

ニッポンハム食の未来財団 平成 29 年度個人研究助成 研究完了報告書

研究課題名	妊婦の栄養摂取状況と子の食物アレルギー発症との関連： 出生前コホート研究データを活用した解析
フリガナ	タナカ ケイコ
代表者名	田中 景子
所属機関（機関名） （役職名）	愛媛大学大学院医学系研究科疫学・予防医学講座 特任講師
本助成金による 発表論文，学会発表	無し

### 研究結果要約

妊娠中の母親の環境要因が胎児へ与える影響は大きい。特に、母親の食事・栄養摂取状況は、胎児の発育・発達だけでなく、様々な疾患発症との関連が指摘されている。今回、出生前開始前向きコホート研究の 3 歳時追跡調査までのデータを活用し、妊娠中の母親のカフェイン摂取と子の食物アレルギー発症リスクとの関連について解析した。

研究対象者は、1522 組の母子である。母親の妊娠中の食習慣は、妥当性の検証された食事歴法質問調査票を用いて、過去 1 ヶ月の食事習慣を評価した。1 歳、2 歳、3 歳時の追跡調査の質問票で、食物アレルギーに関する情報を得た。本研究では、食物摂食後、アレルギー症状が出現したという自己申告があった場合、及び医師による食物アレルギーの診断があった場合、食物アレルギーあり、と定義した。

母親の妊娠中のカフェイン摂取の第 1 三分位 (T1) に比較して、第 2 三分位 (T2) では、有意に食物アレルギー発症リスク増加と関連していた。一方、第 3 三分位 (T3) では、統計学的に有意な関連を認めなかった。

今回の解析により、母親の妊娠中のカフェイン摂取は、子の食物アレルギー発症リスク上昇に関連があることが示唆された。今後、メカニズムの解明も含め、さらなる疫学研究が必要である。

### 研究目的

近年、子どもの食物アレルギーは急速に増加しており<sup>1,2)</sup>、社会活動制限のために、食物アレルギー

一の子だけでなくその家族の QOL も低下することが知られている<sup>3, 4)</sup>。

妊娠中の母親の環境要因が胎児へ与える影響は大きい。特に、母親の食事・栄養摂取状況は、胎児の免疫系の発達に影響を及ぼし、子のアレルギー発症のリスクを増加させるかもしれない<sup>5)</sup>。しかしながら、妊娠中の母親の食事・栄養摂取状況と子の食物アレルギー発症との関連に関する疫学研究は非常に少ない<sup>6)</sup>。オーストラリアの出生前コホート研究では、妊娠中の母親のビタミン C 及び銅の摂取が多いほど 1 歳時の食物アレルギーのリスクは低下していたが、βカロテン、ビタミン E、亜鉛摂取とは関連がなかった<sup>7)</sup>。フィンランドの出生コホートによると、妊娠中の母親の葉酸摂取、葉酸サプリメント、ビタミン D サプリメントの摂取は、3 歳時の牛乳アレルギーのリスクを高め、一方、食事からのビタミン D 摂取は、牛乳アレルギーのリスクを減少させていた<sup>8)</sup>。本邦においては、食物アレルギーの観察疫学研究は存在しない。

コーヒーは世界中で最もポピュラーな飲料で、抗酸化作用や抗炎症作用を持つ物質を多く含んでいる。これまで、コーヒーやカフェイン摂取の健康影響について、広く研究されている<sup>9)</sup>。妊娠中の母親の抗酸化物質の摂取は、子のアレルギー発症に影響を及ぼすかもしれない<sup>10)</sup>。

今回、出生前コホート研究である「九州・沖縄母子保健研究」の 3 歳時追跡調査までのデータを活用し、妊娠中の母親のカフェイン摂取状況と生まれた子の食物アレルギー発症リスクとの関連を調べた。

