

令和 3 年 4 月 22 日現在

機関番号：12501

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K15658

研究課題名（和文）経時データを用いたアレルギー性疾患に関する胎児期～乳幼児期の要因探索

研究課題名（英文）Examining the factor of allergic diseases from fetal period to infancy using longitudinal data

研究代表者

永井 雅人（Nagai, Masato）

千葉大学・予防医学センター・特任助教

研究者番号：60707199

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：経時データから胎児期～乳幼児期を通じたアレルギー性疾患に関連する曝露要因を探索し、胎児期～乳幼児期の中でいつの時期の曝露要因が最も影響を与えるのかを検討した。

鶏卵のアレルギーについては、妊娠中期で母親の卵摂取頻度が少ない児、および生後半年時点で卵をまだ食べていない児では、2歳時点の卵アレルギー症状を有する割合が高い傾向であった。また、アトピー性皮膚炎および気管支喘息については、妊娠初期に母親が受動喫煙に曝露していた児では、2歳時点でそれぞれの症状を有する割合が高い傾向であった。児のアレルギー性疾患には、曝露要因に曝露する時期も重要である可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

DOHaD仮説では胎児期～乳幼児期の環境要因への曝露やその曝露を受けた時期が将来の健康や病気の罹りやすさと強く関連すると提唱されている。これまでも一時点の環境要因（出生体重や妊婦の食習慣・栄養状態など）への曝露状況とアレルギー性疾患との関連は検討されているが、胎児期～乳幼児期の中でいずれの時期の曝露が最もアレルギー性疾患に影響するかは報告されていない。本研究より、胎児期～乳幼児期の中で曝露する時期によって、児のアレルギー性疾患への影響が異なる可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：We examined for the factor of allergic diseases from fetal period to infancy using longitudinal data, and studied when during fetal period and infancy exposure have the greatest impact.

With regard to egg allergy, children whose mothers consumed eggs less frequently in second trimester and those who had not yet eaten eggs at six months of age tended to have a higher prevalence of egg allergy symptoms in two years of age. With regard to atopic eczema and asthma, children whose mothers had exposed passive smoking in first trimester tended to have higher prevalence of symptoms in two years of age, respectively. Present study suggests that the point of exposure to risk factors might be important for allergic diseases in children.

研究分野：疫学

キーワード：アレルギー DOHaD仮説 出生コホート ライフコース

1. 研究開始当初の背景

近年、アレルギー性疾患の罹患者数は急速に増加している。平成 17 年のリウマチ・アレルギー対策委員会報告書では我が国全人口の約 3 人に 1 人が何かしらのアレルギー性疾患に罹患しているとされたが、平成 23 年の同報告書では約 2 人に 1 人が罹患者であると報告された。また厚生労働省の患者調査においても、アレルギー性鼻炎およびアトピー性鼻炎の推計患者数は平成 8 年～平成 20 年までは横ばいであったが、その後は増加傾向にある。

これまでの研究よりアレルギー性疾患の原因は遺伝要因と環境要因であることが明らかとなっており、症状を緩和する対策も示されている。一方、DOHaD 仮説では、胎児期～乳幼児期の環境要因への曝露やその曝露を受けた時期が将来の健康や病気の罹りやすさと強く関連すると提唱されている。アレルギー性疾患においても、胎児期～乳幼児期の曝露状況が大きく関連し、特に免疫の発達には環境要因へ曝露する時期も重要な影響を与えることが示唆されている¹。これまでも出生体重など胎児期～乳幼児期の一時点での環境要因への曝露状況とアレルギー性疾患との関連は検討されている。しかしながら、胎児期～乳幼児期の経時的な環境要因への曝露状況を考慮し、いずれの時期の曝露が最もアレルギー性疾患に影響するかは報告されていない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、出生コホート研究である三世代コホート調査のデータを用い、小児について個人レベルの経時データから胎児期～乳幼児期を通じたアレルギー性疾患に関連する曝露要因を探索し、胎児期～乳幼児期の間でいつの時期の曝露要因が最も影響を与えるのかを検討することである。

