保健医療科学　2010　Vol.59　No.4　p.351－359

特集：子どもの健康と環境に関するエビデンス

＜総説＞

喘息の環境要因

藤原武男，大澤万伊子

（独）国立成育医療研究センター研究所　成育社会医学研究部

Environmental Factors and Asthma

Takeo FUJIWARA, Maiko OSAWA

Department of Social Medicine, National Research Institute for Child Health and Development

抄録

これまでにわかっている研究によれば，喘息の環境要因と考えられたのは①喫煙（特に幼少期），②残留性有機汚染物質，③農薬（DDE），④幹線道路への近接，⑤オゾン，⑥フタル酸ジエチルヘキシル，⑦揮発性有機化合物，⑧可塑剤，⑨食物アレルギー，⑩ストレス，⑪低い社会経済的地位，⑫カビ・湿害，そして⑬プールの塩素，であった．一方，関連がないと考えられる環境要因は鉛であった．これらは再現性のあるものもあればないものもあり，さらなる研究が必要である．その意味で，日本で実施される大規模な出生コホートであるエコチル調査に期待したい．

キーワード：　喘息，出生コホート，エコチル調査

Abstract

This paper reviewed the effects of environmental factors on asthma based on published articles. Known risk factors include (1) smoking, especially during early childhood, (2) persistent organic pollutants, (3) pesticides (e.g., dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE)), (4) proximity to main roads, (5) ozone, (6) phthalates, (7) volatile organic compounds, (8) plasticizers, (9) food allergies, (10) stress, (11) socioeconomic status, (12) mold and moisture damage, and (13) chlorinated swimming pools. In contrast, a factor not known to be related is lead. However, since the associations between these factors and autism are not conclusive, further research is needed in order to elucidate the environmental risk factors on asthma, especially by the Japan Environment and Children's Study.

Keywords: asthma, birth cohort, Japan Environment and Children's Study

Ⅰ．はじめに

これまで小児の中心的課題であった感染症がコントロールされるようになり，新たに非感染症の疾患であるアレルギーの問題，例えば喘息の増加が注目されるようになってきた[1]．図で示すように，喘息はここ数年という単位で増加傾向にあり，こうした急激な増加を遺伝的要因のみで説明することは難しい．もちろん遺伝的要因が全く関与していないということはないだろう．遺伝子と環境要因は相互に関連しあっている．つまり，ある環境で疾患に関連するタンパク質を発現する遺伝子型（いわゆる genotype）があったとした場合に，この遺伝子の発現を促す環境要因が増加してくれば，表現型としての疾患（いわゆる phenotype）は増加傾向になる．ゆえに，ここ数年，ある

連絡先：藤原武男
〒157-8535　東京都世田谷区大蔵 2-10-1
2-10-1, Okura, Setagaya-ku, Tokyo, 157-8535 Japan.
Tel: 03-5494-7120（内線 7414）
Fax: 03-3417-2663
Email: fujiwara@nch.go.jp
[平成 22 年 11 月 25 日受理]

いは数十年において蓄積された環境要因が，小児のアレルギーの増加と関連している可能性がある．

もちろん，医師の喘息に関する診断基準の変化や，患者の受診行動の変化，例えばこれまでは受診もしなかった軽い症状で受診するようになり，結果として症状ありの診断率が高くなること等も考慮しなければならない．それでもなお，環境要因の関与は否定できない．その理由は，増加率が極めて急であること，そして動物実験から推測されること，さらに事故事例による高濃度曝露例の結果から低濃度でも影響があることが示唆されること，が挙げられる．本稿では，喘息の環境要因（一般的嗜好品，環境化学物質，食事，社会的要因，その他の要因）について概観してみたい．

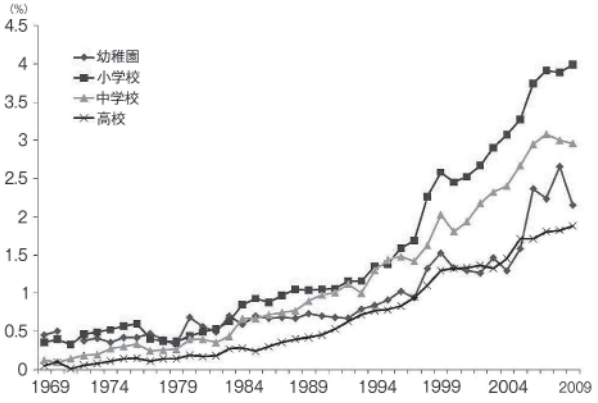

図１　増加する子どもの喘息者の割合

Ⅱ．一般的嗜好品：タバコ

海外の文献では，妊娠中の母親の喫煙と喘息との関連を示すものが多い[2-7]．例えば，フィンランドにおける大規模コホートによれば，母親の妊娠中の喫煙は７歳における喘息のリスクを35％高める，としている[2]．妊娠中に妊婦が喫煙することにより，児が低出生体重として生まれ，喘息を発症するのではないかと考えられている[8]．また，出生後の親の喫煙と喘息の発症との関連も多くの文献が指摘している[9-11]．つまり，幼少期のタバコの曝露は喘息を発症・悪化させるとの報告がある[12]．幼少期に親が喫煙をしている場合に喘鳴（wheezing）や咳などの症状を呈するリスクが増大し[13]，喘息の発症リスクが高まるとのメタ分析による報告がある（両親が喫煙している場合のオッズ比：1.50（95％信頼区間：1.29-1.73）[14]．つまり，出産後，両親が喫煙している時，子供が喘息になる確率は，両親が喫煙していない場合に比べて，1.5倍ということになる．さらに，受動喫煙は喘息の予後に影響するとの報告もある[15]．

