

# 人工乳早期摂取が皮膚バリア障害と 食物アレルギー発症に与える影響

所属： 国立病院機構 名古屋医療センター

報告者： 小児科医長・シーズ探索企画室長 二村 昌樹

2021年5月

## 要旨

食物抗原の摂取開始遅延と湿疹部位からの経皮感作は食物アレルギーの危険因子である。乳児湿疹は高頻度に発症するため、離乳食開始時に湿疹が存在する可能性は高い。今回、出生コホート調査にて、湿疹の存在下で牛乳を含む調製粉乳を摂取開始することが、生後 12 か月時点の牛乳への感作および牛乳アレルギー発症への影響を調べた。また症例集積研究にて、出生直後からの皮膚バリア機能を評価し、その後の牛乳アレルギー発症率についても調査を開始した。出生コホート調査では 1000 人が登録され、753 人において生後 12 か月での牛乳特異的 IgE 抗体を評価した。牛乳特異的 IgE 抗体陽性者は 154 人 (20.5%) で、牛乳アレルギー症状を認めた者は 17 人 (2.2%) だった。摂取開始時に顔面や口回りに湿疹があった場合は、牛乳特異的 IgE 抗体陽性となる傾向があり (オッズ比 1.54、95%信頼区間 0.93–2.53、 $P=0.092$ )、牛乳アレルギー症状は有意に多かった (オッズ比 8.37、95%信頼区間 1.91–36.63、 $P=0.005$ )。皮膚バリア機能は 2021 年 3 月までに 32 人の新生児が登録され、生後 2~9 日目と比較して生後 1 か月時には皮膚水分量は増加し、皮膚水分蒸散量も増加していた。湿疹の存在下では牛乳摂取は回避すべきと考えられた。新生児期の調製粉乳摂取と皮膚バリア機能の関係については今後検討していく。

## 緒言

食物アレルギーに罹患することは、原因食物を除去した食生活を強いられることになるため、本人のみならず家族も日常生活への影響が多い。以前は食物予防目的で妊婦や授乳婦の除去食療法や離乳食での摂取回避が指導されることもあった。しかし現在では乳児期早期から卵やピーナッツを摂取開始することに、それぞれの食物アレルギー発症の予防効果があることが知られている。これらエビデンスが介入研究で検証されたのち、我が国を含む世界各国でアレルギーのハイリスク乳児に対して乳児期からの早期摂取が推奨されるようになった<sup>1)2)</sup>。

また近年では経皮感作も食物アレルギーの発症を促進させる重要な関連要因であることも明らかとなっている<sup>3)</sup>。バリア機能が障害された皮膚から、経皮的に抗原による刺激をうけることで経皮感作が成立するため、乳児湿疹やアトピー性皮膚炎の予防および早期からの治療介入が重要であるとされている。報告者らは、特に顔面部位の湿疹が食物アレルギー発症に強く影響することも報告した<sup>4)</sup>。これは顔面が食物への接触頻度の高い部位であり、経皮感作を助長するためと考えている。

以上のように、現時点での食物アレルギー発症予防に有効な方法は、「食物の早期摂取開始」と「湿疹の早期治療による経皮感作回避」とされている。しかし乳児湿疹やアトピー性皮膚炎は多くの乳児が発症し、十分な寛解に至らないケースも少なくない。したがって湿疹が寛解していない場合にも、乳成分を含む育児用調製粉乳（以下、人工ミルク）の開始が必要となる事例も存在する。湿疹の非寛解例に対して、寛解を待たずに人工ミルク摂取を開始すべきか、摂取を遅らせても寛解を待つべきかという疑問に対する臨床研究の結果は存在していない。この課題を介入研究で検討しようとする、湿疹非寛解の状態を継続させる群との比較が必要になり倫理的にも実施は困難である。また推奨されている「早期摂取」の時期とは、主に生後5～6か月頃の離乳食導入時期が想定されている。牛乳を原料とした乳児

用ミルクは母乳を補う重要な栄養源であり、生後すぐの早期から摂取する食物抗原ともいえる。人工ミルクを使用せず母乳のみで育つ（完全母乳栄養）児であっても、出生時に人工ミルクを摂取しているケースは多い。したがって牛乳における「早期摂取」は生後数日間を意味し、他の食物とは早期摂取の影響も異なる可能性がある。

そこで本研究では、（１）牛乳アレルギーの発症にも牛乳の早期摂取が有効か、湿疹が存在する場合に摂取開始することは食物アレルギー発症の危険因子とならないかを、出生コホート調査を用いて検討する。また特に新生児期は皮膚バリア機能が未成熟といわれているが、（２）新生児期の人工ミルク摂取が１歳までの牛乳アレルギー発症に与える影響についても、皮膚バリア機能の測定も含めて症例集積研究で検討する。なお、方法と結果については（１）出生コホート調査と（２）新生児のバリア研究のそれぞれに分けて記載する。

