

## 大阪母子保健研究の運営と実施

分担研究者 廣田 良夫 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学教授

### 研究要旨

本研究班では、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・遺伝要因の解明を目的とし、本邦初の「出生前開始二世帯継続前向きコホート研究」を実施してきた。その内容と独自の運営手法を概括する。

対象者は、平成13年11月以降に妊娠が確定し、研究参加に同意した大阪府在住の妊婦である。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。

研究の運営面では調査事務局を設置し、専属の調査補助員を雇用することにより、調査票の記入もれ項目の確認・補完を始めとする総ての事務作業を統括して実施した。遺伝子解析研究では、口腔粘膜細胞を綿棒でブラッシングすることにより試料を採取し、侵襲性が低くなるよう配慮した。実務面では複数の歯科衛生士を雇用して対象者が希望する場所（自宅や職場など）に随時派遣し、同意を得た場合に試料を採取した。一連の業務を歯科衛生士に一任するため、手順等についてトレーニングする機会を設けた。

ベースライン調査には1,002人の妊婦が参加した。各追跡調査に参加した母子は、生後4ヵ月時：865組（86%）、1歳6ヵ月時：764組（76%）、2歳6ヵ月時：586組（58%）、3歳6ヵ月時：494人（49%）であった。遺伝子解析研究については、3歳6ヵ月時調査に参加した494組のうち、318組（64%）が同意した。4歳6ヵ月時の追跡調査については、平成19年12月25日現在、384組の母子に調査票を発送し、322組（84%）から返送を得ている。

研究の成果として、19編の原著論文を英文学術誌に投稿した。そのうち、アレルギー疾患に関する論文9編が受理されている。7編の論文はベースラインデータのみに基づく分析であるが、残りの2編は追跡データも活用し、前向きコホート研究の手法によるエビデンスを発信している。

### 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教

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教

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

### A. 研究目的

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。

本研究班では、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・遺伝要因の解明を目的とし、本邦初の「出生前開始二世世代継続前向きコホート研究」を実施してきた。妊娠が確定した妊婦を対象者として登録し、出産後はその児も同時に追跡することにより、児が母体内にいた時期の環境曝露を含めた検討が可能である。さらに、口腔粘膜細胞からDNAを抽出して遺伝要因に関する調査を行うとともに、環境要因との相互作用の評価も視野に含めた。以上の手法により、アレルギー発症のメカニズムをより詳細に検討し、オーダーメイドの予防医学に資する。

本稿では、研究内容と独自の運営手法を概括する。

## 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である。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) 要因に関する調査

ベースライン調査時および各追跡調査時に、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）
- 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ヵ月に達した後は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た。

- 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】

3歳6ヵ月の追跡調査時に併せて実施した。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抽出用の試料とした。実務面では複数の歯科衛生士を雇用し、対象者が希望する場所（自宅や職場など）に随時派遣して母子の歯科健診を行うとともに、試料を採取した。

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した。一連の業務を歯科衛生士に一任するため、手順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」に則り、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し、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

各追跡調査に参加した母子は、生後4ヵ月時：865組（追跡率87%）、1歳6ヵ月時：764組（76%）、2歳6ヵ月時：586組（58%）、3歳6ヵ月時：494人（49%）であった。研究事務局の調査補助員による記入漏れ確認のため、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。

遺伝子解析研究については、3歳6ヵ月の追跡調査に参加した494組の母子のうち、318組（64%）が同意した。

平成18年10月より開始した4歳6ヵ月時の追跡調査は、現在も実施中である。平成19

年12月25日現在、当該月齢を迎えた384組の母子に調査票を発送し、322組（84%）から返送を得ている。

3) エビデンスの発信

研究の成果として、19編の原著論文を英文学術誌に投稿した。そのうち、アレルギー疾患に関する論文9編が受理されている。7編の論文はベースラインデータのみに基づく分析であるが、残りの2編は追跡データも活用し、前向きコホート研究の手法によるエビデンスを発信している。アレルギー疾患以外に6編の原著論文が受理された（資料1）。

D. 考察

本研究で採用した「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。児が母体内にいる時期を含めた情報収集を行うことにより、妊娠中の環境曝露要因の検討が可能となることが最大の利点である。さらに、環境要因と遺伝要因の交互作用の評価により、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。

本研究のさらなる独創的な側面は、すでに妥当性を検証済みである佐々木らの「日記式食事歴法質問票」を使用することにより、食物摂取頻度だけではなく、摂取栄養素量も推定できる点である。食事要因とアレルギー疾患の関連の解明は、学術面のみならず、乳幼児をもつ母親にとっても関心の高い事項であるため、研究結果を対象者に還元する際にも要望は高いと考えられる。また、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、歯科健診の実施など、各追跡時に特色ある調査項目を盛り込んでいることも、本研究の独創性を高めている。

主要な限界点は、追跡調査毎に1割程度の脱落を認めていることである。2歳6ヵ月時の調査参加率は特に低下しているが、それ以前の追跡調査と比較して収集する情報量が多く多岐に渡ったため、対象者の負担となった懸念がある。一方、現在実施中の4歳6ヵ月時調査では、発送数に対する返送数（322/384, 84%）は良好である。4歳6ヵ月時調査では要因に関する情報収集は行わず、ISAACの疫学診断基準による結果指標の発生についてのみ

調査を行っているため、質問量がわずかであることが理由と考えられる。

以上の経緯を踏まえ、本研究の今後の予定として、毎年の追跡調査は4歳6ヶ月時で一旦保留する。その後、児が6歳あるいは7歳に達した時期に、これまでの追跡調査の参加状況にかかわらず、ベースライン調査の参加者全員についてアレルギー疾患の発生状況のみ確認し、追跡率を再度高めることを計画している。

3歳6ヶ月時の追跡調査に参加した494組の母子のうち、遺伝子解析研究についても同意したのは318組(64%)であった。協力拒否の理由としては、「遺伝子解析研究そのものに否定的」が90%であった。本研究では、試料採取にあたって侵襲がほとんどない方法を採用し、対象者が希望する場所に歯科衛生士を随時派遣して説明を行うなど、独自の運営手法を実施してきた。それにもかかわらず高い参加率を得ることができなかったのは、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。また、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も影響したと思われる。

上述のような限界点を有するものの、すでに本研究から多くの原著論文が産み出され、海外に向けて成果を公表していることは特筆に値する。今後は追跡データを活用した前向きコホート研究の手法による検討が主となるため、因果関係に言及しうる、さらに多くのエビデンスが発信できると期待できる。

## E. 研究発表

### 1) 論文発表

1. 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.* 2007; 26: 279-287.
2. 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.* 2007; 18: 425-432.

