

12. 現在医師に診断・指示されて除去している食物の番号を以下から選択して回答して下さい。

尚、食べて2時間以内に症状が現れた食物はA欄に、2時間以降に症状が現れた食物はB欄に回答して下さい。

- | | | | | | | |
|------|--------------|-------------|----------|------------|-------|-------|
| 主要: | ① 鶏卵 | ② 牛乳・乳製品 | ③ 小麦 | ④ ピーナツ | ⑤ そば | |
| 魚介類: | ⑥ エビ | ⑦ カニ | ⑧ イクラ | ⑨ イカ | ⑩ アサリ | ⑪ ホタテ |
| 果物類: | ⑫ キウイ | ⑬ バナナ | ⑭ モモ | ⑮ ピワ | ⑯ メロン | |
| 魚類: | ⑰ サバ | ⑱ アジ | ⑲ ブリ | | | |
| 種実類: | ⑳ ゴマ | 21 クルミ | 22 アーモンド | 23 カシューナッツ | | |
| 大豆: | 24 大豆(豆乳を含む) | 25 大豆(豆乳以外) | 26 豆乳のみ | | | |
| 肉類: | 27 牛肉 | 28 豚肉 | 29 鶏肉 | | | |
| いも類: | 30 ヤマイモ | | | | | |

A欄【2時間以内】()
B欄【2時間以降】()

→ 原因食物を即時と遅延型に分けて調査します。

13. 上記以外の食物で現在医師に診断・指示されて除去している食物があれば以下に自由回答して下さい。尚、食べて2時間以内に症状が現れた食物はA欄に、2時間以降に症状が現れた食物はB欄に回答して下さい。

A欄【2時間以内】()
B欄【2時間以降】()

→ マイナーな抗原はフリー入力とします。

14. これまで医師に診断された食物を食べて調子が悪くなった時に現れた症状の番号を以下から選択して回答して下さい。

尚、食べて2時間以内に現れた症状はA欄に、2時間以降に現れた症状はB欄に回答して下さい。

- | | |
|----------|---------------------------------|
| ① 皮膚症状 | (じんましん、かゆみ、発赤) |
| ② 口周囲の症状 | (口の中や口唇などのかゆみ、違和感、腫れ) |
| ③ 喉の症状 | (喉の違和感、かゆみ、締め付けられる感覚、飲み込みにくい感覚) |
| ④ 眼の症状 | (かゆみ、違和感、腫れ、充血) |
| ⑤ 鼻症状 | (鼻水、鼻づまり) |
| ⑥ 呼吸器症状 | (咳、ぜん鳴(ゼイゼイ、ヒューヒュー)、呼吸困難) |
| ⑦ 消化器症状 | (嘔気・嘔吐、腹痛、下痢) |
| ⑧ 全身症状 | (ぐったり、意識障害、失神、めまい) |
| ⑨ 血圧低下 | |

A欄【2時間以内】()
B欄【2時間以降】()

→ 原因食物を即時と遅延型に分けて調査します。

15. 上記以外の症状が現れたことがあれば以下に自由回答下さい。尚、食べて2時間以内に現れた症状はA欄に、2時間以降に現れた症状はB欄に回答して下さい。

A欄【2時間以内】()
B欄【2時間以降】()

→ マイナー症状はフリーで入力します。

16. 医師に食物によるアナフィラキシーと診断されたことがありますか。

ある…質問 17 へ

ない…質問 18 へ

→ 医師の診断に基づくアナフィラキシーの有病率を推定します。

17. 医師にアナフィラキシーと診断された原因食物を回答して下さい。

()

18. 医師に食物によるアナフィラキシーショックと診断されたことがありますか。

ある…質問 19 へ

ない…アンケートは終了です。ご協力いただきありがとうございます。

→ このうちでアナフィラキシーショックの有病率を推定します。

19. 医師にアナフィラキシーショックの原因と診断された食物を回答して下さい。

()

→ ショックの原因食物は調べてみます。

アンケートは終了です。ご協力いただきありがとうございます。

スギ花粉症に伴うグレーブス病急性増悪に関する分子疫学研究

研究分担者 山本 健 九州大学生体防御医学研究所 准教授
研究協力者 岸川 禮子 国立病院機構福岡病院アレルギー科 医長

研究要旨

臓器特異的自己免疫性疾患であるグレーブス病は、スギ花粉症を発症することにより急性増悪することが知られ、ともに共通のHLA型と相関する。本研究では、スギ花粉症患者追跡集団を構築し、HLAを含めたスギ花粉症関連遺伝子多型の遺伝子型を決定した上で、3年のスギ花粉症シーズンにわたって甲状腺機能の推移を検討し、スギ花粉症が甲状腺機能に及ぼす影響を明らかにする。平成22年度は、臨床研究倫理審査、ゲノム解析倫理審査の承認を得、追跡調査群約60名を取得した。これらについて8月および2月に採血を行いHLAならびにスギ花粉症、甲状腺機能関連臨床検査データを得た。8月に得たデータについて予備解析を実施し、本集団においてもスギ花粉症と相関するHLA型がこれまでに知られる自己免疫性甲状腺炎関連HLA型と同一であることを確認した。また、スギ花粉特異的抗体価とTSH値が負の相関を示す可能性が示唆された。今後、HLA以外のスギ花粉症関連遺伝子多型の解析を行い、患者集団の臨床検査データを追跡することによって、スギ花粉症に伴う甲状腺機能亢進の実態を明らかにする。

