

Fig. 2 The mean QoL scores of children with/without asthma. Closed column indicates children with asthma; and open column represents non-asthmatic children. The mean QoL score of asthmatic children ($n = 3,391$ for 6–7 years of age and $n = 1,438$ for 13–14 years of age) was significantly lower than that of non-asthmatics ($n = 17,789$ for 6–7 years of age and $n = 10,740$ for 13–14 years of age) in each age group. $*p < 0.05$.

ETHICS

The study protocol was approved by the ethics committee of the National Center for Child Health and Development.

RESULTS

Response rates to these questionnaires was 86% (22,645 children) in the 6–7-year-old group and 64% (12,879 children) in 13–14-year-old group. Prevalence of current asthma in the 6–7-year-old group was 16.1% (those with complications of allergic rhinoconjunctivitis (ARC) was 3.3%, those with atopic dermatitis (AD) was 2.8%, and those with both ARC and AD was 2.5%), that in the 13–14-year-old group was 11.7% (those with complication of ARC was 2.9%, those with AD was 1.9% and those with both ARC and AD was 1.4%). Comparing asthmatics with non-asthmatics in the same age, QoL of children with asthma was significantly impaired (Fig. 2: younger group: 96.7 vs. 98.6, $p < .001$, elder group: 78.2 vs. 83.0, $p < .001$). In addition, QoL of children was significantly impaired by severity (Fig. 3: severe asthmatics, moderate ones, mild ones and non-asthmatics was 95.1, 95.8, 97.9 and 98.6 respectively in younger children, and 76.2, 78.4, 78.3 and 83.0 respectively in elder ones. $p < .001$).

Given that physical impairment is known to affect the health-related QoL,⁶ we hypothesized that QoL of asthmatic children having exercise-induced asthma (EIA) might be more impaired compared to those who have no EIA. Thus, we found that asthmatic children having EIA had significantly lower scores of QoL (Fig. 4: younger group: 95.7 vs. 97.1, $p < .001$, elder group: 77.2 vs. 81.1, $p < 0.01$). Of note, QoL was more impaired in the EIA-positive group among asth-

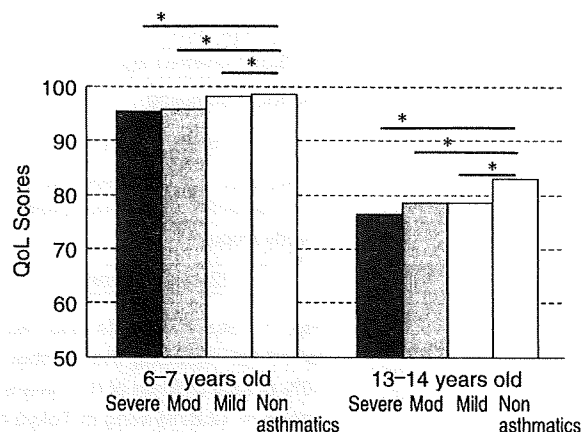


Fig. 3 The mean QoL scores based on the severity of symptoms. Closed column indicates children with severe asthma; dark gray column indicates children with moderate asthma; light gray column indicates children with mild asthma; and open column represents non-asthmatic children. The severer the asthma, the lower the QoL score was in both age groups. Bar and * indicate that the difference was significant at $p < 0.05$ against non-asthmatic children.

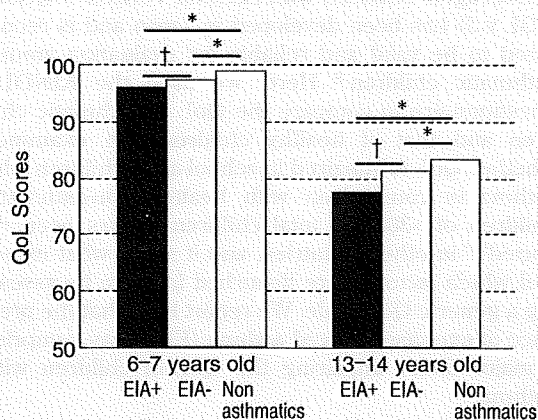


Fig. 4 The mean QoL scores of children with/without EIA. Closed column indicates asthmatic children with EIA; gray column indicates asthmatic children without EIA; and open column represents non-asthmatic children. Asthmatic children with EIA had significantly lower QoL scores than those without EIA. $*p < 0.05$ against non-asthmatic children, † $p < 0.05$ between asthmatics with/without EIA.

matics having the highest severity as well as those having milder symptoms (Fig. 5), suggesting that QoL of children with even severe asthma could be improved when EIA is well controlled. Children with EIA had constantly lower scores of QoL scales regarding the categories of school activities, emotional and physical functioning scales than those without EIA and those without asthma in both age groups

