

琉球小児健康調査の結果概要

平成20年1月3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)

琉球小児健康調査の背景、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、アレルギー疾患の有症状況と関連する環境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。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と関連する環境要因のエビデンスを蓄積することを第一の目的とした横断研究として、琉球小児健康調査を実施しました。アレルギー疾患以外に、むし歯やうつ病と関連する要因も評価しています。

C. 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教育委員会の協力のもと、那覇市及び名護市の全公立小中学生 38,212 名を対象候補者として、健康調査を実施しました。本研究用に開発した生活習慣と生活環境、既往歴等に関する質問調査票及び簡易版自記式食事歴法質問調査票を用いました。これらの質問調査票を各学校の担任教諭を通じて対象候補者に配布し、概ね 2 週間の期限で、担任教諭を通じて回収を行いました。現地の調査スタッフが各学校において質問調査票のチェックを行い、記入漏れ等があった場合は、再度、担任教諭を通じて質問調査票の再配布と再回収を行いました。計 28,885 名より質問調査票を回収しました。生活習慣等に関する質問調査票の調査項目は、家族構成、生活習慣、生活環境、既往歴、家族歴及び ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) 等でした。ISAAC の疫学診断基準に則り、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を評価しました。

那覇市および名護市の個人情報保護審査会の承認を得て、那覇市と名護市教育委員会より、平成 16 年度の学校歯科健診の情報を得ました。また、那覇市教育委員会より平成 16 年度において小学 3, 4, 5 年生と中学 1 年生の小(中)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ました。さらに、那覇市教育委員会より平成 16 年度の視力に関する学校健診データも得ました。

D. 研究結果の報告と結果解釈の注意点

平成20年1月3日現在、6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、3編の論文が受理されています。

琉球小児健康調査で得られたデータを用いた疫学研究は、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。従って、横断研究は、曝露要因と結果因子の前後関係のはっきりした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。

琉球小児健康調査の研究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、私たちが実施しております二世世代継続前向きコホート研究であります「九州・沖縄母子保健研究」や「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、琉球小児健康調査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。

琉球小児健康調査の研究組織

研究代表者：

三宅吉博（福岡大学医学部公衆衛生学准教授）

調査執行責任者：

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准教授）

研究分担者：

田中景子（福岡大学医学部公衆衛生学助教）

佐々木敏（東京大学大学院医学系研究科公共健康医学専攻疫学保健学講座社会予防疫学分野教授）

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）

（上記役職は平成19年度によります）

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17～19年度）

主任研究者：三宅吉博（福岡大学医学部公衆衛生学准教授）

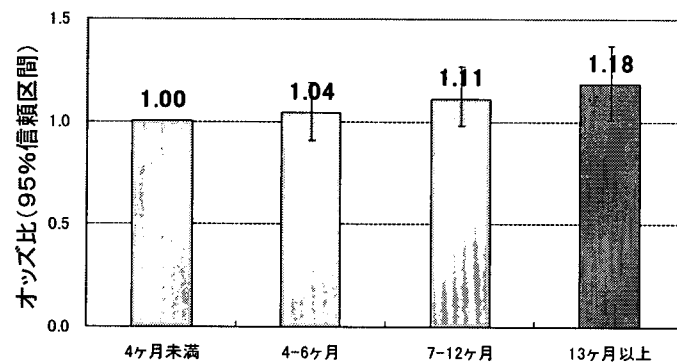
の補助により統計解析、論文執筆をしています。

母乳摂取とアレルギー疾患有症率との関連

背景：母乳摂取が小児アレルギー疾患に予防的であるのかどうか未だわかりません。前向きコホート研究のメタ・アナリシスでは予防的な結果が得られていますが、日本の過去の横断研究では、母乳摂取と喘息、アトピー性皮膚炎との間に正の関連が報告されています。

方法：琉球小児健康調査の参加者のうち、解析に用いた要因のデータ欠損のない24,077名を対象としました。ISAACの定義に従い、過去1年に喘鳴、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻結膜炎の症状のある場合、各アレルギー疾患有りとしてしました。年齢、性別、兄弟数、家庭内喫煙、両親の喘息、アトピー性皮膚炎またはアレルギー性鼻炎の既往歴、両親の教育歴を交絡因子として補正しました。

母乳摂取期間とアトピー性皮膚炎との関連



結果：人工乳の摂取状況に関わらず母乳摂取期間を4ヶ月未満、4-6ヶ月、7-12ヶ月及び13ヶ月以上の4群に分けて解析をしたところ、4ヶ月未満を基準として13ヶ月以上におけるアトピー性皮膚炎のオッズ比

