



Title	若年成人における各種アレルギー疾患の有症率の推移とそれらの関連因子に関する研究
Author(s)	松本, 宗大
Description	配架番号 : 2877
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16153号
Issue Date	2024-09-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16153
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/93527
Type	doctoral thesis
File Information	MATSUMOTO_Munehiro.pdf



学 位 論 文

若年成人における各種アレルギー疾患の有症率の

推移とそれらの関連因子に関する研究

(Studies on the changes in the prevalences of allergic
diseases and their associated factors in young adults)

2024年9月

北 海 道 大 学

松 本 宗 大

学 位 論 文

若年成人における各種アレルギー疾患の有症率の

推移とそれらの関連因子に関する研究

(Studies on the changes in the prevalences of allergic
diseases and their associated factors in young adults)

2024年9月

北 海 道 大 学

松 本 宗 大

目 次

発表論文目録および学会発表目録	1 頁
要旨	4 頁
略語表	7 頁
緒言	8 頁
第 1 章 通年性/季節性アレルギー性鼻炎と喘息の関連因子に関する研究	
第 1 節 緒言	10 頁
第 2 節 方法	11 頁
第 3 節 結果	14 頁
第 4 節 考察	28 頁
第 5 節 結論	30 頁
第 2 章 若年成人における、2011 年から 2019 年までの各種アレルギー疾患の 有症率の変化に関する検討	
第 1 節 緒言	32 頁
第 2 節 方法	33 頁
第 3 節 結果	34 頁
第 4 節 考察	64 頁
第 5 節 結論	67 頁
第 3 章 総括および結論	69 頁
謝辞	70 頁
利益相反	71 頁
引用文献	72 頁

発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は以下の論文に発表した。

1. Munehiro Matsumoto, Satoshi Konno, Hirokazu Kimura, Nozomu Takei, Hiroki Kimura, Kaoruko Shimizu, Houman Goudarzi, Masaru Suzuki, Satoshi Hashino, Masaharu Nishimura

Associations of Current Wheeze and Body Mass Index with Perennial and Seasonal Allergic Rhinitis in Young Adults
International Archives of Allergy and Immunology, 176 (2) • 143-149, (2018)

2. Munehiro Matsumoto, Hirokazu Kimura, Kaoruko Shimizu, Masaru Suzuki, Satoshi Asakura, Satoshi Hashino, Satoshi Konno

Nine-Year Trend in the Prevalence of Allergic Diseases and Their Associated Factors in Young Adults
International Archives of Allergy and Immunology, 185 (3) • 218-227, (2023)

本研究の一部は以下の学会に発表した。

1. Munehiro Matsumoto, Satoshi Konno, Nozomu Takei, Hirokazu Kimura, Hiroki Kimura, Kaoruko Shimizu, Masaru Suzuki, Satoshi Hashino, Masaharu Nishimura

Six-year trend in the prevalence of asthma and allergic rhinitis and their associated factors in young adults: analysis of the Hokkaido University students
American Thoracic Society International Conference 2017、
2017 年 5 月 24 日・米国ワシントン D.C.

2. Munehiro Matsumoto, Masaru Suzuki, Michiko Sato, Yuki Abe,
Akira Oguma, Nozomu Takei, Machiko Sasaki, Hirokazu Kimura,
Kaoruko Shimizu, Satoshi Hashino, Satoshi Konno

Ten-year trends in the prevalence of allergic diseases and their associated factors in
young adults

(analysis of the Hokkaido University students)

JSA/WAO Joint Congress 2020 (第 69 回日本アレルギー学会学術大会)、
2020 年 9 月 17 日・Web 開催 (京都)

3. Munehiro Matsumoto, Masaru Suzuki, Michiko Sato, Yuki Abe,
Akira Oguma, Nozomu Takei, Machiko Sasaki, Hirokazu Kimura,
Kaoruko Shimizu, Satoshi Hashino, Satoshi Konno

Ten-year trends in the prevalence of allergic diseases and their associated factors in
young adults

(analysis of the Hokkaido University students)

JSA/WAO Joint Congress 2020 (第 69 回日本アレルギー学会学術大会)、
2020 年 9 月 17 日・Web 開催 (京都)

4. Munehiro Matsumoto, Hirokazu Kimura, Kaoruko Shimizu,
Masaru Suzuki, Satoshi Asakura, Satoshi Hashino, Satoshi Konno

Nine-year trend in the prevalence of allergic diseases and their associated factors in
young adults

第 64 回 日本呼吸器学会学術講演会
2024 年 4 月 7 日・横浜

5. 松本 宗大、木村 孔一、清水 薫子、鈴木 雅、朝倉 聡、橋野 聡、
今野 哲

若年成人におけるアレルギー疾患の有病率の変遷と関連因子の解析
第 121 回日本内科学会総会・講演会
2024 年 4 月 14 日・東京

6. Munehiro Matsumoto, Hirokazu Kimura, Kaoruko Shimizu,
Masaru Suzuki, Satoshi Asakura, Satoshi Hashino, Satoshi Konno

Nine-year trend in the prevalence of allergic diseases and their associated factors in
young adults

American Thoracic Society International Conference 2024

2024 年 5 月 19 日・米国サンディエゴ

要旨

【背景と目的】

気管支喘息 (喘息) は全ての年齢層に発症する慢性気道疾患であり、変動性を持った気流の通過障害による喘鳴や呼吸困難、咳嗽などの臨床症状を呈する疾患である。その病態は、慢性の気道炎症、気道過敏性亢進、気道リモデリングなどによって特徴づけられる。現在、全世界で3億人ほどが罹患しており、本邦の成人における有症率は約10%である。先進国においては1950年代以降、その頻度は増加していたが、1990年代半ば頃から頭打ちとなり、最近では減少傾向との報告もある。一方で発展途上国においては、その頻度は近年増加傾向となっている。日本において、近年の有症率の大規模な報告は少なく、特に青年期における報告は無い。また、喘息の有症率の変遷の他、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、食物アレルギーに関しても有症率の経年傾向を示した大規模な報告は少ないのが現状である。

アレルギー性鼻炎と喘息の間に強い関連があり、特に重症喘息の発生に顕著な影響があること、さらにアレルギー性鼻炎の治療が喘息にも影響を及ぼす可能性を示唆されている。これは、上気道と下気道が単一の器官として機能し、免疫応答の病態が類似していることの反映である可能性があると考えられる。一方で、アレルギー性鼻炎は花粉症性と通年性の2タイプがあるが、これらと喘息のリスクの関連についての研究は少ないのが現状である。今回の研究ではアレルギー性鼻炎を花粉症に伴うものと、そうで無いものの二つに分けて確認することでこの二つのタイプのアレルギー性鼻炎を区別し、各々と体格指数 (BMI) との関連、小学校から高校生までの主な居住地域との関連等を調査した。さらに、様々な既報において、肥満は喘息のリスクであることが報告されている。喘息と肥満に関してはさまざまな報告がある一方で、アレルギー性鼻炎と肥満に関する関連はまだ報告が少なく、病態を把握する上でも検討が必要であると考えた。

【対象と方法】2011年度以降に北海道大学に入学した新入生に対して感染症とアレルギーに関するアンケート調査を施行した。入学前に自宅に送付したアンケート用紙を入学式の当日に回収した。また、入学時に施行した身体測定の結果も解析に用いて、日本肥満学会の基準に準じて、BMIが 18.5 kg/m^2 未満を、るいそう群、BMIが 25 kg/m^2 以上を肥満群と判定した。「あなたは最近1年間に一度でも胸がゼーゼー、ヒューヒューしたことがありますか？」の質問に「はい」と答えた学生を current wheeze があると判定し、European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) の日本語版の一部と同様に喘息の有症率と相関すると判断した。その他、アレルギー疾患の有無、小学校から高校生時までの主な居住地、

小児期のウィルス感染症の有無、ペット飼育歴などに関してもアンケートを用いて確認を行った。小学生から高校生時までの主な居住地は、北海道内か北海道外かで集計を行った。アンケートの回答に不備があったもの、喫煙歴があるもの、入学時の年齢が 26 歳以上であるものを除外して解析を行った。

【結果】2011 年から 2016 年の間に北海道大学に入学した新入生 15,529 人のうち 12,208 人からアンケートの回収を行い、11,917 人が解析対象となった。約 70% が男性であり主な居住地が北海道であった学生が約 40%であった。この期間の喘息の有症率は 5.5%、通年性アレルギー性鼻炎は 24.4%、季節性アレルギー性鼻炎は 32.8%、アトピー性皮膚炎は 17.6%、食物アレルギーは 9.7%であった。季節性アレルギー性鼻炎より通年性アレルギー性鼻炎がより喘息の有症率に関連する因子であり、さらに 2 つの疾患が合併することで、季節性アレルギー性鼻炎が単独で合併したときよりも喘息の有症率がより上昇することが判明した。

アレルギー性疾患の有症率の経時変化に関しては 2011 年から 2019 年のデータを用いて検討を行った。新入生 23,264 人にアンケート用紙を発送し、18,305 人からアンケートの回収を行い、最終的に 16,888 人が解析対象となった。喘息の有症率はこの 9 年間で増減なく経過し、また、通年性アレルギー性鼻炎、食物アレルギーの有症率も同様に増減なく経過した。一方で季節性アレルギー性鼻炎の有症率は増加傾向であり、アトピー性皮膚炎に関しては低下傾向となっていた。小学校から高校生までの主な居住地が北海道である学生は喘息、通年性アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、食物アレルギーが多く、北海道外に主に居住していた学生は季節性アレルギー性鼻炎が多いという結果になった。さらに、喘息は肥満、男性、季節性アレルギー性鼻炎は男性、通年性アレルギー性鼻炎は、るいそうと男性、食物アレルギーは、るいそうと女性が各々有症率と関連する因子であることが判明した。

【考察】通年性アレルギー性鼻炎と季節性アレルギー性鼻炎では原因となるアレルゲンが違う。日本では通年性アレルギー性鼻炎の最も一般的なアレルゲンはダニ抗原であり、これは気管支喘息と共通している。今回の研究で、通年性アレルギー性鼻炎は季節性アレルギー性鼻炎より喘息の症状と関連が強いことが示されたが、これは原因のアレルゲンによって説明できる可能性があると考えられた。

また、今回の調査結果から他の西欧諸国と同様にアレルギー性疾患の有症率は喘息、通年性アレルギー性鼻炎、食物アレルギーに関しては頭打ちになっていた。季節性アレルギー性鼻炎は今回調査を行った中では唯一増加傾向となったアレルギー性疾患であるが、これは日本においてスギ花粉の飛散量が増加しているとの報告と矛盾の無い結果であった。

北海道において、気密性の高い住居、暖房の使用などによるダニなどのアレル

ゲン暴露が、アレルギー疾患が多い原因となっている可能性が考えられた。さらに、寒冷の気候それ自体が、喘息の症状を顕在化させるリスクの一つではないかとも考えられた。また、北海道の花粉症の原因はバラ科であるシラカバ花粉が最多である。バラ科の植物に共通する **pollen-food allergy syndrome** も北海道にアレルギーが多い原因の一つと考えられた。

【結論】通年性アレルギー性鼻炎が季節性アレルギー性鼻炎に比較し、喘息の有症率により関わりの深い因子であることが判明した。また、過去 9 年間にわたり、北海道大学の新入生におけるアレルギー疾患の有症率の変化を確認することができた。

略語表

本文中及び図中で使用した略語は以下のとおりである。

BMI	Body mass index
CI	Confidence interval
ECRHS	European community respiratory health survey
OR	Odds ratio

緒言

気管支喘息（以下、喘息）は気道の慢性炎症と気道過敏性の亢進を本態とし、変動性を持った気流の通過障害、喘鳴、呼吸困難や咳で特徴付けられる疾患である。日本における成人喘息の有症率は 10% 程度と報告されている (Nakamura et al., 2020; Nagayama et al., 2023)。喘息は単一の病態ではなく、遺伝的素因に加えて加齢・環境・喫煙などの外的要因が加わることで発症する複雑、多様な疾患であり、その表現型も多様であることが報告されている (Wenzel, 2012; Gauvreau et al., 2023)。喘息の治療薬は吸入ステロイドが基本となるが、実際吸入ステロイドが広く一般に使用されるようになった 1990 年代以降、喘息による死亡率や入院患者数が低下した (O'Byrne et al., 2019)。しかし、高用量の吸入ステロイドに加えて、長時間作用性 β_2 受容体刺激薬、またはロイコトリエン受容体拮抗薬などを使用してもコントロールが十分にできない患者、もしくは症状を抑えるために年間の 50% 以上の日数で全身性ステロイドの投与が必要とするような、いわゆる重症喘息患者が喘息患者の 5-10% 存在している (Chung et al., 2014)。これらの患者（重症喘息）は、症状の増悪や薬剤の副作用による身体、精神、経済的な負担が大きく、社会生活、仕事生活などにも大きな支障をきたし、診療上の問題点となっている。また、喘息患者の中でも 5-10% にすぎない重症喘息患者が、喘息の治療費の半分以上を占めているとも報告されており (Peralta et al., 2020)、社会全体の経済的な側面から見ても、重症喘息の病態の究明や適切な治療法の解明が期待される。

これまで、多くの疫学研究により、喘息（特に重症喘息）は、様々な特徴をもつ患者集団の集合体と捉えられるようになってきた (Haldar et al., 2008; Moore et al., 2010; Konno et al., 2018)。その特徴の一つが肥満喘息である。肥満は、胃食道逆流症を始めとした疾患とも関連し、相互に喘息と関わっているほか、ホルモン、酸化ストレス、脂肪細胞を介した気道・全身性炎症、アディポカインなどを通じて喘息の病態と関連していると報告されている (Ali and Ulrik, 2013; Bantula et al., 2021)。また、肥満の指標の一つである体格指数 (BMI) が正常な群と比較し、BMI が上昇している群においては喘息の有症率が上昇するとの報告がある (Beuther et al., 2006)。このように、肥満は喘息に悪影響を与える因子として重要であるが、青年期に限ってその関連に関して報告した研究は少ないのが現状である。

鼻炎の存在も気管支喘息との関連が指摘されており、特にアレルギー性鼻炎においてその影響が強いと考えられている (Guerra et al., 2002; Shaaban et al., 2008; Ohta et al., 2011)。アレルギー性鼻炎が気管支喘息と関連が強い要因の一つとしては、上気道と下気道の免疫システムが酷似していることに起因してい

ると推定されており、“One airway, one disease”と呼称されることもある (Bousquet et al., 2003)。しかし、アレルギー性鼻炎と肥満との関連についての報告は少なく、BMI の増加はアレルギー性鼻炎の保護的因子になるとの調査結果もある (Konno et al., 2012)。さらに、アレルギー性鼻炎の分類方法として季節性アレルギー性鼻炎と通年性アレルギー性鼻炎の 2 種類に分類する方法があるが、この分類に基づいて気管支喘息と肥満との関連を調べての報告は限られている。季節性アレルギー性鼻炎と通年性アレルギー性鼻炎ではその免疫学的な機序にも違いがあることも報告されており (Konig et al., 2015)、2 つを分けての検討を行うのが肝要と思われた。季節性アレルギー性鼻炎に関しては、本州ではスギがその原因として多いと報告されているが (Okano et al., 2023)、北海道ではスギは南部の地域を除きまばらに存在するのみである。居住地が北海道か否かで季節性アレルギー性鼻炎の病態が違う可能性があり、居住地毎のアレルギー特性に関しても調査が必要であると考えられた。

近年アレルギー疾患の有症率は全体として増加傾向にあるとされている (Kusunoki et al., 2009)。その原因としては発展途上国の生活様式が西欧化していることや (Zhang et al., 2023)、気候変動や大気汚染などの環境因子がアレルギー疾患、特に喘息の増加に影響を与えていることが報告されている (Singh and Kumar, 2022)。また、発展途上国ではアレルギー疾患が増加している一方で、西欧諸国をはじめとした先進国においては、1990 年代の半ばまでには喘息の有症率の増加は頭打ちとなり、以降減少傾向となっている (Holgate et al., 2015)。

こうしたことを背景に、アレルギー疾患の有症率の経年変化とそのリスク因子を調査するため、本学での新入学生全員に対して、アレルギーの質問票を用いた調査を行った。質問票に関しては、疫学調査における喘息の有症率の調査で標準的に用いられる European Community Respiratory Health Survey. (ECRHS) 質問票の日本語版の一部を用いた (渡辺ほか, 2006)。

本論文の第一章では主に花粉症の影響と考えられる季節性アレルギー性鼻炎と花粉症に伴わないアレルギー性鼻炎 (通年性アレルギー性鼻炎) に焦点を当て、その違いについて 2011 年度から 2016 年度の入学生のアンケート調査をもとに検討を行なった。

第二章では第一章の調査の集計期間を延長した形で 2011 年度から 2019 年度までの 9 年間で各種アレルギー性疾患の有症率の調査を行い、その経時的な変化を観察した。また、各種アレルギー性疾患の関連因子についての検討も合わせて行なった。

～第1章～

通年性・季節性アレルギー性鼻炎と喘息の関連因子に関する研究

第1節 緒言

鼻炎は喘息発症のリスクとなり、特にアレルギー性鼻炎はその傾向が強い疾患である (Guerra et al., 2002; Shaaban et al., 2008)。感染性の鼻炎は 1960 年代以降減少傾向となっているが (Nagayama et al., 2023)、近年の疫学調査の結果からアレルギー性鼻炎は増加傾向にあると報告されている (Okano et al., 2023)。アレルギー性鼻炎には季節性アレルギー性鼻炎と、花粉症に伴わない通年性アレルギー性鼻炎の 2 種類に分類される。花粉症に伴うものと、伴わないものものでは免疫のメカニズムが異なっているとの報告もあるが (Konig et al., 2015)、喘息との関連について 2 つの種類のアレルギー性鼻炎と検討した報告はない。また、BMI の増加は喘息のリスク因子になることが広く知られている (Zhang, 2023; Moitra et al., 2023)。しかし、BMI の増加とアレルギー性鼻炎に関しては報告が少ない。当科において 2008 年度から 2010 年度の本学入学生のデータを用いて BMI と喘息、アレルギー性鼻炎の関連の検討を行なったところ、BMI の増加は喘息の有症率と正の関連を認めた (OR = 1.05, 95%CI = 1.01-1.09) 一方で、BMI の増加はアレルギー性鼻炎の有症率と負の関連 (OR = 0.97, 95%CI = 0.95-0.99) を認めていた (Kimura et al., 2015)。しかし、この際の本調査においては花粉症に伴うアレルギー性鼻炎か否かの質問を行なっておらず、アレルギー性鼻炎全体での質問・評価になっていた。そのため、アレルギー性鼻炎が花粉症性か否かを含めた検討を行うために 2011 年度からは質問票を刷新して、今回検討することにした。