3. Tanaka K, Miyake Y, Sasaki S, Ohya Y, Matsunaga I, Yoshida T, Hirota Y, Oda H, The Osaka Maternal and Child Health Study Group. Relationship between intake of vegetables, fruit, and grains and the prevalence of tooth loss in Japanese women. *J Nutr Sci Vitaminol.* 2007; 53: 522-528.
4. Matsunaga I, Miyake Y, Yoshida T, Miyamoto S, Ohya Y, Sasaki S, Tanaka K, Oda H, Ishiko O, Hirota Y, The Osaka Maternal and Child Health Study Group. Ambient formaldehyde levels and allergic disorders among Japanese pregnant women: baseline data from the Osaka Maternal and Child Health Study. *Ann Epidemiol.* 2008; 18: 78-84.
5. Miyake Y, Tanaka K, Sasaki S, Kiyohara C, Ohya Y, Fukushima W, Yokoyama T, Hirota Y. Breastfeeding and the risk of wheeze and asthma in Japanese infants: The Osaka Maternal and Child Health Study. *Pediatr Allergy Immunol.* in press.

### 2) 学会発表

1. 三宅吉博、田中景子、佐々木敏、清原千香子、大矢幸弘、福島若葉、横山徹爾、廣田良夫. 母乳と喘鳴、喘息のリスク：大阪母子保健研究. 第57回日本アレルギー学会秋季学術大会(2007)
2. 田中景子、松永一朗、三宅吉博、吉田俊明、大矢幸弘、佐々木敏、織田肇、廣田良夫. 室内空気中ホルムアルデヒド曝露とアレルギー疾患との関連：大阪母子保健研究. 第57回日本アレルギー学会秋期学術大会(2007)

F. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

# 出生前開始二世代継続前向きコホート研究 大阪母子保健研究の結果概要

平成20年2月4日現在  
学術誌に掲載または掲載予定のエビデンス

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  
主任研究者 三宅 吉博  
(福岡大学医学部公衆衛生学)

## 大阪母子保健研究の背景、目的、研究方法

### A. 背景

近年、先進諸国においては、アレルギー疾患が著しく増加しています。欧米各国では、アレルギー疾患のリスク要因と予防要因の解明を目的に、たくさんの疫学研究が実施されています。特に、生まれたときから追跡を開始する前向きコホート研究が複数、欧米各国で行われており、多くの有益なエビデンスが得られています。一方、日本では、遺伝子多型とアレルギー疾患との関連に関する研究は進んでいますが、環境要因とアレルギー疾患に関する疫学研究は欧米に比較して非常に遅れています。

### B. 目的

日本人におけるアレルギー疾患のリスク要因と予防要因の解明を第一の目的としました出生前開始二世帯継続前向きコホート研究として、大阪母子保健研究を実施しています。アレルギー疾患以外に、むし歯や歯周病といった歯科衛生および産後うつ病のリスク要因も評価しています。

### C. 研究の方法

ベースライン調査として、平成 13 年 11 月より平成 15 年 3 月まで、大阪府寝屋川市において母子健康手帳交付時に、全ての妊婦さんに調査の参加をお願いし、627 名（全妊婦の 17.2%）の方に参加いただきました。大阪府下 6 市町の妊婦教室の参加者や、4 産科医療機関に通院している妊婦さんにも調査の参加をお願いし、375 名の方に参加いただきました。最終的に合計 1002 名の妊婦さんに調査に参加いただきました。妊娠中に、栄養、生活習慣、生活環境、既往歴等に関する質問調査票、寝具とリビングルームのほこりのダニ抗原量、血清総 IgE 値、ホルムアルデヒドと二酸化窒素の曝露量を調べました。

生後 4 ヶ月時前後に 1 回目の追跡調査を行いました。867 組の母子に参加いただきました。

生後 1 歳 6 ヶ月前後に 2 回目の追跡調査を行いました。763 組の母子に参加いただきました。

生後 2 歳 6 ヶ月前後に 3 回目の追跡調査を行いました。586 組の母子に参加いただきました。

現在、生後 3 歳 6 ヶ月前後の 4 回目の追跡調査と生後 4 歳 6 ヶ月前後の 5 回目の追跡調査を実施しています。

### D. 研究結果の報告と結果解釈の注意点

平成 19 年 8 月 29 日現在、18 編の原著論文を英文学術誌に投稿いたしま

した。そのうち、13編の論文が受理されています。

受理されました10編の論文ではベースライン調査のデータのみを活用して、妊婦さんの生活習慣や生活環境とアレルギーや歯牙喪失の有症率との関連を解析しています。このような論文は、一時点でのデータを使用した横断研究であるため、因果関係を論じることはできません。横断研究は前向きコホート研究よりエビデンスのレベルが低いのですが、リスク要因や予防要因を探索するうえで、意義のあるエビデンスとなります。

受理されました論文のうち残りの3編では、ベースライン調査とともに追跡データも活用して、前向きコホート研究の手法を用いて分析しております。したがって、因果関係を論じることは可能ですが、「大阪母子保健研究」の結果のみで、確たる結論を述べることは控えるべきであります。それは、さまざまな要因が複雑に絡み合うヒトの生活を対象とした研究では、結果がある程度ばらつくことは避けられず、ひとつの研究の事実・根拠だけを示しても、その信頼度が高いとは言えないからです。結論を得るためには、複数の研究が同じような結果を示していることが必要となります。

