

「遺伝子解析研究」へのご協力について

●遺伝子解析研究への協力について

この研究は、遺伝子の作りや働き具合を調べ、あなたのお子様が今かかっている病気や将来かかるかもしれない病気との関係を調べます。最近、薬物代謝酵素や免疫関連の遺伝子のタイプの違いにより、アトピー性皮膚炎やう歯のかかりやすさに違いがあることがわかってきました。そこで、あなたのお子様のこれらの疾患発症に關与する候補遺伝子を調べ、病気を引き起こしやすい配列の違いが見つければ、予防医学や診療に活かすことができます。しかし、予防や診断方法は確実なものではなく、これらの遺伝子が原因となる遺伝子ではないことも考えられるので、この研究により違いが見つからない場合には、アトピー性皮膚炎やう歯の予防や診断に活かすことができるかもしれないし、そうでないかもしれないというどっちつかずの状況になる可能性もあります。ただ、私共はこの研究によって、より予防と診断技術を向上させ、原因となる遺伝子を新たに探し出すなどの努力を続けていきます。

あなたのお子様は、
(アトピー性皮膚炎 う歯)
という病気にかかっていますので、調査票のデータとともにあなたのお子様の口腔粘膜細胞をこの研究に利用させていただきたいのです。

2. 本研究についての説明

●同意の表明の前提

(1) 研究協力の任意性と撤回の自由

この研究への協力の同意はあなたの自由意思で決めてください。強制はいたしません。また、同意しなくても、あなたやあなたのお子様の不利益になるようなことはありません。

一旦同意した場合でも、あなたやあなたのお子様が不利益を受けることなく、いつでも同意を取り消すことができ、その場合は採取した口腔粘膜細胞や遺伝子を調べた結果などは廃棄され、それ以降は研究目的に用いられることはありません。ただし、同意を取り消した時すでに研究結果が論文などで公表されていたときには、完全に廃棄することができない場合があります。

(2) 研究計画

研究題目：

アトピー性皮膚炎及びう歯の予防に関する疫学的研究

研究機関名および研究責任者氏名：

この研究が行われる研究機関と責任者は下に示す通りです。

研究機関名：

福岡大学医学部公衆衛生学教室

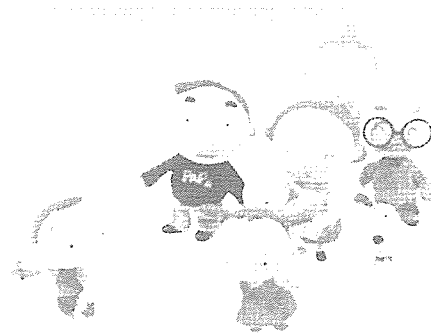
研究責任者名：三宅 吉博

職 名：助教授

研究実施担当者

福岡大学医学部

公衆衛生学・助手・田中 景子



共同研究者

九州大学大学院 医学研究院

予防医学分野・講師・清原 千香子

ただし、この他に共同研究を行う研究機関や研究責任者が追加される可能性があります。

研究目的：

この研究は、アトピー性皮膚炎またはう歯を発病するという、生まれながらの体質があるかどうかを、口腔粘膜細胞から取り出した遺伝子（薬物代謝酵素遺伝子や免疫関連の遺伝子の遺伝子多型）を調べることによって、より正確に予防と診断ができるようにしようとするものです。

研究方法：

綿棒を用いて口腔粘膜の細胞を採取します。採取にともなう身体の危険性はほとんどありません。口腔粘膜細胞の中のDNAという物質を取り出し、これを調べることにより、アトピー性皮膚炎またはう歯の原因となる遺伝子である可能性がある薬物代謝酵素や免疫関連の遺伝子の作りがわかります。この遺伝子の型が他の人とどのように違うかを調べ、さらにあなたのお子様の症状との関係を調べます。

研究計画などの開示：

あなたが希望されるならば、この研究の計画の内容を見ることができます。

また、遺伝子を調べる方法などに関する資料が必要な場合は用意いたします。

(3) 試料提供者にもたらされる利益および不利益

あなたのお子様はすでに（アトピー性皮膚炎 う歯）と診断されていますが、この研究に参加されても、あなたのお子様の治療方針が大きく変わることはありません。ただ、あなたのお子様の遺伝子に原因となる変異が見つかった場合は、血縁者が同じ遺伝体質をもっているかどうかを同様の検査によって確かめやすくなります。

一方、あなたやあなたのお子様を受ける不利益としては、あなたのお子様の遺伝子解析結果が外部に漏れた場合、社会における不当な差別などにつながる可能性が考えられます。しかし、この研究では多くの方々を対象として、集団としての分析を行うのでその恐れはまずないと考えられます。それでも、万が一の漏洩による不利益を防ぐため、遺伝子を調べたあなたのお子様やご家族の機密保持については、機密保持のための責任者を置くなどの配慮をしています。

なお、研究成果を公表する際には、個人が特定される形では公表しませんので、それにより不利益を受けることはありません。

「遺伝子解析研究」へのご協力について

(4) 個人情報の保護

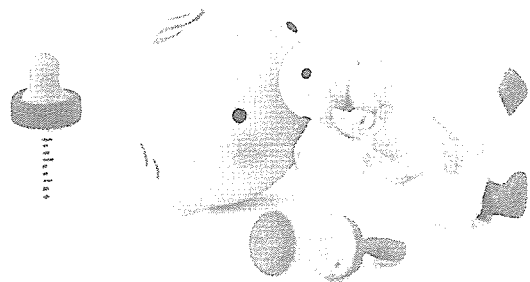
遺伝子の研究結果は、さまざまな問題を引き起こす可能性があるため、他の人に漏れないように、取り扱いを慎重に行う必要があります。あなたのお子様の口腔粘膜細胞などの試料や調査票の情報は、解析する前に調査票や試料の整理簿から、住所、氏名、生年月日などを削り、代わりに新しい符号を付けます。あなたのお子様とこの符号を結びつける対応表は福岡大学医学部において厳重に保管いたします。このようにすることによって、あなたのお子様の遺伝子の解析結果は、解析を行う研究者にも、あなたのお子様のものであるとわからなくなります。ただし、遺伝子解析の結果についてあなたに説明する場合など、必要な場合には、福岡大学医学部においてこの符号を元の氏名などに戻す操作を行い、結果をあなたにお知らせすることが可能になります。

