

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 4 月 26 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25350044

研究課題名(和文) 過度の紫外線対策とアレルギー

研究課題名(英文) Excessive UV protection and allergies

研究代表者

金谷 久美子 (Kanatani, Kumiko)

京都大学・医学(系)研究科(研究院)・研究員

研究者番号：80601137

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：我が国の若い女性では、日焼けを極端に避ける生活や痩せ願望による不適切な食事等、ビタミンD不足条件が揃っている。我々は実際に、妊婦においてビタミンD不足が深刻であり、ビタミンD不足が妊婦のアレルギー様症状のリスク因子になっていること、ビタミンD不足群では黄砂・花粉時のアレルギー症状発現リスクが高いことを示した。

周産期は児にも重要な時である。今後は、児の健康も考慮に入れた妊娠期の最適ビタミンD濃度を探る必要がある。なお、出生後の児の日光浴頻度は、母親の日光浴への考え方だけでなく、元々母親が屋外に出る頻度と強い関連があった。社会として、日常生活の中で自然に日光を浴びる時間をもつことが重要と思われる。

研究成果の概要(英文)：Vitamin D is associated with increased risks of morbidity and mortality of various diseases. It is even hypothesized that vitamin D deficiency during fetal period induces increased risk of diseases in later life. In Japan, many young women culturally avoid sunshine and take inappropriate diet for body-proportion.

We showed that vitamin D deficiency is actually very severe in Japanese pregnant women, and vitamin D deficiency is a risk factor for allergy-like symptoms in these women. Serum 25(OH)D was less than 20ng/mL in 71.3% of cases. The adjusted odds ratio for occurrence of any allergic symptom in deficient cases compared with other cases was 1.22 (95% CI: 1.03-1.45, p=0.02). In deficient cases, statistically significant risk elevation for allergic symptom was observed at the event of desert dust arrival (OR 1.39, 1.18-1.64, p<0.001) or pollen dispersal (OR 1.51, 1.27-1.79, p<0.001), while not in vitamin D sufficient cases (OR 1.10, 0.76-1.60, p=0.61; OR 1.14, 0.78-1.66, p=0.49).

研究分野：疫学

キーワード：ビタミンD アレルギー エコチル調査 母子保健 紫外線 栄養

1. 研究開始当初の背景

近年、我が国では児のアレルギーや喘息の発症割合が急増しているが、その原因は不明である。我々は黄砂飛来が春の喘息悪化入院の独立した危険因子であることを明らかにしたが、黄砂が飛来しても全く症状のない個体も存在する。宿主側にも反応を規定する因子があり、その因子を有する個体が近年増えていることが可能性として考えられた。

一方、動物実験にて、ビタミンDは制御性T細胞や樹状細胞といったビタミンD受容体をもつ免疫細胞を介して自然免疫系・獲得免疫系の両方に影響を及ぼしている可能性が報告されている。紫外線を照射したマウスでは気道のアレルギー炎症が抑えられることも示されている。さらに人を対象とした欧米の調査では、ビタミンD不足があると喘息の重症化リスクが上がることも報告された。

我が国の若い女性では、日焼けを極端に避ける生活や痩せ願望による不適切な食事等、ビタミンDが不足する条件が揃っている。我々は、ビタミンDの不足が、黄砂のようなイベント時に過剰な反応が起きてしまう一因となっているのではないかと、また、極端に日光を避けるライフスタイルが、我が国の近年のアレルギー疾患の増加の一因ではないかと考え、ビタミンD不足の、アレルギー疾患への影響を明らかにしたいと考えた。

2. 研究の目的

ビタミンD不足とアレルギーの関係・適度な紫外線対策を明らかにする。具体的には、以下を明らかにする。

1. 妊婦のビタミンD充足状況
2. 妊婦・児の紫外線曝露状況
3. 血清ビタミンD濃度とライフスタイルの関連
4. 妊婦のビタミンD充足状況のアレルギー症状への影響

