

表1. 妊娠時自宅と幹線道路との距離と4ヶ月時前後のアトピー性皮膚炎疑いとの関連 (n = 856)

幹線道路との最短距離	リスク (%)	粗オッズ比 (95% CI)	補正オッズ比 (95% CI)*
アトピー性皮膚炎疑い			
≥ 100 m	51/597 (8.5)	1.00	1.00
50 - < 100 m	15/137 (11.0)	1.32 (0.70 to 2.36)	1.56 (0.80 to 2.90)
< 50 m	9/122 (7.4)	0.85 (0.38 to 1.70)	0.89 (0.38 to 1.84)
トレンド P 値		0.95	0.84

*母親の年齢、ベースライン調査時妊娠週、母親の妊娠中喫煙、妊娠中母親の寝具ダニ抗原量、喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎の両親既往歴、家計の年収、両親の教育歴、子供の性別、年上の兄弟数、子供の受動喫煙、出生時体重、第1回追跡調査時期を補正した。

表2. 妊娠時自宅と幹線道路との距離と1歳6ヶ月時前後のアレルギー疾患との関連 (n = 756)

幹線道路との最短距離	リスク (%)	粗オッズ比 (95% CI)	補正オッズ比 (95% CI)*
喘鳴 (ISAAC)			
≥ 100 m	116/523 (22.2)	1.00	1.00
50 - < 100 m	29/121 (24.0)	1.11 (0.69 to 1.74)	1.08 (0.66 to 1.74)
< 50 m	22/112 (19.6)	0.86 (0.51 to 1.41)	0.84 (0.48 to 1.41)
トレンド P 値		0.70	0.64
喘息 (医師による診断)			
≥ 100 m	20/523 (3.8)	1.00	1.00
50 - < 100 m	4/121 (3.3)	0.86 (0.25 to 2.32)	0.97 (0.27 to 2.78)
< 50 m	9/112 (8.0)	2.20 (0.93 to 4.83)	2.78 (1.10 to 6.64)
トレンド P 値		0.10	0.04
アトピー性皮膚炎 (ISAAC)			
≥ 100 m	95/523 (18.2)	1.00	1.00
50 - < 100 m	23/121 (19.0)	1.06 (0.63 to 1.73)	1.11 (0.65 to 1.86)
< 50 m	23/112 (20.5)	1.16 (0.69 to 1.91)	1.21 (0.69 to 2.06)
トレンド P 値		0.56	0.46
アトピー性皮膚炎 (医師による診断)			
≥ 100 m	40/523 (7.7)	1.00	1.00
50 - < 100 m	12/121 (9.9)	1.33 (0.65 to 2.55)	1.45 (0.69 to 2.86)
< 50 m	15/112 (13.4)	1.87 (0.97 to 3.45)	2.20 (1.10 to 4.25)
トレンド P 値		0.05	0.02

*母親の年齢、ベースライン調査時妊娠週、母親の妊娠中喫煙、妊娠中母親の寝具ダニ抗原量、喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎の両親既往歴、家計の年収、両親の教育歴、子供の性別、年上の兄弟数、子供の受動喫煙、出生時体重、第2回追跡調査時期を補正した。

表3. 妊娠時自宅と市町村焼却場との距離と4ヶ月時前後のアトピー性皮膚炎疑いとの関連 (n = 856)

市町村焼却場との最短距離	リスク (%)	粗オッズ比 (95% CI)	補正オッズ比 (95% CI)*
アトピー性皮膚炎疑い			
≥ 3200 m	22/257 (8.6)	1.00	1.00
2500 - < 3200 m	29/261 (11.1)	1.34 (0.75 to 2.42)	1.22 (0.66 to 2.28)
1200 - < 2500 m	15/257 (5.8)	0.66 (0.33 to 1.30)	0.69 (0.33 to 1.39)
< 1200 m	9/81 (11.1)	1.34 (0.56 to 2.94)	1.37 (0.56 to 3.17)
トレンドP値		0.69	0.82

*母親の年齢、ベースライン調査時妊娠週、母親の妊娠中喫煙、妊娠中母親の寝具ダニ抗原量、喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎の両親既往歴、家計の年収、両親の教育歴、子供の性別、年上の兄弟数、子供の受動喫煙、出生時体重、第1回追跡調査時期を補正した。

表4. 妊娠時自宅と市町村焼却場との距離と1歳6ヶ月時前後のアレルギー疾患との関連 (n = 756)

