

【総 説】

小児気管支喘息の一次予防（発症予防）

いずみ のぶ お
泉 信 夫キーワード：小児気管支喘息，一次予防，環境整備，
ハイリスク児，コホート研究

要 旨

ここ数十年の喘息の急増は環境要因の変化による。だが、どのような環境対策が喘息を減らすか明らかでない。世界の7つの一次予防の研究を整理した。就学期まで経過をみたのはまだ2研究（CCAPPと「ワイト島」，表を参照）であり，両者とも多面的対策が乳児期に（前者は妊娠中から）施行され，有効または有効の傾向が示された。吸入抗原と母乳・離乳食の両対策の併行と，妊娠中よりの対策開始が良いかもしれない。妊娠してからの禁煙は難しい。対策中の定期的な家庭訪問が望まれる。年少児の吸入抗原対策は感作の有無に関わらず効力がある可能性があり，肺機能への好影響が注目される。

はじめに

気管支喘息（以下，喘息）は，ここ数十年，著しく増加した。喘息は遺伝因子と環境因子との相互作用より発症するが，遺伝因子に急激な変化は有り得ず，その増加は後者の変化によるとされる。

近年，喘息の薬物治療の進歩は目覚ましい。これの喘息症状の発症早期の使用による進展阻止（早期介入，二次予防）も大いに期待され，吸入ステロイド剤についてはいくつか異なるアプローチがなされた。しかし，投与中の症状緩和には有効で

あるが，その後の疾患の進展阻止には無効と報告された^{1,2,3)}。

他方，喘息の重症患者は，非発作時の肺機能は不良であり，長期罹病に起因する気道壁のリモデリングにより説明されることが多い。しかし，近年，出生児コホート研究から乳幼児に wheeze を認め，就学期にも症状のある児は，就学期には肺機能は低下を示し，この低下は思春期まで引き継がれることが報告された^{4,5)}。肺機能低下は乳幼児期に進行すると考えられるが⁴⁾，新生児期に既に存在するかもしれない^{5,6)}。さらに，地域小児の肺機能の長期フォローから，10歳頃の喘息小児の低肺機能は20歳代⁷⁾，40歳代⁸⁾までトラッキング（跡継ぎ）されることも報告されている。

ますます，喘息の発症阻止（一次予防）が重要

Nobuo IZUMI

出雲市立総合医療センター小児科

連絡先：〒691-0003 出雲市灘分町613

と認識されるが、これは環境整備により成され得る。世界の一次予防の研究（まだ、観察期間が短く準備的なものである）を概観、整理し、問題点を探ってみたい。

I. 喘息の一次予防のトライアル

1. 世界の研究

筆者が把握した世界における調査研究を表1、2に整理した。家塵ダニ（house dust mite 以下、HDM）対策を主眼とした研究と、さらに食物・ペット抗原対策、母親の妊娠中の喫煙や出生後の受動喫煙対策を含めた多面的な取り組みに分けた。

年少児の wheeze は就学期には消失する場合も多く（一過性早期型）⁴⁾、喘息発症の判定を確かにするには、就学期以降まで追跡が必要と考えられる。これまで、そのような追跡がなされた研究は英国の「ワイト島」（表1、以下同様）とカナダの CCAPP の2つのみである。

MAAS, CCAPP, REVASC の3研究は妊娠中より両親の寝具対策が開始されている。また、「ワイト島」とCCAPPの2研究は対策の徹底は「ウインドウ期間」としてそれぞれ生後9ヶ月と12ヶ月まで行われている。

2. ハイリスク児

研究対象は表記のように細部は異なるが、親・兄弟に喘息あるいはアレルギー疾患がある児である。該当する対象数の全出生児数に対する割合は PIAMA, MAAS, SPACE の3研究で記載があり、それぞれ29%, 34%, 14%とかなり大きい。いずれも介入群と対照群に分け比較してある。対照群にも家庭医による一般的アドバイスは行われている。