また、当科からは以前、麻疹の罹患歴は喘息の有症率と正の相関を認め、アレルギー性鼻炎は麻疹の有症率と負の相関を認めることを報告している (Kimura et al., 2015)。さらに、麻疹、ムンプス、風疹の混合ワクチンの接種歴がある方はアレルギー疾患の罹患率が低いとする報告もある (Timmermann et al., 2015)。このように小児期のウィルス性疾患の免疫応答やその家庭環境などの因子がアレルギー性疾患の有無に影響を与える可能性が示唆されている。

動物の飼育歴に関しては、喘息のリスクを低下させる報告や (Ojwang et al., 2020)、喘息の発作にペットの飼育歴が寄与するとの報告 (Collin et al., 2015; Gergen et al., 2018)、喘息の発症とペットの飼育歴は関係がないとの報告もある (Lodrup Carlsen et al., 2012)。これは調査を行なった、年齢や地域、社会背景などの影響を受けている可能性があると考えられる。

第2節 方法

【アンケート調査】

本学に入学した新入学生全員を対象として、下図のアンケート用紙 (図 1) を自宅へ郵送した。

<感染症とアレルギーに関するアンケート>

■氏名 _____ ■性別 男・女
 ■クラス _____ 組 ■学生番号 _____
【クラス及び学生番号は、オリエンテーションでわかりますので、その場で記入して下さい】

■身長 _____ cm ■体重 _____ kg
 ■出身地 _____ 県 (☐ 道内 ☐ 道外) 【小学校～高校を主として過ごした都道府県】

<A 感染症について>

1 あなたは以下の病気に罹ったことがありますか？
☐ 麻疹 (はしか) ☐ 風疹 (三日はしか)
☐ 水痘 (みずぼうそう) ☐ 流行性耳下腺炎 (ムンプス、おたふく)

2 あなたは麻疹ワクチンあるいは麻疹ワクチンを含む混合ワクチン (麻疹風疹混合ワクチン、MMR～麻疹・流行性耳下腺炎・風疹～ワクチン) を接種したことがありますか？
☐ はい～いずれかの組み合わせで2回 ☐ いいえ
☐ はい～いずれか1回 ☐ 不明

3 あなたは風疹ワクチンあるいは風疹ワクチンを含む混合ワクチン (麻疹風疹混合ワクチン、MMR～麻疹・流行性耳下腺炎・風疹～ワクチン) を接種したことがありますか？
☐ はい～いずれかの組み合わせで2回 ☐ いいえ
☐ はい～いずれか1回 ☐ 不明

4 あなたは子宮頸がん予防ワクチンを接種したことがありますか？【女性のみ】
☐ はい ☐ いいえ

5 4で「いいえ」と回答した方だけお答え下さい。
 今後、子宮頸がん予防ワクチンの接種を北海道大学保健センターで実施することがあれば、希望しますか？【女性のみ】 ☐ はい ☐ いいえ

<B アレルギーについて>

1 あなたは最近1年間に一度でも胸がゼーゼー、ヒューヒューしたことがありますか？
☐ はい ☐ いいえ

2 あなたは今までに以下のアレルギー性疾患に罹ったことがありますか？
☐ 喘息 ☐ アレルギー性鼻炎 (花粉症による) ☐ アレルギー性鼻炎 (花粉症以外による)
☐ アトピー性皮膚炎 ☐ 食物アレルギー ☐ 薬物アレルギー ☐ その他

3 あなたはこれまで少なくとも1年以上タバコを吸ったことがありますか？
☐ はい ☐ いいえ

4 あなたは現在タバコを吸っていますか？ 【つい最近 (たとえば1か月程度前) まで
☐ はい ☐ いいえ 吸っていた方は「はい」を選んで下さい。】

5 あなたはペットを飼っていたことがありますか？
☐ 犬 ☐ 猫 ☐ モルモットやハムスター ☐ 飼ったことはない

■ご協力ありがとうございました。 北海道大学保健センター【H27. 4 実施】

図 1. 「感染症とアレルギーに関するアンケート」

アンケート用紙は大学入学時まで記載していただき、大学の入学日に回収を行った。この調査で使用されたアンケートには、過去 12 ヶ月間に喘息のような喘鳴があったかどうか、喫煙歴 (1 年以上の喫煙経験があるか、1 ヶ月前から現在に至るまで喫煙しているか) に関する 3 つの質問が含まれており、これらは前述の ECRHS 調査票の日本語版 (渡辺ほか, 2006) の一部を用いて作成したものである。ECRHS 調査票は、成人喘息有症率の国際比較として、喘息の国際ガイドライン上で採用されているものであり (Burney P et al., 1996)、その日本語版においても妥当性が報告されている (清水ほか, 2008)。

この調査票における過去 12 ヶ月間の喘鳴の有無は、喘息の期間有症率を国際的に比較するための指標として、喘息のある人とならない人を区別するための最も高い妥当性を持つと考えられている。我が国の調査では、喘息に対する感度と特異性はそれぞれ 69%と 94%と報告されている (渡辺ほか, 2006)。本検討においても、「あなたは最近 1 年間に一度でも胸がゼーゼー、ヒューヒューしたことがありますか？」の質問に「はい」と答えた人を喘息ありとした。

2011 年からアンケートを「アレルギー性鼻炎」を「花粉症によるアレルギー性鼻炎 (季節性アレルギー性鼻炎)」と「花粉症以外の要因によるアレルギー性鼻炎 (通年性アレルギー性鼻炎)」と改訂したため、2011 年から 2016 年の調査結果を用いた検討を行った。季節性アレルギー性鼻炎と通年性アレルギー性鼻炎の違いを検討する上で、どちらも合併していない群、通年性アレルギー性鼻炎と季節性アレルギー性鼻炎のどちらかのみを合併している二群、両方を合併している群の合計四群に分けて、背景、喘息の有症率とともに BMI を含めた関連因子の検討を行なった。

前述の通り、北海道内と北海道外の地域では気候帯が違うことから季節性アレルギー性鼻炎の原因となる主な原因抗原がそれぞれシラカバとスギと異なっている。そのため、小学校から高校までの主な居住地 (6 歳から 18 歳) についても質問を行った。

回収したアンケートから、解析に用いるデータを抽出し、その後解答に不備があるものを除外した。また、喫煙者、入学時の年齢が 26 歳以上の学生は人数が非常に少ないことから解析から除外した。喫煙者の定義に関しては、「過去に 1 年以上喫煙を継続したことがある」もしくは、「過去 1 ヶ月以内まで喫煙を継続していた」のいずれかの質問に「はい」と答えた学生とした。

アレルギー疾患の個数と喘息の有症率の関係を検討するため、学生が合併している季節性アレルギー性鼻炎、通年性アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、食物アレルギーの個数を算出し、各々のグループ分けをしての検討も行った。

【身体測定】

各学生の身長と体重は、入学式後の健康診断で測定を行い、この値をもとに BMI の算出を行った。BMI をもとに、 18.5 kg/m^2 未満の学生をるいそう群、 25 kg/m^2 以上学生を肥満群、その中間を正常体重群として分類した。

同意書の取得は各個人からは行っていないが、アンケートへの記載、提出をもって調査に協力したと確認した。この調査の実施計画は、北海道大学の研究レビューボードによって承認されている (プロトコール番号 0903-0559)。

【統計解析】

統計解析は GraphPadPrism[®] version 10.1.1 (GraphPad Software)、または統計ソフトウェア R (The R Foundation for Statistical Computing) の改変版である EZR version1.61 (自治医科大学埼玉医療センター) を使用した (Kanda, 2013)。

質的データの 2 群間の比較を行う場合、 χ^2 乗検定を用いた。グループの変数間の傾向を分析するために、Cochran-Armitage test を実施した。また、調整済みのオッズ比 (OR) と 95%信頼区間 (CI) を計算するために、多変量ロジスティック回帰分析を行なった。すべての p 値は、両側検定で $p < 0.05$ を有意差ありと判定した。 (*; $p < 0.05$, **; $p < 0.01$, ***; $p < 0.001$, ****; $p < 0.0001$)

第3節 結果

【アンケートの回収率】

本研究では、北海道大学の入学試験に合格し、かつ入学手続きを完了した学生を対象母集団と定義し、その中でアンケート用紙の提出を行った学生を調査対象とした。これにより、アンケートの回収率を算出し、年度ごとの変化を検証した。

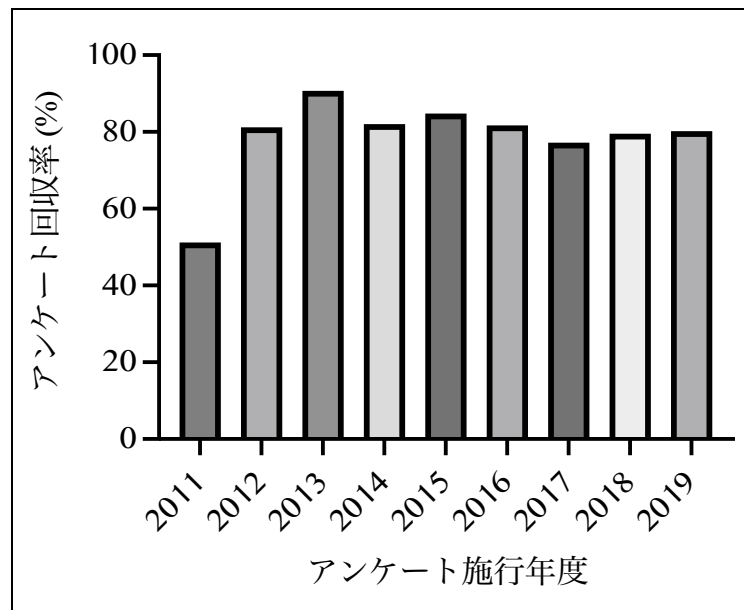


図 2. アンケートの回収率

図 2 に示す通りアンケートの回収率は 2011 年度を除いて概ね 80%を超えており、良好な回収率であり、調査結果は母集団を反映していると考えられた。

【解析対象者のフローチャート】

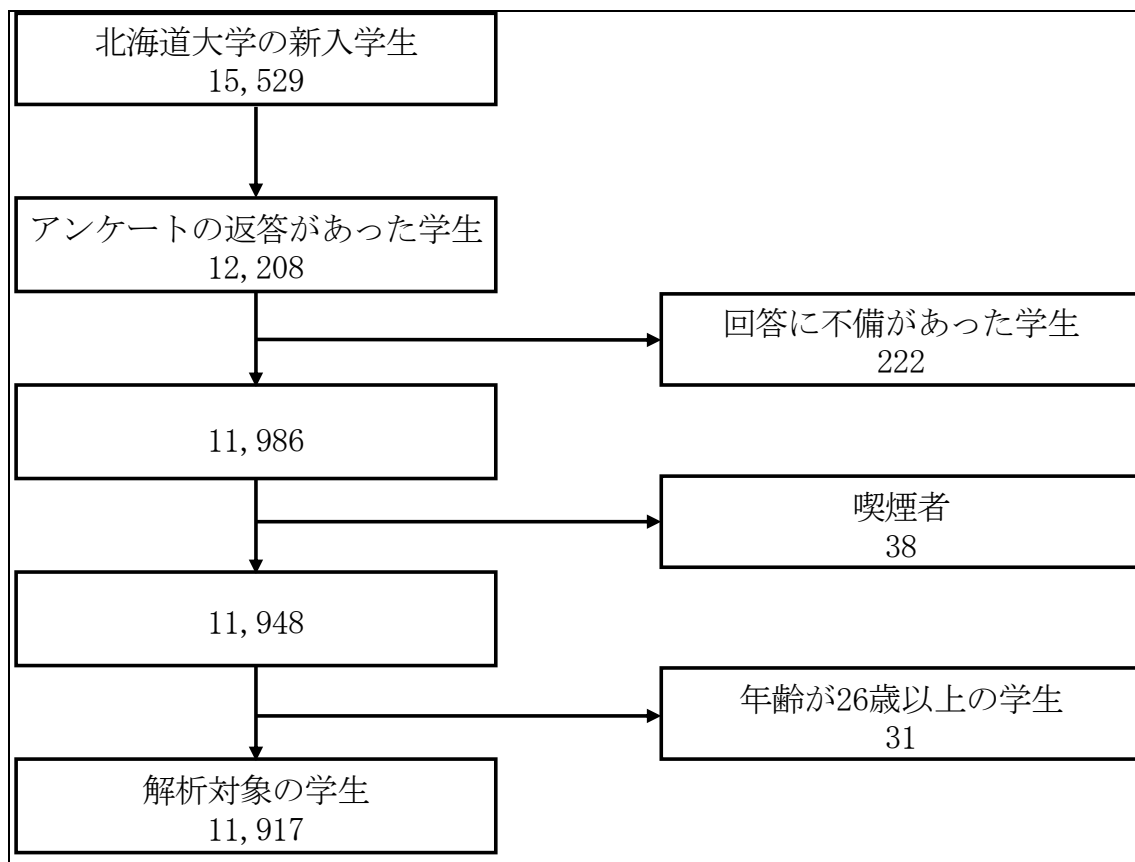


図 3. 解析対象者のフローチャート

15,529 人の北海道大学の入学生に対してアンケート用紙の送付を行い、12,208 人の学生からアンケート用紙を回収した。回答に不備があった 222 名を除外した。残りの学生のうち、喫煙者、26 歳以上の学生は、それぞれ 38 名、31 名と少数であったため、これらの学生を除外し最終的に 11,917 人を解析対象とした。

【 解 析 対 象 者 の 背 景 】

表 1. 解 析 対 象 者 の 背 景

	合計	通年性アレルギー性鼻炎なし 季節性アレルギー性鼻炎なし	通年性アレルギー性鼻炎あり 季節性アレルギー性鼻炎なし	通年性アレルギー性鼻炎なし 季節性アレルギー性鼻炎あり	通年性アレルギー性鼻炎あり 季節性アレルギー性鼻炎あり
人数 (%)	11,917 (100)	6,245 (52.4)	1,763 (14.8)	2,769 (23.2)	1,140 (9.6)
男性 (%)	8,208 (68.9)	4,088 (65.5)	1,260 (71.5)	2,302 (73.4)	828 (72.6)
年齢中央値 (範囲)	18 (18-25)	18 (18-25)	18 (18-25)	18 (18-25)	18 (18-25)
主な居住地					
北海道	4,830 (40.5)	2,969 (47.5)	929 (52.7)	604 (21.8)	328 (28.8)
北海道以外	7,807 (59.4)	3,276 (52.5)	834 (47.3)	2,165 (78.2)	812 (71.2)
BMI	21.3 ± 3.1	21.3 ± 3.0	21.4 ± 3.0	21.4 ± 2.9	21.3 ± 3.2
喘息 (%)	661 (5.5)	219 (3.5)	166 (9.4)	136 (4.9)	140 (12.3)
通年性アレルギー性鼻炎 (%)	2,903 (24.4)	0 (0)	1,763 (100)	0 (0)	1,140 (100)
季節性アレルギー性鼻炎 (%)	3,909 (32.8)	0 (0)	0 (0)	2,769 (100)	1,140 (100)
アトピー性皮膚炎 (%)	2,092 (17.6)	858 (13.7)	399 (22.6)	456 (16.5)	379 (33.3)
食物アレルギー (%)	1,154 (9.7)	391 (6.3)	166 (9.4)	375 (13.5)	222 (19.5)
数値は人数 (百分率)、中央値 (範囲)もしくは、平均値±標準偏差で記載されている。					

解析対象者の背景を表 1 に示す。11,917 人のうち、男性が 68.9%、年齢の中央値は 18 歳であり、小学校から高校生時の主な居住地が北海道であったものが 40.5%であった。

対象全体での喘息の有症率は 5.5%であったが、通年性アレルギー性鼻炎、季節性アレルギー性鼻炎を認めない群においては 3.5%、通年性アレルギー性鼻炎のみを認める群においては 9.4%、季節性アレルギー性鼻炎のみを認める群においては 4.9%、通年性アレルギー性鼻炎と季節性アレルギー性鼻炎の両方を認める群においては 12.3%であった。また鼻炎の有症率に関しては、通年性アレルギー性鼻炎は 24.4%、季節性アレルギー性鼻炎は 32.8%、アトピー性皮膚炎は 17.6%、食物アレルギーは 9.7%であった。

【喘息、通年性アレルギー性鼻炎、季節性アレルギー性鼻炎の関連因子】

表 2. 喘息と関連する項目 (単変量解析)

		喘息 (%)	p値
性別			
	男性 (8, 208)	6. 1	
	女性 (3, 709)	4. 3	<0. 001
居住地			
	北海道 (4, 830)	6. 0	
	北海道外 (7, 807)	5. 3	0. 10
BMI (kg/m ²)			
	<18. 5 (1, 736)	5. 1	
	≥18. 5かつ<25 (8, 892)	5. 3	
	≥25 (1, 289)	8. 1	<0. 001
喘息			
	あり (661)		
	なし (11, 256)		
通年性アレルギー性鼻炎			
	あり (2, 903)	10. 5	
	なし (9, 104)	3. 9	<0. 001
季節性アレルギー性鼻炎			
	あり (3, 909)	7. 1	
	なし (8, 008)	4. 8	<0. 001
アトピー性皮膚炎			
	あり (2, 092)	10. 3	
	なし (9, 875)	4. 5	<0. 001
食物アレルギー			
	あり (1, 154)	10. 7	
	なし (10, 763)	5. 0	<0. 001
喘息の有症率と各項目の関係を χ^2 テストで検討した。			

喘息の有症率は男性、BMI ≥ 25 kg/m²、通年性アレルギー性鼻炎、季節性アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、食物アレルギーの合併している群で有意に高かった (表 2)。

表 3. 通年性アレルギー性鼻炎と関連する項目 (単変量解析)

