

I - 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】

代表者：近藤 直実

【研究課題の概要・目的】

本研究の目的は、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行くと共に、テーラーメイド予知と予防を確立することである。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。

その結果本年度は

- (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」を改訂確立した。
- (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）予防指導を確立した。
- (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」を発行した。

キーワード：気管支喘息、テーラーメイド予知、テーラーメイド発症予防法、QOL 評価

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（岐阜大学大学院医学系研究科地域医療医学センター）
- 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 22 年度の研究目的

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。
- (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。

3 平成 22 年度の研究対象及び方法

- (1) 「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」を改訂確立する。

1. 喘息のテー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. 喘息のテーラーメイド予防指導法パネルの確立

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

- (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 QOL 調査票を導入して判定する。

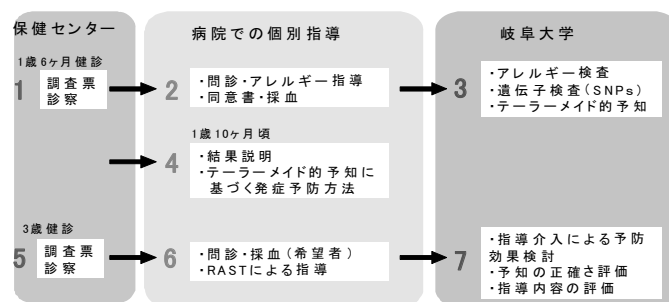
（対象）

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。

（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（マニュアル表5）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1、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（マニュアル表8）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-4R α 、IL-13、TGF- β 1、IFN γ R1、LTC4S、IL18、CD14、TLR1、TLR6、TLR10、ADRにおける多型）の有無を調べた（マニュアル表6）。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1、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（マニュアル表8）を記入していただいた。

(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（試案）」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22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」の改訂確立。

「同パネル」を改訂確立した。

1. 喘息のテー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. 喘息のテーラーメイド予防指導法パネルの確立
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
その内容については「気管支喘息発症のテーラーメイド予知・予防マニュアル（試案）」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）

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。山口市では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1）。

表 1

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

(3) 一次健診の結果

①一次健診の調査票集計（表2）

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 2

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	(%)				
アレルギーあり	624	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	60	5.0				
花粉症(鼻アレ)	497	41.0				
その他	53	4.4				
アレルギーあり	678	55.9				
喘息	63	5.2				
アトピー性皮膚炎	164	13.5				
食物アレルギー	60	5.0				
花粉症(鼻アレ)	513	42.3				
その他	119	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3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、風邪でぜいぜい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 9.08、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ると統計処理を行った。表4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5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 6 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 3

気管支喘息発症の有無と問診データ解析（単変量）					
	喘息なし	喘息あり	合計	有意確率	オッズ比
兄弟3人未満	967	16	983		
兄弟3人以上	185	6	191	0.166	1.96
風邪をひきやさない	868	9	877		
風邪をひきやすい	314	13	327	0.002	3.99
細気管支炎の既往なし	1138	16	1154		
細気管支炎の既往あり	47	6	53	0.000	9.08
風邪でぜいぜいしない	861	2	863		
風邪でぜいぜいする	325	20	345	0.000	26.49

表 4

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					
	喘息なし	喘息あり	合計	有意確率	オッズ比
兄弟3人未満で 風邪をひきにくい場合	729	6	735		
兄弟3人未満で 風邪をひきやすい場合	262	10	272	0.006	3.97
兄弟3人以上で 風邪をひきにくい場合	119	3	122	0.488	1.75
兄弟3人以上で 風邪をひきやすい場合	49	3	52	0.009	6.38

表 5

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					
	喘息なし	喘息あり	合計	有意確率	オッズ比
兄弟3人未満で 細気管支炎なしの場合	933	12	945		
兄弟3人未満で 細気管支炎ありの場合	31	4	35	0.000	10.03
兄弟3人以上で 細気管支炎なしの場合	168	4	172	0.291	1.85
兄弟3人以上で 細気管支炎ありの場合	15	2	17	0.004	10.37