3. 研究の方法

(1) 解析対象者

本研究の対象者は、東北メディカル・メガバンク計画で実施している三世代コホート調査に参加した妊婦から生まれた児、23,730 人である。三世代コホート調査は 2013 年 7 月より宮城県内の産科医療機関にて、妊婦とその家族をリクルートした出生コホート調査であり、2017 年 3 月 31 日までに計 74,116 人が参加した²。

(2) 解析方法

卵アレルギー

乳幼児期に最も多い卵アレルギーについて、児の解析時点の年齢を踏まえて 2 歳時点での症状の有無を検討した。解析対象者は 23,730 人の児から、流産・死産・出生不明の者 (612 人)、同意撤回者 (185 人)、出生後 2 歳まで生きられなかった児 (37 人)、2 歳に達していない児 (944 人)、母親の卵摂取量についての情報がない児 (2,025 人)、卵を食べ始めた時期についての情報がない児 (7,583 人)、卵アレルギーについての情報がない児 (10,084 人)、母親の喫煙状況・飲酒状況・分娩回数についての情報がない児 (それぞれ 37 人、39 人、23 人) を除外した 9,744 人である。

曝露は調査票から得られた母親の妊娠初期および妊娠中期の卵摂取頻度 (< 3 回/週、または 3 回/週) および児の卵を食べ始めた時期 (< 生後半年、または 生後半年) とした。

卵アレルギーは調査票にて評価し、「卵黄」または「卵白」について「血液検査・皮膚検査で異常があった」、または「実際に食べてアレルギー症状が出た」と回答した児を卵アレルギーありと定義した。

解析は曝露が時間依存性曝露であることから、Stabilized weight を用いた Marginal structural model にてオッズ比 (95% 信頼区間) を算出した。なお、共変量として、ベースラインである妊娠初期の妊婦の年齢 (< 25 歳、25～29 歳、30～34 歳、35 歳)、分娩回数 (初産、2 回目、3 回目)、学歴 (高校まで、短大・専門学校、大学・大学院)、等価所得 (4 分位)、母親のアレルギーの有無、父親のアレルギーの有無、母方祖母または母方祖父の食物アレルギーの有無、時間依存性共変量として妊娠初期および中期の喫煙習慣 (初期：非喫煙、過去喫煙 (妊娠前から)、過去喫煙 (妊娠のため)、現在喫煙、中期：初期の調査以降に吸った、吸っていない)、飲酒習慣 (初期、中期：体質的に飲めない、ほとんど (全く) 飲まない、過去飲酒、現在飲酒)、出生体重 (< 2500g、2500g)、妊娠週数 (< 37 週、37 週)、母乳を与えていた時期 (< 生後 4 か月、生後 4～5 か月、生後半年) を調整した。なお、欠損値は多重代入法で補完した 5 つのデータセットを作成し、それぞれの解析結果を Rubin のルールで統合した。

アトピー性皮膚炎および気管支喘息

上記と同様に、2 歳時点のアトピー性皮膚炎および気管支喘息の症状の有無を検討した。解析対象者は 23,730 人の児から、同じく同意撤回者などを除外し、妊娠初期・中期・2 歳時の調査票のいずれかが未回答であった児 (12,215 人)、母親の喫煙状況が過去喫煙、現在喫煙であった児 (3,770 人)、母親の受動喫煙の状況・分娩回数の情報がない児 (それぞれ 97 人、4 人) を除

外した 6,309 人である。

曝露は調査票から得られた母親の中学時代まで、妊娠初期、妊娠中期の各時期における受動喫煙の状況 (<2 日/週、または 2 日/週) とした。

アトピー性皮膚炎および気管支喘息は 2 歳時の調査票にて評価し、半年間に医師からアトピー性皮膚炎または気管支喘息の診断を受けたことがあると回答した児をそれぞれ症状ありと定義した。

