様式 C-19

科学研究費補助金研究成果報告書

平成 22 年 6 月 3 日現在

研究種目：基盤研究（C）
研究期間：2007～2009
課題番号：19590644
研究課題名（和文）乳幼児における気管支喘息発症克服に向けてのコホート研究

研究課題名（英文）Prospective cohort study to reduce the incidence of infant asthma

研究代表者
佐藤　恭子（SATO　KYOKO）
大阪市立大学・大学院医学研究科・助教
研究者番号：00381989

研究成果の概要（和文）：大都市に在住する１歳６か月児健康診査時までのアレルギー疾患の累積罹患率は、喘息 5.4%、アトピー性皮膚炎 6.3%、食物アレルギー13.7%、花粉症 1.1%であった。３歳児健康診査時（実施は３歳６か月時点）までの累積罹患率は、喘息 10.1%、アトピー性皮膚炎 11.2%、食物アレルギー12.3%、花粉症 3.2%であった。１歳６か月児健康診査時までの喘息に対して妊娠中の母親の喫煙が強く関連する因子であった。さらに、母親、同居者ともに非喫煙者に比し、母親、同居者ともに喫煙者の場合が最も関連があった。

研究成果の概要（英文）：The cumulative incidence in the health check-up at 18 months of age was 5.4% for physician-diagnosed asthma, 6.3% for atopic eczema, 13.7% for food allergy, and 1.1% for hay fever. The cumulative incidence in the health check-up at 42 months of age was 10.1% for physician-diagnosed asthma, 11.2% for atopic eczema, 12.3% for food allergy, and 3.2% for hay fever. Maternal smoking during pregnancy is positively associated with the cumulative incidence of physician-diagnosed asthma in the health check-up at 18 months of age. Compared with nonsmokers who were both mother and household, odds ratio for asthma was higher in smokers who were both mother and household.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合　計
2007 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2008 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2009 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総　計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学
科研費の分科・細目：社会医学　　公衆衛生・健康科学
キーワード：アレルギー・ぜんそく・疫学・母子保健

１．研究開始当初の背景

近年、全世界的にアレルギー疾患の増加が注目されている。特に、2004 年、喘息管理の国際指針 Global Initiative for Asthma (GINA)によると世界の気管支喘息患者の総数は３億人と推定されている。厚生労働省の調査によると、成人は調査対象の約３％、小児は約６％が患者と考えられている。また、小児気管支喘息が増加していることも注目されており、30 年前は全小児の１％程度であったが、最近では実に約６倍も増加しているとも報告されている。さらに、以前は乳幼児

の気管支喘息は比較的まれであったが、乳幼児の発症が著明であり、特に２歳までの気管支喘息の有病率が高率で、60%を超えているとの報告もあり、乳幼児の発症把握と要因分析、対策は急務である。

２．研究の目的

我々は、平成 18 年度より、大阪府堺市に在住する全乳児を対象とした気管支喘息の発症克服に向けて、前向きコホートの整備を開始した。具体的には

（１）１歳６か月児健康診査時までの気管支喘息を含めたアレルギー疾患の累積罹患率を明確にする。

（２）１歳６か月児健康診査時までの気管支喘息と妊娠中の母体の要因・出生時の新生児の要因・その後のアレルギー素因などとの関係を検討する。

（３）１歳６か月児健康診査時までの気管支喘息と環境要因との関係を明確にする。

（４）３歳児健康診査時（３歳児健康診査は堺市は３歳６か月時に実施）までの気管支喘息を含めたアレルギー疾患の累積罹患率を明確にする。

３．研究の方法

（１）我々は、乳幼児の気管支喘息発症把握と要因分析に関する前向きコホートを立ち上げた。

平成 18 年 4 月から大阪府堺市堺保健所、並びに市内各保健センターにおいて、母子保健法第 12 条に基づき実施する１歳６か月児健康診査に併せて、「アレルギー・ぜん息に関する質問票（１歳６か月児健康診査用）」の調査をベースライン調査として実施した。

