護者に、採血して約3ヶ月後に再来院していただき各検査の結果およびテラーメイド的予知を説明した。テラーメイド的予知に基づいたテラーメイド予防指導票を個々に作成し、発症に関わる因子と予防のための対策方法についてパンフレット（資料、独立行政法人環境再生保全機構発行）を用いて指導を行った。テラーメイド的予知に基づく発症予防指導時に2回目のQOL調査票（マニュアル）を記入していただいた。
- ⑤3歳健診で経過を追い、予知等について評価する。

(3) 以上により「気管支喘息発症のテラーメイド予知・予防マニュアル」を発行した。

(倫理面への配慮)

研究対象者には本研究の内容、方法および予想される結果について十分に説明し十分な理解（インフォームドコンセント）を得た上で採血が行なわれた。また、倫理面でも、結果による不利益

は全く生じないか、または配慮が充分になされることから問題がないと判断された。

4 平成23年度の研究成果

(1)「気管支喘息発症のテラーメイド予知パネル、テラーメイド予防パネル及び評価パネル」の確立。

「同パネル」を確立した。

1. 喘息のテラーメイド予知パネルの確立

(1)問診・症状・所見パネル、(2)血液検査パネル、(3)遺伝子多型変異パネル

2. 喘息のテラーメイド予防指導法パネルの確立

3. 喘息のテラーメイド予知予防指導効果のQOL調査票の確立とそれによる評価パネル
その内容については「気管支喘息発症のテラーメイド予知・予防マニュアル」に記載した。

(2) 1歳6ヶ月健康診査受診状況（一次健診と二次健診受診者数）（表1参照）

詳細は後述する。

表1

健診期間	平成21年10月～平成23年11月				
地域	多治見(人)	山県(人)	郡上(人)	合計(人)	(%)
対象数	1,805	404	274	2,483	
調査票記入 (調査票対象者)	1,578	373	260	2,211	89.0
受診希望数	395	145	95	635	25.6
来院数 (二次健診対象者)	299	112	78	489	19.7

(3) 一次健診の結果

詳細は後述する。

(4) 二次健診の結果

詳細は後述する。

1歳6ヶ月健診の成績の概要は以下の如くである。

- ① 気管支喘息の発症は遺伝的要因や遺伝子の関与は少なかった。しかし“かぜでゼイゼイいう”の項目は遺伝的要因と関連した。この年齢での喘息発症が遺伝的要因との関連が少なかった理由について、小児の喘息は1歳6ヶ月まででは50%、そして3歳まででは80%、7歳までにほぼ100%が発症する。今回の検討は1歳6ヶ月であることから、ほぼ50%を対象としているにすぎないこと、および1歳6ヶ月前後はとくに“感染でゼイゼイ”しやすい年齢であることなどによると考えられる。今後3歳あるいはそれ以降での検討が必要である。
- ② アトピー性皮膚炎の発症は遺伝子のうちIL-13遺伝子との関連が示された。
- ③ 食物アレルギーの発症は遺伝子のうちのADRB2遺伝子との関連が示された。

(5) 喘息発症予知と発症因子のテーラーメイド予知

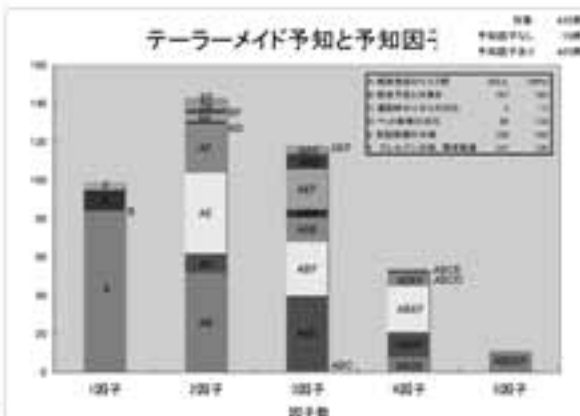
喘息発症と発症因子のテーラーメイド予知は図2のような個票を用いスコア化して、個別に喘息の発症そのものと発症因子を予知診断し、発症の危険因子を推測した。その集計結果を図3に示した。リスクの因子数は1〜2個で、比較的少ない小児が半数以上になり、その因子は種々であった。ここにテーラーメイド予知による予防の意義があると考ええる。

図2

テーラーメイド検査票

問診所見		検査所見		遺伝子多型		指導	
喘息発症の有無	喘息発症の時期	喘息発症の頻度	喘息発症の重症度	喘息発症の家族歴	喘息発症の環境要因	喘息発症の遺伝子多型	喘息発症の指導
喘息発症の有無	喘息発症の時期	喘息発症の頻度	喘息発症の重症度	喘息発症の家族歴	喘息発症の環境要因	喘息発症の遺伝子多型	喘息発症の指導
喘息発症の有無	喘息発症の時期	喘息発症の頻度	喘息発症の重症度	喘息発症の家族歴	喘息発症の環境要因	喘息発症の遺伝子多型	喘息発症の指導
喘息発症の有無	喘息発症の時期	喘息発症の頻度	喘息発症の重症度	喘息発症の家族歴	喘息発症の環境要因	喘息発症の遺伝子多型	喘息発症の指導

図3



(6) 危険因子対策のテーラーメイド予防指導は、テーラーメイド的予知に従い、マニュアル資料のパンフレットを用いて指導した。

(7) 予防指導後のアドヒアランス追跡調査として、記録表を用い、指導後の家庭での対策を記録していただいている。今後、集計して予防効果との関連を検討していく予定である。

(8) 1歳6ヶ月児におけるテーラーメイド予知と予防の評価のために、平成23年4月より、3歳健診においてアレルギー疾患の調査を問診と診察にて行っている。

(9) 「気管支喘息発症のテーラーメイド予知・予防マニュアル」の発行（添付）。

以上によりマニュアルを発行した。

5 第8期環境保健調査研究の総括

(1) 第8期環境保健調査研究における各年度の目標（計画）

【平成21年度】

本調査研究の目的は、明確に次の2つである。

(1) 気管支喘息は遺伝要因と環境要因が絡みあって成り立っている。健康診査事業の効果的な実践及び改善のための評価手法に関して、この両面からの問診と検査を、簡易遺伝子検索法を導入し、テーラーメイド的（個別化的）に、発症予知を行い、それに基づいたテーラーメイド（個別化）予防指導を確立することを目的とする。(2) 上記の気管支喘息発症予知と指導の効果を評価する画期的方法を確立する。申請者らが作成したQOL調査票を画期的に導入して、健康診査事業における小児気管支喘息発症のテーラーメイド的（個別化的）予知とそれに基づくテーラーメイド予防指導の効果の多面的な評価法を確立することを目的とする。

定められた短期間に、より十分な成果が得られるように、本研究を、(1)全(フル)コースと(2)分割コースに分けて並行してすすめた。

(1)全(フル)コースは3つのフィールドでの1歳6ヶ月健診でアレルギーの予知・予防について、①アレルギーの間診(アンケート)、②診察を行い、さらに希望者に③血液と④遺伝子解析に基づいて⑤アレルギー発症のテーラーメイド予知に基づいて⑥危険因子対策のテーラーメイド(個別化)予防指導を行った。⑦さらに、それらの小児の経過を追うことにより予防効果を判定する。

次に(2)分割コースは先の全コースでの効果を、前もって判断できるエビデンスを短時間で得るために、各ステップについてのプロジェクトを並行して強力にすすめた。その結果、極めて有用な成果が十分に得られた。すなわち「気管支喘息発症のテーラーメイド予知パネル、テーラーメイド予防パネル及び評価パネル」が確立できた。

定められた短期間に、より十分な成果が得られるように、本研究を、(1)全(フル)コースと(2)分割コースに分けて並行してすすめた。

【平成22年度】

平成21年度の研究成果、すなわち平成21年度の本研究で確立した「気管支喘息発症の個別化予防のためのテーラーメイド予知パネル」を改訂確立し、その実用化と有用性の検証を、十分に症例数を増やして、以下の視点から行うと共に、テーラーメイド予知と予防を確立する。これにより健康診査事業の効果的な実践および改善のための評価手法の確立に寄与する。

- (1) 気管支喘息は遺伝要因と環境要因が絡み合っており成り立っている。健康診査事業において、この両面からの問診と検査を、簡易遺伝子検索法を導入し、スコア化も考慮して、「気管支喘息発症のテーラーメイド予知パネル、テーラーメイド予防パネルおよび評価パネル」を改訂確立する。
- (2) このパネルを使用して、詳細かつテーラーメイド的(個別化的)に、個々人での発症予知をスコア化などを考慮して、より正確に行う。
- (3) それに基づいたテーラーメイド(個別化)予防指導を確立する。

【平成23年度】

「気管支喘息発症の個別化予防のためのテーラーメイド予知パネル」および「気管支喘息発症のテーラーメイド予知・予防マニュアル」を確立し、その実用化と有用性の検証を、十分に症例数を増やして、以下の視点から行うと共に、テーラーメイド予知と予防を確立する。これにより健康診査事業の効果的な実践および改善のための評価手法の確立に寄与する。

- (1) 気管支喘息は遺伝要因と環境要因が絡み合っており成り立っている。健康診査事業において、この両面からの問診と検査を、簡易遺伝子検索法を導入し、スコア化も考慮して、「気管支喘息発症のテーラーメイド予知パネル、テーラーメイド予防パネルおよび評価パネル」を確立する。
- (2) このパネルを使用して、詳細かつテーラーメイド的(個別化的)に、個々人での発症予知をスコア化などを考慮して、より正確に行う。
- (3) それに基づいたテーラーメイド(個別化)予防指導を確立する。
- (4) 上記の気管支喘息発症予知と予防の効果を評価する画期的方法を確立する。申請者らが作成したQOL調査票を導入して、健康診査事業における小児気管支喘息発症のテーラーメイド的