市町村焼却場との最短距離	リスク (%)	粗オッズ比 (95% CI)	補正オッズ比 (95% CI)*
喘鳴 (ISAAC)			
≥ 3200 m	46/233 (19.7)	1.00	1.00
2500 - < 3200 m	46/225 (20.4)	1.05 (0.66 to 1.65)	0.98 (0.60 to 1.60)
1200 - < 2500 m	58/226 (25.7)	1.40 (0.91 to 2.19)	1.23 (0.78 to 1.96)
< 1200 m	17/72 (23.6)	1.26 (0.65 to 2.33)	1.15 (0.58 to 2.20)
トレンドP値		0.16	0.40
喘息 (医師による診断)			
≥ 3200 m	8/233 (3.4)	1.00	1.00
2500 - < 3200 m	13/225 (5.8)	1.73 (0.71 to 4.43)	1.93 (0.75 to 5.30)
1200 - < 2500 m	6/226 (2.7)	0.77 (0.25 to 2.24)	0.73 (0.23 to 2.24)
< 1200 m	6/72 (8.3)	2.56 (0.82 to 7.61)	2.75 (0.81 to 8.92)
トレンドP値		0.46	0.48
アトピー性皮膚炎 (ISAAC)			
≥ 3200 m	39/233 (16.7)	1.00	1.00
2500 - < 3200 m	42/225 (18.7)	1.14 (0.71 to 1.85)	1.07 (0.64 to 1.78)
1200 - < 2500 m	41/226 (18.1)	1.10 (0.68 to 1.79)	0.99 (0.60 to 1.65)
< 1200 m	19/72 (26.4)	1.78 (0.94 to 3.31)	1.67 (0.85 to 3.21)
トレンドP値		0.17	0.33
アトピー性皮膚炎 (医師による診断)			
≥ 3200 m	18/233 (7.7)	1.00	1.00
2500 - < 3200 m	17/225 (7.6)	0.98 (0.49 to 1.95)	0.94 (0.45 to 1.95)
1200 - < 2500 m	23/226 (10.2)	1.35 (0.71 to 2.61)	1.25 (0.64 to 2.48)
< 1200 m	9/72 (12.5)	1.71 (0.70 to 3.90)	1.91 (0.75 to 4.58)
トレンドP値		0.16	0.17

*母親の年齢、ベースライン調査時妊娠週、母親の妊娠中喫煙、妊娠中母親の寝具ダニ抗原量、喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎の両親既往歴、家計の年収、両親の教育歴、子供の性別、年上の兄弟数、子供の受動喫煙、出生時体重、第2回追跡調査時期を補正した。



飯塚郡島町

新規出生前開始二世世代継続前向きコホート研究計画

分担研究者 三宅 吉博 福岡大学医学部公衆衛生学助教授
分担研究者 田中 景子 福岡大学医学部公衆衛生学助手
分担研究者 佐々木 敏 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

研究要旨

来年度、アレルギー疾患の発症関連要因と予防要因の解明を第一目的とした出生前開始二世世代継続前向きコホート研究を新規に開始する。ベースライン調査として、福岡県及び沖縄県に在住する妊娠初期の女性約3～5千名の参加を予定する。生まれた子供の出生時、生後4ヶ月時、1歳時、以後毎年追跡調査を実施する。ベースラインデータを活用して若年成人女性における各種環境要因とアレルギー疾患有症率との関連を評価する。追跡調査のデータを用いて、生まれた子供の出生前後の各種環境要因及び遺伝要因と乳幼児期アレルギー疾患発症との関連を調べる。最終的に、アレルギー疾患における環境要因と遺伝要因の交互作用を解明し、オーダーメイドのアレルギー疾患予防を探索する。本研究は既に実施している大阪母子保健研究より質、量ともに勝っており、格段に多くのエビデンスレベルの高い知見を産出すると考えられる。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。

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
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

A. 研究目的

近年、先進諸国におけるアレルギー疾患の増加は著しい。日本においても国民の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よると、日本人児童のアトピー性皮膚炎の有症率が17%と世界で2番目に高い数値であった。日本人成人におけるアトピー性皮膚炎の有症率は3%であった。これ以上のアレルギー疾患患者の増加を防ぐためにも、アレルギー疾患のリスク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。

両親のアレルギー疾患の既往歴と生まれた子供のアレルギー疾患有症率の高まりとの間に有意な関連が認められたことから、遺伝要因がアレルギー疾患発症に大きく関与していると考えられる。しかしながら、近年のアレ

ルギー疾患の増加を遺伝要因のみで説明することは困難であり、環境要因もアレルギー疾患発症に重要な役割を果たしていると考えられる。アレルギー疾患は5歳までに発症することが多いことから、胎児期及び生後間もない時期の環境要因に注目する必要がある。

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發表している。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。

本研究は二世代継続前向きコホート研究であり、ベースラインデータを活用して妊婦におけるアレルギー疾患有症率と関連する環境要因を評価することができる。さらに、生まれた子供において出生前後の環境要因及び遺伝要因とアレルギー疾患発症との関連と環境要因と遺伝要因の交互作用も調べることができる。日本人におけるアレルギー疾患発症関連環境要因及び遺伝要因について多くのレベルの高いエビデンスを供することができる。環境要因と遺伝要因の交互作用が存在することを明らかにすれば、ハイリスク・ストラテジーである個人の遺伝的素因を加味したアレルギー疾患の予防に貢献することができる。

B. 研究方法

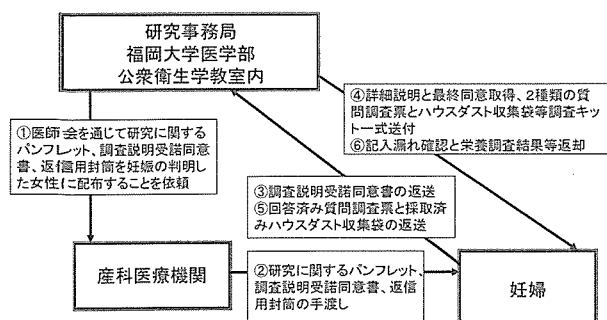
1) 調査期間とベースライン調査対象候補者

調査期間は平成19年4月1日より1年間とする。もしも、予想以上の参加率が得られた場合は、研究期間を短縮する。

福岡県の出生者数は年間46000名強である。沖縄県の出生者数は年間16000名強である。参加率を10%未満と見積もった場合、少なくとも3000名の参加者を得ることができる。福岡県産婦人科医会、日本産婦人科医会沖縄県支部に所属する産科医療施設においてリクルートを実施する。