（２）乳児の気管支喘息発症把握および要因分析のため、１歳６か月児健康診査にて行なう「アレルギー・ぜん息に関する質問票（１歳６か月児健康診査用）」を作成した。

日本小児アレルギー学会によると、２歳未満の喘息を「乳児喘息」と定義している。しかし、この時期は、夜間の咳やウイルス性の気管支炎を繰り返したり、症状がはっきりしない場合が多い。また呼吸機能検査ができないこともあり、気管支喘息と診断するには、喘鳴をきたす他の病気を除外しなくてはならず、診断が困難なことがしばしばである。よって、国際的比較をするために使用されている小児用調査用紙である International Study of Asthma and Allergies in Childhood（ISAAC）の問診内容を組み込み、それを基本として、気管支喘息を定義することとした。

（３）平成 18、19 年度にかけて、ベースライン調査として、１歳６か月児健康診査受診者計 15,132 名を対象とし登録を行った。

（４）幼児の気管支喘息発症把握のため、３歳児健康診査にて行なう「アレルギー・ぜん息に関する質問票（３歳児健康診査用）」を作成した。小児用調査用紙である ISAAC の問診票の６-７歳用を活用して、気管支喘息を定義した。

（５）平成 20、21 年度にかけて、追跡調査を行った。大阪府堺市では３歳児健康診査は３歳６か月の時点に実施することになっている。現時点では、12,827 件について回収・整理・データ入力し得た。

４．研究成果

（１）１歳６か月児健康診査

①アレルギー・ぜん息疾患の累積罹患率の検討

平成 18、19 年度の「アレルギー・ぜん息に関する質問票（１歳６か月児健康診査用）」を合計 15,132 件回収し得た。１歳６か月児健康診査時の性別は男児 7,742 名(51.2%)、女児 7,378 名(48.8%)、不明 12 名であった。今までに喘鳴を有したことがある児の割合は 21.1%、医師から喘息と診断されたことがある児の割合は 5.4%であった。アトピー性皮膚炎は 6.3%、食物アレルギーは 13.7%、花粉症は 1.1%であった。

②アレルギー疾患を組み合わせた累積罹患率の検討

すべてのアレルギー疾患に関して回答を得た 14,734 名について検討した。

まず、喘息のある児 800 名に関しての組み合わせた累積罹患率は以下の通りである。

	n（%）
アトピー(+)食物(+)花粉症(+)	3（0.4）
アトピー(+)食物(+)花粉症(-)	75（9.4）
アトピー(+)食物(-)花粉症(+)	0
アトピー(+)食物(-)花粉症(-)	29（3.6）
アトピー(-)食物(+)花粉症(+)	4（0.5）
アトピー(-)食物(+)花粉症(-)	103（12.9）
アトピー(-)食物(-)花粉症(+)	14（1.8）
アトピー(-)食物(-)花粉症(-)	572（71.5）

喘息のない児 13,934 名に関しての組み合わせた累積罹患率は以下の通りである。

	n（%）
アトピー(+)食物(+)花粉症(+)	14（0.1）
アトピー(+)食物(+)花粉症(-)	544(3.9)
アトピー(+)食物(-)花粉症(+)	5（0.04）
アトピー(+)食物(-)花粉症(-)	263（1.9）
アトピー(-)食物(+)花粉症(+)	19（0.1）
アトピー(-)食物(+)花粉症(-)	1233（8.8）
アトピー(-)食物(-)花粉症(+)	101（0.7）
アトピー(-)食物(-)花粉症(-)	11755（84.4）

喘息のある児は喘息のない児に比べて、重複したアレルギー疾患を有している。

③喘鳴の有無別にみた調査票回答結果
欠損値は除いて計算した。以下の表内は%表示をしている。呼吸器感染症の既往がある、両親の喘息歴とくに母親の喘息歴がある、集団生活をしたことがある割合は、喘鳴のない児に比べ、喘鳴のある児に特に高値であった。

