

## ．新しい疫学研究方法の検討

### 1．はじめに

花粉症は我が国で近年著しく増加しており，環境汚染や生活様式の変化をはじめとする多くの因子の関与が指摘されている。

平成 13 年度に花粉症の疫学・臨床を含めた基礎的な文献調査を実施し，花粉症に対する大気汚染物質の関与に関する知見を整理した。そこでは，スギ花粉症の増加に大気汚染が関与していることを示唆する報告はみられたが，これまでに行われた疫学調査では大気汚染と花粉症の関係について「量 - 反応」の関係を明確にした報告はみられなかった。また，疫学的調査手法が統一されていないこと，調査対象によっては満足すべき回答率が得られていないものが多いことなどの問題点を指摘した。

さらに従来の疫学調査では，主として居住地域における大気汚染物質濃度および花粉飛散数との関係が検討されてきたが，個人単位で大気汚染物質や花粉への曝露量を評価することが必要との指摘もある。

そこで本年度は，先に文献調査を行った平成 13 年度以降の 2 年間に発表された文献を中心に花粉症，アレルギー性鼻炎の疫学研究に関する文献を検索して整理を行い，それらを踏まえてより精密な疫学調査の手法について検討した。

### 2．方法

医学中央雑誌および MEDLINE から，花粉症の疫学研究に関する文献について検索した。そのうち，2001 年以降に発表された文献を中心として，研究デザインや解析方法が明確に記述されているものについて整理を行った。

さらに，平成 13 年度に実施した文献調査の結果も含めて，大気汚染と花粉症との関連性を明らかにするための疫学調査に適した新しい調査手法について検討した。

### 3．結果

#### (1) 調査票のみによる調査

楠ら (2002)<sup>1)</sup>は，1996 年から 1997 年にかけて，京都・滋賀地域において無作為に抽出した小・中学校に通う生徒 56,108 人を対象に，厚生省アレルギー総合研究事業疫学班 (三河班) の作成したアレルギー性疾患疫学調査票 (小児用) を配布し，回収できた 50,086 人 (回収率 89.3%) のデータをもとに解析を行っている。

スギ花粉症の定義は「アレルギー性鼻炎及びアレルギー性結膜炎があり，かつアレルギー性鼻炎の症状が特に春のみ，または冬と春のみに出現すると答えたもの」としている。学童

期のスギ花粉症有症率は全体で 5.2%であり、年齢が高くなるほど上昇する傾向があった。誕生季節別の検討では、秋に生まれた学童のスギ花粉症有症率が高い傾向を示した。農村部の多い京都府下北部地域と都市部の多い南部地域の比較では、スギ花粉症有症率は明らかに南部地域で高かった。大気汚染をはじめとする都市環境がスギ花粉症の発症に影響を与えている可能性が示唆されたとしている。

また、アトピー性皮膚炎及び喘息の有症者について、合併するスギ花粉症の有無により重症度の差を見ると、スギ花粉症を合併しているものはアトピー性皮膚炎の重症度が高かったが、喘息の重症度はスギ花粉症の合併の有無による差はみられなかった。

中村ら(2002)<sup>2)</sup>は、1998年6月に全国の耳鼻咽喉科医師 9,471名を対象として、郵送によるアレルギー性鼻炎に関する質問紙調査を行った。回収できたものは 4,035名(回収率 42.6%)であり、医師本人とその家族を合わせて 17,301名(男性 8,527名、女性 8,774名)分の結果が解析の対象とされた。

全体でのスギ花粉症の有症率は 16.2%であり、都道府県別の有症率と人口分布を調整した後の有症率は 17.3%であった。日本海側・瀬戸内地方に比べ、太平洋側・中部地方で高く、高緯度あるいは低緯度地域で低かった(図1)。年齢別には 10歳代で急増し、60歳代になると低下していた(図2)。居住環境に関しては郊外、住宅地、都会の順で高かった(図3)。

スギ以外の花粉症の結果もスギ花粉症とほぼ同様であり、人口分布を調整した後の有症率は 11.7%であった。通年性アレルギー性鼻炎の人口分布調整後の有症率は 19.8%であったが、スギ花粉症よりも若年者での発症が多く、60歳以降での有症率の低下、地域や居住環境による有症率の差異はみられなかった。

Okuda(2003)<sup>3)</sup>は、住民基本台帳を用いて全国民から二段階で無作為抽出した 10,920名を対象として、郵送による質問紙調査を行った。対象者は、全国を 12地域に分け、3,370市区町村より 390市区町村を抽出し(第一次抽出)、市区町村ごとに住民基本台帳より性・年齢階級別に無作為に 28名を抽出した(第二次抽出)。調査は、スギ花粉飛散終了直後である 2001年4月にスギ花粉症に関する質問紙を郵送し、7月までに回収した。