3. 研究の方法

デザイン：環境省の子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査）追加調査『黄砂と子どもの健康調査』にてケータイ等を用いたメールのアンケートによりタイムリーに収集された、妊婦の日々のアレルギー様症状のデータ3,363例の29,434回答から、2013年1,4,7,10月に採血をした妊婦の、該当血清サンプルと、1,4月の採血後から3ヶ月以内の症状に関する回答(793例の5,608回答)を抽出した。

測定項目：食事中ビタミンD推定摂取量はJapan Public Health Center-based prospective Study for the Next Generation (JPHC-NEXT)によるFFQから算出されたものを使用した。ビタミンD充足状況に影響すると考えられるライフスタイル因子(紫外線対策、屋外時間、サプリメント等)、生後初期の紫外線対策/日光浴に対する積極性の情報は、ケータイ等を用いたメールのアンケート

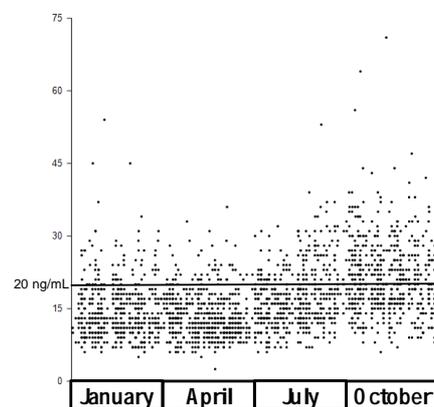
によりタイムリーに入手した。その他、年齢・既往歴・社会経済状況等の様々な背景情報はエコチル調査の質問票への回答を使用した。ビタミンDの充足状況は、ビタミンD代謝物である血清25-hydroxyvitamin D (25(OH)D)濃度をRIA法にて測定し、判断した。

解析方法：妊婦のビタミンD充足状況・紫外線曝露状況は記述分析を行い、ビタミンD濃度とライフスタイル因子の関連については、線形混合モデルにより各因子群のビタミンD濃度を推定し、ビタミンD不足のアレルギー症状への影響については、一般化推定方程式によりオッズ比を推定した。

結果

【妊婦のビタミンD充足状況】

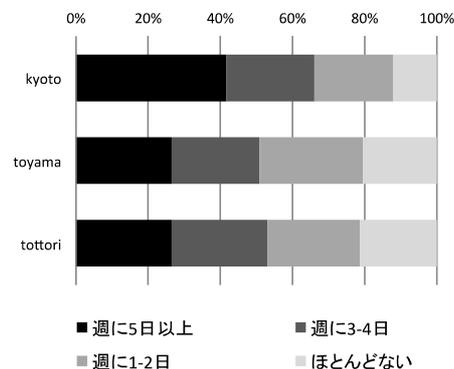
血清25(OH)D濃度は、793例中575例(73%)で「不足」とされる20ng/mL未満、11%は10ng/mL未満であった。明瞭な季節変動があり、特に冬の終わり(4月)の採血では80%が20ng/mL未満、18%が10ng/mL未満という結果であった。



【妊婦・2～3ヶ月児の紫外線曝露状況】

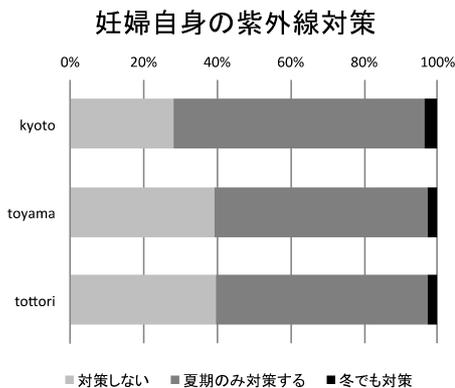
妊娠期に普段、紫外線にあたる頻度は、「週に5日以上」、「週に3～4日」、「週に1～2日」、「ほとんどない」が概ね4分の1ずつであった。日照時間の長い京都で、紫外線にあたる頻度が高い傾向があった。

