

出生時低体重の小児気管支喘息の発症への影響に
関する研究（要約）

日本大学大学院医学研究科博士課程
社会医学系衛生・公衆衛生学専攻

古畑 雅一

修了年 2018年

指導教員 兼板 佳孝

I. 緒言

喘息は、小児に多い¹重症化するリスクを持った²慢性疾患の一つである。

今まで喘息が増加しているとの報告は数多い。厚生労働省の「国民生活基礎調査」による0歳から9歳の喘息患者の通院率は、2007年は男3.46%、女2.22%、2010年は男3.66%、女2.33%と増加している³。しかし、これらの調査は同一の集団を対象とした結果ではないため、有症率の変化について単純に比較が可能とは言い切れない。

ところで、海外では出生時低体重が喘息のリスクファクターのひとつと結論付ける報告が多い⁴。しかし、今まで大規模なコホート調査により、毎年喘息の発生動向を把握し、各リスクファクターの影響の強度と影響を与える時期を明らかにした研究はない。

厚生労働省の人口動態統計によると、低出生体重児も1990年6.3%、2000年8.6%、そして2010年9.6%と増加している⁵。

出生時低体重が気管支喘息のリスクファクターであるならば、今後さらに気管支喘息が増加する可能性があるため、本研究では、同一の大集団に対して毎年、厚生労働省が実施している「21世紀出生児縦断調査」の結果を使用し、喘息の発生動向を毎年把握するとともに、出生時低体重及び早期産が喘息の発症に与える影響を、他の因子による影響と比較することにより、影響の強さ及び影響を与える時期を明らかにし、今後の喘息発症予防のためのプログラム策定の一助とすることを目的とする。

II. 対象と方法

(1) データの収集方法と研究対象者

本研究では、厚生労働省が実施した第1回から第10回までの21世紀出生児縦断調査の結果を使用した。この調査では2001年1月及び7月のうちの14日間のすべての出生児を人口動態調査の出生票をもとに調査対象として抽出し、郵送法で毎年調査した。調査項目は、両親の就業状況、家族構成、身長・体重、主な疾患の通院・入院状況、両親の喫煙状況、発育状況等である。

今回、この調査結果と対象を抽出するために使用した人口動態統計で得られた情報を結合した結果を、所定の手続きにより厚生労働省から提供を受けた。

本研究では、喘息による通院または入院の有無について回答のあった45,060人を研

究対象とした。

(2) 分析方法

まず、年齢階級別の喘息による受診状況を把握するため、年齢別男女別通院入院別年間受診率、累積受診率、男女比と入院割合を求めた。

次に、喘息受診歴の有無により出生時の平均体重に差があるかについて検証した。

さらに、通院歴、入院歴の有無別に、出生時低体重が他の環境等の因子と比較してどの程度影響を与えているかを解明することを目的として、多重ロジスティック分析を行い考察した。

そして、因子別年齢別通院入院別に多重ロジスティック分析を行い、年齢別の受診率及び調整オッズ比の推移について分析を行った。

III. 結果

(1) 喘息による受診状況

通院歴の年齢別年間受診率は、1.5歳時に3.4%であったが、徐々に増加し、5.5歳時に8.6%となりピークを迎えたが、その後減少に転じ10歳時に5.7%となっている。入院歴は、1.5歳時に0.9%で、2.5歳で1.2%とピークとなり、その後は減少傾向にあり10歳時に0.2%まで減少している。年間受診率は、すべての年齢で通院、入院ともに男児の方が女児よりも高かった。一方、10歳までの累積罹患率は通院が18.9%、入院が3.5%であった。通院累積受診率は3.5歳時で、通院歴のある者のうち半数以上が発症している。また、5.5歳から10歳までの累積受診率の増加は大きくない。一方、入院については、累積受診率は3.5歳時で、入院歴を有する児の65.7%を占めている。受診歴がある児のうち、3.5歳までの入院割合が高い。

(2) 喘息の受診状況別平均出生時体重

通院歴がない児の出生時体重は3,039.1g、通院歴がある児は3,028.2gであった。また、入院歴がない児の出生時体重は3,038.5g、入院歴のある児は2,996.3gであった。

(3) 調査期間全体において喘息発症に影響を与える因子の分析の結果

10歳までの調査期間全体において、出生時低体重が喘息発症にいかに関与しているかを検討するため、従属変数を2.5歳から10歳までの期間の喘息による通院歴の有無、そして入院歴の有無とし、出産時の状況、生活環境等の独立変数を投入した多重ロジスティック分析を行った。

その結果、通院の調整オッズ比で有意なものは、「性別が男児」が1.56、「出生時体重が2500g未満」が1.22であった。

次に、入院の調整オッズ比で有意なものは、「性別が男児」が1.63、「在胎週数が37週未満」が1.54、「出生順位が第二子以降」が1.40、「母親の喫煙あり」が1.36、「母親の年齢が25歳未満」が1.44、「出生時体重が2500g未満」が1.30であった。