A. 研究目的

臓器特異的自己免疫性疾患であるグレーブス病は、スギ花粉症を発症することにより急性増悪することが知られている。一方、両疾患ともに特定のHLAと強い相関を示す。本研究では、スギ花粉症発症に伴うグレーブス病の増悪・再発に着目し、感受性HLA陽性、陰性群について、スギ花粉症発症、非発症のグレーブス病患者における甲状腺自己抗体の推移、病像の進行度、治療反応性などの詳細を3年のスギ花粉症シーズンにわたって観察し、スギ花粉症がグレーブス病に及ぼす影響の実態を明らかにする。同様にスギ花粉症患者における甲状腺機能の推移を検討し、スギ花粉症が甲状腺機能に及ぼす影響を明らかにする。これらの知見に立脚して、グレーブス病とスギ花粉症の発症、病態形成、増悪・再発におけるHLAをはじめとする遺伝要因の役割を解明し、その理解を基盤に、スギ花粉症発症によるグレーブス病悪化の予知、予防法を確立する。

B. 研究方法

本分担研究においては、約100名のスギ花粉症患者を目標として、HLA遺伝子座を含むスギ花粉症ならびにグレーブス病感受性遺伝子多型の遺伝子型を決定すると同時に、経時的に、血清ならびに免疫学的解析のための末梢リンパ球を採取し保存する。抗TSHR抗体、FT4値などの一連の甲状腺機能検査値、好酸球値、抗スギ花粉抗体価、などの一連のアレルギー関連検査値を取得する。約3年の経過観察の後、遺伝子多型と臨床検査値との多変量解析を実施し、スギ花粉症に伴う甲状腺機能変化を明らかにする。

（倫理面への配慮）

本研究事業で行われる研究は、ヘルシンキ宣言および個人情報保護法に則り、各施設倫理委員会およびゲノム審査委員会の承認を得て実施されている。

C. 研究結果

平成22年度は、臨床研究倫理審査承認、ヒト遺伝子解析倫理審査承認を得た上で、採血プロトコルを確立した。具体的には、①スギ花粉症直前期の1月半ば、②スギ花粉症ピーク時である2月から3月下旬、③カモガヤ花粉症が観察される5—6月、④花粉飛散量の低い8月、に採血し、同一患者における上記検査値の経時的変化を平成24年3月まで約3年間にわたって調査することとした。平成22年8月の採血において、スギ花粉症患者59名の参加を得た。さらに平成23年2月の採血においては、上記患者のうち47名をフォローし、また新たな参加者を9名得た。

第一回目の59検体について、HLA遺伝子型を6遺伝子座（HLA-A, B, C, DRB1, DQB1, DPB1）決定し、予備解析を実施したところ、スギ花粉症患者において、HLA-DPB1遺伝座の特定のアレルが有意に増加しており、これは自己免疫性甲状腺炎と相関するアレルと同一であった。この結果は、これまでの報告と一致している。また、スギ花粉症と甲状腺機能との関連を予備解析したところ、スギ花粉特異的抗体価とTSH値が、有意差には到らなかったものの負の相関を示す傾向にあった。

D. 考察

本研究での3年間にわたる追跡調査によって、スギ花粉症に伴うグレーブス病の増悪・再発に関与する遺伝子群が明確になれば、グレーブス病の増悪・再発抑制に繋がる可能性がある。本分担研究では、スギ花粉症の立場から検体を収集し、スギ花粉症と甲状腺機能との関連について検討するための研究を進めている。本年度は、約60名の追跡調査第一群を取得し、予備解析からまずHLAの特定のアレルとスギ花粉症との相関を確認した。この特定のHLAアレルは自己免疫性甲状腺炎と相関するアレルと同一であり、このアレルを有する患者群のスギ花粉症重症度や甲状腺機能変化を今後追跡調査することによって、HLAが両疾患の病態形成に果たす役割の解明が期待される。一方、HLA以外の遺伝要因は今年度解析し得なかったため今後の課題として残っている。追跡調査を進める中で、HLA以外の遺

