

令和 4 年 6 月 8 日現在

機関番号：16301

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2020～2021

課題番号：20K23135

研究課題名(和文) 衛生仮説に資する周産期の環境要因曝露とアレルギー疾患の関連に関するコホート研究

研究課題名(英文) Prebirth cohort studies on the relationship between perinatal environmental factors and allergic diseases: from the view point of hygiene hypothesis

研究代表者

時信 亜希子 (Tokinobu, Akiko)

愛媛大学・医学系研究科・助教

研究者番号：10758212

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は出生前コホート研究である九州・沖縄母子保健研究のデータを用いて、胎児期及び乳幼児期の環境要因曝露と子の健康アウトカムとの関連について検討した。研究期間中に3つのテーマについて研究を進めた。

母親の妊娠中のIHクッキングヒーターの使用と出生アウトカム(早産、低体重出生、SGA、出生体重)の関連、母親の周産期における染髪の有無と5歳時における喘鳴及び喘息の関連、乳児期の入浴頻度と3歳時における湿疹及びアトピー性皮膚炎の関連。いずれも論文を執筆し、国際誌に投稿した。2022年5月6日現在、は公開済、は査読中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で調査した3つの環境要因曝露(妊娠中のIHクッキングヒーターの使用(中間周波電磁界への曝露)、周産期における母親の染髪の有無(染髪剤への曝露)、乳児期の入浴頻度)と子の健康アウトカムとの関連についてはいずれも先行研究が少なくエビデンスが十分蓄積されていないため、影響の程度がよく分かっていなかった。我々の研究は、出生前コホート研究のデータを用いた疫学研究であり、周産期の環境要因曝露とその影響に関する貴重なエビデンスとなり得る。

研究成果の概要(英文)：This study investigated the association between environmental factors during fetal or infant period and health outcomes of the children, using data from the Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study. We investigated the following three associations during the study period.

(1) Maternal use of induction heating cookers during pregnancy and birth outcomes (preterm birth, Low birth weight, small-for-gestational age, and birth weight), (2) Perinatal maternal hair dye use and risk of wheeze and asthma in 5-year-old children, (3) Bathing or showering frequency during infancy and risk of eczema and atopic dermatitis in 3-year-old children.

We have written and submitted the original articles in each study. As of 6 May 2022, the study (1) is already published, and the remaining two studies are under review.

研究分野：疫学

キーワード：小児アレルギー 環境要因 出生前コホート研究 衛生仮説

1. 研究開始当初の背景

アレルギー疾患は先進諸国だけでなく、発展途上国においても増加傾向にあり国際的な問題となっている。日本の小学生における国際的疫学的診断基準 (International Study of Asthma and Allergies in Childhood: ISAAC) に基づく喘鳴、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎の有症率は、各々10.2%、14.6%、18.7%であった。また、中学生においては、各々8.2%、9.7%、26.7%であった (Morikawa et al. Allergol Int. 2020)。アレルギー疾患のリスク要因及び予防要因の解明は予防医学上、最も重要な課題の一つである。

両親のアレルギー疾患既往と子のアレルギー有症率との間に有意な正の関連が認められることから (Miyake et al. Acta Paediatr. 2004)、遺伝要因がアレルギー疾患に強く影響している。しかしながら、近年のアレルギー疾患の増加を遺伝要因のみで説明することはできない。沖縄県の小中学生の喘鳴、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎の有症率は、各々10.8%、6.8%、7.6%と本州より低く、日本国内においてもアレルギー疾患の有症率に違いが認められる (Tanaka et al. J Asthma. 2008)。環境要因もアレルギー疾患発症に大きく関与している。

