

乳児のアレルギー疾患に関する遺伝素因および環境因子の解析（遺伝素因ならびに睡眠時の環境とアレルギー疾患の関連）：南九州・沖縄地区における「子どもの健康と環境に関する全国調査」データによる検討

宮崎 航^{*1,2}, 盧 溪^{*1,2}, 小田 政子^{*1,2}, 黒田 嘉紀^{*2,3}, 青木 一雄^{*2,4},
三刈 浩^{*2,5}, 大場 隆^{*2,6}, 加藤 貴彦^{*1,2}

^{*1} 熊本大学大学院生命科学研究部公衆衛生学分野

^{*2} エコチル調査南九州・沖縄ユニットセンター

^{*3} 宮崎大学大学院医科学看護学研究科公衆衛生学分野

^{*4} 琉球大学大学院医学系研究科衛生学・公衆衛生学

^{*5} 熊本大学大学院生命科学研究部小児科学分野

^{*6} 熊本大学大学院生命科学研究部産科婦人科学分野

Genetic and Environmental Risk Factors, Sleeping Environment, for Allergic Diseases in Infant: Analysis of a Data Subset from the South Kyushu and Okinawa Study Area of Japan Environment and Children's Study

Wataru MIYAZAKI^{*1,2}, Xi LU^{*1,2}, Masako ODA^{*1,2}, Yoshiki KURODA^{*2,3}, Kazuo AOKI^{*2,4},
Hiroshi MITSUBUCHI^{*2,5}, Takashi OHBA^{*2,6} and Takahiko KATOH^{*1,2}

^{*1} Department of Public Health, Faculty of Life Sciences, Kumamoto University

^{*2} South Kyushu-Okinawa Unit Center, The Japan Environment and Children's Study (JECS)

^{*3} Department of Public Health, Faculty of Medicine, University of Miyazaki

^{*4} Department of Public Health and Hygiene, Faculty of Medicine, University of The Ryukyus

^{*5} Department of Neonatology, Kumamoto University Hospital

^{*6} Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Life Sciences, Kumamoto University

Abstract **Objectives:** The incidence of infant allergic diseases have increased recently, and it may be caused by multiple influences of both genetic and environmental factors from the fetal stage through infancy. In this study, we analyzed a data subset from the South Kyushu and Okinawa (SKO) Study Area of Japan Environment and Children's Study (JECS) to determine the relationship of allergic diseases in infants with mothers' characteristics and/or infants' life habits, especially sleeping.

Methods: A total of 3873 mother-infant pairs from the SKO Regional Center of JECS were included. The mothers responded to questionnaires in the first trimester of their pregnancy and the self-reported questionnaire when their infants were 1 year old. Student's t-test, chi-square test, trend test, and logistic regression analysis were carried out to analyze the associations between the infants' allergic diseases and the mothers' genetic characteristics and/or sleeping habits of infants.

Results: Maternal allergic diseases were significantly associated with increased infant allergy risk (OR: 1.93, 95% CI: 1.63–2.27). The number of allergic diseases of mothers was also significantly associated with infant allergy, and the trend test showed an increasing risk of infant allergy ($p < 0.001$). Regarding infants' life habits, the infants who sleep in the prone position had a higher allergic disease risk than those who sleep in other positions (OR: 1.46, 95% CI: 1.17–1.83). These significant associations were observed regardless of the presence of allergy in mothers.

Conclusions: This study suggests that the development of allergic diseases in infants may be caused by the multiple participation of both genetic and environmental factors.

Key words: allergic disease (アレルギー疾患), infant (小児), The Japan Environment and Children's Study (JECS) (子どもの健康と環境に関する全国調査: エコチル調査), genetic factors (遺伝素因), environmental factors (環境因子), life habits (生活習慣), sleeping environment (睡眠時環境), sleeping position (睡眠時姿勢)

緒 言

ヒトが罹患する様々な疾患は対象者の遺伝的背景のみならず、化学的・物理的・社会的な環境因子により大きく修飾され、発現する。特に胎児期から小児期にかけての生育環境において曝露された環境因子によって、成人後に免疫系・神経系・循環器系・発がんなどの健康障害が引き起こされることは Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) として知られている (1, 2)。近年の小児におけるアレルギー疾患の発症・惹起・増悪の増加は、出生児の母親の遺伝的背景と胎児期から小児期にかけて曝露される化学物質や生活習慣などの様々な環境因子が複合的に曝露された結果である可能性が考えられる。このことから本邦では 2010 年より環境省が出生コホート調査「子どもの健康と環境に関する全国調査：エコチル調査」を開始した (3)。本研究では、環境省「子どもの健康と環境に関する全国調査 (エコチル調査)」の南九州・沖縄地区における疫学資料から、ハウスダスト曝露源のひとつとして考えられる睡眠時環境について、特に睡眠時の姿勢を中心に、出生児の遺伝的背景を含めた子のアレルギー疾患との関連を検証したため、報告する。

近年、ぜん息、慢性鼻炎、花粉症、食物アレルギーなど、免疫系・アレルギー疾患の罹患患者が増加しており、その有病率の高さが大きな問題となっている。小児におけるこれらの疾患も増加しており、2003 年の保健福祉動向調査によれば、0～4 歳の皮膚のアレルギー有病率が 12.9%，呼吸器のアレルギー有病率が 6.7%，目鼻のアレルギー有病率が 6.0% となっている。なお、呼吸器、皮膚のアレルギー疾患の有病率については特に 14 歳までが高い。また、小学校における学年別有病率はアトピー性皮膚炎を除き、1982 年の調査から 2012 年の調査において、気管支喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎が大きく増加している。ただし、気管支喘息は、2002 年から 2012 年にかけて減少が認められている (4)。

アレルギー疾患の多くは、I 型アレルギーが占め、環境中のアレルゲンに対して特異的な IgE を過剰に産生しやすい素因があることが大きな要因となっている。その素因は親や兄弟などにも見られることから遺伝的背景がアレルギー疾患の大きな要因であると考えられている

(5)。一方、環境中のアレルゲンとしてチリダニ、空中真菌、ペットの皮膚、花粉など多種多様なものがあるが、住居中のチリやホコリなどのハウスダストは屋内環境のアレルゲンのひとつとして注目されている (6)。特に生後一年までのアレルゲンに対する感作は、その後の肺機能や呼吸器に大きな影響を及ぼすことが報告されており (7)、ハウスダストは生後すぐのアレルゲンの大きな部分を占める可能性が高い。これまでにアレルギー疾患発症に関して、Mendell らの湿気とカビなどの発生 (8) や ISAAC Phase Two Study Group によるハウスダスト内のエンドトキシンとの相関 (9) が報告されている。このようにアレルギー疾患の発症・惹起・増悪には遺伝素因と環境因子が関与していることが予想される。