一方，我が国の大阪における母子コホート研究[16]によれば，母親の妊娠中の喫煙と喘鳴との関係はなく，出生後の受動喫煙と喘鳴との間には有意な関係があった．また，妊娠中および出生後の母親の喫煙と喘息の発症との間には有意な関係はなかった．しかし，この研究では母親の妊娠中の喫煙歴を出産後に質問紙で調査しており，思い出しバイアスにより実態を過少評価している可能性がある．また，これらの調査における喫煙の曝露評価は全て質問紙によるものであった．

Ⅲ．環境化学物質

1．残留性有機汚染物質

ニューヨーク州で行われた研究では有害廃棄物処理場の近くに住むだけで，喘息の原因となる物質に曝露されるリスクが高まるとしている[17]．これによると残留性有機汚染物質（persistent organic pollutants, POPs）を排出する有害廃棄物処理場と同じ郵便番号内に居住している場合に喘息の罹患率比は1.09倍と報告している．

2．鉛

アメリカ・ミシガン州で行われたコホート研究では，1−3歳の子どもの血液中の鉛のレベル（Blood Lead Level, BLL）と喘息の発症について，人種による違いが調査された[18]．1995−1998年にかけて鉛でスクリーニングした4634人の内，69.5％は黒人で，そのうち50.5％は男児，平均年齢は1.2歳であった．黒人の内，BLL ≧ 5μg/dL とBLL ≧ 10μg/dL は喘息と関連しなかった．BLL ≧ 5μg/dL の場合，白人では，調整されたハザード比（adjusted Hazard Ratio，aHR）は，1.4（95％ 信頼区間：0.7-2.9；p = 0.40）であった．白人で高いBLLを示した例はあまり見られなかったが，喘息についてより厳しい基準を設けた場合のaHRは2.7（95％ 信頼区間：0.9-8.1；p = 0.09）に増加した．BLL ＜ 5μg/dL の白人と比較した場合，BLLに関係なく黒人のほうが喘息のリスクが高いことが分かった（aHR =1.4-3.0）．この研究ではBLLによる黒人の喘息のリスクは見られなかったとし，さらなる研究が必要であると結論付けている．

3．農薬・殺虫剤

スペインのメノルカ島で1997年から行われた縦断研究では臍帯血清中のDDE濃度と子ども（4歳児）の喘息の関連が指摘されている[19]．この研究では，1997年中ごろからメノルカ島で妊娠管理を受けるすべての女性に縦断研究への協力を呼びかけ，後に482人の新生児が登録された．その中で468人から4年後までの完全なデータを得ることができた．出産前のDDE曝露は臍帯血清から測定された．ここでの喘息の定義は4歳の時点で喘鳴がある，喘鳴が続く，もしくは医師より喘息と診断される，のいずれかである．その結果，4歳時点での喘鳴はDDEの濃度が高いほど多く現れる（下位1/4では9％（＜ 0.57ng/mL）に対して上位1/4では19％（1.90ng/mL）相対リスク（RR）= 2.63（95％信頼区間：1.19-4.69））ことがわかった．このことより，出産前のDDE残留物の曝露は喘息に関連していると考えられた．また，ドイツで7−10歳児のコホートを対象に行われた研究でも，喘息とDDE曝露の関連が指摘され

ている[20]．DDE 曝露の結果は，喘息の高いオッズ比として表れている（オッズ比＝3.71　95％信頼区間：1.10-12.56）．また DDE 曝露により血清中の免疫グロブリン E（IgE）濃度が 200kU/I 以上になるオッズ比は 2.28（95％信頼区間：1.20-4.31）と報告されている．

子どもが母乳で育てられた場合，喘息になる可能性が下がるとする研究結果も出ているが，DDE が母乳に混入している場合どうだろうか．1994 年から 95 年にかけてドイツで 7－8 歳の児童を対象に行った調査では，母乳で育てた場合の喘息に対する保護的影響が見られた（13 週間以上の母乳保育をした場合に喘息と診断されるオッズ比＝0.32 [95％信頼区間：0.11-0.87]，13 週間以上の母乳保育をした場合に自己申告による喘息が起こるオッズ比＝0.13 [95％信頼区間：0.02-0.68]）[21]．この母乳保育の保護的効果は子どもたちの血中 DDE 濃度が 0.29μg/L 未満であれば，より強くなっていた（13 週間以上の母乳保育をした場合でなおかつ血中 DDE 濃度が 0.29μg/L 未満であるときに喘息と診断されるオッズ比＝0.24 [95％信頼区間：0.06-0.95]）．しかし，血中 DDE 濃度が 0.29μg/L 以上の場合は，母乳保育の保護的効果は見られなくなると報告している．

米国の Children's Health Study を用いたコホート内症例対照研究によれば，1 歳までの殺虫剤曝露は，3 歳あるいは少なくとも 5 歳までの継続的喘息と関連がある（オッズ比＝2.39; 95% 信頼区間：1.17-4.89）としている[22]．しかしながら，この研究では，幼少期における殺虫剤曝露を母親に後方視的に電話調査で質問したものであり，測定の妥当性に疑問が残る．

