

学齡期小児の血清 IgE の分布とアレルギーに関する疫学的研究 ： Goshiki Health Study (1) Study Design および総 IgE の分布

勝 野 眞 吾¹⁾ 山 本 博 信¹⁾

赤 星 隆 弘¹⁾ 永 井 純 子¹⁾

吉 本 佐 雅 子²⁾ 前 山 友 亮³⁾ 松 浦 尊 磨³⁾

兵庫教育大学 疫学・健康教育学研究室¹⁾

鳴戸教育大学²⁾，五色健康福祉総合センター³⁾

key words : 学齡期小児, 血清 IgE, アレルギー, Population-based Study

要 旨

兵庫県津名郡五色町（淡路島）における児童・生徒の健康実態調査（Goshiki Health Study）の一環として同地区の10～14歳（小学校5年生～中学校3年生）の児童・生徒670名を対象に血清IgEの分布を調査した。血清IgEは対数正規型分布し、男子の血清IgEの幾何平均値は140 IU/ml、95%分布幅は8-2570 IU/ml；女子の幾何平均値は112 IU/ml、95%分布幅は6-1950 IU/mlであった。男子は女子にくらべて血清IgEが有意に高い（ $P < 0.05$ ）。

アレルギー性疾患の既往をもつ児童・生徒の血清IgEは既往のない者にくらべて高く、アレルギーの出現頻度は血清IgEレベルと強く関連した。血清IgE低値群（ $\text{IgE} < 30 \text{ IU/ml}$ ）を1.0とした時の高値群（ $\text{IgE} \geq 500 \text{ IU/ml}$ ）のアレルギーの相対危険度は男子では6.17、女子では4.45であった。

これらの結果から高値群ではアレルギー発症のリスクが高いと考えられ、血清IgEがアレルギー予知因子となる可能性が示唆された。

はじめに

アレルギー発症におけるIgEの役割とその機作は細胞レベルで明らかにされている¹⁾。しかし、血清IgEの増加を示さない喘息患者がみられたり²⁾、血清IgE高値の者でもアレルギー症状のない者がみられるなど、アレルギー発現と血清IgEの動態の関連性については不明のところも多く、アレルギー予知因子としての血清IgEの意義は定まっていない。

従来の研究では、血清総IgE濃度や特異抗原に対するIgE抗体レベルの測定は主としてアレルギー症状を発症した患者の診断と治療を目的として臨床的観点から行われている。従って、健常者についての測定は患者の対照として少数例を分析したものが多い³⁾。ことに、健常小児における血清IgEの分布、変動についての報告は乳幼児を主な対象としており、学齡期

小児の報告例は少ない^{4) 5)}。また、アレルギー患者についても初発の発症前からの血清IgE値が時系列的に記録されていることはほとんどない。

血清IgEのアレルギー疾患予知因子としての意義を明らかにするためには健常者、アレルギー既往者および現症を持つ者を含む集団を対象とする疫学的分析（Population-based epidemiologic study）が必要であり、最近欧米ではこの立場からの報告がみられる^{6) 7) 8)}。しかし、わが国では地域集団を対象とした血清IgEとアレルギーに関する疫学的研究はほとんどみられない。

著者らは学齡期の小児の健康実態に関する総合的疫学調査Goshiki Health Studyを1985年から11年間にわたって継続実施している^{9) 10)}。本研究は、この一環として学齡期小児の血清IgEの分布とアレルギーの関連をPopulation-based Studyにより明らかにし、地域におけるアレルギーの予知と包括的管理システムを確立することを目的とするものである。本報ではその第1報としてStudy Designと血清総IgEの分布に

Abbreviations : RIST ; Radioimmunosorbent test,
PRIST ; Paper radioimmunosorbent test

ついて報告する。

対象と方法

1. 対象

本研究の対象地区は兵庫県津名郡五色町である。同町は淡路島西岸中央部に位置し、人口約 11,000 人、農村部と沿岸の漁村部から構成される（図 1）。五色町には 5 つの小学校区があり、このうち鮎原、広石、堺地区は沿岸を持たない農村地区であり、都志、鳥飼は沿岸部の漁村地区と内陸の農村地区を含む。五色町は包括的健康福祉システムに関して全国でも最も先進的なモデル地域のひとつであり、住民の全生涯を対象とした様々な取り組みが行われている。同地域の人口構成、疾病構造などの疫学的特性は先に報告した¹¹⁾。

