

ミルクを使った食物アレルギー予防効果に関する ランダム化臨床試験 母乳栄養±アミノ酸乳 対 母乳栄養+少量ミルク

東京慈恵会医科大学 分子疫学研究部：浦島 充佳

要 旨

出生時、母乳のみの群（母乳が不足する場合には通常のコルクではなくアミノ酸乳：エレメンタル）と母乳を主体としつつもコルクを少量（生後1ヶ月未満では5 ml 以上、それ以降は1日40 ml 以上）加える群にランダムに振り分け、5-6ヶ月健診時 IgE RAST 測定によりアトピー感作の割合を比較した。現在216例の登録数であり、以下は5ヶ月時、96人の採血結果に基づく中間評価である。解析したところ、

- 1) 混合栄養群で IgE が高いケースが多い。
- 2) 混合栄養群でコルク蛋白に対する好酸球(%)が高いケースが多い。
- 3) 混合栄養群でコルク特異的 IgE が高いケースが多い。
- 4) 卵白特異的 IgE では今のところ両群間で差はない。
- 5) ①母乳群、②混合栄養群、③母乳群だが母乳不足により途中からコルクを加えた群の間での25OHD(ビタミンD)濃度を比較したところ、有意に①<②<③となった。出産後より母乳にコルクを加える混合栄養群で有意にアトピー感作ならびに、コルクに対する感作が多かった。

一方、母乳不足により生後数日以降に母乳にコルクを加えた群ではコルクに対する感作は増えていない。この結果より、出生直後の抗原曝露がその後のアレルギーを引き起こす可能性が示唆された。本研究は、2歳までエンドポイントの発生を観察するもので、2015年度末まで登録を継続し、その後2018年度末まで経過観察する予定である。

緒 言

最近 25 年、食物アレルギーの頻度は確実に増えている。特に、生命の危険さえあり得る 5 歳未満乳幼児のアナフィラキシーの発生頻度は 1990 年以降先進国で 5 倍になった(1-3)。2000 年、アメリカ小児科学会は親あるいはこれから生まれる児の兄姉がアレルギーをもつ場合、①母乳を少なくとも 1 年継続し、足りない場合にはアレルギーを起こしにくい加工ミルクで補充する、②母乳中の母親はピーナッツ、アーモンド、クルミなどのナッツ系食材除去食を摂取し、卵、牛乳、魚等の追加除去も考慮する、③離乳食は 6 ヶ月まで開始するべきではなく、さらに乳製品は 1 歳未満に、卵は 2 歳未満に、ピーナッツ、ナッツ、魚は 3 歳未満に摂取を開始するべきではない、とガイドラインを発表した(4)。しかしながら、2008 年、同学会は ①について 1 年以上ではなく 4 ヶ月以上完全母乳栄養継続に緩和し、加水分解ミルクはアトピー性皮膚炎発生予防に寄与、完全加水分解ミルクの方が部分加水分解ミルクよりもアトピー性疾患発生予防につながる点を再び強調した。②については、十分なエビデンスが無いため撤回。③については、離乳食は 4 から 6 ヶ月以前にはじめるべきではないが、それ以降の開始については十分なエビデンスがないため最初の声明を緩和するガイドラインを発表した(5)。その後、生後 3 ヶ月まで母乳栄養±アミノ酸乳にすると 7 歳までは喘息、食物アレルギーを減らす(6)、4 ヶ月以上の母乳栄養±アミノ酸乳栄養では 8 歳までの喘息を予防する(7)、長期に母乳栄養を維持すると 3 歳時点でのアレルギー性鼻炎が減る(8)、乳児期加水分解ミルクを与えるとアレルギーマーチや乳児湿疹、牛乳アレルギーを予防する(9,10)、といった同学会ガイドラインを支持するエビデンスが発表された。WHO も生後 6 ヶ月までは完全母乳栄養で離乳食や乳首を使うことから水さえも開始しないよう呼びかけている。

ところが、最近 2~3 年で、アメリカ小児科学会の声明や WHO の方針とは矛盾する研究結果が次々と発表されるようになった。例えば、ミルク（人工乳）を生後 15 日以降に与えると、14 日以前に与える場合と比較して乳児期アトピー型ミルク・アレルギーのリスクが 19 倍になる(11)、卵を離乳食として 4 - 6 ヶ月の間に開始した

場合と比較して、10 - 12 ヶ月で開始した場合、12 ヶ月以降で開始した場合、それぞれ卵アレルギーになるリスクが 1.6 倍、3.4 倍になる(12)、4 ヶ月未満から離乳食を開始するとピーナッツ感作が減る(13)、加水分解ミルクはアレルギー予防に効果が無い(14)、離乳食の種類が 6 品以上あるいはヨーグルトを離乳食として摂取するとアトピー性皮膚炎が減る(15)、ライ麦、カラス麦、大麦、魚、卵を離乳食として比較的早期に開始すると、遅く開始した場合に比べて、5 歳時点での喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー感作が少なかった(16,17)などである。

以上のエビデンスは、1960 年代、多くの乳児で 4 ヶ月までには離乳食が開始されていた(18,19)、しかし乳児期早期グルテン暴露がセリアック病を引き起こすという誤った仮説により、離乳食は 4 ヶ月以降が一般的となった(20)。さらに 1990 年代より離乳食は 6 ヶ月以降が科学的根拠もないままトレンドとなってしまったのである(21)。そのようにみると離乳食を遅らせたことと、食物アレルギーの頻度が増してきたタイミングとはよく一致してみえる。このような最近数十年の経緯を鑑みることは仮説を立てる上では有用であるが、離乳食の開始の遅れが食物アレルギーを増やすかどうかは全くのところ何とも言えない。

また、先行研究は全て観察研究である。例えばアトピー体質の親の方が離乳食を遅らせる傾向にあり、かつアトピー体質は遺伝する傾向にあるので、離乳食の開始時期はアトピー発症に関与しないにもかかわらず、あたかも離乳食早期開始がアトピー体質発症を予防するようにみえてしまうかもしれない。またエンドポイントの評価も親からのアンケート調査に基づいていることが多く結論を歪めてしまうバイアスとなりやすい。そこで、このような観察研究の弱点を克服するため、我々は食物アレルギーの診断基準に基づいてエンドポイントを評価するランダム化臨床試験を組むことにした。

目 的

出生時、母乳のみの群（母乳が足りないときはミルクではなく、アミノ酸乳を加える：母乳栄養±アミノ酸乳）と母乳を主体にしつつもミルクを少量（生後1ヶ月未満では5ml以上、それ以降1日40ml以上）加える群（母乳栄養+少量ミルク）にランダムに振り分け、6ヶ月健診時および2歳健診時のアトピー感作を比較する。