## 研究計画及び研究手法

### 1. 解析対象者

九州・沖縄母子保健研究は平成 19 年 4 月より、ベースライン調査を開始した<sup>11)</sup>。九州全県及び沖縄県の 423 産科医療機関において、本研究に関するリーフレット、調査説明受諾同意書、返信用封筒の一式を外来を受診した全ての妊婦(妊娠 32 週未満)に手渡した。研究参加を希望する妊婦は、調査説明受諾同意書に、氏名、連絡先を記入して研究事務局に返送した。研究事務局は、電話で研究の詳細な説明を行い、最終的な同意を得た後、研究参加者とし、質問調査票等からなる調査キット一式を自宅へ郵送した。平成 19 年度末で妊婦のリクルートを終了し、最終的に 1757 名よりデータを得た。

出生時、4 ヶ月時、1 歳時、以後 1 年ごとに追跡調査を実施している。各追跡調査では、授乳状況、受動喫煙状況をはじめとする子の生活環境、食物アレルギー等の各種アレルギー疾患の発症状況、感染症罹患状況、2 歳時追跡調査以降は、子ども自身の栄養摂取状況等も確認している。出生時、4 ヶ月時、1 歳時、2 歳時及び 3 歳時追跡調査には、それぞれ 1590 組、1527 組、1430 組、1362 組及び 1305 組の母子が参加した。「九州・沖縄母子保健研究」は、福岡大学医学部及び、愛媛大学大学院医学系研究科の倫理審査の承認を受けている。

## 2. カフェイン摂取量の評価

妊娠中のベースライン調査では、生活習慣・生活環境・既往歴などに関する詳細な質問票、及び、妥当性の検証された食事歴法質問調査票 (DHQ) を用いて、過去 1 ヶ月の食事習慣を評価した。DHQ では、食品成分表に基づき、計 150 の食品摂取、総エネルギー、各種栄養素の 1 日当たりの摂取量を計算できる<sup>12-19)</sup>。妊娠中の母親のカフェイン摂取量は、緑茶及び烏龍茶、コーヒー、紅茶、コーラ及びスポーツ飲料、ココア、ダイエットコーラ、ノンカロリーソフトドリンク、及び菓子類 (主にチョコレート) 摂取量に基づいて評価した<sup>20, 21)</sup>。残差法により、総エネルギーを補正した<sup>22)</sup>。

## 3. 食物アレルギーの定義

1 歳、2 歳、3 歳時の追跡調査の質問票で、食物アレルギー発症の有無と発症した場合はその発症月齢、医師による食物アレルギーの診断の有無と診断された場合、診断月齢の情報を得た。本研究においては、食物摂食後、アレルギー症状が出現したという自己申告があった場合、及び医師による食物アレルギーの診断があった場合、食物アレルギーあり、と定義した。

## 4. 統計解析

妊娠中の母親のカフェイン摂取量を 3 分位でカテゴリー分類した。解析には、コックス比例ハザードを用いた。ベースライン調査時の居住地、母親の妊娠中の喫煙、両親の教育歴、家計の年収、両親のアレルギー疾患既往、子の性別、出生後の家庭内での受動喫煙、アトピー性皮膚炎疑いあるいはアトピー性皮膚炎の医師診断を補正した。解析には統計ソフト SAS を用いた。

## 結果と考察

### 結果

平均追跡期間は 35 ヶ月であった。3 歳時追跡調査までに、286 名の子が食物アレルギーを発症したか、もしくは医師による食物アレルギーの診断を受けた。解析対象者の 57% はベースライン時、福岡県に居住しており、約 8% の子の母親は妊娠中に喫煙していた。また、43% の子は、出生後、家庭内で喫煙に曝露していた。

母親の妊娠中のカフェイン摂取の第 1 三分位 (T1) に比較して、第 2 三分位 (T2) では、有意に食物アレルギー発症リスク上昇と関連していた (調整済みハザード比 = 1.46、95% 信頼区間 : 1.10–1.96)。一方、第 3 三分位 (T3) では、関連を認めなかった (調整済みハザード比 = 1.16、95% 信頼区間 : 0.85–1.56)。