		通年性アレルギー性鼻炎 (%)	p値
性別			
	男性 (8, 208)	25. 4	
	女性 (3, 709)	22. 0	<0. 001
居住地			
	北海道 (4, 830)	26. 0	
	北海道外 (7, 807)	23. 2	<0. 001
BMI (kg/m ²)			
	<18. 5 (1, 736)	26. 3	
	≥18. 5かつ<25 (8, 892)	23. 8	
	≥25 (1, 289)	25. 8	0. 041
喘息			
	あり (661)	46. 3	
	なし (11, 256)	23. 1	<0. 001
通年性アレルギー性鼻炎			
	あり (2, 903)		
	なし (9, 104)		
季節性アレルギー性鼻炎			
	あり (3, 909)	29. 2	
	なし (8, 008)	22. 0	<0. 001
アトピー性皮膚炎			
	あり (2, 092)	37. 2	
	なし (9, 875)	21. 6	<0. 001
食物アレルギー			
	あり (1, 154)	33. 6	
	なし (10, 763)	23. 4	<0. 001
通年性アレルギー性鼻炎の有症率と各項目の関係を χ^2 テストで検討した。			

通年性アレルギー性鼻炎の有症率は男性、居住地が北海道であること、喘息、季節性アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、食物アレルギーの合併している群で有意に高かった (表 3)。

表 4. 季節性アレルギー性鼻炎と関連する項目 (単変量解析)

		季節性アレルギー性鼻炎 (%)	p値
性別			
	男性 (8, 208)	34. 8	
	女性 (3, 709)	28. 3	<0. 001
居住地			
	北海道 (4, 830)	19. 3	
	北海道外 (7, 807)	42. 0	<0. 001
BMI (kg/m ²)			
	<18. 5 (1, 736)	32. 3	
	≥18. 5かつ<25 (8, 892)	33. 0	
	≥25 (1, 289)	32. 5	0. 83
喘息			
	あり (661)	41. 8	
	なし (11, 256)	32. 3	<0. 001
通年性アレルギー性鼻炎			
	あり (2, 903)	39. 3	
	なし (9, 104)	30. 7	<0. 001
季節性アレルギー性鼻炎			
	あり (3, 909)		
	なし (8, 008)		
アトピー性皮膚炎			
	あり (2, 092)	39. 9	
	なし (9, 875)	31. 3	<0. 001
食物アレルギー			
	あり (1, 154)	51. 7	
	なし (10, 763)	30. 8	<0. 001
季節性アレルギー性鼻炎の有症率と各項目の関係を χ^2 テストで検討した。			

季節性アレルギー性鼻炎の有症率は男性、居住地が北海道外であること、喘息、通年性アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、食物アレルギーの合併している群で有意に高かった (表 4)。

次に、単変量解析で評価を行った項目がいずれも喘息、通年性アレルギー性鼻炎、季節性アレルギー性鼻炎の関連因子として重要と考え、下記のように多変量解析を行った。

表 5. 喘息、通年性アレルギー性鼻炎、季節性アレルギー性鼻炎と関連する項目 (多変量解析)

	喘息			通年性アレルギー性鼻炎			季節性アレルギー性鼻炎		
	OR	95%CI	p値	OR	95%CI	p値	OR	95%CI	p値
性別 (男性)	1.31	1.10-1.60	0.004	1.20	1.09-1.32	<0.001	1.27	1.16-1.39	<0.001
居住地 (北海道)	1.17	0.99-1.39	0.065	1.25	1.14-1.36	<0.001	0.30	0.27-0.33	<0.001
BMI	1.04	1.02-1.07	<0.001	1.00	0.98-1.01	0.67	0.98	0.97-1.00	0.022
喘息				2.48	2.10-2.91	<0.001	1.30	1.09-1.54	0.003
通年性アレルギー性鼻炎	2.47	2.10-2.91	<0.001				1.42	1.29-1.56	<0.001
季節性アレルギー性鼻炎	1.30	1.09-1.54	0.003	1.42	1.29-1.56	<0.001			
アトピー性皮膚炎	1.86	1.55-2.22	<0.001	1.92	1.73-2.13	<0.001	1.27	1.14-1.41	<0.001
食物アレルギー	1.65	1.32-2.06	<0.001	1.24	1.08-1.43	0.002	2.76	2.42-3.15	<0.001

喘息は男性であること、BMI 値の上昇、通年性アレルギー性鼻炎、季節性アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、食物アレルギーの合併が各々有症率高値であることと関連する因子であった。また、通年性アレルギー性鼻炎は、男性、北海道に居住していること、喘息、季節性アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、食物アレルギーの合併が有症率の高値であることと関連する因子であった。季節性アレルギー性鼻炎は、男性、北海道外に居住していること、BMI 低値、喘息、通年性アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、食物アレルギーの合併が有症率高値であることと関連する因子であった (表 5)。

通年性アレルギー性鼻炎と季節性アレルギー性鼻炎は BMI との関連や居住地において異なった関連を示しており、またその病態に関しても差異を認めることが報告されている (Konig et al., 2015)。そのため、続いて通年性アレルギー性鼻炎と季節性アレルギー性鼻炎がどの程度、喘息に影響を与えるのかを続けて検討した。

【通年性/季節性アレルギー性鼻炎の合併の有無と喘息の有症率の関連】

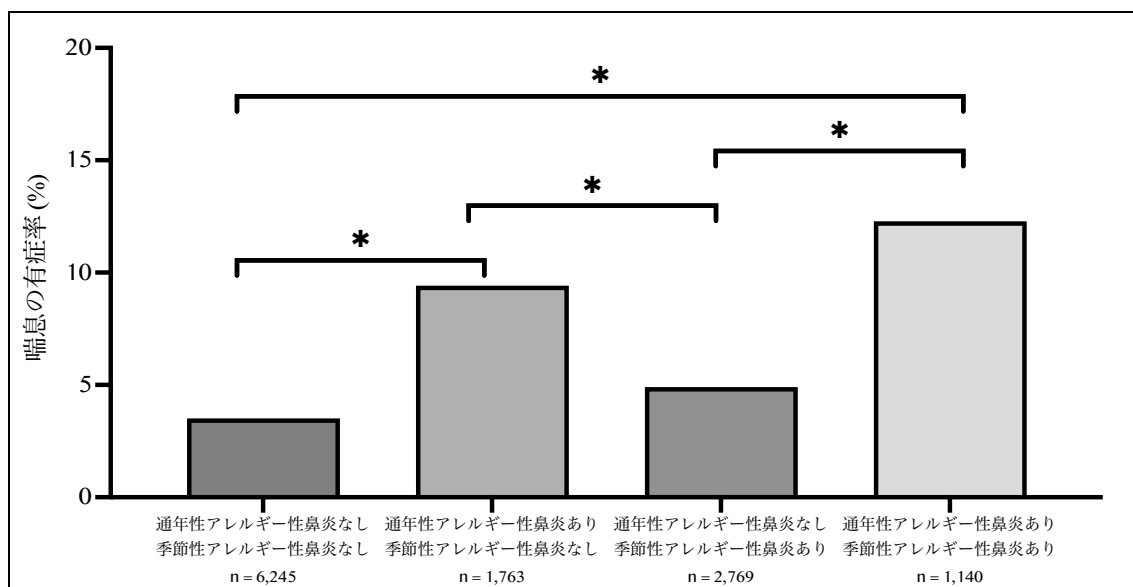


図 4. 通年性/季節性アレルギー性鼻炎の有無による喘息の有症率

アレルギー性鼻炎を通年性アレルギー性鼻炎と季節性アレルギー性鼻炎に分けて、どちらも合併しない群、通年性アレルギー性鼻炎、季節性アレルギー性鼻炎のどちらかのみ合併する群、通年性アレルギー性鼻炎と季節性アレルギー性鼻炎の両方を合併する群の 4 群に分けて各々の喘息の有症率を算出した。

喘息の有症率は、どちらも合併しない群が 3.5%、通年性アレルギー性鼻炎のみ合併群が 9.4%、季節性アレルギー性鼻炎のみ合併群が 4.9%、両方合併群が 12.3%であった。また、有症率の群間差を検討したところ、通年性アレルギー性鼻炎群は季節性アレルギー性鼻炎群より喘息の有症率が高く ($p < 0.05$)、季節性アレルギー性鼻炎群より通年性アレルギー性鼻炎/季節性アレルギー性鼻炎の両方陽性群の方が喘息の有症率が高かった ($p < 0.05$) (図 4)。以上の結果から通年性アレルギー性鼻炎の方が季節性アレルギー性鼻炎よりも喘息の有症率に関与していることが明らかになった。

表 6. 通年性アレルギー性鼻炎、季節性アレルギー性鼻炎と関連する項目 (多変量解析)

	通年性アレルギー性鼻炎あり			通年性アレルギー性鼻炎なし			通年性アレルギー性鼻炎あり		
	季節性アレルギー性鼻炎なし			季節性アレルギー性鼻炎あり			季節性アレルギー性鼻炎あり		
	OR	95%CI	p値	OR	95%CI	p値	OR	95%CI	p値
性別 (男性)	1.33	1.16-1.50	<0.001	1.38	1.24-1.53	<0.001	1.34	1.16-1.55	<0.001
居住地 (北海道)	1.20	1.08-1.34	<0.001	0.29	0.26-0.32	<0.001	0.39	0.34-0.45	<0.001
BMI	1.00	0.98-1.01	0.72	0.98	0.97-1.00	0.049	0.98	0.96-1.00	0.083
喘息	2.59	2.09-3.20	<0.001	1.35	1.08-1.70	0.009	3.16	2.50-4.00	<0.001
アトピー性皮膚炎	1.70	1.49-1.95	<0.001	1.14	1.00-1.30	0.052	2.63	2.26-3.06	<0.001
食物アレルギー	1.32	1.08-1.60	0.006	2.88	2.46-3.38	<0.001	3.29	2.72-3.98	<0.001

通年性アレルギー性鼻炎と季節性アレルギー性鼻炎の有症率はともに男性で高いものの、通年性アレルギー性鼻炎の有症率は北海道出身者で高く (OR = 1.20, CI = 1.08-1.34) 、季節性アレルギー性鼻炎の有症率は北海道外の出身者で高い (OR = 0.29, CI = 0.26-0.32) という結果になった。また、季節性アレルギー性鼻炎のみが BMI と負の関連を示し (OR = 0.98, CI = 0.97-1.00) 、通年性アレルギー性鼻炎では BMI との関連を認めなかった (OR = 1.00, CI = 0.98-1.01) (表 6)。

また、今回の検討において、通年性アレルギー性鼻炎と季節性アレルギー性鼻炎のいずれも合併している群においては各種アレルギー疾患の OR が高かった。アレルギー疾患を持っていることが喘息の有症率を上昇させる因子になる可能性があると考え、アレルギー疾患の個数と喘息の有症率の検討をさらに追加した。

【併存するアレルギー疾患の個数と喘息の有症率の関連】

表 7. 解析患者の患者背景

		併存するアレルギー疾患数				
	合計	0	1	2	3	4
人数 (%)	11,917 (100)	5096 (42.6)	4388 (36.8)	1760 (14.8)	542 (4.6)	131 (1.1)
男性 (%)	8,208 (68.9)	3350 (65.7)	3124 (71.2)	1254 (71.3)	387 (71.4)	93 (71.0)
年齢中央値 (範囲)	18 (18-25)	18 (18-25)	18 (18-25)	18 (18-25)	18 (18-25)	18 (18-25)
主な居住地						
北海道	4,830 (40.5)	2345 (46.0)	1596 (36.4)	628 (35.7)	210 (38.8)	51 (38.9)
北海道以外	7,807 (59.4)	2751 (54.0)	2792 (63.6)	1132 (64.3)	210 (61.3)	80 (61.1)
BMI	21.3 ± 3.1	21.4 ± 3.0	21.3 ± 3.1	21.4 ± 3.2	21.2 ± 3.1	21.4 ± 3.4
喘息 (%)	661 (5.5)	154 (3.0)	237 (5.4)	155 (8.8)	87 (16.1)	28 (21.4)
通年性アレルギー性鼻炎 (%)	2,903 (24.4)	0 (0)	1284 (29.3)	1063 (60.4)	425 (78.4)	131 (100)
季節性アレルギー性鼻炎 (%)	3,909 (32.8)	0 (0)	2055 (46.8)	1267 (72.0)	456 (84.1)	131 (100)
アトピー性皮膚炎 (%)	2,092 (17.6)	0 (0)	758 (17.3)	752 (42.7)	451 (83.2)	131 (100)
食物アレルギー (%)	1,154 (9.7)	0 (0)	291 (6.6)	438 (24.9)	294 (54.2)	131 (100)

通年性アレルギー性鼻炎、季節性アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、食物アレルギーを合併している個数ごとに、喘息の有症率を算出した。表 7 ならびに図 5 に示す通り、喘息の有症率はアレルギー疾患の合併数が多いほど高値であった。具体的には、アレルギー疾患を合併していない場合の喘息の有症率は 3.0%、アレルギー疾患を 1 つ合併している場合は 5.4%、2 つ合併している場合は 8.8%、3 つ合併している場合は 16.1%、そして 4 つ合併している場合は 21.4%であった ($p < 0.0001$)。

また、喘息以外の各種アレルギー疾患についてもアレルギー疾患の併存数が多くなるにつれ有症率は増加していた。一方でアレルギー疾患の併存数と BMI や居住地に関しては有意な関連を見出すことはできなかった。

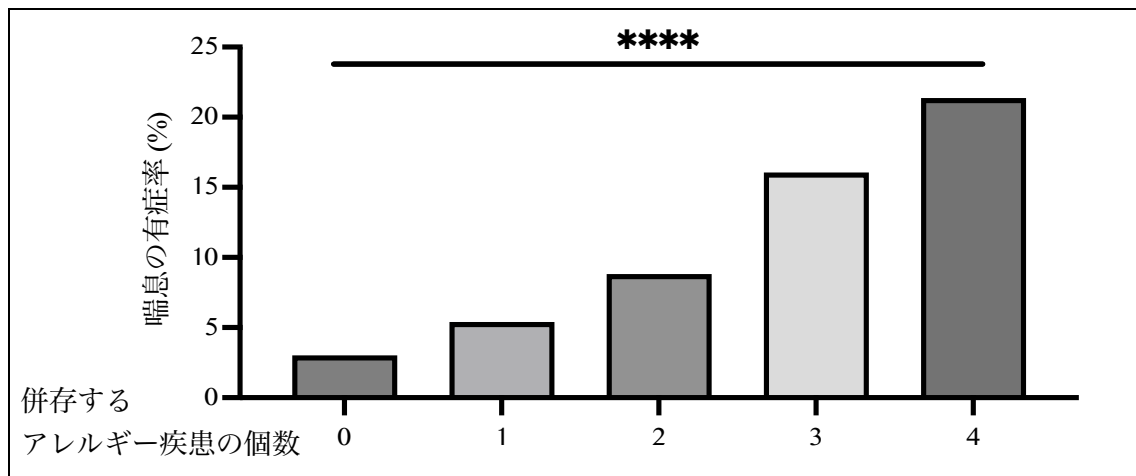


図 5. 併存するアレルギー疾患の個数と喘息の有症率の関係

第4節 考察

この研究では、通年性アレルギー性鼻炎と季節性アレルギー性鼻炎の両者を比較し、特に非喫煙の若年成人における喘息と BMI の関連性が異なることを明らかにした。この発見は、アレルギー性鼻炎の疫学調査において、これらを通年性および季節性に区別して評価することの重要性を示唆しており、特にリスク要因の分析においてこの区別が有効であることを示している。通年性アレルギー性鼻炎と季節性アレルギー性鼻炎の間には、原因となるアレルゲンにおいて主要な違いが存在する。日本における通年性アレルギー性鼻炎の主要なアレルゲンはダニであり、これは喘息の主要なアレルゲンとも一致している (Okano et al., 2023)。一方、季節性アレルギー性鼻炎においては、北海道南部を除く地域ではスギ花粉が、北海道内ではシラカバ花粉がそれぞれ主要なアレルゲンとされている (Hojo et al., 2015)。さらに、本研究の結果からは、通年性アレルギー性鼻炎患者における現在の喘息症状との関連性が季節性アレルギー性鼻炎患者よりも顕著であることが示された。これは、通年性アレルギー性鼻炎と喘息が共通のアレルゲンに起因する可能性が高いことによると考えられる。

さらに、ダニと花粉の違いについて、免疫学的な T 細胞反応やプロテアーゼ活性など、いくつかの研究が議論されている。また、これら二つの鼻炎のタイプ間で、いくつかのサイトカインやケモカインの局所表現の違いも報告されている (Konig et al., 2015)。さらに、ダニと花粉に対する遺伝的感受性の異なる遺伝子座が特定されており、ダニと花粉では個々人の先天的な要因により感受性が違うことが予想されている (Wambre et al., 2011)。通年性アレルギー性鼻炎の有病率に関しては、年齢とともに減少傾向となる一方で、季節性アレルギー性鼻炎に関しては加齢とともにあまり減少しない (Okano et al., 2023)。これは通年性アレルギー性鼻炎が寛解する疾患である一方で季節性アレルギー性鼻炎は寛解があまり起こらないことを示唆している。疾患の寛解という側面からも通年性アレルギー性鼻炎と季節性アレルギー性鼻炎はその病態が異なることが推察できる。したがって、通年性アレルギー性鼻炎と季節性アレルギー性鼻炎は Th2 媒介性の上気道炎症を伴う類似の病態を共有してはいるが、二つの疾患には異なるメカニズムが存在すると考えられる。また、今回の検討においては季節性アレルギー性鼻炎と通年性アレルギー性鼻炎を同時に合併している人数は多くは存在しなかった。以上のことから季節性アレルギー性鼻炎と通年性アレルギー性鼻炎において共線性は考慮されるが影響は限定的であると思われる。

今回の研究では、季節性アレルギー性鼻炎と通年性アレルギー性鼻炎では喘息に対するリスクが違っていることを示しており、これら二つのアレルギー性鼻炎が

異なる機序で喘息の病態に関与している可能性を示唆している。

また、多くの横断研究では、肥満が成人や子どもの喘息に悪影響を与えると一貫して特定されているが (Ali and Ulrik, 2013; Lang et al., 2015; Moitra et al., 2023)、アレルギー性鼻炎に対する肥満の影響は不明確である。当研究を含むいくつかの研究において成人と子どものアレルギー性鼻炎と肥満との間に負の関連を示している (Konno et al., 2012; Han et al., 2016)。本研究では、BMI との負の関連は季節性アレルギー性鼻炎にのみ観察され、通年性アレルギー性鼻炎では観察されなかった。肥満が通年性アレルギー性鼻炎と季節性アレルギー性鼻炎に異なる影響を与える可能性があることも、これら二つの疾患の病態メカニズムが異なる可能性を示唆している。

