

(1) 気管支ぜん息の発症予防に関する調査研究

①ぜん息発症予防のための客観的評価指標によるスクリーニング基準

気管支ぜん息発症予防のための客観的かつテーラーメイド的予知のスクリーニング基準の確立

代表者：近 藤 直 実

【研究課題の概要・目的】

本研究は健康診査の重要なモデル事業として、問診、血液検査による評価に加えて、ぜん息発症の遺伝因子（ぜん息を発症しやすい体質や遺伝子を有するかどうか）および遺伝-環境関連因子（ぜん息発症環境因子の影響を受けやすい体質や遺伝子を有するかどうか、例えば感染でぜん息をきたしやすい遺伝子を有しているかどうかなど）など新たな客観的指標を用いて、ぜん息発症のリスクを個別的（テーラーメイド的）に予知するためのスクリーニング基準を、エビデンスに基づき確立することを目的とする。

最終年度に、「気管支ぜん息発症予防のための客観的かつテーラーメイド的予知のスクリーニング基準（マニュアル）」を確立する。

平成23年度までに岐阜県内の3つのフィールドにおける1歳6ヶ月児健診時の小児と親または保護者を対象として、問診、診察を行い、さらに希望者に採血により一部、遺伝子検索などを行った。これらの小児の3歳児健診時を対象とする。

今後の健康診査に遺伝子検査などを直接的に広く導入することは、現時点では考えにくい、どのような問診項目などが遺伝子検査の代用になるか（裏打ちされるか）を決定するなど、現在の医学の進歩から、遺伝子の概念を念頭においた健康診査事業の在り方の確立は、今後極めて重要でかつ画期的である。

1 研究従事者（○印は研究リーダー）

○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）

加藤 善一郎 （岐阜大学医学部附属病院小児科）

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24年度の研究目的

本調査研究の平成23年度までに確立した「気管支ぜん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」（案）の実用化と有用性の検証を行うと共に、そのエビデンスに基づいて「気管支ぜん息発症予防のための客観的かつテーラーメイド的予知のスクリーニング基準（マニュアル）」（案）を作成する。

- (1) 問診（環境因子を含む）、診察、血液検査による評価に加えてぜん息発症の遺伝因子（ぜん息を発症しやすい体質や遺伝子を有するかどうか）および遺伝-環境関連因子（ぜん息発症環境因子の影響を受けやすい体質や遺伝子を有するかどうか）と3歳児健診時までのぜん息発症の有無との関連を網羅的かつ統計的に解析する。さらに個別的（テーラーメイド的）に分析する。

- (2) 上記のエビデンスに基づいて、各因子を選定し、「気管支ぜん息発症予防のための客観的かつテーラーメイド予知のスクリーニング基準（マニュアル）」（案）を作成する。

3 平成 24 年度の研究対象及び方法

(1) 研究の対象及び規模

平成 23 年度までに岐阜県内の 3 つのフィールド（多治見、山県、郡上）における 1 歳 6 ヶ月児健診時の小児と親または保護者を対象として、問診、診察を行い、さらに希望者に採血により遺伝子検索などを行ってテーラーメイド予知を行った。3 つのフィールドの 1 歳 6 ヶ月児健診の合計数は 2,483 人で、そのうち遺伝子検索等希望者数は 507 人である。これらの小児の 3 歳児健診時を対象とする。

(2) 研究方法

- ① 3 歳児健診でぜん息、アレルギーの発症について、医師の問診（改訂版）、診察で判定する。
 - ② さらに希望者には後日採血により遺伝子検索などを行う（但し 1 歳 6 ヶ月児健診時に遺伝子検査がなされている場合は除く）。
 - 問診（改訂版）では本人のアレルギーの有無と既往歴、家族のアレルギー歴、感染誘導ぜん息、運動誘発ぜん息、受動喫煙、ペット、その他の環境因子を把握する。
 - 血液検査では、IgE、特異 IgE など。
 - 遺伝子検査では、IL12B C3757T、IL4R α Val501Ile、IL13 Arg110Gln、TGF β 1 T-509C、IFN- γ R1 L467P、LTC4S A-444C、IL-18 C-133G、CD14 T-159C、ADR β 2 Arg16Gly、TLR 1 $\cdot$ 6 $\cdot$ 10などを解析する。
- その解析のために申請者らが開発した「アトピーの遺伝子診断キット」を用いる。
- ③ 1 歳 6 ヶ月児健診時および 3 歳児健診時の問診、診察、さらには血液検査データ、遺伝子検査データと、3 歳児健診時までのぜん息、アレルギーの発症の有無との関連について網羅的かつ統計的に解析する。さらに個別的（テーラーメイド的）に分析する。
 - ④ 以上のエビデンスに基づいて、各因子を選定し「気管支ぜん息発症予防のための客観的かつテーラーメイド的予知のスクリーニング基準（マニュアル）」（案）を作成する。
 - ⑤ 本対象あるいは別の対象を用いてぜん息患児の遺伝子多型を検討する。
 - ⑥ 気管支ぜん息の遺伝因子について、分子遺伝学上新たな発見について多くの文献検索および本研究内で追求していく。

以上の実施に先立って岐阜大学の倫理委員会にて遺伝子検索を含む本研究の承認を得ている。また実施時に個々の対象者の親または保護者からインフォームドコンセントを得る。研究全体の流れ図を図 1 に示す。