は1.18と統計学的に有意となりました。その正の関連は両親ともアレルギーの既往のない群でより強くなりました。母乳摂取期間と喘鳴及びアレルギー性鼻結膜炎との間に関連はありませんでした。生後4ヶ月未満の栄養状況を人工乳のみ、人工乳と母乳の混合乳及び母乳のみの3群に分けて解析したところ、人工乳のみを基準として、混合乳、母乳のみにおけるアトピー性皮膚炎のオッズ比はそれぞれ1.08と1.19でしたが統計学的に有意ではありませんでした。ただし、オッズ比が高くなる傾向性のP値は統計学的に有意でした。人工乳摂取開始時期と各アレルギー疾患有症率との間に関連はありませんでした。

結論：長期母乳摂取とアトピー性皮膚炎との間に正の関連があるのかもしれませんが、アトピー故に母乳を与え続けた可能性もあり、さらなる調査が必要です。

出典：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.* 2007; 18: 433-440.

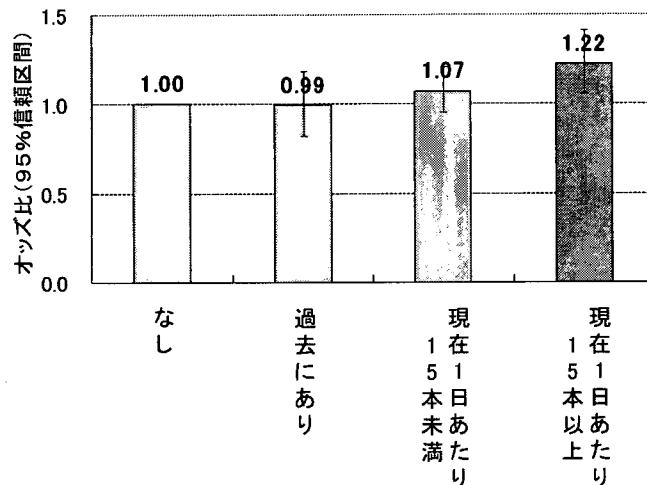
受動喫煙とアレルギー疾患との関連

背景：受動喫煙が小児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。日本の過去 2 編の横断研究の結果では、その一つで受動喫煙とアレルギー性鼻炎との正の関連が報告されていますが、もう一つの研究では家庭内喫煙とアレルギー疾患との間に関連はありませんでした。

方法：琉球小児健康調査の参加者のうち、解析に用いた要因のデータ欠損のない 23,044 名を対象としました。ISAAC の定義に従い、過去 1 年に喘鳴、喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻結膜炎の症状のある場合、各アレルギー疾患有りとししました。年齢、性別、居住市、兄弟数、両親の喘息、アトピー性皮膚炎またはアレルギー性鼻炎の既往歴、両親の教育歴を交絡因子として補正しました。

家庭内の受動喫煙と喘息有症率との関連

結果：家庭内喫煙のない群を基準として、現在 1 日 15 本以上の家庭内喫煙のある群の喘鳴及び喘息のオッズ比はそれぞれ 1.17 と 1.22 で、統計学的に有意でありました。受動喫煙の蓄積曝露量を評価するため、家庭内喫煙のパック年を算出したところ、家庭内非喫煙に比較して、7 パック年以上では、喘鳴及び喘息



の有症率は有意に高まり、その傾向性 *P* 値も統計学的に有意でありました。年齢階層別の解析では、11 歳以上の群よりも 10 歳以下の群でより強い正の関連が認められました。両親のアレルギー既往別の解析では、どちらかの両親にアレルギー既往のある群でより強い正の関連が認められました。受動喫煙とアトピー性皮膚炎またはアレルギー性鼻結膜炎との間に関連はありませんでした。

結論：あるレベル以上の受動喫煙が子供の喘鳴と喘息の高い有症率と関連があるのかもしれませんが。

出典：Tanaka K, Miyake Y, Arakawa M, Sasaki S, Ohya Y. Prevalence of asthma and wheeze in relation to passive smoking in Japanese children. *Ann Epidemiol.* 2007; 17: 1004-1010.