これまでにハウスダストなどの発生・接触源として、寝具の材質、睡眠時の姿勢などの睡眠時環境と子のアレルギー疾患に関する報告がいくつかなされている。寝具に関する研究によれば、羽毛などを原料とした寝具を利用する幼児において、喘息様の症状と強い負の相関を認めることが報告されている。一方、化学合成繊維を原料とした寝具を利用する幼児においては、強い正の相関が認められており、これは化学合成繊維寝具において、揮発性化学物質や細菌などのエンドトキシンなどが多く含まれているためと考えられている (10)。また、睡眠時の姿勢についても検証されており、特に合成繊維の掛け布団を使用し、仰向けの姿勢で就寝している際に喘鳴が惹起されることが報告されている (11)。

これまでに喘息をはじめとするアレルギー疾患について、睡眠時の姿勢と寝具の関連については報告がなされている一方で、睡眠時の姿勢のみに注目した研究は乳幼児突然死症候群 (SIDS) についての研究がほとんどであり、アレルギー疾患に関する報告はほとんどない。さらに、上記のとおり、アレルギー疾患の発症・惹起・増悪は生活環境要因のみならず遺伝的素因も大きな要因となっているが、遺伝的要因と環境要因 (睡眠時の姿勢・環境) を検証した報告はなく、子のアレルギー疾患の発症などが環境要因によるものか、遺伝的要因によるものかを明らかにすることが急務である。

そこで本研究では、エコチル調査の疫学資料より得られたデータを基に、子のアレルギー疾患の発症・惹起・増悪について遺伝的要因と環境要因の関連を明らかにすることを主目的とし、特に母親および子のアレルギー疾患の既往・有病と睡眠時の環境の関連について遺伝的背景を含めた検証・評価を行った。

方 法

1. 対象

エコチル調査において南九州・沖縄ユニットセンターでリクルートされた母子を研究対象者とした。南九州・沖縄ユニットセンターは、熊本大学・宮崎大学・琉球大学の 3 大学が連携し、熊本大学生命科学研究部に設置さ

受付 2015 年 4 月 6 日, 受理 2015 年 9 月 11 日

Reprint requests to: Wataru MIYAZAKI

Department of Public Health, Faculty of Life Sciences, Kumamoto University, 1-1-1 Honjo, Chuou-ku, Kumamoto 860-8556, Japan

TEL: +81(96)373-5112, FAX: +81(96)373-5113

E-mail: miya@kumamoto-u.ac.jp

Present address: Department of Integrative Physiology, Graduate School of Medicine, Gunma University, 3-39-22 Showa-machi, Maebashi, Gunma 371-8511, Japan

TEL: +81(27)220-7923, FAX: +81(27)220-7926

E-mail: miya@gunma-u.ac.jp

れた。それぞれの調査地域と母子のリクルート組数は、熊本大学は、人吉・球磨地域、水俣・芦北地域、天草地域の 3,050 組、宮崎大学は延岡市の 1,800 組、琉球大学は宮古島市の 900 組であり、全体の 5,750 組を目標にリクルートを行った。

その中で、2015 年 3 月 13 日時点でデータシステムに参加登録されている母親 5,630 人および子 5,678 人のうち、出産した医療機関より Dr 調査票【分娩時】(分娩時の母親と新生児の状態を医師または看護師・助産師・リサーチコーディネーター等が記録したもの)の提出があり、母親からは妊娠初期質問票(以下: MT-1)および 1 歳時の質問票(以下: C-1y)(以下、この集団を C-1y グループと記載)を提出しているかつ欠損のない母子 3,873 組(多産を含む)を対象とした。

上記に加え、生後 6 ヶ月時の質問票(以下: C-6m)を提出している母子 3,856 組(多産を含む)(以下、この集団を C-6m グループと記載)を対象とした解析も行った。

なお、MT-1 は、エコチル調査参加登録時の妊娠 22 週未満の母親に対する自記式質問票、C-6m および C-1y は子がそれぞれ生後 6 ヶ月、1 歳の時の状況を記載する自記式質問票である。これらの質問票データは、ユニットセンターにおいて独自にクリーニングを行い、確定させたものである。なお、本研究は熊本大学の倫理委員会の承認のもと行った(承認番号: 疫学第 92 号)。

2. 調査項目およびアレルギー疾患の内訳

それぞれの調査票より研究に必要な調査項目の情報を得た。

1) 母親と子の属性

母親の身長・体重・体格指数 (Body Mass Index, 以下: BMI)・出産時年齢・在胎週数・胎盤重量・子の出生時の身長・体重・頭囲・胸囲・性別は Dr 調査票【分娩時】より情報を得た。

2) アレルギーについて

下記の質問での各アレルギー疾患の選択は調査時点でのアレルギー疾患の既往ならびに有病となり、以下、本論文では調査時点でのアレルギー疾患の既往ならびに有病をアレルギー疾患有りと記載した。

母親は MT-1 質問 11 の〈アレルギーや耳鼻科の病気〉の項目を一つでも選択していた場合はアレルギー疾患有りとした(その他のアレルギーや耳鼻科の病気は除く)。

質問内容は、「下記の病気の中であなたが生れてから今日まで医師から診断を受けた病名があれば教えてください。」であり、病名の項目は、気管支ぜん息、アレルギー性鼻炎・花粉症、慢性副鼻腔炎、慢性中耳炎、アトピー性皮膚炎、アレルギー性結膜炎、食物アレルギー、薬疹・薬剤アレルギー、蕁麻疹、接触性皮膚炎、シックハウス症候群、化学物質過敏症である。

子は、C-1y の質問 11-1 b. 免疫系の項目の一つでも選択していた場合はアレルギー疾患有りとした。質問内容は、「今までに、以下の病気について、医師の診断を

受けたことがありますか。」であり、病名の項目は、気管支ぜん息、アトピー性皮膚炎、食物アレルギー、新生児・乳児消化アレルギー、川崎病、アレルギー性結膜炎・アレルギー性鼻炎・花粉症である。

3) 子の睡眠時の状態について

C-1y 質問項目 E「お子さんの最近 1 週間の睡眠についていかがいします。」のうち、質問 21 ~ 23 より情報を得た。

質問 21 は、「夜寝る場所は主にどこですか。1 つだけ選んでください。」であり、選択肢は (1) 親と一緒にのベッド・ふとん (2) 親が寝る部屋にある親とは別のベッド・ふとん (3) 親が寝る部屋以外にあるベッド・ふとん (4) その他である。