最終的には、九州と沖縄で開始されました前向きコホート研究の結果、大阪母子保健研究の結果、欧米の疫学研究結果など、十分な数の研究のエビデンスを系統的に収集し、整理統合することで、確たる結論が得られるのです。

以下にオッズ比（相対危険の近似値）と95%信頼区間について解説いたします。

オッズ比とは、あるリスク要因に曝露した群の病気の割合と、曝露しなかった群の病気の割合を比較する指標です。曝露しなかった群を基準とした場合、オッズ比が1より大きい数値は、曝露した群で病気が多いということを意味します。一方、1より小さい数値は曝露した群で病気が少なく、言い換えるとその曝露は病気に対して予防的ということになります。オッズ比が1より大きい場合、「正の関連がある」、逆に、オッズ比が1より小さい場合、「負の関連がある」ともいいます。

今回の結果概要では、大阪母子保健研究のデータを用いてオッズ比が算出されましたが、日本人全体のデータを用いることができた場合のほんとうの値（オッズ比）とは一致しません。ほんとうの値というのは、誰も知ることはできません。95%信頼区間とは、統計処理をして95%の確率で、ほんとうの値が含まれるであろう数値の範囲のことです。その解釈ですが、算出された95%信頼区間に1が含まれている場合、そのリスク要因と病気とは統計学的に有意な関連がないと判定いたします。逆に、95%信頼区間に1が含まれない場合、そのリスク要因と病気とは統計学的に有意な関連があると解釈いたします。

## 大阪母子保健研究の研究組織

- 平成13年度～平成15年度

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」

主任研究者：織田 肇（大阪府立公衆衛生研究所長）

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）

松永一朗（大阪府立公衆衛生研究所生活環境部主任研究員）

吉田俊明（大阪府立公衆衛生研究所生活環境部主任研究員）

佐々木敏（東京大学大学院医学系研究科社会予防疫学分野教授）

大矢幸弘（国立成育医療センターアレルギー科医長）

三宅吉博（福岡大学医学部公衆衛生学准教授）

宮本正一（寝屋川市議会議員）

- 平成17年度～平成19年度

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」

主任研究者：三宅吉博（福岡大学医学部公衆衛生学准教授）

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）

佐々木敏（東京大学大学院医学系研究科社会予防疫学分野教授）

大矢幸弘（国立成育医療センターアレルギー科医長）

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教）

清原千香子（九州大学大学院医学研究院予防疫学分野講師）

（上記役職は平成19年度によります）



ベースラインデータの結果—その1—  
能動喫煙、受動喫煙と血清総 IgE 値との関連

背景：これまで多くの疫学研究で、喫煙が血清総 IgE 値上昇と関連していることが報告されています。一方、受動喫煙と血清総 IgE 値との関連については、報告がほとんどありません。

方法：大阪母子保健研究のベースライン調査に参加し、血液データの得られた 981 名を対象としました。血清総 IgE 値で 170IU/ml 以上を血清総 IgE 値の高値群と定義しました。年齢、ベースライン調査時妊娠週、子数、喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎の家族歴、屋内のペット、家計の年収、教育歴、寝具のダニ抗原量を交絡因子として補正しました。

結果：1日 15 本以上喫煙している妊婦では、血清総 IgE 値高値の有症率が有意に高くなりました。また累積喫煙状況でみると、プリंकマン指数の 160 本一年以上の喫煙で血清総 IgE 値が高くなりました。特に、アレルギーの家族歴のある妊婦さんで、総 IgE 値が高い値となりました。非喫煙者において (682 名)、受動喫煙と総 IgE 値との関連を調べましたが、有意な関連は認めませんでした。

結論：日本人においても喫煙と総 IgE 値高値との関連を確認することができました。しかしながら、受動喫煙との関連は認めませんでした。

喫煙状況	170IU/ml 以上の有症率 (%)	補正オッズ比 (95%信頼区間)	補正平均値(IU/ml) (95%信頼区間)
非喫煙	181/682 (26.5)	1.00	63.8 (56.8-71.8)
過去喫煙	31/117 (26.5)	1.05 (0.66-1.65)	60.3 (45.5-79.9)
現在 1日 15 本未満	21/81 (25.9)	0.96 (0.55-1.63)	56.9 (40.6-79.8)
現在 1日 15 本以上	51/101 (50.5)	3.40 (2.12-5.47)	132.3 (96.5-181.4)
傾向性 P 値		< 0.0001	0.003

出典：Miyake Y, Miyamoto S, Ohya Y, Sasaki S, Matsunaga I, Yoshida T, Hirota Y, Oda H, The Osaka Maternal and Child Health Study Group. Relationship between active and passive smoking and total serum IgE levels in Japanese women: baseline data from the Osaka Maternal and Child Health Study. Int Arch Allergy Immunol. 2004; 135: 221-228.

## ベースラインデータの結果—その2— 能動喫煙・受動喫煙とアレルギー疾患との関連

背景：喫煙がアレルギー疾患のリスク要因であるかどうかの結論は未だ得られておりません。特に、成人における研究はとても少ない状況です。さらに受動喫煙とアレルギー疾患との関連の疫学研究は、ほとんどありません。

方法：大阪母子保健研究のベースライン調査に参加した 1002 名の妊婦さんを対象としました。18 才以降のいずれかの時期に喘息の投薬治療を受けた場合を喘息有り、最近 1 年の間にアトピー性皮膚炎の投薬治療を受けた場合をアトピー性皮膚炎あり、最近 1 年の間にアレルギー性鼻炎（花粉症も含む）の投薬治療を受けた場合をアレルギー性鼻炎ありと定義しました。交絡因子として、年齢、ベースライン調査時妊娠週、子数、喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎の家族歴、屋内のペット、家計の年収、教育歴、寝具のダニ抗原量を補正しました。受動喫煙との関連では、非喫煙者（697 名）のみで解析しました。