ツベルクリン反応とアレルギー疾患との関連

背景：BCG ワクチン接種やツベルクリン陽性反応がアレルギーに予防的であるのかどうかの議論が続いています。

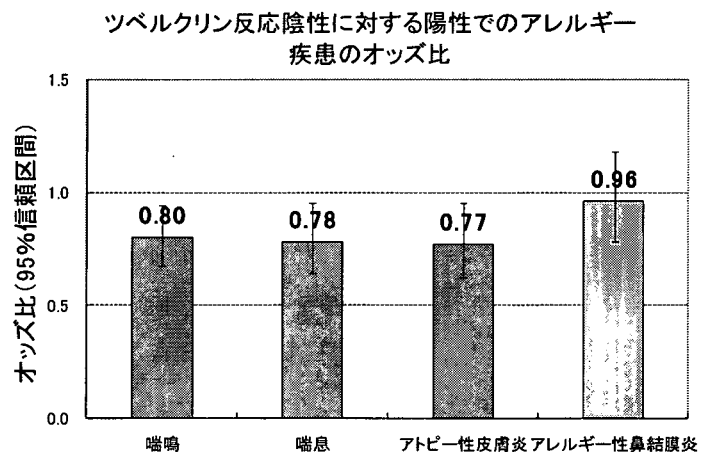
方法：那覇市の小学 3～5 年生で琉球小児健康調査に参加した子供のうち、学校健診の BCG とツベルクリンのデータがあり、解析に用いた要因のデータ欠損のない 5,717 名を対象としました。ISAAC の定義に従い、過去 1 年に喘鳴、喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻結膜炎の症状のある場合、各アレルギー疾患有りとしてしました。年齢、学年、兄弟数、両親の喘息、アトピー性皮膚炎またはアレルギー性鼻炎の既往歴、両親の教育歴を交絡因子として補正しました。ツベルクリン反応で硬結の直径が 10mm 以上の時、陽性と定義しました。

結果：5,717 名のうち、幼少時に BCG ワクチンの接種を受けていない子供は 150 名いました。ワクチン非摂取群に比較して、ワクチン接種群の喘鳴、喘息、アトピー性皮膚炎及びアレルギー性鼻結膜炎のオッズ比は、それぞれ 0.75、0.68、0.64、0.93 でしたが、いずれも統計学的に有意ではありませんでした。

5,567 名のワクチン接種群で、小学校就学時にツベルクリン陽性の子供は 2,710 名いました。ツベルクリン陰性の子供を基準として、陽性の喘鳴、喘息及びアトピー性皮膚炎のオッズ比は、それぞれ 0.80、0.78、0.77 と統計学的に有意に負の関連を認めました。両親のアレルギー既往別の解析では、両親ともアレルギー既往のない群でより強い負の関連が認められました。ツベルクリン反応とアレルギー性鼻結膜炎との間に関連はありませんでした。

結論：ツベルクリン陽性反応は喘鳴、喘息及びアトピー性皮膚炎の低い有症率と関連があるのかもしれませんが。

出典：Miyake Y, Arakawa M, Tanaka K, Sasaki S, Ohya Y. Tuberculin reactivity and allergic disorders in schoolchildren, Okinawa, Japan. Clin Exp Allergy. 2008; 38: 486-492.



本研究班疫学データに基づいた衛生仮説の検証

分担研究者 三宅 吉博 福岡大学医学部公衆衛生学准教授

研究要旨

衛生仮説によると兄弟の少ない家庭では、感染機会が減少し、Th2 優位が持続することから小児期でのアレルギー疾患を発症しやすくなるのかもしれない。別に、兄弟数とアレルギーの負の関連を説明するため、胎内プログラミング仮説が提唱されている。子供を産むごとに母体の抗原に対する免疫寛容が増強し、その母体の免疫状況が胎児に影響するのかもしれない。これまで本研究班で蓄積したデータを横断的に観察し、衛生仮説と胎内プログラミング仮説に関連した解析を行い、衛生仮説の検証を行う。琉球小児健康調査では、総兄弟数が多いほど有意に ISAAC による喘鳴、喘息、アトピー性皮膚炎及びアレルギー性鼻結膜炎の有症率が低かった。ツベルクリン反応陰性児に比較して、陽性児では有意に喘鳴、喘息及びアトピー性皮膚炎の有症率が低かった。福岡・吹田・川越小児健康調査では、喘鳴のみ総兄弟数と有意な負の関連を認めた。一方、福岡市 3 歳児健康調査では、総兄弟数と喘鳴及び喘息有症率との間に有意な正の関連を認めた。また、研究対象者全体の 3%以上が生後 1 年未満に罹患した感染症との関連を調べたが、関連なしか正の関連が認められ、統計学的に有意な負の関連は一切認められなかった。大阪母子保健研究の妊婦を対象としたベースラインデータでは、統計学的に有意ではなかったが、子数の増加とともに母体の総 IgE 値の低下が認められた。1 歳半時の追跡データでは、年上兄弟数と喘鳴、喘息アトピー性皮膚炎のリスクとの間に特に関連を認めなかった。本研究班のこれまで得たデータの解析では、衛生仮説を全面的に支持することはできない。今後は胎内プログラミング仮説の検証も十分に視野に入れ、遺伝要因との交互作用も含めた疫学研究が必要である。