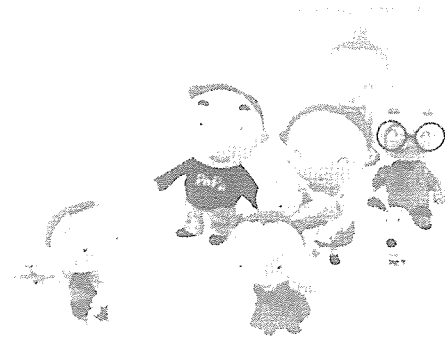
(5) 遺伝子解析結果の開示

あなたのお子様の遺伝子を調べた結果についての説明は、あなたが説明を望む場合に、あなたに対してのみ行います。あなたの承諾や依頼がない場合には、たとえあなたの家族に対しても結果を告げることはいたしません。

また、あなたの遺伝子解析の結果、重大な病気との関係が見つかり、あなたやあなたの血縁者がその結果を知ることが有益であると判断される場合には、調査を担当する医師からあなたやあなたの血縁者に、その結果の説明を受けるか否かについて問い合わせることがあります。

あなたのお子様の遺伝子解析結果について説明を希望される場合は、口腔粘膜細胞採取後3年以内に申し出てください。それ以後はその結果を保管できない場合があります。





(6) 研究結果の公表

あなたやあなたのお子様の協力によって得られた研究の成果は、提供者本人やその家族の氏名などが明らかにならないようにした上で、学会発表や学術雑誌およびデータベースなどで公に発表されることがあります。

(7) 研究から生じる知的財産権の帰属

遺伝子解析研究の結果として特許権などが生じる可能性があります。その権利は国、研究機関、民間企業を含む共同研究機関および研究遂行者などに属し、あなたやあなたのお子様には属しません。また、その特許権などを元にして経済的利益が生じる可能性があります。これについてもあなたやあなたのお子様には権利はありません。

(8) 遺伝子解析研究終了後の試料などの取り扱いの方針

あなたのお子様の口腔粘膜細胞などの試料は、原則として本研究のために用いさせていただきます。しかし、もし、あなたの同意が得られるならば、将来の研究のための貴重な資源として、研究終了後も保管させていただきたいと思えます。この場合も、(4)で説明した方法により、解析を行う研究者にもどこの誰の試料かがわからないようにした上で、試料が使い切られるまで保管いたします。

なお、将来、試料を研究に用いる場

合は、改めてその研究計画書を倫理審査委員会において承認をうけた上で利用します。

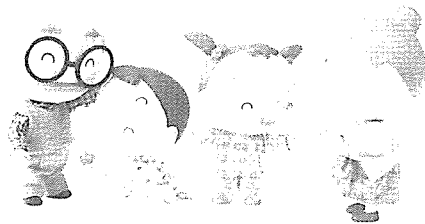
(9) 費用負担に関する事項

ここで行われる遺伝子解析研究に必要な費用は、厚生労働省等の研究に対する助成金から出され、あなたが負担することはありません。なお、交通費などの支給は行いません。

(10) 遺伝カウンセリングの体制

福岡大学では、あなたのお子様やその家族が、病気のことや遺伝子解析研究に対して、不安に思うことがあったり、相談したいことがある場合に備えて、遺伝カウンセリング体制を整えています。あなたはここで、臨床遺伝学の専門の医師に相談をすることができます。相談したい時は調査を担当する医師あるいは説明担当者にその旨申し出てください。





問い合わせ、苦情などの窓口の連絡先

この研究計画と研究協力に関して疑問、苦情などがある場合は、下記の窓口までご連絡下さい。

福岡大学医学部 公衆衛生学教室

研究責任者 三宅 吉博

研究実施担当者 田中 景子

調査担当者 有光 裕美・宮野 まみこ

電話：092-801-1011(内線：3315)

「遺伝子解析研究」へのご協力について



「遺伝子解析研究」へのご協力について

1. 遺伝子解析研究についての一般的説明

福岡大学医学部公衆衛生学教室では、九州大学と共同で、病気に関係する遺伝子を見つけ出し、遺伝子技術を取り入れた病気の予防のための技術開発を行っています。本文書はあなたのお子様へ、この研究へのご協力をお願いし、病気と遺伝子の関係、研究内容などについて説明したものです。この文書をよく理解した上で、あなたが研究協力を同意していただける場合には、「遺伝子解析を含む疫学研究への同意文書」に署名することにより、同意の表明をお願いします。もちろん、同意いただけないからといって、それを理由にあなたやあなたのお子様へ不利益を被ることはありません。

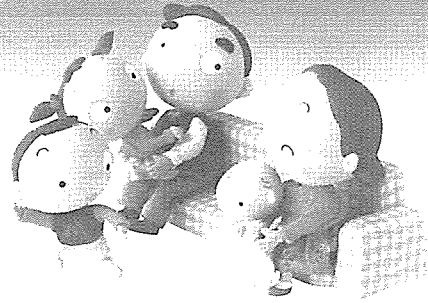
以下に、遺伝子解析に関する説明と研究協力への同意に関わるいくつかの重要な点を説明します。



●遺伝子とは

「遺伝」という言葉は、「親の体質が子に伝わること」を言います。ここでいう「体質」の中には、顔かたち、体つきのほか、性格や病気にかかりやすいことなども含まれます。ある人の体の状態は、遺伝とともに、生まれ育った環境によって決まっていますが、遺伝は基本的な部分で人の体や性格の形成に重要な役割を果たしています。「遺伝」という言葉に「子」という字が付き「遺伝子」となりますと、「遺伝を決定する小単位」という科学的な言葉になります。人間の場合、約3万個の遺伝子が働いていますが、その本体は「DNA」という物質です。「DNA」はA, T, G, Cという四つの印（塩基）の連続した鎖です。印は、一つの細胞の中で約30億個あり、その印がいくつかがつながって遺伝を司っています。このつながりが遺伝子です。一つの細胞の中には約3万個の遺伝子が散らばって存在しています。この遺伝情報を総称して「ゲノム」という言葉で表現することもあります。人間の体は、約60兆個の細胞から成り立っていますが、細胞のひとつひとつにすべての遺伝子が含まれています。

