

慢性閉塞性肺疾患 (COPD) に至る 小児期の肺機能の低成長

いずみ 泉 のぶ お 夫

キーワード：慢性閉塞性肺疾患 (COPD), 肺機能軌道, 小児期,
肺機能の低成長, 持続性気管支喘息

要 旨

COPD の原因として、喫煙による肺機能の急速低下と共に、成人早期の低い最大到達肺機能が重要で約半数を占め得る。喫煙率の低下に伴い、その重要性は一層増すに相違ない。これは、COPD に繋がる重症気管支喘息の発症機序にも関わる。

本稿では将来 COPD に至る小児期からの肺機能軌道の報告と、胎内期を含む小児期のリスク要因をまとめた。母親の喫煙、親の喘息歴、早産、幼弱児の重症下気道感染症、持続性喘息などが挙げられ、遺伝要因も関わる。

小児期から機をみたルーチンの肺機能検査を望む。低肺機能児には禁煙や受動喫煙回避をより強く勧め、肺機能をモニターする。女性の禁煙モチベーションを高める事実となる。

はじめに

私は以前、島根医科大学（現、島根大学医学部）附属病院小児科で気管支喘息（bronchial asthma；BA）の診療に従事したが、当初、昭和57（1982）年頃から、非常に重症の小学6年生位の男児を診た。彼の自覚では“非発作時”にも関わらず、極度に末梢気道閉塞型の Flow-Volume (F-V) 曲線示した。気管支拡張剤吸入（彼はエピネフリン皮下注を好んだ）により「良くなった」とは言うが、F-V 曲線の改善はわずかで、

FEV1/FVC（努力呼出1秒量/努力肺活量；1秒率）は0.6を下回り正に既に COPD といえた。

同じ頃、森忠三初代小児科教授は生活習慣病因子の小児期からの追跡調査研究を計画され、大学周辺の中学校において基線調査を実施された。その一環に、御慧眼と拝するが、肺機能検査を取り入れられ、私が担当した。そこで BA ではない少数の小児が前述の男児程ではないが、良く似た F-V 曲線や1秒率低値を示すことがわかった。

このような小児が BA になった場合に前述の男児のような低肺機能の重症 BA になるのではと考え、論文作成を試みたが、当時は参照論文を見出せず、放置してしまった。

今日では関連論文は膨大にある。しかも、

Nobuo IZUMI

出雲市

連絡先：〒693-0021 島根県出雲市塩冶町909-3

出雲市

COPD は加齢に伴う肺機能低下が喫煙でより促進した場合に中高年以降に起きるとの固定観念は覆され、その端が胎児期や乳幼児期にある場合も少なくなく、小児科領域の課題ともなっていた¹⁻³⁾。主だった研究をまとめた。

I. 私 の 調 査

1. はじめに述べた調査

前述した低肺機能を示した非喘息中学生の検討を昭和59 (1984) 年10月、第34回日本アレルギー学会総会 (会長; 京都大学濱島義博教授) で発表し⁴⁾、会長からお褒めを頂いた。次項に発表要旨を示すがデータは散逸し、胎内期の母親の喫煙や6歳未満頃の wheezing 歴など今思えば重要なデータは集めていない。

2. 学会発表要旨

目的; 中等症以上の BA 患者は、非発作時にもしばしば1秒率低下、末梢気道閉塞型の F-V 曲線を示す。しかし、このような肺機能型が繰り返す発作のためのみで生じたものか否かは不明である。この問題に示唆を得る目的で、健診で同様の肺機能を認めた健康小児の血清 IgE 値、気道過敏性を検討した。

方法; 最寄りの中学校の1年生を対象にアンケート調査と肺機能検査を行い、非 BA 健常男児334人、女児316人より信頼できるデータを得た。これより健常児の FEV1/FVC の 5th percentile 値として男77.5%、女80.0%を得た。これ以下を示す児のうち検査に応じた男10人、女6人を研究対象とし、血清 IgE 値、気道過敏性 (メサコリン吸入試験) を測定した。F-V 曲線の下降脚の状態を %V'50/%FVC で表した。

結果; 16人の FEV1/FVC の平均は74.9±4.0%、%V'50/%FVC は 0.64±0.15。血清 IgE 値は12人

が ≤200 IU/ml, メサコリン吸入閾値は ≥12.5 mg/ml 6人, 6.3 mg/ml 4人, 3.1 mg/ml 3人, ≤1.6 mg/ml 3人であった。

考察; BA の罹患歴がないにもかかわらず1秒率低値を示す小児があり、IgE 値は多くは低値であったが、半数以上が軽度の気道過敏性を示した。BA の重症化の素因の1つとして生来の末梢気道閉塞の可能性を考えた。

