

20020118 A

厚生労働科学研究費補助金

健康科学総合研究事業

住居内空気汚染等とアレルギー疾患との関連に関する疫学的研究

平成 14 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 織田 肇

平成 15 (2003) 年 3 月

## 目 次

### 総括研究報告書

- 住居内空気汚染等とアレルギー疾患との関連に関する疫学的研究 ..... 1  
織田 肇

### 分担研究報告書

- ベースライン調査および4ヶ月時追跡調査実施 ..... 7  
廣田良夫、三宅吉博、宮本正一
- ホルムアルデヒド及び二酸化窒素個人曝露濃度  
(妊婦におけるベースラインデータ解析・中間報告) ..... 9  
松永一朗、吉田俊明、三宅吉博
- アレルギー疾患とホルムアルデヒド、二酸化窒素曝露  
(妊婦におけるベースラインデータ解析・中間報告) ..... 18  
松永一朗、三宅吉博、廣田良夫
- ベースラインデータ解析・生活習慣／環境／ストレス要因  
(中間報告) 1 : ..... 25  
妊婦の生涯を通じていずれかアレルギー疾患治療歴ありを  
アウトカムとした解析結果  
廣田良夫、三宅吉博、宮本正一、佐々木 敏、大矢幸弘、  
松永一朗
- ベースラインデータ解析・生活習慣／環境／ストレス要因  
(中間報告) 2 : ..... 35  
過去一年、妊婦におけるいずれかアレルギー疾患治療歴あ  
りをアウトカムとした解析結果  
三宅吉博、廣田良夫、宮本正一、佐々木 敏、大矢幸弘、  
松永一朗
- ベースラインデータ解析・生活習慣／環境／ストレス要因  
(中間報告) 3 : ..... 43  
妊娠中血清総 I g E 値をアウトカムとした解析結果  
宮本正一、三宅吉博、廣田良夫、佐々木 敏、大矢幸弘、  
松永一朗

栄養摂取状態とアレルギー既往との関連 ..... 51  
佐々木 敏

アトピー性皮膚炎の診断基準に関する研究 ..... 56  
大矢幸弘

室内空气中準揮発性有機化合物の分析法の検討 ..... 62  
吉田俊明

資料 1 4ヶ月時における生活習慣と生活環境の質問票

資料 2 乳児アトピー性皮膚炎質問票  
講演録要約版 「誤解だらけのアレルギー」  
倫理審査結果通知書  
大阪母子保健コホート研究グループ

## 研究組織と分担研究内容

氏名	所属施設名	職名	研究内容
織田 肇	大阪府立公衆衛生研究所	副所長兼労働衛生部長	研究全体の総括
廣田良夫	大阪市立大学大学院医学研究科	教授	疫学調査の総括
松永一郎	大阪府立公衆衛生研究所 労働衛生部	主任研究員	室内汚染物質の 測定及び解析
吉田俊明	大阪府立公衆衛生研究所 労働衛生部	主任研究員	室内汚染物質の 測定及び解析
三宅吉博	福岡大学医学部	講師	疫学調査の企 画・運営・解析
宮本正一	大阪市立大学大学院医学研究科	研究生	疫学調査の企 画・運営・解析
大矢幸弘	国立成育医療センター 第一専門診療部アレルギー科	医長	アレルギー疾患等の 疫学的診断基準の 開発及び診断
佐々木 敏	国立健康・栄養研究所	栄養所要量策定 企画・運営担当 リーダー	栄養要因の解析

## 住居内空気汚染等とアレルギー疾患との関連に関する疫学的研究

主任研究者 織田 肇 大阪府立公衆衛生研究所副所長

**研究要旨** アレルギー疾患のリスク要因として、室内のダニ・化学物質などいろいろな因子が指摘されているが、未だ結論は得られていない。今回、乳幼児のアレルギー疾患発症関連要因を検討するため、妊婦を対象としてコホート研究を実施している。平成13年11月からベースライン調査を開始し、大阪府下7市、寝屋川市近隣の18産科医療機関、及び、大阪市、東大阪市と泉佐野市の3産科医療機関の協力を得て、平成15年3月20日現在、963名の妊婦から研究参加の同意を得た。データ入力の完了した319名の妊婦のデータを用いて、ベースラインデータの中間的な解析を行った。その結果①ホルムアルデヒド24時間平均個人曝露濃度について国の室内濃度指針値(80ppb)を超えた者は319名中3名であり、二酸化窒素24時間平均個人曝露濃度について国の屋外濃度基準値(60ppb)を超えた者は319名中39名であった。②喫煙する者と屋内排気型暖房器具を使用する者は、しない者に比べて二酸化窒素濃度は有意に高く、ホルムアルデヒド濃度も高い傾向を示した。③ホルムアルデヒド高濃度(42ppb以上)は、アレルギー疾患過去1年間治療歴あり及び血清総IgE値高値(>170 IU/ml)と関連する傾向を認めた。④IHクッキングヒーター使用、血清総IgE値高値及びストレス要因の対象依存(幸福)は有意に高いアレルギー疾患生涯治療歴と関連した。⑤年に2回以上の風邪既往は有意に低いアレルギー疾患過去1年間治療歴と関連した。⑥急性虫垂炎手術既往は有意に血清総IgE値高値と関連した。⑦ナトリウムは摂取量が多いほどアレルギー疾患過去1年間治療歴のあるひとが少なく、ビタミンAおよびレチノールでは摂取量が多いほど治療歴のあるひとが多い傾向を認めた。この他、平成14年8月より生後4ヶ月時の追跡調査を開始し、さらに、コホート内症例対照研究を実施するために、0歳児のアトピー性皮膚炎診断法と準揮発性有機化合物の一斉分析法について検討した。

### 分担研究者

廣田 良夫 大阪市立大学大学院医学研究科教授	宮本 正一 大阪市立大学大学院医学研究科研究生
松永 一朗 大阪府立公衆衛生研究所主任研究員	大矢 幸弘 国立成育医療センター第一専門診療部 アレルギー科医長
吉田 俊明 大阪府立公衆衛生研究所主任研究員	佐々木 敏 国立健康・栄養研究所栄養所要量策定 企画・運営担当リーダー
三宅 吉博 福岡大学医学部講師	

## A. 研究目的

近年、住宅の高気密化が進むに従って、建材等から発生する化学物質による室内空気汚染と、それによる健康影響が指摘されている。また、その健康影響として、化学物質過敏症、アレルギー疾患、不定愁訴などがとりあげられている。厚生労働省は、ホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、揮発性有機化合物（トルエン、キシレン、エチルベンゼン、スチレン、p-ジクロロベンゼン等）及び準揮発性有機化合物（フタル酸ジ-n-ブチル、クロルピリホス、フェノブカルブ等）について室内濃度指針値を設けて、シックハウス対策を進めている。室内空気中化学物質の曝露実態調査は全国的に進められているが、その健康影響は未だ明らかになっていない。従って、疫学的手法を用い、室内空気中化学物質濃度と健康影響との関連の有無、強さ等を評価することが求められている。

一方、乳幼児アレルギー疾患は急激に増加している。これらのアレルギー疾患は間欠的もしくは持続的に症状が出現するため、患者および家族の精神的負担は相当重く、また経済的な負担も無視できない。これ以上の患者の拡大を防ぐためにも、アレルギー疾患の発症要因、予防要因の解明は予防医学上、最も重要な課題の一つである。