表 6

兄弟の数と風邪でぜいぜいするかの組み合わせが 気管支喘息発症に及ぼす影響					
	喘息なし	喘息あり	合計	有意確率	オッズ比
兄弟3人未満で風邪でぜいぜい しない場合	715	2	717		
兄弟3人未満で風邪でぜいぜい する場合	248	14	262	0.000	20.18
兄弟3人以上で風邪でぜいぜい しない場合	117	0	117		
兄弟3人以上で風邪でぜいぜい する場合	68	6	74	0.000	31.54

(4) 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)、TLR6(T-2078A)、TLR10(A2323G)、ADR β 2(R16G)を検討対象多型として解析した。

表7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8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 7

遺伝子多型と各ファクターとの単変量解析												
	IL-12B	IL-4R	IL-13	IL-18	TGF- β 1	IFN- γ R1	LTC4S	CD14	ADRB2	TLR1	TLR6	TLR10
喘息発症											△	
アトピー性皮膚炎発症	△											△
食物アレルギー発症	△									△	○	△
風邪をひきやすい	△	△	○		△			△				
細気管支炎の既往												
風邪でぜいぜいする保育園入園している										△		
父が気管支喘息			△					○				
父がアトピー性皮膚炎						△						△
母が気管支喘息	○			○					○			
母がアトピー性皮膚炎								○				

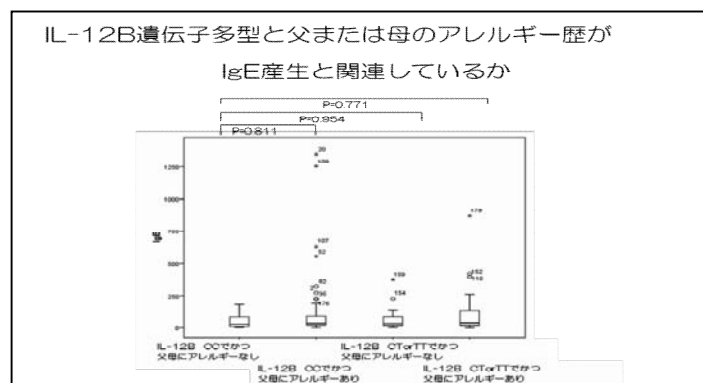
○: $p < 0.05$ △: $p < 0.20$

表 8

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					
	風邪でぜいぜいしない	風邪でぜいぜいする	合計	有意確率	オッズ比
IL-12B CCで父も母も喘息ではない	27	9	36		
IL-12B CCで父か母が喘息	10	9	19	0.097	2.70
IL-12B CTもしくはTTで父も母も喘息ではない	76	35	111	0.458	1.38
IL-12B CTもしくはTTで父か母が喘息	2	5	7	0.029	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 2 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。

図 2



(5) 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図3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4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。ここにテラーメイド予知による予防の意義があると考える。

