

## 小児期からの縦断調査の課題

(付：学童を対象とした成人期までの呼吸器症状に関する追跡調査の英文論文)

鏡 森 定 信

健康的なライフスタイルの確立過程をあきらかにするために小児期からの縦断調査に取り組んでいる。小児を対象とした長期の縦断調査における特徴を整理するとともに、遭遇する困難そしてそれらの対応について論じた。特に第三者からなる適切な諮問委員会の設置そして対象集団との密接な接触を強調した。

小児期， 縦断調査， 精度管理， 諮問委員会， 対象集団との交流

### I はじめに

縦断調査の課題について、疫学の基本的な到達点および健康事象における原因とその結果に関する研究方法から検討する。縦断調査は経時的なアプローチにより一連の健康事象を明らかにしようとする方法である。経時的なアプローチはこの縦断的調査の他にもいろいろあるが、小児期からの疫学調査という観点から、この方法の利点および避けることが難しい欠点についても整理する。

### II 疫学調査の観点から

疫学は予防医学の基本となる科学であり、それは次の3つより成るとされる。

1. 誰が病気になり、誰がならないか？
2. それは何故か？
3. それに対して何ができるか？

疫学は集団における病気の発生パターンを研究する学問分野である。疫学はときとして予防可能な病気についてその原因を明らかにする。そして病人の頻度（有病率）を減少させる方法を探求する

---

富山医科薬科大学保健医学 (Department of Community Medicine, Faculty of Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical University)

とともに、その方法がうまくいったかどうかの判定も疫学に求められる。

一方、病気、傷害、そして死亡は人生において避けることのできないものとして生物学的に把握しなければならない。そして病気の過程の理解は、人間の特性に関する他のどの研究にもまして科学的好奇心を鼓舞する対象である。それにとどまらず、ある環境要因に手を加えることにより、実際に病気を予防することが可能となる実利的な面もある。しかしながら、理論的な面とこの実利的な必ずしも同時に達成されるとはかぎらない。例えば、過剰なアルコール摂取は脳と肝臓の障害を引き起こすことは明らかになっていても、アルコールの消費を抑えることに我々は成功していない。もっとも、これらは疫学に特異的なことではなく、他のさまざまな科学の分野でもみられることである。しかしながら、だからといって疫学は常識的な思考と知性であるといってしまうわけにはいかない。そこには何世紀にもわたって発展してきた技能がある。若い疫学者が過去の誤りをくり返すこともそしてすでに確定し明らかになった事実を再び問題にする必要もない。この100年間は特に疫学の進歩が著しく、10年位ごとに新しくそして根本的な知識と洞察がなされてきている。人間の病気の原因を体系的にみれば、この200年間でそのすべてを経験したといっても過言ではない。もっともまだ患者が増加している病気はあるし、我々の知識はさらに拡大していつている。平均寿命の驚異的な伸びはそのことを如実に物語っている。縦断調査について考えるとき、過去のこれらの進歩に深い洞察を与えることを忘れてはならない。これからの縦断調査は過去には得ることのできなかつた成果を提供していく必要がある

う。

### III 縦断調査以外の疫学調査

#### 1. 比較法

病気が流行している集団とそうでない集団において、病気の原因（促進）となる要因を比較する一般的な方法である。古い歴史をたどれば、ヒポクラテス時代の疾病の記述に、マラリア熱はある下痢症でもそうであったように、いくつかの都市でより流行しているということが記載されている。これは正確に患者を数えて比較したものではなく、観察者である医師が、一般的に各地区に流行している数を見くらべてそのような印象を持ったからである。かくして推理は、何がこのような差異をもたらしたかを考えることから始まる。風、水そして社会生活など病気の原因として考えられるものすべてについて記載されたが、当時は統計的方法といわれるものはなかった。

用語の潔癖家は多分このような粗雑な観察結果を使用しないだろうし、それはそれで勿論正しい。しかしながら、病気の発生においてすべてがごくわずかな差異しかないということは余りなく、もしそうであっても全体的にそして思慮深く観察することにより、それを認知できる場合が多い。すべての科学は関連する現象の膨大な観察から始まった。そしてそのなかに特異で興味ある知見があると、我々は“これは何だろう？”“どうしてこのようなことが起きたのだろうか？”“これに対して何ができたであろうか？”などと自問するにいたる。疫学において取扱う事象は病気、傷害あるいは予測に反して諸機能が働かなくなった人の集

団である。問題が生起していることの認知が病気を診断し、問題点を整理する医師により開始される。しかしながら、これを余り強調するわけにはいかない。なぜなら、問題を一定の方法で整理してしまうことはしばしば誤りをともなう。このことは、自閉症患者、犯罪者、偏向者などと分類してしまうことが、しばしば問題をおこすことをみても明かであろう。勿論これは個人を一定の方法で群別化することを否定するものではない。しかし、もしその根拠となる定義や方法があいまいなら混乱をまねくだけである。したがって、臨床家にとっては、個々の患者を群別化することから疫学的なことを開始するのは必須ではない。例えば、オーストラリアの眼科医であった。Greggはこれまでに診たことのない乳児の白内障の短期間の集団発生を経験した。過去の人数の調査などする必要はなかった。しかし、何か新しいことが起こりつつあることに気づいた。彼はこのレンズのくもりを前年ドイツで流行した風疹と結びつけた。そして患児の母親に妊娠中この風疹に罹患したことはないかどうか問い正した。その後1958年、Hillらは、もっと大がかりで注意深い前向き調査により、風疹が先天的な白内障だけではなく、心奇形や知的障害（発育遅滞）をもたらすことを明らかにした。

Picklesは2つの村を診療圏に持つ医師であった。村は小さかったので彼はすべての人々を個人的に知っており、またいろいろな記録を体系的に収集し考察していた。このことから小児期の水痘と成人の帯状疱疹の関連、そして胸膜痛の流行について基本的な観察を行った。

これらは深い洞察ががいかに重要かを示す例である。

## 2. 患者対照調査

この調査は一方の集団で特定の状態がより多くみられるという観察から始まる。したがって、患者群と比較しうる対照群において想定される状態を同時に調査し、前者では特徴的で後者ではそうでないものを抽出する方法である。しかしながら、ここまで明らかにしてもこの状態あるいは特定の要因が、患者の病気の原因であると断定するわけにはいかない。最近の典型的な患者対照調査の例は、マサチューセツ州の一般病院における数例の膣部ガンについてのものである。これまでの記録にはほとんどなかった若い女性の膣部ガンが、ほんの数週間に数例も診断されたのである。さらに新しい患者を見つけ、そして同じ時期にその病院で生まれた対照群を設定して比較したところ、疫学者と産婦人科医の共同チームは数週間で患者の母親が妊娠中にスチールベステロールで治療されていたことを明らかにした (Herbst et al, 1971)。過去にさかのぼって患児を調査する必要はなかった。産婦人科医はこの病気がきわめて稀なものであることをすでに知っていたからである。これより以前にOchsnerとDeBakey (1939) は肺ガンが喫煙者に多いことに気づいていた。しかしながら、このことは長い間公衆衛生や医学的文献でもかえりみられなかった。というよりおおむね無視されてきた。その後の大がかりな患者対照調査により、肺ガンの患者では喫煙者が100%近くで対照ではきわめて少ないことが明らかにされてから信用されるようになった。患者対照調査は、最初に行うものとして適当な感度で原因をさぐってくれる有用なものである。しかしながら、現在の健康事象を扱いながらその原因として過去のことを扱

うところに致命的な欠陥がある。過去の診療録や想起による方法では必ずしも正確な情報とはいえない。また症例あるいは対照となった人々にも選出バイアス (Selective accumulation, Selective survival) があり、生き残ったりあるいは何かの理由で選択されたという偏りが生じる。また過去の情報にしても症例の病歴からの記録なのか、それとも患者自身からのデータ収集によるものなのか、等問題点が多い。患者対照調査にあって対照をおかないのは針のないコンパスのようなもので、この調査の質を制御することはできない。