双子の研究の結果から、アレルギー疾患発症に遺伝的要因が重要であることは疑う余地がない。しかしながら、近年のアレルギー疾患有病率の急激な増加を遺伝的要因のみで説明することは困難である。

環境要因とアレルギー疾患発症との関連は未だ十分に解明されていない。特に、アトピー性皮膚炎では生後間もなく発症することから胎児期の環境要因が重要であるにもかかわらず、妊娠前や妊娠初期の環境要因との関連に関する報告は皆無である。今回、我々は、今までの調査では検討されていない母親の妊娠前や妊娠初期の環境要因をベースラインデータとして重視し、前向きに調査することにより、妊娠中と出産後の情報を加え、子供のアレルギー疾患発症との関連を調査する。

たとえこのような疾患の発症リスクを高める遺伝的要因があったとしても、妊娠を控えた母親の生活習慣を改善することにより、子供の疾病発症を予防できる可能性が高まり、予防医学上、非常に重要な知見が得られる。

## B. 研究方法

### 研究デザイン

平成13年11月～平成15年3月をベースライン調査期間とし、子供の4ヶ月、1歳6ヶ月、3歳6ヶ月時に追跡調査を実施する前向きコホート研究とする。可能であれば更に追跡調査を行う。但し、妊婦のアレルギー症状の要因解析は断面調査とし、また出生児のアレルギー疾患と揮発性有機化合物及び準揮発性有機化合物との関係解析のためにコホート内症例対照研究を行う。

### 対象者

大阪府下でベースライン期間中に研究参加に協力が得られた妊婦から出生する乳幼児とする。約1000名のコホートを目標とする。

### 調査方法

ベースライン調査では、大阪府下に在住し研究参加に協力が得られた妊婦に、ホルムアルデヒド/二酸化窒素用パッシブチューブ、ダニ抗原測定用ゴミ取り袋と、妥当性の検証された食事摂取頻度調査票、ストレス・パーソナリティ調査票及び本研究用に開発された生活環境に関する調査票からなる調査キット一式を自宅に郵送している。対象者は自宅で回答し、各検体の採取をした後、大阪市立大学におく研究事務局に返送する。事務局担当者は内容を吟味した後、予め決められた基準にしたがって、記入漏れや記入誤りを電話で問い合わせる。妊娠中に血清総IgEを測定するため、事務局担当者は妊婦の通院する産科医療機関に採血の依頼と採血日を確認し、検査機関に産科医療機関名と採血日を知らせ、業者が検体の回収を行う。パッシブチューブは大阪府立公衆衛生研究所で測定し、ダニ抗原は研究事務局で測定する。食事調査は研究事務局で入力し、生活習慣等に関する調査票は業者に入力を委託する。郵送に

より食事の個人結果と各測定結果を対象者に返却する。

追跡調査では、子供の4ヶ月（皮膚診断のため写真撮影あり）、1歳6ヶ月および3歳6ヶ月時に調査票を対象者の自宅に郵送し、回答済みの調査票を返送してもらう。事務局担当者は記入ミス等を電話で問い合わせる。

また、4ヶ月時のアレルギー性症状等を結果因子とし、住居内の揮発性有機化合物と準揮発性有機化合物の濃度を主要な予測因子とするコホート内症例対照研究をおこなう。

#### （倫理面への配慮）

対象候補者に不利益を被ることなく協力を拒否できる機会を保証する。研究補助員に個人情報保護に関する教育を行う。対象候補者が書面によるインフォームドコンセントに同意し、署名した後に、研究参加者とする。質問票の回答は、全て数値化し、個人の識別もIDを用い、個人を特定できないようにする。対象者が調査票回答後に研究参加取りやめを希望した場合、その対象者の情報を消去するなど倫理面に十分配慮する。大阪市立大学大学院医学研究科（平成13年9月27日）と大阪府立公衆衛生研究所（平成14年10月24日）の倫理委員会の承認を得た。

### C. 研究結果と考察

#### I. 平成14年度調査の概要

##### 1) ベースライン調査

平成13年11月から開始したベースライン調査では、調査対象母集団を寝屋川市内で母子手帳を交付される妊婦から出生する全乳幼児としていた。しかし、寝屋川市在住の妊婦の参加者割合が当初の予定（6割）をかなり下回り、電話による勧誘を実施しても約2割の参加率であった。そこで、平成14年8月より大阪府枚方市、交野市、四条畷市、貝塚市および高石市の5市において、市が実施する両親教室で本研究のパンフレットを保健師より参加した妊婦に手渡していただくことにした。また、当初より研究に協力している寝屋川市及び近隣3市にある9産科医療機関においても病院で実

施する両親教室において調査の勧誘をしていただいた。9月より大阪府阪南市において母子保健手帳交付者全員に保健師より本研究のパンフレットを簡単な説明を添えて手渡していただいた。10月より大阪市、東大阪市と泉佐野市の3産科医療機関においても外来受診の妊婦に本研究のパンフレットを看護婦より手渡していただいた。さらに10月中旬より大阪市立大学医学部産婦人科外来においても妊婦に対し、研究参加を呼びかけた。以上の経緯から寝屋川市民を対象とした研究計画を変更したため、研究名称を大阪母子保健コホート研究に改めた。平成15年3月20日現在、ベースライン調査に963名の妊婦が参加した。

##### 2) 4ヶ月時質問票の作成

〔妊娠中について〕：喫煙状況、食事制限、医学的異常、〔出産時以降について〕：こどもの出産時状況、喫煙状況、食事制限、〔こどもについて〕：子供の寝具等、子供部屋の状況、入浴状況、母乳摂取、スキンシップ、〔産後うつ病について〕：Edinburgh Postnatal Depression Scale、など42項目にわたる調査票を作成した。

##### 3) 4ヶ月時の追跡調査

予定通り、平成14年8月より生後4ヶ月時の追跡調査を開始した。寝屋川市民の研究参加者が少なかったため、当初予定していた寝屋川市の実施する4ヶ月児健康診査を活用した調査は断念した。

生後3ヶ月の時に事務局から母親にはがきもしくは電話で連絡を取り、アトピー性皮膚炎の診断のための撮影の方法を聞き出し、母親の好みに合わせて、使い捨てカメラ、フィルム、もしくはデジタルカメラ用記憶媒体（4種類のうち1つ）を、調査票および子供のふとんと部屋のダニ抗原量を測定するためのごみ取り袋とともに調査参加者の自宅に郵送している。撮影、調査票記入、およびごみ取り袋採取終了後、事務局に返送していただいている。調査票の記入漏れは事務局より電話で確認をとっている。写真はすべてデジタル化し、データを国立生育医療センターの大矢分担研究者に郵送し、皮膚

の診断を行ってもらっている。平成 15 年 2 月末時点での追跡調査脱落率は約 10%であった。写真撮影が脱落の原因の可能性があるため、平成 15 年 2 月中旬以降は、写真撮影を絶対的なものとせず、調査票だけでも回答をお願いすることにした。

## II. ベースラインデータの中間解析結果

データ入力の完了した 319 名の妊婦のデータを用いて、以下 6 項目について中間解析結果を報告する。横断研究の性格上、今回の結果で因果関係を論じることは不適切であり、結果の解釈には注意が必要である。

