

厚生労働科学研究費補助金

免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業

衛生仮説を含めたアレルギー性疾患の
発症関連環境要因の解明に関する
前向きコホート及び横断研究

平成 18 年度総括・分担研究報告書

主任研究者 三宅 吉博

平成 19 (2007) 年 4 月

目 次

I. 総括研究報告書

衛生仮説を含めたアレルギー性疾患の発症関連環境要因の解明に関する 前向きコホート及び横断研究	1
三宅吉博	

II. 分担研究報告書

1. 出生前開始二世代継続前向きコホート研究

(1) 大阪母子保健研究—運営手法とエビデンスの発信—	11
廣田良夫	
(資料1) 4歳6ヶ月時質問調査票	16
(2) 出生前後の生活環境と1歳6ヶ月時アレルギー疾患発症との関連：大阪母子保健研究	20
大矢幸弘	
(3) 妊婦の栄養と1歳6ヶ月時のアレルギー疾患との関連に関する前向きコホート研究 —大阪母子保健研究—	33
横山徹爾	
(4) 母乳摂取と子供のアレルギー発症との関連 大阪母子保健研究追跡データ	47
三宅吉博	
(5) 妊婦時における自宅と幹線道路及び市町村焼却場との距離と子供のアレルギー発症との関連 大阪母子保健研究追跡データ	51
三宅吉博	
(6) 新規出生前開始二世代継続前向きコホート研究計画	58
三宅吉博	

2. 横断研究

(1) BCG接種、ツベルクリン反応と小児のアレルギー有症率との関連 琉球小児健康調査：The Ryukyus Child Health Study (RYUCHS)	61
三宅吉博	
(2) 母乳摂取と小児のアレルギー有症率との関連 琉球小児健康調査：The Ryukyus Child Health Study (RYUCHS)	67
三宅吉博	
(3) 環境要因・既往歴・家族のアレルギー疾患既往歴と小児のアレルギー疾患との関連に関する横断研 究 吹田・福岡市における小中学生の健康調査	73
田中景子	

(4) 栄養摂取量と小児のアレルギー疾患との関連に関する横断研究	79
吹田・福岡市における小中学生の健康調査	
佐々木敏	
(5) 川越市の小中学生における健康調査の運営と実施	85
田中景子	
(資料1) 小学生用質問調査票	89
(資料2) 中学生用質問調査票	93
(資料3) 小学生用食事質問調査票	97
(資料4) 中学生用食事質問調査票	101
(資料5) 個人栄養結果票	105
(6) 福岡市の3歳児における健康調査の運営と実施	107
田中景子	
(資料1) 3歳児質問調査票	110
(資料2) 幼児用食事質問調査票	126
(資料3) 個人栄養結果票	130
(資料4) 遺伝子解析研究の説明(症例群用)	131
(資料5) 遺伝子解析研究の説明(対照群用)	139
3. 文献レビュー	
(1) 環境要因とアレルギー疾患: レビュー	147
田中景子	
(2) アトピー性皮膚炎の遺伝的要因系統的レビュー	186
三宅吉博	
III. 研究成果の刊行物・別冊	211

I . 総括研究報告書

衛生仮説を含めたアレルギー性疾患の発症関連環境要因の解明に関する
前向きコホート及び横断研究

主任研究者 三宅 吉博 福岡大学医学部公衆衛生学助教授

研究要旨

アレルギー疾患の発症要因及び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。アレルギー疾患の増加を遺伝的要因のみで説明することは困難であり、環境要因がアレルギー疾患発症に影響している。特に、胎児期及び生後間もない時期の環境要因が重要である。

本研究班の目的は、アレルギー疾患のリスク要因及び予防要因に関するエビデンスを蓄積することである。前向きコホート研究と横断研究の2本立てでリスク要因の解明を行う。

出生前開始二世帯継続前向きコホート研究である大阪母子保健研究では、平成13年11月より平成15年3月までベースライン調査を実施した。計1002名の妊婦がベースライン調査に参加した。ベースライン調査では、生活習慣、生活環境、既往歴及び家族歴等に関する質問調査票と食事歴法質問調査票を用いた。24時間ホルムアルデヒドと二酸化窒素曝露量、寝具のダニ抗原量、血清総IgE値のデータも得た。生まれた子供の4ヶ月時前後の第一回追跡調査には867組の母子が参加をした。1歳6ヶ月時前後第二回追跡調査には763組の母子が参加した。2歳6ヶ月時前後第三回追跡調査には586組の母子が参加した。3歳6ヶ月時前後第四回追跡調査では、質問調査票に加えて虫歯のチェックと口腔粘膜より遺伝子を抽出している。500組の母子の参加を見込んでいる。平成18年11月より4歳6ヶ月前後第五回追跡調査を実施している。

横断研究である平成16年9月から17年1月に実施した琉球小児健康調査では、沖縄県那覇市と名護市の全公立小中学生38,212名中、28,897名が調査に参加した（75.6%）。平成17年11月、大阪府吹田市公立小中学生を対象に、28,642名中6,805名（23.8%）が調査に参加した。平成18年1月から2月にかけて、福岡市城南区及び西区公立小中学生26,028名中6,144名（23.6%）が調査に参加した。平成18年7月に、川越市公立小中学生26,827名中5,970名（22.2%）が調査に参加した。平成18年6月より平成19年1月末まで福岡市全区（7区）で実施する3歳児健康診査を受診した幼児を対象候補者とし、健康調査を実施した。平成19年3月8日現在、8269名中2087名（25.2%）の幼児が参加した。参加者の中から、ISAACの診断基準で過去1年アトピー性皮膚炎有りと判断された幼児を症例群とした遺伝子多型に関する症例対照研究も実施した。症例群88名、対照群178名から遺伝子検体を得た。

大阪母子保健研究の第二回追跡調査におけるISAACによる喘鳴とアトピー性皮膚炎の累積罹患率は22.1%（169/763）、18.6%（142/763）であった。医師による診断の喘息及びアトピー性皮膚炎の累積罹患率は4.3%（33/763）、9.0%（69/763）であった。いずれかの結果因子と有意な正の関連を認めた要因は、妊娠時ダニ防止カバー使用と高いダニ抗原量、台所のカビ、妊娠時自宅と幹線道路との距離（50m未満）、子供の年上兄弟有等であった。

琉球小児健康調査のデータでは、ツベルクリン陽性は喘鳴、喘息及びアトピー性皮膚炎の低い有症率と有意に関連していた。13ヶ月以上の母乳摂取は4ヶ月未満に比較してアトピー性皮膚炎の有症率が有意に高かった。福岡市と吹田市のデータでは、全体の過去1年の各アレルギーの有症率は、喘鳴10.7%、アトピー性皮膚炎14.5%、アレルギー性鼻結膜炎19.1%であった。台所のカビは全てのアレルギー疾患と有意な正の関連を認めた。喘鳴と有意な負の関連を示した栄養素は脂質、ビタミンK、一価不飽和脂肪酸、コレステロールであった。

症例対照研究により遺伝子多型とアトピー性皮膚炎との関連の検討された49編の論文を系統的に調べた。IL13、IL4R、CMA1とCD14は複数の論文で統計学的に有意な関連を認めた。