(個別化的)予知とそれに基づくテラーメイド予防指導の効果の多面的な評価法を確立する。

(5) 以上により「気管支喘息発症のテラーメイド予知・予防マニュアル」を発行する。

(2) 第8期環境保健調査研究における研究成果

【平成21年度】

(1) 全(フル)コースは3つのフィールドでの1歳6ヶ月健診でアレルギーの予知・予防について、①アレルギーの問診(アンケート)、②診察を行い、さらに希望者に③血液と④遺伝子解析に基づいて⑤アレルギー発症のテラーメイド予知に基づいて⑥危険因子対策のテラーメイド(個別化)予防指導を行った。⑦さらに、それらの小児の経過を追うことにより予防効果を判定することが必要である。

平成22年2月末現在406人の対象小児のうち平成21年12月末日までの201人につき集計した。アレルギーのテラーメイド予知予防指導を受ける希望者の小児について上記で述べた方法によりアレルギーのテラーメイド予知によるテラーメイド予防指導を行った。

テラーメイド予防指導としては、ほこり・ダニ対策、ペット対応、運動対策、受動喫煙対策、感染予防などであった。これらの症例のテラーメイド予防指導の成果の観察のための経過を追う継続研究が必要である。さらに、これらの症例の経過を追うと共にQOLの評価が必要である。このためのQOL調査票を確立した。

(2) 分割コースは先の全コースでの効果を、前もって判断できるエビデンスを短時間で得るために、各ステップについてのプロジェクトを並行して強力にすすめた。その結果、極めて有用な成果が十分に得られた。すなわち「気管支喘息発症のテラーメイド予知パネル、テラーメイド予防パネル及び評価パネル」が確立できた。

1. 喘息のテラーメイド予知パネルの確立

(1)問診・症状・所見パネル、(2)血液検査パネル(IgE・特異IgE・好酸球)、(3)遺伝子多型変異パネル(自験の成績によるエビデンス・文献によるエビデンス(アレルゲン、感染、運動、ペット、受動喫煙など))

2. 喘息のテラーメイド予防指導法パネルの確立

3. 喘息のテラーメイド予知予防指導効果のQOL調査票の確立とそれによる評価パネル(QOL調査票・QOLの評価)

4. 遺伝子多型と危険因子との関連のプロテオミクスによる解析に基づく機能的因果関係の解明

5. テラーメイド予防指導に関する親の反応に関するアンケート

(3) ①臍帯血を採取し、遺伝子多型の検索を行い、その後のアレルギー性疾患発症の有無を追跡したコホート研究の詳細な分析を行った。1歳2ヶ月の時点での気管支喘息発症とロイコトリエンC4合成酵素(LTC4S)のプロモーター多型(A-444C)が関連していた($p=0.0009$)。また、3歳の時点での気管支喘息発症とインターロイキン-4(IL-4)受容体 α の多型(V501)($p=0.005$)およびIL-13(R110Q)($p=0.023$)が関連していた。

②成人気管支喘息(アトピー型、非アトピー型)、小児気管支喘息、健常人の4群を対象に検討したところ、健常人とアトピー型喘息症例の比較では、TGF- β (C-509T)およびMIF(G-173C)に有

意差がみられた ($p=0.016$, $p=0.039$) また、小児気管支喘息では、成人非アトピー型喘息に比べて、IL-13(R110Q)が多くみられた ($p=0.049$)。その他、気管支喘息の重症度と遺伝子多型との関連を検討したところ、TGF- β (C-509T)、TARC(C-431T)、IFN- γ R1 (L467P)の遺伝子多型が、重症度と関連していることが明らかとなった。

(4) 遺伝要因と環境要因の両面から気管支喘息発症と関連している文献検索を行った。CD14(-159)はペット飼育によるアトピー性皮膚炎発症と関連する、ADR は喫煙と関連するなどの報告が存在した。

(5) 以上の結果より、1歳6ヶ月健診にて保護者の同意が得られた症例の末梢血から抽出したDNAを用いて検索する遺伝子多型は、IL-12B(C3757T)、IL-4R α (V50I)、IL-13(R110Q)、TGF- β (C-509T)、IFN- γ R1 (L467P)、LTC4S(A-444C)、IL-18(C-133G)、CD14(T-159C)、TLR1、TLR 6、TLR 10、ADRとした。IL-12B(C3757T)、IL-4R α (V50I)、IL-13(R110Q)、TGF- β (C-509T)、IFN- γ R1 (L467P)、LTC4S(A-444C)、IL-18(C-133G)はインベグダーアッセイ法にて検討を行った。

(6) 気管支喘息の評価としてQOL調査票で把握できる内容について検討した。これまでに岐阜大学では「小児気管支喘息患児と親または保護者のQOL調査票」を発行してきた。最新は2008簡易改訂版である。これを使用して気管支喘息の重症度との関連について検討したところ、4歳以上群で明らかに、重症度が上がるとQOLが低下していることが明らかになった。このことより、アレルギー疾患、とくに気管支喘息のテラーメイド的発症予知に基づき、指導を行った症例の評価にQOL調査票を使用することは有用であることが推察された。

【平成22年度】

(1) 1歳6ヶ月健康診査受診状況（一次健診と二次健診受診者数）

平成21年10月から平成22年11月の間、全体では1,341人を1歳6ヶ月健診の対象とした。そのうち1,212人(90.4%)が調査票に記入し、343人(25.6%)が二次健診を希望し217人(16.2%)が実際に受診した。内訳をみると、多治見市では974人を対象とし、868人(89.1%)が調査票に記入し、118人(12.1%)が二次健診を受診した。山県市では237人を対象とし、216人(91.1%)が調査票に記入し、62人(26.2%)が二次健診を受診した。郡上市では130人を対象とし、128人(98.5%)が調査票に記入し、37人(28.5%)が二次健診を受診した(表2)。

表2 健診期間 平成21年10月～平成22年11月

地域	多治見(人)	山県(人)	郡上(人)	合計(人)	(%)
対象数	974	237	130	1341	
調査票記入 (調査票対象者)	868	216	128	1212	90.4
受診希望数	213	86	44	343	25.6
来院数 (二次健診対象者)	118	62	37	217	16.2

(2) 一次健診の結果

①一次健診の調査票集計(表3)

1歳6ヶ月児におけるアレルギー疾患有病率は21.2%で、その内訳は気管支喘息1.8%、アトピー性皮膚炎6.0%、食物アレルギー14.1%、花粉症(鼻アレルギー)3.2%、その他2.6%であ

った。

かぜをひきやすいと答えたのは26.9%、細気管支炎の既往ありは4.2%、かぜをひいてゼイゼイとした呼吸音がしたことがあると答えたのは28.2%、運動したりあばれたりしてゼイゼイとした呼吸音がしたことがあると答えたのは1.0%であった。保育園に入園しているのは14.1%で、お子さんはストレスを感じていると答えたのは18.3%であった。

家族のアレルギー症状については、父親のアレルギー疾患は51.5%（気管支喘息3.5%、アトピー性皮膚炎7.1%、食物アレルギー5.0%、花粉症（鼻アレルギー）41.0%、その他4.4%）に認めた。母親のアレルギー疾患は55.9%（気管支喘息5.2%、アトピー性皮膚炎13.5%、食物アレルギー5.0%、花粉症（鼻アレルギー）42.3%、その他9.8%）に認めた。

家庭の環境についての問診では、ペット飼育ありは21.3%であり、たばこを吸っている人が家にいると答えたのは47.7%であった。住環境についてアレルギーに関連した問題があると答えたのは26.6%で、その内容はほこり、ダニ、排気ガス、スギの木、ペットなどであった。

表3

本人のアレルギー症状	あり		なし		不明	
	人数	(%)	人数	(%)	人数	(%)
アレルギー症状	257	21.2	704	58.1	251	20.7
	人数	(%)				
喘息	22	1.8				
アトピー性皮膚炎	73	6.0				
食物アレルギー	171	14.1				
花粉症(鼻アレ)	39	3.2				
その他	32	2.6				
本人の状況	人数	(%)				
かぜをひきやすい	326	26.9				
細気管支炎	51	4.2				
かぜでゼイゼイ	342	28.2				
運動でゼイゼイ	12	1.0				
保育園入園	171	14.1				
ストレスを感じる	222	18.3				
家族のアレルギー症状	人数	(%)				
父親 アレルギーあり	824	51.5				
喘息	43	3.5				
アトピー性皮膚炎	86	7.1				
食物アレルギー	80	5.0				
花粉症(鼻アレ)	497	41.0				
その他	53	4.4				
母親 アレルギーあり	678	55.9				
喘息	63	5.2				
アトピー性皮膚炎	184	13.5				
食物アレルギー	80	5.0				
花粉症(鼻アレ)	613	42.3				
その他	118	9.8				
家族・家庭の状況	人数	(%)				
ペット飼育	258	21.3				
喫煙	578	47.7				
住環境問題	322	26.6				

②調査票によるアレルギー疾患発症の関連検索結果

問診票から得られた情報と1歳6ヶ月時点での気管支喘息の発症、アトピー性皮膚炎の発症、家族歴、ペット飼育、受動喫煙などの各因子間の関連性についてすべて単変量解析を行った。

表4に気管支喘息発症の有無と兄弟の数、風邪をひきやすい、細気管支炎の既往、風邪でゼイゼイするか否かについての結果を示す。風邪をひきやすい場合は、オッズ比3.99、細気管支炎の