結果：喘息は現在喫煙と有意な正の関連を示しましたが、受動喫煙とは関連を認めませんでした。アレルギー性鼻炎は、家庭内や職場での受動喫煙と有意な正の関連を示しましたが、能動喫煙とは関連を認めませんでした。アトピー性皮膚炎は、能動喫煙、受動喫煙とも有意な関連は認めませんでした。

表：喫煙状況とアレルギー疾患との関連

	全体の有症率	能動喫煙との関連	受動喫煙との関連
18 歳以降喘息	4.7%	↑	関連なし
アトピー性皮膚炎	5.7%	関連なし	関連なし
アレルギー性鼻炎	14.1%	関連なし	↑

↑：統計学的に有意な正の関連あり

結論：日本人の妊婦さんにおいて、能動喫煙と受動喫煙が、それぞれ喘息とアレルギー性鼻炎の有症率と正の関連があることが確認されました。

出典：Miyake Y, Miyamoto S, Ohya Y, Sasaki S, Matsunaga I, Yoshida T, Hirota Y, Oda H; Osaka Maternal and Child Health Study Group. Association of active and passive smoking with allergic disorders in pregnant Japanese women: baseline data from the Osaka Maternal and Child Health Study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005; 94: 644-651.

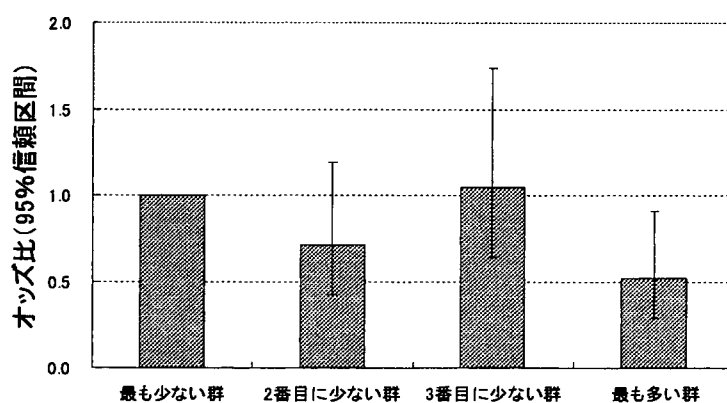
## ベースラインデータの結果—その3— 大豆類、イソフラボンの摂取とアレルギー性鼻炎との関連

背景：イソフラボンは多くの慢性疾患のリスクを下げるといわれています。しかし、アレルギー疾患に対する影響については、未だ報告がありません。

方法：大阪母子保健研究のベースライン調査に参加した 1002 名の妊婦さんを対象としました。最近 1 年の間にアレルギー性鼻炎（花粉症も含む）の投薬治療を受けた場合をアレルギー性鼻炎ありと定義しました。交絡因子として、年齢、ベースライン調査時妊娠週、子数、喫煙状況、家庭内及び職場での受動喫煙状況、喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎の家族歴、屋内のペット、家計の年収、教育歴、寝具のダニ抗原量、BMI、過去 1 ヶ月の食事変容、季節を補正しました。

結果：摂取量によって 4 等分すると、最も多く大豆食品を摂っている人では、最も少ない人に比較して、アレルギー性鼻炎の有症率が約半分になりました。豆腐や納豆など、個々の大豆食品で検討すると、いずれも統計学的に有意な関連はありませんでした。大豆イソフラボンの主要構成要素であるダイゼインとゲニステインともに、最も多く摂取している群で有意にアレルギー性鼻炎の有症率が低くなりました。大豆蛋白についても最も摂取の多い群で有意に予防的な関連を認めました。

ダイゼイン摂取とアレルギー性鼻炎との関連



結論：総大豆、イソフラボン、大豆蛋白を最も多く摂取している群で、アレルギー性鼻炎の有症率が有意に低いことを世界で初めて報告しました。

出典：Miyake Y, Sasaki S, Ohya Y, Miyamoto S, Matsunaga I, Yoshida T, Hirota Y, Oda H, The Osaka Maternal and Child Health Study Group. Soy, isoflavones, and prevalence of allergic rhinitis in Japanese females: the Osaka Maternal and Child Health Study. *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 115: 1176-1183.

## ベースラインデータの結果—その4— 海草・ミネラルの摂取とアレルギー性鼻炎との関連

背景：近年、日本では、特に都市部でのアレルギー性鼻炎が増加しており、生活習慣の西欧化に関連した因子との関連が指摘されています。そこで、伝統的な日本の食生活がアレルギー疾患に予防的であるかについて検討しました。

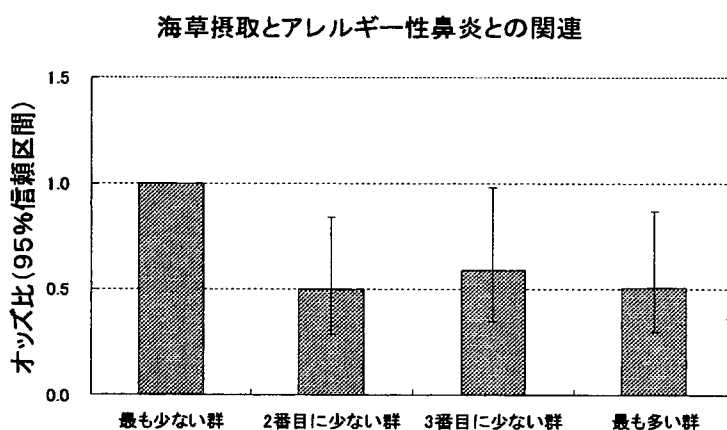
方法：大阪母子保健研究のベースライン調査に参加した 1002 名の妊婦さんを対象としました。最近 1 年の間にアレルギー性鼻炎（花粉症も含む）の投薬治療を受けた場合をアレルギー性鼻炎ありと定義しました。交絡因子として、年齢、ベースライン調査時妊娠週、子数、喫煙状況、家庭内及び職場での受動喫煙状況、喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎の家族歴、屋内のペット、家計の年収、教育歴、寝具のダニ抗原量、BMI、過去 1 ヶ月の食事変容、季節を補正しました。