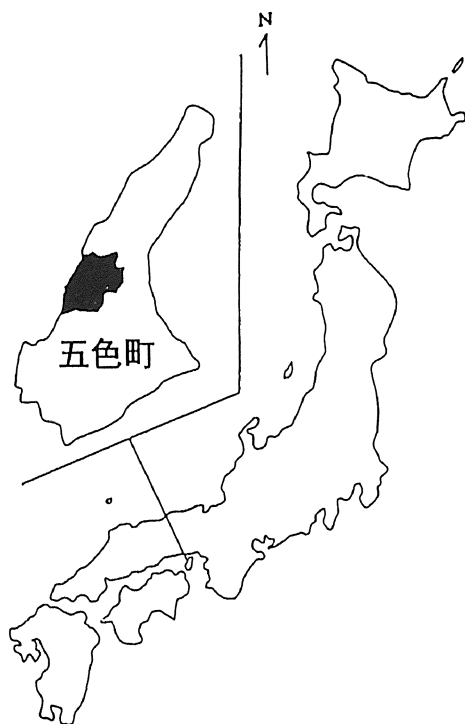


図 1. 五色町の位置

五色町における児童・生徒健康実態調査 Goshiki Health Study は同地区の 10 歳～14 歳（小学校 5 年生～中学校 3 年生）の小児全員を対象として 1985 年から毎年継続実施されている。調査は疫学的立場より毎年同時期（7 月上旬）に統一化された方法でおこなわれ、

表 1. Goshiki Health Study 調査項目

調 査 項 目	
血圧および身体計測	
1. 最大血圧/最小血圧（臥位，立位）	5. 体重
2. 脈拍（臥位，立位）	6. ローレル指数
3. 皮脂肪厚	7. 胸囲
4. 身長	
臨床・生化学検査	
【血液】	
1. 赤血球	11. 血糖値
2. ヘモグロビン	12. 総蛋白質
3. ヘマトクリット	13. アルブミン
4. 白血球	14. A/G 比
5. 総コレステロール	15. GOT
6. HDL コレステロール	16. GPT
7. LDL+VLDL コレステロール	17. 血清鉄
8. 中性脂肪	18. 不飽和脂肪酸
9. 尿酸	19. 血清 IgE
10. 尿素窒素	20. 抗尿酸 IgE
【早朝尿】	
1. 糖	5. pH
2. 蛋白質	6. Na/cr
3. ウロビリノーゲン	7. K/cr
4. 潜血	8. Na/K
栄養調査	
1. 3 日間食事調査（小 5，中 2）	2. 食習慣アンケート
問診	
1. 家族構成，保護者の職業	3. 性的成熟度
2. 家族・本人の既往歴	4. 日常生活活動度
運動能力・体力診断テスト	
1. 運動能力テスト	2. 体力診断テスト

表 1 に示す血圧，血液と尿の生化学成分分析，栄養摂取量，食習慣，身体計測，運動能力・体力診断ならびにアレルギーを含む疾病の家族歴などの項目について調査している。血清試料の IgE 測定は 1991 年に開始し，以後 5 年間継続実施している。個人別データはホストコンピュータに記録され，血清試料の一部は凍結保存されている。11 年間の総受診者は延べ 6,939 名，年平均受診率は 94.91% であり，同地区の 10 歳～14 歳の小児のはほぼ全員を 11 年間にわたって調査してきたことになる（表 2）。

本報は 1991 年度の調査において血清試料およびアレルギーに関する問診資料が得られた 670 名を対象に以下の Study Design に従い，血清 IgE に関して Cross-sectional Study を行った結果である。

2. 測定方法およびアレルギーに関する問診

血清総 IgE は EIA（Enzyme Immunoassay）法により EIA Photometer（富士レビオ EIMAX-241）を用いて測定し，IU/ml で表示した。

アレルギーに関する既往はアトピー性皮膚炎，アレルギー性鼻炎，アレルギー性結膜炎，喘息およびそれら 2 つ以上の複数の既往について保護者に対する問診

表 2. 受診者数および受診率 (Goshiki Health Study : 1985-1995)

		1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995
10歳	男子	60	70	76	69	80	66	65	61	55	42	62
	女子	63	56	57	62	65	64	73	54	77	44	43
11歳	男子	52	66	71	76	66	80	69	64	57	51	61
	女子	57	65	56	54	65	69	64	69	57	72	47
12歳	男子	65	62	69	69	75	67	80	57	51	55	49
	女子	64	66	65	56	57	63	67	64	61	56	77
13歳	男子	60	69	63	69	69	74	73	73	51	59	56
	女子	68	69	69	63	55	56	62	61	52	68	53
14歳	男子	60	62	70	64	67	69	73	62	66	67	62
	女子	61	72	70	70	63	55	56	52	50	61	65
10-14歳	男子	297	329	349	347	357	356	352	317	279	274	284
	女子	313	328	317	305	305	307	322	300	297	301	303
受診率 (%)	男子	90.8	97.6	99.7	98.9	93.0	98.1	98.6	91.4	83.3	93.5	99.0
	女子	91.8	97.0	99.1	97.1	98.4	99.4	98.5	92.0	87.1	92.6	92.4