A. 研究目的

1989 年、Strachan は兄弟数が多いほど 11 歳時及び 23 歳時のアレルギー性鼻炎の有症率が低いことを報告し、この知見を説明する目的で衛生仮説を提唱した。以後、多くの疫学研究により兄弟数とアレルギー疾患との負の関連が報告された。衛生仮説によると兄弟の少ない家庭では、感染機会が減少し、小児期でのアレルギー疾患を発症しやすくなるのかもしれない。そのメカニズムとして、Th2 優位が持続することが考えられる。感染やワクチン接種が Th1 と Th2 のバランスに影響しているのかもしれない。1997 年、白川らにより、ツベルクリン陽性と喘息、鼻炎、アトピー性皮膚炎の低い有症率、血清 IgE 値と Th2 系サイトカイン低値及び Th1 系サイトカインの IFN- γ との関連が報告され、衛生仮説を支持する論文として注目された。しかしながら、その後の研究の多くは BCG 接種やツベルク

リン陽性とアレルギー疾患との予防的な関連を確認することができなかった。さらには、これまでの疫学研究では幼少時の感染既往とアレルギー疾患との関連については、一致した結果は得られていない。

別に、兄弟数とアレルギーの負の関連を説明するため、胎内プログラミング仮説が提唱されている。子供を産むごとに母体の抗原に対する免疫寛容が増強し、その母体の免疫状況が胎児に影響するのかもしれない。加えて、ある一定の範囲で、胎内プログラミング仮説はホルモンや有機化学物質などの内分泌攪乱化学物質の影響により説明できるのかもしれない。

これまで本研究班で蓄積したデータを横断的に観察し、衛生仮説と胎内プログラミング仮説に関連した解析を行い、衛生仮説の検証を行う。

B. 研究方法

1) 琉球小児健康調査

琉球小児健康調査のデータを用いて、兄弟数と各アレルギー疾患有症率との関連を調べた。年齢、性別、出生時母親年齢、母乳摂取期間、居住市、家庭内喫煙、両親のアレルギー疾患既往、両親の教育歴を補正した。兄弟数との関連では、欠損データのない22,750名（参加率：59.5%）を解析対象とした。ツベルクリン反応との関連については、那覇市の小学3～5年生の5717名（参加率：53.0%）を解析対象とした。ISAACでアレルギー疾患を定義した。

2) 福岡・吹田・川越小児健康調査

福岡・吹田・川越小児健康調査のデータを用いて、兄弟数と各アレルギー疾患有症率との関連を調べた。欠損データのない16,431名（参加率：20.2%）を解析対象とした。補正要因は考慮しなかった。

3) 福岡市3歳児健康調査

福岡市3歳児健康調査の2109名のデータを用いて、兄弟数と各アレルギー疾患有症率との関連を調べた。さらに、研究対象者全体の3%以上が生後1年未満に罹患した感染症との関連を調べた。

4) 大阪母子保健研究

ベースラインデータを用いて、妊婦における子数と血清総IgE値との関連を共分散分析で解析を行った。また、子供において、兄弟数と1歳半時のアレルギー発症との関連を調べた。

C. 結果

1) 琉球小児健康調査

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11.0%、7.8%、7.1%、7.9%であった。

表1に兄弟数と各アレルギー疾患有症率との関連を示す。全てのアレルギー疾患で総兄弟数が多いほど、補正オッズ比が低下し、トレンド*P*値はどれも統計学的に有意であった。年上兄弟数との関連については、アトピー性皮膚炎とアレルギー性鼻結膜炎のみ統計学的に有意な負の関連を認めた。年下兄弟数については、アトピー性皮膚炎のみ統計学的に有

意な負の関連を認めた。

表2にツベルクリン反応と各アレルギー疾患有症率との関連を示す。ツベルクリン反応陰性児に比較して、陽性児では有意に喘鳴、喘息及びアトピー性皮膚炎の有症率が低かった。ツベルクリン反応とアレルギー性鼻結膜炎との間に関連は認めなかった。