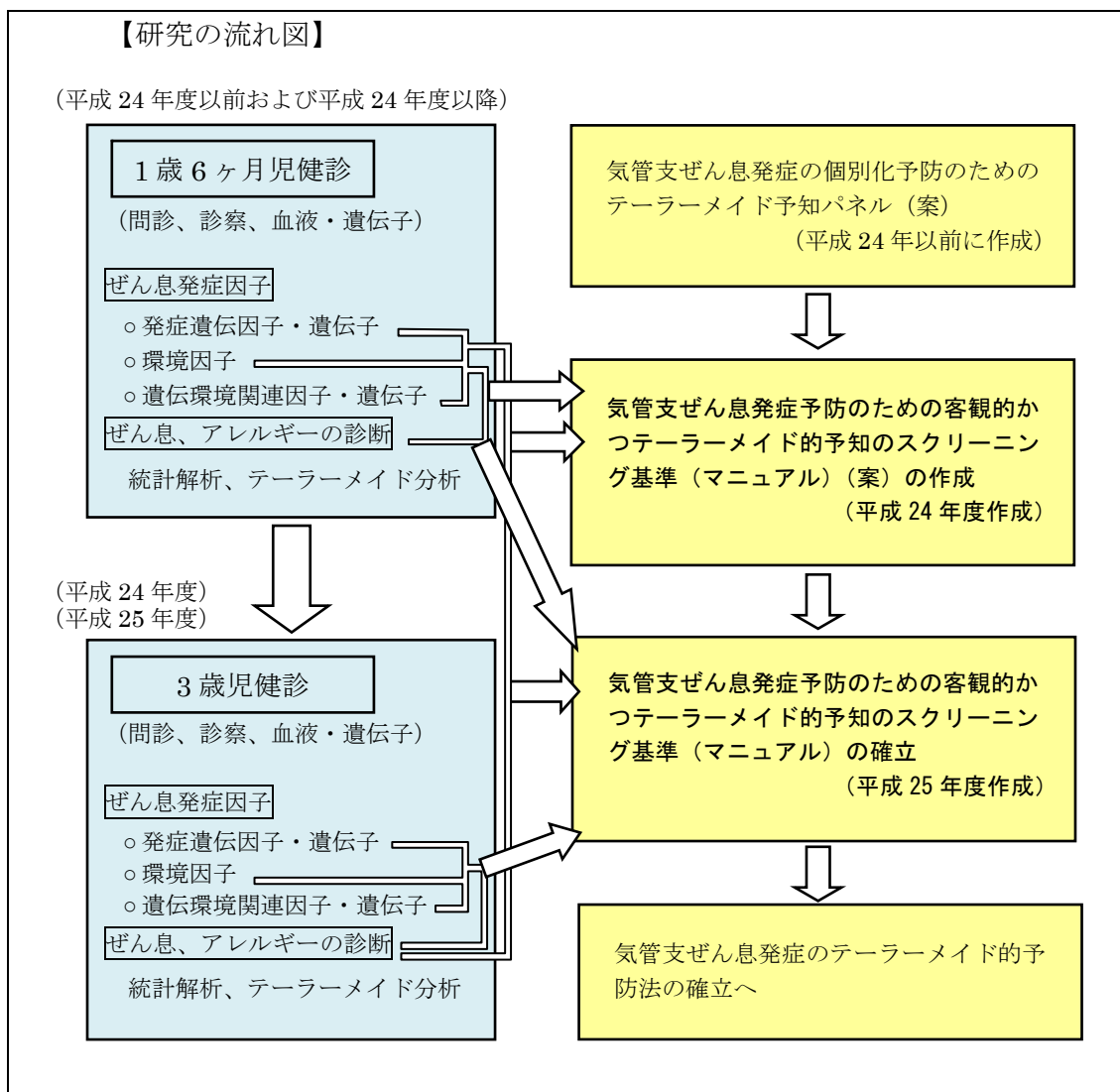


図 1 研究の流れ図

4 平成 24 年度の研究成果

(1) 1 歳 6 ヶ月児健診の結果

① 1 歳 6 ヶ月児健診の受診状況 (一次健診と二次健診の受診者数) (表 1)

平成 21 年 10 月から平成 23 年 9 月 (一部 11 月) までの 2 年間の 1 歳 6 ヶ月児健診の総受診数は 2,483 人であった。このうち 2,211 人 (89.0%) が調査票に記入し、635 人 (25.6%) が二次健診 (採血、遺伝子検査) を希望し、507 人 (20.4%) が実際に受診した。各地域での、その内訳と各合計を表 1 に示した。

② 1 歳 6 ヶ月児健診の一次健診での結果 (表 2)

1 歳 6 ヶ月児健診における問診 (アンケート) において医師判断での、アレルギー疾患有病率は 17.1% で、その内訳は気管支ぜん息 1.3%、アトピー性皮膚炎 4.5%、食物アレルギー 11.7%、花粉症 (鼻アレルギー) 2.4%、その他 2.0% であった。なお、保護者判断も加えると、アレルギー疾患有病率は 20.8% で、その内訳は気管支ぜん息 1.7%、アトピー性皮膚炎 5.5%、食物アレルギー 13.5%、花粉症 (鼻アレルギー) 3.2%、その他 2.3% であった。

医師診察によるアレルギー有病率は 15.7%で、その内訳は気管支ぜん息 1.2%、アトピー性皮膚炎 3.8%、食物アレルギー 9.7%、花粉症（鼻アレルギー）1.8%、その他 1.9%であった。

かぜをひきやすいと答えたのは 28.1%、細気管支炎の既往ありは 4.6%、かぜをひいてゼーゼーとした呼吸音がしたことがある（“かぜでゼーゼー”）と答えたのは 28.3%、運動したりあばれたりしてゼーゼーとした呼吸音がしたことがある（“運動でゼーゼー”）と答えたのは 1.6%であった。保育園に入園しているのは 15.4%で、お子さんはストレスを感じていると答えたのは 18.6%であった。

