

主論文の要旨

**Sun exposure inversely related to food
sensitization during infancy**

〔 乳幼児期の日光暴露量は食物感作と逆相関する 〕

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

(指導：高橋 義行 教授)

松井 照明

【緒言】

成人の約 5%、小児の約 8% が食物アレルギー (food allergy, FA) に罹患しており、増加傾向である。性別、分娩方法、出生体重、分娩方法、授乳方法、乳幼児期の抗生剤の投与、呼吸器感染の有無など、様々な因子が FA 発症に関与するとされているが、FA の確定的な発症原因は不明である。出生季節は、FA との関連が指摘されており、秋冬出生児は FA 発症リスクが増加するとの複数の報告がある。この原因は、日光暴露を介した経皮的なビタミン D 産生量の不足であると考えられている。実際に日光暴露量が FA 罹患率と逆相関すること、ビタミン D 血中濃度の指標となる、血清中 25-hydroxy vitamin D (25(OH)D) 濃度が、食物感作率と逆相関すること等が報告されている。乳幼児期早期は、食物感作に重要な時期であると考えられているが、この時期における食物感作と、出生季節や日光暴露量との関連を調査した報告は少ない。

本研究の目的は、生後早期における卵白、牛乳、小麦に対する食物感作と出生季節、生後早期の日光暴露量との関連を調べることである。

【対象及び方法】

あいち小児保健医療総合センターにおいて、2001 年 11 月～2012 年 10 月までの期間における 6 か月齢以下の全採血データ中、総 Immunoglobulin E (IgE) (IU/mL) 値、卵白、牛乳、もしくは小麦特異的 IgE 値 (kU_A/L)のいずれか 1 項目以上が含まれるものを抽出した。この際、同一個体からのデータの重複を避けるために、2 回以上採血されている場合は、最も早期の採血データのみを抽出した。

出生季節と食物感作との関連を調査するために、出生月を四季; 春 (3 月から 5 月)、夏 (6 月から 8 月)、秋 (9 月から 11 月)、冬 (12 月から 2 月) に分類し、各採血者数、総 IgE 値の中央値、各食物に対する感作者数、感作割合、各食物に対する特異的 IgE 値の中央値と出生季節との関連を調査した。尚、各特異的 IgE 値が 0.34 (kU_A/L) 以上の場合を感作ありと判定した。

さらに、各食物に対する感作者数と感作割合と、誕生月及び、出生後 3 か月間の各気象因子の平均値との関連を調査した。尚、気象因子については、各採血者の誕生年月と対応する、名古屋市の気温、湿度、日光照射量を気象庁ホームページより入手した。

感作率と出生季節の関連の検定には、カイ 2 乗検定を用いた。総 IgE 値、各食物に対する特異的 IgE 値と出生季節との関連の検定には、マン・ホイットニーの検定を用いた。各食物に対する感作者数と気象因子との関連の検定には、ピアソンの相関係数を用いた。尚、これらの検定に先立って、データが正規分布に従うかどうかを、シャピロ・ウィルク検定で確認した。全ての検定における有意水準は $p=0.05$ とした。

本研究はあいち小児保健医療総合センターの倫理委員会により承認されている。

【結果】

1.採血者数の季節的な変動

月齢毎の採血人数を Table 1 に示す。採血を行った月齢(中央値(四分位範囲))は、春夏出生者では 5 か月(4 か月から 6 か月)、秋冬出生者では 5 か月(4 か月から 6 か月)であり、出生季節による差はみられなかった。総 IgE 採血者数、各食物特異的 IgE 採血者数はそれぞれ秋冬出生者が春夏出生者よりも 2 倍以上多かった (Table 2)。各項目の採血者数は 5 月出生が最も少なく、11 月出生が最も多く、周期的に変動していた (Figure 1)。

2.各食物に対する感作者数、割合の季節的な変動

各食物に対する感作割合は、卵白 62.8%、牛乳 34.8%、小麦 23.7%であり、採血月齢が遅いほど、感作割合が高かった (Table 1)。各食物に対する感作割合は、春夏出生者に対して秋冬出生者では、卵で 2.75 倍、牛乳で 3.05 倍、小麦で 3.97 倍であり、いずれも秋冬出生者で高かった (Table 2)。各食物に対する感作者数は、いずれも 5 月で最も少なく、10 月から 11 月に最も多かった (Figure 1)。