2) ベースライン調査運営

【ベースライン研究運営概念図】



① 産婦人科医会を通じて所属産科医療機関において、全ての妊娠の判明した受診者に本研究に関するパンフレット、福岡大学研究事務局から詳細な調査説明を受ける調査説明受諾同意書及び同意書を福岡大学研究事務局に返送するための返信用封筒を手渡ししていただくよう依頼を行う。

- ② 産科医療機関は研究に関するパンフレット、調査説明受諾同意書、返信用封筒一式を妊娠の判明した対象候補者全員（可能な限り）に手渡す。
- ③ 調査に関する詳細な説明を受諾した対象者は氏名、自宅住所及び電話番号を記入の上、福岡大学研究事務局に返送する。
- ④ 福岡大学研究事務局は対象者に連絡し、調査研究全般の詳細な説明を行い、最終的な同意を得る。2種類の質問調査票と妊婦寝具のハウスダスト収集袋を郵送する。
- ⑤ 対象者は2種類の回答済み質問調査票と採取済みハウスダスト収集袋を福岡大学研究事務局に郵送する。
- ⑥ 福岡大学研究事務局は対象者に質問調査票の記入漏れの確認を行い、栄養調査結果とダニ等測定結果を返却する。

3) ベースライン調査内容

- 本研究用に開発した生活習慣、生活環境、既往歴、家族歴等に関する質問調査票
- 食事歴法質問調査票
- ハウスダストのダニ等抗原量及びエンドトキシン量測定

4) 追跡調査

基本的に質問調査票を用いて、生まれた子供の出生時、生後4ヶ月時、1歳時、以後毎年追跡調査を実施する。子供の生活環境や感染既往、ワクチン接種状況等の情報を収集すると同時に、アレルギー発症状況を確認する。郵送もしくは研究担当者を派遣する。

生後4ヶ月時に母、子供の口腔粘膜細胞や爪などの検体を得て、DNAを抽出し、母の口腔内観察（歯周病とう歯のチェック）を行う。

5) 評価する結果因子

1) アレルギー疾患

The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)で使用された妥当性の検証された疫学的診断基準の日本語版を基本に、質問調査票を用いて情報を収集する。ベースライン調査では、European Community Respiratory Health Survey (ECRHS)質問票も活用し、成人喘息の有症率を評価する。

6) 遺伝子解析

キットを用いて口腔粘膜細胞を採取した専用の綿棒または爪からDNAを抽出する。

主に PCR 法にて遺伝子多型の解析を行う。遺伝子（多型）は、非野生型アレルの頻度がある一定（例えば 0.2）以上存在するもの、遺伝子型の生物学的な意義が明確であるもの、遺伝子のアレルギー発症への関与が生物学的にもっともらしいものを選択する。現時点の候補遺伝子として、

免疫関連遺伝子：

TAP1, *TAP2*, *TGFB1*, *CARD15*, *CSF2*, *CMA1*, *CD14*, *SPINK5*, *TNFA*, *IL1*, *IL1RL1*, *IL4*, *IL4R*, *IL10*, *IL12*, *IL12R*, *IL13*, *IL18*, *CTLA4*, *LTC4S*, *LTA*, *GRPA*, *NOD1*, *CC16*, *STAT6*, *NOS1*, *CCL5*, *TBXA2R*, *ADRB2*, *HLA-DRB1*, *HLA-DQB1*, *FCER1B*, *ADAMS33*

薬物代謝酵素遺伝子：

CYPs, *GSTs*, *NATs*
を予定している。

7) 統計解析

ベースライン調査、各追跡調査に、適宜、解析を行い、論文を執筆する。

8) 倫理的な配慮

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。研究担当者に個人情報保護に関する教育を行う。遺伝子解析情報及び質問票から収集した環境要因に関する情報は本研究独自の識別番号により匿名化し、個人を特定できないようにする。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。遺伝子解析研究では、対象者に研究目的等について記載したパンフレットを用いて説明を行う。対象者が調査票回答後または、遺伝子採取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し検体を破棄するなど倫理面に配慮する。遺伝情報については連結可能匿名化を行う。福岡大学医に関する倫理委員会の承認を受けた後に実施する。