法で調査した。

3. 血清 IgE とアレルギーに関する Study Design

本研究では図 2 に示す (1) Cross Sectional Study, (2) Time Series Study, および (3) Follow-up Study の 3 つの疫学分析法による検討を基本 Study Design とした。地域の学齢期小児の血清 IgE とアレルギーに関して, Cross Sectional Study では対象集団における性, 年齢, 住環境別の分布実態, 項目間の関連性, Time Series Study では地域における経年的変化, Follow-up Study では同一 Cohort の時系列変化, をそれぞれ明らかにすることが目的である。

なお, 図 2 では血清 IgE 測定を実施した 1991 年以降を実線で示した。今後, 1990 年以前の保存血清試料についても IgE 測定を行う予定である。

4. 統計検定

血清 IgE は対数正規型分布をする (後述, 図 3) ので, 代表値として幾何平均値を用いた。また 2 群の差の検定は対数変換後 Student の t 検定を用い, 出現率の比較は χ^2 検定によった。

結 果

1. 血清 IgE の分布

図 3 に血清 IgE の分布を示した。血清 IgE は高値

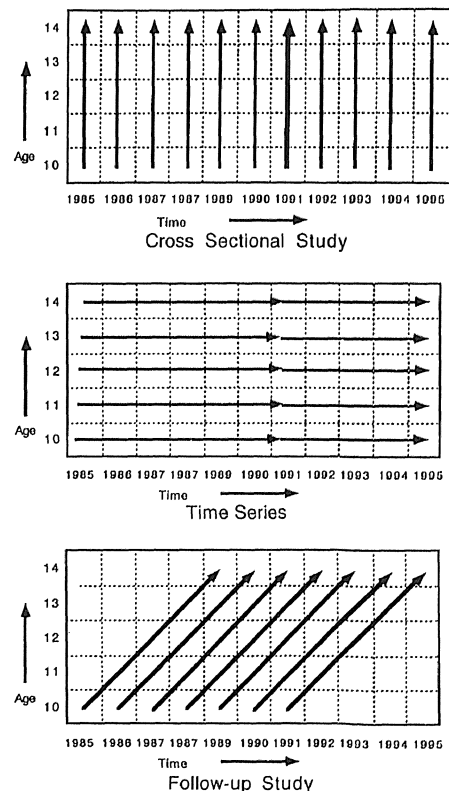


図 2. 血清 IgE とアレルギーに関する Study Design

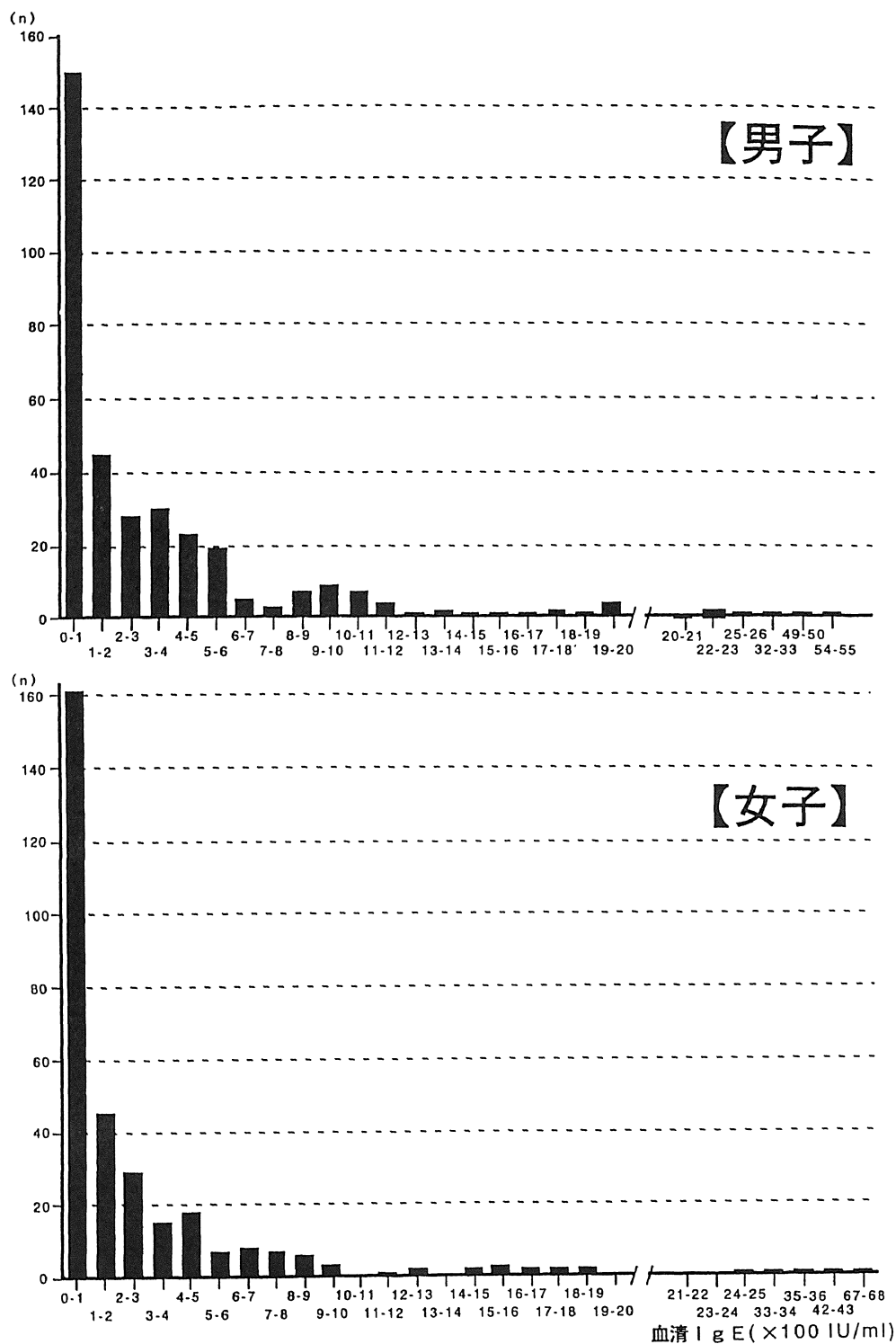


図3. 性・年齢別血清 IgE の分布 (10歳～14歳)

表 3. 性・年齢別血清 IgE の幾何平均値および95%分布 (IU/ml)