II. COPD に至る肺機能の軌道

1. Lange らの肺機能の軌道

2015年に Lange らは40歳前に %FEV1 (予測努力呼出1秒量) を測定した3つのコホートを包括し、22年後に %FEV1 を再測定し、FEV1 の低下速度 (急速; 平均年 ≥40 ml), 肺機能上の COPD (FEV1/FVC が0.7未滿かつ %FEV1 が80%未滿) の有無を観察し、経過を4つの FEV1 軌道として報告した⁵⁾。

軌道を把握できた2,864人の内訳は、軌道1; 基線 %FEV1 ≥80%, 22年後 COPD なし: 71.5%, 軌道2; 同 <80%, COPD なし: 16.9%, 軌道3; 同 ≥80%, COPD あり: 5.5%, 軌道4; 同 <80%, COPD あり: 6.1%, であった。

22年後に肺機能上 COPD は11.6%に認め、40歳前に %FEV1 ≥80% と <80% 未滿はほぼ半々である。

2. 軌道の図式

40歳前の FEV1 の高低は幼少期からの肺機能の成長がピークに達しプラトーとなる20歳前半の値を反映すると考えられ、Melén らは上記の軌道を図式化した⁶⁾。これを図1に示した。

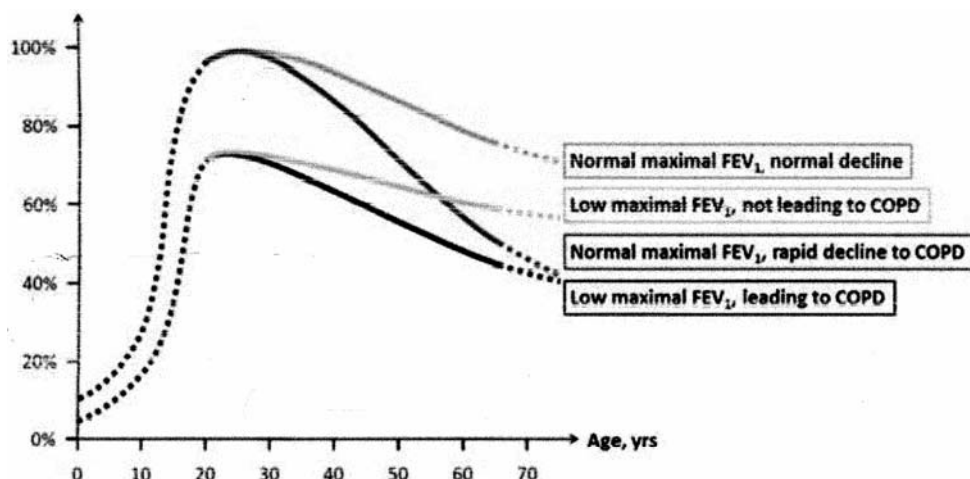


図1 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) へ至る肺機能軌道

Lange ら⁵⁾により示された、40歳前の%予測努力呼出1秒量 (%FEV1) の<80%または $\geq 80\%$ とフォロー最終に判定された Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) の grade 2以上の COPDの有無に基づく4肺機能軌道の Melén ら⁶⁾による図式化を引用した。y軸は%予測 FEV1を表す。

3. 喫煙歴と現在の BA の有無

なお、40歳で $\%FEV1 \geq 80\%$ は77%である。

このうち22年後に COPD なしは93%，COPD の判定者は7%であり、喫煙歴ありは前者64%，後者68%，現在 BA ありは前者1.4%，後者3.8%である。

他方、40歳で $\%FEV1 < 80\%$ は23%で、このうち COPD なしは73.5%，なった者は26.5%になる。喫煙歴ありは前者68%，後者88%，現在 BA ありは前者1.6%，後者11.5%である。

成人早期の到達最高 $\%FEV1$ 値が低く、喫煙や BA 罹患が、COPD のリスクを高めると考えられる。なお、COPD の判定者の内、喫煙歴なしは10.2%を占め、この内73.5%は40歳前の $\%FEV1 < 80\%$ である⁵⁾。この研究が開始された頃より喫煙率が大きく低下した今日では、今後、非喫煙で肺機能の発達不良が関与する COPD の割合が増すに相違ない。

III. 最大到達肺機能低下に至る過程と原因

1. 小児期から成人期への肺機能の成長軌道

Lange らの報告は COPD の原因として、20歳代前半までに正常成長した肺機能からの急速低下と同程度に、20歳代前半までの肺機能の成長不良も重要であることを示した。しかし、その低下が正常分布の端か、特別な群を示すのか究明する必要がある。非選択的コホートで特殊な統計手法を用いて小児期から成人期への肺機能の軌道を調べ、後者であることを示した研究報告を、その群を成した原因に挙げられた事項と共に表にまとめた⁷⁻⁹⁾。

