低出生体重児であることが気管支喘息に及ぼす影響についての検討 The influence of low birth weight on childhood asthma

吉田 之範¹⁾, 井上 壽茂²⁾, 亀田 誠¹⁾
西川 嘉英¹⁾, 高松 勇¹⁾, 土居 悟¹⁾

(¹⁾ 大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター小児科)

(²⁾ 住友病院小児科)

要旨：我々は低出生体重児であることが気管支喘息に与える影響について症例対照研究により検討した。当院小児科に通院中の8歳以上の喘息患者で出生体重1500g以上2500g未満の低出生体重児15名を症例群とした。各症例に対し1)当科初診時年齢, 2)生年月日がほぼ合致し, 3)8歳時に喘息で当科通院していた, 4)出生体重2500g以上の児を合致順に2名ずつ抽出し, この30名を対照群とした。両群を比較した結果, 初診時の喘息重症度に差はなかったが, 8歳時の喘息重症度は症例群で有意に高かった ($p < 0.01$)。また, 吸入ステロイド薬の使用頻度 (症例群 8名/15名, 対照群 4名/30名: $p < 0.01$) においても症例群で有意に高かった。このことから低出生体重児であることが喘息重症化に直接関わっている可能性が示唆された。

The influence of low birth weight on childhood asthma.

Yukinori Yoshida¹⁾, Toshishige Inoue²⁾, Makoto Kameda¹⁾,
Yoshihide Nishikawa¹⁾, Isamu Takamatsu¹⁾, and Satoru Doi¹⁾

¹⁾ Department of Pediatrics, Osaka Prefectural Medical Center for Respiratory and Allergic diseases.

²⁾ Department of Pediatrics, Sumitomo Hospital

Summary: We have investigated whether low birth weight (LBW) influenced the severity of bronchial asthma (BA) by a retrospective case control study. We chose 15 LBW children ($1500 \leq \text{birth weight} < 2500\text{g}$) with BA visiting our hospital as the case group, and chose 2 BA children to each case as the control group (total 30 children) on the basis of following criteria: 1) the same age at the first visit to our hospital and 2) birthday was almost same, 3) he/she attended our hospital at 8 years old, 4) birth weight was more than 2500g. There were no significant differences in the asthma severity at the first visit between the case group and the control group, but the symptoms at the age of 8 were significantly more severe in the LBW group than in the control group ($p < 0.01$). Inhaled corticosteroid was used in 8 out of 15 patients in the LBW group, although 4 out of 30 in the control group ($p < 0.01$).

These results suggest that LBW is a risk factor for the severity of BA.

Key word : 気管支喘息, 低出生体重児, 吸入ステロイド薬

はじめに

気管支喘息（以下、喘息）の発症、増悪には遺伝的要因、環境的要因が複雑に関与している¹⁾。環境的要因は低出生体重児の出生率にも関連する^{2) 3)}。近年、新生児医療の進歩にともない低出生体重児の救命率は改善している。救命された低出生体重児が後に呼吸器症状を訴える頻度が高いという報告があるが^{4) 5)}、その長期的予後についての十分な検討はなされていない⁶⁾。

今回我々は、低出生体重児であることが喘息に及ぼす影響について検討した。

対 象

当院に定期通院中で8歳以上の喘息患者のうち、当科初診時年齢が7歳以下で、出生体重が1500 g以上2500 g未満であった児15名を抽出し症例群とした。また各症例毎に1) 当科初診時年齢、2) 生年月日がほぼ合致し、3) 8歳時に喘息で当科に定期通院していた、4) 出生体重2500 g以上の児を合致順に2名ずつ抽出し、この30名を対照群とした。症例群、対照群ともに出生時に人工呼吸管理を必要とした者はいなかった。

方 法

個々の症例において1) 喘息発症年齢、2) 初診時喘息重症度、3) アレルギー家族歴、4) 両親の喫煙、5) 8歳時の血液検査所見、6) 8歳時の呼吸機能検査、7) 8歳時の喘息重症度と吸入ステロイド薬使用の有無を診療録より調査し2群間で症例対照研究を行った。