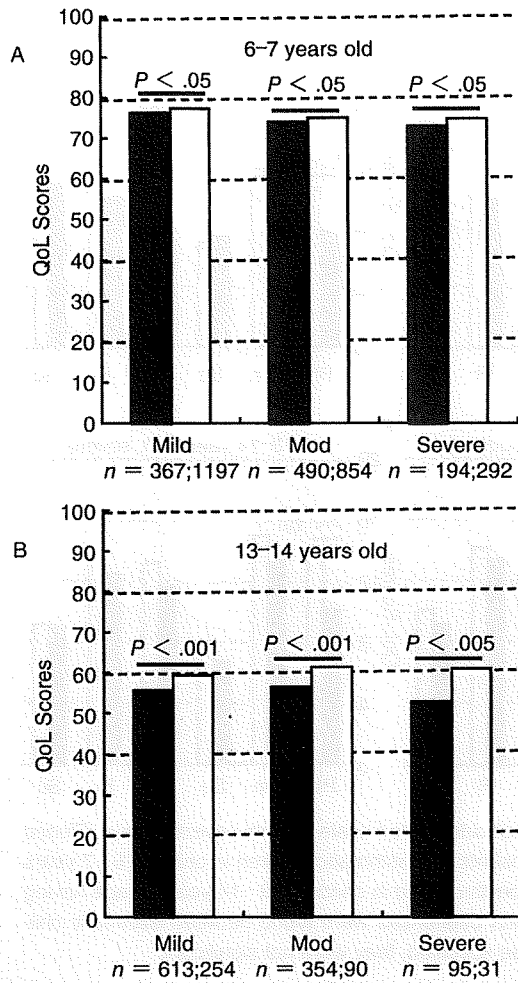


Fig. 5 The mean QoL scores of asthmatic children with/without EIA in each severity group. Closed column indicates asthmatic children with EIA; and open column represents asthmatic children without EIA in children 6–7 years of age (A) and in children 13–14 years of age (B). They were divided into severity groups based on the ISAAC questionnaires. Differences between asthmatic children with/without EIA were all found at significant levels as indicated.

(Fig. 6). Then, we further examined the effect of EIA among asthmatics on each QoL scale when the severity groups and age groups were divided to find which factors are responsible for the impairment of QoL found in children having EIA. The impairment in the physical functioning scale was always found at significant levels in 3 severity groups each in both age groups, while five other QoL subcategorized scales often failed to produce a significant difference when each category was analyzed one by one (Fig. 7).

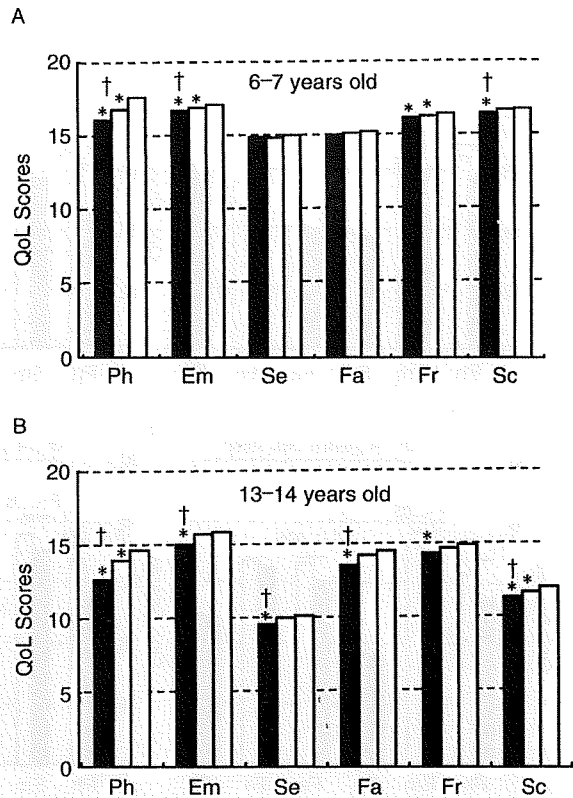


Fig. 6 The mean QoL scores of children with/without EIA in each subcategorized scale. Closed column indicates asthmatic children with EIA; gray column indicates asthmatic children without EIA; and open column represents non-asthmatic children in children 6–7 years of age (A) and in children 13–14 years of age (B). QoL scores were divided into each subcategorized scale, i.e., physical functioning (Ph), emotional (Em), self esteem (Se), family cohesion (Fa), friendship (Fr), and school activities (Sc). * $p < 0.001$ against non-asthmatic children, † $p < 0.001$ between asthmatics with/without EIA.

DISCUSSION

Recently, the QoL Questionnaire for Japanese School-aged Children with Asthma Version 3 (JSCA-QoL v.3) has been developed in Japan and is recognized to be valid and reliable for evaluating asthmatic children mainly for evaluating the effects of a particular treatment or intervention.⁸ However, we used the KINDL[®] questionnaire in the present study to distinguish the problems affecting asthmatic children when compared to healthy children in terms of QoL. We also performed the ISAAC questionnaire together with the KINDL[®] questionnaire to compare the QoL impaired in asthmatics and the severity and symptoms found in asthmatic children.

