

幼児のアトピー性皮膚炎と母乳の関係

中村 好一* 大木いずみ* 谷原 真一*
 尾島 俊之* 桑野 哲実^{2*} 塚田 三夫^{2*}
 百瀬 正人^{2*} 小林 雅興^{3*} 柳川 洋*

目的 乳児期の栄養方法とアトピー性皮膚炎の発生状況を観察し、その要因に母乳中のダイオキシン類が関与しているかどうかを検討する。

方法 1997年9月と10月の2カ月間に栃木県内で実施されたすべての3歳児健診受診者を対象に、調査票を用いた調査を実施した。調査票によって乳児期の栄養状態（母乳、混合栄養、人工栄養）、出生順位、出生時の母の年齢、アトピー性皮膚炎の既往の有無を調べた。これに加えて交絡因子となる可能性のある項目についても情報入手した。

結果 2,968人（健診対象者の85.3%、健診受診者の90.2%）のデータを解析することができた。アトピー性皮膚炎の既往のリスクは母乳栄養児（オッズ比=1.37, 95%信頼区間：1.02-1.83）、混合栄養児（オッズ比=1.21, 95%信頼区間：0.94-1.57）、人工栄養児（対照）の順に高かった。また、出生時の母親の年齢が高齢であること（29歳以下と比較した30歳以上のオッズ比=1.27, 95%信頼区間：1.01-1.62）、第2子以降であること（第1子と比較したオッズ比=1.32, 95%信頼区間：1.04-1.67）がリスクとなっていた。

結論 乳児期の母乳栄養がアトピー性皮膚炎の危険因子であることが確認されたが、第2子以降の方がリスクが高く、ダイオキシン類の体内における動向と併せて考えると、ダイオキシン類以外のメカニズムを検討する必要があると示唆された。

Key words : アトピー性皮膚炎, 母乳, ダイオキシン類, 幼児

I はじめに

アトピー性皮膚炎の発生メカニズムについては十分に解明された段階とは言い難い。このような状況の中で海外での研究においては、乳児期の母乳栄養がアトピー性皮膚炎のリスクを低くするという報告が多い¹⁻⁵⁾が、無関係という報告も散見される^{6,7)}。一方、わが国においては、乳児期に母乳栄養を受けた者でアトピー性皮膚炎の頻度が高く^{8,9)}、このことから母乳中に含まれるダイオキシン類が乳幼児のアトピー性皮膚炎を引きおこ

す要因ではないかと推察する研究者もいる^{10,11)}。

しかし一方で、食物アレルギーなどを含めた、いわゆるアレルギー性疾患の誘因として乳児期の特定の食物の摂取、特に牛乳や鶏卵が問題視されることも多い^{12,13)}。欧米では乳児期の特定時期まで母乳栄養で育てることでアレルギー性疾患の予防が出来るかどうかを確認するための介入研究も実施されている⁵⁾。そうすると、アレルギー性疾患の危険因子（多くは家族歴と考えられる^{14,15)}を持つ乳児は母乳栄養で育てられる確率が高くなることが推察される。もしそうであれば、母乳とアトピー性皮膚炎の関連は他の交絡因子の影響によって観察されたものとも考えることもできる。しかし、わが国にも母乳とアトピー性皮膚炎の関係を観察した研究はいくつかあるが、唯一、対象を明確にしている厚生省研究班の観察⁸⁾において、このような点の細かな解析は行われていな

* 自治医科大学公衆衛生学教室

^{2*} 栃木県南健康福祉センター

^{3*} 栃木県安足健康福祉センター

連絡先：〒329-0498 栃木県河内郡南河内町薬師寺3311-1 自治医科大学公衆衛生学教室
 中村好一

表 アトピー性皮膚炎の既往の危険因子の評価 (オッズ比と95%信頼区間)

	crude	adjusted
性別 (女/男)	0.87(0.72-1.04)	0.86(0.69-1.07)
出生時の母親の年齢 (30歳以上/29歳以下)	1.17(0.97-1.41)	1.27(1.01-1.62)
出生順位 (第2子以降/第1子)	1.40(1.16-1.68)	1.32(1.04-1.67)
母親の既往 (あり/なし)		
花粉症	1.48(1.22-1.80)	1.26(0.99-1.60)
喘息	1.52(1.03-2.24)	0.94(0.57-1.53)
アトピー性皮膚炎	4.16(3.01-5.76)	3.27(2.20-4.85)
アレルギー性鼻炎	1.86(1.44-2.38)	1.34(0.97-1.84)
蕁麻疹	1.70(1.35-2.13)	1.47(1.12-1.93)
母の就業 (あり/なし)	1.10(0.90-1.33)	1.05(0.83-1.32)
ペットの飼育 (あり/なし)	1.08(0.89-1.32)	1.00(0.79-1.27)
喫煙者の同居 (あり/なし)	0.98(0.80-1.20)	1.04(0.82-1.32)
乳児期の栄養方法		
母乳/人工栄養	1.39(1.09-1.78)	1.37(1.02-1.83)
混合栄養/人工栄養	1.15(0.92-1.42)	1.21(0.94-1.57)

