

厚生労働科学研究費補助金（成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業）  
平成29年度分担研究報告書

妊産婦及び乳幼児の栄養管理の支援のあり方に関する研究  
分担研究テーマ：栄養法と予後の関係について

研究分担者 清水俊明 順天堂大学大学院医学研究科小児思春期発達・病態学 教授  
東海林宏道 順天堂大学大学院医学研究科小児思春期発達・病態学 准教授

研究要旨

授乳・離乳の支援ガイドは平成 19 年の発行からもうすぐ 10 年が経過しようとしている。最近では、母乳栄養と将来のアレルギーや肥満の防止についての情報が一般に広く浸透しつつある一方で、育児用ミルクの使用について偏った指導がなされているという現状も散見される。そこで、母乳栄養と将来のアレルギーや生活習慣病の発症、消化管機能の改善、母親の育児不安との関連について最新のエビデンスを収集し、平成 28 年度に提言としてまとめた。今年度は報告書の発行に向けて他分野の分担研究者と意見交換を重ね、文章の加筆修正や使用する用語の統一化を図った。

A．研究目的

母乳は新生児、乳児にとって最適な栄養源であり、育児をサポートする医師や看護師、助産師、保健師は離乳開始までの期間、母乳栄養を推進するべきである。最近では母乳栄養が将来のアレルギーを防止する、あるいは肥満を抑制するといった情報が一般に広く浸透しつつある一方で、少しでも乳児用調製粉乳を与えてしまうとアレルギーや肥満になってしまう、アレルゲン除去粉乳がアレルギーを予防するといった指導が母親を悩ませ、育児不安に陥ってしまうといった事例も散見される。授乳・離乳の支援ガイドには、「食物アレルギーについて」「乳児期の栄養と肥満、生活習慣病との関わりについて」「子どもの出生状況と栄養方法、授乳に対する不安」といった項目で詳細に情報提供がなされているが、平成 19 年の発行からもうすぐ 10 年が経過しようとしていることを踏まえ、「CQ2.1: 正期産児

に母乳栄養を行うと児のアレルギー疾患を予防できるか?」「CQ2.2: 正期産児に母乳栄養を行うと児のメタボリック症候群を予防できるか? (追加: 離乳食の開始を早める/遅らせることでメタボリック症候群を予防できるか?)」「CQ2.3: 母乳育児は母親の育児不安を低減できるか?」「CQ2.4: 母乳栄養は消化管機能を改善させるか?」という 4 項目の CQ について、最新のエビデンスを収集し、提言としてまとめることを研究の目的とした。

B．研究方法

文献検索データベースは PubMed を用いた。

1. 母乳栄養を行うと児のアレルギー疾患を予防できるか

#1 breastfeeding OR "exclusive

breastfeeding": 45244

#2 allergy OR allergic disease: 418070

#3 meta-analysis OR systematic review: 166381

#4 #1 AND #2 AND #3: 66

上記の検索式で抽出された文献のうち、昨年度の時点では 5 文献を採用したが<sup>(1-5)</sup>、検討の結果 1 文献を削除した<sup>(4)</sup>。また、加水分解乳について最新の治験<sup>(6, 7)</sup>を追加し提言を作成した。また、「育児用ミルク」という用語は使用せずに「乳児用調製粉乳」で統一した。アレルギーを発症した乳児に治療として用いるミルクは「アレルゲン除去粉乳」とした。

**2. 母乳栄養を行うと、離乳食の開始を早める/遅らせると、メタボリック症候群を予防できるか**

**2-1. 母乳栄養**

#1 breastfeeding OR "exclusive breastfeeding": 45244

#2 "metabolic syndrome" OR "type 2 diabetes" OR obesity: 340109

#3 meta-analysis OR systematic review: 167013,

#4 #1 AND #2 AND #3: 87

上記の検索式で抽出された文献のうち、昨年度の時点では 5 文献を採用したが<sup>(8-12)</sup>、検討の結果 1 文献を削除した<sup>(10)</sup>。この 4 文献に国内から発表された大規模な縦断的研究<sup>(13)</sup>を追加し提言を作成した。また、「育児用ミルク」という用語は使用せずに「乳児用調製粉乳」で統一した。