We were able to find the mean QoL score of asth-

QoL in Childhood Exercise-Induced Asthma

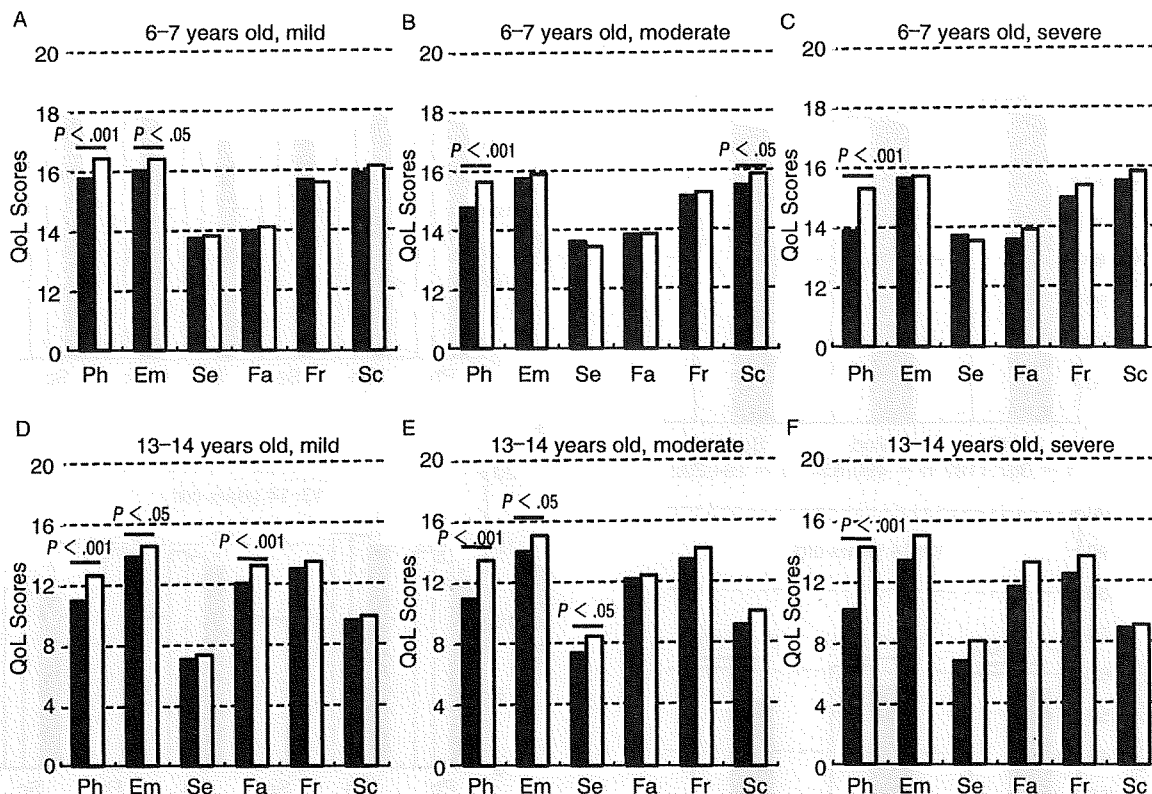


Fig. 7 The mean QoL scores of children with/without EIA in each subcategorized scale in each severity group. Closed column indicates asthmatic children with EIA; and open column represents non-asthmatic children in children 6–7 years of age having mild (A), moderate (B), and severe symptoms (C), respectively and in children 13–14 years of age having mild (D), moderate (E), and severe symptoms (F), respectively. When differences were found between asthmatic children with/without EIA, they were indicated in figures. Unless otherwise specified, they were not significant.

matic children which was shown to be significantly lower than that of non-asthmatics, although the differences were less than 4 points out of 100 total points in each group, probably powered by a large number of subjects. We also found, by performing the ISAAC questionnaire together with the KINDL® questionnaire, that the severer the asthma the lower the QoL score in the age groups at 6–7 and at 13–14 years of age.

Given that physical impairment substantially affects the health-related QoL, we examined whether the QoL of asthmatic children having EIA is more impaired and found that asthmatic children having EIA had significantly lower scores of QoL. Of note, QoL was more impaired in the EIA-positive group even among asthmatics having the highest severity. This suggests that QoL of children with even severe asthma could be improved only when EIA is well controlled. The QoL factorial scores of asthmatics with EIA were lower than those of non-asthmatics and asthmatics without EIA in the items of physical functioning, emotional and school activities. Especially, the QoL subcategorized scale of physical functioning

was constantly impaired in any severity group and in any age group.

Nevertheless, we found here that the presence of EIA among asthmatic children strongly impairs their QoL. Although there is no ideal outcome measure for evaluating asthma control in childhood, we should be more cautious about the management of EIA. Cromolyn,¹⁴ cysteinyl leukotriene antagonists and long acting beta 2 agonists (LABA) have been reportedly effective for preventing EIA.¹⁵ Indeed, improvement of the QoL of asthmatics has been shown when such drugs are added to inhaled glucocorticoid monotherapy.^{16,17} Not only pharmacological approaches, but physical training are shown to decrease the chance of EIA among asthmatics.¹⁸ As such, patient-centered measures of asthma control must also be further incorporated into office visits for improved asthma management.