今回の研究において、併存するアレルギー疾患の数の増加は喘息の有症率の増加と関連していた。この結果は、アレルギーマーチの概念と一致している (Tsuge et al., 2021)。アレルギーマーチとは、幼児期から青年期にかけて、アトピー性皮膚炎、食物アレルギー、喘息、アレルギー性鼻炎などのアレルギー疾患が順次発症する現象を指す。この現象は、一部のアレルギー疾患が他の疾患のリスクを高めることを示唆している。今回の研究結果は、複数のアレルギー疾患の併存が喘息の有症率を増加させることを示しており、アレルギーマーチのメカニズムを裏付けるものであると考える。従って、アレルギーマーチの早期予防と管理は、個々の患者の将来の健康を守るために極めて重要であると言える。このことから、アレルギー疾患を診療する際には、複数臓器のアレルギーに関する情報も検討しなければならないと思われた。また、併存するアレルギー疾患の個数が喘息診療のバイオマーカーになり得るとも考えられた。

さらに、寒冷な気候が気道症状を顕在化させるリスクになっているとの報告もある (Hyrkas-Palmu et al., 2018)。北海道内は北海道外と比較し特に寒冷な気候であり喘息やアレルギー性鼻炎の症状がより表れやすかったため有症率が高かった可能性がある。

今回施行した ECRHS の質問票において、喫煙者、40 歳以上の成人においては慢性閉塞性肺疾患と気管支喘息の弁別が困難であるという弱点がある (清水ほか, 2008)。このため、若年、非喫煙者を研究対象とするのはこの質問票の短所を考えた上でも適切な判断であったと思われた。

本研究の主な強みは、対象者の性別や出身地に基づいて病気を詳細に分類することができる大規模な分析であったことである。本研究の弱点は、アンケートを使って現在から過去まで全てのアレルギー疾患について確認したことであり、そのため、調査時に症状がなかった人も研究対象に含まれている点が挙げられる。また、血液検査は行っておらず、全体的および特異的 IgE や好酸球などに基づいたアレルギーの評価をすることはできなかった。26 歳以上の除外、

非喫煙者の除外については、慢性閉塞性肺疾患との弁別が困難になるため除外したが、当該の学生は数が非常に少なく、結果には影響は与えていないと思われるが、選択バイアスが生じた可能性は否定できない。本研究では、高等教育を受け、比較的高い知能と高い経済状態を持つ北海道大学の一年生を評価している。そのため、この研究の結果が同年齢の一般の日本人全体に適用できるかどうかは疑問の余地が残る。また、本研究の参加者は6年間にわたって募集されたが、それぞれのアレルギー病状の有症率の変化は考慮しなかった。さらに、

第5節 結論

①本研究から得られた新知見

- ・BMIの低下は季節性アレルギー性鼻炎の有症率に関連する因子である。
- ・北海道に居住していることは、喘息、通年性アレルギー性鼻炎の有症率に関連する因子である。
- ・北海道外に居住することは季節性アレルギー性鼻炎の有症率上昇に関連する因子である。
- ・男性は、喘息、季節性アレルギー性鼻炎、通年性アレルギー性鼻炎の有症率に関連する因子である。
- ・季節性アレルギー性鼻炎よりも通年性アレルギー性鼻炎が喘息の有症率に関連する因子である。
- ・アレルギー性疾患の併存が多いことが、喘息の有症率に関連する因子である。

②新知見の意義

BMIの低下が季節性アレルギー性鼻炎の有症率に関連する因子であることは、健康な体重管理のバランスが重要であることを示唆している。過度の体重減少がアレルギー症状を悪化させる可能性があるため、減量プログラムは慎重に検討されるべきであると考ええる。

北海道に居住することが喘息や通年性アレルギー性鼻炎の有症率に関連する因子であること、および北海道外出身者が季節性アレルギー性鼻炎の有症率に関連する因子であることは、地域ごとの環境要因や生活習慣がアレルギー疾患に影響を与えることを示している。以上のことから、地域特有の対策や予防策が必要であることが示唆される。

男性が喘息やアレルギー性鼻炎の有症率に関連する因子であることは、性別に基づくリスク評価と予防策の必要性を示している。男性向け特定の健康教育や予防プログラムが必要であると考ええる。

通年性アレルギー性鼻炎が季節性アレルギー性鼻炎よりも喘息の有症率に関連する因子であることは、疾患の管理と治療において、通年性アレルギー性鼻炎患者への特別な注意が必要であることを示している。

アレルギー性疾患が複数存在することで喘息の有症率が増加することは、総合的なアレルギー疾患管理が喘息予防に重要であることを示している。複数のアレルギー疾患を持つ患者には、包括的な治療アプローチが必要である。

③本研究で得られた新知見から今後展開される研究

BMI の低下が季節性アレルギー性鼻炎の有症率に関連する因子である理由を探る研究。体重減少がアレルギー反応をどのように変化させるかを調べ、適切な体重管理のガイドラインを確立することを目指す。

北海道と他地域の環境要因（例えば気候、花粉、生活習慣）がアレルギー疾患にどのように影響を与えるかを比較する疫学研究。地域特有の要因を特定し、それに基づいた予防策を検討する。

性別による喘息およびアレルギー性鼻炎の発症リスクの違いを明らかにするための研究。性ホルモンの影響や生活習慣の違いがどのように疾患の発症に関与しているかを調査する。

通年性アレルギー性鼻炎が季節性アレルギー性鼻炎よりも喘息により関与していることの原因を探る研究。特に、通年性アレルゲン（例えばダニ、カビ）が気道に与える影響を詳細に解析する。

複数のアレルギー疾患を持つ患者の管理方法を改善するための研究。アレルギー疾患が相互にどのように影響し合うかを明らかにし、包括的な治療アプローチを提案できるように検討を行う。

④今後の課題

健康体重管理がアレルギー疾患に及ぼす影響を正確に評価するには、大規模で多様な集団を対象とした研究が必要である。今回の研究では、限られた人種の限られた社会背景をもつ集団が対象となっている。また、減量プログラムの安全性と効果を検証するためのランダム化対照試験の実施が求められる。

地域ごとの環境要因を詳細に調査するためには、広範なデータ収集と解析が必要である。特に、気候、大気の状態、生活習慣など多岐にわたる要因を統合的に評価する方法の確立が求められる。

性差がアレルギー疾患リスクに与える影響を明確にするためには、性ホルモンの役割や生理的違いを考慮した研究が必要である。また、社会的および行動的要因も考慮する必要があると考える。

通年性アレルゲンと季節性アレルゲンの影響を比較するための、患者のアレルギー歴や生活環境に関する詳細な情報を収集し、個別化されたリスク評価を行うことが重要である。

複数のアレルギー疾患を持つ患者に対する効果的な管理方法を確立するには、包括的な治療アプローチの開発とその効果を検証する臨床試験が必要である。

～第2章～

若年成人における、2011年から2019年までの各種アレルギー疾患の有症率の変化に関する検討

第1節 緒言

日本における成人喘息の有症率は、増加傾向との報告もあるが、青年期における喘息の有症率を長期にわたり観察した報告はない (Nagayama et al., 2023)。第1章では通年性アレルギー性鼻炎と季節性アレルギー性鼻炎、BMIに着目してその関連因子について検討を行ったが、小児期ウィルス性疾患の罹患歴やペット飼育歴を含めた解析を行なっていなかった。また、観察期間も6年間と短く、アレルギー性疾患の罹患率の推移を観察するには不十分と判断していたが、今回は9年間のデータを確認することで罹患率の推移も確認できると考え調査を行った。

第2節 方法

第1章と同様のアンケート調査を施行し、新型コロナウイルス感染症の影響がないと考えられた2020年以前の2011年度から2019年度までの情報を用いて喘息、季節性アレルギー性鼻炎、通年性アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、食物アレルギーの有症率の変遷の検討を行った。1年毎の有症率のデータだと、偶然の要因や短期的な出来事が有症率に影響を与えることがあり大きな変動が見られることがある。そのため、3年毎のアレルギー疾患の有症率の平均を算出して9年間の経過を追うことで9年間のアレルギー疾患の有症率の傾向を検討した。

第1章において、BMIがアレルギー疾患の有症率に影響を与え得る因子であることが判明していた。そのためBMIをもとに、 18.5 kg/m^2 未満の学生をるいそう群、 25 kg/m^2 以上学生を肥満群、その中間を正常体重群として分類し、各々の性別において、正常体重群と比較し、るいそう群、肥満群で各種アレルギー疾患の有症率に差があるのかを検討した。

BMI以外の因子に関してもアレルギーのリスク因子を検討するため、アンケートで確認したアレルギー性疾患のリスク因子となり得る各項目を含めて多変量解析を行い、各種アレルギー疾患の有症率のORを算出した。

さらに、多変量解析の説明変数を、性別、BMI(るいそう群、正常体重群、肥満群)、居住地の分類(北海道内か北海道外)に加えて小児期のウィルス感染症の有無(麻疹、風疹、水痘、ムンプス)、アレルギー疾患の有無(喘息、季節性アレルギー性鼻炎、通年性アレルギー性鼻炎、アレルギー性皮膚炎、食物アレルギー)、ペット飼育歴の有無(犬、猫、ハムスター)を組み合わせたモデルを作成し感度分析を行った。モデル1では性別、BMI、居住地、アレルギー疾患、ペットの飼育歴での検討を行い、モデル2では性別、BMI、居住地、ウィルス罹患歴、ペットの飼育歴での検討を行い、モデル3では性別、BMI、居住地、ウィルス罹患歴、アレルギー疾患での検討を行った。

また、高校生時までの居住地が北海道内か北海道外かによって、各種アレルギー疾患の有症率に影響を与えるため、出身地を北海道群と北海道外群の2群に分けて各種アレルギー疾患の有症率の変遷を確認した。

【統計解析】

有症率の経時的変化の傾向を分析するために、Kruskal-Wallis testを実施した。

第3節 結果

【解析対象者のフローチャート】

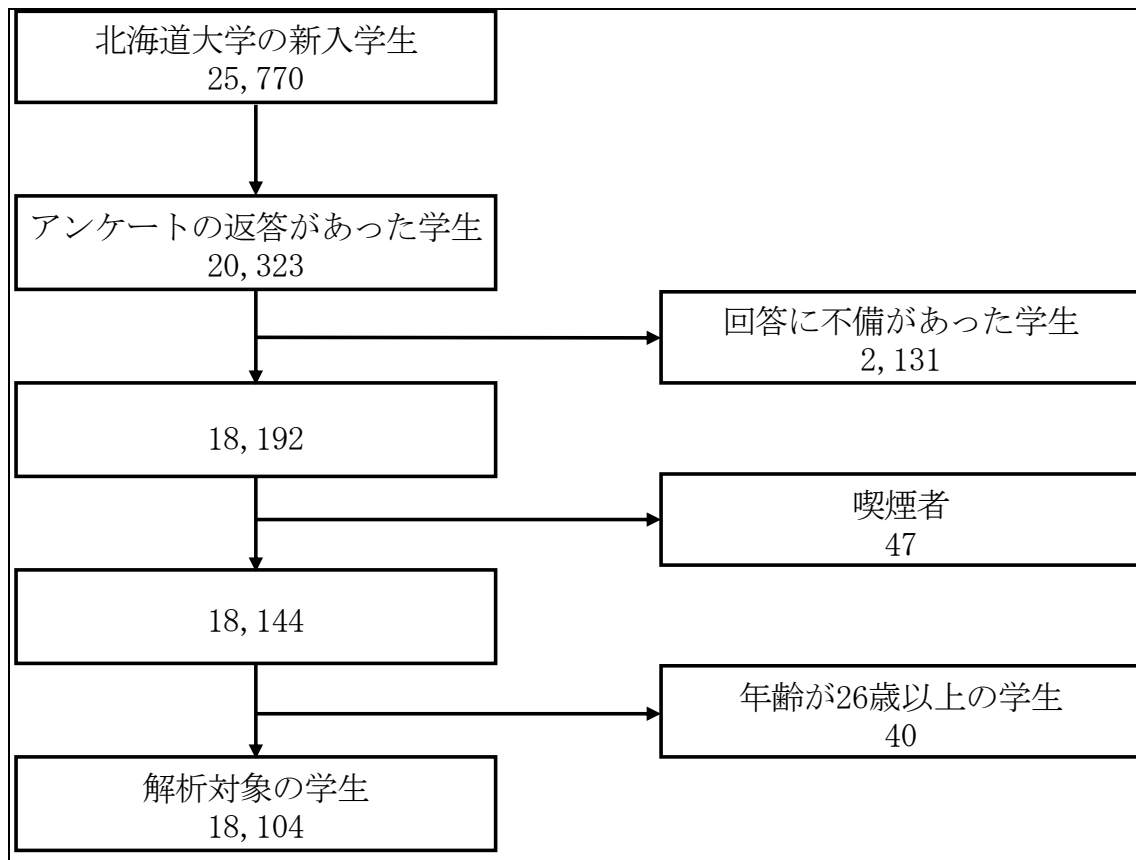


図 6.解析対象者のフローチャート

23,264 人の北海道大学の入学生に対してアンケート用紙の送付を行い、18,305 人の学生からアンケート用紙を回収した。第 1 章と同様、回答に不備があるもの 2,131 名を除外し、喫煙者 47 名、26 歳以上の学生 40 名も除外の上、最終的に 16,888 人を解析対象とした (図 6)。

【解析対象者の背景】

表 8.解析対象者の背景

	合計	2011-2013年度	2014-2016年度	2017-2019年度
人数	16,888	5,561	6,135	5,192
男性 (%)	11,639 (68.9)	3,863 (69.5)	4,171 (68.0)	3,605 (69.4)
年齢中央値 (範囲)	18 (18-25)	18 (18-25)	18 (18-25)	18 (18-25)
BMI, 中央値±標準偏差, kg/m ²	21.3±3.05	21.4±3.14	21.3±3.00	21.2±3.01
るいそう	2,486 (14.7)	811 (14.6)	895 (15.0)	780 (15.0)
正常体重	12,617 (74.7)	4,131 (74.3)	4,595 (74.9)	3,891 (74.9)
肥満	1,785 (10.6)	619 (11.1)	645 (10.5)	521 (10.0)
主な居住地				
北海道	6,422 (38.1)	2,230 (40.1)	2,372 (38.7)	1,831 (35.3)
北海道以外	10,455 (61.9)	3,331 (59.9)	3,763 (61.3)	2,261 (64.7)
喘息 (%)	927 (5.5)	326 (5.9)	330 (5.4)	271 (5.2)
季節性アレルギー性鼻炎 (%)	5,850 (34.6)	1,784 (32.1)	2,055 (33.5)	2,011 (38.7)
通年性アレルギー性鼻炎 (%)	4,106 (24.3)	1,406 (25.3)	1,442 (23.5)	1,258 (24.2)
アトピー性皮膚炎 (%)	2,870 (17.0)	1,008 (18.1)	1,033 (16.8)	829 (16.0)
食物アレルギー (%)	1,671 (9.9)	538 (9.7)	614 (10.0)	519 (10.0)

解析対象者の背景を表 8 に示す。解析対象の 16,888 人のうち、男性は 68.9%、年齢の中央値は 18 歳、るいそう群の学生は 14.7%、肥満群の学生は 10.6%であり、北海道出身者は 38.1%であった。有症率は各々、喘息が 5.5%、季節性アレルギー性鼻炎 34.6%、通年性アレルギー性鼻炎 24.3%、アトピー性皮膚炎 17.0%、食物アレルギー 9.9%であった。

【各種アレルギー疾患の有症率の変遷】

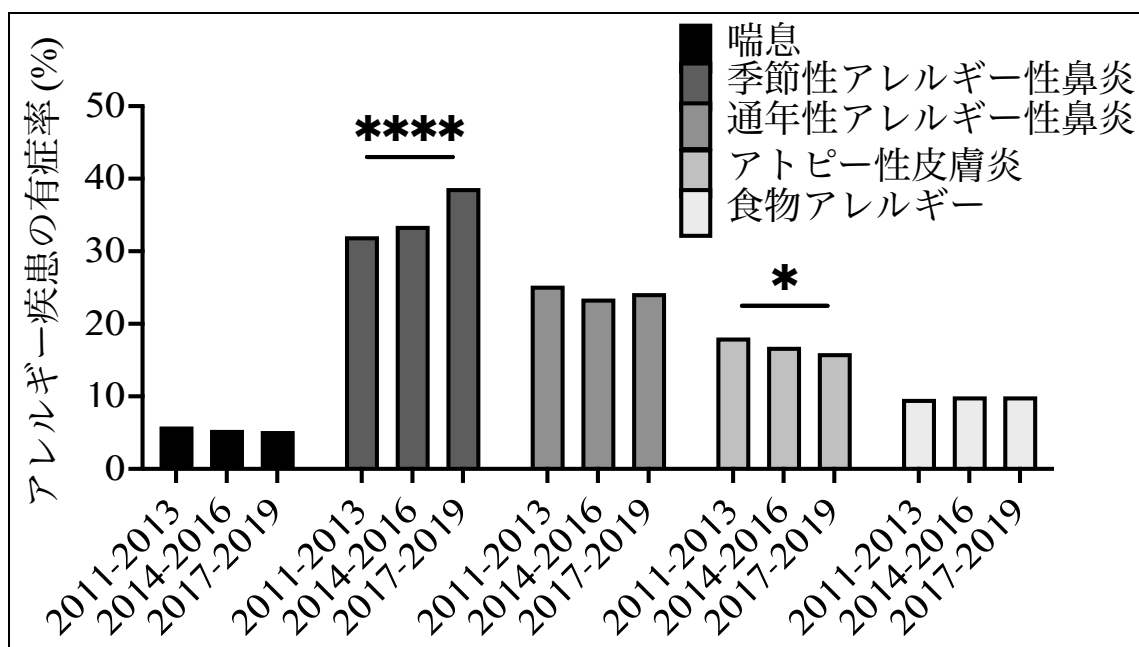


図 7.アレルギー疾患の有症率の経時的変化 (3 年毎)