アレルギー疾患の原因の一つとして衛生仮説が提唱されており (Strachan. BMJ. 1989)、国内外の数多くの疫学研究において、胎児期及び出生後間もない時期の環境要因とアレルギー疾患リスクとの関連が報告されている。しかしながら衛生仮説に資する疫学研究の結果は一貫しておらず、未だ論争が続いている。最近の知見では、衛生仮説を説明する理論的根拠として、獲得免疫から自然免疫への変遷 (松田. アレルギー. 2019) や、腸内細菌叢との関連が示唆されている (Alexandre-Silva et al. Acta Trop. 2018)。今後、up-to-date な衛生仮説に資する疫学研究が期待されるが、現時点で本邦における疫学研究によるエビデンスは少ない。

2. 研究の目的

日本人小児のアレルギー疾患発症に関し、衛生仮説に関連する胎児期及び出生後の環境要因曝露が各アレルギー疾患発症にどの程度影響しているかを明らかにすることが本研究課題のテーマである。本研究では、九州・沖縄母子保健研究のデータを活用し、衛生仮説に資する胎児期から乳幼児期の環境要因曝露と3歳時及び7歳時におけるアレルギー疾患 (ISAAC に基づく喘鳴、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎及び医師診断による喘息・アトピー性皮膚炎・食物アレルギー) リスクとの関連に関する多数のエビデンスを創出することを目的とする。

3. 研究の方法

平成19年に開始した九州・沖縄母子保健研究は1,757名の妊婦が参加し生まれた子を追跡している (表1)。各調査では自記式質問調査票を用いて詳細かつ十分な情報を得た。特に、ベースライン調査では妊婦の生活習慣、既往歴等に関する詳細な質問調査票を用いた。質問調査票の記入漏れ等情報欠損がないよう、研究事務局による徹底した管理運営を行っており、追跡状況は良好である。本コホート研究は、胎児期における妊婦の生活習慣、生活環境に関する詳細な情報を得、出生後の子についても毎年追跡しており、各年齢での生活環境や複数のアレルギー疾患の情報を得ている貴重な研究である。

表1:九州・沖縄母子保健研究の各調査概要

ベースライン調査 平成19年4月～平成20年3月	妊婦1,757名 質問調査票 (31 page) 食事歴法質問調査票 (22 page)
出生時追跡調査	1,590組の母子 質問調査票 (3 page)
4カ月時追跡調査	1,527組の母子 質問調査票 (8 page)
遺伝子検体・口腔粘膜細胞抽出	1,492組の母子
1歳時追跡調査	1,430組の母子 質問調査票 (15 page)
2歳時追跡調査	1,362組の母子 質問調査票 (18 page)
3歳時追跡調査	1,305組の母子 質問調査票 (37 page)
4歳時追跡調査	1,264組の母子 質問調査票 (31 page)
5歳時追跡調査	1,201組の母子 質問調査票 (28 page)
6歳時追跡調査	1,049組の母子 質問調査票 (55 page)
7歳時追跡調査	1,032組の母子 質問調査票 (12 page)

本調査で得られた母子の環境要因曝露情報をもとに、以下の3つの環境要因曝露と子の健康アウトカムとの関連について調査した。当初、衛生仮説に関連した研究を計画していたが、本コホート研究では衛生仮説に含まれる以外の環境要因曝露情報も取得していたため、社会的な関心及びエビデンス蓄積の重要性を鑑み、衛生仮説にとどまらない仮説を立て、研究を進めることにした。

- (1) 妊娠中の母親のIHクッキングヒーターの使用と出生アウトカム (早産、低体重出生、SGA、出生体重) の関連
- (2) 母親の周産期における染髪の有無と5歳時における喘鳴及び喘息の関連
- (3) 乳児期の入浴頻度と3歳時における湿疹及びアトピー性皮膚炎の関連

各研究では、質問調査票で得られた他の様々な情報を交絡要因として補正し、多変量ロジスティック回帰分析を用い、環境要因曝露と健康アウトカムとの関連を調べた。

4. 研究成果

(1) 妊娠中の母親の IH キッキングヒーターの使用と出生アウトカム(早産、低体重出生、SGA、出生体重)の関連

1565 組の母子を対象として解析した。妊娠中の母親が台所における主な熱源として IH キッキングヒーターを使用した群では、IH キッキングヒーター以外の熱源(ガス等)を使用した群と比較して、早産を予防する有意な関連がみられた：調整オッズ比 0.28 (95%信頼区間：0.07 - 0.78)(表 2)。低体重出生、small-for-gestational-age (SGA)、出生体重との関連はみられなかった。