既往がある場合は、オッズ比 9.06、風邪でぜいぜいする場合は、オッズ比 26.49 で気管支喘息を発症しやすいことがわかった。したがってこれらの設問は気管支喘息発症の予知として有用であると考えられる。

さらに、それぞれの因子を組み合わせて統計処理を行った。表 5 は、兄弟の数と風邪のひきやすさを組み合わせると気管支喘息発症にどのような影響を与えるかについての検討である。兄弟の数が 3 人未満で、風邪をひきにくい場合に比べて、兄弟の数が 3 人以上で風邪をひきやすい場合、6.38 倍気管支喘息を発症しやすいことがわかる。また、同様に表 6 では兄弟の数と細気管支炎の既往を組み合わせると気管支喘息発症にどのような影響を与えるかについての検討を示した。兄弟の数が 3 人未満で、細気管支炎の既往がない場合に比べて、兄弟の数が 3 人以上で細気管支炎の既往がある場合、10.37 倍気管支喘息を発症しやすいことがわかる。表 7 では、兄弟の数と風邪でぜいぜいするか否かを組み合わせると気管支喘息発症にどのような影響を与えるかについての検討を示した。兄弟の数が 3 人未満で、風邪でぜいぜいしない場合に比べて、兄弟の数が 3 人以上で風邪でぜいぜいする場合、31.54 倍気管支喘息を発症しやすいことがわかる。

以上のような検討を各因子について行うことで、単変量解析に比べてよりテーラーメイド化された予知が可能となることが推察された。

表 4

気管支喘息発症の有無と問診データ解析（単変量）					
	陽性なし	陽性あり	合計	有病率	オッズ比
気管支喘息	3817	10	3827		
気管支喘息なし	1385	6	1391	0.1965	1.000
気管支喘息あり	2432	4	2436	0.0016	0.008
気管支喘息あり	214	13	227	0.0039	0.008
気管支喘息あり	1158	16	1174	0.0039	0.008
気管支喘息あり	47	6	53	0.0039	0.008
気管支喘息あり	281	3	284	0.0039	0.008
気管支喘息あり	325	20	345	0.0039	0.008

表 5

兄弟の数と風邪のひきやすさの組み合わせが気管支喘息発症に及ぼす影響					
	陽性なし	陽性あり	合計	有病率	オッズ比
兄弟3人未満で風邪をひきにくい	729	6	735		
兄弟3人未満で風邪をひきやすい	262	10	272	0.000	0.007
兄弟3人以上で風邪をひきにくい	119	3	122	0.488	1.75
兄弟3人以上で風邪をひきやすい	49	3	52	0.000	0.006

表 6

兄弟の数と細気管支炎の組み合わせが気管支喘息発症に及ぼす影響					
	陽性なし	陽性あり	合計	有病率	オッズ比
兄弟3人未満で細気管支炎あり	858	7	865		
兄弟3人未満で細気管支炎なし	31	4	35	0.000	0.003
兄弟3人以上で細気管支炎あり	108	4	112	0.291	1.85
兄弟3人以上で細気管支炎なし	15	2	17	0.004	0.037

表 7

兄弟の数と風邪でぜいぜいするかとの組み合わせが気管支喘息発症に及ぼす影響					
	陽性なし	陽性あり	合計	有病率	オッズ比
兄弟3人未満で風邪でぜいぜいしない	716	2	718		
兄弟3人未満で風邪でぜいぜいする	248	14	262	0.000	0.018
兄弟3人以上で風邪でぜいぜいしない	117	0	117		
兄弟3人以上で風邪でぜいぜいする	69	6	74	0.000	0.054

(3) 二次健診の結果

研究対象者には本研究の内容、方法および予想される結果について十分に説明し十分な理解（インフォームドコンセント）を得た上で採血が行なわれた。また、倫理面でも、結果による不利益は全く生じないか、または配慮が充分になされることから問題がないと判断された。

①血液検査の結果

二次健診で血液検査を受けた 217 人を対象者とする、非特異的 IgE の平均値は 93.57 UA/ml であった。特異的 IgE については、ハウスダスト 1 の平均値は 2.51 UA/ml（クラス 0.44）、コナヒョウヒダニの平均値は 3.22 UA/ml（クラス 0.47）、ネコのフケの平均値は 0.76 UA/ml（クラス

0.13)、イヌのフケの平均値は 1.15 UA/ml (クラス 0.24)、スギの平均値は 0.37 UA/ml (クラス 0.05)、牛乳の平均値は 0.92 UA/ml (クラス 0.37)、卵白の平均値は 1.42 UA/ml (クラス 0.79)であった。

②遺伝子解析症例の分析結果

文献検索等により、気管支喘息発症と関連している遺伝子多型の情報を検索し、IL-12B(C3757T)、IL-4R α (V50I)、IL-13(R110Q)、TGF- β (C-509T)、IFN- γ R1(L467P)、LTC4S(A-444C)、IL-18(C-133G)、CD14(T-159C)、TLR1(T-2192C)、TLR 6(T-2078A)、TLR 10(A2323G)、ADR β 2(R16G)を検討対象多型として解析した。

表 8 には、遺伝子多型と調査票から得られたアレルギー疾患発症、家族歴との関連について単変量解析で有意差を示したものの一部を示した。このように単変量解析でいくつかの項目に有意差が認められた。

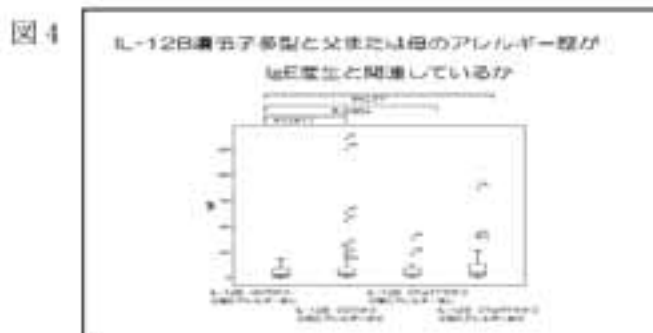
さらに、遺伝子多型情報と問診票の因子を組み合わせた場合の統計処理を行った。表 9 は、IL-12B 多型と父母の気管支喘息が、本人の風邪でぜいぜいするといった症状と関連しているか否かについて示したものである。IL-12B が CC genotype で父も母も気管支喘息でない場合に比べて、本人が風邪でぜいぜいする可能性は、IL-12B が CT もしくは TT genotype で父もしくは母に気管支喘息がある場合は、7.50 倍高いことがわかった。このように、単変量解析では有意差を認めない因子でも、個別の因子を組み合わせることで、より個々の病態に側したリスクが明確になると考えられた。



表 9 IL-12B 多型と父母の気管支喘息が風邪でぜいぜいすることと関連しているか

IL-12B 多型	風邪でぜいぜいしない	風邪でぜいぜいする	合計	OR 値	95% CI
IL-12B CC	27	9	36		
IL-12B CT	10	9	19	0.997	2.70
IL-12B TT	76	35	111	0.456	1.38
IL-12B CTもしくはTT	86	44	130	0.005	7.50

また、通常臨床で行われている血液検査項目（末梢血好酸球数、血清 IgE、RAST など）と遺伝子多型、問診票でのデータを組み合わせた解析も実施している。図 4 には IL-12B 多型と父母のアレルギー歴が、本人の血清 IgE 値と関連しているか否かについて示したものである。IL-12B が CC genotype で父も母もアレルギー歴がない場合に比べても、いずれも有意差はみられなかった。今後、3 歳時点でのアレルギー発症の有無と血液検査データを含めてさらに解析を行う予定である。



(4) 喘息発症予知と発症因子のテラーメイド予知

喘息発症と発症因子のテラーメイド予知は個票を用いスコア化して、個別に喘息の発症そのものと発症因子を予知診断し、発症の危険因子を推測した。

【平成23年度】

(1) 受診状況およびアレルギー疾患発症について

岐阜県（多治見市、郡上市、山県市）で行われた平成21年10月から平成23年11月までの1歳6ヶ月健康診査事業に参加した対象者のうちアレルギーに関する問診票の記入が得られたのは2,211名で、このうち解析できたのは1,679名であった（表10）。その中で、アレルギー疾患（気管支喘息、アトピー性皮膚炎、食物アレルギー、アレルギー性鼻炎等のいずれかまたは複数）を有していると回答したのは464名28%であった。1歳6ヶ月健康診査事業に参加した対象者が3歳になった時点で3歳児健康診査事業の際、再度アレルギーに関する問診票の記入が得られたのは529名であった。その中で、アレルギー疾患（気管支喘息、アトピー性皮膚炎、食物アレルギー、アレルギー性鼻炎等のいずれかまたは複数）を有していると回答したのは118名22.3%であった。1歳6ヶ月児と3歳児を比較すると気管支喘息発症率が2.4%から4%へと増加し、食物アレルギーが18.5%から10.8%へと減少していることがわかる。

次に、採血を含む2次健診を希望し、受診した人数は、1歳6ヶ月児で489名、このうち現在までに解析できたのは293名、このうち何らかのアレルギー疾患を有していたのは、100名34%であった。問診票記入のみに比較して、アレルギー疾患を有する児が多く、関心の高い保護者がより多く参加していることが推測された。