回収数は 5,836名(宛先不明であった 54名を除く回収率 53.7%)であった。このうち、第一次郵送後の回収数は 3,528名であり、1回目の督促(5月)後に 1,430名、2回目の督促(7月)後に 878名が回収された。無効回答を除く解析対象者数は合計で 5,598名(51.5%)であった。

スギ花粉症の基準は、質問紙に対する回答より、くしゃみ、鼻水、鼻づまり、眼のかゆみのうち「ひどい症状」が 2つ以上あり(治療により軽減した場合も含む)、ほぼ毎年起きる、あるいは今年初めて起きたものであり、2月~4月だけ起きるか、2月~4月に症状が強くなるものとした(表1)。

全体でスギ花粉症の有症率は 17.3%であり、直接法による年齢調整を行った有症率は

19.4%であった。回答者の有症率は、回収時期が遅くなるほど低下する傾向にあり、この傾向から 100%回答時の有症率を推定したところ 12.2%であるとしている。地域別のスギ花粉症の有症率は関東、東海、近畿で高かった(図4)。性差はみられず、年齢別には小児や 60~79 歳の高齢者よりも 20~49 歳が高率であった。花粉飛散期の花粉数は各地域のスギ花粉症有症率との相関がみられた(図5)。スギ花粉症の人では、鼻の症状が眼の症状よりも重く、62.5%の人は日常生活に支障があり、医師を受診しており、54.1%は薬物治療を受け、82%は何らかの花粉防護策を用いていたことが報告されている。

さらに、奥田(2002)<sup>4)</sup>は、スギ花粉症の疫学調査結果は調査年、調査時期、地域、調査対象の抽出法、母集団の性質、対象者数とその属性、調査法、回答率、統計解析法の影響を受けることを指摘し、上記の調査<sup>3)</sup>は全国を対象とした無作為抽出による大規模な population study であったとしている。しかし、回答率が低いこと、対象者の協力が不十分であったこと、多大の労力と費用負担が必要であったことなどの問題点があり、質問紙による診断の正確性、回答が得られなかったものの有症率、花粉症の疑診などを調整する必要があることを指摘している。

安田ら(2003)<sup>5)</sup>は、1998年及び1999年のスギ・ヒノキ科花粉飛散直後である4月から5月に京都府職員を対象として自記式アンケート調査を行い、2年連続で回答が得られたものについて大気汚染との関係を検討している。

スギ花粉症は、くしゃみ、鼻水、鼻閉、眼のかゆみなどの症状が3月、4月に3週間以上続く場合をD(Definite)群、症状はあるが有症期間が短いものをP(Possible)群、症状のないものをN(Negative)群とし、2年間のうち少なくとも1年はD群であり、かつ他の年がD群またはP群であったものを「花粉症疑い群」としている。

回答数は、1998年585名(回収率51.1%)、1999年328名(28.7%)であった。1998年はD群27.2%、P群30.1%、N群37.6%であり、1999年はそれぞれ33.2%、29.2%、34.7%であった。2年連続で回答が得られたものは139名であり、花粉症疑い群は50名、非花粉症疑い群89名であった。

居住地の大気汚染について、浮遊粒子状物質と窒素酸化物濃度よりスコア化したところ、花粉症疑い群と非花粉症疑い群では、マン・ホイットニーのU検定で有意差が認められ、大気汚染と花粉症発症の関連が示唆されたとしている。

本調査は、アンケートのみで血液検査が行われていないこと、回収率が極めて低いことなどを考慮すると、大気汚染と花粉症の関連を評価することは困難であろう。

東京都ディーゼル車排出ガスと花粉症の関連に関する調査委員会(2003)<sup>6,7)</sup>は、東京都内4地区の住民(成人女性)を対象に大規模な生態学的研究と症例対照研究を実施している。

このうち生態学的研究では、2001年11月~12月に東京都内4地区に居住する10,123名

に花粉症症状等に関する調査票を郵送した。対象地区は、道路沿道地区(大田区松原橋地区、昭島地区)では道路沿道から100メートル以内の居住者(昭島地区では200メートル)であり、対照地区(大田区大森西地区、福生地区)では対象範囲を限定することにより、住民基本台帳を用いてそれぞれの地区内に居住する20歳~65歳未満の女性全員を対象とした。対象地区のうち、大田区は花粉飛散数が中程度、多摩地区(昭島市、福生市)は花粉飛散数が多い地区である。

調査票の回収数は6,857名(回収率68.3%)であり、無効回答を除く6,707名(66.3%)が解析対象となっている(図6)。このうち、花粉症の典型的4症状(くしゃみ、鼻水、鼻づまり、眼のかゆみ)をすべて訴える人は2,201人(32.8%)であった。地区別には、松原橋地区31.3%、大森西地区28.9%、昭島地区37.8%、福生地区36.8%であり、大田地区よりも多摩地区のほうが高く、それぞれの地区では沿道地区が対照地区よりも高かった。

