

令和 5 年 6 月 4 日現在

機関番号：34316

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K10470

研究課題名（和文）小児から成人へ向けてのアレルギーマーチ進展予防戦略の確立を目指した疫学的研究

研究課題名（英文）Epidemiological study on strategy to prevent atopic march from children to adults

研究代表者

楠 隆（Kusunoki, Takashi）

龍谷大学・農学部・教授

研究者番号：00303818

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,900,000円

研究成果の概要（和文）：鶏卵アレルギーの早期解除に影響する背景因子の検討を行い、3つの除去継続リスク因子を同定した。小中学生の種目別スポーツ活動と鼻炎、花粉症有症率との関連を検討し、水泳は鼻炎、花粉症のリスクを高めることを示した。小学生における皮膚カロテノイド測定を行い、その妥当性を示した。保育所における食物アレルギーの実態を調査し、2013年と比較して2021年では有症率の低下、アレルギー対応の改善などを認めた。小児アレルギー外来にて除去段階に応じた牛乳アレルギー児における栄養素の摂取状況調査を行い、牛乳除去例ではCa摂取量は少ないが抗酸化作用を持つ様々な栄養素の摂取量が多く、食生活の工夫が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

鶏卵アレルギー児除去継続の簡便なリスク因子が同定されたことで、食物アレルギー児への早期介入による予後改善が期待できる。水泳が鼻炎、花粉症のリスクを高めることがわかったことにより、水泳実施者への啓発による鼻炎、花粉症の予防、早期介入へつながる可能性がある。小児の皮膚カロテノイド測定の妥当性が示されたことで、小児の食習慣研究への応用が期待できる。保育所通所児における鶏卵アレルギー低下傾向は、早期摂取指導が予防につながる可能性を示唆している。牛乳アレルギー児の食生活が良好であったことは保護者の食への高い関心の表れと評価できる。以上、小児のアレルギー進展を予防するための多くの示唆が得られた。

研究成果の概要（英文）：Through the questionnaire-based survey in general childhood population, three risk factors which affected the prognosis of hen's egg allergy were identified. In the same survey, swimming activities were associated with the prevalence of rhinitis/pollinosis. Skin carotenoid measurement was proven to be valid in children. The survey on the management of food allergy in nurseries (a comparison between 2013 and 2021) revealed that the prevalence of food allergy tended to decline and that the management of children with food allergy has improved. Finally, a dietary survey of children with cow's milk allergy attending the allergy clinic showed that intakes of many nutrients with antioxidant and anti-inflammatory effects were higher with increasing degree of milk elimination, presumably reflecting the efforts of caregivers in identifying alternative foods, although calcium intake was still inadequate.

研究分野：小児科学 アレルギー学

キーワード：疫学調査 小児 アレルギー 食物アレルギー 鼻炎 花粉症 食事調査 カロテノイド

1. 研究開始当初の背景

近年国民の2人に1人は何らかのアレルギー疾患があり、アレルギーは国民病とも言われている。小児でもその傾向は著しく、特に食物アレルギー、アレルギー性鼻結膜炎、花粉症の有症率は増加の一途を辿っている。小児の食物アレルギーの3大原因である鶏卵、牛乳、小麦アレルギーは年齢とともに自然寛解することが多く、申請者らが行った調査でも乳幼児期にこれらのアレルギーであった児の7~8割は小学校入学までに寛解していた。しかし、これらの児はアレルギーマーチとして他のアレルギー疾患を発症するリスクが高いことも明らかにした(Kusunoki T et al. *Pediatr Allergy Immunol* 2009, 20: 642-647)。アレルギー性鼻結膜炎や花粉症はいつたん発症すると、そのまま成人期まで持ち越すことになる。

アレルギー疾患の発症には遺伝的要因と環境要因が複合的に関与しているとされる。遺伝的要因は急に変化しないため、近年のアレルギー疾患の急激な増加の大きな要因は環境の変化であろうと推察されている。循環器疾患や糖尿病など他の非感染性疾患(Non Communicable Disease, NCD)はこれらの環境要因、特に食習慣や生活習慣の改善が疾患予防につながるとされる(Prescott SL. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 23-30)。そこで本研究の学術的「問い」は、果たしてアレルギー疾患についても同様の環境要因があるのか、あるとすれば小児期からの介入によって成人へ向けてのアレルギーマーチ進展予防につなげることができるか、ということである。もしそのような要因が明らかとなり、アレルギー疾患の予防につながれば、コストをかけずにアレルギー疾患発症を低下させ、さらには医療費削減につながることが期待できる。