家族のアレルギー症状（“家族歴アレルギー”）については、父親のアレルギー疾患は 52.8%（気管支ぜん息 4.4%、アトピー性皮膚炎 7.9%、食物アレルギー 4.9%、花粉症（鼻アレルギー）42.1%、その他 4.3%）に認めた。母親のアレルギー疾患は 56.9%（気管支ぜん息 5.0%、アトピー性皮膚炎 12.8%、食物アレルギー 4.8%、花粉症（鼻アレルギー）45.2%、その他 7.7%）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 22.0%であり、たばこを吸っている人が家にいると答えたのは 44.5%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 25.4%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 1 1 歳 6 ヶ月児健診の受診状況

1 歳半					
健診期間 平成 21 年 10 月～平成 23 年 9 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)	303	120	84	507	20.4

表 2 1 歳 6 ヶ月児健診での問診と診察所見

本人のアレルギー症状	問診での医師判断 and/or 保護者判断		問診での医師判断		医師診察所見	
	人数	(%)	人数	(%)	人数	(%)
あり	460	20.8	377	17.1	346	15.7
なし	1,236	55.9	1,834	82.1	1,857	84.3
不明	(515)		(19)		(8)	
合計	2,211		2,211		2,211	
※対象 2,211 人に対する比率			※2,211 人に対する比率		※2,211 人に対する比率	
本人のアレルギー症状	人数	(%)	人数	(%)	人数	(%)
ぜん息	37	1.7	29	1.3	26	1.2
アトピー性皮膚炎	122	5.5	100	4.5	85	3.8
食物アレルギー	299	13.5	258	11.7	215	9.7
花粉症(鼻アレ)	71	3.2	53	2.4	39	1.8
その他	50	2.3	45	2	43	1.9

※対象 2,211 人に対する比率

本人の状況	人数	(%)
かぜをひきやすい	622	28.1
細気管支炎	102	4.6
かぜでゼーゼー	626	28.3
運動でゼーゼー	36	1.6
保育園入園	341	15.4
ストレスを感じる	412	18.6

※対象 2,211 人に対する比率

家族アレルギー			父母アレルギー		父親アレルギー	
家族のアレルギー症状	人数	(%)	人数	(%)	人数	(%)
アレルギーあり	1,777	80.4	1,614	73.0	1,167	52.8
ぜん息	388	17.5	205	9.3	98	4.4
アトピー性皮膚炎	526	23.8	428	19.4	174	7.9
食物アレルギー	362	16.4	203	9.2	108	4.9
花粉症(鼻アレ)	1590	71.9	1,424	64.4	931	42.1
その他	329	14.9	247	11.2	94	4.3

母親アレルギー			兄弟アレルギー		祖父母アレルギー	
	人数	(%)	人数	(%)	人数	(%)
アレルギーあり	1,257	56.9	565	25.6	944	42.7
ぜん息	110	5.0	115	5.2	121	5.5
アトピー性皮膚炎	284	12.8	147	6.6	51	2.3
食物アレルギー	106	4.8	135	6.1	78	3.5
花粉症(鼻アレ)	1,000	45.2	300	13.6	817	37.0
その他	170	7.7	87	3.9	59	2.7

※対象 2,211 人に対する比率

家族・家庭の状況	人数	(%)
ペット飼育	487	22.0
喫煙	985	44.5
住環境問題	562	25.4

※対象 2,211 人に対する比率

(2) 3歳児健診の結果

①3歳児健診の受診状況（一次健診の受診者数）（表3）

平成21年10月から平成23年9月（一部11月）までの2年間に、1歳6ヶ月児健診を受診した児が3歳になった時の3歳児健診を対象とした。平成23年4月から平成25年3月までのうち、今回は平成23年4月から平成24年9月までの1年半に3歳児健診を受診し、調査票を記入した児は1,736人で、このうち1,345人が1歳6ヶ月児健診の一次健診でも調査票を記入した児である。

なお、3歳児健診として平成24年10月から平成25年3月までに受診する予定の児の解析は次年度に行う。

②3歳児健診の一次健診の結果（表4）

医師診察によるアレルギー有病率は24.2%で、その内訳は気管支ぜん息4.1%、wheeze（ぜん息疑を含む2.8%）、アトピー性皮膚炎5.6%、食物アレルギー9.1%、花粉症（鼻アレルギー）5.8%、その他1.8%であった。

問診で、かぜをひきやすいと答えたのは23.2%、細気管支炎の既往ありは5.5%、かぜをひいてゼーゼーとした呼吸音がしたことがある（“かぜでゼーゼー”）と答えたのは27.4%、胸がゼーゼーや、ヒューヒューして苦しくなったことがある（“胸がゼーヒュー”）は3.3%、運動したりあばれたりしてゼーゼーとした呼吸音がしたことがある（“運動でゼーゼー”）と答えたのは2.5%であった。保育園に入園しているのは42.2%で、お子さんはストレスを感じていると答えたのは28.3%であった。

家族のアレルギー症状（“家族歴アレルギー”）については、父親のアレルギー疾患は57.7%（気管支ぜん息4.9%、アトピー性皮膚炎7.2%、食物アレルギー4.3%、花粉症（鼻アレルギー）49.6%、その他2.5%）に認めた。母親のアレルギー疾患は61.2%（気管支ぜん息4.8%、アトピー性皮膚炎13.2%、食物アレルギー4.2%、花粉症（鼻アレルギー）51.4%、その他4.6%）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21.2%であり、たばこを吸っている人が家にいると答えたのは44.9%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20.0%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 3歳児健診の受診状況

3 歳				
健診期間		平成 23 年 4 月～平成 24 年 9 月		
地域	多治見(人)	山県(人)	郡上(人)	合計(人)
調査票記入 (調査票対象者)	1,254	291	191	1,736
※このうち 1 歳 6 ヶ月児健診でも調査票を記入した児は 1,345 人				

