

氏名 よしだ こういち
吉田 幸一

学位の種類 博士 (医学)

学位記番号 富医薬博乙第71号

学位授与年月日 平成30年10月24日

学位授与の要件 富山大学学位規則第3条第4項該当

学位論文題目

Factors associated with the prevalence and severity of
childhood allergic rhinoconjunctivitis
(小児アレルギー性鼻結膜炎の有症率と重症度に関連する因子
の検討)

論文審査委員

(主査)	教授	林	龍二
(副査)	教授	稲寺	秀邦
(副査)	教授	関根	道和
(副査)	教授	清水	忠道
(紹介教員)	教授	足立	雄一

論文内容の要旨

[背景・目的]

花粉症を含むアレルギー性鼻炎・結膜炎は今や国民病とまで言われ、小児でも非常に有症率の高い疾患となっている。しかし、小児のアレルギー性鼻炎・結膜炎に関する大規模研究は少なく、また発症や重症度に関連する因子についても十分に検討されていない。そこで、日本の小児においてアレルギー性鼻結膜炎有症率の地域差、それに関する環境要因および重症度に関連する因子について検討を行った。

第1編

[方法並びに成績]

2008年の4月から7月にかけて、日本全国の全ての都道府県において、無作為に選んだ学校の学童・生徒(6~7歳、13~14歳)を対象に、世界共通の問診票であるISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) 質問票の日本語版を用いて調査を行った。6~7歳は保護者が、13~14歳は本人が回答し、ISAACの基準に従い「最近12ヶ月の鼻と眼の症状」の有無によりアレルギー性鼻結膜炎を判断した。スギおよびヒノキ花粉のデータは花粉情報協会によるダーラム法による測定がされている44都道府県で解析を行った。また気温や湿度等の気象データは気象庁から入手し、性別、気象因子等を交絡因子として都道府県単位のアレルギー性鼻結膜炎の有症率と環境要因の関係について解析した。

6~7歳 47,915名、13~14歳 63,359名に調査を依頼し、6~7歳 44,110名(回収率92.1%)、13~14歳 49,898名(回収率78.8%)から回答がえられ、解析可能な6~7歳 40,975名、13~14歳 45,787名のデータを用いて各都道府県の有症率を算出した。各都道府県の6~7歳、13~14歳のアレルギー性鼻結膜炎有症率は8.1%~29.2%、10.8%~30.9%と地域差があった。6~7歳のアレルギー性鼻結膜炎有症率はスギ、ヒノキ花粉飛散数ともに正の相関を示し(ともに $p=0.01$)、13~14歳のアレルギー性鼻結膜炎有症率はスギ花粉飛散数とは相関せず、ヒノキ花粉飛散数とのみ相関した($p=0.003$)。

[総括] 花粉飛散量とアレルギー性鼻炎・結膜炎の有症率の関係を検討した大規模調査はこれまでわずかしかなかった。草・雑草花粉が主な花粉アレルゲンであるヨーロッパの大規模調査では、花粉飛散量と13~14歳のアレルギー性鼻結膜炎有症率との有意な関係がみられなかったと報告されていた。しかし、樹木の花粉が主な花粉アレルゲンである日本で行った我々の調査では、両者に有意な関係があることを明らかにできた。

第2編

[方法並びに成績]

第1編につづき、より詳細なアレルギー性鼻結膜炎に関連する因子について検討するため2012年にWebを用いた調査を実施した。質問票はISAAC質問票に加え家族歴や生活歴などについても質問した。

35,000家族に回答を依頼し、32,163家族から回答が得られた(回収率91.9%)。その家族には6~12歳の子どもが26,725名おり、そのうち5,175名(19.4%)がアレルギー性鼻結膜炎をもっていた。その5,175名のうち688名(13.3%)が重症で、スギ・ヒノキ花粉飛散数が多い地域(修正オッズ比:1.21)、アトピー性皮膚炎を合併していること(修正オッズ比:1.45)、母親の喘息とアレルギー性鼻炎の既往(修正オッズ比:1.34, 1.30)は重症のリスクとなり、1歳になる前からペットを飼育していることが重症の抑制因子(修正オッズ比:0.70)となった。

[総括] アレルギー疾患の重症度やコントロール不良にアレルギー素因が関連することは以前より知られているが、今回の調査によって、新たにアレルギー性鼻結膜炎の重症度に関連する環境要因として、花粉飛散量(リスク因子)とペット飼育(抑制因子)があることが明らかになった。

[全体総括] 2つの大規模調査によって、本邦の小児アレルギー性鼻炎/結膜炎有症率に、スギ・ヒノキ花粉およびペットが環境要因として関連することが示された。今後これらの要因に対して介入研究を行うことは難しいが、個人レベルでの曝露を解析することによりさらなるエビデンスが積み重ねられ、発症・重症化の予防策が立案できるかもしれない。