2. 研究の目的

本研究の目的は、主に学童を対象とした大規模疫学調査を通じて学童期の食習慣・生活習慣の中でアレルギー症状と関連する要因を見出し、成人へ向けてのアレルギーマーチの進展を予防する方法の確立へとつなげることである。

申請者らは学童期の食習慣・生活習慣とアレルギー疾患有症率との関連性について8歳から11歳にかけての4年間にわたり前方視的調査(Lifestyle and Allergy among Kids in Elementary School Study、通称LAKEスタディ)を行い、この時期に継続してスポーツ活動をしている小児は鼻炎の発症率が有意に高くなること(Kusunoki T et al. *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27: 209-213)また果実類を多く摂取している群では喘息・アレルギー性鼻炎などの気道アレルギー発症率が有意に低いこと(Kusunoki T. *Pediatr Allergy Immunol* 2017; 28: 793-800)などを報告した。

本研究では主に学童期の食習慣・生活習慣とアレルギー症状との関連性について、規模を拡大してより詳細な調査を行うことを目的とした。

3. 研究の方法

【調査1】滋賀県近江八幡市の全ての小・中学校に通う児童・生徒6853名を対象とした横断調査(2019年)により、学童期の食習慣・生活習慣とアレルギー疾患との関連について検討した。また、小学5年生321名の学童について、野菜・果実類摂取量の客観的指標となる皮膚カロテノイド量を測定した。測定には科学的妥当性が認められている光学的測定機器(ベジメータ®、アルテック社)を用いた(Ohana A et al. *Sci Rep* 2019 9(1):9318)。ロジスティック回帰分析モデルを用いて、皮膚カロテノイド測定の妥当性、およびそれらとアレルギー症状との関係を比較検討した。

上記調査以外に、本研究に関連するテーマとして、以下の2つの調査も同時に行った。

【調査2】保育所における食物アレルギー実態調査

保育所における食物アレルギーの実態及び対応の変遷について検討するため、2021年8月に滋賀県内の全認可保育所218施設、認定こども園132施設の計350施設に質問紙式調査を行い、2013年に行った同一地域・同一規模の調査結果と比較した。

【調査3】病院通院中の食物アレルギー児における食事調査

食物アレルギーのために病院通院中の患児に対して食事調査を行い、特に牛乳アレルギー児における食事内容の課題につき検討した。

4. 研究成果

1) 鶏卵アレルギーの早期解除に影響する背景因子の検討【調査1】

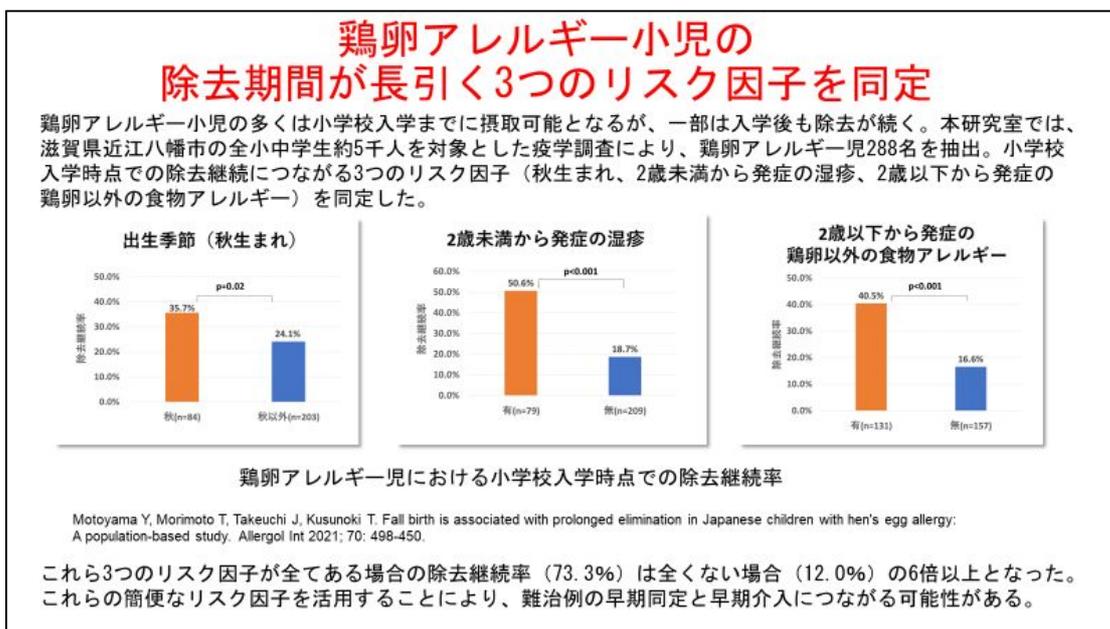
食物アレルギー(FA)の早期解除に関する先行研究の対象者は病院を受診した小児であることが多く、一般の小児を対象とした研究ではない。またFA発症リスクとして報告されている背景因子がFA早期解除の可否に与える影響は不明である。本研究では一般の小中学生を対象に鶏卵アレルギー児の早期解除に影響する背景因子を検討した。

