

(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ラーメイド的予知のスクリーニング基準の確立

研究代表者：近藤直実

【調査研究の概要・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。平成24,25年度に、これらの小児の3歳児健診時を対象とした。

その結果、1歳6か月時の、本人の“かぜでゼーゼー”や“運動でゼーゼー”、と“家族歴でのぜん息”のそれぞれにより、3歳までの“ぜん息”の発症の予知が可能であり、さらに、これらの両者を組み合わせることにより“ぜん息”発症予知がより高くなることが示された。

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。

さらに、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示された。

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ですが、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

- 近藤 直実 （岐阜大学大学院医学系研究科）
- 松井 永子 （岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学）

加藤 善一郎 (岐阜大学医学部附属病院小児科)
篠田 紳司 (郡上市民病院小児科)
福富 悌 (医療法人社団英集会福富医院)
川本 典生 (岐阜大学医学部附属病院小児科)
木全 かおり (かわしまファミリークリニック 小児科)
桑原 愛美 (平成医療短期大学)
多治見市、郡上市、山県市

2 平成 24, 25 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」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)」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)」を作成する。

3 平成 24, 25 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 635 人である (表 1)。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。

- ③1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）」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。

（倫理面への配慮）

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。

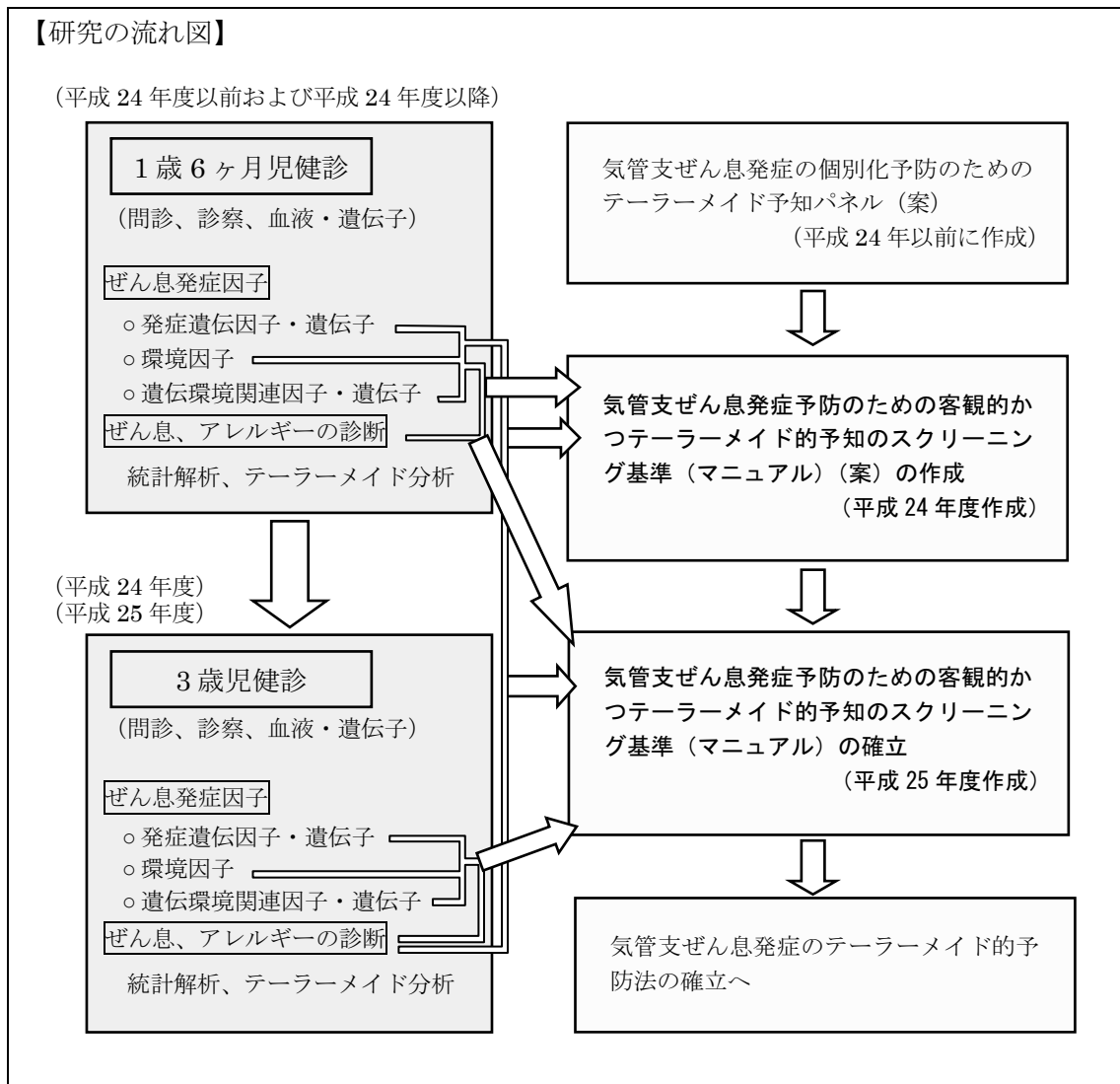


図1 研究の流れ図

4 平成 24, 25 年度の研究成果

(1) 1 歳 6 ヶ月児健診の最終結果

①1 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 ヶ月児健診の総対象数は 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。

②1 歳 6 ヶ月児健診の一次健診での最終結果（表 2）

1 歳 6 ヶ月児健診（対象 2211 人）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 1.5%、アトピー性皮膚炎 4.7%、食物アレルギー 11.8%、花粉症（鼻アレルギー） 2.5%、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 2.0%、アトピー性皮膚炎 5.8%、食物アレルギー 14.0%、花粉症（鼻アレルギー） 3.5%、であった。