表1 家塵ダニ（HDM）対策を主とする喘息の一次予防の出生児コホート研究

研究名	国 最終報告年	対象 対策の期間	最終年齢・ 対象数	HDM 対策 その他
PIAMA ⁹⁾ (1)	オランダ 2006年	母にアレルギー疾患 出産後～	4歳 1029名	寝具カバーのみ
NAC MAAS ¹⁰⁾ (2)	英国 2004年	両親ともアレルギー疾患 妊娠中期～	3歳 239名	厳格 ペットの飼育
CAPS ¹¹⁾ (3)	オーストラリア 2004年	親、兄弟に喘息 出産直前～	3歳 526名	厳格 ω 脂肪酸補充 (約半数)、猫の飼育。

厳格: カバー、カーペット、殺ダニ剤、高性能フィルター掃除機など。本文参照。

(1) the Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy study

(2) the National Asthma Campaign Manchester Asthma and Allergy Study

(3) the Childhood Asthma Prevention Study

表2 多目的対策による喘息の一次予防の出生児コホート研究

研究名	国 最終報告年	ハイリスクの定義 対策期間	最終年齢・ 対象数	対策
「ワイト島」 ¹²⁾	英国 2003年	家族歴 (1) 出産直前～9ヶ月	8歳 120名	HDM 母乳・離乳
CCAPP ¹³⁾ (2)	カナダ 2005年	家族歴 (1) 第三半期～12ヶ月	7歳 380名	HDM、母乳・離乳、 タバコ、ペット、入園
SPACE ¹⁴⁾ (3)	ヨーロッパ 2004年	家族歴 (1) 出生後～	2歳 563名	HDM、母乳・離乳、 タバコ、ペット
PREVASC ¹⁵⁾ (4)	オランダ 2005年	親、兄弟に喘息 出生3～5ヶ月前～	2歳 443名	HDM、母乳・離乳、 タバコ、ペット

(1) 親、兄弟について: ワイト島; アレルギー疾患が2名、または、1名かつ臍帯血 IgE > 0.5KU/l。CCAPP; 喘息がある、または2名以上のアレルギー疾患。SPACE; アレルギー疾患がある、かつ片親は吸入抗原に感作。

(2) the Canadian Childhood Asthma Primary Prevention study

(3) the Study of Prevention of Allergy in Children in Europe

(4) the PREvention of Asthma in Children study

もし対策が有効となれば、保健師の訪問指導による徹底なども考え得る。その場合の実施可能性も考慮する必要がある。また、例えば HDM 抗原不透過性寝具カバーが有効なら、全乳幼児用の製品規格をそのようにする（両親のカバーも推奨する）ことも考え得る。

なお、米国の喘息の環境整備の研究に、低所得者層の児を対象にしたものがある。この要件も行政的対応を行う上で意義がある。

3. カナダの研究における対策

どの対策も各研究は大筋では同じだが細部は若干の差異がある。代表として CCAPP の対策を、

他にも触れつつ紹介しておく。介入群は看護師が定期的に家庭訪問し対策の徹底に努めてある。

(1) HDM

児および両親 (妊娠第三半期より) の寝具に蒸気不透過性 (以降の研究では HDM 抗原不透過性) のカバーで包む。毎週、寝具を熱水 (55°C以上) で洗う。安息香酸ベンジル (殺ダニ剤) を4ヶ月毎に寝室のカーペット, よく使う部屋の装飾家具に施す。

他の研究では、カーペットの除去, ビニールの床にする, おもちゃやカーテンの熱水での定期的洗浄, 高密度フィルターの掃除機, 毎日の換気も適宜, 組み合わせられている。

(2) ペット

猫と犬を家庭で飼育しない。不可能の場合は屋外で飼育するか最低限, 寝室には入らないようにする。ペットの飼育のない家庭の児を対象にした研究もある¹⁰⁾。

(3) 受動喫煙

CCAPP では出生時に母親の8%, 父親の17%が喫煙者である。家族の喫煙者の禁煙は, いずれの研究もうまくいっていない。なお, 児の肺機能への影響は, 妊娠中の喫煙がより大きいようである。

(4) 母乳・離乳食

生後4ヶ月まで専ら母乳とし, 不可能の場合は加水分解乳とする。その後も誕生日までできるだけ同様にする。離乳食開始は6ヶ月以降にする (4ヶ月の時点で離乳食を与えていたのは, 介入群20%に対して対照群50%¹³⁾)。SPACE では牛乳そのもの, 鶏卵, 魚は誕生日まで離乳食として与えないとしてある。「ワイト島」の研究はより厳格で, 授乳中の母親と児は出生より9ヶ月間, 鶏卵, 小麦, ナッツ, 魚, 大豆, 牛乳製品を除去し

