

未熟児のIgEと食物抗原に対する特異的 IgGの動き

(昭和63年5月30日受付)

(昭和63年10月19日受理)

名古屋市立城北病院小児科

川 北 章 神 田 康 司 後 藤 玄 夫

国立小児病院医療研究センター免疫アレルギー部

秋 本 憲 一 飯 倉 洋 治

Key Words : antigen specific IgG antibody, IgE, premature infant

要 旨

出生在胎25～36週の未熟児42人を対象とし、Total IgE および牛乳と卵白に対する特異的 IgG を測定した。

IgE は生直後は低値であったが、生後1ヶ月と満期相当時は有意に増加した。IgE の値が1 IU/ml 以上のものが出現する時期は修正在胎で33週以降であった。満期相当時に牛乳特異的 IgG が高値を示したものでは IgE が1 IU/ml 以上のものが多い傾向にあった。

牛乳特異的 IgG は生直後に比べ生後1ヶ月と満期相当時には有意に増加した。牛乳特異的 IgG が20U 以上のものが出現したのは生後1ヶ月以降、かつ人工乳での哺乳回数が90回以上、かつ修正在胎で36週以降であった。また、アレルギーの家族歴があるものに満期相当時の牛乳特異的 IgG が20U を越えるものが多く、牛乳特異的 IgG の産生に遺伝的素因の関与の可能性が考えられた。

卵白特異的 IgG は生後日数と共に減少した。

はじめに

近年、アレルギー疾患の発症要因として食物との関係が重視されるようになってきた^{1)~4)}。そして、アレルギー発現の機序を解明しそれを予防するため、いつ頃より食物が抗原として子供に作用してくるのかを知ることが重要なこととなってきた⁵⁾⁶⁾。しかし、未熟児を対象とした報告は非常に少ない⁷⁾。そこで、我々は未熟児が食物抗原にどのように免疫学的に反応するかを経時的に調べた。

対象および方法

対象は1981年5月から1987年7月までに当院未熟児病棟に入院した未熟児42人である。出生在胎は25～36

週、出生体重は594～2350gであった。Major Allergyの家族歴の有無と主な疾患を表1に示した。なお、アレルギーの家族歴の有無と患児の疾患の有無には関連はみられなかった。

採血は生後0～4, 6～9, 20～37日で行い、それぞれ生直後、生後1週、生後1ヶ月とした。さらに出生週数が33週未満のものでは修正在胎で37から42週(生後49～111日)に採血し満期相当時とした。出生週数が33週以上のものは生後1カ月の採血が修正在胎で37から42週となるので生後1カ月の値を満期相当時とした。

対象児に投与した人工乳は60℃、母乳は50℃で加熱したものを用いた。使用した人工乳は和光堂社製のレーベンス+2である。母親には特に食事指導はしていない。

Total IgE はダイナボット社製のビーズ固相サンドイッチ法である IgE RIA KIT で測定した。測定感度は0.3～700IU/ml である。特異的 IgG の測定は、我々

Abbreviations : BSA bovine serum albumin ;
ELISA Enzyme linked immunosorbent assay ;
RIA radioimmunoassay ;
BLG β -Lactoglobulin

がすでに成熟児の臍帯血を測定し報告したELISA法と全く同一な方法で、牛乳と卵白について duplicateでおこなった⁸⁾。測定値は国立小児病院の食物アレルギー患者より得られた高力価血清を100単位(U)として算出した。検体は採血後血清分離したものを一時-20℃のフリーザーにいれ、できるだけ早く-70℃のディープフリーザーに移しかえて測定まで保存した。なお、輸血や血液製剤を使用した症例ではIgEは使用後3週間以内、特異的IgGは使用後の検体は除外してある。

総計学的処理には χ^2 検定, Wilcoxonの順位検定, フィッシャーの直接確率を用いた。

表1 対 象

総 数	42人
出生週数	
平均±SD	32.5±3.5 W
範囲	25～36 W
<33 W	17人
≥33 W	25人
出生体重	
平均±SD	1574±475 g
範囲	594～2350 g
<1500 g	18人
≥1500 g	24人
SEX	
♂	20人
♀	22人
アレルギーの家族歴	
母親 有	6人
無	36人
2親等以内 有	18人
無	24人
主な疾患	一過性多呼吸 13人, RDS 7人 気胸 3人, 慢性肺疾患 4人, PDA 5人 頭蓋内出血 5人