图 3

岐阜大学医学部附属病院小児科 H22年 月 日

検査所見

遺伝子
多型

指導

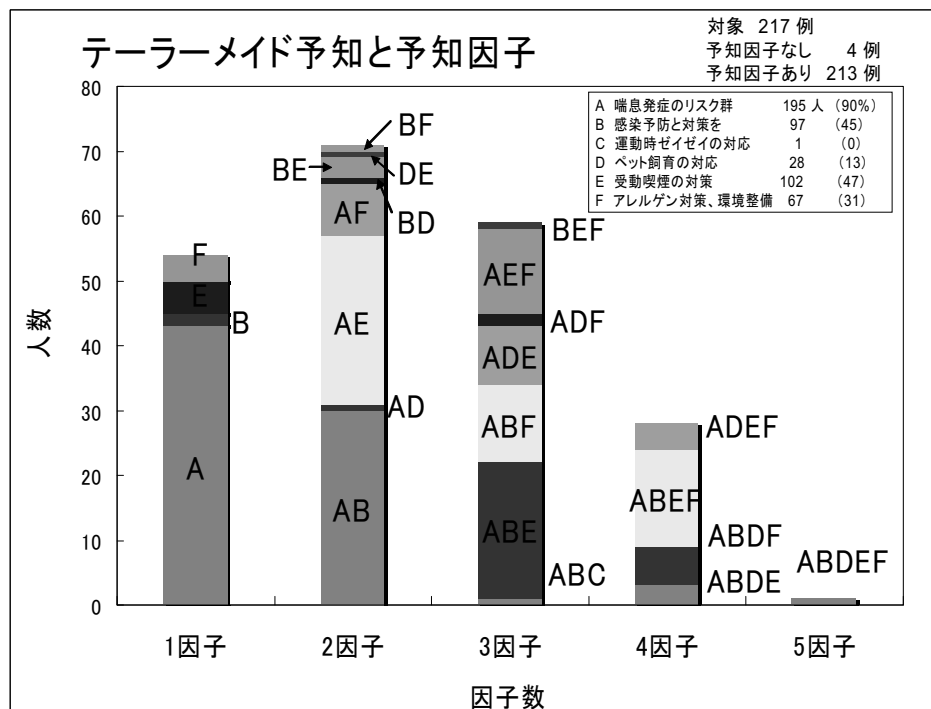
出生体重 (kg)		在胎週数 (週)		在胎日数 (日)		出産形式		兄弟の数		兄弟の人数		アレルギー-症状の有無		判断		BA		AD		FA		AR		その他			
3050		41		4		正常		1		1		あり		医師		なし		なし		あり		なし		なし			
風邪ひまやすい 細気管支炎 いいえ						かぜでゼイゼイ なし						運動でゼイゼイ なし						保育園入園 なし		入園月齢 なし		ストレスを感じる あり					
父アレルギー AR				母アレルギー なし				兄弟アレルギー なし				祖父アレルギー なし				祖母アレルギー なし											
ペットあり		ペット種類 ネコ		ペット飼育環境 中		たばこ なし		吸うひと なし		住環境の問題 あり		問題内容 ほこり															
IgE		スギ		ネコのフケ		イヌのフケ		オアミダニ		HD1		牛乳		卵白		WBC		Eosino (%)		Eosino							
96.4		0		0		0		3		3		2		2		9830		3.0		294.9							
感作検査 ILITB C3757T		感作 Aspergillus Va50Ile		ASV 喘息発症 陽性 IL-13 Arg110Gln		受動喫煙 母がタバコを 吸っている TGFB1 T-509C		喘息 RSV陽性 陽性 TNF- α L467P		喘息 RSV陽性 陽性 A-444C		アレルギー 反応性 LTG4S A-CC		アレルギー 反応性 IL-18 C-133G		感染 エンテロバク テリウム CD14 T-159C		受動喫煙		感染 (TLR) TLR1 TLR6 TLR10							
TT		GG		AG		TT		AG		AA		CC		TT		GG		TT		TT		AA					

遺伝子型

	遺伝子型	遺伝子型
問診	アレルギー歴 (A)	感染 B
	家族歴 (A)	運動 C
		ペット D
血液検査	IgE、RAST、経肺阻 (A)	受動喫煙 E
		住環境の問題 F
		ネコ、イヌ D
遺伝子多型	感作 (A)、喘息 (A)	RSV陽性喘息 G
	アレルギー (A)	受動喫煙 H
	アレルギー性鼻炎 A	感染 B、ペット D

A - 0 1 2 ③ 喘息発症のリスク群
 B - 0 ① 2 3 感染症予防と対策を
 C - 0 ① 2 3 ゼイゼイしたときは早めの受診、運動について考慮
 D - 0 ① 2 3 ペット飼育の対応
 E - ① 1 2 3 受動喫煙の対策
 F - 0 ① 2 3 アレルゲン対策、環境設備

图 4



- (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 1 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（マニュアル表 7）を問診と診察にて行う予定である。
- (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（試案）」の発行（添付）。
以上によりマニュアル（試案）を発行した。

5 考察

「気管支喘息発症のテーラーメイド予知・予防パネル」を改訂確立し、検証を経て「同マニュアル（試案）」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、テーラーメイド的アレルギー発症予知が可能となる可能性が示唆された。