表 4 3 歳児健診での問診と診察所見

医師診察所見		
本人のアレルギー症状	人数	(%)
あり	420	24.2
なし	1,308	75.3
不明	(8)	
合計	1,736	

※対象 1,736 人に対する比率

本人のアレルギー症状	人数	(%)
ぜん息	72	4.1
wheeze(ぜん息疑いを含む)	48	2.8
アトピー性皮膚炎	97	5.6
食物アレルギー	158	9.1
花粉症(鼻アレ)	101	5.8
その他	31	1.8

※対象 1,736 人に対する比率

本人の状況(問診)	人数	(%)
かぜをひきやすい	403	23.2
細気管支炎	95	5.5
かぜでゼーゼー	476	27.4
胸がゼーヒュー(2 回以上)	29	1.7
胸がゼーヒュー(1 回のみ)	27	1.6
運動でゼーゼー	44	2.5
保育園入園	733	42.2
ストレスを感じる	491	28.3

※対象 1,736 人に対する比率

家族アレルギー			父母アレルギー		父親アレルギー	
家族のアレルギー症状	人数	(%)	人数	(%)	人数	(%)
アレルギーあり	1,483	85.4	1,366	78.7	1,002	57.7
ぜん息	322	18.5	164	9.4	85	4.9
アトピー性皮膚炎	417	24.0	329	19.0	125	7.2
食物アレルギー	290	16.7	140	8.1	74	4.3
花粉症(鼻アレ)	1384	79.7	1,258	72.5	861	49.6
その他	178	10.3	116	6.7	43	2.5

母親アレルギー			兄弟アレルギー		祖父母アレルギー	
	人数	(%)	人数	(%)	人数	(%)
アレルギーあり	1,062	61.2	588	33.9	799	46.0
ぜん息	83	4.8	126	7.3	85	4.9
アトピー性皮膚炎	230	13.2	132	7.6	38	2.2
食物アレルギー	73	4.2	137	7.9	59	3.4
花粉症(鼻アレ)	892	51.4	364	21.0	728	41.9
その他	79	4.6	47	2.7	36	2.1

※対象 1,736 人に対する比率

家族・家庭の状況	人数	(%)
ペット飼育	368	21.2
喫煙	780	44.9
住環境問題	347	20.0

※対象 1,736 人に対する比率

(3) 1歳6ヶ月児健診での一次健診と3歳児健診での一次健診との関連による分析とぜん息発症予知の可能性

1歳6ヶ月児健診での問診で、その児が3歳までの間のアレルギー疾患、特にぜん息発症（医師診察）について、予知できるかどうか検討した。種々の検討（参考資料の表を参照）の結果、3歳までのぜん息発症（医師診察）を予知できることが示唆された。具体的には1歳6ヶ月児健診での問診項目のうち、“かぜでゼーゼー”と“家族歴アレルギー”と“家族歴ぜん息”が重要な項目である。表5、6にもとづいて1歳6ヶ月児健診での問診項目と3歳児健診での医師診察によるぜん息やwheeze（ぜん息疑を含む）発症との関連の有意性の分析から、次のように予知が可能と考えられる。1歳6ヶ月児健診で“かぜでゼーゼー”単独、あるいは“家族歴アレルギー”and“かぜでゼーゼー”、あるいは“父母アレルギー”and“かぜでゼーゼー”のそれぞれの組み合わせがあると、3歳までのぜん息、あるいはwheeze（ぜん息疑を含む）の発症が予知できる。しかし、“家族歴アレルギー”あるいは“父母アレルギー”それぞれ単独のみではぜん息あるいはwheeze（ぜん息疑を含む）の発症は予知できない。さらに、大変興味深いことに、“家族歴ぜん息”、“父母ぜん息”あるいは“兄弟ぜん息”は、それぞれ単独で3歳までのぜん息発症を予知できる。この項目によればwheeze（ぜん息疑い）の発症とは区別でき、wheeze（ぜん息疑い）ではなく、ぜん息発症の可能性が高いということになる。さらに“家族歴ぜん息”and“かぜでゼーゼー”、あるいは“父母ぜん息”and“かぜでゼーゼー”、あるいは“兄弟ぜん息”and“かぜでゼーゼー”のそれぞれの組み合わせでは、3歳までのぜん息発症の可能性がより高くなることが予知できる。

表5 1歳6ヶ月児健診での問診（アンケート）結果と3歳児健診でのぜん息、wheeze（ぜん息疑を含む）の発症（医師診察）との関連

1歳6ヶ月問診	3歳児健診(医師診察)(オッズ比)	
	ぜん息	wheeze
“かぜでゼーゼー”	5.17	4.5
“運動でゼーゼー”	2.6	2.3
“家族歴アレルギー”	1.8	2.5
“家族歴アレルギー”and“かぜでゼーゼー”	5.1	4.8
“父母アレルギー”	1.7	1.5
“父母アレルギー”and“かぜでゼーゼー”	4.9	4.2
“家族歴ぜん息”	3.2	1.5
“家族歴ぜん息”and“かぜでゼーゼー”	5.8	2.6
“父母ぜん息”	2.7	2.3
“父母ぜん息”and“かぜでゼーゼー”	5.8	4.6
“兄弟ぜん息”	4.6	1.1
“兄弟ぜん息”and“かぜでゼーゼー”	6.9	1.1
“祖父母ぜん息”	0.2	1.7
“祖父母ぜん息”and“かぜでゼーゼー”	-	3.5

○

 は有意

○

 は問診項目が1つ

□

 は“家族歴”and“かぜでゼーゼー”