解析は上記と同様に Stabilized weight を用いた Marginal structural model にて、オッズ比 (95%信頼区間) または有病率比 (95%信頼区間) を算出した。なお、共変量として、ベースラインである妊娠初期の妊婦の年齢 (<25 歳、25~29 歳、30~34 歳、35 歳)、分娩回数 (初産、2 回目、3 回目)、学歴 (高校まで、短大・専門学校、大学・大学院)、等価所得 (4 分位)、母親のアトピー性皮膚炎、気管支炎、気管支喘息の既往歴の有無を調整した。欠損値は上記と同様に多重代入法で補完した 5 つのデータセットを作成し、解析結果を Rubin のルールで統合した。

(3) 倫理面への配慮

本研究は東北大学東北メディカル・メガバンク機構倫理委員会の承認のもとに行われた。

4. 研究成果

(1) 卵アレルギー

妊娠初期に卵摂取頻度が <3 日/週の群を基準とし、3 日/週の群における卵黄または卵白について血液検査・皮膚検査で異常があった、もしくは食べてアレルギー症状が出たオッズ比 (95%信頼区間) は 0.91(0.75-1.09) と関連はなかった。一方、妊娠中期においては 1.16(0.97-1.38) であった。

妊娠中の特定の食品摂取と児のアレルギー症状との関連について、いくつかの研究では関連が示されているものの^{3,4}、エビデンスは不足しており危険/予防因子としては確立していない。この理由の一つとして、研究によって曝露時期が異なっている、あるいは十分に考慮されていないことが可能性考えられる。実際に本研究では、妊娠初期では関連が観察されなかったものの、妊娠中期では点推定値が上昇傾向にあった。母の妊娠中の食習慣と児の食物アレルギーとの関連を明らかにするためには、今後は対象者を増やし、曝露時期を考慮した更なる研究が必要と考える。

一方、生後半年の時点で卵をまだ食べていない群は、食べている群に比べてオッズ比が 1.47(1.10-1.96) と有意に卵アレルギーのリスクが高かった。先行研究においても、鶏卵アレルギーの発症を予防するためには離乳食での鶏卵摂取を遅らせるのではなく、むしろ早期に微量摂取を開始することが推奨されている⁵。胎児期の状況を考慮した本研究においても同様な結果が再現され、乳児期の早期の卵摂取は卵アレルギー発症に対する独立した予防因子であることが確認された。

(2) アトピー性皮膚炎および気管支喘息

中学時代までおよび妊娠中期での受動喫煙への曝露は、2歳児のアトピー性皮膚炎および気管支喘息のリスク上昇とは関連しなかった。一方、妊娠初期に受動喫煙が <2 日/週の群を基準とし、2 日/週の群におけるアトピー性皮膚炎および気管支喘息のオッズ比および有病率比がそれぞれ高い傾向にあった。

妊娠中の母親の喫煙や乳幼児期の受動喫煙がアトピー性皮膚炎および気管支喘息と関連することは示されている^{6,7}。妊婦の受動喫煙に関しても同様な影響があると考えられるが、これまで十分なエビデンスはない。本研究では、妊娠初期において受動喫煙とこれらの疾患が関連する傾向が観察された。妊娠初期は児の器官形成の時期であるため、受動喫煙の影響を受けやすいのかもしれない。一方、妊娠中期においてリスク上昇は観察されなかったが、この時期の胎児の発達は器官形成が終わり、体の大きさの成長や機能の成熟が主となるため、妊娠初期よりも受動喫煙の影響を受けづらい可能性が考えられる。

また、父親では思春期での喫煙経験が精子の前駆細胞内のエピジェネティックな変化を通して子供の健康に影響を与えることが示唆されている⁷。そこで本研究では母親の中学時代までの受動喫煙との関連も検討したが、影響は観察されなかった。

表 受動喫煙の有無と2歳時点でのアトピー性皮膚炎、気管支喘息との関連

	中学時代まで (基準：<2日/週)	妊娠初期 (基準：<2日/週)	妊娠中期 (基準：<2日/週)
アトピー性皮膚炎			
調整 オッズ比 (95%信頼区間)	1.03(0.86-1.23)	1.17(0.96-1.44)	0.88(0.68-1.13)
気管支喘息			
調整有病率比 (95%CI)	1.00(0.79-1.25)	1.16(0.90-1.49)	0.76(0.54-1.05)