## 方法（１）出生コホート調査

本研究では以下に示す出生コホート研究（SAFETY：Sensitization to Allergic Food with Eczema and Timing of food introduction in a Year）のデータを一部使用して解析を行った。

### 1. 対象者

#### 1.1. 適格基準

国立病院機構内の６つの研究実施施設（高崎総合医療センター、埼玉病院、相模原病院、横浜医療センター、三重中央医療センター、小倉医療センター）で出生もしくは同施設に新生児搬送されて退院した児のうち、以下の基準をすべて満たす者とした。

- ・ 在胎 37 週 0 日以上の児
- ・ 出生体重 2300g 以上の児
- ・ 年齢が生後 0 日から生後 2 か月未満の児

- ・ 出生後から同意日までの期間において、通常の人工乳（アレルギー用の牛乳時成分を除去したものではない人工乳）摂取状況が明らかな児
- ・ 養育者の自由意思による文書同意が得られた児

## 1.2. 除外基準

以下のいずれかに該当する者は本研究に組み入れないこととした。なお「1.1 適格基準」を満たせば、多胎や同一の母親から出生した複数の児（同胞）やリクルート時に湿疹がある場合も除外基準とはしなかった。

- ・ 免疫不全症の診断を受けた、あるいはその可能性が強く疑われる児
- ・ 本研究の結果に影響を及ぼすと考えられる重大な先天性疾患を合併している児
- ・ 脳性まひ、神経筋疾患などで呼吸不全などによって離乳食摂取開始が大きく影響を与えることが予想される児
- ・ 先天性皮膚疾患を含む皮膚の異常によって乳児湿疹の判断に大きく影響を与えることが予想される児
- ・ 研究代表者または研究責任者が対象として不適当と判断した児

## 2. 研究方法

### 2.1. 症例登録手順

1. 研究対象者が適格基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しないことを確認し、研究実施医療機関において EDC（Electronic Data Capture）を用いて症例を登録した。EDC より個別の症例登録番号が発番された。以後、その登録した施設を研究対象者の参加登録施設とした。
2. 研究責任者または研究協力者は EDC より出力された、接続用 URL（インターネットアドレス）、ePRO(electronic Patient-Reported Outcome; 患者報告ア

ウトカム電子システム)アクセス用 ID、パスワードを研究対象者の養育者に渡した。

3. 研究対象者の養育者は、参加登録施設にて与えられた ePRO アクセス用 ID とパスワードを用いて ePRO へ自らの PC、スマートフォンなどで接続用 URL (インターネットアドレス) にアクセスし、症例登録番号と電子メールアドレスを登録した。

## 2.2. 観察・検査項目

### 1) 初回 (研究参加時) の調査項目

以下の項目を研究対象者の養育者が Web 上への回答により調査した。

- ・ 出生情報：生年月日、性別、在胎週数、出生体重、出生身長、分娩様式 (経膣、帝王切)
- ・ 家族情報：母のアレルギー診断歴 (有、無)、父のアレルギー診断歴 (有、無)、年長同胞 (兄弟) 数、母の妊娠中喫煙歴 (有、無)、父の妊娠中喫煙歴 (有、無)
- ・ 新生児期栄養情報：生後 7 日目までの人工ミルク摂取 (摂取開始生日、生後 7 日目の有無)

### 2) フォローアップ (生後 1 か月～11 か月の誕生日) の調査項目

以下の項目を研究対象者の養育者が Web 上への回答により調査した

- ・ 皮膚状態：乳児湿疹 (有、無、顔面湿疹の有無)
- ・ 母乳・ミルク摂取状況：人工ミルク摂取情報 (商品名、1 日平均摂取量、人工ミルク以外の牛乳加工品の摂取の有無)、母乳摂取状況 (有、無)
- ・ 離乳食摂取状況：鶏卵、牛乳、小麦、米の各加工品摂取状況 (有、無、頻度)
- ・ 授乳中の母親の鶏卵摂取状況

### 3) 随時調査項目

- ・ 生後 1 か月健診時の湿疹の有無
- ・ 食物摂取時の症状：摂取日、原因食物、出現までの時間、症状、診断の有無

#### 4) 12 か月調査項目

以下の項目を参加登録施設受診時に調査した

- ・ 身体測定：身長（臥位）、体重
- ・ 皮膚診察：医療者による湿疹評価
- ・ 採血検査：特異的 IgE 抗体価（牛乳、カゼイン）および特異的 IgG4 抗体価（カゼイン）