遺伝子には二つの重要な働きがあります。一つは、遺伝子が精密な「人体の設計図」であるという点です。受精した一つの細胞は、分裂を繰り返して増え、一個一個の細胞が、「これは目の細胞」、「これは腸の細胞」と決まりながら、最終的には約60兆個まで増えて人体を形作りますが、その設計図



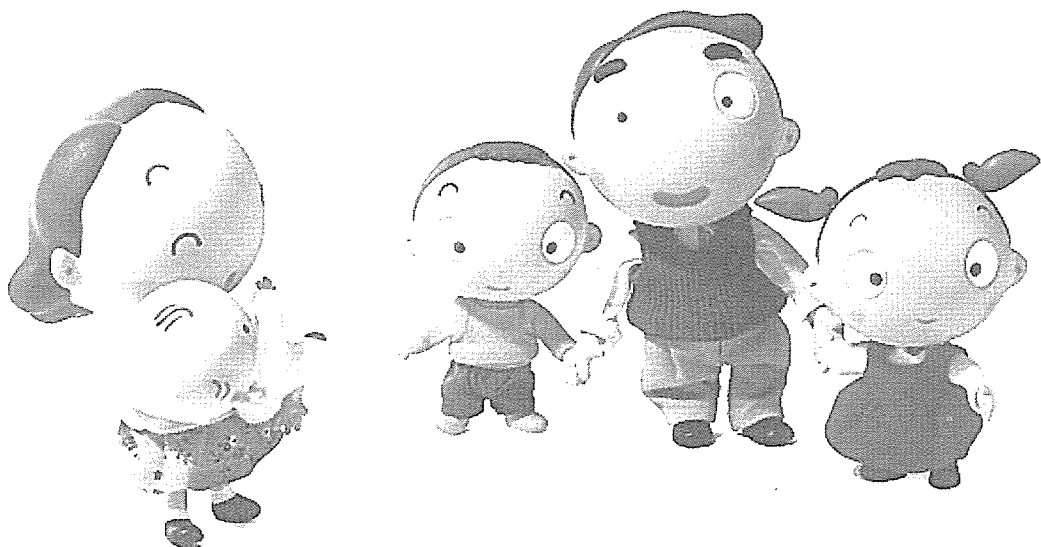
はすべて遺伝子に含まれています。第二の重要な役割は「種の保存」です。両親から子供が生まれるのもやはり遺伝子の働きです。人類の祖先ができてから現在まで「人間」という種が保存されてきたのは、遺伝子の働きによっています。

●遺伝子と病気

こうした非常に大事な役割を持つ遺伝子の違いはさまざまな病気の原因となります。完成された人体を形作る細胞で遺伝子の違いが起こると、違いのある細胞を中心にその人限りの病気が発生することがあります。これを体細胞変異といい、癌がその代表的な病気です。一方、ある遺伝子に生まれつき違いがある場合には、その違いが子、孫へと伝わってしまいます。この場合、遺伝する病気が出てくる可能性が生じます。

このように説明すると、遺伝子の変化が必ず病気を引き起こすと思われるかもしれ

ませんが、実際は遺伝子の変化が病気を引き起こすことはむしろきわめてまれなことと考えられています。たとえば、一人一人の顔や指紋が違っているのと同じように人によって生まれつき遺伝子に違いが見られ、その大部分は病気との直接の関わりがないことがわかってきました。また、人体を形作る60兆個の細胞では頻繁に遺伝子の変化が起こっていますが、そのほとんどは病気との関わりがありません。遺伝子の変化のうちごく一部の变化のみが病気を引き起こし、遺伝する病気として気がつけられるのだと思われます。



「遺伝子解析研究」へのご協力について

●遺伝子の解析とは

この研究はいろいろな病気に関係する生まれつきの体質（遺伝素因）の有無を、口腔粘膜細胞から取り出した遺伝子の型を調べることにより明らかにし、病気の予防や早期治療に結びつけようとするものです。あなたのお子様の口腔粘膜細胞をこれまでの病気や生活の状況などの記録とともに、この研究に利用させていただきたいのです。口腔粘膜細胞の採取にはほとんど危険を伴いません。

2. 本研究についての説明

(1) 研究計画

研究題目：

アトピー性皮膚炎及び歯の予防に関する疫学的研究

研究機関名および研究責任者氏名：

この研究が行われる研究機関と責任者は下に示す通りです。

研究機関名：

福岡大学医学部 公衆衛生学教室

研究責任者名：三宅 吉博

職 名：助教授

研究実施担当者

福岡大学医学部 公衆衛生学

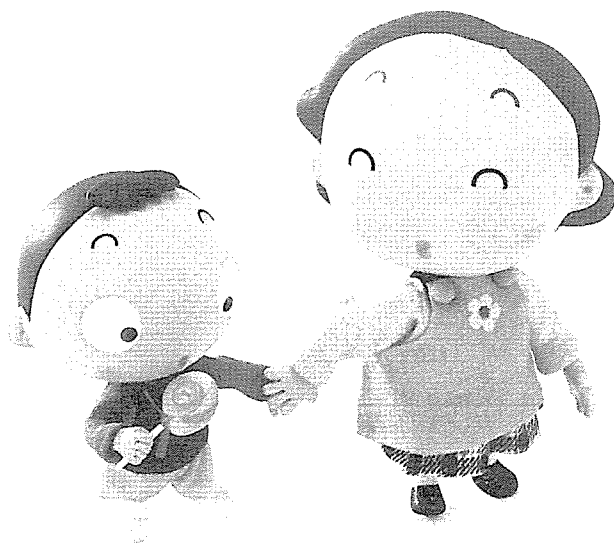
助手・田中 景子

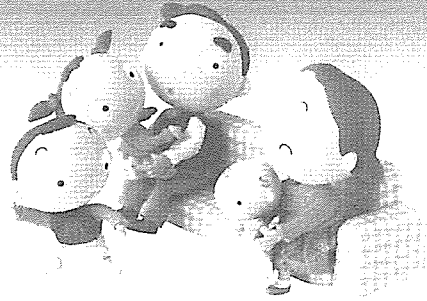
共同研究者

九州大学大学院医学研究院

予防医学分野・講師・清原 千香子

ただし、この他に共同研究を行う研究機関や研究責任者が追加される可能性があります。





研究目的：

この研究は、アトピー性皮膚炎または歯を発病するという、生まれながらの体質があるかどうかを、口腔粘膜細胞から取り出した遺伝子（薬物代謝酵素遺伝子や免疫関連の遺伝子の遺伝子多型）を調べることによって、より正確に予防と診断ができるようにしようとするものです。あなたのお子様から提供される試料はこのような研究を進めるにあたって、病気の人と比べるために、健康な人の遺伝子の型を調べる目的で使用されます。