年 齢	男 子			女 子		
	幾何平均値	95%分布	人数	幾何平均値	95%分布	人数
10歳	110	5-2188	(65)	87	5-1585	(72)
11歳	118	6-2455	(69)	90	6-1413	(63)
12歳	178	13-2344	(80)	139	14-1318	(67)
13歳	155	9-2818	(63)	111	6-1950	(62)
14歳	147	8-2818	(73)	138	6-2797	(56)
全 体	140*	8-2570	(350)	112	6-1950	(320)

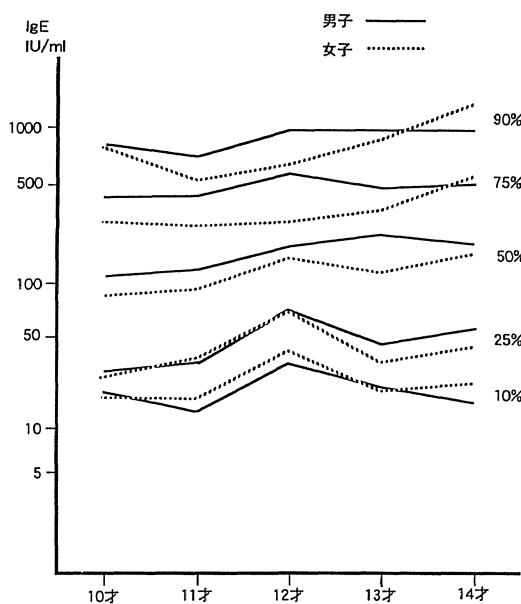
* $p < 0.05$ 

図 4. 性・年齢別血清 IgE の Percentile の値 (IU/ml)

側に大きく尾を引く対数正規型分布を示し、この分布は男子、女子の10～14歳のすべての年齢で認められた。従って、血清 IgE の性・年齢別の代表値は平均値で

はなく、幾何平均値で表すのが妥当である。各年齢の血清 IgE レベルには性差がみられ、男子が女子にくらべて高値を示し、10～14歳全体では有意差が認められた(表3)。なお、今回の調査での最大値は6,717 IU/ml, 最小値は9 IU/mlであった。図4に血清 IgE の Percentile 曲線を片対数グラフで示した。血清 IgE のレベルには男子、女子ともに10～14歳の間では加齢変化はほとんどみられなかったが、12歳で分布幅が狭くなる傾向がみられた。男子は女子にくらべて50、75および90 Percentile 値が高く、血清 IgE が高値側に歪む傾向がみられた。性差はアレルギー疾患の既往を持つ者を除外した後も有意に認められた。

