

(3) 気管支ぜん息・COPDの動向等に関する調査研究

② 乳幼児ぜん息の一次予防に向けた適切な乳幼児健診のあり方の検討  
乳幼児健診から探索するぜん息発症の関連因子の同定及び予防への応用

研究代表者：山本 貴和子（国立医療研究センター）

【第12期環境保健調査研究の概要・目的】

概要

申請者らの施設では、新生児期からの保湿剤塗布による乳児アトピー性皮膚炎の発症予防効果を世界で初めて実証した。国外の研究では、新生児期から性能の高いセラミド入りの保湿剤を塗布することによるアレルギー感作抑制効果が示唆されており、スキンケアを行うことによりダニなどの吸入抗原感作を抑制することで、喘息発症予防の可能性が期待されている。大阪狭山市では自治体によるスキンケア指導が定期的に行われており、スキンケア指導の効果について評価できるフィールドとなっている。

これまでの報告は医療機関における介入研究のためにリクルートした統制された集団で検討した結果であるが、乳幼児健診での一般集団を含む実際のリアルワールドでスキンケアの効果やその他の喘息発症因子や抑制因子を明らかにすることが求められており、乳幼児健診の指導現場での一般化には必要な調査としている。

目的

乳幼児健診を受ける子供たちの喘息発症の実態と喘息発症に関連する増悪因子および抑制因子を同定し、喘息発症予防へ応用する。

1 研究従事者（○印は研究代表者）

○山本貴和子（国立成育医療研究センターアレルギーセンター）

大矢幸弘（国立成育医療研究センターアレルギーセンター）

竹村豊（近畿大学附属病院）

井上徳浩（国立病院機構大阪南医療センター）

2 令和2年度の研究目的

申請者らの施設では、新生児期からの保湿剤塗布による乳児アトピー性皮膚炎の発症予防効果を世界で初めて実証した（Ohya Y, et al. Journal of Allergy Clin Immunol. 2014）。国外の研究では、新生児期から性能の高いセラミド入りの保湿剤を塗布することによるアレルギー感作抑制効果が示唆されており、スキンケアを行うことによりダニなどの吸入抗原感作を抑制することで、喘息発症予防の可能性が期待されている。大阪狭山市では自治体によるスキンケア指導が定期的に行われており、スキンケア指導の効果について評価できるフィールドとなっている。これまでの報告は医療機関における介入研究のためにリクルートした統制された集団で検討した結果であるが、乳幼児健診での一般集団を含む実際のリアルワールドで様々な喘息発症因子や抑制因子を明らかにすることが求められており、乳幼児健診の指導現場での一般化には必要な調査としている。

目的：乳幼児健診を受ける子供たちの喘息発症の実態と喘息発症に関連する増悪因子および抑制因子を同定し、喘息発症予防へ応用する。研究全体の目的は、乳幼児健診を受ける子供たちの喘息発症の実態と喘息発症に関連する増悪因子および抑制因子を同定し、喘息発症予防へ応用するとしている。

### 3 令和2年度の研究対象及び方法

#### <健診にて質問票調査実施実施（横断研究）>

国立成育医療研究センター倫理委員会の承認のもと研究を実施する。大阪狭山市保健センター、東京都日野市保健センター乳幼児健診会場に健診にくる1, 5歳、3歳児の養育者を対象に無記名のアンケート調査を実施する。アンケートは分担研究者で検討したアンケートを使用する。調査実施期間は2020年1月から2021年1月とする。候補となる保護者へ書面を用いて研究説明および同意取得を行う。保護者に質問票に回答していただき、質問票を回収する。参加者の個人情報についてはアンケート内容に含めない。すでに匿名化されているデータを利用する。研究の成果を学会・学術誌・データベース等で発表の場合は、本研究の対象となった患者の個人情報は特定できないよう配慮する。

#### <統計解析計画書の作成・関連因子の解析>

生物統計家と相談し、2019年度に統計家に依頼した統計解析計画書の初案として作成したものを最終版として確定する。併せて、図表出力計画書も確定する。統計解析計画書及び図表出力計画書を元に生物統計家が統計解析を実施する。

本研究は、これまでに全例のない乳幼児健診でのリアルワールドでの研究となる。従って、検証的研究（phase III）ではなく、検証的研究の前の探索的検討（phase II）を目的としている。今回事前に研究報告がないため仮説を設定する根拠のサンプル数計算はできない。検証的研究ではないため優位性を出すための統計学的優位差検定は不適と判断し、p値の設定は行わない。ただし、参考としてスキンケア群100名（岩永らの論文報告を参照）vs スキンケアなし群500名 効果量 $\Delta 0.25$  検出力0.730と検出力も高く問題ないという前提で計画を立案した。