以下の項目を研究対象者の養育者が Web 上への回答により調査した

- ・ 皮膚状態：乳児湿疹（有、無）
- ・ 母乳・ミルク摂取状況：人工ミルク摂取情報（商品名、1 日平均摂取量、人工ミルク以外の牛乳加工品の摂取の有無）、母乳摂取状況（有、無）
- ・ 離乳食摂取状況：卵、乳、小麦、米の各加工品摂取状況（有、無、除去中）、離乳食回数

### 2.3.観察・検査スケジュール

以下の表に参加登録から 12 か月までの調査スケジュールを示す。

	初 回 登 録	1 か 月	……	11 か 月	12 か 月
説明同意	○				
症例登録番号の付与	○				
出生状況	○*				
家族情報	○*				
新生児栄養情報	○*				
皮膚状態		○*	……	○*	○*
母乳ミルク摂取		○*	……	○*	○*
離乳食摂取		○*	……	○*	○*

1 か月健診時の湿疹		○*			
摂取時の症状		○*			
身体測定					○
皮膚診察					○
採血検査					○

\*Web 入力

- 1) フォローアップの調査項目は、Web 問診票に研究対象者の養育者が自らパソコン、タブレット端末、スマートフォンなどから ePRO にアクセスして回答した。それぞれ生後 1~12 か月までの 12 か月について計 12 回の問診を毎月誕生日から 1 週間以内に回答した。生後 1 か月については参加登録が生後 1 か月を超えていれば、登録から 1 週間以内か、生後 2 か月の問診票記載終了日のいずれか早い日までに入力した。
- 2) 血液検体については、生後 11 か月から生後 14 か月の誕生日までの間に診療で使用した後の残余血清がある場合にはそれを用い、研究目的での採血を省略することを認めた。

## 2.4. 目標登録症例数

1000 例

## 3 分析方法

### 3.1. 評価項目

#### ・ 主要評価項目

抗原摂取開始時期、離乳食摂取開始時期、湿疹継続期間別の 12 か月時の牛乳特異的 IgE 抗体陽性者の割合

#### ・ 副次評価項目

12 か月時のカゼイン特異的 IgE 抗体陽性者の割合

12 か月時の特異的 IgE 抗体価（牛乳、カゼイン）



12 か月時の特異的 IgG4 抗体価（カゼイン）

12 か月時の非特異的 IgE（総 IgE）値

12 か月時の湿疹有病率（医療者による評価）

12 か月時までには牛乳摂取歴がある者のうち即時型症状発生者の割合

### 3.2. 観察・検査項目に関連する基準の定義

- ・ 特異的 IgE 抗体価

サーモフィッシャーサイエンティフィック社の ImmunoCAP 法を用いた。測定結果は 0.35UA/ml 以上（クラス 1 以上）を陽性と定義した。

- ・ 特異的 IgG4 抗体価

サーモフィッシャーサイエンティフィック社の ImmunoCAP 法を用いた。IgG4 抗体には陽性の判定基準が存在しないために、抗体価そのもの（連続変数）のみを評価項目とした。

- ・ 非特異的 IgE 値（総 IgE 値）

サーモフィッシャーサイエンティフィック社の ImmunoCAP 法を用いた。総 IgE 値には陽性の判定基準は存在せず、値そのもの（連続変数）を評価項目とした。

- ・ 母乳摂取

本研究では「児が定期的に（平均 1 日 1 回程度）母親の乳房を 5 分以上吸啜している行動」がある場合、摂取した母乳量にかかわらず母乳摂取ありと定義した。

- ・ 離乳食摂取

本研究では前回 Web 調査回答後（1 か月前）から現在までに、各食物を「一部でも含む加工品、もしくはそのものを摂取した場合は「摂取あり」とした。なお「一度でも過去に摂取した経験のある食物を、養育者もしくは医師の指示によって意図的に摂取を中止している場合は「除去」と定義した。ミルク（牛乳）については摂取開始後に一旦中止して再開する例も存在し、離乳食開始以前の主たる栄養

補給源となるため、別途に摂取状況（一日摂取量）も調査した。

また離乳食の回数は、最近 1 週間の 1 日当たりのペースト状あるいは固形の食物を摂取した食事の平均的な回数とした。

- ・ 人工ミルク摂取量

生直後～7 日に開始したか、その後に継続したか中止したか、中止した場合はいつ再開したかを確認した。また各 Web 調査で最近 1 週間の 1 日当たりの人工ミルク摂取量を調査した。また牛乳タンパク質除去ミルクか否かの確認のためミルク銘柄も調査した。

