

(第7号様式)

学位論文審査結果の要旨

氏名	高田 律美
審査委員	主査 川本 龍一 副査 江口 真理子 副査 長谷川 均 副査 松元 隆 副査 濱口 直彦

論文名： 出生時体格と喘鳴および喘息の有症率との関連

審査結果の要旨

【背景】

小児期の喘鳴と喘息との有症率は比較的高く、公衆衛生の課題の一つである。主に欧米で実施された疫学的研究に基づいて、出生時体格が喘鳴および喘息に影響を与える可能性があるという根拠が増えている。2015年の1,712,737人の子供を対象としたメタアナリシスでは、低出生体重(LBW)(<2500g)と喘鳴との間に有意な正の関連を示したが、高出生体重(HBW)(4000g)とは関連を認めなかった。出生コホート研究における147,252人のヨーロッパの小児を対象としたメタアナリシスでは、LBWと早産(PTB:<37週)の両方が就学前喘鳴および学齢期喘息と有意に正の関連があることを示した。また、2014年に発表された1,543,639人の子どもを対象としたメタアナリシスでは、PTBと喘鳴との間に有意な正の関連を示した。在胎不当過小(SGA)と喘鳴および喘息との関連に関する疫学研究は比較的小さい。Mathesonらは、成人期までのタスマニアの子供たちの分析において、男性ではSGAと早期発症喘息との間に有意な正の関連があることを見出した。一方、本邦における2,004人を対象とした横断研究では、LBW、PTB、並びにSGAと3歳児の喘鳴および喘息有症率との間に統計学的に有意な関連を認めなかった。そこで、発表者らは本邦における出生時体格と喘鳴および喘息との関連を明らかにするために検討を行った。

【方法】

九州沖縄小児健康調査(KOCHS)のデータを活用し、6,364人の3歳児(年齢範囲33~54ヶ月、

平均年齢 38.7 ヶ月)を対象に、LBW、HBW、PTB、過期産、SGA、在胎不当過大(LGA)と喘鳴および喘息有症率との関連を調べた。データは質問調査票を使用して収集した。喘鳴および喘息は、国際的な疫学診断基準である The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) に従って定義した。

【結果】

喘鳴と喘息の有症率は、それぞれ 19.5%と 7.7%であった。6,364 人の小児のうち、LBW 8.8%、標準出生体重 90.4%、HBW 0.8%、PTB 4.8%、満期出産 94.8%、過期産(42 週)0.4%、SGA(<10 パーセントイル)7.8%、週数相当児 82.5%、LGA(>90 パーセントイル)9.7%に分類された。満期出産と比較して、PTB は独立して喘鳴および喘息との間に正の関連を示した。補正後オッズ比(OR)および 95%信頼区間(CI)はそれぞれ 1.47(1.11~1.92)および 1.52(1.02~2.20)であった。男女別に分けて解析した結果、PTB と喘鳴との間の正の関連は男児のみに認められた。PTB と性別との交互作用は統計的に有意だった。一方、喘息では男女とも有意な関連はみられず、LBW、高出生体重、早産、SGA、または LGA と喘鳴または喘息有症率との間に統計学的に有意な関連は認めなかった。

【考察】

本研究の長所として、研究対象者の年齢が均一であるという点が挙げられる。また、出生時体重および出生時の妊娠年齢に関する情報は、保護者が母子健康手帳から我々の質問調査票に転記した。一方、本研究の欠点として参加率がわずかに 9.3%である点が挙げられる。このため、本研究結果を一般化することはできない。交絡因子について調整したが、残余交絡を除外することはできない。解析対象者数は比較的多いが、LBW と喘鳴および喘息との間の有意な関連性の欠如は、検出力が不十分であったのかも知れない。国勢調査と比較すると対象者の両親の学歴は高い。喘鳴と喘息の定義は ISAAC の質問に基づいているが、これらの質問の妥当性については不明である。さらに、結果因子の非系統的誤分類のため研究結果は過小評価されている可能性も否定できない。

【結論】

本研究は、欧米での研究により指摘されている出生時体格が喘鳴および喘息有症率に与える影響に着目し、本邦で初めて、PTB と幼児の喘鳴および喘息有症率との間に正の関連を明らかにしたものであり、医学的にも高く評価され当該領域における発展に寄与するものと考えられる。

審査会のまとめ

本論文の公開審査会は令和元年 8 月 22 日に開催された。申請者は研究内容を英語で明確に口頭発表した。その後、審査委員より、1) 本研究の意義、2) 先行研究との相違、3) 対象者の特殊性や一般ポピュレーションとの相違、4) 質問調査票の項目、5) 回収率とそれを高める工夫、6) 他疾患との鑑別を含めて喘鳴および喘息の定義の妥当性、7) 受動喫煙などの交絡因子の選択と影響、8) PTB における幼児の喘鳴および喘息有症率、9) 男児にのみ PTB と喘鳴との間に関連がみられた機序、10) PTB 以外の出生時体格に関する指標と喘鳴および喘息有症率との間に関連がみられなかった要因、11) 行われた治療の影響、12) 臨床へのフィードバック、13) 今後の方向性など、について多面的な質問がなされた。

申請者はそれらの質問に対して的確に回答した。審査委員は全員一致で申請者が本論文関連領域に対して学位授与に値する十分な見識と能力を有することや実験ノートもしっかり記載されていることを確認し、本論文が博士(医学)の学位授与に値すると判定した。