氏　　名	しみず　むねゆき 清水　宗之
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	富医薬博甲第 409 号
学位授与年月日	令和５年３月 23 日
学位授与の要件	富山大学学位規則第３条第３項該当
教　育　部　名	富山大学大学院医学薬学教育部　博士課程 生命・臨床医学専攻
学 位 論 文 題 目	Maternal vitamin D intake during pregnancy is associated with allergic diseases in children at 3 years old: the Japan Environment and Children's Study （妊娠中の母親のビタミンD摂取量は子どもの3歳時点でのアレルギー疾患と関連する：子どもの健康と環境に関する全国調査）

論 文 審 査 委 員

（主査）	教　授	將積　日出夫
（副査）	教　授	高村　昭輝
（副査）	教　授	森永　芳智
（副査）	教　授	中島　彰俊
（指導教員）	教　授	足立　雄一

様式２

論　文　要　旨

論　文　題　目

Maternal vitamin D intake during pregnancy is associated with allergic diseases in children at 3 years old: the Japan Environment and Children’s Study

妊娠中の母親のビタミンD摂取量は子どもの3歳時点でのアレルギー疾患と関連する：子どもの健康と環境に関する全国調査

氏　名　　清水　宗之

備考　①　論文要旨は，2,000 字程度とする。
　　②　A4 判とする。

〔目的〕

近年アレルギー疾患の有病率は増加しており、その機序に関して注目が集まっている。アレルギー疾患発症の要因として衛生仮説、二重曝露仮説などが注目されているが、栄養素の関与も指摘されている。とりわけビタミンDに関しては免疫系に対して重要な役割を担っており、出生後の子どもにおけるビタミンD不足は気管支喘息やアトピー性皮膚炎といったアレルギー疾患のリスクとなることがよく知られている。

一方、妊娠中の母親のビタミンD摂取量と児のアレルギー疾患との関連に関しては先行研究間で異なった結果を示しており、統一された見解は存在しない。私は以前に日本の全国出生コホート調査の参加者を対象とし、妊娠中のビタミンD摂取量とその子どもの1歳時点でのアレルギー疾患の関連について検討したが、両者の間に有意な関連は認めなかった。その理由として、乳児においては感染症などの一般的な疾患の症状とアレルギー疾患による症状の鑑別が困難であり、より高年齢での調査が必要と考えられた。そのため今回、私は日本人における妊娠中のビタミンD摂取量とその子どもの3歳時点でのアレルギー疾患の有病率との関連を調べることを目的に調査を行った。

〔方法並びに成績〕

方法：本調査では日本の全国出生コホート調査である「子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査）」の参加者を対象とした。妊娠初期および中後期、生後1か月、6か月、1年、3年に送付した自記式アンケートを用いて情報の収集を行った。妊娠中のビタミンD摂取量に関してはアンケートに含まれる食物摂取頻度調査票を用いて推定し、ビタミンD摂取量と子どもの3歳時点でのアレルギー疾患の罹患率との関連を調査した。また、各アレルギー疾患はInternational Study of Asthma and Allergies in Childhood(ISAAC)の質問票の回答に基づき定義した。

各群の人数が均等になるように、推定ビタミンD摂取量に応じて参加者を1-5群に分類し、もっともビタミンD摂取量が少ない群を第1群とした。統計解析においては第1群を基準とし、各群との差を比較した。居住地域の緯度による日照量の影響を考慮し、各地域に点在する19のエコチル調査ユニットセンターをランダム効果として設定した一般化線形混合モデルを作成し、オッズ比と95%信頼区間を算出した。また母に関する共変量として摂取カロリー、年齢、配偶者の有無、世帯年収、教育水準、就業状況、アレルギー歴、アルコール摂取状況、出産1か月後の能動喫煙状況、出産1か月後の受動喫煙状況、身体活動の有無、妊娠前のBMI、外出時間、分娩歴を、子どもに関する共変量として帝王切開の有無、出生時の妊娠週数、性別、先天性異常の有無、出産季節、託児の有無、気道感染症の既往の有無、生後1か月間の授乳方法、ペットの有無を設定した。

