

令和元年6月21日現在

機関番号：13701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09128

研究課題名(和文) 胎児期、小児期のたばこ煙暴露とアレルギー疾患リスクに関する前向き研究

研究課題名(英文) Prospective study on exposure to tobacco smoke early in life and allergic diseases

研究代表者

和田 恵子(Keiko, Wada)

岐阜大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：00532673

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：疫学研究を行い、胎児期、小児期のたばこ煙への暴露がその後のアレルギー疾患の発症に与えるインパクトを評価した。その結果、妊娠中の母の尿コチニン値(胎児期のたばこ煙への曝露)と臍帯血のIgE値、小児期の気管支喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎に有意な関連はみられなかった。また、幼児において、両親、同居者の喫煙状況、尿中コチニン値(幼児期のたばこ煙への曝露)と気管支喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎の有病に有意な関連はみられなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、胎児期、幼児期のたばこ煙曝露と気管支喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎のリスクとの間に有意な関連はみられなかったが、出生前後や幼少期にたばこ煙に曝露されることが、将来の健康や病気の罹患にどのような影響を与えるかはいまだよくわかっていないので、今後も研究が必要である。

研究成果の概要(英文)：We conducted an epidemiologic study on risks of allergy diseases in relation to exposure to tobacco smoke early in life. Exposure to tobacco smoke in fetal period, assessed by urinary cotinine levels in pregnant mothers, was not significantly associated with any of immunoglobulin E levels in cord blood and asthma, atopic dermatitis, and allergic rhinitis in childhood. Among young children, smoking habits of parents and other family members were not significantly associated with any of asthma, atopic dermatitis, and allergic rhinitis. Also, there were no significant associations between urinary cotinine levels and these allergic diseases.

研究分野：疫学

キーワード：受動喫煙 アレルギー 胎児期 小児期 疫学

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

喫煙は、肺がんなどの多数の癌、心筋梗塞、脳卒中等の循環器疾患の危険因子として知られている。たばこ煙が健康被害をもたらすメカニズムとして、活性酸素による血管内皮細胞障害や、タール等の有害含有物質による DNA の損傷が知られている。たばこ煙の有害含有物質には主流煙よりも副流煙で多いものもあると報告され、不本意に副流煙を吸う受動喫煙により癌などの疾患を発症する人も少なくないかもしれない。

2003 年に「健康増進法」が施行され公共の場でのたばこ煙の暴露は整備されつつあるものの、いまだ非喫煙者の 30%以上が職場、飲食店、遊技場で受動喫煙にさらされている(2013 年厚生労働省国民健康栄養調査)。また、20 代、30 代の男性の喫煙率は約 40%、女性で約 12%であり、家庭での受動喫煙も減っていない。そのような中で、妊婦(胎児)や子供も家庭内外でたばこ煙にさらされている。近年、胎児期、小児期の受動喫煙が、児の健康状態や将来の疾患発症に影響を及ぼす可能性が示唆されている。胎児期は器官や臓器がまさに形成される時期、小児期は体格の成長やホルモンバランスの変化が著しい時期であり、その感受性期に受けた侵襲やストレスが将来の疾患の発生に影響を与えるかもしれない。

妊娠中の母の能動喫煙は、胎児の早産、死産、出生時の低身長、低体重、乳幼児突然死症候群のリスク上昇に関与している。一方、妊娠中の受動喫煙はその把握の難しさから、出生児に及ぼす影響は明らかでない。「胎内」でのたばこ煙への暴露は、母体の能動喫煙と受動喫煙の両者が経胎盤的に伝わりおこることになるが、これらを総合的に評価して胎児期のたばこ煙暴露量を詳細に推定した研究はほとんどない。その指標として、体内のニコチン量を反映する尿中コチニン値の測定は有用と思われる。

小児期は、体の成長とともに免疫の発達も起こる重要な時期である。出生時には Th1 反応は低く Th2 反応が亢進した状態であるが、幼少期から思春期にかけて Th1 が次第に亢進することで免疫が発達するとされている。これがうまく作動しないと、Th2 優位にとどまりアレルギー疾患を発症しやすくなると考えられている。しかしながら、Th1/Th2 細胞バランスや免疫発達に関連する生活環境要因ははっきりしない。妊娠中母体の能動・受動喫煙による胎児のたばこ煙への暴露が出生後の免疫発達に関与する可能性もある。幼少期の受動喫煙がアレルギー疾患リスクに関与するかもしれない。