今後、3 歳児健診に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、テーラーメイド的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。

6 次年度に向けた課題

今年度は、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（試案）」を発行した。次年度は、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・予防を実施した児の 3 歳児健診での問診、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。

以上により当初の目標を達成する。

7 期待される成果及び活用の方向性

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。平成 22 年度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」の改訂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（試案）」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。

【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，金子英雄，松井永子，篠田紳司，藤井秀比古，岡本博之，鈴木啓子，福富 悌，近藤直実：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学術大会（第 60 回）（2010 年 11 月 26 日，東京）

○松井永子：喘息発症のテーラーメイド予知と予防．国際喘息学会日本・北アジア部会（2011 年 7 月 2 日予定，岐阜）

（論文）

○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 27:795-801(2011)

平成 23 年 3 月

気管支喘息発症のテーラーメイド 予知・予防マニュアル（試案）

独立行政法人
環境再生保全機構委託業務

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

平成 22 年度
近藤直実 研究班

気管支喘息発症のテーラーメイド予知・予防マニュアル（試案）

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
(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
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

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。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。

（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。

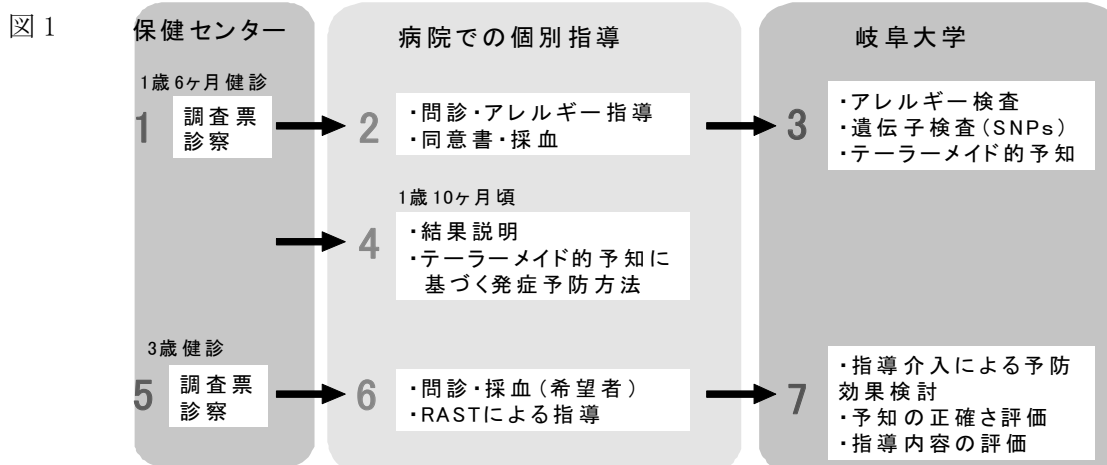


表 1

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 (表 5)(表 7)
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 (表 6)
発症系・誘因系
(IL12B C3757T、IL4R α Val50Ile、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)

表 2

2 喘息のテラーメイド予防指導パターンパネル (資料 1)
・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 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 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
検査	IgE RAST A 好酸球 A		
遺伝子多型	感作 A 喘息 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	

表 5

1 歳 6 ヶ月問診 (アンケート)

(岐阜 多治見 郡上 山県, 健診日 _____, NO _____)	
お子様のお名前	生年月日 _____ 年 ____ 月 ____ 日 性別 <input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女
調査票にお答えいただいている方のお名前 _____ 続柄 <input type="checkbox"/> 父 <input type="checkbox"/> 母 <input type="checkbox"/> 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 健診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 ☐ 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(____ 月から) ☐ 入園していない
 [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 (□アレルギー症状なし □ぜんそく □アトピー性皮膚炎 □食物アレルギー □花粉症 □その他)
☐ 母 (□アレルギー症状なし □ぜんそく □アトピー性皮膚炎 □食物アレルギー □花粉症 □その他)
☐ 兄弟姉妹 (□アレルギー症状なし □ぜんそく □アトピー性皮膚炎 □食物アレルギー □花粉症 □その他)
☐ 祖父 (□アレルギー症状なし □ぜんそく □アトピー性皮膚炎 □食物アレルギー □花粉症 □その他)
☐ 祖母 (□アレルギー症状なし □ぜんそく □アトピー性皮膚炎 □食物アレルギー □花粉症 □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(例 ほこり カーペット使用 けむり 道路の近くなど)
 (内容 _____)
☐ アレルギーに関連した問題はないと思う