- ・ 乳児湿疹（養育者判断）

①発赤を伴う皮疹で、かつ②丘疹、痂皮、乾燥、浸出液のいずれかを伴い、かつ③ 24 時間以上持続するものと定義した。なお明らかに蕁麻疹や虫刺症と判断されるものは乳児湿疹に含めなかった。またその湿疹の継続日数を調査し（外用薬塗布などによって湿疹のない状態となった場合は湿疹なしと判断する）、特に食物に感作されやすい顔面や口周囲の湿疹の有無も調査した。

- ・ アレルギー症状

食物アレルギーを除くアレルギー疾患の有症率（喘鳴、鼻炎、湿疹）は、国際的疫学調査で用いる ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood)の質問票<sup>5)</sup>を改変して評価した。

### 3.3. 解析対象集団

全ての有効性評価において、最大の解析対象集団（FAS）における解析を行った。対象集団の定義は、以下に示す。

- ・ 最大の解析対象集団（FAS：Full Analysis Set）

全登録症例を最大の解析対象集団（FAS）とした。ただし、重大な研究計画書違反（同意未取得、試験手続き上の重大な違反）の症例については除外した。

- ・牛乳摂取集団

FASのうち、12か月時までに牛乳の摂取歴のある症例。

### 3.4. 解析項目・方法

- ・ **主要評価項目**

- ・ FASを対象に、集団全体、抗原摂取開始時期、離乳食摂取開始時期、湿疹継続期間別に12か月時の牛乳特異的IgE抗体陽性者の割合および95%信頼区間をそれぞれ算出した。
- ・ FASを対象に、牛乳の特異的IgE抗体陽性有無について、単変量および多変量のロジスティック回帰分析をした。多変量のロジスティック回帰分析については、単変量ロジスティック回帰分析の結果より変数を選択した。

- ・ **副次評価項目**

- ・ FASを対象に、集団全体、抗原摂取開始時期、離乳食摂取開始時期、湿疹継続期間別に12か月時のカゼイン特異的IgE抗体陽性者の割合および95%信頼区間を算出した。
- ・ FASを対象に、カゼイン特異的IgE抗体陽性有無について、単変量および多変量のロジスティック回帰分析をした。多変量のロジスティック回帰分析については、単変量ロジスティック回帰分析の結果より変数を選択した。
- ・ FASを対象に、集団全体、抗原摂取開始時期、離乳食摂取開始時期、湿疹継続期間別に12か月時の特異的IgE抗体価（牛乳、カゼイン）の要約統計量を算出した。
- ・ FASを対象に、集団全体、抗原摂取開始時期、離乳食摂取開始時期、湿疹継続期間別に12か月時の特異的IgG4抗体価（カゼイン）の要約統計量を算出した。
- ・ FASを対象に、集団全体、抗原摂取開始時期、離乳食摂取開始時期、湿疹継続

期間別に 12 か月時の総 IgE 抗体の要約統計量を算出した。

- ・ FAS を対象に、12 か月時の医療者評価による湿疹有病率および 95%信頼区間を算出した。
- ・ 牛乳摂取集団を対象に、牛乳の即時型症状発生の割合および 95%信頼区間を算出した。

## 方法（2）新生児のバリア研究

### 1. 対象者

#### 1.1. 適格基準

以下の基準を全て満たす妊婦と、その妊婦から出生した新生児とした。

- ・ 名古屋医療センターで出産を予定
- ・ 妊娠 28 週～40 週
- ・ 説明同意文書の日本語が理解可能

#### 1.2. 除外基準

以下のいずれかに該当する妊婦とその妊婦から出生した新生児は組み入れないこととした。なお、登録に際しては母子（妊婦と新生児）合わせての参加を依頼したが、妊婦である母親のみの参加、新生児である子のみの参加についてはこれを妨げなかった。

- ・ 多胎妊娠中
- ・ HIV 抗体、HBs 抗原、HCV 抗体のいずれかが陽性
- ・ 妊娠中の児の養育権放棄を予定
- ・ 20 歳未満の母の妊娠
- ・ 研究責任者、研究分担者が本研究の参加について適切でないと判断した場合

### 3. 研究方法

#### 2.1. 症例登録手順

1. 研究対象者が適格基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しないことを確認し、研究実施医療機関において症例登録票にて登録し、症例登録番号を発番した。
2. 研究責任者または研究協力者は、研究対象者の電子診療録に本研究に参加した旨を記載した。以後、研究に参加しているか否かは電子診療録で確認している。