ところで、対照を選出するときの重大な誤りのひとつは Berksonian bias (Lilienfeld, 1976) といわれるものがある。これは患者がそこから発生した集団を代表するような一般性が対照に無い場合に生じる。病院での診断や治療にはそれ独自のバイアスがあるので、対照を同じ病院から選んで比較することは一般的にも行われる。しかし、それも時により誤りをもたらす。より一般的にすすめられる方法としては患者の属する地区より対照を選ぶことである。

最後に患者対照調査の欠点として、関係のあることは示唆してくれるが、どの程度 (頻度) に増加するという量的なものは提供してくれないことがあげられる。

### 3. 非同時的前向き調査

病気の原因となる要因の実際の危険度 (率) を知るためには、その要因に暴露されている集団の追跡調査 (前向き調査) が必要となる。喫煙者において肺ガンの危険が著しく大きくなること、そして虚血性心疾患を倍増させることなどが確定されたのもこの前向き調査のおかげである。このよ

うに前向き調査はその説得力において強力であり、そして多くの貢献を果たしてきた。しかしながら、この調査には莫大な費用がかかるし、もし要因暴露から病気の発生までの期間が長ければうんざりする程退屈な時間があることになる。このような点を工夫したもののひとつとして、非同時的前向き調査 (Non-concurrent prospective design) といわれるものがある。それは特定の時期に一斉に暴露集団の観察を開始するのでなく、関心のある暴露要因についてすでに何らかの情報があることがわかっている特定の人々 (Individuals) を利用するものである。そのような情報をあつめてそれからその集団 (Population at risk) について観察を行うものである。すなわち、このような方法により病気の発生頻度を明らかにするのである。その結果、追跡時間の節約が可能となる。もっとも、これは一斉に調査を開始しないので、要因と病気の関係に何か時代的变化があつて場合に問題が生じる。

### 4. 予防的試行

集団における病気の原因の確定には、その原因と思われるものの状況を変えることにより、病気の発生頻度の変化をみるのが最も説得力がある。予防的試行を実施することは、病因を検証するために単純ではあるが強力な方法である。ひとつの要因を変化させ、そしてその効果を直接観察することができるというわけである。

モデルとなる予防的試行は、水道水にフッ素を添加することによりう歯の発生率を減少させた the Kingston-Newburgh 研究である (Ast et al, 1956)。また、Salk ワクチンによるポリオの予防効果も劇的なものである。二重盲検法でこのワク

チンのポリオに対する予防効果が数カ月であらわれた (Francis et al, 1955)。理論的な目的からしても、この予防的試行は有効な方法である。Brian MacMahonは、“疫学は因果関連をさぐりながら、無効と思われるものを排除していくという原則にのった唯ひとつの科学的方法である”といっている。この予防的試行が本来そうあるべき姿で、大規模に実行されるなら、我々は病気の原因の理論的仮説から多くのどうでもよい見解を除外することができる。しかしながら、この予防的試行は、たとえそれが無害あるいは効果のあるものであったとしても、人々の生活 (人生) へ介入することとなり、その結果社会的あるいは倫理的問題を起すこともしばしばありうる。これらは相当に大きな問題となり、この試行そのものの制御が困難ともなりうる場合となる可能性にも留意する必要がある。

#### IV 時を観察する方法

##### 1. 有病率 (罹患率×平均罹患期間)

ある時点で患者がどれだけいるか (The point prevalence) は人々の健康状態を知るうえで重要な指標である。年間罹患率は各年における罹患を全集団 (The population at risk of developing a given disease) で除したもので、集団に対する病気の影響力を示す基本的な情報である。これら2つの指標から、その病気が定常状態にあれば  $P = I \times D$  が成り立つ ( $P = \text{Prevalence}$ ,  $I = \text{Incidence}$ ,  $D = \text{Duration}$ )。一次的予防では、まず罹患率をさげ有病率を低下させる。それがむりなら罹患期間を短縮して有病率の低下をもたらす

よう努力する。前者の例としてはSalkワクチンがある。後者の例としては梅毒のペニシリン治療や枯草熱の減感作療法がある。後者では罹患率は変化しなかったが、罹病期間の短縮によって有病率の減少をみた。

##### 2. 生命表 (時間の蓄積作用)

特定の疾患の発生につながるどのようなリスクであれ、それは遺伝的性質 (Genetic make-up), 医療 (Medical history) そして個人の行動と関連している。加えて、誰もが生まれてから暴露を受けてきているという時間的な蓄積を有している。これらのことを累積的に示すよい方法として生命表分析法がある。これは、集団における人の出入りが正確に記録された正確な資料があればすぐれた方法である。個々のリスクは遺伝により左右されたり、あるいは長期にわたる状況の変化に大きく影響される。例えば、遺伝的なものに対しては妊娠からの時間によってリスクの影響は大きく違う。あるものは出生後しばらくして、またあるものは20年、30年、40年あるいはそれ以上たつて影響があらわれてくる。したがって“年齢のリスク”という概念が入ってくる。調査で何を知りたいかにより、どのような遺伝的性質を有する人々をどの程度追跡しなければならないかが決る。Weinbergの発端者分析法はこの種の累積的影響を分析するすぐれた方法である (Weinberg W. Methodologische Gesichtspunkte für die statistische Untersuchung der Verebung bei Dementia praecox. Z. Gesamte Neurol. Psychiatrieorig. 59, 39-50, 1920)。この方法は、過去に特定の条件を有する人について、その既往歴を全集団の横断的情報として取り扱う。リスクが問題になる年齢

まで生存しなかった人については、病気にならなかった時期を相対的に評価する。そうすることによって病気の発生する危険度を推定することができる。例えば、分裂病やハンチントン舞踏病の患者の一等親からの発生率は、対照の一等親からの発生率に比較してどれ位かを判定することができる。しかしながら、この方法にも欠点があって、遺伝性疾患の子孫への影響は、社会的な相続 (Heritage) と遺伝子によるそれ (Inheritance) が混在している点である。

他の利用は生命保険におけるものである。個人が病気を有しているという事実は、生命保険料の算出の根拠として利用される。その病気が直接の死因であろうとなかろうと、若い時期に死亡するひとつの偶発要因と考えて処理されている。

生命表分析とは、単年度では大きく変化しないが、時間の経過とともに影響が大きくなる健康事象の検討には適した方法である。

### 3. 健康事象の連続性

病気とその影響に関する成長発達の専門家の見方は、疫学者のそれと同様ますます重要になってきている。これは疫学者にとって少し新しい概念であるが、要約すれば“我々は経験を通じて変化する”ということである。したがって、同じ刺激でも以前とは異なる反応を示すということになる。この現象のよい例は学習である。しかし経験は脳以外にも我々の体にいろいろな変化をもたらす。結核の感染については、初感染ということがわかるまで十分その本態は解明されなかった。初感染のあと、我々の体は結核菌に対してそれまでとは違った反応を示し、実際に病気になるのはそれ以降随分たってからとのことである。この病気自身

は、新しい感染と以前の感染—それによって体の結核菌に対する反応は変化している—との相互作用によるものである。いわゆる免疫機能といわれるもので、最初の感染により成立する。ポリオの場合、それが獲得されると以降の発症がなくなることはよく知られた事実である。このようなことを明らかにしたいというニーズは、縦断調査をたいへん魅力的なものとするであろう。したがって、一定集団において正確な記録をとっておくことは、後になってある健康事象の結末を調査するとききわめて有力な資料となる。

結末につながる過程の事実が、縦断調査で得られて他の調査では得られない最も決定的なものである。

## V 縦断調査

### 1. サンプリング

縦断調査にあつては、コミュニティの全員をすべて対象として実施されることはむしろ稀である。コミュニティの全員を対象とした縦断調査では費用も莫大になるので、サンプルによって選出された集団を把握して実施されることが多い。サンプリングが無作為におこなわれれば、それぞれがお互いに関連しあっており、このような親密な関係は母集団のそれと何らかわることはない。したがって、サンプルからそのコミュニティの基本的情報を入手することが可能となる。もっともそのコミュニティが社会階級などに関して画一的であったりすると、病気の発生が社会階級で違ったりする場合には、研究対象として余り魅力的でないものになってしまう。

