

主論文の要旨

**The relationship between the season of birth and
early-onset food allergies in children**

〔 誕生月と乳幼児期における食物アレルギー発症との関連性 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 健康社会医学専攻
発育・加齢医学講座 小児科学分野

(指導：高橋 義行 教授)

田中 賀治代

【緒言】

アレルギー疾患は、日本を含め世界的に増加傾向にある。発症には遺伝的要因と環境的要因が関連すると言われている。特に環境的要因には、周産期因子や乳児期以降の因子などが挙げられており、多くの議論がなされている。中でも誕生月 (season of birth、SoB) と食物アレルギー (food allergy、FA) の関連性については、世界的にも注目されており、いずれの国の研究においても秋冬生まれ (autumn-winter birth、AWB) に多いことが判明している。

我々はpilot studyにてFAにはAWBが多い事実を多施設横断研究にて確認し、main studyではSoBを含むアレルギー疾患発症因子について、0～1歳までに確定診断されたincident caseを対象に研究を行った。

【対象及び方法】

Pilot study

対象は、名古屋大学小児科関連病院20施設の小児科を2011年6月1日～7月31日に受診したFA1197名である。FAの診断は、明らかな即時型反応の既往がある、または、食物経口負荷試験陽性、かつ、当該アレルゲン特異的IgE抗体 (specific IgE、sIgE) 陽性、または、Skin Prick Test陽性とした。年齢中央値4歳 (0～20歳)、男児788人 (65.8%) であった。AWBを9月～2月、春夏生まれ (spring-summer birth、SSB) を3月～8月とし、2006年愛知県内出生数 (Aichi2006、n=69999) をコントロール群とした。また、各月の期待数と実測数からrelative ratio (RR) を算出し、FAとSoBとの関連性について調べた。

Main study

対象は、2006年1月1日～2010年12月31日にあいち小児保健医療総合センターアレルギー科初診の0～1歳の患者1003名である。うち147名はFA不明、25名は記録不十分、59名は対象期間内に受診する可能性が極めて低いため除外した。FAの診断はpilot studyと同様とした。FA440名、FAではない (Non-FA) 332名、年齢中央値は10ヶ月 (0-23ヶ月)、男児484名 (62.7%) であった。これらのSoBと出生年、性別、在胎週数 (gestational age、GA)、出生体重、母体年齢、兄弟の数 (elder siblings、eSib)、両親のアレルギー歴、乳児湿疹歴、総IgE、sIgE、原因食物について診療録に基づき後方視的検討を行った。なお、2005～2009年愛知県内出生数 (Aichi2005～2009、n=348125) をコントロール群として、pilot studyと同様にRRを算出し、これらリスク因子におけるFAとNon-FAの単変量解析と多変量解析を行った。

【結果】

Pilot Study

FAとAichi2006のSoBの分布をFigure1Aに示す。AWB690名 (57.6%)、SSB507名 (42.4%) であり、Aichi2006と比べFAは有意にAWBが多く、RR (Figure1B)、2歳未満や2歳以上でも同様の結果を示した。

Main Study

FAとAichi2005～2009のSoBの分布をFigure2Aに示す。AWB276名(62.7%)、SSB164名(37.2%)であり、Aichi2005～2009に比べFAは有意にAWBが多く、RRも同様の結果を示した(Figure2C)。しかし、Non-FAも同様の結果を示し(Figure2B)、両群にSoBの有意差は認めなかった。

また、FAのSoBを四季に分け、出生年で検討したところ、毎年秋生まれが多く、春生まれが少なかった(Figure3)。

アレルギー疾患のリスク因子について、FAとNon-FAの単変量解析結果をTable1に示す。FAは有意にGAが長く($p=0.007$)、早産児に少なく($p=0.04$)、eSibが多かった($p=0.032$)。単変量解析にて有意差を認めたGA、eSibとSoBの多変量解析結果をTable2に示す。早産児(OR 0.43、 $p=0.027$)とeSibが2人以上である(OR 0.47、 $p=0.012$)とFAが有意に少ないが、SoBは有意差を認めず(Table2左)、また、早産児(RR 0.55、 $p=0.017$)とAWB(RR 1.21、 $p=0.020$)は原因食物数が有意に多かった(Table2右)。FAの臨床的特徴におけるSoBの影響についてTable3に示す。原因食物は、鶏卵(61.0%、 $n=147$)、牛乳(71.9%、 $n=143$)、小麦(67.4%、 $n=91$)ともにAWBが多かった。また、AWBの乳児湿疹罹患は62.9%で、乳児湿疹なしの62.3%とほぼ同じであった。

【考察】

FAはAWBに多いことは、各国の研究にて明らかであり、本研究のpilot studyでも確認できた。さらに、main studyでは、乳幼児期に初めてFAと診断されたincident caseにおいても同様の結果を得た。

しかし、本研究では、FAとNon-FAにおけるSoBの有意差は認めず、Non-FAもAWBが多かった。SoBは、アトピー性皮膚炎や気管支喘息にも影響すると報告されており、本研究におけるNon-FAも全例アレルギー科外来受診者であることから、この群にもSoBの偏りが存在していたことが原因と考えられた。

乳児湿疹は、寒く乾燥した秋冬に悪化しやすく、アレルゲンの経皮感作が容易となり、FAを発症しやすいとも言われている。しかし、最近の報告では、新生児期からスキンケアをしても、全てのアレルゲン感作を防ぐことができなかつたとあり、乳児湿疹とは無関係なFAの発症は否定できない。本研究で乳児湿疹のない児におけるFAの発症にもSoBが関連していたことから、SoBはFAの発症に直接関与している可能性が示唆された。

多くの研究では、SoBのFAへの影響に日照量とビタミンD(VitD)の産生が関わるとしている。VitDは、Foxp3⁺制御性T細胞を促進することによってアレルゲン感作を抑制する、また、各月の紫外線量とFA発症は逆相関するという報告もある。最近の報告では、VitD不足児は、多抗原で抗体価の高いFAになりやすいとされている一方で、別のcohort studyでは、妊娠34週と臍帯血の25(OH)D₃が高値である8月にFAになりやすいという報告もある。しかし、この結果から、妊娠中よりも出生後のVitD値がFA発症に関わるのではないかと考える。

本研究では、早産児は FA が少ないことを示した。その理由として、早産児の未熟な免疫系、腸管透過性の高さや早期アレルゲン曝露により、アレルゲン感作よりも寛容化し易く、生後すぐに形成される腸内細菌叢は、抑制性サイトカインを促進する *Lactobacillaceae* が多いことなどが挙げられる。さらに eSib が多いと FA が少ないという結果も示した。第 1 子は衛生環境が良く、感染リスクも少ないので Th2 優位となり、逆に第 2 子以降は eSib の影響で腸内細菌叢が多様に形成されやすく、FA が少ないとも言われている。

【結論】

乳児期の FA 児は AWB が多く、早産児が少ないことを確定診断された incident case にて証明することができた。