医師診察によるアレルギー有病率は 15.6%で、その内訳は気管支ぜん息 1.4%、アトピー性皮膚炎 4.1%、食物アレルギー 5.4%、花粉症（鼻アレルギー） 1.1%、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%）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%）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、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		平成 21 年 10 月～平成 23 年 9 月				
健診期間						
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	

※このうち 3 歳児健診でも調査票を記入した児は 1,805 人

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	15.6
なし (不明も含む)	1,751	79.2	1,853	83.8	1,865	84.4
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	45	2.0	33	1.5	31	1.4
アトピー性皮膚炎	129	5.8	103	4.7	90	4.1
食物アレルギー	310	14.0	260	11.8	120	5.4
花粉症 (鼻アレ)	77	3.5	55	2.5	25	1.1
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

家族のアレルギー症状	家族アレルギー		父母アレルギー		父親アレルギー	
	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

	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

※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歳児健診の最終結果

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4月までの2年間に3歳児健診を受診し、調査票を記入した児は2,291人であった。

②3歳児健診の一次健診の結果（表4）

3歳児健診（対象 2291人）において、医師診察によるアレルギー有病率は25.3%で、その内訳は気管支ぜん息4.6%、wheeze（ぜん息疑を含む）2.7%、アトピー性皮膚炎6.9%、食物アレルギー9.4%、花粉症（鼻アレルギー）5.8%であった。

問診で、かぜをひきやすいと答えたのは24.1%、細気管支炎の既往ありは5.8%、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26.8%、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3.2%、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2.6%であった。保育園に入園しているのは41.2%で、お子さんはストレスを感じていると答えたのは28.7%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58.3%（気管支ぜん息4.9%、アトピー性皮膚炎8.1%、食物アレルギー4.4%、花粉症（鼻アレルギー）49.6%）に認めた。母親のアレルギー疾患は61.5%（気管支ぜん息4.8%、アトピー性皮膚炎13.0%、食物アレルギー4.1%、花粉症（鼻アレルギー）52.0%）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44.2%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20.6%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 3歳児健診の受診状況

3歳				
健診期間	平成23年4月～平成25年4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）	1,632	385	274	2,291

