

Bangladesh の小児の気管支喘息と都市化との関連について The Association between Urbanization and Childhood Asthma in Bangladesh

○岩田 カ*, 竹内治子*, 若井 晋*, カレク・ザマン**, モハメド・ユヌス**, J.チャクラボर्टィ**, ハフィズール・チョードリイ**, 高橋淳吉***

○Tutomu IWATA, Haruko TAKEUCHI, Susumu WAKAI, K. ZAMAN, M. YUNUS, J. CHAKRABORTY, H. R. Chowdhury, Junnichi TAKAHASHI

*東京大学大学院医学系研究科, **バングラデシュ国際下痢性疾患研究所, ***和光純薬株式会社

*Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, **International Center for Diarrhoeal Disease Research, Bangladesh, ***Wako Junyaku Co.

Abstract

A cross-sectional and a case-control studies were carried out to evaluate the prevalence and risk factors of asthma in a group of rural Bangladesh children. Information on wheezing in the last 12 months and risk factors related to asthma was collected by interview from randomly selected 1712 children aged 60 to 71 months. Wheeze in the last 12 months was found in 16.1% of the children. History of pneumonia especially at age of 2 years old was a consistent risk factor for wheeze (wheeze odds ratio 3.88 [95%CI 1.64-5.02], $p<0.001$). Other risk factors found were history of asthma of parents with the odds ratio of 2.89[1.90-4.39], $p<0.001$. Children with high IgE level were exceptionally high. However, only IgE antibody to housedust was a risk factor for wheeze, odds ratio 1.77 [95%CI 1.07-2.93], $p=0.025$. Passive smoking did not prove to be a risk factor. Attention to wheeze after pneumonia is necessary.

1. 研究目的

開発途上国であるバングラデシュで、1996年統計局は死亡原因の第3位が喘息であると報告した。全年齢層全死亡に喘息死亡者の占める割合は5%で、都市部の3.82%に対し農村部で5.20%であった。1999年に行われた有病率の全国調査では、成人が6.8%小児では9.4%で、農村部で高かった。また2000年にダッカの小中学生を対象に行われた調査での13-14歳の有病率は7.6%、我々が1999年、北部のマイメンシン県で行った調査でも、6-7歳および13-14歳の小児の有病率はそれぞれ9.8%、7.3%であった。危険因子としては鼻炎の存在と乳児期の肺炎が年少群、年長群とも有意であった。

気管支喘息は遺伝素因がその発症に大きく関与するが、近年先進国を中心に増加が指摘され、生活様式の近代化等の環境要因の関与が示唆されている。事実その頻度は社会的地位の高い階層に多く、幼少時に呼吸気感染症にかかった事の少ない人々に多いと報告されている。この理由として最近では、乳幼児期の細菌曝露がアレルギー体質の発症を防ぐようにはたらくためではないかと説明されているが、バングラデシュの報告はこれらの知見にやや反するものである。

1999年の我々の調査で有意な危険因子となった肺炎は、バングラデシュの小児の死亡原因の1位で、これに対しては既に様々な取り組みが始められている。つまり肺炎から回復する子供の増加が予想される。ダッカには深刻な大気汚染もあり、バングラデシュでは危険因子が稀な事象ではない。

気管支喘息はもともと発症に関与する因子の多い疾患であるので、地域に特有な危険因子があるのなら、公衆衛生上の対策はそれを優先に考える必要がある。我々はこの小児期の保健の最優先課題である乳児期の肺炎に注目し、清潔な環境下で呼吸器感染症にかからないですんだことが喘息の増加に関与するのか、あるいは逆に肺炎にかかった事が喘息の増加に関与するのかを初め、他の危険因子について検討するため、5歳の小児を対象に疫学的調査を行った。

2. 方法

2.1. 調査地域と調査対象

フィールド調査は2001年5月より10月まで、バングラデシュ国際下痢性疾患研究所(ICDDR,B)の分院のあるマトラブ・タナで行われた。マトラブは首都ダッカの南西45Kmに位置する川沿いの農業、漁業を中心とする地域で、ICDDR,Bが1966年より人口動態調査を継続している。地域の人口は約21万人でこの半分の人口に対し母子保健家族計画プログラムが実施され、残り半分が対照人口となっている。我々の調査はこの母子保健介入地域のうち1996年より疾病登録の継続調査が開始された67ヵ村で行われた。67ヵ村から無作為に選ばれた50村に居住し、乳児期の肺炎の有無についての記録のある5歳の小児全員1705人が対象者となった。これらの小児の保護者で、訪問時在宅し、調査の説明後参加の同意が得られた者1583名に、喘息および危険因子などについての質問票を用いて面接調査を行った。