総 IgE 値と各食物に対する特異的 IgE 値の散布図を Figure 2 に示す。各中央値はいずれも春夏出生者と比較して、秋冬出生者で高かった (Table 2)。尚、牛乳、小麦では各感作割合が 50% 未満と低かったために中央値は 0.34 である。

3.出生季節の生後早期の食物に対する感作への影響

生後 3 か月以下の採血例に関して、さらに調査を行ったところ、総 IgE 値 (中央値; 四分位範囲) は、秋冬出生児 (24.0 IU/mL; 6.0-88.3)、春夏出生児 (5.50 IU/mL; 2.0-19.5, $p=0.002$)であり、秋冬出生児で高かった。さらに、卵白に対する感作割合は、秋冬出生児で 56.6%、春夏出生児で 16.7% であり、秋冬出生児で高く、卵白特異的 IgE 値 (中央値; 四分位範囲) についても、秋冬出生児 (0.685 kU_A/L; 0.34-6.90)、春夏出生児 (0.34 kU_A/L; 0.34-0.34, $p<0.001$)であり、秋冬出生児で高かった。

4.気象因子と各食物に対する感作の関連

卵白に対する感作者数は出生月の平均気温 (Figure 3a)、湿度 (Figure 3b) とは関連がみられなかったが、平均日照射量とは逆相関していた ($r=-0.818$, Figure 3c, Table 3)。各食物感作者数と日照射量との関連は、誕生月における平均日照射量よりも、生後 3 か月間の平均日照射量とより強く逆相関しており、卵 ($r=-0.976$, Figure 3d, Table 3)、牛乳 ($r=-0.969$, Table 3)、小麦 ($r=-0.975$, Table 3) だった。出生前 3 か月間の平均日照射量との関連はみられなかった (Table 3)。

【考察】

生後 6 か月以下の乳幼児において、秋冬出生児では、春夏出生児と比較して、総 IgE 値が高く、乳幼児期の食物アレルゲンとして頻度が高い 3 大食物である卵、牛乳、小麦に対する感作者数や感作割合が高いことが示された。また、生後 3 か月までの平均日照射量は、食物感作者数や感作割合と強く逆相関していることが示された。さら

に、乳幼児期の食物アレルギーの原因食品として最も頻度が高い、卵白に対する特異的 IgE 値や、総 IgE 値はより生後早期である 3 か月齢以下でも、秋冬出生児で高いことが示された。

これまで、秋冬出生が食物感作や食物アレルギー罹患と関連があることが多数報告されていたが、感作に重要な時期である乳幼児期における関連を調査した報告は少なかった。本研究により、秋冬出生児は春夏出生児と比較して、卵、牛乳、小麦に対する感作者数、感作割合が高く、生後早期においても出生季節の影響がみられることが確認された。

出生前後 3 か月間の日光照射量は共に、卵白特異的 IgE 値と逆相関していたとの報告が過去にされているが、我々のデータでは、生後 3 か月までの平均日光照射量は、各食物に対する感作と逆相関していたが、出生前 3 か月間の平均日光照射量との関連はみられなかった。在胎 34 週時点における、母体の血清 25(OH)D 値高値は、出生児の 2 歳までの FA 発症と相関することが報告されており、出生前の母体に対する日光暴露やビタミン D 濃度が、どのようにその出生児に影響を及ぼすかについては議論がある。

ビタミン D は経口免疫寛容の成立や感作の抑制に重要な役割を果たす制御性 T 細胞を増殖させる作用等が示されており、食物アレルギー発症と関連する可能性が指摘されている。

出生時及び生後 1 週間の血清中 25(OH)D 濃度は、冬出生児が夏出生児と比較して低いとの報告があり、季節的な日光暴露量の変動により、経皮的なビタミン D 産生量が異なることが影響していると考えられている。我々のデータにおいて、日光照射量と同様に季節的な変動がみられる湿度や気温は、食物感作との関連が確認されず、日光照射量と食物感作が強く逆相関していたことは、日光暴露を介した経皮的なビタミン D 産生が食物感作と関連があることを示唆している。

以上より、妊娠中の母体の日光暴露を介した児への間接的な影響よりも、生後早期の児への日光暴露を介した経皮的なビタミン D の産生が食物感作に対して防御的な役割を担うことが示唆される。

【結論】

出生直後の日光照射量は 生後 6 か月以下の食物感作と逆相関する。