#### 2.2. 観察・検査項目

##### 1) 質問票による調査項目

以下の項目を研究対象者の養育者が紙の質問票への回答により情報収集した。

- ・ 本人及び家族情報：アレルギー家族歴、喫煙歴、過去の日焼けと皮膚ケア
- ・ スキンケア情報：現在の頻度、入浴時間、使用していれば石鹸名
- ・ 栄養摂取情報：当該時点での食事、母乳、ミルク、離乳食等の栄養摂取状況
- ・ アレルギー情報：過去1年のアレルギー症状、医師によるアレルギー疾患診断

##### 2) 診療録から情報収集する調査項目

以下の項目を、研究責任者または研究協力者が電子診療録から情報収集した。

- ・ 本人及び家族情報：今回の妊娠に関する情報（妊娠歴、不妊治療の有無とその内容、出生児の性別と在胎週数）

##### 3) 皮膚バリア計測

以下の各部位で経皮水分蒸散量（TEWL）、表皮水分量（SCH）を測定した。

- ・ 母の測定部位：[頬部、前腕屈側、乳房上側、臍周囲]
- ・ 児の測定部位：[前額部、頬部、前腕屈側、前胸部]

計測機器についてはそれぞれ以下を用いた。

- ・ 皮膚 TEWL : Vapometer® (Delfin 社)
- ・ 皮膚 SCH : Mobile moisture HP10-N (Courage+Khazaka 社)

### 2.3.観察・検査スケジュール

以下の表に参加登録からの調査スケジュールを示す。

	母の登録	妊娠中	出生(出産)児の登録	日齢(出産後)1~5日	生後1か月	生後3~5か月	生後1歳
説明同意	○		(○)				
症例登録番号の付与	○		○				
本人及び家族情報	○		(○)				
母の皮膚計測		○		○	○	(○)	
母の皮膚所見		○		○	○	(○)	
母のスキンケア情報		○		○	○	(○)	
母の栄養摂取情報		○		○	○		○
児の皮膚計測				○	○	(○)	
児の皮膚所見				○	○	(○)	
児のスキンケア情報				○	○	(○)	
児の栄養摂取情報				○	○		○
児のアレルギー情報							○

母：研究参加者である妊婦（褥婦）

児：研究参加者である妊婦から出生し、同じく研究参加者となる新生児（乳児）

- 1) 日齢（出産後）1~5日については、児の皮膚計測のみ同期間内の2回以上のスキンケア（皮膚洗浄）で実施して、そのほかは同期間内に1回のみ計測した。
- 2) 生後1か月については、生後1か月健診で来院する時に計測した。生後3~5か月については、生後3か月の誕生日から2か月間に希望者のみ実施する予定としている。

## 2.4. 目標登録症例数

妊婦 100 人と新生児 100 人

## 3 分析方法

### 3.1. 評価項目

- ・ **主要評価項目**

児におけるベースライン値から生後 1 か月までの TEWL 値変化

- ・ **副次評価項目**

児におけるベースライン値から生後 1 か月までの皮膚計測値

児におけるベースライン値から各時期の皮膚計測値変化

母における皮膚計測値の測定時期によるベースライン値からの変化割合

母と児の各時期の皮膚計測値

母と児の皮膚計測値の相関関係

生後 1 歳時点でのアレルギー症状および医師によるアレルギー疾患の診断

### 3.2. 観察・検査項目に関連する基準の定義

- ・ 皮膚計測値における「ベースライン値」については次のように定義した。

母：妊娠中に実施した皮膚計測値

児：日齢 2 日もしくは出生後最初に実施した皮膚計測値

- ・ 「アレルギー症状」は、International Study of Asthma and Allergies in Childhood<sup>5)</sup>

に準拠した喘鳴、湿疹の質問票と食物アレルギーに関する症状と定義した。

- ・ 「医師によるアレルギー疾患の診断」とは、気管支喘息、アトピー性皮膚炎、食物

アレルギー、の診断について尋ねるものとした。

### 3.3. 解析対象集団

全登録症例のうち、重大な研究計画書違反(同意未取得、試験手続き上の重大な違反)の

症例を除外したものを対象に解析を行う。

### 3.4. 解析項目・方法

すべての研究参加者において生後1か月時のデータが揃ったところで、生後1か月までのデータのみで可能な解析を行う予定である。さらに研究を中止したものを除くすべての研究参加者の全てのデータが揃ったら、残りの解析も予定している。

## 結果（1）出生コホート調査

研究実施施設から研究参加者として1000人の新生児が登録された。登録時および生後1か月から12か月までのWeb問診票の回答率は65～87%であった。12か月時に753人から血液検体を採取した。