面接調査時に過去 1 年以内に喘鳴の既往があったと回答したものの全例と対照群計 512 名に採血への協力を依頼し、同意を得られた症例 219 名、対照 183 名の血清 IgE 値を測定した。これらの症例 201 名対照者 168 名より採便し腸管寄生虫卵の検査を行った。同時に乳児期に肺炎の既往のあるものとならないものを 250 人ずつ無作為に選び、同意を得られた既往のあるもの 183 人と、ないもの 158 人について同様の検査を行った。また彼らの自宅を訪問し、寝具より 555 検体のハウスダストを採取した。

2.2. サンプルサイズの決定

喘鳴のある率を 10%と予測した。この率を 2%の精度で 95%の信頼区間を予測し、層化分析するには 1700 のサンプルサイズが必要であった。

喘鳴群と非喘鳴群で肺炎の既往を 25%、10%と仮定するとこの差をパワー 80%、5%の有意水準で検出するためには 150 例ずつが必要であった。協力拒否者を約 10%とすると、この数を確保するため喘鳴群には全例採血調査への協力を依頼した。

80%のパワー、5%有意水準で 15%と 5%IgE 陽性率を検出するためには 150 のサンプルサイズが必要と考えた。

2.3. 方法

面接調査は International Studies of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) の気管支喘息、アレルギー性鼻炎、湿疹についてのベンガル語訳の質問票に母乳栄養、離乳食、住環境、社会経済状況などの、気管支喘息の危険因子に関する質問項目を加えた質問票を用いて、現地調査員が各家庭を訪問して行った。乳児期の肺炎の既往の情報は ICDDR,B マトラブ分院の Record Keeping System (RKS) の既存のデータを用いた。RKS の既存データは地域保健婦が 4 日ごとに家庭訪問して前回訪問から今回訪問までの間の新しい情報を収集したものである。肺炎の診断は WHO の基準に従い、呼吸数増加を伴う急性呼吸器感染症とした。

採血対象者はマトラブ病院分院で現地小児科医が再度診察を行い、喘鳴の有無、採血の適否を確認した。全血 2ml を採血し血清は 3000 回転で遠心分離後 -20°C に保存し、日本へ搬送した。Pharmacia の RIST 法 RAST 法で血清総 IgE 及びハウスダスト、アルテルナリア、ゴキブリ、回虫の各抗原に対する特異抗体を測定した。発見された患者に対してはバングラデシュの国家ガイドラインに従って治療法を指導し、重症度に応じてスペアを含む向う 1 ヶ月の薬剤を配布した。

便は血液採血時に持参してもらい直接検鏡法で腸管寄生虫卵の有無を検査した。

寝具のハウスダストは東芝 1300 ワットの掃除機に和紙製のフィルターを装着し、1 m²あた

り 4 分吸引する方法で採取した。電気の来ているのは対象家庭の 30%弱と推定されたため発電機 2200w の発電機を併用した。吸引したごみからあらごみを取り除き、簡易テストの Acarex テストを用いてハウスダスト抗原検出を試みた。また一部の検体はパイロットスタディとしてエンドトキシンの定量を行うため、-20°C に冷凍後日本に運送し、リムルス ES II シングルテストでエンドトキシンを、ビジースター A キット (A06J) で β グルカンを測定した。

3. 結果

2000 年の住民登録調査を下に選出された 1712 人の小児に接触を試みたところ、アンケートに応じたものは 1587 人であった。その内訳は転入 7 名、転出 52 名、死亡 6 名、対象年齢外 2 名、訪問時不在 64 名、拒否 1 名であった。

集めた血液検体総数は 610、便検体総数は 580、ハウスダスト検体総数は 555 であった。対象者に重複があるため分析対象者数は喘鳴あり群 219 名、無し群 183 名、また肺炎あり群 183 名、無し群 158 名となった。

