

主論文

Maternal smoking as a risk factor for childhood intussusception

(小児腸重積症の危険因子としての母親の喫煙)

【諸言】

腸重積症は乳幼児における腸閉塞の最も一般的な原因疾患の一つとされ、口側腸管が肛門側腸管へ陥入することで、腸管の通過障害や腸間膜血流の障害が生じる。特発性の腸重積症の病因は明らかではないが、腸蠕動の異常や先進部となりうるパイエル板の腫大が誘因となると推測されている。腸重積症は、非観血的な整復や場合によっては手術による整復を要するが、治療しなかった場合は腸管の壊死を生じる。本邦からの報告では年間の腸重積症の発生率は10万人の小児あたり170～180例とされている。

比較的頻度の高い急性腹症の一つであるにも関わらず、腸重積症発症の危険因子はあまり報告されていない。ウイルス性や細菌性胃腸炎は腸管の蠕動異常を招き、また腸管壁のリンパ組織の腫脹を生じさせるためリスク因子の一つとされる。こうした腸重積症発生のメカニズムを考慮すると、過去に乳児の腸管蠕動の異常をもたらすリスク因子として報告されている母親の喫煙は、腸重積症の発症に関与する可能性があると考えられた。

今回21世紀出生児縦断調査を用い、母親の喫煙が生後6-18ヶ月の期間に腸重積症による入院に及ぼす影響を検討した。

【対象と方法】

厚生労働省が2010年から行っている21世紀出生児縦断調査を用いた。本調査では、2010年5月10日から24日の2週間の期間に日本国内で出生した新生児全例の家族に、児が生後6ヶ月の時に質問票が送付されている。43,767人中38,554人(88.1%)から回答が得られ、フォローアップの質問票はその後1年毎(18ヶ月、30ヶ月、42ヶ月、...)に送付されている。また新生児の出生時の身長、体重、在胎週数、単胎か多胎か、両親の年齢などの出生票情報が本調査結果と紐付けされている。今回の検討では第1回調査(6ヶ月時)と第2回調査(18ヶ月時)のデータを用いた。これは母親の喫煙状況に関する質問は第1回調査の時のみであり、また一般的に腸重積症の好発月齢が6ヶ月から18ヶ月であるためである。

第1回調査で回答のあった38,544人から、母親の喫煙状況が不明な110人と腸重積症による入院の有無が不明な6,484人を除外した31,960人を対象とした(Figure1)。

母親の喫煙状況

母親の喫煙状況に関するデータは第1回調査より抽出した。母親の喫煙の有無により、非喫煙者と喫煙者に分け、さらに喫煙状況は1日の喫煙本数から、非喫煙者、軽度喫煙者（1日10本以下）、重度喫煙者（1日11本以上）の3段階に分類した。

腸重積症による入院

第2回調査では、児が生後18ヶ月時に、過去1年（生後6ヶ月から18ヶ月）の腸重積症による入院の有無を尋ねており、腸重積症による入院の有無はその結果を用いた。

統計解析

除外となった児の影響を検討するため、まず対象となった児と除外となった児の背景因子を比較した。続いて腸重積症での入院と児及び両親の背景因子の関連性を単変量解析にて検討した。

また母親の喫煙（非喫煙者 vs 喫煙者）と腸重積症による入院の関連性を検討するため多変量解析を行った。まず母親が喫煙者である場合の粗オッズ比および信頼区間を、母親が非喫煙者である場合を参照として算出した。次に児の性別および母親の出産時年齢を調整した。最後に児および両親の背景因子を調整した。児の背景因子としては性別、単胎かどうか、正期産か早産（在胎37週未満）か、栄養状況（人工乳のみ、混合、母乳のみ）、第1子かどうかを、両親の背景因子としては母親の出生児の年齢（25歳未満、25-29歳、30-34歳、35歳以上）、と父親の喫煙の有無に関して調整した。

さらに同様の解析を、母親の喫煙状況を3段階（非喫煙者、軽度喫煙者、重度喫煙者）に分類して行った。

信頼区間は95%で算出し、 $p<0.05$ を統計学的に有意差ありと判断した。解析にはSTATAを用いた。

【結果】

研究対象者の背景

Table1に対象児と除外児の背景因子の比較を示す。対象児と比較し、除外児には早産、人工乳栄養が多く、また出産時の母親の年齢が若く、両親が喫煙者であることが多かった。

腸重積症での入院に関する背景因子の単変量解析の結果

Table2に腸重積症での入院のリスクに関する児および両親の背景因子の解析結果を示す。腸重積症は50例認め、その発生頻度は1年間に10万人当たり166例であった。男児、正期産児、第1子以外の児、母乳もしくは混合栄養児、出産時の母親の年齢が30-34歳の児で若干リスクが高いものの、いずれも統計学的には有意ではなかった。

