



獨協医科大学
Dokkyo Medical University



兵庫医科大学



日本赤十字社
Japanese Red Cross Society

高槻赤十字病院

アジアで初めて、大規模疫学調査で、 乳児期の唾液接触と学齢期のアレルギー発症 リスクとの関連性を明らかに

久保良美¹⁾ 金澤伸雄¹⁾²⁾ 福田啓伸³⁾⁶⁾ 稲葉豊¹⁾ 三木田直哉¹⁾

神人正寿¹⁾ 古川福実¹⁾⁴⁾ 倉石泰⁵⁾ 吉原重美³⁾

1)和歌山県立医科大学皮膚科

2)兵庫医科大学皮膚科

3)獨協医科大学小児科

4)高槻赤十字病院

5)和歌山県立医科大学・産官学連携推進本部

6)なすこどもクリニック

本研究結果は、アレルギー科専門ジャーナル
『**Journal of Allergy and Clinical Immunology Global**』
に掲載されました。Open Access, Published: 25 April 2023

タイトル：乳児期の唾液接触と学齢期の子どもたちのアレルギー発症

Brief report

Saliva contact during infancy and allergy development in school-age children



Yoshimi Kubo, DDS, PhD,^a Nobuo Kanazawa, MD, PhD,^{a,b} Hironobu Fukuda, MD, PhD,^{c,d} Yutaka Inaba, MD, PhD,^a Naoya Mikita, MD, PhD,^a Masatoshi Jinnin, MD, PhD,^a Fukumi Furukawa, MD, PhD,^{a,e} Yasushi Kuraishi, PhD,^f and Shigemi Yoshihara, MD, PhD^c *Wakayama, Hyogo, Tochigi, and Osaka, Japan*

Background: Parent-child saliva contact during infancy might stimulate the child's immune system for effective allergy prevention. However, few studies have investigated its relation to allergy development in school-age children.

Objective: We sought to investigate the relationship between parent-child saliva contact during infancy and allergy

school age. Saliva contact via parental sucking of pacifiers was significantly associated with a lower risk of eczema (odds ratio, 0.24; 95% CI, 0.10-0.60) and allergic rhinitis (odds ratio, 0.33; 95% CI, 0.15-0.73), and had a borderline association with the risk of asthma in school-age children.

Conclusions: Saliva contact during infancy may reduce the risk

[https://www.jaci-global.org/article/S2772-8293\(23\)00033-4/fulltext](https://www.jaci-global.org/article/S2772-8293(23)00033-4/fulltext)

研究の概要

- 小児のアレルギー疾患が増加し、その**予防対策が急務**となっている。
- 近年、世界的に、特に先進国で増加しているアレルギー疾患の原因のひとつとして、清潔すぎるライフスタイルによる影響が挙げられ、その研究は、**常在菌や、共生菌(腸内細菌叢)と免疫の関係に発展している**。
- 2013年発表のHesselmarらのスウェーデンにおける出生コホート研究は、**乳児期の親の唾液によるおしゃぶりの洗浄を介した親から子への口腔内細菌の移行**が乳児の免疫系を刺激し、乳幼児期の効果的なアレルギー予防につながる可能性を示唆した。しかし、学齢期におけるアレルギー発症とその関連性を調べた研究はほとんどなかった。
- 今回、**アジアで初めて、日本人の学齢期の子供とその親を対象として、石川県と栃木県で大規模な疫学調査を実施し、乳児期の食器の共有や親の唾液によるおしゃぶりの洗浄を介した唾液接触と、小中学生の湿疹（アトピー性皮膚炎）、アレルギー性鼻炎、喘息の発症リスクとの関連を分析した**。
- 結果、乳児期の食器共用による唾液接触は、学齢期の湿疹（アトピー性皮膚炎）の発症リスクの低下と有意に関連していた。また、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、学齢期の湿疹（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いた。さらに、学齢期の喘息について、親の唾液によるおしゃぶりの洗浄を介した唾液接触は、今回はっきりとした有意差は出なかったものの、「発症リスク低下の可能性」について推測できた。

先行研究①

- スウェーデン・出生コホート対象研究(2013年)
Pacifier Cleaning Practices and Risk of Allergy Development「おしゃぶりの洗浄習慣とアレルギー発症リスク」
(Hesselmar et al.)
- 新生児184人対象に、おしゃぶりの洗浄方法別にアレルギー発症リスクを比較（熱湯, 水道水, 親の口内洗浄）
- “親の唾液を与えられた”新生児では、生後18ヶ月で喘息とアトピー性皮膚炎発症リスクが有意に低下。生後36ヶ月では、アトピー性皮膚炎が有意に低下