3.1. 対象者の特性

体格、家庭収入、両親の教育年数の平均値は喘鳴のある群で低かった (表 1)。

表 1. 対象者の社会的属性

	平均	
	喘鳴あり	喘鳴なし
身長 cm	102.8*	103.5*
体重 kg	14.6*	14.8*
家族数 人	5.7	5.77
年上の子 人	1.7	1.55
年下の子 人	0.6	0.65
部屋数	2.2	2.3
母教育 年数	2.8*	3.5*
父教育 年数	4.0*	4.6*
月収 Tk	3947*	4713*

*: t 検定で有意差のあったもの

Tk = 2.2 yen

また対象者の生活住環境は下表のようであった。対象者の特性と 1 年以内の喘鳴との関連について個別に X² 検定を行い有意となったものを*で示す (表 2)。正の関連のあった特性は、乳児早期の母乳栄養、木綿の寝具、父母の喘息と湿疹、調理燃料に木、乾燥葉を用いる、表面水を、飲料水に使用する、家壁に網代網を使用する、家の床が土であるなどであった。反対に寝具にマットレスを使用する、燃料に牛糞やガスを使用する、家に電気がある、壁がレンガやトタンである、セメント床は喘鳴あり群に少なかった。

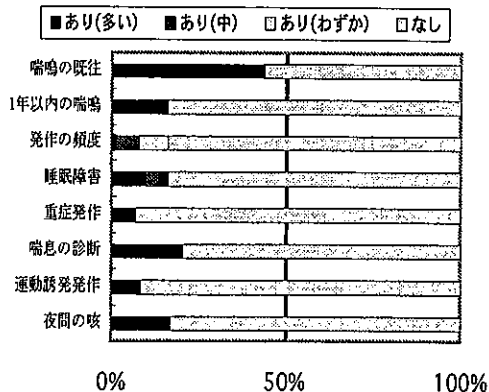
表 2.対象者の社会生活的特性

属性		比率 (%)
性別	男	50.8
乳児早期	母乳のみ*	79.4
寝具	綿マットレス*	38.0
	母	
	喘息あり*	8.8
	湿疹あり*	7.5
父	喘息あり*	4.6
	湿疹あり*	7.5
	農業	26.7
家族喫煙	あり	52.1
燃料	木*	91.2
	乾燥葉*	77.8
	牛糞*	21.2
	石油	2.1
	ガス*	4.9
飲料水	水道	1.2
	井戸	94.5
	表面水*	88.7
電気	あり*	26.7
屋根	葺き屋根	1.7
	トタン	96.3
	セメント	1.6
壁	網代網*	69.5
	木	99.5
	コンクリート*	52.0
	トタン*	67.1
床	土*	93.0
	木	0.3
	セメント*	6.7

3.2. 気管支喘息の有病率

ISAAC の質問票の集計結果では 1 年以内に喘鳴のあった小児の割合は 16.7% であった。その他の喘息関連症候の有病率は図 1 に示す。

図 1.気管支喘息に関連する各症候を 1 年以内に示した者の割合。(N=1583)



3.3. 喘鳴と肺炎の関連

肺炎と喘鳴の関連を、アンケートと既存のデータをあわせて検討すると、乳児期に肺炎をしたものとして 1 年の間に喘鳴を経験したものには有意な正の関連があった ($p=0.001$) (表 3)。

表 3. 乳児期の肺炎の既往と喘鳴の関連

		ここ 1 年の喘鳴		
		(+)	(-)	
乳児期肺炎	(+)	66 (23.0%)	221 (77.0%)	287
	(-)	189 (14.6%)	1104 (85.4%)	1293
		255 (16.1%)	1325 (83.9%)	1580

血液検体を採取した喘鳴群 219 名とコントロール群 183 名で、血清アレルギー抗体を考慮したモデルで検討すると、喘鳴群では抗ダニ IgE RAST が高値のものが多かった (表 4)。また乳児期の肺炎はこのモデルでも危険因子であった (オッズ比 1.926 [95%信頼区間 1.16-3.19])。

表 4. 喘鳴とアレルギーの関係

		喘鳴	
		(+)	(-)
IgE RAST ダニ	(+)	134	85
	(-)	84	99
		218	184

3.4. 肺炎とアレルギー感作との関連

アンケートに同意したものの中から、乳児期に肺炎のあったものとなかったものをそれぞれ 250 人ずつ無作為に選び、接触の可能であった 235 人と 237 人に調査への参加を依頼した。同意の得られた 183 名、158 名より採血を行い、血清アレルギー抗体を測定した。