学位論文審査の要旨

(論文審査の要旨)

花粉症を含むアレルギー性鼻炎・結膜炎(以下アレルギー性鼻結膜炎)は今や国民病とまで言われ、小児でも非常に有症率の高い疾患となっている。しかし、小児のアレルギー性鼻結膜炎に関する大規模研究は少なく、また発症や重症度に関連する因子についても十分に検討されていない。そこで、吉田幸一氏は日本の小児においてアレルギー性鼻結膜炎有症率の地域差とそれに関する環境要因および重症度に関連する因子について検討を大規模疫学的手法を用いて行った。

なお吉田氏の学位論文は第1編「スギ・ヒノキ花粉飛散数はアレルギー性鼻結膜炎有症率に関連する」と第2編「小児の鼻結膜炎重症度に関連する因子について」の2部からなり、第1編では

花粉情報協会より入手した花粉飛散量と日本国内全都道府県から無作為抽出した学校の学童・生徒(解析合計 86,762 名)を対象とした質問票を用いた有症率を比較検討した。また、第2編では全国 35,000 家族に Web を用いたアンケート調査を行い、アレルギー性鼻結膜炎の重症度に対する関連因子を検討した。

第1編

[方法並びに成績] 2008 年の 4 月から 7 月にかけて、日本全国の全ての都道府県において、無作為に選んだ学校の学童・生徒(6~7 歳、13~14 歳)を対象に、世界共通の問診票である ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) 質問票の日本語版を用いて調査を行った。6~7 歳は保護者が、13~14 歳は本人が回答し、ISAAC の基準に従い「最近 12 ヶ月の鼻と眼の症状」の有無によりアレルギー性鼻結膜炎を判断した。スギおよびヒノキ花粉のデータは花粉情報協会によるダーラム法測定がされている 44 都道府県で解析を行った。また気温や湿度等の気象データは気象庁から入手し、性別、気象因子等を交絡因子として都道府県単位のアレルギー疾患の有症率と環境要因の関係について解析した。

6~7 歳 47915 名、13~14 歳 63359 名に調査を依頼し、6~7 歳 44110 名(回収率 92.1%)、13~14 歳 49898 名(回収率 78.8%) から回答がえられ、解析可能な 6~7 歳 40975 名、13~14 歳 45787 名のデータを用いて各都道府県の有症率を算出した。各都道府県の 6~7 歳、13~14 歳のアレルギー性鼻結膜炎有症率は 8.1%~29.2%、10.8%~30.9%と地域差があった。6~7 歳のアレルギー性鼻結膜炎有症率はスギ、ヒノキ花粉飛散数ともに正の相関を示し($p=0.01$, both)、13~14 歳のアレルギー性鼻結膜炎有症率はスギ花粉飛散数とは相関せず、ヒノキ花粉飛散数とのみ相関した($p=0.003$)。

第2編

[方法並びに成績] 第1編につづき、より詳細なアレルギー性鼻結膜炎に関連する因子について検討するため 2012 年に Web を用いた調査を実施した。質問票は ISAAC 質問票に加え家族歴や生活歴などについても質問した。

35000 家族に回答を依頼し、32163 家族から回答が得られた(回収率 91.9%)。その家族には 6~12 歳の子どもが 26725 名おり、そのうち 5175 名(19.4 %)がアレルギー性鼻結膜炎をもっていた。その 5175 名のうち 688 名(13.3%)が重症で、スギ・ヒノキ花粉飛散数が多い地域(修正オッズ比: 1.21)、アトピー性皮膚炎を合併していること(修正オッズ比: 1.45)、母親の喘息とアレルギー性鼻炎の既往(修正オッズ比: 1.34, 1.30)は重症のリスクとなり、1 歳になる前からペットを飼育していることが重症の抑制因子(修正オッズ比: 0.70)となった

[総括] 吉田氏の研究によって、スギ花粉とヒノキ花粉の飛散数が、小児のアレルギー性鼻結膜炎期間有症率と正の相関を示すことが明らかとなった。さらに、第 2 編の研究より新たにアレルギー性鼻結膜炎の重症度に関連する環境要因として、花粉飛散量 (リスク因子) とペット飼育 (抑制因子) があることが明らかになった。今後これらの要因に対して介入研究を行うことは難しいが、個人レベルでの曝露を解析することによりさらなるエビデンスが積み重ねられ、発症・重症化の予防策が立案できる可能性がある。以上のことから吉田氏の研究論文は小児アレルギー性鼻結膜炎の有症率と環境因子の関連を初めて明らかにした点は新規性があり、大規模アンケート調査の手法からデータ信頼性の理由により医学における学術的重要性も高く、日本において重要なスギないしヒノキの花粉との関連を示した理由により臨床的発展性が期待できる。

以上より本審査会は本論文を博士 (医学) の学位に十分値すると判断した。