※このうち1歳6ヶ月児健診でも調査票を記入した児は1,805人

表4 3歳児健診での問診と診察所見

本人のアレルギー症状	医師診察所見					
	人数	(%)				
あり	580	25.3				
なし(不明を含む)	1,709	74.6				
合計	2,291					
※2,291人に対する比率						
本人のアレルギー症状	人数	(%)				
ぜん息	106	4.6				
w h e e z e (ぜん息疑いを含む)	62	2.7				
アトピー性皮膚炎	157	6.9				
食物アレルギー	215	9.4				
花粉症(鼻アレ)	134	5.8				
※対象2,291人に対する比率						
本人の状況	人数	(%)				
かぜをひきやすい	551	24.1				
細気管支炎	133	5.8				
かぜでゼイゼイ	615	26.8				
胸がゼーヒュー(2回以上)	39	1.7				
胸がゼーヒュー(1回のみ)	35	1.5				
運動でゼイゼイ	60	2.6				
保育園入園	945	41.2				
ストレスを感じる	657	28.7				
※対象2,291人に対する比率						
家族のアレルギー症状	家族アレルギー		父母アレルギー		父親アレルギー	
	人数	(%)	人数	(%)	人数	(%)
アレルギーあり	1,959	85.5	1,802	78.7	1,335	58.3
ぜん息	433	18.9	207	9.0	113	4.9
アトピー性皮膚炎	567	24.7	432	18.9	185	8.1
食物アレルギー	385	16.8	178	7.8	101	4.4
花粉症(鼻アレ)	1,815	79.2	1,616	70.5	1,136	49.6
家族・家庭の状況	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	1,410	61.5	768	33.5	1,103	48.1
ぜん息	109	4.8	166	7.2	122	5.3
アトピー性皮膚炎	297	13.0	185	8.1	52	2.3
食物アレルギー	95	4.1	182	7.9	77	3.4
花粉症(鼻アレ)	1,192	52.0	468	20.4	926	40.4
※対象2,291人に対する比率						
家族・家庭の状況	人数	(%)				
ペット飼育	486	21.2				
喫煙	1,012	44.2				
住環境問題	473	20.6				
※対象2,291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最終的分析とぜん息発症予知の可能性

1歳6ヶ月児健診を受診し、調査票を記入した2211人、と3歳児健診を受診し調査票を記入した2291人のうち、1歳6ヶ月児健診3歳児健診の両方を受診して、両方の健診の結果の関連を最終的に分析できたのは1805人であった。ここでは、この1805人を対象に両方の健診の関連を最終的に分析した結果を報告する。1805人の1歳6ヶ月児健診の結果を表5に示し、3歳児健診の結果を表6に示した。これらの1805人を対象にした表5と表6の結果は、先に示した2211人の1歳6ヶ月児健診の結果(表2)および2291人の3歳児健診の結果(表4)とそれぞれ、傾向はほぼ一致していた。このうち、表6の3歳児健診(対象1805人)での、医師診察によるアレルギー有病率は26.5%で、その内訳は、ぜん息 84人 4.7%、wheeze(ぜん息疑いを含む) 51人 2.8%、アトピー性皮膚炎 7.0%、食物アレルギー10.0%、花粉症(鼻アレルギー) 5.7%であった。

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”、“運動でゼーゼー”と“家族歴でのぜん息”が重要な項目である。表7,8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(ぜん息疑いを含む)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(表7,8)。

- ① 1歳6ヶ月児健診で“かぜでゼーゼー”では、3歳までの“ぜん息”と“wheeze”の両方のいずれかの発症が予知できるが、その区別は困難である。さらに”運動でゼーゼー“があると、3歳までの”ぜん息“の発症がより強く予知できる。
- ② 家族歴で、“家族ぜん息”あるいは“父母ぜん息”では、3歳までの“ぜん息”と“wheeze”の両方のいずれかの発症が予知できるが、その区別は困難である。さらに、“母ぜん息”、“兄弟ぜん息”、“父母兄弟ぜん息”のいずれかがあると、3歳までの”ぜん息“の発症がより強く予知できる。
- ③ 以上より、1歳6か月時の、本人の“かぜでゼーゼー”や”運動でゼーゼー“、“と”家族歴でのぜん息“のそれぞれにより、3歳までの”ぜん息“の発症の予知が可能であり、さらに、これらの両者を組み合わせることにより”ぜん息“発症予知がより高くなることが示された。

表5 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	384	21.3	316	17.5	328	18.2
なし (不明を含む)	1,421	78.7	1,489	82.5	1,477	81.8
合計	1,805		1,805		1,805	
※対象 1,805 人に対する比率			※1,805 人に対する比率		※1,805 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	34	1.9	28	1.6	26	1.4
アトピー性皮膚炎	110	6.1	87	4.8	76	4.2
食物アレルギー	257	14.2	217	12.0	103	5.7
花粉症 (鼻アレ)	63	3.5	48	2.7	19	1.1
※対象 1,805 人に対する比率						
本人の状況	人数	(%)				
かぜをひきやすい	507	28.1				
細気管支炎	85	4.7				
かぜでゼーゼー	510	28.3				
運動でゼーゼー	28	1.6				
保育園入園	288	16.0				
ストレスを感じる	339	18.8				
※対象 1,805 人に対する比率						
家族のアレルギー症状	家族アレルギー		父母アレルギー		父親アレルギー	
	人数	(%)	人数	(%)	人数	(%)
アレルギーあり	1,471	81.5	1,330	73.7	963	53.4
ぜん息	317	17.6	159	8.8	83	4.6
アトピー性皮膚炎	445	24.7	359	19.9	152	8.4
食物アレルギー	300	16.6	162	9.0	89	4.9
花粉症 (鼻アレ)	1,310	72.6	1,144	63.4	764	42.3
アレルギーあり	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	1,032	57.2	490	27.1		
ぜん息	84	4.7	105	5.8	93	5.2
アトピー性皮膚炎	234	13	128	7.1	40	2.2
食物アレルギー	81	4.5	118	6.5	63	3.5
花粉症 (鼻アレ)	830	46.0	264	14.6	650	36.0
※対象 1,805 人に対する比率						
家族・家庭の状況	人数	(%)				
ペット飼育	394	21.8				
喫煙	789	43.7				
住環境問題	458	25.4				
※対象 1,805 人に対する比率						

