

令和 6 年 6 月 25 日現在

機関番号：37104

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K16152

研究課題名（和文）長期大規模コホートをを用いた気管支ぜん息と肺の発育障害と生命予後に関する研究

研究課題名（英文）A study of lung developmental disability and prognosis in asthmatics using data from a long-term large cohort

研究代表者

佐々木 潤（Sasaki, Jun）

久留米大学・医学部・助教

研究者番号：60569424

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：大牟田公害関連慢性呼吸器疾患認定患者コホートデータを用いて、喘息児505名を解析し、男児と女児それぞれ6-11歳と12-17歳における特徴や肺機能を、喘息コントロール不良群と良好群と比較した。コントロール不良群では、男児女児ともに、小児期の肺機能（対標準1秒量）が有意に低かった。一方で肺機能の成長の傾きは両群で差を認めなかった。不良群では男児女児ともに、若年成人期（18-20歳）に閉塞性換気障害を有する割合が有意に高かった。今回小児期の喘息コントロール不良が低肺機能につながる事が明らかになり、小児の早期からの喘息管理の重要性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

海外での報告と同様に、小児期の喘息コントロール不良が小児期および若年成人期の低肺機能につながる事が、日本人の長期コホートデータにおいても確認できた。小児期の早期かつ持続的な喘息管理は、成人期に正常な肺機能を維持すること、さらには肺の成長障害に伴う慢性閉塞性肺疾患の発症割合を減少させることにつながると考えられる。小児期からの早期かつ持続的な喘息管理の重要性が示された。

研究成果の概要（英文）：We included 505 children with asthma from the Omuta City Air Pollution-Related Health Damage Cohort Program. The characteristics and lung function of girls and boys aged 6-11 years and 12-17 years were compared between poor and good asthma control groups. The mean percentage forced expiratory volume in 1 second predicted for girls and boys aged 6-11 years and 12-17 years in the poor control group was significantly lower than those of girls and boys aged 6-11 years and 12-17 years in the good control group. However, a linear regression model did not reveal between-group differences in the slopes of lung function growth for both sexes. Girls and boys in the poor control group had a significantly higher proportion of young adults with obstructive ventilatory patterns than girls and boys in the good control group. Our findings revealed that poor childhood asthma control led to lung function disorders, which suggest the importance of early asthma control in school children.

研究分野：閉塞性肺疾患

キーワード：小児喘息 肺の発育障害 低肺機能 喘息コントロール

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

海外では、両親の喫煙に伴う胎児期の子宮内喫煙や両親のアトピー素因は、乳幼児期の気管支喘息(以下、喘息)の発症や低身長新生児の誕生の危険因子であるとされる。乳幼児の喘息や新生児の低身長肺は成人に至るまでの肺の発育障害およびその後の慢性閉塞性肺疾患(以下、COPD)への伸展に関与するとの仮説が報告された。つまり、成人期の喫煙暴露以外に、肺の発育障害が COPD に進展するひとつの要因として報告された。

一方、日本における COPD の発症原因はほぼ喫煙暴露であると考えられていた。2004 年の NICE 研究による疫学調査では、非喫煙者の中に気流閉塞を有する、いわゆる COPD の病態に酷似する集団が人口の約 5.8%に存在するという衝撃的な報告がなされた。この割合は喫煙者における COPD の罹患人口にほぼ匹敵していた。つまり非喫煙 COPD の存在が明らかになったが、その原因は不明であった。

海外では、小児ぜんそくや肺の発育障害が非喫煙 COPD の危険因子として認知され始めたにもかかわらず、日本人における小児喘息や肺の発育障害と非喫煙 COPD 発症との関連は不明である。

2. 研究の目的

本研究の目的は、大牟田公害関連慢性呼吸器疾患認定患者コホートの長期観察データを用いて、乳幼児および小児・学童期の喘息コントロールレベルの差が成長とともに変化する肺機能の推移に及ぼす影響、および成人期の気流閉塞保有者の割合を検証することである。さらに小児期の気流閉塞が生命予後に影響を及ぼす因子になりうるのかを検証することである。