C. 結果

福岡市、日本アレルギー協会九州支部、福岡県産婦人科医会、日本産婦人科医会沖縄県

支部、日本産科婦人科学会福岡地方部会、日本産科婦人科学会沖縄地方部会より後援名義を取得した。

D. 考察

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。

本研究は既に行っている大阪母子保健研究より質、量ともに上回っており、格段に多くのエビデンスレベルの高い知見を産出すると考えられる。

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

学術的価値が高く、数多くのエビデンスを供することのできる新規出生前開始に世代継続前向きコホート研究を実施すべきである。

F. 研究発表

1) 論文発表

なし。

2) 学会発表

なし。

G. 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。

PART 2

横断研究

**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)**

分担研究者 三宅 吉博 福岡大学医学部公衆衛生学助教授
分担研究者 田中 景子 福岡大学医学部公衆衛生学助手

研究要旨

結核感染や BCG ワクチンは Th1 型免疫反応の増強を引き起こすことが知られている。しかしながら、過去の疫学研究において BCG ワクチン及びツベルクリン反応とアレルギーとの関連は一致していない。今回、琉球小児健康調査のデータと学校健診データを活用して、BCG 接種、ツベルクリン反応とアレルギー疾患有症率との関連を評価した。5717 名を解析対象とした。多変量ロジスティック回帰分析を用いて、性、学年、兄弟数、家庭内喫煙、両親の喘息、アトピー性皮膚炎及びアレルギー性鼻炎の既往、両親の教育歴を補正したオッズ比を算出した。喘鳴、喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻結膜炎の有症率はそれぞれ 12.2%、8.7%、7.1%、7.6%であった。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。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。特に、両親ともアレルギーの既往のない群でツベルクリン陽性と喘鳴、喘息、アトピー性皮膚炎とのより強い負の関連を認めた。本研究は横断研究であり、因果関係を論じることはできない。日本において前向きコホート研究によるエビデンスは是非とも必要である。

研究協力者

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

学校入学時のツベルクリンデータと琉球小児健康調査とリンクのできた児童を対象として BCG 接種、ツベルクリン反応とアレルギー疾患有症率との関連を評価した。

A. 研究目的

近年のアレルギー疾患の増加は、部分的に細菌やウイルス感染機会の減少または包括的なワクチン接種の影響によるのかもしれない。

結核感染や BCG ワクチンは Th1 型免疫反応の増強を引き起こすことが知られている。白川らは中学生において中学入学時におけるツベルクリン反応陽性と喘息、鼻炎、湿疹の低い有症率、血清総 IgE 値と Th2 系サイトカインの低値及び IFN- γ の高値との関連を報告した。ギニアとスペインの子供において、乳児期の BCG 接種はアトピーと有意な負の関連を示した。しかしながら、多くの疫学研究で BCG 接種及びツベルクリン陽性とアレルギーとの間に有意な関連を認めなかった。

今回、那覇市教育委員会より提供された小

B. 研究方法

1) 琉球小児健康調査

平成 16 年 9 月から平成 17 年 1 月に、沖縄県那覇市及び名護市の全公立小中学生、38,212 名を対象に、健康調査を実施した。情報収集は、本研究用に開発した生活習慣と生活環境に関する質問調査票及び自記式食事歴法質問調査票を用いて行った。2 種の質問調査票は各学校の担任教諭を通じて対象者に配布し、概ね 2 週間の期限で、担任教諭を通じて回収を行った。現地の調査スタッフが各学校において質問票を確認し、記入漏れ等があった場合は、再度、担任教諭を通じて質問票の再配布及び再回収を行った。計 28,885 名より調査票を回収した。生活習慣に関する質問票の調査項目は、家族構成、生活習慣、生活

環境、既往歴、家族歴及び ISAAC 等である。ISAAC の疫学診断基準に則り、喘鳴、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻結膜炎の有症率を評価した。

2) BCG ワクチンとツベルクリン反応

那覇市個人情報保護審査会の承認を得て、那覇市教育委員会より平成 16 年度において小学 3, 4, 5 年生の小学校入学時学校健診データから BCG ワクチン接種状況とツベルクリン反応の情報を得た。

那覇市における該当の学年の総数は 10749 名であった。そのうち、8729 名が琉球小児健康調査に参加した。さらに学校健診データとリンクできたのは 6905 名であった。解析対象となる変数の情報欠損のない 5717 名を解析対象とした。5717 名中 150 名は乳児期に BCG ワクチンを接種していなかった。BCG ワクチン接種群の 5567 名のうち 44 名だけが小学 1 年生時のツベルクリン反応で発赤 10 mm 未満のため BCG ワクチンの再接種を受けた。

3) 統計解析

多変量ロジスティック回帰分析を用いて、性、学年、兄弟数、家庭内喫煙、両親の喘息、アトピー性皮膚炎及びアレルギー性鼻炎の既往、両親の教育歴を補正したオッズ比を算出した。危険率 5%をもって有意とした。本研究では硬結 10 mm 以上をツベルクリン陽性と定義する。

C. 結果

喘鳴、喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻結膜炎の有症率はそれぞれ 12.2%、8.7%、7.1%、7.6%であった。

表 1 に基本的特性を示す。約 60%は 2 人以上の兄弟がいた。約半数で少なくとも 1 人の喫煙者が自宅にいた。

表 2 に乳児期 BCG ワクチン接種状況とアレルギー有症率との関連を示す。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。

表 3 に 5567 名の BCG 接種群におけるツベルクリン反応とアレルギー有症率との関連を示す。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(表 4)。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。

D. 考察

白川らの結果と本研究結果は部分的に一致する。日本では BCG ワクチンとして Tokyo 172 strain が使われている。マウスの実験では、Tokyo 172 strain で処置されたマウスで、メタコリン過敏が抑制されていたが、これ以外の 3 つの strain で処置されたマウスではコントロールと差が認められなかった。また最近発表された理化学研究所の報告では、BCG による IgE 抑制効果は IL-21 を介した B 細胞のアポトーシスによる可能性が示唆された。

本研究では、アレルギー性鼻結膜炎で関連が認められなかった。BCG による予防的な効果について、喘息とアトピー性皮膚炎では、鼻炎と異なるメカニズムが関与しているのかもしれない。