乳幼児健診をうける小児の喘息発症の実態を可視化するために、アンケート結果の集計表を作成する。連続変量については、離散化し分類分けを行った上で、度数と頻度を集計する。喘息の発症あり群となし群の2群間で比較し、推定を行う。喘息の発症とアンケート項目の関連性を探索するために、喘息発症の有無を目的変量、アンケート項目のうち1つを説明変量とした単変量の二項ロジスティック回帰モデルを構築する。単変量解析基準値以下であったすべてのアンケート項目を説明変量とした二項ロジスティック回帰モデルを構築し、赤池情報量基準（AIC）に基づいた変数減少法によって最終的なモデルを構築し、喘息発症の有無とアンケート項目の関連性を評価する。

#### 4 令和2年度の研究成果

大阪府大阪狭山市、東京都日野市の健診対象者の保護者に対して質問票配布を2019年12月から開始し、2021年2月まで回収をした。1歳半健診のお子さんの保護者は614名（大阪狭山380名、日野234名）、3歳健診のお子さんの保護者は591名（大阪狭山385名、日野206名）から回答を得た。

統計解析計画書に基づき、中間データを用いて探索的に喘息の関連因子について統計解析を実施した。株式会社 StaGen Co., Ltd.（業務委託先）にて解析を実施した。単変量解析で3歳時の喘息と関連する因子は、父親の喘息（オッズ比7.537）、母親の喘息（オッズ比6.034）、運動後の喘鳴の既往（オッズ比40.286）、アトピー性皮膚炎の既往（オッズ比3.027）、抗生剤使用（オッズ比5.491）であった。帝王切開、ペット、喫煙、水泳は関連がなく、保湿剤塗布、スキンケア教室による抑制効果は認められなかった。

#### 5 考察

##### 【令和元年度】

乳幼児健診を受ける子供たちの喘息発症の実態と喘息発症に関連する増悪因子および抑制因子を同定するための質問票作成が完了した。研究結果をもとに喘息発症予防へ応用し、乳幼児健診での喘息発症予防の啓発活動の一助となることが期待される。治体で配布するアンケートの配布と回収が滞りなく実施できるように定期的に確認していく必要がある。健診にて質問票調査を引き続き実施する。

##### 【令和2年度】

乳幼児健診を受ける子供たちの喘息発症の実態と喘息発症に関連する増悪因子および抑制因子を同定するための検討を実施した。年度当初に立案したスケジュール通りに研究が遂行したが、COVID-19の流行に伴い乳幼児健診の一時的な中止やスキンケア教室の中止などがあり参加者数が少なくなった可能性があるため。データについて中間解析を実施し、喘息に関連する因子（家族的など）を明らかにした。COVID-19対応により保健所が大変多忙な中、中止せずに予定通り実施にご協力いただいたことには心から深謝する。

今回の研究から、父親の喘息（オッズ比7.537）、母親の喘息（オッズ比6.034）、運動後の喘鳴の既往（オッズ比40.286）、アトピー性皮膚炎の既往（オッズ比3.027）、抗生剤使用（オッズ比5.491）であった。母親より父親の喘息の方がリスクとして高い可能性が示唆された。帝王切開、ペット、喫煙、水泳、保湿剤塗布、スキンケア教室は関連がないことが明らかとなった。抗生剤がリスクになること（Yamamoto-Hanada, et al ANAI 2017）、水泳は関連がないこと（Yamamoto-Hanada, et al. Plos one 2020）はこれまでの我々の論文報告と一致したものであり、再現性があるものと考えられた。

本研究においてもスキンケアと喘息の関連性については認められなかったが、最近報告された海外の複数のRCTでもアトピー性皮膚炎予防効果がないことが示され、ただスキンケアをすればよいというのではなく、方法を十分に検討し実証していく必要がある。

家族歴との関連については、我々の結果とこれまでの報告に相違点があるため加味して考察していく必要がある。

今年度は中間データを用いて多変量解析を実施したため、来年度は最終固定データを用いて、モデルの組み方を再検討し、最終的な多変量解析を実施する予定とする。

#### 6 次年度に向けた課題

最終固定データを用いて生物統計家とともに、喘息発症に関連するリスク因子、予防因子の同定のための解析をさらに進める。

国内外の喘息発症に関連するリスク因子や予防因子に関連文献のレビューを行い、関連する過去の文献レビューを踏まえて、環境再生保全機構の健康診査事業の実施マニュアルに対して修正が必要と考えられる箇所やエビデンスが十分でない箇所等を整理する。

#### 7 期待される成果及び活用の方向性

環境再生保全機構の健康診査事業の実施マニュアルへのレビュー

#### 【学会発表・論文】

該当なし