図 7 に示す通り、喘息、通年性アレルギー性鼻炎、食物アレルギーの有症率は過去 9 年間の間に横ばいで経過していた。一方で、季節性アレルギー性鼻炎は 2011～2013 年までは有症率が 32.1%であったが、2014～2016 年は 33.5%、2017～2019 年は 38.7%と増加傾向 ($p < 0.0001$) を示した。アトピー性皮膚炎の有症率に関しては 2011～2013 年は 18.1%、2014～2016 年は 16.8%、2017～2019 年は 16.0%と低下傾向 ($p < 0.05$) を示した。

【BMI で分類した体格毎の各種アレルギー疾患の有症率】

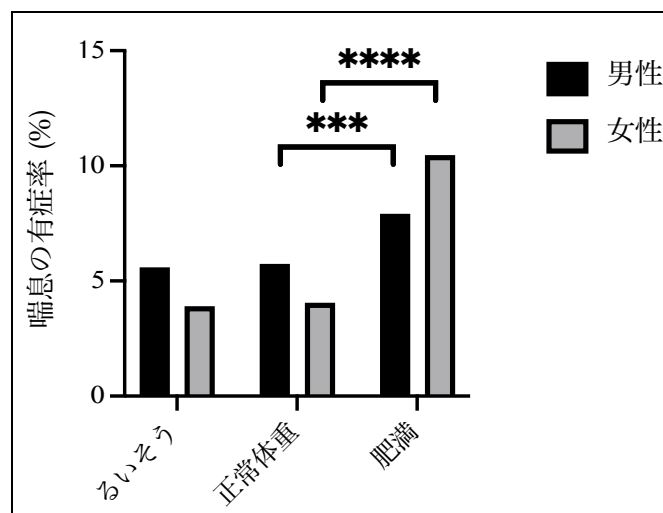


図 8.BMI と喘息の有症率

図 8 に示す通り、喘息の有症率は正常体重群で男性では 5.7%、女性では 4.1%であったが、肥満群においては、それぞれ 7.9%、10.5%と有意に増加していた ($p < 0.001$ 、 $p < 0.0001$)。

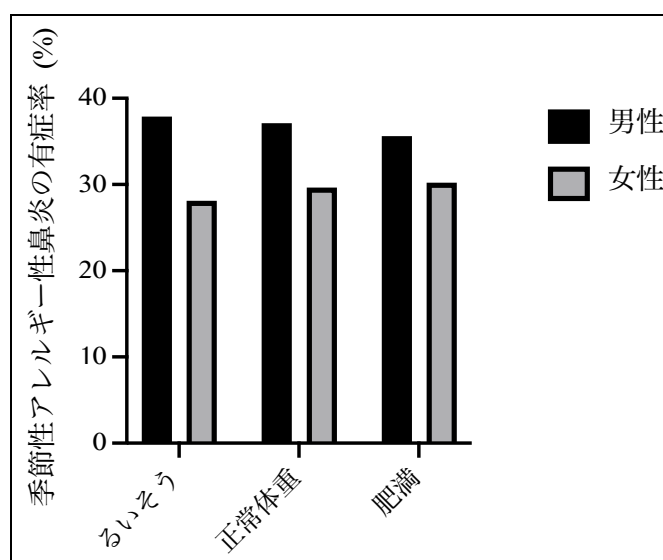


図 9.BMI と季節性アレルギー性鼻炎の有症率

図 9 に示す通り、男女ともに、るいそうや肥満と季節性アレルギー性鼻炎には有意な関係は認めなかった。

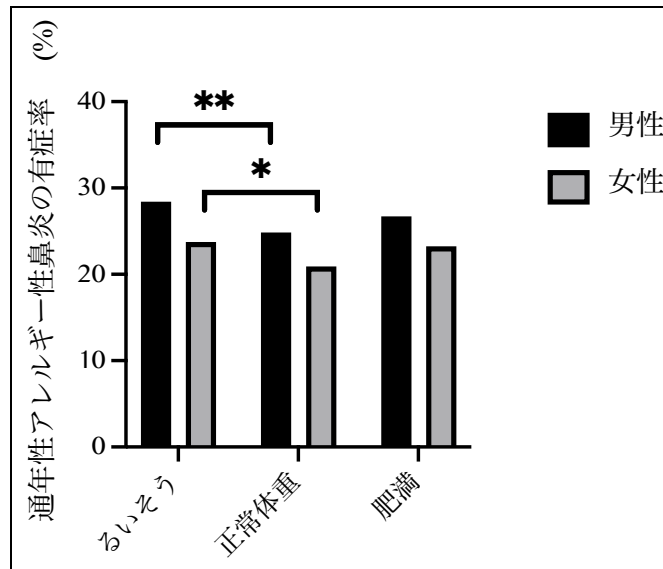


図 10.BMI と通年性アレルギー性鼻炎の有症率

図 10 に示す通り、通年性アレルギー性鼻炎の有症率は正常体重群で男性では 24.9%、女性では 20.9%であったが、るいそう群においては、それぞれ 28.4%、23.7%と有意に増加していた ($p < 0.01$ 、 $p < 0.05$)。

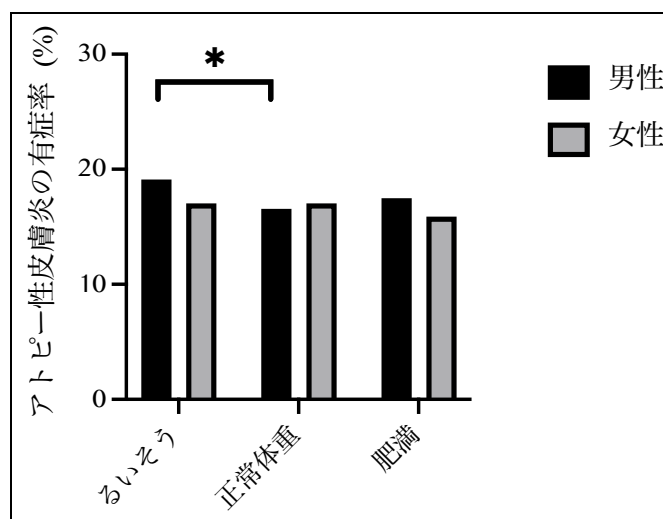


図 11.BMI とアトピー性皮膚炎の有症率

図 11 に示す通り、男性において、アトピー性皮膚炎の有症率は正常体重群で 16.6%であったが、るいそう群においては 19.1%と有意に増加していた ($p < 0.05$)。

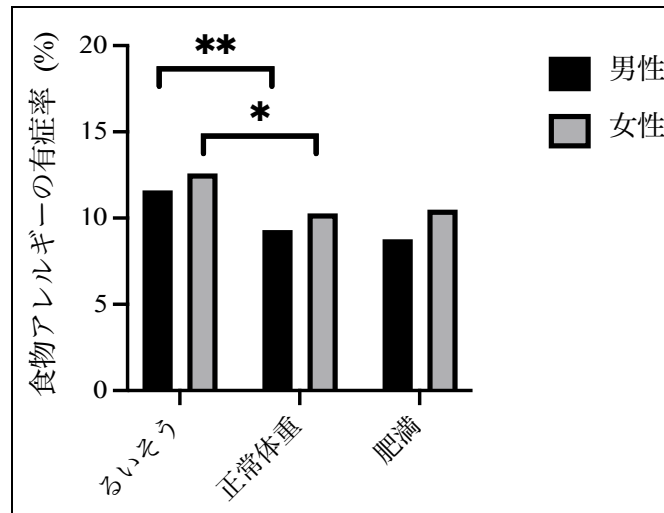


図 12.BMI と食物アレルギーの有症率

図 12 に示す通り、食物アレルギーの有症率は正常体重群で男性では 9.3%、女性では 10.3%であったが、るいそう群においては、それぞれ 11.6%、12.6%と有意に増加していた ($p < 0.01$ 、 $p < 0.05$)。

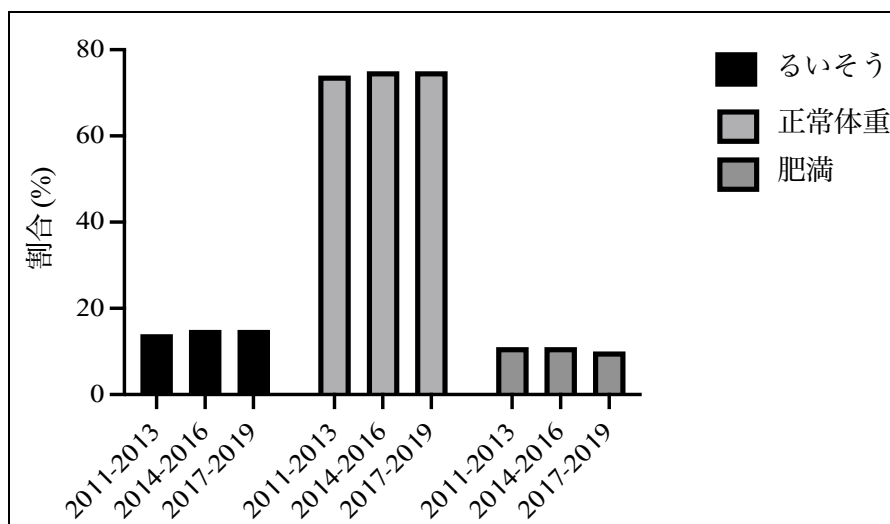


図 13.BMI 値による体格の分類の経時的変化

図 13 に示す通り、肥満の割合が変化し、アレルギー疾患の有症率が変化した可能性を確認するために、肥満率の経時的変化を確認したが、有意な変化は 9 年間では認めることはなかった。

【各種アレルギー疾患の有症率の関連因子の解析】

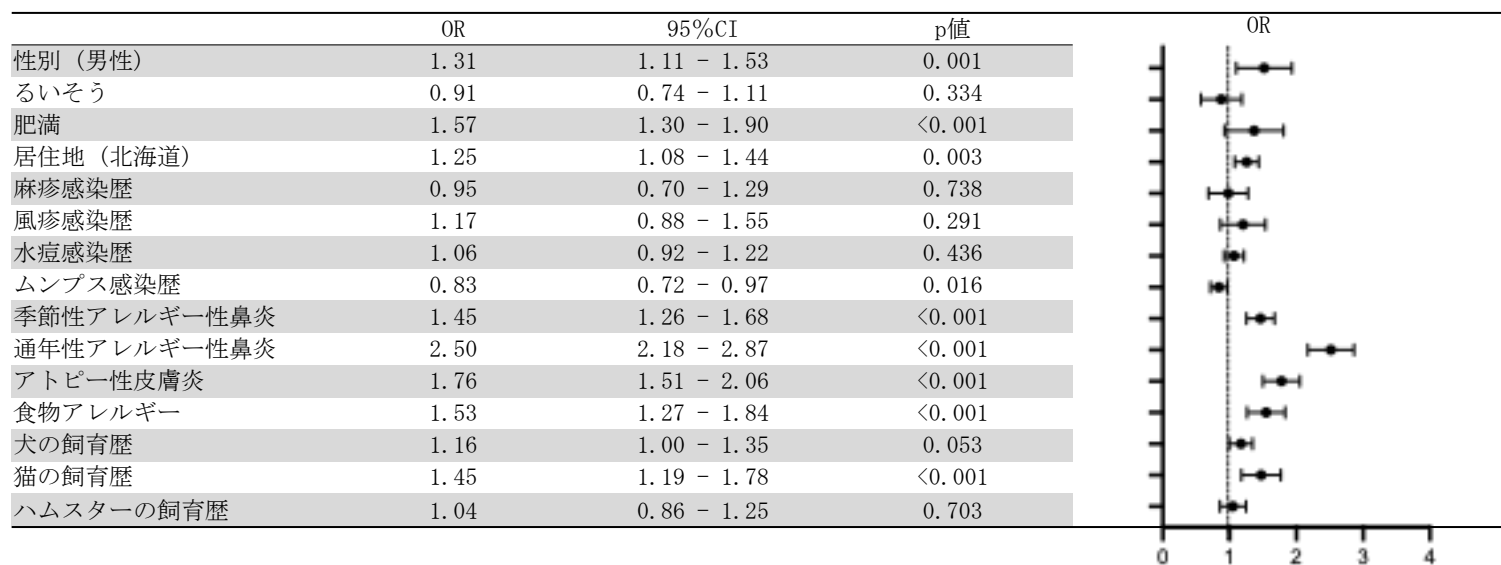


図 14.喘息の OR

喘息の有症率に関わる各種因子の OR を図 14 に示す。多変量解析の結果、喘息の有症率に関連する因子になったのは、男性、肥満、居住地が北海道、季節性アレルギー性鼻炎、通年性アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、食物アレルギーの併存、猫の飼育歴があることであった。アレルギー疾患の中では特に通年性アレルギー性鼻炎の OR が 2.50 (95%CI = 2.18-2.87) と高値であった。一方で、ムンプスの罹患歴は喘息の有症率の OR を 0.83 (95%CI = 0.72-0.97) と低下させる因子であった (図 14)。

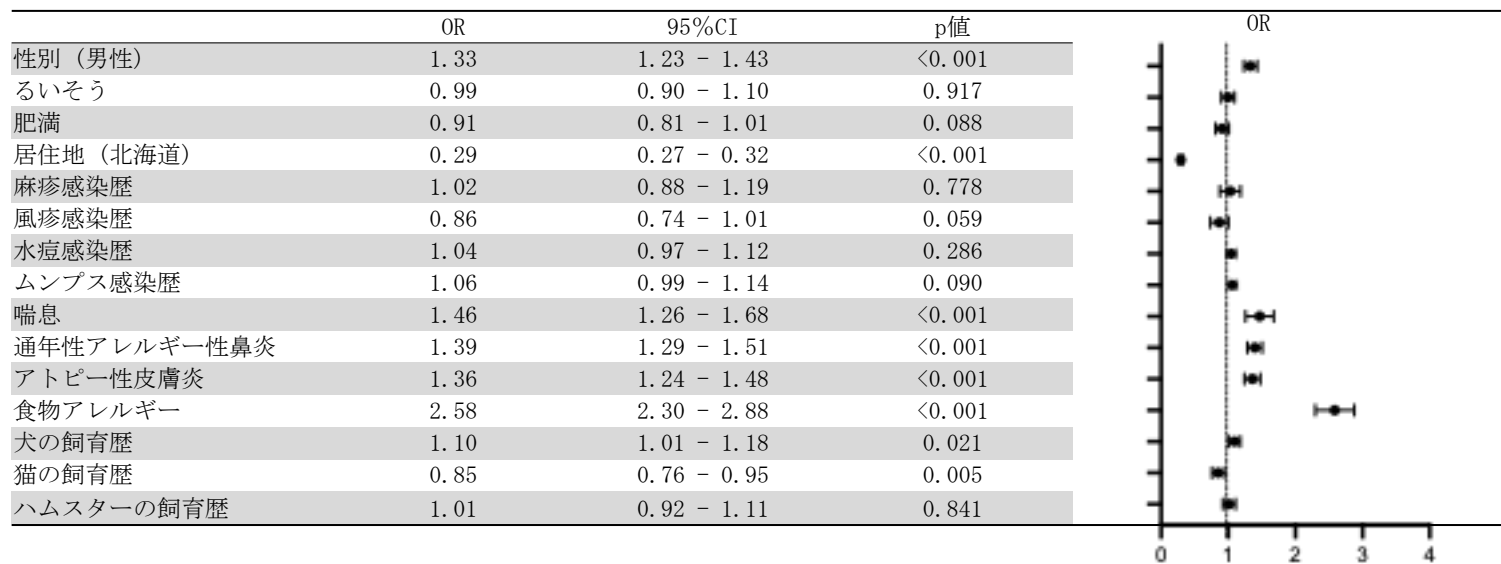


図 15.季節性アレルギー性鼻炎の OR

季節性アレルギー性鼻炎の有症率に関わる各種因子の OR を図 15 に示す。多変量解析の結果、季節性アレルギー性鼻炎の有症率に関連する因子になったのは、男性、喘息、通年性アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、食物アレルギーの併存であった。アレルギー疾患の中では特に食物アレルギーの OR が 2.58 (95%CI = 2.30-2.88) と高値であった。一方で、居住地が北海道であること、猫の飼育歴があることは季節性アレルギー性鼻炎の有症率を低下させる因子であった。特に居住地が北海道であることは季節性アレルギー性鼻炎の OR を 0.29 (95%CI = 0.27-0.32) も低下させた (図 15)。

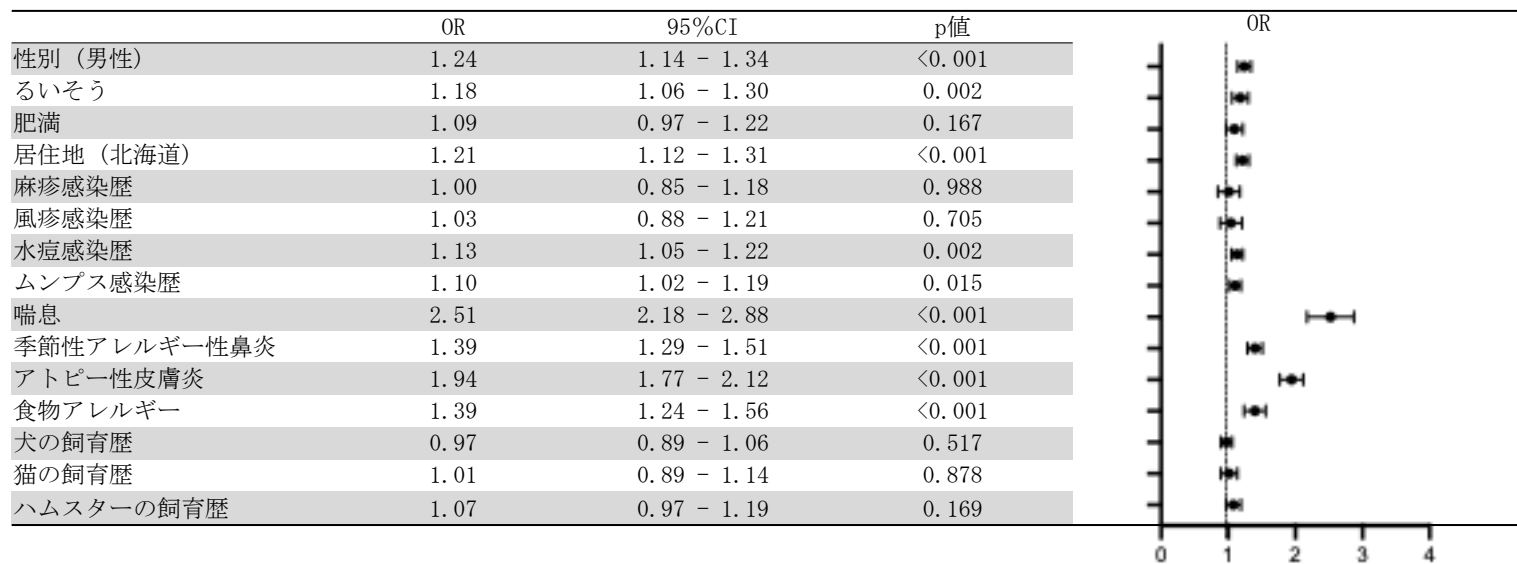


図 16.通年性アレルギー性鼻炎の OR

通年性アレルギー性鼻炎の有症率に関わる各種因子の OR を図 16 に示す。多変量解析の結果、通年性アレルギー性鼻炎の有症率に関連する因子になったのは男性、るいそう、居住地が北海道、喘息、季節性アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、食物アレルギーの併存であった。アレルギー疾患の中では特に喘息の OR が 2.51 (95%CI = 2.18-2.88) と高値であった (図 16)。

