

令和 5 年 6 月 19 日現在

機関番号：24701

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2022

課題番号：17K09124

研究課題名（和文）乳児期の嘔み与えによる革新的アレルギー予防法の疫学的研究

研究課題名（英文）Epidemiological Study of Innovative Allergy Prevention Methods Using Premastication During Infancy

研究代表者

久保 良美（KUBO, Yoshimi）

和歌山県立医科大学・医学部・博士研究員

研究者番号：00792988

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：我々は、乳児期の唾液接触（食器の共用や親の唾液により洗浄されたおしゃぶりの使用）が、学齢期の湿疹とアレルギー性鼻炎の発症リスクを低下させる可能性があることをアジアで初めて示した。この結果は、Journal of Allergy and Clinical Immunology: Globalに、2023年4月、タイトル「Saliva Contact During Infancy and Allergy Development in School-Age Children」で、掲載された。乳児期の嘔み与えによる唾液接触と湿疹（アトピー性皮膚炎）発症リスク低下の有意な関連性も加賀市の調査で示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

日本では、口腔衛生知識が普及し、またコロナ禍で乳児期に唾液接触する機会が減少しており、今回の調査により得られたデータと分析結果は大変貴重である。乳児期の唾液接触により移行した口腔内細菌が、免疫刺激として、子どもの免疫システムの成熟を促し、アレルギー性疾患の発症を抑える可能性が推測される。唾液による免疫刺激が有効で安全に行えるならば、アトピー性皮膚炎発症リスクを低下させ、アレルギーマーチの予防に繋がる可能性期待でき、アレルギー疾患による肉体的、精神的、経済的負担を減らすことができる。妊娠期からの口腔内、腸内細菌叢と免疫システムの更なる研究により、小児アレルギー予防に繋がる可能性が考えられる。

研究成果の概要（英文）：For the first time in Asia, we found that Saliva contact (sharing eating utensils and using a pacifier cleaned with parental saliva) during infancy may reduce the risk of developing eczema and allergic rhinitis in school-age children. The results were published in the Journal of Allergy and Clinical Immunology Global in April 2023 entitled "Saliva contact during infancy and allergy development in school-age children."

We also found that pre-mastication during infancy may reduce the risk of developing eczema (atopic dermatitis) in school-age children in the Kaga City study.

研究分野：予防医学

キーワード：アトピー性皮膚炎 嘔み与え 唾液接触 乳児期 アレルギー性鼻炎 口腔衛生知識 妊娠期ストレス
アレルギー予防

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、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1)近年、先進国におけるアレルギー疾患罹患率は30~50%と極めて高率となっており、日本においても全人口の約2人に1人が、何らかのアレルギー疾患に罹患していると推定されている。その中でも、児童を取り巻く生活環境の変化や疾病構造の変化などに伴い、児童のアレルギー疾患の増加が指摘されている。アレルギー疾患は、根治的治療法が確立されていないことから、一旦発症すると慢性化することが多く、治療が長期にわたり、肉体的、精神的、経済的また学習面でも負担が極めて大きい。そこで、原因の究明、根治につながる治療法の開発、早期の予防法の確立が急務である。

その原因を究明し、対処法を明らかにすべく、様々な研究がなされている。その中で、清潔過ぎない生活環境で暮らした子どもは、アレルギー疾患に罹りにくいという「衛生仮説」が注目されている。近年多くのコホート研究から乳児アトピー性皮膚炎は、重症度に比例して、食物アレルギー感作が起きやすく、気管支喘息の発症リスク等アレルギーマーチの危険性が高まること、明らかになりつつある。このため、アトピー性皮膚炎の予防対策が、その後に発症する食物アレルギーや、喘息など、アレルギーマーチの予防に繋がる可能性が期待される。

(2)2010年に金沢大学医学部大学院公衆衛生学教室在籍時、実施させて頂いた小学生845人とその保護者の歯科健康意識調査の結果(児童のアレルギーの有無の質問を含む)から、乳児期の「食べ物を噛んで柔らかくして与える噛み与え」の有無と児童期の口腔疾患(齲蝕と歯肉炎)の状態との関連性を調べた結果、乳児期の噛み与えによる唾液接触が、児童期の齲蝕(第一大臼歯)と歯肉炎に及ぼす有意な影響は認められなかった。

2013年、スウェーデン・出生コホート対象研究(Bill Hesselmarら)において、新生児184人を対象とし、おしゃぶり使用の有無や洗浄方法(熱湯、水道水、親の口内洗浄)別に比較した結果、おしゃぶりの口内洗浄により“親の唾液を与えられた”新生児では、生後18ヶ月での発症リスクが、喘息で約88%、アトピー性皮膚炎で約63%有意に減少したという結果から、乳児期の唾液接触による免疫刺激によるアレルギー予防の可能性が示唆された。