表6 3歳児健診での問診と診察所見

本人のアレルギー症状	医師診察所見					
	人数	(%)				
あり	478	26.5				
なし(不明を含む)	1,327	73.5				
合計	1,805					
※1,805人に対する比率						
本人のアレルギー症状	人数	(%)				
ぜん息	84	4.7				
w h e e z e (ぜん息疑いを含む)	51	2.8				
アトピー性皮膚炎	127	7.0				
食物アレルギー	180	10.0				
花粉症(鼻アレ)	102	5.7				
※対象1,805人に対する比率						
本人の状況	人数	(%)				
かぜをひきやすい	436	24.2				
細気管支炎	112	6.2				
かぜでゼイゼイ	504	27.9				
胸がゼーヒュー(2回以上)	33	1.8				
胸がゼーヒュー(1回のみ)	31	1.7				
運動でゼイゼイ	48	2.7				
保育園入園	725	40.2				
ストレスを感じる	504	27.9				
※対象1,805人に対する比率						
家族のアレルギー症状	家族アレルギー		父母アレルギー		父親アレルギー	
	人数	(%)	人数	(%)	人数	(%)
アレルギーあり	1,567	86.8	1,437	79.6	1,060	58.7
ぜん息	347	19.2	164	9.1	93	5.2
アトピー性皮膚炎	461	25.5	353	19.6	149	8.3
食物アレルギー	323	17.9	149	8.3	86	4.8
花粉症(鼻アレ)	1,449	80.3	1,289	71.4	904	50.1
	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	1,124	62.3	623	34.5	888	49.2
ぜん息	85	4.7	138	7.6	100	5.5
アトピー性皮膚炎	242	13.4	152	8.4	45	2.5
食物アレルギー	78	4.3	150	8.3	64	3.5
花粉症(鼻アレ)	957	53.0	378	20.9	752	41.7
※対象1,805人に対する比率						
家族・家庭の状況	人数	(%)				
ペット飼育	388	21.5				
喫煙	781	43.3				
住環境問題	413	22.9				
※対象1,805人に対する比率						

表7 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ヶ月児健診問診	3歳児健診(医師診察)(オッズ比)	
	ぜん息	wheeze
“かぜでゼーゼー”	5.4	4.3
“運動でゼーゼー”	3.7	3.0
“家族ぜん息”	2.6	2.3
“父母ぜん息”	2.1	2.8
“母ぜん息”	2.6	0.9
“兄弟ぜん息”	5.0	2.2
“父母兄弟ぜん息”	4.5	2.1
家族アレルギー	1.7	2.2
父母アレルギー	1.5	1.5
父ぜん息	1.5	4.3
祖父母ぜん息	0.21	1.1
父母祖父母ぜん息	1.1	1.6

・ ○ は有意
 ・ “家族ぜん息”、“父母ぜん息”などの項目はいずれもそれぞれ“家族の中の誰か1人以上がぜん息”“父母のうち1人以上がぜん息”の意味である。他も同様である。

表8 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	3歳児健診で(医師診察)
本人	
“かぜでゼーゼー”	ぜん息 or wheeze を予知できる (区別は困難)
“運動でゼーゼー”	ぜん息を予知できる
家族歴	
“家族ぜん息” “父母ぜん息”	ぜん息 or wheeze を予知できる (区別は困難)
“母ぜん息” “兄弟ぜん息” “父母兄弟ぜん息”	