ACKNOWLEDGEMENTS

This study was funded in part by Health and Labour Sciences Research Grants, Research on Allergic Disease and Immunology from the Ministry of Health,

Labour and Welfare, Japan. The authors thank Kazuo Akiyama, Kiyoshi Takahashi, Takemasa Nakagawa, Akira Eboshida, Hiroyuki Nakamura (Japanese Asthma Survey Group) for helpful comments. The voluntary participation of all subjects in the study is sincerely appreciated.

REFERENCES

1. Asher MI, Keil U, Anderson HR *et al.* International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J* 1995;**8**:483-91.
2. ISAAC Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 1998;**25**:1225-32.
3. Janse AJ, Sinnema G, Uiterwaal CS, Kimpen JL, Gemke RJ. Quality of life in chronic illness: children, parents and paediatricians have different, but stable perceptions. *Acta Paediatr* 2008;**97**:1118-24.
4. Matheson M, Raven J, Woods RK, Thien F, Walters EH, Abramson M. Wheeze not current asthma affects quality of life in young adults with asthma. *Thorax* 2002;**57**:165-7.
5. Rutishauser C, Sawyer SM, Bowes G. Quality of life assessment in children and adolescents with asthma. *Eur Respir J* 1998;**12**:486-94.
6. Merikallio VJ, Mustalahti K, Remes ST, Valovirta EJ, Kaila M. Comparison of quality of life between asthmatic and healthy school children. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;**16**:332-40.
7. Moy ML, Israel E, Weiss ST, Juniper EF, Dubé L, Drazen JM. Clinical predictors of health related quality of life depend on asthma severity. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;**163**:924-9.
8. Asano M, Sugiura T, Miura K, Torii S, Ishiguro A. Reliability and validity of the self-report Quality of Life Questionnaire for Japanese School-aged Children with Asthma (JSCA-QOL v.3). *Allergol Int* 2006;**55**:59-65.
9. Ravens-Sieberer U, Bullinger M. Assessing health-related quality of life in chronically ill children with the German KINDL: first psychometric and content analytical results. *Quality of Life Research* 1998;**7**:399-407.
10. Ravens-Sieberer U, Redegeld M, Bullinger M. Quality of life after in-patient rehabilitation in children with obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;**25**:S63-5.
11. Shibata R, Nemoto Y, Matsuzaki K *et al.* [A Study of the Kid-KINDL Questionnaire for Measuring Quality of Life in Elementary School Children in Japan]. *Nippon Shonika Gakkai Zasshi [The Journal of the Japan Pediatric Society]* 2003;**107**:1514-20 (in Japanese).
12. Matsuzaki K, Nemoto Y, Shibata R *et al.* [A Study of the Kiddo-KINDL[®] (Questionnaire for Measuring Health-Related Quality of Life in Children, Revised Version for 13 to 16-year-olds) in Japan]. *Nippon Shonika Gakkai Zasshi [The Journal of the Japan Pediatric Society]* 2007;**111**:1404-10 (in Japanese).
13. Asher MI, Montefort S, Björkstén B *et al.*, for ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006;**368**:733-43.
14. Kelly KD, Spooner CH, Rowe BH. Nedocromil sodium versus sodium cromoglycate in treatment of exercise-induced bronchoconstriction: a systematic review. *Eur Respir J* 2001;**17**:39-45.
15. Philip G, Pearlman DS, Villarán C *et al.* Single-dose montelukast or salmeterol as protection against exercise-induced bronchoconstriction. *Chest* 2007;**132**:875-83.
16. Juniper EF, Jenkins C, Price MJ, James MH. Impact of inhaled salmeterol/fluticasone propionate combination product versus budesonide on the health-related quality of life of patients with asthma. *Am J Respir Med* 2002;**1**:435-40.
17. Kemp JP, Cook DA, Incaudo GA *et al.* Salmeterol improves quality of life in patients with asthma requiring inhaled corticosteroids. Salmeterol Quality of Life Study Group. *J Allergy Clin Immunol* 1998;**101**:188-95.
18. Ram FS, Robinson SM, Black PN, Picot J. Physical training for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;**4**:CD001116.

特集Ⅱ アレルギー疾患と環境因子

アレルギー疾患と環境因子の疫学*

板澤 寿子**
足立 雄一**

Key Words : allergic diseases, epidemiology, environmental factors, hygiene hypothesis

はじめに

小児におけるアレルギー疾患の動向は、世界標準の問診票を用いて過去12か月間の有症率を調べたInternational Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)の結果からみることができる。そのなかで、アレルギー疾患の有症率が民族的に同一な対象(東西ドイツなど)においても異なることから、アレルギー疾患の発症や進展に種々の環境因子が関与していると考えられる。また、この調査はすでに3回行われ、そのうちの1回目(主に1994~95年)と3回目(主に2002~03年)の結果を比較すると、先進国においては、喘息の有症率は高値で推移しているか、やや低下傾向にあるのに反して、アトピー性皮膚炎の有症率はいまだ増加傾向にあり、アレルギー性鼻結膜炎ではその中間の傾向を示しており²⁾、疾患によっても影響の受け方が異なっている可能性も示唆される。わが国においては、西間らが西日本の同一地域で同一の問診票を用いて行った調査において、過去20年間で喘息の罹患率は2.1倍に増加し、現在では34.2%の子どもたちがなんらかのアレルギー疾患に罹患していることが示されている³⁾。本稿では、アレルギー疾患と環境因子の関係について疫学データを中心に概説する。