伝要因を含めた解析へと進展させる予定である。また、予備実験結果ながら、スギ花粉特異的抗体価とTSH値が負の相関を示す傾向にあったことは興味深い。解析対象を増やすことによりこの結果を確認するとともに、スギ花粉に対する免疫応答が甲状腺機能を亢進させる可能性について研究を展開したい。

E. 結論

研究協力者との連携のもと、臨床経過観察、採血プロトコルを確立し、臨床調査研究倫理審査承認、ゲノム解析倫理審査承認を取得した上で、追跡調査第一群59名の調査を開始した。これらの検体についてHLAの6遺伝子座をタイピングし、スギ花粉症と相関するHLA型が自己免疫性甲状腺炎と相関する型と同一であることを確認した。今後、追跡調査を実施し、特定のHLA型の有無とスギ花粉症の病態および甲状腺機能との関連について明らかにする。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Kato N, Yamamoto K, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies identifies five novel variants associated with blood pressure in East Asians. *Nat. Genet.* 2011 in press

Takeuchi F, Yamamoto K, et al. Association of obesity susceptibility genetic variants with type 2 diabetes in the Japanese. *Diabetologia*, 2011 in press

Teshiba R, Yamamoto K, et al. Identification of TCTE3 as a gene responsible for congenital diaphragmatic hernia using a high-resolution

single-nucleotide polymorphism array. *Pediatr Surg Int.* 2011; 27(2): 193-198.

Akiyama K, Yamamoto K, et al. Genome-wide association study to identify genetic variants present in Japanese patients harboring intracranial aneurysms. *J Hum Genet.* 2010; 55(10):656-661.

Tanaka F, Yamamoto K, et al. Strong interaction between the effects of alcohol consumption and smoking on esophageal squamous cell carcinoma among individuals with ADH1B and/or ALDH2 risk alleles. *Gut.* 2010; 59(11):1457-1464.

Yokomizo A, Yamamoto K, et al. Histopathologic subtype-specific genomic profiles of renal cell carcinomas identified by high-resolution whole-genome single nucleotide polymorphism array analysis. *Oncol Lett.*, 2010; 1: 1073-1078.

Kukita Y, Yamamoto K, et al. A definitive haplotype map as determined by genotyping duplicated haploid genomes finds a predominant haplotype preference at copy number variation events. *Am. J. Hum. Genet.*, 2010; 86(6):918-928.

Shiota M, Yamamoto K, et al. P300/CBP-associated factor regulates Y-box binding protein-1 expression and promotes cancer cell growth, cancer invasion and drug resistance. *Cancer Sci.* 2010; 101(8):1797-1806

Takeuchi F, Yamamoto K, et al. Blood

pressure and hypertension are associated with seven loci in the Japanese population. *Circulation.* 2010; 121(21): 2302-2309.

Takeuchi F, Yamamoto K, et al. Common variants at the GCK, GCKR, G6PC2-ABCB11 and MTNR1B loci are associated with fasting glucose in two Asian populations. *Diabetologia.* 2010; 53(2): 299-308.

2. 学会発表

Yamamoto K (2010, 5/17-19). Search for genes susceptible to myocardial infarction by linkage analysis. Symposium of Trends in Genomics and Clinical Research in Cardiovascular Disease. Annual Meeting of Korean Society for Biochemistry and Molecular Biology, Seoul, Korea.

Kitajima H, Yamamoto K., et al. (2010, 11/2-6). Effect of rs662799 (APOA5) and rs10503669 (LPL) on HDL-C concentration is modified by dietary fat intake, physical activity and alcohol consumption. 60th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics, Washington D.C. U.S.A.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

1. 特許取得
特記事項なし
2. 実用新案登録
特記事項なし
3. その他
特記事項なし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する 一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
赤澤 晃	第3-3章小児喘息 喘息の疫学	西間三馨	アレルギー疾患 診断・治療ガイド ライン 2010	協和企 画	東京	2010	100-102
福富友馬 谷口正実 秋山一男	「喘息の疫学」につ いて	滝澤 始	ガイドライン/ガイ ダンス 気管支喘 息 こう診る・こう考 える	日 本 医 事 新 報 社	東京	2010年	11-14
谷本安, 高橋清	疫学 Up-to-date 有病率と喘息死の推 移と現状 (成人)	秋山一男他	THE 30 th ROKKO CONFERENCE 2010年における 気管支喘息のすべ て	ライフサ イエンス 出版	東京	2010	14-20
秀 道広、 信藤 肇	スキンケア	古江増隆	Evidence-based Medicine アトピー 性皮膚炎 よりよ い治療のための EBM データ集 第 2版	中 山 書 店	東京	2011	39-44

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Naomi Kondo, Toshiyuki Nishimuta, Sankei Nishima, Akihiro Morikawa, Yukoh Aihara, Toru Akasaka, Akira Akasawa, Yuichi Adachi, Hirokazu Arakawa, Takao Ikarashi, Toshiichi	Japanese pediatric guidelines for the treatment and management of bronchial asthma 2008	Pediatrics International	52	319-326	2010