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。 ☐ 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した。

IV 診察所見: ☐ ぜんそく ☐ アトピー性皮膚炎 ☐ 食物アレルギー ☐ 花粉症 ☐ その他()

表 6

遺伝子多型変異と遺伝因子環境因子との関連 (環境因子対策指導プロトコル)			
IL-12B	C3757T	感作	喘息
IL-4Rα	Val50Ile	感作	アトピー
IL-13	Arg110Gln	RSV感染誘導	喘息 運動誘発喘息
TGFβ1	T-509C	受動喫煙	排気ガス リモデリング
IFN-γR1	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
ADRβ2	Arg16Gly		受動喫煙
TLR1	T-2192C, A743G	CDS	Th1(感染)
TLR6	T-2078A, C745T	CDS	Th1(感染)
TLR10	A2323G	CDSCDS	Th1(感染)

表 7 3 歳問診（アンケート）

（岐阜 多治見 郡上 山県 健診日 _____, NO _____）

アレルギー疾患に関わる調査票 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 <input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女
調査票にお答えいただいている方のお名前 _____ 続柄 <input type="checkbox"/> 父 <input type="checkbox"/> 母 <input type="checkbox"/> 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 ☐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 _____ 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] 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息が苦しくなったことが ☐2回以上ある ☐1回のみある ☐なし

[7] 運動したり、あばた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)

[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環境の方に、どのような症状や既往がありますか)

父	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり (<input type="checkbox"/> ぜんそく <input type="checkbox"/> アトピー性皮膚炎 <input type="checkbox"/> 食物アレルギー <input type="checkbox"/> アレルギー性鼻炎(花粉症を含む) <input type="checkbox"/> その他)
母	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり (<input type="checkbox"/> ぜんそく <input type="checkbox"/> アトピー性皮膚炎 <input type="checkbox"/> 食物アレルギー <input type="checkbox"/> アレルギー性鼻炎(花粉症を含む) <input type="checkbox"/> その他)
兄弟姉妹	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり (<input type="checkbox"/> ぜんそく <input type="checkbox"/> アトピー性皮膚炎 <input type="checkbox"/> 食物アレルギー <input type="checkbox"/> アレルギー性鼻炎(花粉症を含む) <input type="checkbox"/> その他)
祖父	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり (<input type="checkbox"/> ぜんそく <input type="checkbox"/> アトピー性皮膚炎 <input type="checkbox"/> 食物アレルギー <input type="checkbox"/> アレルギー性鼻炎(花粉症を含む) <input type="checkbox"/> その他)
祖母	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり (<input type="checkbox"/> ぜんそく <input type="checkbox"/> アトピー性皮膚炎 <input type="checkbox"/> 食物アレルギー <input type="checkbox"/> アレルギー性鼻炎(花粉症を含む) <input type="checkbox"/> 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 _____ 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 _____ 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 ☐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わかりました ☐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 ☐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

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)

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。		Naming of Factors
問 1	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？	Unstability of symptoms
問 2	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、暖かい飲み物、冷たい飲み物) によってせきがでたことがありますか？	Asthma attack
問 3	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すか？	Asthma attack
問 4	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？	Emotional burden
問 5	子供の喘息に対して保護者の負担 (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？	Emotional burden
問 6	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？	Proper acceptance of asthma
問 7	保護者は子供に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？	Proper acceptance of asthma
4歳未満の方は、次の問8にもお答えください。		
問 8	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？	Unstability of symptoms
4歳以上の方は、次の問9～問11にもお答えください。		
問 9	戸外で友達と元気に遊ぶことの制限はどの位でしたか？	Load of exercise
問 10	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？	Load of exercise
問 11	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？	Unstability of symptoms