結 果

1) 生後日数別の変化

IgEと牛乳特異的IgGは生直後に比べて生後1ヶ月と満期相当時が有意に増加した(表2)。この内、IgEでは生後1ヶ月時に10IU/mlを越えるものが3人みられた。牛乳特異的IgGが20U以上となるのは生後1ヶ月以降であった。それに対し、卵白特異的IgGは生直後より徐々に減少した。

表2 生後日数別のIgEと特異的IgGの値

	生直後	1週	1ヶ月	満期時 (生後20～111日)
IgE				
N	40(人)	27	33	35
<0.3(IU/ml)	82(%)	93	30	23
0.3～1.0	15(%)	7	21	26
≥1.0	3(%)	0	49	51
特異的IgG				
N	24(人)	23	21	20
卵白 平均	4.5(U)	3.8	1.9	1.5
(範囲)	(0.2～13.8)	(0.2～11.0)	(0.3～8.5)	(0.3～4.0)
牛乳 平均	4.4(U)	3.5	3.3	4.7
(範囲)	(0.3～18.6)	(0.3～14.0)	(0.4～100.0)	(0.4～100.0)

* ; P<0.05, ** ; P<0.01

IgEは χ^2 検定, 特異的IgGはWilcoxonの順位検定

2) アレルギーの家族歴

満期相当時のIgEは家族歴の有無では関連はみられなかった(表3)。牛乳特異的IgGは生直後は2親等以内のアレルギーの家族歴の有無では差はなかったが、満期相当時にはアレルギーの家族歴があるものが有意に増加した。なお、満期相当時に牛乳特異的IgGが20U以上と以下のものでは出生週数、性別、生後日数、採血時の修正在胎週数、人工乳の投与回数、生直後の牛乳特異的IgGでは有意な差はなかった。

表3 満期時でのアレルギーの家族歴とIgEおよび牛乳特異的IgGの関係

アレルギーの 家族歴		IgE (IU/ml)		牛乳特異的IgG (U)	
		<1.0	≥1.0	<20	≥20
母親	有	3	3	0	2
	無	14	15	9	9
	P†	NS‡		NS	
2親等以内	有	9	7	2	9
	無	8	11	7	2
	P	NS		0.013	

† P; フィッシャーの直接確率

‡ NS; P>0.1

3) 出生在胎

出生在胎での差をみるため、生後日数別に出生週数が33週未満と以上に分けて検討した。IgEは出生週数別では差はみられなかった。牛乳特異的IgGは1ヶ月では20U以上のものが出生33週未満のもの7人中1人と少なかった。しかし、満期相当時には出生33週未満のものも牛乳特異的IgGが20U以上のものが増加した。