<p>Ikebe, Toshishige Inoue, Tsutomu Iwata, Atsuo Urisu, Motohiro Ebisawa, Yukihiro Ohya, Kenji Okada, Hiroschi Odajima, Toshio Katsunuma, Makoto Kameda, Kazuyuki Kurihara, Yoichi Kohno, Tatsuo Sakamoto, Naoki Shimojo, Yutaka Suehiro, Kenichi Tokuyama, Mitsuhiko Nambu, Yuhei Hamasaki, Takao Fujisawa, Takehiko Matsui, Tomoyo Matsubara, Mitsufumi Mayumi, Tokuko Mukoyama, Hiroyuki Mochizuki, Koichi Yamaguchi, Shigemi Yoshihara</p>					
<p>Yuma Fukutomi, Hiroyuki Nakamura, Fumio Kobayash , Masami Taniguchi, Satoshi Konno, Masaharu Nishimura, Yukio Kawagishi, Junko Watanabe, Yuko Komase, Yasuhiro Akamatsu, Chiharu Okada, Yasushi Tanimoto , Kiyoshi</p>	<p>Nationwide cross-sectional population-based study on the prevalences of asthma and asthma symptoms among Japanese adults.</p>	<p>International archives of allergy and immunology</p>	<p>153 (3)</p>	<p>280-287</p>	<p>2010</p>

Takahashi, Tomoaki Kimura, Akira Eboshida, Ryoji Hirota, Junko Ikei, Hiroshi Odajima, Takemasa Nakagawa, Akira Akasawa, Kazuo Akiyama					
高橋歩、西村正治、 赤澤晃	気管支喘息及び鼻炎における血 清総 IgE 値及び末梢血好酸球数 の検討	アレルギー	59	536-544	2010
Hamada N, Kawata N, Shibayama T, Makihara S, Tada A, Soda R, Takahashi K.	Non-localized Mycobacterium avium lung disease successfully treated with lobectomy and chemotherapy	Intern Med.	49	1233-6.	2010;
Okabe Y, Itazawa T, Adachi Y, Yoshida K, Ohya Y, Odajima H, Akasawa A, Miyawaki T.	Association of overweight with asthma symptoms in Japanese school children.	Pediatr Int (in press)			2010
Kanatani K, Isao I, Al-Delaimy W, Adachi Y, Mathews W, Ramsdell J, Toyama Asian Desert-Dust and Asthma Study Team.	Desert-dust exposure is associated with increased risk of asthma hospitalization in children.	Am J Respir Crit Care Med	182	1475-1481	2010
岡部美恵、足立雄 一、板澤寿子、中 林玄一、淵澤竜也、 五十嵐隆夫、村上 巧啓、尾上洋一、 高尾 幹、足立陽 子、宮脇利男、大	乳幼児喘息の疫学調査のための 質問票の妥当性に関する検討	日本小児アレルギー 学会誌	24	705-711	2010

矢幸弘、小田嶋博、赤澤 晃					
足立雄一	気管支喘息 診療ガイドラインの解説	小児科臨床	63	2539-2543	2010
板澤寿子、足立雄一	アレルギー疾患と環境の疫学	臨床免疫・アレルギー科	53	36-41	2010
小田嶋 博	運動誘発喘息 (小児)	喘息	23	32-37	2010
小田嶋 博	呼吸検査⑦運動誘発試験	アレルギー・免疫	17	922-927	2010
信藤肇、高萩俊輔、石井香、三原祥嗣、秀道広	汗アレルギーとアトピー性皮膚炎	アレルギーの臨床	30(5)	416-421	2010
信藤 肇、高萩俊輔、石井 香、三原祥嗣、亀好良一、秀道広、片岡葉子、藤澤隆夫、有田昌彦	小児アトピー性皮膚炎における汗アレルギーの検討	日小皮会誌	29(2)	97-102	2010
秀 道広、大川 司	Meet Medical Experts Talk 変わりゆく学校保健とアトピー性皮膚炎	日本医事新報	4502	34-41	2010
秀 道広	アレルギー反応を起こす自然免疫機構	アレルギーと神経ペプチド	7	18-19	2011
平郡隆明、秀 道広	ヒスタミン H4 受容体は Th2 依存性皮膚炎における炎症とかゆみを仲介する	アレルギーと神経ペプチド	7	42-43	2011
信藤 肇、高萩俊輔、三原祥嗣、田中稔彦、石井 香、秀道広、鈴木 茂、金谷裕敏、谷野伸吾	アトピー性皮膚炎に対するタンニン酸湯上がり製剤およびスプレー剤の臨床的有用性の検討	アレルギー	60(1)	33-42	2011
信藤 肇、秀 道広	アトピー性皮膚炎に対するスキンケア	MD Derma	175	61-66	2011
Iwamoto K, Hiragun T, Takahagi S, Yanase Y, Morioke S, Mihara S, Kameyoshi Y, Hide M.	Fucoidan suppresses IgE production in peripheral blood mononuclear cells from patients with atopic dermatitis.	Arch Dermatol Res.	in press.		