・ “家族ぜん息”、“父母ぜん息”などの項目はいずれもそれぞれ“家族の中の誰か1人以上がぜん息” “父母のうち1人以上がぜん息”の意味である。他も同様である。

(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(507人)。種々の検討の結果、表9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”、“家族歴ぜん息”をはじめ“父母アレルギー”、“父母アトピー性皮膚炎”、“父母ぜん息”、“父母アレルギー性鼻炎”、“父ぜん息”、“父アトピー性皮膚炎”、“母ぜん息”、“母アトピー性皮膚炎”、“兄弟ぜん息”、“兄弟アトピー性皮膚炎”、“兄弟アレルギー性鼻炎”、“父母祖父母ぜん息”、“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”、“父母祖父母食物アレルギー”、“父母兄弟ぜん息”、“父母兄弟アレルギー性鼻炎”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。特に、家族歴でのぜん息とCD14、ADR β 2との関連は重要である。

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LTC4S遺伝子の多型・変異と相関した(表9)。

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・変異と相関した(表9)。

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“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と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9 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	LTC4S	IL-18	CD14	TLR1	TLR6	TLR10	ADRβ2
家族	アレルギー			0.007			0.028						
	AD			0.025									
	BA								0.005				
両親（父母）	アレルギー			0.005			0.025						
	AD	0.026		0.028									
	BA								0.049				
	AR									0.032			
父	BA	0.046							0.018				0.013
	AD			0.048	0.023								
母	BA	0.038											
	AD	0.009		0.032									
兄弟	BA												0.040
	AD				0.035								
	AR				0.038								
父母祖父母	BA		0.026										
	AD	0.002		0.002									
	AR				0.029								
	FA				0.023								
父母兄弟	BA								0.010				0.017
	AR		0.038										
本人ぜん息_3Yと運動でゼーゼー							0.001>						
本人ぜん息_3Yとかぜと運動でゼーゼー							0.001>						
本人ぜん息_3Y（3歳児健診）（医師診断）												0.008	

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、ぜん息のテラーメイド予知因子にもとづき、テ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507人である。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、ぜん息発症因子は感染や受動喫煙をはじめ種々であったが、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ラーメイド予知と、それにもとづくテ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	感染 B	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
	アレルギー家族歴 A	運動 C	
検査	IgE RAST A	ペット D	
	好酸球 A	受動喫煙 E	
遺伝子 多型	感作 A	住環境の問題 F	
	ぜん息 A	ネコ、イヌ D	
	アトピー A	ダニ、HD F	
	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

