

ニッポンハム食の未来財団 2020 年度個人研究助成 研究完了報告書

研究課題名	乳児期のビタミン D 投与による食物アレルギー予防に関する研究
フリガナ	ナカノ タイジ
代表者名	中野 泰至
所属機関 (機関名) (役職名)	千葉大学医学部附属病院小児科 助教
本助成金による 発表論文, 学会発表	Breastfeeding is a risk factor of egg white sensitization in two independent birth cohort in Japan Taiji Nakano, Fumiya Yamaide, Naoki Shimojo Department of Pediatrics, Graduate school of medicine, Chiba University, Japan, JSA-WAO Joint Congress 2020

研究結果要約

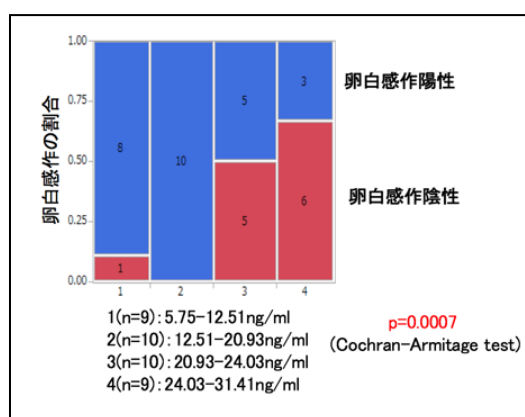
国内外の疫学調査から母体・乳児のビタミン D(VD)欠乏の頻度が多く、VD 低値が食物アレルギー感作及び食物アレルギー発症に深く関与する可能性が示唆されている。そこで本研究では出生早期から乳児に VD を経口的に摂取してもらい、VD が感作・アレルギーを予防できるかを検証することを目的として、VD シロップ及びプラセボを用いた無作為ランダム化比較試験を計画した。各グループ 150 名ずつ合計 300 名を予定とした。COVID19 の影響により一時期リクルートが停滞したため、2021 年 8 月出産までのリクルートとした。2018 年 10 月中旬からリクルートを開始し、2021 年 8 月時点で千葉メディカルセンター 172 名、千葉大学医学部附属病院 93 名の合計 265 名でリクルートを完了した。6 か月健診、1 歳健診まで終了したのはそれぞれ 192 名、159 名である。6 か月での血液検査ではコナヒョウヒダニ、牛乳、卵白、オボムコイドの感作率（クラス 1 以上を陽性）はそれぞれ 1.0%、4.5%、24.2%、5.6%だった。1 歳時点での感作率（クラス 1 以上を陽性）はそれぞれ 5.4%、14.3%、38.1%、13.7%だった。全ての症例が終了するまで VD 群かプラセボ群かオープンできないため、VD の効果について今年度はまだ評価できていない。今後 2022 年 8 月に全ての症例の 1 歳健診が終了予定であるのでそこで解析を行う予定である。

## 研究目的

近年のアレルギー疾患、特に食物アレルギー(FA)の著増は社会的にも医療経済的にも大きな課題となっている。最近の疫学調査からは食物アレルギー感作・FAにはバリア障害のある皮膚からの経皮感作が大きく関与していることが示されている。したがってアトピー性皮膚炎(AD)の予防・治療は感作・FA発症に重要である。一方で、最近の新生児からの保湿薬使用ではADの発症率は減っても食物感作は予防できていなかった。さらに近年、ADの有病率はプラトーに達しているにもかかわらず、FAは増加を続けている。これらの結果は、FAの予防にはスキンケアのみでは不十分なことを示唆している。近年の国内外の疫学調査から母体・小児のビタミンD(VD)欠乏の頻度が多く、VD低値が感作・アレルギー発症に深く関与する可能性が示されている。我々の出生コホートの解析でも離乳後の児のVD欠乏が卵白感作に関与し、特にADを有する児で極めて影響が大きいことが判明した(図)。児のVD値は臍帯血、母体血VDと相関したが、母体のVDは極めて低値であり、90%以上がVD欠乏状態であった。この結果は我々が行った別の出生コホートでも確認されている。欧米においては母乳栄養児に対してVDサプリメントの追加が推奨されているが、本邦においては推奨されていない。同じくVDサプリメントの推奨がされていないオーストラリアにおいてVDによるランダム化無作為介入研究が始められている