衛生仮説の真偽を一言で語ることは困難で、衛生仮説に関連する多くの要因を個別に詳細な解析を行うことで結論が得られると考える。

分担研究者

廣田 良夫

大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学教授

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

(独)国立健康・栄養研究所栄養疫学プログラムプログラムリーダー

横山 徹爾

国立保健医療科学院技術評価部研究動向分析室長

田中 景子

福岡大学医学部公衆衛生学助手

研究協力者

清原 千香子

九州大学大学院医学研究院予防医学分野講師

福島 若葉

大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学助手

大藤 さとこ

大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学助手

齋藤 京子

(独)国立健康・栄養研究所国際産学連携センター流動研究員

荒川 雅志

琉球大学法文学部観光科学科保養保健観光分野保健情報学講座助教授

三谷 泰浩

九州大学大学院工学研究院建設デザイン部門環境システム科学研究センター助教授

池見 洋明

九州大学大学院工学研究院建設デザイン部門環境システム科学研究センター助手

藤原 裕司

九州大学大学院工学研究院建設デザイン部門環境システム科学研究センター大学院生

高橋 佳子

(独)国立健康・栄養研究所健康増進プログラム特別研究員

林 啓一

国立成育医療センター第一専門診療部アレルギー科臨床研究員

関東中央病院小児科医師

A. 研究目的

近年、本邦を含めた先進諸国において、急激なアレルギー疾患の増加が認められる。日本では、国民の3割近くが何らかのアレルギー疾患に悩まされているといわれており、大きな社会問題となっている。最近の国際的研究において、日本人の小学1年生のアトピー性皮膚炎有症率が17%と世界で2番目に高い数値であった。患者及び家族の精神的負担は重く、経済的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及び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。

両親のアレルギー既往がその子供の高いアレルギー有症率と強い関連が認められることから遺伝的要因が発症に大きく関与していると考えられる。しかしながら、昨今のアレルギー疾患の増加を遺伝的要因のみで説明することは困難であり、環境要因がアレルギー疾患発症に関与している可能性が高い。特に、アトピー性皮膚炎では5歳までに発症することがほとんどであり、胎児期及び生後間もない時期の環境要因が重要であると考えられる。

これまでの疫学研究において、大気汚染など多くのアレルギー疾患のリスク要因が指摘されている。特に、兄弟数が多いほどアレルギーに予防的であること、経済的に裕福な社会ほどアレルギーが多いなどの疫学研究結果から衛生仮説が提唱されている。一方で、乳幼児期の感染既往がアトピー性皮膚炎に予防的でないという報告もあり、一致した結論は得られていない。

国外では多くのアレルギー疾患に関連する疫学研究が実施されており、アレルギー疾患のリスク要因に関するエビデンスが蓄積されている。特に、英国をはじめとする欧米各国では複数の出生時開始コホート研究が行われており、環境要因、遺伝的要因ともエビデンスレベルの高い知見が得られている。オランダで実施されている Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy (PIAMA) study やドイツの Multicentre Allergy Study (MAS) などの出生時開始コホート研究は多くの学術論文を発表している。しかしながら、国外の多くの疫学研究で得られたエビデンスは一致しておらず、報告のあるいずれのリスク要因も未だ確たる結論が得られていない。一方、国内では、症例対照研究による遺伝子多型とアレルギー

疾患との関連に関する報告は多く、世界でもトップレベルであるが、環境要因に関する分析疫学研究は少ない。特に、コホート研究のエビデンスは非常に乏しい状況である。日本人におけるアレルギー疾患のリスク要因についての信頼できるエビデンスが必要である。

本研究班の目的は、疫学的手法を用いて、日本人におけるアレルギー疾患のリスク要因に関するエビデンスを蓄積することである。本研究班では、前向きコホート研究と横断研究の2本立てでアレルギー疾患のリスク要因の解明を行う。

現在実施中の本邦初の出生前開始二世代継続前向きコホート研究である「大阪母子保健研究」を発展させ、乳幼児におけるアレルギー疾患発症のリスク要因を評価する。別途、小中学生と幼児を対象とした大規模横断研究を実施し、アレルギー疾患有症率と各種環境要因との関連について調査を実施する。以上より、日本人におけるアレルギー疾患のリスク要因及び予防要因に関するエビデンスを多数提供する。

さらに、本研究班では遺伝要因に関する情報も得ることにより、環境要因と遺伝要因の相互作用を検討することにより、オーダーメイドでアレルギーを予防できるかを探索する。

B. 研究方法

1) 出生前開始二世代継続前向きコホート研究（大阪母子保健研究）

平成13年11月より平成15年3月までベースライン調査を実施した。大阪府寝屋川市において母子健康手帳交付時に本研究に関するパンフレットを配布し、研究参加を呼びかけた。最終的に寝屋川市での調査参加率は17.2%（3639名中627名）であった。別の大阪府下6市における妊婦教室においてもリクルートを行った。さらに、4産科医療機関においてもリクルートを実施した。計1002名の妊婦がベースライン調査に参加した。ベースライン調査では、生活習慣、生活環境、既往歴及び家族歴等に関する本研究用に開発した質問調査票と食事歴法質問調査票を用いた。45項目からなるストレス・パーソナリティ調査も実施した。パッシブサンプリングチューブを用いて、24時間ホルムアルデヒドと二酸化窒素曝露量も測定した。寝具のダニ抗原量も半定量的に測定した。981名の妊婦から血

清総IgE値のデータも得た。

生まれた子供の生後4ヶ月前後に第一回追跡調査を実施した。ベースライン調査に参加した1002名のうち、867組の母子が参加した（追跡率：86.5%）。妊娠中及び出産後の生活習慣、生活環境と健康状況について質問調査票を用いて情報を得た。子供の寝具のダニ抗原量も半定量的に測定した。

1歳6ヶ月前後に実施した第二回追跡調査には763組の母子が参加した（追跡率：76.1%）。質問調査票により、子供の生活環境、母乳摂取状況、受動喫煙、保育状況、感染既往、ワクチン接種、抗生物質使用状況、ペット等に関する情報を得た。ISAAC日本語版の質問も含んでいる。

2歳6ヶ月前後に第三回追跡調査を実施した。586組の母子が参加した（追跡率：58.5%）。1歳6ヶ月時の追跡調査で使用した質問調査票に加え、母子とも食事歴法質問調査票により栄養の情報を得た。さらに、母子とも毛髪中の水銀濃度を測定した。

平成17年11月より3歳6ヶ月前後の第四回追跡調査を実施している。生活習慣、生活環境に関する質問調査票と幼児用簡易版食事歴法質問調査票を用いる。他に、歯科衛生士により口腔内観察（虫歯のチェック）を実施し、また口腔粘膜細胞を採取して遺伝子を抽出する。500組の母子の参加を見込んでいる。

平成18年11月より4歳6ヶ月前後の第五回追跡調査を実施している。ISAACの質問によりアレルギーの状況のみ確認をしている。

（倫理面に関する配慮）

調査実施毎に、対象者が不利益を被ることなく協力を拒否できる機会を保証している。質問票の回答は全て数値化し、個人識別番号を用いて、個人を同定できないようにしている。書面によるインフォームドコンセントに同意し、署名をした後に研究参加者としている。

特に、3歳6ヶ月時追跡調査では、個人の遺伝子解析情報が個人情報を伴って漏洩しないように、提供を受けた試料や、質問票等から収集した個人情報を含むすべての情報は、大阪市立大学大学院医学研究科ヒトゲノム遺伝子解析研究個人情報管理委員会・個人情報管理責任者により連結可能匿名化された上で遺伝子解析を行う。個人情報管理責任者により厳重に管理・匿名化された上で遺伝子解析