4) 修正在胎週数

採血時の修正在胎週数で検討すると, IgE が 1 IU/ml 以上となるのは修正在胎が 33 週以降 (図 1), 牛乳特異

的 IgG が 20U 以上となるのは修正在胎が 36 週以降 (図 2) であった。

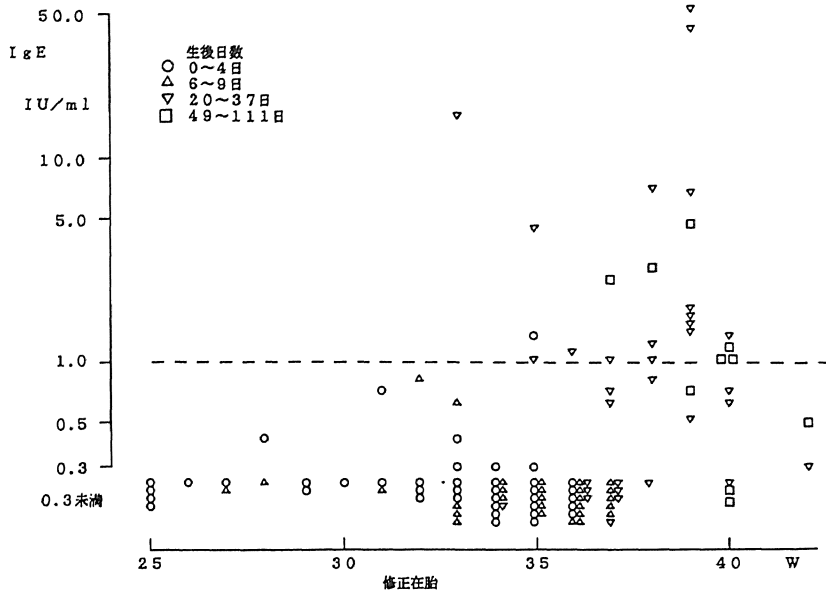


図 1 修正在胎と IgE

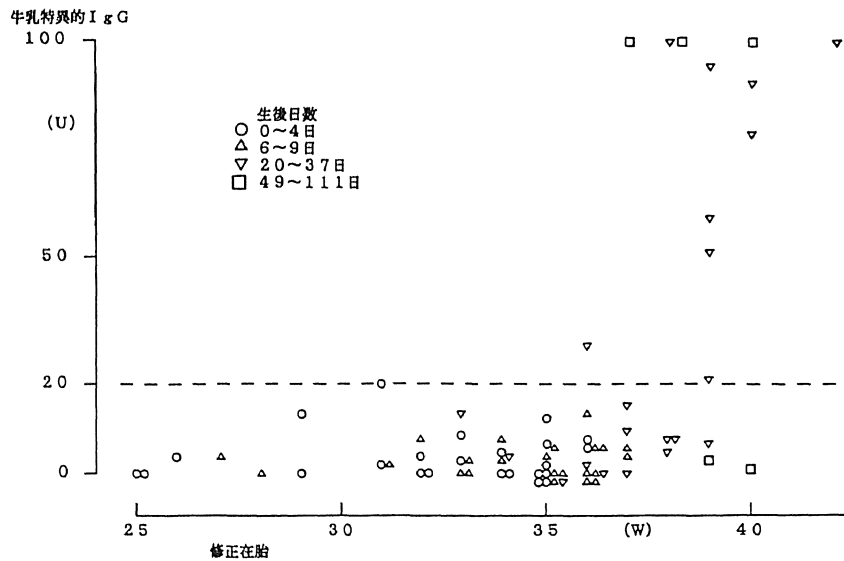


図 2 修正在胎と牛乳特異的 IgG

5) 哺乳回数

対象児の全員が混合栄養だったので、人工乳での哺乳回数と母乳での哺乳回数に分けて検討した。人工乳の哺乳回数でみると牛乳特異的 IgG が20U 以上となる

のは人工乳の哺乳回数が90回以上であった(図3)。一方、母乳での哺乳回数が0から318回までの検体があったが、回数が増加しても卵白特異的 IgG が増加する傾向はみられなかった。