### 1) ホルムアルデヒド及び二酸化窒素 24 時間平均個人曝露濃度

ホルムアルデヒド 24 時間平均個人曝露濃度について国の室内濃度指針値 (80ppb) を超えた者は 319 名中 3 名であった。二酸化窒素 24 時間平均個人曝露濃度について国の屋外濃度基準値 (60ppb) を超えた者は 319 名中 39 名であった。月別個人曝露濃度の季節による違いは二酸化窒素において顕著であり、その冬期における高濃度の原因は屋内排気型暖房器具の使用であると考えられる。ホルムアルデヒド濃度と二酸化窒素濃度は相関関係を示した。喫煙する者は喫煙しない者に比べて二酸化窒素濃度は有意に高く、ホルムアルデヒド濃度も高い傾向を示した。冬期のデータにおいて、屋内排気型暖房器具を使用する者は使用しない者に比べて二酸化窒素濃度は有意に高く、ホルムアルデヒド濃度も高い傾向を示した。自宅の窓開け時間が長い者は短い者に比べてホルムアルデヒド濃度が低くなる傾向を認めた。

### 2) ホルムアルデヒド、二酸化窒素曝露とアレルギー疾患治療歴との関連

アウトカムとして①なんらかのアレルギー疾患による過去 1 年間の治療歴、②アレルギー性鼻炎による過去 1 年間の治療歴、③血清総 IgE 高値 (>170 IU/ml) の 3 通りとした。ホルムアルデヒド 24 時間平均個人曝露濃度 (42ppb 以上) は、なんらかのアレルギー疾患治療歴 [オッズ比 1.97(0.83-4.69),  $p=0.13$ ]、及び血清総 IgE 高値 [オッズ比 2.03(0.92-4.45),

$p=0.08$ ] と関連する傾向を認めた。一方、二酸化窒素 24 時間平均個人曝露濃度 (68ppb 以上) は、いずれのアウトカムとも関連は認めなかった。年齢 (30 歳以上) はなんらかのアレルギー疾患治療歴と正の関連を示した。現在喫煙はアレルギー性鼻炎治療歴と負の関連を示す傾向を認めた。

### 3) 生活習慣/環境/ストレス要因とアレルギー疾患生涯治療歴との関連

アウトカムとして妊婦の生涯を通じていずれかのアレルギー疾患治療歴ありとした。長男と長女ありが低い生涯のアレルギー治療歴と関連する傾向にあった。喫煙は関連を認めなかった。集合住宅・木造系の自宅では高いいずれかのアレルギー治療歴と関連する傾向にあった。ソファの掃除と一日 6 時間以上の窓開放は有意に高いアレルギー治療歴と関連した。屋内猫、ハムスター飼育は低い治療歴と関連する傾向にあった。居間、風呂、押入のカビでは低いアレルギー治療歴と関連する傾向にあった。IHクッキングヒーターは有意に高い治療歴と関連した。母親のアレルギー性鼻炎と兄弟姉妹のアトピー性皮膚炎も有意に高い治療歴と関連した。経口避妊薬使用および急性虫垂炎手術既往は高い治療歴と関連する傾向にあった。血清総 IgE 値 (>170 IU/ml) は有意に高い治療歴と関連した。リビングダニは低い治療歴と関連する傾向にあった。対象依存 (幸福) が有意に高い治療歴と関連した。

### 4) 生活習慣/環境/ストレス要因とアレルギー疾患過去 1 年間治療歴との関連

アウトカムとして過去一年間、妊婦におけるいずれかのアレルギー疾患治療歴ありとした。義父の同居、次男ありが高い治療歴と関連した。現在喫煙は低い治療歴と関連したが、累積喫煙 (パック年) では関連を認めなかった。増改築は高い治療歴と関連する傾向にあった。そば殻枕、羊毛枕は、高い治療歴と関連する傾向にあった。ソファの掃除のオッズ比は 2.0 であった。居間と台所のカビは低い治療歴と関連する傾向にあった。IHクッキングヒーターは高い治療歴と関連する傾向にあった。兄弟・姉妹のア



アレルギー既往は高い治療歴と関連する傾向にあった。年に2回以上の風邪既往は有意に低い治療歴と関連した。600万円以上の年収は高い治療歴と関連する傾向にあった。血清総IgE値(>170 IU/ml)は高い治療歴と関連する傾向にあった。リビングダニは低い治療歴と関連する傾向にあった。いずれのストレス要因も関連は認めなかった。

#### 5) 生活習慣/環境/ストレス要因と妊娠中血清総IgE値との関連

アウトカムとして妊娠中血清総IgE値(>170 IU/ml)とした。義父と母親の同居のオッズ比は約2倍であった。現在喫煙、パックス年および同居人の間接喫煙は総IgE値高値と関連する傾向にあった。集合住宅・鉄骨系の自宅は有意に総IgE値正常と関連した。寝具のウレタンフォームとウレタンフォーム枕および羊毛枕は総IgE値高値と関連する傾向にあった。掃除習慣とは関連を認めなかった。屋内ハムスター飼育は総IgE値高値と関連する傾向にあった。両親兄弟の喘息、兄弟姉妹のアトピー性皮膚炎および父親のアレルギー性鼻炎の既往は総IgE値高値と関連する傾向にあった。経口避妊薬の使用のオッズ比は約2倍であった。急性虫垂炎手術既往は有意に総IgE値高値と関連した。寝室ダニは総IgE値高値と関連する傾向にあった。ストレス要因では利他的傾向で総IgE値高値と関連する傾向にあった。

#### 6) 栄養摂取状態とアレルギー治療歴との関連

栄養摂取状態と過去1年間のアレルギー治療歴との関連について報告する。治療歴の有無と有意な関連を示した栄養素はナトリウム、ビタミンAおよびレチノールであった。ナトリウムは摂取量が多いほど治療歴のあるひとが少なく(25%タイル未満の群に比べて75%タイル以上の群のオッズ比は0.40[95%信頼区間:0.17~0.90])、ビタミンAおよびレチノールでは摂取量が多いほど治療歴のあるひとが多い傾向を認めた(25%タイル未満の群に比べて75%タイル以上の群のオッズ比は

2.62[95%信頼区間:1.15~5.97]および3.43[95%信頼区間:1.36~8.66])。しかし、n-3系脂肪酸、抗酸化ビタミン類(ビタミンC、ビタミンE、カロチン)ではアレルギー疾患の治療歴の有無との関連は認められなかった。一方、治療歴の有無と有意な関連を示した食品群は存在しなかった。今後、例数を増やし、栄養以外の要因を注意深く調整したうえで再検討する必要があると考えられた。

#### III. 新生児のアトピー性皮膚炎診断法の検討

疫学研究に適したアトピー性皮膚炎の診断基準としては Hywel Williams らの UK Working Party's diagnostic criteria が、唯一目的に適した妥当性と信頼性の検証が行われたものであるが、0歳児には適応されていない。しかし、本研究の nested study として計画しているコホート内症例対照研究では、0歳児を対象とする。そこで0歳児への適応がある日本皮膚科学会と厚生省心身障害研究班による診断基準を参考にした。これらは、診断に際して8もしくは10の疾患の除外診断による鑑別を必要としており、疫学研究には不向きである。そこで、これらの診断基準の内容を念頭において、UK Working Party's diagnostic criteria の邦訳質問紙を基にして、乳児にも適応できるように修正を加えた質問紙を作成した。