## 2. 何故縦断調査なのか

いつも統計的なデータを扱っている研究者は、しばしばそれについて満足できないことがある。病気の全経過について人間を取り扱っているとは思えない点が散見され、いわゆる紙の上の疫学（A paper epidemiology）といわれるものである。調査対象あるいは臨床家の観察との間に余りつながりを感じず、具体的に生き生きとしたところのないデータがならんでいるだけのものがある。何れの課題でも限られた情報しか収集できないので、完全なデータの収集が必ずしも容易でないと研究者たちは感じている。また、当初予定していなかった出来事が入ってきて、集団の健康に影響したりするので、集団の基本的情報が入手できたあとは、その集団で自然に進む実験が行われているようなものである。例えば、ある地域にこれまでなかった工場が操業を開始して環境が変化する場合などである。適切なデータベースを集団から入手し、そして縦断的に観察することがこれへの対応の動機である。社会が特定の状況（例えばガン）を登録していくことに価値を見出すようになり、それが疫学的にも使えるものであれば大変素晴らしいことである。そうすれば一定集団で事例を登録し、それを観察することにより一般的な統計および疫学的なデータを入手することが可能となる。またこれが完備されていれば、新しい治療法などの効果判定も容易となる。

他の疫学的調査と同様に、縦断調査は各個人に生起していることよりは、多くの個人のデータをあつめて集団で生起していることを明らかにする方に重点をおいて実施される。これは、今日の要素還元主義的な方法で物事を細く細く見ていこう

とする方向とは反対である。疫学はPopulation-basedな科学であり、集団のなかで病気の原因をみようとすることである。個々人の病気に焦点をあてるのが主な目的ではない。疫学とは別な研究室レベルの研究もそれはそれで重要である。そこでは多くの事実が主に実験的に解明されてきた。

疫学はフィールド調査であり、集団のなかで生物医学的な事実を明らかにし予防的実践にかかわってきた。

## 3. リスクと制約

サリドマイド事件は公衆衛生関係者に大きな衝撃を与えた。新しい薬が前代未聞の奇形騒動をおこしたのである。新薬とこの奇形発生との関連が明らかになるまで実に長い期間を要した。そしてこの薬が禁止されるまで何千という子供が上肢のない状態で生まれてきた。その後の長い一生を不具のまますごさねばならないことを考えると、どうしてこんなことになってしまったのか、それを防ぐことはできなかったのか、多くの疑問が残っており今だに不十分にしか明らかになっていない。これに比較すれば、合成女性ホルモンのスチルベステロールと膣部ガンの場合は、病気の発見後数週間という早い段階で手を打つことができた。しかし、これらの悲劇はしっかりしたモニタリング制度があれば必ずしも防ぐことができるわけではない。妊娠中の暴露から病気が発生するまでの間余りにも長い場合には、特に注意が必要であり困難も多い。ましてその間打つ手がないというのでは、対策に向けての興味もなくなりがちである。しかしながら、考え得るどんなモニタリングもこの問題をすぐに解決することはできない。新しい事態が生じたときにただちにそれに対応できる体

制が、資源的にも技能的にも調査に係る者に求められており、適切な対応を柔軟に組み得ることが基本的に重要である。縦断調査が開始される前にそのリスクや制約について検討される必要があり、またCost-benefit分析についても同様である。縦断調査の最も大きなリスクのひとつは科学的な知識の収集と関連している。科学は年々進歩し、知識も技術も以前とは大きく変化していく。ひとつの調査でそれを完全に網羅できるというものではない。また知識の集積にしてもそうである。実際さまざまな疑問に対してそれぞれの研究者が異なった方法で結論を得るために調査を実施している。今日、かつてのダーウィンのように幅広い生物学的な関心で遠くまで出かけて行って、何年も観察を続けたり思慮したりするようなやり方は望むべくもない。といっても、ダーウィン以降でもWallanceは4年間の調査を実施し、2年目で新しい発見をしている。2年間で成功するかどうかはあたかもギャンブルのような側面を持つものである。迅速な調査では利点も多く、また科学の領域でより成果をあげる可能性も増大する。といっても長い期間観察を要する調査もある。調査実施者は、新しく発表された研究結果が、自分達の長い間思慮深く準備した計画をくつがえしてしまうことをいつも恐れていなければならない。何が進行しており、いつどのような長期の調査を開始するかは重要なことである。加えて、縦断調査には追跡対象者の減少というリスクがともなう。死亡であれ転出であれ、このことは調査者のみならずその調査の関係者にとっても重要な関心ごとである。観察集団からの脱落はいろいろな局面で生じてくる。層別化無作為抽出による方法と違って、全集団の縦断調査では脱落した例がわかるところに利点が

ある。しかしながら、実際にその集団と接触を保っていないと多くの脱落例が出やすくなる。どの程度脱落がおこるかをあらかじめ予測するのは困難である。世界中どこでも縦断調査が可能というわけではない。なぜなら人の移動が頻繁にそして速い間隔で起きているからである。ヨーロッパのいくつかの国では国レベルで人々の登録がおこなわれており、そのようなところでは移動があっても追跡は容易となる。しかしそれにしても追跡の費用は相当になることを覚悟しなければならない。これに加えて調査への不参加という問題が生じてくる。調査者と研究対象の間の継続的な協力関係の維持はまた重要なことである。これらのことについての注意深い評価は最初から必要である。勿論、途中にあっても繰り返すべきことである。

科学は日進月歩であり、縦断調査は時間を要する。調査担当者が自分自身のキャリアを蓄積してゆく必要もあるので、進歩や業績公刊といった外からの圧力は長い縦断調査の所期の目的をあいまいにしてしまうおそれもある。スタッフにも移動がおきるだろうし、新しくそれに係るスタッフは、データの収集方法を変更したりするかも知れない。場合によっては、これを開始した調査者の意向とは違う方向に縦断調査を転換してしまうことさえ起こりかねない。それ以上に、縦断調査から業績が出てくるまで、いずれにしても途中で研究目的の点検や改変(Spin-offs)は必要となってくる。職員の動員の困難や業績公刊の圧力のために、遅滞や躊躇が生じることで縦断調査をだめにしてしまうことも起こりうる。

縦断調査に新しいいくつかの作業仮説や集団を追跡する意欲のあるスタッフを確保しておくためには、莫大なデータを収集することが必要となっ



てくる。縦断調査の開始者達は、これが以前にくらべればよい調査であり、そのデータの意味するところを熟知しており、データも定期的にそして正確に集ってきているというように考えがちである。これらはきわめて健全な態度である。しかしながら、よく事実を見極めないととんでもない誤りに陥っていることがある。首尾一貫性、勤勉性そして正確性はきわめて大切な要素であるが、これを維持するのは容易ではない。もし収集されたデータが繰り返しチェックされず、それにもとづいてそのまま基本となる判定がなされるようなら結果はきわめて不正確なものになる。データについては批判的に再検討し、その信頼性を獲得しておく必要がある。もし調査者がデータの収集に余りタッチしていないようなら、予期しなかった困難が生じてきて、そして別な人々がその問題を解決するために動くだろう。しかし、もし最初からそれに十分タッチしていれば、自分自身が満足できる解決が可能となる。これに加えて調査者は別な危険に遭遇する。すなわち余り関係のないデータを新しい方法で収集しようとする内あるいは外からの動きである。

新しい調査への参入者は、同じ分類でも別な解決と概念でそれをおこなうことも珍しくない。用語や表示の一貫性の維持も容易なことではない。表面的には調査が同じように実施されていても中味がまったく変わってしまうこともありうる。したがって、データ収集に関する詳細な取り決めは必須であり、また実際調査にあたっては、調査者間の密な連絡の必要は強調されてもしすぎることはない。したがって、詳細な調査実施マニュアルは縦断調査に特に必要である。