**2-2. 離乳食の開始**

#1 "additional foods" OR "solid foods" OR "complementary foods": 1796

#2 "metabolic syndrome" OR "type 2 diabetes" OR obesity: 340109

#3 meta-analysis OR systematic review: 167013

#4 #1 AND #2 AND #3: 11

上記の検索式で抽出された文献のうち、昨年度の時点では 5 文献を採用したが<sup>(11,</sup>

<sup>14-17)</sup>、検討の結果 2 文献を削除した<sup>(14, 17)</sup>。

**3. 母乳育児は育児不安を低減できるか**

#1 breastfeeding OR "exclusive breastfeeding": 45244

#2 meta-analysis OR systematic review: 167013

#3 depression OR anxiety: 470032

#4 #1 AND #2 AND #3: 58

上記の検索式で抽出された文献のうち、昨年度の時点では 3 文献を採用したが<sup>(18-20)</sup>、検討の結果 1 文献を削除した<sup>(20)</sup>。

**4. 母乳栄養は消化管機能を改善させるか**

“intestinal function”、“motility”などの用語を用いて文献検索を試みたが、母乳栄養と消化管機能に関連するシステムティックレビューやメタアナリシスを見出すことはできなかった。

**C. 研究結果**

**1. 母乳栄養を行うと児のアレルギー疾患を予防できるか**

システムティックレビューでは、6 か月間の母乳栄養は、小児期のアレルギー疾患の発症に対する予防効果はないと結論している<sup>(3)</sup>。近年のシステムティックレビューやメタアナリシスにおいても母乳栄養の期間が喘息やアレルギー性鼻炎の減少に関係があると報告されているが<sup>(1, 2, 5)</sup>、母乳栄養によるウイルス感染防御効果が影響しているものと推察される。

**2. 母乳栄養を行うと、離乳食の開始を早める/遅らせると、メタボリック症候群を予防できるか**

近年の大規模なシステムティックレビューやメタアナリシスにおいて、母乳栄養もしくは母乳栄養の期間が小児期の過体重や肥満発症のリスクを減らすと報告されてい

る<sup>(8, 9, 11)</sup>。国内の大規模な縦断的研究でも、6-7 か月間の母乳栄養が他の栄養法に比べ7 歳時の肥満を減らすと報告されている<sup>(21)</sup>。また、母乳栄養児にのちの2 型糖尿病の発症が低いとする大規模なメタアナリシスも存在する<sup>(12)</sup>。一方、早期の離乳食開始が小児期の過体重や肥満のリスクになるとするいくつかのシステマティックレビューやメタアナリシスがある<sup>(5, 11, 16)</sup>。

### 3. 母乳育児は育児不安を低減できるか

産後不安やうつ徴候がある女性では母乳栄養期間が短い、もしくは母乳栄養の短縮が産後うつ病の発症リスクを上げるとするシステマティックレビューがある<sup>(18, 19)</sup>。

### 4. 母乳栄養が消化管機能を改善させるか

エビデンスとなりえるシステマティックレビューやメタアナリシスはない。

## D. 考察（指針およびガイドへの提言）

### 1. 母乳栄養を行うと児のアレルギー疾患を予防できるか

<参考 4>食物アレルギーについて (p.48-53)

システマティックレビューでは、6 か月間の母乳栄養は、小児期のアレルギー疾患の発症に対する予防効果はないと結論している<sup>(3)</sup>。なお、このレビューでは児の消化器感染症の減少、あるいは母体の体重減少効果や再妊娠の遅延といった利点があることから、6 か月間の母乳栄養自体は推奨している。近年のシステマティックレビューやメタアナリシスにおいても母乳栄養の期間が喘息やアレルギー性鼻炎の減少に関係があると報告されているが<sup>(1, 2, 5)</sup>、母乳栄養によるウイルス感染防御効果が影響しているものと推察される。乳幼児期の湿疹や