Berry らの2軌道の報告では、ある年齢で%予測 FEV1をみると、両軌道間に重なりがみられるが、Belgrave らの4軌道では互いに重なりはない。Bui らの6軌道を図2に引用した。

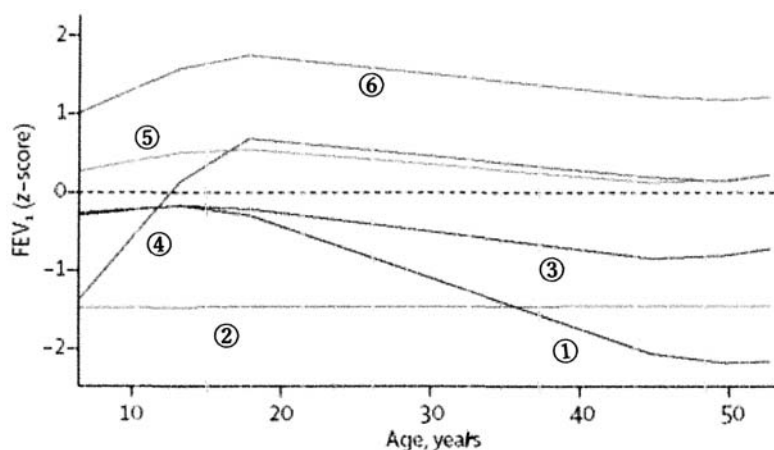
2. 生後まもなくの肺機能の経過

乳児期の肺機能は鎮静後、胸部圧迫法で機能的残気量位での最大呼気流量 ($V'_{max}FRC$) から得られることが多い。

表 非選択出生コホートにおける統計的手法による小児から成人にかけての肺機能 (FEV1) 軌道の研究報告

報告者 / 報告年	Berry ら / 2016 7)	Belgrave ら / 2018 8)	Bui ら / 2018 9)
コホート	米 Tucson	英 Manchester/Avon	豪 Tasmania
対象 年齢/数	11~32 歳 / 1246 人	5~24 歳 / 2436 人	7~53 歳 / 2438 人
用いた肺機能	FEV1/FVC	%FEV1predicted	FEV1 z スコア
把握軌道 / 頻度	①持続性 low / 9.3% ②正常	①持続性 low / 5% ②below 平均 ③正常 ④持続性 high	①早期 below 平均、 促進 decline / 4% ②持続性 low / 6% ③below 平均 / 32% ④早期 low, 成長促進, 正常 decline ⑤平均 ⑥持続性 high 1)
COPD のリスク			① 35.0 ② 9.5 ③ 3.7 2)
早期予測因子 3)	・母親の喘息 ・3歳未満の RSV 下気道感染症	・持続性 wheezing と喘息 (重症増悪を伴う) ・3歳未満のアレルギー感作 ・受動喫煙 4)	・喘息、肺炎 ・アレルギー疾患 ・親の喘息 ・母親の喫煙
成人期の因子	・自身の喘息・32歳時		・5)

- 1) ①, ②, ③の対象は COPD になる者の75%を占める。
- 2) ⑤平均軌道群 (39%を占める) に対するオッズ比。
- 3) 左2者は①軌道の, 右は①, ②, ③軌道の因子。
- 4) 77 SNPs の genotyping による genetic スコアの allele 当たり相対危険率は, ③軌道者の1に対して, ①軌道者は1.05と高い (④軌道者は0.96)。
- 5) 自身の喫煙, 成人期の喘息はそれぞれ①軌道の母親の喫煙, 小児期の喘息の作用を強化する。



①早期 below 平均、促進 decline ②持続性 low ③below 平均
④早期 low、成長促進、正常 decline ⑤平均 ⑥持続性 high

図2 Bui ら⁹⁾による, 7歳から53歳までの FEV1z スコアに基づく肺機能の6軌道 (表参照)。①, ②, ③の軌道が COPD に至るリスクが高い (オッズ比は順に35.0, 9.5, 3.7)。

米国 Tucson の Stern らは、呼吸器感染症に罹患前、生後平均2.3か月に測定した V'maxFRC の分布の下1/4の児は、その後11歳、16歳、22歳の FEV1/FVC は常にその分布の下1/4であり続けることを報告した¹⁰⁾。20歳代早期の肺機能が正常位に達しない者は、少なからず、出生時に既に決定されていたことを示す。遺伝要因や胎内発育(妊娠中の母親の喫煙や、かなりの早産; 気管支肺異形成 (BPD) を合併すると特に影響は大きい。) が関わる^{11,12)}。