方 法

出生時、母乳のみの群（母乳が不足する場合には通常ミルクではなくアミノ酸乳：エレメンタル）と母乳を主体としつつもミルクを少量（生後1ヶ月未満では5ml以上、それ以降は1日40ml以上）加える群にランダムに振り分け、6ヶ月健診時および2歳時、IgE RAST測定によりアトピー感作の割合を比較する。さらに、①即時型食物アレルギー：2歳までに特定食品摂取後のアレルギー症状+採血にて特定食品に対するIgE RASTもしくはスクラッチテスト陽性、②アトピー性皮膚炎の悪化：SCORADによる評価、③食物アレルギー耐性獲得、④アトピー感作のみ（非食物アレルギー）、⑤喘息性気管支炎、⑥鼻炎 i. スギ RAST陽性花粉症, ii. 鼻炎+ダニ RAST陽性についても比較する。加えて血清ビタミンD濃度によりサブ・グループ解析を行う。

対 象

(1) 選択基準

① アトピー・ハイ・リスク：問診上、これから生まれる児の両親ないし兄弟の少なくとも1人がアレルギー体質（喘息、アトピー性皮膚炎、食物アレルギーあるいはアレルギー性鼻炎、花粉症の少なくとも1つをもつ）である、あるいはその既往がある。

② 研究趣旨を理解し、書面で同意している。

特に以下の点について確認する

a. 出生時ランダムに母乳栄養±アミノ酸乳群あるいは母乳栄養+少量ミルク群に振り分けられ、6ヶ月健診まで遵守してもらう点（ただしアミノ酸乳およびミルクは研究費より出处する）＝完全母乳栄養を考えている場合は対象とはしない。

b. 生後6ヶ月、2歳健診時、採血を強いる点（検査結果は伝える）
（ただし検査費用は研究費より出处する）

③ 2歳まで合計7回外来を受診することができる。生後1ヶ月、3ヶ月、6ヶ月、9～10ヶ月、1歳、1歳半、2歳

ただし、転勤に伴う引越などやむを得ない場合、アンケート回答でも可とする。

(2) 除外基準

① 36週未満の出生（＝36－37週は早産だが書面で同意が得られていれば対象とする）、あるいは体重2,000グラム未満の低出生体重児。

② 重篤な先天奇形を有するなど、担当医師が研究参加に適さないと判断した場合

③ 3人以上の多胎児

ただし、双胎は36週以降の出産であれば除外基準には当てはまらないが、2人を同じ介入群とするか、異なる介入群とするかの選択は母親と相談する（割り付けはランダムに行う）。

④ 異常分娩：胎児切迫仮死、新生児仮死（アプガー6点以下）

方 法

① デザイン：単施設ランダム化臨床試験

② 説明と同意

a. 産科で同意説明書をわたし、参加の可能性のある人にはbのいずれかの学級への参加を促す。

b. 総合母子健康医療センター（以下母子センターとする）にて浦島充佳が母親学級・両親学級・さくらんぼ学級（多胎妊娠）などへの参加者に対して研究の趣旨を口頭で説明し、個別の質問等を受ける。同意説明文書を希望者にわたし、家族内で相談していただき同意が得られるようであれば同梱の返信用封筒でサイン入りの同意書を分子疫学研究室に送り返してもらう。

③ ランダム化

1) ランダム化のタイミング

① 書面で同意が得られた段階でランダム化を行い、カルテに母乳栄養±アミノ酸乳群か母乳栄養+少量ミルク群かを記載した用紙を封筒に入れ、母子センター産科看護部に渡しておく。正常分娩により出生の場合にはカルテにある封筒を開封し、産科看護師が、母乳栄養±アミノ酸乳群か母乳栄養+少量ミルク群かを把握する。一方、異常分娩、36週未満の早産、新生児仮死（アプガースコア6点以下）、複雑奇形の合併等主治医が困難と考える場合は封筒を開封せず（ランダム化せずに）登録から除外する。

2) 介入方法

I. 母乳栄養±アミノ酸乳栄養群

生後より母乳栄養を主体としつつも、母乳が不足する場合には明治エレメンタルフォーミュラ（アミノ酸乳）を加える。母乳のみで児が満足する場合には明治エレメンタルフォーミュラを追加する必要はない。6ヶ月健診までの明治エレメンタルフォーミュラにかかる費用は研究費から出处し、参加者には無料で提供する。

* 母乳が十分量でない場合：1日100ml以上の哺乳量を3日間連続でアミノ酸乳で補充しなくてはならない状況に至った場合、介入を中止し、通常のコックミルクを加えてもらう。ただし、解析時は母乳栄養±アミノ酸乳栄養群として解析する。

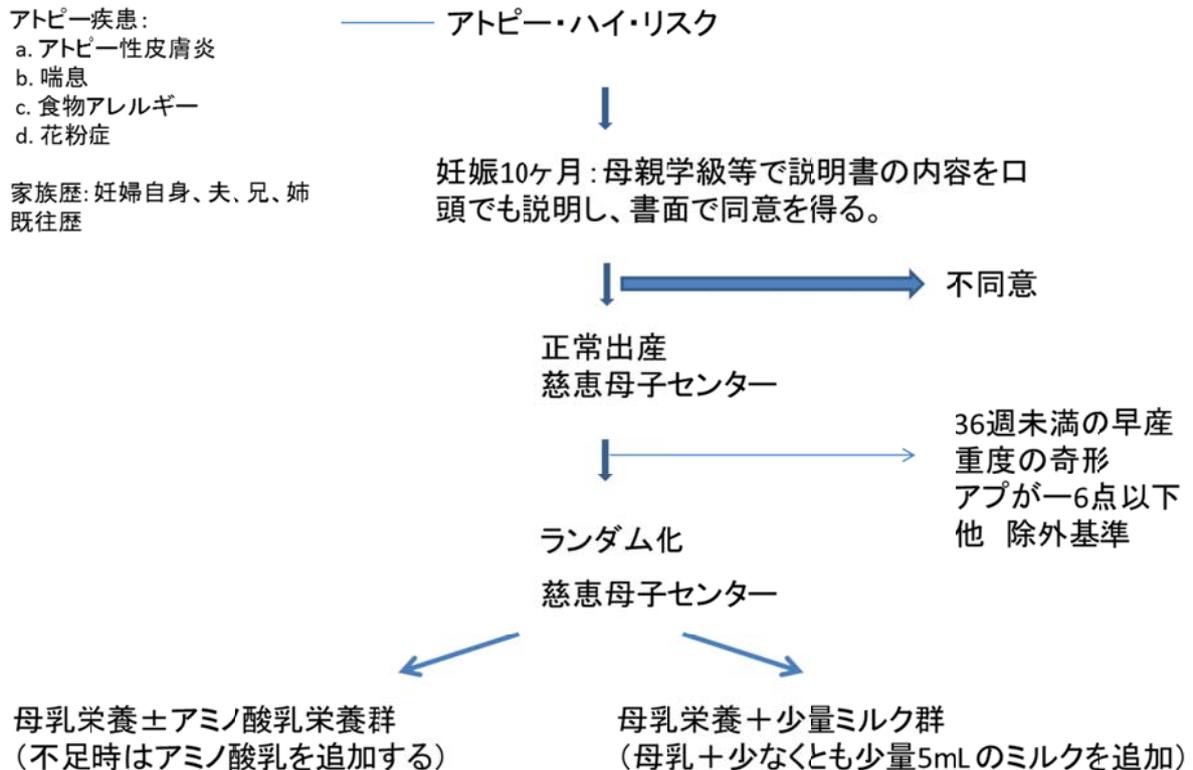
II. 母乳栄養+少量ミルク群

母乳栄養を主体としつつも、生後より毎日生後1ヶ月未満では5ml以上、それ以降1日40ml以上の人工乳を追加する（不足する場合には、多くを与えても構わない＝完全ミルクでも構わない）。6ヶ月健診までの1日40mlのミルクにかかる費用は研究費から出処する。