#### IV. 準揮発性有機化合物の分析法の検討

昨年度、住居内空気中から検出される可能性の高い準揮発性有機化合物(SVOC)を選定し、空気中から捕集したこれらSVOCの加熱脱着-ガスクロマトグラフィー/質量分析(GC/MS)による定量法について検討した。しかし、試料採取において捕集材の圧力損失が原因でポンプの停止や騒音などの問題が生じた。今回、捕集時の圧力損失の小さいフィルター状の捕集材によりSVOCを採取し、溶媒抽出、濃縮後GC/MSによる一斉分析法について検討した。対象とした73種のSVOC(可塑剤・難燃剤21種、殺虫剤・防虫剤35種、共力剤3種、殺菌剤・抗菌剤14種)のうち43種は試験した濃度範囲(27 ng/m<sup>3</sup>~1 μg/m<sup>3</sup>)において

再現性良く正確に定量することが可能であると考えられた。また、これらの大部分は 0.5 ng/m<sup>3</sup> 以上の空气中濃度において検出可能であった。SVOC を採取した捕集材は 1 週間冷蔵庫での保存が可能であると判断された。

#### 今後の方針

ベースライン調査は平成 14 年度末で終了する。ただし、寝屋川市の母子保健手帳交付者リスト入手が 1 ヶ月以上遅れるため、3 ヶ月ほどは事務作業及び測定作業を要する。すべての情報の入力が終わる次第、ベースライン調査に関する横断的解析を実施する。

また、引き続き 4 ヶ月時の追跡調査を実施しながら、5 月上旬より、0 歳児のアトピー性皮膚炎診断のための質問紙と皮膚を撮影した写真を用いて、0 歳児アトピー性皮膚炎の症例と対照を選択し、対象者の自宅に出向いて、住居内の揮発性有機化合物、準揮発性有機化合物、ホルムアルデヒド及び二酸化窒素の濃度を測定する。

#### D. 結論

乳幼児におけるアトピー性皮膚炎や喘息等の原因を探るために、妊婦に対するベースライン調査を昨年度に引き続き実施した。寝屋川市在住の妊婦の参加者割合が当初の予定をかなり下回ったので、寝屋川市以外の大阪府枚方市、交野市、四條畷市、貝塚市、高石市、阪南市の

協力も得た。さらに 14 年 10 月より、大阪市、東大阪市と泉佐野市の 3 医療機関の協力も得て、平成 15 年 3 月 20 日現在 963 名の妊婦から研究参加の同意を得た。

このうちすべてのデータがそろった 319 名の妊婦について、ホルムアルデヒド、二酸化窒素、ダニ、種々の生活習慣、環境、ストレス及び栄養摂取状態と、アレルギー治療歴及び総 IgE 値等との関連について予備的に解析を行った。

また、平成 14 年 8 月より生後 4 ヶ月時の追跡調査を開始し、また、平成 15 年 5 月以降の 0 歳児アトピー性皮膚炎をアウトカムとするコホート内症例対照研究の準備を進めた。

#### E. 健康危険情報

特になし

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

吉田俊明：室内空气中揮発性有機化合物の分析法の検討、大阪府立公衛研所報、2002 40:141-151.

##### 2. 学会発表

なし。

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

厚生労働科学研究費補助金（健康科学総合研究事業）  
分担研究報告書

ベースライン調査および4ヶ月時追跡調査実施

分担研究者 廣田良夫 大阪市立大学大学院医学研究科教授  
三宅吉博 福岡大学医学部講師  
宮本正一 大阪市立大学大学院医学研究科研究生

**研究要旨** 今回、妊娠中の暴露要因を考慮に入れた乳幼児アレルギーのリスク要因解明のためのコホート研究を実施した。当初の計画では寝屋川市在住の妊婦を主要な対象者とする予定であったが、リクルートが困難なため、大阪府下いくつかの市町村と医療機関を通じて研究参加者を集めた。ベースライン調査において約1000名のコホート集団のメドはついた。平成14年8月より生後4ヶ月時の追跡調査を開始した。

**A. 研究目的**

乳幼児アレルギーのリスク要因について多くの報告があるが、明確な因果関係は未だ不明である。今回、妊娠中の暴露要因を考慮に入れた乳幼児アレルギーのリスク要因解明のためのコホート研究を実施した。ベースライン調査での研究参加者をおよそ1000名獲得するため、さらに出産後も追跡可能とするため、多くの工夫がなされた。

**B. 研究結果と考察**

**1. 今年度調査当初計画**

（昨年度までの経過）

円滑な研究運営を実施するため寝屋川市および寝屋川市医師会より後援名義を取得した。

さらに寝屋川市医師会より寝屋川市すべての医療機関に対し、待合室での本研究に関するポスターの掲示を依頼していただいた。

寝屋川市および近隣3市にある計19の産科医療機関において、待合室に本研究のポスターを掲示していただき、寝屋川市民である女性で初めて妊娠のわかった方に医師より本研究に関するパンフレットを手渡ししていただき、研究に参加するように一言添えていただい

いた。寝屋川市民以外の方で本研究に興味を示された妊婦がいた場合は、研究事務局に問い合わせさせていただくようにした。

寝屋川市行政窓口（計6カ所）において、本研究パンフレット、研究に関して興味があるかどうかのご質問およびその返信用封筒（切手貼付済）のセットを母子健康手帳の取得にきたすべての妊婦に手渡した。

寝屋川市在住妊婦の参加率を上げるため、寝屋川市が研究の主体となり、研究グループと協定を交わした上、母子健康手帳の交付を受けた妊婦の氏名と連絡先の情報を入手し、研究事務局より直接該当妊婦に研究のリクルートを行った。

尚、寝屋川市個人保護条例の問題はクリアした。

（今年度当初研究計画）

母子手帳交付者リストに基づき、電話による勧誘で寝屋川市民の妊婦の少なくとも40%の研究参加を目指した。14年度内にベースライン調査を終了する予定とした。また、8月から4ヶ月時の追跡調査を寝屋川市の実施する4ヶ月児健康診査時にあわせて実施する予定とした。健康診査の2週間前に調査票を郵送し、

健康診査時に回収、さらにアトピー性皮膚炎診断のため、写真撮影を行う予定とした。寝屋川市民以外の参加者については、母親に写真撮影をお願いする予定とした。

## 2. 今年度の実際の研究経過

寝屋川市在住の妊婦の参加者割合が当初の予定をかなり下回り、電話による勧誘を実施しても約2割の参加率であった。8月より大阪府枚方市、交野市、四条畷市、貝塚市および高石市の5市において、市が実施する両親教室で本研究のパンフレットを保健師より参加した妊婦に手渡していただくことにした。また、当初より研究に協力している9産科医療機関においても病院で実施する両親教室において調査の勧誘をしていただいた。9月より大阪府阪南市において母子保健手帳交付者全員に保健師より本研究のパンフレットを簡単な説明を添えて手渡していただいた。10月より大阪市、東大阪市と泉佐野市の3産科医療機関においても外来受診の妊婦に本研究のパンフレットを看護婦より手渡していただいていた。さらに10月中旬より大阪府立大学医学部産婦人科外来においても妊婦に対し、強く研究参加を呼びかけた。以上の経緯から寝屋川市民を対象とした研究計画から大きく逸脱したため、研究名称を大阪母子保健コホート研究に改めた。平成15年2月末現在、ベースライン調査に約900名の妊婦が参加した。

予定通り、平成14年8月より生後4ヶ月時の追跡調査を開始した。寝屋川市民の研究参加者が少なかったため、当初予定していた寝屋川市の実施する4ヶ月児健康診査を活用した調査は断念した。すべての母親にアトピー性皮膚炎の診断のための写真撮影を依頼している。