データの貯蓄はまた新しい問題を起こしてくる。

これをうまく管理し、いつも高い水準を保つことのできる専門家はそんなに多くはない。急速なデータの保管には常に十分な注意を要する。これに見合うスタッフを確保することは大変である。さらにこれらのデータは体系化されねばならないし、必要な見通しが行われるたびに再編されなければならない。データの収集と記録が正しくなされていけば、これらの変更は容易であるが、そうでない場合は混乱をおこし、大切なデータを活用できない事態も生起してくる。このことはデータ処理についても同様であり、単に取り扱ただけでなく、データ処理の専門家は膨大なその量を適正に処理し、ほどよいボリュームとして整理できる人である。もっともデータの縮小管理は誤りをもたらすこともあるので十分な注意が必要である。ともあれ、収集したデータの量が調査チームの能力を越えてしまい、手におえなくなるようなことがあってはならない。

#### 4. 勧告

新しい知見を得るために広い分野をカバーする調査チームを編成し、柔軟にしかし厳しくいくつかの方法を駆使することが望ましい。その時々トピックスに対して中心となる調査担当者（通常は1人）が責任を持つ方がよい。勿論、他の分野の人々と協力して、内容を深めるのは当然である。確立された方法によるクロスチェックおよび厳しい標準の維持にはしっかりと費用をあてる必要がある。データ管理者は必須であり、通常このような人を得るのは難しいが、十分な報酬によりそれも可能となる。データ処理機器には十分すぎる程費用をあてて時代に遅れないようにし、それに十分精通した人が必要である。そうすれば

データの処理が適切に行われ一貫した分析が望める。

縦断調査のチームには指導者・相談者群が必要である。彼らは先達者であり、またデータ処理能力を潜在的に有している人々であることが望ましい。また、彼らは調査目的に関係しており、縦断調査について別な観点から調査チームに示唆を与えることができればなおよいことになる。年に1～2回、縦断調査の対象地で合同ミーティングを彼らと開催するのが理想的である。その際彼らは有料の相談員として参加するか、もしそうでなければ縦断調査を彼ら自身の専門的な目標の方へ引っ張って行って議論するのがよい。彼らは権威ある専門家として提言する。すなわちアイデアの展開、データの予備的分析そして今後の方向性に関して多くの示唆を調査チームに提供してくれる。

調査チームのスタッフに対して、研修に必要な旅費などの工面が必要である。そうすることによりいつも新しい知識と技能から遅れないですむ。縦断調査にあっては、それがいかによく組織されていようとも、収集したデータベースをフルに活用することは不可能である。相談や共同研究あるいは業績発表の協力を得るために、調査の最初から他の研究者との交流について配慮しておくことは、調査チームの孤立をさけ、縦断調査の成果を大きくするために必要である。

縦断調査のリーダーにとって対象集団や調査対象の個人とよい関係を保持するのは大変なことである。これを補助するフルタイムのスタッフが必要である。これはどんなに小さな縦断調査においてもあてはまる。その役割には2つのある。そのひとつは各調査対象者との接触である。その際、調査の目的や進捗状況をつねに明らかにし知らせる

必要がある。地域集団に対する感性をいつも鋭敏にしておかなければならない。現在実施している調査やその方法について、その時々調査参加者のみならず非参加者にも説明するとともに、それが一般の人々、専門家、地方の行政当局などからどのように評判になっているか察知しておく必要がある。第2は、より重要なことで幾分困難なことでもあるが、調査に係る人々と調査対象者において生じてくる問題への対応である。それは調査対象者の態度や感情によく通じており、調査者の目的にも同意できる人を見つけたことである。彼らはよい仲介役そして説明者であり調査対象者との緩衝役になる。彼らは調査対象者が縦断調査に反対し不参加という行動をとる前にその憤怒や非協力を敏感に気づく。

最も重要で実行が困難な勧告としては、縦断調査の組織、財政、そして管理体制がさまざまな面からみて一貫性があり統一性があり統合されていることである。これが達成されれば、それぞれが専門性を生かして懸命に調査に没頭することができる。絶えがちな資金、仕事の非安全性、そして確固たる専門性に富む雰囲気がないようでは調査チームとして長期の縦断調査を頑張ることはできない。一方、財政的にも組織的にも十分支援を受けている場合には、調査が生産的であることを確信し、縦断調査の目的を守り、時々仕事を顧る余裕すらでてくる。縦断調査の一貫性と統一性は各種の支援と適切な指導群の存在があつてはじめて達成される。

## VI 結論

縦断調査でなければ得ることにできない情報が

存在する。それは適宜提示されてくる研究結果のチェックとしての役割も有している。しかしながら、縦断調査は困難に満ちている。そして長い時間かけるわりに成果（新知見）はそう多くない。したがって、それがうまく成就したとしても投資過剰という批難のそしりは避けられない。そして同時によく計画されていない縦断調査ほど浪費的なものはない。多くの人々に無駄をさせないことなく調査目的を達成するための調査方法は勿論重要である。長期にわたる縦断調査にあっては、よく組織化された体制と外部からの指導的支援の存在がきわめて重要である。

#### 付記

小児期から思春期を経て青年期までにいたる縦断調査の実例を資料として付記した。成長、障害、そして肥満、血清脂質、ガン等、時代とともに縦断調査のテーマは変遷してきている。21世紀には、アレルギーや呼吸疾患はますます大きな問題となることが予測される。私共が20年余りにわたって行った今回の呼吸器症状に関する研究報告を縦断調査の実施や分析方法についての文献として呈示した。

# Does an allergy skin test on school-children predict respiratory symptoms in adulthood?

S. KAGAMIMORI, Y. NARUSE, H. KAKIUCHI, T. YAMAGAMI,  
S. SOKEJIMA, I. MATSUBARA, BI-LI-FU and T. KATOH\*

*Department of Community Medicine and \*Public Health, Faculty of Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical University, Toyama, Japan*

## Summary

**Background** It is interesting from the correct point of preventive health care whether allergy skin tests at entry have the positive relationship with common respiratory symptoms such as persistent cough, persistent phlegm and wheeze with colds at end point in longitudinal studies.

**Objective** The purpose of this study is to investigate this relationship in subjects followed from when they were school-children until they were young adults.

**Methods** Young adults aged 18–31 years who had participated in an allergy skin test and a health survey for common respiratory symptoms during primary and junior high school were asked about their respiratory symptoms at the end-point in the follow-up study. Three cohort groups were employed in the follow-up study.

**Results** According to a multiple logistic analysis with adjustments made for sex, symptoms at entry in childhood, and age and smoking habits at the end-point, young adults with a positive skin test to an extract of house dust as school-children showed a higher prevalence of wheeze with colds compared with those with a negative skin test. However, this relationship was not found for persistent cough or persistent phlegm, indeed, the latter symptom was significantly associated with negative skin tests in one cohort group.

**Conclusion** The respective symptoms at entry in childhood were also predictors of their occurrence in young adults. The results show that the common respiratory symptoms such as persistent phlegm and wheeze with colds in childhood are related to those in young adults rather than is an allergy skin test to an extract of house dust in childhood.

**Keywords:** allergy skin tests, childhood, extract of house dust, follow-up studies, persistent cough, persistent phlegm, wheeze with colds, young adults

*Clinical and Experimental Allergy*, Vol. 26, pp. 262–269. Submitted 21 July 1994; revised 17 June 1995; accepted 25 August 1995.