本研究の長所として、居住エリアの観点で対象者が比較的均一であることと妥当性の検証された ISAAC の質問に基づきアレルギー有症率を評価していることである。広範な交絡因子を補正している。ツベルクリン反応に関する解析では十分な統計学的パワーを有する一方、乳児期に BCG ワクチン接種を受けなかった人数が少なく BCG ワクチン接種状況に関する解析では、統計学的パワーが十分ではなかった。

研究対象者の参加率は 53%であり、集団を代表しているかどうか疑問である。また本土と沖縄ではアレルギーの有症率が異なり、本研究結果を一般化するのは妥当ではない。

BCG ワクチンやツベルクリンは多くの術者により実施された。しかしながら、このような曝露要因の誤分類は non-differential と考えられ、結果を過小評価することになる。

E. 結論

本研究は横断研究であり、因果関係を論じることにはできない。しかしながら、白川らの結果と本研究結果ではツベルクリン陽性がア

レルギーに予防的である可能性が示された。
これが正しいのかどうかを前向きコホート研究により評価すべきである。

F. 研究発表

1) 論文発表

なし。

2) 学会発表

なし。

G. 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。

表 1. 基本的特性 (n = 5717)

変数	n (%)
男子	2877 (50.3)
学年	
3	1970 (34.5)
4	1862 (32.6)
5	1885 (33.0)
兄弟数	
0	496 (8.7)
1	2004 (35.1)
2	2143 (37.5)
3+	1074 (18.8)
家庭内喫煙	
なし	2566 (44.9)
過去あり	493 (8.6)
現在あり	2658 (46.5)
父親の喘息既往	424 (7.4)
父親のアトピー性皮膚炎既往	148 (2.6)
父親のアレルギー性鼻炎既往	1015 (17.8)
母親の喘息既往	503 (8.8)
母親のアトピー性皮膚炎既往	218 (3.8)
母親のアレルギー性鼻炎既往	1292 (22.6)
父親の教育歴	
中学	399 (7.0)
高校	2448 (42.8)
短大もしくは専門学校	837 (14.6)
大学	2033 (35.6)
母親の教育歴	
中学	256 (4.5)
高校	2402 (42.0)
短大もしくは専門学校	2558 (44.7)
大学	501 (8.8)

表2. 乳児期 BCG ワクチン接種状況とアレルギー疾患有症率との関連 (n = 5717)

BCG ワクチン	有症率	粗オッズ比 (95% CI)	補正オッズ比 (95% CI)*
喘鳴			
接種	674/5567 (12.1%)	1.00	1.00
非接種	23/150 (15.3%)	1.32 (0.82–2.02)	1.33 (0.81–2.08)
喘息			
接種	481/5567 (8.6%)	1.00	1.00
非接種	18/150 (12.0%)	1.44 (0.85–2.32)	1.48 (0.86–2.43)
アトピー性皮膚炎			
接種	391/5567 (7.0%)	1.00	1.00
非接種	15/150 (10.0%)	1.47 (0.82–2.45)	1.56 (0.86–2.64)
アレルギー性鼻結膜炎			
接種	422/5567 (7.6%)	1.00	1.00
非接種	11/150 (7.3%)	0.97 (0.49–1.72)	1.07 (0.54–1.93)

*性、学年、兄弟数、家庭内喫煙、両親の喘息、アトピー性皮膚炎及びアレルギー性鼻炎の既往、両親の教育歴を補正した。

表3. ツベルクリン反応とアレルギー疾患有症率との関連 (n = 5567)

ツベルクリン反応*	有症率	粗オッズ比 (95% CI)	補正オッズ比 (95% CI)†
喘鳴			
陰性	378/2857 (13.2%)	1.00	1.00
陽性	296/2710 (10.9%)	0.80 (0.68–0.95)	0.80 (0.67–0.94)
喘息			
陰性	277/2857 (9.7%)	1.00	1.00
陽性	204/2710 (7.5%)	0.76 (0.63–0.92)	0.78 (0.64–0.95)
アトピー性皮膚炎			
陰性	222/2857 (7.8%)	1.00	1.00
陽性	169/2710 (6.2%)	0.79 (0.64–0.97)	0.77 (0.62–0.95)
アレルギー性鼻結膜炎			
陰性	223/2857 (7.8%)	1.00	1.00
陽性	199/2710 (7.3%)	0.94 (0.77–1.14)	0.96 (0.78–1.18)

*硬結 10 mm 以上を陽性とする。

†性、学年、兄弟数、家庭内喫煙、両親の喘息、アトピー性皮膚炎及びアレルギー性鼻炎の既往、両親の教育歴を補正した。

表 4. 両親のアレルギー疾患既往の有無別のツベルクリン反応とアレルギー疾患有症率との関連

ツベルクリン反応*	補正オッズ比 (95% CI) †	
	両親ともアレルギーの既往無し (n = 2380)	いずれか両親アレルギー既往有り (n = 3187)
喘鳴		
陰性	1.00	1.00
陽性	0.71 (0.54–0.93)	0.87 (0.70–1.08)
喘息		
陰性	1.00	1.00
陽性	0.63 (0.45–0.88)	0.90 (0.70–1.15)
アトピー性皮膚炎		
陰性	1.00	1.00
陽性	0.71 (0.50–0.99)	0.80 (0.61–1.06)
アレルギー性鼻結膜炎		
陰性	1.00	1.00
陽性	0.75 (0.52–1.07)	1.09 (0.84–1.40)