レバノンの公立学校で 5−16 歳の子どもを対象に行われた横断研究では，農薬（殺虫剤）の使用と喘息（呼吸器症状）の関連性が確認された[23]．この研究では，どの種類の農薬の曝露かは特定されていないが，一般にレバノンで普通に使われている農薬（殺虫剤）には有機リン酸エステル（organophosphates），ピレスロイド（pyrethroids，biperidyl derivatives,）ジチオカルバミン酸塩（dithiocarbamates）が含まれている．研究は 2000 年の 3 月から 6 月の間に国内の都市部，農村部などを含む 5 地域から 18 校を選んで身近な農薬（殺虫剤）の使用状況（屋外での使用・家庭内での使用・家族による仕事としての使用）と子どもの呼吸器症状を質問紙による生徒の両親への調査として行った（N ＝ 3,291）．いずれかの形で農薬（殺虫剤）の曝露がある場合の慢性的な呼吸器関連の病気の報告はオッズ比：1.71（95％信頼区間：1.20-2.43）であり，その他の呼吸器症状でも，喘息（オッズ比：1.73　95％信頼区間：1.02-2.97），慢性的痰（オッズ比：1.90（95％信頼区間：1.26-2.87），再発性喘鳴（オッズ比：2.10　95％信頼区間：1.39-3.18），一度でも喘鳴あり（オッズ比：1.99　95％信頼区間：1.43-2.78）となっていた．

小児喘息と妊娠中の両親の農場での農薬使用には関連性がないとの研究結果もある．The Ontario Farm Family Health Study の結果を用いた研究では，妊娠中の母親と父親の農薬の曝露とその両親から生まれた子どもの喘息の関連性について調べている[24]．この調査結果では，妊娠中に農薬（種類は特定しない）に曝露のあった両親から生まれた子どもと喘息の関連性は認められなかった．（オッズ比：1.00　95％信　頼区間：0.71-1.40）

4.　大気汚染

大気汚染，特に交通に関係する大気汚染の喘息への関与に関する報告はすでにレビューとして報告されている[25]．南カリフォルニアの 13 地域で行われた調査では，5-7 歳児の喘息・喘鳴症状と主要道路に近接する住宅環境との関連が指摘されている[26]．すなわち，主要道路（地域により高速道路，その他の幹線道路など）から 75 メートル以内の住宅に住んでいる場合に（同じ場所に 2 歳のときから継続して住んでいることを条件とする）喘息になるリスクが高くなる（オッズ比＝1.29; 95% 信頼区間：1.01-1.86）としている．また同様の場合に喘鳴症状が現れるリスクも高くなる（オッズ比＝1.40; 95% 信頼区間：1.09-1.78）としている．

同様の調査が千葉県内の 8 地域でも実施されており[27]，主要道路に近接した住宅に居住する子供たち（6−9 歳児）における呼吸器症状が報告されている．この研究では，主要道路から 50 メートル以内に住む女児に喘息になる確率が高いとしている（オッズ比＝4.03; 95% 信頼区間：0.90-17.96）．また地方に住んでいる児童よりも都市部に住んでいる児童のほうに喘息の例が多く見られた（男児の場合　オッズ比＝3.75; 95% 信頼区間：1.00-14.06　女児の場合　オッズ比＝4.06; 95% 信頼区間：0.91-18.10）．

ドイツのミュンヘンで 1999 年に行われた研究では，交通に関連した大気汚染と 2 歳までの子どもの呼吸器の健康状態について上記 2 例とは異なった方法で調査を行っている[28]．この調査では German Infant Nutrition Intervention Programme（GINI）と Influences of Lifestyle Related Factors on the Immune System and Development of Allergies in Children（LISA）のコホート研究に参加している 1756 人の 2 歳以下の子どものデータを使用し，交通に関係する大気汚染物質の計測は住居と道路の距離ではなく，Geographic information systems（GIS）を使用して行われた．調査対象地域から 40 カ所を選び，各季節に一回，年 4 回にわたり 14 日間，その場所での NO_2, $PM_{2.5}$, $PM_{2.5}$ absorbance（吸収度）が計測された．その結果，生まれてから 1 歳までの間のこのような物質に曝露した場合，咳のリスクを高めていた．つまり，感染によるものではない咳における $PM_{2.5}$ のオッズ比は 1.34（95% 信頼区間＝1.11-1.61），$PM_{2.5}$ absorbance のオッズ比は 1.32;（95% 信頼区間 =1.10-1.59），NO_2 のオッズ比は 1.40（95% 信頼区間＝1.12-1.75）であり，夜間の乾いた咳における $PM_{2.5}$ のオッズ比は 1.31;（95% 信頼区間＝1.07-1.60），$PM_{2.5}$ absorbance のオッズ比は 1.27（95% 信頼区間 =1.04-1.55），NO_2 のオッズ比は 1.36（95% 信頼区間 =1.07-1.74）であった．

またフランスで 1998−2000 年に行われた症例対照研究では，5 都市（パリ，ニース，トゥールーズ，クレルモン・フェ

ラン，グルノーブル）においていずれかの都市に生まれた時から居住している4−14歳までの間の児童400人余りを対象に交通による大気汚染と喘息の関係について調べている[29]．この研究では交通による大気汚染曝露は交通密度(traffic density)によって計測されている（road distance ratio I/D :unit=(vehicle/day)/m）．その結果，4−14歳までの間に現れる喘息は3歳までの交通排気の曝露と関連していると報告している．

オランダで行われたコホート研究[30]では，交通による大気汚染と喘息の発症や他の呼吸器症状の関連を調査したところ，2歳以下の子どもでは，喘息の発症と大気中のPMとNO_2　のレベルには強い関連性は見られなかったとしている．しかし，幼児の喘息についてはその見極めが難しいため，交通による大気汚染と喘息の発症の関連性を確認するには同コホートでの後年の研究が求められる．