表 6 スクリーニング基準のまとめ

1歳6ヶ月児健診での問診で	3歳児健診で(医師診察)
まず	
“家族歴(父母も)アレルギー”では	ぜん息、wheeze とも予知できない
“かぜでゼーゼー”のみで	ぜん息 or wheeze を予知できる
“家族歴(父母も)アレルギー”and“かぜでゼーゼー”では	ぜん息 or wheeze を予知できる
このうち	
“家族歴(父母、兄弟も)ぜん息”	ぜん息 を予知できる
“家族歴(父母、兄弟も)ぜん息”and“かぜでゼーゼー”では	ぜん息 を予知さらに高くなる

(4) 1歳6ヶ月児健診での一次健診のアンケート、問診、診察の結果と二次健診における遺伝子検査の結果との関連の分析

次に1歳6ヶ月児健診の二次健診で検討した遺伝子検索の結果をもとにして、1歳6ヶ月児健診の一次健診での問診との関連を調べた。種々の検討(参考資料の表を参照)の結果、表7に示すように“家族歴アレルギー”、“家族歴アトピー性皮膚炎”、“家族歴アレルギー性鼻炎”をはじめ“父母アレルギー”“父母アトピー性皮膚炎”“父母アレルギー性鼻炎”、“父アレルギー”“父ぜん息”“父アトピー性皮膚炎”、“母アレルギー”“母アトピー性皮膚炎”、“兄弟ぜん息”“兄弟アレルギー性鼻炎”、“祖父食物アレルギー”、“祖父アレルギー性鼻炎”、“父母祖父母アトピー性皮膚炎”“父母祖父母アレルギー性鼻炎”、“父母兄弟アトピー性皮膚炎”などの多くの“家族のアレルギー歴の項目”がそれぞれ種々の遺伝子多型・変異と有意な関連を有することが明らかになった。これらの遺伝子はIL-12B、IL-4R、IL-13、TGF β 1、LTC4S、CD14、TLR1、ADR β 2などである。従って、“家族のアレルギー歴”に関する問診項目の多くが種々の遺伝子多型・変異によって裏打ちされていることが示唆された。

さらに“運動でゼーゼー”や“かぜでゼーゼー”and“運動でゼーゼー”はTGF β 1遺伝子の多型・変異と関連した(表7)。

さらに3歳児健診での医師診察によるぜん息発症はADR β 2遺伝子多型・変異と関連した(表7)。

従って、上記の(3)と(4)より、1歳6ヶ月児健診での問診項目のいくつかは、3歳児健診での医師診察によるアレルギー、特にぜん息発症を予知することが可能であり、問診項目同士を組み合わせることにより、予知の可能性を高めることができることが示された。さらに、これらの予知に関わる問診項目は、種々の遺伝子の多型・変異で裏打ちされていることが明らかになった。

以上のことから、ぜん息発症予知に関して1歳6ヶ月児健診の一次健診での問診の重要性和有用性を示すと共に、健診の中で一律に遺伝子検索を実施しなくても、それらの問診項目はある程度は遺伝子多型・変異によって裏付けられていることが示された。

表 7 1 歳 6 ヶ月児健診での問診と遺伝子多型・変異との関連（優性遺伝形式）（P 値）

		IL-12B	IL-4R	IL-13	TGFβ1	IFN-γ1	IL-18	LTC4S	CD14	TLR1	TLR6	TLR10	ADRβ2
家族	アレルギー							0.005					
	AD									0.030			
両親(父母)	AR							0.041					
	アレルギー		0.015					0.028					
	AD	0.03		0.024									
	AR		0.048 (36M)							0.036			0.025
父	アレルギー												0.043
	BA												0.010
	AD				0.019								
	その他				0.009								
母	アレルギー	0.025											0.043
	AD	0.009		0.019									
	その他				0.017								
	BA												0.046
兄弟	AR				0.023								
	その他								0.048				
祖父	FA		0.025					0.015					
	AR				0.026								
	その他							0.003					
父母祖父母	AD	0.02		0.024									
	AR		0.013 (36M)										
父母兄弟	AD			0.036									
運動でゼーゼー					0.047								
かぜと運動でゼーゼー					0.046								
※本人ぜん息(3歳児健診)(医師診断)													0.025

BA: ぜん息 AD: アトピー性皮膚炎 FA: 食物アレルギー AR: アレルギー性鼻炎

(5) 1 歳 6 ヶ月児健診での問診、血液および遺伝子検査によるぜん息発症因子の検索とテーラーメイド予知と予防の必要性

上記のように 1 歳 6 ヶ月児健診の問診により、3 歳までのぜん息発症の予知の可能性が示された。1 歳 6 ヶ月児健診での問診と血液と遺伝子検査の結果を、ぜん息発症予防対策に応用するために、個々の児におけるぜん息発症因子の内容や数を検索した。すなわち、ぜん息のテーラーメイド予知因子にもとづき、テーラーメイド予防対策を推進するための分析である。個々の児について、問診、血液検査、遺伝子検査を総合的に分析して、ぜん息発症予知因子を明らかにした（図 2）。対象は 1 歳 6 ヶ月児健診の二次健診を受診し、問診に加えて血液と遺伝子解析を行った児である。その結果、図 3 には 507 例についてぜん息発症因子の有無と種類と数を示した。全体として、ぜん息発症因子は種々であったが、個々の児についてみると、因子が 1 つないし 2 つないし 3 つの児が大半を占め、因子を 4 つも 5 つも持っている児は、むしろかなり少なかった。しかも、それぞれの因子は種々であり、因子 2 つや 3 つの場合には、その内容は図 3 に示すように極めて多彩であった。従って、ここに個々に対する個々の対応、すなわち、ぜん息発症の因子のテーラーメイド予知と、それにもとづくテーラーメイド予防の重要性と必要性が示された。