医師による花粉症の診断は、「検査を受けて花粉症と診断された」もの1,029人(15.4%)、「検査は受けていないが花粉症と診断された」もの611人(9.2%)であった。これらを合わせた割合は、松原橋地区23.1%、大森西地区22.4%とほぼ同様であった。多摩地区では、昭島地区29.0%、福生地区26.5%であり、昭島地区が高かった。大田地区よりも多摩地区のほうが高かった(図7)。

対象地区で花粉飛散量、環境大気中の粒子状物質(EC, PM2.5, SPM)の3日間の測定が行われ、濃度予測モデルによって花粉及び大気汚染物質(EC, PM2.5, SPM, NOx)の濃度を推計した濃度分布図を作成して解析に用いている。濃度分布図の値として屋外における濃度値と家屋の構造を考慮した屋内値の2通り、実測期間に対応する3日間の値と年間平均値のそれぞれが用いられているが、いずれも有意なオッズ比を示したものは認められなかった。

## (2) スギ特異IgE抗体を含む調査

Ozasaら(2002)<sup>8)</sup>は、1995年から2001年まで毎年5~6月に、京都府南部の町の小・中学生407~510名(在籍者の80.5~87.0%)を対象として、血清中スギ特異IgE抗体の測定と鼻結膜症状に関する調査を行っている。

スギ特異IgE抗体価1.5IU/ml以上であり、3~4月に鼻結膜症状が3週間以上持続したものをスギ花粉症とした。スギ花粉症の有症率は13.8~22.9%、スギ特異抗体1.5IU/ml以上の割合は39.0~50.1%、15.0IU/ml以上の割合は11.4~23.2%であった。いずれもそれぞれの年の花粉飛散量と有意な関連がみられた(図8)。スギ特異抗体価が低い集団(<0.35, 1.50-2.99, 3.0-14.9IU/ml)での鼻結膜症状の有症率は、花粉飛散量にかかわらず比較的安定していた(図9)。

以上より、大量のスギ花粉への飛散はスギ特異抗体価の上昇及びスギ花粉症の有症率が高いことと関係があるとしている。

Okawa ら (2003)<sup>9)</sup>は、1995 年 (スギ花粉大量飛散年) 6 月に千葉県安房郡丸山町の成人住民 1,560 名 (男 647 名, 女 913 名), 小・中学生 (11~15 歳) 292 名を対象として, スギ及びダニ特異 IgE 抗体の測定と質問紙調査を行った。1996 年 (スギ花粉低飛散年) 6 月には, 1995 年に検査を行った中学生 135 名を対象に質問紙調査と血清スギ特異抗体の検査を行った。1999, 2000, 2001 年は 1995 年に検査を行った成人に対して質問紙とスギ特異 IgE 抗体の検査を行い, 症状や抗体価の変化を検討した。

経年的な変化では, 血清スギ特異 IgE 抗体価は花粉飛散量と強い関連がみられた。40 歳代の人では, 2001 年のスギ花粉大量飛散年にはスギ特異 IgE 抗体価は増加していた。一方, 60 歳以上の人ではスギ花粉飛散量は血清スギ特異 IgE 抗体価に影響せず, スギ花粉が大量に飛散した年も抗体価は低いままであった (図 10)。1995 年に 40 歳以上でスギ特異 IgE 抗体の CAP RAST スコアが 2 以上のスギ花粉症患者では, 6 年間に 16.1% の自然寛解がみられた。自然寛解に影響する因子として, 性別 (男性), 年齢 (高齢), スギ花粉特異 IgE 抗体価 (低い), スギ花粉症発症時の年齢 (高齢) があげられており, スギ花粉特異 IgE 抗体価は多変量解析でも有意であった (表 2)。一方, スギ花粉症発症に影響する因子として, 年齢 (若年) と他のアレルギー性疾患の合併 (あり) があげられている (表 3)。

### (3) 鼻誘発試験などの臨床検査を含む調査

東京都ディーゼル車排出ガスと花粉症の関連に関する調査委員会 (2003)<sup>6,7)</sup>は, 東京都内 4 地区の住民 (成人女性) を対象に実施した生態学的研究への回答者のうち, 花粉症の典型的症状の有無が明らかな 797 人 (推定患者 408 人, 推定非患者 389 人) を対象として症例対照研究を行っている (図 6)。

二次質問紙調査及び臨床検査 (血液検査, 鼻誘発試験など) を行い (表 4), 表 5 の基準に従って診断している。確定診断の結果は, 確定患者 356 名, 患者疑い 103 名, 確定非患者 338 名であった。このうち 714 名に PM2.5 と花粉の個人曝露量測定を実施し, 測定値に不備のあった人などを除く 533 名 (患者 278 名, 非患者 255 名) を対象とした。