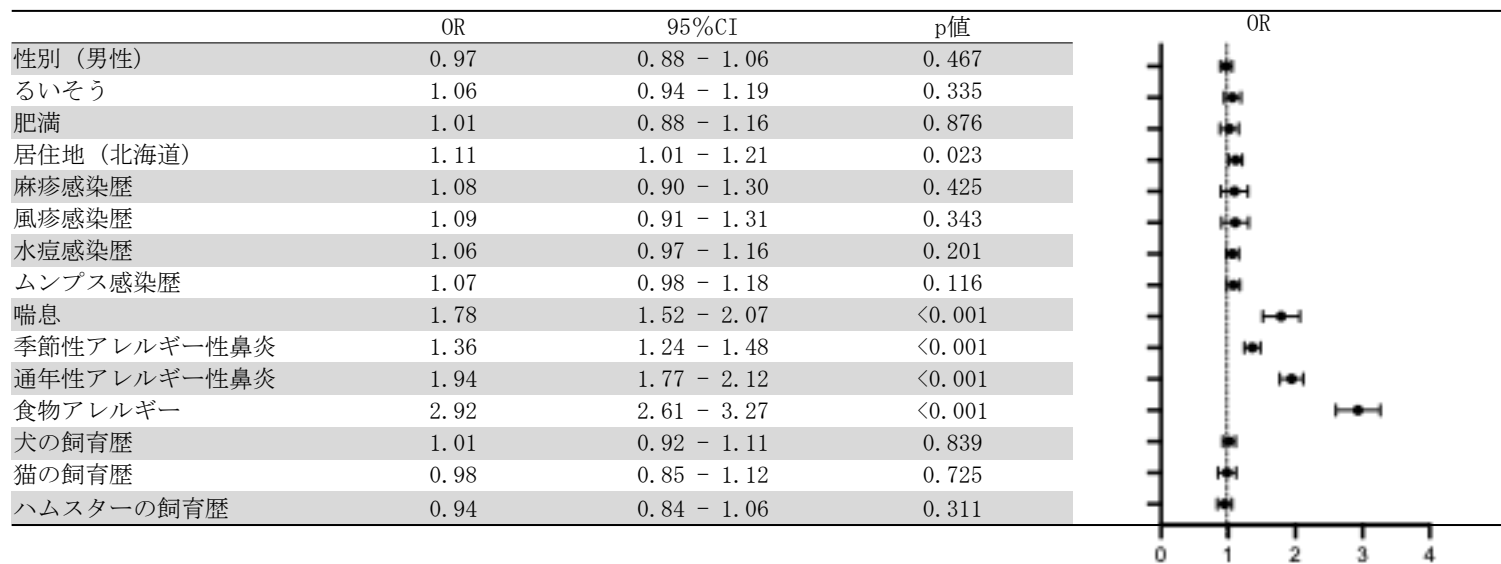


図 17.アトピー性皮膚炎の OR

アトピー性皮膚炎の有症率に関わる各種因子の OR を図 17 に示す。多変量解析の結果、アトピー性皮膚炎の有症率に関連する因子になったのは居住地が北海道、喘息、季節性アレルギー性鼻炎、通年性アレルギー性鼻炎、食物アレルギーの併存であった。一方で、BMI との関連は認めなかった (図 17)。

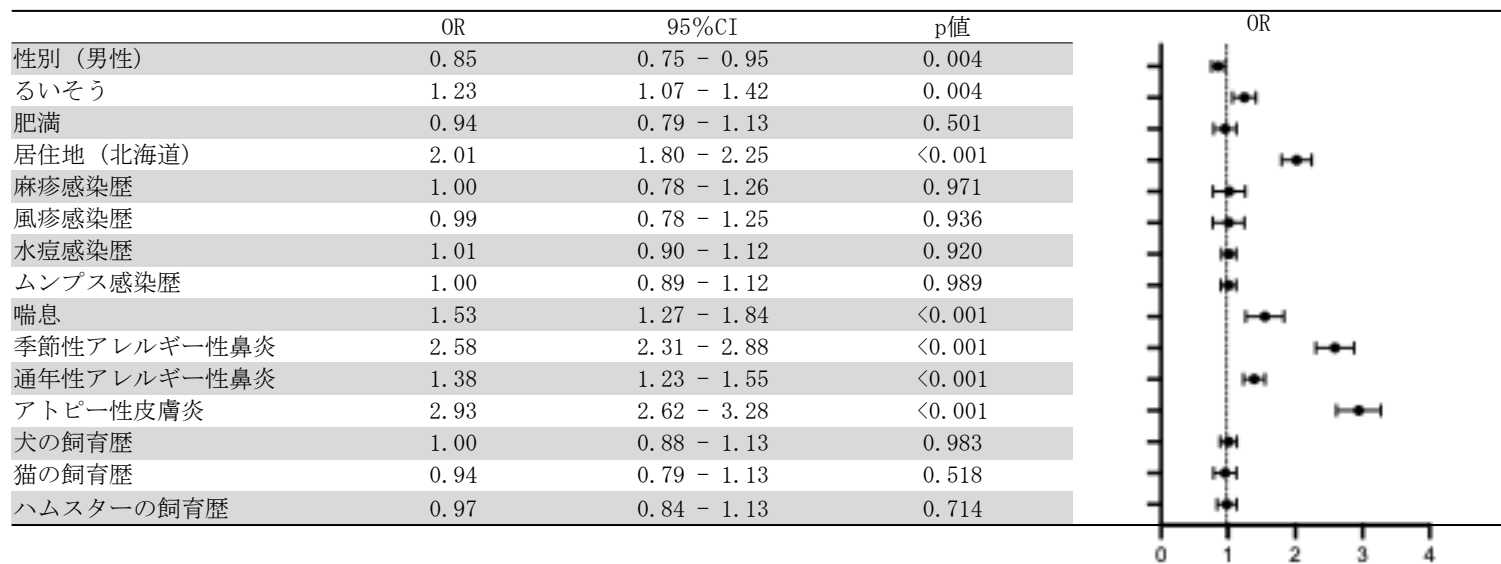


図 18. 食物アレルギーの OR

食物アレルギーの有症率に関わる各種因子の OR を図 18 に示す。多変量解析の結果、食物アレルギーの有症率と関連する因子になったのは、るいそう、居住地が北海道、喘息、季節性アレルギー性鼻炎、通年性アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎の併存であった。アレルギー疾患の中では特に喘息の OR が 2.51 (95%CI = 2.18-2.88) と高値であった (図 18)。

次に、今回の結果の信頼性をより確認するために、加える因子を変更して感度分析を行った。

表 9.喘息の OR

	モデル1			モデル2			モデル3		
	OR	95%CI	p値	OR	95%CI	p値	OR	95%CI	p値
性別（男性）	1.33	1.23-1.43	<0.001	1.33	1.24-1.44	<0.001	1.33	1.24-1.44	<0.001
るいそう	0.99	0.90-1.09	0.889	1.03	0.94-1.13	0.508	0.99	0.90-1.09	0.898
肥満	0.91	0.81-1.01	0.085	0.93	0.83-1.03	0.162	0.91	0.81-1.01	0.082
居住地（北海道）	0.29	0.27-0.32	<0.001	0.33	0.30-0.35	<0.001	0.29	0.27-0.32	<0.001
麻疹罹患歴				1.03	0.88-1.19	0.731	1.02	0.88-1.19	0.779
風疹罹患歴				0.87	0.75-1.02	0.084	0.86	0.74-1.01	0.066
水痘罹患歴				1.06	0.99-1.13	0.117	1.04	0.97-1.12	0.282
ムンプス罹患歴				1.07	1.00-1.15	0.054	1.07	0.99-1.15	0.083
喘息	1.45	1.26-1.78	<0.001				1.45	1.29-1.68	<0.001
季節性アレルギー性鼻炎	1.4	1.29-1.51	<0.001				1.39	1.29-1.50	<0.001
アトピー性皮膚炎	1.36	1.24-1.48	<0.001				1.36	1.24-1.48	<0.001
食物アレルギー	2.58	2.31-2.88	<0.001				2.58	2.31-2.88	<0.001
犬の飼育歴	1.09	1.01-1.18	0.021	1.1	1.02-1.19	0.013			
猫の飼育歴	0.85	0.76-0.95	0.005	0.86	0.77-0.96	0.007			
ハムスターの飼育歴	1.01	0.92-1.11	0.792	1.01	0.92-1.11	0.838			

どのモデルを用いても男性、肥満、居住地が北海道であることは喘息の有症率と関連する因子になった。また、モデル 1、モデル 3 において検討した各種アレルギー性疾患と喘息の関連は強く、特に通年性アレルギー性鼻炎との関連を強く認めた。また、モデル 1、モデル 2 で検討したペットの飼育歴との関連においては猫の飼育歴が繰り返し喘息の有症率と関連する因子になった (表 9)。

表 10.季節性アレルギー性鼻炎の OR

	モデル1			モデル2			モデル3		
	OR	95%CI	p値	OR	95%CI	p値	OR	95%CI	p値
性別（男性）	1.33	1.23-1.43	<0.001	1.33	1.24-1.44	<0.001	1.33	1.24-1.44	<0.001
るいそう	0.99	0.90-1.09	0.889	1.03	0.94-1.13	0.508	0.99	0.90-1.09	0.898
肥満	0.91	0.81-1.01	0.085	0.93	0.83-1.03	0.162	0.91	0.81-1.01	0.082
居住地（北海道）	0.29	0.27-0.32	<0.001	0.33	0.30-0.35	<0.001	0.29	0.27-0.32	<0.001
麻疹罹患歴				1.03	0.88-1.19	0.731	1.02	0.88-1.19	0.779
風疹罹患歴				0.87	0.75-1.02	0.084	0.86	0.74-1.01	0.066
水痘罹患歴				1.06	0.99-1.13	0.117	1.04	0.97-1.12	0.282
ムンプス罹患歴				1.07	1.00-1.15	0.054	1.07	0.99-1.15	0.083
喘息	1.45	1.26-1.78	<0.001				1.45	1.29-1.68	<0.001
季節性アレルギー性鼻炎	1.4	1.29-1.51	<0.001				1.39	1.29-1.50	<0.001
アトピー性皮膚炎	1.36	1.24-1.48	<0.001				1.36	1.24-1.48	<0.001
食物アレルギー	2.58	2.31-2.88	<0.001				2.58	2.31-2.88	<0.001
犬の飼育歴	1.09	1.01-1.18	0.021	1.1	1.02-1.19	0.013			
猫の飼育歴	0.85	0.76-0.95	0.005	0.86	0.77-0.96	0.007			
ハムスターの飼育歴	1.01	0.92-1.11	0.792	1.01	0.92-1.11	0.838			

どのモデルを用いても男性、居住地が北海道以外は季節性アレルギー性鼻炎の有症率と関連する因子になった。また、モデル 1、モデル 3 において検討した各種アレルギー性疾患との季節性アレルギー性鼻炎の関連は強く、特に食物アレルギーとの関連を強く認めた。また、モデル 1、モデル 2 で検討したペットの飼育歴との関連においては猫の飼育歴が繰り返し喘息の有症率の低下の因子として挙げられた (表 10)。

表 11.通年性アレルギー性鼻炎の OR

	モデル1			モデル2			モデル3		
	OR	95%CI	p値	OR	95%CI	p値	OR	95%CI	p値
性別（男性）	1.24	1.14-1.34	<0.001	1.27	1.18-1.38	<0.001	1.24	1.14-1.34	<0.001
るいそう	1.17	1.06-1.30	0.002	1.19	1.08-1.31	<0.001	1.18	1.06-1.30	0.002
肥満	1.08	0.97-1.22	0.164	1.11	0.99-1.25	0.069	1.08	0.96-1.22	0.175
居住地（北海道）	1.2	1.11-1.30	<0.001	1.16	1.08-1.25	<0.001	1.22	1.13-1.31	<0.001
麻疹罹患歴				1.01	0.86-1.18	0.927	1	0.85-1.18	0.985
風疹罹患歴				1.04	0.86-1.18	0.625	1.03	0.88-1.21	0.709
水痘罹患歴				1.15	1.07-1.24	<0.001	1.13	1.05-1.22	0.002
ムンプス罹患歴				1.1	1.02-1.19	0.011	1.1	1.02-1.19	0.014
喘息	2.5	2.18-2.87	<0.001				2.51	2.18-2.88	<0.001
季節性アレルギー性鼻炎	1.4	1.29-1.51	<0.001				1.39	1.29-1.50	<0.001
アトピー性皮膚炎	1.95	1.78-2.13	<0.001				1.94	1.77-2.12	<0.001
食物アレルギー	1.39	1.24-1.56	<0.001				1.39	1.24-1.56	<0.001
犬の飼育歴	0.98	0.90-1.06	0.588	1	0.92-1.08	0.945			
猫の飼育歴	1.01	0.90-1.14	0.87	1.01	0.90-1.14	0.82			
ハムスターの飼育歴	1.08	0.98-1.20	0.12	1.07	0.97-1.18	0.209			

どのモデルを用いても男性、るいそう、居住地が北海道は通年性アレルギー性鼻炎の有症率と関連する因子になった。また、モデル1、モデル3において検討した各種アレルギー性疾患と季節性アレルギー性鼻炎の関連は強く、特に喘息との関連を強く認めた（表11）。

表 12.アトピー性皮膚炎の OR

	モデル1			モデル2			モデル3		
	OR	95%CI	p値	OR	95%CI	p値	OR	95%CI	p値
性別（男性）	0.97	0.88-1.06	0.458	1.01	0.93-1.11	0.745	0.97	0.89-1.06	0.524
るいそう	1.06	0.94-1.19	0.363	1.11	0.99-1.24	0.065	1.06	0.94-1.19	0.334
肥満	1.01	0.88-1.16	0.861	1.04	0.91-1.18	0.59	1.01	0.88-1.16	0.859
居住地（北海道）	1.1	1.01-1.20	0.034	1.12	1.03-1.21	0.009	1.11	1.02-1.21	0.021
麻疹罹患歴				1.07	0.90-1.29	0.432	1.08	0.90-1.29	0.431
風疹罹患歴				1.09	0.92-1.30	0.329	1.09	0.91-1.31	0.345
水痘罹患歴				1.09	1.00-1.19	0.052	1.06	0.97-1.16	0.207
ムンプス罹患歴				1.09	1.00-1.19	0.061	1.07	0.98-1.17	0.123
喘息	1.77	1.52-2.07	<0.001				1.77	1.52-2.07	<0.001
季節性アレルギー性鼻炎	1.36	1.24-1.48	<0.001				1.36	1.24-1.48	<0.001
通年性アレルギー性鼻炎	1.95	1.78-2.13	<0.001				1.94	1.77-2.12	<0.001
食物アレルギー	2.92	2.61-3.27	<0.001				2.92	2.61-3.27	<0.001
犬の飼育歴	1.02	0.92-1.12	0.754	1.03	0.94-1.14	0.478			
猫の飼育歴	0.98	0.85-1.12	0.743	0.97	0.85-1.11	0.676			
ハムスターの飼育歴	0.95	0.84-1.07	0.374	0.95	0.85-1.07	0.387			

どのモデルを用いても居住地が北海道はアトピー性皮膚炎の有症率と関連する因子になった。また、モデル 1、モデル 3 において検討した各種アレルギー性疾患との季節性アレルギー性鼻炎の関連は強く、特に食物アレルギーと関連を強く認めた (表 12)。

表 13.食物アレルギーの OR

	モデル1			モデル2			モデル3		
	OR	95%CI	p値	OR	95%CI	p値	OR	95%CI	p値
性別（男性）	0.85	0.75-0.95	0.004	0.93	0.83-1.03	0.174	0.85	0.76-0.95	0.004
るいそう	1.23	1.07-1.42	0.004	1.25	1.09-1.44	0.001	1.23	1.07-1.42	0.004
肥満	0.94	0.79-1.12	0.5	0.96	0.81-1.14	0.643	0.94	0.79-1.13	0.503
居住地（北海道）	2.01	1.80-2.24	<0.001	1.58	1.43-1.75	<0.001	2.01	1.80-2.25	<0.001
麻疹罹患歴				1.02	0.81-1.28	0.874	0.99	0.78-1.26	0.962
風疹罹患歴				0.99	0.79-1.25	0.944	0.99	0.78-1.25	0.937
水痘罹患歴				1.05	0.94-1.16	0.417	1.01	0.90-1.12	0.923
ムンプス罹患歴				1.03	0.92-1.15	0.593	1	0.89-1.12	0.972
喘息	1.53	1.27-1.84	<0.001				1.53	1.27-1.84	<0.001
季節性アレルギー性鼻炎	2.58	2.31-2.88	<0.001				2.58	2.31-2.88	<0.001
通年性アレルギー性鼻炎	1.38	1.23-1.55	<0.001				1.38	1.23-1.55	<0.001
アトピー性皮膚炎	2.93	2.62-3.28	<0.001				2.93	2.62-3.29	<0.001
犬の飼育歴	1	0.88-1.13	0.98	1.05	0.93-1.18	0.435			
猫の飼育歴	0.94	0.79-1.13	0.518	0.92	0.77-1.10	0.371			
ハムスターの飼育歴	0.97	0.84-1.13	0.714	0.96	0.84-1.11	0.621			

