母と子のアレルギー

母乳とアレルギー

千葉大学大学院医学研究院小児病態学　下条直樹（しもじょうなおき）

キーワード　母乳、アレルギー、食物除去、感作、食品

はじめに

お母さんや上のお子さんがアレルギーであったりする時に、妊娠中あるいは授乳中のお母さんの食物除去について尋ねられることは少なくない。例えば、①妊娠中あるいは授乳中の母体のアレルゲン除去は児のアレルギー発症予防に効果があるのか？②母乳栄養の乳児に湿疹があるときに母親の食物除去は必要か？などである。われわれが現在行っている乳児期栄養法と児のアレルギー発症に関する前方視的調査で、妊娠中の母体の何らかの食物除去率は、アレルギーがある母体では410名中30名（7.3%）に対してアレルギーのない母体では217名中６名（2.8%）と有意に少ない（p＝0.02）という結果が得られている。除去を行っている母親の大部分において除去は医師から指示されておらず、自己判断によって妊娠中の食物除去を行っているケースが少なくないと考えられる。乳児期の栄養法についても海老澤らは相模原市の疫学調査をもとに、医師の診断ではなく自己判断による食物除去が多く行われている可能性を指摘している。このように、まだまだ多くの母親が客観的な情報ではなく口コミなどによって妊娠中、授乳中の食事を考えていると思われる。妊娠中の母体の食事や乳児期の栄養法とアレルギー発症予防の関連については、エビデンスに基づいた指針の作成とその普及が必要である。本稿は「母乳とアレルギー」というテーマで、主に出生後の乳児栄養法と児のアレルギーの関連を中心に現在の知見を整理してみたい。

1. 母乳栄養はアレルギーを予防できるか？～母乳栄養と児のアレルギー疾患に関する疫学調査～

古くから非常に多くの疫学研究が行われてきている。これらの報告を評価するときには個々の研究で対象、評価項目、方法などが大きく異なることに注意しなくてはならない。例えば後方視的調査では母親に栄養法を思い出してもらうので栄養法が正確でないことが多い。わが国での調査の多くは児が成長してからの母親へのアンケートであることから栄養法が正確でない。さらに母親はずっと母乳栄養と思っていても実際には出産後数日間に少量の人工乳を与えられていることがまれではない。また一口にアレルギーといっても食物アレルギー、アトピー性皮膚炎、気管支喘息、アレルギー性鼻炎と複数のアレルギー疾患があり、それぞれ発症機序が異なることから、どのような疾患を評価項目としたかによっても結果が変わってくる。また栄養法を完全母乳栄養、混合栄養、人工栄養でわける方法の他に、摂取した人工乳の量や完全母乳の期間などをもとに解析することもある。対象が家族歴にアレルギーを有する妊婦か家族歴のない妊婦も含めた一般集団なのかにより結果が異なる。現在までに発表された報告には、①母乳栄養がアレルギーに予防的に働く、②母乳栄養はアレルギー発症を促進する、③母乳栄養とアレルギーと関連がない、の三つの全てがある。しかし、上記のような理由でそれぞれの調査同士を比較することは簡単ではない。そこで、複数の研