2) 福岡・吹田・川越小児健康調査

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10.9%、8.2%、15.0%、21.2%であった。

表3に兄弟数と各アレルギー疾患有症率との関連を示す。総兄弟なし群に比較して、総兄弟2人以上の群は有意に低い喘鳴有症率と関連した。トレンド*P*値も有意であった。総兄弟数とアレルギー性鼻結膜炎との間に有意な負の量-反応関係を認めたが、総兄弟数2人以上の粗オッズ比は有意ではなかった。年上兄弟数との関連では、アレルギー性鼻結膜炎のみ有意な負の関連を認めた。年下兄弟数については、アトピー性皮膚炎のみ有意な負の関連を認めた。

3) 福岡市3歳児健康調査

ISAACによる喘鳴、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22.0%、9.1%、17.2%、2.8%であった。医師診断による喘息とアトピー性皮膚炎の有症率はそれぞれ7.8%、8.7%であった。

表4に兄弟数とISAACによる各アレルギー疾患有症率との関連を示す。総兄弟数が多いほど、喘鳴と喘息の有症率は高まり、兄弟無し群に比較して総兄弟2人以上の性別補正オッズ比はそれぞれ1.43、1.75であり、統計学的に有意であった。トレンド*P*値も有意であった。総兄弟数とアトピー性皮膚炎及びアレルギー性鼻結膜炎との間に関連を認めなかった。年上兄弟数と喘息の有症率との間に有意な正の関連が認められた。年上兄弟数は喘鳴、アトピー性皮膚炎及びアレルギー性鼻結膜炎と関連がなかった。

表5に医師診断による喘息、アトピー性皮膚炎有症率との関連を示す。総兄弟数、年上兄弟数とも喘息のみ有意な正の関連を認めた。

表6及び表7に1年未満に罹患した感染症とISAAC及び医師診断による各アレルギー疾患有症率との関連を示す。水痘、溶連菌感

感染症、突発性発疹はいずれのアレルギー疾患とも関連がなかった。中耳炎は ISAAC によるアトピー性皮膚炎及びアレルギー性鼻結膜炎と有意な正の関連を認めた。下痢症は医師診断によるアトピー性皮膚炎と有意な正の関連を認めた。風邪は ISAAC による喘鳴及び医師診断による喘息と有意な正の関連を認めた。インフルエンザは ISAAC による喘鳴と有意な正の関連を認めた。今回検討した 7 つの感染症のいずれの既往のない群に比較して、少なくとも一つ既往のある群の性別補正オッズ比は全ての結果因子で統計学的に有意ではなかった。また、統計学的に有意な負の関連は一切認められなかった。

4) 大阪母子保健研究

ベースラインデータを活用した共分散分析では、子供のいない妊婦の平均総 IgE 値は 72.7 IU/ml (95%信頼区間: 63.0-83.9)、子供 1 人の妊婦では 64.3 IU/ml (54.9-75.2)、子供 2 人以上の妊婦では、59.7 IU/ml (44.4-80.4) となった。しかしながら、この傾向性 *P* 値は 0.17 と統計学的に有意ではなかった。

1 歳半時の ISAAC による喘鳴、アトピー性皮膚炎の累積発症率は 22.1%、18.6%であった。医師診断による喘息、アトピー性皮膚炎の累積罹患率は 4.3%、9.0%であった。アレルギー発症との関連については、年上兄弟なしに比較して年上兄弟 1 人は ISAAC による喘鳴のリスクを有意に高めたが、年上兄弟 2 人とは関連がなかった (表 8)。年上兄弟は医師診断による喘息と ISAAC 及び医師診断によるアトピー性皮膚炎のリスクと特に関連を認めなかった。

D. 考察

今回の結果から衛生仮説を全面的に支持することは難しいと思われる。BCG によるツベルクリン陽性など衛生仮説の一部は意義があるのかもしれない。統計学的に有意ではなかったが、子数の増加とともに母体の総 IgE 値の低下が認められた。この結果から出産回数ごとに母体の抗原に対する免疫寛容が高まり、その母体の免疫状況が胎児に影響するのかもしれないという胎内プログラミング仮説を否定することはできない。

一方、沖縄や福岡・吹田・川越の小中学生では兄弟数とアレルギーの負の関連が認めら

れたが、幼児を対象とした調査では、むしろ兄弟数とアレルギーとの間に正の関連が認められた。日本では、アレルギー疾患に対する予防的な sibling effect が全ての年齢層において存在するののかという疑問が生じた。