表10 アレルギー疾患発症患者数

1歳6か月と3歳健診時のアレルギー疾患発症数							
①問診票回答者							
		Allergy	BA	AD	FA	AR	その他
1歳半	人数	414 (28%)	41 (24%)	128 (76%)	288 (69%)	124 (9%)	143 (32%)
	割合	42.4%	4.0%	12.2%	11.4%	1.8%	11.4%
	割合	45.7%	4.7%	16.9%	14.2%	1.9%	17.5%
3歳	人数	146 (22.3%)	23 (4%)	99 (16%)	127 (20%)	44 (7%)	0
	割合	4.1%	1.0%	4.0%	4.7%	1.6%	0.0%
	割合	5.2%	0.8%	3.6%	5.0%	1.6%	0.0%
②2次健診受診者							
		Allergy	BA	AD	FA	AR	その他
1歳半	人数	100 (20.4%)	11 (2.2%)	34 (6.9%)	44 (9.0%)	23 (4.7%)	48 (9.6%)
	割合	4.0%	0.4%	1.3%	1.7%	0.9%	1.9%
	割合	2.0%	0.2%	0.7%	0.9%	0.5%	0.4%
3歳	人数	18 (3.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.4%)	0
	割合	0.6%	0%	0%	0%	0%	0%
	割合	0.4%	0%	0%	0%	0%	0%

(2) アレルギーに関する問診票とアレルギー疾患発症に関する検討

①家族のアレルギー歴と児のアレルギー疾患発症との関連について

両親のアレルギー歴と1歳6ヶ月時点での児のアレルギー疾患発症との関連について、両親のいずれか、または両方がアトピー性皮膚炎または、食物アレルギー、アレルギー性鼻炎を有している場合、児のアレルギー疾患発症率は有意に高くなっていた。同様に3歳時点での児のアレルギー疾患発症との関連について、両親のいずれか、または両方が食物アレルギー、アレルギー性鼻炎を有している場合、児のアレルギー疾患発症率は有意に高くなっていた。

②環境因子と気管支喘息の発症との関連について

1歳6ヶ月の時点で気管支喘息と診断されている児41名の環境を検討した(表11)。かぜをひきやすい、細気管支炎の既往がある、かぜをひくとぜいぜいする、運動するとぜいぜいする、保育園に入園している、ストレスを感じている、住環境に問題がある場合、有意に気管支喘息を発症しやすいことが明らかになった。3歳の時点で、確認したところ(表12)、細気管支炎の既往、かぜをひくとぜいぜいする場合は有意に気管支喘息を発症していたが、現時点では、解析人数が少ないため今後の症例数の追加により、気管支喘息発症と関連する環境リスク因子がより明確になると考えられた。また、家族歴との関連検討では、1歳6ヶ月の気管支喘息児の検討では有意差が得られなかったが、1歳6ヶ月時点で喘鳴を認める児(かぜをひくとぜいぜいするもしくは運動するとぜいぜいする)で検討したところ、両親のいずれかもしくは両方がアレルギー疾患を有する場合、両親のいずれかが気管支喘息を有する場合、両親のいずれかがアトピー性皮膚炎を有する場合、両親のいずれかもしくは両方がアレルギー性鼻炎を有する場合、有意に喘鳴を認めていることがわかった(表13)。

③環境因子とアトピー性皮膚炎の発症との関連について

1歳6ヶ月の時点でアトピー性皮膚炎と診断された児とアトピー性皮膚炎を認めない児の間の検討を行った。性別(男性)、保育園入園あり、両親のいずれかまたは両方がアトピー性皮膚炎であること、受動喫煙あり、住環境問題がある場合、有意にアトピー性皮膚炎を発症していた。しかし、3歳の時点で、同じ環境因子との関連を検討したところ、いずれも有意差がみられなくなった。そこで、1歳6ヶ月時点でアトピー性皮膚炎と診断された児と3歳でアトピー性皮膚炎と診断された児がどのくらいオーバーラップしているかを確認した。3歳でアトピー性皮膚炎と診断された児30名中、1歳6ヶ月の時点でもアトピー性皮膚炎と診断されていたのは12名40%であった。

④環境因子と食物アレルギーの発症との関連について

1歳6ヶ月の時点で食物アレルギーと診断された児と食物アレルギーを認めない児の間の検討を行った。性別(男性)、アレルギー疾患の家族歴がある場合、有意に食物アレルギーを発症していた。

(3) 遺伝子解析を含めた2次健診とアレルギー疾患発症に関する検討

研究対象者には本研究の内容、方法および予想される結果について十分に説明し理解(インフォームドコンセント)を得たうえで採血が行われた。また、倫理面でも、結果による不利益は全く生じないか、または配慮が十分になされることから問題ないと判断された。

文献検索により、気管支喘息発症と関連している遺伝子多型の情報を検索し、IL-12B C3757T, IL-4R α V50I, IL-13 R110Q, TGF- β C-509T, IFN- γ R1467P, LTC4S A-444C, IL-18 C-133G, CD14 T-159C, TLR1 T-2192C, TLR6 T-2078A, TLR10 A2323G, ADR β 2 R16Gを検討対象多型とした。

①問診項目と遺伝子多型との統計学的検討

遺伝子多型と調査票から得られたアレルギー疾患発症、家族歴との関連について単変量解析をした結果、いくつかの項目で有意差が認められた。

②気管支喘息発症と遺伝子多型との関連

表14左に検討した遺伝子多型と1歳6ヶ月で気管支喘息を発症した児と発症していない児の統計学的検討を示したが、いずれも現時点で有意差は認められなかった。1歳6ヶ月では

まだ発症例数が少ないことが大きく影響していると考えられた。

③アトピー性皮膚炎発症と遺伝子多型との関連

表 14 右に検討した遺伝子多型と 1 歳 6 ヶ月でアトピー性皮膚炎を発症した児と発症していない児の統計学的検討を示した。IL-13 R110Q 多型とアトピー性皮膚炎発症との間に有意差が認められた ($p=0.044$)。さらに、この遺伝子多型と他のパラメーターを組み合わせると 1 歳 6 ヶ月のアトピー性皮膚炎の発症との関連について検討した。問診内容を組み合わせた場合は遺伝子多型による有意差しか認められなかったが、総 IgE や特異的 IgE を遺伝子多型と組み合わせるとより、高いオッズ比で発症危険率があがっていることがわかる。また、IL-13 R110Q 多型が AA genotype で、父か母がアトピー性皮膚炎であるという組み合わせで最もオッズ比が高く (OR38.8) なることがわかった。

④食物アレルギー発症と遺伝子多型との関連

表 15 に検討した遺伝子多型と 1 歳 6 ヶ月で食物アレルギーを発症した児と発症していない児の統計学的検討を示した。単変量解析で、ADRB2 R16G が GG genotype の場合、食物アレルギーを発症しやすいことが明らかとなった。また、この多型に他のパラメーターを組み合わせると 1 歳 6 ヶ月の食物アレルギーの発症との関連について検討したが、問診内容を組み合わせた場合、遺伝子多型による有意差しか認められなかった。

(4) リスク因子の検討

二次健診で、遺伝子多型を含む血液検査を受けた児についてテラーメイド的に気管支喘息発症のリスクを予知診断した。発症の危険因子については、問診および血液検査結果で認めたリスクについて、遺伝的因子を A、感染関連因子を B、運動誘発因子を C、ペット関連因子を D、受動喫煙因子を E、住環境の問題因子を F として項目別にカウントした (表 16)。A-F についてそれぞれの対策方法をテラーメイド的に指導した。

それぞれがもつリスク因子の数と気管支喘息発症との関連について検討したところ、リスク因子が 1 種以下の場合に比較して、オッズ比は、2 種で 13.06、3 種で 25.10、4 種で 97.04、5 種で 209.6 となった (表 17)。リスク因子の数は、2 種が最も多く、テラーメイド的に指導が可能かつ重要であると考えられた。

表 11

環境因子と1歳6か月の気管支喘息発症との関連					
		喘息あり	喘息なし	p value	OR
かぜをひきやすい	はい	24	431	<0.001*	3.92
	いいえ	17	1198		
細気管支炎の既往	あり	14	65	<0.001*	12.96
	なし	26	1564		
かぜをひくとぜいぜいする	はい	38	414	<0.001*	37.17
	いいえ	3	1215		
運動するとぜいぜいする	はい	4	17	<0.001*	10.24
	いいえ	37	1610		
保育園に入園している	はい	13	254	0.006*	2.60
	いいえ	27	1371		

環境因子と1歳6か月の気管支喘息発症との関連②									
		1歳半喘息発症							
		なし	あり	合計	p value	exp ^a	95% CI		
保育所入園	なし	1371	27	1398	0.000+	2.60	1.32	5.10	
	あり	254	13	267					
ストレスを感じる	なし	1326	27	1353	0.014*	2.34	1.19	4.59	
	あり	273	13	286					
両親のEGA	両方ともなし	1453	32	1485	0.249	1.76	0.67	4.59	
	父か母あり	129	5	134					
	両方ともあり	0	0	0					
住環境室内問題	なし	1272	26	1298	0.438	1.39	0.60	3.23	
	あり	228	7	235					
受動喫煙	なし	914	26	940	0.351	0.74	0.39	1.40	
	あり	716	15	731					
住環境に問題	なし	1201	18	1219	0.000+	3.43	1.78	6.80	
	あり	370	19	389					

表 12

環境因子と3歳の気管支喘息発症との関連					
		発症あり	発症なし	p value	OR
かぜをひきやすい	はい	7	124	0.239	1.77
	いいえ	12	377		
結核菌感染の既往	あり	3	20	0.037*	4.01
	なし	18	481		
かぜをひくと ばいばいする	はい	12	134	0.004*	3.64
	いいえ	9	366		
運動すると ばいばいする	はい	1	4	0.111	6.17
	いいえ	20	494		
保育園に 入園している	はい	4	66	0.382	1.65
	いいえ	16	436		