これまで中間周波電磁界曝露の胎児への健康影響は疫学的なエビデンスがほぼ皆無でありながら、リスク評価が行われないまま技術開発及び実際の使用が先行していることが懸念されていた。我々の研究は中間周波電磁界の主な発生源である IH キッキングヒーターの妊娠中の使用と子の出生アウトカムについて検討した研究として貴重なエビデンスを創出することができた。なお本研究は国際誌にて発表されている (Bioelectromagnetics. 2021;42(4):329-335)。

表 2: 母親の IH キッキングヒーターの使用と出生アウトカムの調整オッズ比(95%信頼区間)

	リスク(%)	調整オッズ比 (95%信頼区間)
早産		
IH使用なし	4.4	1.00
IH使用あり	1.3	0.28 (0.07 - 0.78)
低体重出生		
IH使用なし	7.8	1.00
IH使用あり	7.2	1.09 (0.57 - 1.98)
SGA		
IH使用なし	7.7	1.00
IH使用あり	8.5	1.14 (0.65 - 1.90)

(2) 母親の周産期における染髪の有無と 5 歳時における喘鳴及び喘息の関連

染髪はファッション目的で普及しているが、染髪剤に含まれる化学物質の有害性について懸念されており、これまでに染髪剤使用による湿疹、喘鳴、乳がん等の健康影響が報告されている。また、妊娠中の母親の染髪剤使用による子の低出生体重、白血病、神経芽腫、腎芽腫のリスク上昇を示した先行研究がある。子のアレルギー疾患との関連については、日本の研究グループが、妊娠中の母親の家庭及び職場での染髪剤曝露と子の 3 歳児における喘息のリスクについて、上昇の傾向があることを報告している (Kojima et al. Environ Res. 2021)。

母親の周産期における美容院での染髪の有無と子の 5 歳時における喘鳴(国際的疫学的診断基準 ISAAC に基づく)及び喘息(医師の診断による)の関連を 1199 組の母子を対象に解析して調べた。妊娠中、出産後 4 か月まで、その両期間における染髪の有無と子の 5 歳時における喘鳴及び喘息の調整オッズ比を表 3 に示す。妊娠中及び出産後 4 か月までの両期間に染髪をした群では、染髪をしなかった群と比較して、喘鳴及び喘息のリスクが有意に上昇していた。喘鳴：調整オッズ比 1.61 (95%信頼区間：1.04 - 2.47)、喘息：調整オッズ比 1.78 (95%信頼区間：1.08 - 2.87)。妊娠中のみおよび出産後のみの染髪では、喘鳴、喘息ともリスクの上昇傾向がみられたが、有意な関連はみられなかった。

表 3: 母親の周産期における染髪と 5 歳時における喘鳴及び喘息の調整オッズ比(95%信頼区間)

染髪の有無	喘鳴		医師の診断による喘息	
	リスク(%)	調整オッズ比 (95%信頼区間)	リスク(%)	調整オッズ比 (95%信頼区間)
なし	12.7	1.00	7.7	1.00
妊娠中のみ	16.7	1.39 (0.87 - 2.19)	10.8	1.52 (0.86 - 2.61)
出産後のみ	14.4	1.25 (0.67 - 2.22)	10.8	1.45 (0.72 - 2.72)
妊娠中及び出産後	18.5	1.61 (1.04 - 2.47)	14.9	1.78 (1.08 - 2.87)

母親の周産期における染髪による子への健康影響はエビデンスが不十分であるため、よく分かっていない。本研究は、子の喘鳴及び喘息のリスク上昇を示す貴重なエビデンスのひとつとなりうる。