アレルギー疾患予防の観点において、人生早期の生活習慣に注目する意義は高い。胎児期と小児期のたばこ煙への暴露が、将来の疾患発生や健康被害に関与することが明らかになれば、出生前の子どもをたばこ煙から守るための妊婦への禁煙・分煙指導、小児への受動喫煙防止といった教育的プロモーションの重要性を高めることになる。

2. 研究の目的

人生(胎児期を含む)のある決定的な時期の環境要因が、小児期の免疫応答の発達に影響を与え、アレルギー疾患発症のリスク上昇の一因となっているのではないかと仮説のもと、胎児期、小児期のたばこ煙への暴露がその後のアレルギー疾患の発症に与えるインパクトを解明することを目的とする。

3. 研究の方法

疫学フィールド調査を行いアンケート情報や検体の収集をした。アンケート調査と尿中パイオマーカ―測定により胎児期(母妊娠中)と小児期のたばこ煙への暴露状況を詳細に把握し、小児期のアトピー性鼻炎、気管支喘息、アレルギー性鼻炎リスクとの関連を評価した。

(1) 調査の実施、データ収集、バイオマーカー測定

出生コホート研究

2000年5月～2001年10月に岐阜市にある産婦人科で、妊婦を対象とした研究を行った。この調査では、約600名の妊婦がエントリーし、妊娠初期から出産までの間、繰り返しアンケート調査や母体血・尿、臍帯血の採取が行われた。出産時の母体血、臍帯血を用いてIgE値を測定した。妊娠中の母体尿を用いて尿中コチニン値を測定した。アンケートでは、妊娠中の母の喫煙状況が聴取された。2003年からは、この時の出生児を対象に追跡調査（郵送による質問紙調査）を毎年行い、アトピー性鼻炎、気管支喘息、アレルギー性鼻炎などのアレルギー疾患の罹患の有無に関する情報を得た。

幼児を対象とした横断調査

愛知県のある幼稚園の園児（毎年約350名）を対象に調査を行った。アンケート調査で、同居者の喫煙やアレルギー疾患の病歴と現症に関する情報を保護者から得た。幼児の早朝尿を提出してもらい、尿中コチニン値を測定した。

学童を対象とした横断調査

愛知県内のある市で、小学校全校の小学1年生（毎年約600名）を対象に調査を行った。アンケート調査で、同居者の喫煙やアレルギー疾患の病歴と現症に関する情報を保護者から得た。子供の早朝尿を提出してもらった。

(2) 受動喫煙の評価法

たばこ煙暴露量をより詳細に評価するために、質問紙法とバイオマーカー（尿中コチニン値）測定を行った。質問紙法では、父母と同居者の現在の喫煙状態に加え、喫煙歴、喫煙開始年齢、過去喫煙の場合には終了年齢、一日当たりの喫煙本数等の情報を得た。母親には、特にその児を妊娠中に喫煙していたか、喫煙していた妊娠期間、喫煙本数についても尋ねた。受動喫煙によるたばこ煙暴露をより高い精度で評価するために、尿中のコチニン濃度をliquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS)法にて測定した。測定検出下限は0.1 μ g/Lであった。尿中クレアチニン値を補正して解析に用いた。

(3) アレルギー疾患の評価法

アトピー性鼻炎、気管支喘息、アレルギー性鼻炎などの罹患の有無に関する情報は、病歴として既往や有病の状況を聴取するとともに、the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)、the American Thoracic Society Division of Lung diseases (ATS-DLD) questionnaire for children などの疫学調査で世界的に利用されている質問紙を用いて評価した。