研究方法：

綿棒を用いて口腔粘膜の細胞を採取します。採取にともなう身体の危険性はほとんどありません。口腔粘膜細胞の中のDNAという物質を取り出し、これを調べることで、アトピー性皮膚炎または歯の原因となる遺伝子である可能性がある薬物代謝酵素や免疫関連の遺伝子の作りがわかります。この遺伝子の型を調べます。

研究計画などの開示：

希望される場合は、この研究の計画の内容を見ることができます。また、遺伝子を調べる方法などに関する資料が必要な場合は用意いたします。

(2) 研究に協力することによる利益および不利益

本研究に参加することにより、あなたやあなたのお子様は個人的に受ける利益はありません。しかし、本研究によって解明された成果は社会へ還元しますので、社会の一員として、新しい知見にもとづく病気の予防や治療を受けることができるようになります。

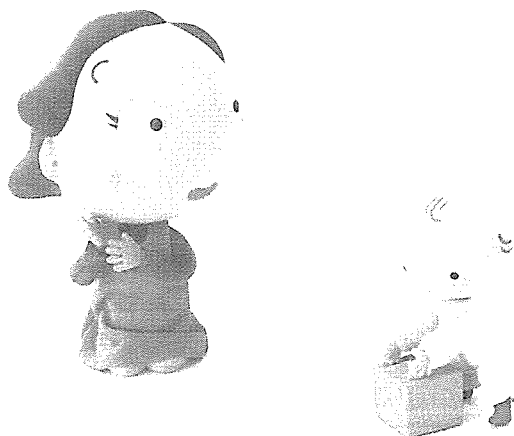
一方、あなたやあなたのお子様は受ける不利益としては、あなたのお子様の遺伝子解析結果が外部に漏れた場合、社会における不当な差別などにつながる可能性が考えられます。しかし、この研究では多くの方々を対象として、集団としての分析を行うのでその恐れはまずないと考えられます。それでも、万が一の漏洩による不利益を防ぐため、遺伝子を調べたあなたのお子様やご家族の機密保持については、機密保持のための責任者を置くなどの配慮をしています。

なお、研究成果を公表する際には、個人が特定される形では公表しませんので、それにより不利益を受けることはありません。

「遺伝子解析研究」へのご協力について

(3) 個人情報の保護

遺伝子の研究結果は、さまざまな問題を引き起こす可能性があるため、他の人に漏れないように、取り扱いを慎重に行う必要があります。あなたのお子様の口腔粘膜細胞などの試料や調査票の情報は、解析する前に調査票や試料の整理簿から、住所、氏名、生年月日などを削り、代わりに新しい符号を付けます。あなたのお子様とこの符号を結びつける対応表は福岡大学医学部において厳重に保管いたします。このようにすることによって、あなたのお子様の遺伝子の解析結果は、解析を行う研究者にも、あなたのお子様のものであるとわからなくなります。ただし、遺伝子解析の結果についてあなたに説明する必要が生じた場合には、福岡大学医学部においてこの符号を元の氏名などに戻す操作を行い、結果をあなたにお知らせすることが可能になります。



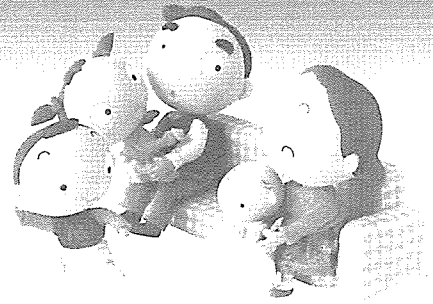
(4) 試料の他の研究への利用について

この研究のために提供していただくあなたのお子様の試料や調査票の情報は、将来計画される別の研究にとっても貴重なものになります。あなたの同意がいただけるならば、将来の別の遺伝子研究のためにも使わせていただけるようお願いいたします。

(5) 遺伝子解析に協力する人の権利

この研究への協力の同意はあなたの自由意思で決めてください。強制はいたしません。また、同意しなくても、あなたやあなたのお子様の不利益になるようなことはありません。

一旦同意した場合でも、あなたやあなたのお子様の不利益を受けることなく、いつでも同意を取り消すことができ、その場合は採取した口腔粘膜細胞や遺伝子を調べた結果などは廃棄され、それ以降は研究目的に用いられることはありません。ただし、同意を取り消した時すでに研究結果が論文などで公表されていたときには、完全に廃棄することができない場合があります。