普段、紫外線にあたる頻度

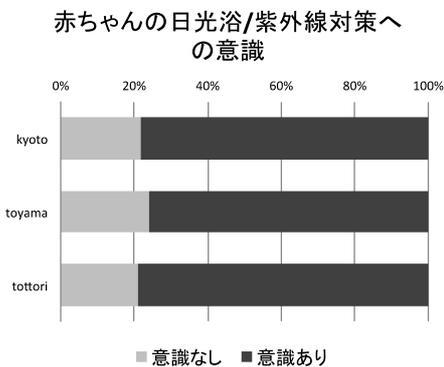


また、首筋や手の甲の紫外線対策については、「ほとんど対策しない」妊婦が3～4割

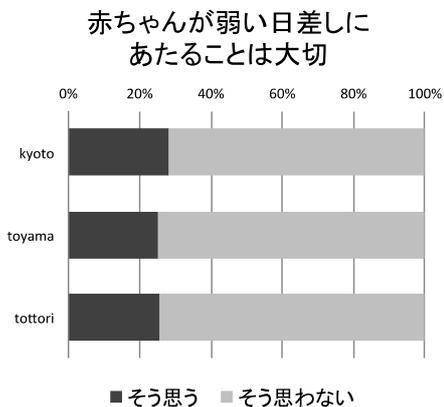
程度、「紫外線の強いときのみ対策する」妊婦が6割程度いる一方で、「冬でも素肌を紫外線にさらすことはない」妊婦も数%存在した。



同じ妊婦に、「赤ちゃんの日光浴 / 紫外線対策への意識」について尋ねたところ、8割近くが「意識している」という結果であった。

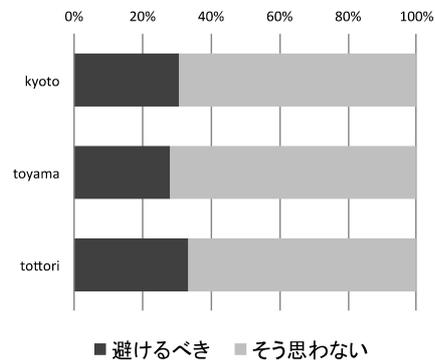


「意識」の内容については、「赤ちゃんが弱い日差しにあたることは大切」を「そう思う」とした母親は、4分の1以下であった。



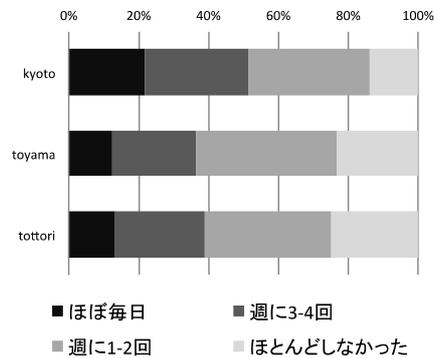
一方で、「赤ちゃんはできるだけ紫外線にあたらない方がよい」に「そう思う」と回答した母親は、3割程度、母子手帳の外気浴に相当する質問として設定していた、赤ちゃんの日光浴・紫外線対策として「気持ちのよい日に外で少し過ごす程度がよい」について「そう思う」と回答したのは半数強であった。

赤ちゃんへの紫外線曝露



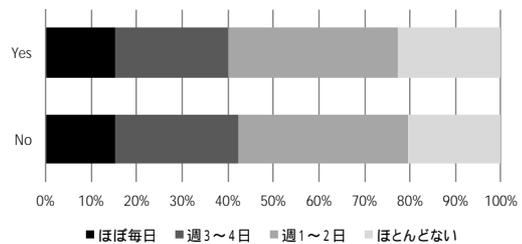
そして実際に、生後2~3ヶ月頃の日光浴の頻度を尋ねたところ、週に1~2回以上実施したものが8割程度で、2割は「ほとんどしなかった」と回答した。

赤ちゃんの日光浴頻度



しかし、母親の考え「赤ちゃんはできるだけ紫外線にあたらない方がよい」が、実際に赤ちゃんの日光浴頻度に影響を及ぼしている様子はみられず、上記に是であったものも(下図の上帯)否であったものも(下図の下)赤ちゃんの日光浴頻度は同程度であった。