究を吟味して一定の基準を満たしており解析が可能と考えられる研究を集めてのメタ解析が行われている。

1）アトピー性皮膚炎：2001年にGdalevichらにより発表された、母乳栄養と乳児期のアトピー性皮膚炎発症の関連を前方視的に調査した18の研究のメタ解析によれば、生後３か月までの完全母乳栄養は乳児期のアトピー性皮膚炎の発症を抑制し、特にその効果はアレルギーの家族歴を持つ児において認められている[1]。2005年にスウェーデンから発表された二つのメタ解析では一つが母乳栄養はアトピー性皮膚炎発症を抑制すると、もう一つは関係がなかったとしている。単独の調査としては、最近ドイツにおいて施行されたアレルギー発症ハイリスク児を対象とする大規模な介入試験の成績が最も信頼度が高いと考えられる。これはアレルギー発症ハイリスク児を対象として、原則として完全母乳栄養とし生後４か月までに人工乳を与える場合に、３種の加水分解乳と通常の調整粉乳の４群に無作為に分けた前方視的二重盲検による介入研究である[2]。従来の研究の大部分が観察研究であるのに対し本研究は介入研究である点が優れた特徴である。１歳までのアトピー性皮膚炎の発症率は、完全母乳で9.5％、母乳＋加水分解乳で9.8％、母乳＋調整粉乳で14.8％であった。すなわち、完全母乳または母乳に加水分解乳を加えた場合には母乳に調整粉乳を足した場合に比較してアトピー性皮膚炎の発症率が３分の２になり、完全母乳と母乳に加水分解乳を加えた場合には差がなかったことになる。一方、児のアレルギー発症のリスクが高くない場合には（児の父母あるいは兄弟にアレルギー疾患がない）、完全母乳によるアトピー性皮膚炎発症の予防効果は期待できないと考えられている。

2）気管支喘息：2001年にGdalevichらにより発表された、母乳栄養と気管支喘息との関連を前方視的に調査した12の研究のメタ解析によれば、生後３か月までの完全母乳栄養は２～５歳での気管支喘息の発症を抑制するが、その効果はアレルギーの家族歴を持つ児においてのみ認められている[3]。しかし、その後に発表されたCochrane reviewによるメタ解析では生後３か月までの母乳栄養と気管支喘息発症には関連が認められていない。アメリカアリゾナ州で行われた出生コホート調査では、母親に喘息がある児が４か月以上母乳栄養であった場合には13歳での喘息発症のオッズ比が8.7と非常に高率であった[4]。ニュージーランドでの同様の調査では４週間以上母乳栄養であった児は９歳での喘息発症のオッズ比が2.4とやはり高かった[5]。すなわち母乳栄養の方が喘息発症のリスクが高いという結果であり、少なくとも母乳栄養が気管支喘息の発症に対して抑制的であるとの証拠は得られていない。

3）食物アレルギー：多くの食物アレルギーは乳幼児期に発症し、しばしばアトピー性皮膚炎など他のアレルギー疾患を合併する。そのため、母乳栄養の食物アレルギーの発症に対する予防効果については解析が簡単ではない。Muraroらのメタ解析では４か月までの完全母乳栄養は１歳半までの牛乳アレルギーの発症を予防する効果があるとしている[6]。一方、Cochrane reviewでは４か月までの完全母乳によって１歳までの食物アレルギーの予防はできないと結論している[7]。このように現在のところ、母乳栄養による食物アレルギーの発症予防効果については結論がでていない。

2．授乳中の母体の食物制限はアレルギー予防に有効か？

授乳中の母親の食事制限と児のアレルギー発症との関連についても複数の研究が行われている。アレルギーの家族歴がある児を対象とし、母親が授乳中は卵、牛乳、魚、ピーナッツ、大豆を除去して母乳を与える群と普通ミルク、加水分解乳、大豆乳を与える群それぞれとの比較検討を行ったところ、母親が食物除去をして母乳を与えた群で１歳半の時点でのアトピー性皮膚炎の発症率が最も低かったという報告がある[8]。一方、アレルギー家族歴や臍帯血IgE値などからハイリスクと考えられる児を対象とし、授乳中の母親と児が卵、牛乳、魚を除去したところ、４歳の時点では

アトピー性皮膚炎の発症率が低かったものの、10歳の時点ではアトピー性皮膚炎、気管支喘息、アレルギー性鼻炎の発症率、食物抗原特異IgE抗体やプリックテストの結果に有意差はなくなり、長期的に食物アレルギーの発症を予防する効果は認められなかったという報告もある[9]。現在のアメリカ小児科学会からの指針（後述）ではアレルギー発症リスクの高い児に対して母乳栄養を行っている場合、母親がピーナッツやナッツ類を除去することを推奨している[10]。しかし最近のアメリカでの研究ではピーナッツアレルギーになった児の母親とならなかった児の母親のピーナッツの摂取に差異がなく、母乳栄養とピーナッツアレルギーとの間に関連が認められなかった[11]。先にあげたMuraroらのメタ解析や最近のCochrane reviewでも授乳中の母親の食物制限により食物アレルギーの発症が予防されることはないと結論している[6,12]。授乳中の母親の食物除去は、身体的、精神的また経済的負担を強いるものであるため、本当に食物除去が必要と考えられる対象に限って、栄養バランスなどに気を配りながら慎重に行うべきものである。母親が自らの判断で妊娠中・授乳中に食物除去を行っている場合には、食物除去を行うことにより栄養素の不足が生じ、妊婦の体重増加不良や胎児および出生後の児の成長障害をきたす可能性についても説明する必要がある。