滋賀県近江八幡市の全公立小中学校生徒の保護者を対象に自己記入式調査を行った。回答の得られた4991名(回収率72.8%)の内、鶏卵アレルギー歴のあった288名を対象とした。各背景因子の有無による6歳時点での除去継続率を比較し、ロジスティック回帰分析で $p<0.05$ を有意差

ありとした。

6歳時点で鶏卵除去を継続していたのは79例(除去継続率27.4%)であった。多変量ロジスティック回帰分析では、秋生まれ(OR, 2.09; 95%CI, 1.12 - 3.91)、二歳未満から発症の湿疹(OR, 4.17; 95%CI, 2.22 - 7.83)、二歳以下で発症した鶏卵以外のFA (OR, 2.84; 95%CI, 1.55 - 5.23) が各々独立して除去継続と関連していた。これらの3項目をスコア化し、合計点数ごと(0~3点)の除去継続率を検討した結果、0点から3点にかけて除去継続率が有意に上昇した(p<0.01)。

以上より、鶏卵アレルギー歴のある小児において秋生まれ、二歳未満から発症の湿疹、二歳以下で発症した鶏卵以外のFAがある場合、6歳時点で除去を継続しているリスクが高かった。これらの3項目は生後早期に判定できることから、6歳時点の除去継続を予測する指標として利用できる可能性がある。



2) 小中学生における種目別スポーツ活動と鼻炎、花粉症有症率との関連【調査1】

小中学生のスポーツ活動が鼻炎、花粉症に及ぼす影響について種目別に検討するため、2019年に滋賀県近江八幡市の全公立小中学校の生徒保護者に、スポーツ種目別の実施状況と鼻炎、花粉症に関する自記式質問票を配布した。回答をもとに、各種目の実施状況と鼻炎、花粉症有症率との関係について多変量ロジスティック回帰分析を用いて検討した。

返答があった4991人(回収率72.8%)のうち、水泳実施者は1563人(実施率31.3%)であり、以下サッカー(12.1%)、野球(6.1%)、体操(5.6%)、テニス(4.7%)の順であった。種目別では、水泳と鼻炎(水泳あり42.9% vs 水泳なし38.9%; OR, 1.23; 95% CI, 1.08-1.41)、水泳と花粉症(水泳あり32.3% vs 水泳なし28.5%; OR, 1.24; 95% CI, 1.08-1.42)の間に有意な正の関連を認めた。また、鼻炎、花粉症ともに水泳実施期間と有症率に正の相関を認め、水泳歴6年以上では水泳なしと比べて有意に有症率が高まった。

以上より、水泳は小中学生の鼻炎、花粉症のリスクを高め、特に水泳歴6年以上で顕著であることがわかった。水泳実施者に対しては、発症予防や発症時の早期介入などの対策が望まれる。