成績：エコチル調査に登録された10,3060人の妊婦のうち、以下の基準（前児妊娠時にエコチル調査に登録済、多胎妊娠、流産死産、妊娠中のビタミンD摂取量や子どものアレルギー疾患に関する情報の欠落）を用いて除外を行い、最終的に73,209人の妊婦とその子どもを対象とした。妊娠中の推定ビタミンD摂取量の平均は4.7 μg/日で、日本の推奨量（7 μg/日）と比較して低値であった。3歳時点での子どもの喘鳴、アレルギー性鼻炎、アレルギー性鼻結膜炎、アトピー性皮膚炎といったアレルギー症状の期間有症率はそれぞれ17.2%、29.7%、3.8%、15.2%であった。また気管支喘息、花粉症、アトピー性皮膚炎の有病率はそれぞれ9.6%、3.7%、11.0%であった。

母のビタミンD摂取量との関係について前述の共変量により調整したところ、アレルギー性鼻炎の期間有症率のオッズ比は第1群と比較して第3-5群で有意に低下（第3群 aOR: 0.88, 95%CI 0.83-0.94; 第4群 aOR: 0.92, 95%CI 0.86-0.98; 第5群 aOR: 0.90, 95%CI 0.84-0.96）し、線形の関係を認めた(P<.001)。同様に花粉症の有病率のオッズ比は第1群と比較して第2-4群で有意に低下（第2群 aOR: 0.75, 95%CI 0.65-0.87; 第3群 aOR: 0.82, 95%CI 0.71-0.94; 第4群 aOR: 0.83, 95%CI 0.72-0.96）し、U字型の関係を認めた。一方、喘鳴、アレルギー性鼻結膜炎、アトピー性皮膚炎の期間有症率および、気管支喘息、アトピー性皮膚炎の有病率では、妊娠中のビタミンD摂取量との間に明らかな関連を認めなかった。

〔総括〕

今回の大規模疫学調査の結果から、妊娠中後期の母のビタミンD経口摂取量と3歳時におけるアレルギー性鼻炎・花粉症の関連が示され、特にアレルギー性鼻炎に関しては摂取量依存性にオッズ比の低下を認めた。アレルギー性鼻炎と妊娠中のビタミンD摂取量との関連については先行研究と合致した結果が得られた。一方、花粉症におけるU字型の関連については同様の報告は見られなかったものの、既報で気管支喘息に関してはU字型の関係を示唆する報告がみられ、同様の機序が関与している可能性は考えられる。

本調査の強みとしては74,000人弱という大規模なコホートを対象にしている点に加えて、出生季節や外出時間などを含めて食事以外のビタミンD産生に関わる多くの共変量を考慮の上で解析している点が挙げられる。一方、本調査の限界として、今回の調査は自記式アンケートを用いていること、子どものアレルゲンへの感作状況や出生後のビタミンD摂取量を調査していないこと、実際に血中のビタミンD濃度を測定していないことが挙げられる。

幼少期のアレルギー性鼻炎は後の気管支喘息発症のリスクともされており、妊娠中の積極的なビタミンD摂取がアトピーマーチの進行を抑制する可能性がある。一方、U字型の関係が示唆されるように過剰摂取が必ずしも益とならない可能性もあり、妊娠中の至適ビタミンD摂取量を設定するにはさらなる調査が必要と考えられる。

様式８

学 位 論 文 審 査 の 要 旨

報 告 番 号	富医薬博甲第　　号 富医薬博乙第　　号	氏　　名	清水　宗之
論文審査委員	職　名　　氏　　名 (主査)　教　授　　將積　日出夫　印 (副査)　教　授　　高村　昭輝 (副査)　教　授　　森永　芳智 (副査)　教　授　　中島　彰俊		
指導（紹介）教員	教　授　　足立　雄一		

(論文題目　英文の場合は和訳，日本文の場合は英訳を付記すること)	(判定)
Maternal vitamin D intake during pregnancy is associated with allergic diseases in children at 3 years old: the Japan Environment and Children's Study (妊娠中の母親のビタミンD接種量は子どもの3歳時点でのアレルギー疾患と関連する：子どもの健康と環境に関する全国調査)	合格