## 3. 4ヶ月時の追跡調査運営と調査内容

生後3ヶ月の時に事務局から母親にはがき

もしくは電話で連絡を取り、アトピー性皮膚炎の診断のための撮影の方法を聞き出し、母親の好みに合わせて、使い捨てカメラ、フィルム、もしくはデジタルカメラ用記憶媒体(4種類のうち1つ)を資料にある調査票および子供のふとんと部屋のダニ抗原量を測定するためのごみ取り袋を調査参加者の自宅に郵送している。撮影、調査票記入、およびごみ取り袋採取終了後、事務局に返送していただいている。調査票の記入漏れは事務局より電話で確認をとっている。写真はすべてデジタル化し、データを国立生育医療センターの大矢先生に郵送し、皮膚の診断を行ってもらっている。平成15年2月末時点での追跡調査脱落率は約10%であった。写真撮影が脱落の原因の可能性があるため、平成15年2月中旬以降は、写真撮影を絶対的なものとせず、調査票だけでも回答をお願いすることにした。

### 4ヶ月時調査票項目

(妊娠中について)

喫煙状況、食事制限、医学的異常

(出産時以降について)

こどもの出産時状況、喫煙状況、食事制限

(こどもについて)

子供の寝具等、子供部屋の状況、入浴状況、母乳摂取、スキンシップ

(産後うつ病について)

Edinburgh Postnatal Depression Scale

## 4. ベースライン調査の予定

平成14年度末で終了する。ただし、寝屋川市の母子保健手帳交付者リスト入手が1ヶ月以上遅れるため、3ヶ月ほどは事務作業を要する。すべての情報の入力が終わる次第、ベースライン調査に関する横断的解析を実施する。

ホルムアルデヒド及び二酸化窒素個人曝露濃度  
（妊婦におけるベースラインデータ解析・中間報告）

分担研究者 松永 一朗 大阪府立公衆衛生研究所主任研究員  
吉田 俊明 大阪府立公衆衛生研究所主任研究員  
三宅 吉博 福岡大学医学部講師

**研究要旨** 妊婦におけるベースラインデータの間解解析結果（N=319名）を報告する。ホルムアルデヒド 24 時間平均個人曝露濃度について国の室内濃度指針値（80ppb）を超えた者は 319 名中 3 名であった。二酸化窒素 24 時間平均個人曝露濃度について国の屋外濃度基準値（60ppb）を超えた者は 319 名中 39 名であった。月別個人曝露濃度の季節による違いは二酸化窒素において顕著であり、その冬期における高濃度の原因は屋内排気型暖房器具の使用であると考えられる。ホルムアルデヒド濃度と二酸化窒素濃度は相関関係を示した。喫煙する者は喫煙しない者に比べて二酸化窒素濃度は有意に高く、ホルムアルデヒド濃度も高い傾向を示した。冬期のデータにおいて、屋内排気型暖房器具を使用する者は使用しない者に比べて二酸化窒素濃度は有意に高く、ホルムアルデヒド濃度も高い傾向を示した。自宅の窓開け時間が長い者は短い者に比べてホルムアルデヒド濃度が低くなる傾向を認めた。

## A. 研究目的

アレルギー疾患のリスク要因として、食事、喫煙、室内のダニ・化学物質などいろいろな因子が指摘されているが、未だ結論は得られていない。今回、乳幼児のアレルギー疾患発症関連要因を検討するため、妊婦を対象としてコホート研究を実施している。現在ベースラインデータを収集している最中であるが、これまで得られたデータを用いて、この報告書では、妊婦のホルムアルデヒド及び二酸化窒素 24 時間平均個人曝露濃度について報告する。さらに、それら濃度と喫煙、暖房器具、自宅の窓開け時間との関連について、中間的な解析結果を報告する。

## B. 研究方法

### 1) 対象者

大阪府下在住の妊婦

### 2) ベースライン調査期間

平成 13 年 11 月中旬—平成 15 年 3 月。今回の解析には、平成 13 年 11 月—平成 14 年 10 月のデータを用いた。

### 3) 調査方法

大阪府下に在住し研究参加に協力が得られた妊婦に、ホルムアルデヒド／二酸化窒素用パッシブチューブ、ダニ抗原測定用ゴミ取り袋及び本研究用に開発された生活環境に関する調査票等からなる調査キット一式を自宅に郵送している。対象者は自宅で回答し、各検体の採取をした後、研究事務局に返送している。研究事務局は記入ミスを手電話で問い合わせしている。パッシブチューブ、ダニ抗原等の調査結果を対象者に郵送で返却している。平成 15 年 1 月末日現在、約 840 名の妊婦が研究に参加している。

#### 4) 測定方法

ホルムアルデヒド 24 時間平均個人曝露濃度 (HCHO 濃度) と二酸化窒素 24 時間平均個人曝露濃度 (NO<sub>2</sub> 濃度) についてサンプリングと分析の方法を記す。

**サンプリング:** パッシブガスチューブ (柴田科学製、ホルムアルデヒド・二酸化窒素用) を対象者に郵送し、対象者は 24 時間の呼吸域濃度をサンプリングする。サンプリング後のチューブは、付属の袋内に密封して研究事務局に返送し、研究事務局では二重の袋に密封して冷蔵庫保存する (分析開始まで)。返送された袋の密封性が不完全な場合は再測定している。

**分析:** ホルムアルデヒドは 4-アミノ-3-ヒドラジノ-5-メルカプト-1,2,4-トリアゾール (AHMT) 試薬を用いた吸光光度法 (550nm)、二酸化窒素はザルツマン試薬を用いた吸光光度法 (537nm) で分析している。

#### 5) 解析方法

データ入力の完了した 319 名のデータを用いた。

**統計解析:** Shapiro-Wilk による正規性検定、Spearman の順位相関係数及び Wilcoxon の順位和検定を用いた。計算には SAS ver. 8.2 を使用した。

### C. 研究結果と考察

#### 1) HCHO 濃度と NO<sub>2</sub> 濃度

HCHO 濃度については、国の室内濃度指針値 (80ppb) を超えた者は 319 名中 3 名であった。その分布は、平均値 25ppb、中央値 22ppb、範囲 3-90ppb であり、Shapiro-Wilk 検定により正規性は棄却された ( $p < 0.0001$ )。NO<sub>2</sub> 濃度については、国の室内濃度に関する基準はないが、屋外濃度基準値 (60ppb) と比較すると、319 名中 39 名が超えていた。その分布は、平均値 30ppb、中央値 17ppb、範囲 4-251ppb であり、Shapiro-Wilk 検定により正規性は棄却された ( $p < 0.0001$ )。

HCHO の月別濃度について図 1. と表 1. に、NO<sub>2</sub> の月別濃度について図 2. と表 2. に示す。HCHO 濃度の分布については、季節による違

いは顕著ではなかった。一般に、夏は気温が高く合板などからの HCHO 発散量は冬に比べて多くなるが、窓を開けるなどの換気も増えることから差が認められなかったと考えられる。NO<sub>2</sub> 濃度の分布については季節による違いは顕著であった。冬期に NO<sub>2</sub> 濃度が高くなる理由として、屋内排気型暖房器具の使用が考えられる。