大阪で行われたコホート研究では756組の母子を対象に幹線道路に近接した地域に住む妊娠中の女性の大気汚染への曝露と生まれた子供のアレルギー性疾患リスクとの関係性について調査している[31]．この研究によると，妊娠中に幹線道路の近くに住んでいたことと生まれた子どもの医師から診断された喘息のリスクの増加には有意な関連があった（主要道路から５０ｍ以内と２００ｍ以上を比較した場合　調整されたオッズ比＝4.01 95%信頼区間：1.44-11.24　p=0.02）．しかし，ISAAC（International Study of Asthma and Allergies in Childhood）に基づいた，親の記入した質問紙の報告による喘鳴とは明らかな関連は見られなかった．

アメリカのオハイオ州シンシナティのコホートで行われた研究では，交通排気ガスと反復性の夜間の咳（Recurrent Night Cough）について550人の子どもを対象に1，2，3歳時に調査をしている[32]．この研究によると，交通排気ガスに曝露されている子どもはそれより曝露されていない子どもより反復性の夜間の咳のリスクが45%高かった（調整されたオッズ比＝1.45 95%信頼区間：1.09-1.94）．

ニューヨーク市で1998年から2006年にリクルートされたコホートで行った研究では，生後24カ月までの子どもの大気中の$PM_{2.5}$，ニッケル（Ni），バナジウム（V），亜鉛（Zn），元素状炭素（Elemental Carbon）曝露と呼吸器症状について調査している[33]．この研究によると，大気中のニッケルとバナジウムの濃度の上昇は喘鳴の確率の上昇と明らかに有意な関連があった．また元素状炭素（Elemental Carbon）の上昇は風邪・インフルエンザの時期における咳と明らかに有意な関連があったが大気中の$PM_{2.5}$に関しては喘鳴とも咳とも関連がなかったと報告している．

5. オゾン

千葉県・市川市で行われたケース・クロスオーバー研究（症例群のみの曝露の仕方で比較する症例対照研究の特殊例）では，2002年9月から2003年8月までの市川市での$PM_{2.5}$，NO_2，オゾン（O_3）の時間ごとの濃度を調べ，日中の$PM_{2.5}$・NO_2・O_3曝露と0-14歳の子ども308人と15−64歳の若者〜成人95人の喘息の発作による夜間の1次医療機関への受診状況から，化学物質の曝露と喘息の発作の関連性について調査している[34]．これによると，子どもの間では，4−9月の暖かい月の間には，オゾン濃度の24時間平均が10ppb増加するにしたがって，受診のオッズ比はOR=1.16（95% 信頼区間：1.00-1.33），$PM_{2.5}$・NO_2と調整した場合ではOR=1.29（95% 信頼区間：1.08-1.55）という結果が出た．年齢別では0-1歳OR=1.06（95% 信頼区間:0.63-1.78），2−5歳OR=1.37（95% 信頼区間:1.05-1.71），6−14歳OR=1.25（95% 信頼区間：0.87-1.82）となり，2−5歳の就学前の児童で一番関連が見られた．

また，カリフォルニアで1983年から2000年にわたり0−19歳までを対象に行われた研究では，O_3・NO_2・SO_2・CO・$PM_{2.5}$・PM_{10}曝露と喘息による入院の関係について調査をしている[35]．この研究でも，研究対象地域におけるO3濃度は研究期間を通して減少しているにも関わらず，暖かい季節（4−6月，7−9月）ではO_3は喘息による子どもの入院リスクと正の関係にある化学物質であることが報告されている．

夏季のオゾン（O_3）上昇は小児の喘息の悪化を促す．これは肺機能の低下によるものであり，医療的な治療が必要とされる場合もあることがレビューによって報告されている[36]．南カリフォルニアで1993年から1998年に行われた研究では，12地域から募集されたそれまでに喘息と診断されたことのない3,535人の9−16歳の子どもを対象に，日中のオゾン濃度が高い地域，低い地域でそれぞれに屋外でのチームスポーツを行った場合に新たに喘息と診断される確率を調査した[37]．これによると，日中のオゾン濃度が高い地域で3種目以上のスポーツを行った場合，何もスポーツをしていない場合と比較したし相対リスク（RR）は3.3（95%信頼区間：1.9-5.8）であった．日中のオゾン濃度が低い地域でスポーツを行った場合の相対リスク（RR）は0.8（95%信頼区間:0.4-1.6）で影響がみられなかった．調査期間中に新たに喘息と診断された子どもは265人であった．すなわち，大気汚染と屋外での運動は喘息に関連があるといえる．

6. フタル酸ジエチルヘキシル

スウェーデンで行われた症例対照研究では，通常の室内環境に存在するフタル酸類の量は小児アレルギー症状と関連があると報告している[38]．1−6歳までの子ども10,852人の中から症例群（アレルギー症状のある子ども）198名，対照群（アレルギー症状のない子ども）202名を選び，各児童とその環境について調査が行われた．症例群の子どもたちを症状ごとに分析した結果，フタル酸ジエチルヘキシル（DEHP）は喘息と関連があることが分かった（p＝0.022）．またトレンド分析（trend analyses）により，喘息とハウスダスト内のフタル酸ジエチルヘキシル濃度は用量反応関係にあることが分かった．