喘息の診断、重症度の判定は小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2002⁷⁾に基づいて行った。喘息発症年齢は初回の喘息発作のあった年齢とした。また出生体重、在胎週数は母子手帳などを参照した当科初診時の問診によるものとした。呼吸機能は外来受診時にミナトオートスパイロAS-7を用いて測定し、各指標は西間の予測式を用いた予測値に対する百分率で表した。総IgEと特異IgE抗体（ハウスダスト、コナヒョウヒダニ、ヤケヒョウダニ、ソバ、カビマルチ、イネ科マルチ、雑草マルチ、動物マルチ、食物マルチ）はファルマシアCAP

RAST法により測定し、スコア2以上を陽性とした。

統計学的検討は χ^2 検定またはFisher直接確率法、Mann-WhitneyのU検定を行い $P < 0.05$ を有意差ありとした。

結 果

1) 症例群と対照群の家族背景（表1）

父、母、祖父母の喘息ならびにそれ以外のアレルギー疾患（アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、アレルギー性結膜炎）の家族歴は2群間で有意差がなかった。父母の喫煙率にも差を認めなかった。

2) 症例群と対照群の患者背景（表2）

当科初診時年齢に差はなかった。喘息発症年齢は症例群が 1.7 ± 1.5 歳、対照群が 2.6 ± 1.9 歳と症例群で低い傾向があった（ $P < 0.1$ ）。初診時喘息重症度は臨床症状に基づく発作型分類ならびに治療内容から判定⁷⁾し、差を認めなかった。出生体重は症例群 2138.3 ± 223.7 g、対照群は 3097.3 ± 397.7 g、在胎週数は症例群 36.3 ± 2.6 週、対照群 38.9 ± 1.1 週と2群間で有意差（ $P < 0.01$ ）が見られた。

3) 8歳時の検査所見（表3）

血液検査では白血球数、好酸球数、総IgE値、CAP RAST陽性率は2群間で差はなかった。呼吸機能検査では努力性肺活量（%FVC）、1秒量（%FEV_{1.0}）、% $\dot{V}_{50}$ 、ピークフロー（%PF）のいずれも2群間に有意差はなかった。

4) 8歳時の喘息重症度と吸入ステロイド薬使用人数（表4）

臨床症状と治療内容から判定した8歳時の喘息重症度は、症例群が有意に高かった。8歳時での吸入ステロイド薬使用人数は症例群で8名（53.3%）、対照群で4名（13.3%）と、症例群で有意に高率であった（ $P < 0.01$ ）。

5) 吸入ステロイド薬使用例における導入時の予防薬、喘息重症度、吸入ステロイド開始年齢、開始量（表5）

吸入ステロイド使用例における吸入ステロイド導入時点での予防薬はDSCG（disodium cromoglycate）吸入液+ β_2 交感神経刺激吸入薬混合液の定期吸入（DSCG+ β_2 定期吸入）とテオフィリンRTC療法の併用が9名、

表 1 症例群と対照群の家族背景

		症例群(n=15)	対照群(n=30)	検定
BA 家族歴有	父	4(26.7%)	4(13.3%)	N.S.
	母	2(13.3%)	3(10.0%)	N.S.
	祖父母	3(20.0%)	4(13.3%)	N.S.
AD,AR,U,AC 家族歴有	父	5(33.3%)	5(16.7%)	N.S.
	母	5(33.3%)	10(33.3%)	N.S.
	祖父母	4(26.7%)	4(13.3%)	N.S.
父母の喫煙歴有	父	12(80.0%)	18(60.0%)	N.S.
	母	2(13.3%)	6(20.0%)	N.S.