*硬結 10 mm 以上を陽性とする。

†性、学年、兄弟数、家庭内喫煙、両親の教育歴を補正した。

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)

分担研究者 三宅 吉博 福岡大学医学部公衆衛生学助教授
分担研究者 田中 景子 福岡大学医学部公衆衛生学助手

研究要旨

母乳摂取が子供のアレルギー疾患発症に予防的であるかどうかについて結論は得られていない。今回、琉球小児健康調査のデータを活用して、母乳摂取及び人工乳摂取期間と小中学生のアレルギー疾患有症率との関連を検討した。琉球小児健康調査に参加した24,077名を解析対象とした。多変量ロジスティック回帰分析を用いて、性、年齢、兄弟数、家庭内喫煙、両親の喘息、アトピー性皮膚炎及びアレルギー性鼻炎の既往、両親の教育歴を補正したオッズ比を算出した。喘鳴、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻結膜炎の有症率はそれぞれ10.8%、6.9%、7.7%であった。生後4ヶ月までの栄養状況との関連では、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。母乳摂取期間に関する解析では、13ヶ月以上は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。特に、両親にアレルギー既往のない群でより強い正の関連が認められた。母乳摂取と喘鳴及びアレルギー性鼻結膜炎の有症率との間に有意な関連を認めなかった。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を認めなかった。本研究は横断研究であり、因果関係を論じることができない。日本において前向きコホート研究によるエビデンスが必要である。

研究協力者

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

A. 研究目的

母乳摂取が子供のアレルギー疾患発症に予防的であるかどうかについて結論は得られていない。スウェーデンの出生時開始前向きコホート研究では4ヶ月以上の専ら母乳摂取は幼児期の喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎疑いのリスクを下げることを報告した。オーストラリアの出生時開始前向きコホート研究においても4ヶ月以上の専ら母乳摂取は喘息とアトピーのリスクを下げた。一方で、いくつかの疫学研究において予防的な関連を認めなかった。逆に、ニュージーランドの出生時開始コホート研究では4週間以上の母乳摂取が13歳時のアトピーと成人にかけての喘息のリスクを高めた。母乳摂取期間とアトピー性皮膚炎のリスクの高まりとの関連

を報告したコホート研究もある。前向きコホート研究をまとめたメタアナリシスでは母乳摂取は喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎に予防的であった。

本邦では、所沢市の公立小中学生を対象とした研究では、母乳摂取と喘息との間に有意な正の関連が認められた。吹田市中学生を対象とした研究では、母乳摂取とアトピー性皮膚炎有症率との間に有意な正の関連が認められた（Clin Exp Allergy. 2003; 33: 312-6）。

今回、琉球小児健康調査のデータを活用して、母乳摂取期間及び人工乳摂取開始月齢と小中学生のアレルギー疾患有症率との関連を検討した。

B. 研究方法

平成16年9月から平成17年1月に、沖縄県那覇市及び名護市の全公立小中学生、38,212名を対象に、健康調査を実施した。情報収集は、本研究用に開発した生活習慣と生活環境に関する質問調査票及び自記式食事歴

法質問調査票を用いて行った。2種の質問調査票は各学校の担任教諭を通じて対象者に配布し、概ね2週間の期限で、担任教諭を通じて回収を行った。現地の調査スタッフが各学校において質問票を確認し、記入漏れ等があった場合は、再度、担任教諭を通じて質問票の再配布及び再回収を行った。計28,885名より調査票を回収した。生活習慣に関する質問票の調査項目は、家族構成、生活習慣、生活環境、既往歴、家族歴及びISAAC等である。ISAACの疫学診断基準に則り、喘鳴、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻結膜炎の有症率を評価した。母乳及び人工乳摂取期間に関する情報を得た。生後4ヶ月までの栄養状況を3つのカテゴリー（人工乳のみ、混合乳、母乳のみ）に分類した。母乳摂取期間及び人工乳開始月齢はそれぞれ4つのカテゴリー（母乳：4ヶ月未満、4から6ヶ月、7から12ヶ月、13ヶ月以上；人工乳：なし、4ヶ月以上、1から3ヶ月、0ヶ月）に分類した。多変量ロジスティック回帰分析を用いて、性、年齢、兄弟数、家庭内喫煙、両親の喘息、アトピー性皮膚炎及びアレルギー性鼻炎の既往、両親の教育歴を補正したオッズ比を算出した。危険率5%をもって有意とした。解析対象者は、解析対象の要因全ての情報において欠損を認めない24,077名とした。

C. 結果

喘鳴、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻結膜炎の有症率はそれぞれ10.8%、6.9%、7.7%であった。

表1に基本的特性を示す。約60%は2人以上の兄弟がいた。約半数で少なくとも1人の喫煙者が自宅にいた。

表2に生後4ヶ月までの栄養状況とアレルギー有症率との関連を示す。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、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（表3）。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（表4）。

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（表5）。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。

D. 考察

沖縄県のアレルギー有症率は本土と異なる。特に、アトピー性皮膚炎とアレルギー性鼻結膜炎の有症率は低い。本土と環境要因の分布に関して違いがあるのかもしれない。母乳摂取とアトピー性皮膚炎の正の関連は沖縄及び吹田市で認められた。沖縄と本土のアトピー性皮膚炎の有症率の違いは、母乳中に含まれる不明の発症要因の濃度の違いによるのかもしれない。