環境因子の関与

アレルギー疾患への環境因子の関与は、そのメカニズムとして自然免疫あるいは獲得免疫を介するものがあり(図1)、またその作用として促進的あるいは抑制的に働くものがある(図2)。

1. 衛生仮説

1989年にStrachanは、枯草熱の発症が家族構成人数ならびに家庭内の子どもの数と負の関係にあるという後方視的な疫学研究結果より、家庭内での衛生状態の改善と感染機会の減少がアレルギー疾患発症率の増加につながるとする、いわゆる「衛生仮説」を提唱した⁴⁾。その後、1,000名以上の子どもを対象としたコホート研究においても、1人以上の年長の兄弟姉妹がいることや生後6か月以内から保育施設に預けられていることが6~13歳の時点で喘息発症に対して抑制的に働くことが示された⁵⁾。そのメカニズムとして、年長児の多くいる家庭に育つことや出生後早期から保育施設に預けられることによって感染の機会が増し、その結果免疫発達の初期段階でTh1優位へと誘導されることでTh2優位のアレルギー疾患の発症が減少すると考えられる(図3)。しかし、アレルギーの家族歴のある子どもを出生時から5歳までフォローした研究で、乳児期のライノウイルスやRSウイルスによる気道感染症がその後の喘息発症のリスクになるとの報告⁶⁾などから、感染源のなかでもウイルス感染が抑

* Epidemiological findings showing the influence of environmental factors on allergic diseases.

** Toshiko ITAZAWA, M.D., Ph.D. & Yuichi ADACHI, M.D., Ph.D.: 富山大学医学部小児科学教室(☎930-0194 富山市杉谷2630); Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, University of Toyama, Toyama 930-0194, JAPAN

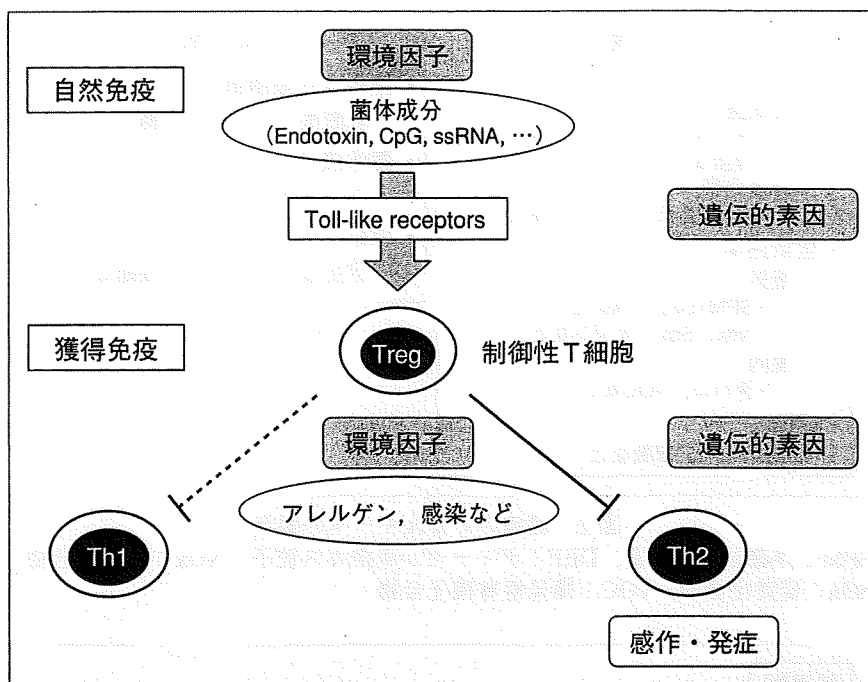


図1 衛生仮説における自然免疫と獲得免疫の関与

制的に働くかどうかは明らかではない。一方、細菌感染の関与については、塵中のエンドトキシン(細菌の菌体成分の一つ)量が高いヨーロッパの家畜舎の近くで育てられた子どもにおけるアレルギー疾患の罹患率は、一般家庭で育った子どもよりも低く⁷⁾、また子どものベッドマットレス中のエンドトキシン量がアレルギー疾患の発症と負の相関にあることが報告されており⁸⁾、菌体成分がアレルギー疾患発症に対して抑制的に働くと考えられる。エンドトキシンは、自然免疫における病原体認識に必須な受容体、Toll-like receptor (TLR)の一つであるTLR4を介して認識され、家畜舎の近くで育った子どもの末梢白血球におけるTLR4やCD14(エンドトキシンの受容体の一つ)のRNA発現量は一般家庭で育った子どもより有意に高く、その母親が妊娠しているときの菌体曝露の程度と相関していることも明らかとなり⁹⁾、胎児期からの菌体成分への曝露がアレルギー発症予防に関与していると考えられる。

衛生状態の改善によって出生早期からTh2優位の状態になることが先進国でアレルギー疾患が増加した理由と考えると、Th1優位の疾患はむしろ減少傾向にあることが想像される。しかし、実際には、I型糖尿病、多発硬化症、クローン病