表 13

家族のアレルギー歴と1歳6か月の喘鳴出現との関連				
	喘鳴あり	喘鳴なし	p value	OR
母親ともアレルギーなし	112	397	0.005*	1.45
父か母がアレルギー	247	605		
両親ともアレルギー	235	502	0.000*	1.66
母親ともBAなし	503	1308		
父か母がBA	86	104	0.000*	2.30
両親ともBA	3	1		
母親ともADなし	454	1229	0.008*	1.38
父か母がAD	129	253		
両親ともAD	11	19	0.241	1.57
母親ともFAなし	536	1366		
父か母がFA	55	132	0.721	1.06
両親ともFA	3	6		
母親ともARなし	172	571	0.001*	1.44
父か母がAR	262	603		
両親ともAR	160	331	0.000*	1.60

表 14

SNPと気管支喘息発症との関連					SNPとアトピー性皮膚炎発症との関連						
		AA あり	AA なし	p value	OR			AA あり	AA なし	p value	OR
L1298	CC	2	62	0.885	1.18	L1298	CC	4	62	0.289	1.83
	CT+TT	7	187				CT+TT	21	173		
L481	AA	3	66	0.021	1.56	L481	AA	12	89	0.789	0.90
	AG+GG	8	188				AG+GG	19	157		
L113	GG	5	121	0.716	0.79	L113	GG	9	118	0.044*	2.39
	AG+AA	5	153				AG+AA	23	136		
10P8	TT	2	75	0.987	1.42	10P8	TT	5	66	0.701	0.88
	CT+CC	7	186				CT+CC	25	172		
PNP	AA	11	247	0.16	1.17	PNP	AA	28	230	0.838	1.17
	AG+GG	0	16				AG+GG	2	14		
L7045	AA	7	177	0.802	1.06	L7045	AA	18	156	0.381	1.39
	AC+CC	4	96				AC+CC	13	85		
L188	CC	3	302	0.835	0.85	L188	CC	21	190	0.854	1.14
	CG+CG	2	53				CG+CG	6	49		
CD14	CC	1	57	0.876	0.96	CD14	CC	4	54	0.489	1.21
	CT+TT	8	200				CT+TT	21	188		
TLR1	TT	3	71	0.948	0.96	TLR1	TT	8	66	0.881	0.94
	CT+CC	8	188				CT+CC	21	185		
TLR6	TT	4	101	0.907	1.08	TLR6	TT	10	95	0.910	1.06
	AT+AA	7	164				AT+AA	17	154		
TLR10	AA	4	95	0.690	0.81	TLR10	AA	8	90	0.794	1.57
	AG+GG	7	185				AG+GG	23	189		
ADRB2	AA	3	66	0.842	0.87	ADRB2	AA	7	62	0.973	0.98
	AG+GG	8	200				AG+GG	21	186		

表 15 遺伝子多型と食物アレルギー発症との関連

SNPと食物アレルギー発症との関連				
		AA あり	AA なし	p value
L1298	CC	10	54	0.382
	CT+TT	40	104	
L481	AA	20	81	0.809
	AG+GG	37	139	
L113	GG	21	106	0.250
	AG+AA	25	123	
10P8	TT	13	64	0.520
	CT+CC	39	153	
PNP	AA	51	207	0.921
	AG+GG	3	13	
L7045	AA	38	146	0.619
	AC+CC	18	81	
L188	CC	41	170	0.834
	CG+CG	10	45	
CD14	CC	7	51	0.058
	CT+TT	48	163	
TLR1	TT	15	59	0.874
	CT+CC	40	166	
TLR6	TT	20	85	0.865
	AT+AA	34	137	
TLR10	AA	20	90	0.950
	AG+GG	39	153	
ADRB2	AA	10	59	0.212
	AG+GG	45	165	

遺伝子型および環境因子と1歳6か月の食物アレルギー発症との関連							
		なし	あり	合計	p value	exp. d	95% CI
父の遺伝子A	なし	213	45	257	0.006*	2.18	1.36
	あり	21	13	34			
ADRB2	AA	58	10	68	0.641	1.21	0.54
	AG	117	24	141			
	GG	48	21	69	0.028*	2.58	1.11

ADRB2と環境因子の組み合わせと1歳6か月の食物アレルギー発症との関連							
		なし	あり	合計	p value	exp. d	95% CI
ADRB2と兄弟数	AA_なし	54	9	62	0.009*	3.37	1.35
	GG_なし	40	20	60			
ADRB2とかぜをひきやすい	AA_なし	48	6	52	0.039*	3.25	1.13
	GG_なし	33	14	47			
ADRB2とかぜでせせせ	AA_なし	38	4	42	0.033*	3.74	1.11
	GG_なし	33	13	46			
ADRB2と家族性喘息	AA_なし	47	8	55	0.013*	3.38	1.29
	GG_なし	34	19	53			
ADRB2と食物アレルギー	AA_なし	33	6	39	0.037*	3.25	1.07
	GG_なし	22	13	35			

表 16

気管支喘息発症の個別化予知パネル				
	遺伝因子		環境因子	
症状	アレルギー症状	A	感染	B
	アレルギーの家族歴	A	運動	C
血液検査			ペット	D
			受動喫煙	E
			住環境問題	F
血液検査	IgE, RAST, 好酸球数	A	ネフローザス, 犬 RAST, HbRAST	D
遺伝子検査	SNPs	A		

表 17

環境因子の数と1歳半の気管支喘息発症との関連									
1歳半	2歳	3歳	4歳	5歳	6歳	7歳	8歳	9歳	10歳
1歳半	1048	2	1051	1	1051	1	1051	1	1051
2歳	321	12	333	1	334	1	334	1	334
3歳	167	12	179	1	180	1	180	1	180
4歳	26	10	36	1	37	1	37	1	37
5歳	5	5	10	1	11	1	11	1	11

1歳半	2歳	3歳	4歳	5歳	6歳	7歳	8歳	9歳	10歳
1048	321	167	26	5	1051	333	179	36	10
2	12	12	10	5	1	1	1	1	1
1051	333	179	36	10	1051	334	180	37	11
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

内訳: 環境因子の数と1歳半の喘息発症との関連

6 期待される活用の方向性

「気管支喘息発症のテーラーメイド予知・予防パネル」を確立し、検証を経て「同マニュアル」(添付)を作成した。

気管支喘息発症に関連する要因を遺伝、環境の両面から検討した。1歳6ヶ月健診および3歳健診で行った問診票のデータから、本人のアレルギー発症と家族歴、家庭環境などの各因子について統計学的検討を行った。単変量解析でも、有意差を認める項目がいくつも抽出されたが、さらにこれらの因子を組み合わせると、リスクが増強することも明らかになった。今後、個別化指導に役立つ情報であると思われる。

また、健診後に希望のあった対象者には、採血および個別化指導を行った。これらの遺伝子多型を含めた血液検査結果と問診票のデータについて統計学的解析を行った。これまでに報告されたアレルギー発症との関連のみならず、種々の側面からの情報を組み合わせることで、テーラーメイドのアレルギー発症予知が可能となる可能性が示唆された。

1歳6ヶ月健診の成績の概要は以下の如くである。

- ① 気管支喘息の発症は遺伝的要因や遺伝子の関与は少なかった。しかし“かぜでゼイゼイいう”の項目は遺伝的要因と関連した。この年齢での喘息発症が遺伝的要因との関連が少なかった理由について、小児の喘息は1歳6ヶ月まででは50%、そして3歳まででは80%、7歳までにほぼ100%が発症する。今回の検討は1歳6ヶ月であることから、ほぼ50%を対象としているにすぎないこと、および1歳6ヶ月前後はとくに“感染でゼイゼイ”しやすい年齢であることなどによると考えられる。今後3歳あるいはそれ以降での検討が必要である。
- ② アトピー性皮膚炎の発症は遺伝子のうち IL-13 遺伝子との関連が示された。
- ③ 食物アレルギーの発症は遺伝子のうちの ADRβ2 遺伝子との関連が示された。

今後の具体的検討事項として、遺伝子解析等による発症予知を行うと共に、調査票での喘鳴、喘息前段階、喘息の3つの臨床診断を的確に行い、その関連を解析する。遺伝子プロフィールパターン化による分析や、世界の分子遺伝研究情報の活用や、個々の因子をスコア化して全体の危険度の検討を行う。また、遺伝子検査を受けた対象の偏りの是正を考慮する。

さらには発症が予知された対象への治療介入についても検討する。

今後、さらに3歳児健診にて例数を増して、テーラーメイド予知とテーラーメイド指導効果を判定し、テーラーメイドの発症予知に基づいたテーラーメイド予防指導の確立とその評価法の確立を目指す。これらの実現は、気管支喘息の発症の真の予防につながり、患児や保護者の QOL の

向上のみならず、医療費節減などの社会経済学的効果につながると考える。

(まとめ)

画期的、独創的なテーラーメイド的（個別化的）予知と指導法を確立することにより、小児気管支喘息発症を真に予防できる。これにより、小児気管支喘息患児や親または保護者の QOL 向上のみならず、日常の社会生活の保障や医療費節減などの社会経済的効果が十分に期待できる。今回の本調査研究は一定の成果、すなわち、「気管支喘息発症の個別化予防のためのテーラーメイド予知パネル」の確立とその実用性と有用性を検証した。「気管支喘息発症のテーラーメイド予知・予防マニュアル」が発行された。これにより、予防事業のソフト 3 事業のうちの健康診査事業の効果的な実践及び改善のための評価手法を確立することが期待できる。さらに今後広くこれが用いられることにより、