## Introduction

Current data suggest that the prevalence of wheeze in children is increasing [1,2]. Apart from wheeze, cough and phlegm are also common as asthma-related respiratory symptoms in childhood. Studies have shown that

these childhood symptoms can be the initial and sometimes the only manifestation of asthma [3–5]. Furthermore, longitudinal studies of asthma-related symptoms reveal that children with these symptoms are more likely not to be free of these during adolescence [6–8]. As adolescents with these symptoms tend to show impaired lung function, certain indicators to predict this risk during childhood are desirable from the standing point of preventive health care. For this purpose an allergy skin test has been widely used for screening atopic

Correspondence: S. Kagamimori, Department of Community Medicine, Toyama Medical & Pharmaceutical University, Toyama City 930-01, Japan.

characteristics that predispose to asthma-related respiratory symptoms [5,9,10]. In addition, it has been demonstrated that skin reactivity to an extract of house dust of common aeroallergens is also associated with air way hyperresponsiveness [11]. The present authors have reported that an allergy skin test to an extract of house dusts is a suitable procedure for monitoring school-children with asthma-related respiratory symptoms in Japanese rural districts [10,12-14]. This time in a follow-up study on these school-children as young adults the predictability of a skin test for common respiratory symptoms such as wheeze and persistent cough and phlegm was investigated.

### Materials and methods

The study was carried out in Awara-machi (population 15000), a rural district of Japan. The geographical details of this town and its surroundings have been given in a previous report [12,14]. Most of the area is composed of flat paddy fields, and there are no major sources of air pollution except for two heavy-oil-fired steam power stations located in the next town. The first one (350 MW) was commissioned in 1973 and the second (250 MW) in 1978. These induced a small increase in concentrations of air pollutants. However, due to the promotion of anti-air pollution measures such as usage of crude oil of lower sulphur concentration and reduction of factory wastes through chimneys in the power stations since 1974, the concentrations of sulphur dioxide (SO<sub>2</sub>) and nitrogen dioxide (NO<sub>2</sub>) but not suspended particulates (SP) were decreased. Based on air pollution parameters the area of the present study is still the least polluted in Japan.

A health survey of pupils attending primary and junior high school in Awara-machi had been conducted every summer since 1972 until 1990. The survey consisted of an inquiry on respiratory symptoms standardized by the BMRC (British Medical Research Council's Committee on Research into Chronic Bronchitis) [15], a skin-prick test [16] using an extract of house dust (Torii) in which sensitizing properties have been already demonstrated to be attributed to the presence of mite [17]. The questionnaires for the inquiry were distributed in advance and filled out by parents of the school-children. On the day of the survey each child was interviewed to confirm the accuracy of the contents and received the allergy skin test, in which a weal greater than 5 mm was considered to be positive following the criteria of the Research Committee for Prick Test in Japan. School-children were asked about their respiratory symptoms during the last year. In cases when the answer 'yes' was given to question 1a (usually cough in the morning in winter) and/or

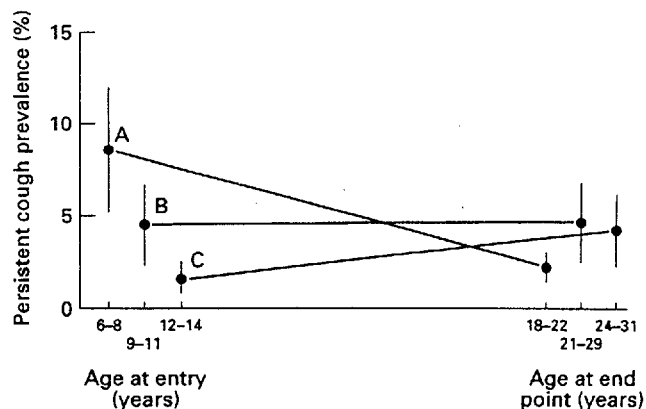


Fig. 1. Prevalence of persistent cough in childhood and adulthood for three cohort groups.

question 3a (usually cough during the day or at night in winter) of the questionnaire, the symptom was designated as persistent cough; when the answer 'yes' was given to question 6a (usually phlegm in the morning in winter) and/or question 8a (usually phlegm during the day or at night in winter), it was designated as persistent phlegm; and when the answer 'yes' was given to question 15a (wheeze triggered by the common cold), it was designated as wheeze with colds.

The survey in young adults was conducted using the BMRC questionnaire with self-administered methods in March 1991. Of the 5334 subjects who had participated in the survey during school, 2155 (40.4%) still lived in the same town and valid replies were obtained from 1763 subjects (a response rate of 81.8%). Although the designation of respiratory symptoms was performed in the same fashion as the survey in school-children inquired about their symptoms for the past 3 years. For the

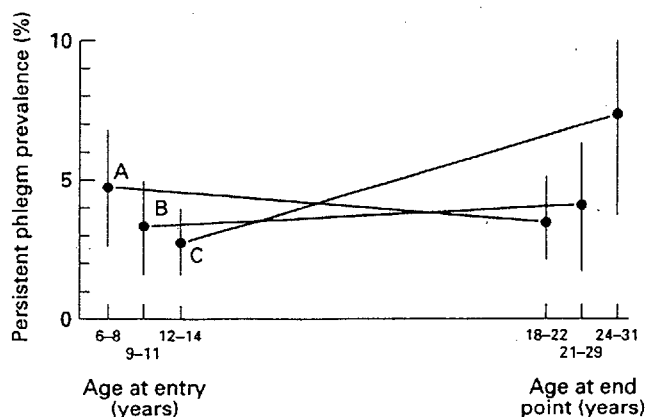


Fig. 2. Prevalence of persistent phlegm in childhood and adulthood for three cohort groups.

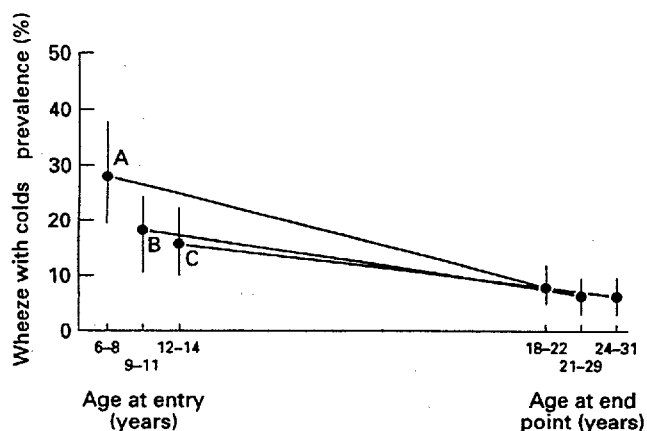


Fig. 3. Prevalence of wheeze with colds in childhood and adulthood for three cohort groups.

present study young adults who had received a 3 year survey during 6–8 years of age (cohort A: aged 18–22 years at end-point) and 9–11 years of age (cohort B: aged 21–29 at end-point) in primary school, and 12–14 years of age (cohort C: aged 24–31 years at end-point) in

junior high school were selected, respectively. School-children who had the respiratory symptoms in the present study at least once during the respective 3 years mentioned above were incorporated into the 'yes' group and others into the 'no' group. This classification was also taken for the allergy skin test: that is when having a positive reaction at least once during the respective 3 years, school-children were incorporated into the positive skin-test group and others into the negative skin-test group. The follow-up study analysis was performed for each of the three cohort groups between entry of school-children and the end-point as young adults.

For the adjusted relative risk ratio by multiple logistic analysis SAS; the analysis of maximum-likelihood estimates method was used.