牛乳特異的 IgG

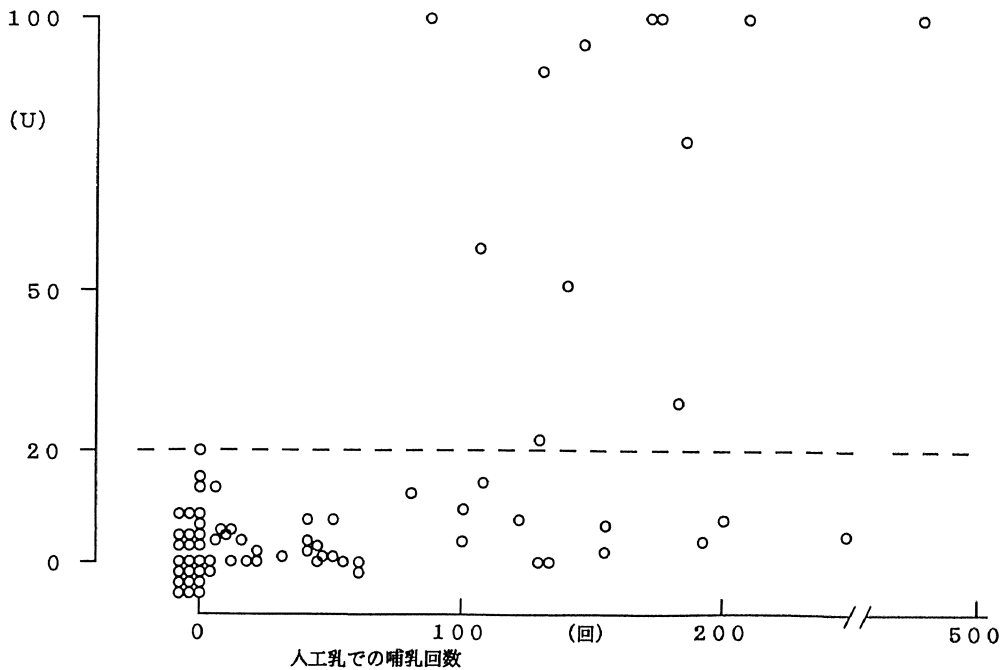


図3 人工乳と牛乳特異的 IgG

6) IgE と牛乳特異的 IgG の関係

満期相当時では、牛乳特異的 IgG が20U 以上のものは IgE も 1 IU/ml 以上のものが多い傾向にあった(表4)。生後1ヵ月の時でも検討したが、ほぼ同様の結果であった。

表4 満期時の IgE と牛乳特異的 IgG の関係

	IgE (IU/ml)	
	< 1.0	≥ 1.0
牛乳特異的 IgG		
< 20 U	6	3
≥ 20 U	3	8

P = 0.095 (フィッシャーの直接確率)

考 察

成熟新生児ではアレルギーの家族歴と共に臍帯血や出生直後の IgE の値が将来のアレルギー疾患発症の予知に役立つと報告されている⁹⁻¹²⁾。しかし、報告⁹⁾では未熟児の臍帯血の IgE は成熟児に比べ低値であり、我々の今回の研究でも生直後の IgE は97%もか1.0IU/ml 以下であった。すなわち、未熟児では臍帯血や生直後の IgE の値では将来のアレルギー疾患発症の予知ができな可能性が高い。そこでまず、我々は未熟児を対象として IgE とともに卵白と牛乳特異的 IgG を経時的に測定した。また、入院中はほぼ同一の環境下で生育する未熟児を対象とする研究は、アレルギーの発症を考える上で基礎的なデータも提示できると考える。我々の調べ得た範囲内ではこの報告が未熟児を対象として IgE と特異的 IgG を同時にかつ経時的に測定した最初の報告である。

従来の報告によれば成熟児では出生時の IgE の高値と低値は1 U/ml 前後を境界値とする報告が多い⁹⁾⁻¹³⁾。そこで、今回の研究では一応 IgE が1 IU/ml 以下と以上に分けて検討した。尚、高感度の IgE の測定には多くの測定法があるが、今回用いた方法は Pharmacia IgE RIA 法と非常に良い相関を示す高感度 IgE 測定法である¹⁴⁾。牛乳特異的 IgG は20U 以下と以上に分けて検討した。この値は国立小児病院で同じ抗血清と標準血清を用いて測定された成熟児の臍帯血の平均+2SD にほぼ相当する⁹⁾。

血清の IgE は生直後には殆どが1 IU/ml 以下であったものが生後1ヶ月、満期相当時にはほぼ半数が1 IU/ml 以上となった。そして、アレルギーの家族歴や出生在胎で差はなく、1 IU/ml 以上となるのは修正在胎で33週以上であった。In vitro の研究では胎児の肺と肝細胞で11週、脾細胞で21週には IgE の産生を認めるとされている¹⁷⁾。我々の症例では生後27日、修正在胎33週で血清 IgE が16 IU/ml となったものが存在した。これらのことからすると、妊娠のかなり早期から胎児および未熟児は IgE の産生能力を持っていると考えるべきであろう。