	喘鳴なし	喘鳴あり
呼吸器感染症の既往がある	10.9	51.2
家族歴		
父親の喘息歴	7.2	12.1
母親の喘息歴	6.1	13.2
ペットを飼っている	14.5	16.6
ぬいぐるみと寝る	9.1	9.2
加湿器を使用している	54.5	59.9
室内干しをする	36.2	42.0
室内に鉢植えがある	25.0	24.2
空気清浄機を使用している	33.2	35.3
石油ストーブ、ガスストーブを使用している	35.4	39.2
幹線道路近傍に住んでいる	23.4	26.3
母乳だけの時期がある	67.8	68.9
集団生活をしたことがある	21.4	44.6

④喘息の有無別にみた調査票回答結果
欠損値は除いて計算した。以下の表内は%表示をしている。呼吸器感染症の既往がある、両親の喘息歴とくに母の喘息歴がある、集団生活をしたことがある割合は、喘息のない児に比べ、喘息のある児に特に高値であった。喘鳴の有無別にみた調査票回答結果とほぼ同様の傾向を示したが、ペットを飼っている、幹線道路近傍に住んでいる、母乳だけの時期がある割合の差が、喘息の有無で開いた。喘息があるためか、加湿器を使用している、空気清浄機を使用している、石油ストーブ、ガスストーブを使用している割合が高かった。

	喘息なし	喘息あり
呼吸器感染症の既往がある	16.6	66.4
家族歴		
父親の喘息歴	8.0	12.8
母親の喘息歴	7.2	15.4
ペットを飼っている	14.7	18.2
ぬいぐるみと寝る	9.2	9.4
加湿器を使用している	55.2	62.5
室内干しをする	37.2	40.2
室内に鉢植えがある	24.9	22.4
空気清浄機を使用している	33.4	38.1
石油ストーブ、ガスストーブを使用している	35.9	40.8
幹線道路近傍に住んでいる	23.8	28.2
母乳だけの時期がある	67.8	71.6
集団生活をしたことがある	25.0	47.8

⑤１歳６か月児健康診査時までの喘息と妊娠中の母親と同居者の喫煙状況との関連
（第 113 回小児科学会学術集会、平成 22 年 4 月 23 日発表内容）

対象は平成 18、19 年度に大阪府堺市で実施した１歳６か月児健康診査を受診した児 13,980 名（男児　7,189 名、女児　6,791 名）である。
調査内容は以下のとおりである。
・出産時の母親の年齢
・母親の喘息歴
・父親の喘息歴
・同胞の数
・児の性別
・在胎週数
・妊娠中の母親および同居者の喫煙状況
・さらに同居者が喫煙者の場合は
　母親の近傍で喫煙していたか否か
・医師から喘息と言われたことがあるか

結果を以下に示す。喘息のある児はない児に比べて、母親の喘息歴、父親の喘息歴がある、同胞の数が多い、男児である割合が高い（表１）。

表１．臨床像

	喘息	
	なし (n = 13229)	あり (n = 751)
出産年齢（歳）	30.1 ± 4.6	29.8 ± 4.7
母親の喘息歴		
あり	940 (7.1)	113 (15.0)
父親の喘息歴		
あり	1059 (8.0)	93 (12.4)
同胞の数		
0	6673 (50.4)	282 (37.5)
1	5051 (38.2)	316 (42.1)

≥2	1505（11.4）	153（20.4）
性　　別		
女　児	6527（49.3）	264（35.2）
男　児	6702（50.7）	487（64.8）
在胎週数（週）	39.0 ± 1.6	38.7 ± 2.1

妊娠中の母親、同居者の喫煙状況を表２に示す。喘息のある児はない児に比べて、母親の喫煙歴、同居者の喫煙歴がある割合が高い。また、母親と同居者の喫煙状況を組み合わせた場合、喘息のある児はない児に比べて、母親と同居者ともに喫煙している割合が高い。母親は非喫煙で同居者が喫煙している場合、同居者が母親の近傍で喫煙していた割合が高い。