* 自宅でミルクを加えなかった場合、解析時は母乳栄養+少量ミルク群として解析する。

両群において

- 母親の食生活には制限を加えない。
- 離乳食は6ヶ月健診まで開始しない。



④ 産科退院時

- a. 振り分けられた群のミルクを渡す。
- b. 1ヶ月健診の予約をとる。
- c. 主任研究者（浦島）の e-mail address を教え、個別の質問等に迅速に対応する。

⑤ 外来受診

ワクチン接種と乳児健診を組み合わせながら1ヶ月、3ヶ月、5～6ヶ月診察する（母子センター土曜外来）。

1ヶ月

a. 通常の1ヶ月健診＋ビデオを見せながらのスキンケアの指導

→ 湿疹がみられれば、1日2回のスキンケアを指示し、かつ3ヶ月健診に合わせてアレルギー外来を予約する。

b. 母乳栄養±アミノ酸乳群、母乳栄養＋少量ミルク群の介入が守られているか否かを確認する。介入用のミルクが足りなければわたす。（量が多い場合など希望者には郵送する）。

c. ミルク摂取後の嘔吐、蕁麻疹、湿疹など、ミルク・アレルギーの疑い例には積極的にIgE RIST RASTの検査を行い、陽性であれば（＝プライマリ・エンドポイント発生）、直ちにミルクによる介入を中止し、食物アレルギーの診断名のもと、小児アレルギー外来での保険診療に切り替える。IgEが陰性であっても、症状からミルク・アレルギーの疑いが強い場合にも同じ措置を講ずる。

d. 予防接種のスケジュールをたて、2歳時までの健診予定表を渡す。

3ヶ月

a. ワクチン接種（＋3ヶ月健診）を行う。

b. 母乳栄養±アミノ酸乳群、母乳栄養＋少量ミルク群の介入が守られているかを確認

認する。介入用のミルクが足りなければわたす。

c. ミルク摂取後の嘔吐、蕁麻疹、湿疹など、ミルク・アレルギーの疑い例には積極的に IgE RIST RAST の検査を行い、陽性であれば（＝プライマリ・エンドポイント発生）、直ちにミルクによる介入を中止し、食物アレルギーの診断名のもと、小児アレルギー外来での保険診療に切り替える。IgE が陰性であっても、症状からミルク・アレルギーの疑いが強い場合にも同じ措置を講ずる。

6ヶ月

a. ワクチン接種（+6ヶ月健診）を行う。

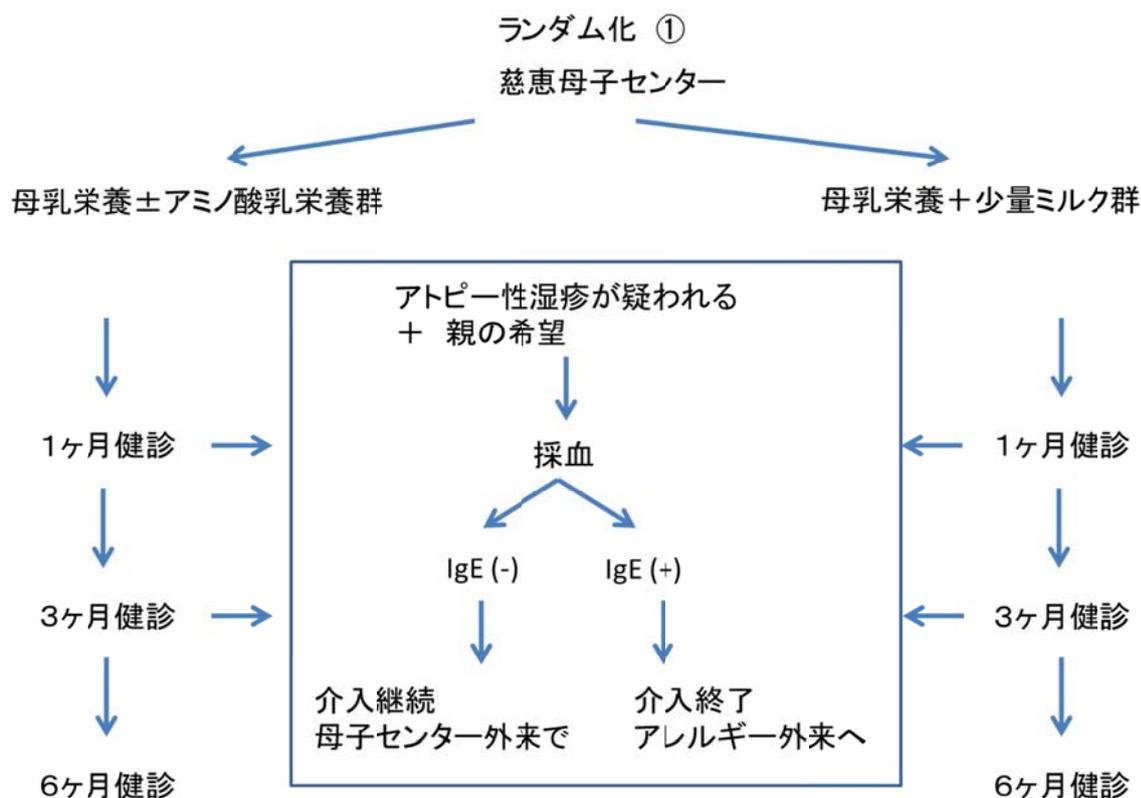
b. 母乳栄養±アミノ酸乳群、母乳栄養中心群の介入が守られているかを確認する。全ての介入はこの時点で終了とする。

c. 湿疹があればカルテに記載する。

d. プライマリエンドポイント判定のため、全例で採血を行う（研究費から出処）。採血項目は以下。

IgE RIST, IgE RAST: 卵白、ミルク、 ω 5-グレアジニン、ヤケヒョウヒダニ、25OHD
好酸球

採血困難の場合は皮膚プリックテストで代用する。→ 陽性にでたものはエンドポイント発生ありとして、アレルギー外来を予約し、介入からはずす。



e. 離乳食の指導をするが、卵等を含める、含めないなどの介入は行わず、観察研究に切り替える。

9～10ヶ月健診

- a. ワクチン接種（+9～10ヶ月健診）を行う。
- b. 湿疹があればカルテに記載する。湿疹がひどく、親の希望もあれば採血により、IgE等の上昇がないか確認する。採血（5～6ヶ月時採血と同じ内容）IgE高値でアトピー感作が成立していれば、エンドポイント発生ありとして介入を終了し、小児科アレルギー外来で専門医の予約をとる。一方、IgEが高値でなければ、介入は継続する。
- c. 即時型アレルギー：離乳食開始により即時型アレルギー反応（卵だけでなく、ミルク、小麦など卵以外の食品も含む）を起こした場合には、エンドポイント発生ありとして、観察を終了し、小児科アレルギー外来を受診させる。採血によりIgE RASTによる原因食材の確認を行う。