が行われるので、個人識別情報と連結した遺伝子解析情報が、第三者はもとより、研究者にも渡ることはない。さらに、アレルギー疾患は多因子病であると考えられるため、最終的な発症には、本研究では十分収集できなかった個々人の環境要因・生活習慣要因等が関係していると考えられる。したがって、個人情報の漏洩は起こり得ないが、万一遺伝子解析情報が漏洩したとしても、試料等提供者やその家族に対する差別などの不利益行為につながる可能性は極めて小さい。

なお、本研究は前向きコホート研究であり、追跡による情報の追加・更新を伴う。また、対象者の同意が得られる限り、追跡を行うことを想定している。従って、個人情報管理責任者により連結可能匿名化を行った後も、追跡により追加・更新された情報と共に、遺伝子解析結果を統計解析する必要が生じる。そのような場合には、その都度大阪市立大学大学院医学研究科倫理委員会に申請し、承認を受けた上で、情報の再照合・連結・再匿名化を個人情報管理責任者に依頼する。

本研究計画は、大阪市立大学大学院医学研究科倫理委員会において承認された。

2) 横断研究

a. 琉球小児健康調査

沖縄県那覇市及び名護市教育委員会の支援のもと、平成16年9月から17年1月まで、沖縄県那覇市と名護市の全公立小中学生を対象に、健康調査を実施した。生活習慣、生活環境、既往歴、家族歴、ISAAC等の質問を含んだ本研究用に開発した質問調査票と小学生用簡易版食事歴法質問調査票（沖縄版）を活用した。中学で給食があったため中学生にも小学生用食事調査票を用いた。回答者には、個別に学校を通じて栄養調査結果を返却した。各学校で担任を通じて調査キットを配布し、概ね2週間の期限で回収した。現地の調査スタッフが記入漏れを確認し、記入漏れのある場合、再度、担任を通じて再配布と再回収を実施した。参加率は、那覇市小学生：80.9%（17,329/21,423）、那覇市中学生：63.5%（6,443/10,146）、名護市小学生：84.1%（3,648/4,338）、名護市中学生：64.1%（1,477/2,305）であった。計28,897名から情報を得た。

調査票以外に、学校健診データも活用して

各種要因との関連を評価する。名護市個人情報保護審査会の承認を得て、名護市小中学生の歯科健診データを入手した。那覇市個人情報保護審査会の承認を得て、那覇市小中学生の歯科健診と視力のデータを得た。さらに、平成12～14年に入学した児童生徒のツベルクリン反応に関連するデータも得た。

b. 吹田市小児健康調査

吹田市教育委員会の支援のもと、平成17年11月、大阪府吹田市公立小中学生を対象に、健康調査を実施した。生活習慣、生活環境、既往歴、家族歴、ISAAC等の質問を含んだ本研究用に開発した質問調査票と小学生または中学生用簡易版食事歴法質問調査票を使用した。各学校の担任を通じて、調査キットを配布したが、回収については個人情報保護の観点から、研究参加を承諾した保護者から直接福岡大学研究事務局に郵送する方式とした。栄養調査結果返却を保護者が希望する場合、調査票に氏名、連絡先を記入していただくこととした。記入漏れの確認は福岡大学事務局において実施した。記入漏れがあり、氏名と連絡先の記入がある場合、電話、FAX、郵送等で確認をした。栄養調査結果を希望者各個人に返却した。対象候補者の小中学生28,642名中6,805名（23.8%）が調査に参加した。

c. 福岡市小児健康調査

福岡市教育委員会の支援のもと、平成18年1月から2月にかけて、吹田市と同じ方法で、福岡市城南区及び西区において調査を実施した。対象候補者の小中学生26,028名中6,144名（23.6%）が調査に参加した。

d. 川越市小児健康調査

川越市教育委員会の支援のもと、平成18年7月に、吹田市及び福岡市と同じ方法で調査を実施した。対象候補者の小中学生26,827名中5,970名（22.2%）が調査に参加した。

e. 福岡市3歳児健康調査

平成18年6月より平成19年1月末まで福岡市全区（7区）で実施する3歳児健康診査を受診した幼児を対象候補者とし、健康調査を実施した。生活習慣、生活環境、既往歴、家族歴、ISAACの質問を含んだ質問調査票と幼児用簡易版食事歴法質問調査票を使用している。平成19年3月8日現在、対象候補者8269名中2087名（25.2%）の幼児が参加した。参加者の中から、ISAACの診断基準で過

去1年アトピー性皮膚炎有りと判断された幼児を症例群とした遺伝子多型に関する症例対照研究も実施した。平成19年3月8日現在、症例群88名、対照群178名から遺伝子検体を得た。

3) 統計解析と論文執筆

前向きコホート研究及び横断研究とも、可能な限り広範な交絡要因を補正し、多変量ロジスティック回帰分析を用いて、各種要因と各アレルギー疾患との関連を詳細に解析する。

「大阪母子保健研究」では、ベースラインデータを活用した妊婦における各種要因と各アレルギー疾患有症率との関連を評価し、論文執筆をしている。これまで8編の論文を投稿し、6編が受理された。生後4ヶ月前後の第一回追跡調査のデータも活用し、4ヶ月時におけるアトピー性皮膚炎疑いを結果因子とした解析をした。現在、家庭内環境要因との関連に関する論文1編が受理されている。1歳6ヶ月前後の第二回追跡調査のデータを用いて解析を行っている。ISAAC診断基準を用いて喘鳴とアトピー性皮膚炎を結果因子とする。さらに医師により喘息またはアトピー性皮膚炎と診断を受けた場合、それぞれ医師診断喘息、医師診断アトピー性皮膚炎と定義し、結果因子としている。各種曝露要因とこれらの結果因子との関連を解析する。

横断研究では、ISAAC診断基準を活用し、各種要因との関連を解析する。地理的、文化的条件を考慮し、沖縄で得た情報は、独立して「琉球小児健康調査」とし、順次解析を行い、論文を投稿する。福岡市、吹田市及び川越市のデータはまとめて、「福岡・吹田・川越小児健康調査」として、解析、論文執筆を行う。

C. 結果

1) 大阪母子保健研究 (1歳6ヶ月前後のアレルギー疾患発症のリスク要因解析結果)

a. 生活環境、既往歴等との関連

第二回追跡調査におけるISAACによる喘鳴とアトピー性皮膚炎の累積罹患率は22.1% (169/763)、18.6% (142/763)であった。医師による診断の喘息及びアトピー性皮膚炎の累積罹患率は4.3% (33/763)、9.0% (69/763)であった。

ベースライン調査時 (妊娠中) の母親の就

業状況と上記4つの結果因子との間に有意な関連を認めなかった。喫煙状況についてもいずれの結果因子とも関連を認めなかった。妊娠時の住居の構造 (木造または鉄骨系) や増改築をしたかどうかについても全ての結果因子と関連を認めなかった。妊娠中の母親の高密度繊維ダニ防止カバーの使用は有意にISAAC及び医師診断のアトピー性皮膚炎のリスクの高まりと関連を認めた (それぞれの補正オッズ比: 3.69 [95% CI: 1.06-12.04]、5.64 [95% CI: 1.45-18.94])。ISAAC喘鳴と医師診断喘息とは関連を認めなかった。ベースライン調査時の掃除の頻度と屋内ペットはいずれの結果因子とも関連を認めなかった。台所のカビはISAACアトピー性皮膚炎のみリスクを有意に高めた (補正オッズ比: 1.55 [95% CI: 1.01-2.35])。ガス瞬間湯沸かし器もISAACアトピー性皮膚炎のみリスクを有意に高めた (補正オッズ比: 1.46 [95% CI: 1.01-2.11])。母親の膀胱炎既往は医師診断喘息のリスクを有意に高めた (補正オッズ比: 2.31 [95% CI: 1.10-4.72])。妊娠中母親寝具のダニ抗原量はISAACアトピー性皮膚炎のみ有意にリスクを高めた (補正オッズ比: 2.34 [95% CI: 1.12-4.68])。妊娠中の母親のホルムアルデヒド曝露はいずれの結果因子とも関連を認めなかった。