生後18ヶ月：喘息約9割・アトピー性皮膚炎約6割減少
(喘息: OR 0.12 95%CI: 0.01-0.99)
(アトピー性皮膚炎: OR 0.37 95%CI: 0.15-0.91)

先行研究②

「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」
久保、吉澤 2015年

乳児期の噛み与えと児童のアレルギー症状

アレルギー症状	OR	95% CI	P 値	数
ぜん息	0.38	0.09-1.63	0.19	21
アトピー性皮膚炎	0.33	0.14-0.77	0.01	68
花粉症	0.70	0.38-1.29	0.25	87
食物アレルギー	0.99	0.27-3.61	0.99	14
口腔アレルギー	1.08	0.39-2.96	0.89	22

5 children have overlapping allergies n = 711 (欠損値5) $p < 0.05$

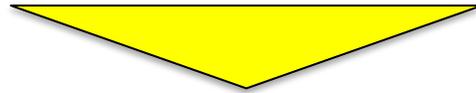
OR: オッズ比 , CI: 信頼区間

乳児期に噛み与えをすると児童のアトピー性皮膚炎が有意に減少する可能性があることが、示唆された。

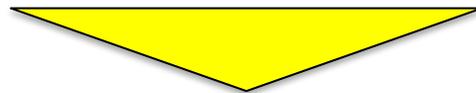
乳児期の唾液接触と学齢期のアレルギー

乳児期(生後12ヶ月未満)の食器の共用

乳児期の親の唾液により洗浄されたおしゃぶりの使用



唾液が乳児に移行(免疫刺激?)



学齢期のアレルギー発症リスク低下?

調査票

アンケート見本

小中学生と保護者のアレルギー疾患に関する健康意識調査



<お問い合わせ先>

和歌山県立医科大学皮膚科学講座

和歌山県和歌山市紀三井寺 811-1

和歌山県立医科大学 研究棟 10 階

TEL : 073-441-0661 FAX : 073-448-1908

[受付時間] 月～金曜日 (祝祭日を除く) 午前 10 時～午後 4 時

アレルギーに関する質問

ISAAC (The International Study of Asthma and Allergies in Childhood) 調査票 + 食物アレルギー

両親のアレルギーや妊娠期の生活習慣、環境に関する質問

乳児期の唾液接触や生活習慣、環境に関する質問

保護者の衛生知識、意識に関する質問

方法

- 調査対象

石川県加賀市の小中学生1,718名(小学校3校、中学校3校)と
栃木県栃木市の小中学生1,852名(小学校3校、中学校2校)の
合計3,570名とその保護者

- 調査方法

アレルギー疾患に関する無記名自記式アンケート調査
小中学校にて配布、回収、自宅にて回答

有効回答率は、加賀市で、94.4%、栃木市で94.9%
全体として94.7% (3,380人)

- 分析

カイ二乗検定とロジスティック回帰分析
(SPSS Statistics26.0 for Windows)

表1. 調査対象の男女・学年比

	男	女	総計
小1	159 (4.7%)	150 (4.5%)	309 (9.2%)
小2	167 (5.0%)	184 (5.5%)	351 (10.4%)
小3	193 (5.7%)	170 (5.0%)	363 (10.8%)
小4	184 (5.5%)	145 (4.3%)	329 (9.8%)
小5	179 (5.3%)	178 (5.3%)	357 (10.6%)
小6	171 (5.1%)	180 (5.3%)	351 (10.4%)
中1	199 (5.9%)	226 (6.7%)	425 (12.6%)
中2	220 (6.5%)	203 (6.0%)	423 (12.6%)
中3	224 (6.7%)	236 (7.0%)	460 (13.7%)
総計	1696 (50.4%)	1672 (49.6%)	3,368 (100.0%)

単位:人(%) 不明:12人

表2. 分析関連項目

項目		n (%)*
母親のアレルギーの既往歴	はい	1639 (48.5)
	いいえ	1716 (50.8)
妊娠中の母親の喫煙歴	はい (週1回未満～毎日)	386 (11.4)
	なし	2957 (87.5)
妊娠中に母親の受動喫煙歴	はい (週1回未満～毎日)	1693 (50.1)
	なし	1637 (48.4)
乳児期に食器の共用	はい	336 (9.9)
	いいえ	3044 (90.1)
乳児期のおしゃぶりの使用	あり	1338 (39.6)
	なし	2016 (59.6)
親の唾液によるおしゃぶりの洗浄	あり	76 (2.2)
	いいえ	1064 (31.5)