ダイオキシン類は母乳中に含まれる有害因子の一つである。母乳中のダイオキシン類は第二子より第一子授乳中の方が、濃度が高いことが報告されている。ドイツの報告では人工乳のみで育った幼児よりも母乳のみで育った幼児の方が血漿中の polychlorinated biphenyls の濃度が3.6倍高かった。日本人アトピー性皮膚炎の患者のB細胞からのIgE産出がダイオキシンにより高められたという報告もある。

衛生仮説に従うと、早期の感染が免疫を成熟化する。母乳は細菌などの免疫刺激の効果を緩和するのかもしれない。しかしながら、本研究では母乳摂取と喘鳴及びアレルギー性鼻結膜炎と関連を認めず、この仮説はあてはまりそうにない。

本研究の長所は妥当性の検証されたISAACの質問を活用したことと、十分な統計学的パワーを有していることである。

母乳摂取の思い出しバイアスは避けられない。アレルギーの子供を持つ親は実際よりも母乳摂取期間を長く答えたかもしれない。これは、結果の過大評価の方向へ導く。授乳中に子供がアレルギー疾患を発症した場合、アレルギーのない子供より長めに母乳を与えるかもしれない。これも結果を過大評価する。

E. 結論

本研究は横断研究であり、因果関係を論じることにはできない。しかしながら、沖縄と吹

田市において母乳摂取とアトピー性皮膚炎との間に正の関連が認められた。この正の関連について明確に説明はできない。日本において前向きコホート研究によるエビデンスは是非とも必要である。

F. 研究発表

1) 論文発表

1. 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）

G. 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。

表 1. 基本的特性 (n = 24,077)

変数	n (%)
男子	11916 (49.5)
年齢 (歳)	
6-8	7269 (30.2)
9-11	8678 (36.0)
12-15	8130 (33.8)
兄弟数	
0	2206 (9.2)
1	8152 (33.9)
2	9091 (37.8)
3+	4628 (19.2)
家庭内喫煙	
なし	10394 (43.2)
過去あり	2457 (10.2)
現在あり	11226 (46.6)
父親の喘息既往	1665 (6.9)
父親のアトピー性皮膚炎既往	657 (2.7)
父親のアレルギー性鼻炎既往	4187 (17.4)
母親の喘息既往	2039 (8.5)
母親のアトピー性皮膚炎既往	1067 (4.4)
母親のアレルギー性鼻炎既往	5267 (21.9)
父親の教育歴	
中学	1840 (7.6)
高校	10631 (44.2)
短大もしくは専門学校	3588 (14.9)
大学	8018 (33.3)
母親の教育歴	
中学	1175 (4.9)
高校	10584 (44.0)
短大もしくは専門学校	10130 (42.1)
大学	2188 (9.1)
生後 4 ヶ月までの栄養状況	
人工乳のみ	1588 (6.6)
混合乳	13994 (58.1)
母乳のみ	8495 (35.3)

表2. 生後4ヶ月までの栄養状況とアレルギー疾患有症率との関連

栄養状況	有症率	粗オッズ比 (95% CI)	補正オッズ比 (95% CI)*
喘鳴			
人工乳のみ	181/1588 (11.4%)	1.00	1.00
混合乳	1526/13994 (10.9%)	0.95 (0.81-1.12)	0.92 (0.78-1.10)
母乳のみ	886/8495 (10.4%)	0.91 (0.77-1.08)	0.93 (0.79-1.11)
トレンドP値		0.16	0.74
アトピー性皮膚炎			
人工乳のみ	97/1588 (6.1%)	1.00	1.00
混合乳	949/13994 (6.8%)	1.12 (0.91-1.40)	1.08 (0.87-1.35)
母乳のみ	620/8495 (7.3%)	1.21 (0.98-1.52)	1.19 (0.95-1.50)
トレンドP値		0.05	0.04
アレルギー性鼻結膜炎			
人工乳のみ	120/1588 (7.6%)	1.00	1.00
混合乳	1095/13994 (7.8%)	1.04 (0.86-1.27)	1.02 (0.84-1.25)
母乳のみ	646/8495 (7.6%)	1.01 (0.83-1.24)	1.00 (0.81-1.23)
トレンドP値		0.74	0.79

*性、年齢、兄弟数、家庭内喫煙、両親の喘息、アトピー性皮膚炎及びアレルギー性鼻炎の既往、両親の教育歴を補正した。

表3. 母乳摂取期間とアレルギー疾患有症率との関連

母乳摂取期間 (月齢)	有症率	粗オッズ比 (95% CI)	補正オッズ比 (95% CI)*
喘鳴			
<4	1000/9016 (11.1%)	1.00	1.00
4-6	573/5618 (10.2%)	0.91 (0.82-1.01)	0.95 (0.85-1.06)
7-12	634/5851 (10.8%)	0.97 (0.88-1.08)	1.05 (0.94-1.17)
13+	386/3592 (10.8%)	0.97 (0.85-1.09)	1.03 (0.91-1.17)
トレンドP値		0.61	0.39
アトピー性皮膚炎			
<4	589/9016 (6.5%)	1.00	1.00
4-6	379/5618 (6.8%)	1.04 (0.91-1.18)	1.04 (0.91-1.19)
7-12	423/5851 (7.2%)	1.12 (0.98-1.27)	1.11 (0.98-1.27)
13+	275/3592 (7.7%)	1.19 (1.02-1.38)	1.18 (1.01-1.37)
トレンドP値		0.01	0.02
アレルギー性鼻結膜炎			
<4	690/9016 (7.7%)	1.00	1.00
4-6	438/5618 (7.8%)	1.02 (0.90-1.16)	1.03 (0.91-1.17)
7-12	430/5851 (7.4%)	0.96 (0.84-1.08)	0.96 (0.84-1.09)
13+	303/3592 (8.4%)	1.11 (0.96-1.28)	1.13 (0.98-1.30)
トレンドP値		0.43	0.35