1. 気管支喘息発症の正確な予知にもとづく指導による画期的発症予防の実現
2. 小児および親または保護者の QOL の確実な向上にもとづく快適な生活保障
3. 医療経済的・社会経済的著明改善

が期待される。

(今後の計画)

1 歳 6 ヶ月の健診事業を通して「気管支喘息発症のテーラーメイド予知・予防マニュアル」を発行した。今後は、本マニュアルのうちの予知と予防については、さらに例数を増して、本マニュアルの実用性と有用性を検証すると共に、1 歳 6 ヶ月児健診においてさらに活用することにより、気管支喘息発症をテーラーメイド的に予知してテーラーメイド予防を実現して、社会に大きく貢献する。さらに、1 歳 6 ヶ月健診でテーラーメイド的予知のみあるいは予知・予防を実施した児をさらに 3 歳児健診で例数を増して問診、診察および QOL 調査による気管支喘息発症、予知と予防の評価を行う。

【学会発表・論文】

(学会発表)

- 近藤直実：喘息・アレルギーのテーラーメイド医療とその開発。日本アレルギー学会春季臨床大会（第 22 回）（2010 年 5 月 9 日、京都）
- 木全かおり：気管支喘息のテーラーメイド的予知および予防指導。日本アレルギー学会秋季臨床大会（第 60 回）（2010 年 11 月 26 日、東京）
- 近藤直実：アレルギー治療の現在と未来。日本小児科医会総会フォーラム（第 22 回）（2011 年 6 月 12 日、岐阜）
- 松井永子：喘息の発症予防と重症化予防：喘息発症のテーラーメイド予知予防と重症化予防。国際喘息学会日本・北アジア部会（第 21 回）（2011 年 7 月 2 日、岐阜）
- 木全かおり、金子英雄、松井永子、藤田紳司、藤井秀比古、岡本博之、鈴木啓子、福富 梯、近藤直実：1 歳 6 ヶ月児におけるテーラーメイド的喘息発症予防予知と予防指導。国際喘息学会日本・北アジア部会（第 21 回）（2011 年 7 月 2 日、岐阜）
- 近藤直実：小児気管支喘息治療の最前線。日本小児科学会学術集会（第 114 回）（2011 年 8 月 14 日、東京）

- 松井永子：小児喘息の個別化予防指導および個別化治療を目指して。日本小児アレルギー学会（第48回）アジア太平洋小児アレルギー呼吸器免疫学会合同学術大会（第16回）（2011年10月28日，福岡）
 - 近藤直実：喘息治療の現状と将来展望—小児気管支喘息治療の現在から近未来へ—。日本アレルギー学会秋季学術大会（第61回）（2011年11月10日，東京）
 - 近藤直実：小児アレルギー 1 感染・その他：気管支喘息のテーラーメイド的発症予知の試み。日本アレルギー学会秋季学術大会（第61回）（2011年11月10日，東京）
- （論文）
- Kondo N, Matsui E, Kaneko H, Fukao T, Teramoto T, Kato Z, Ohnishi H, Nishimura A: Genetics of pediatric asthma. In: Pawankar R, Holgate S.T, Rosenwasser L. J, eds. Allergy Frontiers: Epigenetics, Allergens and Risk Factors. pt1. Tokyo:Springer;2009:189-203.
 - Kondo N, Matsui E, Nishimura A, Kaneko H: Pharmacogenetics of asthma in children. Allergy Asthma Immunol Res. 2010;2:14-19.
 - Kondo N, Nishimura T, Nishima S, Morikawa A, Aihara Y, Akasaka T, Akasawa A, Adachi Y, Arakawa H, Ikarashi T, Ikebe T, Inoue T, Iwata T, Urisu A, Ebisawa M, Ohya Y, Okada K, Odajima H, Katsunuma T, Kameda M, Kurihara K, Kohno Y, Sakamoto T, Shimojo N, Suehiro Y, Tokuyama K, Nambu M, Hamasaki Y, Fujisawa T, Matsui T, Matsubara T, Mayumi M, Mukoyama T, Mochizuki H, Yamaguchi K, Yoshihara S: Japanese pediatric guidelines for the treatment and management of bronchial asthma 2008. Pediatr Int. 2010;52:319-326.
 - Matsui E, Shinoda S, Fukutomi O, Kaneko H, Fukao T, Kondo N: Relationship between the benefits of suplatast tosilate, a Th2 cytokine inhibitor, and gene polymorphisms in children with bronchial asthma. Exp Therap Med. 2010;1:977-982.
 - Ozeki M, Fukao T, Kondo N: Propranolol for intractable diffuse lymphangiomatosis. N Engl J Med. 2011;364:1380-1382.
 - An Y, Ohnishi H, Matsui E, Funato M, Kato Z, Teramoto T, Kaneko H, Kimura T, Kubota K, Kasahara K, Kondo N: Genetic variations in MyD88 adaptor-like are associated with atopic dermatitis. Int J Mol Med. 2011;27:795-801.
 - Nishimura T, Kondo N, Hamasaki Y, Morikawa A, Nishima S. Japanese guideline for childhood asthma. Allergol Int. 2011;60:147-169.
 - Urisu A, Ebisawa M, Mukoyama T, Morikawa A, Kondo N: Japanese guideline for food allergy. Allergol Int. 2011;60:221-236.
 - Morita H, Kaneko H, Ohnishi H, Kato Z, Kubota K, Yamamoto T, Matsui E, Teramoto T, Fukao T, Kasahara K, Kondo N: Structural property of soybean protein P34 and specific IgE response to recombinant P34 in patients with soybean allergy. Int J Mol Med. 2011;29:153-158.
 - Morita H, Kaneko H, Ohnishi H, Kato Z, Kondo N: Antigen-specific immune response to endotoxin-free recombinant P34. Allergy. 2011;66:985-986.
 - Ohnishi H, Miyata R, Suzuki T, Nose T, Kubota K, Kato Z, Kaneko H, Kondo N: A rapid screening method to detect autosomal-dominant ectodermal dysplasia with immune deficiency syndrome. J Allergy Clin Immunol. 2012;129:578-580.

○Ohnishi H, Teramoto T, Iwata H, Kato Z, Kimura T, Kubota K, Nishikomori R, Kaneko H, Seishima M, Kondo N: Characterization of NLRP3 Variants in Japanese Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome Patients. J Clin Immunol. Epub. 2011;Dec. 24.

(添付) 気管支喘息発症のテーラーメイド予知・予防マニュアル

はじめに

近年の気管支喘息患者の増加は患者及び患者家族の QOL の著しい低下のみならず大きな社会問題である。これに対し治療管理ガイドラインの発行と普及により、重症患者の著明な減少、喘息死の明らかな減少など治療管理の面では大きな成果が得られている。しかし、一旦発症すると重症化、長期の治療管理の必要性和 QOL の低下は未だ残された極めて大きな社会問題である。これらの状況において、気管支喘息発症のテーラーメイド的予知に基づく的確な発症予防をすることが必要である。以上の点に鑑み、調査研究のエビデンスに基づき本マニュアルを作成した。

「気管支喘息発症のテーラーメイド予知パネル、テーラーメイド予防パネル及び評価パネル」

本パネルを活用して気管支喘息のテーラーメイド的予知をし、それに基づいてテーラーメイド予防と評価を行う。このパネルは1歳6ヶ月児および3歳児の健診などで使用し、これらの年齢において予知をし、予防を進める。

1. 喘息のテーラーメイド予知パネル（表1）

(1)問診・症状・所見パネル、(2)血液検査パネル、(3)遺伝子多型変異パネル

2. 喘息のテーラーメイド予防指導法パネル（表2）（表4）

3. 喘息のテーラーメイド予知予防指導効果のQOL調査票の確立とそれによる評価パネル（表3）

フィールドでの1歳6ヶ月健診でアレルギーの予知・予防について（図1）、①アレルギーの問診（アンケート）（表6）、②診察を行い、さらに希望者に、③血液検査と④遺伝子解析に基づいて（表5）、上記パネルを使用して、⑤アレルギー発症のテーラーメイド予知を行い、それに基づいて、⑥危険因子対策のテーラーメイド（個別化）予防指導を行う（図2、資料1）。⑦さらに、それらの小児の経過を追うことにより予防効果をQOL調査票（表8）を導入して判定する。

（対象）

1歳6ヶ月健康診査事業参加者を対象とする。さらに経過を追う（3歳健診、表7）。

（方法）

“気管支喘息のテーラーメイド的予知に基づく発症予防法とQOL調査票を導入した独創的評価法の確立についてのプロトコール（図1）”に従い行う。



表1

1 喘息のテラーメイド予知パネル (1)問診・症状・所見パネル 喘息発症 他のアレルギー(AD、FA、AR) アレルギー家族歴(父母同胞) 感染誘導喘鳴 運動誘発喘鳴 受動喫煙 ペット (2)血液検査パネル IgE(アトピー) 特異IgE(アトピー) 好酸球(発症) (3)遺伝子多型・変異パネル 発症系・誘因系 (IL12B C3757T、IL4Rα Val50Ile、IL13 Arg110Gln、TGFβ1 T-509C、 IFN-γ R1 L467P、LTC4S A-444C、IL-18 C-133G、CD14 T-159C、 ADRβ2 Arg16Gly、TLR1-6-10)

表2

2 喘息のテラーメイド予防指導パターンパネル ・ダニ対策(カーペット、布団など) ・感染予防(ウイルスなど) ・受動喫煙対策 ・ペット対策 ・食生活と食物アレルギー ・運動誘発 ・アスピリン(解熱剤) ・耳鼻科的(副鼻腔炎、アレルギー性鼻炎) ・アトピー性皮膚炎 ・早期介入
--