アトピー性皮膚炎に対する効果についても、過去にはアレルギー素因のある児で、母乳栄養児が乳児用調製粉乳栄養児に比べて発症割合が低いとする報告もあるが<sup>(22)</sup>、近年の報告では一定の見解は認められず<sup>(1, 5)</sup>、アレルギー疾患に対する母乳の予防効果は限定的と考える必要がある。

一方、アレルギー素因のあるハイリスク児に対する蛋白加水分解乳のアレルギー予防効果について、以前はアトピー性皮膚炎などに予防効果があるとする報告が散見されていたが<sup>(23-25)</sup>、最近ではエビデンスが十分でないとする報告が多い<sup>(6, 7)</sup>。アレルギーを発症した乳児に対する治療としてアレルゲン除去粉乳は有効であるが、少なくともアレルゲン除去粉乳がアレルギー疾患の発症を予防するといった指導は避けなければならない。

### 2. 母乳栄養を行うと、離乳食の開始を早める/遅らせると、メタボリック症候群を予防できるか

<参考 1> 乳児期の栄養と肥満、生活習慣病との関わりについて (p.45)

成人病胎児起源説 (fetal origins of adult disease) とは、大規模な疫学研究の結果から低出生体重となるような子宮環境に曝されることで規定された胎児プログラミング (thrifty phenotype = 儉約型体質) が生活習慣病発症の起源になるとする、Barker ら<sup>(26)</sup>により提唱された学説である。さらに出生体重が小さすぎるだけでなく、大きすぎても成人期の肥満や2 型糖尿病、心血管疾患が増加することが明らかとなり、胎児期だけでなく乳幼児期も含め、栄養や環境と遺伝子の相互作用により生じたエピジェネティック変異が、将来の生活習慣病発

症に影響を及ぼすという概念が developmental origins of health and disease (DOHaD)として広く知られるようになった<sup>(27)</sup>。また、乳幼児期に培われた味覚や食事の嗜好はその後の食習慣にも影響を与えるため、この時期の食生活や栄養の問題は、生涯を通じた健康という長期的な視点からも、生活習慣病の発症に影響を及ぼすこととして含める必要がある。つまり、単に喜ばず目的、あるいは報酬として食品を与えることは避けるべきであり、食品の味付けのために砂糖や塩は添加せず、甘味飲料は与えるべきでない<sup>(28)</sup>。

近年の大規模なシステマティックレビューやメタアナリシスにおいて、母乳栄養もしくは母乳栄養の期間が小児期の過体重や肥満発症のリスクを減らすと報告されている<sup>(8, 9, 11)</sup>。国内の大規模な縦断的研究でも、6-7 か月間の母乳栄養が他の栄養法に比べ7歳時の肥満を減らすと報告されている<sup>(21)</sup>。また、母乳栄養児にのちの2型糖尿病の発症が低いとする大規模なメタアナリシスも存在する<sup>(12)</sup>。しかし、母乳栄養児と混合栄養児との間に肥満や2型糖尿病の発症に差があるとするエビデンスはなく、乳児用調製粉乳を与えることによって肥満になるといった表現で誤解を与えないように配慮する必要がある。一方、早期の離乳食開始が小児期の過体重や肥満のリスクになるとするいくつかのシステマティックレビューやメタアナリシスがあるので<sup>(11, 15, 16)</sup>、少なくとも生後4か月以前に離乳食を開始しないという指導は必要である。体格の指標である body mass index (BMI) は生後9か月頃まで増加した後に減少し、通常6歳前後に再び上昇に転じる。この再上昇ポイ

ントは adiposity rebound (AR) と呼ばれ、3歳以前にBMIが上昇に転じる早期ARは、小児期以降の肥満に関する有用な予測因子とされている<sup>(29)</sup>。乳児期の栄養指導の際は、将来の肥満防止という観点からも体重だけでなく身長やBMIの推移にも留意した経過観察が重要である。