などのTh1優位な疾患の罹患率も先進国では増加していることが明らかとなり¹⁰⁾、衛生仮説をTh1/Th2バランスだけで説明することが困難となった。そこで、Th1/Th2細胞を含めた活性化T細胞の機能をコントロールする制御性T細胞が注目されている。制御性T細胞は、坂口らがCD4⁺CD25⁺T細胞として報告して以来多くの研究が進み、そのマスター遺伝子であるFOXP3の遺伝子異常によって多発性の自己免疫性疾患などを発症するimmunodysregulation, polyendocrinopathy and enteropathy, X-linked (IPEX)症候群では重症湿疹や高IgE血症などを高頻度に認める¹¹⁾。そして、前述のTLR2を介したシグナルが、直接制御性T細胞を活性化させたり¹²⁾、樹状細胞を介して制御性T細胞の誘導に関与していること¹³⁾も明らかとなってきている。

2. 室内環境

近年、日本を含めた先進国において住宅の気密化が進み、それとともにペットを屋内で飼う機会も増え、そのためにチリダニやペットアレルゲン量が増加し、結果として感作される個体の割合が増えたこともアレルギー疾患増加の一因と考えられる。室内塵中のダニアレルゲン量が多い家庭の子どもでは、ダニへの感作や喘息発症の率が高いことが報告されている¹⁴⁾。しかし、

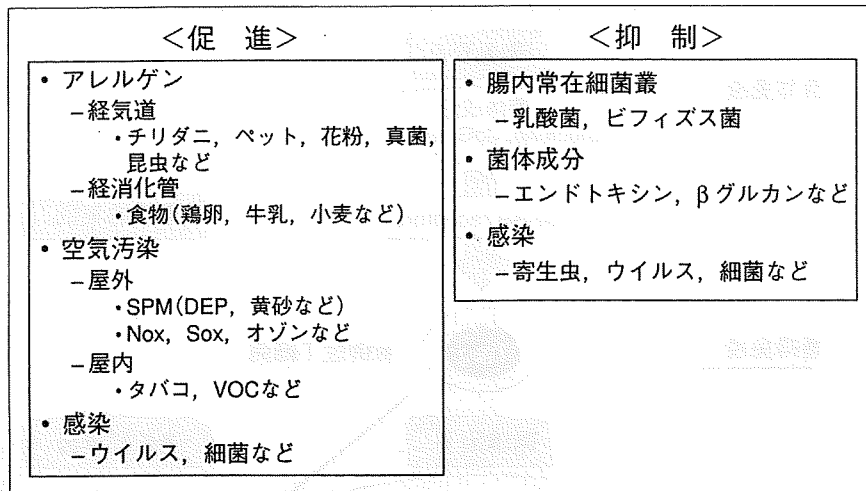


図2 環境のアレルギーへの関与

SPM：浮遊粒子状物質，DEP：ディーゼル車排ガス粒子，NOx：窒素化合物，SOx：硫黄化合物，VOC：揮発性有機化合物

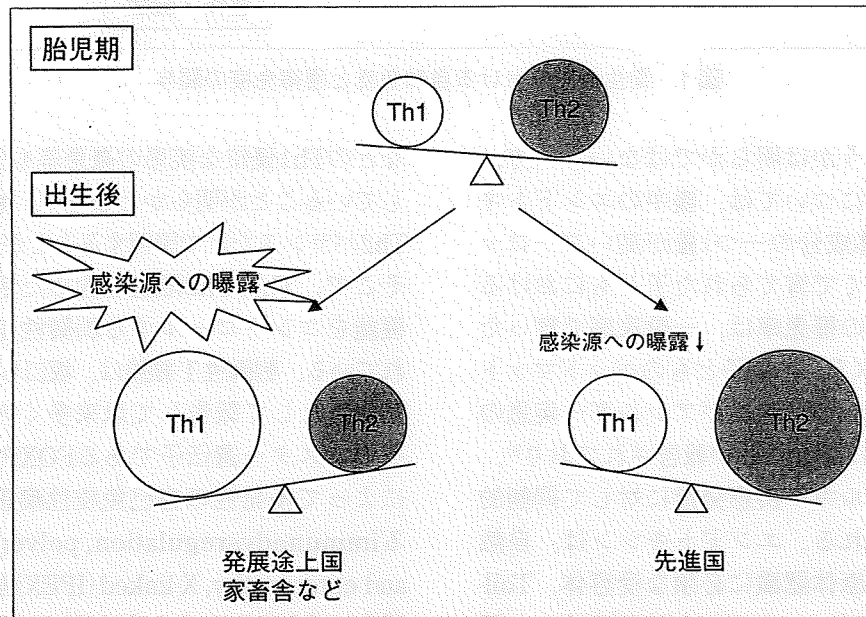


図3 Th1/Th2バランスと衛生仮説

最近の調査では、アレルゲン量と感作(あるいは発症)との間には直線的な正の相関関係は認められず、むしろベル型を呈することが示された。ダニの主要アレルゲンの一つであるDer p 1量が高い環境(>23.4μg/家屋塵1g)で育った子どもは、より低いダニ濃度の中で育った子どもに比べて感作ならびに喘息発症の頻度が有意に低いことが報告されている¹⁵⁾。さらに、ネコでも同様な結果が得られ、ネコの主要アレルゲンであるFel d 1が高濃度の家庭で育った子どもではネコに感作される率が低い反面、Fel d 1特異