表２．妊娠中の母親、同居者の喫煙状況

	喘息	
	なし (n=13229)	あり (n=751)
母親の喫煙		
あ　り	1311（9.9）	134（17.8）
同居者の喫煙		
あ　り	7383（55.8）	481（64.0）
母親と同居者の喫煙状況の組み合わせ		
母親:非喫煙 + 同居者:非喫煙	5697（43.1）	256（34.1）
母親:喫煙 + 同居者:喫煙	1162（8.8）	120（16.0）
母親:喫煙 + 同居者:非喫煙	149（1.1）	14（1.9）
母親:非喫煙 + 同居者:喫煙/分煙	4414（33.4）	229（30.5）
母親:非喫煙 + 同居者:喫煙/近傍	1807（13.7）	132（17.6）

喘息に対する発症要因と考えられている因子について多重ロジスティック回帰分析にて検討した（表３、４）。多変量補正後の結果では、母親の喫煙歴がある、同居者の喫煙歴がある、母親の喘息歴がある、父親の喘息歴がある、同胞の数が多い、男児である、出産年齢が低い、在胎週数が短いと、有意に喘息のリスクが高かった。

表３．喘息に対する各因子の単変量のオッズ比

	単変量のオッズ比（95%信頼区間）	P
母親の喫煙		
あり vs. なし	1.98（1.62-2.40）	<0.001
同居者の喫煙		
あり vs. なし	1.41（1.21-1.64）	<0.001
出産年齢（歳）	0.99（0.97-1.00）	0.066
母親の喘息歴		
あり vs. なし	2.32（1.88-2.86）	<0.001
父親の喘息歴		
あり vs. なし	1.62（1.30-2.04）	<0.001
同胞の数		
0	1.00	
1	1.48（1.26-1.75）	<0.001
≥2	2.41（1.96-2.95）	<0.001
性　　別		
男児 vs. 女児	1.81（1.55-2.12）	<0.001
在胎週数（週）	0.93（0.89-0.96）	<0.001

表４．喘息に対する各因子の多変量補正後のオッズ比

	多変量補正後のオッズ比（95%信頼区間）	P
母親の喫煙		
あり vs. なし	1.59（1.29-1.96）	<0.001
同居者の喫煙		
あり vs. なし	1.21（1.03-1.43）	0.019
出産年齢（歳）	0.94（0.91-0.98）	0.002
母親の喘息歴		
あり vs. なし	2.28（1.84-2.83）	<0.001
父親の喘息歴		
あり vs. なし	1.58（1.26-1.99）	<0.001
同胞の数		
0	1.00	
1	1.57（1.32-1.86）	<0.001
≥2	2.63（2.11-3.27）	<0.001
性　　別		
男児 vs. 女児	1.81（1.55-2.12）	<0.001
在胎週数（週）	0.97（0.96-0.99）	0.006

さらに、喘息に対して妊娠中の母親と同居者の喫煙状況を組み合わせた場合の多重ロジスティック回帰分析を行った（表５、６）。母親、同居者ともに非喫煙者の場合に比べ、母親、同居者ともに喫煙者の場合、オッズ比が最も有意に高かった。母親が喫煙者、同居者が非喫煙者の場合もオッズ比が有意に高

かった。母親が非喫煙者、同居者が喫煙者の場合でも、母親の近傍で喫煙していた場合オッズ比が有意に高かった。

表５．喘息に対して母親と同居者の喫煙状況を組み合わせた場合の単変量のオッズ比

	単変量のオッズ比（95%信頼区間）	P
母親:非喫煙 + 同居者:非喫煙	1.00	
母親:喫煙 + 同居者:喫煙	2.30 (1.83-2.88)	<0.001
母親:喫煙 + 同居者:非喫煙	2.09 (1.19-3.67)	0.010
母親:非喫煙 + 同居者:喫煙/分煙	1.16 (0.96-1.39)	0.123
母親:非喫煙 + 同居者:喫煙/近傍	1.63 (1.31-2.02)	<0.001