どのモデルを用いても女性、居住地が北海道は食物アレルギーの有症率と関連する因子になった。また、モデル 1、モデル 3 において検討した各種アレルギー性疾患との季節性アレルギー性鼻炎の関連は強く、特にアトピー性皮膚炎と関連を強く認めた (表 13)。

【居住地毎の各種アレルギー疾患の有症率の変遷】

続いて、第 1 章と同様に、居住地が北海道か否かが、アレルギー疾患の有症率に影響を与えており、北海道内に居住していた学生か否かで有症率の変遷を確認することにした。

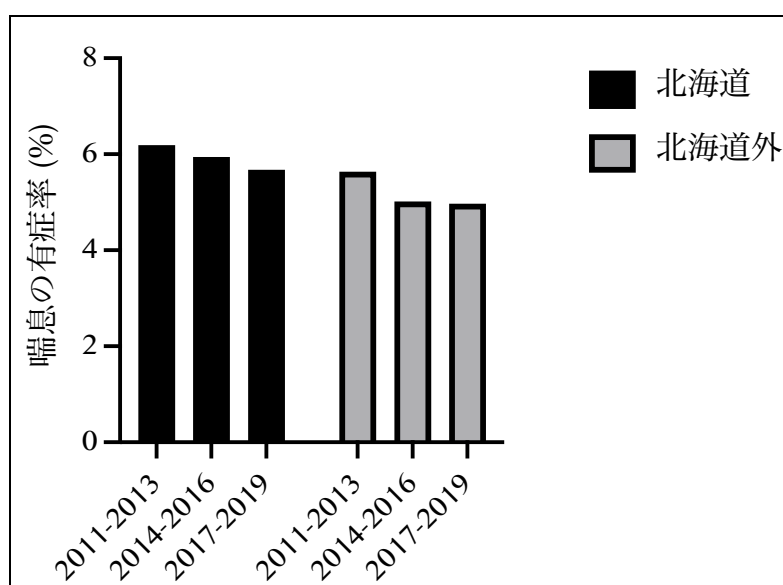


図 19. 居住地域別の喘息の有症率の変遷

図 19 に示したように、居住地域をもとに 2 群に分けて各々のアレルギー疾患の変遷を確認したところ、喘息の有症率に関しては居住地が北海道の学生に関しては 2011～2013 年が 6.2%、2014～2016 年が 5.9%、2017～2019 年が 5.7% と増減なく経過していた。居住地が北海道外の学生に関しては 2011～2013 年が 5.6%、2014～2016 年が 5.0%、2017～2019 年が 5.0% とこちらも増減なく経過していた (図 19)。

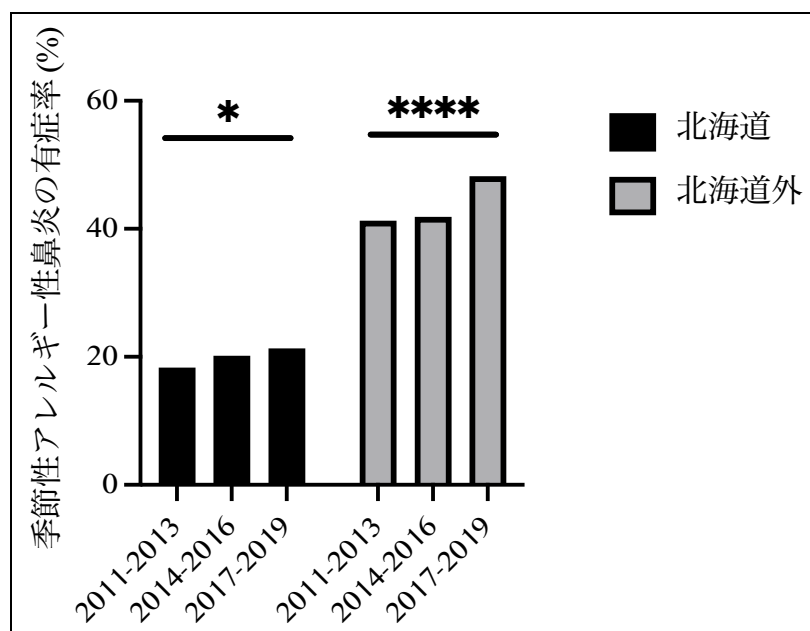


図 20. 居住地域別の季節性アレルギー性鼻炎の有症率の変遷

図 20 に示したように、季節性アレルギー性鼻炎の有症率に関しては、居住地が北海道の学生に関しては 2011～2013 年が 18.3%、2014～2016 年が 20.2%、2017～2019 年が 21.3%と増加傾向を示した ($p < 0.05$)。居住地が北海道外の学生に関しては 2011～2013 年が 41.3%、2014～2016 年が 41.8%、2017～2019 年が 48.2%と増加傾向を示した ($p < 0.0001$) (図 20)。

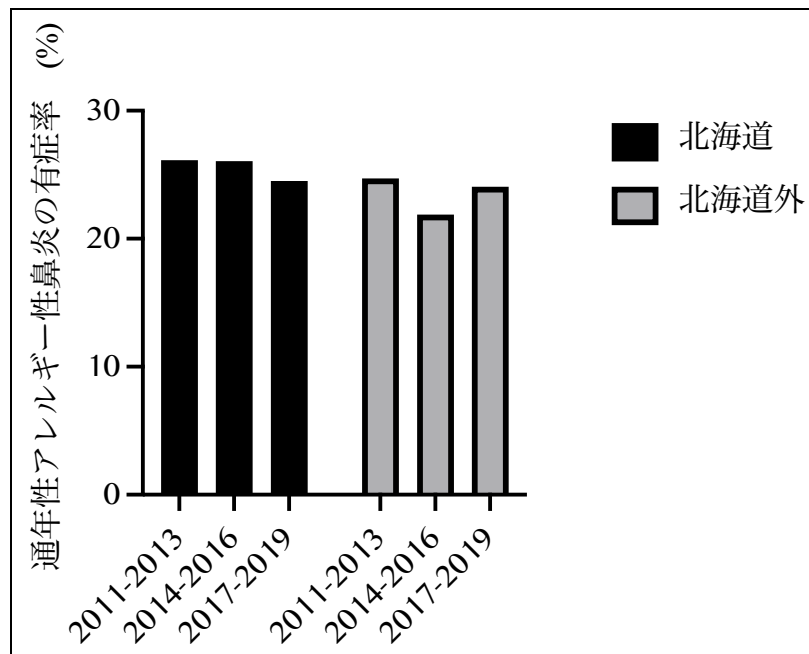


図 21. 居住地域別の通年性アレルギー性鼻炎の有症率の変遷

図 21 に示したように、通年性アレルギー性鼻炎の有症率は居住地が北海道の学生に関しては 2011～2013 年が 26.1%、2014～2016 年が 26.1%、2017～2019 年が 24.5%と増減なく経過していた。居住地が北海道外の学生に関しては 2011～2013 年が 24.7%、2014～2016 年が 21.9%、2017～2019 年が 24.1%とこちらも増減なく経過していた (図 21)。

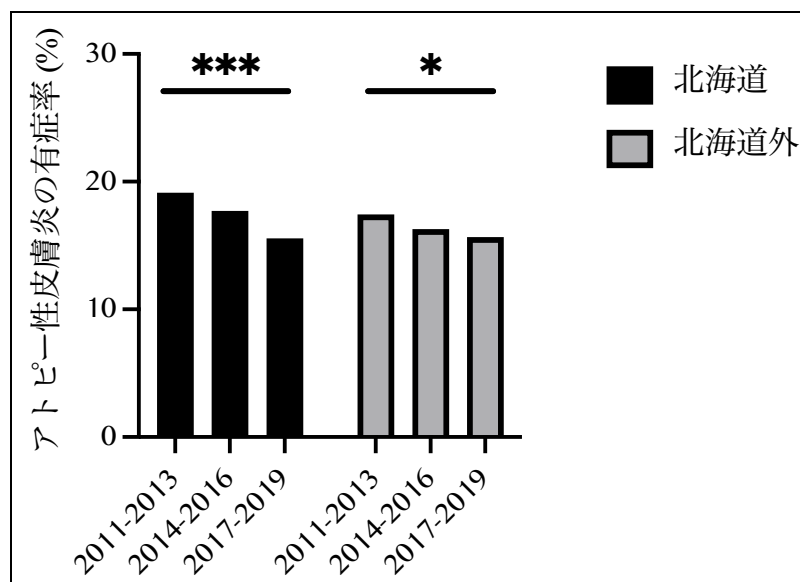


図 22. 居住地域別のアトピー性皮膚炎の有症率の変遷

図 22 に示したように、アトピー性皮膚炎の有症率は居住地が北海道の学生に関しては 2011～2013 年が 19.2%、2014～2016 年が 17.7%、2017～2019 年が 15.6%と低下傾向を示した ($p < 0.001$)。居住地が北海道外の学生に関しては 2011～2013 年が 17.4%、2014～2016 年が 16.3%、2017～2019 年が 15.7%と低下傾向を示した ($p < 0.05$) (図 22)。

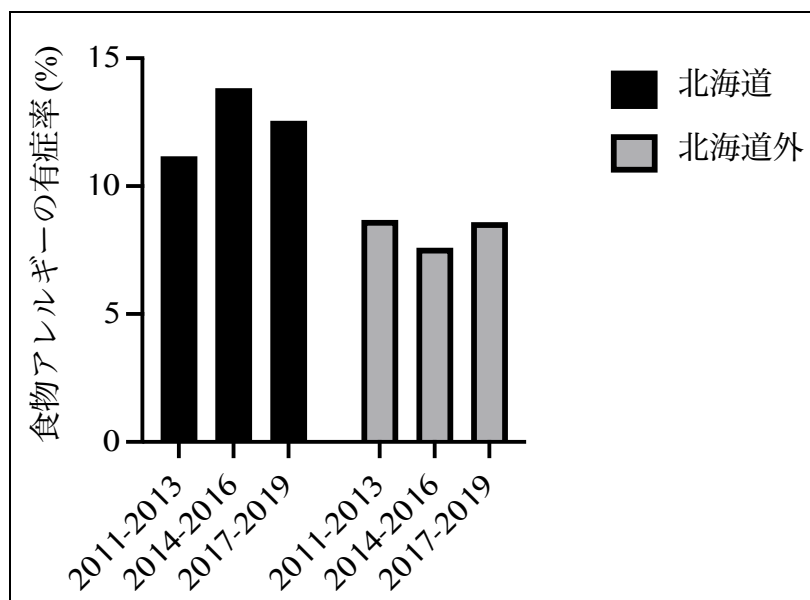


図 23. 居住地域別の食物アレルギーの有症率の変遷

図 23 に示したように、食物アレルギーの有症率は居住地が北海道の学生に関しては 2011～2013 年が 11.2%、2014～2016 年が 13.8%、2017～2019 年が 12.6%と増減なく経過していた。居住地が北海道外の学生に関しては 2011～2013 年が 8.7%、2014～2016 年が 7.6%、2017～2019 年が 8.6%とこちらも増減なく経過していた (図 23)。

第4節 考察

西欧諸国においてアレルギー疾患が 1990 年代まで増加傾向にあった一つの理由は衛生仮説で説明されている (Korenblat et al., 2018)。また、経済成長期に伴う有害物質の吸入なども特に喘息には影響があると考えられている (Tiotiu et al., 2020)。その他、肥満率の増加なども喘息が増加した因子として考えられている (Ali and Ulrik, 2013)。1990 代の半ば以降に関して、喘息の有症率は先進国においては横ばいから低下傾向となり、一方で、今まで喘息の有症率が少なかった発展途上国においては喘息の有症率は著明な増加傾向となっている (Holgate et al., 2015)。

日本においては大規模な疫学研究は少ないものの、健康保険のデータから喘息の有症率は 2019 年まで喘息の有症率は増加傾向であるとの報告がある (Nagayama et al., 2023)。しかし、今回の研究で、若年非喫煙成人において、喘息、通年性アレルギー性鼻炎、食物アレルギーの有症率の経年変化が西欧諸国と同様に頭打ちになっていることが判明した。また、季節性アレルギー性鼻炎の有症率は増加傾向であり、アトピー性皮膚炎に関しては低下傾向を示すことが明らかになった。

喘息に関しては、季節性アレルギー性鼻炎、通年性アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、食物アレルギーの各種アレルギー疾患が有症率の増加と関連する因子となっていた。特に通年性アレルギー性鼻炎の合併が OR を 2.50 (95%CI = 2.18-2.87) 上昇させる因子であった。通年性アレルギー性鼻炎は喘息と同様にダニが主な原因抗原であり、ダニ抗原の量などが各々の有症率が頭打ちになった原因になった可能性があると思われた。季節性アレルギー性鼻炎以外のアレルギー疾患は北海道に居住している人で多かったが、気密性の高い住居を含めた北海道ならではの住居空間がアレルギー疾患の高い罹患率に影響を与えた可能性がある。また、大気汚染の対策の向上から公害は減少しており、気象庁によって発表されている PM2.5 の値も近年低下傾向となっている (Uno et al., 2020)。PM2.5 をはじめとする大気汚染物質の濃度低下により喘息の症状が緩和され、結果として今回の質問票で「あなたは最近 1 年間に一度でも胸がゼーゼー、ヒューヒューしたことがありますか？」の質問に「はい」と答えた学生が増加しなかった可能性があると思われる。

肥満率は増加傾向にあるとされているが (Ali and Ulrik, 2013)、今回調査した集団では肥満率は横ばいで経過していた。これも喘息が増加しなかった原因の一つになっている可能性があると思われる。また、BMI の増加と喘息に関しては、第 1 章と同様に、BMI の増加が喘息のリスクの増加と関連していた。BMI 低値についても喘息の有症率の上昇に関連する因子になるという報告があるが

(L M Schachter, 2001)、この報告において気道過敏性は、るいそう群では亢進していなかった。本研究においては、るいそう群であることは喘息の有症率とは関連を認めなかったが、この理由としては、質問票の項目が、気道過敏性が亢進している症例を拾い上げやすい「あなたは最近 1 年間に一度でも胸がゼーゼー、ヒューヒューしたことがありますか？」に関する質問であったからである可能性が考えられる。

第 1 章では、るいそう群と肥満群の数に大きな違いがなかったため、BMI 値を連続変数として解析をしていたが、第 2 章においては、BMI 値が正規分布していないことを考慮して、るいそう群と肥満群と正常体重群の 3 つの群にわけて検討を行った。その結果、第 1 章で認めていた季節性アレルギー性鼻炎と BMI の負の相関関係は、第 2 章では認めず、るいそうが通年性アレルギー性鼻炎の有症率を上昇させる因子になった。一方で肥満は喘息と違い季節性アレルギー性鼻炎、通年性アレルギー性鼻炎のいずれの有症率にも影響を与える因子にはならないことは第 1 章と同様であった。通年性アレルギー性鼻炎は”One airway one disease”と呼ばれるように、喘息とは類似したアレルギーの病態を持っている (Bousquet et al., 2003)。しかし、肥満との関連はなく、るいそうに関連した因子であり、抑制系を含めた免疫学的機序の上下気道での違いの検討は必要であると思われる。また、肥満に伴う横隔膜の挙上などの物理的な因子が予想以上に喘息の病態に関わっている可能性があると考えられる。

季節性アレルギー性鼻炎に関してはその有症率は増加傾向にあり、特に北海道出身の学生でその増加率が顕著であった。本邦でのアレルギー性鼻炎の有症率は 1998 年に 29.8%であったものが 2019 年には 49.2%と増加しており (Okano et al., 2023)、それに合致する結果であった。

北海道外の学生の季節性アレルギー性鼻炎の主な原因抗原はスギ花粉であり、その飛散量は増加していることが報告されており (Okano et al., 2023)、それが季節性アレルギー性鼻炎の増加の主な原因になっている可能性がある。一方で、北海道においても季節性アレルギー性鼻炎は増加傾向にある。北海道ではスギ花粉の影響はその植生から少ないと考えられ、シラカバ花粉の飛散量が増加していることが、結果に影響を与えたと考えられる(小林ほか., 2013)。

アトピー性皮膚炎に関しては、喘息と同様に過去に有症率が高かった国の有症率が減少傾向となっている (Williams et al., 2008)。日本ではアトピー性皮膚炎の有症率に関する大規模な疫学研究はないが、西欧諸国と似た生活様式である日本はアトピー性皮膚炎が多い国であったと思われ、有症率が減少に転じているという今回の結果は納得できる結果であった。

当科の 2008 年から 2010 年までの北海道大学の新入生のアンケート調査を元にした既報において、麻疹の罹患歴が喘息の有症率上昇の因子となっており、ア

アレルギー性鼻炎に関しては有症率を低下させる因子になると報告している (Kimura et al., 2015)。しかし、今回の調査では麻疹の罹患歴は、喘息、季節性アレルギー性鼻炎、通年性アレルギー性鼻炎とは関連を示さなかった。この原因としては、2008 年から麻疹のワクチンの 2 期目の接種が始まり、2009 年以降は麻疹の罹患率が低下したこと、アレルギー性鼻炎を季節性アレルギー性鼻炎と通年性アレルギー性鼻炎に分けて解析を行ったことなどが原因であると考えられた。また、特にアレルギー性鼻炎は最近増加傾向にあり、それに関与する因子の影響の強さが麻疹による抑制的な影響より強かったという可能性も考えられる。

ペットの飼育に関しては、既報において喘息の発作にペットの飼育歴が寄与するとの報告がある一方で (Dennis R and Ownby, 2002; O'Connor et al., 2018)、喘息の発症とペットの飼育歴は関係がないとの報告もある (Lodrup Carlsen et al., 2012)。これは調査を行なった、年齢や地域、社会背景、ペットを飼育していた年齢などの影響を受けている可能性があると考えられる。しかし今回の調査ではペットを飼育していた時期がわからないことが弱点である。ペットを飼育していた時期がわかれば、よりアレルギー疾患に影響を及ぼす因子が明らかになった可能性はあると思われる。また、ペットが室内で飼育しているものか、室外で飼育しているかなど詳細な飼育状況の把握も大切であったと考える。