生後1週間までの摂取状況を回答した812人のうち、生後0日目（出生日）に人工乳を摂取した者は261人（32.1%）、生後1日目に開始した者は188人（23.2%）で、生後7日目まで摂取しなかったのは180人（22.2%）であった（図1）。そのほかの参加者の内訳は表1に示す。

12か月時の牛乳特異的IgE抗体陽性者は154人（20.5%）、カゼイン特異的IgE抗体陽性者は79人（10.5%）であった。性別、出産様式、年長きょうだいの存在、親のアレルギー歴、胎生期の受動喫煙歴は、牛乳IgE抗体陽性とは統計学的に有意な相関関係は認めなかった（表2）。また牛乳タンパクや離乳食の摂取開始時期との有意な相関関係は認めなかったが、湿疹の継続時期が長期間に及ぶほど牛乳IgE抗体陽性者が多かった。摂取開始時に顔面や口回りに湿疹があった場合は、牛乳IgE抗体陽性となったが多変量解析では有意差を認めなかった（オッズ比1.54、95%信頼区間0.93–2.53、 $P=0.092$ ）。

12か月までに牛乳の即時型アレルギー症状（牛乳摂取時にアレルギー症状あり、かつ12か月時の牛乳特異的IgE抗体が陽性）を認めた者は17人（2.2%）だった。牛乳タンパクや



離乳食の摂取開始時期との有意な相関関係は認めなかったが、湿疹の継続時期が長期間に及ぶほど牛乳の即時型アレルギー症状が多かった（表3）。摂取開始時に顔面や口回りに湿疹があった場合は、牛乳の即時型アレルギー症状ありとなることが多く、多変量解析においても有意差を認めた（オッズ比 8.37、95%信頼区間 1.91 – 36.63、 $P=0.005$ ）。

## 結果（2）新生児のバリア研究

2021年3月までに32人の新生児が登録された。生後2～9日目で沐浴後24時間のデータのみを検討すると、水分量は頬部>胸部>額部>前腕屈側、TEWLは前腕屈側>頬部>胸部>額部の順でそれぞれ高かった（表4-1, 4-2）。1か月健診時には生後2～9日目よりも水分量とTEWLはいずれも高値となっていた。1か月健診時の水分量は頬部>胸部>前腕屈側>額部、TEWLは前腕屈側>額部>頬部>胸部の順でそれぞれ高かった（表4-1, 4-2）。

## 考察

出生コホート調査からは、牛乳摂取開始時の顔面や口周りの湿疹の存在が牛乳アレルギー発症の危険因子となることが明らかになった。また牛乳摂取の開始時期は牛乳アレルギーの発症に影響を及ぼさなかった。

牛乳摂取とアレルギー疾患の発症効果の関係については、加水分解乳への代替によるアレルギー発症予防効果が否定されて以降、最近まで牛乳成分の早期摂取による発症予防の効果検討は十分になされていなかった。検討されていない要因の一つは介入研究を実施する際に、牛乳成分を摂取しない群をコントロールとすることが容易ではないことが挙げられていた。近年の早期摂取に関する介入研究としては、6種類の食物を生後3か月から摂取させることで予防効果を検証したがプロトコル順守率の低さもあり早期摂取の予防効果

は認められなかった EAT 研究がある<sup>6)</sup>。また 2021 年に生後 1~3 か月間に牛乳タンパクを含む人工ミルクを摂取する群と除去する群のランダム化比較試験が行われ、生後 6 か月の牛乳アレルギーが 80%ほど抑制されていた<sup>7)</sup>。この試験でも、生後 1 か月までは人工ミルクの摂取については制限を加えておらず出生直後の乳成分摂取の効果については検討できていない。牛乳摂取の有無による介入研究は、乳児期の摂取中止が倫理的に難しく実施はされていない。他の出生コホート調査によるデータでは、生後 4 か月~7 か月に乳児用ミルクを開始した群で牛乳アレルギーの有症率が最も高く、生後 2 週間までに開始した群で最も低かったというものがある<sup>8)</sup>。しかしこのデータでは乳児湿疹の影響を加味しておらず、十分な解析とはいえない。

報告者らは、乳児湿疹との関係について別の出生コホートの調査で、乳児湿疹があると食物アレルギーの発症の危険性が高まり、特に乳児早期にはじまった湿疹ほど食物アレルギーへのオッズ比が高いことを報告した<sup>9)</sup>。英国からの報告でも、乳児湿疹は発症が早期で、重症ほど卵白、ピーナッツ、ゴマのアレルギー有症率が高いことが示されている<sup>10)</sup>。また報告者らは、別の外来受診患者を対象にした調査で、乳児期の湿疹のうち特に顔面部位の湿疹で重症な湿疹ほど牛乳アレルギー発症に強く影響することも報告した<sup>4)</sup>。今回の調査でも顔面の湿疹が影響しており、乳児期早期に湿疹が存在し、摂取時にその湿疹部位に付着した食物抗原が経皮感作を引き起こしたと思われる。

