

母乳からの PCDD+PCDF+CoPCB (12) 摂取量と児の成長・発達の関係

研究協力者 河野由美 自治医科大学小児科准教授

研究代表者 多田 裕 東邦大学名誉教授

母乳からの推定ダイオキシン類摂取量を母乳 100g 当りの PCDD+PCDF+CoPCB (12) 量 (TEQ) x 年間母乳摂取量 (ml) / 100 で求め、摂取量のパーセンタイルにより低量群、普通量群、高量群に分類し、児の 1 歳時の体格、発達の指標との関連を検討した。摂取量には母乳率が影響することから母乳率 0.9 以上の対象のみでも検討した。背景として高量群では低量群、普通量群に比較して、母体に喫煙歴にない割合が高率であった。母乳率 0.9 以上の対象で、高量群は普通量群にくらべ、男児の 1 歳時の体重、身長が有意に小さかった。女児のお座り、つかまり立ちの獲得月齢が中央値で 1 ヶ月遅いが、その後の運動機能の獲得時期には差を認めなかった。児の成長発達へのダイオキシン類の影響の臨界期は明らかではなく、胎児期からの暴露を考慮した更なる検討が必要である。

A. 研究目的

ダイオキシン類などの内分泌攪乱物質が生体に多様な影響を与えることが指摘され、中でも小児においては胎児期の暴露の影響とともに、母乳からの摂取の影響が懸念される。本研究班のこれまでの研究で、母乳中のダイオキシン類の濃度と児の成長・発達に明らかな関連は認められなかった。今回、生後から 1 歳までの栄養法と、哺乳量から 1 歳までの母乳率、推定母乳哺乳量を算出し、母乳からの推定ダイオキシン類摂取量と児の 1 歳時の体格、発達の指標との関連を検討した。

B. 研究方法

1) 対象

これまでの調査で母乳中ダイオキシン類 (PCDD+PCDF+CoPCB (12 種)) の濃度が測定され、以下の母乳哺乳量、母乳率、児の性別のデータが得られた 609 名。(表 1)

2) 母乳摂取量と母乳率

0~12 ヶ月の各月齢での 1 回母乳哺乳量、哺

乳回数と母乳、ミルクの割合から 1 日母乳哺乳量を算出し生後 1 年間の母乳累積摂取量を算出した。母乳率はすべて母乳だった場合を 1 とし、総哺乳量に占める母乳摂取量の割合で求めた。

3) 母乳ダイオキシン類摂取量の推定

母乳からの生後 1 年間のダイオキシン類摂取量 (TEQ) (以下摂取 TEQ) = 母乳 100g 当りの PCDD+PCDF+CoPCB (12) 量 (TEQ) x 母乳摂取量 (ml) / 100 で求めた。求めた推定摂取 TEQ の分布パターンから、Log 変換した値 (Log 摂取 TEQ) を母乳ダイオキシン類摂取量として用いた。

4) 摂取量と成長・発達の関連の検討

Log 摂取 TEQ の 10、90 パーセンタイル値を求め、10 パーセンタイル未満を低量群、10~90 パーセンタイルを普通量群、90 パーセンタイルを高量群とし、成長・発達の指標の群間の差を検討した。

さらに、成長・発達の指標に及ぼす母乳率そ

のものの影響を減らすために、母乳率 0.9 以上のみの対象で同様の検討を行った。

5) 統計学的方法

群間の割合の差は X2 検定、中央値の差は Mann Whitney 検定、Kruskal Wallis 検定を用いて比較し、 $p < 0.05$ を有意とした。

C. 研究結果

1) 対象の Log 摂取量

対象の摂取 TEQ、Log 摂取 TEQ の分布を図 1 に示した。摂取 TEQ の中央値は 18841、最大値は 102436、Log 摂取 TEQ (以下摂取量) の 10 パーセンタイル値は 3.626、90 パーセンタイル値は 4.657 であった。この値を元に全対象 609 名を低量群、普通量群、高量群の 3 群に分類した各群の性別の対象数を表 1 に示した。また全対象の Log 摂取量と母乳率には正の相関を認めた (図 2)。母乳率が 0.9 以上は 194 名で、低量群に相当する例はなかった。母乳率 0.9 以上のみの普通量群と高量群の性別の対象数を表 2 に示した。

2) 摂取量による 3 群 (低量群、普通量群、高量群) の比較 (表 3)

a) 背景

3 群の比較で男女ともに母乳率に有意差を認めた。喫煙歴について、高量群は母に喫煙歴のない割合が高率で、女兒で有意であった。

b) 体格

1 歳時の体格で、男児の身長、女兒の体重で高量群が体重、身長が有意に小さかった。男児の体重、女兒の身長も有意ではないが、高量群で小さい傾向にあった。一方、頭囲に有意差を認めなかった。出生時の体格に有意差を認めなかったが、女兒の高量群で体重は低値の傾向にあった。

c) 発達の指標

運動発達の指標の達成月齢の中央値に差を認めなかった。精神発達の指標の中で、「まねる」ができない児の割合が男女ともに高量群で多

い傾向にあったが、統計学的有意差を認めなかった。

3) 母乳率 0.9 以上のみでの摂取量による 2 群 (普通量群、高量群) での比較 (表 4)

a) 背景

母乳率に有意差を認めなかった。喫煙歴について、高量群は母に喫煙歴のない割合が高率であるが有意差は認めなかった。

b) 体格

出生時の体格で、女兒の高量群は有意に体重が小さかった。1 歳時の体格で、男児の体重、身長は高量群が有意に小さかった。女兒の体重も有意ではないが、高量群で小さい傾向にあった。一方、頭囲に有意差を認めなかった。

c) 発達の指標

運動発達の指標の達成月齢のうち、女兒のお座り、つかまり立ちの月齢が高量群で中央値が 1 ヶ月遅く有意差を認めた。しかし、その後の運動発達指標である、つたい歩き、一人歩きの獲得時期に差を認めなかった。精神発達の指標の中で、「まねる」ができない児の割合が男女ともに高量群で多い傾向にあったが、統計学的有意差を認めなかった。