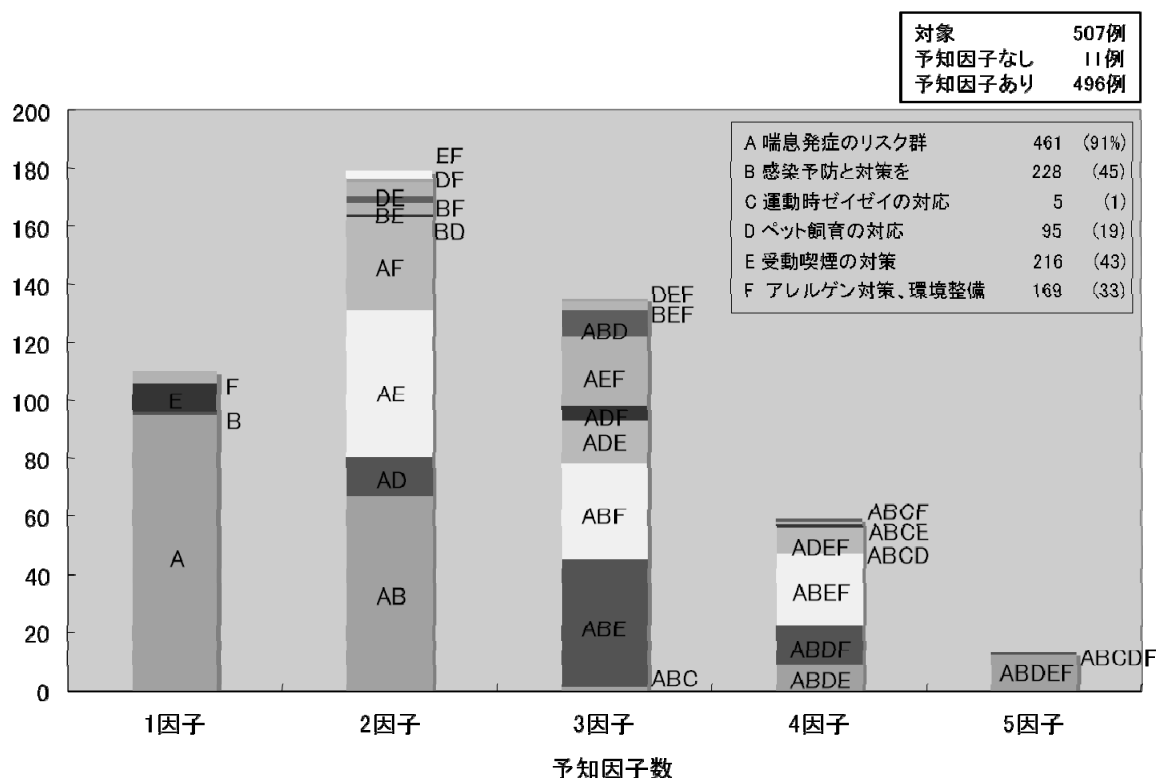


図3 テラーメイド予知と予知因子の種類と数

(6) 気管支ぜん息発症予防のための客観的かつテラーメイド予知のスクリーニング基準（マニュアル）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ラーメイド予知のスクリーニング基準（マニュアル）を作成した（別項を参照）。重要なキーとなる問診項目は表 10 に示した。それらを用いた評価法は前述の表 7, 8 に示した。

表 10 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	本人 1 “かぜでゼーゼー” 2 “運動でゼーゼー” 家族歴 3 “家族歴でのぜん息” 家族：父母、兄弟、祖父母
②ぜん息発症に関する テ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アレルギー、環境 7その他

5 研究の年度ごとの総括

(1) 各年度の目標(計画)

[平成 24 年度]

上記 2, 3 に含まれる。

[平成 25 年度]

上記 2, 3 に含まれるが、特に、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ラーメイド予知のスクリーニング基準（マニュアル）」を作成する。

(2) 各年度の研究成果

[平成 24 年度]

上記 4 に含まれる。

[平成 25 年度]

上記 4 に含まれるが、特に、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）」を作成した。別項、「マニュアル」を参照。

6 期待される活用の方向性

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的（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のが、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 1歳6ヶ月児健診で“かぜでゼーゼー”では、3歳までの“ぜん息”と“wheeze”の両方のいずれかの発症が予知できるが、その区別は困難である。さらに”運動でゼーゼー“があると、3歳までの”ぜん息“の発症がより強く予知できる。
- ② 家族歴で、“家族ぜん息”あるいは“父母ぜん息”では、3歳までの“ぜん息”と“wheeze”の両方のいずれかの発症が予知できるが、その区別は困難である。さらに、“母ぜん息”、“兄弟ぜん息”、“父母兄弟ぜん息”のいずれかがあると、3歳までの”ぜん息“の発症がより強く予知できる。
- ③ 以上より、1歳6か月時の、本人の“かぜでゼーゼー”や”運動でゼーゼー”、“と”家族歴でのぜん息“のそれぞれにより、3歳までの”ぜん息“の発症の予知が可能であり、さらに、これらの両者を組み合わせることにより”ぜん息“発症予知がより高くなることが示された。

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、“家族歴でのアレルギーやぜん息”や“かぜでゼーゼー”、“運動でゼーゼー

一”など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ADRβ2遺伝子多型・変異と関連した。

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ヶ月児健診での問診（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。

期待される活用の方向性

以上より、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“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。今後、可能であればさらなるフォローも期待される。

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と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強く示された。

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。

本研究はその重要なモデルになりうる。

期待される活用の方向性のまとめは以下のとおりである。

- (1) 本研究の成果として、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、健康診査事業の実施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につき、さらに検証することにより、その予防法が開発され、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。

この研究に関する現在までの研究状況、業績

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）
4. 近藤直実：特別講演：演者：喘息、アレルギーの治癒を獲得するために－新たな提言－両輪療法－。東海小児アレルギー談話会（第63回）（2013年3月30日，名古屋）

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)
8. 近藤直実：特集 アレルギー疾患における特異的抗体の意義。I. 免疫学的側面 1. IgE抗体産生のメカニズム：遺伝素因と環境の影響。 *アレルギー・免疫* 20:14-23 (2013)
9. 近藤直実，大鋸愛美：特集 喘息・アレルギーと遺伝子 Up-To-Date 小児気管支喘息と遺伝子多型。 *喘息* 26:48-59 (2013)
10. 近藤直実：特集II アレルギー疾患に対する免疫療法の効果と展望 アレルギー疾患に対する免疫療法の基礎的背景。 *臨床免疫・アレルギー科* 60:161-168 (2013)
11. Kondo N, Kuwabara M, Matsui E: Personalized medicine for bronchial asthma and allergy. *Personalized Medicine* (submit) (2014)

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

I. はじめに

近年の気管支ぜん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、ぜん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、気管支ぜん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、それを用いて“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”を作成した。