だが、Bui らの研究中の豪州 Perth のコホートでは平均より低位の V'maxFRC の持続は生後6か月までで後の FEV1 軌道には繋がらなかった⁸⁾。

Turner らは低 V'maxFRC 児には後の肺機能が回復する者としめない者があるとした¹³⁾。持続させる因子として乳児期のアレルギー感作と母親の BA を挙げ、児の BA は肺機能軌道に関わらないとしたが、BA のタイプの差は見えていない。

いずれにしても、一部 (Bui らの軌道 4) を除き、肺機能の低成長は遅くとも小学就学期頃には決まっている^{8,9)}。

3. “小児期の不利因子”

Svanes らは "childhood disadvantage factors" の数により 20~56歳にかけての FEV1 の状態(持続性低下, 大きい decline, COPD リスク) が決まり、2つ以上の場合の影響は成人後の heavy 喫煙のそれを凌駕し得るとした¹⁾。その因子に 1) 小児喘息, 2) 親の BA, 3) 5歳未満の重症呼

吸器感染症, 4) 母親の喫煙を挙げた。

4. 持続性気管支喘息

小児 BA は低肺機能軌道のリスクになるが、それには様々なタイプがあり、全てで低軌道になる訳ではない。稿を改め検討したい。

McGeachie らの 5~12歳の軽~中等症の持続性 (persistent) BA を26歳まで FEV1 の追跡をした報告を示しておく¹⁴⁾。684人中、①正常型; 25%, ②低成長, 早期 decline 型; 26%, ③低成長のみ型; 23%, ④正常成長, 早期 decline 型; 26%である。低成長はほぼ常に全米の参照値の < 25 th percentile の場合である。26歳時点で低成長型 (②, ③) は18%が既に肺機能上 COPD の基準を満たし、対して①と④は3%のみであった。低成長型には 1) 低基線 FEV1, 2) 気管支拡張反応が小さい, 3) 気道過敏性亢進, 4) 男性が多い (66% vs 52%) の特徴があり、更に②型では皮膚テスト陽性数が多く、入院が少ない。「はじめに」の男児も救急受診時、普通、入院はしなかった。

おわりに

気管支喘息児中だけでなく、健康に見える小児の中にも低肺機能を示す児がおり、将来の COPD のリスクを抱えている。日常診療でも機をみた肺機能検査が望まれる。

リスク要因に幼弱児の RSV などの下気道感染症があるが、低肺機能であったから細気管支炎などに進展した可能性も考えられる。

文 献

1) Svanes C et al, Early life origins of chronic obstructive pulmonary disease: Thorax, 65: 14-20, 2010

2) Postma DS et al, Risk factors and early origins of chronic obstructive pulmonary disease: Lancet, 385 :

- 899-909, 2015
- 3) Martinez FD, Early-life origins of chronic obstructive pulmonary disease: *N Engl J Med*, 375: 871-878, 2016
 - 4) 泉 信夫, 西尾利一, 森 忠三, 健康と思われるにもかかわらず1秒率低値を示す小児の検討: アレルギー, 33: 790 (学会抄録), 1984
 - 5) Lange P et al, Lung-function trajectories leading to chronic obstructive pulmonary disease: *N Engl J Med*, 373: 111-122, 2015
 - 6) Melen E, Guerra S, Recent advances in understanding lung function development: *F 1000 Res*, 19: 726, 2017
 - 7) Berry CE et al, A distinct low lung function trajectory from childhood to the fourth decade of life: *Am J Respir Crit Care Med*, 194: 607-612, 2016
 - 8) Belgrave DCM et al, Lung function trajectories from pre-school age to adulthood and their associations with early life factors: a retrospective analysis of three population-based birth cohort studies: *Lancet Respir Med*, 6: 526-534, 2018
 - 9) Bui DS et al, Childhood predictors of lung function trajectories and future COPD risk: a prospective cohort study from the first to the sixth decade of life: *Lancet Respir Med*, 6: 535-544, 2018
 - 10) Stern DA et al, Poor airway function in early infancy and lung function by age 22 years: a non-selective longitudinal cohort study: *Lancet*, 370: 758-764, 2007
 - 11) Hollams EM et al, Persistent effects of maternal smoking during pregnancy on lung function and asthma in adolescents: *Am J Respir Crit Care Med*, 189: 401-407, 2014
 - 12) Simpson SJ et al, Lung function trajectories throughout childhood in survivors of very preterm birth: a longitudinal cohort study: *Lancet Child Adolesc Health*, 2: 350-359, 2018
 - 13) Turner S et al, A longitudinal study of lung function from 1 month to 18 years of age: *Thorax*, 69: 1015-1020, 2014
 - 14) McGeachie MJ et al, Patterns of growth and decline in lung function in persistent childhood asthma: *N Engl J Med*, 374: 1842-1852, 2016