D. 考察

1. 母乳からのダイオキシン類摂取量について

母乳からの摂取量であるため当然であるが、Log 摂取量は母乳率と有意な関連を認めた。図 1 に示されるように母乳率 0~0.6 程度までは直線的な正の相関で、母乳率が高くなるほど相関率は低くなると考えられた。すなわち、母乳率の高い場合には摂取量は母乳中の濃度に影響されると考えられる。

摂取量による低量、普通量、高量の 3 群の背景の比較で、喫煙歴との関連を認め、喫煙歴のある割合は低量群で高く、高量群は低く、女兒の母親で有意差を認めた。この理由は明らかではないが、対象全体で喫煙歴の有無により母乳率を比較すると喫煙歴のない方が有意に母乳

率が高いことと関連していると考えられる。喫煙歴のある母親は喫煙歴のない母親より母乳栄養への関心が低いことが考えられた。しかし、母乳率0.9以上のみの比較で、喫煙歴の有無では母乳率に有意差を認めないが、女兒においては喫煙歴のある割合はやはり普通群が高量群より高いことから、喫煙と母乳中のダイオキシン類の濃度に何らかの関係がある事も予想された。たばこの中に含まれる多環芳香族炭化水素物によりダイオキシン類の分解排泄に働くCYP1A2などの酵素が誘導することが報告されており、これらの結果からも、喫煙歴が母乳中のダイオキシン類濃度の低下に関連していることが示唆された。

2. 摂取量と身体発育の関連

1歳時の身体発育値を比較すると、全対象では、女兒の体重、男児の身長が高量群で有意に小さく、母乳率0.9以上の対象では、男児の体重、身長が高量群で有意に小さく、母乳からのダイオキシン類摂取量と児の身体発育に負の関連を認めた。オランダの研究では、臍帯血のPCBおよびダイオキシン類レベルと出生体重、出生から3ヵ月までの成長率とに負の相関があるが、生後3ヵ月以降の成長率との関連は認められなかったと報告されている。これまでの研究では、出生前の暴露は児の体格を小さくする方に影響するという報告が多くみられるが、暴露の影響の臨界期や出生後の暴露についての結論は得られていない。本研究の対象での妊娠中の母体の血中のダイオキシン類レベルは測定されていない。母乳からの摂取量は妊娠中の血中レベルとも相関すると考えられ、高量群で男児の1歳時の体重、身長が小さかったこと

が母乳を介した摂取によるのか、胎児期の暴露の影響を反映しているのかは不明である。

3. 摂取量と精神運動発達の関連

全対象の検討では、運動獲得月齢、発達機能未到達率に低量、普通量、高量の各群間で有意差を認めなかった。これまでの報告では、身体発育に対する影響と同様に、出生前のダイオキシン類への暴露は、児の神経発達に大きくはないが負の影響を与えるとするものが多い。一方、出生後の母乳を介した暴露では、有意な影響を認めないとする報告が多い。本研究の結果で母乳率0.9以上の対象では女兒でお座り、つかまり立ちの獲得月齢は高量群が中央値で1ヵ月有意に遅いこと、有意差はないが「まねる」ができない割合が高量群で普通量群の約2倍の割合で認められたことが、母乳を介した摂取の影響か、胎児期の暴露の影響なのか、また神経発達に関連するその他の交絡要因の影響かはさらに検討する必要があると考えられた。

E. 結論

母乳からの生後1年間のダイオキシン類摂取量と児の成長発達の関連を検討した。母乳率の影響をできるだけ除くために母乳率0.9以上の対象で、摂取の高量群では普通量群に比較して、母体に喫煙歴にない割合が高く、男児の1歳時の体重、身長が小さく、女兒のお座り、つかまり立ちの獲得月齢が中央値で1ヵ月遅いことが示された。他の項目には有意な関連は認めなかった。これらの結果は、母乳を介した摂取量の影響か、胎児期からの暴露の影響かは明らかではなく、妊娠中からの暴露を考慮した前向き研究が必要である。