質問 22 は、「どのような姿勢で寝ていることが多いですか。1 つだけ選んでください。」であり、選択肢は (1) 仰向け (2) 横向き (3) うつ伏せ (4) 特に決まっていないである。

質問 23 は、「夜は、だいたい決まった時間に寝かせていましたか。(1 番早い時刻と 1 番遅い時刻が 1 時間半以内の場合には決まった時刻に寝かせるとします。)」であり、選択肢は、(1) はい (2) いいえである。

C-6m 質問項目 F「お子さんの最近 1 週間の睡眠についてお伺いします」のうち、質問 17 ~ 19 より情報を得た。

質問 17 は、「夜寝る場所はどこですか。」であり、選択肢は (1) 親と一緒にのベッド・ふとん (2) 親が寝る部屋にある親とは別のベッド・ふとん (3) 親が寝る部屋以外にあるベッド・ふとん (4) その他である。

質問 18 は、「どのような姿勢で寝ていることが多いですか。1 つだけ選んでください。」であり、選択肢は (1) あお向け (2) 横向き (3) うつ伏せ (4) 特に決まっていないである。

質問 19 は、「夜は、だいたい決まった時間に寝かせていましたか。(1 番早い時刻と 1 番遅い時刻が 1 時間半以内の場合には決まった時刻に寝かせるとします。)」であり、選択肢は、(1) はい (2) いいえである。

3. 統計学的解析

子のアレルギー疾患の有無と影響因子の関連について χ^2 乗検定、t 検定およびロジスティック回帰分析を行い、オッズ比について傾向性の検定を用いて解析した。統計処理は SPSS ver. 22 を用いた。

結 果

1. 対象者の属性およびアレルギー疾患の状況

Table 1 に対象者の属性データを示す。Table 2 は母子のアレルギー疾患有りの人数および母子それぞれにおけるアレルギー疾患の内訳を示している。各疾患の回答は複数回答が可能であったため、これらのうち、複数の疾患を保有(既往もしくは有病)している参加者も含まれている。

Table 1 対象者の属性

母親（C-1y：n=3,873）		（値）	（SD）
身長（cm）		157.6	5.3
体重（kg）		53.9	14.7
BMI		21.7	5.6
出産時年齢（歳）		30.8	5.1
在胎週数		39.1	1.6
胎盤重量（g）		572.1	120.6
子（C-1y：n=3,873）			
体格（出生時）		（値）	（SD）
身長（cm）		48.8	2.3
体重（g）		3043.2	445.7
頭囲（cm）		33.1	1.5
胸囲（cm）		31.9	1.9
性別		（人）	（%）
男		2,030	52.4
女		1,843	47.6
子の睡眠時の属性		C-6m（n=3,856）	C-1y（n=3,873）
寝る場所		（人）	（%）
親と部屋・寝具同じ		2,605	67.6
親と部屋は同じ・寝具別		1,208	31.3
親と部屋・寝具とも別		30	0.8
その他		13	0.3
寝る姿勢			
仰向け		2,786	72.3
横向き		534	13.8
うつ伏せ		374	9.7
特に決まっていない		162	4.2
定刻で寝るか			
はい		3,574	92.7
いいえ		282	7.3

母親におけるアレルギー疾患のうち、鼻炎・花粉症が最も多く、アトピー性皮膚炎、結膜炎、蕁麻疹、気管支喘息の順で有症数が多かった (Table 2)。一方、子においては、気管支喘息が最も多く、食物アレルギー、アトピー性皮膚炎、結膜炎・鼻炎・花粉症の順で多かった (Table 2)。

2. 母親と子のアレルギー疾患の有無の関連

子のアレルギー疾患の有無について、母親のアレルギー疾患の有無ならびにアレルギー疾患の保有数との関連について評価した (Table 3)。子のアレルギー疾患と母親のアレルギー疾患については有意な関連を認めた。また、オッズ比の傾向性の検定の結果、母親のアレルギー疾患の保有数増加にしたがって、統計学的に有意なオッズ比の増加傾向性が認められた ($P < 0.001$)。

3. 睡眠時の姿勢とアレルギー疾患の相関

それぞれの姿勢における子のアレルギー疾患の有無との関連について評価したところ、うつ伏せ寝において、有意な関連が認められた (Table 4-(1))。さらに、母親

Table 2 対象者のアレルギー疾患の既往・有病の状況 (C-1y グループ : n=3,873)

母親		人	(%)
アレルギー疾患			
無し		1,822	47
有り		2,051	53
アレルギー疾患の内訳			
気管支喘息		406	10.5
鼻炎・花粉症		1,257	32.5
慢性副鼻腔炎		194	5
慢性中耳炎		73	1.9
アトピー性皮膚炎		475	12.3
結膜炎		467	12.1
食物アレルギー		138	3.6
薬疹・薬剤アレルギー		98	2.5
蕁麻疹		458	11.8
接触性皮膚炎		65	1.7
シックハウス症候群		12	0.3
化学物質過敏症		6	0.2
その他		157	4.1
子		人	(%)
アレルギー疾患			
無し		3,110	80.3
有り		763	19.7
アレルギー疾患の内訳			
気管支喘息		329	8.5
結膜炎・鼻炎・花粉症		178	4.6
アトピー性皮膚炎		236	6.1
食物アレルギー		237	6.1
川崎病		9	0.2
新生児・乳児消化アレルギー		2	< 0.01

のアレルギー疾患の有無に基づいて子のグループ分けを行い、同様に睡眠時の姿勢と子のアレルギー疾患の有無の関連を解析したところ、どちらの群でも有意にうつ伏せ寝との関連が観察された (Table 4-(1))。また、子のアレルギー疾患のうち、それぞれの疾患に群を分け、睡眠時の姿勢について関連を評価したところ、喘息 (Table 4-(2)) に有意な関連が認められたが、結膜炎・鼻炎・花粉症 (OR: 1.49, 95% CI: 0.98–2.26)、アトピー性皮膚炎 (OR: 1.17, 95% CI: 0.80–1.70)、食物アレルギー (OR: 1.12, 95% CI: 0.77–1.64) にはなかった。新生児・乳児消化アレルギーは有病者が少なかったため、解析は行えなかった。寝る姿勢以外の睡眠の環境 (寝る場所、寝る時間) についても解析を行ったが、子のアレルギー疾患との有意な関連は認められなかった (親と一緒にベッド・ふとんの群に対し、親が寝る部屋にある親とは別のベッド・ふとん OR: 1.10, 95% CI: 0.90–1.34, 親が寝る部屋以外にあるベッド・ふとん OR: 1.39, 95% CI: 0.45–4.31, その他 OR: 1.04, 95% CI: 0.12–9.31) (定刻で寝ない群に対し、定刻で寝る OR: 1.18, 95% CI: 0.87–1.60)。

