

20631362

厚生労働科学研究費補助金

がん予防等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15年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 織田 肇

平成16(2004)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 織田 肇	----- 1
---------------------------------------	---------

分担研究報告書

大阪母子保健研究：前向きコホート研究の運営とベース ラインデータの基本的特性 廣田良夫、三宅吉博、宮本正一	----- 10
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) 松永一朗、吉田俊明、三宅吉博、廣田良夫	----- 13
ベースラインデータ解析：生活習慣と生活環境 その1：生涯喘息との関連 廣田良夫、三宅吉博、宮本正一	----- 21
ベースラインデータ解析：生活習慣と生活環境 その2：過去1年喘息との関連 廣田良夫、三宅吉博、宮本正一	----- 27
ベースラインデータ解析：生活習慣と生活環境 その3：生涯アトピー性皮膚炎との関連 宮本正一、三宅吉博、廣田良夫	----- 33
ベースラインデータ解析：生活習慣と生活環境 その4：過去1年アトピー性皮膚炎との関連 宮本正一、三宅吉博、廣田良夫	----- 39
ベースラインデータ解析：生活習慣と生活環境 その5：生涯アレルギー性鼻炎との関連 三宅吉博、宮本正一、廣田良夫	----- 45
ベースラインデータ解析：生活習慣と生活環境 その6：過去1年アレルギー性鼻炎との関連 三宅吉博、宮本正一、廣田良夫	----- 51

ベースラインデータ解析：生活習慣と生活環境 その7:血清総IgE値高値との関連 三宅吉博、宮本正一、廣田良夫	----- 57
ベースラインデータ解析：生活習慣と生活環境 その8:年3回以上の風邪との関連 三宅吉博、宮本正一、廣田良夫	----- 63
ストレス/パーソナリティとアレルギーとの関連 牛島佳代、三宅吉博	----- 69
栄養摂取状態とアレルギー性疾患既往との関連 佐々木敏	----- 78
生活習慣/環境/栄養摂取状態と抜歯経験との関連 田中景子、三宅吉博、佐々木敏	----- 88
アトピー性皮膚炎の診断基準に関する研究 大矢幸弘、三宅吉博、廣田良夫、野村伊知郎 須田友子、成田雅美、赤司賢一、明石真幸 小嶋なみ子、松本美江子	----- 99
室内空气中ホルムアルデヒド、二酸化窒素、(準)揮発 性有機化合物曝露の乳児湿疹への影響 (コホート内症例対照研究解析結果) 松永一郎、吉田俊明、大矢幸弘、三宅吉博 廣田良夫	----- 107
資料 1歳6ヶ月時 お母さんとお子さんの生活習慣と生活環境を 知るための質問票	

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	所長	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
松永一朗	大阪府立公衆衛生研究所 生活衛生課	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 生活衛生課	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4市の22産科医療機関の協力を得て、平成15年12月にベースライン調査の情報収集を終えた。最終的に合計1002名より情報を得ることができた。

妊婦（1002名）のデータを用いて、妊婦の症状と環境要因等との関連の解析を行った。その結果①ホルムアルデヒド24時間平均個人曝露濃度は過去1年アトピー性皮膚炎有病率と正の量-反応関係を示す傾向を認めた。一方、二酸化窒素24時間平均個人曝露濃度は、いずれの過去1年アレルギー疾患有病率（喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎）とも統計学的に有意な関連を認めなかった。②生活環境・生活習慣において生涯喘息有病率と正の関連を示したのは、自宅が鉄骨系の集合住宅、ペットの猫、風呂のカビ有り、父親と兄弟姉妹の喘息、年に2回以上風邪、血清総IgE値高値であった。③過去1年喘息有病率と正の関連を示したのは、次女との同居、自宅での間接喫煙、化学繊維わたの寝具使用と高密度繊維ダニ防止カバー使用、台所のカビ有り、兄弟姉妹の喘息とアトピー性皮膚炎、血清総IgE値高値であった。過去1年喘息の有病率がわずかに2.1%であり、統計学的検出力も小さく、結果の解釈に注意が必要である。④生涯アトピー性皮膚炎有病率と正の関連を示したのは、父親の喘息とアトピー性皮膚炎、母親と兄弟・姉妹のアトピー性皮膚炎、600万円以上の年収、本人の高学歴、血清総IgE値高値であった。生涯の有病率が15.2%であったことは特筆すべきである。⑤過去1年アトピー性皮膚炎有病率と正の関連を示したのは、父親と兄弟・姉妹のアトピー性皮膚炎、600万円以上の年収、本人の高学歴、血清総IgE値高値であった。過去1年の有病率が5.7%であり、統計学的検出力が十分とはいえず、結果の解釈に注意が必要である。⑥生涯アレルギー性鼻炎有病率と正の関連を示したのは、職業有り、自宅が鉄骨系の住宅、兄弟姉妹のアトピー性皮膚炎とアレルギー性鼻炎、痛み止め服用、血清総IgE値高値であった。寝室の週3回以上清掃は低い有病率と関連した。⑦過去1年アレルギー性鼻炎有病率と正の関連を示したのは、職業有り、自宅での間接喫煙、パイプ枕、母親のアレルギー性鼻炎、兄弟姉妹のアトピー性皮膚炎とアレルギー性鼻炎、以前に鉄剤服用と痛み止め服用、血清総IgE値高値であった。居間と寝室の週3回以上清掃は低い有病率と関連した。⑧血清総IgE値高値(>170 IU/ml)と正の関連を示したのは、過去喫煙と現在喫煙、父親のアレルギー