図1 母乳からの摂取TEQ、Log 摂取TEQの分布

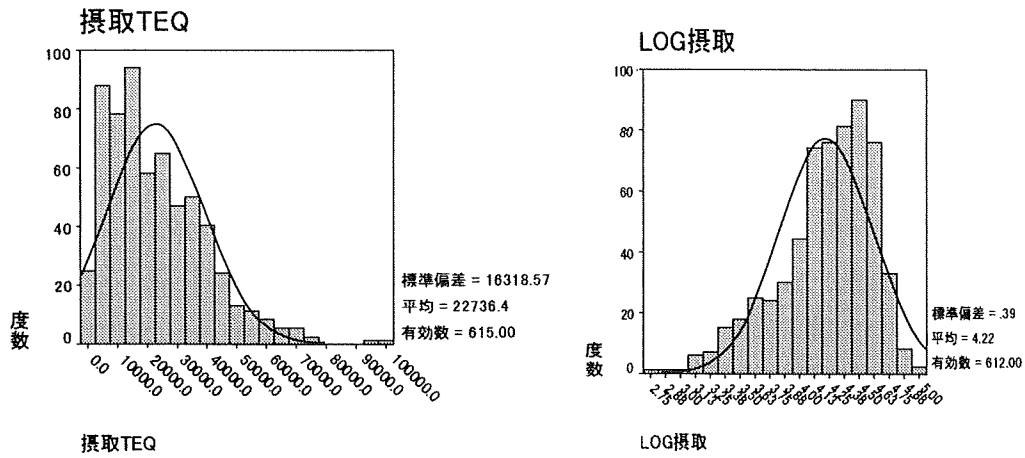


図2 Log 摂取と母乳率の関係

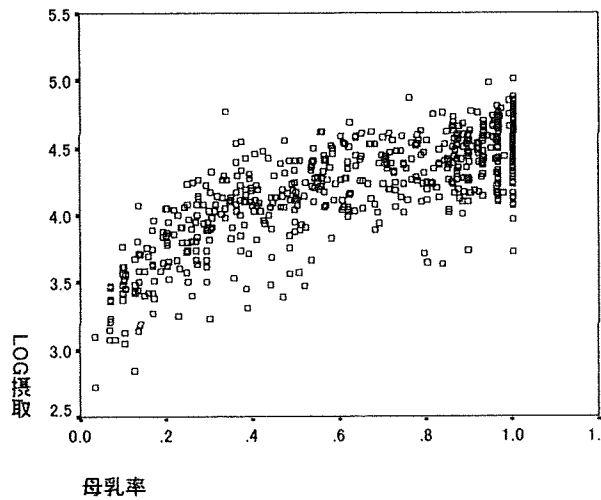


表1 対象 n=609

LOG 摂取：群	(PT 値)	男	女	
10PT 未満：低量群	<3.626	34	27	61
10-90PT：普通群		234	253	487
90PT 以上：高量群	≥4.657	32	29	61
		300	309	609

表2 母乳率 0.9 以上のみ n=194

LOG 摂取：群	(PT 値)	男	女	
10PT 未満：低量群	<3.626	0	0	0
10-90PT：普通群		67	76	143
90PT 以上：高量群	≥4.657	28	23	51
		95	99	194

表3 Log 摂取量から分類した3群の1歳時の体格、運動獲得月齢、発達機能未到達率の比較（全例 n=609）

LOG 摂取: 群	男			女		
	低量群	普通量群	高量群	低量群	普通量群	高量群
	n=34	n=234	n=32	n=27	n=253	n=29
出生時体重 median	3195	3091	3188	3142	3059	2900
出生時身長 median	49.85	49.75	49.25	49.0	49.0	49.0
出生時頭囲 median	33.5	33	33.5	33.0	33.0	33.0
母喫煙歴 なし	25 73.5%	161 67.1%	26 81.3%	16 59.3%	189 75.0%	27* 93.1%
母乳率 median	0.12	0.68	1.00**	0.16	0.75	0.97**
1歳調査時 月齢 median	13	12	12	12.0	12.0	12.0
1歳時体重 median	9800	9700	9380	9020	9065	8845*
1歳時身長 median	75.4	75.6	73.4*	75.2	73.8	73.0
1歳時頭囲 median	46.2	46.6	46.0	46.0	45.1	46.0
乳児健診結 果 異常あり	1 4.3%	11 6.4%	1 4.2%	2 9.5%	5 2.5%	0
お座り(月) median	7.0	6.0	6.0	7.0	6.0	6.5
つかまり立 ち(月) median	8.0	8.0	7.0	8.0	8.0	8.0
伝い歩き (月) median	9.0	9.0	8.0	9.0	9.0	9.0
一人歩き (月) median	11.0	11.0	11.0	11.0	11.0	11.0
「いけませ ん」 できない	9 27.3%	39 17.5%	6 20.0%	3 11.1%	22 9.3%	1 3.6%
「バイバ イ」 できない	4 12.1%	17 7.6%	1 3.3%	1 3.7%	4 1.7%	1 3.6%
「おいで」 できない	0	2 0.9%	1 3.3%	0	4 1.7%	1 3.6%
「マンマ」 できない	8 24.2%	49 22.0%	11 36.7%	3 11.1%	38 16.1%	6 21.4%
まねる できない	4 12.1%	26 11.7%	6 20.0%	3 11.1%	16 6.8%	3 10.7%

%はデータ測定数の中の割合

* p<0.05, **p<0.01

表 4 Log 摂取量の群別 1 歳時の体格、運動獲得月齢、発達機能未到達率 (母乳率 0.9 以上のみ n=194)

LOG 摂取：群	男				女				
	普通群		高量群		普通群		高量群		
	n=67		n=28		n=76		n=23		
出生時体重	median	3042		3128		3057		2891*	
出生時身長	median	49.30		49.00		49.35		48.70	
出生時頭囲	median	33.00		33.50		33.00		33.00	
母乳率	median	1.00		1.00		1.00		1.00	
1 歳調査時月齢	median	12.0		12.0		12.0		12.0	
1 歳時体重	median	9735		9260*		9040		8747	
1 歳時身長	median	75.95		74.91*		73.74		73.60	
1 歳時頭囲	median	46.50		46.00		45.0		46.0	
乳児健診結果	異常あり	1	2.0%	1	5.0%	0	0%	0	0%
お座り (月)	median	6.0		6.0		6.0		7.0*	
つかまり立ち (月)	median	8.0		8.0		8.0		9.0*	
伝い歩き (月)	median	9.0		9.0		9.0		10.0	
一人歩き (月)	median	11.0		11.0		11.0		11.0	
「いけません」	できない	10	15.9%	4	16.1%	6	8.6%	0	0%
「バイバイ」	できない	5	7.7%	1	3.8%	1	1.4%	1	4.5%
「おいで」	できない	1	1.6%	0	0%	0	0%	1	4.5%
「マンマ」	できない	16	24.2%	9	36.0%	11	15.9%	6	31.6%
まねる	できない	7	11.9%	5	20.0%	6	8.5%	3	15.8%

