

平成30年6月25日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2017

課題番号：16K19182

研究課題名(和文) 胎児期および乳児期の抗菌薬曝露と小児喘息・アレルギー疾患発症に関する薬剤疫学研究

研究課題名(英文) Pharmacoepidemiological study of association between prenatal and postnatal exposure of antibiotics and allergic diseases in children

研究代表者

吉田 都美(Yoshida, Satomi)

京都大学・医学研究科・特定助教

研究者番号：30635066

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、胎児期および乳児期における抗菌薬曝露と小児喘息・アレルギー疾患発症との関連を明らかにすることであった。本研究では、株式会社日本医療データセンターのレセプトデータを用いて、後方視的コホート研究のデザインにより検討した。

結果から、胎児期の抗菌薬曝露は子の小児喘息発症にはほとんど関連が見られなかったものの、乳児期の抗菌薬の曝露は、弱い関連がみられた。しかし本研究では、抗菌薬の処方の詳細な状況は考慮できておらず、適応の交絡が除去できていない可能性がある。また、レセプトデータによる検討のため小児喘息の定義に一定の誤分類が生じている可能性もあり、今後のさらなる検討が必要と考えられた。

研究成果の概要(英文)：The purpose of our study was to evaluate the association between antibiotic exposure in early life and allergic diseases in childhood. We conducted a retrospective cohort study by using a large-scale claim database in Japan. Data were obtained from an administrative claims database maintained by the Japan Medical Data Center.

Our results showed that exposure to antibiotics during the first year of life was associated with development of childhood asthma. In contrast, we did not find enough evidence for an association between prenatal exposure and asthma development because of the weak relationship observed.

While, our analysis did not identifying the situation for which antibiotics had been prescribed. Children who are at a risk of asthma may likely be prescribed antibiotics, resulting in an indication bias between antibiotic use and asthma development and thus, further studies addressing indication bias of antibiotics are needed.

研究分野：薬剤疫学

キーワード：薬剤疫学 抗菌薬の使用実態 アレルギー疾患 公衆衛生学 胎児期曝露 出生コホート

1. 研究開始当初の背景

我が国の小児喘息の有症率は4%から10%程度と推定され、有症者は毎年増加する傾向にあり、発症の低年齢化も指摘されている(日本小児アレルギー学会, 2012)。世界的にも小児喘息の罹患者は増加しており、医療への疾病の負荷が大きいことも問題となっている。加えて、アトピー性皮膚炎などのアレルギー疾患も小児の患者数が多く、これら疾患群の発症に関連する因子を検討することは重要である。これまで、小児喘息発症に寄与する因子として、家族歴や性差などの個体因子、ダニや埃・大気汚染などの環境因子が指摘されてきたが、近年の欧米における検討で、胎児期や乳児期の抗菌薬曝露と小児喘息発症との関連が示唆されている。

小児への抗菌薬の使用については、米国FDAなどが慎重な姿勢を取っている一方で、我が国の小児領域では高い頻度で処方されているとの指摘がある(日本小児科学会雑誌.2010;1357-66.)。抗菌薬の過剰使用は多剤耐性菌・新型耐性菌の出現を引き起こすが、集団保育の拡充を背景として、我が国の乳幼児では特に耐性化が進んでいるとの指摘もあり、排泄物等を経由した環境への影響も懸念される。

これまでの検討では、抗菌薬曝露と小児喘息発症に関する報告(Pediatrics, 2009;100 3-10.)アトピー性皮膚炎発症や鼻炎発症(Int J Epidemiol. 2013;1087-99.)などが報告されてきた。さらに近年、母親の妊娠期の抗菌薬使用と子の小児喘息発症との関連も指摘されている(Lancet Respir Med 2014;6 31-7.)。一方、関連を否定する報告もみられ見解は一致しておらず、報告の多くは欧米諸国で行われた研究で占められている。欧米人とアジア人では遺伝的素因も異なることから、我が国での検証も必要であると考えられた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、胎児期および乳児期における抗菌薬曝露と小児喘息・アトピー性皮膚炎・アレルギー性鼻炎発症との関連の有無を大規模レセプトデータベースにより明らかにすることであった。

