

# 小児科診療 UP-to-DATE

2021年7月6日放送

## 母乳とアレルギー発症との関係

昭和大学 小児科  
教授 今井 孝成

### はじめに

主要な検索サイトで「赤ちゃん アレルギー予防」を検索すると、実に726万件がヒットします。また「母乳とアレルギー予防」で検索すると、170万件がヒットします。このように世の母親はアレルギー予防や母乳との関係に大変興味を持っています。

厚生労働省は『授乳・離乳の支援ガイド』（以下ガイド）を従来公表していましたが、2019年に改訂版を出しました。その中でも母乳栄養とアレルギーは注目の集まるどころです。具体的にはガイドの19ページに「母乳による予防効果について、システマティックレビューでは6か月間の母乳栄養は小児期のアレルギー疾患の発症に対する予防効果はないと結論している」と書かれています。はじめから今回のテーマの答えが出ておりますが、母乳栄養とアレルギー疾患との関係はないとガイドでは謳われています。

### 母乳とアレルギーの発症に関するエビデンス

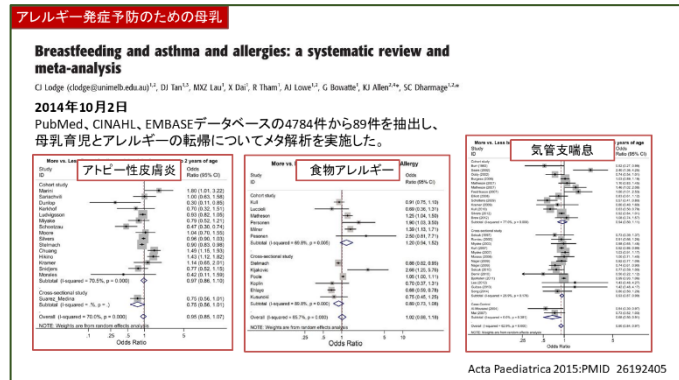
古くは1995年のLancetに、正常児236名を対象に、母乳栄養児と母乳栄養児以外のこどもの経過を追跡した報告が掲載されています。結果、母乳栄養は17歳時点でのアトピー性皮膚炎の発症予防効果があるとされています。一方で、2006年の主要なアレルギー関連誌に、無作為200名のこどもを17歳まで評価した報告があります。結果、母乳栄養は5歳時点のアトピー性皮膚炎や食物アレルギー、11歳時点の食物アレルギーの発症を抑制すると報告されています。

こうした相反する結果をうけてメタ解析が行われています。2008年の21件の解析では、「母乳のアトピー性皮膚炎予防効果はない」、また2012年の117件の解析では、「母乳は気管支喘息の

発症予防効果がある」と報告され、メタ解析においても一定の方向性は示されていません。ガイドで採用されたメタ解析は、2014年の報告で89件が解析されています。結果、アトピー性皮膚炎、食物アレルギー、気管支喘息の3疾患において、「母乳はアトピー性皮膚炎と食物アレルギーの予防効果ない」、一方で「母乳は気管支喘息の予防効果がある（オッズ比 0.90、95%信頼区間 0.84-0.97）」と示されています。

もしガイドが Evidence-based で母乳のアレルギー予防効果を謳うのであれば、上記のメタ解析をもとに、母乳の気管支喘息予防効果を示す筈です。しかし、前記したようにガイドでは「母乳にアレルギー疾患の予防効果はない」と示されています。これはどうしたことなのでしょうか。

推察するに、メタ解析は Consistency Index といって、それぞれの報告の評価のばらつきもあわせて評価しています。今回「喘息に有意差あり」なのに「母乳の予防効果がない」と示されたのは、解析された各研究報告の対象や解析方法などにばらつきが大きいため、結果が採用されなかったのではないかと思います。



## 母乳に関する研究の難しさ

なぜ母乳に関する研究成果が個々の研究において差がでてしまうのか。これは母乳といっても、様々な要素を包含しており、母乳として一括に論じることができないことに原因があると考えられます。例えば母乳中のアレルギーの防御因子としてIgAが初乳に非常に多く分泌されるには周知です。しかしIgA濃度は母乳により大きく異なります。またサイトカイン、ケモカイン、不飽和脂肪酸など母乳中の免疫を促進もしくは防御因子は種々あり、それぞれの因子が個々の母乳に含まれる量や活性状況などが異なります。こうして個々に異なるはずの母乳をまとめて解析し、特定の結果を評価しても、その結果が大きく変わってしまうと考えられます。母乳に関連した研究の難しさがそういったところにあります。