%はデータ測定数の中の割合

* p<0.05

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
川本美奈子、大西秀典、近藤直実他	母乳栄養とアレルギー疾患は生徒の関連について	日本小児アレルギー学会誌	23(1)	49-55	2009
Morimoto M, Matsui E, Kawamoto N, Sakurai S, Kaneko H, Fukao T, Iwasa S, Shiraki M, Kasahara K, Kondo N.	Age-related changes of transforming Growth factor β 1 in Japanese children.	Allergology International	58(1)	97-102	2009

IV. 研究成果の刊行物・別冊

母乳栄養とアレルギー疾患発症との関連について

川 本 美奈子¹⁾ 大 西 秀 典¹⁾ 川 本 典 生¹⁾
森 田 秀 行¹⁾ 松 井 永 子¹⁾ 金 子 英 雄¹⁾
深 尾 敏 幸¹⁾ 寺 本 貴 英¹⁾ 笠 原 貴 美子¹⁾
白 木 誠²⁾ 岩 砂 眞 一²⁾ 近 藤 直 実¹⁾

岐阜大学大学院医学系研究科 小児病態学¹⁾, 岩砂マタニティ²⁾

日本小児アレルギー学会

Japanese Society of Pediatric Allergy and Clinical Immunology

母乳栄養とアレルギー疾患発症との関連について

川本美奈子¹⁾ 大西秀典¹⁾ 川本典生¹⁾ 森田秀行¹⁾
 松井永子¹⁾ 金子英雄¹⁾ 深尾敏幸¹⁾ 寺本貴英¹⁾
 笠原貴美子¹⁾ 白木誠²⁾ 岩砂真一²⁾ 近藤直実¹⁾

岐阜大学大学院医学系研究科 小児病態学¹⁾, 岩砂マタニティ²⁾

Key words: 母乳栄養, アレルギー疾患, サイトカイン, 食物抗原, TGF- β

和文抄録

乳児栄養法とアレルギー疾患発症との関連を明らかにするために、母乳栄養に焦点をしぼり、アレルギー疾患発症頻度や発症機序について検討した。

生後6ヶ月時の保護者アンケートによる疫学調査の結果、完全母乳栄養であってもアレルギー疾患を発症している症例を認めた。

母乳中のサイトカインや食物抗原について検討した。母乳中にはTGF- β 1, 2が高濃度に存在していた。母乳中に、卵白アルブミン、カゼイン、グリアジンなどの食物抗原が検出された。母乳中のサイトカインや食物抗原が児の抗原感作や免疫寛容誘導に関わっている可能性が示唆された。また、完全母乳栄養であるにも関わらず乳児期にアレルギー疾患を発症する症例では、母乳中の一部の蛋白が内因性にアレルゲンとして作用している可能性が示唆された。

1. はじめに

アレルギー疾患は、両親から受け継いだ先天的な遺伝的要因と後天的な環境要因とが相互に関与して発症すると考えられている。出生後環境要因の中で、乳児が生下時から受けている栄養法の影響は乳児期のアレルギー疾患の発症を考える上で避けては通れない問題である。

母乳栄養が母子の愛情形成や免疫学的な観点から児にとって有用なものであることは明らかではあるが、最近の報告では母乳栄養児がアトピー性皮膚炎や気管支喘息などのアレルギー疾患発症のリスクファクターと考えられる文献が散見される^{1,3)}。

母乳栄養とアレルギー疾患発症との関連を明らかにするために、母乳栄養児におけるアレルギー疾患発症頻度や母乳中の成分分析を行いその発症機序について検討したので報告する。

2. 母乳栄養と児のアレルギー疾患に関する疫学調査

母乳栄養が児のアレルギー疾患発症に予防的に働く

のか、リスクファクターとなるのかという問題を解明するため今までに数多くの疫学調査がなされてきた^{4,5)}。しかし、個々の研究で対象、評価項目、方法などが大きく異なるため、結果が一致していないのが現状である。近年発表された論文でも、母乳栄養がアレルギー疾患の発症予防となるという報告がある一方で^{6,8)}、むしろ乳児期のアトピー性皮膚炎や気管支喘息発症リスクとなるなどの報告がみられる^{4,3)}。

我々は関連病院にて出生した母児を対象に、産院退院前、生後1, 4, 6ヶ月にアンケート調査を実施した。家族歴、児の栄養方法、アレルギー症状の有無などについて質問し、母乳栄養におけるアレルギー疾患発症頻度について前方視的調査を行った。

生後6ヶ月時の主たる栄養法とアレルギー疾患の有無についてまとめた(表1)。生後6ヶ月のアンケートの返送があったのは263例であった。6ヶ月時の主たる栄養法が母乳栄養である児が158例であった。そのうち、2ヶ月以上の慢性の湿疹を認める症例が37例、医師にアトピー性皮膚炎の可能性を指摘されている症例が18例、食物アレルギーと指摘されている症例が10例、生後6ヶ月までに喘鳴の既往を認めた症例が13例