性鼻炎、兄弟姉妹のアトピー性皮膚炎、寝室のダニ抗原量であった。⑨年3回以上の風邪と正の関連を示したのは、義父との同居、台所のカビ、母親の喘息と父親のその他のアレルギー、抜歯経験有りであった。⑩ストレス/パーソナリティにおいて生涯気管支喘息有病率と正の関連を示したのは、対象依存（幸福）、対象依存（両価性）、利他的傾向であった。生涯アトピー性皮膚炎有病率と正の関連を示したのは、低コントロール感、不利状況、葛藤合理化傾向であった。利他的傾向は生涯アレルギー性鼻炎有病率と正の関連を示した。⑪栄養摂取状態と過去1年アレルギー疾患有病率との関連について検討した。有意な関連を示した栄養素・食品群は、喘息でn-3系脂肪酸、ナトリウム、魚介類（すべて減少）、アレルギー性鼻炎で豆類（減少）、海藻類（減少）、酒類以外の飲料（増加）であった。アトピー性皮膚炎では有意な関連を示した栄養素・食品群は存在しなかった。⑫現在の喫煙は抜歯経験と正の関連を示し、本人の高学歴は負の関連を示した。栄養素のうち、抜歯経験と負の関連を示したものは、蛋白質、鉄、窒素、不溶性食物繊維、総食物繊維、燐、マグネシウム、銅であった。食品群のうち抜歯経験と負の関連を示したものは、いも類、豆類、緑黄色野菜、その他の野菜、きのこ類であった。その他の飲料は正の関連を示した。

この他、平成14年8月より開始した生後4ヶ月時の追跡調査を継続し、平成15年10月より生後1歳6ヶ月時の追跡調査を開始した。また、疫学研究に適したアトピー性皮膚炎の診断基準が日本にはなかったため、ISAAC調査票の日本語版を作成し、その翻訳妥当性を確認した。その調査票の基準関連妥当性を検証するために、1歳から6歳の保育園児を対象に調査を行った。比較するアトピー性皮膚炎の診断基準としてはThe UK Working Party's diagnostic criteria および日本皮膚科学会の診断基準を用いた。ISAACでアトピー性皮膚炎と診断陽性となったものは29%で、UK Working Partyの基準を用いたときの21%および日本皮膚科学会の基準を用いたときの24%に比べて高かった。しかし、感度と特異度はUK Working Partyの診断基準との比較では96%と89%、日本皮膚科学会の診断基準との比較ではそれぞれ76%と86%と高かった。したがって、ISAAC調査票は質問票による疫学調査の診断基準としては優れた基準関連妥当性を有すると思われる。

さらに、乳児（5-11月齢）を対象にしてコホート内症例対照研究（症例40名、対照64名）を実施した。アウトカムは乳児湿疹（今までに2ヶ月間以上続くかゆい湿疹があった）である。子供部屋のホルムアルデヒド、二酸化窒素、揮発性有機化合物（脂肪族、芳香族、ハロカーボン類、テルペン類、エステル類、カルボニル類、ブタノール、39種の総計）及び準揮発性有機化合物（リン酸エステル類、フタル酸エステル類、S-421、アジピン酸ジ・2-エチルヘキシル）濃度と乳児湿疹との間に統計学的に有意な関連は認められなかった。男子は女子に比較して有意にリスクが高かった。本症例対照研究では対象者数が少なく、十分な統計学的検出力をもたなかった。今後、揮発性有機化合物と準揮発性有機化合物については、比較的高濃度で検出された化学物質を中心に、個別化学物質濃度と乳児湿疹の有無との間の関連を解析する必要があると考えられる。

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

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

宮本 正一

大阪市立大学大学院医学研究科研究生

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

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

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、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。室内空气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、室内空气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、これ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

I. 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、2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、また出生児の乳児湿疹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。

II. 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。

III. 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・生活習慣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た。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した。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た。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った。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した。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した。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した。

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、2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、生後5・11ヶ月時の乳児湿疹を結果因子とし、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リスク因子とするコホート内症例対照研究を行った。

IV. 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した。研究補助員に個人情報保護に関する教育を行った。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、研究参加者とした。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した。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した。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15年度調査の概要

1) ベースライン調査

①平成14年度までの経過

平成13年11月よりベースライン調査を開始した。当初の研究対象者候補は寝屋川市在住の妊娠初期の妊婦と設定した。寝屋川市において母子健康手帳を交付する際に、本研究のパンフレット、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のセットを全ての妊婦に手渡した。しかしながら、研究参加希望者が少なく、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。