**アレルギー発症予防のための母乳**

**母乳中のアレルギー促進および防御因子**

物質の種類	促進因子	防御因子
免疫グロブリン		IgA
サイトカインなど	IL-4, IL-5, IL-13	TGF-β, IL-10, sCD14
ケモカイン	RANTES, IL-8	
不飽和脂肪酸	n-6系	n-3系

**母乳のアレルギー予防研究の困難さ**

- 母乳因子
  - 1) 期間：授乳させている期間
  - 2) 質：母乳中の因子の多少、因子の種類
  - 3) 質の評価時期
  - 4) 完全母乳とは？：絶対母乳以外は飲ませないのか
- 児の因子：出生状況、家族歴、生活環境など
- アレルギー因子：どの疾患をいつ評価するのか
- 研究デザイン：前向き介入試験が困難

また母乳研究は、対照をおいた前向き介入研究ができないという点も課題です。対象をランダム化して非母乳群を立てるのは倫理的に問題があります。

さらに母乳を飲ませている期間や飲ませ始めた時期によっても結果が変わってくる可能性があります。究極的に言えば、アレルギーに関する研究に限らず、よほど決定的な因子に支配されない限りは母乳に関係する研究は一つの帰結を提案することは無理ではないかと思えます。

## 牛乳成分の早期摂取と牛乳アレルギー予防

最近の乳児期の栄養とアレルギー予防に関連した話題として、固形食の摂取開始を早めた方が、アレルギー予防に効果があるというエビデンスレベルの高い報告が複数出てきています。ガイドにおいても離乳食の開始時期についてのコメントがあり、離乳食の開始を遅らせることは、アレルギー予防にはメリットはないという趣旨が書かれています。

中でも粉ミルクを早期から開始することが、牛乳アレルギー予防に効果的であるかの質の高い検証が、我が国から最近になって複数報告されています。

まず 2016 年に茨城のグループが後ろ向きの研究で、粉ミルク群と完全母乳群を 5 歳の時点における牛乳アレルギーの発症リスクを比較しています。結果、「粉ミルクを月齢 1 以前に定期哺乳開始しない」もしくは「最終的に完全母乳で粉ミルクを哺乳しない」群は、5 歳時点での牛乳アレルギーの発症リスクがオッズ比で 23.74 でした。つまり、早期に牛乳タンパクを摂取させたほうが、牛乳アレルギーの発症予防効果があるのではないかと推察されたのです。

2019 年には RTC が行われ、JAMA Pediatrics に報告されています。この研究は、アレルギーリスクのある新生児 312 名を対象に行われました。介入は日齢 1~5 に行われ、粉ミルクを摂取させる群と、対照として生後から少なくとも日齢 3 まで完全母乳もしくはアミノ酸乳を飲ませる群に分けています。結果、2 歳時点の牛乳感作率は、対照群の方がリスク比 0.52 でした。明らかに感作率は母乳群が粉ミルク群より低い結果となりました。

また 2 歳時点の即時型牛乳アレルギーの有病率も、対照群はリスク比 0.2 でした。この報告は同じ対象で気管支喘息の発症予防効果も評価されており、再発性の喘鳴に関しても、初期から牛乳タンパクを投与することが発症リスクになるという結果となりました。

**ミルクアレルギー発症予防と調製粉乳の飲用**

Original Article

**The Association of the Delayed Introduction of Cow's Milk with IgE-Mediated Cow's Milk Allergies**

Yutaro Ohizawa, MD<sup>1</sup>, Eriko Negochi, MD, PhD<sup>2</sup>, Masafumi Okada, MD, PhD<sup>2</sup>, Ryo Sumasaki, MD, PhD<sup>2</sup>, and Daikoku Hayashi, MD<sup>2</sup> <sup>1</sup> <sup>2</sup> <sup>3</sup>

< 5 歳時点の牛乳アレルギー発症リスク >

	vs. 対照	vs. 鶏卵アレルギー
1. 普通乳を月齢 1 以前に定期哺乳を開始しない、もしくは定期哺乳をしない	<b>aOR 23.74</b> 5.39-104.52	<b>10.16</b> 9.05-951.04
2. 普通乳を月齢 1 以前に定期哺乳を開始せず、かつ月齢 6 もしくはミルクアレルギー発症まで哺乳しない	<b>aOR 92.76</b> 2.48-41.64	<b>21.58</b> 3.33-139.95