## Results

### *Prevalence of common respiratory symptoms in school-children and young adults*

The prevalences of persistent cough, persistent phlegm and wheeze with colds in schoolchildren and young

Table 1. Risk of persistent cough at end-point for respective cohorts

Categories	No of total	Prevalence (%)	Crude relative risk	95% Confidence interval	Statistical significance
<i>Sex (Male/Female)</i>					
Cohort A	241/257	2.9/1.9	1.5	0.5–4.8	NS
Cohort B	395/324	7.1/1.9	3.7	1.6–8.9	$P < 0.001$
Cohort C	367/212	6.8/0.5	13.6	1.9–95.0	$P < 0.001$
<i>Persistent cough at entry (Yes/No)</i>					
Cohort A	43/455	2.3/2.4	1.0	0.1–7.5	NS
Cohort B	32/687	9.4/4.5	2.1	0.6–6.8	NS
Cohort C	8/571	12.5/4.5	2.8	0.4–21.0	NS
<i>Allergy skin test at entry (Positive/Negative)</i>					
Cohort A	144/354	2.1/2.5	0.8	0.2–3.1	NS
Cohort B	211/508	2.8/5.5	0.5	0.2–1.2	NS
Cohort C	176/405	3.4/5.0	0.7	0.3–1.7	NS
<i>Years of age at end-point</i>					
Cohort A ( $\geq 20$ / $<20$ )	186/312	1.6/2.9	0.6	0.1–2.0	NS
Cohort B ( $\geq 25$ / $<25$ )	364/355	6.0/3.4	1.8	0.9–3.6	$P < 0.10$
Cohort C ( $\geq 28$ / $<28$ )	268/311	3.4/5.5	0.6	0.3–1.4	NS
<i>Smoking habits and end-point (Smoker/Non-smoker)</i>					
Cohort A	155/343	3.9/1.7	2.3	0.6–6.6	NS
Cohort B	310/409	8.1/2.2	3.7	2.1–11.0	$P < 0.001$
Cohort C	290/289	6.9/2.1	3.3	1.3–8.1	$P < 0.01$

**Table 2.** Risk of persistent phlegm at end-point for respective cohorts

Categories	No of total	Prevalence (%)	Crude relative risk	95% Confidence interval	Statistical significance
<i>Sex (Male/Female)</i>					
Cohort A	241/257	5.8/1.6	3.6	1.2-10.9	<i>P</i> < 0.05
Cohort B	395/324	6.8/1.2	5.7	2.0-16.4	<i>P</i> < 0.001
Cohort C	367/212	10.1/2.4	4.2	1.7-10.6	<i>P</i> < 0.01
<i>Persistent phlegm at entry (Yes/No)</i>					
Cohort A	24/474	25.0/2.5	10.0	3.7-26.7	<i>P</i> < 0.0001
Cohort B	24/695	12.5/4.0	3.1	0.9-10.1	<i>P</i> < 0.1
Cohort C	28/551	28.6/6.2	4.6	2.1-10.0	<i>P</i> < 0.0001
<i>Allergy skin test at entry (Positive/Negative)</i>					
Cohort A	144/354	3.4/4.2	0.8	0.3-2.2	NS
Cohort B	211/508	3.3/4.7	0.7	0.3-1.6	NS
Cohort C	176/405	4.0/8.9	0.5	0.2-1.0	NS
<i>Years of age at end-point</i>					
Cohort A ( $\geq 20$ / $<20$ )	186/312	2.3/4.5	0.5	0.2-1.5	NS
Cohort B ( $\geq 25$ / $<25$ )	364/355	5.2/3.4	1.6	0.7-3.1	NS
Cohort C ( $\geq 28$ / $<28$ )	268/311	9.7/5.1	1.9	1.0-3.6	<i>P</i> < 0.05
<i>Smoking habits and end-point (Smoker/Non-smoker)</i>					
Cohort A	155/343	7.1/2.0	3.6	1.4-9.2	<i>P</i> < 0.01
Cohort B	310/409	7.1/2.2	3.2	1.5-7.0	<i>P</i> < 0.01
Cohort C	290/289	10.7/3.8	2.8	1.4-5.6	<i>P</i> < 0.001

adults are illustrated in Figs 1, 2 and 3, respectively. For school-children all three symptoms show a decline in prevalence with advancing age. The prevalence is higher for wheeze with colds compared with persistent cough and lowest for persistent phlegm in each cohort.

For young adults persistent phlegm shows an increase in prevalence with advancing age. The prevalence of wheeze with colds is still higher compared with the other two symptoms. For the changes in prevalence between school-children and young adults the prevalence of wheeze with colds shows a substantial decrease in the three cohort groups. As for persistent phlegm, a substantial increase in the oldest cohort group (cohort C) was shown.

*Prevalence risk of common respiratory symptoms by various categories in young adults*

Unadjusted relative risk ratios of various categories for persistent cough, persistent phlegm and wheeze with colds in young adults are shown in Tables 1, 2 and 3, respectively. With regard to persistent cough at end-point, the significant relative risk ratio of sex was

observed for cohort A and cohort B. In addition, the significant relative risk ratio of smoking habits at end point was evident for cohort B and cohort C and years of age at end point for cohort B (Table 1). With regard to persistent phlegm at end-point, the significant relative risk ratios of sex, persistent phlegm at entry and smoking habit at end-point were observed for the all three cohort groups. In addition, the significant relative risk ratio of age at end point was evident for cohort C (Table 2). With regard to wheeze with colds at end point, the significant relative risks ratio of wheeze with colds at entry was observed for the three cohort groups. In addition, the significant relative risk ratio of positive allergy skin test at entry was evident for cohort A and cohort B, and smoking habits at end-point for cohort A (Table 3). In the present case, the positive predictive value, proportion of young adults with wheeze with colds to those who had the same symptom in school-children, was 11.1% (16/144) for cohort A, 11.4% (24/211) for cohort B and 8.5% (15/176) for cohort C. For the negative predictive value, the proportion of young adults without wheeze with colds to those who didn't have the same symptom in school-children was 93.8% (332/354) for cohort A,

**Table 3.** Risk of wheeze with colds at end-point for respective cohorts

Categories	No of total	Prevalence (%)	Crude relative risk	95% Confidence interval	Statistical significance
<i>Sex (Male/Female)</i>					
Cohort A	241/257	8.3/7.0	1.2	0.6–2.2	NS
Cohort B	395/324	6.6/6.8	1.0	0.6–1.7	NS
Cohort C	367/212	6.8/6.6	1.0	0.5–2.0	NS
<i>Wheeze with cold at entry (Yes/No)</i>					
Cohort A	143/355	11.9/5.9	2.0	1.1–3.8	<i>P</i> < 0.05
Cohort B	134/585	15.7/4.6	3.4	1.9–6.0	<i>P</i> < 0.0001
Cohort C	96/483	14.4/5.2	2.8	1.5–5.4	<i>P</i> < 0.0001
<i>Allergy skin test at entry (Positive/Negative)</i>					
Cohort A	144/354	11.1/6.2	1.8	0.9–3.4	<i>P</i> < 0.10
Cohort B	211/508	11.4/4.7	2.4	1.2–4.6	<i>P</i> < 0.01
Cohort C	176/405	8.5/6.0	1.4	0.7–2.7	NS
<i>Years of age at end-point</i>					
Cohort A (≥ 20/<20)	186/312	8.1/7.4	1.1	0.6–2.1	NS
Cohort B (≥ 25/<25)	364/355	6.0/7.3	0.8	0.5–1.5	NS
Cohort C (≥ 28/<28)	268/311	7.5/6.1	1.2	0.7–2.3	NS
<i>Smoking habits at end-point (Smoker/Non-smoker)</i>					
Cohort A	155/343	11.0/6.1	1.8	1.0–3.2	<i>P</i> < 0.10
Cohort B	310/409	8.1/5.6	1.4	0.8–2.5	NS
Cohort C	290/289	7.2/6.2	1.2	0.6–2.2	NS

95.2% (484/508) for cohort B and 94.0% (379/403) for cohort C. As both positive and negative predictive values were almost equal in the three cohort groups, the repeatability was thought to be acceptable.

*Adjusted relative risk ratios of the allergy skin test at entry for respiratory symptoms at end-point in young adults*

For each of the three symptoms, adjusted relative risk ratios of the allergy skin test at entry in taking into

**Table 4.** Adjusted relative risk ratio of allergy skin test in taking into account other categories\*

Category	Cohort	Adjusted relative risk ratio for each respiratory symptom at end-point	95% Confidence interval	Statistical significance
Allergy skin test at entry (Positive/negative)	Cohort A	Persistent cough	0.8 0.2–3.3	NS
		Persistent phlegm	0.9 0.3–3.1	NS
		Wheeze with colds	1.7 0.9–3.4	NS
	Cohort B	Persistent cough	0.5 0.2–1.3	NS
		Persistent phlegm	0.7 0.3–1.7	NS
		Wheeze with colds	2.2 1.2–4.1	<i>P</i> < 0.05
	Cohort C	Persistent cough	0.5 0.2–1.4	NS
		Persistent phlegm	0.4 0.2–0.9	<i>P</i> < 0.05
		Wheeze with colds	1.4 0.7–2.7	NS

\* Adjusted for sex (male/female), same respiratory symptom at entry (yes/no), age at end-point (n+1/n) and smoking habits at end-point (smoker/non-smoker).