平成14年8月より枚方市、四条畷市、交野市、高石市、貝塚市および阪南市において両親教室に参加する妊婦に保健師より本研究の案内をしていただいた。阪南市では母子手帳の交付を受ける妊婦全員にも案内していただいた。平成14年10月より大阪市立大学医学部附属病院産婦人科、谷口病院、小阪産婦人科、愛染橋病院産婦人科においても本研究の案内をしていただいた。尚、寝屋川市以外からの参加率は調査対象候補者の正確な人数が把握できないため、算出することはできなかった。

平成15年3月をもって、ベースラインのリクルートを終えた。ただし、寝屋川市の母子健康手帳交付者リストは2～3ヶ月遅れて入手できるため、情報収集作業は15年度に引き継がれた。

②平成15年度の経過

ベースライン調査の情報収集は平成15年12月に終わることができた。最終的に合計1002名より情報を得ることができた。内訳は寝屋川市民が627名であった。寝屋川市にお

いて平成13年11月より平成15年3月までの間、母子健康手帳の交付を受けた総数は3639名であり、寝屋川市民における本研究への参加率は17.2%であった。寝屋川市以外にすむ8名の妊婦は通院先で本研究のことを知り、研究に参加した。平成14年8月からの6市における参加者数は77名であった。平成14年10月からの4病院からの参加者数は290名であった。血清総IgE値のデータは22名で測定できなかったが、その他のデータについてはほぼ完全に収集することができた。

③ベースラインデータの基本的特性

平均年齢は29.8歳で、30%が29歳から31歳であった。約70%が妊娠20週までに参加した。一人以上の子供を持つ妊婦は11%であった。アレルギーの家族歴のなかでアレルギー性鼻炎が最も多かった。高いダニアレルゲン量(10 μ g/m²以上)が27%にみられた。家計の年収が400万未満と600万円以上がそれぞれ30%であった。学歴では高卒が32%、大卒以上が27%であった。平成12年の国勢調査と比較すると、大阪府30歳から34歳の女性の学歴は高卒が49%、大卒以上が14%であり、本研究参加者は一般市民に比較して高学歴であることがわかった。参加者のアレルギー治療歴について、喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎の順に多くなった。

2) 4ヶ月時追跡調査

平成14年8月より生後4ヶ月時の追跡調査を開始した。ベースライン調査に参加した8~9割が4ヶ月時追跡調査にも参加している。エディンバラ産後うつ病評価尺度を用いて、9点以上を高得点グループとして産後うつ病の症状ありと定義し、リスク及び予防要因の解析を実施する。また、出産時身長と体重を結果因子としてこれらと関連する要因の解析を実施する。

3) 1歳6ヶ月時追跡調査

平成15年10月より1歳6ヶ月時追跡調査を開始した。調査内容は以下の通りである。

(母親について)

喫煙状況

(子供について)

体格、睡眠、寝具、部屋の清掃状況、テレビを見る時間、おむつの状況、保育園通園状況、入浴状況、使用石けん、母乳摂取状況、離乳食、食事摂取頻度、食物アレルギー、喘鳴、アトピー性皮膚炎および鼻炎(ISSACの質問)、感染症既往、ワクチン接種

(生活環境について)

ゴキブリの出現頻度、洗濯機、ペット。

II. 妊婦におけるベースラインデータ解析

妊婦(1002名)のデータを用いて、以下12項目について解析した結果を報告する。年齢と調査時期(季節)を調整したオッズ比を算出して解析した。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、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喘息による過去1年間の治療歴、②アトピー性皮膚炎による過去1年間の治療歴、③アレルギー性鼻炎による過去1年間の治療歴、④血清総IgE値高値(>170 IU/ml)の4通りとした。ホルムアルデヒド24時間平均個人曝露濃度はアトピー性皮膚炎治療歴と正の量-反応関係を示す傾向を認めた(Trend: $p=0.08$)。一方、二酸化窒素24時間平均個人曝露濃度は、いずれのアウトカムとも統計学的に有意な関連を認めなかった。年齢(30歳以上)はアトピー性皮膚炎治療歴と負の関連を示す傾向を認めた。現在喫煙はアトピー性皮膚炎治療歴と負の関連、血清総IgE値高値と正の関連を認め、喘息治療歴と正の関連を示す傾向を認めた。

2) 生活習慣・生活環境と生涯喘息との関連

生涯いずれかの時期に喘息の治療歴有りを生涯喘息と定義した。自宅が鉄骨系の集合住宅は有意に高い有病率と関連した。ペットでは猫のみ有意に高い有病率と関連した。風呂のカビ有りは有意に高い有病率と関連した。父親と兄弟姉妹の喘息は有意に高い有病率と関連した。年に2回以上カゼは有意に高い有病率と関連した。血清総IgE値高値は有意に高い有病率

と関連した。

3) 生活習慣・生活環境と過去1年喘息との関連

過去1年に喘息の治療歴有りを過去1年喘息と定義した。次女との同居が有意に高い有病率と関連した。自宅での間接喫煙は有意に高い有病率と関連した。化学繊維わたの寝具使用と高密度繊維ダニ防止カバー使用は有意に高い有病率と関連した。台所のカビ有りは有意に高い有病率と関連した。兄弟姉妹の喘息とアトピー性皮膚炎が有意に高い有病率と関連した。血清総IgE値高値は有意に高い有病率と関連した。過去1年喘息の有病率がわずか2.1%であり、統計学的検出力も小さく、結果の解釈に注意が必要である。

