（第３号様式）

学　位　論　文　要　旨

氏　　名　　桑原　優

論　文　名

食物アレルギー発症リスク因子としての出生季節に関する疫学的解析

【緒言】

食物アレルギー（food allergy, FA）は、世界的に増加傾向にある。現在、FA の治療法はなく、患者は不自由な除去食を強いられ、誤食によるアナフィラキシーのリスクを抱えるなど疾病負担は大きい。FA 発症メカニズムとしては、遺伝要因と環境要因の相互作用が考えられているが、環境要因のなかでは出生季節が注目され、秋冬生まれに食物アレルギーが多いことが示されている。しかし、日本での大規模な質問紙による調査では、湿疹があった群のみ、または、なかった群のみで解析した場合、FA 発症に出生月の影響はなかったとも報告されている。しかし、この研究は、FA、湿疹の有無に関しては両親への質問紙で行われており、過剰評価されている可能性やリコールバイアスの影響の可能性がある。一方、アトピー性皮膚炎（Atopic dermatitis, AD）が FA の発症に強く関わっていることも報告されている。そこで、私は、一般の新生児コホートであるが、丁寧なスキンケアが行われているクリニックで、出生季節に着目した FA 発症要因解析を行った。

【対象および方法】

地域の産科小児科クリニックで 2013 年 9 月 1 日～2014 年 8 月 31 日の間に出生した全例に対してスクリーニングを行い、少なくとも生後 1 か月と１２か月いずれも受診した児を対象とした。FA は、疑われる抗原摂取（米、野菜、大豆、魚、果物、小麦、ミルク、鶏卵のみ）後に明らかな即時型反応により専門医により診断されたものとした。また、これらの食物を 12 か月の時点で摂取できていない児は FA 疑い群とした。AD と湿疹の診断とその評価も同様に専門医により診断されたものとした。また、春夏生まれは 3～8 月、秋冬生まれは 9～2 月とした。

【結果】

1 年間の全出生児 617 名のうち 531 名（86%）が解析対象となった。その中で 24 名(4.5%)が 1 歳までに FA を発症した。FA 発症の頻度は、春夏生まれ(14 名［5.1%])と秋冬生まれ（10 名［3.9%]）で有意差を認めなかった（p=0.68)。生後 12 ヶ月での FA を目的変数に、性別、出生順位、出生季節、生後 1 ヶ月の体重、生後 10 カ月の体重、生後 2 ヶ月での湿疹、生後 7 ヶ月での湿疹を説明変数として多重ロジスティック解析を行うと、2 および 7 ヶ月齢での湿疹の存在が有意な因子であった。湿疹の有症率は全体で生後 2 ヶ月の 28%をピークに 12 ヶ月で 2.5%と低下した。湿疹有症率を出生季節で比べると生後 4 ヶ月までは秋冬生まれに多かったが、生後 7 ヶ月に逆転、その後、同等に低下した。保湿剤およびステロイド外用剤の使用率は有症

率より高かったが、同様に低下したことから、治療が行われた結果として、湿疹有症率が下がり、出生季節による差も消失したことを示すと考えられた。

【考察】

本研究では、一般新生児コホートを対象として、FA 発症に関わる要因の解析を行った。その結果、これまで言われていた出生季節ではなく、乳児期早期の湿疹が関連することを明らかにした。早期の湿疹は秋冬生まれに多かったが、乳児期後期には季節差が消失するとともに、保湿剤とステロイド外用剤の使用で有症率が著しく低下したことより、FA 発症の重要な要因である秋冬生まれの影響が適切な湿疹治療によってキャンセルされた可能性が考えられた。

今回、秋冬生まれの児は生後 2～4 ヶ月にかけて湿疹の有症率が高かったが、逆に 7 カ月齢（春夏に生まれの乳児が秋冬を過ごした時期）では、春夏生まれの乳児の方が秋冬生まれの乳児より湿疹の有病率が有意に高かった。この事は、一般集団においても乾燥する季節には湿疹が増加することを示唆している。

このクリニックでは、出生後すぐに沐浴を含むスキンケアの指導を行い、また AD を含む乳児湿疹に対して、保湿剤とステロイド外用剤を用いた治療を遅滞なく開始している。その結果、湿疹の有症率は生後 2 ヶ月をピークに減少、保湿剤と外用ステロイドの処方率は有症率を上回りながら、有症率の低下とともに低下した。すなわち、必要十分な治療で湿疹がコントロールされ、それによって、出生季節による発症促進効果が消失したと考えられた。

最近、新生児期からの保湿剤塗布によってアトピー性皮膚炎の発症を抑制できたとの報告が行われ、小児のアトピー性皮膚炎と食物アレルギーの発症予防策として早期のスキンケアが注目されている。しかし、現在のところ、食物アレルギーの発症については保湿剤の塗布だけで防げるというエビデンスはない。本研究でも FA 発症は 4.5%に認め、十分に防ぐことはできなかった。一方で、早期の湿疹の存在が FA 発症の重要な因子であることが示された。わが国では乳児の湿疹をアトピー性皮膚炎と診断することが遅く（日本皮膚科学会の診断基準では 2 ヶ月以上の症状持続が条件であるため）、早期の十分な治療が行われない傾向があった。本研究の対象は従前の治療実態と比べるとより早期に対応されたと考えられるが、それでも十分でなかったことは乳児期早期に湿疹を完全にコントロールする、さらに積極的な介入が必要であることを示すのかもしれない。

【結論】

十分な湿疹治療が行われた一般新生児集団においては、出生季節による FA 発症促進効果を消失させうる。

キーワード（３～５）	食物アレルギー アトピー性皮膚炎 出生季節 スキンケア