表3

3 喘息のテラーメイド予知予防指導効果のQOL評価パネル (表8) 4歳未満用 4歳以上用
--

表 4

テラーメイド予知に基づくテラーメイド予防指導

	遺伝因子の予知		環境因子の予知		予防対策指導 (0 1 2 3)
問診	アレルギー歴	A	感染	B	A 喘息発症の リスク群 B 感染予防と 対策を C 早めの受診 運動対応 D ペット飼育の 対応 E 受動喫煙の 対策 F アレルゲン 対策 環境整備
	アレルギー家族歴	A	運動	C	
検査			ペット	D	
			受動喫煙	E	
遺伝子 多型			住環境の問題	F	
	IgE RAST	A	ネコ、イヌ	D	A 喘息発症の リスク群 B 感染予防と 対策を C 早めの受診 運動対応 D ペット飼育の 対応 E 受動喫煙の 対策 F アレルゲン 対策 環境整備
	好酸球	A	ダニ、HD	F	
	感作	A	RSV 感染誘導	B	
	喘息	A	運動誘発	C	
	アトピー	A	排気ガス	F	
	アトピー性皮膚炎	A	感染	B	
			ペット	D	
			受動喫煙	E	

表 5

遺伝子多型変異と遺伝因子環境因子との関連 (環境因子対策プロトコール)		
IL-12B	C3757T	感作 喘息
IL-4R α	Val50Ile	感作 アトピー
IL-13	Arg110Gln	RSV 感染誘導喘息 運動誘発喘息
TGF β 1	T-509C	受動喫煙 排気ガス
IFN- γ R1	Leu467Pro	喘息 RSV 感染誘導喘息
LTC4	A-444C	喘息 LTRA 治療反応性
IL-18	C-133G	アトピー性皮膚炎
CD14	T-159C	感染 エンドトキシン ペット 受動喫煙
ADR β 2	Arg16Gly	受動喫煙
TLR1	T-2192C, A743G, CDS	Th1 (感染)
TLR6	T-2078A, C745T, CDS	Th1 (感染)
TLR10	A2323G, CDS	Th1 (感染)

表6

1歳6ヶ月間診（アンケート）

（岐阜 多治見 郡上 山形 種別） 30

アレルギー疾患に関わるアンケート

お子様のお名前 _____ 生年月日 年 月 日 性別 ☐男 ☐女

調査票にお答えいただいている方のお名前 _____ 続柄 ☐父 ☐母 ☐その他（ ）

各項の当てはまる□にチェック（レ）してください。空欄には必要事項をご記入ください。

I 健康を受けられるお子さんについてお尋ねします。

(1) 出生体重 (_____ ㎏)

(2) 在胎週数（おなかの中での期間） (_____ 週 _____ 日)

(3) 出産形式 ☐正常分娩 ☐吸引分娩 ☐帝王切開

(4) 兄弟姉妹の数 (本人を含め _____ 人兄弟の _____ 番目)

(5) アレルギー症状について ☐あり ☐なし ☐不明 (☐保護者の判断 ☐医師の判断)

アレルギーありの場合 ☐ぜんそく ☐アトピー性皮膚炎 ☐食物アレルギー ☐アレルギー性鼻炎（花粉症）
☐その他（ ）

(6) かぜをひきやすいですか ☐はい ☐いいえ

(7) 細気管支炎といわれたことが ☐ある ☐なし

(8) かぜをひいてゼイゼイとした呼吸音がしたことが ☐ある ☐なし

(9) 運動したり、あばれたりしてゼイゼイとした呼吸音がしたことが ☐ある ☐なし

(10) 保育園に入園した月齢 ☐入園している（ _____ ヶ月から）

(11) お子さんはストレスを感じていると ☐思う ☐思わない

II ご家庭の状況についてお尋ねします。

(1) ご家族の方のアレルギー症状について (お子さんにとってどのような続柄の方に。どのような症状がありますか)

父のアレルギー	☐ あり ☐ なし ☐ ぜんそく ☐ アトピー性皮膚炎 ☐ 食物アレルギー ☐ アレルギー性鼻炎 ☐ その他
母のアレルギー	☐ あり ☐ なし ☐ ぜんそく ☐ アトピー性皮膚炎 ☐ 食物アレルギー ☐ アレルギー性鼻炎 ☐ その他
兄弟姉妹のアレルギー	☐ あり ☐ なし ☐ ぜんそく ☐ アトピー性皮膚炎 ☐ 食物アレルギー ☐ アレルギー性鼻炎 ☐ その他
祖父のアレルギー	☐ あり ☐ なし ☐ ぜんそく ☐ アトピー性皮膚炎 ☐ 食物アレルギー ☐ アレルギー性鼻炎 ☐ その他
祖母のアレルギー	☐ あり ☐ なし ☐ ぜんそく ☐ アトピー性皮膚炎 ☐ 食物アレルギー ☐ アレルギー性鼻炎 ☐ その他

(2) ペットの飼育について ☐飼っている（☐犬 ☐ネコ ☐ハムスター ☐小鳥 ☐その他（ ））
☐飼っていない

飼っている場合それは、決のどちらですか ☐家の中 ☐家の外

(3) たばこについて

吸っている人が家の中に ☐いる ☐いない

いる場合どなたですか ☐父 ☐母 ☐祖父 ☐祖母 ☐その他（ ）

(4) 住環境について

アレルギーに関連した問題が ☐ある ☐ない

ある場合どういったことですか（例：ほこり カーペット使用 けむり 道路の近く など）
（ ）

III 今後の調査のご協力について

(1) （岐阜大学、多治見市、郡上市、）病院で喘息、アトピー性皮膚炎や食物アレルギーの
アレルギー予防指導および採血（IgE、IgG1、遺伝子解析など）を行っています。
受診希望はありますか ☐はい ☐いいえ

(2) (1) で希望ありの方には、該当病院からお電話させていただきます。ご連絡先をご記入ください。
保護者の方のお名前 ()
お電話番号 () ご協力ありがとうございました。

IV 郵送所見: ☐BA ☐AD ☐FA ☐AR ☐その他 () ☐アレルギーなし
(医師記入)

表7

3歳問診（アンケート）

(岐阜 多治見 郡上 山梨 静岡) 市 町 村

アレルギー疾患に関わるアンケート 3歳児健診

お子様のお名前 _____ 生年月日 _____ 年 _____ 月 _____ 日 出生体重 _____ g 性別 ☐ 男 ☐ 女

調査票にお答えいただきたい方向にお名前 _____ 続柄 ☐ 父 ☐ 母 ☐ その他 ()

各項の当てはまる□にチェック（い）してください。空欄には必要事項をご記入ください。

(1) 6ヶ月健診で、同様のアレルギー調査票に記入されましたか。 ☐ はい ☐ いいえ ☐ 不明

(2) 6ヶ月時に、アレルギー疾患に関する検査および指導を受けましたか。 ☐ はい ☐ いいえ ☐ 不明

I 健康を受けられるお子さんについてお尋ねします。

(1) 兄弟姉妹の数 (本人含め _____ 人兄弟の _____ 番目)

(2) 3歳までのアレルギー症状について ☐ あり ☐ なし (保護者の判断 ☐ 医師の判断)

アレルギー症状ありの場合

☐ ぜんそく	発症はいつ頃ですか	_____ 歳 _____ ヶ月から
☐ ぜんそくの疑い(喘息性気管支炎など)	発症はいつ頃ですか	_____ 歳 _____ ヶ月から
☐ アトピー性皮膚炎	発症はいつ頃ですか	_____ 歳 _____ ヶ月から
☐ 食物アレルギー	発症はいつ頃ですか	_____ 歳 _____ ヶ月から
☐ アレルギー性鼻炎(花粉症を含む)	発症はいつ頃ですか	_____ 歳 _____ ヶ月から
☐ その他 ()	発症はいつ頃ですか	_____ 歳 _____ ヶ月から

(3) かぜをひきやすいですか ☐ はい ☐ いいえ

(4) 喘息気管支炎といわれたことが ☐ ある ☐ なし

(5) かぜをひいてゼイゼイとした呼吸音がしたことが ☐ ある ☐ なし

(6) 胸がゼイゼイとかキューキューして急に息が苦しくなる発作をおこしたことが ☐ 2回以上ある ☐ 1回のみある ☐ なし

(7) 運動したり、あばれたりしてゼイゼイとした呼吸音がしたことが ☐ ある ☐ なし

(8) 保育園または幼稚園に入園した月齢 ☐ 入園している (_____ 歳 _____ ヶ月から) ☐ 入園していない

(9) お子さんはストレスを感じていると ☐ 思う ☐ 思わない

II ご家庭の状況についてお尋ねします。

(1) ご家族の方のアレルギー症状について (お子さんにとってどのような経路の方に、どのような症状や既往がありますか)

父	☐ なし ☐ あり ☐ ぜんそく ☐ アトピー性皮膚炎 ☐ 食物アレルギー ☐ アレルギー性鼻炎(花粉症を含む) ☐ その他
母	☐ なし ☐ あり ☐ ぜんそく ☐ アトピー性皮膚炎 ☐ 食物アレルギー ☐ アレルギー性鼻炎(花粉症を含む) ☐ その他
兄弟姉妹	☐ なし ☐ あり ☐ ぜんそく ☐ アトピー性皮膚炎 ☐ 食物アレルギー ☐ アレルギー性鼻炎(花粉症を含む) ☐ その他
祖父	☐ なし ☐ あり ☐ ぜんそく ☐ アトピー性皮膚炎 ☐ 食物アレルギー ☐ アレルギー性鼻炎(花粉症を含む) ☐ その他
祖母	☐ なし ☐ あり ☐ ぜんそく ☐ アトピー性皮膚炎 ☐ 食物アレルギー ☐ アレルギー性鼻炎(花粉症を含む) ☐ その他