大矢幸弘	疾患に対する薬剤の選び方・使い方と注意 アレルギー疾患 アトピー性皮膚炎	小児内科	42 増刊	704-707	2010
大矢幸弘	臨床最前線 アトピー性皮膚炎 外用指導のポイント	Allergia Trends	12(3)	21	2010
大矢幸弘	アレルギー診療の新しい展開 アトピー性皮膚炎 疫学・病態・診断	小児科臨床	63(12)	2619-2623	2010
大矢幸弘	外来でのアトピー性皮膚炎患者指導	日本医事新報	4511	80-81	2010
大矢幸弘	免疫・アレルギー アトピー性皮膚炎	小児科診療	73 増刊	243-247	2010
大矢幸弘	アトピー性皮膚炎のスキンケアと外用療法	外来小児科	13(1)	29-35	2010
大矢幸弘	小児アレルギー性疾患 今後の展望	アレルギーの臨床	(30) 4	342-347	2010
大矢幸弘	他科からの提言 小児科から	Progress in Medicine	(30)1	81-84	2010
Nomura I, Morita H, Hosokawa S, Hoshina H, Fukuie T, Watanabe M, Ohtsuka Y, Shoda T, Terada A, Takamasu T, Arai K, Ito Y, Ohya Y, Saito H, Matsumoto K.	Four distinct subtypes of non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in neonates and infants, distinguished by their initial symptoms.	J Allergy Clin Immunol.	127(3)	685-688	2011
Sato S, Tachimoto H, Shukuya A, Kurosaka N, Yanagida N, Utsunomiya T, Iguchi M, Komata T, Imai T, Tomikawa M, Ebisawa M	Basophil Activation Marker CD203c Is Useful in the Diagnosis of Hen's Egg and Cow's Milk Allergies in Children	International Archives of Allergy and Immunology	152	54-61	2010
Alessandro Fiocchi, (Chair), Jan Brozek, Holger Sch nemann,	World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk	Pediatr Allergy Immunol.	21 (Suppl. 21)	1-125	2010

(Chair), Sami L. Bahna, Andrea von Berg, Kirsten Beyer, Martin Bozzola, Julia Bradsher, Enrico Compalati, Motohiro Ebisawa, Maria Antonietta Guzmán, Haiqi Li, Ralf G. Heine, Paul Keith, Gideon Lack, Massimo Landi, Alberto Martelli, Fabienne Rancé, Hugh Sampson, Airtón Stein, Luigi Terracciano and Stefan Vieths	Allergy (DRACMA) Guidelines				
---	-----------------------------	--	--	--	--

IV. 研究成果の刊行物・別刷

鳴が多いことが明らかとなっている。

反復性喘鳴の鑑別は、新生児期における呼吸器障害の既往や先天性心疾患などの基礎疾患を有する児では比較的容易であるが、血管輪などによる気道狭窄や胃食道逆流症による喘鳴などの鑑別には、これらの疾患を念頭においての診療が大切となる。

1) **喉頭・気管軟化症**：先天的に喉頭や気管が軟らかく吸気時に気道の狭小化が生じて吸気性喘鳴を呈する。吸気時に鎖骨上窩や肋間の陥没を認める。喉頭鏡検査が診断に有用である。通常数か月～1年で治癒する。

2) **慢性肺疾患**：多くの場合、低出生体重児であり、新生児期呼吸障害（RDSや肺炎）を呈している。喘息への移行頻度が高い。

3) **血管輪など**：重複大動脈弓などによる気管・食道の圧迫：圧迫が強ければ呼吸困難、チアノーゼなどを、弱ければ喘鳴や哺乳時の軽い呼吸困難、咳などを呈する。食道造影、造影CTが診断に有用である。

4) **胃食道逆流症**：噴門括約筋の働きが十分でなく、胃内容物が食道に逆流し、食道下端の迷走神経刺激やmicroaspirationにより喘鳴を呈する。食道内のpH測定が診断に有用である。

5) **誤嚥**：ピーナッツなどによる気道異物は、誤嚥から時間が経過している場合には保護者からそのエピソードの申告がない場合もあり、鑑別診断にあたっては十分な問診と聴診が大切である。

3-3 小児喘息の疫学

1. 有症率 (prevalence)