さらに、我が国の小児に対する抗菌薬の処方実態を把握する必要性を感じたため、同様のデータベースを用いて、未就学児に対する抗菌薬の処方傾向を検討した。

3. 研究の方法

本研究では、株式会社日本医療データセンター(Japan Medical Data Center: JMDC)のレセプトデータを用いて、検討をおこなっ

た。2005年1月から2014年9月までのレセプトデータおよび健康保険組合の保険資格情報と世帯情報に基づき、新規に健康保険に加入し6歳までの情報がある児および、児の誕生日以前の情報が10ヶ月以内に1度でもある母親の情報を使用し、解析した。

抗菌薬の処方実態に関する記述研究では、まず、外来受診に限定した抗菌薬処方に対し、処方されやすい抗菌薬の種類と、付与されている病名を特定し、全体的な傾向を記述した。さらに、Higashiら(Intern Med 2009;48(16):1369-75)の方法を参考として、急性上気道炎に対する抗菌薬の不適切使用が見られるのか検討を行った。

抗菌薬曝露と小児喘息発症に関する検討では、胎児期および乳児期における抗菌薬の曝露を薬剤情報から特定した。胎児期曝露については、母親の情報をを用いて特定し、乳児期曝露は1歳未満を対象期間として、抗菌薬の処方状況により特定した。

小児喘息の発症については、幼児期(2歳から6歳)の発症状況を薬剤・傷病情報より特定した。小児喘息の発症年齢を「3歳未満」と「3歳以上7歳未満」の2群で設定し検討した。統計解析においては、後ろ向きコホート研究のデザインにより、胎児期および乳児期における抗菌薬曝露と小児喘息発症との関連の有無について、Cox 回帰分析を用いて検討を行った。

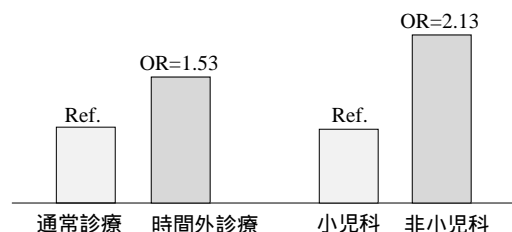
4. 研究成果

未就学児の抗菌薬の処方実態の記述

JMDC データベースより抽出され、本研究の解析対象となった児は155,556人であった。男児は80,264人(51.6%)、女児は75,292人(48.4%)であった。うち、103,299人(66.4%)の児について、抗菌薬処方歴が見られた。

解析の結果、児へ抗菌薬の外来処方の特徴として、第3世代セファロsporinやマクロライド系など広域抗菌薬の処方が多いこと、急性上気道感染症や急性気管支炎の病名の付与は10%程度付与されていることが明らかとなった。さらに、かぜ症候群と推測される急性上気道炎に対する抗菌薬の処方は、時間外受診で1.5倍程度、小児科以外の診療科で2倍多く見られることが明らかとなった。

【急性上気道炎に対する抗菌薬の処方傾向】



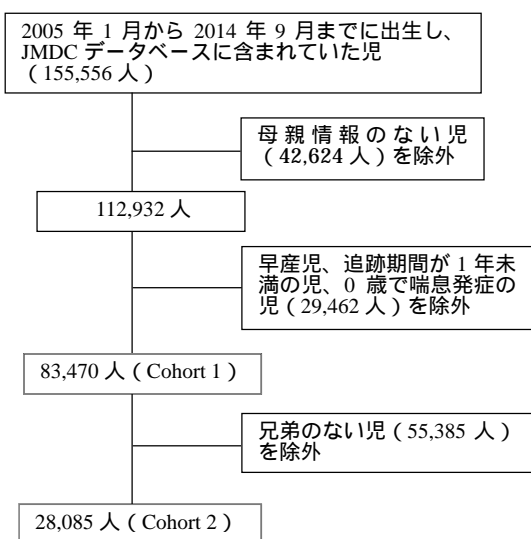
米国では、急性上気道感染症への抗菌薬の不適切処方が減少傾向にあると報告されている一方で、広域スペクトルの抗菌薬の処方が多いことも指摘されている (Am J Public Health 2003;93(11):1910-4.)。また、小児に対しては、小児科医はより適切な抗菌薬処方をする傾向があることも報告されている (Arch Pediatr Adolesc Med 2002;156:1114-9.)。一方、病状が急変しやすい小児においては肺炎や細菌感染による重症化を考慮し予防的に抗菌薬が投与されることも多い。今回の研究方法では、児の重症度や詳細な処方状況を考慮できておらず、今後さらなる検討が必要であると考えられた。