*分析に有効な3380件に対する割合

表3. 食器の共用や親の唾液によるおしゃぶりの洗淨に関連する因子の解析

因子	食器の共用			親の唾液によるおしゃぶり洗淨		
	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	154(9.4)	1485(90.6)	27(4.7)	546(95.3)	0.007
	いいえ	173(10.1)	1543(89.9)	0.503	49(8.7)	
父親のアレルギーの既往歴	はい	122(9.3)	1191(90.7)	17(3.8)	429(96.2)	0.002
	いいえ	201(10.0)	1808(90.0)	0.498	57(8.6)	
母親が妊娠中に喫煙	はい	59(15.3)	327(84.7)	24(13.6)	152(86.4)	<0.001
	いいえ	267(9.0)	2690(91.0)	<0.001	49(5.1)	
兄弟姉妹がいる	はい	307(10.4)	2646(89.6)	69(7.0)	914(93.0)	0.239
	いいえ	21 (5.1)	392(94.9)	0.001	7(4.5)	
帝王切開で出産	はい	56 (8.7)	586(91.3)	18(7.6)	219(92.4)	0.528
	いいえ	270 (9.9)	2450(90.1)	0.354	58(6.4)	
6ヶ月間母乳のみで育てられた	はい	106 (9.1)	1061(90.9)	13(6.3)	193(93.7)	0.818
	いいえ	173(10.1)	1545(89.9)	0.535	55(7.5)	
乳児期に猫または犬を飼っていた	はい	81(11.0)	654(89.0)	26(9.0)	263(91.0)	0.048
	いいえ	240(9.2)	2377(90.8)	0.132	48(5.7)	
口腔衛生知識がある	はい	309(9.5)	2937(90.5)	63 (5.8)	1021 (94.2)	<0.001
	いいえ	20(18.0)	91(82.0)	0.003	12(22.6)	

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)

表4. 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)

表5. 食器の共有と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。
- 乳児期のおしゃぶりによる唾液接触は、学齢期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いた。
- 乳児期のおしゃぶりによる唾液接触は、今回はっきりとした有意差は出なかったものの、「発症リスク低下の可能性」について推測できた。

研究の考察・結論

乳児期(生後12ヶ月)

生後0～6ヶ月

親の唾液による
おしゃぶりの洗浄

生後6～12ヶ月

食器の共用

学齢期

小中学生(6～15歳)

アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎
発症リスク低下の可能性

アトピー性皮膚炎
発症リスク低下の可能性

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湿疹（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る。おしゃぶりの使用は、食器の共用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。

今後の展望

近年、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益々減少しています。その中で、今回の疫学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と考えます。

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。

研究の経緯

- 2010年12月金沢大学医学部大学院 公衆衛生学講座に在籍時、歯科健康意識調査実施 石川県加賀市の小学生845人とその保護者を対象
 - ✓ 「乳児のころ、食べ物を噛んで柔らかくしてお子さまに与えていましたか？」母子の生活習慣と児童の歯科健診結果を調査解析。
 - ✓ 「お子様にアレルギーはありますか(アレルギー疾患名)?」は追加の質問項目で研究の主の質問ではなかった。
- 2012年 母親の生活習慣や口腔衛生意識と子どもの口腔内の状態に関する結果を「Behavioral and Environmental Interaction between Mother and Child in terms of Oral Health Including Caries and Gingivitis in the Child」のタイトルで論文発表
- 2013年 スウェーデンの出生コホート研究：乳児期に親の唾液でおしゃぶりの洗浄するとアレルギー発症リスク低下の研究結果を受けて、アレルギーと噛み与えの関連をDATA解析
- 2015年 「乳児期の噛み与えと学童期のアレルギーの負の関連性:横断研究」論文の抄録をハーバード公衆衛生大学院Walter C. Willett教授に送り、プレゼンをさせて頂き、ハーバード大学医学部のCarlos A. Camargo Jr教授から、更に大規模疫学調査の必要性のアドバイスを受ける。
- 2016年-2017年 和歌山県立医大皮膚科と獨協医科大学小児科の共同研究で研究がスタート 石川県加賀市の小中学校で、唾液接触の質問を含むアレルギーに関するアンケート調査実施。栃木県栃木市の小中学校で 同様にアンケート調査実施。

謝辞

ご清聴ありがとうございました。

和歌山県立医科大学皮膚科学講座
博士研究員 久保 良美

兵庫医科大学皮膚科学講座
主任教授 金澤 伸雄

和歌山県立医科大学・産官学連携推進本部
学長特命教授 倉石 泰

獨協医科大学小児科学講座
主任教授 吉原 重美