3) 小学生一般集団における皮膚カロテノイド測定【調査1】

小児において、野菜や果実を摂食する食習慣は生活習慣病やアレルギー疾患の予防に有効とされている。小児においては野菜や果実を摂取する食習慣と皮膚カロテノイド測定値との関連は妥当であるか、分かっていない。本研究では、学童期における健康に関する様々な要因や皮膚カロテノイド値などを調査することで、皮膚カロテノイド測定の意義を検討した。対象となった小学5年生693名のうち、皮膚カロテノイド測定を実施した315名を解析対象とした。

緑黄色野菜と果物の摂食は、交絡を調整した上でも皮膚カロテノイド値とそれぞれ関連した。小児においても、カロテノイド含有物を摂取する食習慣と皮膚カロテノイド値は正の関連を認め、病態生理に矛盾しないことから、皮膚カロテノイド測定は妥当性がある。皮膚カロテノイド値における成人と小児の関係性については今後の検証が必要である。淡黄色野菜と皮膚カロテノイド測定の関連を認めなかったこと、肉、インスタント麺と皮膚カロテノイド測定値の負の関連は交絡バイアスによる可能性があるためさらなる検討を要する。なお、今回の検討では皮膚カロテノイド量とアレルギー疾患有症率には有意の関連を見出すことはできなかった。

4) 保育所における食物アレルギーの変遷：2013年と2021年の比較【調査2】

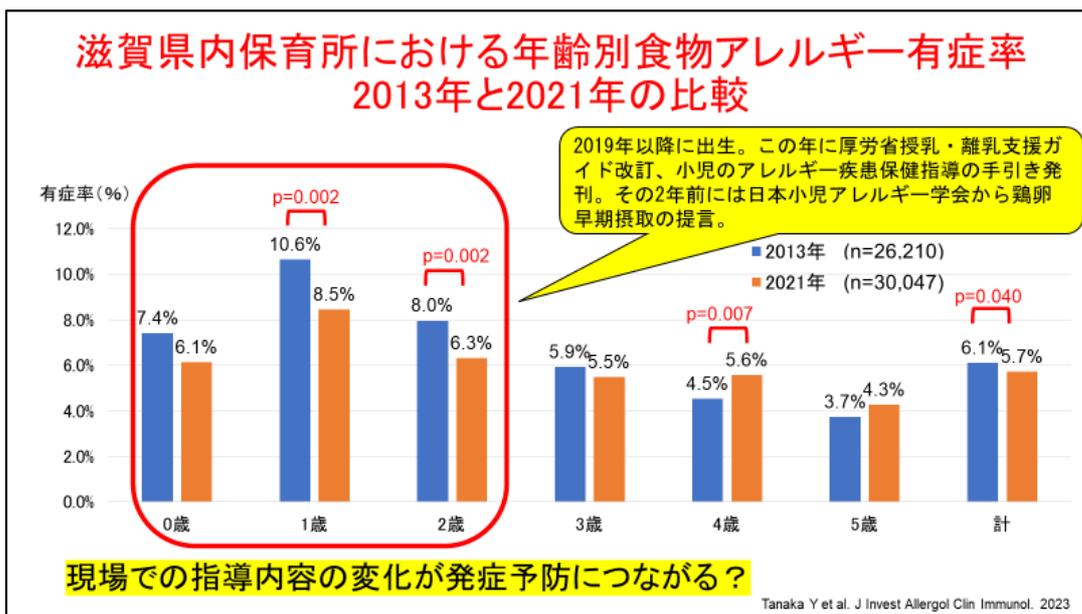
FAの治療原則の変化やガイドラインの改訂などFA児を取り巻く環境は変化している。これらの変化や滋賀県の取り組みの評価をするために2013年と同一地域、同一手法で改めて2021年に調査を実施し、保育所における8年後のFAの実態や対応の変化を比較検討することを目的とした。

2021年8月に滋賀県内の全認可保育所218施設、認定こども園132施設の計350施設に2013年と同一の食物アレルギーに関する質問用紙「保育所における食物アレルギーの実態調査」を郵送し、Faxによる回答を依頼した。2021年10月までに全350施設中263施設から回答を得た。そのうちFA児のいる保護者に対して「医師の指示書を求める」と回答した施設は261施設であった（送付施設全体の74.6%）。2013年の同調査では、全264施設中253施設から回答があり、「医師の指示書を求める」と回答した施設は237施設であった（送付施設全体の89.8%）。これらの施設に通う全通所児数は、各々2013年は26210人、2021年は30047人であった。これらの「医師の指示書を求める」と回答した施設について比較検討した。