#### 2) 個人曝露濃度測定日の自宅滞在時間

個人曝露濃度 (24 時間平均) 測定日の自宅滞在時間について、319 名中 286 名の結果を図 3. と表 3. に示す。測定した 24 時間中 20 時間以上自宅に滞在した者は 64% であった。従って、今回の個人曝露濃度を決定する主要な要因は自宅内での曝露であると考えられる。

#### 3) HCHO 濃度と NO<sub>2</sub> 濃度の相関関係

HCHO 濃度と NO<sub>2</sub> 濃度の相関関係を冬とそれ以外の季節に分けて図 4. に示す。Spearman の順位相関係数は冬が 0.66 ( $P < 0.0001$ )、その以外の季節が 0.13 ( $P = 0.03$ ) であり、共に有意な相関関係を得た。冬において相関係数の値が大きい理由として、NO<sub>2</sub> と HCHO が共に屋内排気型暖房器具の燃焼により生成することが考えられる。

#### 4) 喫煙と個人曝露濃度の関係

喫煙の有無と個人曝露濃度の関係を図 5. に示す。喫煙なしは 264 名、喫煙ありは 55 名であった。HCHO 濃度については、喫煙なしの平均値は 24ppb、中央値は 21ppb、範囲は 3-90ppb であり、喫煙ありの平均値は 29ppb、中央値は 28ppb、範囲は 6-87ppb であった。Wilcoxon の順位和検定は  $P = 0.06$  となり、喫煙ありの HCHO 濃度は喫煙なしに比べて高い傾向を示した。NO<sub>2</sub> 濃度については、喫煙なしの平均値は 27ppb、中央値は 17ppb、範囲は 4-232ppb であり、喫煙ありの平均値は 45ppb、中央値は 23ppb、範囲は 4-251ppb であった。Wilcoxon の順位和検定は  $P = 0.002$  となり、喫煙ありの NO<sub>2</sub> 濃度は喫煙なしに比べて有意に高かった。

#### 5) 暖房器具と個人曝露濃度の関係

冬期のデータにおいて屋内排気型暖房器具

使用の有無と個人曝露濃度の関係を図 6.に示す。使用なしは 7名、使用ありは 33 名であった。HCHO 濃度については、使用なしの平均値は 21ppb、中央値は 19ppb、範囲は 8-33ppb であり、使用ありの平均値は 32ppb、中央値は 30ppb、範囲は 7-87ppb であった。Wilcoxon の順位和検定は  $P=0.06$  となり、使用ありの HCHO 濃度は使用なしに比べて高い傾向を示した。NO<sub>2</sub> 濃度については、使用なしの平均値は 37ppb、中央値は 37ppb、範囲は 21-61ppb であり、使用ありの平均値は 100ppb、中央値は 97ppb、範囲は 12-251ppb であった。Wilcoxon の順位和検定は  $P=0.002$  となり、使用ありの NO<sub>2</sub> 濃度は使用なしに比べて有意に高かった。これらのことから、屋内排気型暖房器具の使用により、NO<sub>2</sub> だけでなく HCHO も発生することが考えられる。

#### 6) 窓開け時間と個人曝露濃度の関係

自宅において、よく晴れた日の窓開け時間は季節により異なり、冬は短く、夏と秋が長かった。そこで、季節毎に、窓開け時間を 2 分位で 2 群に分けて個人曝露濃度を比較した (Wilcoxon の順位和検定)。春期は 4 時間以下 (53 名) と 5 時間以上 (55 名) に分けて比較したところ、HCHO 濃度では  $P=0.04$ 、NO<sub>2</sub> 濃度では  $P=0.64$  となり、窓開け時間が長い者は短い者に比べて HCHO 濃度は有意に低くなった。夏期は 7 時間以下 (62 名) と 8 時間以上 (65 名) に分けて比較したところ、HCHO

濃度では  $P=0.05$ 、NO<sub>2</sub> 濃度では  $P=0.52$  なり、窓開け時間が長い者は短い者に比べて HCHO 濃度が低くなる傾向を認めた。秋期は 9 時間以下 (19 名) と 10 時間以上 (25 名) に分けて比較したところ、HCHO 濃度では  $P=0.09$ 、NO<sub>2</sub> 濃度では  $P=0.98$  なり、窓開け時間が長い者は短い者に比べて HCHO 濃度が低くなる傾向を認めた。冬期は 1 時間以下 (18 名) と 2 時間以上 (22 名) に分けて比較したところ、HCHO 濃度では  $P=0.85$ 、NO<sub>2</sub> 濃度では  $P=0.61$  なり、ともに有意な差は示さなかった。窓開け時間の長短と HCHO 濃度平均値の関係を季節毎に図 7.に示す。

#### D. 結論

HCHO 濃度について国の室内濃度指針値を超えた者は 319 名中 3 名であった。NO<sub>2</sub> 濃度について国の屋外濃度基準値を超えた者は 319 名中 39 名であった。月別濃度の季節による違いは NO<sub>2</sub> 濃度において顕著であった。HCHO 濃度と NO<sub>2</sub> 濃度は相関関係を示した。喫煙する者は喫煙しない者に比べて NO<sub>2</sub> 濃度は有意に高く、HCHO 濃度も高い傾向を示した。冬期のデータにおいて、屋内排気型暖房器具を使用する者は使用しない者に比べて NO<sub>2</sub> 濃度は有意に高く、HCHO 濃度も高い傾向を示した。自宅の窓開け時間が長い者は短い者に比べて HCHO 濃度が低くなる傾向を認めた。

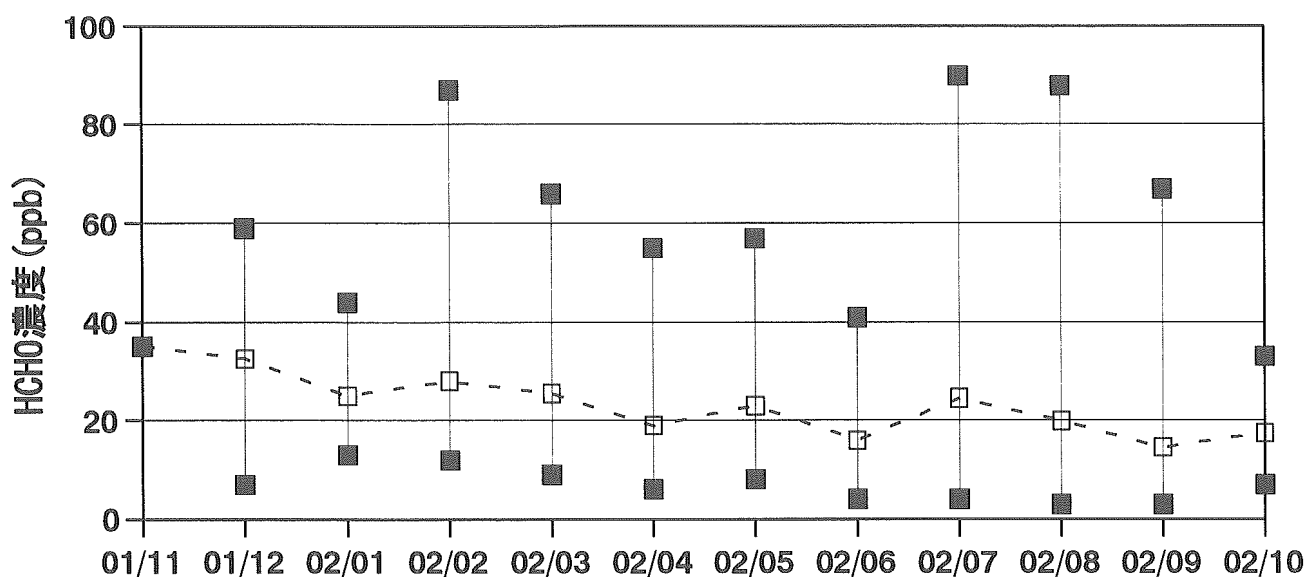


図1. 妊婦の月別HCHO個人曝露濃度（24時間平均）  
 (ppb)（最大値、中央値、最小値）

表1. 妊婦の月別HCHO個人曝露濃度(24時間平均)  
 (ppb)