(4) 年齢階級別因子別の受診率及び調整オッズ比

調査期間全体において喘息発症に影響を与える因子として抽出されたものについて、影響の強さの推移を確認するため、年齢ごとの調整オッズ比を算出した。

出生時体重では、すべての年齢において通院、入院ともに低出生体重児の受診率の方が高かった。通院の調整オッズ比は7歳以降で高い調整オッズ比が継続し有意である。在胎週数でも、受診率は通院及び入院ともにすべての年齢で早期産児が正期産児を上回っている。調整オッズ比は、通院の2.5歳及び3.5歳で、入院の2.5歳及び9歳で有意である。性別では、喘息の受診率はすべての年齢において通院及び入院ともに男児が女児より多い。特に通院はすべての年齢において調整オッズ比が高く、有意となっている。

IV. 考察

(1) 喘息の発生動向

本研究で得られた通院の年間受診率や男女比を、今までに行われてきた主な調査の結果と比較すると、「学校保健統計調査」では、2005年の小学生が6.8%、男女比は1.53:1⁶、「西日本小学児童におけるアレルギー疾患発症率調査」では6.5%、男女比は1.64:1⁷であり、本研究の通院の年間受診率と大きな乖離が認められない結果となった。

本研究における通院の累積受診率の結果から、3.5歳時までに発症する児が10歳時

まで通院する児全体の半数以上占めている。また、受診率自体は5.5歳時にピークを迎えるが、5.5歳から10歳までの累積受診率は、微増となっている。一方、入院の受診率は2.5歳でピークを迎え、累積受診率の結果から、3.5歳までに入院する児が10歳までに入院する児全体の65.7%を占めている。これらのことは、喘息の発症は3.5歳くらいまでに多く、初期に重症化しやすく、5.5歳にかけて受診が継続し、その後は次第に寛解し通院受診率が低下する傾向にあることが示唆された。そのため、早期発見と早期治療が重要であることが判明した。

(2) 小児喘息のリスクファクター

調査期間全体についての多重ロジスティック分析の結果、最も高い調整オッズ比は通院、入院ともに男児であることであったが、通院で次に高い因子は、出生時低体重であり、入院で2番目に高い因子は早期産であることが明らかになった。双方ともに子宮内における発育の指標となるが、出生時低体重は通院に大きく寄与するため喘息の発症の因子であり、早期産は入院に大きく寄与するため喘息の重症化の因子であることが示唆された。スウェーデンで実施された研究では、早期産は子宮内発育遅延よりも強い喘息のリスクファクターであり、早期産で生まれた子どもの肺の未熟さにより、持続的に小児喘息のリスクを増す障害となる可能性があるという結果が残されており⁸、またKellyらが実施した断面調査でも、早期産は子宮内発育遅延よりもリスクが大きいと報告しており⁹、本研究の結果と矛盾しない。

また、出生時低体重や早期産が気管支喘息のリスクファクターであるという結論が、多数報告されている。オーストリアのチロール地方の研究では、男児のリスク比は2.11、出生時低体重は1.45などで、出生時低体重は喘息発症と関連があると結論付けている¹⁰。スウェーデンでの調査では、出生時体重が2,000gと2,500gの間のリスク比は1.58であった¹¹。また、Jasper Vらは、早期産と喘息や喘鳴性疾患の関連を調査する疫学研究のレビューとメタアナリシスを行っており、42件の研究から、早期産により喘息のリスクが増すことはエビデンスであると結論付けている⁴。

(3) 年齢階級別因子別の受診率及び調整オッズ比

本研究では、出生時体重と在胎週数の調整オッズ比を比較すると、出生時低体重は7歳から10歳で有意に高かった。また、出生時体重と早期産の調整オッズ比を比較すると、2.5歳及び3.5歳で有意に高かった。早期産による呼吸器の未熟さは、特に抵抗力が弱い早期に強く影響を受け喘息を発症した可能性がある。イギリスのコーホート調査¹²では、早期産で生まれた児は3歳から5歳で喘息罹患のリスクが上がったと報告しており、本研究の結果と同様である。また、今回、低出生体重児は10歳までは正期産児に体重が追いつかないことを確認したが、直接的な因果関係は不明のままだが、低出生体重児の喘息発症への影響も10歳まで継続していることが示唆された。

(4) 喘息を減少させるための今後の課題

Schayck 0らは、喘息の単一の危険因子を除去するよりも、多数の因子を除去した方が、有意に効果的であったという研究成果を残している¹⁴。妊娠前からリスクのない生活に心がけ、出生時低体重で生まれたり、早期産であったりした場合は、両親の禁煙などを行い、可能な限り多くのリスクを除去することが重要である。

厚生労働省は、2015年から「健康日本21」の一翼を担う「健やか親子21（第2次）」¹⁵を開始したが、その中で「全出生数中の低出生体重児の割合」を健康水準の指標として定めている。

今後は、低出生体重児の出生率の低下を目的とした、保健所等の行政機関、医療機関、教育機関、研究機関等は、それぞれが連携して研究を進め、さらに各種施策を展開していく必要がある。そして、国民一人ひとりが改善のための意識を高めていくことが重要である。