表1 生後6ヶ月時における主たる栄養法とアレルギー疾患

		慢性湿疹	アトピー性皮膚炎	食物アレルギー	喘鳴の既往
全体	n=263	50 (19.0%)	21 (7.9%)	14 (5.3%)	12 (4.6%)
母乳栄養	n=158	37 (23.4%)	18 (11.4%)	10 (6.3%)	13 (8.2%)
混合栄養	n=68	11 (16.2%)	3 (4.4%)	4 (5.9%)	6 (8.8%)
人工栄養	n=37	2 (5.4%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (13.5%)

(a) 母乳栄養群と混合栄養群と人工栄養の3群でのアレルギー疾患の有無の検討 (カイ2乗検定)

慢性湿疹	$p = 0.033$ で母乳栄養群で有意に多い傾向あり
アトピー性皮膚炎	$p = 0.114$ で有意差なし
食物アレルギー	$p = 0.295$ で有意差なし
喘鳴の既往	$p = 0.600$ で有意差なし

(b) 母乳栄養群とその他(混合栄養+人工栄養)群の2群でのアレルギー疾患の有無の検討 (Fisher's exact test)

慢性湿疹	$p = 0.025$ で母乳栄養群で有意に多い傾向あり
アトピー性皮膚炎	$p = 0.035$ で母乳栄養群で有意に多い傾向あり
食物アレルギー	$p = 0.535$ で有意差なし
喘鳴の既往	$p = 0.185$ で有意差なし

であった。他の栄養群（混合栄養，人工栄養）と比較し，2ヶ月以上続く慢性湿疹やアトピー性皮膚炎の発症頻度は母乳栄養群で多い傾向を認めた。

しかし母乳栄養といっても出生後数日間に少量の人工乳が与えられている症例が多くあった。そこで，生後から一回も人工乳を与えていない症例を完全母乳栄養群として再検討した。完全母乳栄養の7例のうち1例でアトピー性皮膚炎，食物アレルギーなどのアレルギー疾患を発症していた。

3. 母乳中の成分とアレルギー

母乳中には児にとって有益な免疫物質が豊富に含まれていることは既知の事実である。しかしながら，経母乳感作が成立するという事は，母乳中にはアレルギーの発症を抑制する物質が含まれている一方で，食物抗原を含めてアレルギー発症を促進する物質も存在することを意味している。母乳栄養におけるアレルギー発症のメカニズムを解明するため，母乳中のサイトカインや食物抗原について検討した。

対象は関連病院にて出生し同意を得た母児160名で

ある。出産後数日と生後1ヶ月時の母乳を採取し，遠心分離した中間層のサイトカイン（IL-4，IFN- γ ，TGF- β 1，2）と食物抗原（卵白アルブミン，カゼイン，グリアジン）をELISA法にて測定した。

IL-4は生後数日の母乳中で検出率が高く，逆にIFN- γ は生後1ヶ月時の母乳中で検出率が高かった。TGF- β 1は生後数日の母乳にて約40%の症例で検出できた。TGF- β 2は生後数日，生後1ヶ月時のいずれにおいてもすべての検体で検出可能であった。

それぞれのサイトカインの母乳中の濃度を生後数日と生後1ヶ月時とで比較した（図1）。TGF- β 1， β 2は生後数日のほうが有意に高い傾向を示した（ $p < 0.0001$ ）。逆にIFN- γ は1ヶ月時のほうが有意に高い傾向を示していた（ $p < 0.0001$ ）。このことから出産後から時間が経つにつれて母乳中のサイトカインの組成が変化していることが明らかとなった。

母乳中の食物抗原（卵白アルブミン，カゼイン，グリアジン）について検討した。どの抗原も約2～4割の症例で母乳中に検出可能であった。

それぞれの食物抗原濃度について，生後数日と生後1ヶ月時の母乳で比較した。卵白アルブミン，グリア

ジンについては特に有意差は認めなかった。カゼインは、生後数日の母乳中のほうが検出率も高く、濃度も高い傾向を認めた(図2)。この理由としては、出産した産院では毎日朝食に牛乳が出されており母親の食事内容や摂取量と関連する可能性が考えられた。

今回検討した160症例のうち、生後6ヶ月時にアトピー性皮膚炎を認めた症例は12例、食物アレルギーを認めた症例は9例、喘鳴の既往を認めた症例は16例であった。アレルギー群とコントロール群とで母乳中のサイトカイン、食物抗原濃度を比較検討した(図3)。IL-4, IFN- γ , TGF- β 2, 卵白アルブミン, カゼイン, グリアジンは、アレルギー群とコントロール群ではとくに有意差は認めなかった。母乳中のTGF- β 1濃度は、アトピー性皮膚炎、食物アレルギー群においてはコントロール群と比較して有意差は認めなかったが、喘鳴の既往がある群の母乳中のTGF- β 1濃度はコントロール群と比較して有意に低い傾向を示していた($p=0.031$) (図3)。

過去に報告されている母乳中の成分のアレルギー促進因子、防御因子について表2にまとめた。促進因子としては、感作に働く食物抗原、IL-4, IL-5, IL-13,

アラキドン酸, RANTES, IL-8, ECPなどがあげられる^(9,10)。防御因子としては、寛容誘導に働く食物抗原, TGF- β , sCD14, IgA, エイコサペンタエン酸などがあげられる^(11,12)。これらの相互的作用やバランスが児のアレルギー疾患発症に影響しているのではないかと考えられている⁽¹³⁾。