**普通乳を早期飲ませないと  
ミルクアレルギー発症リスクになる**

JACI Practice 2016; PMID 27157937

**ミルクアレルギー発症予防と調製粉乳の飲用**

JAMA Pediatrics | Original Investigation

**Primary Prevention of Cow's Milk Sensitization and Food Allergy by Avoiding Supplementation With Cow's Milk Formula at Birth**

A Randomized Clinical Trial

Shreyas Chhabra, MD, MPH, PhD<sup>1</sup>, Heidi Hasekorn, MD, PhD<sup>2</sup>, Shreyas Chhabra, MD, PhD<sup>3</sup>, and Heidi Hasekorn, MD, PhD<sup>4</sup>

RCT

P: アレルギーリスクのある新生児 312 人  
I: 日齢 1 から月齢 5 まで調製粉乳 (≧ 5 mL/日) を補充  
C: 生後すぐ、少なくとも日齢 3 まで 母乳またはアミノ酸乳のみ  
O: 主要評価: 2 歳時点の牛乳感作  
副次評価: 負荷試験で診断した牛乳アレルギー

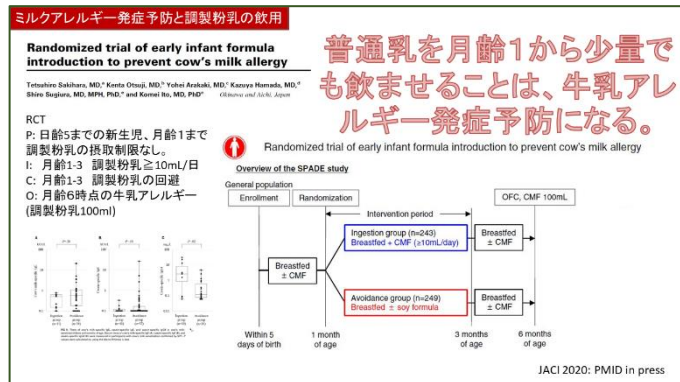
結果:	母乳群	vs.	母乳+粉ミルク群	RR (95%CI)
1) 牛乳感作率	16.8%	<	32.2%	<b>0.52</b> (0.34-0.81)
2) 即時型牛乳アレルギーの有病率	2.6%	<	13.2%	<b>0.20</b> (0.07-0.57)
牛乳アナフィラキシー型の有病率	0.7%	<	8.6%	<b>0.08</b> (0.01-0.58)

**普通乳を生後ごく早期に  
飲ませることは、ミルクア  
レルギー発症リスクになる**

JAMA Pediatrics 2019 PMID: 31633778

さらに 2020 年には、沖縄のグループが報告した RTC があります。対象は日齢 5 までの新生児で、月齢 1 までは粉ミルクの摂取制限をしないで経過を追います。介入群は月齢 1~3 の間に粉ミルクを 10ml/日以上摂らせ、対照群にはその間粉ミルクを飲ませず完全母乳で過ごさせます。月齢 6 の時点で両群とも、粉ミルク 100ml の負荷試験を行い牛乳アレルギーの有無を評価しています。各群 240 名超がエントリーされ、大規模かつ綺麗なスタディデザインの報告となりました。

結果、6 か月時点で完全母乳群が粉ミルクを 10ml 以上摂取させた群よりも牛乳アレルギーの発症率は明らかに高くなりました。具体的には牛乳アレルギーの発症率は完全母乳群が 6.8% に比して、10ml でもいいから少量ずつ月齢 1~3 の間に粉ミルクを飲用していた群が 0.8% でした。積極的に 10ml でもいいから



から粉ミルクを摂っていた方が牛乳アレルギーの発症を予防する可能性があることが示されています。この研究の特徴としては、母乳栄養を妨げることなく少量でもいいから粉ミルクを摂ることによって牛乳アレルギーが予防できているというところで特筆すべき結果だと思います。

これまで示してきた通り、粉ミルクの早期摂取の牛乳アレルギー予防効果は、「効果がある」と「効果がない」という相反する研究成果が報告されています。今後も継続して関連した研究が行われ、成果の集積が待たれます。

現状としては完全母乳が必ずしもアレルギーを予防する効果が明確ではないということが結論づけられているのではないのでしょうか。

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>