(VITALITY trial)が、VDに対する効果については人種差及び日光照射などの影響から地域差がある可能性があり日本における介入研究が必要である。

VDはその多くが日光により皮膚で合成されることが知られているが、最近では紫外線対策としての日焼け



止めの使用がよく行われており、現実的にはVD欠乏の解消は困難である。また母乳中にはVDがほとんど含まれていないことから、母乳栄養児では特にVD欠乏になりやすい。そこで、本研究では出生早期から乳児にVDを経口的に摂取してもらい、VDが感作・アレルギーを予防できるかを検証することを目的とする。

## 研究計画及び研究手法

### 【ビタミン D による介入研究】

ビタミン D (VD) による食物アレルギー感作及び食物アレルギー (FA) 発症予防効果を検証するために VD 及びプラセボを用いたランダム化比較試験の計画を立てた。千葉大学医学部附属病院及び医療法人社団誠馨会千葉メディカルセンターで出生した正期産児 300 人を対象として VD サプリメントを用いたランダム化比較試験を行う。VD は森下仁丹の協力を得て市販されている Baby-D200®10µg を用いる。VD の安全域はすでに判明しており、VD 摂取による乳児の感作・食物アレルギー予防介入研究は安全性が高い。

### 【生後 6 か月、1 歳時点での臨床症状及び食物アレルギー感作の評価】

VD によるランダム比較試験で得られた 6 か月、1 歳時点での血清検体を用いて卵白、牛乳の特異的 IgE 値を定量的に評価し、感作の有無を確認する。また、同時点での VD 濃度を測定することにより VD サプリメント以外の離乳食や人工乳からの VD 摂取、日光照射による VD 生成による影響を評価する。臨床症状の評価として生後 6 か月時点でのアトピー性皮膚炎発症、生後 1 歳時点でのアトピー性皮膚炎発症及び食物アレルギー発症を評価する。また、アトピー性皮膚炎の客観的指標として TARC も測定する。

実際の流れは下記のスケジュールに沿って行う。離乳食による影響の少ない生後 6 か月まで VD のサプリメントによる介入を行う。妊娠 34 週から 36 週までの間に母親から同意を得た後に出産後より VD もしくはプラセボの投与を開始する。各群 150 名ずつ計 300 名のエントリーまで継続予定であった。

最後の参加者が 1 歳時健診終了する 2022 年 8 月で本研究は終了予定である。

		妊娠 31週	妊娠 34週	妊娠 36週	出産時	退院前	1ヵ月	4ヵ月	6ヵ月	1歳
説明			同意取得 (母)		ランダム化 同意取得 (児)		<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="background-color: #4a86e8; color: white; padding: 5px;">ビタミンD</div> <div style="background-color: #4a86e8; color: white; padding: 5px;">プラセボ</div> </div>			
母体	血清					○				
	母乳					○	○	○	○	
児	臍帯血単核球				○					
	臍帯血血清				○					
	末梢血単核球								○	○
	末梢血血清								○	○
	糞便					○			○	○
出産時情報					○					
調査票			○				○	○	○	○
日誌							○	○	○	○
健診							○	○	○	○