現在実施中の「九州・沖縄母子保健研究」における母乳中の有機塩素化合物とアレルギー発症との関連は胎内プログラミング仮説の一つのエビデンスを供する。

E. 結論

本研究班のこれまで得たデータの解析では、衛生仮説を全面的に支持することはできない。今後は胎内プログラミング仮説の検証も十分に視野に入れ、胎児期の曝露要因とアレルギー発症との関連に関する多くのエビデンスを蓄積すべきである。さらに、遺伝要因との相互作用も含めた疫学研究が必要である。

F. 研究発表

1) 論文発表

1. Miyake Y, Arakawa M, Tanaka K, Sasaki S, Ohya Y. Tuberculin reactivity and allergic disorders in schoolchildren, Okinawa, Japan. *Clin Exp Allergy*. 2008; 38: 486-492.

2) 学会発表

1. 大藤さとこ、三宅吉博、荒川雅志、田中景子、佐々木敏、大矢幸弘. 家族要因とアレルギー性疾患との関連: 沖縄小児健康調査 Ryukyus Child Health Study. 第 56 回日本アレルギー学会秋季学術大会 (2006)
2. 三宅吉博、荒川雅志、田中景子、大矢幸弘、佐々木敏. ツベルクリン反応とアレルギー疾患との関連: 琉球小児健康調査. 第 19 回日本アレルギー学会春季臨床大会 (2007)

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. 兄弟数とアレルギー疾患有症率 (ISAAC) との関連、琉球小児健康調査 (n = 22,750)

	補正オッズ比 (95%信頼区間) *			
	喘鳴	喘息	アトピー性皮膚炎	アレルギー性鼻結膜炎
総兄弟数				
0	1.00	1.00	1.00	1.00
1	0.91 (0.78-1.07)	0.89 (0.74-1.07)	0.78 (0.66-0.94)	1.02 (0.85-1.23)
2	0.88 (0.75-1.03)	0.84 (0.70-1.01)	0.70 (0.58-0.84)	0.88 (0.73-1.06)
3+	0.84 (0.71-1.00)	0.77 (0.63-0.95)	0.60 (0.49-0.74)	0.77 (0.63-0.95)
トレンドP値	0.048	0.009	< 0.0001	0.0001
年上兄弟数				
0	1.00	1.00	1.00	1.00
1	1.06 (0.95-1.17)	1.02 (0.91-1.15)	0.97 (0.86-1.10)	0.92 (0.82-1.03)
2+	0.92 (0.82-1.04)	0.89 (0.77-1.02)	0.82 (0.71-0.96)	0.71 (0.62-0.82)
トレンドP値	0.34	0.16	0.02	< 0.0001
年下兄弟数				
0	1.00	1.00	1.00	1.00
1	0.95 (0.86-1.06)	0.94 (0.83-1.05)	0.92 (0.81-1.04)	1.20 (1.07-1.35)
2+	0.97 (0.86-1.10)	0.95 (0.82-1.09)	0.80 (0.68-0.93)	1.03 (0.89-1.19)
トレンドP値	0.58	0.39	0.004	0.35

*性、年齢、出生時母親年齢、母乳摂取期間、居住市、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2. ツベルクリン反応とアレルギー疾患有症率 (ISAAC) との関連、琉球小児健康調査 (n = 5,717)

	ツベルクリン反応	
	陰性 (硬結 <10 mm)	陽性 (硬結 ≥ 10 mm)
喘鳴		
補正オッズ比 (95%信頼区間) *	1.00	0.80 (0.67-0.94)
喘息		
補正オッズ比 (95%信頼区間) *	1.00	0.78 (0.64-0.95)
アトピー性皮膚炎		
補正オッズ比 (95%信頼区間) *	1.00	0.77 (0.62-0.95)
アレルギー性鼻結膜炎		
補正オッズ比 (95%信頼区間) *	1.00	0.96 (0.78-1.18)

*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. 兄弟数とアレルギー疾患有症率 (ISAAC) との関連、福岡・吹田・川越小児健康調査 (n = 16,431)