Verhasseltらは2008年のNature Medicineで、母乳中から児が抗原を摂取することで寛容誘導を引き起こすことを報告している⁽¹⁴⁾。母マウスに2日おきにOVA曝露し、出生時と生後7日目にOVAにて感作した子マウスに継続的に母乳を与え生後17日目にOVAチャレンジをして子マウスの気道の炎症や過敏性について検討した。母マウスにOVAを曝露すると、母乳中にOVAが濃度依存的に検出されていた。OVAの曝露を受けていない母からの母乳を飲んでいたマウスと比較して、OVAの曝露を受けていた母からの母乳を飲んでいたマウスは気道の炎症や過敏性の亢進が抑えられていた。このような免疫寛容誘導は、TGF- β ノックアウトマウスでは認めなかった。母乳から移行した抗原による免疫寛容誘導には、TGF- β の存在が重要であると論じられている。

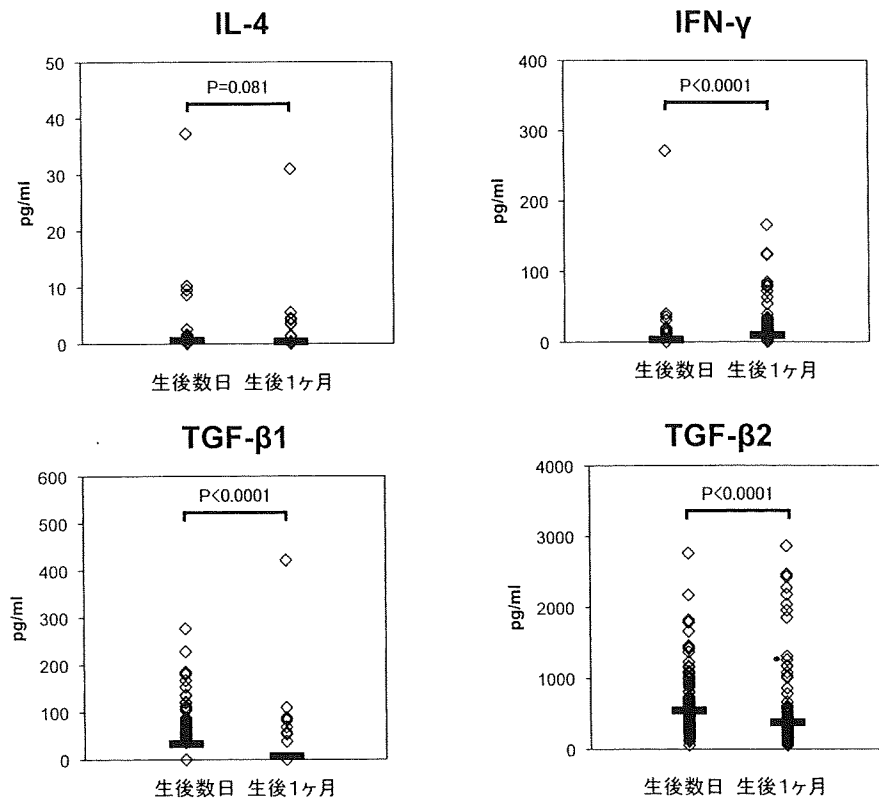


図1 生後数日および生後1ヶ月時の母乳中のサイトカイン濃度の比較

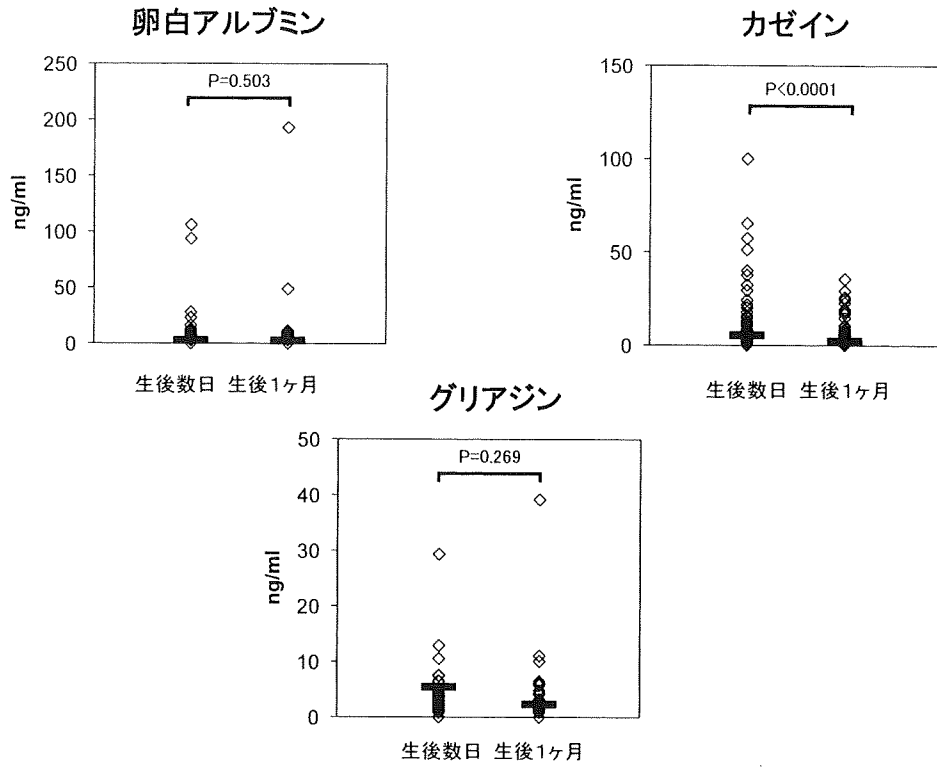


図2 生後数日および生後1ヶ月時の母乳中の食物抗原濃度の比較

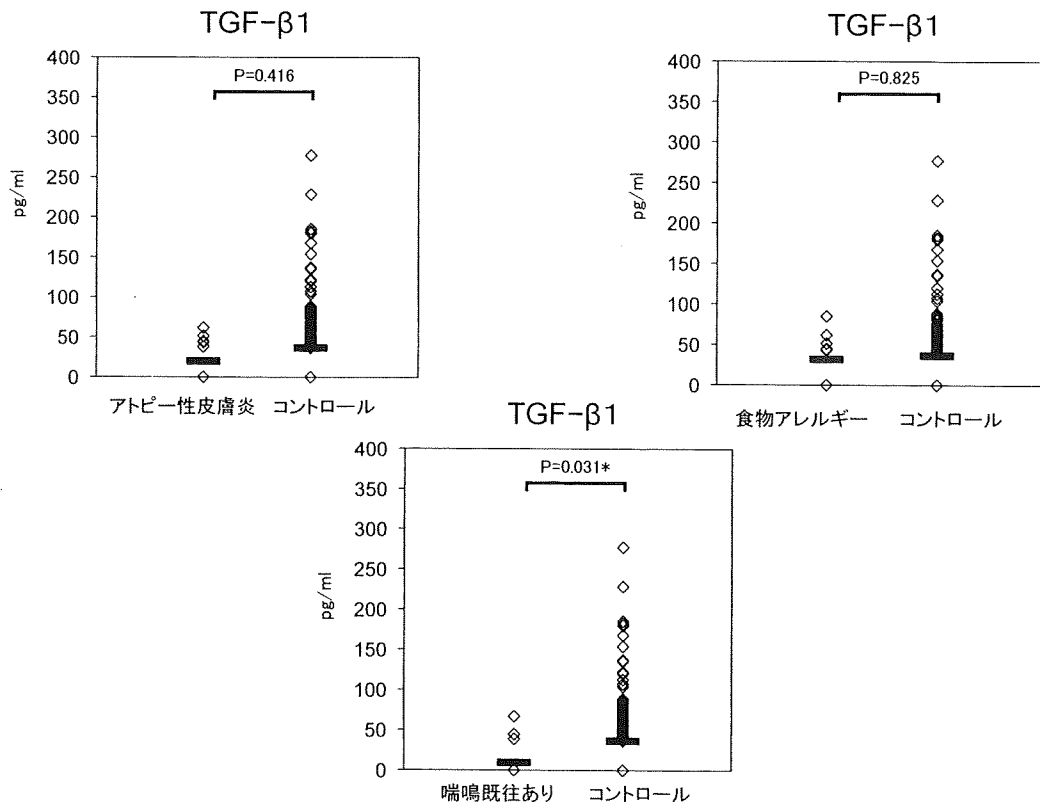


図3 生後6ヶ月時のアレルギー疾患の有無と母乳中のTGF-β1濃度

表2 母乳中に存在するアレルギー促進因子, 防御因子

	促進因子	防御因子
食物抗原	感作抗原	寛容誘導抗原
サイトカイン	IL-4 IL-5 IL-13	TGF- β sCD14
免疫グロブリン		IgA
不飽和脂肪酸	アラキドン酸	エイコサペンタエン酸
ケモカイン	RANTES IL-8	
好酸球由来顆粒	ECP	
ポリアミン		スベルミン スベルミジン

(文献13より改編)