1歳健診

- a. ワクチン接種を行う。
- b. 湿疹があればカルテに記載する。湿疹がひどく、親の希望もあれば採血により、IgE等の上昇がないか確認する。採血（6ヶ月時採血と同じ内容）IgE高値でアトピー感作が成立していれば、エンドポイント発生ありとして介入を終了し、小児科アレルギー外来で専門医の予約をとる。一方、IgEが高値でなければ、介入は継続する。
- c. 即時型アレルギー：
離乳食開始により即時型アレルギー反応を起こした場合には、エンドポイント発生ありとして、観察を終了し、小児科アレルギー外来を受診させる。採血により IgE RAST による原因食材の確認を行う。

1歳半健診

- a. ワクチン接種などを行う。
- b. 食事内容を確認する。
- c. 湿疹があればカルテに記載する。湿疹がひどく、親の希望もあれば採血により、IgE等の上昇がないか確認する。採血（6ヶ月時採血と同じ内容）IgE高値でアトピー感作が成立していれば、エンドポイント発生ありとして介入を終了し、小児科アレルギー外来で専門医の予約をとる。
- e. 即時型アレルギー：
食物摂取により即時型アレルギー反応を起こした場合には、エンドポイント発生ありとして、観察を終了し、小児科アレルギー外来を受診させる。採血により IgE RAST による原因食材の確認を行う。

2歳健診（最終）

- a. ワクチン接種などを行う。
- b. 食事内容を確認する。
- c. 湿疹があればカルテに記載する。
- d. プライマリエンドポイント判定のため、全例で採血を行う（研究費から出処）。採血項目は以下。

IgE RIST, IgE RAST: 卵白、ミルク、 ω 5-グレアジニン、ヤケヒョウヒダニ、イヌ、ネコ、スギ、25OHD、好酸球

採血困難の場合は皮膚プリックテストで代用する。→ 陽性にでたものはエンドポイント発生ありとして、アレルギー外来を予約する。

e. 即時型アレルギー：

食物摂取により即時型アレルギー反応を起こした場合には、エンドポイント発生ありとして、介入は終了し、小児科アレルギー外来を受診させる。

⑥ プライマリ・エンドポイント評価

IgE RIST, RAST 高値＝アトピー感作

*1. 2歳までに一度でも陽性にできればエンドポイントあり

*2. 引越しなどで来院できなくなった場合、手紙のやりとりで確認する。医療機関で検査したデータを報告してもらう。

*3. IgE RIST: 10(IU/mL)以上、あるいは IgE RAST: >0.34 が1項目以上

採血ができなかった場合で、皮膚テストが陽性的の場合にもエンドポイント発生ありとする。

⑦ セカンダリ・エンドポイント評価

プライマリ・エンドポイントを以下に分け、セカンダリ・アウトカムとして両群間で比較する。

I. 即時型食物アレルギー（累積発症 cumulative incidence）

2歳までに特定食品摂取後のアレルギー症状（†のうちから少なくとも1つ）＋採血にて特定食品に対するIgE RASTもしくはスクラッチテスト陽性（近医における検査でも採用する）。一度でも診断されれば、仮に寛解してもアウトカム発生として扱う。

†し以下から2つ以上の臓器症状あればアナフィラキシーとする。

皮膚症状：かゆみ、発赤、蕁麻疹

粘膜症状：口腔、咽喉頭違和感、喉頭浮腫、鼻・結膜症状

消化器症状：嘔吐、腹部膨満、腹痛、下痢

呼吸器症状：喉頭浮腫、嘎声、咳嗽、喘鳴、呼吸困難

循環器症状：ショック（顔色不良、四肢冷感、微弱な脈拍）

意識障害：刺激しないとすぐに眠ってしまう～痛み刺激でも反応しない。

*検査は全て研究費で行う。尚、アトピー性皮膚炎、食物アレルギー、喘息性気管支炎の診断をしてからは保険診療に切り替える。

II アトピー性皮膚炎の悪化

乳児期に定期（定期外）受診時に児の湿疹（UK working party 基準[§]）を認め、採血にて抗原感作陽性。

§ UK working party に準じた診断

【必須】過去四週間に、一週間あたり二日以上の掻破行動があること

さらに以下の条件のうち、三つ以上を満たすもの

a. 皮膚の屈曲部（肘窩・膝窩・足関節の前部・頸部周囲）、前腕、下腿の湿疹の病歴。症状軽減のために局所抗炎症治療が必要とされない限り、湿疹の徴候・症状は持

続的に、又は断続的に少なくとも一ヶ月間存在すること。ただし、症状を加療する場合は、症状はより短期間の場合を許容する。

b. 患児の喘息又は花粉症の病歴、又は、一親等血縁者におけるアトピー性疾患の病歴があること

c. 出生後からドライスキンの病歴があること

d. 腋窩の湿疹がなく、前腕または下腿の屈曲部の皮膚炎があること

【除外】明らかな角化異常、水疱症など、皮膚科専門医がアトピー性皮膚炎以外の明らかな皮膚病変を発症していると判断した者

Ⅲ. 食物アレルギー耐性獲得

乳児食物アレルギーで1～2歳までに原因食品（牛乳で100ml、ゆで卵で1個、うどんで5本）を食べられるようになった児。食物負荷試験陰性化を含む。

Ⅳ. アトピー感作のみ（非食物アレルギー）

IgE 陽性のみ。だが、陽性を示す感作食品摂取を食べても全く症状が出現しない。

Ⅴ. 喘息性気管支炎 Wheezy bronchitis

アトピー型喘息性気管支炎：問診による喘鳴症状の確認＋ダニ IgE RAST 陽性

Ⅵ. 鼻炎

a. 花粉症（スギ RAST 陽性）：症状の有無は問わない

b. 鼻炎＋ダニ RAST 陽性

目標症例数及び予定期間

① 研究期間

2013年7月1日 ～ 2015年6月30日（2年ごとに延長する）

症例の集まるスピードによる。4～5年かかることを予想している。

② 症例数：200～600 例

給食における食品除去の割合（2009年、京都市内）は、2歳時点で5%であった。本研究では問診上リスク児を対象とする、食品除去ではなくアレルギー感作を対象とするため、その頻度はもう少し高いことが想定される。母乳栄養±アミノ酸乳栄養群で2歳までのアレルギー感作発症率を10%と想定する。母乳栄養+少量ミルク栄養群では、その発症頻度が4分の1に低下すると仮定し、パワー90%、タイプIエラーを5%とすると、片側243人が必要となる。2歳までのフォローアップ率が90%と想定すると、片側270人、合計540人が必要となる。

```
. sampsi .1 .025, p(.9)
```

Estimated sample size for two-sample comparison of proportions

Test Ho: $p_1 = p_2$, where p_1 is the proportion in population 1
and p_2 is the proportion in population 2

Assumptions:

alpha = 0.0500 (two-sided)

power = 0.9000

p1 = 0.1000

p2 = 0.0250

n2/n1 = 1.00

Estimated required sample sizes:

n1 = 243

n2 = 243

Table 1A. Sample size calculation, assuming risk in late arm is 0.4.