**Table 5.** Adjusted relative risk ratio of persistent phlegm at entry to survey taking into account other categories\*

Category	Cohort	Adjusted relative risk ratio for persistent phlegm at end-point	95% Confidence interval	Statistical significance
Persistent phlegm at entry (Yes/no)	Cohort A	15.1	4.9–49.4	$P < 0.001$
	Cohort B	3.4	0.9–12.8	$P < 0.01$
	Cohort C	7.3	2.7–19.6	$P < 0.001$

\* Adjusted for sex (male/female), allergy skin test at entry (positive/negative), age at end-point ( $n + 1/n$ ) and smoking habits at end-point (smoker/non-smoker).

account sex, respiratory symptoms at entry, and age and smoking habit at end-point are shown in Table 4 for the respective cohort groups. For all three cohort groups, adjusted relative risk ratios were more than 1.0 for wheeze with colds though statistical significance was found in only cohort B. On the other hand the relative risk ratios were less than 1.0 for persistent cough and persistent phlegm for all three cohort groups. Those were not statistically significant except for that of persistent phlegm for cohort C.

*Adjusted relative risk ratios of respiratory symptoms at entry for the same symptoms in young adults*

In common with the allergy skin test, adjusted relative risk ratios of respiratory symptoms at entry were obtained taking into account sex, allergy skin test at entry, and age and smoking habits at end-point. In Table 5, relative risk ratios of persistent phlegm at entry were all demonstrated to be statistically significant for all the three cohort groups. This was also the same for wheeze with colds at entry as shown in Table 6. On the other hand persistent cough at entry didn't show any significant adjusted relative risk ratio for the respective cohort groups (results not shown).

### Discussion

This study focused on the prognosis of common respiratory symptoms in school-children. It is well known from follow-up that a representative obstructive respiratory disease such as asthma has many childhood indicators predicting prognosis [1,2]. However, the long-term prognosis of common respiratory symptoms in school-children such as persistent cough, persistent phlegm and wheeze with colds is not fully known. Since these symptoms also consist of those for asthma the prevalences are much higher than that of asthma as actually confirmed in the present study, too. On the other hand, it has been already demonstrated in our previous studies that persistent cough, persistent phlegm and wheeze with colds are related to the results of the allergy skin test: school-children with positive skin tests to an extract of house dust show a higher prevalence of these respiratory symptoms compared with those with a negative skin test [9,12,13]. Furthermore, positive responders to the skin test showed a higher serum immunoglobulin E (IgE) level compared with negative responders. With regard to environmental factors that also influence the prevalence of respiratory symptoms, the subject district belongs to a low-grade air pollution area where the

**Table 6.** Adjusted relative risk ratio of wheeze with colds at end-point taking into account other categories\*

Category	Cohort	Adjusted relative risk ratio for persistent phlegm at end-point	95% Confidence interval	Statistical significance
Wheeze in cold at entry (Yes/no)	Cohort A	2.0	1.0–4.0	$P < 0.05$
	Cohort B	3.2	1.7–6.0	$P < 0.001$
	Cohort C	2.9	1.4–6.0	$P < 0.01$

\* Adjusted for sex (male/female), allergy skin test at entry (positive/negative), age at end-point ( $n + 1/n$ ) and smoking habits at end-point (smoker/non-smoker).

concentrations of three main pollutants, that is SO<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub> and SP, were lower than the respective values recommended by the national environmental guideline. These air pollutant levels measured in the present study, in general, have not been demonstrated to show any relationship with the prevalence of respiratory illness [18–20]. Although school-children with a positive skin test to an extract of house dust showed a tentative increase in the prevalence of the respiratory symptoms, especially wheeze with colds, after the commencement of the oil-fired steam power stations [14] this increase has disappeared since the introduction of anti-air-pollution measures mainly aimed at reducing sulphur dioxide exhaust. In the present study school-children with a positive skin reaction showed a higher prevalence of wheeze with colds as young adults compared with those with a negative skin reaction. It has been already demonstrated that skin reactivity to allergens is associated with the development of asthmatic respiratory symptoms [21–23]. However, this was not the case for persistent cough and phlegm. The common respiratory symptoms adopted at the end-point in the present study are not necessarily thought to be asthmatic symptoms. In actual fact of the three respiratory symptoms, Rijcken *et al.* [24] recommended only wheeze as the one related to asthma for an epidemiological study. In addition, although chronic dry cough was also included in that category, chronic phlegm was not. Tollerud *et al.* [7] have pointed out that the development of wheezing syndromes except for typical asthma is no more frequent among a positive skin test group of entry age 21–80 years than among the negative skin test group. In an 8-year follow-up study they could not find any significant differences in the development of cough and phlegm excluding typical asthma and other wheezing symptoms between positive and negative skin test groups. Although four common aeroallergens including house dust, ragweed, mixed trees and mixed grasses were used for the prick test, the allergic skin reactivity failed to distinguish those respiratory symptoms which developed in middle-aged and older men apart from typical asthma. With regard to cough in children Spelman [25] reported that many children with chronic recurrent cough are responsive to asthma therapy. Although pollen and animal allergens have recently been given attention [26] the extract of house dust was the most common air-borne allergen in the subject districts [9]. The present authors also confirmed that persistent cough and phlegm in school-children are related to allergic skin reactivity in an extract of house dust [12–14]. These results indicate that chronic common respiratory symptoms such as wheeze with colds, persistent cough and persistent phlegm in children are more atopy-related than those in adults. In fact, environmental

factors including infectious agents, smoking and so on become more related to respiratory symptoms in adulthood. Therefore, it is reasonable that the skin test finding is a predictor for only wheeze with colds in young adults. With regard to persistent phlegm in young adults school-children with a negative skin test showed a higher prevalence than positive school-children in one follow-up group. The relationship was also observed by multiple factor analysis taking into account both male–female differences in respiratory problems [27] and additive effects of smoking and skin test reactivity [28] demonstrated already. So far the reason why such an opposite relationship was observed is open to question. When comparing common respiratory symptoms to skin test findings with an extract of house dust in school-children as a predictor of those respiratory symptoms in young adult, persistent phlegm and wheeze with colds are better than the skin test. Based on a longitudinal study Kelly *et al.* [6] have reported that a considerable proportion of adolescents who had wheezed in childhood were not free of symptoms. In addition antecedent pneumonia, bronchiolitis, hay fever and sinusitis which are accompanied by persistent phlegm have also been pointed out as childhood predictors of asthma [29]. Actually, school-children with wheeze with colds showed a higher prevalence of the symptom in young adults compared with those without the symptom in childhood. Therefore, from a practical point of view self-administrated questionnaires on respiratory symptoms in childhood are more acceptable and a better cost-performance procedure as adulthood predictors of respiratory symptoms. For predicting the symptoms in adulthood, however, the positive predictive value is still not good enough for usage in screening. Although the allergy skin test has the same limitation for screening school-children with atopy, the test is also important because their development or spirometric lung function may be impaired [10] and the test is a procedure easily available which can predict the prevalence of wheeze, one of the asthmatic symptoms in young adults which seems to indicate the evolution of ventilatory impairment [30] and is a disadvantage for occupational activities [31].

#### Acknowledgements

This survey was supported by the municipality of Awaramachi, Fukui Prefecture, Japan. The authors thank the staff of the environmental health division from Awaramachi for their co-operation during these surveys. The authors also thank Mrs N. Annen for secretarial support.