Table 3 母親のアレルギー疾患の有無と子のアレルギー疾患の関連

子のアレルギー疾患の有無と母親のアレルギー疾患有無の関連ならびに母親のアレルギー疾患の保有数 (C-1y グループ : n=3,873)

	子のアレルギー疾患		合計	OR (95%CI)
	+	-		
母親のアレルギー疾患				
—	262 [14.4%]	1,560 [85.6%]	1,822 (47.0%)	1
+	501 [24.4%]	1,550 [75.6%]	2,051 (53.0%)	1.93 (1.63–2.27)**
母親のアレルギー選択数 (個)				
0	262 [14.4%]	1,560 [85.6%]	1,822 (47.0%)	1
1	228 [22.0%]	809 [78.0%]	1,037 (26.7%)	1.68 (1.38–2.04)**
2	140 [25.0%]	420 [75.0%]	560 (14.5%)	1.99 (1.57–2.50)**
3	81 [29.2%]	196 [70.8%]	277 (7.2%)	2.46 (1.84–3.29)**
4	29 [28.7%]	72 [71.3%]	101 (2.6%)	2.40 (1.53–3.76)**
5 以上	23 [30.3%]	53 [69.7%]	76 (2.0%)	2.58 (1.56–4.29)**

OR : Odds Ratio, CI : Confidence Interval

** : P<0.01

() 内は C-1y グループ全数のうちの各項目の割合を示す。

[] 内は各項目全数のうちの子のアレルギー疾患の有無の割合を示す。

さらに 6 ヶ月時の睡眠時の姿勢と 1 歳時のアレルギー疾患の有無に関連があるかについて、MT-1 および C-1y を提出している母子 3,873 組 (多産を含む) のうち、さらに C-6m を提出している母子 3,856 組 (多産を含む) を対象とし解析を行った。C-6m 群における子のアレルギー疾患の有無と母親のアレルギー疾患の有無について、1 歳時のデータと同様に関連を評価したところ、子のアレルギー疾患と母親のアレルギー疾患については有意な関連を認めた (OR: 1.94, 95% CI: 1.64–2.28)。一方、6 ヶ月時のそれぞれの睡眠時の姿勢における子のアレルギー疾患の有無との関連について評価したところ、うつ伏せの群にオッズ比の上昇が観察されたが、有意な関連は認められなかった (Table 4-(3))。

4. 子の性別ならびに出生時の体格とアレルギー疾患の有無

子の性別ならびに出生時の体格とアレルギー疾患の有無について解析した。その結果、身長、体重、頭囲、胸囲との関連はなかったが、アレルギー疾患の既往もしくは有病と男児に有意な関連が認められた (Table 5-(1))。このことから、C-1y グループのうち、男児および女児にグループを分け、寝る姿勢と子のアレルギー疾患の有無の関連を解析した (Table 5-(1)(2))。男女ともにうつ伏せ寝におけるオッズ比の上昇が認められ、男児全体では、うつ伏せ寝とアレルギー疾患有りに有意な関連が認められたが (Table 5-(2))、女児全体においては寝る姿勢とアレルギー疾患の有無に有意な関連は観察されなかった (Table 5-(3))。さらにそれぞれの性別において、母親のアレルギー疾患の有無でグループを分け、解析を行ったところ、男児は母親のアレルギー疾患有りのグループにおいて、うつ伏せ寝と子のアレルギー疾患の有無に有意な相関が観察された (Table 5-(2))。一方、女児においては母親のアレルギー疾患無しのグループにお

いて、うつ伏せ寝と子のアレルギー疾患に有意な関連が認められた (Table 5-(3))。

考 察

本研究では、エコチル調査参加者のデータから、胎児期から 1 歳までに曝露される環境因子のうち、1 歳時に認められるアレルギー疾患の既往もしくは有病にどのような因子が関連するかを評価することを目的に行った。特に今回は子の 1 歳時におけるアレルギー疾患の既往もしくは有病について、ハウスダスト等との接触の程度に関連する可能性のある睡眠時の姿勢と母親由来の遺伝素因を中心に検討を行った。その結果、母親のアレルギー疾患の有無に関わらず、うつ伏せで就寝する子のアレルギー疾患の既往もしくは有病に高いオッズ比が観察された。また、うつ伏せ寝の影響は子の性別に依らず認められたが、男女それぞれで母親のアレルギー疾患の有無 (母親由来の遺伝素因) と睡眠時の姿勢について解析したところ、子の性別と遺伝素因によりうつ伏せ寝の影響が異なることが認められた。本研究の結果について、1) 対象者の属性およびアレルギー疾患の状況、2) 母親由来の遺伝素因と子のアレルギー疾患、3) 睡眠時の環境と姿勢、4) ハウスダストと化学物質について考察した。

1. 対象者の属性およびアレルギー疾患の状況

本研究の対象集団の属性について、母親の身長・体重、BMI、出産時年齢、在胎週数、胎盤重量など、これまでの日本国内の先行研究の結果 (12, 13) と同程度であった。また子の出産時の男女比、体格は全国平均 (平成 22 年度乳幼児身体発育調査) とほぼ同じであった。これまで、早産や出生時の低体重とアレルギー疾患に相関が認められることが報告されているが (14, 15)、本研究では低出生体重児特異的なアレルギー疾患の増加は認め

Table 4 子の寝る姿勢とアレルギー疾患の関連

(1) 子の寝る姿勢とアレルギー疾患の関連 (C-1y グループ : n=3,873)