新生児のバリア研究は参加者登録が始まり、研究そのものは継続中であるが、新生児期の皮膚バリア機能が生後 1 か月とは大きく異なることが明らかとなった。一般的に TEWL が低値であれば皮膚バリア機能は良好と判断される。本研究では新生児期の水分量、TEWL ともに低値であった。

過去の症例集積研究では、生後 2 日と比較して生後 8 週目は顔面、腹部、大腿、臀部のいずれの部位でもバリア機能が向上していた<sup>11)</sup>。これは研究対象となった人種が異なることも影響しているが、生後 1 か月まで皮膚バリア機能が低下し、その後に改善している可能

性も示唆している。本研究からは皮膚水分量の少ない新生児期には、さらなる乾燥を防ぐために生理的に TEWL が低値になっていたと考えられる。すなわち新生児期は生後1か月ころと比較して皮膚バリア機能が良好であり、経皮感作を起こしづらく牛乳摂取開始に望ましい時期と考える。WHO は完全母乳栄養を推進しているが<sup>12)</sup>、アレルギー予防の観点からは必ずしも完全母乳栄養が望ましいとは言い切れない。母乳には免疫、消化、精神的な面での利点があり、これを否定するものではないが、母乳栄養児も早期に人工ミルクを併用（混合栄養）することでアレルギー予防の効果が期待できると考える。

今後は新生児期の人工ミルクの摂取状況と皮膚バリア機能の変化との関連を調査していく予定である。

図表

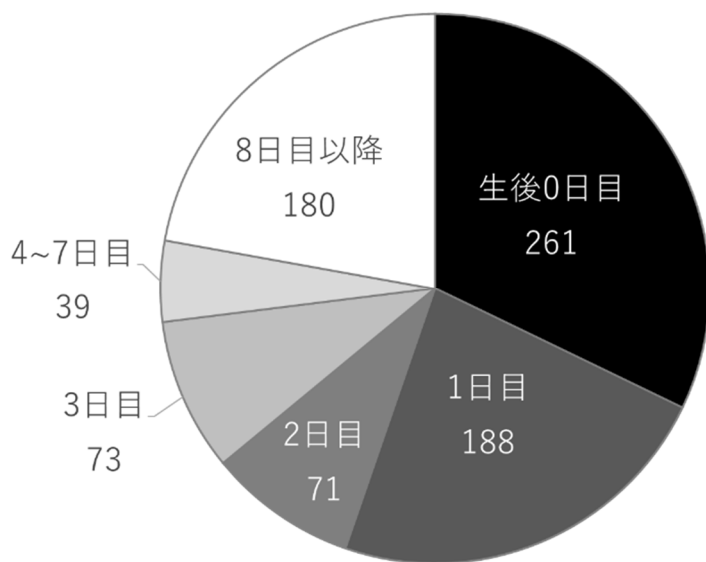


図1 人工ミルクの初回摂取日（未摂取は「8日目以降」に含む）

表1 参加者の内訳

		人数	%
性別	男性	535	53.5
	女性	465	46.5
分娩様式	経膣分娩	693	69.3
	帝王切開	307	30.7
年上きょうだい	あり	373	42.9
	なし	496	57.1
母のアレルギー歴	あり	527	62.1
	なし	321	37.9
父のアレルギー歴	あり	440	58.9
	なし	307	41.1
胎生期の受動喫煙	あり	353	40.8
	なし	512	59.2

表2 牛乳特異的 IgE 抗体陽性の有無に対するロジスティック回帰分析（単変量）

		オッズ比	P 値*
性別	男性	Reference	0.105
	女性	0.74	
分娩様式	経膣分娩	Reference	0.243
	帝王切開	1.25	
年上きょうだい	なし	Reference	0.081
	あり	0.71	
母のアレルギー歴	あり	Reference	0.649
	なし	1.10	
父のアレルギー歴	あり	Reference	0.583
	なし	1.12	
人工ミルクの初回摂取日	生後0日目	Reference	0.413
	生後1日目	1.06	
	生後2日目	1.26	
	生後3日目	0.58	
	生後4日目	0.62	
	生後5日目	0.55	
	生後6日目	(<0.01)	
	生後7日目	1.64	
湿疹の継続期間	1 - 3か月	Reference	<0.001
	4 - 6か月	1.30	
	7 - 9か月	4.42	
乳児期の顔面湿疹	なし	Reference	0.278
	あり	1.51	
摂取開始時の顔面湿疹	なし	Reference	0.001
	あり	2.30	