第一回追跡調査から得た曝露要因との関連では、妊娠中の喫煙はいずれの結果因子とも関連を認めなかった。子供の出生時体重も全ての結果因子と関連がなかった。年上の兄弟有りはISAAC喘鳴とアトピー性皮膚炎及び医師診断喘息のリスクを有意に高めた (それぞれの補正オッズ比: 1.76 [95% CI: 1.23-2.52]、1.47 [95% CI: 1.01-2.15]、2.12 [95% CI: 1.01-4.69])。子供の寝具、子供の部屋の掃除、子供の入浴頻度いずれも全ての結果因子と関連がなかった。

b. 妊娠時母親の栄養状況との関連

アトピー性皮膚炎 (ISAAC) と有意なトレンドが認められたのはコレステロールと卵類で、いずれも摂取量が多いほどリスクが低いという逆相関であった。

アトピー性皮膚炎 (医師による診断) では、n-3系脂肪酸と有意な逆相関のトレンドが認められた。n-6/n-3比が大きいほどオッズ比は大きかったが有意ではなかった。亜鉛摂取量が最も多い四分位でオッズ比は有意に大きか

った。乳類摂取量が多いほどオッズ比は有意に大きかった。

喘鳴 (ISAAC) では、総脂質、脂肪エネルギー比、総脂肪酸、飽和脂肪酸、一価不飽和脂肪酸、多価不飽和脂肪酸、n-3 系脂肪酸の摂取量が多いほどオッズ比が小さい有意なトレンドがあった。n-6/n-3 比の最大四分位のオッズ比は 1.78 (1.08-2.94) で第 1 四分位と比べて有意に大きかった。カルシウムとリンは摂取量最大群でリスクが有意に低く、糖質摂取量とは正相関、亜鉛とは有意な逆相関だった。食品群では穀類と種実類と正相関、植物性油脂類とは逆相関であった。

喘息(医師による診断)では、栄養素ではたんぱく質、カルシウム、鉄、ビタミン A、ビタミン B₂、カロテン、亜鉛摂取量、食品群では緑黄色野菜が多いほどオッズ比が大きい有意なトレンドがあった。

c. 妊娠時自宅と幹線道路間の距離との関連

妊娠時幹線道路との最短距離が 100 m 以上の自宅に比較して、50 m 未満の自宅では、生まれた子供の医師診断喘息及びアトピー性皮膚炎のリスクがそれぞれ 2.8 倍、2.2 倍高かった。いずれのトレンド P 値も統計学的に有意であった。妊娠時自宅と幹線道路との距離と ISAAC による喘鳴及びアトピー性皮膚炎との間に統計学的に有意な関連を認めなかった。

d. 専ら母乳摂取期間との関連

専ら母乳摂取期間と ISAAC による喘鳴のリスクとの間に有意な関連は認めなかった。医師診断喘息のリスクは専ら母乳摂取期間ゼロに比較して 6 ヶ月以上で約 2 倍高まったが、統計学的に有意ではなかった。ISAAC によるアトピー性皮膚炎との関連については、粗の量-反応関係で正の関連の傾向を認めたが、補正すると、正の関連は消失した。両極端なカテゴリーにおける補正オッズ比も有意ではなかった。専ら母乳摂取期間と医師診断アトピー性皮膚炎のリスクとの間に有意な関連を認めなかった。

e. アレルギー疾患以外の知見

ベースラインデータを活用して、妊婦におけるマグネシウム摂取と抜歯経験との間に有意な負の関連を認めた。

第一回追跡調査でエディンバラ産後うつ病評価尺度を用いた。中等度のビタミン B₂ とドコサヘキサエン酸摂取が産後うつ病のリスクを下げることを見出した。

2) 琉球小児健康調査

a. BCG 接種、ツベルクリン反応との関連

平成 16 年度、那覇市の公立小学生 3~5 年生 5717 名を対象とした。喘鳴、喘息、アトピー性皮膚炎の有症率は BCG ワクチン接種群に比較して非接種群で約 3% 高かったが、統計学的に有意ではなかった。

5567 名の BCG 接種群において、2710 名が硬結 10 mm 以上でツベルクリン陽性であった。ツベルクリン陽性は喘鳴、喘息及びアトピー性皮膚炎の低い有症率と有意に関連していた。アレルギー性鼻結膜炎とは関連を認めなかった。両親ともアレルギーの既往のない群でのみツベルクリン陽性と喘鳴、喘息、アトピー性皮膚炎との負の関連を認めた。

b. 乳児時栄養状況との関連

生後 4 ヶ月まで人工乳のみに比較して母乳のみではアトピー性皮膚炎の有症率の高まりは統計学的に有意ではないが、人工乳のみ、混合乳、母乳のみの 3 カテゴリー間の正のトレンドは有意であった。喘鳴、アレルギー性鼻結膜炎との関連は認めなかった。

13 ヶ月以上の母乳摂取は 4 ヶ月未満に比較してアトピー性皮膚炎の有症率が有意に高かった。量-反応関係も有意であった。喘鳴及びアレルギー性鼻結膜炎との間に関連は認めなかった。

人工乳の開始月齢と各アレルギー疾患有症率との間に有意な関連は認めなかった。

両親ともアレルギー疾患の既往のない群とどちらかの親または両親ともいずれかのアレルギー疾患の既往のある群とに分けて解析を行った。両親ともアレルギーの既往のない群で母乳摂取とアトピー性皮膚炎との間の正の関連はより強かった。

3) 福岡・吹田市小児健康調査

a. 生活習慣、環境等との関連

大阪府吹田市と福岡県福岡市の城南区及び西区の全公立小中学生 54,670 名を対象候補者とした。本研究用に開発した質問調査票から情報を得た。多変量ロジスティック回帰分析を用いて、各アレルギー疾患に対する各種要因の性と年齢を補正したオッズ比を算出した。12,949 名より有効な回答を得た (有効回答率: 23.7%)。全体の過去 1 年の各アレルギーの有症率は、喘鳴 10.7%、アトピー性皮膚