表６．喘息に対して母親と同居者の喫煙状況を組み合わせた場合の多変量補正後のオッズ比

	多変量補正後のオッズ比（95%信頼区間）	P
母親:非喫煙 + 同居者:非喫煙	1.00	
母親:喫煙 + 同居者:喫煙	1.93 (1.52-2.44)	<0.001
母親:喫煙 + 同居者:非喫煙	1.84 (1.04-3.26)	0.036
母親:非喫煙 + 同居者:喫煙/分煙	1.14 (0.94-1.37)	0.178
母親:非喫煙 + 同居者:喫煙/近傍	1.44 (1.15-1.80)	0.001

（２）３歳児健康診査（３歳児健康診査は３歳６か月時に実施）

①３歳児健康診査時までのアレルギー・ぜん息疾患の累積罹患率の検討

平成 20、21 年度の「アレルギー・ぜん息に関する質問票（３歳児健康診査用）」を合計 12,827 件回収し得た。３歳６か月児健康診査時の性別は男児 6,561 名(51.1%)、女児 6,219 名（48.5%)、不明 47 名であった。今までに喘鳴を有したことがある児の割合は 20.4%、最近 12 カ月間に喘鳴を有したことがある児の割合は 12.8%、医師から喘息と診断されたことがある児の割合は 10.1%であった。今までにアトピー性皮膚炎を有したことがある児の割合は 11.2%、食物アレルギーは 12.3%、花粉症は 3.2%であった。

②アレルギー疾患を組み合わせた累積罹患率の検討

すべてのアレルギー疾患に関して回答を得た 12,791 名について検討した。

まず、喘息のある児 1,293 名に関しての組み合わせた累積罹患率は以下の通りである。

	n（%）
アトピー(+)食物(+)花粉症(+)	21（1.6）
アトピー(+)食物(+)花粉症(-)	137（10.6）
アトピー(+)食物(-)花粉症(+)	11（0.85）
アトピー(+)食物(-)花粉症(-)	164（12.7）
アトピー(-)食物(+)花粉症(+)	12（0.9）
アトピー(-)食物(+)花粉症(-)	142（11.0）
アトピー(-)食物(-)花粉症(+)	36（2.8）
アトピー(-)食物(-)花粉症(-)	770（59.6）

喘息のない児 11,498 名に関しての組み合わせた累積罹患率は以下の通りである。

	n（%）
アトピー(+)食物(+)花粉症(+)	28（0.2）
アトピー(+)食物(+)花粉症(-)	330（2.9）
アトピー(+)食物(-)花粉症(+)	25（0.2）
アトピー(+)食物(-)花粉症(-)	713（6.2）
アトピー(-)食物(+)花粉症(+)	43（0.4）
アトピー(-)食物(+)花粉症(-)	864（7.5）
アトピー(-)食物(-)花粉症(+)	235（2.0）
アトピー(-)食物(-)花粉症(-)	9260（80.5）

喘息のある児は喘息のない児に比べて、重複したアレルギー疾患を有している。

③最近 12 カ月間の喘鳴の有無別にみた調査票回答結果

欠損値は除いて計算した。以下の表内は%表示をしている。両親の喘息歴とくに母親の喘息歴がある、アレルギー検査をした、家族の喫煙歴がある、ペットを飼っている、集団生活をしたことがある割合は、喘鳴のない児に比べ、喘鳴のある児に特に高値であった。

	喘鳴なし	喘鳴あり
家族歴		
父親の喘息歴	6.5	13.5
母親の喘息歴	6.1	17.4
アレルギー検査をした	26.6	51.8
家族の喫煙歴がある	52.5	56.6
ペットを飼っている	16.0	19.6
ぬいぐるみと寝る	29.4	27.1
加湿器を使用している	62.1	66.9
室内干しをする	71.7	69.7
室内に鉢植えがある	26.3	23.8
空気清浄機を使用し	39.9	47.0

ている		
石油ストーブ、ガスストーブを使用している	35.5	38.7
幹線道路近傍に住んでいる	22.3	24.6
集団生活をしたことがある	59.4	69.6