い。

ダイオキシン類は脂溶性であるため、ヒトの体内では脂肪組織に蓄積され¹⁶⁾、排泄の機会がほとんどない。唯一大量に排泄される機会は、脂肪分に富む母乳である。母乳中のダイオキシン類の濃度計測は、測定経費が高価であることもあり、ようやく本格的に開始され始めた段階である。したがってその分布は未だ明らかではないが、(1)第2子以降の母乳では、第1子の時に母乳を通じて排泄されたために^{16~18)}、第1子に比べて濃度が低い、(2)母親が生誕以来 (あるいは母胎内にいるときから) 摂取したものが体内に蓄積されているため、年齢の高い母親の母乳では濃度が高い^{16,19)}、という2点が推察される。したがって、もし母乳中のダイオキシン類が乳幼児のアトピー性皮膚炎の要因であるとすれば、(1)第1子、(2)高齢の母親から産まれた子供、で頻度が高くなるはずである。この点を明らかにする観察では、上述の通り、交絡因子である可能性がある、他の要因の影響を除去する必要があることはいうまでもない。

われわれは栃木県内の市町村で一定の時期に実施された3歳児健康診査を受診した幼児とその保護者を対象に調査を行い、以上の点を解析した。

II 研究方法

調査対象は栃木県内で1997年9月、10月に実施されたすべての3歳児健康診査 (以下、「健診」と略) 受診者とその保護者である。栃木県庁、保

健所を通じて県内49のすべての市町村に調査協力を依頼したところ、7市町村からは協力が得られず (ただしこの内の3市町村では対象時期に健診が予定されていないために協力が得られなかった)、最終的には42市町村で調査が実施できた。

健診の案内を保護者に郵送する際に、調査票 (原則として母親に記入を求めた) を同封し、回答の上、健診の際に提出するように依頼した。健診の会場での回収時には未回答や矛盾回答のチェックを行い、また、持参しなかった保護者に対してはその場で協力を求めた。

この調査の目的は多岐にわたっており、調査票の項目は相当数になっていたが、本研究においては、目的変数としてアトピー性皮膚炎の既往 (ただし、医師の診断に基づくものに限る) の有無を用い、これに影響を及ぼす要因として、乳児期の栄養方法 (母乳栄養、混合栄養、人工栄養)、出生時の母親の年齢、出生順位、母親のアレルギー関連疾患の既往歴 (花粉症、喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、蕁麻疹)、母親の就業、ペットの飼育、喫煙者の同居、を取り上げた。

解析においては、unconditional logistic models を用いてオッズ比とその95%信頼区間を算出した。算出されたオッズ比の95%信頼区間が1.0を含まない場合を、統計学的に有意なオッズ比とした。乳児期の栄養方法はダミー変数を用いて、人工栄養を基準として混合栄養と母乳栄養のオッズ比を計算した。

Ⅲ 研究結果

栃木県内49市町村の内、協力の得られた42市町村における1997年9月、10月の2カ月間の健診対象者数は3,478人であり、このうち3,291人(94.6%)が実際に検診を受診した。この中の2,968人(対象者全体の85.3%, 受診者全体の90.2%)から有効回答が得られた。

アトピー性皮膚炎の既往を持つ者の割合は図に示すとおりで、全体で20.3%であった。これを乳児期の栄養方法別に観察すると、母乳栄養、混合栄養、人工栄養の順で割合が高かった。