炎 14.5%、アレルギー性鼻結膜炎 19.1%であった。喘鳴の有症率と有意な正の関連を認めたのは、間接喫煙、住居の形態が木造系の集合住宅であること、住居の増改築、台所のカビ、年1回以上の風邪罹患であった。アトピー性皮膚炎と正の関連を認めたのは台所のカビ、生後3ヶ月までの栄養摂取が混合乳であったこと、膀胱炎の既往であった。アレルギー性鼻結膜炎と正の関連を認めたのは過去に間接喫煙の経験があること、住居の形態が鉄骨系の集合住宅であること、住居の増改築、台所のカビ、運動習慣があること、膀胱炎の既往歴、年1回以上の風邪罹患であった。両親のアレルギー疾患既往歴（喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎）と小児の喘鳴、アトピー性皮膚炎及びアレルギー性鼻結膜炎との間には有意な正の関連を認めた。本研究は横断研究であるため、因果関係について論じることはできない。

b. 栄養状況との関連

喘鳴の有症率と有意な正の関連を示した栄養素は、炭水化物摂取量のみであった。一方、有意な負の関連を示した栄養素は脂質、ビタミンK、一価不飽和脂肪酸、コレステロールであった。アレルギー性鼻結膜炎の有症率と有意な正の関連を示した栄養素は植物性脂質、鉄、マンガン、ビタミンE、ビタミンK、ビタミンB₂、ビタミンB₆、葉酸、ビタミンC、多価不飽和脂肪酸、総食物繊維、ショ糖であり、有意な負の関連を示した栄養素は炭水化物であった。アトピー性皮膚炎の有症率と有意な正の関連を示した栄養素はナイアシンであり、有意な負の関連を示した栄養素は動物性脂質、カルシウム、リン、ビタミンB₂、コレステロールであった。

4) 系統的レビュー

a. 環境要因とアレルギー疾患

各種環境要因及び栄養摂取状況とアレルギー疾患（喘鳴、喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎）との関連に関する疫学研究を対象にレビューを行った。2000年以降に学術誌に掲載された原著論文263編を検討した。多くの研究は横断研究或いは症例対照研究であった。いくつかの前向きコホート研究では環境要因や栄養摂取状況とアレルギー疾患との関連は一致していなかった。各種環境要因とアレルギー疾患との関連に関するエビデン

スは十分でなく、結論づけることはできない。アレルギー疾患の家族歴とは正の関連が示唆された。しかしながら多くの疫学研究は欧米で実施されており、結果を日本人に当てはめることは適切でない。今後、日本を始めアジア諸国からの前向きコホート研究によるエビデンスの蓄積が必要である。

b. 遺伝要因とアトピー性皮膚炎

症例対照研究により遺伝子多型とアトピー性皮膚炎との関連の検討された論文を系統的に調べた。該当の検索式で130件の論文を抽出した。タイトルと要約を検討し、49編の原著論文をレビューの対象とした。49編中19編が日本人を対象とした報告であった。計47の遺伝子が検討されていた。IL13は4編の論文で統計学的に有意な関連を認めた。IL4Rは3編の論文で統計学的に有意な関連を認めた。CMA1とCD14は2編の論文で統計学的に有意な関連を認めた。1編の論文のみ有意な関連を認めた遺伝子はTAP1、IL4、TGFB1、TAP2、IL12B、CARD15、SPINK5、CSF2、GSTP1、KLK7、IL18、NOD1、IL1RL1、IL12RB1、NAT2であった。

D. 考察

1) 大阪母子保健研究

「出生前開始二世世代継続前向きコホート研究」の手法は、本邦初の研究デザインである。また、母親の妊娠時からほぼ1年毎に追跡調査を実施していること、自記式質問票からの情報収集は記入もれ確認によりほぼ完璧であることは、本研究の質を高められると思われる。さらに、すでに妥当性を検証済みである佐々木らの「自記式食事歴法質問票」により食習慣に関する情報を綿密に収集していること、半定量的ダニ抗原量の測定やホルムアルデヒドおよび二酸化窒素曝露量の測定、毛髪中の水銀濃度測定、母子の遺伝情報の収集など、各追跡時に特色ある調査項目を盛り込んでいることなどは、本研究の特色であり独創的な点である。十分な情報を収集しているため、広範な交絡因子を補正した解析が可能である。本研究では、対象者との良好な信頼関係を築くため、種々の工夫を行っている。栄養調査結果など、可能な限りの情報を対象者に還元している。また、ニュースレターにより研究成果の報告を適宜行っている。

本研究の限界点として、対象者を一般住民

から無作為抽出していないため、母集団の代表性および結果の一般化に問題が生じることが懸念される。実際に調査参加者の学歴は一般集団より高い傾向が認められた。また、調査実施毎に相当程度の脱落を認め、長期追跡に伴いコホートは縮小している。結果因子の把握については、ISAACの診断基準等質問調査票に基づいており、妊婦の血清総IgE値を除き客観的な臨床データを得ていない。しかしながら、アレルギー疾患のリスク要因については、未だ確定したエビデンスはなく、結果因子の誤分類は non-differential と考えられ、過小評価されることになると考える。

ベースラインデータを用いた横断研究では多くの欠点が認められるが、既にエビデンスとして欧米の学術誌に6編受理されている。第一回追跡調査のデータを用い、アトピー性皮膚炎疑いを結果因子として1編学術誌に受理された。第二回追跡調査のデータでは、喘息とアトピー性皮膚炎を結果因子として解析が可能であり、今後のさらなる成果が期待される。

2) 横断研究

沖縄県における小中学生の健康調査では、75.6%と高い回収率が達成できた。これは、教育委員会の強力な支援が得られたこと、調査開始前に各学校を訪問し、調査実施の意義と手順について説明したこと、各学校の担任教諭を通して調査票の配布・回収が実施可能であったこと、個別に栄養調査結果の返却を行ったこと等、様々な要因が考えられる。また、欠損データを極力防ぐため、現地調査員が調査票の記入漏れ等を確認した。

さらに、那覇市及び名護市の個人情報保護審査会の承認を得て、学校健診データを得ることができた。両市から歯科衛生に関する学校健診データを得ることができ、う歯経験とアレルギー疾患との関連を評価することができる。また、那覇市より小学生3学年分と中学生1学年分とBCGワクチン接種とツベルクリン反応に関する学校健診データを得た。入手することが困難なデータを活用することにより衛生仮説に関する貴重なエビデンスを供することができる。

解析対象者の規模や栄養も含めた情報量の多さから、世界的にも極めて学術レベルの高いエビデンスを供することが可能である。

吹田市、福岡市、川越市の小中学生健康調査では、担任を通じて調査キットの配布は可能であったが、学校での回収が不可能であった。調査に協力する保護者から直接、福岡大学事務局に郵送する方法となり、沖縄県の調査に比べて、参加率が低くなった。このため一般集団の代表性という観点で大きな限界が認められる。しかしながら、解析対象者数は2万人弱であり、詳細に環境要因、生活習慣の情報を得ていること、ISAACの質問を使用していること、栄養調査を実施していることを考慮すると、小児のアレルギー疾患と環境要因、生活習慣及び栄養摂取状況との関連を評価するためのデータベースとして、学術的価値は極めて高い。

福岡市3歳児健康診査では、全ての区(7区)の実施する3歳児健康診査において、受診者の保護者ほぼ全員に調査キットを配布した。調査に参加すると、栄養調査結果を返却すること、500円の図書カードを進呈することとしたが、参加率は25.2%であり、一般集団を代表していない。調査参加者からISAACの基準に従い、アトピー性皮膚炎の症例対照研究を設定し、遺伝情報を得た。遺伝要因と環境要因の交互作用について、基本的なエビデンスを得ることができると考える。