7. 揮発性有機化合物

オーストラリアのパースで1997年から99年まで行われた症例対照研究では，6ヶ月から3歳までの児童を対象に家庭内での揮発性有機化合物の曝露と喘息の関係について調査している[39]．この調査では子どもたちを喘息と診断された子ども（症例群，88名）と今までに一度も医療機関において喘息と診断されたことがない子ども（対照群，104名）の二つのグループに分け，それぞれの家庭での揮発性有機化合物の曝露と喘息について，健康状態に関しては質問紙，家庭内の揮発性有機化合物については冬と夏の2回に渡り各参加者の家の居間で実際に測定をして，その関係を調べた．その結果，症例群の子どもたちの方が，対照群の子どもたちに比べ，家庭内でより高レベルの揮発性有機化合物に曝露されていることがわかった（$p < 0.01$）．個々の揮発性有機化合物については，ほとんどの物質が喘息のリスクファクターとなりえるが，特にベンゼン（オッズ比＝2.9 [95％信頼区間：2.3-3.8]），次いでエチルベンゼン（オッズ比＝2.5 [95％信頼区間：1.2-5.6]），次いでトルエン（オッズ比＝1.8 [95％信頼区間：1.4-2.4]）が高いオッズ比を表していた．トルエンとベンゼンの濃度が10ユニット高くなるにつれ（$\mu g/m^3$），喘息になるリスクはそれぞれほぼ2倍，3倍になった．

8. 真菌由来揮発性有機化合物 (MVOC)

2000年にスウェーデンの学校で行われた研究では，学校における真菌由来揮発性有機化合物（MVOC）曝露は児童の喘息症状の発病要因となる可能性があるとしている[40]．この研究ではウプサラ市の8つの小学校で生徒を対象とした質問紙による調査を行い，68％にあたる1,014人から回答を得た．その中で，医師から喘息と診断されていると報告したのは7.7％，過去12ヶ月に喘息症状があったり薬を飲んだりしたと報告したのは5.9％，喘鳴があると報告したのが7.8％，その他，日中の息苦しさ4.5％，夜間の息苦しさ2.0％が報告された．また調査対象の学校の23の教室でMVOCの濃度が測定された．その結果，MVOCの濃度の平均は屋内で423ng/m^3であった．MVOCの濃度が高い所では夜間の息苦しさ（$P < 0.01$）医師から診断された喘息（$P<0.05$）が最も共通に見られた．

9. 可塑剤

上記の研究では，学校における可塑剤曝露と児童の喘息症状の関連についても調査をしている[40]．調査対象の生徒は上記と同様である．調査対象の学校の23の教室で測定された，二つの一般的な可塑剤であるTMPD-MIBとTMPD-DIBの屋内での平均濃度はそれぞれ0.89 $\mu g/m^3$，1.64 $\mu g/m^3$であった．TMPD-DIBは喘鳴（$P<0.05$），日中の息苦しさ（$P<0.05$），医師から診断された喘息（$P<0.05$），過去12ヶ月の喘息症状（$P<0.05$）と正の関連があった．

Ⅳ．食事

ギリシャで行われた症例対照研究では，1995年1月から1998年の年末までに0～3歳で，卵と魚，もしくは卵か魚いずれかによるアレルギー症状でアレルギーの外来診療所を訪れた子どもを対象に，後年（学齢期）に喘息の症状が現れる危険性について調査している[41]．調査が行われたのは2003年2月～2005年9月の間で，この間に7.2歳～13.3歳の子どもを対象として行った．症例群69人（0～3歳までに，卵と魚，もしくは卵か魚いずれかによるアレルギー症状でアレルギーの外来診療所を訪れた子ども），対照群154人（0～3歳までに，食物によるアレルギー症状が無かった子ども）は2つのグループ（①吸入アレルゲンに感作されている子ども：70人　②どのようなアレルギーも無い子ども：84人）に分けられ，この3グループの比較がなされた．その結果，進行中の喘息症状は症例群の方から多く報告された．また，メタコリン負荷試験の結果，症例群の子どもたちにおいて明らかに陽性反応の頻度が高かった（オッズ比＝0.26　95％信頼区間：0.13-0.49　$p<0.001$）．この研究では幼児期に卵や魚にアレルギーがあった場合に，学齢期において喘息の症状が現れたり，気道過敏症（hyperreactive airways）になるリスクが高いと結論付けている．

また，アメリカ合衆国のオハイオ州で行われた研究では，子どもの食物アレルギー（自己申告）が死に至る喘息と明らかな関係にあるかどうかを調査するため，1992年～2002年の間に喘息の悪化により小児集中治療室（PICU）を訪れた子ども72人の医療記録を確かめ，この72人を症例群として，一般病棟に喘息として受け入れられた108人と喘息の救急患者108人の2つのグループを対照群として，症例対照研究が行われた[42]．この中で全288人の子どものうち38人（13％）に少なくとも1種類の食物に対するアレルギーが見られた．そのうち78.6％は卵・ピーナツ・魚・貝・牛乳・木の実（ナッツ）のアレルギーであった．この内PICUを訪れた子どもは顕著に食物アレルギーを報告していた（$p=0.004$）．普通病棟に喘息として受け入れられた子どもたちと比べると3.3倍少なくとも1種類の食物に対するアレルギーがあると報告しており，また明らかに食物アレルギーを報告する傾向が見られた（$p<0.001$）．少なくとも1種類の食物に対するアレルギーがある割合を喘息の救急患者の子どもと比べると7.4倍の報告があった．PICU，もしくは一般病棟に受け入れられた子どもは喘息の救急患者の子どもと比べると明らかに黒人である割合が高く（$p<0.001$），より若い確率が高かった（$p<0.01$）．これにより，自己申告された食物アレルギーは子どもの死に至る喘息の独立危険因子であると結論している．