### 3. 母乳育児は育児不安を低減できるか

#### 5 子どもの出生状況と栄養方法、授乳に対する不安(p.9)

産後不安やうつ徴候がある女性では母乳栄養期間が短い、もしくは母乳栄養の短縮が産後うつ病の発症リスクを上げるとするシステマティックレビューもあり<sup>(18, 19)</sup>、授乳不安が強く、うつ傾向の強い母親に対しては早期からの産科医、小児科医、助産師、保健師等による専門的アプローチを検討する。

## E. 結論

- 母乳栄養のアレルギー疾患予防効果は限定的であるが、母乳栄養について方針を変更する必要はない。
- 母乳栄養には将来の肥満発症を抑えるというエビデンスがあり、母乳栄養について方針を変更する必要はない。
- 早期の離乳食開始が肥満発症リスクとなる可能性があり、離乳食開始時期について方針を変更する必要はない。
- 母親のうつ徴候と母乳栄養期間短縮の関連について認識し、不安の強い母親には早期の専門的アプローチを検討する。

## 参考文献

1. Lodge CJ, Tan DJ, Lau MX, Dai X, Tham R, Lowe AJ, Bowatte G, Allen KJ, Dharmage SC 2015 Breastfeeding and asthma and allergies: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr* 104:38-53.
2. Dogaru CM, Nyffenegger D, Pescatore AM, Spycher BD, Kuehni CE 2014 Breastfeeding and childhood asthma: systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol* 179:1153-1167.
3. Kramer MS, Kakuma R 2012 Optimal duration of exclusive breastfeeding. *Cochrane Database Syst Rev*:CD003517.
4. Brew BK, Allen CW, Toelle BG, Marks GB 2011 Systematic review and meta-analysis investigating breast feeding and childhood wheezing illness. *Paediatr Perinat Epidemiol* 25:507-518.
5. Yang YW, Tsai CL, Lu CY 2009 Exclusive breastfeeding and incident atopic dermatitis in childhood: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Br J Dermatol* 161:373-383.
6. Boyle RJ, Ierodiakonou D, Khan T, Chivinge J, Robinson Z, Geoghegan N, Jarrold K, Afxentiou T, Reeves T, Cunha S, Trivella M, Garcia-Larsen V, Leonardi-Bee J 2016 Hydrolysed formula and risk of allergic or autoimmune disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 352:i974.
7. Vandenplas Y, Alarcon P, Fleischer D, Hernell O, Kolacek S, Laignelet H, Lonnerdal B, Raman R, Rigo J, Salvatore S, Shamir R, Staiano A, Szajewska H, Van Goudoever HJ, von Berg A, Lee WS 2016 Should Partial Hydrolysates Be Used as Starter Infant Formula? A Working Group Consensus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 62:22-35.
8. Victora CG, Bahl R, Barros AJ, Franca GV, Horton S, Krasevec J, Murch S, Sankar MJ, Walker N, Rollins NC, Lancet Breastfeeding Series G 2016 Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet* 387:475-490.
9. Horta BL, Loret de Mola C, Victora CG 2015 Long-term consequences of breastfeeding on cholesterol, obesity, systolic blood pressure and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr* 104:30-37.
10. Yan J, Liu L, Zhu Y, Huang G, Wang PP 2014 The association between breastfeeding and childhood obesity: a meta-analysis. *BMC Public Health* 14:1267.
11. Weng SF, Redsell SA, Swift JA, Yang M, Glazebrook CP 2012 Systematic review and