である。

なお, 母親が喘息 (かつ児がアトピー) の場合, 母乳栄養は児の喘息のリスクを高める可能性がある。だが, これを指摘する研究者も母乳栄養の推奨を否定してはいない。

(5) 保育所入所

CCAPP 研究のみが誕生日まで入所を控えている (入所者は介入群4%, 対照群10%)。

この問題はいわゆる「衛生仮説」の一翼を成し, 早期入所は当座の wheeze の頻度は高めるが, 結局は逆に喘息を予防するかもしれない。

II. 喘息の一次予防研究の結果

1. 研究結果

研究の結果を表3, 4にポイントのみ整理した。就学期まで追跡した研究は2件のみであり, 本当の効果判定は今後の報告を待ちたい。また,

表3 家塵ダニ (HDM) 対策を主とする一次予防研究の成績

研究名	ダニ抗原量(1)	ダニに対する感作(ブリック)	対策群 : 対照群	
			最近の wheeze	現在の湿疹
PIAMA ⁹⁾	効果なし	16% : 15%	13% : 14%	25% : 28%
MAAS ¹⁰⁾	減少 ※	20% : 12%(2)	16% : 21%	21% : 29%
CAPS ¹¹⁾	1/3に減少 ※	18% : 26%※	23% : 24%(3)	34% : 25%

※ 有意差あり
 (1)PIAMA; 4歳時の児の寝具面。MAAS; 出生時より, 室内各所の8回の検体の総合判定, 4000ng : 9600ng。CAPS;
 (2)ヤケダニ特異 IgE 抗体は23% : 8%で有意差あり。
 (3)6週間程度の間隔で1~2回の wheeze がそれ以上の場合。

表4 多面的対策による喘息の一次予防研究の成績

研究名	ダニ抗原量	感作(ブリック)抗原あり	対策群 : 対照群	
			最近の wheeze・喘息の診断	現在の湿疹 or アトピー性皮膚炎
「ワイト島」 ¹²⁾	生後9ヶ月に1/5 ※	20%:47% ※ ダニ11%:31%	14%:27% 10%:16%	
CCAPP ¹³⁾	生後12ヶ月、24ヶ月に減少 ※	49%:42%	17%:29% ※ 13%:25% ※	12%:14%
SPACE ¹⁴⁾		ダニに対して6.1%:8.4%	反復性 wheeze 11%:11%	19%:21%
PREVASC ¹⁵⁾	1年後 170→20ng・m ⁻² ※	ダニに対して6.6%:5.3%	8%:15% ※ (1)	27%:23%

※ 有意差あり
 (1)男児は約13%:18%で同等、女児のみ約3%:10%で有意差あり。また、ダニ抗原量が中央値以下の群のオッズ比は0.30で有意に小さい。

方法は同一でなく、一つの俎上に載せることには無理がある。しかし、環境対策は文化の差異にも関わり、統一した研究は不可能であり、その意義も希薄であろう。可能な範囲で総合的に判断してみたい。

2. 抗原に対する感作

この判定は比較的 low年齢でも可能であろう。HDM または全検査実施項目に対する有効性がみられたのは CAPS と「ワイト島」のみである。「ワイト島」での有効性は食物の厳格な対策による効果も否定はできないが、この研究の対象数の少ない点は大きな弱点である。

MAAS では対策群で感作率が高い傾向がある。暴露は「比較的多い抗原に持続的」より「微量の抗原に間歇的」の方が感作を引き起こしやすいという考えと附合するかもしれない。

3. 喘息症状・診断

長期追跡した CCAPP で有効性が示され、「ワイト島」でも有効な傾向が示されている。

2歳時点の報告である PREVASC でも2年間全体での有症率には差がないが、最後の1ヶ月間の症状は有意差がある。経過を経て効果が現れることを示唆するかもしれない。また、この研究では wheeze が減少したのは女児のみであり、性差に留意すべきとの指摘がある。

現時点で有効と判定されているのは、多面的対策が妊娠中より講じられた研究である点に注目し、今後の報告を待ちたい。喫煙者の禁煙は成功しておらず、HDM 対策と母乳・離乳食対策の両