4) 生活習慣・生活環境と生涯アトピー性皮膚炎との関連

生涯にアトピー性皮膚炎の治療歴有りを生涯アトピー性皮膚炎と定義した。アレルギー家族歴については、父親が喘息とアトピー性皮膚炎および母親と兄弟・姉妹がアトピー性皮膚炎の場合について有意に高い有病率と関連した。600万円以上の年収についても有意に高い有病率と関連を認めた。在学期間では、本人の場合のみ高学歴で有意に高い有病率と関連した。血清総IgE値高値は有意に高い有病率と関連した。生涯の有病率が15.2%であったことは特筆すべきである。

5) 生活習慣・生活環境と過去1年アトピー性皮膚炎との関連

過去1年にアトピー性皮膚炎の治療歴有りを過去1年アトピー性皮膚炎と定義した。アレルギー家族歴については、父親および兄弟・姉妹がアトピー性皮膚炎の場合について有意に高い有病率と関連した。600万円以上の年収についても有意に高い有病率と関連を認めた。在学期間では、本人の場合のみ高学歴で有意に高い有病率と関連した。血清総IgE値高値は有意に高い有病率と関連した。過去1年の有病率が5.7%であり、統計学的検出力が十分とはいえず、結果の解釈に注意が必要である。

6) 生活習慣・生活環境と生涯アレルギー性鼻

炎との関連

生涯いずれかの時期にアレルギー性鼻炎の治療歴有りを生涯アレルギー性鼻炎と定義した。職業有りが有意に高い有病率と関連した。自宅では鉄骨系の住宅で有意に高い有病率と関連を認めた。寝室の週3回以上清掃が有意に低い有病率と関連を認めた。兄弟姉妹のアトピー性皮膚炎とアレルギー性鼻炎が有意に高い有病率と関連した。痛み止め服用が高い有病率と有意な関連を認めた。血清総IgE値高値は有意に高い有病率と関連した。

7) 生活習慣・生活環境と過去1年アレルギー性鼻炎との関連

過去1年にアレルギー性鼻炎の治療歴有りを過去1年アレルギー性鼻炎と定義した。職業有りが有意に高い有病率と関連した。自宅での間接喫煙は有意に高い有病率と関連を認めた。パイプ枕が有意に正の関連を認めた。居間と寝室の週3回以上清掃が有意に低い有病率と関連を認めた。母親のアレルギー性鼻炎と有意な正の関連を認めた。兄弟姉妹のアトピー性皮膚炎とアレルギー性鼻炎も有意に高い有病率と関連した。以前に鉄剤服用と痛み止め服用が高い有病率と有意な関連を認めた。血清総IgE値高値は有意に高い有病率と関連した。

8) 生活習慣・生活環境と血清総IgE値高値との関連

血清総IgE値 >170 IU/mlを血清総IgE値高値と定義した。データの得られた981名を対象として解析した。喫煙曝露は自身の過去喫煙と現在喫煙で明らかな関連を認めたが、自宅および職場での間接喫煙は関連を認めなかった。父親のアレルギー性鼻炎と有意な正の関連を認めた。兄弟姉妹のアトピー性皮膚炎も有意に高い有病率と関連した。居間のダニ抗原量は関連を認めなかったが、寝室のダニ抗原量の+および++で有意に高い有病率と関連を認めた。一連の過去の研究結果と一致して喫煙曝露が有意に高い有病率と関連を認めた。

9) 生活習慣・生活環境と年3回以上の風邪との関連

風邪は最もありふれた疾患である。微生物学

的、分子生物学的に発症メカニズムの検討はなされていないが、疫学的なアプローチはそう多くはない。今回、データの得られた 1000 名を対象として解析した。義父との同居が有意に高い有病率と関連を認めた。台所のカビは有意な正の関連を認めた。アレルギー家族歴については、母親の喘息と父親のその他のアレルギーで有意な正の関連を認めた。抜歯経験有りは有意に高い有病率と関連した。

10) ストレス/パーソナリティとアレルギー疾患治療歴との関連

個人のパーソナリティやストレスとアレルギーとの関連については、これまで一般的に周知の事実として語られてきたものの、疫学データにより客観的に裏付けたものはほとんど見られない。今回、ストレス/パーソナリティと過去 1 年、及び生涯におけるアレルギーの有病率との関連について分析した。主要な結果として、対象依存(幸福)の第 2 分位、対象依存(両価性)の第 4 分位、利他的傾向の第 4 分位と生涯気管支喘息が有意に高い有病率と関連した。また、低コントロール感の第 3、第 4 分位カテゴリー、不利状況の第 2、第 3 分位カテゴリー、葛藤合理化傾向についてはすべての分位で生涯アトピー性皮膚炎が有意に高い有病率と関連した。有意な正の関連は、利他的傾向の第 4 分位カテゴリーと生涯アレルギー性鼻炎の有病率との間にも認められた。今回の結果で因果関係を論じることはできないものの、ストレス/パーソナリティに関して有益な情報を得たと考える。今後、これらの関連に注目し、より詳細な検討を加えることが必要である。