	母親全体 (n=3,873)			母親アレルギー疾患無し (n=1,822)			母親アレルギー疾患有り (n=2,051)		
	子のアレルギー疾患			子のアレルギー疾患			子のアレルギー疾患		
	+	計	OR (95%CI)	+	計	OR (95%CI)	+	計	OR (95%CI)
仰向け	201 [18.2%]	901 [81.8%]	1	69 [13.3%]	450 [86.7%]	1	132 [22.6%]	451 [77.4%]	1
寝る横向き	231 [18.7%]	1,001 [81.3%]	1.03 (0.84-1.28)	80 [13.5%]	514 [86.5%]	1.02 (0.71-1.44)	151 [23.7%]	487 [76.3%]	1.06 (0.81-1.38)
姿勢うつ伏せ	198 [24.6%]	607 [75.4%]	1.46 (1.17-1.83)**	73 [20.2%]	289 [79.8%]	1.65 (1.15-2.36)**	125 [28.2%]	318 [71.8%]	1.34 (1.01-1.78)*
決まっていない	133 [18.1%]	601 [81.9%]	0.99 (0.78-1.26)	40 [11.5%]	307 [88.5%]	1.18 (0.74-1.88)	93 [24.0%]	294 [76.0%]	1.08 (0.80-1.46)

OR : Odds Ratio, CI : Confidence Interval

* : P<0.05, ** : P<0.01

(2) 子の寝る姿勢と疾患ごとの関連 (C-1y グループ : n=3,873)

	子の気管支喘息			子の結膜炎・鼻炎・花粉症		
	子の気管支喘息			子の結膜炎・鼻炎・花粉症		
	+	計	OR (95%CI)	+	計	OR (95%CI)
仰向け	80 [7.3%]	1,022 [92.7%]	1	45 [4.1%]	1,057 [95.9%]	1
寝る横向き	99 [8.0%]	1,133 [92.0%]	1.12 (0.82-1.52)	47 [3.8%]	1,185 [96.2%]	0.93 (0.61-1.41)
姿勢うつ伏せ	95 [11.8%]	710 [88.2%]	1.71 (1.25-2.34)**	48 [6.0%]	757 [94.0%]	1.49 (0.98-2.26)
決まっていない	55 [7.5%]	679 [92.5%]	1.04 (0.73-1.48)	38 [5.2%]	696 [94.8%]	1.28 (0.82-1.99)

OR : Odds Ratio, CI : Confidence Interval

** : P<0.01

(3) 生後 6 ヶ月時の子の寝る姿勢とアレルギー疾患の有無 (C-6m グループ : n=3,856)

	子のアレルギー疾患		
	子のアレルギー疾患		
	+	計	OR (95%CI)
仰向け	548 [19.7%]	2,238 [80.3%]	1
寝る横向き	102 [19.1%]	432 [80.9%]	0.96 (0.76-1.22)
姿勢うつ伏せ	81 [21.7%]	293 [78.3%]	1.12 (0.87-1.47)
決まっていない	27 [16.7%]	135 [83.3%]	0.82 (0.54-1.25)

OR : Odds Ratio, CI : Confidence Interval

() 内は各グループ全数のうちの各項目の割合を示す。

[] 内は各項目全数のうちの子のアレルギー疾患の有無の割合を示す。

Table 5 性別ごとのアレルギー疾患の有無と寝る姿勢および母親のアレルギー疾患の関連

(1) 子の性別とアレルギー疾患の有無の関連 (C-1y グループ : n=3,873)

	子のアレルギー疾患		計	OR (95%CI)
	+	-		
女	310 [16.8%]	1,533 [83.2%]	1,843 (47.6%)	1
男	453 [22.3%]	1,577 [77.7%]	2,030 (52.4%)	1.42 (1.21-1.67)**

OR : Odds Ratio, CI : Confidence Interval

** P<0.01

(2) 男児におけるアレルギー疾患の有無と寝る姿勢および母親のアレルギー疾患との関連 (C-1y グループの男児 : n=2,030)

	母親全体 (n=2,030)				母親アレルギー疾患無し (n=934)				母親アレルギー疾患有り (n=1,096)			
	男児のアレルギー疾患		計		男児のアレルギー疾患		計		男児のアレルギー疾患		計	
	+	-	+	OR (95%CI)	+	-	+	OR (95%CI)	+	-	+	OR (95%CI)
仰向け	104 [19.1%]	441 [80.9%]	545 (26.8%)	1	35 [14.2%]	212 [85.8%]	247 (18.4%)	1	69 [23.2%]	229 [76.8%]	298 (27.2%)	1
寝る	153 [21.5%]	557 [78.5%]	710 (35.0%)	1.17 (0.88-1.54)	53 [15.8%]	282 [84.2%]	335 (35.9%)	1.14 (0.72-1.81)	100 [26.7%]	275 [73.3%]	375 (34.2%)	1.21 (0.85-1.72)
姿勢	うつ伏せ	115 [28.5%]	288 [71.5%]	403 (19.9%)	1.69 (1.25-2.30)**	37 [20.6%]	143 [79.4%]	180 (19.3%)	1.57 (0.94-2.61)	145 [65.0%]	223 (20.3%)	1.78 (1.21-2.63)**
決まっていない	81 [21.8%]	291 [78.2%]	372 (18.3%)	1.19 (0.85-1.64)	26 [15.1%]	146 [84.9%]	172 (18.4%)	1.08 (0.62-1.87)	55 [27.5%]	145 [72.5%]	200 (18.2%)	1.26 (0.84-1.90)

OR : Odds Ratio, CI : Confidence Interval

* : P<0.05, ** : P<0.01

(3) 女児におけるアレルギー疾患の有無と寝る姿勢および母親のアレルギー疾患との関連 (C-1y グループの女児 : n=1,843)

	母親全体 (n=1,843)				母親アレルギー疾患無し (n=888)				母親アレルギー疾患有り (n=955)			
	女児のアレルギー疾患		計		女児のアレルギー疾患		計		女児のアレルギー疾患		計	
	+	-	+	OR (95%CI)	+	-	+	OR (95%CI)	+	-	+	OR (95%CI)
仰向け	97 [19.3%]	406 [80.7%]	557 (30.2%)	1	34 [12.5%]	238 [87.5%]	272 (30.6%)	1	63 [22.1%]	222 [77.9%]	285 (29.8%)	1
寝る	78 [14.9%]	444 [85.1%]	522 (28.3%)	0.83 (0.60-1.15)	27 [10.4%]	232 [89.6%]	259 (29.2%)	0.82 (0.48-1.39)	51 [19.4%]	212 [80.6%]	263 (27.5%)	0.85 (0.56-1.28)
姿勢	うつ伏せ	83 [20.6%]	319 [79.4%]	402 (21.8%)	1.23 (0.89-1.71)	36 [19.8%]	146 [80.2%]	182 (20.5%)	1.73 (1.03-2.88)*	173 [78.6%]	220 (23.0%)	0.96 (0.63-1.47)
決まっていない	52 [14.4%]	310 [85.6%]	362 (19.6%)	0.80 (0.55-1.15)	14 [8.0%]	161 [92.0%]	175 (19.7%)	0.61 (0.32-1.17)	38 [20.3%]	149 [79.7%]	187 (19.6%)	0.90 (0.57-1.41)