④３歳児健康診査時までの喘息罹患の有無別にみた調査票回答結果

欠損値は除いて計算した。以下の表内は%表示をしている。両親の喘息歴とくに母親の喘息歴がある、アレルギー検査をした、家族の喫煙歴がある、ペットを飼っている、集団生活をしたことがある割合は、喘息のない児に比べ、喘息のある児に特に高値であった。喘鳴の有無別にみた調査票回答結果とほぼ同様の傾向を示した。喘息があるためか、加湿器を使用している、空気清浄機を使用している、石油ストーブ、ガスストーブを使用している、幹線道路近傍に住んでいる割合が高かった。

	喘息なし	喘息あり
家族歴		
父親の喘息歴	6.6	14.2
母親の喘息歴	6.3	17.7
アレルギー検査をした	26.6	58.6
家族の喫煙歴がある	52.3	59.6
ペットを飼っている	16.1	19.1
ぬいぐるみと寝る	29.2	27.2
加湿器を使用している	62.1	68.6
室内干しをする	71.4	71.9
室内に鉢植えがある	26.5	21.1
空気清浄機を使用している	40.0	47.9
石油ストーブ、ガスストーブを使用している	35.5	39.6
幹線道路近傍に住んでいる	22.4	24.4
集団生活をしたことがある	59.6	70.9

（３）得られた成果の国内外における位置づけとインパクト

わが国においては、学校単位で学童対象に行なった疫学研究はあるが、大都市に在住する全乳幼児を対象とした気管支喘息を調査した大規模疫学研究はいまだない。我々は、大都市に在住する１歳６か月児健康診査時までと３歳児健康診査時までの喘息を含めたアレルギー疾患の累積罹患率を示した。

気管支喘息の要因については、今までに 1. 生体要因として 1) アレルギー素因と遺伝子、2) 気道過敏性、3) 性差、2. 環境要因として 1) アレルゲン、2) ウイルスなどによる呼吸器感染、3) 屋外大気汚染、4) 室内大気汚染、5) 受動喫煙、6) 食品および食品添加物、7) 寄生虫感染、8) 運動と過換気、9) 気象、10) 薬物、11) 激しい感情表現とストレスが挙げられている(Int J Epidemiol 2001)が、明確でないのが現状である。特に、乳幼児気管支喘息に関するエビデンスはほとんどない。我々の１歳６か月児健康診査時までの喘息と妊娠中の母親と同居者の喫煙状況との関連を検討した。母親の喫煙歴がある、父親の喫煙歴がある、母親の喘息歴がある、父親の喘息歴がある、同胞の数が多い、男児である、出産年齢が低い、在胎週数が短いと、有意に喘息のリスクが高かった。さらに、母親、同居者ともに非喫煙者の場合に比べ、母親、同居者ともに喫煙者の場合、母親が喫煙者、同居者が非喫煙者の場合、母親が非喫煙者、同居者が喫煙者かつ母親の近傍で喫煙していた場合に喘息のリスクが高かった。一方、母親が非喫煙者、同居者が喫煙者の場合でも分煙は有効であった。特に妊娠中の母親の喫煙が関連しており、妊婦に禁煙を啓蒙していく必要がある。

今後は１歳６か月から３歳６か月児における新規発症の喘息の危険因子を検討していく予定である。

５．主な発表論文等

〔学会発表〕（計１件）

①前野敏也、佐藤恭子、林朝茂、圓藤吟史「１歳６か月児健診時の喘息と妊娠中の家族の喫煙状況との関連」第 113 回小児科学会学術集会、平成 22 年 4 月 23 日、いわて県民情報交流センター

６．研究組織

（１）研究代表者

佐藤　恭子（SATO　KYOKO）
大阪市立大学・大学院医学研究科・助教
研究者番号：00381989

（２）研究分担者

林 朝茂（HAYASHI TOMOSHIGE）
大阪市立大学・大学院医学研究科・准教授
研究者番号：10381980
圓藤 吟史（ENDO GINJI）
大阪市立大学・大学院医学研究科・教授
研究者番号：20160393
前野 敏也(MAENO TOSHIYA)
大阪市立大学・大学院医学研究科・非常勤講師
研究者番号：10464611

（３）連携研究者　なし