母乳中に存在する抗原は、児のアレルギー感作に働く場合もある一方で、免疫寛容誘導が成立する上でも重要なものである。また、母乳中に存在する TGF- β は、児の免疫寛容誘導を成立させる上で重要な役割を果たしている。乳児期の免疫寛容誘導の成立には、母乳を介して児が摂取する食物抗原と TGF- β などの免疫物質との相補のバランスが重要なのではないかと考えられる。

4. 完全母乳栄養におけるアレルギー発症機序

出生時より完全母乳栄養であるにも関わらず、乳幼児期に重症なアトピー性皮膚炎や食物アレルギーを発症する症例が存在しているのは事実である。その際にどのような機序でアレルギーを発症するのか、実際に経験した症例を通じて検討した。

症例は6ヶ月男児で、主訴は湿疹と体重減少。家族歴は父に蕁麻疹、母に気管支喘息、姉にアトピー性皮膚炎の既往を認めた。出生後より母乳のみで育てられていた。生後1ヶ月頃から頬に湿疹を認め、生後3ヶ月ごろから湿疹が全身に広がり、4ヶ月頃から体重減少を認めるようになった。5ヶ月時に近医にてミルクを足すように指示され、人工乳を初めて飲ませたところ、嘔吐、口唇の腫脹を認め、ミルクによるアナフィ

ラキシと診断され当院に紹介入院となった。入院時の検査所見では、好酸球が30.5%と増加し、総 IgE は 6400ng/dl と高値で、抗原特異的 IgE も多項目で陽性を示していた。この症例は、出生後から母乳のみで育てられていたにもかかわらず、重症なアトピー性皮膚炎、食物アレルギーを発症していた。この症例について、母親の母乳中の蛋白を分離し、児に対してのアレルゲン性の有無について検討した。

母親の母乳の乳清を分離し、硫酸アンモニウムで沈殿・塩析し、酢酸アンモニウムバッファーで溶解させ乳性サンプルを作成し、ゲル濾過液体クロマトグラフィーにて分画した。ゲル濾過液体クロマトグラフィーにて4つの蛋白成分のピークが認められ、それぞれ分子量は10-15kDa, 30kDa, 70kDa, 80-90kDaであった。これらの母乳中の可溶性蛋白を分離して、児に対するアレルゲン性の有無について IgE ウェスタンブロットにて検討した。母乳中から分離された一部の蛋白が児に対してアレルゲン性を示すデータを得ている。