3. 研究の方法

大牟田公害関連慢性呼吸器疾患認定患者は、1974 年から 1988 年に 3,146 名(登録時年齢が 0 歳から 90 歳まで)が登録され、1 年に 1 度の診察および肺機能や胸部 X 線検査を含む諸検査を受け、死亡を含めた全てのデータが大牟田市に保管されている。認定される慢性呼吸器疾患は、慢性気管支炎、慢性肺気腫、喘息、および喘息様気管支炎である。また認定患者はその症状や検査所見に基づき、認定等級(重症度や治療の必要性)がなされている。

上記コホートデータから、認定された時の年齢が 0 歳から 19 歳までの喘息児(597 名/3,146 名)を抽出し、そのうち同意が得られて追跡可能であった 505 名(女児 197 名、男児 308 名)を解析した。性別、身長、体重、肺機能(1 秒量および努力性肺活量)を経時的に抜き出し、それぞれの因子の成人期までの年齢別推移を、喘息コントロールレベルで比較した。喘息コントロールレベルの違いが、成人期の気流閉塞、あるいは低 1 秒量や低努力性肺活量保有者率に關与しているかを検証した。

4. 研究成果

6 歳時の患者背景として、女児 197 名(コントロール不良群 81 名、良好群 116 名)、男児 308 名(不良群 133 名、良好群 175 名)であった。身長、体重、肺機能において、女児では群間差を認めなかったが、男児ではコントロール不良群で体重、BMI、対標準 1 秒量、1 秒率が有意に低かった。

6 - 17 歳の各年齢における肺機能の群間差を、喘息コントロール不良群と良好群で比較した(図 1)。日本人の子供の成長曲線に基づいて、第一次性徴の 6-11 歳と第二次性徴の 12-17 歳に分けた。女児においてはコントロール不良群で、6-11 歳ならびに 12-17 歳すべてで対標準 FVC (%FVC predicted)、対標準 1 秒量(%FEV1 predicted)、1 秒率(FEV1/FVC ratio)の平均値がいずれも有意に低かった。男児においては対標準 FVC に有意差を認めなかったが、対標準 1 秒量および 1 秒率がコントロール不良群で有意に低かった。

6 - 17 歳における肺機能の成長の傾きを、喘息コントロール不良群と良好群で比較した(図 2)。線形混合効果モデルを用いた。結果としては、女児と男児、6-11 歳と 12-17 歳のいずれにおいても、対標準肺活量、対標準 1 秒量、1 秒率のすべてで有意な群間差を認めなかった。

18 - 20 歳における換気障害パターンを、喘息コントロール不良群と良好群で比較した(図 3)。男女いずれにおいても、コントロール不良群では閉塞性換気障害および混合性換気障害の割合が有意に高かった。一方で拘束性換気障害の割合は差がなかった。このことは、学童期の喘息コントロール不良が肺機能の成長において、拘束性ではなく閉塞性換気障害に影響することを示唆している。

6歳における換気障害パターンを、喘息コントロール不良群と良好群で比較した(図4)。男児において、コントロール不良群で閉塞性換気障害の割合が有意に高かった。女児ではいずれの換気障害パターンにも差は認めなかった。男児では就学前の喘息コントロールレベルが影響している可能性がある。

これらの結果から、小児期の喘息コントロール不良は、男女ともに小児期の肺機能(対標準1秒量および1秒率)低値と関連し、若年成人期(18-20歳)の閉塞性および混合性換気障害すなわち気流閉塞と関連することが明らかとなった。小児期の早期かつ持続的な喘息管理を行うことが、成人期に正常な肺機能を維持すること、ひいては肺の成長障害に起因するCOPD患者の割合を減少させることにつながると考えられる。また男児においては就学前の喘息コントロールレベルがその後の若年成人期にかけての閉塞性換気障害につながっている可能性があり、未就学児における喘息の早期発見と介入が重要であると考えられた。