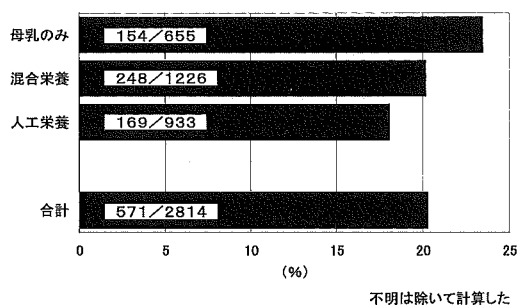
アトピー性皮膚炎の既往のオッズ比を表に示す。アトピー性皮膚炎の既往のリスクは母乳栄養児、混合栄養児の順で高くなっており、特に前者では統計学的に有意に高かった。すべての変数を同時にモデルに組み込んで互いの影響を調整したオッズ比でも同じ傾向が観察された。このほかに調整後のオッズ比の観察においては、出生時の母親の年齢、出生順位(ただし、第2子以降が第1子と比較してオッズ比が1.32, すなわち第2子以降の方がリスクが高い)、喘息を除く母親のアレルギー性疾患の既往が危険因子として観察された。

Ⅳ 考 察

本研究では、まず地域と期間を特定し、そこで実施される3歳児健康診査の全対象者を調査対象とした。そして、高い受診率と高い回答率が得られたことから、選択のバイアスが極めて小さい、妥当性(validity)の高い疫学研究とすることができる。また、対象者が栃木県内居住者に限定されているが、母乳摂取とアトピー性皮膚炎の関係を論じる上で栃木県という地域が両者の関係に影響を及ぼす可能性は低い。

本研究の対象者中のアトピー性皮膚炎の既往を持つ者の割合は20.3%であった。この結果は厚生省研究班が1992年に実施した結果(3歳児健診における有病率[現症]=8.0%)⁸⁾よりは高いが、有病率と既往者の割合の違いがあり、直接の比較は出来ない。有田ら⁹⁾が行った調査では1歳児、2歳児併せてアトピー性皮膚炎の有病率が15.3%であった。木村ら²⁰⁾は、小学生を対象とした調査票による調査で、アトピー性皮膚炎の既往者(現在

図 乳児期の栄養方法別アトピー性皮膚炎の既往の割合



ある者も含む)の割合が21.5%であったことを明らかにしている。富田¹⁵⁾は保健所における3歳児健診での皮膚科専門医の診察に基づく有病率として、12.1%を示している。それぞれの調査研究と直接の比較は出来ないが、本研究における既往者の割合が過去の研究結果とかけ離れているわけではない。以上のことより、本研究で得られた結果を一般化しても問題はないと考える。

このことを踏まえた上で今回得られた結果を検討すると、人工栄養に対する母乳栄養のアトピー性皮膚炎の相対危険は、統計学的に有意であるものの、1.37とそれほど高くはないことが、まず第1の点として挙げることが出来る。この結果は今回の調査で入手された情報の中で交絡因子の可能性があるものをすべて調整した後の結果である。この結果の解釈として、(1)母乳栄養とアトピー性皮膚炎の間の因果関係の存在、(2)今回の検討では考慮されなかった交絡因子の影響によるもの、(3)この両者の同時存在、などが考えられる。しかし、因果関係が存在するとしても相対危険はたかだか1.37(交絡因子が同時に影響を与えていればさらに低い可能性がある)であり、母乳栄養がアトピー性皮膚炎の大きな危険因子ということとはできない。

母乳中のダイオキシン類がアトピー性皮膚炎を誘発している可能性については、ダイオキシン類がもたらす免疫系への影響に関連して論じられている^{10,11)}。すなわち、ダイオキシン類によってサプレッサーT細胞が減少し、このためにヘルパーT細胞が相対的に優位になり、免疫活性が高まった状態となり、そのためにアトピー性皮膚炎を引き起こす、というものである。この場合のダ

イオキシソ類は経胎盤的に胎児に移行したものと、母乳を介しての2種類が考えられている。さらに、フランが原因とされるカナミ油症や台湾の油症において皮膚症状(クロルアクネ)が顕著であったことも、ダイオキシソ類とアトピー性皮膚炎を関連づける誘因となっているかもしれない。