喘息の症状がある患者数の曝露人口に対する割合。期間を限ったものを期間有症率という。これまでの国内における全国規模の調査には、次の3つの調査方法がある。

①ATS-DLD (American Thoracic Society Division of Lung Diseases) 方式

成人喘息 (2-2、p.20参照)。

②ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) 方式

成人喘息 (2-2、p.20参照)。

③学校保健調査に基づく調査

保健調査、定期健康診断、保護者からの申し出などにより養護教諭、教職員が把握している情報に基づく調査であるので、診断基準は曖昧になるが学校で対応が必要な児童生徒となる。毎年報告されているものと、平成16年の全国の小中高校生に対する文部科学省の大規模な集計がある (図1-3-9)。

有症率のポイント：①年少者、男児に多く、特に年少者ほど男児に多い。②国内でも海外

でも地域差がある。地域により2倍以上の開きがある。③国内では過去20年で2倍に増加している。有症率の詳細は2-2、p.20を参照。

2. 合併症 (表3-3-1)

同様の発症機序によるアレルギー疾患として、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎が合併する頻度が高い。特にアレルギー性鼻炎の合併率は半数以上である。

3. 予後

喘息期間有症率は、年齢とともに減少しているが、米国での出生コホート研究では6歳未満の乳幼児期に喘鳴の既往のある群の60%は、6歳時点で喘鳴がなくなっている。6歳の時点で喘息と診断されている群では、22歳の時点での喘息有病率は57~72%と高率である。国内でも、重症であるほど寛解率が低い。寛解は無治療、無症状になった状態で、治癒とは異なる。5年以上寛解状態が続けば臨床的治癒と考えるが、さらに、呼吸機能や気道過敏性が健康人と同等に回復した機能的治癒が確認されれば、治癒と判定される。

表3-3-1 小児気管支喘息患者におけるアレルギー疾患合併頻度 (%)

アレルギー疾患合併症	アレルギー疾患名				
	気管支喘息	アトピー性皮膚炎	アレルギー性鼻炎	アレルギー性結膜炎	花粉症
気管支喘息	—	14.6	16.9	16.3	14.2
アトピー性皮膚炎	30.9	—	26.2	27.6	27.3
アレルギー性鼻炎	52.8	38.8	—	64.1	87.8
アレルギー性結膜炎	24.4	19.5	30.6	—	72.2
花粉症	12.5	11.3	24.6	42.3	—

(西日本小児科における2002年の調査)

4. 喘息死

小児期の喘息による死亡は、激減しているが、いくつかの特徴がある (図2-11-8)。

- ① 5~34歳の喘息死亡率は、人口10万人あたり、0.1以下に減少している。
- ② 0~4歳は、小児期の年齢層に比べて高い。
- ③ 15~19歳は、低下しているが男に多く安定しない。
- ④ 死因は窒息が大部分を占める。
- ⑤ 重症に多いが、中等症、軽症と評価されていた患者でも死亡している。
- ⑥ 喘息死に関与した要因は、予期し得ぬ急激な悪化、適切な受診時期の遅れが多い。
- ⑦ 発作重症度判断の誤り、短時間作用性 β_2 刺激薬の加圧噴霧式定量吸入器 (pMDI) への過度依存が死亡要因として挙げられる。