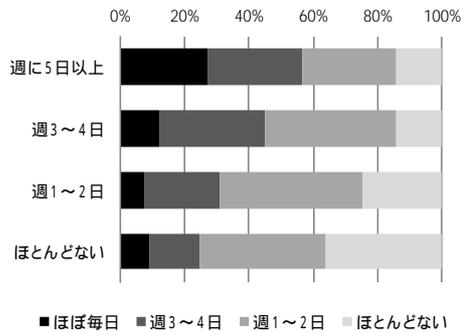
考え方別の赤ちゃんの日光浴頻度



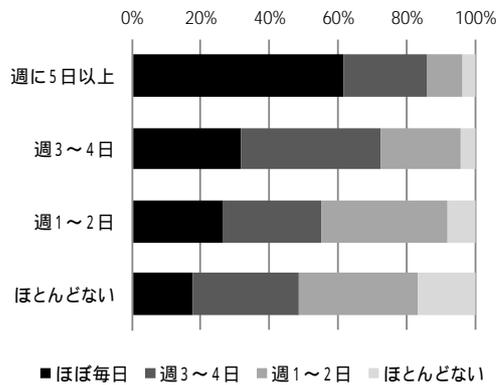
一方で、妊娠中に母親が屋外に出る頻度は、赤ちゃんの日光浴の頻度に強く関連しており、児の年齢が上がるにつれて屋外頻度は高くなるものの、上記傾向は児が1歳半になる頃にも継続してみられた(6ヶ月毎調査)。

紫外線に対して極端な考えをもつ母親も存在するが、実際には、その考え方が児の日光浴頻度に与える影響は限定的であり、それよりも母親のもともとの生活スタイルが児の屋外頻度に影響が大きいのではないかと考えられた。

母親の妊娠期屋外頻度別 2~3ヶ月児の日光浴

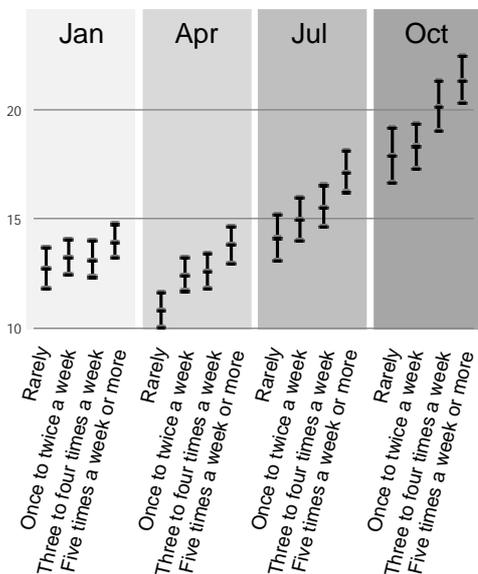


妊娠期屋外頻度別の、児が9-15時に 屋外に出る頻度(12ヶ月児)

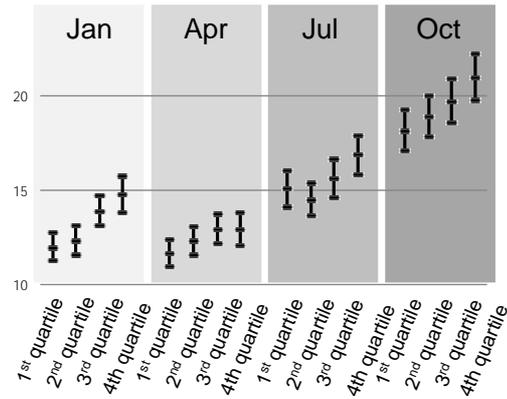


【妊婦の血清ビタミン D 濃度と各ライフスタイル因子の関連】

普段、9-15時に屋外に出る頻度は、冬以外において血清 25(OH)D 濃度と強い関連があった。屋外に出る頻度が「週に5日以上」ある妊婦では「めったにない」妊婦の血清 25(OH)D 濃度より 3-4ng/mL 高く算出された(下図 LS means, 95%CI 線形混合モデルにて算出)。



食事からのビタミン D 摂取は、季節を通して、血清 25(OH)D 濃度と強い関連があった。摂取量四分位の最高位群(妊娠期の目安である 7ug/day 以上)の 25(OH)D は最低位群(年齢相応の摂取の目安の半量程度)より 2-3ng/mL 程度高かった(下図 LS means, 95%CI 線形混合モデルにて推定)。