腸重積症での入院に関する背景要因の多変量解析の結果

Table3 に母親の喫煙に関連する腸重積症での入院リスクの粗および調整オッズ比を示す。完全に調整したモデルでのオッズ比は 2.75 (95%CI 1.09-6.96) であり、母親の喫煙が腸重積症での入院のリスクを上昇させていた。

さらに母親の喫煙状況を 3 段階に分類したところ、Table4 にあるように、母親の喫煙状況と腸重積症発症のリスクの間には正の量反応関係があることが示された。リスクは母親が重度喫煙者（1日 11 本以上）であった場合にもっとも高くなり、母親が非喫煙者の場合と比較すると、軽度喫煙者での調整オッズ比が 1.76(95%CI 0.52-5.98)であるのに対し、重度喫煙者では調整オッズ比が 6.82(95%CI 1.98-23.52)であった。

【考察】

今回我々は日本を代表するようなコホートをを用い母親の喫煙と児の腸重積症での入院との関連性について検討した。その結果、母親の喫煙が、生後 6-18 ヶ月の間における腸重積症での入院のリスクを上昇させることを確認した。また母親の喫煙の程度と腸重積症の発症との間には量反応関係が存在することが示された。過去に同様の報告はなく、本報告がこれら 2 つの関連性を示した最初のコホート研究である。様々な腸重積症のリスク因子が過去に調査されてきた。

ウイルス性腸炎や細菌性腸炎はいずれも重要な危険因子として報告されてきた。国によって異なるが、近年のロタウイルスワクチンは腸重積症発症のリスク因子である。抗菌薬の使用は腸重積症のリスクを上昇させるとされる。また母乳のみの栄養は、人工乳栄養よりも腸の蠕動刺激となるとされ、腸重積症のリスクが上昇するとの報告もある。こうしたリスク因子はいずれも腸の蠕動に影響を及ぼすため、腸の蠕動異常が腸重積症発症の原因となる可能性を示している。

本報告で示された母親の喫煙が腸重積症の発症に関与する理由は、喫煙が腸蠕動の異常に関与することで説明できるかもしれない。喫煙は血中及び小腸内のモチリン濃度を上昇させるとされ、このモチリンが腸蠕動の異常に関与しているとされる。

また別の可能性としては、母親の喫煙が児の胃腸炎のリスクを上昇させることを介して、腸重積症のリスクを上昇させている可能性もある。過去にも母親の喫煙が児の胃腸炎のリスクの上昇につながるという報告がなされている。

本研究は本邦を代表する大きなコホートをを用いた前向き研究であり、一般化可能性が高いという利点を有する。1 年間に日本国内で出生する新生児の約 5%を対象とする大きなサンプルのため、腸重積症という比較的まれな疾患の発生に対する母親の喫煙の影響を検討することが可能であった。また結果としてその両者に量反応関係が存在することを示すことができた。

本研究の問題点としては 4 つ考えられる。まず第 1 に、母親の喫煙や児の腸重積症による入院の情報が家族からの報告に基づいているという点であり、情報の誤分類が生じる

可能性がある。第 2 に、母親の喫煙状況の評価にコチニンの測定等を用いることができているため客観性に乏しいこと、そして研究期間中の喫煙状況の変化を検討できていないことなどがまた別の誤分類として挙げられる。しかしながらこれらの誤分類は区別なく生じるため、検討結果は 1 の方向に向かう。第 3 にフォローアップ中の逸脱症例が問題であるが、こうした逸脱症例は腸重積症のリスクが高いグループ、すなわち母親が喫煙している児に多かったため、今回の結果に対する影響としてはリスクを過小評価してしまう方向に働くと考えられる。したがって、第 1-3 の問題点が、母親の喫煙が腸重積症の発症のリスクを上昇させるという結果を覆す方向に影響は与えていないと考えられる。第 4 に腸重積症での入院が 6-18 ヶ月の期間のみに限られていることの影響であるが、今回の 10 万人当たり 166 例という頻度が、過去の本邦からの 10 万人当たり 170-180 例という発生頻度と近いことから、腸重積症の多くがこの時期に生じており今回の検討結果は十分に一般化可能性があるといえる。

【結論】

本報告は母親の喫煙が腸重積症の発症リスクを上昇させることを示した最初のコホート研究である。さらなる研究による確証は必要であるが、母親の禁煙により腸重積症の発症が減少する可能性もあり、育児中の禁煙の重要性が強調される結果といえる。