測定年月	n	最小値	最大値	中央値
2001/11	2	35	35	35
2001/12	14	7	59	32.5
2002/01	12	13	44	25
2002/02	14	12	87	28
2002/03	32	9	66	25.5
2002/04	29	6	55	19
2002/05	47	8	57	23
2002/06	47	4	41	16
2002/07	44	4	90	24.5
2002/08	36	3	88	20
2002/09	30	3	67	14.5
2002/10	12	7	33	17.5



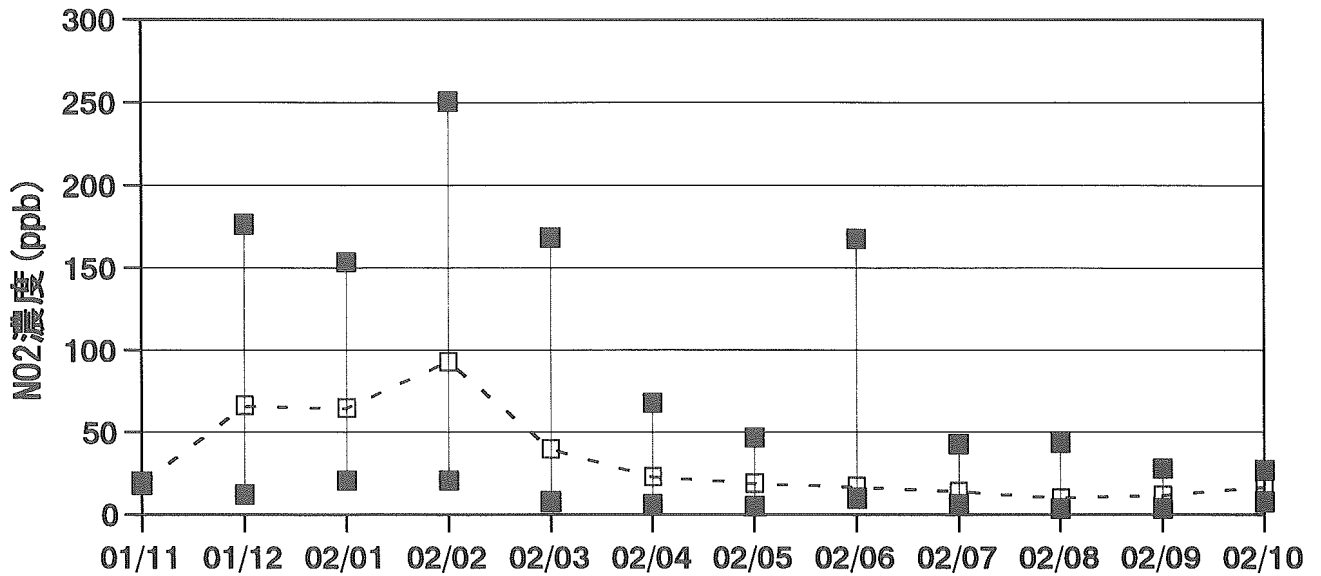


図2. 妊婦の月別NO2個人曝露濃度（24時間平均）  
（ppb）（最大値、中央値、最小値）

表2. 妊婦の月別NO2個人曝露濃度（24時間平均）  
（ppb）

測定年月	n	最小値	最大値	中央値
2001/11	2	18	20	19
2001/12	14	12	177	66.5
2002/01	12	21	154	65
2002/02	14	21	251	93
2002/03	32	8	169	40
2002/04	29	6	68	23
2002/05	47	5	47	19
2002/06	47	10	168	17
2002/07	44	6	43	14
2002/08	36	4	44	10
2002/09	30	4	28	11.5
2002/10	12	8	27	16.5

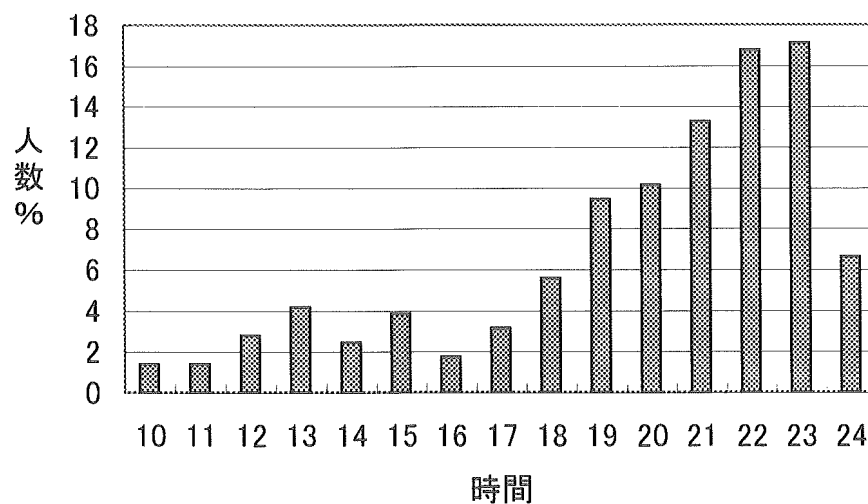


図3. 個人曝露濃度（24時間平均）測定日の  
自宅滞在時間（N=286）

表3. 個人曝露濃度測定日の自宅滞在時間

時間	人数	人数%
10	4	1.4
11	4	1.4
12	8	2.8
13	12	4.2
14	7	2.4
15	11	3.8
16	5	1.7
17	9	3.1
18	16	5.6
19	27	9.4
20	29	10.1
21	38	13.3
22	48	16.8
23	49	17.1
24	19	6.6
合計	286	100.0