図1. 6 - 17歳における喘息コントロール不良群と良好群での肺機能

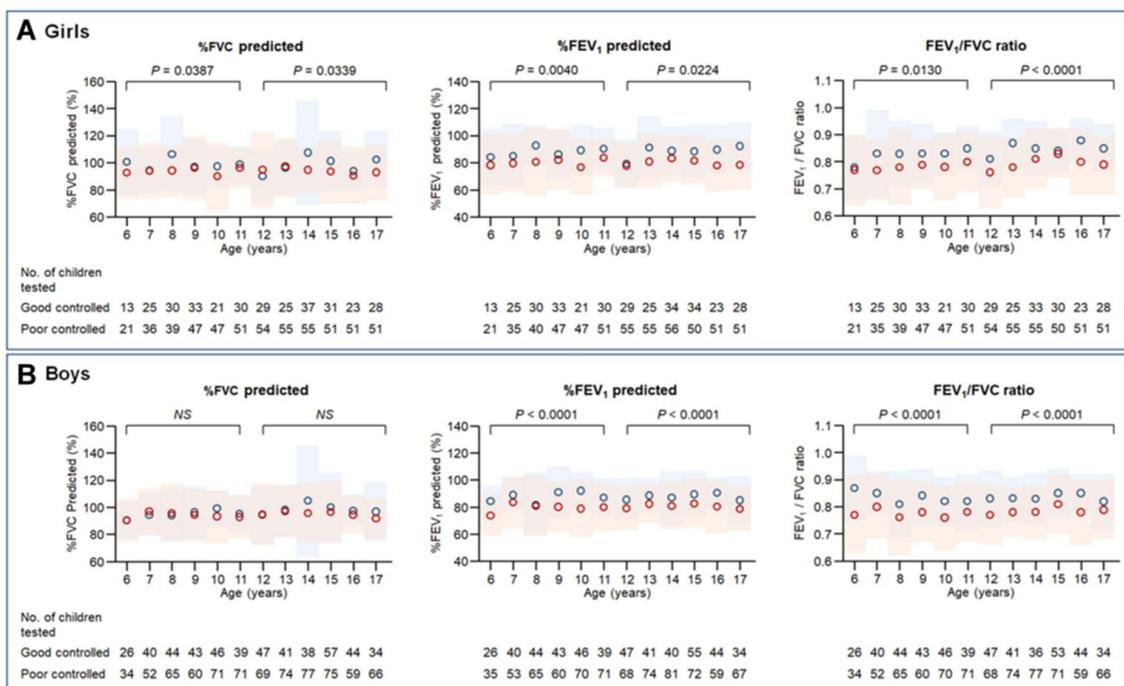


図2. 6 - 17歳における喘息コントロール不良群と良好群での肺機能成長の傾き

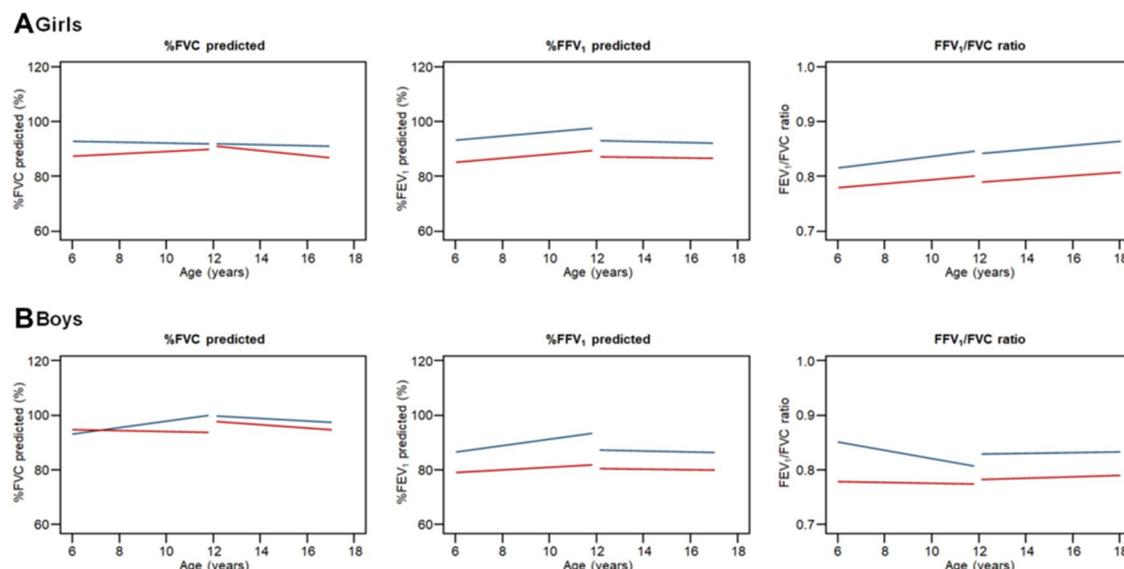