OR : Odds Ratio, CI : Confidence Interval

* : P<0.05, ** : P<0.01

() 内は各グループ全数のうちの各項目の割合を示す。

[] 内は各項目全数のうちの子のアレルギー疾患有無の割合を示す。

られなかった (低出生体重児: $n=328$, このうち極低出生体重児は 28 人)。極低出生体重児など, さらに解析を行えば有意な変化が見られるかもしれないが, 今回のデータでは極低出生体重児数が少ないため十分な解析が行えていない。

これまでの厚生労働省の統計資料, アレルギー疾患ガイドラインなどによれば, 成人喘息の有症率が 5.4%, 0-4 歳の呼吸器系のアレルギー疾患は 8%, 幼稚園児での喘鳴有症率は 19.9% となっている。花粉症を含む鼻アレルギーの頻度は, 2005 年に European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) を用いて行われた全国疫学調査ならびに 2010 年に行われた全国 Web 調査では, 成人でいずれも 47.2% であった。また, 平成 23 年度の調査では熊本におけるアトピー性皮膚炎は 4 ヶ月から 6 歳では 12% 前後, 成人の 20 ~ 30 歳代で 9% 前後の頻度である。これまでの報告と比較し, 本研究での母子それぞれのアレルギー疾患の有症率については, おおよそこれまでの報告と同程度の頻度であった一方, 本研究では母親のアレルギー疾患有りの人数が子に比べて多くなっているなど異なる部分もある。これは特にアレルギー性鼻炎・花粉症が 0 ~ 4 歳と比較し, 成人で多く (4), それを選択した母親が多かったためであると考ええる。また, 全国のデータと比較すると異なる部分もあるが, これは調査票が自記式であり, 質問票においては「医師に診断された疾患」を記すようになっているが, 確定診断によるものではないものが含まれる可能性があると考えられる。

2. 睡眠時の環境と姿勢

睡眠時の姿勢とアレルギー疾患の有無について関連を評価し, うつ伏せ寝において有意に高いオッズ比が認められた。特に喘息とうつ伏せ寝に有意な相関が認められ, アトピー性皮膚炎, 食物アレルギー, 乳児消化アレルギー, 結膜炎・鼻炎・花粉症はうつ伏せ寝との間に, オッズ比が高くなる傾向が見られたものの, 有意な相関は認められなかった。一方, 就寝の時間, 就寝場所などにおいては有意な関連は認められなかったことから, 睡眠時の姿勢により, 子のアレルギー疾患が引き起こされる可能性が示唆された。

睡眠時の状態については, 寝具素材とアレルギー疾患を対象とした研究 (11) や乳児突然死症候群 (SIDS) に関する研究において報告があり (16, 17), これらによると, 7 割から 8 割の子が仰向けもしくは横向きなどのうつ伏せ以外の姿勢で就寝している。また, 海外の研究では子が親と同じ寝具で寝る群は少ないが, 日本においては 7 割から 8 割と非常に多い。本研究においても, 親と寝室・寝具を共にする子は 6 ヶ月時には 67.6%, 1 歳時は 80.3% であり, 寝室は同じだが寝具は異なる群を加えると, 9 割を超える。このことから, 保育園等の 1 歳までの保育状態の違いはあるが, 1 歳までの生活環境, 特に睡眠環境は母親の環境とほぼ同じと予想できる。本

研究では, 就寝時間・場所についても解析を行ったが, 子のアレルギー疾患と有意な関連は認められなかった。今回解析した睡眠時以外の環境因子についても詳細な検証が必要である。

本研究において, 子のアレルギー疾患とうつ伏せ寝に関連があることが認められたが, アレルギー疾患の減少を目的としたうつ伏せ寝の改善とその効果について, これまで研究は行われていない。一方, アメリカや日本では 1990 年代から乳幼児突然死症候群 (SIDS) の予防キャンペーンにより, うつ伏せ寝の頻度が減少しており, それに伴い SIDS の減少が認められている (18, 19)。このことから, うつ伏せ寝が喘息をはじめとするアレルギー疾患の発症因子のひとつとなるのであれば, SIDS の減少に合わせてアレルギー疾患の減少も観察できる可能性が考えられる。喘息について西日本 11 県で行われている 6 ~ 12 歳を対象とした喘息の有症率調査では 2002 年から 2012 年にかけて減少傾向が認められている (4)。つまり, 2012 年時の喘息有症調査に参加した 6 ~ 12 歳の児は 0 ~ 1 歳時に SIDS 予防キャンペーンによるうつ伏せ寝の減少によって, 喘息においても減少し, その後の既往もしくは有病数の低下に反映されたことが予想される。しかし, ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) の調査 (4) では有症率は増加傾向にあると報告されていることから, さらにアレルギー疾患の経年変化と寝る姿勢の関連や, そのほかの喘息に関連する因子を詳細に検討する必要がある。また, 姿勢と寝具素材の関連に関する先行研究 (11) において, あお向けかつ合成繊維の寝具を上からかける場合に喘鳴が惹起されることが報告されているが, この先行研究では睡眠時の姿勢と喘鳴の頻度に関する検討は行われていない。一方, 今回の我々の研究においては, うつ伏せ寝において喘息を含めたアレルギー疾患との有意な関連が認められており, 先行研究 (11) とは比較が難しい部分はあるが, 寝具素材を含めた検討も行っていきたい。

本研究ではどの時期からのうつ伏せ寝が 1 歳時のアレルギー疾患の既往もしくは有病と関連があるかについて, さらに生後 6 ヶ月時のデータを用い解析した。Table 4-(3) より, 生後 6 ヶ月時では 1 歳時と比較し, あお向け寝をする子がほとんどであり, 寝返りを打ち始めてから睡眠時の姿勢が変化していると考えられる。一方, 生後 6 ヶ月までは親と寝具を同じに就寝している子が 1 歳時と比較し少ない。さらに生後 6 ヶ月時の睡眠時の姿勢と 1 歳時のアレルギー疾患の有無に有意な関連は認められなかった。以上のことから, 生後 6 ヶ月以降に睡眠時の体勢が変化し, さらに寝具を親と共にすることから, これらの睡眠環境の変化がアレルギー疾患の罹患の要因となる可能性が考えられる。この他にも, 喘息の罹患後に仰向けの状態であると胸郭が開きにくいことに起因する呼吸しにくさを避けるため, 仰向けでの睡眠がうつ伏せもしくは横向きに変わった可能性も考えられる。このように, さまざまな可能性が考えられるが, いつから睡