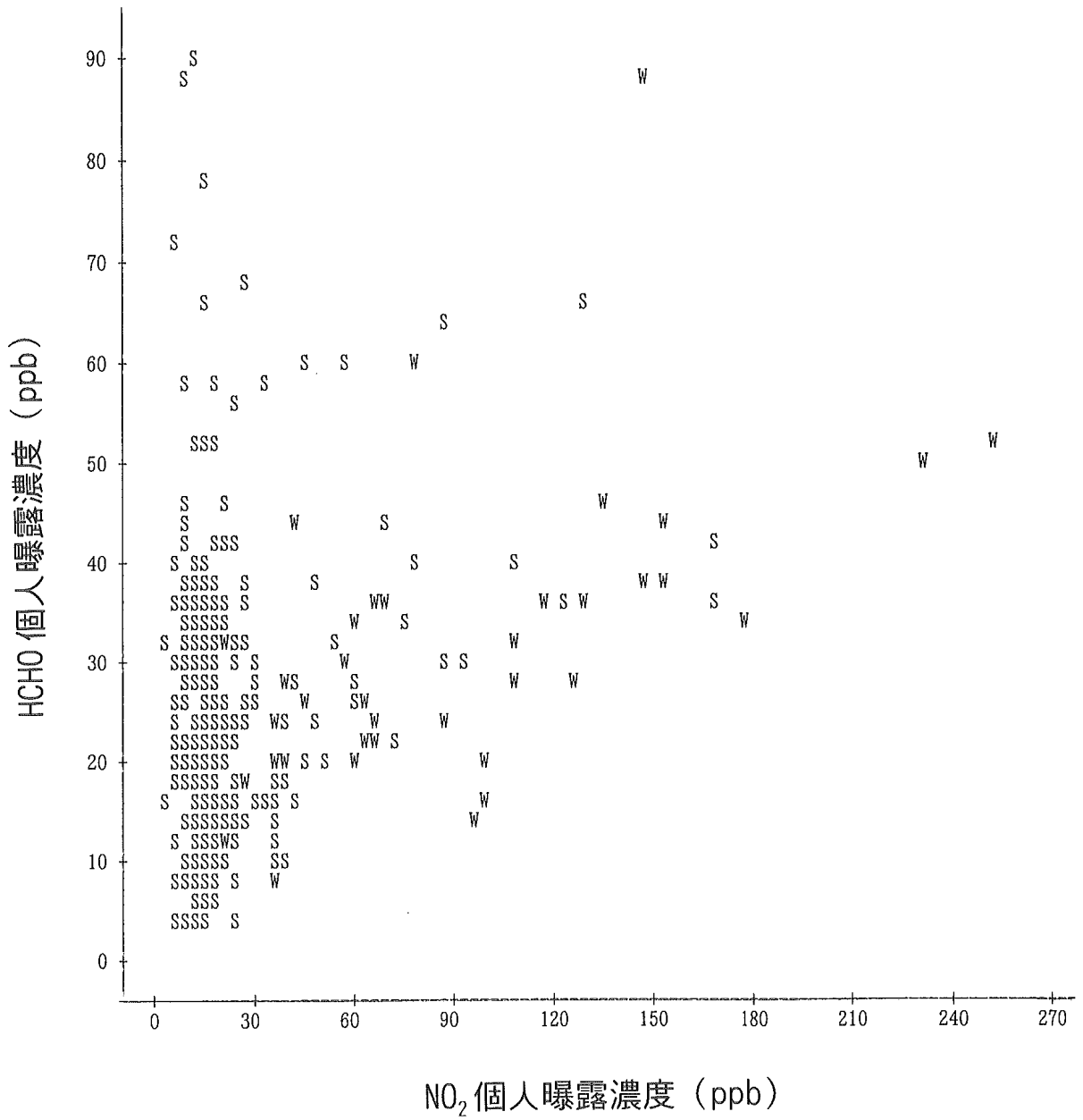


図4. HCHO 個人曝露濃度と NO<sub>2</sub> 個人曝露濃度の  
 相関図 (W : 冬、S : 春・夏・秋)

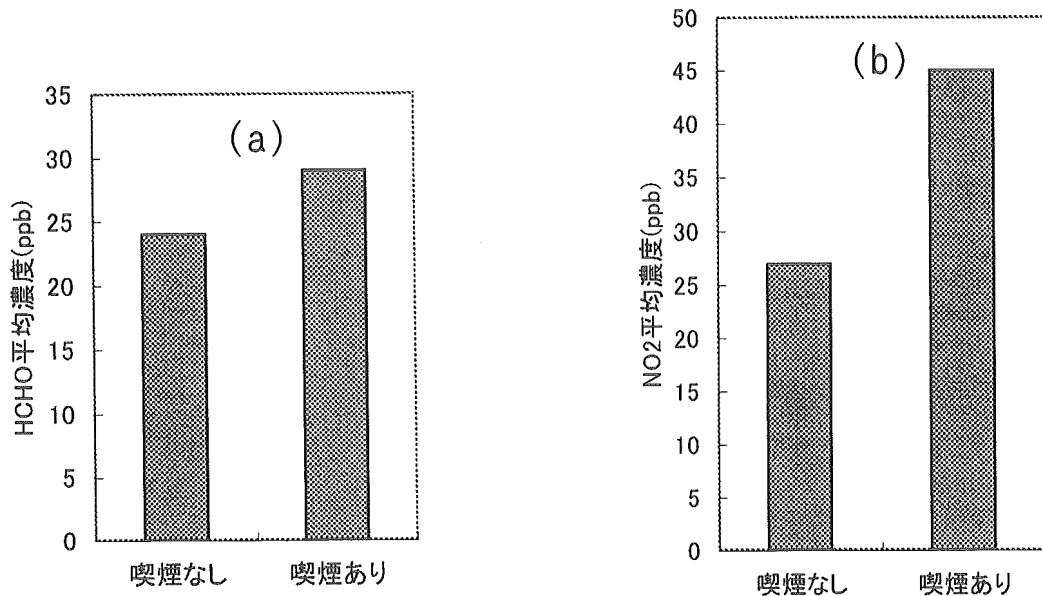


図5. 喫煙の有無と個人曝露濃度の平均値

(a : HCHO、b : NO<sub>2</sub>) (喫煙なし : 264 名、喫煙あり : 55 名)

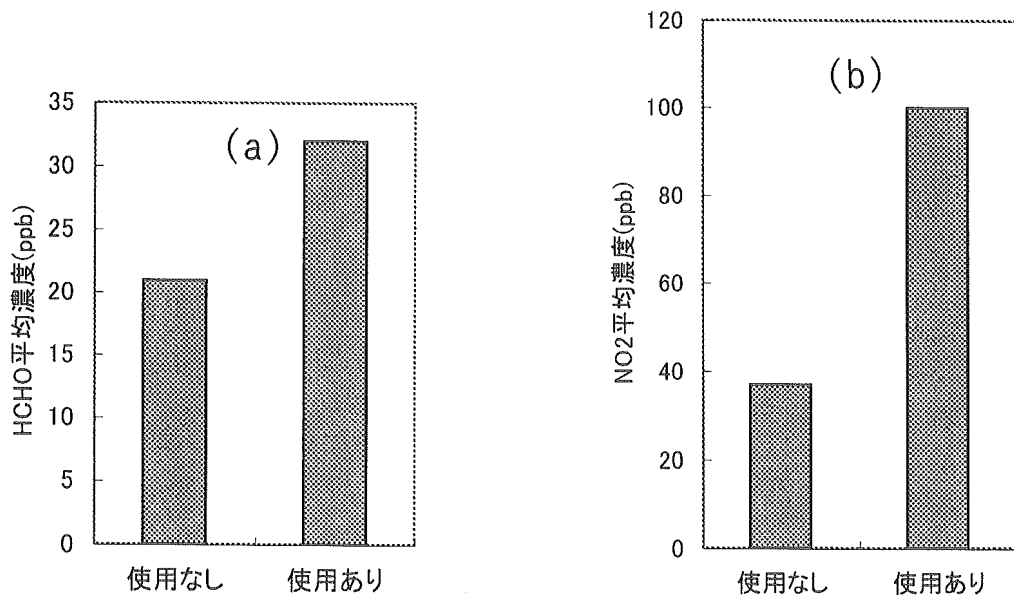


図6. 屋内排気型暖房器具使用の有無と

個人曝露濃度の平均値 (冬期)

(a : HCHO、b : NO<sub>2</sub>) (使用なし : 7 名、使用あり : 33 名)