喘息死の詳細は2-11, 9.p.85を参照。

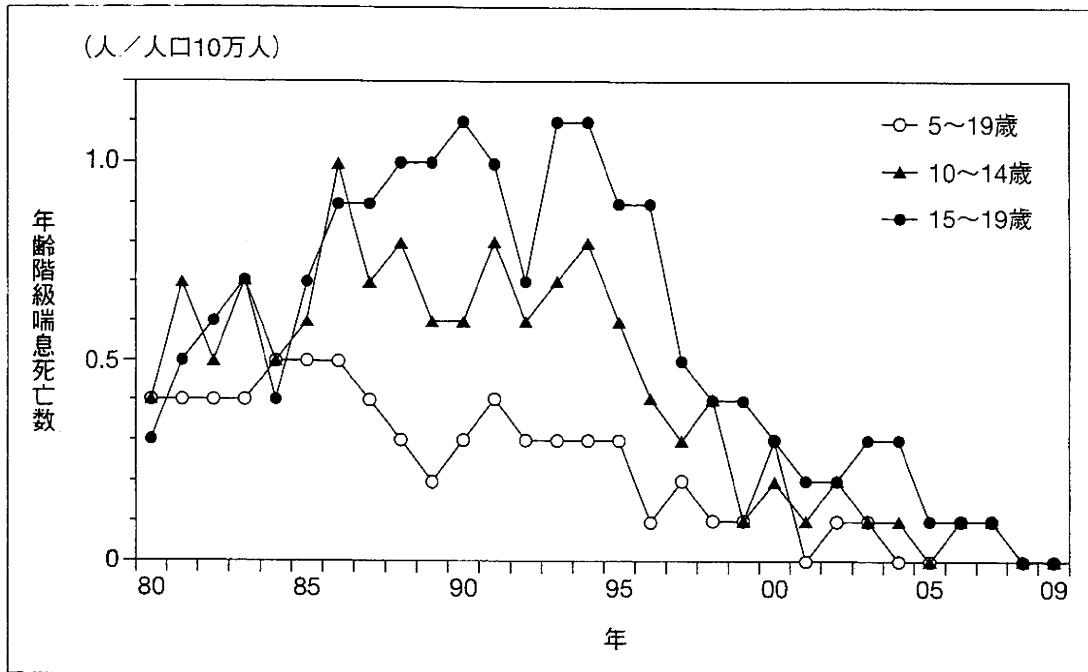


図 3 - 3 - 1 小児の喘息死亡率の推移(1980~2009年, 総数, 5~19歳)

5. 喘息死の予防・対策

喘息死を減らすためには、喘息の早期診断、早期治療と患者教育の徹底が必要であり、特に、短時間作用性 β_2 刺激薬pMDIの適正使用の指導、急性発作への対応方法、吸入ステロイド薬などによる抗炎症療法の徹底とアドヒアランスの維持が重要となる。

3-4 小児喘息の急性発作時の対応

1. 発作強度の評価

発作強度の判定は、急性増悪(発作)時における治療管理を的確に行う上で重要であるばかりでなく、長期管理治療薬の選択の基になる重症度を判定する上でも重要である。発作強度は、小、中、大発作と呼吸不全の4段階に分類し、呼吸状態と生活状態の障害の度合いによって判断する(表3-4-1)。呼吸状態の判断は、喘鳴の程度(重症発作では呼吸音減弱によって喘鳴の程度が小さくなることに注意する)、陥没呼吸の程度、起坐呼吸やチアノーゼの有無、呼吸数(年齢によって正常値が異なることに注意)などの項目の把握によって行われる。生活状態は、動作、会話、食欲、睡眠などの障害程度で判断する。乳幼児では呼吸困難を自覚的に訴えることができないため、発作強度は他覚的所見から判断する。機嫌が悪い、嘔吐する、泣き叫ぶ、母親が抱いていないと夜間も眠れないなどは、重症発作時の症状として重要な問診項目である(表3-4-2)。

パルスオキシメーターによる酸素飽和度(SpO₂)やPEFメーターによる最大呼気流量(PEF

表 3-4-1 発作強度の判定基準

		小発作	中発作	大発作	呼吸不全
呼吸の状態	喘鳴	軽度	明らか	著明	減少または消失
	陥没呼吸	なし～軽度	明らか	著明	著明
	呼気延長	なし	あり	明らか [†]	著明
	起坐呼吸	横になれる	座位を好む	前かがみになる	
	チアノーゼ	なし	なし	可能性あり	あり
	呼吸数	軽度増加	増加	増加	不定
	覚醒時における小児の 正常呼吸数の目安			<2か月 2～12か月 1～5歳 6～8歳	<60/分 <50/分 <40/分 <30/分
呼吸困難感	安静時	なし	あり	著明	著明
	歩行時	急ぐと苦しい	歩行時著明	歩行困難	歩行不能
生活の状態	話し方	一文区切り	句で区切る	一語区切り	不能
	食事の仕方	ほぼ普通	やや困難	困難	不能
	睡眠	眠れる	時々目を覚ます	障害される	障害される
意識障害	興奮状況	正	やや興奮	興奮	錯乱
	意識低下	なし	なし	ややあり	あり
PEF	(吸入前)	>60%	30～60%	<30%	測定不能
	(吸入後)	>80%	50～80%	<50%	測定不能
SpO ₂ (大気中)		≥96%	92～95%	≤91%	<91%
PaCO ₂		<41mmHg	<41mmHg	41～60mmHg	>60mmHg

判定のためにいくつかのパラメーターがあるが、全部を満足する必要はない。

†多呼吸のときには判定しにくい。大発作時には呼気相は吸気相の2倍以上延長している。

注) 発作強度が強くなると乳児では肩呼吸ではなくシーソー呼吸を呈するようになる。呼気、吸気時に胸部と腹部の膨らみと陥没がシーソーのように逆の動きになるが、意識的に腹式呼吸を行っている場合はこれに該当しない。

表 3-4-2 乳児喘息における重症発作時の症状

1 咳嗽が激しい(嘔吐することがある)	8 寝ない(または、眠れない)
2 喘鳴が著明(時に減弱)	9 チアノーゼ
3 胸骨上窩、鎖骨上窩、肋間の陥没	10 呻吟
4 頻呼吸	11 頻脈
5 鼻翼呼吸	12 機嫌が悪い
6 シーソー呼吸	13 泣き叫ぶ(興奮)
7 抱かれているほうが楽(起坐呼吸)	14 意識レベルの低下