眠時の姿勢が変化し、その頻度がどの程度であるかは不明であり、どの時期からのうつ伏せ寝によりアレルギー疾患が引き起こされるかは更なる検証が必要である。

3. 母親由来の遺伝素因と子のアレルギー疾患

本研究において、子のアレルギー疾患の有無と母親のアレルギー疾患の有無における相関について、有意な関連を認めている。また、母親のアレルギー疾患の保有数の増加に対して、子のアレルギー疾患の既往もしくは有病についてオッズ比の有意な上昇が観察された。これまでも他の研究から遺伝素因が子のアレルギー疾患の既往もしくは有病に関与することが報告されており (5)、母親のアレルギー疾患既往もしくは有病が遺伝的に、もしくは母体のアレルギー疾患に起因する因子の周産期曝露が子のアレルギー疾患の罹患に影響すると予想される。一方、うつ伏せ寝による有意なオッズ比の上昇は母親のアレルギー疾患の有無にかかわらず認めていることから、子の睡眠時の姿勢は遺伝素因に依らないアレルギー疾患の関連要因であることが示唆された。

子の性別と子のアレルギー疾患の有無の有意な関連が認められたため (Table 5-(1))、男女に分け、睡眠時の姿勢と子のアレルギー疾患の有無で解析した。その結果、性別で分けた際の各睡眠時の姿勢におけるアレルギー疾患の有無の割合は男女共にうつ伏せが最も多く、あお向け、横向きもしくはその他の順となっており、男女共にうつ伏せにおいてオッズ比の上昇が観察された。男児ではうつ伏せ寝とアレルギー疾患に有意な関連が認められた (Table 5-(2))。さらに男女それぞれのグループにおいて、母親のアレルギー疾患の有無にてグループ分けを行い、解析を行ったところ、男児ではどちらのグループでもオッズ比の上昇が観察され、特に母親のアレルギー疾患有りグループにおいて、うつ伏せ寝と男児のアレルギー疾患の有意な関連が認められたのに対し、女児においては、母親のアレルギー疾患無しグループにおいてのみ、うつ伏せ寝と女児のアレルギー疾患に有意な関連が認められた。これまでも特に 10 歳までの男児のアレルギー疾患の有症率の高さは報告されているが (4)、遺伝素因 (母親のアレルギー疾患の有無) と子のアレルギー疾患の有無については、本研究のデータを用いた解析より特に男児に母親の遺伝素因との有意な関連が見られている。一方、女児においては母親の遺伝素因に依らない睡眠時の姿勢によるアレルギー疾患のオッズ比の有意な上昇が認められていることから、男児、女児それぞれのアレルギー疾患の有無の差異は、遺伝素因と環境因子が複合的に作用し、子の性別によるこれらの因子への感受性の違いにより異なる可能性が考えられる。そのため、男女での様々な環境因子に対する反応性の違いをさらに検討していく必要がある。また、父親の遺伝素因を考慮することも重要であろう。

4. 寝具や寝室のハウスダストと化学物質

アレルギー疾患のアレルゲンとして、睡眠時の寝具の材質や寝具内のチリダニなどのハウスダストへの曝露が予想される。特にうつ伏せ寝の際には寝具との距離が近いために他の姿勢に比べて曝露されやすい可能性が考えられるが、寝具中のハウスダストの内容・量に関しては、これまで報告はほとんどない。一方、寝具ではなく寝室におけるハウスダスト量については居室と比較し、寝室のハウスダスト量が同程度もしくは多いことが報告されている (20-22)。ハウスダストがアレルギー疾患の罹患・増悪に関連することが知られていることから、寝具表面もしくは寝具中のハウスダスト量を測定し、今回の結果と関連を評価する必要がある。そのため、エコチル調査の詳細調査では、子の布団からのダスト採取 (ダニアレルゲン測定のための標準捕集法) と子が最も長く過ごす居室からの長期的なハウスダストの採取 (アレルゲンと化学物質の測定) を行い構成物や化学物質の量を解析する予定である。

また、寝具には難燃性の保持のため化学物質が使われており、ポリ臭化ジフェニルエーテル (Poly-brominated diphenyl ethers: PBDEs) などの化学物質が検出される (23)。これまでに PBDEs とアトピー性皮膚炎の正の相関が報告されていることや (24)、あお向け寝での化学合成繊維の寝具を使用した際に喘鳴が惹起されるなど (11) 化学物質曝露がアレルギー疾患を惹起する可能性が考えられる。また、あお向け寝と比較し、横向きも寝具に近いが、うつ伏せ寝でのみオッズ比が有意に高かった。寝ている姿勢と寝ている場所の環境の複合的な影響による差が有ると考えられるが、発症の要因の関連とメカニズムの解明には曝露源の解析に加え、姿勢による体内環境 (呼吸器系の状態や機能など) の変化を含めたさらなる検証が必要である。

5. 本研究の限界点

本研究の限界点として、まず、本研究に用いた質問票における母子のアレルギー疾患の既往もしくは有病は、母親による自記式の回答であるため、確定診断を受けていない疾患が含まれる可能性がある。次に、アレルギー疾患に関する研究において、喫煙の有無と程度が交絡因子として解析する必要があるが、エコチル調査の資料を使用するに当たり、喫煙を含めた解析には制限があるため行っていない。また、睡眠時以外の生活環境に起因する子のアレルギー疾患に関連する環境因子を含めた解析を行っておらず、それらの因子の検索・選定が必要である。さらに本研究では、1 歳時でのアレルギー疾患の既往もしくは有病についての疫学資料を用いており、1 歳までのどの時点で子のアレルギー疾患が発症したか、また、睡眠時の姿勢が変わったかが明らかになっていない。

本研究から、母親のアレルギー疾患の有無と子の 1 歳時におけるアレルギー疾患の既往もしくは有病に関連が

あり、母親のアレルギー疾患の保有数によって子のアレルギー疾患の罹患リスクが増加する可能性が示唆された。一方、これらの遺伝的要因と考えられる結果に対し、睡眠時の姿勢が子のアレルギー疾患の既往もしくは有病に相関があり、かつ、これらは母親の疾患の有無にかかわらず認められた。ただし、子の性別によって、母親の遺伝素因ならびに睡眠時の姿勢とアレルギー疾患の有無に異なる関連が観察された。このことから、遺伝的な要因のみならず、生活環境や生活習慣などの環境要因が関連し、性別等の子の属性によってそれらの因子への感受性が異なる可能性が示唆された。今後、アレルギー疾患の罹患と子の生活環境・生活習慣における環境要因の解明を目指し、更なる解析を進める予定である。