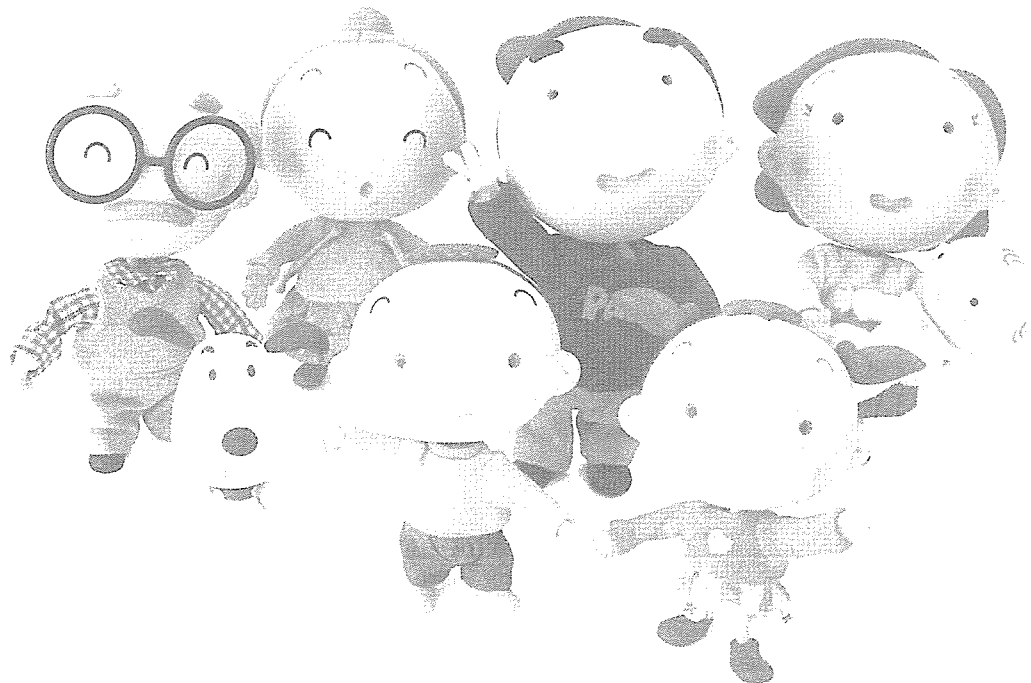


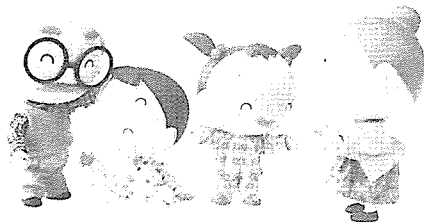
(6) 解析結果の報告

本研究で得られる解析結果は、さらに詳しい研究が必要なものが多く、結果をどのように理解すべきかはっきりとは分かっていません。また、本研究はご協力いただいた多くの方々を集団として、アトピー性皮膚炎とう歯にかかっている方々の遺伝子と比べます。したがって、個々の方について解析結果はお知らせできません。

(7) 費用負担に関する事項

ここで行われる遺伝子解析研究に必要な費用は、厚生労働省等の研究に対する助成金から出され、あなたが負担することはありません。





問い合わせ、苦情などの窓口の連絡先

この研究計画と研究協力に関して疑問、苦情などがある場合は、下記の窓口までご連絡下さい。

福岡大学医学部 公衆衛生学教室

研究責任者 三宅 吉博

研究実施担当者 田中 景子

調査担当者 有光 裕美・宮野 まみこ

電話：092-801-1011(内線：3315)

PART 3

文献レビュー

環境要因とアレルギー疾患：レビュー

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

環境要因とアレルギー疾患の関連に関して多くの疫学研究が実施されているが、一貫した結論は得られていない。今回我々は、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について PubMed を用いて収集した。検討した論文は263編であった。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。各種環境要因や栄養摂取状況とアレルギー疾患発症との因果関係を評価するため、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。

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

A. 研究目的

近年、アレルギー疾患が増加している。1989年に Strachan により、衛生環境の改善による小児期の感染機会の減少がアレルギー疾患の発症と関連しているかもしれないという衛生仮説が提唱された¹⁾。免疫学的な見地からはこの衛生仮説は、Th1/Th2 バランスがアレルギー疾患では、Th2 へ傾斜することで説明されている²⁾。これらの仮説を検証するため、多くの疫学研究が実施されてきた。また、栄養疫学では、特に脂肪酸摂取とアレルギー疾患との関連が注目されている³⁾。

本研究では、各種環境要因や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。

B. 研究方法

2000年以降に学術誌に掲載された英語で執筆された論文を、PubMed を用いて収集し

た。

検索式として、「(asthma OR wheeze OR “atopic dermatitis” OR “atopic eczema” OR “allergic rhinitis”) AND (risk OR prevalence OR preventive OR protective) AND (association OR relationship) AND (human) AND (cross-sectional OR case-control OR prospective OR cohort OR intervention) NOT polymorphism」を用いた。その結果、1093件が抽出された。これらの論文のタイトル及び抄録内容から、疫学研究であることが明らかで、喘鳴、喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎（花粉症）の各アレルギー疾患の発症又は有症率と環境要因、生活習慣及び栄養摂取状況との関連を検討した原著論文を抽出した。その結果、263件の論文が抽出された⁴⁻²⁶⁶⁾。これらの論文に関して、本文中より、各アレルギー疾患ごとに、環境要因、生活習慣、栄養摂取状況、既往歴等の環境要因やアレルギー疾患の家族歴等の要因と調査方法（コホート研究、症例対照研究、横断研究、生態学的研究）、及び結果を抽出し、表にまとめた（表1-3）。結果は相対危険のP値が<0.05又は、傾向性P値が<0.05の場合を統計的に有意とした。

結果因子が複数定義されている場合は、それぞれの結果を抽出した。

C. 研究結果

喘鳴、喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎を結果因子とした研究はそれぞれ、113、192、64、78編であった。多くの研究は欧米で実施されており、日本人を対象とした研究は7編のみであった^{16,41,95,121,189,245,262}。

C-1. 社会経済的要因

収入や学歴などの社会経済要因との関連を検討した論文は74編であった。これらのうちほぼ半数は、関連を認めなかった。残りの半数の論文では、アレルギー疾患は社会経済要因と正の関連や負の関連を示しており、一貫した関連を認めなかった。

C-2. 煙草煙曝露

煙草煙曝露とアレルギー疾患との関連を検討した論文は多い。全てではないが多くの研究で能動喫煙とアレルギー疾患との間に正の関連を認めた。2つの横断研究で能動喫煙に関して性差が認められた^{22, 23}。ニューヨークの成人における調査²²では、男性において能動喫煙は喘息と負の関連を示していた（調整済みオッズ比[OR] = 0.49、95%信頼区間[CI]: 0.27-0.89）。一方、女性において能動喫煙と喘息の間に正の関連を示した報告²³もある（OR = 1.43、95%CI: 1.20-1.64）。1つの横断研究では能動喫煙はアレルギー性鼻炎と負の関連を認めた¹²³。13編の研究では能動喫煙とアレルギー性疾患との間に統計学的に有意な関連を認めなかった。

受動喫煙とアレルギー疾患との関連では、コホート研究4編、症例対照研究3編、横断研究9編で正の関連を認めた。多くの研究では受動喫煙とアレルギー性疾患との間に統計学的に有意な関連を認めなかった。

近年、妊娠中の母親の喫煙と子のアレルギー疾患との関連が注目されている。いくつかの論文では、妊娠中の母親の喫煙は子の喘鳴や喘息のリスクを上昇させるという結果が示されている^{26,31,45,127,135,136}。一方で負の関連を示した論文はない。妊娠中の母親の喫煙と子のアレルギー疾患との関連に関する研究のうち、半数以上は関連を認めなかった。