値) は、発作強度の判断指標として参考になる。ただし、乳幼児では学童に比してSpO₂の変動が大きく、発作強度の評価には注意を要する。表3-4-3に喘息発作強度を判定する際の落とし穴を示す。

ガイドライン/ガイドンス

気管支喘息

こう診る・こう考える

帝京大学医学部附属溝口病院 第四内科 教授

滝澤 始 編

日本医事新報社

▶ Guideline/Guidance ガイドラインの考え方

(1) 気管支喘息疫学研究結果の解釈

- ▶ 気管支喘息の診断は臨床的になされるものであり、高血圧症診断における血圧測定、糖尿病診断における血糖やHbA1c測定のように客観的な指標に基づき診断することが困難です。したがって、気管支喘息の有症率調査は、アンケート調査による気管支喘息の症状の有無を問うことにより行われてきました。
- ▶ 気管支喘息の有病率を調査するための調査票としては、歴史的には様々なものが開発され用いられてきましたが、最近十数年は、小児ではISAAC、成人ではECRHS調査票というものをを用いて調査を行うことが主流になりつつあります。これらの調査では、最近12カ月の喘鳴の状況を聞き、その結果で期間有症率を定義しています。これらの調査票は、世界中の様々な言語に翻訳され、喘息有病率の国際比較をするのにも用いられます。
- ▶ 本邦でも2005年に日本語版ISAAC調査票、2006年に日本語版ECRHS調査票(表1)を用いて全国調査が行われました。

(2) 現在の小児喘息有病率(2005年全国調査)

- ① 2005年に日本語版ISAAC調査票を用いて全国の小学1～2年生(6～8歳)、中学2～3年生(13～15歳)を対象に調査が行われました¹⁾。
- ② 6～7歳の期間有症率(最近12カ月の喘鳴)は13.9%でした。
- ③ 6～7歳の生涯有病率は18.8%でした。
- ④ 13～14歳の期間有症率(最近12カ月の喘鳴)は8.8%でした。
- ⑤ 13～14歳の生涯有病率は18.5%でした。

(3) 現在の成人喘息有病率(2006年全国調査)

- ① 2006年に日本語版ECRHS調査票を用いて、全国10地区の住民を対象に調査が行われました²⁾。
- ② 20～44歳の若年成人の期間有症率(最近12カ月の喘鳴)は9.3%でした。
- ③ 20～44歳の若年成人の生涯有病率は11.0%でした。
- ④ 20～44歳の若年成人のうち、医師により確認された現在の気管支喘息の有病率は5.3%でした。
- ⑤ 20～44歳の若年成人において、気管支喘息で薬剤を使用してい

表1 日本語版ECRHS調査用紙(主な質問項目のみ)

(1) あなたは、過去12カ月の間に一度でも胸がゼーゼー、ヒューヒューしたことがありますか？
はい いいえ
(‘ゼーゼー’とは笛を吹くような音で、高いあるいは低い場合もあり、また囁くように弱い場合もあります)
もし‘いいえ’と回答した場合は、(2)へ進んでください。
もし‘はい’の場合は、下記の質問にお答えください。

1.1 あなたはゼーゼーしている時に少しでも息切れを感じたことはありますか？
はい いいえ

1.2 あなたは、風邪をひいてないのにこのようなゼーゼーやヒューヒューがあったことがありますか？
はい いいえ

(2) あなたは、過去12カ月の間に一度でも胸のつまりを感じて目が覚めたことがありますか？
はい いいえ

(3) あなたは、過去12カ月の間に一度でも息切れ発作で目が覚めたことがありますか？
はい いいえ

(4) あなたは、過去12カ月の間に一度でも咳発作で目が覚めたことがありますか？
はい いいえ

(5) あなたは、今までに喘息に罹ったことがありますか？
はい いいえ
もし‘いいえ’と回答した場合は、(7)へ進んでください。
もし‘はい’の場合は、下記の質問にお答えください。

5-1. あなたの喘息は医師によって確認されましたか？
はい いいえ

5-2. あなたの最初の喘息発作はあなたが何歳のときでしたか？
〔 〕歳

5-3. あなたは過去12カ月の間に何回喘息発作がありましたか？
〔 〕回

(6) あなたは、現在喘息治療のために何らかの薬(吸入薬や錠剤など)を使っていますか？
はい いいえ

(渡辺淳子, 谷口正実, 高橋 清 他: 成人喘息—— European Community Respiratory Health Survey 調査用紙日本語版の作成と検証. アレルギー 55(11): 1421-1428, 2006より引用改変)

る者の割合は2.4%でした。

- ⑥ 欧米諸国の20～44歳の喘息期間有症率(最近12カ月の喘鳴)は15～30%であり、本邦の有症率9.3%は国際比較の中では低い結果になっています。

(4) 有病率の経年変化

- ① 小児, 成人ともに本邦では気管支喘息の有病率, 有症率は増加