Ⅴ．社会的要因

1. ストレス

アメリカのシカゴでは思春期における，ストレスを感

じる出来事と喘息罹患率の関連性を調べた研究がある[43]．この研究では，1994年から95年にかけて行われたInternational Study of Allergies and Asthmaの一部としてシカゴのカトリック系学校34校の生徒（7－8年生，12－14歳）2,026名から得られた喘息の自己申告，症状，15の出来事についての質問表の回答をもとに喘息とストレスを感じる出来事の関連性について調査された（ストレスを感じる出来事の例：家族の誰かが仕事を失った・両親の離婚・家族の誰かが重病にかかった・転校・停学／退学などの処分を受けた・性的暴行を受けた・警察に逮捕された，等）．調査人口の77％が何らかのストレスを感じる出来事を報告しており，喘息の有病率は15.5％であった．この調査の結果，2～3つのストレスを感じる出来事を報告している場合の喘息罹患率のオッズ比＝1.44（95％信頼区間：1.07-1.95）であり，4つ以上のストレスを感じる出来事を報告している場合はオッズ比＝1.92（95％信頼区間：1.41-2.62）であった．また，喘息を持っている生徒において，ストレスを感じる出来事の経験がひとつ増えるごとに喘息の症状の数はオッズ比＝1.16（95％信頼区間：1.07-1.27），喘息に関連する学校の長期欠席はオッズ比＝1.17（95％信頼区間：1.04-1.32），喘息での医師への受診はオッズ比＝1.16（95％信頼区間：1.04-1.29），喘息での入院はオッズ比＝1.20（95％信頼区間：1.001-1.44）となり，ストレスを感じる出来事の数によりに増加することが顕著に表れていた，としている．また，暴力の曝露と喘息との関連も指摘されている[44]．

2. 社会経済的地位

オーストラリアの研究（N=2,868）では，出生時からずっと貧困であった場合に14歳で喘息を発症するリスクは，ずっと非貧困層にいた場合と比べて2.21倍（95％信頼区間：1.17-4.17）であることが報告されている[45]．その関係性は女児において強かった．この研究ではさらに，14歳までの間に年収が上昇した場合に，ずっと貧困層にいる場合と比べて，喘息を発症する割合が60％低かったと報告している．

さらに，カナダの研究（N=8,499）では，出産時の社会経済的地位を4つ（とても高い，高い，低い，とても低い）に分けた場合に医師の診断による未就学時（2－5歳時）の喘息の発症率を比較したところ，他の要因を調整しても，SESが「とても高い」に比べて「とても低い」場合のハザード比は1.35（95％信頼区間：1.01-1.82）で有意であった[46]．これらの結果から，社会経済的地位は喘息の独立したリスクであると考えられた．

Ⅵ．その他の要因

1. カビ，湿害

2002年にイタリアで行われた調査では，幼少期における家庭での菌，湿気曝露は喘息や喘鳴などの呼吸器官障害の原因となるとの報告がされた[47]．これによると喘息は最近の菌や湿気の曝露よりも，子ども時代のより早い時期の家庭での曝露が強く関係している（平均年齢7歳の場合のオッズ比＝1.80　95％信頼区間：1.41-2.30　平均年齢13歳の場合のオッズ比＝1.89　95％信頼区間：1.38-2.59）．

ヨーロッパで2002年9月から2005年5月までに生まれた子ども396人を対象に行われたコホート研究では，家庭訪問と質問紙調査を用いて住環境における湿害と子どもの呼吸器症状およびアレルギーの関係について調べている[48]．その結果，医師から診断された喘鳴はキッチンの湿害の重度と主たる生活圏（寝室，リビングルームとそれらをつなぐ廊下部分），特に子どもの寝室の目に見えるカビと関係があることが分かった．例えば，キッチンの湿害における調整されたオッズ比は3.85（95％信頼区間：1.16-12.76），主たる生活圏のカビの調整されたオッズ比は3.92（95％信頼区間：1.54-10.00），子どもの寝室のカビの調整されたオッズ比は5.22（95％信頼区間：1.48-18.35）であった．親からの報告による，風邪とは無関係の喘鳴のリスクもキッチンの湿害の重度とともに上がっていることが分かった（調整されたオッズ比＝5.43　95％信頼区間：2.08-14.15）．浴室やその他の内部空間の湿害は喘鳴との有意な関連はなかった．

2. プール

ヨーロッパでは，殺菌消毒された屋内スイミングプールと子どもの喘息との関係についての研究がされている．ベルギーで行われた研究では，屋内スイミングプールでの三塩化窒素（NCl_3）曝露が子どもが喘息になるリスクを高めていると報告している[49]．この研究では，ブリュッセルの15の学校から7-14歳までの子ども1881人を対象に1996-1999年にその子どもたちの両親が回答する質問紙による健康状態・呼吸器症状・生活環境に関する調査を行い，喘息についてはEIB（exercise induced bronchoconstriction test）を使って行われた．その結果，喘息の有病率と屋内プールへの累積出席数は相関関係にあることが分かった．

また，ヨーロッパの21カ国69都市で行われた，各都市の住民一人当たりの屋内プールの数と子どもの喘息有病率に関わる研究[50]でも，13-14歳の子どもを対象にした調査では人口十万人当たり1つ屋内プールが増えるたびに，各地域の高度，気候，国内総生産（GDP）などに関わらず，一度でも喘息になったことがある子どもの数には正の相関関係にあり（回帰係数：2.73（95％信頼区間：1.94-3.52）），同様の調査を33都市で6-7歳の子どもを対象に行った結果でも，一度でも喘息になったことがある子どもの数の回帰係数は1.47（95％信頼区間：0.21-2.74）となったことが報告されている．

2001年から2003年にベルギーのブリュッセルで行われた，屋内プール出席と子どもの喘息に関する研究では，市内の10の公立学校でプールに出席した10－13歳の生徒341人を対象に，質問紙，EIB（exercise induced bronchoconstriction）test，呼気の一酸化窒素（exhaled nitric oxide，eNO）の測定，total and aeroallergen-specific serum IgEを通して調査を行った[51]．これによると屋内