表 5.肺炎とアレルギー感作との関係

		IgE		
		(+)	(-)	
乳児期の肺炎	(+)	101 55.1%	82 44.8%	183
	(-)	101 63.9%	57 36.1%	158
				341

$P=0.63$

表 6. 肺炎とアレルギー感作との関係

		喘鳴		
		(+)	(-)	
乳児期の肺炎	(+)	47	136	183
	(-)	39	119	158

$P=4.66$

この測定からは乳児期の肺炎の既往がアレルギーに関与するという結果は得られなかった。ま

た肺炎と喘鳴の関連も得られなかった (表 5,6)。

3.5. 気管支喘息の危険因子

また、'ここ 1 年の間の喘鳴'を従属変数にし、表 2 の有意となった変数を一度に投入してロジスティック回帰分析を行ったところ、乳幼児期の肺炎の既往、父母の喘息湿疹の家族歴、燃料としての葉の使用等の変数のオッズ比が有意に高かった (表 7)。

表 7 喘鳴の危険因子 (有意だったもの) (n=1583)

	p	Exp(B)	95% 信頼区間	
			下限	上限
性別	.813	.97	.72	1.30
乳児期の肺炎	.033	1.48	1.03	2.11
1 歳時の肺炎	.024	1.60	1.06	2.40
2 歳児の肺炎	.000	3.08	1.89	5.03
3 歳児の肺炎	.002	3.88	1.65	9.14
母喘息	.000	2.89	1.90	4.40
母湿疹	.032	1.07	1.04	2.79
父喘息	.000	2.95	1.71	5.09
父湿疹	.014	1.83	1.13	2.95
燃料葉	.041	1.57	1.08	2.42

各因子のオッズ比を検討したところ、有意となったのはコンクリート壁、IgE RAST ダニ抗体陽性、肺炎の既往、父母の喘息、湿疹の家族歴、壁材へのジュート・竹材の使用、燃料としての葉の使用であった。このうちオッズ比を下げるように作用していたのは、コンクリートの壁であったが、各因子を 1 度に入れてロジスティック回帰分析で検討すると、有意となったのはダニ抗体の有無、2 歳 3 歳時の肺炎、母の喘息であった (表 8)。

表 8. 喘鳴の危険因子 (有意だったもの) (n=402)

	p	Exp(B)	95% 信頼区間	
			下限	上限
IgE RAST ダニ	.025	1.77	1.074	2.929
性別	.892	.97	0.6.2	1.52
乳児期の肺炎	.226	1.43	0.80	2.56
1 歳時の肺炎	.057	2.08	0.98	4.42
2 歳児の肺炎	.005	5.17	1.66	16.12
3 歳児の肺炎	.031	11.62	1.25	108.26
母喘息	.024	2.152	1.11	4.19

4. 今後の課題と発展

バングラデシュでも気管支喘息は珍しくない疾患であった。その危険因子は従来いわれているようにアレルギー抗体、家族歴であった。またバングラデシュでは小児の死因の第 1 位である肺炎の既往も、確実な危険因子であった。この点への注意が求められる。

今回の調査で予測されたものの全く意外であったのは、アレルギー抗体の保有率がきわめて高かったことである。このうちゴキブリ、アルテルナリア、高 IgE 値は、喘鳴と関連がなくこれは腸管寄生虫の有病率の高さによるものとする (データ検討中)。しかしダニに対する抗体はこのなかでも喘鳴と関連し、今回の喘鳴あり群へのアレルギーの関与を示唆する。

肺炎既往とアレルギーの関与は肯定されなかった。このひとつの要因として、このデザインの 4 セルでの参加の拒否率が大きく異なっていたことが考えられる。参加の謝礼として治療を提供したこともあって、リスクのあるひとは参加に積極的であった。肺炎の既往と喘鳴のない人は 38.7% が拒否をし、結果として右下のセルの数が減り表 3 で得られた有意差を得られなかった可能性がある (表 9.)。このデータについては他時期の肺炎との関連についてもさらに検討を重ねたい。

表 9. 対象者の拒否率

		喘鳴		
		(+)	(-)	
乳児期の肺炎	あり	7/54	45/181	52/235
	なし	3/42	76/196	79/237
		10/96	121/377	131/472

5. 発表論文リスト

この報告書の趣旨での発表を考えているが、エンドトキシン、ハウスダストなどを含めデータはまだ解析中で、投稿にいたっていない。

研究をご支援くださった日産科学振興財団に厚く感謝いたします。