

## 主 論 文

Birth Order and Pediatric Allergic Disease: A Nationwide Longitudinal Survey  
(出生順位と小児期におけるアレルギー疾患:全国縦断研究)

### 【緒言】

アレルギー疾患の罹患率は上昇傾向であり、環境の変化が要因である可能性が指摘されている。出生順位は出生後の環境に大きな影響を与える因子であることがこれまでの研究でわかっている。出生順位は年上の同胞の人数を反映しており、年上の同胞がいることは、病原体やエンドトキシン暴露量が多く、感染症に罹患しやすいことがわかっている。出生順位とアレルギー疾患について、これまでに多くの研究がなされているが、それらの研究結果は一定していない。各々の研究結果が異なる原因是、それぞれの研究のデザイン、対照群の年齢、生活環境が異なることであると推測される。よって、偏りの少ない対象群を幼少期から長期間調査した研究が必要である。

我々は本研究で、出生時から12歳時までの日本全国における縦断研究結果を用い、小児期のアレルギー疾患(気管支喘息、食物アレルギー、アトピー性皮膚炎)と出生順位の関連を調査した。

### 【対象、方法】

#### 21世紀厚労省縦断研究調査

厚生労働省により、子どもの健康状態把握のため日本全国で2001年1月10日から1月17日及び7月10日から7月17日に出生した子53,575名を対象にアンケート調査(21世紀出生時縦断調査)が行われた。初回アンケート(返答率88%)に返信のあった45,705名を対象に出生時、6ヶ月時から1年毎に5歳6ヶ月まで、以降は7歳から12歳まで1年毎に計14回の調査が施行された。最終調査は2015年であった。アンケートは45,705名全例利用可能であったため、本研究では全例を研究対象に含めた。アンケートでは、およそ1年後の次のアンケートまでに罹患した疾患を質問しており、気管支喘息、食物アレルギー、アトピー性皮膚炎が含まれている。アトピー性皮膚炎のみ、6ヶ月から2歳6ヶ月の期間で、皮疹とアトピー性皮膚炎が同じ項目で統一されて、3歳6ヶ月以降の調査ではアトピー性皮膚炎単独項目となっている。各疾患加療目的で、1回以上外来を受診した症例を集計した。

### 統計解析

本研究では対数線形回帰を用いて第1子、第2子、第3子以降の出生順位と各々のアレルギー疾患について解析を行い、リスク比(RR:relative risk)を算出した。それぞれの結果に95%信頼区間を用いた。子どもの要因として、性別、単胎か多胎か、早産の有無、保育所利用、両親の要因として、母親の年齢、母親の喫煙、両親の最終学歴で調整を行った。年下の兄弟の有無が影響を与える可能性もあるため年下の兄弟の有無についても感度分析を行い調節した。解析にはStata SE version 14 statistical softwareを用いた。この研究は岡山大学医歯薬総合研究科の倫理審査の承認を受けている(No.1506-073)。

### 【結果】

#### 患者背景

第1子が最も多く22,967名で、第2子は17,119名、第3子以降は6,929名であった。出生順位が遅くなるにつれて、多胎、早産児、母親の高年齢、保育所利用率の上昇を認めた。第3子以降の母親は喫煙率が高く、最終学歴が低く、郊外に住んでいた。調査回数が大きくなるにつれて、追跡不能例が増加し、追跡不能例では母親の年齢が低く、喫煙率が高かった。

#### 気管支喘息

出生順位と気管支喘息による病院受診の関連は、出生順位が遅い群では第1子と比較し、幼少期には有病率が上昇していたが、年齢が上がるにつれて有病率が減少した。1歳6ヶ月時の調査では、第1子と比較し、第2子はRR 2.1 (95% CI, 1.86 - 2.38)、第3子以降は2.61 (95% CI, 2.24 - 3.05)と出生順位が遅い方が有病率は有意に高かったが、次第に差は小さくなり、4歳6ヶ月時では有意差は認めなかった。一方で9歳時から11歳時までは第3子以降の群で有意に有病率が低く、9歳時は第3子以降の群で、RR 0.83 (95% CI, 0.71 - 0.96)であった。

### 食物アレルギー

出生順位と食物アレルギーによる病院受診の関連は、出生順位が遅い群で有病率が低かった。1歳6ヶ月時の調査では、第1子と比較し、第2子はRR 0.87 (95% CI, 0.79 - 0.95)、第3子以降は0.66 (95% CI, 0.57 - 0.78)と有病率が有意に低かった。その差は次第に小さくなり、7歳時以降は第1子と同程度の有病率で推移した。