図3. 18 - 20歳における喘息コントロール不良群と良好群での換気障害パターン

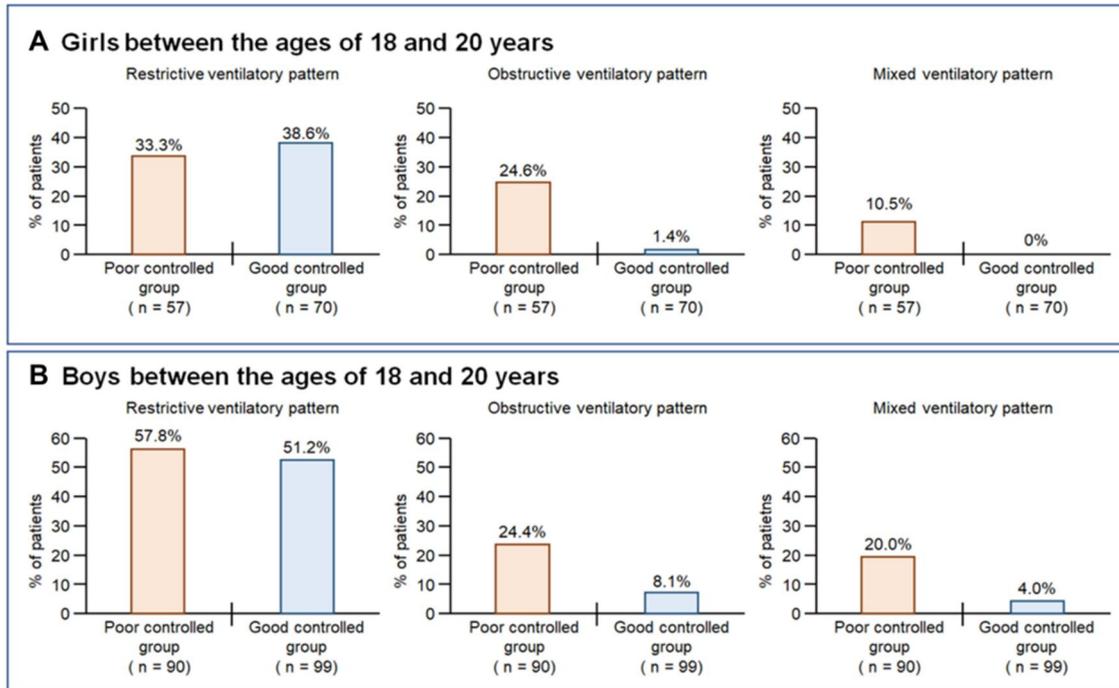
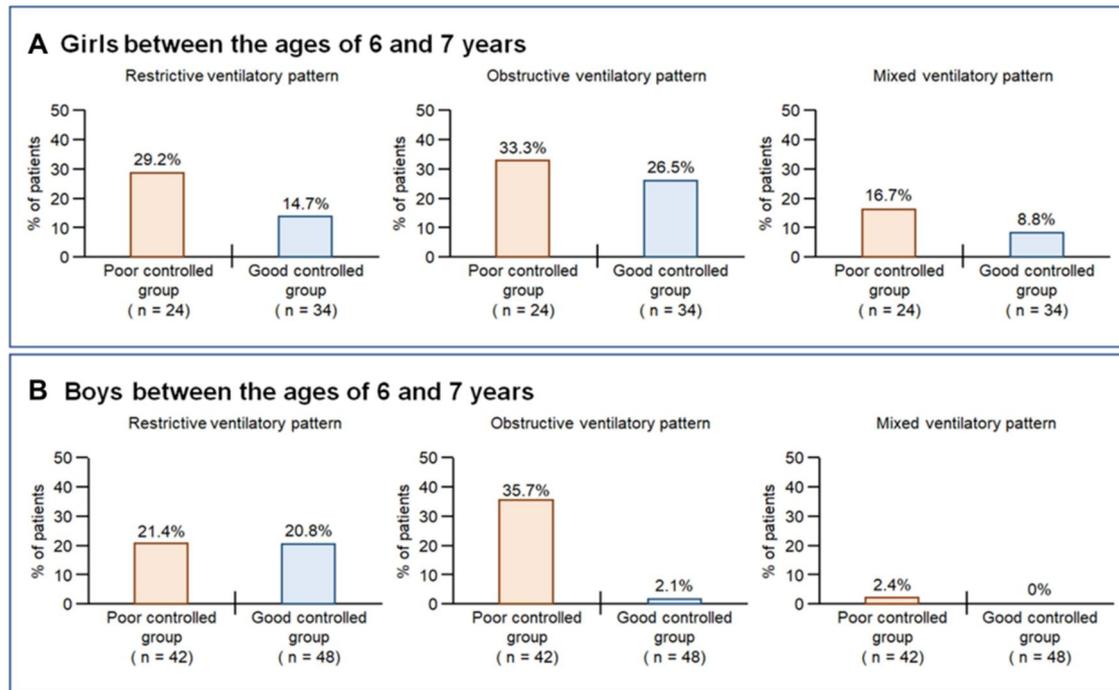