第 2 三分位 (T2) と第 3 三分位 (T3) を合わせた解析 (T2+T3 vs. T1) では、母親の妊娠中のカフェイン摂取の第 1 三分位 (T1) に比較して、T2+T3 では、32% 食物アレルギーリスクを高め

た（調整済みハザード比=1.31、95%信頼区間：1.01–1.70）。

**Table 1.** Distribution of selected characteristics in 1522 parent-child pairs, Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study, Japan

Variable	No. (%) or mean $\pm$ SD
<b>Baseline characteristics</b>	
Region of residence	
Fukuoka Prefecture	862 (56.6)
Other than Fukuoka Prefecture in Kyushu	512 (33.6)
Okinawa Prefecture	148 (9.7)
Maternal smoking during pregnancy	128 (8.4)
Maternal education, years	
< 13	343 (22.5)
13–14	513 (33.7)
$\geq$ 15	666 (43.8)
Paternal education, years	
< 13	481 (31.6)
13–14	218 (14.3)
$\geq$ 15	823 (54.1)
Household income, yen/year	
< 4,000,000	523 (34.4)
4,000,000–5,999,999	554 (36.4)
$\geq$ 6,000,000	445 (29.2)
Maternal history of asthma	204 (13.4)
Maternal history of atopic eczema	276 (18.1)
Maternal history of allergic rhinitis	639 (42.0)
Paternal history of asthma	170 (11.2)
Paternal history of atopic eczema	153 (10.1)
Paternal history of allergic rhinitis	419 (27.5)
<b>Characteristics at follow-up surveys</b>	
Male sex	737 (48.4)
Postnatal secondhand smoke exposure at home until the third survey	655 (43.0)

**Table 2.** Crude and adjusted HRs and 95% CIs for food allergy in children according to maternal caffeine intake during pregnancy, Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study, Japan

Caffeine intake, mg/day (median)*	No. of events	Person-months of follow-up	Crude HR (95% CI)	Adjusted HR <sup>†</sup> (95% CI)	Adjusted HR <sup>‡</sup> (95% CI)
T1 (104.9)	80	14,806	1.00	1.00	1.00
T2 (232.3)	113	13,966	1.48 (1.11–1.97)	1.46 (1.09–1.94)	1.46 (1.10–1.96)
T3 (409.5)	93	14,198	1.21 (0.90–1.63)	1.19 (0.88–1.61)	1.16 (0.85–1.56)
<i>P</i> for trend			0.23	0.27	0.37
T2 + T3 (301.9)	206	28,164	1.34 (1.04–1.74)	1.32 (1.02–1.72)	1.31 (1.01–1.70)

CI, confidence interval; HR, hazard ratio.

\* Adjusted for energy intake using the residual method.

<sup>†</sup> Adjustment for region of residence at baseline, maternal smoking during pregnancy, maternal and paternal education levels, household income, maternal and paternal history of asthma, atopic eczema, and allergic rhinitis, infant's sex, and postnatal secondhand smoke exposure at home until the third survey.

<sup>‡</sup> Further adjusted on suspicion or diagnosis atopic eczema at the third survey (around 4 months postpartum).

## 考察

今回の出生前開始前向きコホートのデータ解析により、母親の妊娠中のカフェイン摂取は、3歳までの子の食物アレルギー発症に関連があるかもしれないことが示唆された。本研究は、カフェイン摂取と食物アレルギーとの関連を示した初めての疫学研究である。

コーヒー摂取の抗炎症作用は主にカフェインに由来しており、炎症と関連のある慢性疾患に効果がある<sup>23, 24)</sup>。しかしながら、逆の影響も観察されている<sup>24, 25)</sup>。In vivo 研究によると、カフェインの抗炎症作用と炎症作用促進作用は、血清カフェイン濃度に依存していることが示された<sup>25)</sup>。炎症作用促進作用を持つ栄養素の摂取は、アレルギー疾患のリスクを上昇させるのかもしれない<sup>26, 27)</sup>。あるいは、妊娠中の母親のカフェイン摂取は、カフェインの潜在的な免疫修飾作用によって、子の食物アレルギー発症と関わっているのかもしれない。