11) 栄養摂取状態とアレルギー疾患治療歴との関連

栄養摂取状態と過去 1 年間におけるアレルギー既往との関連について検討した。栄養素・食品群摂取量は、自記式食事歴法質問票(DHQ)を用いた調査で得られたデータを用いて DHQ 専用栄養価計算ソフトを用いて行った。栄養素・食品群摂取量については、エネルギー摂取量を残差法で調整した値を用いた。

既往の有無と有意な関連を示した栄養素・食品群は、喘息で n-3 系脂肪酸、ナトリウム、魚介類(すべて減少)、アレルギー性鼻炎で豆類(減少)、海藻類(減少)、酒類以外の飲料(増加)であった。アトピー性皮膚炎では有意な関連を示した栄養素・食品群は存在しなかった。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。

12) 生活習慣・生活環境/栄養摂取状態と抜歯経験との関連

主要な結果として、現在の喫煙は抜歯経験と有意な正の関連が認められた。また、バック年も 6 未満の者に対して 6 以上の者では有意な関連であった。本人の在学期間が 21 歳未満の者に対して 21 歳以上の者では、有意に負の関連を認めた。栄養素のうち、抜歯経験と有意な負の量-反応関連を示したものは、蛋白質、カルシウム、鉄、窒素、n-3 系脂肪酸、不溶性食物繊維、総食物繊維、燐、ビタミン D、マグネシウム、銅であった。最も摂取量の低い 4 分位カテゴリーに対し、第 3 もしくは第 4 分位カテゴリーが有意に負の関連を示したものは、蛋白質、鉄、窒素、不溶性食物繊維、総食物繊維、燐、マグネシウム、亜鉛、銅であった。食品群のうち抜歯経験と有意な負の量-反応関連を示したものは、いも類、豆類、緑黄色野菜、その他の野菜、きのこ類であった。その他の飲料では、有意な正の量-反応関係を示した。最も摂取量の低い 4 分位カテゴリーに対し、第 3 もしくは第 4 分位カテゴリーが有意に負の関連を示したものは、いも類、豆類、緑黄色野菜、その他の野菜、きのこ類であった。その他の飲料では、有意に正の関連を示した。今後、歯科疾患と清掃性食品や抗酸化作用をもつ栄養素との関連に注目し、より詳細に検討していく必要があると考える。

III. アトピー性皮膚炎の診断基準

疫学研究に適したアトピー性皮膚炎の診断基準が日本にはなかったため、ISAAC 調査票の日本語版を作成し、逆翻訳を原著者にチェックしてもらいその翻訳妥当性を確認した。さら

に、その調査票の基準関連妥当性を検証するために、1歳から6歳の保育園児を対象に調査を行った。比較するアトピー性皮膚炎の診断基準としては Hywel Williams らの The UK Working Party's diagnostic criteria および日本皮膚科学会の診断基準を用いた。ISAAC でアトピー性皮膚炎と診断陽性となったものは29%で、UK Working Party の基準を用いたときの21%および日本皮膚科学会の基準を用いたときの24%に比べて高かった。しかし、感度と特異度はUK Working Party の診断基準との比較では96%と89%、日本皮膚科学会の診断基準との比較ではそれぞれ76%と86%と高かった。一方、医師からアトピー性皮膚炎と診断されたかどうかを質問票で調べた場合の感度と特異度はUK Working Party との比較で59%と66%、日本皮膚科学会との比較で53%と66%であり、かなり低い数値であった。したがって、ISAAC 調査票は質問票による疫学調査の診断基準としては優れた基準関連妥当性を有すると思われる。

IV. 室内空气中ホルムアルデヒド、二酸化窒素、(準)揮発性有機化合物曝露の乳児湿疹への影響 (コホート内症例対照研究解析結果)

乳児 (5-11 月齢) におけるコホート内症例対照研究の解析結果 (症例 40 名、対照 64 名) を報告する。アウトカムは乳児湿疹 (今までに2ヶ月間以上続くかゆい湿疹があった) とした。ホルムアルデヒド、二酸化窒素、揮発性有機化合物 (脂肪族、芳香族、ハロカーボン類、テルペン類、エステル類、カルボニル類、ブタノール、39 種の総計) 及び準揮発性有機化合物 (リン酸エステル類、フタル酸エステル類、S-421、アジピン酸ジ-2-エチルヘキシル) 曝露と乳児湿疹との間に統計学的に有意な関連は認められなかった。男子は女子に比較して有意にリスクが高かった (オッズ比: 2.83 [1.21-6.62])。本研究では対象者数が少なく、十分な統計学的検出力をもたなかった。今後、揮発性有機化合物と準揮発性有機化合物については、比較的高濃度で検出された化学物質を中心に、個別化学物質濃度と乳児湿疹の有無との間の関連を調

べる必要があると考えられる。

今後の調査予定

2歳6ヶ月時に追跡調査を実施する。調査票のみならず、母親と子供の毛髪より水銀濃度を測定する。子供の空気汚染状況を調べるために、パンプチューブを用いてホルムアルデヒドと二酸化窒素曝露量を測定する。3歳6ヶ月時にも追跡調査を実施する予定である。この際は、子供の詳細な食事調査も実施したい。