以上の点をふまえて、今回得られた結果を母乳中のダイオキシソ類との観点から検討する。アトピー性皮膚炎の既往は、(1)出生時の母の年齢が30歳以上、(2)第2子以降、の2点が、あまり高いオッズ比ではないものの、統計学的に有意な危険因子となっていた。ダイオキシソ類の体内蓄積・排泄のメカニソムから考えると、出生時の母の年齢が高齢であることが危険因子となるのは受け入れることが出来る。しかし、第1子の母乳よりも第2子の母乳のダイオキシソ類の濃度が低いことが期待されるため、第2子以降の方が第1子よりもリスクが高いことは、母乳中のダイオキシソ類がアトピー性皮膚炎を引き起こすという仮説とは矛盾する。このことは(1)第2子以降の母乳を通じてのダイオキシソ類摂取量が第1子と比較して少ない、という仮説が誤っている、(2)母乳がアトピー性皮膚炎のリスクを高くするとしても、ダイオキシソ類以外の他の要因によるものである、というふたつの解釈を導くことが出来る。しかし前者は、実態が明らかでない現段階では確定的なことはいえないが、「第2子以降の母乳を通じてのダイオキシソ類摂取量が第1子と比較して多い」ということになり、常識的には受け入れがたい^{註)}。本研究においては対象3歳児が第2子以降の場合の兄姉の乳児期の栄養方法については情報を入手していない。しかし、今回得られた結果はモデリングにより乳児期の栄養方法や出生時の母の年齢を調整した後のものであることには留意する必要がある。また、調査対象児に第2子以降であり、この児で初めて母が母乳栄養を行った(すなわち、兄姉の時には人工栄養で、母乳を通じてのダイオキシソ類排泄の機会がなかった)という者がいる場合には、結果の解釈に注意を要する。しかしこ

のような対象児が混在していても、母乳中のダイオキシソ類がアトピー性皮膚炎の要因であるならば、第1子の方がリスクが高くなるはずであり、このような児の存在は観察されたオッズ比を1.0に近づける(結果を過小評価する)ことはあっても、1.0を越えて、今回のような逆の結果を導き出すことはない。なお、経胎盤的に母親から胎児に移行するダイオキシソ類がアトピー性皮膚炎の誘因になっているとしても、第2子以降は母親の体内の蓄積量は少なくなっていることが期待され、まったく同じ議論が成立する。

以上のように、乳児期の母乳栄養がアトピー性皮膚炎の危険因子の可能性を示唆したが、その程度は大きくなく、また、母乳中のダイオキシソ類がその原因と考えると矛盾する結果が得られた。仮に母乳がアトピー性皮膚炎の危険因子であるとしても、ダイオキシソ類以外のメカニソムを検討するべきであろう。

なお、今回の検討は母乳中に含まれるダイオキシソ類の濃度や、乳児の母乳を介してのダイオキシソ類摂取量を直接観察したものではない。今後は母乳中のダイオキシソ類の測定とその健康影響についての直接的観察が望まれるが、現時点で利用可能な大規模データが存在したため、検討を試みた次第である。

稿を終えるにあたり、調査にご協力いただいた栃木県、および栃木県内市町村の関係各位に深謝いたします。

(受付 '98. 8. 5)
(採用 '99. 2. 15)

文 献

- 1) Atherton DJ. Breast feeding and atopic eczema. *BMJ* 1983; 287: 775-776.
- 2) Moore WJ, Midwinter RE, Morris AF, Colley JRT, Soothill JF. Infant feeding and subsequent risk to atopic eczema. *Arch Dis Child* 1985; 60: 722-726.
- 3) Shohet L, Shahar E, Davidson S. Breast feeding as prophylaxis for atopic eczema: a controlled study of 368 cases. *Acta Paediatr Hung* 1985; 26: 35-39.
- 4) Odelram H, Vanto T, Jacobsen L, Kjellman NIM. Why hydrolysate compared with cow's milk-based formula for weaning at about 6 months of age in high allergy-risk infants: effects on atopic disease and sensitization. *Allergy* 1996; 51: 192-195.

註) 東京都が1998年11月に公表した資料では、初産婦60人の母乳中のダイオキシソ類の濃度は脂肪1gあたり平均18.8 pg TEQであったのに対し、経産婦では13.1 pg TEQであった。なお、両群の年齢分布はマッチさせている。