### アトピー性皮膚炎

出生順位とアトピー性皮膚炎による病院受診の関連は、出生順位が遅いほど有病率が高かった。1歳6ヶ月から2歳6ヶ月の調査においては、アトピー性皮膚炎と湿疹が同じ項目として統合されているため厳密な評価は困難であった。3歳6ヶ月時の調査では、第1子と比較し、第2子はRR 1.25 (95% CI, 1.16 - 1.35)、第3子以降は1.17 (95% CI, 1.05 - 1.31)と有病率が有意に高かった。以降も第2子、第3子で有病率が高い状態で推移した。

### **【考察】**

出生順位と小児期アレルギー疾患の関連は疾患と年齢により異なることが示された。本研究は、我々の知る限りにおいて、出生順位とアレルギー疾患の関連について、3疾患を同時に大規模集団で縦断的に調べた初めての研究である。

### 結果の要因・機序

出生順位は出生後の環境を反映する指標であり、第2子、第3子以降の出生順位が遅い子どもは、病原体やエンドトキシンに暴露される量が多いことがわかっている。これらの暴露により、1型ヘルパーT細胞(Th1:type1 T helper)と2型ヘルパーT細胞(Th2: type1 T helper)バランスに変化が生じ、Th1方向へシフトさせるとともに制御性T細胞(Tregs: regulatory T cells)を誘導される。これらの変化は、アレルギー疾患を抑制する方向で作用する。一方で、粉塵中に存在するアレルゲンはTh2反応を誘導し、IL4やIL13といったサイトカインを放出されIgEが増加し、アレルギーが引き起こされる。このように環境によりアレルギーを抑制する方向と誘導する方向の反応が同時に起こるのに加え、小児期では免疫状態の発達に伴う年齢的な変化も生じることで、各々の臓器において、様々な反応が引き起こされた可能性がある。

### 気管支喘息

第1子と比較し、第2子、第3子以降は幼少期の有病率が高く、学童期の有病率は低かった。この結果は、これまでの研究と各年齢においては同様の結果であった。本研究で縦断的に調査したことから、有病率の変移が詳細に示された。気管支喘息は喘鳴を繰り返すことで診断されることから、様々な病態を総合した病名であることがこの結果の要因であると考えられる。幼少期には、ウイルス感染症に伴う喘鳴が多いことが知られており、感染に暴露されやすい第2子以降の子どもの有病率が上昇する。一方でIgEが関与するアトピー型の気管支喘息は6歳以降で多いため、Th1にシフトしている第2子以降の子どもでは6歳以降の有病率が低下したと考えられる。

### 食物アレルギー

第1子と比較し、第2子、第3子以降は幼少期の有病率が低く、学童期は同等であった。この結果は、これまでの幼少期の横断研究結果と同様であった。これは、第2子以降の子どもでは、Th1方向にシフトしていることやエンドトキシン等によりTregが誘導されていることでアレルギーが起こりにくくなっている可能性がある。Treg誘導は食物アレルギー耐性獲得に重要であるとする研究が報告されている。

### アトピー性皮膚炎

第1子と比較し、第2子、第3子以降は幼少期以降の有病率が高かった。これまでの研究では、本研究と同様であったものもあれば、出生順位とアトピー性皮膚炎は関連がないとするものや第2子以降で有病率が下がったとする報告もある。アトピー性皮膚炎発症には、アレルギー機序以外にも皮膚バリア機能低下や地域性など様々な要因が関連していることが、研究結果の違いに結びついた可能性がある。

### 本研究の利点と欠点

本研究の利点としては、日本全国の子どもを対象とした大規模縦断研究であることが挙げられる。そして、アンケート回収率は初回 88%で 10 歳までは 70%以上と比較的高率である。しかし、選択バイアスが生じている可能性は否定できない。欠点としては、保護者へのアンケート調査であるため、診断の正確であるかわからないという点であるが、日本は皆保険制度が適応されており、医療へのアクセスが容易であり、小児アレルギー疾患を日常的に診療している小児科医の診察を受けやすいことから、診断の正確性は保たれていると考えられる。また、両親のアレルギー歴がアンケート項目になかったため調節できていないが、社会経済的背景として両親の学歴で調節を行っている。

### **【結論】**

出生順位と小児期アレルギー疾患の関連は疾患と年齢により異なることが示された。環境が小児期のアレルギー疾患に与える影響は複雑であり、有利にも不利にも働き得る。小児期の免疫状態は成人期にも影響を与えることから、小児期から成人期におよぶ長期間の研究が必要である。