者の施行が良いのかもしれない。

4. 湿疹、アトピー性皮膚炎

「ワイト島」を除き皮膚症状にも言及してあるが、有効性を認めた報告はない。

Ⅲ. 一次予防対策の肺機能への影響

喘息患児の重症度に大きく関わる低肺機能の骨格はおそらく乳幼児期の内に形成される。

MAAS において、HDM 対策を行った一部の対象で3歳時に特異気道抵抗が測定されている。対策群(68名)は対照群(59名)に比べ明らかに良好であった¹⁰⁾。これは HDM に感作を受けていない対象のみで比較しても、wheeze を経験したことのない児のみで比較した場合にも観察されている。

HDM の対策は「感作を減らす」「感作後の発症を阻止あるいは遅らせる」という効果を期待したと思われるが、近年、HDM 抗原の、アレルギーの機序とは異なる気道への影響が報告されている。稿を改め検討してみたい。

これに関連し、ドイツの多施設出生児コホート研究(MAS; the Multicentre Allergy Study)は、7歳の肺機能を測定し、通年性抗原(HDM, 猫, 犬)に3歳未満に感作されかつ高レベルの抗原に暴露された児では、同じく3歳未満の感作でも、低レベルの抗原暴露の児に比べ、肺機能は明らかに低下していることを報告している¹⁶⁾。

両者の研究より、年少児(妊娠中も含まれるかもしれない)の環境整備は肺機能の発達に影響を及ぼすことが示唆され興味深い。

文 献

- 1) Guilbert TW et al, Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma.: *N Engl J Med*, 354: 1985-1997, 2006
- 2) Bisgaard H et al, Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing.: *N Engl J Med*, 354: 1998-2005, 2006
- 3) Murray CS et al, Secondary prevention of asthma by the use of Inhaled Fluticasone propionate in Wheezy INfants (IFWIN): Double-blind, randomised, controlled study.: *Lancet*, 368: 754-762, 2006
- 4) Morgan WJ et al, Outcome of asthma and wheezing in the first 6 years of life. Follow-up through adolescence.: *Am J Respir Crit Care Med*, 172: 1253-1258, 2005
- 5) Turner SW et al, The relationship between infant airway function, childhood airway responsiveness, and asthma.: *Am J Respir Crit Care Med*, 169: 921-927, 2004
- 6) Haland G et al, Reduced lung function at birth and risk of asthma at 10 years of age.: *N Engl J Med*, 355: 1682-1689, 2006
- 7) Sears MR et al, A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood.: *N Engl J Med*, 349: 1414-1422, 2003
- 8) Phelan PD et al, The Melbourne Asthma Study: 1964-1999.: *J Allergy Clin Immunol*, 109: 189-194, 2002
- 9) Cover K et al, House dust mite allergen reduction and allergy at 4 yr: Follow up of the PIAMA-study.: *Pediatr Allergy Immunol*, 17: 329-336, 2006
- 10) Woodcock A et al, Early life environmental control. Effect on symptoms, sensitization, and lung function at age 3 years.: *Am J Respir Crit Care Med*, 170: 433-439, 2004
- 11) Peat JK et al, Three-year outcomes of dietary fatty acid modification and house dust mite reduction in the Childhood Asthma Prevention Study.: *J Allergy Clin Immunol*, 114: 807-813, 2004
- 12) Arshad SH et al, Primary prevention of asthma and atopy during childhood by allergen avoidance in infancy: A randomized controlled study.: *Thorax*, 58: 489-493, 2003
- 13) Chan-Yeung M et al, The Canadian Childhood Asthma Primary Prevention Study: Outcomes at 7 years of age.: *J Allergy Clin Immunol*, 116: 49-55, 2005
- 14) Horak F Jr et al, Effect of mite-impermeable mattress encasings and an educational package on the development of allergies in a multinational randomized, controlled birth-cohort study-24 months results of the Study of Prevention of Allergy in Children in Europe.: *Clin Exp Allergy*, 34: 1220-1225, 2004
- 15) Schonbergerer HJAM et al, The PREVASC study: The clinical effect of a multifaced educational intervention to prevent childhood asthma.: *Eur Respir J*, 25: 660-670, 2005
- 16) Illi S et al, Perennial allergen sensitization early in life and chronic asthma in children: A birth cohort study.: *Lancet*, 368: 763-770, 2006