- 5) Marini A, Agosti M, Motta G, Mosca F. Effects of a dietary and environmental prevention programme on the incidence of allergic symptoms in high atopic risk infants: three years follow-up. *Acta Paediatr Suppl* 1996; 414: 1-22.
- 6) Midwinter RE, Morris AF, Colley JRT. Infant feeding and atopy. *Arch Dis Child* 1987; 62: 965-967.
- 7) Toros Selcuk Z, Caglar T, Enunlu T, Topal T. The prevalence of allergic diseases in primary school children in Edirne, Turkey. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 262-269.
- 8) 厚生省児童家庭局母子衛生課編. 平成4年度アトピー性疾患実態調査報告書. 東京: 母子保健事業団 1993; 122-129.
- 9) 有田昌彦, 三河春樹, 白鷹増男, 高橋幸一, 早澤宏紀, 富田 守. 疫学調査による乳幼児期のアトピー性疾患発症と栄養法との関係. *アレルギー* 1997; 46(4): 354-369.
- 10) 宮田秀明. よくわかるダイオキシン汚染. 東京: 合同出版 1998: 124-126.
- 11) 長山淳哉. ダイオキシン類による母体汚染: 胎児と乳児への健康影響の可能性. 日本化学会, 編. *ダイオキシンと環境ホルモン*. 東京: 東京化学同人 1998; 55-78.
- 12) Kajosaari M. Atopy prevention in childhood: the role of diet. *Pediatr Allergy Immunol* 1994; 5(Suppl 1): 26-28.
- 13) Herrmann ME, Dannemann A, Gruters A, et al. Prospective study on the atopy preventive effect of maternal avoidance of milk and eggs during pregnancy and lactation. *Eur J Pediatr* 1996; 155: 770-774.
- 14) 新井淳一, 島内泰宏, 橋田生津子, 他. 香川県西讃地区小学生児童のアレルギー疾患実態調査. *三豊総合病院雑誌* 1996; 17: 131-135.
- 15) 富田千秋. 保健所の乳幼児健診におけるアトピー性皮膚炎の発症頻度と関連因子について. *横浜医学* 1997; 48: 783-789.
- 16) Beck H, Dross A, Mathar W. PCDD and PCDF exposure and levels in humans in Germany. *Environ Health Perspect* 1994; 102(Suppl 1): 173-185.
- 17) Furst P, Kruger C, Meemken HA, Groebel W. PCDD and PCDF levels in human milk-dependence on the period of lactation. *Chemosphere* 1989; 18: 439-444.
- 18) Schecter A, Papke O, Lis A, et al. Decrease in milk and blood dioxin levels over two years in a mother nursing twins: estimates of decreased maternal and increased infant dioxin body burden from nursing. *Chemosphere* 1996; 32: 543-549.
- 19) Bates MN, Hannah DJ, Buckland SJ, Taucher JA, van Maanen T. Chlorinated organic contaminants in breast milk of New Zealand women. *Environ Health Perspect* 1994; 102(Suppl 1): 211-217.
- 20) 木村有子, 孫 光, 金沢善智, 他. アトピー性皮膚炎と居住環境の関連について: 医師の健診による調査とアンケートによる調査との比較. *日本公衛誌* 1996; 43: 1033-1044.

RELATIONSHIP BETWEEN BREAST MILK AND ATOPIC DERMATITIS IN CHILDREN

Yosikazu NAKAMURA*, Izumi OKI*, Shinichi TANIHARA,
Toshiyuki OJIMA*, Tetsumi KUWANO^{2*}, Mitsuo TSUKADA^{2*},
Masato MOMOSE^{2*}, Masayo KOBAYASHI^{3*}, Hiroshi YANAGAWA*

Key words: Atopic dermatitis, Breast milk, PCDDs and PCDFs, Children

Objective: To determine whether or not dioxins and furans in breast milk have a role in the prevalence of atopic dermatitis among children.

Methods: The target population of the study was all children participating in health check-up program for 3-year-old children in Tochigi Prefecture in September and October 1997. Using a questionnaire, information on nutrition in infants (breast milk only, bottled milk only, or mixed), parity, mothers' age at birth, and a history of atopic dermatitis was obtained. Besides, data on potential confounding factors were obtained.

Results: Questionnaires from 2,968 children (85.3% of those who were to participate in the programs, and 90.2% of children who participated them) were analyzed. The risk of atopic dermatitis was higher among children with breast milk (odds ratio [OR]=1.37 with 95% confidence interval [CI] 1.02–1.83) and those with mixed nutrition (OR=1.21, 95% CI: 0.94–1.57) in comparison with children with only bottled milk. Mothers' age at birth (OR for those who were more than 30 years or older in comparison with those who were younger than 30 years=1.27; 95% CI, 1.01–1.62) and those with second or later parity orders (OR=1.32, 95% CI; 1.04–1.67) were also risk factors of the dermatitis after the adjustment for some potential confounding factors.

Conclusion: Breast milk elevates the risk of atopic dermatitis slightly; the risk is, however, higher in children in second or later parity orders. If the PCDDs and PCDFs in breast milk cause the dermatitis, this would contradict the assumed metabolism of these chemicals in human bodies.

* Department of Public Health, Jichi Medical School

^{2*} Southern District Public Health and Welfare Center, Prefectural Government of Tochigi

^{3*} Ansoku Public Health and Welfare Center, Prefectural Government of Tochigi