(2) ペットの飼育について ☐ 飼っていない ☐ 飼っている (犬 ☐ ネコ ☐ ハムスター ☐ 小鳥 ☐ その他 ())

飼っている場合は、次のどちらですか ☐ 家の中 ☐ 家の外

お子様が何歳の頃からですか ☐ 出生時から ☐ 生後 (_____ 歳 _____ ヶ月から)

(3) たばこについて 同居の家族が ☐ 吸っていない ☐ 吸っている どちらですか ☐ 父 ☐ 母 ☐ 祖父 ☐ 祖母 ☐ その他 ()

吸っている場合は、次のどちらですか ☐ 家の中 ☐ 家の外

お子様が何歳の頃からですか ☐ 出生時から ☐ 生後 (_____ 歳 _____ ヶ月から)

(4) 住環境について アレルギーに関連した問題が ありますか ☐ ある ☐ ない

ある場合どういったことですか (例：ほこり、カーペット使用、けむり、道路の近くなど) (_____)

III 1歳6ヶ月時のアレルギー予防相談について受診された方はご記入ください

(1) 予防相談を受けて予防に関する知識はかわりましたか。 ☐ 知識が増えた ☐ 以前から知っている内容だった ☐ 変わったなかった

(2) 指導された予防に関する環境整備(ハウスダストやダニの除去、ペット飼育、受動喫煙、感染予防)を行いましたか。

ハウスダストやダニの除去	☐ 十分できた ☐ 指導前よりできた ☐ あまりできなかった
ペット飼育について	☐ 特に指導を受けていない ☐ 飼育をやめた ☐ 屋外飼育にした ☐ あまりできなかった
受動喫煙について	☐ 特に指導を受けていない ☐ 吸っていた人が禁煙した ☐ 屋外でのみ喫煙した ☐ あまりできなかった
感染予防について	☐ 特に指導を受けていない ☐ 感染回数が減った ☐ 指導前と変わらない ☐ 感染回数が増えた

IV 今後の調査のご協力について

(1) (岐阜大学、多治見市民、郡上市民)病院で、3歳児のアレルギー予防指導および検査(血清IgE、遺伝子解析など)を行っています。受診希望はありますか ☐ はい ☐ いいえ 今回初めての方も、前回(1歳6ヶ月の時)検査を受けた方もどちらでも受診可能です。

(2) (1)で希望ありのかたには、担当病院から電話させていただきます。ご連絡先をご記入ください。

保護者の方のお名前 (_____) お電話番号 (_____)

ご協力ありがとうございました。

IV 3歳児の検査結果 (医師が記入) ☐ BA ☐ 卵 ☐ RA ☐ 乳 ☐ 花粉(含む) ☐ その他 () ☐ アレルギーなし

表 8

小児気管支喘息患児と親または保護者のQOL調査票 簡易改訂版 2008 (Gifu)

氏名 () 性別 (男、女)

生年月日 平成 年 月 日 記入日 平成 年 月 日

記入者 [母親、父親、祖母、祖父、その他 ()]

記入者が患者さんと接触する1日あたりの時間 (時間)

過去2週間の喘息発作 (あり なし)

過去2週間のできごと (例 ご不幸、災難、事故など (あり なし))

この2週間はいかがでしたか？各質問にもれなくお答えください。

問1 (2) 子供の喘息のため、受診予定日以外に病院へ行った日数は？
☐ 全然ない ☐ 1日/2週 ☐ 2日/2週 ☐ 3日/2週 ☐ 4日以上/2週

問2 (5) 子供が急な温度や湿度の変化 (例 スーパーマーケット、デパート、電車、温かい飲み物、冷たい飲み物) によってせきがでたことがありましたか？
☐ 全然ない ☐ 少し ☐ ときどき ☐ かなり ☐ いつも

問3 (6) 子供が発作の遠因 (例 人ごみにはいる、タバコの煙等) によってせきがでたことがありましたか？
☐ 全然ない ☐ 少し ☐ ときどき ☐ かなり ☐ いつも

問4 (9) 子供の喘息に対して保護者の緊張感 (例 気掛かり、怖さ等) はどの程度でしたか？
☐ 全然ない ☐ 少し ☐ まあまあ ☐ かなり ☐ 大いに

問5 (10) 子供の喘息に対して保護者が心の負担 (例 もどかしさ、いらいら、憂鬱感) を感じたときはどの位でしたか？
☐ 全然ない ☐ 少し ☐ ときどき ☐ かなり ☐ いつも

問6 (12) 子供は機嫌良く、明るく、生活を楽しんでいると思えましたか？
☐ 大いに ☐ かなり ☐ まあまあ ☐ 少し ☐ 全くない

問7 (13) 保護者は子供の急な発作または発作の原因の回避等に対し、冷静、沈着に対応できましたか？
☐ 大いに ☐ かなり ☐ まあまあ ☐ 少し ☐ 全くない

4歳未満の方は、次の問8にもお答えください。

問8 (15) 子供がおしゃべりが少なかったり、ぐずったり機嫌の悪かった日数は？
☐ 全然ない ☐ 1日/2週 ☐ 2日/2週 ☐ 3日/2週 ☐ 4日以上/2週

4歳以上の方は、次の問9～問11にもお答えください。

問9 (16) 戸外で友達と元気に遊ぶことの制限の程度はどの位でしたか？
☐ 制限されず ☐ 少し制限 ☐ 中等度制限 ☐ 強く制限 ☐ 完全に制限

問10 (20) 子供はスポーツ活動 (例 水泳、野球、サッカー、ドッジボール、マラソン) などの参加に制限された程度はどの位でしたか？
☐ 制限されず ☐ 少し制限 ☐ 中等度制限 ☐ 強く制限 ☐ 完全に制限

問11 (21) 子供が学校、幼稚園を喘息のために (遅刻、早退、休んだ) 日数は？
☐ 全然ない ☐ 1日/2週 ☐ 2日/2週 ☐ 3日/2週 ☐ 4日以上/2週

ご協力ありがとうございました。 発行 岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学

問番号のカッコ内は旧番号

テラーメイド予知・予防個別シート

図2

テラーメイド指導票 Y

岐阜大学医学部附属病院小児科 平成24年 月 日

問診所見	出生 体重 (kg)	在胎週数 (週)	在胎週数 (日)	出産 形式	兄弟 の病	兄弟 の病	アレルギー症状 の有無	既往	BA	AD	FA	AR	その他
	風邪 ひきやすい	縦気管支炎	かぜで ゼイゼイ	運動で ゼイゼイ	保育園 入園	入園 月齢	ストレスを 感じる						
	父アレルギー	母アレルギー	兄弟アレルギー	祖父アレルギー	祖母アレルギー								
	ペット	ペットの種類	ペットの飼育環境	たばこ	喫うひと	住環境の 問題	問題内容						
検査所見	IgE	スギ	ネコのフケ	イヌのフケ	コブシ	ヒジ	HD1	牛乳	卵白	WBC	Eosino (%)	Eosino	
遺伝子 多型	HLA-DQ2/DQ8	HLA-DQ2/DQ8	HLA-DQ2/DQ8	HLA-DQ2/DQ8	HLA-DQ2/DQ8	HLA-DQ2/DQ8	HLA-DQ2/DQ8	HLA-DQ2/DQ8	HLA-DQ2/DQ8	HLA-DQ2/DQ8	HLA-DQ2/DQ8	HLA-DQ2/DQ8	HLA-DQ2/DQ8
指導	喘息	アレルギー性鼻炎	アレルギー性皮膚炎	アレルギー性腸炎	アレルギー性結膜炎	アレルギー性鼻炎	アレルギー性皮膚炎	アレルギー性腸炎	アレルギー性結膜炎	アレルギー性鼻炎	アレルギー性皮膚炎	アレルギー性腸炎	アレルギー性結膜炎
	喘息	アレルギー性鼻炎	アレルギー性皮膚炎	アレルギー性腸炎	アレルギー性結膜炎	アレルギー性鼻炎	アレルギー性皮膚炎	アレルギー性腸炎	アレルギー性結膜炎	アレルギー性鼻炎	アレルギー性皮膚炎	アレルギー性腸炎	アレルギー性結膜炎
指導	A-0 1 2 3	B-0 1 2 3	C-0 1 2 3	D-0 1 2 3	E-0 1 2 3	F-0 1 2 3							
	A-0 1 2 3	B-0 1 2 3	C-0 1 2 3	D-0 1 2 3	E-0 1 2 3	F-0 1 2 3							

テラーメイド予防指導



資料1

環境因子

○ 空気中の汚染物質
(アレルゲン・感染因子等)
から注意が必要

○ 近所や家庭から
注意が必要



感染予防



ほこり、ダニ



たばこ

喘息の発症・増悪に関与する受動喫煙

喘息発症や増悪のリスク因子として、受動喫煙が知られています。受動喫煙は、タバコを吸った人が周囲の空気中に吐き出す煙を指します。この煙には、喘息の発症や増悪を引き起こす成分が含まれています。特に、子どもの喘息発症や増悪との関連が強く示されています。



ペット



発行日 2012年3月

発行者 岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学

近藤直実 松井永子 木全かおり 國井亜弓 大鋸愛美

独立行政法人 環境再生保全機構

「気管支喘息のテラーメイド的予知に基づく発症予防法と QOL 調査票を導入した独創的評価法の確立」研究