3) 新規の出生前開始二世世代継続前向きコホート研究計画

大阪母子保健研究ではベースライン調査時の対象者数が少なく、さらに、脱落率も高いことから十分な統計学的パワーでリスク要因の解析をすることに限界がある。

そこで、新規に対象者数の規模を拡大して出生前開始二世世代継続前向きコホート研究が必要となる。

収集すべき曝露情報については、系統的なレビューを実施した上で、日本において意義のある要因を選別し、質問調査票を開発した。

本研究は既に実施している大阪母子保健研究より質、量ともに上回るものであり、格段に多くのエビデンスレベルの高い知見を産出することができる。

本邦における前向きコホート研究によるエビデンスがほとんどない現状を打破するため、本研究遂行の意義は極めて高い。

E. 結論

「大阪母子保健研究」は①母子におけるアレルギー疾患のリスク要因を検討した研究は、欧米では散見されるものの、本邦ではほとんどないこと、②先行研究のほとんどは出産後から情報を収集しているが、本研究では妊娠が確定した時点の情報も収集していること、③多大かつ詳細な情報を前向きに収集し、遺伝要因との相互作用の検討も可能なこと、を考慮すると、学術的価値は極めて高いと考える。

横断研究は性質上、因果関係を論じることはできないが、大規模な解析対象者数で、広範な情報を用いて詳細な解析が可能であり、十分な学術的価値を有している。

現時点では、エビデンスの蓄積がまだ十分でなく、アレルギー疾患のリスク要因及び予防要因について明確な結論を述べることはできない。アレルギー疾患は多因子疾患であるため、本研究班では、広範な環境要因の収集に努めている。また、可能な限り、記入漏れの確認を行い、学術的なレベルを高める努力をしている。得られた情報を余すところなく十分に検討を重ね、国民の保健水準の向上に貢献する。

衛生仮説の真偽を一言で語ることは困難で、衛生仮説に関連する多くの要因を個別に詳細な解析を行うことで結論が得られると考える。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1) 論文発表

1. Miyake Y, Sasaki S, Ohya Y, Miyamoto S, Matsunaga I, Yoshida T, Hirota Y, Oda H, The Osaka Maternal and Child Health Study Group. Dietary intake of seaweed and minerals and prevalence of allergic rhinitis in Japanese pregnant females: baseline data from the Osaka Maternal and Child Health Study. *Ann Epidemiol.* 2006; 16: 614-621.
2. Miyamoto S, Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Ohya Y, Matsunaga I, Yoshida T, Oda H, Ishiko O, Hirota Y, The Osaka Maternal and Child Health Study Group. Fat and fish intake and asthma in Japanese women: baseline data from the Osaka Maternal and Child Health Study. *Int J Tuberc Lung Dis.*

2007; 11: 103-109.

3. Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Yokoyama T, Ohya Y, Fukushima W, Saito K, Ohfuji S, Kiyohara C, Hirota Y, The Osaka Maternal and Child Health Study Group. Risk of postpartum depression in relation to dietary fish and fat intake in Japan: The Osaka Maternal and Child Health Study. *Psychol Med.* 2006; 36: 1727-1735.
4. Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Yokoyama T, Ohya Y, Fukushima W, Saito K, Ohfuji S, Kiyohara C, Hirota Y, The Osaka Maternal and Child Health Study Group. Dietary folate and vitamins B₁₂, B₆, and B₂ intake and the risk of postpartum depression in Japan: The Osaka Maternal and Child Health Study. *J Affect Disord.* 2006; 96: 133-138.
5. Tanaka K, Miyake Y, Sasaki S, Ohya Y, Miyamoto S, Matsunaga I, Yoshida T, Hirota Y, Oda H, The Osaka Maternal and Child Health Study Group. Magnesium intake is inversely associated with the prevalence of tooth loss in Japanese pregnant women: the Osaka Maternal and Child Health Study. *Magnes Res.* 2006; 19: 268-275.
6. Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Ohya Y, Miyamoto S, Matsunaga I, Yoshida T, Hirota Y, Oda H, The Osaka Maternal and Child Health Study Group. Fish and fat intake and prevalence of allergic rhinitis in Japanese females: the Osaka Maternal and Child Health Study. *J Am Coll Nutr.* In press.
7. Miyake Y, Ohya Y, Tanaka K, Yokoyama T, Sasaki S, Fukushima W, Ohfuji S, Saito K, Kiyohara C, Hirota Y, The Osaka Maternal and Child Health Study Group. Home environment and suspected atopic eczema in Japanese infants: The Osaka Maternal and Child Health Study. *Pediatr Allergy Immunol.* In press.
8. Miyake Y, Arakawa M, Tanaka K, Sasaki S, Ohya Y. Cross-sectional study of allergic disorders associated with breastfeeding in Japan: The Ryukyus Child Health Study. *Pediatr Allergy Immunol.* In press.

2) 学会発表

1. 三宅吉博、荒川雅志、田中景子、大矢幸弘、佐々木敏 母乳摂取とアレルギー疾患との関連：琉球小児健康調査 第 56 回日本アレルギー学会秋季学術大会 (2006)
2. 田中景子、三宅吉博、荒川雅志、大矢幸弘、佐々木敏 受動喫煙とアレルギー疾患との関連：琉球小児健康調査 第 56 回日本アレルギー学会秋季学術大会 (2006)
3. 大藤さところ、三宅吉博、荒川雅志、田中景子、大矢幸弘、佐々木敏 家族要因とアレルギー疾患との関連：琉球小児健康調査 第 56 回日本アレルギー学会秋季学術大会 (2006)
4. 齋藤京子、横山徹爾、三宅吉博、佐々木敏、田中景子、大矢幸弘、福島若葉、大藤さところ、清原千香子、廣田良夫 妊娠時肉類および脂肪酸摂取と乳児アトピー性皮膚炎疑いとの関連－大阪母子保健研究－ 第 56 回日本アレルギー学会秋季学術大会 (2006)
5. 三宅吉博、大矢幸弘、田中景子、横山徹爾、佐々木敏、福島若葉、大藤さところ、齋藤京子、清原千香子、廣田良夫 大阪母子保健研究グループ 家庭内環境要因と乳児アトピー性皮膚炎疑いとの関連：大阪母子保健研究 第 17 回日本疫学会学術総会 (2007)
6. 田中景子、三宅吉博、大矢幸弘、横山徹爾、佐々木敏、福島若葉、大藤さところ、齋藤京子、清原千香子、廣田良夫 大阪母子保健研究グループ 妊娠前後の母親の喫煙及び出生後の受動喫煙と幼児の喘鳴及びアトピー性皮膚炎との関連：大阪母子保健研究 第 17 回日本疫学会学術総会 (2007)
7. 三宅吉博、田中景子、佐々木敏、大矢幸弘、横山徹爾、福島若葉、清原千香子、廣田良夫 母乳摂取とアトピー性皮膚炎発症との関連：大阪母子保健研究 第 77 回日本衛生学会総会 (2007)
8. 三宅吉博、佐々木敏、横山徹爾、大矢幸弘、田中景子、福島若葉、大藤さところ、齋藤京子、清原千香子、廣田良夫 大阪母子保健研究グループ、葉酸及びビタミン B 類摂取と産後うつ病のリスクとの関連：大阪母子保健研究 第 65 回日本公衆衛生学会総会 (2006)

Ⅱ. 知的財産権の出願・登録状況

1) 特許取得

なし。

2) 実用新案登録

なし。

3) その他

なし。

II. 分担研究報告書

PART 1

出生前開始二世代繼續
前向きコホート研究

大阪母子保健研究 — 運営手法とエビデンスの発信 —

分担研究者 廣田 良夫 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学教授

研究要旨

乳幼児におけるアレルギー疾患の発症に関連する環境要因および遺伝要因を、「出生前開始二世世代継続前向きコホート研究」の手法により解明する。さらに環境要因と遺伝要因の交互作用を検討し、オーダーメイドの予防医学に資する。