2. アレルギー疾患の既往と血清 IgE

1991年度の調査では五色町の児童・生徒に健診時にアレルギーを発症している者はいなかった。そこで、アレルギー疾患の既往歴の分布をみると、全体ではアトピー性皮膚炎が最も多く、ことに女子でその頻度が高い(男子7.8%, 女子17.5%)。次いで鼻炎の既往歴を持つ者が多く(男子6.6%, 女子2.8%)、また男子では2つ以上の疾病を罹患した者が多い(男子9.0%, 女子4.1%)。しかし、男子、女子ともに結膜炎(男子1.4%, 女子1.9%)、喘息の既往を持つものは少ない(男子2.0%, 女子1.3%)。地区別にみると堺地区の児童・生徒、なかでも男子にアレルギー疾患の

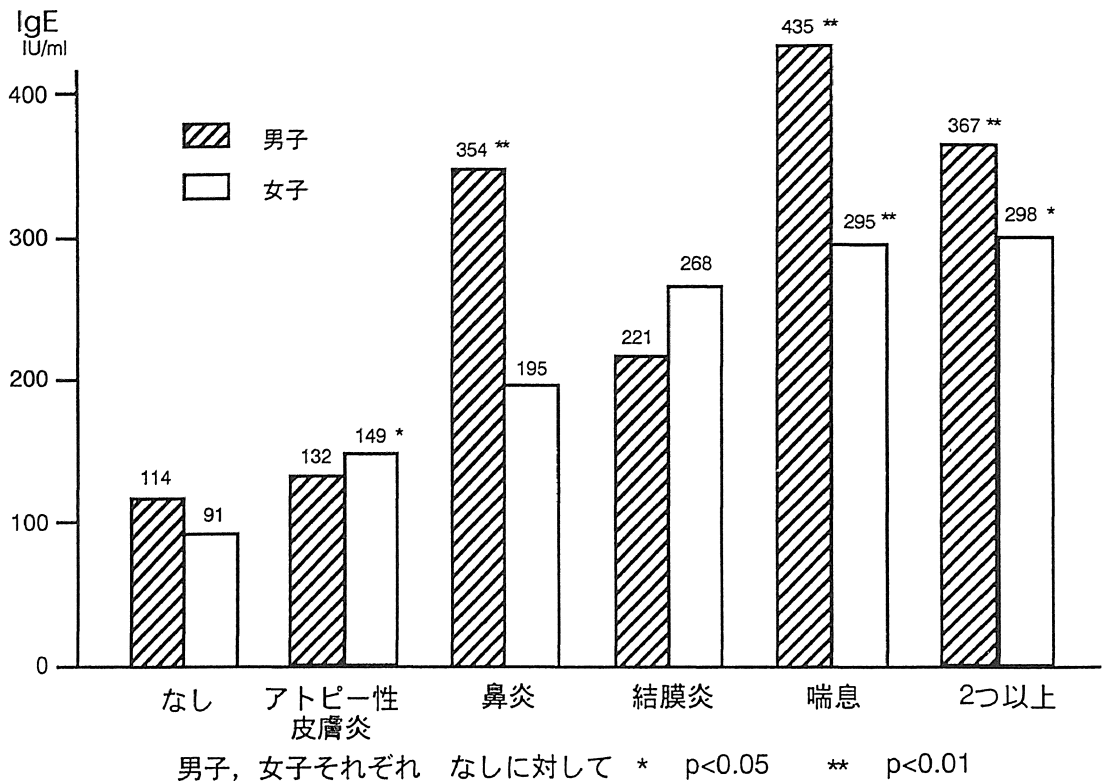


図5. アレルギー疾患の既往と血清 IgE 値 (10~14歳)

既往を持つ者が多い。

図5はアレルギーの既往を持つ児童・生徒と既往をもたない児童・生徒の血清 IgE レベルを比較したものである。アレルギー疾患の既往を持つ者は既往を持たない者に比べて血清 IgE 値が高く (全体: $p < 0.05$)、ことに喘息、2つ以上の疾患に罹患した者、鼻炎の既往を持つ者の血清 IgE 値が高い。アトピー性皮膚炎の既往をもつ者はアレルギー疾患の既往をまったく持たない者に比べると血清 IgE 値が高いが、そのレベルは他の疾患の既往を持つ者に比べて低い。

次に、血清 IgE レベル別にアレルギー疾患の既往者の出現率を比較して表4に示した。ここでは血清 IgE 値を対数変換したのち、その Mean-SD (30 IU/ml に相当) 未満を IgE 低値群、Mean+SD (500 IU/ml に相当) 以上を高値群、この中間を中間値群とした。血清 IgE レベルの上昇に伴ってアレルギーの既往を持つ者の出現頻度は有意に増加した。図6は表4の結果から IgE 低値群のアレルギー発症危険度を1.0とした時の IgE 中間値群、IgE 高値群のアレルギー発症の相対危険度 (Relative Risk) を示したものである。