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一昨年度から実施し、完了した。1002名の妊婦のデータを収集した。妊婦のホルムアルデヒド、二酸化窒素、ダニ、種々の生活習慣・生活環境、ストレス及び栄養摂取状態と、アレルギー疾患治療歴、総 IgE 値、風邪、抜歯経験との関連について解析を行った。

乳児湿疹 (生後 5-11 ヶ月時) を結果因子とし、子供部屋の揮発性有機化合物と準揮発性有機化合物濃度を主要なリスク因子とするコホート内症例対照研究を実施した。

平成 14 年 8 月より開始した生後 4 ヶ月時の追跡調査を継続し、ベースライン調査に参加した対象者の 8~9 割の参加を得ている。また、1歳6ヶ月時調査票を作成し、平成 15 年 10 月より1歳6ヶ月時追跡調査を開始した。

E. 健康危険情報

特になし

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Miyake Y, Ohya Y, Sasaki S, Miyamoto S, Matsunaga I, Yoshida T, Hirota Y, Oda H. Was the prevalence of Japanese childhood atopic eczema symptoms overestimated in the ISAAC study? *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 113(3):571.

2) Yoshida T, Matsunaga I, Oda H.

Simultaneous determination of semivolatile organic compounds in indoor air by gas chromatography-mass spectrometry after solid-phase extraction. J. Chromatogr. A, 2004; 1023: 255-269.

2. 学会発表
なし。

G. 知的財産権の出願・登録状況
特になし。

大阪母子保健研究：前向きコホート研究の運営とベースラインデータの基本的特性

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 乳幼児アレルギー疾患や産後うつ病などの母子保健に係る健康問題のリスク要因、予防要因の解明を目的に前向きコホート研究を実施している。妊婦を対象としたベースライン調査は完了した。1002名の妊婦のデータを収集した。寝屋川市民における調査参加率は17.2%であった。平均年齢は29.8歳であった。一般市民と比較して高学歴であった。参加者のアレルギー治療歴について、喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎の順に多くなった。順次、4ヶ月時、1歳6ヶ月時追跡調査を開始している。今後は2歳6ヶ月時と3歳6ヶ月時に追跡調査を実施する予定である。

A. 研究目的

乳幼児アレルギー疾患や産後うつ病などの母子保健に係る健康問題のリスク要因、予防要因の解明を目的に前向きコホート研究を実施している。本邦ではこれら疾患に関する疫学研究はほとんどない。欧米ではいくつかの先行研究があるが、出産後から情報を収集している。本研究では、妊娠の早い段階でベースライン調査を実施している点、これまでの疫学研究にない長所である。一方で、一般市民からランダムにサンプルしていない。これまでの研究経過と今後の方針について述べる。

B. 研究結果と考察

1) 平成14年度までの経過

平成13年11月よりベースライン調査を開始した。当初の研究対象者候補は寝屋川市在住の妊娠初期の妊婦と設定した。寝屋川市において母子健康手帳を交付する際に、本研究のパンフレット、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のセットを全ての妊婦に手渡した。しかしながら、研究参加

希望者が少なく、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、寝屋川市個人情報保護条例の問題はクリアした。

平成14年8月より枚方市、四条畷市、交野市、高石市、貝塚市および阪南市において両親教室に参加する妊婦に保健師より本研究の案内をしていただいた。阪南市では母子手帳の交付を受ける妊婦全員にも案内していただいた。平成14年10月より大阪市立大学医学部附属病院産婦人科、谷口病院、小阪産婦人科、愛染橋病院産婦人科においても本研究の案内をしていただいた。尚、寝屋川市以外からの参加率は調査対象候補者の正確な人数が把握できないため、算出することはできなかった。

平成15年3月をもって、ベースラインのリクルートを終えた。ただし、寝屋川市の母子健康手帳交付者リストは2~3ヶ月遅れて入手できるため、情報収集作業は15年度に引き継

がれた。

平成14年8月より生後4ヶ月時の追跡調査を開始した。

2) 平成15年度の経過

ベースライン調査の情報収集は平成15年12月に終わることができた。最終的に合計1002名より情報を得ることができた。内訳は寝屋川市民が627名であった。寝屋川市において平成13年11月より平成15年3月までの間、母子健康手帳の交付を受けた総数は3639名であり、寝屋川市における本研究への参加率は17.2%であった。寝屋川市以外にすむ8名の妊婦は通院先で本研究のことを知り、研究に参加した。平成14年8月からの6市における参加者数は77名であった。平成14年10月からの4病院からの参加者数は290名であった。血清総IgE値のデータは22名で測定できなかったが、その他のデータについてはほぼ完璧に収集することができた。

3) ベースラインデータの基本的特性

結果を表1に示す。平均年齢は29.8歳で、30%が29歳から31歳であった。約70%が妊娠20週までに参加した。一人以上の子供を持つ妊婦はたったの11%であった。アレルギーの家族歴のなかでアレルギー性鼻炎が最も多かった。高いダニアレルゲン量(10 μ g per m³以上)が27%にみられた。