他の考えられ得るメカニズムとして、アトピー性皮膚炎が、カフェイン摂取と食物アレルギーリスクとの関連に影響を与えている可能性がある。Lack によって提唱された **dual allergen exposure hypothesis** によると<sup>28)</sup>、皮膚を通して食物アレルギーへ早期曝露することは、食物アレルギー発症と関連しているかもしれない。しかしながら、本研究では、アトピー性皮膚炎疑いあるいはアトピー性皮膚炎の医師診断を補正しても、結果は変わらなかった。

また、今回観察されたカフェイン摂取と食物アレルギーリスクとの正の関連は、偶然に起因する可能性も否定できない。また、今回の解析で考慮できなかった他の生活習慣に関する因子が影響しているかもしれない。

今回の研究対象者の摂取カフェインの由来は、日本茶もしくは烏龍茶が 74.5%、コーヒーが

13.2%、紅茶が4.5%、菓子類が4.1%、ソフトドリンクが3.7%であった。カフェインの由来食物やその濃度が、観察された関連に影響を及ぼしているかもしれない。

本研究の長所として、研究デザインが挙げられる。前向きコホート研究では、リコールバイアスを最小限に抑えることが可能である。また、多変量解析で、潜在的な交絡要因を補正した。一方、本研究の短所を以下に挙げる。まず、ドロップアウトによって、バイアスが生じた可能性がある。1522組の母子を研究対象としたが、観察期間の終了する3歳時の追跡調査までに、217組がドロップアウトしたか、もしくは、データ欠損のため、解析対象から除外した。最終的な解析対象者は、この217組の母子に比較すると、家庭の年収や両親の学歴が高く、妊娠中の母親の喫煙が少なく、また、出生後の家庭内喫煙曝露が少なかった。しかしながら、妊娠中の母親のカフェイン摂取量には、差は無かった。さらに、ベースライン調査時は、選択バイアスが生じていると考えられるため、本研究結果を一般化するのは困難である。実際、国勢調査と比較すると、本研究対象者の両親の学歴はとても高い<sup>29)</sup>。

2つ目の短所として、本研究における食物アレルギーの定義が、自己申告に基づいている点が挙げられる。このため、食物アレルギーの誤分類が生じた可能性が否定できない。一般的に、食物アレルギーは過大に申告されることが知られている<sup>30)</sup>。今回の解析対象者の1歳時、2歳時、及び3歳時の食物アレルギー有症率は、それぞれ、7.0%、8.6%、及び6.9%であった。これは、日本人幼児の食物アレルギーの推定有症率(5-10%)の範囲内である<sup>31)</sup>。

3つ目として、曝露要因の誤分類の可能性がある。DHQは過去1ヶ月の食事習慣を評価するものであり、摂取量を概算している。曝露要因のランダムな誤分類は、結果を弱める方に働く。本研究では、母親の食習慣の評価を妊娠中に実施しているため、つわりにより、通常の食習慣とは異なっていたかもしれない。しかしながら、つわりにより食習慣が変化すると回答した母親を除外した感度分析においては、母親の妊娠中のカフェイン摂取と食物アレルギーリスクとの正の関連は、さらに強まった：第1三分位(T1)に比較して、第2三分位(T2)及び第3三分位(T3)の調整済みハザード比は、それぞれ1.59(95%信頼区間：1.11-2.29)及び、1.49(95%信頼区間：1.03-2.16)であった。