満期相当時には IgE が高いものに牛乳特異的 IgG が高いものが多い傾向にあった。この原因についてははっきりとしないが、我々が以前に報告したように⁸⁾、成熟児でも臍帯血の IgE が高いものは、牛乳特異的 IgG が高かった。

牛乳特異的 IgG も生直後に比べ生後1ヶ月、満期相当時には有意に増加した。20U 以上のものが出現する

のは生後1ヶ月以降、かつ人工乳での抗原刺激の回数が90回以上、かつ修正在胎週数で36週以降であった。

ここでいう人工乳の回数とは大量に牛乳抗原にさらされた回数を意味している。BLG の量でみると使用した人工乳の濃度は0.65mg/ml であるのに、報告によると母乳中のそれは0~0.8μg/ml しか存在しない^{15),16)}。今回の対象例では母乳のみで栄養された症例がないため、母乳中の牛乳抗原の影響については分析できなかった。

同じ人工乳による抗原刺激を受けても、出生在胎が33週未満のものでは生後1ヶ月時に20U をこえるものはほとんどなく、修正在胎で36週以降になって初めて20U 以上のものが出現した。

Rieger も未熟児では BSA に対する抗体産生は36週から起こると報告している¹⁸⁾。一方、未熟児は成熟児に比べ、牛乳抗原の腸管での透過性が高いことが知られている¹⁹⁾。我々の症例では吸収された抗原量は測定していないが、36週未満では体内に牛乳抗原があっても牛乳特異的 IgG の抗体産生が起こらないとすれば、その原因として36週までは牛乳特異的 IgG の産生能力が劣っているのか、または大量の抗原が牛乳特異的 IgG 抗体の産生を抑制している可能性が考えられる²⁰⁾。今回の研究では結論はでないが、Gut Closure が起こるとされる36週前後から¹⁹⁾牛乳特異的 IgG が増加してくることは興味深い。また、修正在胎で36週から牛乳特異的 IgG の産生能力があるということは成熟児の臍帯血中の牛乳特異的 IgG は母体からの移行だけでなく胎児が産生したものも含まれている可能性も示唆する⁸⁾。

さらに牛乳特異的 IgG は牛乳抗原で刺激すれば全員が高値になってくるのではなく、生後1ヶ月以降で修正で36週以降でも低値の症例もかなり存在すること、2親等以内にアレルギーの家族歴があるものに高値のものが多くことから、未熟児では満期相当時における牛乳特異的 IgG の産生能に遺伝的な素因の関与が推測される。

母乳中には Ovalbumin が含まれていることが知られているが²¹⁾、満期相当時に卵白特異的 IgG を測定した未熟児20例では、継続的に増加傾向を示したものではなく、ほとんどが減少傾向にあった。

結 論

IgE と牛乳特異的 IgG は生後日数と共に増加した。IgE が1.0IU/ml 以上となるのは修正在胎週数が33週以降であった。牛乳特異的 IgG が20U 以上となるのは生後1ヶ月以降、かつ人工乳の哺乳回数が90回以上、か

つ修正在胎週数が36週以降であった。一方、生直後に認められた卵白特異的IgGは生後日数と共に減少した。

本論文の要旨は第24回日本小児アレルギー学会(1987年)において口演発表した。

最後に快く検体の採血に協力し、助言いただいた当院小児科の山口信行先生、二村真秀先生と荻野高敏先生、国立小児病院アレルギー科小田島安平先生、名古屋市立大学病院小児科戸荻創先生に感謝いたします。