2014年、その結果を受け、再度、2010年の金沢大学の歯科健康意識調査のDATAから乳児期の「噛み与え(食べ物を噛んで柔らかくして与える)の有無」と「アレルギー疾患の有無」について解析をした結果、乳児期の噛み与えによる唾液接触により、児童期のアレルギー疾患のリスク、特にアトピー性皮膚炎の発症リスク低下の可能性が判明した(オッズ比:0.33、95%信頼区間:0.14-0.77)。乳児期の唾液接触が未完全な免疫システムに刺激を与える機構が推測され、アトピー性皮膚炎の予防の可能性が示唆された。また、口腔衛生知識のある保護者は、有意に噛み与えをしていないことが判明した(オッズ比:0.33、95%信頼区間:0.21-0.51)。

2015年、これらの結果は、「児童のアレルギーリスクと乳児期の噛み与えの負の関連性:横断研究」として、日本予防医学会雑誌に掲載された。2015年に、この結果をハーバード大学公衆衛生大学院 Walter C. Willett 教授に見て頂いた結果、ハーバード大学医学部及び公衆衛生大学院の Carlos A. Camargo Jr. 教授のご指導で、乳児期の「噛み与え」による唾液接触と学齢期のアレルギー発症リスクの関連性について、更に詳しく日本で調査することとなった。

近年、歯科医療においては、齲蝕、歯周病予防の観点から、乳児期からの「噛み与え」を避けるように指導が行われており、「噛み与え」による唾液接触についての調査は、急務と言える。

乳歯の萌出前の頻回の母子の唾液接触があった場合、その子供たちが5-7歳の時、齲蝕原因菌(MS菌)の数と齲蝕数が、唾液接触が無かったグループに比べて少なかった。これにより 保護的

に免疫メカニズムが働く可能性が示唆された。(Altona AS1, Tetovo J.Pediatr Dent. 1994 Mar-Apr;16(2):110-6)との調査結果もあり、乳児期の「嘔み与え」による「唾液接触」は、医科歯科両面から大変重要な調査と言える。画期的なアレルギー予防、特にアトピー性皮膚炎発症予防に繋がるためのメカニズムの解明に向けての更なる調査が急務である。

2. 研究の目的

(1) 2015年の先行研究である久保、吉澤の「児童のアレルギーリスクと乳児期の嘔み与えの負の関連性：横断研究」のエビデンスをもとに、大規模で、更に詳しい調査をし、乳児期の唾液接触と学齢期のアレルギー疾患発症リスクとの関連性を調べる

乳児期の「嘔み与え」による唾液接触とアレルギー発症リスクの関連性を調べ、乳児期の「嘔み与え」による唾液接触が、アレルギー疾患、特にアトピー性皮膚炎の発症リスク減少させるエビデンスを確認する。また、他の乳児期の唾液接触として、食器の共有と親の唾液により洗浄されたおしゃぶりの使用の質問項目も加え、アレルギー発症リスクを調べる。

(2) 妊娠期、乳児期からの環境や生活習慣、食習慣、保護者のアレルギーの有無や生活習慣、口腔衛生知識などを調査することにより、小児アレルギー疾患の原因の究明、アレルギー予防法の開発のための関連因子を調べる。

3. 研究の方法

日本の小中学生とその親を対象に、国際小児喘息・アレルギー研究(International Study of Asthma and Allergies in Childhood: ISAAC)の質問を含む91のアレルギー関連因子についての自記式質問票を用いた横断的デザインによる疫学調査を実施し、多施設共同研究を行った。地域的な偏りを減らすために、石川県と栃木県の2県において調査を実施した。小学校1~6年生と、中学校1~3年生に無記名の自記式質問紙を配布し、自宅で保護者とともに記入したものを学校で回収した。

対象は、2016年に、石川県の小学校3校と中学校3校の生徒1,718名とその保護者、2017年に、栃木県の小学校3校と中学校2校の生徒1,852名とその保護者で、合わせて、生徒3,570名とその保護者であった。アンケート調査票は、ISAAC調査票からの質問とオリジナルの食物アレルギー・口腔アレルギーに関する質問41問と、母親の妊娠期と子どもの乳児期の生活習慣または環境に関する質問など50問の2部構成で、合計91問だった。「記述統計」と「カイ二乗検定」、または「フィッシャーの正確検定」を適宜用いて評価。多変量ロジスティック回帰分析を行い、小中学生の湿疹(アトピー性皮膚炎)、アレルギー性鼻炎、喘息の発症と、乳児期(生後12か月未満)の唾液接触(嘔み与え、食器の共有と親の唾液により洗浄されたおしゃぶりの使用)との独立した関連性を評価した。また、食物アレルギーも含めた、各アレルギー発症リスクと、他の関連因子についての分析も行った。

