

令和 2 年 4 月 25 日現在

機関番号：32651

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K09074

研究課題名(和文)血清トランス脂肪酸レベルと食物アレルギー発症の関係

研究課題名(英文) Association between serum trans-fatty acid levels and food allergy

研究代表者

浦島 充佳 (Urashima, Mitsuyoshi)

東京慈恵会医科大学・医学部・教授

研究者番号：80203602

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：出生時、人工ミルクを避けることで牛乳蛋白に対する感作および食物アレルギー発症リスクを下げるができるかという疑問に対してランダム化比較試験を実施した。156人は生後少なくとも3日は母乳のみ、あるいは母乳とアミノ酸乳の群に、156人は母乳に1日少なくとも5mlの人工ミルクを加える群にランダムに振り分けた。その結果牛乳蛋白に対する感作および食物アレルギー発症リスクは生後少なくとも3日間は人工ミルク摂取を避けることで、激減させることができた。生後3日間人工ミルクを避けるだけで、食物アレルギーを予防できることが判った。血清トランス脂肪酸レベルと食物アレルギー発症の関係は現在論文作成中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

2歳時点で、人工ミルクを避けた群では牛乳蛋白に対する感作が16.8%であったが、生後1日目より少量ミルクを加えていた群のそれは32.2%であった：リスク比、0.52；95%信頼区間；0.34-0.81。2歳時点での即時型、アナフィラキシー型の食物アレルギーのリスクも少量ミルクを加えていた群に比べ人工ミルクを避けた群では明らかに抑制されていた。即時型：リスク比、0.20；95%信頼区間；0.07-0.57。アナフィラキシー型：リスク比、0.08；95%信頼区間；0.01-0.58。これは費用も時間もかからない、そして世界中で直ちに実施可能な予防法である。

研究成果の概要(英文)：Question At birth, are the risks of sensitization to cow's milk formula and food allergy decreased by avoiding or by supplementing with cow's milk formula?

Findings In this randomized clinical trial involving 312 newborns, risks of sensitization to cow's milk and immediate-type food allergy, including cow's milk allergy and anaphylaxis, were decreased by avoiding supplementation with cow's milk formula for at least the first 3 days of life.

Meaning Results suggest that sensitization to cow's milk and clinical food allergies may be preventable by avoiding cow's milk formula supplementation at birth, which is easily and immediately applicable to clinical practice worldwide without the cost and time of therapy. We are summarizing results of Association between serum trans-fatty acid levels and food allergy.

研究分野：小児科

キーワード：食物アレルギー 予防

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

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。これに対して、「完全母乳栄養を貫いた方がよい、抗原性の強い卵などを与え始める時期は遅らせた方がよい」とする意見と、「混合栄養の方が乳児湿疹を改善する」という我々の研究結果、「卵を含めた離乳食は通常どおり開始した方がよい」とする意見に分かれている。前者の根拠は、乳児の腸管は未熟であり、蛋白抗原を完全に分解できずに吸収するため、食物アレルギーの発症リスクが理論上あがるからである。一方、後者では 1950 年代や 1960 年代、4 ヶ月前から離乳食を与えていたにもかかわらず食物アレルギーはほとんど無かった。また最近 2 ~ 3 年の観察研究でも、離乳食を早期に与え始めた方が、その後のアレルギーが少ないことが示唆されている。しかし、これらの研究は観察型であるため、交絡因子の影響を排除できない。例えばアトピー体質の親の方が離乳食を遅らせることが多く、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。

2. 研究の目的

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（40 ml 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。

3. 研究の方法

対象：親がアトピー性疾患をもつなどのアトピーハイリスク児を対象とした。出生時、NICU 入院が必要となるようなケースは除外した。

デザイン：単施設ランダム化臨床試験

介入：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 カ月までは 5ml 以上、生後 1 カ月以降は 40 ml 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る。

フォローアップ：慈恵医大外来で適宜診察し、2 歳誕生日までフォローした。5 か月時と 2 歳時点で全例で採血を実施する。

結果：2 歳時点での牛乳蛋白に対する感作および食物アレルギー（負荷試験による診断を含む）

4. 研究成果

2 歳時点で、人工ミルクを避けた群では牛乳蛋白に対する感作が 16.8%であったが、生後 1 日目より少量ミルクを加えていた群のそれは 32.2%であった：リスク比, 0.52; 95%信頼区間; 0.34-0.81。2 歳時点での即時型、アナフィラキシー型の食物アレルギーのリスクも少量ミルクを加えていた群に比べ人工ミルクを避けた群では明らかに抑制されていた。即時型：リスク比, 0.20; 95%信頼区間; 0.07-0.57。アナフィラキシー型：リスク比, 0.08; 95%信頼区間; 0.01-0.58。これは費用も時間もかからない、そして世界中で直ちに実施可能な予防法である。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

Table. Effects of avoiding CMF at birth on immediate and anaphylactic type of food allergy

	Total (n = 302)	BF±EF (n = 151)	BF+CMF (n = 151)	RR ^a	95%CI ^a
Immediate type of food allergy, n (%)					
Cumulative incidence by the 2 nd birthday	67 (22)	22 (15)	45 (30)	0.49	0.31 to 0.77
Prevalence at the 2 nd birthday	24 (7.9)	4 (2.6)	20 (13)	0.20	0.07 to 0.57
Anaphylactic type of food allergy, n (%)					
Cumulative incidence by 2 nd birthday	14 (4.6)	1 (0.7)	13 (8.6)	0.08	0.01 to 0.58
Prevalence at 2 nd birthday	14 (4.6)	1 (0.7)	13 (8.6)	0.08	0.01 to 0.58
OFC (+) immediate type of food allergy, n (%)					
Cumulative incidence by 2 nd birthday	12 (4.0)	1 (0.7)	11 (7.3)	0.09	0.01 to 0.70

上記内容は2019年10月JAMA Pediatrics に誌上発表となった。

Urashima M, Mezawa H, Okuyama M, Urashima T, Hirano D, Gocho N, Tachimoto H. Primary Prevention of Cow's Milk Sensitization and Food Allergy by Avoiding Supplementation With Cow's Milk Formula at Birth: A Randomized Clinical Trial. JAMA Pediatr. 2019 Oct 21. doi: 10.1001/jamapediatrics.2019.3544. [Epub ahead of print]

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Urashima M, Mezawa H, Okuyama M, Urashima T, Hirano D, Gocho N, Tachimoto H.	4. 巻 173
2. 論文標題 Primary Prevention of Cow's Milk Sensitization and Food Allergy by Avoiding Supplementation With Cow's Milk Formula at Birth: A Randomized Clinical Trial.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 JAMA Pediatr.	6. 最初と最後の頁 1137-1145
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi: 10.1001/jamapediatrics.2019.3544.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----