## まとめ

今回の解析により、母親の妊娠中のカフェイン摂取は、子の食物アレルギー発症リスクに関連があることが示唆された。しかしながら、そのメカニズムについては不明である。生物学的なメカニズムの解明も含めて、母親のカフェイン摂取と子の食物アレルギー発症との関連に関する、さらなる疫学研究が必要であろう。

学会発表：第 29 回日本疫学会学術総会（2019 年 1 月 30 日~2 月 1 日）にて発表予定

論文：Journal of Pediatrics に投稿中

### 今後の研究活動について

今回の解析により、母親の妊娠中の高カフェイン摂取は、3 歳時までの食物アレルギー発症リスク上昇と関連がある可能性が示唆された。年齢とともに、食物アレルギーのリスク要因は変化していくと考えられる、今後、本コホート研究を長期間継続することで、母親のカフェイン摂取が子の成長とともに、食物アレルギーとどのように関わってくるのかを明らかにしていくことは価値があると考えられる。さらに、母親の妊娠中の食習慣だけでなく、子ども本人の食習慣や生活習慣を加味した解析も重要であると考えられる。

一方、リスク要因だけでなく、子の食物アレルギー発症に、予防的に関わっている栄養要因についても引き続き、探索を続けていきたい。

### 参考文献

- 1) Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: S116-25.
- 2) Prescott S, Allen KJ. Food allergy: riding the second wave of the allergy epidemic. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22: 155-60.
- 3) Valentine AZ, Knibb RC. Exploring quality of life in families of children living with and without a severe food allergy. *Appetite* 2011; 57: 467-74.
- 4) Springston EE, Smith B, Shulruff J, Pongracic J, Holl J, Gupta RS. Variations in quality of life among caregivers of food allergic children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 105: 287-294.
- 5) Dietert RR, Zelikoff JT. Early-life environment, developmental immunotoxicology, and the risk of pediatric allergic disease including asthma. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2008; 83: 547-60.
- 6) Miles EA, Calder PC. Maternal diet and its influence on the development of allergic disease. *Clin Exp Allergy* 2015; 45: 63-74.
- 7) West CE, Dunstan J, McCarthy S, Metcalfe J, D'Vaz N, Meldrum S, et al. Associations between maternal antioxidant intakes in pregnancy and infant allergic outcomes. *Nutrients* 2012; 4: 1747-58.
- 8) Tuokkola J, Luukkainen P, Kaila M, Takkinen HM, Niinistö S, Veijola R, et al. Maternal

- dietary folate, folic acid and vitamin D intakes during pregnancy and lactation and the risk of cows' milk allergy in the offspring. *Br J Nutr* 2016; 116: 710-8.
- 9) Grosso G, Godos J, Galvano F, Giovannucci EL. Coffee, caffeine, and health outcomes: an umbrella review. *Annu Rev Nutr* 2017; 37: 131-56.
  - 10) Devereux G, Barker RN, Seaton A. Antenatal determinants of neonatal immune responses to allergens. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 43-50.
  - 11) Miyake Y, Tanaka K, Okubo H, Sasaki S, Arakawa M. Maternal consumption of dairy products, calcium, and vitamin D during pregnancy and infantile allergic disorders. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014; 113: 82-7.
  - 12) Sasaki S, Yanagibori R, Amano K. Self-administered diet history questionnaire developed for health education: a relative validation of the test-version by comparison with 3-day diet record in women. *J Epidemiol* 1998; 8: 203-15.
  - 13) Sasaki S, Ushio F, Amano K, Morihara M, Todoriki O, Uehara Y, et al. Serum biomarker-based validation of a self-administered diet history questionnaire for Japanese subjects. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2000; 46: 285-96.
  - 14) Kobayashi S, Honda S, Murakami K, Sasaki S, Okubo H, Hirota N, et al. Both comprehensive and brief self-administered diet history questionnaires satisfactorily rank nutrient intakes in Japanese adults. *J Epidemiol* 2012; 22: 151-9.
  - 15) Shiraishi M, Haruna M, Matsuzaki M, Murayama R, Sasaki S, Murashima S. Validity and reproducibility of folate and vitamin B12 intakes estimated from a self-administered diet history questionnaire in Japanese pregnant women. *Nutr J* 2012; 11: 15.
  - 16) Shiraishi M, Haruna M, Matsuzaki M, Murayama R, Yatsuki Y, Sasaki S. Estimation of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid intakes in pregnant Japanese women without nausea by using a self-administered diet history questionnaire. *Nutr Res* 2013; 33: 473-8.
  - 17) Shiraishi M, Haruna M, Matsuzaki M, Murayama R, Sasaki S. Validity of a diet history questionnaire estimating  $\beta$ -carotene, vitamin C and  $\alpha$ -tocopherol intakes in Japanese pregnant women. *Int J Food Sci Nutr* 2013; 64: 694-9.
  - 18) Shiraishi M, Haruna M, Matsuzaki M, Murayama R, Kitanaka S, Sasaki S. Validity of a self-administered diet history questionnaire for estimating vitamin D intakes of Japanese pregnant women. *Matern Child Nutr* 2015; 11: 525-36.
  - 19) Science and Technology Agency (2005) Standard Tables of Food Composition in Japan, Fifth