地区別に PM2.5, SPM, TSP の個人曝露量を比較すると, いずれも大田地区 (松原橋地区, 大森西地区) の方が多摩地区 (昭島地区, 福生地区) よりも多かったが, 沿道地区と対象地区の比較では, 大田地区, 多摩地区ともに差はみられなかった (表 6, 図 11)。花粉の個人曝露量は測定時期による差が大きく, 地区別の差をとらえることは困難であった (図 12)。

症例群と対照群の比較では, PM2.5, SPM, TSP, EC の個人曝露量は対照群の方が症例群よりも高い傾向があった (図 13-16)。花粉の個人曝露量は 4 地区ともに症例群が対照群の約 2 倍であった (図 17)。ロジスティック回帰分析では, 個人サンプラーの測定による PM2.5, SPM, TSP の個人曝露量のいずれについても症例群が対照群に比べて有意に多いという結果は得られなかった (有意に少ないという結果となっている) (表 7)。EC (濃度分布図から個人曝露量を推定) についても有意差のある項目は得られなかった。花粉の個人曝露量については, 花粉症患者の方が非患者に比べて, 花粉の曝露量の多い人の割合が高かった (3.1~3.4

倍)。また、両親にアレルギー疾患の既往歴のある人の方が、ない人に比べて花粉症患者の割合が高かった(母親 2.2 倍, 父親 1.5 ~ 1.6 倍)。

以上より、この調査ではディーゼル車排出ガスの曝露が花粉症患者の割合を増加させているという結果は得られなかった。報告書には、この調査は都内で実施されたが、都内ほぼ全域がディーゼル車排出ガスによる影響を受けており、今回の程度の濃度差で影響が観察されなくても、その影響を否定するものではないと記載されている。

Nakamura ら (2003)<sup>10)</sup>は、東京都品川区五反田の住民 408 名を対象に花粉症健診を実施した。自記式の質問紙調査、スギ花粉を用いた皮内反応試験、鼻誘発試験を行っている。(調査対象は志願者とされているが、選定方法については記述されていない。)

花粉症の診断基準は、1) スギ花粉症の治療を受けているもの、2) 症状があり、皮内反応または鼻誘発試験の少なくとも 1 つが陽性であるものとした。対象者のうち 45 名は喘息、アトピー性皮膚炎、または何らかの免疫療法の既往があり、また 12 名は症状がないにもかかわらず皮内反応または鼻誘発試験が陽性であったために今回の対象から除外された。そのため、健常者 206 名(平均年齢±標準偏差, 45.5±20.7 歳)、花粉症患者 145 名(43.4±17.3 歳)を対象として、血清スギ特異 IgE 抗体、eosinophil peroxidase (EPO) 及び interleukin-4 receptor  $\alpha$ -chain (IL4RA) の遺伝子型を調べている。健常者 206 名の中にはスギ特異 IgE 値が高いもの 75 名が含まれている。

EPO における Pro358Leu の頻度、IL4RA における Ile50Val 及び Glu357Ala の頻度は、患者群と健常対照者群で有意な差がみられた(表 8, 9)。EPO における Pro358Leu の頻度は、スギ特異 IgE 高値の健常者よりも患者群で有意に高かった。一方、IL4RA における Ile50Val 及び Glu357Ala の頻度は、IgE が正常の健常者と IgE 高値の健常者の間で差が認められた(表 10)。

以上より、EPO における Pro358Leu はスギ花粉症の発症に関与し、IL4RA における Ile50Val 及び Glu357Ala はスギ花粉に対する感作に関与することを示唆しており、Ile50Val 及び Glu357Ala を有する人はスギ花粉への曝露が増加すると花粉症を発症しやすい可能性があるとしている。

この研究は花粉症と遺伝子との関係を検討し、EPO 遺伝子が花粉症の発症に、IL4RA 遺伝子がスギ花粉に対する感作に影響している可能性を示したものである。感作や発症に関与する遺伝的素因が明らかにされれば花粉症の発症予防に有用であるかもしれない。しかし、EPO における Pro358Leu 遺伝子多型を示したものは患者群 131 名中の 14 名に過ぎないなど、これらの遺伝子多型が感作または発症に関与しているとしても、その寄与割合は大きくないと思われる。

#### (4) 国民健康保険傷病データを用いた調査

呉ら (2002)<sup>11)</sup>は、1988 年から 1996 年の茨城県の 5 月診療分の国民健康保険傷病データ

を用いて、アレルギー性鼻炎の年齢調整受療率の経年比較を行い、茨城県内 7 地点で測定された花粉飛散量、市町村単位の自動車交通量との関係を検討している。

アレルギー性鼻炎受療率は、経年的な増加傾向を示し、スギ花粉が大量に飛散した 1995 年には突出して増加する傾向がみられた（図 18）。市町村別のアレルギー性鼻炎受療率は、農家人口率、スギ林占有率と負の相関があり（それぞれ  $r = -0.383$ ,  $r = -0.402$ ）、市町村単位の自動車交通量とは弱い正の相関があった（ $r = 0.233$ ）（表 11）。