- meta-analyses of risk factors for childhood overweight identifiable during infancy. *Arch Dis Child* 97:1019-1026.
12. Owen CG, Martin RM, Whincup PH, Smith GD, Cook DG 2006 Does breastfeeding influence risk of type 2 diabetes in later life? A quantitative analysis of published evidence. *Am J Clin Nutr* 84:1043-1054.
  13. Yamakawa M, Yorifuji T, Kato T, Yamauchi Y, Doi H 2015 Breast-feeding and hospitalization for asthma in early childhood: a nationwide longitudinal survey in Japan. *Public Health Nutr* 18:1756-1761.
  14. Patro-Golab B, Zalewski BM, Kolodziej M, Kouwenhoven S, Poston L, Godfrey KM, Koletzko B, van Goudoever JB, Szajewska H 2016 Nutritional interventions or exposures in infants and children aged up to 3 years and their effects on subsequent risk of overweight, obesity and body fat: a systematic review of systematic reviews. *Obes Rev* 17:1245-1257.
  15. Wang J, Wu Y, Xiong G, Chao T, Jin Q, Liu R, Hao L, Wei S, Yang N, Yang X 2016 Introduction of complementary feeding before 4months of age increases the risk of childhood overweight or obesity: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Nutr Res* 36:759-770.
  16. Pearce J, Taylor MA, Langley-Evans SC 2013 Timing of the introduction of complementary feeding and risk of childhood obesity: a systematic review. *Int J Obes (Lond)* 37:1295-1306.
  17. Moorcroft KE, Marshall JL, McCormick FM 2011 Association between timing of introducing solid foods and obesity in infancy and childhood: a systematic review. *Matern Child Nutr* 7:3-26.
  18. Fallon V, Groves R, Halford JC, Bennett KM, Harrold JA 2016 Postpartum Anxiety and Infant-Feeding Outcomes. *J Hum Lact* 32:740-758.
  19. Dias CC, Figueiredo B 2015 Breastfeeding and depression: a systematic review of the literature. *J Affect Disord* 171:142-154.
  20. Dennis CL, McQueen K 2009 The relationship between infant-feeding outcomes and postpartum depression: a qualitative systematic review. *Pediatrics* 123:e736-751.
  21. Yamakawa M, Yorifuji T, Inoue S, Kato T, Doi H 2013 Breastfeeding and obesity among schoolchildren: a nationwide longitudinal survey in Japan. *JAMA Pediatr* 167:919-925.
  22. Schoetzau A, Filipiak-Pittroff B, Franke K, Koletzko S, Von Berg A, Gruebl A, Bauer CP, Berdel D, Reinhardt D, Wichmann HE,

- German Infant Nutritional Intervention Study G 2002 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* 13:234-242.
23. Vandenplas Y, Hauser B, Van den Borre C, Clybouw C, Mahler T, Hachimi-Idrissi S, Deraeve L, Malfroot A, Dab I 1995 The long-term effect of a partial whey hydrolysate formula on the prophylaxis of atopic disease. *Eur J Pediatr* 154:488-494.
24. Vandenplas Y, Hauser B, Van den Borre C, Sacre L, Dab I 1992 Effect of a whey hydrolysate prophylaxis of atopic disease. *Ann Allergy* 68:419-424.
25. Mallet E, Henocq A 1992 Long-term prevention of allergic diseases by using protein hydrolysate formula in at-risk infants. *J Pediatr* 121:S95-100.
26. Hales CN, Barker DJ 2001 The thrifty phenotype hypothesis. *Br Med Bull* 60:5-20.
27. Godfrey KM, Gluckman PD, Hanson MA 2010 Developmental origins of metabolic disease: life course and intergenerational perspectives. *Trends Endocrinol Metab* 21:199-205.
28. Fewtrell M, Bronsky J, Campoy C, Domellof M, Embleton N, Fidler Mis N, Hojsak I, Hulst JM, Indrio F, Lapillonne A, Molgaard C 2017 Complementary Feeding: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 64:119-132.
29. Koyama S, Sairenchi T, Shimura N, Arisaka O 2015 Association between timing of adiposity rebound and body weight gain during infancy. *J Pediatr* 166:309-312.
- F . 健康危険情報  
なし
- G . 研究発表  
1. 論文発表  
なし  
2. 学会発表  
なし
- H . 知的財産権の出願・登録状況  
なし  
1. 特許取得 なし  
2. 実用新案登録 なし  
3. その他 なし

H29 年度厚生労働科学研究費補助金 妊産婦及び乳幼児の栄養管理の支援のあり方に関する研究