謝 辞

本研究の実施に当たり、協力いただいたエコチル調査南九州・沖縄ユニットセンター関係各位ならびに研究の補助に尽力いただいた熊本大学医学教育部の友田万莉氏に心より御礼申し上げる。本研究は環境省の子どもの健康と環境に関する全国調査に係る予算（の一部）を使用した。本論文に示した見解は著者自らのものであり、必ずしも環境省の見解を示すものではない。

利益相反なし

文 献

- (1) Barker DJ, Hales CN, Fall CH, Osmond C, Phipps K, Clark PM. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia* 1993;36(1):62–67.
- (2) Gillman MW. Developmental origins of health and disease. *N Engl J Med* 2005;353:1848–1850.
- (3) Kawamoto T, Nitta H, Murata K, Toda E, Tsukamoto N, Hasegawa M, Yamagata Z, Kayama F, Kishi R, Ohya Y, Saito H, Sago H, Okuyama M, Ogata T, Yokoya S, Koresawa Y, Shibata Y, Nakayama S, Michikawa T, Takeuchi A, Satoh H; Working Group of the Epidemiological Research for Children's Environmental Health. Rationale and study design of the Japan environment and children's study (JECS). *BMC Public Health* 2014;14:25. doi: 10.1186/1471-2458-14-25.
- (4) 一般社団法人日本アレルギー学会. アレルギー総合ガイドライン 2013. 協和企画, 2013.
- (5) Yazdanbakhsh M, Kremsner PG, van Ree R. Allergy, parasites, and the hygiene hypothesis. *Science* 2002;296(5567):490–494.
- (6) Calderón MA, Linneberg A, Kleine-Tebbe J, De Blay F, Hernandez Fernandez de Rojas D, Virchow JC, Demoly P. Respiratory allergy caused by house dust mites: What do we really know? *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:38–48.
- (7) Illi S, von Mutius E, Lau S, Niggemann B, Gruber C, Wahn U. Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study. *Lancet* 2006;368:763–770.
- (8) Mendell MJ, Mirer AG, Cheung K, Tong M, Douwes J. Respiratory and allergic health effects of dampness, mold, and dampness-related agents: a review of the epidemiologic evidence. *Environ Health Perspect* 2011;119(6):748–756.
- (9) Gehring U, Strikwold M, Schram-Bijkerk D, Weinmayr G, Genuneit J, Nagel G, Wickens K, Siebers R, Crane J, Doekes G, Di Domenicantonio R, Nilsson L, Priftanji A, Sandin A, El-Sharif N, Strachan D, van Hage M, von Mutius E, Brunekreef B; ISAAC Phase Two Study Group. Asthma and allergic symptoms in relation to house dust endotoxin: Phase Two of the International Study on Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC II). *Clin Exp Allergy* 2008;38(12):1911–1920.
- (10) Glasgow NJ, Ponsonby AL, Kemp A, Tovey E, van Asperen P, McKay K, Forbes S. Feather bedding and childhood asthma associated with house dust mite sensitisation: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child* 2011;96(6):541–547.
- (11) Ponsonby AL, Dwyer T, Trevillian L, Kemp A, Cochrane J, Couper D, Carmichael A. The bedding environment, sleep position, and frequent wheeze in childhood. *Pediatrics* 2004;113(5):1216–1222.
- (12) 水上尚典, 薄井里英, 佐藤郁夫. 妊婦体重と児の予後. *産婦人科の世界* 1999;51:535–541.
- (13) 上田康夫, 丸尾原義, 新谷 潔. 母体体重管理のプロスペクティブな指標としての妊娠 16 週体重増加量の意義に関する検討. *日本産婦人科学会雑誌* 2001;53:980–988.
- (14) Been JV, Lugtenberg MJ, Smets E, van Schayck CP, Kramer BW, Mommers M, Sheikh A. Preterm birth and childhood wheezing disorders: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2014;11(1):e1001596.
- (15) Liu X, Olsen J, Agerbo E, Yuan W, Cnattingius S, Gissler M, Li J. Birth weight, gestational age, fetal growth and childhood asthma hospitalization. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2014;10(1):13.
- (16) Shapiro-Mendoza CK, Colson ER, Willinger M, Rybin DV, Camperlengo L, Corwin MJ. Trends in infant bedding use: national infant sleep position study, 1993–2010. *Pediatrics* 2015;135(1):10–17.
- (17) Takatsu A, Shigeta A, Sakai K, Abe S. Risk factors, diagnosis and prevention of sudden unexpected infant death. *Leg Med (Tokyo)* 2007;9(2):76–82.
- (18) Pelligra R, Doman G, Leisman G. A reassessment of the SIDS Back to Sleep Campaign. *ScientificWorldJournal* 2005;5:550–557.
- (19) Colson ER, Rybin D, Smith LA, Colton T, Lister G, Corwin MJ. Trends and factors associated with infant sleeping position: the national infant sleep position study, 1993–2007. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009;163(12):1122–1128.
- (20) Gent JF, Belanger K, Triche EW, Bracken MB, Beckett WS, Leaderer BP. Association of pediatric asthma severity with exposure to common household dust allergens. *Environ Res* 2009;109(6):768–774.
- (21) Kim J, Lee S, Woo SY, Han Y, Lee JH, Lee IY, Lim IS,

- Choi ES, Choi BW, Cheong HK, Lee SI, Ahn K. The indoor level of house dust mite allergen is associated with severity of atopic dermatitis in children. *J Korean Med Sci* 2013; 28(1):74–79.
- (22) Topp R, Wimmer K, Fahlbusch B, Bischof W, Richter K, Wichmann HE, Heinrich J; INGA study group. Repeated measurements of allergens and endotoxin in settled house dust over a time period of 6 years. *Clin Exp Allergy* 2003; 33(12):1659–1666.
- (23) Stapleton HM, Klosterhaus S, Eagle S, Fuh J, Meeker JD, Blum A, Webster TF. Detection of organophosphate flame retardants in furniture foam and U.S. house dust. *Environ Sci Technol* 2009;43(19):7490–7495.
- (24) Ochiai S, Shimojo N, Yuka I, Watanabe M, Matsuno Y, Suzuki S, Kohno Y, Mori C. A pilot study for foetal exposure to multiple persistent organic pollutants and the development of infant atopic dermatitis in modern Japanese society. *Chemosphere* 2014;94:48–52.