BA:気管支喘息 AD:アトピー性皮膚炎 AR:アレルギー性鼻炎 U:蕁麻疹
AC:アレルギー性結膜炎 N.S.:有意差なし

表 2 症例群と対照群の患者背景

		症例群(n=15)	対照群(n=30)	検定
初診時年齢(歳)		5.3±1.3	5.0±1.6	N.S.
喘息発症年齢(歳)		1.7±1.5	2.6±1.9	P<0.1
初診時 喘息重症度	間欠型又は軽症持続型(名)	5	17	N.S.
	中等症持続型(名)	9	10	
	重症持続型(名)	1	3	
出生体重(g)		2138.3±223.7	3097.3±397.7	P<0.01
在胎週数(週)		36.3±2.6	38.9±1.1	P<0.01
SFD(名)		7	0	
AFD(名)		8	30	

初診時喘息重症度:小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2002 の
臨床症状に基づく発作型分類ならびに治療内容から判定
SFD:Small for date AFD:Appropriate for date N.S.:有意差なし

DSCG 吸入又はテオフィリン RTC 療法の使用が 3 名であった。治療内容と臨床症状を考慮した喘息重症度は中等症持続型が 1 名、重症持続型が 11 名であった。吸入ステロイド開始年齢は 5 歳 2 名、6 歳 6 名、7 歳 3 名、8 歳 1 名であった。吸入ステロイド薬の開始量は 400 μ g/日 7 名、600 μ g/日 1 名、800 μ g/日以上 4 名であった。

考 察

喘息の発症、増悪には遺伝的要因、環境的要因が複雑に関与すると考えられる。母親の喫煙や喘息合併は喘息の発症・増悪因子である¹⁾⁸⁾とともに、低出生体重児の出生率を増加させる

ことが示されている²⁾³⁾。しかし低出生体重であることが直接喘息の発症・増悪にどの程度関与しているかを明確に示す報告はない。

今回我々は、通常疫学調査で用いられる⁹⁾症例対照研究により低出生体重であることが喘息に及ぼす影響について検討した。症例群と対照群との間でアレルギー家族歴、両親の喫煙率に差はなく、本人の総 IgE 値、特異 IgE 抗体陽性率にも差はなかった。気管内挿管や人工呼吸などを必要とする重篤な呼吸障害を有した例はなく、両群間の背景因子としては出生体重と在胎週数以外に明らかな差がなかった。このような 2 群をほぼ同じ期間経過観察し、症状に応じた治療を行っているにも関わらず、8 歳時での

表 3 8 歳時の検査所見

		症例群(n=15)	対照群(n=30)	検定
血液検査	白血球数(mm ³)	7820.0±1813.5	7276.7±1549.1	N.S.
	好酸球数(mm ³)	9.0±6.9	8.3±4.3	N.S.
	Log IgE	2.7±0.5	2.7±0.5	N.S.
	CAP RAST 陽性者(名)	13(86.7%)	27(90.0%)	N.S.
呼吸機能検査	%FVC	105.5±15.1	100.0±9.4	N.S.
	%FEV _{1.0}	101.6±25.5	96.5±9.5	N.S.
	%V ₅₀	78.4±34.4	78.9±17.0	N.S.
	%PF	124.1±30.5	118.9±18.1	N.S.

CAP RAST 陽性：ハウスダスト、コナヒョウヒダニ、ヤケヒョウヒダニ、ソバ、カビマルチ、イネ科マルチ、雑草マルチ、動物マルチ、食物マルチのいずれかの特異 IgE 抗体が陽性
N.S.:有意差なし

表 4 8 歳時の喘息重症度と吸入ステロイド薬使用人数

		症例群(n=15)	対照群(n=30)	検定
喘息重症度	間欠型又は軽症持続型(名)	5	24	P<0.01
	中等症持続型(名)	2	2	
	重症持続型(名)	8	4	
吸入ステロイド使用人数		8(53.3%)	4(13.3%)	P<0.01

喘息重症度：小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2002 の臨床症状に基づく発作型分類ならびに治療内容から判定

喘息重症度は症例群で対照群に比しより高かった。呼吸機能は 2 群間で差を認めなかったがこれは管理目標のひとつとして呼吸機能の正常化を目指した治療を行い、吸入ステロイド薬の使用頻度が高かったためと思われる。この結果は低出生体重であることが直接喘息の重症化に関与している可能性を示唆している。