\*Wald 検定

表 3 即時型牛乳アレルギー症状の有無に対するロジスティック回帰分析（単変量）

		オッズ比	P 値*
性別	男性	Reference	0.377
	女性	0.58	
分娩様式	経膣分娩	Reference	0.305
	帝王切開	0.45	
年上きょうだい	なし	Reference	0.034
	あり	5.38	
母のアレルギー歴	あり	Reference	0.705
	なし	1.30	
父のアレルギー歴	あり	Reference	0.511
	なし	1.58	
人工ミルクの初回摂取日	生後 0 日目	Reference	0.992
	生後 1 日目	2.02	
	生後 2 日目	3.10	
	生後 3 日目	1.65	
	生後 4 日目	(<0.01)	
	生後 5 日目	(<0.01)	
	生後 6 日目	(<0.01)	
	生後 7 日目	1.23	
	生後 8 日目以降	0.60	
湿疹の継続期間	1 - 3 か月	Reference	0.024
	4 - 6 か月	2.89	
	7 - 9 か月	9.87	
乳児期の顔面湿疹	なし	Reference	0.962
	あり	(>999.9)	
摂取開始時の顔面湿疹	なし	Reference	0.001
	あり	10.04	

\*Wald 検定

表 4-1 新生児期と生後 1 か月時点の TEWL

	生後 2～9 日	生後 1 か月
額部	10.2 ± 3.2	19.5 ± 14.5
頬部	14.7 ± 6.7	18.9 ± 9.6
前腕屈側部	15.0 ± 6.6	25.5 ± 23.1
胸部	11.8 ± 5.1	18.7 ± 5.8

平均 ± SD (単位 : g/h/m<sup>2</sup>)

表 4-2 新生児期と生後 1 か月時点の表皮水分量

	生後 2～9 日	生後 1 か月
額部	21.4 ± 9.6	47.1 ± 14.7
頬部	29.5 ± 12.4	53.7 ± 16.2
前腕屈側部	15.3 ± 8.9	49.0 ± 15.5
胸部	22.1 ± 9.2	51.0 ± 11.3

平均 ± SD (単位 : unit)



## 文献

- 1) Fleischer DM, Sicherer S, Greenhawt M, et al. Consensus communication on early peanut introduction and the prevention of peanut allergy in high-risk infants. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 136: 258-61.
- 2) Ierodiakonou D, Garcia-Larsen V, Logan A, et al. Timing of Allergenic Food Introduction to the Infant Diet and Risk of Allergic or Autoimmune Disease : A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2016; 316: 1181-92.
- 3) Lack G. Epidemiologic risks for food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 121: 1331-6.
- 4) Kawada S, Futamura M, Hashimoto H, et al. Association between sites and severity of eczema and the onset of cow's milk and egg allergy in children. *PLoS One*. 2020; 15(10): e0240980.
- 5) Asher MI, Keil U, Anderson HR, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J*. 1995; 8(3): 483-91.
- 6) Perkin MR, Logan K, Marris T, et al. Enquiring About Tolerance (EAT) study: Feasibility of an early allergenic food introduction regimen. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 137(5): 1477-1486.
- 7) Sakihara T, Otsuji K, Arakaki Y, et al. Randomized trial of early infant formula introduction to prevent cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2021; 147(1): 224-232.
- 8) Katz Y, Rajuan N, Goldberg MR, et al. Early exposure to cow's milk protein is protective against IgE-mediated cow's milk protein allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 126: 77-82.

- 9) Shoda T, Futamura M, Yang L, et al. Timing of eczema onset and risk of food allergy at 3 years of age: A hospital-based prospective birth cohort study. *J Dermatol Sci.* 2016; 84(2): 144-148.
- 10) Martin PE, Eckert JK, Koplin JJ, et al. Which infants with eczema are at risk of food allergy? Results from a population-based cohort. *Clin Exp Allergy.* 2015; 45(1): 255–264.
- 11) Garcia Bartels N, Scheufele R, Prosch F, et al. Effect of standardized skin care regimens on neonatal skin barrier function in different body areas. *Pediatr Dermatol.* 2010; 27(1): 1–8.
- 12) URL: [https://www.who.int/health-topics/breastfeeding#tab=tab\\_2](https://www.who.int/health-topics/breastfeeding#tab=tab_2) (2021 年 4 月アクセス)