アレルギー発症の相対危険度は血清 IgE レベルの上昇に対応して増加し、血清 IgE 500 IU/ml 以上の高値群では IgE 30 IU/ml 未満の低値群にくらべて男子では6.17倍、女子では4.45倍であった。

考 察

わが国では地域の小児集団全体を対象とした血清 IgE の分布についての報告はみられない。これは、わが国では小児の血液検査を含む疫学調査 (Population-based study) を行うための Field を確保することが困難であること、また、疫学調査が実施された場合でも血清コレステロールなどの限られた要因についてのみ分析が行われ、総合的視点からの調査が進められていないことによるものである。

本研究は兵庫県津名郡五色町において11年間継続実施されている学齢期小児の健康実態に関する総合的疫学調査の一環として血清 IgE とアレルギーの関連を Population-based Epidemiologic Study により分析しようとするものである。疫学解析は血清 IgE とアレ

表 4. 血清 IgE レベル別アレルギー出現率 (10~14歳)

% (例数)			
	IgE 低値群 (30IU/ml未満)	IgE 中間値群 (30IU/ml以上500IU/ml未満)	IgE 高値群 (500IU/ml以上)
男子	11.5 (9/78)	26.3 (51/198)	44.6 (33/74)
女子	14.3 (11/77)	28.6 (54/189)	42.6 (23/54)

男子, 女子 3 群間 χ^2 検定 $P < 0.01$

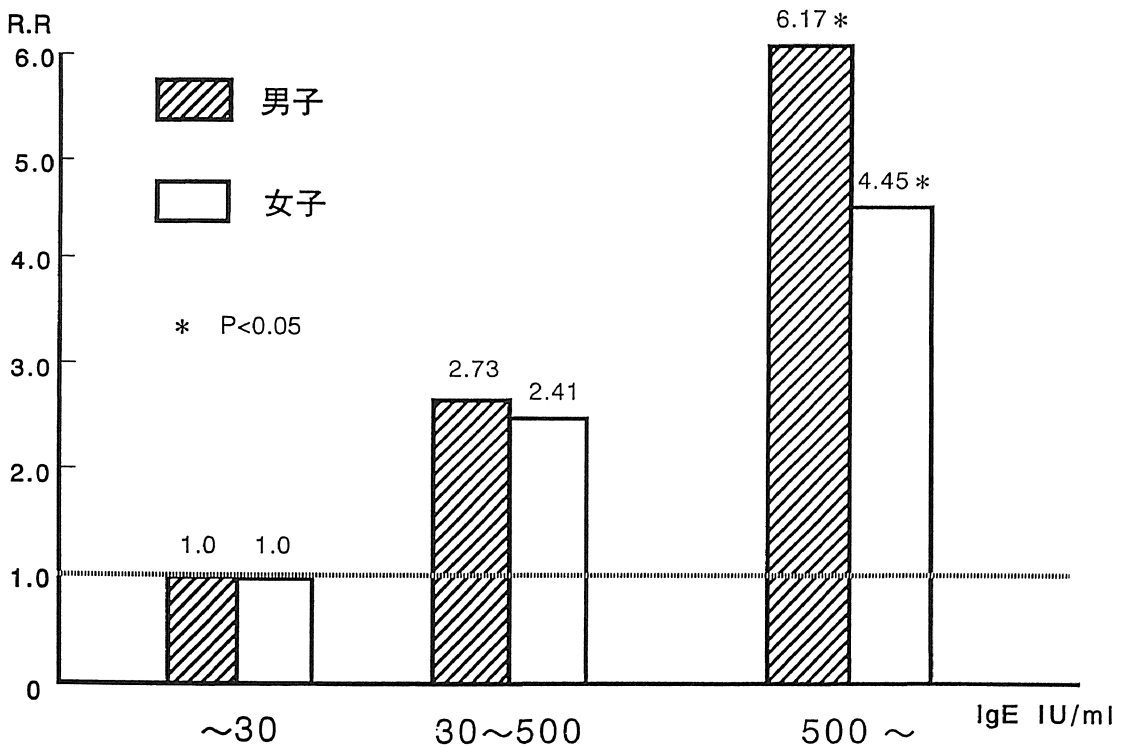


図 6. 血清 IgE レベル別アレルギー発症の相対危険度 (Relative Risk)

ルギーに関して、(1) Cross Sectional Study, (2) Time Series Study, および (3) Follow-up Study の3つの分析法による検討を基本 Study Design としたが、このうち、今回の報告で用いた Cross Sectional Study は対象集団における血清 IgE の分布実態、項目間の相互関連性、既往症など Retrospective な事象との関係の検討に適した分析法である。また、初年度の Cross Sectional Study である今回の報告は Time Series Study, および Follow-up Study の Baseline 調査としても意味づけされている。