3. 現時点でのアレルギー予防のための乳児栄養についての指針

表１に欧米と日本における食物アレルギーの予防のための乳児栄養指針を示す。アメリカの予防指針では、ピーナッツやナッツ類の除去を勧めている点が若干欧州の指針と異なるが、基本的にはいずれにおいても、「妊娠中・授乳期の食事制限の効果は明かでなく食事制限は推奨しない」とされており[13,14]、日本の厚生労働科学研究班による「食物アレルギーの診療の手引き2005」および小児アレルギー学会食物アレルギー委員会による「食物アレルギー診療ガイドライン2005」においても、妊娠中・授乳中の母親の食事制限は推奨されていない[15]。食物アレルギーを発症するリスクが高いと考えられる児（アレルギーの家族歴がある、IgE値が高いなど）に関しては、低アレルゲン性ミルクの使用が考慮されるが、現時点では、食物アレルギーを含めたアレルギー疾患の発症を予防する方策として母親に食事制限を勧める根拠はないとされている。

表１　現在の欧米と我が国でのアレルギー発症予防のための乳児栄養指針

		AAP，2000	ESPACI/ESPGHAN, 1999	食物アレルギーの診療の手引き 2005
ハイリスク児の定義		両親・同胞に２人以上のアレルギー疾患	両親・同胞に１人以上のアレルギー疾患	両親・同胞に食物アレルギー
ハイリスク児に対して	母親の妊娠中の食物抗原除去	ピーナッツ以外は推奨しない	推奨しない	推奨しない（偏食はしない）
	母親の授乳中の食物抗原除去	ピーナッツ・ナッツ類除去（卵・牛乳・魚も考慮）	推奨しない	推奨しない（偏食はしない）
	乳児期の加水分解乳	推奨する	推奨する	医師の指導の下推奨する

AAP：American Academy of Pediatrics
EPACI：European Society for Pediatric Allergology and Clinical Immunology
ESPGHAN：European Society for Pediatric Gatstroenterology, Hepatology, and Nutrition
Zeiger RS, Pediatrics 2003：111：1662-71.より一部抜粋改変

表２　完全母乳栄養児における食物アレルギーの臨床症状

標的臓器	症状
消化管	頻回の逆流・嘔吐 下痢・便秘 血便 鉄欠乏性貧血
皮膚	アトピー性皮膚炎 じんま疹
呼吸器	鼻汁 慢性咳嗽 喘鳴
全身症状	不機嫌・元気がない

表３　母乳中に存在する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
食物抗原	感作抗原	寛容誘導抗原
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	
好酸球由来顆粒	ECP	
不飽和脂肪酸	n-6系	n-3系
ポリアミン		スペルミン、スペルミジン