Group	N Recruit	N Follow (90%)	N Expected event	Expected RR	Expected 95%CI	power
混合	270	243	24	0.25	0.11 - 0.61	90%
完全	270	243	6	1		

Table 2B. Sensitivity analysis for power calculations

	RR		
	0.4	0.33	0.25
Follow-up ratio			
100%	73%	84%	93%
90%	68%	80%	90%
80%	62%	74%	86%

RR が 0.4 以上の場合、必要対象人数を計算し直し、対象人数を増大する必要があるであろう。RR が 0.25 の場合でパワーが 80% の場合、片側 189 人、フォローアップ率が 90% で、210 人、合計 420 人が必要。類似の先行研究が世界を見渡しても全くないため、介入の効果については予測がつきにくい。sample size は少なくとも 400 人は必要と考えるが、中間解析に基づき、早期終了ないしは延長を流動的に考える。

中間解析

100 人が 2 歳に達した時点で、食物アレルギーの発症率、介入効果（リスク比：有意差がある必要はない）、フォローアップ率、離乳食順守率等を勘案し、再度サンプルサイズを計算し直す。200 人および 300 人が 2 歳に達した時点でも同様に計算し直して、途中終了するか新規対象募集を打ち切るか否かを検討する。よって本研究では 3 回の中間解析と最終解析の計 4 回、解析を行うことになる。O'Brien-Fleming 法に基づき、100 人時、200 人時、300 人時、最終時の中途打切 p 値はそれぞれ 9×10^{-5} , 0.005, 0.02 and 0.05 とする。その判断はデータ・マネジメント委員会（中島、眞船）で決定する。

統計解析

主解析

1. 母乳栄養±アミノ酸乳栄養群対母乳栄養+少量ミルク栄養群で、各エンドポイントに対してリスク比とその 95%信頼区間を示す。

サブグループ解析 II

25OHD レベルを 2 等分ないし 3 等分し、subgroup に分け、主解析を行う。

エンドポイント発症と非発症例の間で 25OHD レベルを比較する。

5~6 ヶ月時と 2 歳時採血、両者で行う。

実施場所

- ① 診察：慈恵医大病院 母子センター外来 小児科アレルギー外来
ランダム化、モニター、解析：慈恵医大 分子疫学研究室
- ② 他施設との共同研究：富士市立中央病院 小児科（未定）

安全性の確保について

① 予想される有害事象

食物アレルギー：特定食事摂取後のアレルギー症状（発疹、蕁麻疹、呼吸困難、アナフィラキシーショック）：これは有害事象というよりはエンドポイントでもある。

② 有害事象が発生した場合の対処方法

a. 産科退院時に食物アレルギーの症状について説明し、詳記したものを渡す。

b. 1 ヶ月未満ではミルクアレルギーによるアナフィラキシーショックの報告はない。そこで、1 ヶ月健診時、抗ヒスタミン薬であるクラリチン(1mg 2 包) のリスク（保険外使用である：通常 3 歳以上に適応）とベネフィット（理論上有効であるが、血圧低下を来すようなアナフィラキシー反応には吸収まで時間がかかるため無効である可能性が高いこと）を十分説明した上で、親にクラリチンを処方するか否かを選択させる。①クラリチンは 3 歳未満は適応外であること、②クラリチンは蕁麻疹や湿疹などのアレルギー症状を和らげる効果が期待できるが吸収されるまでに時間がかかり特にショック状態では十分な効果を挙げるできない可能性があること等を外来で主治医より説明し、それでもクラリチン処方を希望される場合には、使うタイミングについて詳細に説明した上で処方する。

c. 症状発生時近医受診か慈恵医大受診 症状に応じた対応

③ 中間解析においてどちらかの群で有意に食物アレルギーが多ければ、研究は早期中止とする。

④ データモニター委員会（外部委託は行わない）

中島章雄、眞船華

- ランダム化、データモニターを行う。
- どちらかの群に有害事象の偏りが強ければ、効果安全性委員会に報告する。

⑤ 効果安全性評価委員会

海老澤元宏、小倉聖剛、佐藤さくら

国立病院機構相模原病院臨床研究センター

アレルギー性疾患研究部

- 中間解析を行い研究の中止ないしは継続を決定する。
- データモニターから「有害事象の偏り」の指摘を受けた場合にも研究の中止ないしは継続を決定する。

⑥ 補償

基本的な考え方

「損害賠償は行わず、保険診療内で適切に対処する」ことを基本方針とする。しかしながら、母乳にミルクを加える生後 5～6 ヶ月までの介入期間中自宅でアナフィラキシー反応を起こし、あまりにも急速に状態が悪化したため医療機関にかかることができない（保険診療内で適切に対処できない）場合もゼロではない。このようなケースは「離乳食開始前、生後 5～6 ヶ月まででミルクによるアナフィラキシー反応」としては極めて稀だが*、万が一に備え、担当医師は臨床研究保険に加入する。

臨床研究保険への加入

本臨床試験については、被験者に生じた、本臨床試験と因果関係を否定できない健康被害の補償に備えて、研究責任医師等本試験に携わるすべての者を被保険者として臨床研究保険に加入する。この保険は、臨床試験に起因して試験期間中に被験者に健康被害（死亡または政府労災基準の後遺障害 1 級から 14 級に該当する身体障害）が生じた場合に、研究責任医師等が負担する補償責任、または本臨床試験に起因して被験者に身体障害が生じた場合に法律上の賠償責任を負担することによって被る損害に対し保険金を支払うものである。また、研究責任医師および研究分担医師は、医療行為に起因する賠償責任に備えて医師賠償責任保険に加入する。

* 乳幼児のアナフィラキシー反応のほとんどは、離乳食開始後に発生する。本研究の介入期間は、離乳食開始とともに終了する。

研究に参加する利益と不利益について

① 被験者にとっての直接的な利益

- a. アミノ酸ミルク、あるいは通常のミルクは5～6ヶ月健診時まで無料で提供される。
- b. 日常診療では即時や著しい乳児湿疹などの明らかな症状がなければアレルギー検査は行わないが、症状がなくともアレルギー検査を研究費で生後5～6ヶ月で施行する。離乳食開始前に実施することにより、離乳食開始後のアナフィラキシー反応などを避けることができる。
- c. 乳児期発症の食物アレルギーの関与するアトピー性皮膚炎を早期診断、早期治療（スキンケア、除去食など）して寛解ないし、治癒にもっていくことができる。
- d. 乳幼児健診、ワクチン接種を受診の際、受けることができる。