著者らは、アレルギー性鼻炎受療率を高める地域的要因として、自動車交通量が多く、農家人口率及びスギ林占有率が低いという都市化の要因を示唆している。一方、県北の山間地域でアレルギー性鼻炎受療率の格差が著しい原因として、耳鼻科医師が他の地域の約半数であったことがあげられている。4 つの耳鼻咽喉科施設のカルテより、5 月診療分のアレルギー性鼻炎患者の 60～80%がスギ花粉症と推定されたとしているが、アレルギーに関する検査を実施して診断を行った施設は 1 施設のみであった。

#### (5) 花粉症と QOL (Quality of life) の関係に関する調査

小笹ら（2003）<sup>12)</sup>は、2001 年 5 月に京都府内のある町の小・中学生を対象として質問紙調査及び血清スギ花粉特異 IgE 抗体測定を行った。質問紙では、QOL (Quality of life) に関する質問として、鼻づまり、鼻水、くしゃみ、眼のかゆみ、流涙、ティッシュ等の携帯の必要性、疲労感、不眠、家の手伝い・勉強・外出への障害、親しい人・あらたまった席などでの対人関係への障害、いらいら感、日常生活全体への障害（計 15 項目）であり、それぞれに 4 段階での回答を求めて点数化し、QOL 総合スコアとした（表 12）。

対象校の在籍者は 465 名であり、質問紙への回答は 378 名、そのうち 15 項目すべてに有効回答が得られたのは 304 名であり、血清スギ特異 IgE 抗体測定者は 271 名であった。QOL 総合スコアとスギ特異 IgE 抗体との間には強い関連がみられた（図 19）。因子分析では、主成分分析で抽出された固有値 8.49（スギ花粉症全体の強弱を表現）と 1.37（症状とそれによる影響を弁別）の 2 成分が、バリマックス回転によって症状全体の因子と症状による影響主体の因子に集約された。回答からは、ティッシュペーパーやハンカチの必要性、鼻水、くしゃみ、鼻づまりが先に出現し、次いで眼のかゆみ、倦怠感、いらいら感があり、不眠、勉強への影響、親しい人の集まりでの影響、流涙は後で出現すると考えられた。QOL 総合スコアと予防・治療効果との関連はみられなかった。

荻野（2002）<sup>13)</sup>は、花粉症のための QOL 研究に用いられる質問票について、疾患特異的なものと疾患にかかわらず一般的な健康観を調査する疾患非特異的なもの（health related QOL: HRQOL）の 2 つに分けている。花粉症の疾患特異的質問票としては、Juniper らの質問票（rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire: RQLQ）が欧米でアレルギー性鼻炎やブタクサ花粉症の調査で用いられていることを紹介している。疾患非特異的な質問票としては、花粉症には SF-36 質問票（36 の質問からなり、8 つのサブグループに分類でき、身体

機能，精神機能などを評価できる)が世界的に広く用いられているとしている。

1998年3月と1999年春に，大阪の4病院の耳鼻咽喉科外来を受診したスギ花粉症患者あるいはその疑いの全症例を対象にSF-36質問票を用いてQOLを検討したところ，8つのサブスケールのほとんどで年齢が高くなるほどQOLが低下する傾向がみられた。鼻症状，眼症状が重症であるほどQOLは障害されており，花粉飛散量もQOLの低下に影響していた。

奥田ら(2003)<sup>4)</sup>は，Juniperらの質問票(rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire: RQLQ)に相当するものとして，アレルギー性鼻炎(AR)用日本QOL主調査票(JRQLQ No1)を作成した。この調査票は：鼻眼症状(水っぱな，くしゃみ，鼻づまり，鼻かゆみ，眼かゆみ，涙目)，：QOL質問項目，：総括としての顔スケールの3構成からなり，各項目の回答は5段階選択肢となっている(図20)。

この調査票を用いて，作成委員の所属施設(大学病院等の大病院)の患者228名を対象に2002年春に調査を実施している。対象者の内訳は，男性99人，女子119人，不明10人であり，平均年齢 $40.2 \pm 15.2$ 歳(20~49歳が多い)であった。対象疾患はスギ花粉症であり，水っぱな，くしゃみ，眼のかゆみが90%以上，鼻づまりが88%，鼻かゆみが72%，涙目が73%以上であった。

生活欲求不満，顔スケールを除き，応答性が良く，各部門の項目間の相関性，因子妥当性，臨床的妥当性，信頼性，感受性は満足すべきものであったとしている。結果では，予防を除く各部門における生活支障度，不便度は強くなかった。