結果：摂取量によって 4 等分すると、最も少ない群に比較して、2 番目及び 3 番目に少ない群及び最も多い群では、アレルギー性鼻炎の有症率が有意に低くなりました。カルシウムやリンの摂取についても、多く摂っている人ほど、アレルギー性鼻炎の有症率が有意に低く

なりました。マグネシウムについては、多く摂っている人ほど有症率が低くなる傾向がありました。野菜、果物、ビタミン C、ビタミン E、食物繊維、亜鉛の摂取とアレルギー性鼻炎との間には有意な関連は認めませんでした。一方、βカロテンの摂取とは、有意な正の関連を認めました。

結論：今回の研究で、海草、カルシウム、リンの摂取がアレルギー性鼻炎に予防的であるのかもしれないことが、初めて示されました。

出典：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.



## ベースラインデータの結果—その5— 魚介類、脂肪酸の摂取とアレルギー性鼻炎との関連

背景：魚介類や魚介類由来のn-3系不飽和脂肪酸摂取がアレルギー疾患に予防的であるかどうかははっきりしていません。

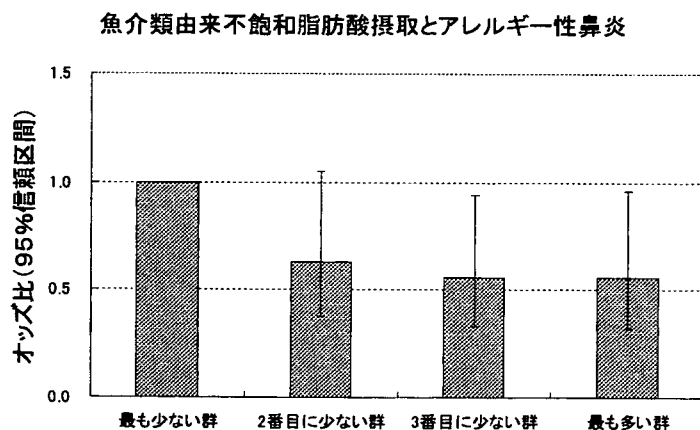
方法：大阪母子保健研究のベースライン調査に参加した1002名の妊婦さんを対象としました。最近1年の間にアレルギー性鼻炎（花粉症も含む）の投薬治療を受けた場合をアレルギー性鼻炎ありと定義しました。交絡因子として、年齢、ベースライン調査時妊娠週、子数、喫煙状況、家庭内及び職場での受動喫煙状況、喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎の家族歴、屋内のペット、家計の年収、教育歴、寝具のダニ抗原量、BMI、過去1ヶ月の食事変容、季節を補正しました。

結果：摂取量によって4等分すると、最も多く魚介類由来n-3系不飽和脂肪酸（エイコサペンタエン酸とドコサヘキサエン酸摂取の和）を摂っている群と2番目に多く摂取している群で、アレルギー性鼻炎の有症率が統計学的に有意に低くなりました。食品として検討した場合、

魚介類を多く摂取するほど、アレルギー性鼻炎の有症率が低くなる傾向にありましたが、統計学的に有意ではありませんでした。肉類、乳製品、卵、飽和脂肪酸、単価不飽和脂肪酸、n-6系不飽和脂肪酸、コレステロール摂取はアレルギー性鼻炎と関連を認めませんでした。

結論：魚介類摂取の極めて多い日本人において、魚介類由来n-3系不飽和脂肪酸摂取とアレルギー性鼻炎の負の関連を報告しました。

出典：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. 2007; 26: 279-287.



## ベースラインデータの結果—その6— 魚介類、脂肪酸の摂取と喘息有症率との関連

背景：魚介類や魚介類由来のn-3系不飽和脂肪酸摂取が喘息に予防的であるかどうかは未だ議論が続いています。

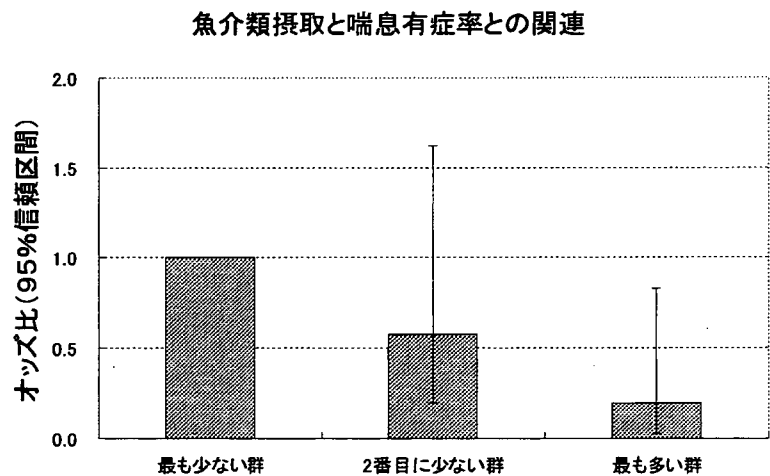
方法：大阪母子保健研究のベースライン調査に参加した1002名の妊婦さんを対象としました。最近1年の間に喘息の投薬治療を受けた場合を喘息ありと定義しました。交絡因子として、年齢、ベースライン調査時妊娠週、子数、喫煙状況、喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎の家族歴、屋内のペット、家計の年収、教育歴、寝具のダニ抗原量、BMI、過去1ヶ月の食事変容、季節を補正しました。

結果：最近1年喘息の有症率は2.1%でした。摂取量によって3等分すると、最も多く魚介類を摂取している群は、最も少ない群に比較して、統計学的に有意に喘息の有症率が低くなりました。n-6系不飽和脂肪酸摂取に対するn-3系不飽和脂肪酸摂取の比(n-3/n-6比)

について検討したところ、最もn-3/n-6比の高い群は、最も低い群に比較して喘息の有症率が有意に低くなりました。しかしながら、栄養素としてn-3系不飽和脂肪酸の摂取を評価した場合、有意な関連を認めませんでした。肉類、乳製品、卵、飽和脂肪酸、単価不飽和脂肪酸、n-6系不飽和脂肪酸、コレステロール摂取は喘息有症率と有意な関連を認めませんでした。

結論：魚介類摂取と高いn-3/n-6比が喘息の低い有症率と関連するのかもしれない。

出典：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.