第5節 結論

①本研究から得られた新知見

- ・喘息の有症率は2011年から2019年にかけて増減なく経過していた。
- ・季節性アレルギー性鼻炎の有症率は2011年から2019年にかけて増加傾向を示した。
- ・通年性アレルギー性鼻炎の有症率は2011年から2019年にかけて増減なく経過していた。
- ・アトピー性皮膚炎の有症率は2011年から2019年にかけて減少傾向であった。
- ・食物アレルギーの有症率は2011年から2019年にかけて増減なく経過していた。
- ・るいそうは通年性アレルギー性鼻炎の有症率上昇に関与する因子である。
- ・るいそうは食物アレルギーの有症率上昇に関与する因子である。
- ・麻疹の罹患歴はアレルギー疾患の有症率に影響を与える因子にはならない。

②新知見の意義

喘息、通年性アレルギー性鼻炎、食物アレルギーの有症率が2011年から2019年の間に増減なく経過したことは、これらの疾患の発症状況が安定していることを示している。この情報は、医療資源の配分や予防対策の計画において重要である。

季節性アレルギー性鼻炎の有症率が増加していることは、環境要因や気候変動がこの疾患の増加に影響を与えている可能性を示唆している。これにより、環境対策や患者教育の必要性が高まると考えられる。

アトピー性皮膚炎の有症率が減少していることは、治療法の進歩や予防対策が効果を上げている可能性がある。今後の研究では、この減少の原因を明らかにすることで、さらに効果的な治療法や予防策の開発が期待される。

るいそうが通年性アレルギー性鼻炎や食物アレルギーの有症率上昇に関与する因子になることは、栄養状態とアレルギー疾患の関係を示している。この知見は、栄養管理がアレルギー疾患の予防や管理において重要であることを示唆している。

③本研究で得られた新知見から今後展開される研究

喘息、通年性アレルギー性鼻炎、食物アレルギーの安定した発症状況に関する詳細な解析。これらの疾患がなぜ安定しているのかを解明するために、遺伝的要因、環境要因、社会経済的要因などを含む包括的な調査が期待される。長

期的な疫学調査を通じて、これらの疾患の発生メカニズムや潜在的なリスク要因を特定することが求められる。

季節性アレルギー性鼻炎の有症率増加に関する研究。環境要因（例えば、気候変動、花粉の増加、大気汚染）や生活習慣の変化がどのように影響しているかを詳細に調査することが重要である。地域ごとの発症パターンの違いや、都市部と農村部での発症率の比較など、地理的要因も考慮した研究が期待される。

アトピー性皮膚炎の有症率減少に関する研究。減少の原因を特定するために、治療法の進歩、予防対策、生活習慣の変化などの要因を詳しく調査する必要がある。特定の治療法や予防策がどの程度効果を発揮しているかを評価するための臨床試験や観察研究が求められる。

るいそうが通年性アレルギー性鼻炎や食物アレルギーのリスクであることに関する研究。栄養状態とアレルギー疾患の関連性を解明するための詳細な栄養学的研究が求められる。栄養改善がこれらの疾患の予防や症状緩和に与える影響を評価するための臨床試験が必要である。

④今後の課題

安定した発症状況の背景を理解するためには、長期間にわたるデータの収集とその解析が必要である。特に、遺伝的要因、環境要因、社会経済的要因を含むデータが求められる。継続的な疫学調査のための資金確保や研究体制の整備が課題である。

環境要因の詳細な調査に関しては、気候変動、大気汚染、都市化などの環境要因が季節性アレルギー性鼻炎の増加にどう影響しているかを明らかにする必要がある。環境データと健康データの統合が必要であり、それを可能にするデータインフラの整備が課題となる。

アトピー性皮膚炎の減少要因の特定に関しては、減少の原因となり得る、治療法の進歩、予防対策、生活習慣の変化など、減少要因を特定するために多角的なアプローチが必要である。治療法や予防策の効果を評価するためのランダム化比較試験や観察研究を行うためのリソースと協力体制の確保が課題である。

第3章

総括および結論

気管支喘息（喘息）は全ての年齢層に発症する慢性気道疾患であり、変動性を持った気流の通過障害による喘鳴や呼吸困難、咳嗽などの臨床症状を呈する疾患である。現在、全世界で3億人ほどが罹患しており、本邦の成人における有症率は約10%である。日本において、近年の有症率の大規模な報告は少なく、特に青年期における報告は無い。また、喘息の有症率の変遷の他、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、食物アレルギーに関しても有症率の経年傾向を示した大規模な報告は少ないのが現状である。さらに、アレルギー性鼻炎は花粉症性と通年性の2タイプがあるが、これらと喘息のリスクの関連についての研究も少ない。

そうした背景の中、通年性/季節性アレルギー性鼻炎と喘息の有症率の関連を検討した。また、2011年度から2019年度までの9年間のデータを用いてアレルギー疾患の有症率の経年変化の検証も行った。

本研究では、本学の入学生を対象にアレルギー疾患の質問票を用いて有症率を確認した。

以下に本研究で得られた新知見について記載する。

1. 季節性アレルギー性鼻炎より通年性アレルギー性鼻炎がより喘息の有症率に関連する因子であった（第1章）。
2. 季節性アレルギー性鼻炎と通年性アレルギー性鼻炎が合併することで、季節性アレルギー性鼻炎が単独で併存したときよりも喘息の有症率がより上昇する（第1章）。
3. 喘息の有症率はこの9年間で増減なく経過し、また、通年性アレルギー性鼻炎、食物アレルギーの有症率も同様に増減なく経過した（第2章）。
4. 季節性アレルギー性鼻炎の有症率は増加傾向であり、アトピー性皮膚炎の有症率は低下傾向であった（第2章）。

今後の研究として、環境要因（例えば、気候変動、花粉の増加、大気汚染）や生活習慣の変化がどのように影響しているかを詳細に調査することが重要であると考えられ、環境データと健康データを統合した解析が必要になると思われる。それを可能にするデータインフラの整備が課題となる。また、安定したアレルギー疾患の発症状況の背景を理解するためには、さらに長期間にわたるデータの収集とその解析が必要であると考ええる。

謝辞

本研究の機会を与えていただいた、北海道大学大学院医学研究院呼吸器内科学教室、今野哲教授に深謝致します。ならびに、本研究において直接のご指導を賜りました、北海道大学病院呼吸器内科、木村孔一先生、および、適切な助言とアンケートの実施などに御助力を賜りました北海道大学保健センター センター長、朝倉聡先生、前センター長、橋本聡先生に感謝の意を表します。

利益相反

開示すべき利益相反状態はない。

引用文献

- Ali Z and Ulrik C S. (2013) Obesity and asthma: a coincidence or a causal relationship? A systematic review. *Respir Med* 107, 1287-1300.
- Bantula M, Roca F J, Arismendi E and Picado C. (2021) Asthma and Obesity: Two Diseases on the Rise and Bridged by Inflammation. *J Clin Med* 10, 169, 1-21.
- Beuther D A, Weiss S T and Sutherland E R. (2006) Obesity and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 174, 112-119.
- Bousquet J, Vignola A M and Demoly P. (2003) Links between rhinitis and asthma. *Allergy* 58, 691-706.
- Burney P, Chinn S, Jarvis D, Luczynska C and Lai E. (1996) Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur Respir J* 9, 687-695.
- Chung K F, Wenzel S E, Brozek J L, Bush A, Castro M, Sterk P J, Adcock I M, Bateman E D, Bel E H, Bleecker E R, et al. (2014) International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 43, 343-373.
- Collin S M, Granell R, Westgarth C, Murray J, Paul E, Sterne J A and John H A. (2015) Pet ownership is associated with increased risk of non-atopic asthma and reduced risk of atopy in childhood: findings from a UK birth cohort. *Clin Exp Allergy* 45, 200-210.
- Gauvreau G M, Bergeron C, Boulet L P, Cockcroft D W, Cote A, Davis B E, Leigh R, Myers I, O'byrne P.M, and Sehmi R. (2023) Sounding the alarm-The role of alarmin cytokines in asthma. *Allergy* 78, 402-417.
- Gergen P J, Mitchell H E, Calatroni A, Sever M L, Cohn R D, Salo P M, Thorne P S and Zeldin D C. (2018) Sensitization and Exposure to Pets: The Effect on Asthma Morbidity in the US Population. *J Allergy Clin Immunol Pract* 6, 101-107.

Guerra S, Sherrill D L, Martinez F D and Barbee R A. (2002) Rhinitis as an independent risk factor for adult-onset asthma. *J Allergy Clin Immunol* 109, 419-425.

Haldar P, Pavord I D, Shaw D E, Berry M A, Thomas M, Brightling C E, Wardlaw A J and Green R H. (2008) Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med* 178, 218-224.

Han Y Y, Forno E, Gogna M and Celedon J C. (2016) Obesity and rhinitis in a nationwide study of children and adults in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 137, 1460-1465.

Hojo M, Ohta K, Iikura M, Hirashima J, Sugiyama H and Takahashi K. (2015) The impact of co-existing seasonal allergic rhinitis caused by Japanese Cedar Pollinosis (SAR-JCP) upon asthma control status. *Allergol Int* 64, 150-155.

Holgate S T, Wenzel S, Postma D S, Weiss S T, Renz H and Sly P D. (2015) Asthma. *Nat Rev Dis Primers* 1, 15025, 1-22.

Hyrkas P H, Ikaheimo T M, Laatikainen T, Jousilahti P, Jaakkola M S and Jaakkola J J K. (2018) Cold weather increases respiratory symptoms and functional disability especially among patients with asthma and allergic rhinitis. *Sci Rep* 8, 10131, 1-8.

Kanda, Y. (2013) Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant* 48, 452-458.

Kimura H, Konno S, Isada A, Maeda Y, Musashi M and Nishimura M. (2015) Contrasting associations of body mass index and measles with asthma and rhinitis in young adults. *Allergy Asthma Proc* 36, 293-299.

Konig K, Klemens C, Eder K, San N M, Becker S, Kramer M F and Groger M. (2015) Cytokine profiles in nasal fluid of patients with seasonal or persistent allergic rhinitis. *Allergy Asthma Clin Immunol* 11, 26, 1-10.

Konno S, Hizawa N, Fukutomi Y, Taniguchi M, Kawagishi Y, Okada C, Tanimoto Y, Takahashi K, Akasawa A., Akiyama, et al. (2012) The prevalence of rhinitis and its association with smoking and obesity in a nationwide survey of Japanese adults. *Allergy* 67, 653-660.

Konno S, Taniguchi N, Makita H, Nakamaru Y, Shimizu K, Shijubo N, Fuke S, Takeyabu K, Oguri M, Kimura H, et al. (2018) Distinct Phenotypes of Smokers with Fixed Airflow Limitation Identified by Cluster Analysis of Severe Asthma. *Ann Am Thorac Soc* 15, 33-41.

Korenblat P, Kerwin E, Leshchenko I, Yen K, Holweg C T J, Anzures-Cabrera J, Martin C, Putnam W S, Governale L, Olsson J. and Matthews J G. (2018) Efficacy and safety of lebrikizumab in adult patients with mild-to-moderate asthma not receiving inhaled corticosteroids. *Respir Med*, 134 143-149.

Kusunoki T, Morimoto T, Nishikomori R, Yasumi T, Heike T, Fujii T and Nakahata T. (2009) Changing prevalence and severity of childhood allergic diseases in kyoto, Japan, from 1996 to 2006. *Allergol Int* 58, 543-548.

Schachter L M, Salome C M, Peat J K and Woolcock A J. (2001) Obesity is a risk for asthma and wheeze but not airway hyperresponsiveness. *Thorax* 56, 4-8.

Lang J E, Hossain M J and Lima J J. (2015) Overweight children report qualitatively distinct asthma symptoms: analysis of validated symptom measures. *J Allergy Clin Immunol* 135, 886-893.

Lodrup C K C, Roll S, Carlsen K H, Mowinckel P, Wijga A H, Brunekreef B, Torrent M, Roberts G, Arshad S H, Kull I, et al. (2012) Does pet ownership in infancy lead to asthma or allergy at school age? Pooled analysis of individual participant data from 11 European birth cohorts. *PLoS One* 7, e43214, 1-12.

Morita S, Carsin A E, Abramson M J, Accordini S, Amaral A F S, Anto J, Bono R, Casas R L, Cerveri I, Chatzi L, et al. (2023) Long-term effect of asthma on the development of obesity among adults: an international cohort study, ECRHS. *Thorax* 78, 128-135.

Moore W C, Meyers D A, Wenzel S E, Teague W G, Li H, Li X, D'agostino R JR, Castro M, Curran-Everett D, Fitzpatrick A M, et al. (2010) Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med* 181, 315-323.

Nagayama K, Fukutomi Y, Nakatani E, Hamada Y, Irie M, Azekawa K, Tomita Y, Watai K, Kamide Y, Sekiya K, et al. (2023) Longitudinal changes in the prevalence of adult asthma: An epidemiological survey among Japanese salaried employees and their dependents using healthcare insurance claim from 1999 to 2019. *Allergol Int* 72, 245-251.

Nakamura Y, Tamaoki J, Nagase H, Yamaguchi M, Horiguchi T, Hozawa S, Ichinose M, Iwanaga T, Kondo R, Nagata M, et al. (2020) Japanese guidelines for adult asthma 2020. *Allergol Int* 69, 519-548.

O'byrne P, Fabbri L M, Pavord I D, Papi A, Petruzzelli S and Lange P. (2019) Asthma progression and mortality: the role of inhaled corticosteroids. *Eur Respir J* 54, 1-14.

O'connor G T, Lynch S V, Bloomberg G R, Kattan M, Wood R A, Gergen P J, Jaffee K F, Calatroni A, Bacharier L B, Beigelman A, et al. (2018) Early-life home environment and risk of asthma among inner-city children. *J Allergy Clin Immunol* 141, 1468-1475.

Ohta K, Bousquet P J, Aizawa H, Akiyama K, Adachi M, Ichinose M, Ebisawa M, Tamura G, Nagai A, Nishima S, et al. (2011) Prevalence and impact of rhinitis in asthma. SACRA, a cross-sectional nation-wide study in Japan. *Allergy* 66, 1287-1295.

Ojwang V, Nwaru B I, Takkinen H M, Kaila M, Niemela O, Haapala A M, Ilonen J, Toppari J, Hyoty H, Veijola R, et al. (2020) Early exposure to cats, dogs and farm animals and the risk of childhood asthma and allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 31, 265-272.

Okano M, Fujieda S, Gotoh M, Kurono Y, Matsubara A, Ohta N, Kamijo A, Yamada T, Nakamaru Y, Asako M, et al. (2023) Executive summary: Japanese guidelines for allergic rhinitis 2020. *Allergol Int* 72, 41-53.

Okubo K, Kurono Y, Ichimura K, Enomoto T, Okamoto Y, Kawauchi H, Suzaki H, Fujieda S and Masuyama K. (2020) Japanese guidelines for allergic rhinitis 2020. *Allergol Int* 55, 1421-1428.

Ownby D R and Johnson C C. (2002) Exposure to Dogs and Cats in the First Year of Life and Risk of Allergic Sensitization at 6 to 7 Years of Age. *JAMA* Vol 288, No. 8, 517-522.

Peralta G P, Marcon A, Carsin A E, Abramson M J, Accordini S, Amaral A F, Anto J M, Bowatte G, Burney P, Corsico A, et al. (2020) Body mass index and weight change are associated with adult lung function trajectories: the prospective ECRHS study. *Thorax* 75, 313-320.

Shaaban R, Zureik M, Soussan D, Neukirch C, Heinrich J, Sunyer J, Wjst M, Cerveri I, Pin I, Bousquet J, et al. (2008) Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study. *Lancet* 372, 1049-1057.

Singh A B and Kumar P. (2022) Climate change and allergic diseases: An overview. *Front Allergy* 3, 964987, 1-9.

Timmermann C A, Osuna C E, Steuerwald U., Weihe P, Poulsen L K and Grandjean P. (2015) Asthma and allergy in children with and without prior measles, mumps, and rubella vaccination. *Pediatr Allergy Immunol* 26, 742-749.

Tiotiu A I, Novakova P, Nedeva D, Chong-Neto H J, Novakova S, Steiropoulos P and Kowal K. (2020) Impact of Air Pollution on Asthma Outcomes. *Int J Environ Res Public Health* 17, 1-29.

Tsuge M, Ikeda M, Matsumoto N, Yorifuji T and Tsukahara H. (2021) Current Insights into Atopic March. *Children (Basel)* 8, 1-17.

Uno I, Wang Z, Itahashi S, Yumimoto K, Yamamura Y, Yoshino A, Takami A, Hayasaki M and Kim B G. (2020) Paradigm shift in aerosol chemical composition over regions downwind of China. *Sci Rep*, 10, 6450 1-11.

Wambre E, Bonvalet M, Bodo V B, Maillere B, Leclert G, Moussu H, Von H E, Louise A, Balazuc A M, Ebo D, et al. (2011) Distinct characteristics of seasonal (Bet v 1) vs. perennial (Der p 1/Der p 2) allergen-specific CD4(+) T cell responses. *Clin Exp Allergy* 41, 192-203.

Wenzel S E. (2012) Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med* 18, 716-725.

Williams H, Stewart A, Von M E, Cookson W and Anderson H R. (2008) Is eczema really on the increase worldwide? *J Allergy Clin Immunol* 121, 947-954.

Zhang C, Qu Q and Pan K. (2023) Analysis of disease burden due to high body mass index in childhood asthma in China and the USA based on the Global Burden of Disease Study 2019. *PLoS One* 18, e0283624, 1-14.

Zhang P. (2023) The Role of Diet and Nutrition in Allergic Diseases. *Nutrients* 15, 3683, 1-25.

小林 智, 武内 伸治, 八坂 通泰. (2013) 北海道 6 都市におけるカバノキ属花粉飛散量の年次推移, *日本花粉学会会誌* 59, 2, 59-67

清水 薫子, 今野 哲, 清水 健一, 伊佐田 朗, 高橋 歩, 服部 健史, 前田 由紀子, 高橋 大輔, 高橋 清, 中川 武正, 他. (2008) 北海道上士幌町における成人喘息、アレルギー性鼻炎有病率-特に喫煙および肥満との関連について-*アレルギー* 57, 835-842.

渡辺 淳子, 谷口 正実, 高橋 清, 中川 武正, 大矢 幸弘, 赤澤 晃, 秋山 一男. (2006) 成人喘息-European Community Respiratory Health Survey 調査用紙日本語版の作成と検証, *アレルギー* 55, 1421-1428