#### (6) スギ花粉飛散数について

これまでに行われた多くの疫学研究では，対象地域またはその近隣地域におけるスギ花粉飛散数を用いた評価が行われているが，東京都ディーゼル車排出ガスと花粉症の関連に関する調査委員会(2003)<sup>7)</sup>では症例対照研究の対象者にはサンプラーによる花粉数の実測が行われている。

花粉への個人曝露量の測定として，Mitakakis(2000)ら<sup>15)</sup>は，オーストラリアのNew South Wales(NSW)において，9家族33名(成人と小児)を対象にPersonal Air SamplersとNasal Air Samplersを用いた調査を行っている。

サンプリングは，1回1時間ずつ4回(家屋内外でそれぞれ活動時と休息時)実施し，光学顕微鏡でAlternaria spores, Cladosporium spores, イネ科花粉，非イネ科花粉を観察した。

いずれも曝露量は個人間で大きな差がみられた。家族内での相関係数は0~0.38であった。吸入された花粉粒子及びカビ芽胞のレベルは，休息時よりも活動時の方が高く，屋内よりも屋外の方が高かった(図21)。吸入されたAlternaria spore数は，1~794 spores/hr(中央値11)，Cladosporium spores数は0~396 spores/hr(中央値4)，イネ科花粉数は0~81 grains/hr(中央値1)，非イネ科花粉数は0~72 grains/hr(中央値5)であった。

この結果より，花粉への曝露レベルは個人毎にかなり異なっており，年齢よりも場所や活

動性との関連が大きいことを報告している。

高橋ら(2002)<sup>16)</sup>は、バーカード型捕集器を用いて大気試料をアクリル製の透明・易圧性粘着テープに捕集し、PVDF膜と圧着させたままで酵素免疫学的な処理を行うことにより、抗原性を有する花粉の種類を同定できることを報告している。

この方法を用いることにより、従来は同定できなかった形の崩れた抗原性を有する花粉の種類を同定できること、花粉飛散期には花粉そのものの他にも花粉の抗原性を有する大気浮遊粒子が存在することを明らかにし、花粉症対策として花粉飛散量に注目するだけでは不十分であることを指摘している。

さらに高橋(2002)<sup>17)</sup>は、様々な花粉サンプラーを紹介した上で、空中花粉飛散量の測定として重力落下法や体積法が用いられているとしている。前者はダーラム型捕集器、IS式ロータリー花粉捕集器などにより自然落下する花粉を捕集する方法であり、後者はハーストの孢子捕集器、バーカード型捕集器、ロトロッドサンプラーなどにより一定の体積に含まれる花粉を捕集する方法である。欧米では体積法が広く用いられているが、日本では1993年に発足した「空中花粉測定および花粉情報の標準化委員会」がスギ花粉測定の目的にはダーラム型捕集器を標準とすることとされている。近年、自動測定装置により花粉飛散状況をリアルタイムに測定することが可能となりつつあり、また花粉の数ではなく花粉アレルゲンの量を測定するための検討も行われているが、基礎的データが少なく、実用化のためには今後データの蓄積が必要であるとしている。

#### 4. 考察

この間、花粉症に関する比較的大規模な疫学調査の結果が報告された。しかし、これらの調査では対象者の選定方法や調査方法は統一されていなかった。

平成13年度の文献調査の結果でも述べられているように、スギ花粉症の有症率に関する調査は、症状調査(自覚症状)のみによるもの、症状調査に検査(スギ特異IgE抗体、皮内反応検査、鼻汁内の好酸球の検査等)を加えたものに大別できる。

この間の報告には、わが国におけるスギ花粉症の有病率を明らかにすることを目的として、全国的規模で行われた2つの疫学調査がある。中村ら<sup>2)</sup>は、全国の耳鼻咽喉科医とその家族を対象とした調査(解析対象者数17,301名、回収率42.6%)より全国のスギ花粉症有病率は16.2%と報告している。一方、Okuda<sup>3)</sup>は、全国民から二段階無作為抽出した10,920名を対象に郵送による質問紙調査を行い(解析対象者数5,598名、回収率51.5%)、スギ花粉症の有病率は17.3%であり、対象者の年齢調整を行った有病率は19.4%、無回答、誤分類などを考慮した有病率は12.2%であると推定している。これらは、いずれも対象者数は多いが、質問紙のみによる調査であり、満足すべき回収率が得られていないことに留意しなければなら

ない。東京都が都内 4 地区の住民を対象に実施した調査<sup>6,7)</sup>でも、郵送による調査票の回収率は 68.3%にとどまっている。

スギ特異 IgE 抗体の検査を加えた調査では、Ozasa<sup>8)</sup>らは小・中学生を対象として 80.5～87.0%の比較的高い協力を得ている。東京都<sup>7)</sup>、Nakamura ら<sup>10)</sup>は成人を対象に鼻誘発試験などの臨床検査を含む調査を行っている。これらはいずれも調査票への回答が得られたものの一部（解析対象者数はそれぞれ 533 名，408 名）を対象に実施したものである。学童を対象とした調査では、鼻誘発試験を行った調査はみられなかった。