プールへの累積出席時間（0-1818 時間）は喘息と高濃度の eNO の最も安定した予測判断材料となっていた．eNO が高濃度になるリスクは IgE に関係なく屋内プールへの累積出席時間によって増加する (オッズ比 = 1.30％ ;95％信頼区間：1.10-1.43）が，屋内プールへの累積出席時間に起因する喘息になる可能性の増加は，血清 IgE ＞ 100kIU/L の子どもにだけ見られる（屋内プールへの累積出席時間 100 時間ごとのオッズ比 = 1.79％ ;95％信頼区間：1.07-2.72）．これらはすべて用量反応関係にあり，6－7 歳以前のプールへの出席と最も強く関わっている．小さな子どもの殺菌消毒された屋内プール使用は小児喘息の進行と相互作用していると考えられる．

3. そば殻枕

韓国では，子どもによるそば殻枕の使用と夜間の喘息症状についての調査報告がある[52]．この調査では，夜間に喘息症状を示していた非アトピー性喘息の 3 人の子ども（5 歳・7 歳・8 歳）についての報告がなされている．この 3 人はいずれもそば殻枕を 2 ～ 6 年使用していた．この子どもたちに対して皮膚プリックテスト（SPT），特定の IgE の放射免疫測定（RIA），そば殻枕除去試験，そば粉の気管支誘発試験，IgE ウエスタンブロット分析を行った．その結果 3 人すべてにそば粉に対する皮膚の陽性反応が認められたが，イエダニへの陽性反応は認められなかった．夜間の喘息症状は 7 日間のそば殻枕除去により納まった．自家製のそば粉の抽出物を使った気管支誘発試験では喘息の反応が見られた．血清中のそば粉の IgE 抗体が放射免疫測定（RIA）により検出され，いくつかの IgE の結合したタンパク質が IgE ウエスタンブロット分析によって検出された．結論としては，そば殻枕に付着した少量のそば粉がそば粉の感作を誘発し，このような枕を使用している子どもの夜間の喘息症状の原因になっていると考えられるとしている．

Ⅶ. 結論

これまでにわかっている研究によれば，喘息の環境要因と考えられたのは①喫煙（特に幼少期），②残留性有機汚染物質，③農薬（DDE），④幹線道路への近接，⑤オゾン，⑥フタル酸ジエチルヘキシル，⑦揮発性有機化合物，⑧可塑剤，⑨食物アレルギー，⑩ストレス，⑪低い社会経済的地位，⑫カビ・湿害，そして⑬プールの塩素，であった．一方，関連がないと考えられる環境要因は鉛であった．これらは再現性のあるものもあればないものもあり，さらなる研究が必要である．その意味で，日本で実施される大規模な出生コホートであるエコチル調査に期待したい．

参考文献

1) Landrigan PJ, et al. Children's health and the environment: public health issues and challenges for risk assessment. Environ Health Perspect 2004;112(2):257-65.
2) Jaakkola JJ, Gissler M. Maternal smoking in pregnancy, fetal development, and childhood asthma. Am J Public Health 2004;94(1):136-40.
3) Arshad SH, et al. Early life risk factors for current wheeze, asthma, and bronchial hyperresponsiveness at 10 years of age. Chest 2005;127(2):502-8.
4) Murray CS, et al. Tobacco smoke exposure, wheeze, and atopy. Pediatr Pulmonol 2004; 37(6):492-8.
5) Henderson AJ, et al. Pre- and postnatal parental smoking and wheeze in infancy: cross cultural differences. Avon Study of Parents and Children (ALSPAC) Study Team, European Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood (ELSPAC) Co-ordinating Centre. Eur Respir J 2001;18(2):323-9.
6) Lannero E, et al. Maternal smoking during pregnancy increases the risk of recurrent wheezing during the first years of life (BAMSE). Respir Res 2006;7:3.
7) Lux AL, Henderson AJ, Pocock SJ. Wheeze associated with prenatal tobacco smoke exposure: a prospective, longitudinal study. ALSPAC Study Team. Arch Dis Child 2000; 83(4):307-12.
8) Steffensen FH, et al. Low birth weight and preterm delivery as risk factors for asthma and atopic dermatitis in young adult males. Epidemiology 2000;11(2):185-8.
9) California Environmental Protection Agency. Proposed identication of environmental tobacco smoke as a toxic air contaminant. 2005.
10) U.S. Department of Health and Human Services. The health consequences of involuntary exposure to tobacco smoke: a report of the Surgeon General. 2006.
11) World Health Organization. International consultation on environmental tobacco smoke(ETS) and child health.1999.
12) Jaakkola JJ, Jaakkola MS. Effects of environmental tobacco smoke on the respiratory health of children. Scand J Work Environ Health 2002;28(Suppl 2):71-83.
13) Cook DG, Strachan DP. Health effects of passive smoking. 3. Parental smoking and prevalence of respiratory symptoms and asthma in school age children. Thorax 1997; 52(12):1081-94.
14) California Environmental Protection Agency Office of Environmental Helth Hazard Assessment. Helth effects of exposure to environmental tobacco smoke. San Francisco (CA): California Environmental Protection Agency; 1997.
15) Strachan DP, Cook DG. Health effects of passive