妊婦の年齢 (<25歳、25~29歳、30~34歳、35歳)、分娩回数 (初産、2回目、3回目)、学歴 (高校まで、短大・専門学校、大学・大学院)、等価所得 (4分位)、母親のアトピー性皮膚炎、気管支炎、気管支喘息の既往歴の有無

本研究の長所は、胎児期から繰り返し調査を行っている出生コホートデータを用いて、小児のアレルギー疾患の要因を一時点の曝露状況ではなく、個人の経時的な曝露状況を用いて検討した点である。一方、本研究の限界として解析対象者数が十分でなかった可能性が考えられる。解析の一部で傾向は観察されたものの、有意のある差は一つを除き検出されなかった。追跡調査の調査票が未回答であったことを理由として、解析対象者は研究対象者より半数程度を除外した。これにより、本研究結果には選択バイアスの影響があるかもしれない。三世代コホート調査の追跡調査は調査票によるものだけではなく、母子健康手帳のコピーの収集や乳幼児健診の転記なども実施している。解析に必要な一部のデータはこれらの情報で補完することが可能である。また近年、追跡の脱落による選択バイアスを除去するために、脱落する確率を算出し、その逆数で重みづけることによって脱落者の影響を補正する方法が提唱されている⁸。今後はこれらを用いて除外された解析対象者を補完し、上記の限界を解決した後に再検討することが重要である。一方、たばこ税の値上げなどによる喫煙者割合の低下や健康増進法における受動喫煙対策の義務化などによる喫煙環境の制限により、近年はかつてのような長時間の受動喫煙に曝露される機会が大幅に減少している。本研究においても、2日/週の受動喫煙を有した妊婦の中で、

1時間/日の受動喫煙を有した妊婦は初期で約13%、中期で約8%と僅かであった。したがって本研究の解析対象者は、受動喫煙を有していても曝露量は多くなく、そのため関連が検出されづらかった可能性がある。妊婦の受動喫煙が児におよぼす影響を明らかにするためには、上記と同様に解析対象者を補完して人数を確保し、長時間の受動喫煙に曝露されている人に対するリスクを解析していく必要があると考える。

(3)結論

妊娠中期で母親の卵摂取頻度が少ない児、および生後半時点時点で卵をまだ食べていない児では、2歳時点の卵アレルギー症状を有する割合が高い傾向であった。また、妊娠初期に母親が受動喫煙を経験していた児では、2歳時点でアトピー性皮膚炎および気管支喘息の症状を有する割合が高い傾向であった。胎児期～乳幼児期の間で曝露要因に曝露する時期によって、児のアレルギー性疾患への影響が異なる可能性が示唆された。

参考文献

- Campbell DE, et al. Mechanisms of allergic disease - environmental and genetic determinants for the development of allergy. *Clin Exp Allergy* 2015; 45: 844-858.
- Kuriyama S, et al. Cohort Profile: Tohoku Medical Megabank Project Birth and Three-Generation Cohort Study (TMM BirThree Cohort Study): rationale, progress and perspective. *Int J Epidemiol* 2020; 49: 18-19m.
- Sausenthaler S, et al. Maternal diet during pregnancy in relation to eczema and allergic sensitization in the offspring at 2 y of age. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 530-537.
- Willers SM, et al. Maternal food consumption during pregnancy and the longitudinal development of childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 124-31.
- 日本小児アレルギー学会食物アレルギー委員会．鶏卵アレルギー発症予防に関する提言．2017年．<https://www.jspaci.jp/uploads/2017/06/teigen20170616.pdf>
- Thacher JD, et al. Pre- and postnatal exposure to parental smoking and allergic disease through adolescence. *Pediatrics* 2014; 134: 428-34.
- Accordini S, et al. A three-generation study on the association of tobacco smoking with asthma. *Int J Epidemiol* 2018; 47: 1106-1117.
- Seaman SR, et al. Review of inverse probability weighting for dealing with missing data. *Stat Methods Med Res* 2013; 22: 278-95.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	栗山 進一 (Kuriyama Shinichi) (90361071)	東北大学・災害科学国際研究所・教授 (11301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関