FAの有症率

施設で把握しているFA児は、2021年1716人であり、2013年は1602人であった。全通所児数に占める割合は、2021年は5.7%であり、2013年の6.1%に比べ有意に減少した（ $p=0.04$ ）。各年齢の全通所児数に占める割合は、0歳（7.4% vs 6.1%）1歳（10.6% vs 8.5%、 $p<0.01$ ）2歳（8.0% vs 6.3%、 $p<0.01$ ）3歳（5.9% vs 5.5%）4歳（4.5% vs 5.6%、 $p=0.01$ ）5歳（3.7% vs 4.3%）であった。4歳と5歳のFA児は増加したのに対し、0歳、1歳、2歳のFA児は、減少した。

日本では2017年に日本小児アレルギー学会から鶏卵アレルギー予防のために湿疹のあるアレルギーハイリスク児に対して早期（生後6ヶ月頃）から少量の加熱卵摂取を推奨する提言が発表され、2019年には厚生労働省の授乳・離乳の支援ガイド改訂版で「離乳の開始や特定の食物の摂取開始を遅らせても、食物アレルギーの予防効果があるという科学的根拠はない。」と明記され、適切な時期（生後5~6ヶ月頃）に離乳食を開始することの重要性が強調されるようになった。今回の調査で食物アレルギー有症率が減少に転じた理由は不明だが、そのタイミングはちょうどこれらの提言が出された時期と一致しており、提言に基づいた保護者の行動変容や乳児健診での指導強化などの効果が表れた可能性も考えられた。



アレルギー対応の変遷【調査2】

2013年の結果と比べて、厚生労働省作成による生活管理指導表を用いている施設の割合や、アドレナリン自己注射液（エピペン®）所有児童在籍施設の割合は有意に増加しており、エピペン®預かり施設の割合も増加していた。過去1年間の誘発症状経験施設の割合は有意に減少したが、グレード2以上の誘発症状経験施設の割合には有意差がなかった。以上より、エピペン®の普及が広がっており、FA児に対する対応は改善傾向にあると考えられる。一方で、誘発症状の経験施設の割合は減少していたが重症誘発症状の経験施設の割合は変化がなく、重症例への対策強化の必要性が示唆された。

5) 除去段階に応じた牛乳アレルギー児における栄養素の摂取状況【調査3】

牛乳アレルギー児(CMA)のカルシウム摂取不足が指摘されているが除去段階に応じた検討はない。本研究は、様々な除去段階にある FA 児を対象に食事調査を行い、CMA 児に注目してその特徴を分析した。

対象は滋賀県立小児保健医療センター小児科アレルギー外来に通院する 6~15 歳の FA 児とした。簡易型自記式食事歴法質問票 (BDHQ15y) を用いた食事調査、ベジメータ®を用いた皮膚カロテノイド量 (ベジスコア) 測定を行なった。乳類の摂取状況について完全除去、部分除去、非除去の 3 群に分けて、栄養素及び食品摂取量の差や傾向性を検定し、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

対象 FA 児のうち、牛乳・乳製品の摂取状況については完全除去群 38 名、部分除去群 27 名、非除去群 82 名であった。栄養素摂取量は除去程度が強いほど、植物性たんぱく質 ($p < 0.001$)、鉄 ($p < 0.001$)、 β -カロテン当量 ($p = 0.002$)、ビタミン D ($p = 0.031$)、ビタミン C ($p < 0.001$)、トコフェロール ($p < 0.001$)、n-3 系脂肪酸 ($p < 0.001$) などの摂取量が多い傾向にあった。また除去程度が強いほど、カルシウム摂取源となる緑黄色野菜 ($p < 0.001$) や魚介類 ($p = 0.005$) の摂取量が多い傾向にあり、ベジスコアにおいても同様の傾向がみられた ($p < 0.001$)。一方、脂質 ($p < 0.001$)、カルシウム ($p < 0.001$)、ビタミン B2 ($p < 0.001$)、飽和脂肪酸 ($p < 0.001$)、などは除去程度が強いほど摂取量が少ない傾向にあった。