また、本研究により、喘息の年齢別罹患率の経過から、喘息に罹患する場合は、早期に発症して、早期に重症化しやすいことが明らかになった。それを防止するための一次予防としてアレルゲンへの曝露を予防するなど適切な環境作りに努め、二次予防として早期に発見して早期に治療することが重要である。そのためには医療の現場、市町村の保健衛生担当部署等の連携のもと、保護者へのコンサルテーションや健康教育を積極的に行い、発症を未然に防止し、万一発症した場合の重症化を防止する必要がある。

(5) 本研究における限界

本研究には様々な限界がある。一つに本調査がアレルギー性疾患を調査する目的で行ったものではないため、家族歴、妊娠中の状況など重要な情報で得られないものが多かった。そのため、今回は比較的充実した調査項目である出生時の状況と初期の環境に限定して分析を行った。

本調査を実施するにあたり、調査票には保護者の判断で記入したと考えられるため、通院及び入院の原因疾患が喘息と確定したものである保証がない。また、具体的な症状及び重症度が不明であり、医師から喘息である診断を受けた経験があることのみしか明らかではない。しかし、本研究で明らかになった受診率や抽出したリスクファクターは、先行研究の結果¹³と大きく乖離することはなかったため、大きな影響を与えているものではないと考えられる。

V. まとめ

本研究により、喘息による入院のピークが2.5歳にあり、通院のピークが5.5歳にあり、早期に重症化することが明かとなった。

また、出生時低体重が男児であることに次いで通院の大きなリスク因子であり、早期産が男児であることに次いで入院の大きなリスク因子であることが明かとなった。いずれも、母親の喫煙や年齢と比べても大きなリスクであった。

そして、年齢別に行った分析では、低出生体重も早期産もすべての年齢において通院も入院も多いことがわかり、10歳までの間には改善しないことが明かとなった。

以上のことから、今後、低出生体重児を生むリスクの除去、そして喘息発症のリスクの除去をさらに進める必要があり、医療機関、行政機関等が連携して対策を推進していかなければならない。

引用文献

1. 厚生労働省：平成 26 年患者調査,
<http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?lid=000001141596>, (2016 年 6 月 25 日
アクセス可能) .
2. 土橋邦生：喘息の疫学, 医学のあゆみ, 233(1): 5-12, 2010.
3. 厚生労働省：平成 22 年度国民生活基礎調査の概況 統計表,
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-tyosa/k-tyosa10/toukei.html>, (2016 年
6 月 25 日アクセス可能) .
4. Jasper V. Been, Marlies J. Lugtenberg, Eline Smets, Constant P. van Schayck,
Boris W. Kramer, Monique Mommers, Aziz Sheikh: Preterm Birth and Childhood
Wheezing Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis, PLOS Medicine, 11:
e1001596, 2014.
5. 厚生労働省：人口動態調査, <http://www.mhlw.go.jp/toukei/list/81-1.html>,
(2016 年 6 月 25 日アクセス可能) .
6. 文部科学省：学校保健統計調査,
http://www.mext.go.jp/b_menu/toukei/chousa05/hoken/1268826.htm, (2016 年 6 月 25
日アクセス可能) .
7. Nishima S et al: Surveys on the Prevalence of Pediatric Bronchial Asthma in
Japan: A comparison between the 1982, 1992, and 2002 Surveys Conducted in the
Same Region Using the Same Methodology, Allergology International, 58: 37-53,
2009.
8. Kalle ´ n B, Finnstrom O, Nygren KG, Otterblad Olausson P : Association
between preterm birth and intrauterine growth retardation and child asthma. ,
European Respiratory Journal, 41: 671-676., 2013.
9. Y J Kelly, B J Brabin, et al: Maternal asthma premature birth and the risk
of respiratory morbidity in school children in Merseyside, Thorax, 50: 525-
530, 1995.
10. Kohlendorfer U, Horak E et al: Neonatal characteristics and risk of atopic

asthma in school children: results from a large prospective birth-cohort study, *Acta Paediatrica*, 96: 1606-1610, 2007.

11. Eduardo Villamor, Anastasia Lladou, Sven Cnattingius: Is the association between low birth weight and asthma independent of genetic and shared environmental factors?, *American Journal of Epidemiology*, 169(11): 1337-1343, 2009.

12. Boyle EM, Poulsen G, Field DJ, Kurinczuk JJ, Wolke D, et al: Effects of gestational age at birth on health outcomes at 3 and 5 years of age: population based cohort study. , *BMJ*, 344: e896, 2012.

13. 山出晶子、ほか: 気管支喘息の発症・増悪の危険因子、発症予防と衛生仮説, *EBMジャーナル*, 9(1): 22-30, 2008.

14. Schayck O, Maas T et al: Is there any role for allergen avoidance in the primary prevention of childhood asthma? , *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 119(6): 1323-1328, 2007.

15. 厚生労働省: 「健やか親子 21 (第 2 次)」について 検討会報告書, <http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-11901000-Koyoukintoujidoukateikyoku-Soumuka/0000045654.pdf>, (2016 年 6 月 25 日アクセス可能) .