これら以外の調査方法として、国民健康保険傷病データを用いたものがあった<sup>11)</sup>が、地域間の受療率の違いには花粉飛散や大気汚染の違いだけでなく、医療機関の偏在も影響しているようである。

また、花粉症による自覚症状だけでなく、それによる生活支障の程度、QOL の評価を行った調査も行われている<sup>12-14)</sup>が、調査方法は確立されたものとはなっておらず、その意義についても検討が必要であろう。

スギ花粉の飛散量と花粉症の有病率等との関係は、これまでに多くの報告でほぼ一致して認められているが、地域における飛散量だけでなく、対象者の個人曝露量を評価する試みも行われている。東京都<sup>7)</sup>では、症例対照研究の対象者に個人サンプラーを用いて花粉および粒子状物質の曝露量を測定している。しかし、測定期間は 3 日間のみであり、地域によって測定日が異なっていることから、地域間の差を明らかにすることはできていない。このように個人曝露量は短期間しか測定できないため、長期にわたる曝露量を評価することは困難であろう。自動測定装置によって花粉飛散量をリアルタイムに測定すること、花粉数だけでなく、抗原性を測定する試みなども行われており、今後スギ花粉症との関連性の検討が期待されるが、いずれも確立された方法とはなっていない。今後、実用化のためにも基礎的データを蓄積することが必要であろう。

## 5．新しい疫学研究方法の提案

### (1) 対象者について

大気汚染と花粉症の相互作用を評価するためには、地域人口集団に基づく調査が必要である。花粉症の罹患率、有病率は年齢によって異なっており、地域間の比較を行うためには対象者の年齢構成の違いを考慮しなければならない。平成 14, 15 年度の本研究では学童を対象としたが、過去の大気汚染やスギ花粉への曝露がほぼ均一であり、居住地域が限定されているだけでなく、成人を対象とした調査よりも高い回答率が得られていることから、本調査研究の対象として適した集団であると考えられる。成人における花粉症と大気汚染の関係を評価するための調査も必要であるが、従来の多くの調査では満足すべき回収率（受診率）が得られておらず、対象者の選定方法には十分に配慮する必要がある。

## (2) 調査方法について

### a. 質問紙調査

これまでに行われた花粉症に関する疫学調査では、調査手法や基準が統一されていない。症状調査のみによるものも多いが、少なくともスギ花粉飛散時期を考慮した質問項目とする必要がある。同時に、アレルギー疾患の既往、家族歴、喫煙（受動喫煙）、家屋構造、ペットの有無など、すでに花粉症との関連が示唆されている生活習慣、居住環境等に関する項目は含めることが不可欠である。花粉症の自覚症状だけでなく QOL の評価を行うことについては、現在のところ確立された調査方法はなく、今後の検討課題であると考えられる。

### b. 検査項目

自覚症状の調査だけでなく、スギ特異 IgE 抗体あるいはスクラッチテストなどの検査を含めることにより、より客観的な花粉症の評価を行うことが可能となる。この際、スギ特異 IgE 抗体あるいはスクラッチテストが陽性であるにもかかわらず症状がないもの、逆に症状はあるが検査結果が陰性であるものをどのように扱うべきであるのかが問題となる。鼻誘発試験などの耳鼻科的検査を同時に実施することにより、より客観的に花粉症の診断を行うことが可能となるが、時間的制約および実施体制等の問題により対象人数が限定されることは避けられないであろう。

その場合、対象者のインフォームド・コンセントを得る必要があることは言うまでもないが、従来行われてきた調査のように希望者のみを対象に実施するのではなく、対象者集団を限定してできるだけ高い受診率が得られるように努めることが望ましい。例えば、小学生を対象とした調査を実施する場合、これまでと同様に全学年を対象として質問紙調査と血液検査を実施し、さらに特定の学年の児童について耳鼻科的検査を実施するような方法が考えられる。

### c. 曝露評価

スギ花粉および大気汚染について、地域における飛散数や大気汚染濃度だけでなく、個人曝露量を評価する試みも行われているが、多大な費用と労力を要し、対象者に対する負担が大きく、短期間（3 日間程度）しか測定できないなどの問題がある。花粉は飛散時期が限られており、気象条件等の影響を受け、年や日による変動が極めて大きいことから、短期間の測定結果だけでは過去における長期的な曝露量を評価することはできない。リアルタイムの花粉飛散量測定や抗原量測定の試みも行われているが、いずれも実用段階には至っていない。これらより、従来の調査と同様に地域における花粉飛散数や大気汚染濃度を用いることを基本とし、その妥当性を評価するために、対象者の一部については個人曝露量を測定することが現実的な方法であると考えられる。