#### References

- 1 Robertson CF, Heycock E, Bishop J *et al.* Prevalence of

- asthma in Melbourne schoolchildren: changes over 26 years. *BMJ* 1991; 1116-8.
- 2 Higgins MW, Thom T. Incidence, prevalence, and mortality: Intra- and intercountry differences. In: Hensley MH, Saunders NA. eds. 'Clinical epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease' Marcel Dekker, Inc, New York and Basel, 1983:23-43.
  - 3 Cloutier MM, Loughlin GM. Chronic cough in children: a manifestation of airway hyperreactivity. *Paediatrics* 1981; 67:6-11.
  - 4 Spelma R. Chronic or recurrent cough in children: a presentation of asthma: *J R Coll Gen Pract* 1984; 34:221-2.
  - 5 Tollerud DJ, O'Connor GT, Sparrow D, Weiss ST. Asthma, hay fever, and phlegm production associated with distinct patterns of allergy skin test reactivity, eosinophilia, and serum IgE levels. *Am Review Respir Dis* 1991; 144:776-81.
  - 6 Kelly WJW, Hudson I, Phelan P, Pain MCF, Olinsky A. Childhood asthma in adult life: a further study at 28 years of age. *BMJ* 1987; 294:1059-62.
  - 7 Beck GJ, Doyle CA, Schacter EN. A longitudinal study of respiratory health in a rural community. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125:375-81.
  - 8 Johnstone DE. A study of the natural history of bronchial asthma in children. *Am J Epidemiol* 1968; 115:213-6.
  - 9 Kagamimori S, Naruse Y, Watanbe M, Nohara S, Okada A. An epidemiological study on total and specific IgE levels in Japanese schoolchildren. *Clin Allergy* 1982; 12:561-8.
  - 10 Sherrill D, Sears MR, Lebowitz MD et al. The effects of airway hyperresponsiveness, wheezing, and atopy on longitudinal pulmonary function in children: A 6-year follow-up study. *Pediatr Pulmonol* 1992; 13:78-85.
  - 11 Sears MR, Herbison GP, Holdaway MD et al. The relative risks of sensitivity to grass pollen, house dust mite and cat dander in the development of childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 1989; 19:419-24.
  - 12 Kagamimori S, Okada A, Sato T, Katoh T, Kawano S. A plant indicator of air pollution and human health in Japanese rural communities. *Environ Res* 1978; 17:33-45.
  - 13 Kagamimori S, Katoh T, Naruse Y et al. The changing prevalences of respiratory symptoms in atopic children in response to air pollution. *Clin Allergy* 1986; 16:299-308.
  - 14 Kagamimori S, Katoh T, Naruse Y et al. An ecological study on air pollution: changes in annual ring growth of the Japanese cedar and prevalence of respiratory symptoms in schoolchildren in Japanese rural districts. *Env Res* 1990; 52:47-61.
  - 15 British Medical Research Councils Committee on Research into Chronic Bronchitis. Instruction for the use of the questionnaire of respiratory symptoms. Dover: WJ Holman Ltd, 1966:1-24.
  - 16 Burrows B, Halomen M, Lebowitz MD, Knudson R, Barbee RA. The relationship of serum immunoglobulin E, allergy skin tests, and smoking to respiratory disorders. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 70:199-204.
  - 17 Voorhorst R, Spijksma F Th M, Varekamp H, Leupen MJ, Lyklema AW. The house-dust mite (*Dermatophagoides pteronyssinus*) and the allergens it produces identity with house-dust allergen. *J Allergy* 1967; 39:325-39.
  - 18 Melia RJW, Florey C du V, Swan AV. Respiratory illness in British schoolchildren and atmospheric smoke and SO<sub>2</sub>, 1973-1977. I. Cross-sectional findings. *J Epidemiol Commun Health* 1981; 35:161-7.
  - 19 Love GJ, Lan SP, Shy CM, Struba RJ. The incidence and severity of acute respiratory illness in families exposed to different levels of air pollution. New York metropolitan area, 1971-1972. *Arch Environ Health* 1981; 36:66-74.
  - 20 Goren AI, Hellmann S. Prevalence of respiratory symptoms and disease in schoolchildren living in a polluted and in a low polluted area in Israel. *Environ Health* 1988; 45:28-37.
  - 21 Hagy GW, Settignano GA. Prognosis of positive allergy skin tests in an asymptomatic population. A three year follow-up of college students. *J Allergy Clin Immunol* 1971; 48:200-11.
  - 22 Anderson HR. The epidemiological and allergic features in the New Guinea Highlands. *Clin Allergy* 1974; 4:171-83.
  - 23 Roorda RJ, Gerritsen J, van Aalderren WM, Knoi K. Skin reactivity and eosinophil count in relation to the outcome of childhood asthma. *Eur Respir J* 1993; 6:509-16.
  - 24 Rijcken B, Schouten JP, Rosner B and Weiss ST. Is it useful to distinguish between asthma and chronic obstructive pulmonary disease in respiratory epidemiology? *Am Rev Respir Dis* 1991; 143:1456-57.
  - 25 Spelman R. Two-year follow up of the management of chronic or recurrent cough in children according to an asthma protocol. *Brit J Gener Prac* 1991; 41:406-9.
  - 26 Burr ML, Limb ES, Andrae S, Barry DM, Nagel F. Childhood asthma in four countries: A comparative survey. *Int J Epid* 1994; 23:241-7.
  - 27 Kakiuchi H, Naruse Y, Sokejima S, Berif, Yamagami T, Kagamimori S. Respiratory symptoms in young adulthood in relation to the results of house dust skin test during childhood: A 20 year follow-up survey. *Jap J Public Health* 1993; 40:291-301 (in Japanese).
  - 28 Burrows B, Lebowitz H, Barbee R. Respiratory disorders and allergy skin test reactions. *Ann Intern Med* 1976; 84:129-33.
  - 29 Sherman CB, Tosteson TD, Tager IB, Speizer FE, Weiss ST. Early childhood predictors of asthma. *Am J Epid* 1990; 132:83-95.
  - 30 Jaakkola MS, Jaakkola JJK, Ernst P, Becklake MR. Respiratory symptoms in young adults should not be overlooked. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:359-66.
  - 31 Dosman JA, McDuffie HH, Pahwa P. Atopic status as a factor in job decision making in grain workers. *J Occup Med* 1991; 33:1007-1010.



## 検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



健康的なライフスタイルの確立過程をあきらかにするために小児期からの縦断調査に取り組んでいる。小児を対象とした長期の縦断調査における特徴を整理するとともに、遭遇する困難そしてそれらの対応について論じた。特に第3者からなる適切な諮問委員会の設置そして対象集団との密接な接触を強調した。

### Summary

**Background** It is interesting from the correct point of preventive health care whether allergy skin tests at entry have the positive relationship with common respiratory symptoms such as persistent cough, persistent phlegm and wheeze with colds at end point in longitudinal studies.

**Objective** The purpose of this study is to investigate this relationship in subjects followed from when they were school-children until they were young adults.

**Methods** Youngadult aged18-31years who had participated in an allergy skin testand a health survey for common respiratory symptoms during primary and junior highschool were asked about their respiratory symptoms at the end-point in the follow-up study. Three cohort groups were employed in the follo-up study.

**Results** According to a multiple logistic analysis with adjustments made for sex,symptoms at entry in childhood, and age and smoking habits at the end-point,young adults with a positive skin test to an extract of house dust as school-children showed a higher prevalence of wheeze with colds compared with those with a negative skin test.

However, this relationship was not found for persistent cough or persistent phlegm.indeed, the latter symptom was significantly associated with negative skin tests in one cohort group.

**Conclusion** The respective symptoms at entry in childhood were also predictors of their occurrence in young adults. The results show that the common respiratory symptoms such as persistent phlegm and wheeze with colds in childhood are related to those in young adults rather than is an allergy skin test to an extract of house dust in childhood.

**Keywords:** allergy skin tests, childhood, extract of house dust, follow-up studies,persistent cough, persistent phlegm, wheeze with colds, young adults

Clinical and Experimental Allergy, Vol.26, pp.262-269 Submitted 21 July 1994, revised 17 June 1995; accepted 25 August 1995.