4. 経母乳感作によるアレルギーの発症と治療

わが国の乳児の食物アレルギーの有病率は５～10％程度であり、その多くがアトピー性皮膚炎を合併している[15]。逆にアトピー性皮膚炎を有する乳児ではアトピー性皮膚炎のない乳児に比べて、牛乳アレルギーの発症率が４倍、卵アレルギーの発症率が８倍高いという[16]。したがって完全母乳栄養である乳児にアトピー性皮膚炎があるときには食物アレルギーが合併している可能性が高い。Vandenplas らがまとめた完全母乳栄養における食物アレルギーの臨床症状を**表２**に示す[17]。この表には記載されていないが完全母乳栄養でも重症のアトピー性皮膚炎を呈することは決してまれではない。確定診断は母親の摂取している食事からの当該食物の除去と負荷によって行い、陽性と判断された場合には母親の除去を行い母乳栄養を継続する。これによっても症状が軽快しない場合には牛乳アレルギー用の加水分解乳等による栄養に切り替えることが必要なこともある。従来から母乳中には直接摂取した食物の10万分の１程度の微量が検出されることが知られており、母乳を介して児が曝露する食物抗原量はきわめて少ないため症状はほとんどが非即時型であり、母乳中の食物アレルゲン曝露により全身性の即時型アレルギー反応が惹起されることはきわめてまれとされていた。しかし最近われわれは母親が生の魚を摂取した後にあげた母乳により児に全身性の蕁麻疹や嘔吐が誘発されたケースを経験した。本児では採血での魚類に対する RAST（radioallergosorbent test）は陰性であったが皮膚プリックテストは明らかに陽性であり、経過から母乳を介して摂取された魚による全身性即時型アレルギーと診断した。この例では母親が寿司が好きで妊娠中から出産後によく生の魚を摂取していた。他にも妊娠中にしばしばピーナッツを摂取していた母体から出生した児がピーナッツアレルギーであった例も経験している。したがって、妊娠中の食物除去はアレルギーを予防できる証拠はないものの、どんな食物であれ過剰な摂取は慎んでおいた方が食物アレルギー予防の点からはいいと筆者は考えている。

5. アレルギーと関連する母乳中の成分

母乳がアレルギーを予防する理由としては、母乳摂取により食物という異種タンパクへの曝露量が減少することの他に、母乳中に積極的にアレルギーを予防する成分が含まれることが考えられる。しかしながら経母乳感作があり得ることは、母乳中にはアレルギーの発症を抑制する物質があったとしても食物アレルゲンを含めてアレルギーの発症を促進する物質も存在することを意味する。母乳中に含まれる主なアレルギー発症の促進あるいは防御物質を**表３**に示す。母親の摂取した食物が母乳中に出現することは以前から知られている。これらの研究では母乳中に牛乳由来のタンパクであるβラクトグロブリンやカゼインなどが nanogram（10^{-9}g）単位で検出されることや、

卵や小麦のタンパクが母親の摂取後２～６時間後から４日後まで検出されることが報告されている。これらの母乳中の食物抗原は感作アレルゲンとして働く場合もあり、寛容誘導抗原として働くこともあると考えられる。またいったん感作が成立すると（特異IgE抗体が産生されること）、先に述べたように経母乳的なアレルゲン曝露によりアレルギー症状が発症、悪化することがある。母乳中には大量のIgA（免疫グロブリン）が含まれており、アレルギーの発症を抑制するとされる。IgA欠損症の患者では食物アレルギーの頻度が高いとの報告もある。胎盤を通して母体からIgGは児に輸送されるがIgAは胎盤を通過しないために児は母乳を介してIgAを受け取る。サイトカインではアレルギー反応を促進するTh2サイトカインに属するインターロイキン４（IL-4)、IL-5、IL-13などとIgA産生を促進してアレルギーを抑制するとされるtransforming growth factor beta（TGF-β）が知られている。TGF-βは免疫寛容に関わるサイトカインでもありアレルギーを発症した児の母親の母乳中のTGF-βはアレルギーにならなかった児の母親の母乳中のTGF-βよりも低値であることが報告されている。また単球などの自然免疫細胞を刺激してアレルギーを抑えるTh1反応を誘導する可溶性CD14分子も母乳に多く含まれている。アレルギー性炎症に関わる好酸球などの遊走に関わるケモカインであるRANTES（Regulated on Activation, Normal T Expressed and Secreted）やIL-8も母乳に存在する。不飽和脂肪酸にはアレルギー反応を促進するといわれるアラキドン酸の産生につながるn-6系の不飽和脂肪酸とエイコサペンタエン酸などのアレルギーを抑制するn-3系の不飽和脂肪酸が存在する。両者とも生体には必須であるがそのバランスはアレルギーの発症に関連すると考えられる。ポリアミンの一つであるspermineやspermidineは腸管粘膜細胞の透過性を低下させてアレルギーを予防する作用があることが報告されている。