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	因子と予防対策指導 (0 1 2 3)
問診	アレルギー歴 A アレルギー家族歴 A	感染 B 運動 C ペット D 受動喫煙 E 住環境の問題 F	A ぜん息発症の 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
検査	IgE RAST A 好酸球 A	ネコ、イヌ D ダニ、HD F	
遺伝子 多型	感作 A ぜん息 A アトピー A アトピー性皮膚炎 A	RSV感染誘導 B 運動誘発 C 排気ガス F 感染 B ペット D 受動喫煙 E	

図2 3歳までのぜん息発症のテラーメイド予知のための因子と予防対策指導

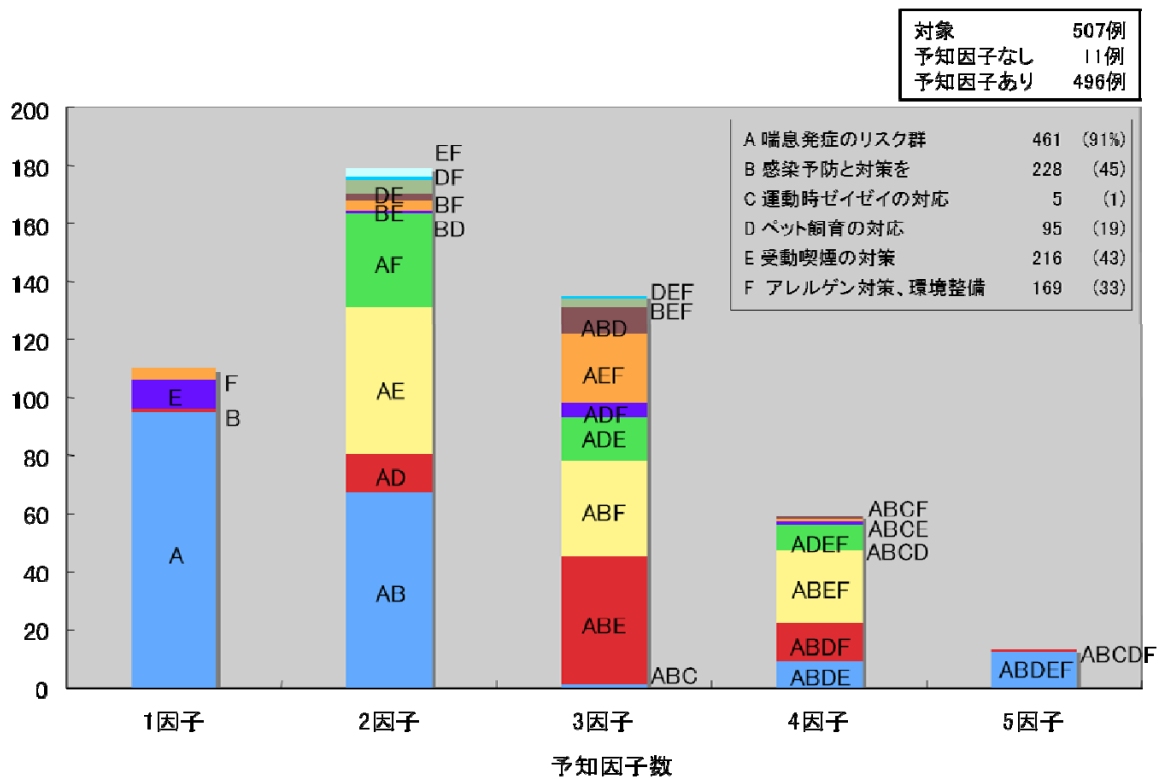


図3 テラーメイド予知と予知因子の種類と数

(6) 気管支ぜん息発症予防のための客観的かつテーラーメイド予知のスクリーニング基準（マニュアル）（案）の作成

以上の結果をもとに、気管支ぜん息発症予防のための客観的かつテーラーメイド予知のスクリーニング基準（マニュアル）（案）を作成した（次項を参照）。重要なキーとなる問診項目は表 8 に示した。それらを用いた評価法は前述の表 5、6 に示した。

表 8 3 歳でのぜん息発症を予知するための
1 歳 6 ヶ月児健診での問診項目とテーラーメイド予知因子

3歳での	1歳6ヶ月児健診での問診項目
① ぜん息発症の予知	1 本人が“かぜでゼーゼー” 2 “家族歴のアレルギー” 3 特に“家族歴ぜん息” 家族: 父母、兄弟、祖父母 アレルギー: ぜん息(BA)、アトピー性皮膚炎(AD)、食物アレルギー(FA)、 アレルギー性鼻炎(AR)、その他
	参考 “運動でゼーゼー”の児は“かぜでゼーゼー”あり
② ぜん息発症に関する テーラーメイド予知因子	1 アレルギー歴、 2 感染、 3 運動、 4 ペット、 5 受動喫煙、 6 アレルゲン、環境、 7 その他

5 考察

調査研究の必要性については

- (1) 薬物療法の進歩やガイドラインの普及により気管支ぜん息患者の QOL は向上し、軽症化が報告されている一方、患者数の増加傾向は続いていること、一旦発症すると時には重症化したり、QOL の向上のために長期の管理が必要になることなどから、ぜん息の発症を予知し、それに基づいて発症を予防する取り組みが重要である。しかし一律に予防指導を行うだけでは十分な成果を上げにくい。それはぜん息の病因・病態が極めて多彩であるからである。
- (2) 十分な効果を上げるためには、新たな視点から、個々の小児に対してぜん息発症の遺伝因子を有するかどうか、それにどんな環境因子が関わって発症しやすいかどうかを個別（テーラーメイド的）に予知し、その発症と因子の予知に基づいて個別的（テーラーメイド的）に予防指導を行うことが、健康診査事業の効果を十分に上げるために必要である。そこで、本調査研究の着想に至った。