## ベースラインデータの結果—その7— ホルムアルデヒド曝露とアレルギー疾患有症率との関連

背景：屋内でのホルムアルデヒドなどの揮発性有機化合物の曝露は避けられません。ホルムアルデヒド曝露とアレルギー疾患に関する疫学研究は世界的にも少なく、結論は得られておりません。

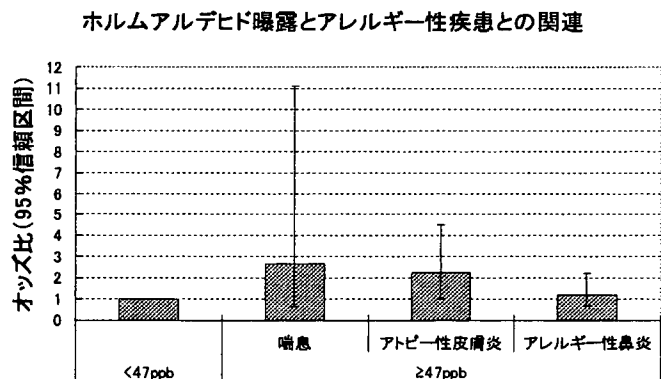
方法：大阪母子保健研究のベースライン調査に参加した1002名の妊婦さんを対象としました。日常のある日に、妊婦さんが24時間パッシブサンプリングチューブを装着し、ホルムアルデヒド濃度を測定しました。最近1年の間に喘息の投薬治療を受けた場合を喘息有り、最近1年の間にアトピー性皮膚炎の投薬治療を受けた場合をアトピー性皮膚炎あり、最近1年の間にアレルギー性鼻炎（花粉症も含む）の投薬治療を受けた場合をアレルギー性鼻炎ありと定義しました。交絡因子として、年齢、ベースライン調査時妊娠週、子数、喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎の家族歴、喫煙歴、受動喫煙、台所のカビ、屋内のペット、家計の年収、教育歴、寝具のダニ抗原量を補正しました。

結果：ホルムアルデヒド濃度の分布は中央値が24ppbで最大値が131ppbでした。90パーセントの47ppbで2群に分けて解析したところ、47ppb未満と比較して、47ppb以上でアトピー性皮膚炎の補正オッズ比が2.25（95%信頼区間：1.01-5.01）と統計学的に有意な正の関連を認めました。

喘息では補正オッズ比が2.65でありましたが、統計学的に有意ではありませんでした。アレルギー性鼻炎とは特に関連を認めませんでした。

考察：ホルムアルデヒド曝露とアトピー性皮膚炎有症率との正の関連を世界で初めて報告いたしました。

出典：Matsunaga I, Miyake Y, Yoshida T, Miyamoto S, Ohya Y, Sasaki S, Tanaka K, Oda H, Ishiko O, Hirota Y, The Osaka Maternal and Child Health Study Group. Ambient formaldehyde levels and allergic disorders among Japanese pregnant women: baseline data from the Osaka Maternal and Child Health Study. *Ann Epidemiol.* 2008; 18: 78-84.

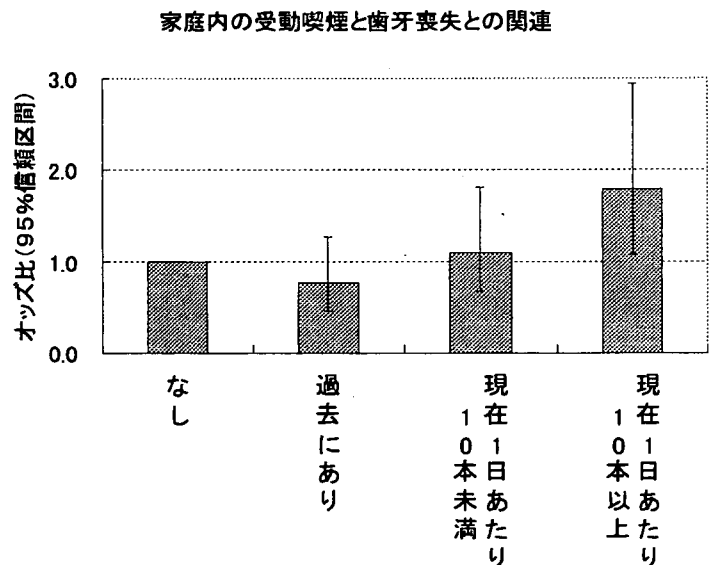


## ベースラインデータの結果—その8— 能動喫煙、受動喫煙と歯牙喪失との関連

背景：これまで多くの研究で、喫煙が虫歯、歯周病及び歯牙喪失と関連があることが報告されています。しかしながら、受動喫煙との関連については、ほとんど報告がありません。

方法：大阪母子保健研究のベースライン調査に参加した 1002 名の妊婦さんを対象としました。今までに 1 本以上永久歯を抜歯したことがある場合を「歯牙喪失あり」と定義しました。年齢、ベースライン調査時妊娠週、子数、家計の年収、教育歴及び BMI を交絡因子として補正しました。受動喫煙との関連では、非喫煙者（697 名）のみで解析しました。

結果：1002 名の妊婦さんのうち、256 名で歯牙喪失がありました。1 日 15 本未満の喫煙及びプリンクマン指数で 160 本一年以上の喫煙では、歯牙喪失ありの人が有意に多くなりました。また、非喫煙者における受動喫煙と歯牙喪失との解析では、家庭で 1 日あたり 10 本以上の間接喫煙の曝露を受けている人では、歯牙喪失ありの人の割合が有意に高くなりました。一方、職場での受動喫煙と歯牙喪失との間に、有意な関連を認めませんでした。



結論：能動喫煙、受動喫煙ともに歯牙喪失と有意に関連していることがわかりました。受動喫煙も能動喫煙と同じように、歯牙喪失のリスクを高めるのかもしれない。

出典：Tanaka K, Miyake Y, Sasaki S, Ohya Y, Miyamoto S, Matsunaga I, Yoshida T, Hirota Y, Oda H; Osaka Maternal and Child Health Study Group. Active and passive smoking and tooth loss in Japanese women: baseline data from the osaka maternal and child health study. *Ann Epidemiol.* 2005; 15: 358-364.