母乳栄養にもかかわらず乳児期にアトピー性皮膚炎を発症する児のなかには、母親の母乳中の成分が児の感作の成立に寄与し、内因性にアレルゲンとして作用している症例があると考えられた。今後このような症例を集積し、解析を進めていくことで、母乳栄養によるアレルギー発症機序が解明され、乳児期のアレルギー

一疾患の発症予防につながっていくのではないかと考えている。

5. おわりに

小児の健やかな成長に母乳にまさる栄養法はなく、リスクのない限り母乳を与えるべきであると考えている。母乳中には様々な免疫物質が分泌されており、乳児の感染防御や免疫調節などに関わっていることも明らかになってきている。しかし、完全母乳栄養であっても、乳児期にアトピー性皮膚炎や食物アレルギーを発症してくる症例が存在するのも事実である。母乳中の成分や抗原について解析することは、乳児期のアレルギー発症機序の解明につながるとともに、発症予防へのアプローチになるのではないかと考えている。

文 献

- 1) Bergmann RL, Diepgen TL, Kuss O, Bergmann KE, Kujat J, Dudenhausen JW, Wahn U; MAS-study group. Breastfeeding duration is a risk factor for atopic eczema. *Clin Exp Allergy* 2002;32:205-209.
- 2) Sears MR, Greene JM, Willan AR, Taylor DR, Flannery EM, Cowan JO, Herbison GP, Poulton R. Long-term relation between breastfeeding and development of atopy and asthma in children and young adults: a longitudinal study. *Lancet* 2002; 360:901-907.
- 3) Mandhane PJ, Greene JM, Sears MR. Interactions between breast-feeding, specific parental atopy, and sex on development of asthma and atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1359-1366.
- 4) Ludvigsson JF, Mostrom M, Ludvigsson J, Duchon K. Exclusive breastfeeding and risk of atopic dermatitis in some 8300 infants. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:201-208.
- 5) Lowe AJ, Carlin JB, Bennett CM, Abramson MJ, Hosking CS, Hill DJ, Dharmage SC. Atopic disease and breast-feeding--cause or consequence? *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:682-687.
- 6) Chandra RK. Five-year follow-up of high-risk infants with family history of allergy who were exclusively breast-fed or fed partial whey hydrolysate, soy, and conventional cow's milk formulas. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;24: 380-388.
- 7) Oddy WH. Breastfeeding and asthma in children: findings from a West Australian study. *Breastfeed Rev* 2000;8:5-11.
- 8) 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;120:1051-1057.
- 9) Hirose J, Ito S, Hirata N, Kido S, Kitabatake N, Narita H. Occurrence of the major food allergen, ovomucoid, in human breast milk as an immune complex. *Biosci Biotechnol Biochem* 2001;65:1438-1440.
- 10) Duchén K, Casas R, Fagerås-Böttcher M, Yu G, Björkstén B. Human milk polyunsaturated long-chain fatty acids and secretory immunoglobulin A antibodies and early childhood allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2000;11:29-39.
- 11) Savilahti E, Siltanen M, Kajosaari M, Vaarala O, Saarinen KM. IgA antibodies, TGF-beta1 and -beta2, and soluble CD14 in the colostrum and development of atopy by age 4. *Pediatr Res* 2005;58:1300-1305.
- 12) Kalliomäki M, Ouwehand A, Arvilommi H, Kero P, Isolauri E. Transforming growth factor-beta in breast milk: a potential regulator of atopic disease at an early age. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:1251-1257.
- 13) Friedman NJ, Zeiger RS. The role of breast-feeding in the development of allergies and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:1238-1248.
- 14) Verhasselt V, Milcent V, Cazareth J, Kanda A, Fleury S, Dombrowicz D, Glaichenhaus N, Julia V. Breast milk-mediated transfer of an antigen induces tolerance and protection from allergic asthma. *Nat Med*. 2008;14:170-175.

THE RELATIONSHIP BETWEEN THE BREAST-FEEDING AND THE ALLERGIC DISEASE

Minako Kawamoto¹⁾, Hidenori Ohnishi¹⁾, Norio Kawamoto¹⁾, Hideyuki Morita¹⁾,
Eiko Matsui¹⁾, Hideo Kaneko¹⁾, Toshiyuki Fukao¹⁾, Takahide Teramoto¹⁾,
Kimiko Kasahara¹⁾, Makoto Shiraki²⁾, Shinichi Iwasa²⁾, Naomi Kondo¹⁾

*Department of Pediatrics, Graduate School of Medicine, Gifu University, Gifu, Japan¹⁾,
Iwasa Maternity²⁾*

Abstract

In order to clarify relation of nutrition in infants and allergic diseases, we examined allergic disease frequency and pathogenesis mechanism in the breast-feeding infant.

We performed the questionnaire survey to mother at six month after birth, and confirmed the nourishment method and the allergic diseases. In the result, even if exclusive breast-feeding, there was one case which has shown the symptoms of allergic diseases.

The cytokine and the food antigen in breast-milk were examined. TGF- β 1 and 2 existed in a high concentration in breast-milk. In breast-milk, food antigens, such as ovalbumin, casein, and gliadin, were detected. A possibility that the cytokine and the food antigen in breast-milk were related to the antigen sensitization and immune tolerance was suggested. At the case who have allergy diseases in spite of exclusive breast-feeding, a possibility that some proteins in breast-milk were acting on endogenous allergen was also suggested.

Key words : breast-feeding, allergic disease, cytokine, food antigen, TGF- β