## 結果と考察

国内外の疫学調査から母体・乳児のビタミン D(VD)欠乏の頻度が多く、VD 低値が食物アレルギー感作及び食物アレルギー発症に深く関与する可能性が示唆されている。そこで本研究では出生早期から乳児に VD を経口的に摂取してもらい、VD が感作・アレルギーを予防できるかを検証することを目的として、VD シロップ及びプラセボを用いた無作為ランダム化比較試験を計画した。各グループ 150 名ずつ合計 300 名を予定としている。COVID19 の影響により一時期リクルートが停滞したため、2021 年 8 月出産までのリクルートとした。2018 年 10 月中旬からリクルートを開始し、2021 年 8 月時点で千葉メディカルセンター172 名、千葉大学医学部附属病院 93 名の合計 265 名でリクルートを完了した。6 か月健診、1 歳健診まで終了したのはそれぞれ 192 名、159 名である。6 か月での血液検査ではコナヒョウヒダニ、牛乳、卵白、オボムコイドの感作率（クラス 1 以上を陽性）はそれぞれ 1.0%、4.5%、24.2%、5.6%だった。1 歳時点での感作率（クラス 1 以上を陽性）はそれぞれ 5.4%、14.3%、38.1%、13.7%だった。全ての症例が終了するまで VD 群かプラセボ群かオープンできないため、VD の効果について今年度はまだ評価できていない。今後 2022 年 8 月に全ての症例の 1 歳健診が終了予定であるのでそこで解析を行う予定である。

2010 年から 2011 年度にかけて我々が行った同じ施設での出生コホート研究（n=267 名）では 1 歳時点での卵白の感作率（クラス 2 以上）は 33.2%であり<sup>1)</sup>、今回の 26.4%は全体として少ない傾

向にはあり、VD 投与による影響も考えられるが今後の解析を待っている。

オーストラリアの Rueter K らは出生後からの VD 400IU/日及びプラセボを用いたランダム化比較試験において 1 歳、2.5 歳時点における食物抗原、環境抗原の感作率 (skin prick test) は VD 群、プラセボ群において有意差は認めなかった。また、湿疹、食物アレルギー、喘鳴、アレルギー性鼻炎のいずれにおいても VD 群、プラセボ群で有意差を認めなかったと報告している<sup>4)</sup>。しかし、この研究では 3 か月の時点で VD 欠乏を認めた群は VD を投与するプロトコールとなっており、血中の VD 濃度がプラセボ群においても本研究よりも充足していると思われる。この点において本研究は乳児期早期の VD 投与における効果をしっかりと評価できる点で優れていると考えられる。

今後、2022 年 8 月で最後の参加者の 1 歳健診が終了予定であり、その後ビタミン D 群かプラセボ群かのキーオープンになり解析を行う予定である。

#### 今後の研究活動について

COVID19 の影響でリクルートが一時期停滞したため、リクルートの終了が遅れた。そのため、本助成研究の結果に関しても 2022 年 8 月以後になる予定である。

#### 参考文献

- 1) Nakano T, Ochiai S, Suzuki S, Yamaide F, Morita Y, Inoue Y, Arima T, Kojima H, Suzuki H, Nagai K, Morishita N, Hata A, Shozu M, Suzuki Y, Taniguchi M, Takemori T, Kohno Y, Shimojo N. Breastfeeding promotes egg white sensitization in early infancy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020 Apr;31(3):315-318.
- 2) Allen KJ, Koplin JJ, Ponsonby AL, Gurrin LC, Wake M, Vuillermin P, Martin P, Matheson M, Lowe A, Robinson M, Tey D, Osborne NJ, Dang T, Tina Tan HT, Thiele L, Anderson D, Czech H, Sanjeevan J, Zurzolo G, Dwyer T, Tang ML, Hill D, Dharmage SC. Vitamin D insufficiency is associated with challenge-proven food allergy in infants. *J Allergy Clin Immunol.* 2013 Apr;131(4):1109-16
- 3) Allen KJ, Panjari M, Koplin JJ, Ponsonby AL, Vuillermin P, Gurrin LC, Greaves R, Carvalho N, Dalziel K, Tang ML, Lee KJ, Wake M, Curtis N, Dharmage SC. VITALITY trial: protocol for

a randomised controlled trial to establish the role of postnatal vitamin D supplementation in infant immune health *BMJ Open*. 2015 Dec 16;5(12):e009377.

- 4) Rueter K, Jones AP, Siafarikas A, Lim EM, Prescott SL, Palmer DJ. In "High-Risk" Infants with Sufficient Vitamin D Status at Birth, Infant Vitamin D Supplementation Had No Effect on Allergy Outcomes: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients*. 2020 Jun 11;12(6):1747.

以上