煙草煙曝露の研究では、曝露情報の多くは質問票やインタビューから得ている。客観的

な煙草煙曝露の指標の一つである血清コチニン量とのアレルギー疾患との関連を検討した論文は1編のみであった⁵⁹。

C-3. ペット

ペット飼育とアレルギー疾患との関連に関する疫学研究の結果は一致していない。いくつかの研究ではペット飼育はアレルギー疾患と負の関連を示している。オーストラリアのコホート研究では、成人期のペット飼育の有無に関わらず、小児期のペット飼育は成人期の喘息発症に予防的であった¹⁶²。いくつかの横断研究では、ペット飼育とアレルギー疾患との間に負の関連を認めている^{51,169,172}。スウェーデンの研究¹⁶⁸では出生時のペット飼育と喘鳴、喘息及びアレルギー性鼻炎との間に負の関連を認めた（喘鳴、喘息、アレルギー性鼻炎の粗ORはそれぞれ、0.86、0.82、0.78）。しかしながら、アレルギーの家族歴等のために、ペット飼育の回避の有無を考慮すると、出生時のペット飼育とアレルギー疾患との間には正の関連を示した（喘鳴、喘息、アレルギー性鼻炎の調整済みORはそれぞれ、1.13、1.51、1.05）¹⁶⁸。ペット飼育とアレルギー疾患との関連に関する研究では、ペット飼育の恣意的な回避の有無を考慮する必要があるかもしれない。また、フィンランドの出生時開始コホート研究では、両親にアレルギー疾患既往がない小児では、犬の飼育と喘鳴発症との間に負の関連を認めたが、両親のいずれかにアレルギー疾患既往のある小児では、そのような関連は認めなかった¹⁶³。

C-4. 湿度

屋内の湿度は研究ごとに様々な定義があった。例えば、水漏れ、カビ、窓の結露などである。コホート研究5編、症例対照研究4編、横断研究4編で屋内湿度とアレルギー疾患との関連が検討されていた。これらの研究のうち約半数で屋内湿度とアレルギー疾患との間に正の関連を認めた。一方、残りの半数では関連を認めなかった。

C-5. ハウスダスト

ハウスダストアレルゲンがアレルギー疾患発症と関連があるかどうかについて多くの研究が実施されている。ダニアレルゲン（Der f1、Der p1）が最も注目されているが、多くの研究ではアレルギー疾患との関連を認めていな

い。また、ゴキブリのアレルゲン (Bla g1) が近年着目されており、いくつかの研究で喘鳴や喘息との間に正の関連を認めている^{33,56,90)}。屋内の各種アレルゲンとアレルギー疾患との関連のエビデンスはまだ十分でなく、結論を導くことはできない。

C-6. 感染症

小児期の感染症が免疫システムを Th1 へ傾斜させるためにアレルギー疾患発症に予防的であるという点に関して議論が続いている。

ドイツのコホート研究では、下気道感染症の罹患回数の増加に伴って喘鳴及び喘息のリスクの上昇を認める一方で、ウイルス感染症の罹患回数と喘息発症リスクとの間には負の関連を認めた²⁰³⁾。感染症とアレルギー疾患とに関する多くの症例対照研究や横断研究の結果は一致しておらず、感染症のアレルギー疾患への影響に関して結論づけることはできない。

C-7. ワクチン

ワクチン接種がアレルギー疾患のリスクを上昇させるという仮説がある。そのメカニズムとして、1. ワクチン接種自体が直接免疫システムに作用し IgE を上昇させる 2. ワクチン接種により感染症罹患の機会が減少し結果的にアレルギー疾患を増加させる、という2つの可能性が示唆されている。

ある症例対照研究⁵⁸⁾では、DPT とポリオワクチンはアトピー性皮膚炎のリスクを有意に減少させている (DPT、ポリオワクチンの OR はそれぞれ 0.66、0.62)。天然痘ワクチンは喘息には予防的であるが、アレルギー性鼻炎ではそうではないことを示したコホート研究もある²¹⁹⁾。

これまでの疫学研究の結果は一致しておらず、ワクチン接種とアレルギー疾患との関連に関して結論を導くためには、まだ、十分にエビデンスが蓄積されていない。

C-8. 栄養摂取

環境要因とアレルギー疾患との関連に関する研究に比較すると、栄養摂取状況とアレルギー疾患との関連に関する疫学研究は少ない (表 2)。柑橘系の果物摂取が喘鳴や鼻炎に予防的であることを認めた研究²⁴⁷⁾がある一方、別のコホート研究では野菜、果物、マーガリン、魚の摂取と喘鳴や喘息とは関連を認

めなかった³⁰⁾。

栄養素の摂取状況とアレルギー疾患との関連に関する研究は 13 編であった。ある症例対照研究ではリノレン酸摂取は喘息とは正の関連があったが、喘鳴とは関連を認めなかった²⁵⁷⁾。別の症例対照研究では、リノレン酸摂取と喘息との間に関連を認めなかった²⁴⁸⁾。一方、2 つの横断研究では、リノレン酸摂取はアトピー性皮膚炎及びアレルギー性鼻炎と負の関連を示した^{249,258)}。不飽和脂肪酸摂取の n-6/n-3 比は、アレルギー疾患との間に一貫した関連を認めなかった。ミネラル摂取とアレルギー疾患との関連では、多くの研究で関連を認めなかった。ビタミン C と E の摂取は喘息と負の関連を示していた^{48,244)}。しかしながら妊娠期の母親のビタミン C 摂取は、子の喘息とアトピー性皮膚炎のリスクを上昇させていた²⁵⁴⁾。日本における栄養摂取とアレルギー疾患との関連に関する論文は 1 編のみであり、この横断研究では大豆及びイソフラボンの摂取とアレルギー性鼻炎との間に負の関連を認めた²⁴⁵⁾。

栄養摂取状況とアレルギー疾患との関連に関する研究は少なく、結論を導くには十分ではない。

C-9. 母乳摂取

母乳摂取とアレルギー疾患との関連に関する疫学研究は 22 編あった。いくつかの研究では、母乳摂取は喘鳴や喘息に予防的であったが、一方でそのような関連を認めない研究や反対に喘息やアトピー性皮膚炎と正の関連を認めた研究もあった。母親が母乳栄養を選択するか否か自体が、母親のアレルギー疾患の知識や母乳がアレルギー発症に予防的であると考えているか等によって影響を受けるので、結果の解釈には注意が必要であろう。