以上より、牛乳除去例で様々な栄養素の摂取量が多かった。これは、カルシウム摂取を意識した代替食を積極的に取り入れている結果と推察されるが、それでもなおカルシウム摂取は不十分であった。CMA 児のカルシウム補給について、摂取を強化する方法を検討し、提案していく必要がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 楠隆	4. 巻 35
2. 論文標題 「治療の進歩」はどのように「患者家族の生活の質を変えるのか」 アレルギー診療における医師の役割とメディカルスタッフの役割	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本小児アレルギー学会誌	6. 最初と最後の頁 8-13
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3388/jspaci.35.8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Motoyama Y, Morimoto T, Takeuchi J, Kusunoki T	4. 巻 70
2. 論文標題 Fall birth is associated with prolonged elimination in Japanese children with hen's egg allergy: A population-based study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Allergology International	6. 最初と最後の頁 498-500
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.alit.2021.06.002. Epub 2021 Jun 20	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 -

1. 著者名 TAKEUCHI Jiro, KUSUNOKI Takashi, MORIMOTO Takeshi	4. 巻 68
2. 論文標題 Association of Skin Carotenoid Score and Food Intake among School Children: A Multicenter Cross-Sectional Study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Nutritional Science and Vitaminology	6. 最初と最後の頁 127 ~ 130
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3177/jnsv.68.127	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 -

1. 著者名 Tanaka Y, Yamakana A, Motoyama Y, Kusunoki T	4. 巻 33
2. 論文標題 Is Hen's Egg Allergy Decreasing Among Japanese Children in Nurseries?	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J Investig Allergol Clin Immunol	6. 最初と最後の頁 47-49
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.18176/jiaci.0805.	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 -

1. 著者名 Motoyama Y, Tanaka Y, Kawabata A, Nakamura T, Kusunoki T	4. 巻 未定
2. 論文標題 Higher Intake of Nutrients with Antioxidant and Anti-inflammatory Effects among Children with Cow's Milk Allergy According to The Degree of Elimination	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J Nutr Sci Vitaminol	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) なし	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 -

1. 著者名 田中柚菜、川端彩由、本山結恵、楠隆	4. 巻 37
2. 論文標題 保育所における食物アレルギー対応の変遷 2013年と2021年の比較	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 日本小児アレルギー学会誌	6. 最初と最後の頁 105-112
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3388/jspaci.37.105	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 楠隆	4. 巻 37
2. 論文標題 アレルギーとリスクファクター・増悪因子 アトピー性皮膚炎とリスクファクター・増悪因子 食物との関連に注目して(解説)	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 日本小児アレルギー学会誌	6. 最初と最後の頁 7-11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3388/jspaci.37.7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 楠隆
2. 発表標題 アレルギー診療における医師の役割とメディカルスタッフの役割
3. 学会等名 第57回日本小児アレルギー学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 本山結恵、楠隆
2. 発表標題 鶏卵アレルギーの早期解除に影響する背景因子の検討
3. 学会等名 第21回食物アレルギー研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 武内治郎、楠隆
2. 発表標題 学童における皮膚カロテノイド測定値と食習慣、生活習慣の関連
3. 学会等名 第124回日本小児科学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田中柚菜、楠隆
2. 発表標題 保育所における食物アレルギー対応の変遷 2013年と2021年の比較
3. 学会等名 第22回食物アレルギー研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 本山結恵、楠隆
2. 発表標題 除去段階に応じた牛乳アレルギー小児における栄養素の摂取状況
3. 学会等名 第22回食物アレルギー研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 楠隆
2. 発表標題 アトピー性皮膚炎とリスクファクター・総悪因子 - 食物との関連に注目して-
3. 学会等名 第59回日本小児アレルギー学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

小児保健栄養学研究室 https://www.agr.ryukoku.ac.jp/laboratory/kusunoki.html

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	東 あかね (Higashi Akane) (40173132)	京都産業大学・共通教育推進機構・教授 (34304)	
研究分担者	武内 治郎 (Takeuchi Jiro) (60791324)	兵庫医科大学・医学部・助教 (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
---------	---------