本研究の対象者は、大阪府に在住し、平成13年11月以降に妊娠が確定した妊婦とした。ベースライン時の情報を収集した後、個々の対象者を前向きに追跡した。追跡調査はほぼ1年毎に実施し、児の出生後は母子に関する情報収集を同時に行った。結果指標は、児の喘息、アトピー性皮膚炎およびアレルギー性鼻炎の発生とし、ISAACの疫学診断基準により確認した。

ベースライン調査には1,002人の妊婦が参加した。各追跡調査時の母子の参加組数は、生後4か月時：865組（追跡率87%）、1歳6か月時：764組（76%）、2歳6か月時：586組（58%）であった。3歳6か月時の追跡調査には、平成18年2月7日現在、当該時期に達した518組の母子のうち392組から質問票による情報を得た。そのうち、237組（60%）の母子より遺伝子解析研究用試料を採取している。

研究の運営に関しては、研究事務局に専属調査補助員を置くことにより事務作業を統括管理している。特に、研究の質を高めるための調査票の記入もれ確認を入念に行っており、収集した情報に欠損データはほとんどない。遺伝子解析研究については、3歳6か月の追跡調査時に歯科衛生士を随時派遣して母子の歯科健診を行い、同時に口腔粘膜細胞から試料を採取する手法をとっている。遺伝子解析研究についての説明および同意取得を歯科衛生士に一任するため、具体的方法について一律にトレーニングしている。

本研究の成果として、平成19年2月7日現在、アレルギー疾患に関する原著論文を9編投稿している。うち、論文7編が受理された。アレルギー疾患以外に5編の原著論文が受理された。

研究協力者

清原 千香子
九州大学大学院医学研究院予防医学分野講師
福島 若葉
大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学助手
大藤 さとこ
大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学助手
共同研究者
安武 章
国立水俣病総合研究センター生化学室長

従来、アレルギー疾患発症の原因は、遺伝要因の関与が大であると示唆されてきた。しかし近年、先進諸国におけるアレルギー疾患の有病率は急激に増加しており、その現象を遺伝要因でのみ説明することは困難である。特に乳幼児に関しては、胎児期あるいは生後間もない時期の環境要因が新たなリスク要因として注目されている。

乳幼児におけるアレルギー疾患の発症関連要因については、多くの研究結果が報告されている。しかし、そのほとんどは児の出生後から情報を収集しており、妊娠中の環境曝露要因を含めて前向きに情報収集した研究報告は極めて少ない。

従って本研究班では、妊娠が確定した妊婦を対象者として登録し、その児も同時に追跡

A. 研究目的

する「出生前開始二世世代継続前向きコホート研究」を実施している。この手法により、乳幼児におけるアレルギー疾患の発症関連要因として、その児が母体内にいた時期の環境を含め、幅広い観点からの検討が可能となる。

また、児が3歳6か月に達した時点で母子共に歯科衛生士による歯科健診を行い、同時に口腔粘膜細胞を採取してDNAを抽出し、遺伝要因についても検討を行う。さらに環境要因と遺伝要因の交互作用を評価することにより、アレルギー発症のメカニズムを詳細に検討し、オーダーメイドの予防医学に資する。

B. 研究方法

1) 研究デザインの概要

デザインは前向きコホート研究とした。対象者の候補は、大阪府に在住し、平成13年11月以降に妊娠が確定した妊婦とした。出産後はその児も同時に追跡することを含め、本研究についての同意を得た者を対象者として登録した。

ベースライン時の情報を収集した後、個々の対象者を前向きに追跡した。追跡調査はほぼ1年毎に実施し、児の出生後は母子に関する情報収集を同時に行った。

2) 曝露要因に関する調査

ベースライン時および各追跡時に、本研究用に開発した自記式質問票により生活習慣・生活環境に関する情報を収集した。特に食習慣については、すでに妥当性が検証されている佐々木らの「自記式食事歴法質問票」を使用し、各種栄養素の摂取量を推定した。また、45項目からなるストレス・パーソナリティ調査も実施した。さらに各調査時に1~2項目、血清や毛髪等の各種検体による特色ある検査を盛り込んだ。

曝露要因として着目した項目の詳細は、以下の通りである。

【母親側】

- ① 生活習慣（食習慣、喫煙・飲酒習慣、運動習慣、アレルギー歴、職歴、家屋の状況、ペット飼育、湿度、抜歯歴、薬剤服用歴など）
- ② 生活環境（対象者の住居から幹線道路・市町村ごみ焼却場までの距離、屋内のホルムアルデヒド濃度および二酸化窒素濃度、寝具および居間のダニ抗原量など）

化窒素濃度、寝具および居間のダニ抗原量など）

- ③ ストレス・パーソナリティ
- ④ 産後うつ病の評価
- ⑤ 血清総IgE値
- ⑥ 毛髪中の水銀濃度
- ⑦ 歯科健診
- ⑧ 齲蝕原因菌（*S. mutans*）測定
- ⑨ 口腔粘膜細胞による遺伝子多型解析

【児側】

- ① 生活習慣（母乳／人工乳、離乳食、受動喫煙の状況など）
- ② 生活環境（保育状況、ペット飼育、寝具のダニ抗原量など）
- ③ 健康状況（感染症などの既往、ワクチン接種歴、抗生物質使用歴など）
- ④ 毛髪中の水銀濃度
- ⑤ 歯科健診
- ⑥ 齲蝕原因菌（*S. mutans*）測定
- ⑦ 口腔粘膜細胞による遺伝子多型解析

3) 結果指標に関する調査

児が4か月に達した時期に、アトピー性皮膚炎（もしくはその疑い）の発生状況を調査した。

児が1歳6か月に達した後は1年毎に、ISAACの疫学診断基準（日本語版）により、喘息、アトピー性皮膚炎およびアレルギー性鼻結膜炎の発生状況を確認した。

4) 研究の運営手法

【研究事務局】

大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学教室内に設置し、専属の調査補助員を雇用することにより、以下の事務作業を統括して実施している。

- ① 調査内容の詳細説明・同意取得（登録時）
- ② 調査票および検査キットの発送
- ③ 調査票の記入もれ項目の確認・補完
- ④ 「自記式食事歴法質問票」の回答内容から作成した「栄養調査結果」の送付
- ⑤ 各種検体による検査結果の送付
- ⑥ 質問票の回答内容および検査結果のデータベースへの入力・管理
- ⑦ 対象者からの問い合わせへの対応
- ⑧ 研究の成果に関するニュースレターの送付

【遺伝子解析研究】

児が3歳6か月に達する時期に遺伝子解析研究を実施するが、本研究の対象者は一般住民であるため、採血などの侵襲を伴う手技は参加率を低める恐れがある。従って、口腔粘膜細胞を綿棒でブラッシングして細胞を採取し、DNA抽出用の試料とする方法を採用した。具体的には、複数の歯科衛生士を雇用し、対象者が希望する場所に随時派遣して母子の歯科健診を行い、同時に遺伝子解析研究用試料を採取することとした。

試料採取にあたっては、遺伝子解析研究について文書による説明を行い、文書による同意を取得する。一連の作業を歯科衛生士に一任するため、その具体的方法等についてトレーニングする機会を設けた。

(倫理面に関する配慮)