(論文審査の要旨)

〔目的〕

アレルギー疾患発症の要因として、ビタミンDは免疫系に対して重要な役割を担うため、出生後の子どものビタミンD不足は気管支喘息やアトピー性皮膚炎などのアレルギー疾患のリスクとなることが知られている。一方、妊娠中の母親のビタミンD摂取量と児のアレルギー疾患との関連に関しては先行研究間で異なった結果が報告されてきた。清水君は以前に日本の全国出生コホート調査（子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査））の参加者を対象とし、妊娠中のビタミンD摂取量とその子どもの1歳時点でのアレルギー疾患の関連について検討したが、両者の間に有意な関連は認めなかったことを報告している。その理由として、乳児においては感染症などの一般的な疾患の症状とアレルギー疾患による症状の鑑別が困難であり、より高年齢での調査が必要と考えられた。そのため今回、清水君は妊娠中のビタミンD摂取量とその子どもの3歳時点でのアレルギー疾患の有病率との関連を調べることを目的に調査を行った。

〔方法〕

本調査ではエコチル調査の参加者を対象とした。妊娠初期および中後期、生後1か月、6か月、1年、3年に送付した自記式アンケートを用いて妊娠中のビタミンD摂取量などの情報の収集を行った。ビタミンD摂取量の評価には、食物摂取頻度調査票を用いた。

また、3歳時点でのアレルギー疾患はInternational Study of Childhoodの日本語版の質問票の回答に基づき定義した。各群の人数が均等になるように、推定ビタミンD摂取量に応じて参加者を5群に分類し、ビタミンD摂取量が最も少ないものを第1群とした。統計解析においては第1群を基準とし、各群との差は合計19のエコチル調査ユニットセンターをランダム効果として設定した一般化線形混合モデルを作成しオッズ比と95%信頼区間を算出した。さらに、食事以外のビタミンD産生に関わる合計23の共変量(出生季節、妊娠中の外出時間、授乳方法等)を交絡因子として設定して解析した。

〔成績〕

エコチル調査に登録された73,209人の妊婦とその子どもを対象とした。妊娠中の推定ビタミンD摂取量の平均は4.7 μg/日で、日本の推奨量（7 μg/日）と比較して低値であった。3歳時点での子どもの喘鳴、アレルギー性鼻炎、アレルギー性鼻結膜炎、アトピー性皮膚炎、気管支喘息、花粉症、アトピー性皮膚炎の有病率はそれぞれ17.2%、29.7%、3.8%、15.2%、9.6%、3.7%、11.0%であった。母のビタミンD摂取量との有病率の関係では、アレルギー性鼻炎のオッズ比は第1群と比較して第3-5群で有意に低下し、線形の関係を認めた(P<.001)。同様に花粉症の有病率のオッズ比は第1群と比較して第2-4群で有意に低下し、U字型の関係を認めた。一方、喘鳴、アレルギー性鼻結膜炎、アトピー性皮膚炎、気管支喘息、アトピー性皮膚炎の有病率では、妊娠中のビタミンD摂取量との間に明らかな関連を認めなかった。

〔総括〕

本研究で清水君はエコチル調査を対象とした大規模疫学調査で、アレルギー疾患に関わりうる多くの共変量を交絡因子とした解析を行い、妊娠中の母のビタミンD経口摂取量と3歳時におけるアレルギー性疾患の関係を明らかとした。母のビタミンD摂取量とアレルギー性鼻炎の間に負の相関関係があることを初めて明らかとした点は新規性がある。一方、下気道や皮膚のアレルギー性疾患ではビタミンD摂取量との関連性が見られなかった点は医学における学術的重要性がある。幼少期のアレルギー性鼻炎は後の気管支喘息発症のリスクとされ、妊娠中の積極的なビタミンD摂取がアトピーマーチの進行を抑制する可能性を指摘した点から臨床的発展性が期待できる。

以上より本審査会は、本論文を博士（医学）の学位に十分値するものと判断した。