② 被験者にとっての直接的な不利益

- a. 6ヶ月と2歳時の2回、採血がある。
- b. どちらかの介入群に振り分けられ、できる限り遵守が求められる。
- c. 予防接種、健診と組み合わせてであるが、2歳までに、7回受診しなくてはならない。

費用について

- ① アミノ酸ミルク（介入に必要な量を適宜）、あるいは通常のミルク1日40ml分（介入に必要な最低量）は6ヶ月健診時まで無料で提供される。
- ② 生後6ヶ月、2歳誕生日の採血時の検査費用は研究費から出処される。
- ③ 食物アレルギー、喘息性気管支炎、アトピー性皮膚炎を発症した場合には保険診療となる（年齢を考慮すると被験者負担は発生しない）。

検体やデータの取扱いについて

①研究期間中の取扱い

連結可能匿名化処理をしてデータおよび検体は分子疫学研究室鍵のついた部屋の冷凍庫に保管する。

②研究終了後の取扱い

IgE など必要項目を検査した上で血清残があれば保存。但し同意文書に研究終了後破棄の希望があればそのようにする。保管方法は、研究 ID でラベルしたものを -80°C 冷凍庫内で保管する。研究 ID と個人情報とは、台帳管理とし、電子媒体での管理を避ける。

③試料やデータを学外に持ち出す予定は現在ない。(学外に持ち出す予定が発生した場合には改めて倫理委員会にはかる)

緊急時の連絡先(電話番号・担当者氏名)

東京慈恵会医科大学：代表 03-3433-1111

平日土曜 9時～17時

分子疫学研究室：内線 2405 浦島充佳 urashima@jikei.ac.jp

小児科学講座：内線 3321 田知本寛 htachimoto@jikei.ac.jp

夜間 17時～翌朝 9時

日曜 祝日

小児科当直医 内線 3321, 3322

研究組織について

①分子疫学研究室が中央モニターとして機能する。

研究費について

- ① 分子疫学研究室費

利益相反について

本研究は、企業や団体との利害関係はないため、利害の衝突によって研究の透明性や信頼性が損なわれるような状況は生じない。なお、研究者は本研究の実施にあたり本学の利益相反管理規程を遵守し、利益相反管理委員会に手続きを行っている。

ミルクは市販のものを研究費から購入し、企業から提供は受けない。また、ミルク・メーカーから研究費を過去受け取っていないし、研究期間中も受け取らない。

公的データベースへの登録

- ① UMIN に登録する予定。

人権・プライバシー保護に関する配慮

- ① 本研究に係る研究対象者の個人情報、「学校法人慈恵大学 個人情報保護に関する規程」、「個人情報の取得・利用ならびに第三者提供に関する細則」および「臨床研究に関する倫理指針」を遵守して取り扱う。
- ② 本研究に係る研究対象者の個人情報は第三者へ提供しない。
- ③ 研究対象者の個人情報の開示等の請求、苦情および問い合わせ先は、研究責任者の他次の通りである。

附属病院個人情報保護相談窓口

附属病院本院：03-5400-1272

午前9時～午後5時／休診日を除く

- ④ この研究の成果を論文や学会報告などで公表する予定がある。その際には被験者の氏名やイニシャルなど個人を特定できる情報がわからないように配慮する。

結 果

現在 216 例の登録数であり、以下は 5 ヶ月時、96 人の採血結果に基づく中間評価である。

1. 混合栄養群で IgE が高いケースが多い。

① 母乳栄養群と混合栄養群間で IgE 値を連続変数として Mann-Whitney 検定で比較したとき、有意に混合栄養群で IgE が高かった (図 1)。

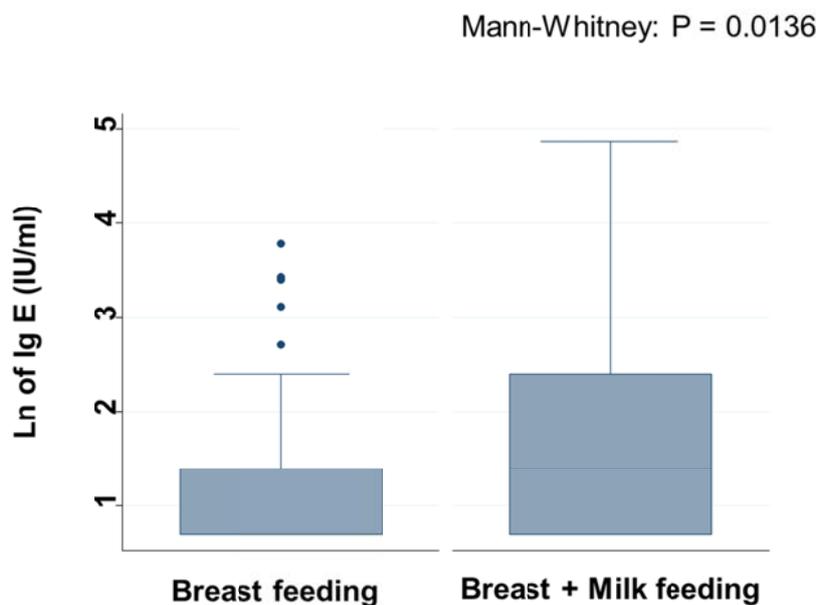


図 1. 母乳栄養と混合栄養の IgE 比較 : IgE 値は自然対数で変換してある。

② IgE 3IU/mL 以上を結果発生ありとしたとき、母乳栄養群に比べ、混合栄養群でリスク比 1.84, 95%信頼区間 1.11 ~ 3.04, P = 0.0117 で有意に IgE 高値となるリスクが高まった。

. cs ige_3 hohoemi

	hohoemi		Total
	Exposed	Unexposed	
Cases	28	14	42
Noncases	22	32	54
Total	50	46	96
Risk	.56	.3043478	.4375
	Point estimate		[95% Conf. Interval]
Risk difference	.2556522		.064311 .4469934
Risk ratio	1.84		1.114629 3.037424
Attr. frac. ex.	.4565217		.1028403 .6707736
Attr. frac. pop	.3043478		

chi2(1) = 6.36 Pr>chi2 = 0.0117

図2. 混合栄養と母乳栄養間での IgE 高値の比較

2. 混合栄養群でミルク蛋白に対する好酸球 (%) が高いケースが多い。

① 母乳栄養群と混合栄養群間で好酸球 (%) を連続変数として Mann-Whitney 検定で比較したとき、有意に混合栄養群で好酸球 (%) が高かった (図3)。