この調査研究に関連する国内、国外における調査研究状況については

国内、国外で、気管支ぜん息発症予知と予防については、近年、少なからず取り組まれているが、テーラーメイド予知・予防を含めて、未だ十分に確立されたものはない。

この調査研究の特色・独創的な点としては

- (1) 分析のエビデンスに基づいて、「気管支ぜん息発症予防のための客観的かつテーラーメイ

ド的予知のスクリーニング基準（マニュアル）」を確立する点。

- (2) 健康診査事業において、現時点ではもちろん直接的に遺伝子検査を広く導入することは考えにくい、現在の遺伝子学を含む医学の進歩の概念を念頭においた極めて画期的、独創的な健康診査事業の方向である点。

3歳までのぜん息発症を1歳6ヶ月児健診の間診（アンケート）で予知できるか

1歳6ヶ月児健診の一次健診での間診（アンケート）によって、3歳までのぜん息発症（医師診察）を予知できるかどうか検討するため、1歳6ヶ月児健診の一次健診と3歳児健診での一次健診での医師診察所見との関連を分析した。その結果、3歳までのぜん息発症（医師診察）を予知できることが示された。すなわち、1歳6ヶ月児健診で“かぜでゼーゼー”単独、あるいは“家族歴アレルギー” and “かぜでゼーゼー”、あるいは“父母アレルギー” and “かぜでゼーゼー”のそれぞれの組み合わせがあると、3歳までのぜん息、あるいは wheeze（ぜん息疑を含む）の発症が予知できる。しかし、“家族歴アレルギー”あるいは“父母アレルギー”それぞれ単独のみではぜん息あるいは wheeze（ぜん息疑を含む）の発症は予知できない。さらに、大変興味深いことに、“家族歴ぜん息”、“父母ぜん息”あるいは“兄弟ぜん息”は、それぞれ単独で3歳までのぜん息発症を予知できる。この項目によれば wheeze（ぜん息疑い）の発症とは区別でき、wheeze（ぜん息疑い）ではなく、ぜん息発症の可能性が高いということになる。さらに“家族歴ぜん息” and “かぜでゼーゼー”、あるいは“父母ぜん息” and “かぜでゼーゼー”、あるいは“兄弟ぜん息” and “かぜでゼーゼー”のそれぞれの組み合わせでは、3歳までのぜん息発症の可能性がより高くなることが予知できる。

さらに、これらの1歳6ヶ月児健診での間診（アンケート）項目と遺伝子多型・変異との関連を分析した結果、“家族のアレルギー歴”や“かぜでゼーゼー” and “運動でゼーゼー”などに関する間診項目の多くが種々の遺伝子多型・変異によって裏打ちされていることが示された。さらに、3歳児健診での医師診察によるぜん息発症は $ADR\beta 2$ 遺伝子多型・変異と相関した。

ぜん息発症因子の検索とテーラーメイド予知の可能性について

1歳6ヶ月児健診での間診（アンケート）と血液と遺伝子検索の結果から、ぜん息発症因子の検索とテーラーメイド予知の可能性について検討した。その結果、全体としてぜん息発症因子は種々であったが、個々の児についてみると因子が1つないし2つないし3つの児が大半を占め、その因子の種類は個々により種々であった。因子が4つも5つも持っている児は、むしろかなり少なかった。以上より、ぜん息発症因子に対するテーラーメイド予知の可能性と、それにもとづくテーラーメイド予防の可能性が示された。

考案のまとめ

以上より、1歳6ヶ月児健診での間診項目のいくつかは、3歳児健診での医師診察によるアレルギー、特にぜん息発症を予知することが可能であり、間診項目同士を組み合わせることにより、予知の可能性を高めることができることが示された。さらに、これらの予知に関わる間診項目は、種々の遺伝子の多型・変異で裏打ちされていることが明らかになった。

以上のことから、ぜん息発症予知に関して1歳6ヶ月児健診の一次健診での間診の重要性和有用性を示すと共に、健診の中で一律に遺伝子検索を実施しなくても、それらの

問診項目はある程度は遺伝子多型・変異によって裏付けられていることが示された。

さらに今回の検討から、そのぜん息発症の予知について、ぜん息発症因子に対するテラーメイド予知の可能性とそれにもとづくテラーメイド予防の可能性が強く示された。

6 次年度に向けた課題

平成 25 年度の研究課題として、

平成 24 年度に作成した「気管支ぜん息発症予防のための客観的かつテラーメイド的予知のスクリーニング基準（マニュアル）」（案）の実用性と有用性を検証し、「同スクリーニング基準（マニュアル）」を確立する。

(1) 研究の対象及び規模

平成 24 年度に引き続き、岐阜県内の 3 つのフィールドにおける 1 歳 6 ヶ月児健診時に対象とした小児の 3 歳児健診時を引き続き対象とする。3 歳児健診の合計数は約 2,200 人で、このうち遺伝子検査施行予定児は約 550 人である。

(2) 研究方法

①平成 24 年度に引き続き、同様の方法で 3 歳児健診時までのぜん息、アレルギーの発症の有無を判定する。

②平成 24 年度と同様の方法で、ぜん息、アレルギーの発症と問診（改訂版）、血液検査、遺伝子検査データ（特に TGF- β や ADR β 2 などを含む）との関連について網羅的かつ統計学的（多変量解析、感度と特異度、確率などより定量的）に解析し、さらに個別的（テラーメイド的）に分析する。

③以上のエビデンスに基づいて、上記「同スクリーニング基準（マニュアル）」（案）を十分に検証し、一部変更を経て、最終的に本調査研究の目的である「気管支ぜん息発症予防のための客観的かつテラーメイド的予知のスクリーニング基準（マニュアル）」を世界、本邦に先駆けて確立する。

その際に“運動でゼーゼー（はしゃいだり、大泣きでゼーゼー）”と“家族のぜん息歴”との組み合わせもぜん息発症予知に反映させる。また遺伝子で裏打ちされた問診項目について、その問診項目をテラーメイド的予知のために活用する。