II. 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

次項のパネルを活用して気管支ぜん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、主として1歳6ヶ月児健診において予知をし、予防を進める。そのためのスクリーニング基準である。スクリーニング基準は以下の2項目に分けて作成した。

(1) 気管支ぜん息発症予知の客観的スクリーニング基準とテーラーメイド予知因子の問診項目

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	本人 1 “かぜでゼーゼー” 2 “運動でゼーゼー” 家族歴 3 “家族歴でのぜん息” 家族：父母、兄弟、祖父母
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アレルギー、環境 7その他

(2) 気管支ぜん息発症予知の客観的スクリーニング基準

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	3歳児健診で（医師診察）
本人	
“かぜでゼーゼー”	ぜん息 or wheeze を予知できる (区別は困難)
“運動でゼーゼー”	ぜん息を予知できる
家族歴	
“家族ぜん息” “父母ぜん息”	ぜん息 or wheeze を予知できる (区別は困難)
“母ぜん息” “兄弟ぜん息” “父母兄弟ぜん息”	

・“家族ぜん息”、“父母ぜん息”などの項目はいずれもそれぞれ“家族の中の誰か1人以上がぜん息” “父母のうち1人以上がぜん息”の意味である。他も同様である。

参考：問診項目による予知の裏付けと、問診項目の遺伝子多型・変異による裏付けに関する成績

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ヶ月児健診問診	3歳児健診(医師診察)(オッズ比)	
	ぜん息	wheeze
“かぜでゼーゼー”	5.4	4.3
“運動でゼーゼー”	3.7	3.0
“家族ぜん息”	2.6	2.3
“父母ぜん息”	2.1	2.8
“母ぜん息”	2.6	0.9
“兄弟ぜん息”	5.0	2.2
“父母兄弟ぜん息”	4.5	2.1
家族アレルギー	1.7	2.2
父母アレルギー	1.5	1.5
父ぜん息	1.5	4.3
祖父母ぜん息	0.21	1.1
父母祖父母ぜん息	1.1	1.6

・ ○ は有意

・“家族ぜん息”、“父母ぜん息”などの項目はいずれもそれぞれ“家族の中の誰か1人以上がぜん息” “父母のうち1人以上がぜん息”の意味である。他も同様である。

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	LTC4S	IL-18	CD14	TLR1	TLR6	TLR10	ADRB2
家族	アレルギー			0.007			0.028						
	AD			0.025									
	BA								0.005				
両親（父母）	アレルギー			0.005			0.025						
	AD	0.026		0.028									
	BA								0.049				
	AR									0.032			
父	BA	0.046							0.018				0.013
	AD			0.048	0.023								
母	BA	0.038											
	AD	0.009		0.032									
兄弟	BA												0.040
	AD					0.035							
	AR					0.038							
父母祖父母	BA		0.026										
	AD	0.002		0.002									
	AR					0.029							
	FA					0.023							
父母兄弟	BA								0.010				0.017
	AR		0.038										
本人ぜん息_3Yと運動でゼーゼー							0.001>						
本人ぜん息_3Yとかぜと運動でゼーゼー							0.001>						
本人ぜん息_3Y（3歳児健診）（医師診断）												0.008	

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

(3) 気管支ぜん息発症因子のテーラーメイド的予知のスクリーニング基準とテーラーメイド予防指導

① 問診 ② 血液検査 ③ 遺伝子多型・変異（②、③は可能な場合のみ）にもとづくぜん息発症に関わる遺伝因子と環境因子のテーラーメイド的予知、およびそれらをもとにしたテーラーメイド予防対策指導

3歳までのぜん息発症のテーラーメイド予知のための因子と予防対策指導

テーラーメイド予知に基づくテー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	感染 B	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 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	IgE RAST A	ペット D	
	好酸球 A	受動喫煙 E	
遺伝子多型	感作 A	住環境の問題 F	
	ぜん息 A	ネコ、イヌ D	
	アトピー A	ダニ、HD F	
	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	

Ⅲ. 気管支ぜん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) ぜん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) ぜん息のテーラーメイド予防指導法パネル (表 2)

(3) ぜん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)

表 1

<p>1. ぜん息のテーラーメイド予知パネル</p> <p>(1) 問診・症状・所見パネル (表 5、6)</p> <p>ぜん息発症 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</p> <p>(2) 血液検査パネル</p> <p>IgE (アトピー) 特異 IgE (アトピー) 好酸球 (発症)</p> <p>(3) 遺伝子多型・変異パネル (表 4)</p> <p>発症系・誘発系 (IL12B C3757T, IL4R α VAL50LLE, 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, TLR1. 6. 10)</p>