的IgG4値が高値を示し、このアレルゲン特異的IgG4がblocking抗体として働いている可能性がある¹⁶⁾。ただ、ヨーロッパでの研究のメタ解析で、アレルギー疾患患者のいる家庭や高い教育を受けた両親の家庭ではイヌやネコを飼育する率が低いとの結果もあり¹⁷⁾、今後、疫学調査を行う上で注意が必要であろう。

一方、環境整備の効果については、アレルギーの家族歴がある子どもに対して妊娠中から生後1歳までハウスダスト、ペット、タバコに対する環境整備を行った結果、7歳の時点で環境整備群

では対照に比べて喘息を発症した子どもの割合は少なかったとの報告がある¹⁸⁾。また、室内アレルゲン量を減少させる効果のあると考えられる塩素系漂白剤を用いて週1回以上掃除をしている家庭で育った子どもとそうでない子どもを比較すると、10~13歳の時点で喘息や皮膚炎の罹患率ならびにダニなどの室内アレルゲンへの感作が少なかったが、気管支炎を繰り返す率はむしろ高かったとの報告があり¹⁹⁾、環境整備を行う際には効果とともに安全性にも注意を払うべきであろう。

3. 屋外環境

妊娠中²⁰⁾や出生早期²¹⁾に大量のシラカバ花粉に曝露されたスウェーデンの子どもにおける4~5歳の時点でのシラカバへの感作やアレルギー疾患の発症が、花粉飛散量が少なかった年の同一時期に出生した子どもに比較して高率であるとの報告から、胎児期からすでに感作が起りうることを示されている。一方、工業化が進み、車社会への転換が加速するにつれて、大気汚染によってもアレルギー疾患の罹患率が増加している。ドイツで行われた調査では、交通量の多い幹線道路からの距離が近い家に住んでいる子どもの方が、アレルゲンに感作されている率やアレルギー疾患の罹患率が高く、これには浮遊粒子状物質(SPM)や窒素酸化物(NOx)の関与が示唆されている²²⁾。このような効果は、空気汚染物質が局所で酸化ストレスを生じることで直接気道を障害して喘息の発症に寄与するばかりでなく、アジュバンドとして機能することでアレルゲンへの感作を高めていると考えられる²³⁾。国内でもスギ花粉が多い日光(栃木県)において、ディーゼル車の多く通る沿線の住民と通行量が少ないところの住民とでは、スギ花粉飛散量が同程度であっても前者の方が花粉症患者が多いことが報告されている²⁴⁾。

4. 遺伝と環境の相互作用(gene-environment interaction)

環境への反応は個体の遺伝的背景によって異なることが明らかになってきている。エンドトキシンの受容体の一つであるCD14のプロモーター領域の遺伝子多型(CD14/159 C to T)に着目して、居間の床から採取した室内塵中エンドトキシ

ン濃度と5歳の時点でのアレルギー疾患発症を調査した結果では、この遺伝子多型のうちCCタイプのもので塵中エンドトキシニン濃度と主要アレルゲンへの感作の間、ならびに塵中エンドトキシニン濃度とアトピー性皮膚炎発症の間でともに負の相関が認められたが、他のタイプ(CTやTT)ではそのような関係は認められなかった²⁵⁾。一方、762名を対象とした出生時からのコホート研究では、家庭でのイヌの飼育が2~3歳の時点での皮膚炎に抑制的に作用し、その効果は上記の遺伝子多型のうちCTやTTタイプを持つ子どもでより顕著であったと報告しており²⁶⁾、まったく逆の結果となっている。これについては、後者ではアレルギーの家族歴を有する子どもを対象としているのに対して前者では特に制限を設けていなかったことから、対象の背景の違いが今回の差につながった可能性も考えられる。また、IL-10遺伝子の多型の違いによってダニアレルゲンに対する反応性が異なり、ある遺伝子型では室内塵中のダニアレルゲン濃度が高いほどダニ特異的IgE値が高値を示すのに対し、他の遺伝子型ではむしろダニ特異的IgE値が低くなるというまったく逆の反応を呈することが明らかとなっている²⁷⁾。このように、環境が個体に与える影響を検討する際には、遺伝的な背景も考慮に入れる必要がある。

おわりに

今までの疫学調査によって、環境がいろいろな局面でアレルギー疾患の発症に関与していることが明らかとなった。今後は、その成果をいかに実際の臨床に還元していくかが課題である。

文献

- 1) The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. World-wide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema : ISAAC. *Lancet* 1998 ; 351 : 9111.
- 2) Asher MI, Montefort S, Björkstén B, et al. World-wide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood : ISAAC Phases One and Three repeat

- multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006 ; 368 : 733.
- 3) Nishima S, Chisaka H, Fujiwara T, et al. Surveys on the prevalence of pediatric bronchial asthma in Japan : a comparison between the 1982, 1992, and 2002 surveys conducted in the same region using the same methodology. *Allergol Int* 2009 ; 58 : 37.
 - 4) Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989 ; 299 : 1259.
 - 5) Ball TM, Castro-Rodriguez JA, Griffith KA, et al. Siblings, day-care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood. *N Engl J Med* 2000 ; 343 : 538.
 - 6) Kusel MM, de Klerk NH, Keadze T, et al. Early-life respiratory viral infections, atopic sensitization, and risk of subsequent development of persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007 ; 119 : 1105.
 - 7) Riedler J, Braun-Fahrlander C, Eder W, et al. Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy : a cross-sectional survey. *Lancet* 2001 ; 358 : 1129.
 - 8) Braun-Fahrlander C, Riedler J, Herz U, et al. Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school-age children. *N Engl J Med* 2002 ; 347 : 869.
 - 9) Ege MJ, Bieli C, Frei R, et al. Prenatal farm exposure is related to the expression of receptors of the innate immunity and to atopic sensitization in school-age children. *J Allergy Clin Immunol* 2006 ; 117 : 817.
 - 10) Bach JF. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med* 2002 ; 347 : 911.
 - 11) Foley SC, Prefontaine D, D'Antoni M, et al. Images in allergy and immunology : regulatory T cells in allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2007 ; 120 : 482.
 - 12) Suttmuller RP, den Brok MH, Kramer M, et al. Toll-like receptor 2 controls expansion and function of regulatory T cells. *J Clin Invest* 2006 ; 116 : 485.
 - 13) Dillon S, Agrawal S, Banerjee K, et al. Yeast zymosan, a stimulus for TLR2 and dectin-1, induces regulatory antigen-presenting cells and immunological tolerance. *J Clin Invest* 2006 ; 116 : 916.
 - 14) Sporik R, Holgate ST, Platts-Mills TA, et al. Exposure to house-dust mite allergen (Der p I) and the development of asthma in childhood. A prospective study. *N Engl J Med* 1990 ; 323 : 502.
 - 15) Tovey ER, Almqvist C, Li Q, et al. Nonlinear relationship of mite allergen exposure to mite sensitization and asthma in a birth cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2008 ; 122 : 114.
 - 16) Platts-Mills T, Vaughan J, Squillace S, et al. Sensitisation, asthma, and a modified Th2 response in children exposed to cat allergen : a population-based cross-sectional study. *Lancet* 2001 ; 357 : 752.
 - 17) Eller E, Roll S, Chen CM, et al. Meta-analysis of determinants for pet ownership in 12 European birth cohorts on asthma and allergies : a GA2LEN initiative. *Allergy* 2008 ; 63 : 1491.
 - 18) Chan-Yeung M, Ferguson A, Watson W, et al. The Canadian Childhood Asthma Primary Prevention Study : outcomes at 7 years of age. *J Allergy Clin Immunol* 2005 ; 116 : 49.
 - 19) Nickmilder M, Carbonnelle S, Bernard A. House cleaning with chlorine bleach and the risks of allergic and respiratory diseases in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2007 ; 18 : 27.
 - 20) Kihlstrom A, Lilja G, Pershagen G, et al. Exposure to high doses of birch pollen during pregnancy, and risk of sensitization and atopic disease in the child. *Allergy* 2003 ; 58 : 871.
 - 21) Kihlstrom A, Lilja G, Pershagen G, et al. Exposure to birch pollen in infancy and development of atopic disease in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2002 ; 110 : 78.
 - 22) Morgenstern V, Zutavern A, Cyrus J, et al. Atopic diseases, allergic sensitization, and exposure to traffic-related air pollution in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2008 ; 177 : 1331.
 - 23) Viera L, Chen K, Nel A, et al. The impact of air pollutants as an adjuvant for allergic sensitization and asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2009 ; 9 : 327.
 - 24) Ishizaki T, Koizumi K, Ikemori R, et al. Studies of prevalence of Japanese cedar pollinosis among the residents in a densely cultivated area. *Ann Allergy*

- 1987 ; 58 : 265.
- 25) Simpson A, John SL, Jury F, et al. Endotoxin exposure, CD14, and allergic disease : an interaction between genes and the environment. *Am J Respir Crit Care Med* 2006 ; 174 : 386.
- 26) Biagini Myers JM, Wang N, Lemasters GK, et al. Genetic and environmental risk factors for childhood eczema development and allergic sensitization in the CCAAPS cohort. *J Invest Dermatol* 2009 Sep 17 [Epub ahead of print].
- 27) Hunninghake GM, Soto-Quiros ME, Lasky-Su J, et al. Dust mite exposure modifies the effect of functional IL10 polymorphisms on allergy and asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol* 2008 ; 122 : 93.

* * *

厚生労働科学研究費補助金
免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業

「気管支喘息の有症率、ガイドラインの普及効果とQOLに
関する全年齢全国調査に関する研究」研究

平成19年—21年度 総合・分担研究報告書

発行 平成22年3月31日
発行者 国立成育医療センター総合診療部
赤澤 晃
〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1