*性、年齢、兄弟数、家庭内喫煙、両親の喘息、アトピー性皮膚炎及びアレルギー性鼻炎の既往、両親の教育歴を補正した。

表4. 人工乳開始時期とアレルギー疾患有症率との関連

人工乳開始時期 (月齢)	有症率	粗オッズ比 (95% CI)	補正オッズ比 (95% CI)*
喘鳴			
与えていない	364/3695 (9.9%)	1.00	1.00
4+	526/4818 (10.9%)	1.12 (0.97-1.29)	1.08 (0.93-1.24)
1-3	606/5708 (10.6%)	1.09 (0.95-1.25)	1.02 (0.89-1.18)
0	1097/9856 (11.1%)	1.15 (1.01-1.30)	1.04 (0.92-1.19)
トレンドP値		0.07	0.80
アトピー性皮膚炎			
与えていない	274/3695 (7.4%)	1.00	1.00
4+	347/4818 (7.2%)	0.97 (0.82-1.14)	0.97 (0.82-1.14)
1-3	371/5708 (6.5%)	0.87 (0.74-1.02)	0.88 (0.74-1.03)
0	674/9856 (6.8%)	0.92 (0.79-1.06)	0.89 (0.77-1.03)
トレンドP値		0.18	0.07
アレルギー性鼻結膜炎			
与えていない	292/3695 (7.9%)	1.00	1.00
4+	355/4818 (7.4%)	0.93 (0.79-1.09)	0.92 (0.78-1.08)
1-3	407/5708 (7.1%)	0.90 (0.77-1.05)	0.90 (0.77-1.06)
0	807/9856 (8.2%)	1.04 (0.91-1.20)	1.01 (0.88-1.17)
トレンドP値		0.28	0.48

*性、年齢、兄弟数、家庭内喫煙、両親の喘息、アトピー性皮膚炎及びアレルギー性鼻炎の既往、両親の教育歴を補正した。

表5. 両親のアレルギー疾患既往の有無別の乳児期栄養状況とアトピー性皮膚炎有症率との関連

栄養状況	補正オッズ比(95% CI)*	
	いずれか両親アレルギー既往有り (n = 10,210)	両親ともアレルギーの既往無し (n = 13,867)
生後4ヶ月までの栄養状況		
人工乳のみ	1.00	1.00
混合乳	1.09 (0.83-1.46)	1.03 (0.75-1.47)
母乳のみ	1.16 (0.87-1.57)	1.22 (0.87-1.74)
トレンドP値	0.24	0.06
母乳摂取期間		
<4	1.00	1.00
4-6	1.04 (0.88-1.23)	1.00 (0.80-1.24)
7-12	1.09 (0.92-1.29)	1.17 (0.95-1.45)
13+	1.07 (0.87-1.30)	1.39 (1.09-1.75)
トレンドP値	0.36	0.005

*性、年齢、兄弟数、家庭内喫煙、両親の教育歴を補正した。

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

分担研究者 田中 景子 福岡大学医学部公衆衛生学助手
分担研究者 三宅 吉博 福岡大学医学部公衆衛生学助教授

研究要旨

近年のアレルギー疾患の急激な増加により、アレルギー疾患発症のリスク要因に関して遺伝的要因とともに、環境要因や生活習慣の変容が注目されている。本研究では、環境要因、既往歴及び家族のアレルギー疾患既往歴と、妥当性の検証された ISAAC の疫学的診断基準を用いて評価した小児の喘鳴、アトピー性皮膚炎及びアレルギー性鼻結膜炎の各アレルギー疾患の有症率との関連を調査した。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ができない。アレルギー疾患の発症には多数の要因の関連が考えられるため、今後、さらに詳細な検討を加える必要があると考える。

研究協力者

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

ない。本研究では、環境要因、既往歴及び家族のアレルギー疾患既往歴と、妥当性の検証された ISAAC の疫学的診断基準を用いて評価した小児の喘鳴、アトピー性皮膚炎及びアレルギー性鼻結膜炎の各アレルギー疾患の有症率との関連を調査した。

A. 研究目的

近年、本邦を含め先進諸国では急激にアレルギー疾患が増加している。1989 年に Strachan により「幼児期の感染がアレルギー疾患に予防的である」という衛生仮説が提唱された。この衛生仮説を検証するため、アレルギー疾患に関して多くの疫学研究が実施されてきたが、未だ一致した結論は得られてい

B. 研究方法

大阪府吹田市全公立小学生 20,457 名、中学生 8,185 名と福岡県福岡市の城南区及び西区の全公立小学生 17,538 名、中学生 8,490 名の計 54,670 を対象候補者とした。情報収集には、本研究用に開発した生活習慣と生活環境に関する質問調査票及び自記式食事歴法質問調査票を用いた。2 種の質問調査票と返信用封筒を封入した調査キットは各学校の学級担任を