	粗オッズ比 (95%信頼区間)			
	喘鳴	喘息	アトピー性皮膚炎	アレルギー性鼻結膜炎
総兄弟数				
0	1.00	1.00	1.00	1.00
1	0.86 (0.75-0.99)	0.87 (0.74-1.03)	0.98 (0.86-1.11)	1.07 (0.95-1.20)
2+	0.84 (0.72-0.98)	0.84 (0.70-1.01)	0.90 (0.79-1.04)	0.92 (0.82-1.05)
トレンドP値	0.04	0.08	0.10	0.04
年上兄弟数				
0	1.00	1.00	1.00	1.00
1	0.97 (0.87-1.08)	0.99 (0.88-1.11)	1.17 (1.07-1.28)	0.87 (0.80-0.94)
2+	0.92 (0.78-1.08)	0.89 (0.73-1.07)	1.05 (0.91-1.21)	0.76 (0.66-0.86)
トレンドP値	0.29	0.31	0.04	< 0.0001
年下兄弟数				
0	1.00	1.00	1.00	1.00
1	0.96 (0.87-1.07)	0.98 (0.87-1.10)	0.92 (0.84-1.002)	1.15 (1.07-1.25)
2+	0.97 (0.82-1.15)	0.97 (0.80-1.17)	0.75 (0.64-0.87)	1.11 (0.98-1.26)
トレンドP値	0.57	0.68	0.0002	0.004

表4. 兄弟数とアレルギー疾患有症率 (ISAAC) との関連、福岡市3歳児健康調査 (n = 2,105)

	性別補正オッズ比 (95%信頼区間)			
	喘鳴	喘息	アトピー性皮膚炎	アレルギー性鼻結膜炎
総兄弟数				
0	1.00	1.00	1.00	1.00
1	1.21 (0.95-1.53)	1.29 (0.91-1.85)	1.14 (0.88-1.47)	1.31 (0.73-2.44)
2+	1.43 (1.03-1.97)	1.75 (1.11-2.74)	1.05 (0.73-1.51)	0.95 (0.36-2.26)
トレンドP値	0.02	0.02	0.60	0.84
年上兄弟数				
0	1.00	1.00	1.00	1.00
1	1.27 (1.02-1.59)	1.34 (0.97-1.85)	1.18 (0.92-1.50)	0.97 (0.55-1.69)
2+	1.21 (0.83-1.72)	1.74 (1.07-2.74)	1.18 (0.78-1.72)	0.90 (0.31-2.14)
トレンドP値	0.06	0.01	0.21	0.83

表5. 兄弟数とアレルギー疾患有症率（医師診断）との関連、福岡市3歳児健康調査（n=2,105）

	性別補正オッズ比（95%信頼区間）	
	喘息	アトピー性皮膚炎
総兄弟数		
0	1.00	1.00
1	1.39 (0.95-2.06)	0.75 (0.54-1.05)
2+	1.92 (1.18-3.10)	0.86 (0.53-1.36)
トレンドP値	0.008	0.28
年上兄弟数		
0	1.00	1.00
1	1.32 (0.93-1.88)	0.78 (0.55-1.10)
2+	2.43 (1.51-3.81)	1.19 (0.71-1.91)
トレンドP値	0.0004	0.82

表6. 1歳未満感染既往とアレルギー疾患有症率（ISAAC）との関連、福岡市3歳児健康調査（n=2,107）

	性別補正オッズ比（95%信頼区間）			
	喘鳴	喘息	アトピー性皮膚炎	アレルギー性鼻結膜炎
水痘	1.09 (0.69-1.67)	1.02 (0.51-1.85)	1.22 (0.75-1.91)	1.21 (0.36-3.01)
中耳炎	1.36 (0.89-2.04)	0.97 (0.49-1.76)	1.75 (1.13-2.63)	3.51 (1.64-6.83)
下痢症	1.62 (0.95-2.68)	1.89 (0.92-3.52)	1.31 (0.71-2.29)	1.59 (0.38-4.46)
溶連菌感染症	1.49 (0.94-2.30)	1.54 (0.81-2.72)	1.39 (0.84-2.23)	1.09 (0.26-3.03)
突発性発疹	1.06 (0.84-1.33)	0.84 (0.59-1.18)	1.06 (0.82-1.35)	1.34 (0.76-2.28)
風邪	1.29 (1.04-1.61)	1.31 (0.96-1.80)	1.07 (0.85-1.35)	0.82 (0.49-1.40)
インフルエンザ	1.89 (1.11-3.13)	1.57 (0.72-3.07)	1.40 (0.75-2.45)	1.07 (0.17-3.55)
いずれか感染症	1.22 (0.99-1.51)	1.00 (0.74-1.35)	1.22 (0.97-1.53)	1.40 (0.83-2.36)