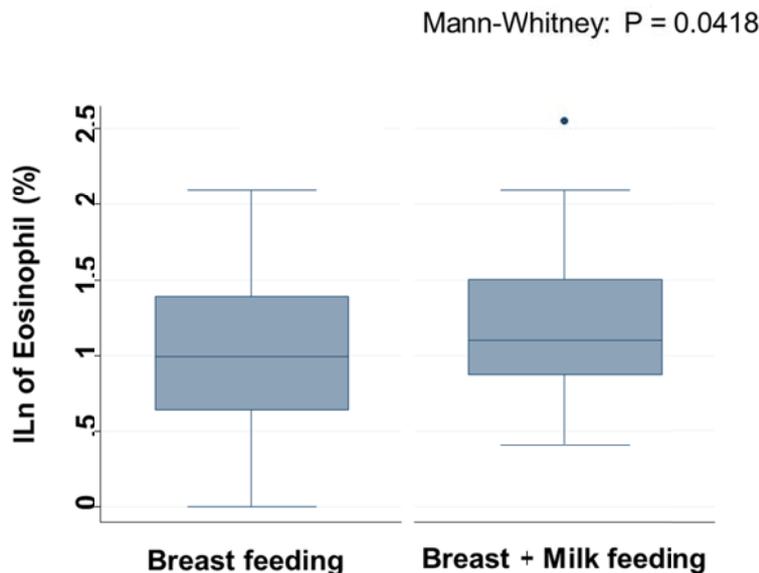


図3. 母乳栄養と混合栄養の好酸球 (%) 比較：好酸球 (%) 値は自然対数で変換してある。

3. 混合栄養群でミルク特異的 IgE が高いケースが多い。

① 母乳栄養群と混合栄養群間でミルク特異的 IgE 値を連続変数として Mann-Whitney 検定で比較したとき、有意に混合栄養群でミルク特異的 IgE が高かった (図4)。

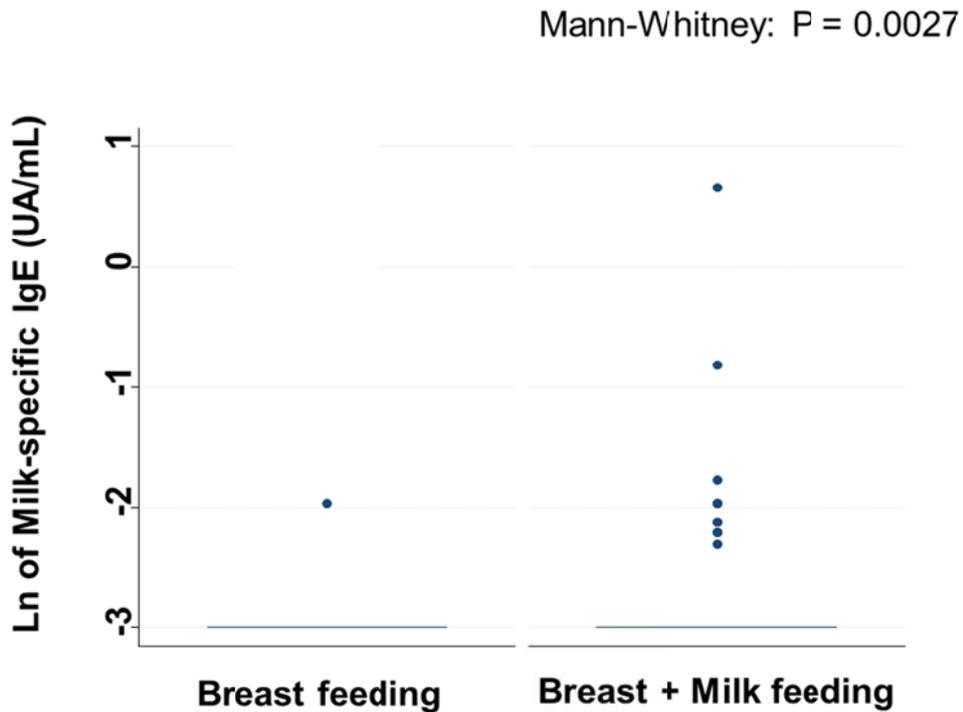


図4. 母乳栄養と混合栄養のミルク特異的 IgE 比較：ミルク特異的 IgE 値は自然対数で変換してある。

② ミルク特異的 IgE 0.10UA/mL 以上を結果発生ありとしたとき、母乳栄養群に比べ、混合栄養群でリスク比 10.6, 95%信頼区間 1.44 ~ 78.5, P = 0.0023 で有意にミルク特異的 IgE 高値となるリスクが高まった。

. cs milk_010 hohoemi

	hohoemi			
	Exposed	Unexposed	Total	
Cases	12	1	13	
Noncases	40	45	85	
Total	52	46	98	
Risk	.2307692	.0217391	.1326531	
	Point estimate		[95% Ccnf. Interval]	
Risk difference	.2090301		.0870066	.3310536
Risk ratio	10.61538		1.43513	78.51998
Attr. frac. ex.	.9057971		.3031991	.9872644
Attr. frac. pop	.8361204			

chi2(1) = 9.27 Pr>chi2 = 0.0023

図5. 混合栄養と母乳栄養間での IgE 高値の比較

4. 卵白特異的 IgE では両群間で有意差がなかった。

5. 各群の 25OHD(ビタミンD)濃度

①母乳群、②混合栄養群、③母乳群だが母乳不足により途中からミルクを加えた群の間での 25OHD(ビタミンD)濃度を比較したところ、有意に①<②<③となった。

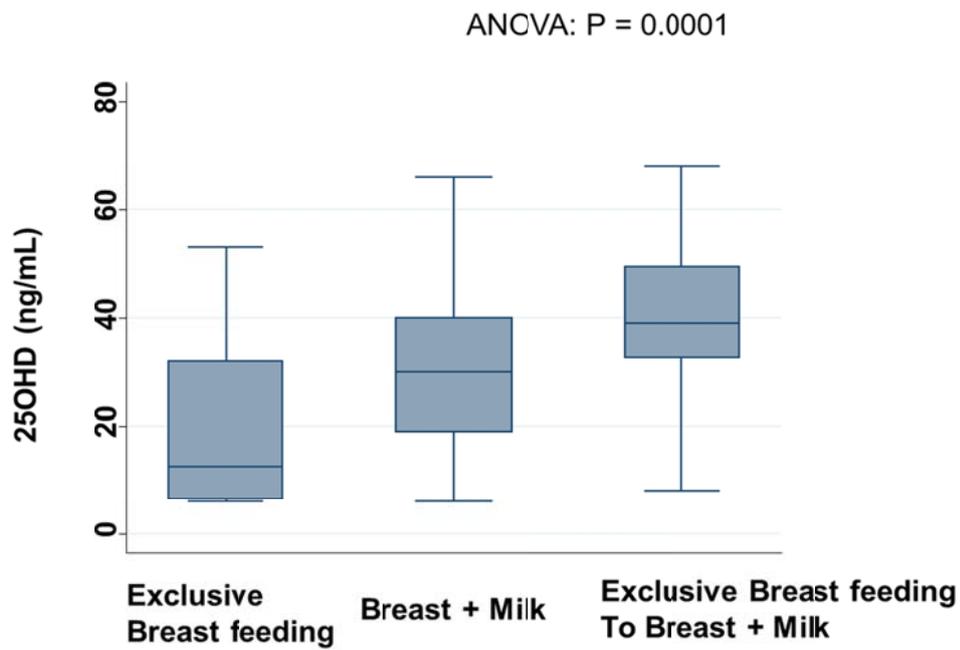


図6. ①母乳群、②混合栄養群、③母乳群だが母乳不足により途中からミルクを加えた群の間での 25OHD(ビタミンD)濃度比較

考 察

出産後より母乳にミルクを加える混合栄養群で有意にアトピー感作ならびに、ミルクに対する感作が多かった。一方、母乳不足により生後数日以降に母乳にミルクを加えた群ではミルクに対する感作は増えていない。この結果より、出生直後の抗原曝露がその後のアレルギーを引き起こす可能性が示唆された。