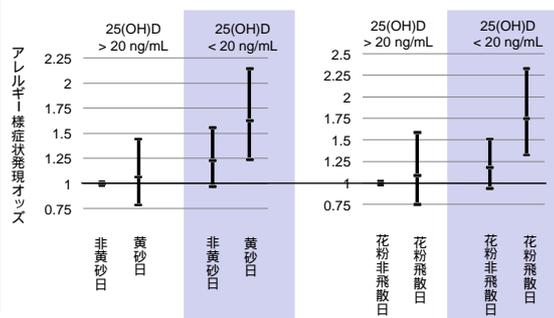


またその他、マルチビタミン等のサプリメント(100-400IU 摂取にて 4-5ng/mL の上昇)妊娠期(初期・後期に比べ中期で 1.5ng/mL の上昇)上の子の存在(1-2ng/mL の上昇)に、血清 25(OH)D 濃度と有意な関連を認めた(最下表 多変量線形混合モデルにて推定)。

全体として、妊婦の血清 25(OH)D 濃度は非常に低く、9-15 時の間に 15 分以上週に 3~4 日以上屋外に出る群、食事中ビタミン D 摂取が上位 4 分の 1(7ug/日以上)の群でも、夏の終わりによろやく 20ng/mL を超えるものが半数を超えるという状況であった。

【妊婦のビタミン D 充足状況のアレルギー症状への影響】

一般化推定方程式により、ビタミン D 不足群(血清 25(OH)D 濃度 < 20ng/mL 未満)のアレルギー様症状発現(アレルギー症状スコア > 0)オッズは、1.28 倍(95%CI: 1.01-1.62, p=0.041)と算出された。ビタミン D 不足群では、花粉飛散時、黄砂飛来時ともにアレルギー様症状発現リスクが有意に上昇していた(OR 1.51, 1.27-1.79, p<0.001; OR 1.39, 1.18-1.64, p<0.001)。一方、ビタミン D 充足群(>20ng/mL)では、リスク上昇は低減されており有意なリスク上昇は観察されなかった(OR 1.10, 0.76-1.60, p=0.61; OR 1.14, 0.78-1.66, p=0.49)。なおこの結果は、スギ花粉抗体価等で調整しても、同様であった。



	LS means	95%CI		p value
Living location^{a,b}				
Kyoto (N35)	16.5	15.8	17.3	0.0017
Toyama (N36)	17.7	16.9	18.5	ref
Tottori (N35.5)	15.9	15.1	16.8	<.0001
Season				
Winter (Jan)	14.8	14.1	15.5	0.0117
Spring (Apr)	13.9	13.3	14.6	Ref
Summer (Jul)	17.4	16.6	18.2	<.0001
Autumn (Oct)	21.8	20.8	22.8	<.0001
Pregnancy trimester				
1 st trimester	16.2	15.4	17.1	<.0001
2 nd trimester	17.8	17	18.6	Ref
At delivery	16.2	15.5	16.9	<.0001
Use of vitamin D supplements				
No	14.6	14.3	14.9	Ref
Yes	19.1	17.7	20.6	<.0001
Vitamin D intake from food (μ g/day)				
1 st quartile (- 2.9)	15.8	15	16.7	0.9733
2 nd quartile (- 4.6)	16	15.2	16.8	Ref
3 rd quartile (- 7)	17.1	16.3	18	0.0194
4 th quartile (7 -)	18	17	18.9	<.0001
Energy intake from diet (kcal/day)				
1 st quartile (- 1408)	16.4	15.5	17.3	0.0866
2 nd quartile (-1749)	17.3	16.5	18.2	Ref
3 rd quartile (-2133)	16.7	15.9	17.6	0.4155
4 th quartile (2133 -)	16.4	15.6	17.3	0.1407
UV exposure frequency in daily life^a				
Rarely	15.3	14.5	16.2	0.0527
Once a week	16.3	15.5	17.2	Ref
2-3 times a week	17	16.2	17.9	0.2268
>4 times a week	18.3	17.4	19.2	<.0001
Live with children				
Yes	17.2	16.5	17.9	Ref
No	15.9	15.2	16.6	<.0001