4. 研究成果

石川県の加賀市の小学校3校と中学校3校の小学1年生から中学3年生の生徒1,718人とその保護者の調査では、有効回答率は、94.4%(1,622人:小学生963人、中学生659人)であった。この調査では、乳児期に嘔み与えがあった場合、アトピー性皮膚炎症状リスクが有意に減少する可能性が示唆された(調整後オッズ比:0.55、95%信頼区間0.32-0.94)。また、保護者に口腔衛生知識があった場合、妊娠期のストレスが多い場合、アトピー性皮膚炎症状リスクが有意に増加

する可能性が示唆された。

栃木市を合わせた全体の有効回答率は、94.7%であった。子どもの平均年齢と中央値は、それぞれ10.8±2.7歳と11歳（四分位範囲9～13歳）であった。調査対象の男女比、学年比では、男子が、50.4%、女子が49.6%で、ほぼ均等であり、学年比もまた、それぞれ小学校、中学校において、ほぼ均等であった。母親のアレルギー既往歴では、「はい」が、48.5%、「いいえ」が、50.8%で、ほぼ2人に1人が、何らかのアレルギーを持っていた。妊娠中の母親の喫煙歴ありが、11.4%、妊娠中の母親の受動喫煙歴は、50.1%と多く、乳児期の食器の共用は、9.9%、乳児期のおしゃぶりの使用ありは、39.6%、親の唾液によるおしゃぶりの洗浄は、2.2%であった。

母親、父親にアレルギーの既往歴がある場合、有意に親の唾液によるおしゃぶりの洗浄をしていなかった。母親が、妊娠中に喫煙している場合、兄弟がいる場合、乳児期に食器の共用は、有意に多くなっていた。乳児期に犬または猫を飼っていた場合、親の唾液によるおしゃぶりの洗浄が有意に多くなっていた。口腔衛生知識（保護者様は、むし歯や歯周病の菌が子どもへ感染することを知っていますか。）がない場合、食器の共用、親の唾液によるおしゃぶりの洗浄が、有意に多くなっていた。

表1. 3つのアレルギー症状と関連する因子の解析

因子	アトピー性皮膚炎症状			アレルギー性鼻炎症状			喘息症状		
	はい, n (%)	いいえ, n (%)	P値	はい, n (%)	いいえ, n (%)	P値	はい, n (%)	いいえ, n (%)	P値
母親のアレルギーの既往歴									
はい	384 (23.5)	1250 (76.5)		1138 (69.7)	494 (30.3)		548 (33.6)	1084 (66.4)	
いいえ	229 (13.4)	1478 (86.6)	<0.001	850 (49.8)	857 (50.2)	<0.001	358 (21.0)	1348 (79.0)	<0.001
母親が妊娠中に喫煙									
はい	70 (18.2)	314 (81.8)		224 (58.3)	160 (41.7)		125 (32.5)	260 (67.5)	
いいえ	547 (18.6)	2400 (81.4)	0.875	1764 (59.9)	1179 (40.1)	0.546	779 (26.5)	2161 (73.5)	0.013
兄弟姉妹がいる									
はい	550 (18.7)	2392 (81.3)		1745 (59.4)	1194 (40.6)		798 (27.2)	2139 (72.8)	
いいえ	68 (16.6)	342 (83.4)	0.302	251 (60.9)	161 (39.1)	0.549	114 (27.7)	298 (72.3)	0.831
口腔衛生知識がある									
はい	604 (18.7)	2628 (81.3)		1938 (60.0)	1292 (40.0)		878 (27.2)	2350 (72.8)	
いいえ	15 (13.5)	96 (86.5)	0.168	55 (49.5)	56 (50.5)	0.027	30 (27.0)	81 (73.0)	0.968
食器の共用									
はい	55 (16.7)	275 (83.3)		175 (52.7)	157 (47.3)		90 (27.0)	243 (73.0)	
いいえ	564 (18.6)	2469 (81.4)	0.391	1827 (60.3)	1202 (39.7)	0.007	826 (27.3)	2202 (72.7)	0.922
親の唾液によるおしゃぶり洗浄									
はい	12 (16.0)	63 (84.0)		36 (47.4)	40 (52.6)		23 (30.3)	53 (69.7)	
いいえ	205 (19.3)	857 (80.7)	0.482	666 (62.9)	392 (37.1)	0.007	307 (29.0)	753 (71.0)	0.809