本研究の結果は、英国の医学雑誌 Journal of Public Health に投稿し、掲載された。

抗菌薬曝露と小児喘息発症に関する検討

解析対象となった児 155,556 人のうち、母親情報がない児、早産児、追跡期間が 1 年未満の児を除外し、83,470 人を第一次解析対象とした (Cohort 1)。さらに、レセプトデータでは家族歴や環境因子を特定することが難しいことから、D' Onofrio らの手法 (Am J Public Health 2013;103:S46-S55.) を参考に、兄弟をコントロール群として設定し擬似的に家族歴と環境因子を調整することとした。83,470 人のうち、データベース上に兄弟のいない児を除外した 28,085 人を兄弟コホートとして解析を行った (Cohort 2)。

【図：解析対象者の選定に関するフロー】



レセプトデータベースにおいて、薬剤処方および傷病情報に基づき小児喘息発症ありと特定された児は、Cohort 1 においては 3,633 人 (4.4%)、Cohort 2 においては 1,582 人 (5.6%) であった。結果として、胎児期および乳幼児期の抗菌薬曝露は子の小児喘息

発症に弱い関連が見られた。しかし、胎児期の抗菌薬の曝露は、3 歳以降の小児喘息発症との関連が消失すること、また 3 歳未満の関連の点推定値が 1.18 であり、関連があるとはいえない結果であった。

一方、乳児期の抗菌薬の曝露は、その後の小児喘息発症と関連がみられた。3 歳までの発症に関するハザード比は 2.43、3 歳以降の発症に関するハザード比は 1.23 であった。また、抗菌薬の種類別による検討から、特に 3 歳未満児の小児喘息発症について、マクロライド系抗菌薬使用との関連が見られた。

本研究の限界として、そもそも呼吸器疾患のある児に対して抗菌薬が処方されやすく、見かけ上の関連を検出している可能性がある。すなわち、抗菌薬の処方の詳細な状況を考慮していないため、適応の交絡を除去できていない可能性がある。また、レセプトデータを用いた小児喘息の定義には一定程度の誤分類が生じている可能性もあり、今後さらなる検討が必要と考えられた。

今回の解析では、当初予定していたアトピー性皮膚炎やアレルギー性鼻炎を考慮せず、小児喘息に限って報告を行った。今後、これら疾患を含めて解析を行うとともに、学童期までの児を含めて解析するなど、抗菌薬の影響が長期的なものであるかについても検討したいと考えている。

以上の結果は、ヨーロッパアレルギー学会誌 (Pediatric Allergy and Immunology) に投稿し、採択された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 5 件)

1. Satomi Yoshida, Kazuki Ide, Masato Takeuchi, Koji Kawakami. Prenatal and early-life antibiotic use and risk of childhood asthma: A retrospective cohort study. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2018 (in press).
2. 吉田都美. 周産期の環境と児の発達遅延との関連：大規模母子保健情報による検討. *発達研究* 2018; Vol 32: 119-122.
3. Satomi Yoshida, Masato Takeuchi, Koji Kawakami. Prescription of antibiotics to pre-school children from 2005 to 2014 in Japan: a retrospective claims database study. *Journal of Public Health*. 2017; 27: 1-7.

4. 吉田都美. 周産期の環境と児の発達遅延との関連：大規模母子保健情報による検討（中間報告）. 発達研究 2017; Vol 31: 213-216.
5. 吉田都美. 乳児期の抗菌薬曝露と小児喘息発症との関連. アレルギーの臨床 2016; Vol.36(7): 61-64.

〔学会発表〕(計 1 件)

1. Satomi Yoshida, Masato Takeuchi, Kahori Seto, Koji Kawakami. Fetal and infant exposure to antibiotics and risk of asthma development in childhood. 5th Conference on Prenatal Programming and Toxicity (pptoxV). November 2016; Fukuoka, Japan.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等 なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

吉田 都美 (YOSHIDA, Satomi)
京都大学医学研究科・特定助教
研究者番号：30635066