多変量線形混合モデルにて推定

p 値は Dunnett 法にて調整済み

4 . 研究成果

我が国の若い女性では、日焼けを極端に避ける生活や痩せ願望による不適切な食事等、ビタミン D が不足する条件が揃っている。我々は実際に、妊婦においてビタミン D 不足が非常に深刻であること、また、ビタミン D 不足が妊婦のアレルギー様症状の発現リスク因子になっていること、ビタミン D 不足群では黄砂・花粉等のイベント時のアレルギー症状発現リスクが高いことを示した。

妊娠期・出産後数年は、妊婦自身の健康も

さることながら、未来の世代の健康にとっても重要な時期である。今後は、児の健康の観点も考慮に入れた妊娠期の最適ビタミン D 濃度を探る必要がある。

なお、出生後 1～2 年間に児が紫外線にあたる頻度は、母親の「赤ちゃんの日光浴・紫外線」に対する考え方ではなく、妊娠期に母親が屋外に出る頻度と、強い関連があった。今後は、知識・情報の伝達に加えて、社会として、日常生活の中で自然に日光を浴びる時間がとれるような工夫をすることが重要と思われる。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

Kumiko T Kanatani, Yuichi Adachi, Kei Hamazaki, Hidekuni Inadera, Kazunari Onishi, Youichi Kurozawa, Takeo Nakayama. Late Breaking Abstract: The association between serum Vitamin D deficiency and allergic symptom in pregnant women. *Europe Respiratory Journal*. 2015. (査読あり)

〔学会発表〕(計 6 件)

Kumiko T Kanatani, Yuichi Adachi, Takeo Nakayama. The association between serum Vitamin D deficiency and allergic symptom in pregnant women. 日本アレルギー学会 (東京国際フォーラム 2016/6/17-19)

Kumiko T Kanatani, Kei Hamazaki, Kazunari Onishi, Hidekuni Inadera, Yuichi Adachi, Takeo Nakayama

Effect modifiers of desert dust exposure to allergic symptoms - From an adjunct study of Japan Environment & Children Study (JECS) -. *International Society for Environmental Epidemiology (Rome, Italy)*. 2016/6/26-29)

金谷久美子, 浜崎景, 大西一成, 高橋由光, 稲寺秀邦, 黒沢洋一, 足立雄一, 中山健夫. 妊婦のビタミン D 充足状況と黄砂時/花粉時のアレルギー様症状との関連. 第 26 回日本疫学会 (米子コンベンションホール. 2016/1/21-23)

Kumiko T Kanatani. The association between serum Vitamin D deficiency and allergic symptom. 3rd Annual Global Health Conference-2015 (台湾 2015/11/26-29)

Kumiko T Kanatani, Yuichi Adachi, Kei Hamazaki, Hidekuni Inadera, Kazunari Onishi, Youichi Kurozawa, Takeo Nakayama. The association between serum Vitamin D deficiency and allergic symptom in pregnant women. *The Europe Respiratory Society International Congress 2015*

(Amsterdam 2015/9/26-30)

金谷久美子、足立雄一、浜崎 景、稻寺秀邦、大西一成、伊藤巧朗、中山健夫。
妊婦のビタミンD充足状況と黄砂時/花粉時のアレルギー症状との関連。第25回国際喘息学会 日本・アジア部会 (2015/9/3-4)

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

取得状況(計 0件)

6. 研究組織

(1)研究代表者

金谷 久美子 (KUMIKO T KANATANI)
京都大学大学院医学研究科 研究員
研究者番号：80601137

(2)研究分担者

足立 雄一 (YUICHI ADACHI)
富山大学小児科 教授
研究者番号：80184191

(3)研究分担者

浜崎 景 (KEI HAMAZAKI)
富山大学医学部 准教授
研究者番号：50533494

(4)研究分担者

大西 一成 (KAZUNARI ONISHI)
鳥取大学医学部 助教
研究者番号：50596278

(5)研究分担者

中山 健夫 (TAKEO NAKAYAMA)
京都大学大学院医学研究科 教授
研究者番号：70217933