出生体重には在胎週数が関与する。Kelly らは子宮内発育不全であることよりも早期産であることが喘息発症の危険因子のひとつである¹⁰⁾と報告している。我々も在胎週数と出生体重による検討を行ったが症例数が少なく結論は得られなかった。

低出生体重の児でなぜ喘息が重症化しやすいのかは今回の検討からだけでは明らかでなく、前方視的に気道過敏症なども含めた検討を行う必要がある。

近年、喘息診療においては抗炎症薬による early intervention の有用性が成人領域で示さ

れている。しかし、小児においては検討すべき課題が多い⁷⁾。井上は対象患者をいかに選択し、気道炎症や不可逆性気道病変の程度を客観的に評価しながら、適切な予防的薬物治療を継続するかが問題である¹¹⁾と指摘している。今回の結果は、抗炎症薬による early intervention の患者選択のひとつの指標に繋がる可能性があると思われる。新生児医療の進歩に伴い低出生体重であった児の救命率が良くなり、喘息診療において低出生体重であった児を診療する機会が増えることが予想される。診療の際に、このような児は喘息が重症化する可能性が高いことを認識し、抗炎症薬による early intervention も念頭におく必要があると考える。

文献

- 1) Schwartz J, Gold D, Dockery DW, et al. Predictors of asthma and persistent wheeze in a national sample of children in

表5 吸入ステロイド使用例における導入時の
予防薬, 喘息重症度吸入ステロイド開始
年齢, 使用量

予防薬	1.DSCG+ β_2 定期吸入と テオフィリン RTC 療法 の併用	9 名 (2)
	2.DSCG 吸入、又は テオフィリン RTC 療法	3 名 (2)
喘息重症度	中等症持続型	1 名 (1)
	重症持続型	11 名 (3)
開始年齢	5 歳	2 名 (1)
	6 歳	6 名 (2)
	7 歳	3 名 (1)
	8 歳	1 名 (0)
使用量	400 μ g/日	7 名 (3)
	600 μ g/日	1 名 (0)
	800 μ g/日以上	4 名 (1)

喘息重症度:小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2002 の
臨床症状に基づく発作型分類ならびに治療内容から判定
()内は対照群の人数を示す。

- the United States. Am Rev Respir Dis.142: 555-562, 1990.
- 2) Kelly YJ, Brabin BJ, Milligan P, et al. Maternal asthma, premature birth, and the risk of respiratory morbidity in school-children in Merseyside. Thorax. 50: 525-530, 1995.
 - 3) Windham GC, Hopkins B, Fenster L, et al. Prenatal active or passive tobacco smoke exposure and the risk of preterm delivery or low birth weight. Epidemiology. 11: 427-433, 2000.
 - 4) McLeod A, Ross P, Mitchell S, et al : Respiratory health in a total very low birth weight cohort and their classroom controls. Arch Dis Child. 74: 188-194, 1996.
 - 5) Chan KN, Elliman A, Bryan E, et al : Respiratory symptoms in children of low birth weight. Arch Dis Child. 64: 1294-1304, 1989.
 - 6) Seidman DS, Laor A, Gale R, et al : Is low birth weight a risk factor for asthma during adolescence? Arch Dis Child. 66: 584-587, 1991.
 - 7) 日本小児アレルギー学会. 小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2002. 第1版. 東京:協和企画
 - 8) Darlow BA, Horwood LJ, Mogridge N. Very low birth weight and asthma by age seven years in a national cohort. Pediatr Pulmonol. 30: 291-296, 2000.
 - 9) 柴田義貞, 王城英彦:疫学・臨床医学のための患者対照研究 監訳 重松逸造, 第一版, ソフトサイエンス社, 東京, 1985.
 - 10) Kelly YJ, Brabin BJ, Miligan P, et al : Maternal asthma premature birth, and the risk of respiratory morbidity in school-children in Merseyside. Thorax. 50: 525-530, 1995.
 - 11) 井上壽茂. 小児気管支喘息に対する抗炎症薬による Early Intervention. アレルギー・免疫. 6: 28-33, 1999.