## 6.まとめ

平成 13 年度に行った文献調査の後に報告された花粉症の疫学的研究に関する文献を中心に検索し、それらの知見を整理した上で新たな疫学調査の手法について検討した。

スギ花粉症と花粉飛散量、大気汚染などとの関係について疫学的に評価するためには、地域人口集団に基づく調査で高い回答(受診)率を得ることが重要である。影響指標としては、質問紙調査、血清スギ特異 IgE 抗体に加えて耳鼻科的検査を含めることを検討すべきであろう。

今後は本報告で指摘した点を考慮し、疫学的に妥当であり、かつ具体的に実施可能な調査方法が構築されることが望まれる。

## 文献

- 1) 楠隆, 是松聖悟, 中畑龍俊, 細井進: 大規模疫学調査からみた学童期スギ花粉症の実態 .  
アレルギー 51: 15-19, 2002.
- 2) 中村昭彦, 浅井忠雄, 吉田博一, 馬場廣太郎, 中江公裕: アレルギー性鼻炎の全国疫学  
調査 全国耳鼻咽喉科医及び家族を対象にして . 日本耳鼻咽喉科学会会報 105:  
215-224, 2002.
- 3) Okuda M.: Epidemiology of Japanese cedar pollinosis throughout Japan. Ann  
Allergy Asthma Immunol 91:288-296, 2003.
- 4) 奥田稔: スギ花粉症の疫学 全国調査の問題点 . 日本医事新報 4093: 17-24, 2002.
- 5) 安田繁伸, 出島健司, 安田誠, 濱雄光, 久育男: スギ花粉症と大気汚染 疫学調査の結  
果から . 耳鼻咽喉科免疫アレルギー 21:64-65, 2003.
- 6) 東京都環境局環境改善部計画課: ディーゼル車排出ガスと花粉症の関連に関する調査  
委員会報告書 . 2003.
- 7) 東京都環境局環境改善部計画課: ディーゼル車排出ガスと花粉症の関連に関する調査  
委員会報告書別冊 疫学調査 . 2003.
- 8) Ozasa K, Dejima K, Takenaka H: Prevalence of Japanese cedar pollinosis among  
schoolchildren in Japan. Int Arch Allergy Immunol 128:165-167, 2002.
- 9) Okawa T, Konno A, Yamakoshi T, Numata T, Terada N, Shima M: Analysis of  
natural history of Japanese cedar pollinosis. Int Arch Allergy Immunol 131:39-45,  
2003.
- 10) Nakamura H, Miyagawa K, Ogino K, Endo T, Imai T, Ozasa K, Motohashi Y,  
Matsuzaki I, Sasahara S, Hatta, Eboshida A. High contribution contrast between  
the genes of eosinophil peroxidase and IL-4 receptor  $\alpha$ -chain in Japanese cedar  
pollinosis. J Allergy Clin Immunol 112: 1127-1131, 2003.
- 11) 呉春玲, 田村憲治, 松本幸雄, 遠藤朝彦, 渡利千里, 新井峻, 村上正孝: 茨城県におけ  
るアレルギー性鼻炎受療率に及ぼすスギ花粉飛散量, 大気汚染, 都市化の影響 . 日本公衆

衛生雑誌 49: 631-642, 2002.

- 12) 小笹晃太郎, 藤田麻里, 奈倉淳子, 林恭平, 渡邊能行, 出島健司, 竹中洋, 中村裕之, 烏帽子田彰: スギ花粉症 QOL 指標作成の試み. 厚生指標 50 (7):1-7, 2003.
- 13) 荻野敏: 花粉症のための QOL 調査. 医学のあゆみ 200: 407-410, 2002.
- 14) 奥田稔, 大久保公裕, 後藤穰, 岡本美孝, 今野昭義, 馬場広太郎, 荻野敏, 石川哮, 竹中洋, 宗信夫, 今井透, 榎本雅夫, 萬代隆, CrawfordBruce: 日本アレルギー性鼻炎 QOL 標準調査票(2002 年度版). アレルギー 52 (Suppl.1): 21-56, 2003.
- 15) Mitakakis TZ, Tovey ER, Xuan W, Marks GB: Personal exposure to allergenic pollen and mould spores in inland New South Wales, Australia. Clin Exp Allergy 30:1733-1739, 2000.
- 16) 高橋裕一, 名古屋隆生, 太田伸男: エアロアレルギーイムノプロット法による花粉アレルギー(Cry j 1, Dac g)を有する花粉種及び大気浮遊粒子の同定. アレルギー 51: 609-614, 2002.
- 17) 高橋裕一: 空中花粉および空中花粉アレルギー測定の実状と将来展望 サンプラーの種類, 花粉の同定法および標準化・リアルタイム化. 医学のあゆみ 200: 353-357, 2002.