- Revised and Enlarged Edition (in Japanese). Tokyo: Printing Bureau of the Ministry of Finance.
- 20) Yamada M, Sasaki S, Murakami K, Takahashi Y, Okubo H, Hirota N, et al. Estimation of caffeine intake in Japanese adults using 16 d weighed diet records based on a food composition database newly developed for Japanese populations. *Public Health Nutr* 2010; 13: 663-72.
  - 21) Okubo H, Miyake Y, Tanaka K, Sasaki S, Hirota Y. Maternal total caffeine intake, mainly from Japanese and Chinese tea, during pregnancy was associated with risk of preterm birth: the Osaka Maternal and Child Health Study. *Nutr Res* 2015; 35: 309-16.
  - 22) Willett W, Stampfer MJ. Total energy intake: implications for epidemiologic analyses. *Am J Epidemiol* 1986; 124: 17-27.
  - 23) Paiva C, Beserra B, Reis C, Dorea JG, Da Costa T, Amato AA. Consumption of coffee or caffeine and serum concentration of inflammatory markers: A systematic review. *Crit Rev Food Sci Nutr* in press
  - 24) Muqaku B, Tahir A, Klepeisz P, Bileck A, Kreutz D, Mayer RL, et al. Coffee consumption modulates inflammatory processes in an individual fashion. *Mol Nutr Food Res* 2016; 60: 2529-2541.
  - 25) Chavez Valdez R, Ahlawat R, Wills-Karp M, Nathan A, Ezell T, Gauda EB. Correlation between serum caffeine levels and changes in cytokine profile in a cohort of preterm infants. *J Pediatr* 2011; 158: 57-64.
  - 26) Devereux G, Seaton A. Diet as a risk factor for atopy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 1109-17.
  - 27) Sausenthaler S, Koletzko S, Schaaf B, Lehmann I, Borte M, Herbarth O, 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: 530-7.
  - 28) Lack G. Epidemiologic risks for food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 1331-6.
  - 29) Statistic Bureau, Ministry of Public Management, Home Affairs, Posts and Telecommunications. 2000 Population Census of Japan, Vol. 3-2-40, Labour Force Status of Population, Industry (Major Groups) of Employed Persons, and Education: Fukuoka-ken. Tokyo: Statistic Bureau, Ministry of Public Management, Home Affairs, Posts and Telecommunications; 2002 (in Japanese).
  - 30) American College of Allergy, Asthma, & Immunology. Food allergy: a practice parameter.

Ann Allergy Asthma Immunol 2006; 96: S1-68.

Ebisawa M, Nishima S, Ohnishi H, Kondo N. Pediatric allergy and immunology in Japan.

Pediatr Allergy Immunol 2013; 24: 704-14.

以上