(3) 乳児期の入浴頻度と 3 歳時における湿疹及びアトピー性皮膚炎の関連

アトピー性皮膚炎は世界的に有病割合が高い皮膚疾患である。日本の小児を対象とした 1999 ~ 2017 年の調査では、男女とも 14 歳以下の小児でアトピー性皮膚炎の有病割合が年々増加していることが報告されており (Okui et al. Environ Anal Health Toxicol. 2020) また、日本を含む先進国における 6 歳未満小児におけるアトピー性皮膚炎の有病割合は 10%を超えると推定されている (Silverberg et al. Ann Allergy Asthma Immunol. 2021)。小児の入浴頻度とアトピー性皮膚炎の関連についてはこれまでいくつかの疫学研究が行われている。横断研究では正の関連を示したもの (Tomita et al. Nihon Koshu Eisei Zasshi. 1997; Al-Naqeeb J et al. J Am Board Fam Med. 2019) も逆の関連を示したもの (Miyake et al. Pediatr Allergy Immunol. 2007) もあり、結果が一致していない。また、英国での前向きコホート研究では関連がみられなかった (Marrs et al. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020)。

本研究は出生後間もない時期の清潔すぎる環境がアレルギー疾患の原因となり得るとする衛生仮説に基づき、乳幼児期(生後 4 か月時)における 1 日の入浴頻度(シャワーも含む)と 3 歳

時における湿疹(国際的疫学的診断基準 ISAAC に基づく)及びアトピー性皮膚炎(医師の診断による)の関連を1304組の母子を対象に解析して調べた。

1日1回の入浴頻度を基準として、1日1回未満及び1日2回以上の入浴頻度は、アトピー性皮膚炎のリスクを有意に高めていた。1日1回未満では、調整オッズ比4.36(95%信頼区間:1.33 - 12.23)、1日2回以上では、調整オッズ比2.63(95%信頼区間:1.39 - 4.77)であった(表4)。このことから、1日1回の入浴頻度がアトピー性皮膚炎の発症を予防するのに有用な頻度であることが示唆された。1日2回以上の入浴頻度でアトピー性皮膚炎のリスクが上昇したという結果は、衛生仮説の知見と一致する。湿疹については、入浴頻度による関連はみられなかった。

表 4:4 か月時における1日の入浴頻度と3歳時における湿疹及びアトピー性皮膚炎の調整オッズ

1日の入浴頻度	湿疹		アトピー性皮膚炎	
	リスク(%)	調整オッズ比 (95%信頼区間)	リスク(%)	調整オッズ比 (95%信頼区間)
1回未満	21.7	1.27 (0.40 - 3.36)	21.7	4.36 (1.33 - 12.23)
1回(基準)	18.4	1.00	7.1	1.00
2回以上	19.2	1.22 (0.73 - 1.98)	13.1	2.63 (1.39 - 4.77)

これまで、衛生仮説に基づいた疫学研究の結果は一貫しておらず、未だ論争が続いている。本研究は、入浴頻度と日本人小児3歳時におけるアトピー性皮膚炎リスクの関連を前向きコホート研究で示した貴重なエビデンスとなり得る。

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 0件）

1. 著者名 Akiko Tokinobu, Keiko Tanaka, Masashi Arakawa, Yoshihiro Miyake	4. 巻 42(4)
2. 論文標題 Maternal Use of Induction Heating Cookers During Pregnancy and Birth Outcomes: The Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bioelectromagnetics	6. 最初と最後の頁 329-335
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/bem.22339.	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0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

愛媛大学大学院医学系研究科疫学・予防医学講座 主な実績 https://www.m.ehime-u.ac.jp/course/%e7%96%ab%e5%ad%a6%e3%83%bb%e4%ba%88%e9%98%b2%e5%8c%bb%e5%ad%a6/
--

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	三宅 吉博 (Miyake Yoshihiro)	愛媛大学・医学系研究科・教授 (16301)	
研究協力者	田中 景子 (Tanaka Keiko)	愛媛大学・医学系研究科・准教授 (16301)	

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
---------	---------