文 献

- 1) 飯倉洋治, 永倉俊和, 秋本憲一, 岩原順子, 植草忠, 恩田威文: 小児アレルギー性疾患に対する特異IgE, IgG 抗体の研究. アレルギー 36, 921-930, 1987.
- 2) 馬場実: 食物アレルギーの現状. 内科 59, 662-670, 1987.
- 3) 後本健一: 小児湿疹と食物アレルギー. 日児誌 86, 257-262, 1982.
- 4) Tatsuno Matsumura: Intrauterine sensitization to food in humans. Acta Paediatr. Jpn. 28, 148-170, 1986.
- 5) 森川昭廣: 周産期のアレルギー反応. 小児科臨床 41, 983-988, 1988.
- 6) 佐々木聖: 乳児期における小児アレルギー疾患の問題点とその対策. 小児科臨床 41, 989-997, 1988.
- 7) 竹内透: 小児の血清IgE値に関する研究. アレルギー 30, 976-984, 1981.
- 8) 秋本憲一, 赤沢晃, 飯倉洋治: アレルギー素因の母子間移行に関する臨床疫学的研究. 日本小児アレルギー学会誌 1, 40-46, 1987.
- 9) Croner, S., Kjellmann, N.-I. M., Eriksson, B., and Roth, A.: IgE screening in 1701 newborn infants and the development of atopic disease during infancy. Arch. Dis. Child 57, 364-368, 1982.
- 10) Michel, F. B., Bousquet, J., Greillier, P., Robinet-Levy, M., and Coulomb, Y.: Comparison of cord immunoglobulin E concentrations and maternal allergy for the prediction of atopic diseases in infancy. J. Allergy Clin. Immunol. 65, 423-430, 1980.
- 11) 佐々木聖: アトピー性疾患発症の予知. 小児内科 15, 1373-1380, 1983.
- 12) Duchateau, J. and Gasimir, G.: Neonatal serum IgE concentration as predictive of atopy. Lancet 19, 413-414, 1983.
- 13) 早川浩: アトピー性疾患の遺伝と免疫学的特徴. 小児科臨床 40, 3186-3194, 1987.
- 14) 久保 彦, 吉田祥二, 川島光代, 山本洋一, 前田知穂, 荒木久美子, 小倉由紀子, 倉繁隆信: サンドイッチ法による“IgE・リアビーズ”の基礎的ならびに臨床的研究. 小児内科 19, 1205-1211, 1987.
- 15) Axelsson, I., Jakobsson, I., Lindberg, T., and Benediktsson, B.: Bovine β -Lactoglobulin in the human milk. Acta Paediatr. Scand. 75, 702-707, 1986.
- 16) Machtinger, S. and Moss, R.: Cow's milk allergy in breast-fed infant. J. Allergy Clin. Immunol. 77, 341-347, 1986.
- 17) Miller, D. L., Hirvonen, T., and Gitlin, D.: Synthesis of IgE by the human conceptus. J. Allergy Clin. Immunol. 52, 182-188, 1973.
- 18) Rieger, C. H. L. and Rothberg, R. M.: Development of the capacity to an ingested food antigen in the premature infant. J. Pediatr. 87, 515-518, 1975.
- 19) Robertson, D. M., Paganelli, R., Dinwiddie, R., and Levinsky, R. J.: Milk antigen absorption in premature and term neonate. Arch. Dis. Child. 57, 369-372, 1982.
- 20) Helms, I. and Rieger, C. H. L.: Decreased production of specific antibodies to cow's milk proteins in premature infants during the first six months of life. Eur. J. Pediatr. 146, 131-134, 1987.
- 21) Sachiko Kageyama: Intestinal absorption of ovalbumin. Acta Paediatr. Jpn. 25, 349-355, 1983.

TOTAL IgE AND SPECIFIC IgG ANTIBODIES AGAINST FOOD ANTIGENS IN PREMATURE INFANTS

Akira Kawakita

Department of Pediatrics, Nagoya City Jouhoku Munincipal Hospital

Total IgE and antigen (hen's egg and cow's milk) specific IgG antibodies in the serum of 42 premature infants were measured. IgE values were low at birth, but significantly increased at more than one month of age. At 33 weeks for the corrected gestational age or older, some of the IgE values became more than 1IU/ml. Infants whose specific cow's milk IgG titer were high tended to show high IgE values.

Specific cow's milk IgG titers significantly increased at more than one month of age. Both at more than one month and more than 36 weeks for the corrected gestational and over 90 times cow's milk feedings, some of specific cow's milk IgG titers exceeded 20U. Infants with an allergic family history tended to display high specific cow's milk IgG titers. It is suggested that the capacity to produce specific cow's milk IgG antibody is possibly related with hereditary factors.

Hen's egg IgG titers decreased over time.