P値はピアソンのカイ二乗検定で算出 黄色ハイライトは統計学的有意(P<0.05)

アトピー性皮膚炎症状、アレルギー性鼻炎症状、喘息症状 の3つの今までにかかったアレルギー症状とアレルギーに関連する因子の解析結果(表1)では、母親のアレルギー既往歴は、3つのアレルギー症状に有意に関連していた。また、妊娠中の喫煙は、子どもの喘息症状と有意な関連がみられた。また、アレルギー性鼻炎症状では、口腔衛生知識ありの方が有意に多くなる傾向にあり、食器の共用と親の唾液によるおしゃぶりの洗浄ありの場合有意に少なくなる傾向が見られた。

表2. 乳児期の食器の共用・親の唾液によるおしゃぶりの洗浄と学齢期の3種類のアレルギー症

状との関連

アレルギー症状 †	乳児期の因子 ‡	調整前		調整後 *	
		オッズ比 (95% 信頼区間)	P値	オッズ比 (95% 信頼区間)	P値
アトピー性皮膚炎	食器の共用	0.53 (0.34-0.83)	0.006	0.52 (0.32-0.84)	0.007
	親の唾液によるおしゃぶり洗浄	0.24 (0.10-0.60)	0.002	0.35 (0.13-0.91)	0.032
アレルギー性鼻炎	食器の共用	0.72 (0.46-1.14)	0.166	0.69 (0.43-1.09)	0.110
	親の唾液によるおしゃぶり洗浄	0.33 (0.15-0.73)	0.006	0.33 (0.14-0.73)	0.007
喘息	食器の共用	0.93 (0.56-1.56)	0.786	0.89 (0.52-1.50)	0.652
	親の唾液によるおしゃぶり洗浄	0.19 (0.03-1.38)	0.100	0.17 (0.02-1.31)	0.089

* (アレルギー歴のある母親、妊娠中の母親の喫煙、口腔感染症の知識を持つ親) で調整

† アンケート調査前の過去12ヶ月間 (現在) のアレルギー症状

‡ 乳児期 (出生から12ヶ月未満と定義) 黄色ハイライトは統計学的有意 (95%信頼区間と $p < 0.05$)

乳児期の食器共有による唾液接触は、学齢期のアトピー性皮膚炎発症リスクの低下と有意に関連していた (オッズ比: 0.53、95%信頼区間: 0.34-0.83)。母親のアレルギー歴、妊娠中の母親の喫煙、親の口腔感染症の知識で調整した後も有意な関連が認められた (オッズ比: 0.52、95%信頼区間: 0.32-0.84)。

乳児期の親の唾液によるおしゃぶりの洗浄を介した唾液接触は、学齢期のアトピー性皮膚炎 (オッズ比: 0.24、95%信頼区間: 0.10-0.60) とアレルギー性鼻炎 (オッズ比: 0.33、95%信頼区間: 0.15-0.73) の発症リスクの低下と有意に関連し、同様の因子で調整後も有意な関連が示唆された (アトピー性皮膚炎 オッズ比: 0.35、95%信頼区間: 0.13-0.91) (アレルギー性鼻炎 オッズ比: 0.33、95%信頼区間: 0.14-0.73)。

親の唾液によるおしゃぶりの洗浄と学齢期の喘息については、今回有意差はなかったが、発症リスク低下の可能性が示唆された (調整後オッズ比: 0.17、95%信頼区間: 0.02-1.31)。

親の唾液によるおしゃぶりの洗浄を介した唾液接触は、日本の学齢期の子どもたちのアトピー性皮膚炎とアレルギー性鼻炎の発症リスクの低下と有意に関連しており、少なくとも、湿疹 (アトピー性皮膚炎) に関して、スウェーデンの子どもたちの結果を支持していた。おしゃぶりの使用は、食器の共用や噛み与えの前から行われていると推測され、より効果的な傾向が見られるため、乳児期の中でも、どのようなタイミングが、発症リスク低下につながるか、詳しい研究が必要である。疫学調査のため、更なる研究により、安心安全なアレルギー予防法の開発に繋がる可能性があると考えられる。