本研究の対象地区における小児の血清 IgE の分布実態をみると、男子、女子ともに10~14歳の各年齢層で対数正規型分布し、男子全体の幾何平均値は140 IU/ml, 95%分布幅8~2570 IU/ml, 女子全体の幾何平均値は112 IU/ml, 95%分布幅6~1950 IU/mlであった。今回の調査では EIA 法によって血清 IgE レベルを測定した。この方法はモノクローナル抗 IgE を用いたサンドイッチ法であり、原理的に PRIST 法と同じで、RIST 法に比べ低濃度域でも精度良く測定でき、健康者を対象者として含む Population-based Study には適した方法である。本報告の血清 IgE レベルは Sears 等のニュージーランドにおける Population-based Study の報告値(11歳の男子120.8 IU/ml および女子99.1 IU/ml; PRIST 法)⁷⁾ とほぼ同じであった。国内では地域の小児集団全体を対象とした報告はみられないので健康者のみを抽出して測定した報告値と比較すると、吉川らの RIST 法と 2-stage method の組み合わせによる報告値(12~15歳, 135名, 104 IU/ml)⁵⁾ と同レベルであり、竹内⁴⁾ の PRIST 法による報告値(10~15歳, 25名, 39.66 IU/ml) より高い。本研究の目的は疫学的立場から対象 Population の血清 IgE の分布の特徴を記述することであり、血清 IgE の正常範囲を求めようとした国内の両報告とは対象の選定方法が異なるため同列に比較することはできないが、Sears らの報告を含めて全体としてみると、本研究の対象地域の小児の血清 IgE の分布は特に偏ったものではないと考えられる。なお、従来の報告では血清 IgE レベルに性差がないとするものが多いが、今回の成績では10~14歳の各年齢層で男子が女子より高値を示す傾向があり、全体では男子の血清 IgE 値は女子より有意に高い値を示し、性差はアレルギーの既往のある者を除いた後も認められた。しかし、血清 IgE と年齢の間には関連はみられなかった。

五色町の児童・生徒におけるアレルギー疾患の既往

の出現をみるとアトピー性皮膚炎が最も多く、また2つ以上のアレルギー疾患の既往を持つ者も多い。アレルギー疾患の既往と血清 IgE の関連をみると、アレルギーの既往を持つ者はアレルギーの既往のない者に比べて有意に血清 IgE 値が高く、ことに喘息の既往を持つ者の IgE 値が高い。アレルギー疾患のうちではアトピー性皮膚炎の IgE レベルが相対的に低いが、これはこの疾患の発症が幼児期に多く、調査時との時間的間隔が大きいことによると考えられる。一方、血清 IgE のレベル別にアレルギーの出現率を比較すると血清 IgE 値の上昇に伴って明らかにアレルギー出現率が増加し、血清 IgE とアレルギー出現率の間に量・反応関係 (Dose-response relationship) がみとめられた。これは血清 IgE とアレルギーの既往の関係を Retrospective に分析したものであるが、量・反応関係の存在は両者の間に因果関係があることを強く示唆する。血清 IgE 低値群を1.0として血清 IgE 高値群の相対危険度を求めると男子では6.17, 女子では4.45となり、高値群では有意にアレルギー発症のリスクが高い。従って、血清 IgE が500 IU/ml 以上の者ではアレルギーの既往が全くない者であってもアレルギーに対する注意が必要と考えられる。最近、Sears⁷⁾ はニュージーランドの Population-based study において、喘息、アトピー性皮膚炎、花粉症などのアレルギーの既往のまったくない小児においても血清 IgE レベルと Methacholine 誘導による気管過敏反応性の間に密接な関連があることを示し、血清 IgE レベルがアレルギー素因を反映する指標であることを明らかにしている。

今回の結果では10~14歳の間で顕著な加齢変化はみられなかったが、Cline と Burrows は血清 IgE レベルを生涯全域のなかでなめると6~15歳でピークを示すと報告している⁶⁾。このため Sears らはこの時期には他の年齢層に比べて血清 IgE とアレルギーの関連がより明確に現れる⁷⁾ と考察している。6~15歳はわが国では小・中学校の義務教育の時期に相当するが、血清 IgE とアレルギーの関連が顕在化しやすい6~15歳の学齢期に血清 IgE のスクリーニングによりアレルギー素因を早期に検出することは我々の結果からも意味あることと考えられる。今後この目的のための小児の採血の是非、IgE スクリーニングの Cost-Benefit などについても広く議論が必要と思われる。