6. 母乳の抗アレルギー作用を増加する食品

上記のように児のアレルギーの予防に母乳栄養が望ましいが、母乳栄養によってもアレルギーを発症してしまう児も存在する。したがって抗アレルギー作用を有する母乳が出るように母体の食生活等に気をつけることは意味があると思われる。以下に母親が摂取することで母乳の抗アレルギー作用が増加する可能性のある食品について述べる。

1）プロバイオティクス：プロバイオティクスは消化管内の細菌叢を改善し、健康に有益な作用をもたらす生きた微生物のことである。いくつかの乳酸菌は既に医薬品や食品として利用されている。妊娠中に母親に乳酸菌を摂取させると母乳中のTGF-β2濃度がプラセボ群の２倍になったことが報告されている[18]。

2）不飽和脂肪酸：不飽和脂肪酸は炎症に関わる栄養素の一つである。植物油の主成分であるリノール酸などのn-6系多価不飽和脂肪酸を摂取すると、アラキドン酸カスケードにてロイコトリエンが産生され、炎症やアレルギー反応が亢進しうる。一方、シソ油、エゴマ油などに含まれるα-リノレン酸や魚介類に含まれるエイコサペンタエン酸（EPA）やドコサヘキサエン酸（DHA）などのn-3系多価不飽和脂肪酸は、リノール酸の働きを抑え、炎症を抑制する効果を持つ。食事が欧米化し、n-6系脂肪酸の摂取量が増え、ｎ-3系脂肪酸の摂取量が減ったことが、近年アレルギー疾患が増えている一因であるという説もある。妊娠中に魚油のサプリメントを摂取することで、臍帯血のIL-13（IgE抗体産生促進に関わる）が低下したという報告や、卵のプリックテストの陽性率が有意に低くなったという報告があるが、不飽和脂肪酸がアレルギー疾患に与える影響についてはまだ評価が定まっていない。

3）抗酸化物質：生体内で殺菌やエネルギー代謝に伴って生成される活性酸素などのフリーラジカルは、アレルギー性炎症における細胞障害や組織障害にも関わっている。そこで、フリーラジカルの活性を抑える抗酸化物質（カロテノイド、ビタ

ミンA、ビタミンC、ビタミンE、セレン、キトサン、ポリフェノール、フラボノイドなど）をアレルギー疾患の発症予防や症状の緩和に応用できる可能性があると考えられている。実際にアレルギー疾患の治療に利用できるどうかについては、今後の検討が必要である。

おわりに

母乳栄養児はアレルギー疾患の発症頻度が少ないとされ、欧米の指針では積極的に母乳栄養が勧められている。一方、わが国でのアンケート調査では母乳栄養児にアレルギーがむしろ多いとの報告が多い。また最近の海外の報告でも母乳栄養は児のアレルギー発症予防効果はないか促進的であるとの論文も見られる。母乳とアレルギーの関連を考える上でいくつか注意しなくてはならないことがある。第一に、海外で推奨されている母乳とは「完全母乳」のことであるのに対し、我が国の母親からのアンケートの「母乳栄養」の多くが出産後数日間に人工乳を与えられていることから、完全母乳には該当しないことである。第二に食生活や母体をとりまく環境は年代や地域により大きく異なることから海外でのデータや過去のデータが現在の日本に当てはまるとは考えにくいことである。今後は、わが国におけるきちんとした前方視的調査により母乳栄養とアレルギーに関する疫学調査およびアレルギー発症児と非発症児に与えられた母乳中の成分の解析などが必要と考えられる。現在までの報告を筆者なりにまとめてみると、①児が直接大量の異種タンパクに曝されることはアレルギーの発症リスクを高めることになるので、発症リスクの高い児に対して母乳以外に粉ミルクを与える場合には加水分解乳のほうが望ましい、②母乳中に出現する食物抗原はきわめて微量のため、児がアレルギーを発症していない限り母親が食物除去を行う必要はない、③アレルギー発症を予防しうる免疫調整物質の母乳中濃度がアレルギー予防には重要である、の３点となる。母乳はアレルギーの予防のみに意味があるわけではない。小児の健やかな成長に母乳にまさる栄養法はない。アレルギーの発症予防にもいい母乳のためにも科学的な検証、解析が望まれる。