(4) その他の情報収集

兄弟姉妹、出生時情報、乳児期の栄養、乳幼児期の体格、病歴、生活習慣（睡眠、食事、運動）、父母の体格、病歴、学歴等の情報収集を行った。食習慣は、3日間の食事記録や妥当性の確認された食事摂取頻度調査を用いて把握した（J Nutr Sci Vitaminol 2011）。運動習慣については、BoothらがSPANSの調査で用いた質問紙（J Sci Med Sport 2005）やBurdetteらのOutdoor playtime checklist（Arch Pediatr Adolesc Med 2004）を用いた。食行動に関する項目（食べる速さ、孤食、朝食摂取の有無）、食事の摂取時刻、活動時間、テレビ・ビデオの視聴時間、夜間照明の強さなどの情報も収集した。

(5) データ解析

質問紙で評価した受動喫煙と尿中コチニン値との関連性を評価した。出産時の母体血、臍帯血のIgE値と妊娠中尿コチニン値との相関を調べた。質問紙とバイオマーカーからたばこ

煙曝露の量的評価を行い、胎児期、小児期のたばこ煙への暴露状況と気管支喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎のリスクとの関連を評価した。

4 . 研究成果

544 名の妊婦の尿コチニン値を測定した。妊娠中尿コチニン値の平均は、現喫煙者で 6144 ug/g creatinine、過去喫煙者で 451 ug/g creatinine、非喫煙者で 25 ug/g creatinine であった。出産時の母体血、臍帯血の IgE 値はともに、妊娠中尿コチニン値と関連がみられなかった (Spearman 相関係数)。出生児の追跡調査で 151 名 (平均 6 歳) が ATS-DLD for children もしくは ISAAC の質問に回答した。性、年齢、出生体重、body mass index、乳児期の栄養法、母の病歴、教育歴、出産年齢、エネルギー摂取量を調整した後、妊娠中の母の喫煙と気管支喘息に有意な関連はみられなかった。アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎とも有意な関連はみられなかった。また、妊娠中の母の尿コチニン値と気管支喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎との有意な関連もみられなかった。

441 名の幼児の尿中コチニン値を測定した。尿コチニン値の平均は、両親が喫煙している児で 9.36 ug/g creatinine、片親が喫煙している児で 4.04 ug/g creatinine、両親が非喫煙者の場合 1.52 ug/g creatinine であった。また、同居者の現喫煙者数が 2 人以上では 9.38 ug/g creatinine、1 人で 3.42 ug/g creatinine、同居者の喫煙者なしで 1.69 ug/g creatinine であった。性、年齢、出生体重、body mass index、兄弟構成、乳児期の栄養法、母の教育歴、出産年齢、父母の病歴を調整した後、母の喫煙、父の喫煙、両親の喫煙、同居者の喫煙と気管支喘息に関連はみられなかった。アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎とも有意な関連はみられなかった。また、尿コチニン値と気管支喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎との有意な関連もみられなかった。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

Goto Y, Wada K, Konishi K, Uji T, Koda S, Mizuta F, Yamakawa M, Watanabe K, Ando K, Ueyama J, Kondo T, Nagata C. Association between exposure to household smoking and dental caries in preschool children: a cross-sectional study. *Environ Health Prev Med*. 2019 Jan 26;24(1):9. doi: 10.1186/s12199-019-0764-1. 査読有

〔学会発表〕(計 3 件)

後藤 憂子、和田 恵子、小西 希恵、宇治 敬浩、小多 沙知、水田 文、山川 路代、渡辺 香織、安藤 京子、永田 知里「家庭内喫煙と幼児におけるう蝕との関連」第 29 回日本疫学会学術総会 (2019)

和田恵子、上山純、小西希恵、後藤憂子、小多沙知、水田文、田村高志、渡辺香織、安藤京子、近藤高明、永田知里「幼児における受動喫煙と行動問題について」第 27 回日本疫学会学術総会 (2017)

Keiko Wada, Takashi Tamura, Kie Konishi, Yuko Goto, Fumi Mizuta, Sachi Koda, Chisato Nagata 「Associations between sex hormones and asthma among Japanese young children」The 21st International Epidemiological Association (IEA), World Congress of Epidemiology (2017)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 連携研究者

連携研究者氏名：永田 知里

ローマ字氏名：Chisato Nagata

所属研究機関名：岐阜大学

部局名：大学院医学系研究科

職名：教授

研究者番号(8桁): 30283295

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。