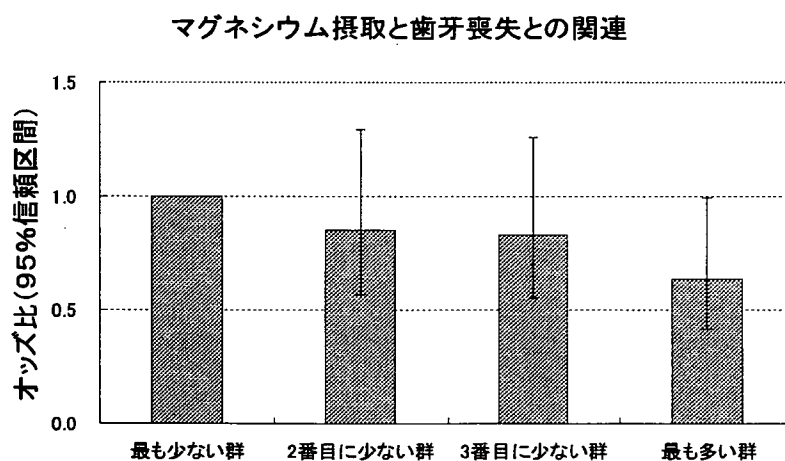


## ベースラインデータの結果—その9— ミネラル摂取と歯牙喪失との関連

背景：ミネラル摂取と歯牙喪失との関連に関する疫学研究はとても少なく、咀嚼能力が減弱した高齢者を対象とした研究がそのほとんどを占めています。将来の歯牙喪失を予防する観点から、若い成人における栄養摂取と口腔疾患との関連に関するエビデンスが必要とされています。

方法：大阪母子保健研究のベースライン調査に参加した 1002 名の妊婦さんを対象としました。今までに 1 本以上永久歯を抜歯したことがある場合を「歯牙喪失あり」と定義しました。栄養摂取は、食事歴法質問調査票を使用しました。年齢、ベースライン調査時妊娠週、子数、能動喫煙状況、家庭内及び職場での受動喫煙状況、家計の年収、教育歴、過去 1 ヶ月の食事変容、回答時の季節及び BMI を交絡因子として補正しました。

結果：1002 名の妊婦さんを摂取量によって 4 等分すると、最も多くマグネシウムを摂っている群は、最も少ない群に比較して、歯牙喪失ありの人の割合が有意に少なくなりました。カルシウム、リン、鉄、亜鉛及び銅といった他のミネラル摂取と歯牙喪失との間には、有意な関連は認めませんでした。



結論：今回、日本で初めて、若い成人におけるミネラル摂取と歯牙喪失との関連を解析しました。マグネシウムの摂取は、歯牙喪失に予防的であるのかもしれない。

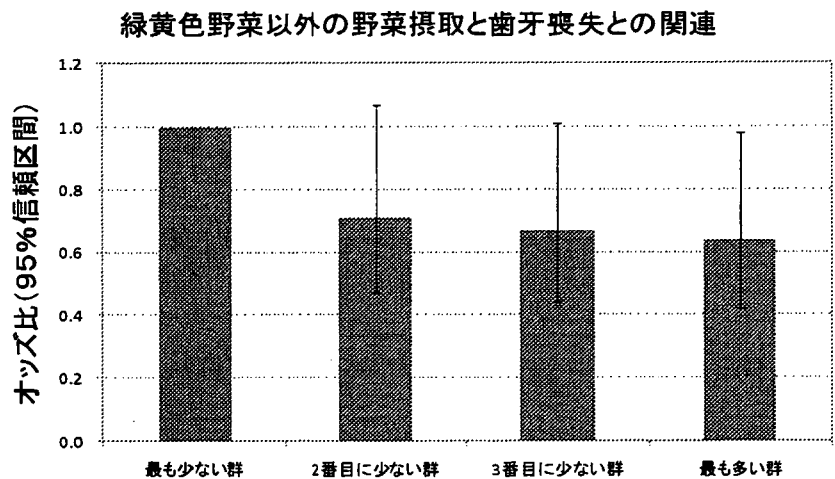
出典：Tanaka K, Miyake Y, Sasaki S, Ohya Y, Miyamoto S, Matsunaga I, Yoshida T, Hirota Y, Oda H; Osaka Maternal and Child Health Study Group. Magnesium intake is inversely associated with the prevalence of tooth loss in Japanese pregnant women: the Osaka Maternal and Child Health Study. *Magnes Res.* 2006; 19: 268-275.