本研究は、2015 年末まで登録を継続し、その後 2017 年末まで経過観察する予定である。

参考文献

1. Gupta R, Sheikh A, Strachan DP, Anderson HR. Time trends in allergic disorders in the UK. *Thorax*. 2007 Jan;62(1):91-6.
2. Lin RY, Anderson AS, Shah SN, Nurruzzaman F. Increasing anaphylaxis hospitalizations in the first 2 decades of life: New York State, 1990 -2006. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008 Oct;101(4):387-93.
3. Poulos LM, Waters AM, Correll PK, Loblay RH, Marks GB. Trends in hospitalizations for anaphylaxis, angioedema, and urticaria in Australia, 1993-1994 to 2004-2005. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Oct;120(4):878-84.
4. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Hypoallergenic infant formulas. *Pediatrics*. 2000 Aug;106(2 Pt 1):346-9.
5. Greer FR, Sicherer SH, Burks AW; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition; American Academy of Pediatrics Section on Allergy and Immunology. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics*. 2008 Jan;121(1):183-91.
6. Matheson MC, Erbas B, Balasuriya A, Jenkins MA, Wharton CL, Tang ML, Abramson MJ, Walters EH, Hopper JL, Dharmage SC. Breast-feeding and atopic disease: a cohort study from childhood to middle age. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Nov;120(5):1051-7.
7. Kull I, Melen E, Alm J, Hallberg J, Svartengren M, van Hage M, Pershagen G, Wickman M, Bergström A. Breast-feeding in relation to asthma, lung function, and sensitization in young schoolchildren. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 May;125(5):1013-9.

8. Codispoti CD, Levin L, LeMasters GK, Ryan P, Reponen T, Villareal M, Burkle J, Stanforth S, Lockey JE, Khurana Hershey GK, Bernstein DI. Breast-feeding, aeroallergen sensitization, and environmental exposures during infancy are determinants of childhood allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 May;125(5):1054-1060.e1.
9. von Berg A, Filipiak-Pittroff B, Krämer U, Link E, Bollrath C, Brockow I, Koletzko S, Grübl A, Heinrich J, Wichmann HE, Bauer CP, Reinhardt D, Berdel D; GINIplus study group. Preventive effect of hydrolyzed infant formulas persists until age 6 years: long-term results from the German Infant Nutritional Intervention Study (GINI). *J Allergy Clin Immunol.* 2008 Jun;121(6):1442-7.
10. Sánchez-Valverde F, Gil F, Martínez D, Fernández B, Aznal E, Oscoz M, Olivera JE. The impact of caesarean delivery and type of feeding on cow's milk allergy in infants and subsequent development of allergic march in childhood. *Allergy.* 2009 Jun;64(6):884-9.
11. Katz Y, Rajuan N, Goldberg MR, Eisenberg E, Heyman E, Cohen A, Leshno M. Early exposure to cow's milk protein is protective against IgE-mediated cow's milk protein allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Jul;126(1):77-82.e1.
12. Koplin JJ, Osborne NJ, Wake M, Martin PE, Gurrin LC, Robinson MN, Tey D, Slaa M, Thiele L, Miles L, Anderson D, Tan T, Dang TD, Hill DJ, Lowe AJ, Matheson MC, Ponsonby AL, Tang ML, Dharmage SC, Allen KJ. Can early introduction of egg prevent egg allergy in infants? A population-based study. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Oct;126(4):807-13.
13. Joseph CL, Ownby DR, Havstad SL, Woodcroft KJ, Wegienka G, MacKechnie H, Zoratti E, Peterson EL, Johnson CC. Early complementary feeding and risk of food sensitization in a birth cohort. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 May;127(5):1203-10.e5.

14. Lowe AJ, Hosking CS, Bennett CM, Allen KJ, Axelrad C, Carlin JB, Abramson MJ, Dharmage SC, Hill DJ. Effect of a partially hydrolyzed whey infant formula at weaning on risk of allergic disease in high-risk children: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Aug;128(2):360-365.e4.
15. Roduit C, Frei R, Loss G, Büchele G, Weber J, Depner M, Loeliger S, Dalphin ML, Roponen M, Hyvärinen A, Riedler J, Dalphin JC, Pekkanen J, von Mutius E, Braun-Fahrländer C, Lauener R; Protection Against Allergy–Study in Rural Environments study group. Development of atopic dermatitis according to age of onset and association with early-life exposures. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Jul;130(1):130-6.e5.
16. Nwaru BI, Takkinen HM, Niemelä O, Kaila M, Erkkola M, Ahonen S, Haapala AM, Kenward MG, Pekkanen J, Lahesmaa R, Kere J, Simell O, Veijola R, Ilonen J, Hyöty H, Knip M, Virtanen SM. Timing of infant feeding in relation to childhood asthma and allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Jan;131(1):78-86.
17. Nwaru BI, Erkkola M, Ahonen S, Kaila M, Haapala AM, Kronberg-Kippilä C, Salmelin R, Veijola R, Ilonen J, Simell O, Knip M, Virtanen SM. Age at the introduction of solid foods during the first year and allergic sensitization at age 5 years. *Pediatrics*. 2010 Jan;125(1):50-9.
18. Harris LE, Chan JC. Infant feeding practices. *Am J Dis Child*. 1969 Apr;117(4):483-92.
19. JONES KM, PRINGLE EM, TAYLOR KB, YOUNG WF. INFANT FEEDING IN COELIAC DISEASE. *Gut*. 1964 Jun;5:248-9.
20. Challacombe DN. The incidence of coeliac disease and early weaning. *Arch Dis Child*. 1983 May;58(5):326.
21. Grimshaw KE, Allen K, Edwards CA, Beyer K, Boulay A, van der Aa LB, Sprickelman A, Belohlavkova S, Clausen M, Dubakiene R, Duggan E, Reche M,

Marino LV, Nørhede P, Ogorodova L, Schoemaker A, Stanczyk-Przyluska A, Szepfalusi Z, Vassilopoulou E, Veehof SH, Vlieg-Boerstra BJ, Wjst M, Dubois AE. Infant feeding and allergy prevention: a review of current knowledge and recommendations. A EuroPrevall state of the art paper. *Allergy*. 2009 Oct;64(10):1407-16.