図 4 . 6 歳における喘息コントロール不良群と良好群での換気障害パターン



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Shingo Tsuneyoshi, Tomotaka Kawayama, Jun Sasaki, Takashi Kinoshita, Chiyo Yano, Yoshihisa Tokunaga, Masanobu Matsuoka, Haruki Imaoka, Kazuko Matsunaga, Kyoji Furukawa, Tomoaki Hoshino	4. 巻 15
2. 論文標題 Poor asthma control in school children may lead to lower lung function trajectory from childhood to early adulthood: A Japanese cohort study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Asthma and Allergy	6. 最初と最後の頁 885, 896
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2147/JAA.S366453. eCollection 2022.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 恒吉 信吾、木下 隆、矢野 稜、真玉 千葉、佐々木 潤、松岡 昌信、川山 智隆、星野 友昭
2. 発表標題 学童期の喘息のコントロール不良は小児期から成人期への肺機能低下を引き起こす可能性がある
3. 学会等名 第63回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Shingo Tsuneyoshi, Takashi Kinoshita, Ryo Yano, Chiyo Matama, Jun Sasaki, Masanobu Matsuoka, Tomotaka Kawayama, Tomoaki Hoshino
2. 発表標題 Poor asthma control in school children may lead to lower lung function trajectory from childhood to early adulthood: a Japanese cohort study
3. 学会等名 European Respiratory Society Congress 2023（国際学会）
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------