## ベースラインデータの結果—その10— 野菜摂取と歯牙喪失との関連

背景：栄養摂取と歯牙喪失との関連に関する疫学研究はとても少ない状況です。特に、若い成人を対象とした研究はほとんどありません。今回、野菜、果物、穀類の摂取と歯牙喪失との関連について調べました。

方法：大阪母子保健研究のベースライン調査に参加した1002名の妊婦さんを対象としました。今までに1本以上永久歯を抜歯したことがある場合を「歯牙喪失あり」と定義しました。栄養摂取は、食事歴法質問調査票を使用しました。年齢、ベースライン調査時妊娠週、子数、能動喫煙状況、家庭内及び職場での受動喫煙状況、家計の年収、教育歴、過去1ヶ月の食事変容、回答時の季節及びBMIを交絡因子として補正しました。

結果：1002名の妊婦さんを摂取量によって4等分すると、緑黄色以外の野菜（その他の野菜）を最も多く摂っている群は、最も少ない群に比較して、歯牙喪失ありの人の割合が有意に少なくなっていました。また、不溶性食物繊維の摂取と歯牙喪失との間には負の量—反応関係の傾向を認めました。緑黄色野菜、果物、穀類、水溶性食物繊維、 $\beta$ カロテンの摂取と歯牙喪失との間には、有意な関連は認めませんでした。



結論：若い成人において、緑黄色以外の野菜や不溶性の食物繊維の摂取は、歯牙喪失に予防的であるのかもしれませんが。

出典：Tanaka K, Miyake Y, Sasaki S, Ohya Y, Miyamoto S, Matsunaga I, Yoshida T, Hirota Y, Oda H and the Osaka Maternal and Child Health Study Group. Relationship between intake of vegetables, fruit, and grains and the prevalence of tooth loss in Japanese women. J Nutr Sci Vitaminol. 2007; 53: 522-528.

## 4ヶ月時追跡データの結果—その1— 家庭内環境要因と乳児アトピー性皮膚炎疑い発症との関連

背景：ほとんどのアトピー性皮膚炎は5歳までに発症することから、妊娠中または出産直後の環境要因がアトピー性皮膚炎発症に影響している可能性が指摘されています。

方法：大阪母子保健研究のベースライン調査と第1回追跡調査に参加した865組の母子を対象としました。医師からアトピー性皮膚炎と診断されたか疑いがあるといわれた、もしくは局所ステロイド治療を受けた場合、アトピー性皮膚炎疑い有りとして定義しました。解析では、母親の年齢、妊娠週、年収、両親の教育歴、両親のアレルギー既往、乳児の追跡調査時月齢、年上の兄弟数、性別、出生時体重を補正しました。

結果：865人の乳児のうち、76名がアトピー性皮膚炎疑い有りでした。

環境要因	オッズ比(95% CI)	妊娠中の寝具ダニ抗原量が(－)の群に比較して、(++)の群では、生まれた子供のアトピー性皮膚炎疑い発症のリスクを3.7倍高めました。妊娠中の台所のカビは1.9倍リスクを高めました。一方、妊娠中、リビングルームや寝室の掃除を週3回以上していた場合、週3回未満に比較して、生まれた子供のアトピー性皮膚炎疑いのリスクを約半分下げました。
妊娠中		
ダニ抗原(++)	3.68 (1.68-7.79)	
週3回以上掃除	0.50 (0.29-0.84)	
台所カビ	1.86 (1.08-3.15)	
生後		
毎日入浴、シャワー	0.37 (0.17-0.86)	

生後、少なくとも1日1回以上入浴またはシャワーを浴びた子供は、そうでない子供と比較して、60%以上アトピー性皮膚炎疑い発症のリスクが下がりました。妊娠中の喫煙、カーペット使用、暖房器具、ガス調理器、生後の受動喫煙、子供がよくいる部屋の掃除やカーペットの使用とは、関連がありませんでした。

結論：妊娠中のダニ抗原曝露、台所カビが生まれた子供のアトピー性皮膚炎のリスクを高め、妊娠中の頻回掃除と生後の入浴、シャワーが予防的であるのかもしれない。

出典：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.* 2007; 18: 425-432.

## 4ヶ月時追跡データの結果—その2— 魚介類、脂肪酸摂取と産後うつ病発症との関連

背景：魚介類摂取がうつ病に予防的であるという仮説があります。前向きコホート研究で魚介類摂取と産後うつ病の関連を報告した論文はありません。

方法：大阪母子保健研究のベースライン調査と第1回追跡調査に参加した865名を対象としました。エディンバラ産後うつ病評価尺度により、30点中9点以上を産後うつ病有りと定義しました。年齢、妊娠週、子数、喫煙、家族構成、年収、教育歴、過去1ヶ月の食事変容、ベースライン時の季節、BMI、追跡調査時期、妊娠中の医学的異常、子供の性別及び出生時体重を交絡因子として補正しました。

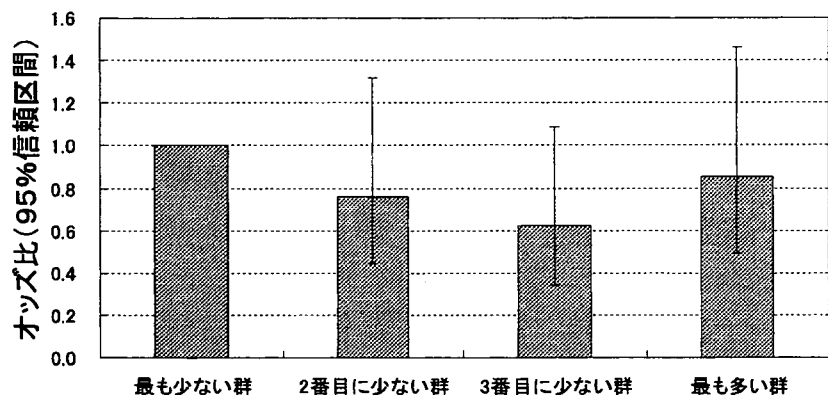
結果：865名中、121名が産後うつ病有りと判定されました。妊娠中の摂取量によって4等分すると、n-3系不飽和脂肪酸、特にドコサヘキサエン酸摂取の最も少ない群に

比較して、3番目に少ない群で40%産後うつ病のリスクが低下しましたが、統計学的に有意ではありませんでした。最も摂取の多い群では、オッズ比が0.85であり、全体としては、逆のJ字型の関連を認めました。

魚介類摂取、n-6系

不飽和脂肪酸摂取、n-3/n-6比は産後うつ病と関連を認めませんでした。

妊娠中ドコサヘキサエン酸摂取と産後うつ病との関連



結論：魚介類摂取、魚介類由来不飽和脂肪酸摂取が産後うつ病発症に予防的であるというエビデンスを得ることはできませんでした。

出典：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.