smoking. 6. Parental smoking and childhood asthma: longitudinal and case-control studies. Thorax 1998;53(3):204-12.
16) Tanaka K, et al. Maternal smoking and environmental tobacco smoke exposure and the risk of allergic diseases in Japanese infants: the Osaka Maternal and Child Health Study. J Asthma 2008;45(9):833-8.
17) Carpenter DO, Ma J, Lessner L. Asthma and infectious respiratory disease in relation to residence near hazardous waste sites. Ann N Y Acad Sci 2008;1140:201-8.
18) Joseph CL, et al. Blood lead level and risk of asthma. Environ Health Perspect 2005; 113(7):900-4.
19) Sunyer J, et al. Prenatal dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE) and asthma in children. Environ Health Perspect 2005;113(12):1787-90.
20) Karmaus W, Kuehr J, Kruse H. Infections and atopic disorders in childhood and organochlorine exposure. Arch Environ Health 2001;56(6):485-92.
21) Karmaus W et al. Atopic manifestations, breast-feeding protection and the adverse effect of DDE. Paediatr Perinat Epidemiol 2003;17(2):212-20.
22) Salam MT, et al. Early-life environmental risk factors for asthma: findings from the Children' s Health Study. Environ Health Perspect 2004;112(6):760-5.
23) Salameh PR, et al. Respiratory symptoms in children and exposure to pesticides. Eur Respir J 2003;22(3):507-12.
24) Weselak M, et al. In utero pesticide exposure and childhood morbidity. Environ Res 2007;103(1):79-86.
25) Schwartz J. Air pollution and children' s health. Pediatrics 2004;113(4 Suppl):1037-43.
26) McConnell R, et al. Traffic, susceptibility, and childhood asthma. Environ Health Perspect 2006;114(5):766-72.
27) Shima M, Nitta Y, Adachi M. Traffic-related air pollution and respiratory symptoms in children living along trunk roads in Chiba Prefecture, Japan. J Epidemiol 2003;13(2): 108-19.
28) Gehring U, et al. Traffic-related air pollution and respiratory health during the first 2 yrs of life. Eur Respir J 2002;19(4):690-8.
29) Zmirou D, et al. Traffic related air pollution and incidence of childhood asthma: results of the Vesta case-control study. J Epidemiol Community Health 2004;58(1):18-23.
30) Brauer M, et al. Air pollution from traffic and the development of respiratory infections and asthmatic and allergic symptoms in children. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166(8):1092-8.
31) Miyake Y, et al. Residential proximity to main roads during pregnancy and the risk of allergic disorders in Japanese infants: the Osaka Maternal and Child Health Study. Pediatr Allergy Immunol 2010;21(1 Pt 1):22-8.
32) Sucharew H, et al. Exposure to traffic exhaust and night cough during early childhood: the CCAAPS birth cohort. Pediatr Allergy Immunol 2010;21(2 Pt 1):253-9.
33) Patel MM, et al. Ambient metals, elemental carbon, and wheeze and cough in New York City children through 24 months of age. Am J Respir Crit Care Med 2009;180(11): 1107-13.
34) Yamazaki S, et al. Modifying effect of age on the association between ambient ozone and nighttime primary care visits due to asthma attack. J Epidemiol 2009;19(3):143-51.
35) Moore K, et al. Ambient ozone concentrations cause increased hospitalizations for asthma in children: an 18-year study in Southern California. Environ Health Perspect 2008;116(8):1063-70.
36) Suh HH, et al. Criteria air pollutants and toxic air pollutants. Environ Health Perspect 2000;108(Suppl 4):625-33.
37) McConnell R, et al. Asthma in exercising children exposed to ozone: a cohort study. Lancet 2002;359(9304):386-91.
38) Bornehag CG, et al. The association between asthma and allergic symptoms in children and phthalates in house dust: a nested case-control study. Environ Health Perspect 2004;112(14):1393-7.
39) Rumchev K., et al. Association of domestic exposure to volatile organic compounds with asthma in young children. Thorax 2004;59(9):746-51.
40) Kim JL, et al.,Indoor molds, bacteria, microbial volatile organic compounds and plasticizers in schools--associations with asthma and respiratory symptoms in pupils. Indoor Air 2007;17(2):153-63.
41) Priftis KN, et al. Asthma symptoms and bronchial reactivity in school children sensitized to food allergens in infancy. J Asthma 2008;45(7):590-5.
42) Vogel N.M, et al. Food allergy is associated with potentially fatal childhood asthma. J Asthma 2008;45(10):862-6.
43) Turyk ME, et al. Stressful life events and asthma in adolescents. Pediatr Allergy Immunol 2008;19(3):255-63.
44) Fujiwara T. Violence and asthma: A review. Environmentl Health insights 2008;2:45-54.
45) Kozyrskyj AL, et al. Association between socioeconomic status and the development of asthma: analyses of income trajectories. Am J Public

Health 2010;100(3):540-6.
46) Midodzi WK, et al. Early life factors associated with incidence of physician-diagnosed asthma in preschool children: results from the Canadian Early Childhood Development cohort study. J Asthma 2010;47(1):7-13.
47) Simoni M, et al. Mould/dampness exposure at home is associated with respiratory disorders in Italian children and adolescents: the SIDRIA-2 Study. Occup Environ Med 2005;62(9):616-22.
48) Karvonen AM, et al. Confirmed moisture damage at home, respiratory symptoms and atopy in early life: a birth-cohort study. Pediatrics 2009;124(2):e329-38.
49) Bernard A, et al. Lung hyperpermeability and asthma prevalence in schoolchildren: unexpected associations with the attendance at indoor chlorinated swimming pools. Occup Environ Med 2003;60(6):385-94.
50) Nickmilder M, Bernard A. Ecological association between childhood asthma and availability of indoor chlorinated swimming pools in Europe. Occup Environ Med 2007; 64(1):37-46.
51) Bernard A, et al. Chlorinated pool attendance, atopy, and the risk of asthma during childhood. Environ Health Perspect 2006;114(10):1567-73.
52) Lee SY, et al. Three cases of childhood nocturnal asthma due to buckwheat allergy. Allergy 2001;56(8):763-6.