表 2

<p>2. ぜん息のテーラーメイド予防指導パターンパネル (図 1、2)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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) ・アトピー性鼻炎 ・早期介入

表 3

<p>3. ぜん息のテーラーメイド予知予防指導効果の QOL 評価パネル</p> <p>4 歳未満用 4 歳以上用</p>

表 4

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	Val50lle	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
LTC4S	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 _____)

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、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した。

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6 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□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

<input type="checkbox"/> ぜんそく	発症はいつ頃ですか	(_____ 歳 _____ 月から)
<input type="checkbox"/> 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)
<input type="checkbox"/> アトピー性皮膚炎	発症はいつ頃ですか	(_____ 歳 _____ 月から)
<input type="checkbox"/> 食物アレルギー	発症はいつ頃ですか	(_____ 歳 _____ 月から)
<input type="checkbox"/> 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)
<input type="checkbox"/> 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	<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 _____ 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わかりましたか。 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	<input type="checkbox"/> 十分できた	<input type="checkbox"/> 指導前よりできた	<input type="checkbox"/> あまりできなかった
ペット飼育について	<input type="checkbox"/> 特に指導を受けていない	<input type="checkbox"/> 飼育をやめた	<input type="checkbox"/> 屋外飼育にした
受動喫煙について	<input type="checkbox"/> 特に指導を受けていない	<input type="checkbox"/> 吸っていた人が禁煙した	<input type="checkbox"/> 屋外でのみ喫煙した
感染予防について	<input type="checkbox"/> 特に指導を受けていない	<input type="checkbox"/> 感染回数が減った	<input type="checkbox"/> 指導前と変わらない
		<input type="checkbox"/> 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

テーラーメイド指導票 Y

岐阜大学医学部附属病院小児科 H24年 月 日

問診所見	出生 体重	在胎週数 (週)	在胎週数 (日)	出産 形式	兄弟 の数	兄弟 の数の 有無	アレルギー- 症状	判断	BA	AD	FA	AR	その他
	風邪 ひきやすい	細気管支炎	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	コナホウ ヒダニ	HD1	牛乳	卵白	WBC	Eosino (%)	Eosino		
	遺伝子 多型	IL12B CQ757T	IL-4Rα Va500Ie	IL-13 Arg110Gln	TGFβ1 T-508C	IFN-γR1 L487P	LTC4S A-444C	IL-18 G-133G	OD14 T-158C	TLR1	TLR6	TLR10	ADRB2
指導	問診	遺伝 アレルギー-歴 A 家族歴 A	環境因子 感染 B 運動 C ペット D 受動喫煙 E 住環境の問題 F	A - 0 2 3	喘息発症のリスク群								
	血液検査	IgE, RAST, 好酸球 A	ネコ, イヌ D ダニ, HD F	B - 0 2 3	感染予防と対策を								
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誘導喘息 B 運動誘発 C 排気ガス F 感染 B, ペット D 受動喫煙 E	C - 0 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 2 3	ペット飼育の対応									
			E - 0 2 3	受動喫煙の対策									
			F - 0 2 3	アレルゲン対策、環境整備									

図1 テーラーメイド予知・予防個別シート

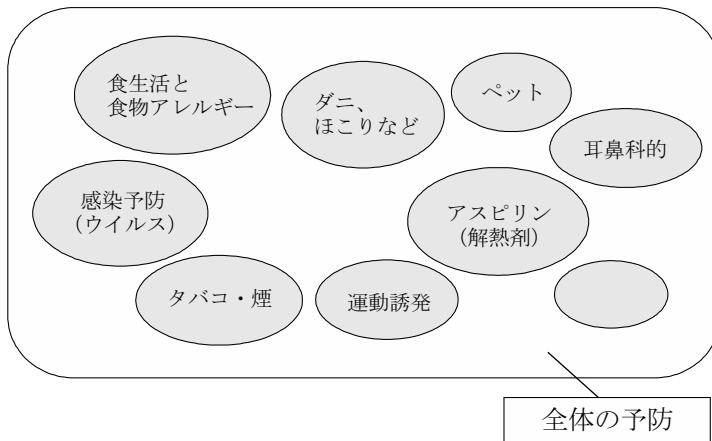


図2 テーラーメイド的予防

発行日 2014年2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 桑原愛美

独立行政法人 環境再生保全機構

「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」に関する研究