本研究計画は、「疫学研究に関する倫理指針」および「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に即し、大阪市立大学大学院医学研究科倫理委員会において承認された。

C. 研究結果

1) ベースライン時調査

平成13年11月から平成15年3月にかけて対象者の登録を行った。寝屋川市では、母子健康手帳交付時に本研究に関するパンフレットを配布、研究参加を呼びかけた。さらに、大阪府下6市で実施の妊婦教室や、大阪府下4医療施設の産科においても登録を実施した。最終的に、1,002人の妊婦が参加した。このうち22人で血清総IgE値を測定できなかったが、質問票による情報はほぼ完璧に収集することができた。

2) 追跡調査

各調査時の母子の参加組数は、生後4か月時：865組(追跡率87%)、1歳6か月時：764組(76%)、2歳6か月時：586組(58%)であった。こちらについても、質問票により収集した情報に欠損データはほとんどない。

本年度は主として3歳6か月時の追跡調査を実施したが、平成18年2月7日現在、当該時期に達した518組の母子のうち392組から質問票による情報を得た。そのうち、237組(60%)の母子より遺伝子解析研究用試料を採取している。

また、平成18年10月より4歳6か月時の追跡調査を開始した。調査で使用した自記式質問票は、資料1として掲載している。

3) エビデンスの発信

本研究の成果として、平成19年2月7日現在、アレルギー疾患に関する原著論文を9編投稿している。うち、論文7編が受理された。アレルギー疾患以外に5編の原著論文が受理された。

D. 考察

本研究で実施している「出生前開始二世世代継続前向きコホート研究」の手法は、アレルギー疾患の疫学研究としては本邦初のデザインである。自記式質問票による情報収集は、研究事務局の専属調査補助員による記入もれ確認によりほぼ完璧であり、本研究の質を高めるものである。また、本研究の独創的な点として、①すでに妥当性を検証済みである佐々木らの「自記式食事歴法質問票」により食習慣に関する情報を綿密に収集していること、②ダニ抗原量の測定、ホルムアルデヒドおよび二酸化窒素曝露量の測定、毛髪中の水銀濃度測定など、各追跡時に特色ある調査項目を盛り込んでいることがあげられる。さらに、遺伝子解析研究の実施により環境要因と遺伝要因の交互作用が可能となるため、アレルギー疾患の発症メカニズム解明の一端に資すると期待できる。

本研究では、追跡調査毎に1割程度の脱落を認めていることが限界点である。コホート研究では対象者の追跡率を極力高めることがバイアスを防ぐとされている。そのため、我々は研究開始当初より、栄養調査結果や検査結果の還元、ニュースレターの発行などにより、対象者との良好な信頼関係を築く工夫を最大限行ってきた。アレルギー疾患の予防は乳幼児をもつ母親にとっては関心の高い事項であり、本研究の意義に対する理解も得ていると確信していたが、一般住民ベースの疫学研究が抱える限界を示唆したものであった。なお、現在までの調査により曝露要因に関する情報は十分詳細に収集し得た。従って、今後の追跡調査はアレルギー疾患発生の確認に焦点を絞り、調査票の内容を簡略化することにより、追跡率を極力維持することを考えている。

遺伝子解析研究については、3歳6か月時

調査で質問票による情報を収集し得た 392 組のうち、現時点では 60%の参加率にとどまっている。遺伝子解析研究用の試料採取にあたっては侵襲がほとんどない方法を採用し、歯科衛生士を随時派遣して歯科健診時に同時に試料を採取するといった運営手法をとった。しかし、研究開始当初は遺伝子解析研究の実施を想定していなかったため、対象者の登録時に将来の実施計画を含めた同意を取得していなかったことが影響したと思われる。これについては、今後の教訓としたい。

本研究のさらなる限界点として、対象者を一般住民から無作為抽出していないことにより、母集団の代表性および結果の一般化に解釈上の制限が生じることが懸念される。しかし、①母子におけるアレルギー疾患のリスク要因を検討した研究は、本邦ではほとんどないこと、②先行研究のほとんどは出産後から情報を収集しているが、本研究では胎児期(妊娠が確定した時点)の情報も収集していること、③詳細な情報を前向きに収集し、遺伝要因との交互作用の検討も可能であること、などをふまえると、本研究結果はアレルギー疾患の発症関連要因に関して有用なエビデンスを提供すると考える。

E. 研究発表

1) 論文発表

1. Miyake Y, Sasaki S, Ohya Y, Miyamoto S, Matsunaga I, Yoshida T, Hirota Y, Oda H, The Osaka Maternal and Child Health Study Group. Dietary intake of seaweed and minerals and prevalence of allergic rhinitis in Japanese pregnant females: baseline data from the Osaka Maternal and Child Health Study. *Ann Epidemiol.* 2006; 16: 614-621.
2. Miyamoto S, Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Ohya Y, Matsunaga I, Yoshida T, Oda H, Ishiko O, Hirota Y, The Osaka Maternal and Child Health Study Group. Fat and fish intake and asthma in Japanese women: baseline data from the Osaka Maternal and Child Health Study. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007; 11: 103-109.
3. Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Yokoyama T, Ohya Y, Fukushima W, Saito K, Ohfuji S, Kiyohara C, Hirota Y, The Osaka Maternal and Child Health Study Group. Risk of postpartum depression in relation to dietary fish and fat intake in Japan: The Osaka Maternal and Child Health Study. *Psychol Med.* 2006; 36: 1727-1735.
4. Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Yokoyama T, Ohya Y, Fukushima W, Saito K, Ohfuji S, Kiyohara C, Hirota Y, The Osaka Maternal and Child Health Study Group. Dietary folate and vitamins B₁₂, B₆, and B₂ intake and the risk of postpartum depression in Japan: The Osaka Maternal and Child Health Study. *J Affect Disord.* 2006; 96: 133-138.
5. Tanaka K, Miyake Y, Sasaki S, Ohya Y, Miyamoto S, Matsunaga I, Yoshida T, Hirota Y, Oda H, The Osaka Maternal and Child Health Study Group. Magnesium intake is inversely associated with the prevalence of tooth loss in Japanese pregnant women: the Osaka Maternal and Child Health Study. *Magnes Res.* 2006; 19: 268-275.
6. Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Ohya Y, Miyamoto S, Matsunaga I, Yoshida T, Hirota Y, Oda H, The Osaka Maternal and Child Health Study Group. Fish and fat intake and prevalence of allergic rhinitis in Japanese females: the Osaka Maternal and Child Health Study. *J Am Coll Nutr.* In press.
7. Miyake Y, Ohya Y, Tanaka K, Yokoyama T, Sasaki S, Fukushima W, Ohfuji S, Saito K, Kiyohara C, Hirota Y, The Osaka Maternal and Child Health Study Group. Home environment and suspected atopic eczema in Japanese infants: The Osaka Maternal and Child Health Study. *Pediatr Allergy Immunol.* In press.

2) 学会発表

1. 齋藤京子、横山徹爾、三宅吉博、佐々木敏、田中景子、大矢幸弘、福島若葉、大藤さとこ、清原千香子、廣田良夫 妊娠時肉類および脂肪酸摂取と乳児アトピー性皮膚炎疑いとの関連—大阪母子保健研究— 第 56 回日本アレルギー学会秋季学術大会 (2006)
2. 三宅吉博、大矢幸弘、田中景子、横山徹爾、佐々木敏、福島若葉、大藤さとこ、齋藤京子、清原千香子、廣