さらに、本スクリーニング基準（マニュアル）によるぜんそく発症予知の確率を評価する。

(3) 確立した「同スクリーニング基準（マニュアル）」を導入して、ぜん息発症のテラーメイド的予防法の確立に向う。この場合に環境保全機構が発刊している多くのパンフレットを駆使して指導すると共に、今後新たにテラーメイド予防指導パンフレットの作成に向う。

(4) 以上をもとに、公害健康被害予防事業の一環としての健康診査事業の充実、強化に資する。

7 期待される成果及び活用の方向性

(1) その成果として、公害健康被害予防事業の中の健康診査事業のスクリーニング方法の見直し、健康診査事業マニュアルの改訂の検討の基礎となるエビデンスの蓄積が期待でき

る。

- (2) さらに、ぜん息発症の個別的（テーラーメイド的）予知法が画期的に確立する。
- (3) 今後、その導入によりぜん息発症のテーラーメイド的予防法が開発され、真の発症予防が大いに期待でき、QOL の向上に大いに貢献できる。これにより国民の保健、医療に大きく貢献できる。
- (4) 現在の遺伝子学を含む医学の進歩の概念を十分に取り入れた極めて画期的独創的な健康診査事業の方向である。

【学会発表・論文】

学会発表

1. 近藤直実：演者：シンポジウム 1：小児喘息から成人喘息治療への移行．日本アレルギー学会春季臨床大会（第 24 回）（2012 年 5 月 12 日，大阪）
2. 近藤直実：演者：ランチョンセミナー I：小児喘息の長期管理．国際喘息学会日本・北アジア部会（第 22 回）（2012 年 7 月 6 日，福岡）
3. 近藤直実：演者：教育セミナー 12：小児気管支喘息の寛解と治癒を獲得するために－新たな戦略－．日本小児アレルギー学会（第 49 回）（2012 年 9 月 16 日，大阪）

論文

1. 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* 29:153-158 (2012)
2. 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* 129:578-580 (2012)
3. Kawamoto N, Fukao T, Kaneko H, Hirayama K, Sakurai S, Arai T, Kondo M, Kawamoto M, Matsui E, Teramoto T, Kasahara K, Bai C, Zhang G, Omoya K, Matsukuma E, Morimoto M, Suzuki H, Aoki Y, Kimura T, Nada M, Morita H, Tokumi T, Takemura M, Seishima M, Shiraki M, Iwasa S, Kondo N: Risk factors for infantile atopic dermatitis and recurrent wheezing. *J Invest Allergol Clin Immunol* 22:116-125 (2012)
4. Nada M, Ohnishi H, Tochio H, Kato Z, Kimura T, Kubota K, Yamamoto T, Kamatari Y, Tsutsumi N, Shirakawa M, Kondo N: Molecular analysis of the binding mode of Toll/interleukin-1 receptor (TIR) domain proteins during TLR2 signaling. *Mol Immunol* 52:108-116 (2012)
5. Ohnishi H, Tochio H, Kato Z, Kawamoto N, Kimura T, Kubota K, Yamamoto T, Funasaka T, Nakano H, Wong RW, Shirakawa M, Kondo N: TRAM is involved in IL-18 signaling and functions as a sorting adaptor for MyD88. *PLoS One* 7:e38423 (2012)
6. 松井永子，木全かおり，大西秀典，加藤善一郎，金子英雄，近藤直実：遺伝子検索による喘息、アレルギー疾患発症のテーラーメイド的予知および予防指導の試み. *International Review of Asthma & COPD* 14:23-28 (2012)
7. 大西秀典，松井永子，木全かおり，加藤善一郎，近藤直実：Gene Polymorphisms in innate immune signaling pathways associated with allergic disease. *日本小児アレルギー学会誌* 26:113-119 (2012)

(参考資料)

表 1

1 歳 6 か月 問診

(岐阜 多治見 郡上 山県, 健診日 , NO)	
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	(_____ g)
[2] 在胎週数 (おなかの中にいた期間)	(_____ 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、次のどちらですか	☐ 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、多治見市民、郡上市民、)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, RAST, 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] で希望ありのかたには、担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す。
IV 診察所見: ☐ BA ☐ AD ☐ FA ☐ AR ☐ その他 () ☐ アレルギーなし (医師が記入)	

表 2

3 歳 問 診

(岐阜 多治見 郡上 山県, 健診日 , NO)

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いている方のお名前 _____ 続柄 ☐父 ☐母 ☐その他 ()

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

1歳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

1歳6ヶ月時に、アレルギー疾患に関する採血および指導を受けましたか。 ☐はい ☐いいえ ☐不明

I 健診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 _____ 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 _____ 月から)

☐アトピー性皮膚炎

発症はいつ頃ですか (_____ 歳 _____ 月から)

☐食物アレルギー

発症はいつ頃ですか (_____ 歳 _____ 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 _____ 月から)

☐その他 ()

発症はいつ頃ですか (_____ 歳 _____ 月から)

〔3〕 かぜをひきやすいですか ☐はい ☐いいえ

〔4〕 細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〕 胸がゼイゼイとかヒューヒ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 _____ 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続柄の方に、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 ())

飼っている場合それは、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 ☐出生前から ☐生後 (_____ 歳 _____ 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 どなたですか ☐父 ☐母 ☐祖父 ☐祖母 ☐その他 ()

吸っている場合それは、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 ☐出生前から ☐生後 (_____ 歳 _____ 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 ☐変わらなかった

〔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 (IgE, RAST, 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 3歳児診察所見 (医師が記入) : ☐BA ☐AD ☐FA ☐AR (花粉症含む) ☐その他 () ☐アレルギーなし