今回、アジアで初めて、大規模疫学調査により、乳児期の唾液接触と学齢期のアレルギー発症リスク低下の関連性が明らかになった。今後、妊娠期、乳児期からの親子の口腔内細菌叢、腸内細菌叢と免疫システムに焦点をあて、これらの小児アレルギー発症リスク低減のメカニズムを解明し、安全で効果的な小児アレルギー疾患発症予防法の開発に繋げていきたい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Yoshimi Kubo, Nobuo Kanazawa, Hironobu Fukuda, Yutaka Inaba, Naoya Mikita, Masatoshi Jinnin, Fukumi Furukawa, Yasushi Kuraishi, Shigemi Yoshihara	4. 巻 -
2. 論文標題 Saliva contact during infancy and allergy development in school-age children	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Allergy and Clinical Immunology: Global	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jacig.2023.100108	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計10件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 久保 良美 金澤 伸雄 神人 正寿 稲葉 豊 三木田 直哉 古川 福実 吉原 重美 福田 啓伸 Carlos A. Camargo Jr.
2. 発表標題 乳児期の嘔み与えと生活関連因子による革新的アレルギー予防法の疫学研究
3. 学会等名 第50回 日本皮膚免疫アレルギー学会総会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 久保 良美 金澤 伸雄 神人 正寿 稲葉 豊 三木田 直哉 古川 福実 吉原 重美 福田 啓伸 Carlos A. Camargo Jr.
2. 発表標題 小児の喘息予防関連因子に関する疫学研究報告
3. 学会等名 第56回日本小児アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 久保 良美 金澤 伸雄 神人 正寿 稲葉 豊 三木田 直哉 古川 福実 吉原 重美 福田 啓伸 Carlos A. Camargo Jr.
2. 発表標題 乳児期の嘔み与えと生活関連因子による革新的アレルギー予防法の疫学研究
3. 学会等名 第49回日本皮膚免疫アレルギー学会総会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 久保 良美 金澤 伸雄 神人 正寿 稲葉 豊 三木田 直哉 古川 福実 吉原 重美 福田 啓伸 Carlos A. Camargo Jr.
2. 発表標題 小児のアトピー性皮膚炎予防関連因子に関する疫学研究
3. 学会等名 第117回日本皮膚科学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 久保 良美 金澤 伸雄 神人 正寿 稲葉 豊 三木田 直哉 古川 福実 吉原 重美 福田 啓伸 Carlos A. Camargo Jr.
2. 発表標題 小児のアレルギー疾患予防関連因子に関する疫学研究報告
3. 学会等名 第67回日本アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 久保 良美 金澤 伸雄 神人 正寿 稲葉 豊 三木田 直哉 古川 福実 吉原 重美 福田 啓伸 Carlos A. Camargo Jr.
2. 発表標題 小児のアレルギー疾患予防関連因子に関する疫学研究報告
3. 学会等名 第55回日本小児アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 久保 良美 金澤 伸雄 神人 正寿 稲葉 豊 三木田 直哉 吉原 重美 福田 啓伸 古川 福実 Carlos A. Camargo Jr.
2. 発表標題 小児のアレルギー予防に向けて 妊娠期乳児期からの疫学的アプローチ
3. 学会等名 第7回日本小児診療多職種研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 久保 良美 金澤 伸雄 稲葉 豊 三木田 直哉 吉原 重美 福田 啓伸 Carlos A. Camargo Jr.
2. 発表標題 小児のアトピー性皮膚炎予防関連因子に関する疫学研究
3. 学会等名 第66回日本アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 久保 良美 金澤 伸雄 稲葉 豊 三木田 直哉 吉原 重美 福田 啓伸 Carlos A. Camargo Jr.
2. 発表標題 小児のアレルギー疾患予防関連因子に関する疫学研究報告(第一報)
3. 学会等名 第41回日本小児皮膚科学会学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 久保 良美 金澤 伸雄 神人 正寿 稲葉 豊 三木田 直哉 古川 福実 吉原 重美 福田 啓伸
2. 発表標題 小児アトピー性皮膚炎予防関連因子に関する疫学研究報告
3. 学会等名 第47回日本小児皮膚科学会学術大会
4. 発表年 2023年

〔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 分担者	稲葉 豊 (INABA Yutaka) (00647571)	和歌山県立医科大学・医学部・講師 (24701)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究分担者	三木田 直哉 (MIKITA Naoya) (60405462)	和歌山県立医科大学・医学部・博士研究員 (24701)	
研究分担者	吉原 重美 (YOSHIHARA Shigemi) (80220713)	獨協医科大学・医学部・教授 (32203)	
研究分担者	金澤 伸雄 (KANAZAWA Nobuo) (90343227)	兵庫医科大学・医学部・教授 (34519)	

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