最後に、今回の調査ではアレルギーの既往を保護者に対する問診法で調査した。従って医師の診断にもと

づく確度の高いものではなく、またアレルギー疾患発症時期も不確定なものが多かった。これは問診法による限界であるが、対象地域である五色町では全住民を対象とした総合的な健康福祉政策の一環として住民の健康情報が生涯を通じてホストコンピュータに保存される一方、乳幼児期からのすべての検診結果が個人所有の IC (集積回路) カードに時系列的に記録されるシステムが構築されている。アレルギーの既往については今後、このシステムを利用してさらに詳細な分析を行う予定である。

本論文内容は第30回日本小児アレルギー学会 (宇都宮) で発表した。

文 献

- 1) Ishizaka, K. : IgE and mechanisms of IgE-mediated hypersensitivity. *Annals of Allergy*, 48, 313-319, 1982.
- 2) Ostergaard PA : Non-IgE mediated asthma in children. *Acta Paediatr. Scand.* 74, 713-719, 1985.
- 3) 石井周一, 櫻林郁之介, 河合忠 : 免疫グロブリン E (IgE), 広範囲血液・尿化学検査—免疫学的検査—日本臨床 43, 18-20, 1985.
- 4) 竹内透 : 小児の血清 IgE 値に関する研究 第 1 編新生児, 乳児, 幼児および学童における血清 IgE の正常値について, アレルギー 30, 976-984, 1981.
- 5) 吉川弘二 : 血清 IgE に関する研究—健康小児正常血清 IgE 値とその年齢的変動について, 日児誌 83, 247-255, 1979.
- 6) Burrows, B., Martinez, F.D., Halonen, M., Barbee, R.A. and Cline, M.G. : Association of asthma with serum IgE levels and skin test reactivity to allergens. *New Engl. J. Med.*, 320, 271-277, 1989.
- 7) Sears, M.R., Burrows, B., Flannery, E.M., Herbison, G.P., Hewitt, C.J. and Holdaway, M.D. : Relation between airway responsiveness and serum IgE in children with asthma and in apparently normal children. *New Engl. J. Med.*, 325, 1067-1071, 1991.
- 8) Cline, M.G. and Burrows, B. : Distribution of allergy in a population sample residing in Tucson, Arizona. *Thorax* 44, 425-431, 1989.
- 9) 勝野真吾 : 農村地区の学齢期小児の健康実態—成人病の危険因子 : Goshiki Health Study—Jp. *J. Parental and Enteral Nutrition* 16, 323-330, 1994.
- 10) 勝野真吾他 : 五色町児童・生徒健康実態調査結果報告書—平成 3 年度—, 兵庫教育大学, 疫学・健康教育学研究室, 1991.
- 11) 赤星隆弘, 北山敏和, 山本博信, 山根洋司, 蔡羽, 中井久純, 松浦尊磨, 渡邊正樹, 釜谷仁士, 勝野真吾 : 淡路島農村地域の人口動態に関する疫学的研究 兵庫教育大学紀要 12, 113-124, 1993.

A POPULATION-BASED STUDY ON SERUM IgE AND ALLERGY
IN SCHOOLCHILDREN IN JAPAN
-GOSHIKI HEALTH STUDY-
(1) STUDY DESIGN AND DISTRIBUTION OF SERUM IgE

Shingo Katsuno¹⁾, Hironobu Yamamoto¹⁾

Takahiro Akahoshi¹⁾, Junko Nagai¹⁾

Sachiko Yoshimoto²⁾, Yuryo Maeyama³⁾, Takamaro Matsuura³⁾

¹⁾ *Division of Epidemiology and Health Education, Hyogo University of Teacher Education*

²⁾ *Naruto University of Education*

³⁾ *Goshiki Health and Welfare Center*

As a part of Goshiki Health Study, we investigated the distribution of serum IgE in 670 school children aged 10 to 14 years and analyzed its relation to allergic diseases.

Serum IgE showed a log-normal distribution, and the geometric mean and 95% range were 140 IU/ml and 8 to 2,570 IU/ml for boys, and 112 IU/ml and 6 to 1,950 IU/ml for girls, respectively. Boys had a significantly higher IgE level than girls ($p < 0.05$). Schoolchildren with the medical history of allergic diseases showed higher serum IgE than those without them. The prevalence of allergic diseases was strongly related to the serum IgE level, and the relative risk of allergy of the schoolchildren with high serum IgE (≥ 500 IU/ml) was 6.17 for boys and 4.45 for girls, as the risk of those with the low serum IgE (< 30 IU/ml) was 1.0.

These results indicate a close relationship between serum IgE and allergic diatheses and suggest that serum IgE is a predictive measure of allergic diseases.

(Accepted : December 13, 1996)