母乳摂取とアレルギー疾患との因果関係を推論するには、エビデンスは十分でなく、今後の研究が必要である。

C-10. 家族歴

表 3 にアレルギー疾患の家族歴と子のアレルギー疾患との関連に関する研究をまとめた。多くの研究で、アレルギーの家族歴は、子のアレルギー疾患と正の関連を認めた。遺伝的素因がアレルギー疾患の感受性へ影響を与えているのかもしれない。

D. 考察

今回我々は、種々の環境要因とアレルギー性疾患との関連に関する疫学研究 263 編をレビューした。このような広範囲にわたる環境要因とアレルギー疾患との関連についてのレビューはこれまでに無く、今後の研究発展のために有用であろう。

アレルギー疾患に関わると考えられる多くの環境要因が検討されているにも関わらず、そのエビデンスは一致していない。これは、環境要因への曝露を直接測定することは難しく、情報の収集が自己申告であったり、間接的な方法であったりすることが、その原因の一つかもしれない。また、多くの疫学研究は症例対照研究や横断研究の手法で実施されており、これらの研究結果から、仮説を生成することは可能であるが因果関係については、言及できない。

今回のレビューの結果を解釈する際には以下の点について注意が必要である。1. 英語で執筆された原著論文を対象としていること 2. 結果因子の定義が一定していないこと（例えば、医師の診断による喘息、ISAAC の疫学診断基準による喘息、自己申告による喘息） 3. 調査対象者の年齢を考慮せずに結果をまとめたこと、つまり、小児、思春期及び成人によって環境要因曝露の感受性や病態が異なっていると考えられるが、この点を考慮していないこと 4. 結果因子を喘鳴、喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎に限定したため、過敏症、血清 IgE や bronchial hyperresponsiveness 等については考慮できていない。

今回のレビューにより、種々の環境要因とアレルギー性疾患との関連について、結論づけるためには、未だエビデンスが十分でないことが判明した。また、多くの研究は欧米で実施されており、これらの結果を日本人に当てはめることは適切でない。今後、様々な環境要因とアレルギー性疾患との関連について結論を得るために、環境曝露の時期や、遺伝素因を考慮に入れた前向きコホート研究によってエビデンスを蓄積していくことが必要である。

E. 結論

多くの疫学研究が実施されているが、環境要因とアレルギー疾患との関連について、未だ一致した結論は得られていない。また多く

の疫学研究は欧米で実施されており、日本人におけるエビデンスは非常に少ない。今後、前向きコホート研究によって日本人におけるエビデンスを蓄積していくことが必要である。

参考文献

1. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *B. M. J.* 1989; **299**: 1259-1260.
2. Yazdanbakhsh M, Kremsner PG, van Ree R. Allergy, parasites, and the hygiene hypothesis. *Science* 2002; **296**: 490-494.
3. Mickleborough TD, Rundell KW. Dietary polyunsaturated fatty acids in asthma- and exercise-induced bronchoconstriction. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2005; **59**: 1335-1346.
4. Thomsen SF, Ulrik CS, Kyvik KO *et al.* The incidence of asthma in young adults. *Chest* 2005; **127**: 1928-1934.
5. Werner S, Buser K, Kapp A, Werfel T. The incidence of atopic dermatitis in school entrants is associated with individual life-style factors but not with local environmental factors in Hannover, Germany. *Br. J. Dermatol.* 2002; **147**: 95-104.
6. Rumchev K, Spickett J, Bulsara M, Phillips M, Stick S. Association of domestic exposure to volatile organic compounds with asthma in young children. *Thorax* 2004; **59**: 746-751.
7. Young SY, Gunzenhauser JD, Malone KE, McTiernan A. Body mass index and asthma in the military population of the northwestern United States. *Arch. Intern. Med.* 2001; **161**: 1605-1611.
8. Ruigomez A, Rodriguez LA, Wallander MA, Johansson S, Thomas M, Price D. Gastroesophageal reflux disease and asthma: a longitudinal study in UK general practice. *Chest* 2005; **128**: 85-93.
9. Chai SK, Nga NN, Checkoway H *et al.* Comparison of local risk factors for children's atopic symptoms in Hanoi, Vietnam. *Allergy* 2004; **59**: 637-644.
10. Omenaas E, Fluge O, Buist AS, Vollmer WM, Gulsvik A. Dietary vitamin C intake is inversely related to cough and wheeze in young smokers. *Respir. Med.* 2003; **97**:

- 134-142.
11. Zhang LX, Enarson DA, He GX, Li B, Chan-Yeung M. Occupational and environmental risk factors for respiratory symptoms in rural Beijing, China. *Eur. Respir. J.* 2002; **20**: 1525-1531.
 12. Merchant JA, Naleway AL, Svendsen ER *et al.* Asthma and farm exposures in a cohort of rural Iowa children. *Environ. Health Perspect.* 2005; **113**: 50-356.
 13. Schenker MB, Farrar JA, Mitchell DC *et al.* Agricultural dust exposure and respiratory symptoms among California farm operators. *J. Occup. Environ. Med.* 2005; **47**: 1157-1166.
 14. Sulit LG, Storfer-Isser A, Rosen CL, Kirchner HL, Redline S. Associations of obesity, sleep-disordered breathing, and wheezing in children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; **171**: 659-664.
 15. Oh YM, Kim YS, Yoo SH, Kim SK, Kim DS. Association between stress and asthma symptoms: a population-based study. *Respirology* 2004; **9**: 363-368.
 16. Miyake Y, Yura A, Iki M. Cross-sectional study of allergic disorders in relation to familial factors in Japanese adolescents. *Acta. Paediatr.* 2004; **93**: 380-385.
 17. Arif AA, Borders TF, Patterson PJ, Rohrer JE, Xu KT. Prevalence and correlates of paediatric asthma and wheezing in a largely rural USA population. *J. Paediatr. Child Health* 2004; **40**: 189-194.
 18. Lange P, Parner J, Prescott E, Ulrik CS, Vestbo J. Exogenous female sex steroid hormones and risk of asthma and asthma-like symptoms: a cross sectional study of the general population. *Thorax* 2001; **56**: 613-616.
 19. Basagana X, Sunyer J, Kogevinas M *et al.* Socioeconomic status and asthma prevalence in young adults: the European Community Respiratory Health Survey. *Am. J. Epidemiol.* 2004; **160**: 178-188.
 20. Mishra V. Effect of obesity on asthma among adult Indian women. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2004; **28**: 1048-1058.
 21. Bugiani M, Carosso A, Migliore E *et al.* Allergic rhinitis and asthma comorbidity in a survey of young adults in Italy. *Allergy* 2005; **60**: 165-170.
 22. Luder E, Ehrlich RI, Lou WY, Melnik TA, Kattan M. Body mass index and the risk of asthma in adults. *Respir. Med.* 2004; **98**: 29-37.
 23. Kim S, Camargo CA Jr. Sex-race differences in the relationship between obesity and asthma: the behavioral risk factor surveillance system, 2000. *Ann. Epidemiol.* 2003; **13**: 666-673.
 24. Obihara CC, Kimpen JL, Gie RP *et al.* Mycobacterium tuberculosis infection may protect against allergy in a tuberculosis endemic area. *Clin. Exp. Allergy* 2006; **36**: 70-76.
 25. Lawson JA, Rennie DC, Senthilselvan A, Cockcroft DW, McDuffie HH. Regional variations in risk factors for asthma in school children. *Can. Respir. J.* 2005; **12**: 321-326.
 26. Obihara CC, Marais BJ, Gie RP *et al.* The association of prolonged breastfeeding and allergic disease in poor urban children. *Eur. Respir. J.* 2005; **25**: 970-977.
 27. Montnemery P, Nihlen U, Goran Lofdahl C, Nyberg P, Svensson A. Prevalence of self-reported eczema in relation to living environment, socio-economic status and respiratory symptoms assessed in a questionnaire study. *BMC Dermatol.* 2003; **3**: 4.
 28. Schafer T, Meyer T, Ring J, Wichmann HE, Heinrich J. Worm infestation and the negative association with eczema (atopic/nonatopic) and allergic sensitization. *Allergy* 2005; **60**: 1014-1020.
 29. Obihara CC, Beyers N, Gie RP *et al.* Inverse association between Mycobacterium tuberculosis infection and atopic rhinitis in children. *Allergy* 2005; **60**: 1121-1125.
 30. Wijga AH, Smit HA, Kerkhof M *et al.* Association of consumption of products containing milk fat with reduced asthma risk in pre-school children: the PIAMA birth cohort study. *Thorax* 2003; **58**: 567-572.
 31. Henderson AJ, Sherriff A, Northstone K *et*

- al. Pre- and postnatal parental smoking and wheeze in infancy: cross cultural differences. *Eur. Respir. J.* 2001; **18**: 323-329.
32. Perzanowski MS, Ronmark E, Platts-Mills TA, Lundback B. Effect of cat and dog ownership on sensitization and development of asthma among preteenage children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; **166**: 696-702.
 33. Litonjua AA, Carey VJ, Burge HA, Weiss ST, Gold DR. Exposure to cockroach allergen in the home is associated with incident doctor-diagnosed asthma and recurrent wheezing. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; **107**: 41-47.
 34. Juhn YJ, Weaver A, Katusic S, Yunginger J. Mode of delivery at birth and development of asthma: a population-based cohort study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; **116**: 510-516.
 35. Sin DD, Spier S, Svenson LW *et al.* The relationship between birth weight and childhood asthma: a population-based cohort study. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2004; **158**: 60-64.
 36. Brooks AM, Byrd RS, Weitzman M, Auinger P, McBride JT. Impact of low birth weight on early childhood asthma in the United States. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2001; **155**: 401-406.
 37. Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM, Martinez FD. Factors influencing the relation of infant feeding to asthma and recurrent wheeze in childhood. *Thorax* 2001; **56**: 192-197.
 38. Xu B, Pekkanen J, Jarvelin MR. Obstetric complications and asthma in childhood. *J. Asthma* 2000; **37**: 589-594.
 39. Raby BA, Celedon JC, Litonjua AA *et al.* Low-normal gestational age as a predictor of asthma at 6 years of age. *Pediatrics* 2004; **114**: e327-e332.
 40. Oddy WH, Sherriff JL, de Klerk NH *et al.* The relation of breastfeeding and body mass index to asthma and atopy in children: a prospective cohort study to age 6 years. *Am. J. Public Health* 2004; **94**: 1531-1537.
 41. Shima M, Nitta Y, Ando M, Adachi M. Effects of air pollution on the prevalence and incidence of asthma in children. *Arch. Environ. Health* 2002; **57**: 529-535.
 42. Basagana X, Sunyer J, Zock JP *et al.* Incidence of asthma and its determinants among adults in Spain. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; **164**: 1133-1137.
 43. Purvis DJ, Thompson JM, Clark PM *et al.* Risk factors for atopic dermatitis in New Zealand children at 3.5 years of age. *Br. J. Dermatol.* 2005; **152**: 742-749.
 44. Camara AA, Silva JM, Ferriani VP *et al.* Risk factors for wheezing in a subtropical environment: role of respiratory viruses and allergen sensitization. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; **113**: 551-557.
 45. Mommers M, Jongmans-Liedekerken AW, Derkx R *et al.* Indoor environment and respiratory symptoms in children living in the Dutch-German borderland. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 2005; **208**: 373-381.
 46. Wickens K, Crane J, Kemp T *et al.* A case-control study of risk factors for asthma in New Zealand children. *Aust. N. Z. J. Public Health* 2001; **25**: 44-49.
 47. Armentia A, Banuelos C, Arranz ML *et al.* Early introduction of cereals into children's diets as a risk-factor for grass pollen asthma. *Clin. Exp. Allergy* 2001; **31**: 1250-1255.
 48. Hijazi N, Abalkhail B, Seaton A. Diet and childhood asthma in a society in transition: a study in urban and rural Saudi Arabia. *Thorax* 2000; **55**: 775-779.
 49. Fagan JK, Scheff PA, Hryhorczuk D, Ramakrishnan V, Ross M, Persky V. Prevalence of asthma and other allergic diseases in an adolescent population: association with gender and race. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2001; **86**: 177-184.
 50. Ponsonby AL, Dwyer T, Trevillian L *et al.* The bedding environment, sleep position, and frequent wheeze in childhood. *Pediatrics* 2004; **113**: 1216-1222.
 51. de Marco R, Pattaro C, Locatelli F, Svanes C; ECRHS Study Group. Influence of early life exposures on incidence and remission of asthma throughout life. *J. Allergy Clin.*