家計の年収が400万未満と600万円以上がそれぞれ30%であった。学歴では高卒が32%、大卒以上が27%であった。平成12年の国勢調査と比較すると、大阪府30歳から34歳の女性の学歴は高卒が49%、大卒以上が14%であり、本研究参加者は一般市民と比較して高学歴であることがわかった。

参加者自身におけるアレルギー治療歴の有病率の結果を表2に示す。喘息、アトピー性皮

膚炎、アレルギー性鼻炎の順に多くなった。ただし、この結果は治療歴有りの有病率であり、軽度の薬物治療を要しないアレルギー疾患は考慮されておらず、過小評価されていると考えべきである。

4) 4ヶ月時追跡調査

概ねベースライン調査に参加した8~9割が4ヶ月時追跡調査にも参加している。エディンバラ産後うつ病評価尺度を用いて、9点以上を高得点グループとして産後うつ病の症状有りと定義し、リスク及び予防要因の解析を実施する。また、出産時身長と体重を結果因子としてこれらと関連する要因の解析を実施する。

5) 1歳6ヶ月時追跡調査

平成15年10月より1歳6ヶ月時追跡調査を開始した。調査内容は

(母親について)

喫煙状況

(子供について)

体格、睡眠、寝具、部屋の清掃状況、テレビを見る時間、おむつの状況、保育園通園状況、入浴状況、使用石けん、母乳摂取状況、離乳食、食事摂取頻度、食物アレルギー、喘鳴、アトピー性皮膚炎および鼻炎(ISSACの質問)、感染症既往、ワクチン接種

(生活環境について)

ゴキブリの出現頻度、洗濯機、ベット

6) 今後の調査予定

2歳6ヶ月時に追跡調査を実施する。調査票のみならず、母親と子供の毛髪より水銀濃度を測定する。子供の空気汚染状況をパッシブチューブを用いてホルムアルデヒドと二酸化窒素曝露量を測定する。3歳6ヶ月時にも追跡調査を実施する予定である。この際は、子供の詳細な食事調査も実施したい。

表1. ベースライン参加者の基本的特性

要因	No. (%)
年齢	
< 29	380 (37.9)
29-31	299 (29.8)
32+	323 (32.2)
妊娠週	
< 15	357 (35.6)
15-20	329 (32.8)
21+	316 (31.5)
一人以上の子供有り	111 (11.1)
喘息家族歴（両親もしくは兄弟姉妹）有り	101 (10.1)
アトピー性皮膚炎家族歴（両親もしくは兄弟姉妹）有り	138 (13.8)
アレルギー性鼻炎家族歴（両親もしくは兄弟姉妹）有り	429 (42.8)
屋内ペット（猫、犬、鳥、ハムスター）	78 (7.8)
家計の年収	
< 4000000	301 (30.0)
4000000-5999999	403 (40.2)
6000000+	298 (29.7)
教育歴（年）	
< 13	323 (32.2)
13-14	413 (41.2)
15+	266 (26.6)
ダニアレルゲン量（寝具）	
-	436 (43.5)
±	297 (29.6)
+ or ++	269 (26.9)

表2. アレルギー治療歴の有病率（%）

	生涯	12歳以降	18歳以降	過去1年
喘息	10.8	6.8	4.7	2.1
アトピー性皮膚炎	15.2	12.7	10.2	5.7
アレルギー性鼻炎	33.4	30.1	25.8	14.1

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）

分担研究者 松永 一郎 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
廣田 良夫 大阪市立大学大学院医学研究科教授

研究要旨 妊婦におけるベースラインデータの解析結果（N=999名）を報告する。アウトカムとして①喘息による過去1年間の治療歴、②アトピー性皮膚炎による過去1年間の治療歴、③アレルギー性鼻炎による過去1年間の治療歴、④血清総IgE値高値（>170 IU/ml）の4通りとした。ホルムアルデヒド24時間平均個人曝露濃度はアトピー性皮膚炎治療歴と正の量-反応関係を示す傾向を認めた（Trend：p=0.08）。一方、二酸化窒素24時間平均個人曝露濃度は、いずれのアウトカムとも統計学的に有意な関連を認めなかった。年齢（30歳以上）はアトピー性皮膚炎治療歴と負の関連を示す傾向を認めた。現在喫煙はアトピー性皮膚炎治療歴と負の関連、血清総IgE値高値と正の関連を認め、喘息治療歴と正の関連を示す傾向を認めた。

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、大阪母子保健コホート研究のベースラインデータを用いて、妊婦におけるホルムアルデヒド、二酸化窒素個人曝露濃度と、過去1年アレルギー疾患（喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎）有病率、血清総IgE値との関連について調査した。

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。

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・生活習慣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た。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た。研究事務局は記入ミスを電話で問い合わせた。対象者が妊娠中に血清総IgEを測定した。パッシブチューブ、ダニ抗原、IgEの測定結果と食事の調査結果を対象者に郵送で返却した。

4) 解析方法

アレルギー疾患の有病率については、生活習慣に関する調査票にあるアレルギー疾患治療歴に関する質問より算出した。アレルギー疾患治療歴とパッシブチューブ測定結果が得られた999名のデータを用いた。