文献

1. Gdalevich M, Mimouni D, David M, et al, Breast-feeding and the onset of atopic dermatitis in childhood：a systematic review and meta-analysis of prospective studies, J Am Acad Dermatol, 45(4)：520-527, 2001
2. Laubereau B, Brockow I, Zirngibl A, et al, Effect of breast-feeding on the development of atopic dermatitis during the first 3 years of life-results from the GINI-birth cohort study, J Pediatr, 144(5)：602-607, 2004
3. Gdalevich M, Mimouni D, Mimouni M, Breast-feeding and the risk of bronchial asthma in childhood：a systematic review with meta-analysis of prospective studies, J Pediatr, 139(2)：261-266, 2001
4. Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM, et al, Factors influencing the relation of infant feeding to asthma and recurrent wheeze in childhood, Thorax, 56(3)：192-197, 2001
5. Sears MR, Greene JM, Willan AR, et al, Long-term relation between breastfeeding and development of atopy and asthma in children and young adults：a longitudinal study, Lancet, 360(9337)：901-907, 2002
6. Muraro A, Dreborg S, Halken S, et al, Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children, Part III：Critical review of published peer-reviewed observational and interventional studies and final recommendations, Pediatr Allergy Immunol, 15(4)：291-307, 2004
7. Kramer MS, Kakuma R. Optimal duration of exclusive breastfeeding, Cochrane Database Syst Rev, (1)：CD003517, 2002
8. Chandra R.K, Puri S, Hamed A, Influence of maternal diet during lactation and use of formula feeds on development of atopic eczema in high risk infants, BMJ, 299(6693)：228-230, 1989
9. Hattevig G, Sigurs N, Kjellman B, Effect of maternal dietary avoidance during lactation on allergy in children at 10 years of age, Acta Paediatr, 88(1)：7-12, 1999
10. American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition, Hypoallergenic infant formulas, Pediatrics, 106(2Pt1)：346-349, 2000

11. Lack G, Fox D, Northstone K, Golding J, Avon Longitudinal Study of Parents and Children Study Team, Factors associated with the development of peanut allergy in childhood, N Engl J Med, 348(11)：977-985, 2003
12. Kramer MS, Kakuma R, Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy and/or lactation for preventing or treating atopic disease in the child, Cochrane Database Syst Rev, (4)：CD000133, 2003
13. Friedman NJ, Zeiger RS, Prevention and natural history of food allergy, In：Leung DYM, Sampson HA, Geha RS, Szafler SJ, eds, Pediatr allergy, principles and practice, St. Louis：Mosby, 496, 2003
14. Zeiger RS, Food allergen avoidance in the prevention of food allergy in infants and children, Pediatrics, 111(6Pt3)：1662-1671, 2003
15. 海老澤元宏他『厚生労働省科学研究班による食物アレルギー診療の手引き』2005
16. Schoetzau A, Filipiak-Pittroff B, Franke K, et al, German Infant Nutritional Intervention Study Group, Effect of exclusive breast-feeding and early solid food avoidance on the incidence of atopic dermatitis in high-risk infants at 1 year of age, Pediatr Allergy Immunol, 13(4)：234-242, 2002
17. Vandenplas Y, Koletzko S, Isolauri E, et al, Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants, Arch Dis Child, 92(10)：902-908, 2007
18. Rautava S, Kaaliomaki M, Isolauri E, Probiotics during pregnancy and breast-feeding might confer immunomodulatory protection against atopic desease in the infant, J Allergy Clin Immunol, 109(1)：119-121, 2002

＊　＊　＊