表7. 1歳未満感染既往とアレルギー疾患有症率（医師診断）との関連、福岡市3歳児健康調査（n=2,107）

	性別補正オッズ比（95%信頼区間）	
	喘息	アトピー性皮膚炎
水痘	1.21 (0.60-2.21)	0.54 (0.21-1.13)
中耳炎	1.28 (0.65-2.28)	1.12 (0.57-1.99)
下痢症	1.08 (0.41-2.34)	2.19 (1.10-4.02)
溶連菌感染症	1.33 (0.64-2.49)	1.75 (0.94-3.06)
突発性発疹	0.89 (0.61-1.27)	0.83 (0.58-1.17)
風邪	1.53 (1.09-2.17)	1.04 (0.76-1.42)
インフルエンザ	1.61 (0.70-3.25)	1.86 (0.88-3.55)
いずれか感染症	1.06 (0.77-1.46)	1.09 (0.80-1.48)

表8. 年上兄弟数とアレルギー疾患累積発症率との関連、大阪母子保健研究 (n = 763)

	性別補正オッズ比 (95%信頼区間)			
	喘鳴 (ISAAC)	喘息 (医師診断)	アトピー性皮膚炎 (ISAAC)	アトピー性皮膚炎 (医師診断)
年上兄弟数				
0	1.00	1.00	1.00	1.00
1	1.79 (1.25-2.58)	2.00 (0.93-4.46)	1.40 (0.95-2.07)	0.98 (0.59-1.64)
2+	1.46 (0.79-2.60)	2.36 (0.72-6.71)	1.51 (0.80-2.73)	0.38 (0.09-1.08)
トレンドP値	0.01	0.06	0.07	0.22

Ⅱ. 研究成果の刊行に 関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Miyake Y, Miyamoto S, Ohya Y, Sasaki S, Matsunaga I, Yoshida T, Hirota Y, Oda H, The Osaka Maternal and Child Health Study Group.	Association of active and passive smoking with allergic disorders in Japanese pregnant females: baseline data from the Osaka Maternal and Child Health Study.	Ann Allergy Asthma Immunol.	94 (6)	644-651.	2005
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.	115 (6)	1176-1183.	2005
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.	Active and passive smoking and tooth loss in Japanese women: baseline data from the Osaka Maternal and Child Health Study.	Ann Epidemiol.	15 (5)	358-364.	2005
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	16 (8)	614-621	2006
Miyake Y, Sasaki S, Yokoyama T, Tanaka K, Ohya Y, Fukushima W, Saito K, Ohfuji S, Kiyohara C, Hirota Y; 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	36 (12)	1727-1735	2006

Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Yokoyama T, Ohya Y, Fukushima W, Saito K, Ohfuji S, Kiyohara C, Hirota Y; Osaka Maternal and Child Health Study Group	Dietary folate and vitamins B ₁₂ , B ₆ , and B ₂ intake and the risk of postpartum depression in Japan: the Osaka Maternal and Child Health Study	J Affect Disord	96 (1-2)	133-138	2006
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	19 (4)	268-275	2006
Miyamoto S, Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Ohya Y, Matsunaga I, Yoshida T, Oda H, Ishiko O, Hirota Y; 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	11 (1)	103-109	2007
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.	26 (3)	279-287	2007
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.	18 (5)	425-432.	2007
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.	18 (5)	433-440.	2007

Tanaka K, Miyake Y, Arakawa M, Sasaki S, Ohya Y.	Prevalence of asthma and wheeze in relation to passive smoking in Japanese children.	Ann Epidemiol.	17 (12)	1004-1010.	2007
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.	53 (6)	522-528.	2007
Tanaka K, Miyake Y, Kiyohara C.	Environmental factors and allergic disorders.	Allergol Int.	56 (4)	363-396.	2007
Kiyohara C, Tanaka K, Miyake Y.	Genetic susceptibility to atopic dermatitis: a review.	Allergol Int.	57 (1)	39-56.	2008
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.	18 (1)	78-84.	2008
Miyake Y, Arakawa M, Tanaka K, Sasaki S, Ohya Y.	Tuberculin reactivity and allergic disorders in schoolchildren, Okinawa, Japan.	Clin Exp Allergy.	38 (3)	486-492.	2008

Murakami K, Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Yokoyama T, Ohya Y, Fukushima W, Kiyohara C, Hirota Y, The Osaka Maternal and Child Health Study Group.	Dietary glycemic index and load and the risk of postpartum depression in Japan: The Osaka Maternal and Child Health Study.	J Affect Disord.		in press.	
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.	
田中景子、三宅吉博.	アレルギー疾患の発症関連要因.	公衆衛生.	72 (3)	184-189	2008

Ⅲ. 研究成果の刊行物・別冊