アウトカム：①妊婦の調査票記入時から過去1年間に、喘息で治療歴あり。

②妊婦の調査票記入時から過去1年間に、アトピー性皮膚炎で治療歴あり。

③妊婦の調査票記入時から過去1年間に、アレルギー性鼻炎（花粉症を含む）で治療歴あり。

④妊婦の血清総IgE値が170IU/ml（7歳以上の基準値）を超える。

曝露要因：ホルムアルデヒド24時間平均個人曝露濃度（HCHO濃度）、二酸化窒素24時間平均個人曝露濃度（NO₂濃度）、年齢、喫煙。HCHO濃度とNO₂濃度は別々に解析した。

統計解析：ロジスティック回帰モデルを用いて、オッズ比（OR）と95%信頼区間（95%CI）を求めた。同時に、Trend検定を行った。HCHO濃度とNO₂濃度はそれぞれ4分割した。年齢は30歳未満と30歳以上の2群に分けた。喫煙は、現在喫煙するとししないの2群に分けた。季節（春、夏、秋、冬）の影響はダミー変数をモデルに組み込むことにより調整した。計算にはSAS ver. 8.2を使用した。

C. 研究結果

1) HCHO濃度とNO₂濃度（表1）

HCHO濃度については、平均値は27ppb、中央値は24ppb、範囲は2—131ppbであった。室内濃度指針値（80ppb）を超えたものは13名（1.3%）であった。今回、カテゴリー分けに用いた4分位は<16、16-23、24-34、35+ ppbであった。NO₂濃度については、平均値は55ppb、中央値は23ppb、範囲は4—811ppbであった。屋外濃度基準値（60ppb）を超えたものは248名（25%）であった。カテゴリー分けに用いた4分位は<15、15-23、24-60、61+ ppbであった。HCHO濃度とNO₂濃度は調査した季節によって変化し（Kruskal-Wallis TestはともにP<0.0001）、どちらも冬における濃度が高かった。特に、NO₂濃度は冬において高く、その中央値は60ppbを超えていた。

2) 過去1年間の喘息治療歴と諸要因との関係

HCHO濃度を要因とした解析結果を表2-1に、NO₂濃度を要因とした解析結果を表2-2

に示す。HCHO濃度、NO₂濃度ともに、喘息治療歴との間に統計学的に有意な関連を認めなかった。

現在喫煙する者は、オッズ比が2.2で喘息治療歴との間に正の関連を示す傾向を認めた。

3) 過去1年間のアトピー性皮膚炎治療歴と諸要因との関係

HCHO濃度を要因とした解析結果を表3-1に、NO₂濃度を要因とした解析結果を表3-2に示す。

HCHO濃度はアトピー性皮膚炎治療歴と正の量-反応関係を示す傾向を認めた（単変量解析：Trend p=0.07、多変量解析：Trend p=0.08）。NO₂濃度については、単変量解析でアトピー性皮膚炎治療歴と正の量-反応関係を示す傾向がみられたが（Trend p=0.09）、多変量解析では統計学的に有意な関連は認められなかった。

年齢はアトピー性皮膚炎治療歴との間に負の関連を示す傾向を認め、現在喫煙する者はオッズ比が0.38で、アトピー性皮膚炎治療歴との間に負の関連を認めた。

4) 過去1年間のアレルギー性鼻炎治療歴と諸要因との関係

HCHO濃度を要因とした解析結果を表4-1に、NO₂濃度を要因とした解析結果を表4-2に示す。HCHO濃度、NO₂濃度ともに、アレルギー性鼻炎治療歴との間に統計学的に有意な関連を認めなかった。

5) 血清総IgE値高値と諸要因との関係

HCHO濃度を要因とした解析結果を表5-1に、NO₂濃度を要因とした解析結果を表5-2に示す。

HCHO濃度、NO₂濃度ともに、血清総IgE値高値との間に統計学的に有意な関連を認めなかった。

現在喫煙する者はオッズ比が1.8で、血清総IgE値高値との間に正の関連を認めた。

D. 結論

今回の解析は横断研究という性格上、因果関係を論じることは困難である。HCHO濃度は

アトピー性皮膚炎過去1年間治療歴と正の量-反応関係を示す傾向を認めた。一方、NO₂濃度はいずれのアウトカムとも統計学的に有意な関連を認めなかった。今回、年齢、喫煙、

季節で調整して解析したが、今後、居間と寝具のダニ抗原、社会経済的な状況(年収や教育歴)などの要因も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る。

表1. 個人曝露濃度と調査した季節の関係

	HCHO濃度 (ppb)				NO ₂ 濃度 (ppb)					
	N	平均	中央値	範囲	>80のn (%)	N	平均	中央値	範囲	>60のn (%)
春	310	28	25	6-114	2 (0.6)	310	46	25	5-410	66 (21)
夏	176	24	21	3-90	3 (1.7)	176	16	14	4-168	1 (0.6)
秋	208	21	18	2-79	0 (0)	208	26	16	4-185	16 (7.7)
冬	305	33	29	4-131	8 (2.6)	305	106	67	8-811	165 (54)
計	999	27	24	2-131	13 (1.3)	999	55	23	4-811	248 (25)