

離乳食の進め方を アレルギー発症予防から考える

ふくいえ たつき
福家 辰樹*

要旨

「授乳・離乳の支援ガイド」が12年ぶりに改定された。妊娠から離乳完了までに必要な情報を適切に提供し、妊産婦や子どもへ支援することを目的としたものだが、乳幼児期に発症する頻度の高いアレルギー疾患についても、近年のエビデンス構築に伴い関連する記載が改定されている。本稿では、妊娠・授乳中の母親の食物制限や母乳栄養の話題、離乳食の開始時期や食事内容によるアレルギー疾患発症への影響について、「授乳・離乳の支援ガイド」改定の過程で掲げられたクエスチョンを中心に概説し、アレルギーの発症予防の観点から離乳食の進め方について検討する。

KEY WORDS

食物アレルギー、発症リスク、発症予防、離乳食、提言

はじめに

2019年3月に「授乳・離乳の支援ガイド」が12年ぶりに改定された¹⁾。「授乳・離乳の支援ガイド」とは、妊産婦や子どもにかかわる保健医療従事者が基本的事項を共有し、支援を進めることができるよう保健医療従事者向けに2007年3月に作成され、とくに妊婦健診や両親学級、3~4か月健康診査等の母子保健事業等を活用し、授乳方法や離乳開始時期等、妊娠から離乳完了までの各時期に必要な情報を適切に提供していくことを目的に、これまで自治体や医療機関等で活用されてきたものである。

アレルギー疾患は20世紀後半からわが国を含む先進国で急増し、21世紀の現在はアトピー性皮膚炎(atopic dermatitis: AD)と食物アレルギー(food allergy: FA)におけるAllergy Epidemicという第2波に直面した。そのなかで

もFAにおいては3歳までに診断される児は16.5%等と報告されており²⁾、小児科医にとって日々の診療で対面する疾患であるばかりでなく、社会的にも健康問題として関心が高い。

FAの発症メカニズムは十分に解明されていないとはいえないものの、近年の臨床研究において「予防」につながる新しい知見が次々に登場している。しかし現代社会における妊娠、出産、子育てを取り巻く環境は、決して「アレルギーの予防」に有利な状況とはいえないかもしれない。少子高齢化や核家族化による晩婚晩産化、育児の孤立化により、10数年前とくらべて子育ての悩みを相談できる割合は減少している(図)¹⁾。その影響か、全体として離乳開始および完了時期は遅くなりつつある。離乳開始時期は「6か月」の割合が44.9%と最も高く、2005年度よりもピークが1か月遅くなり、離乳完了時期は「13~15か月」の割合が33.3%と最も高く、

* 国立成育医療研究センターアレルギーセンター総合アレルギー科

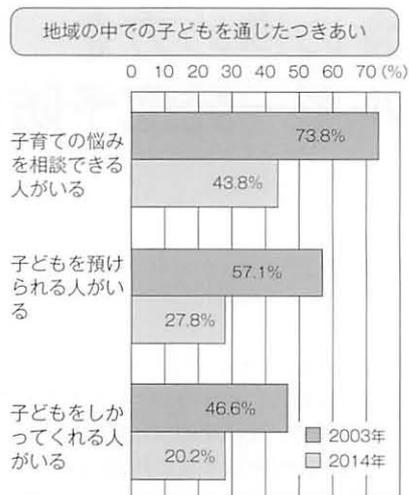
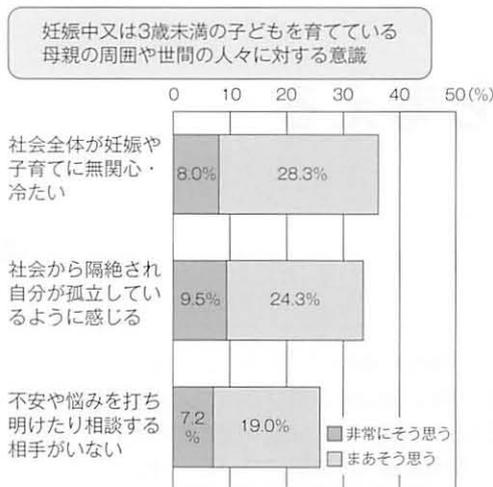


図 結婚や出産をとりまく状況

(文献1より引用)

やはり2005年度よりピークが遅くなっている。女性就業率の増加を支える社会的な仕組みは決して追いついておらず、離乳で何かしら困りごとを抱えていると回答した全体の74.1%のうち、最も多い理由が「作るのが負担、大変」であることも現代の子育て世代の忙しさを象徴しており、離乳食が全体的にのんびりとなっている理由かもしれない。

一方で、食事が原因と思われるアレルギー症状を起こしたことがある者のうち、11.2%は医療機関を受診していなかったと報告され、医療機関を受診しなかった者の対応として、「あなたの母親など家族に相談した」と回答した割合が最も高い。当然、その意見は正しい場合もあれば、そうでないこともある。かつて「予防」を期待し指導されていた内容が、かえって逆効果となり食物アレルギーを発症させやすくする可能性も判明しつつあり、乳幼児期の子どもに接することの多い私たち小児科医を含め医療従事者は、今わかっている限りの適切な情報を社会へ発信し提供する必要がある。

本稿では、「授乳・離乳の支援ガイド」2019

年改定版にかかわる「平成30年11月9日改定に関する研究会：乳幼児の栄養管理の支援のあり方に関する研究報告」³⁾に掲げられた18のClinical Questionのなかからアレルギーに関連する事項をピックアップし、アレルギー予防の観点から乳児期に安全かつ効果的に離乳食を導入させる方法について検討したい。

妊娠中の食事制限はアレルギーを予防するか

現在、妊娠・授乳中の母親の食物除去によるアレルギー発症予防効果は、1歳半までの食物感作、ADの発症に影響しない等、明確に否定されている⁴⁾。さらに食物除去により妊娠中の体重増加が減少する等、母体と児は有害な栄養障害をきたす恐れがあるため⁵⁾、アレルギー発症予防のために妊娠中や授乳中に母親が食物除去を行うことは推奨されない。

さらに近年では、成人となったこれら妊娠婦に対する食物除去による介入試験の対象者を追った報告もある⁶⁾。それによると、「除去群」の妊娠婦から出生した児では、妊娠後期におけ

る「高摂取群」(1日に少なくとも牛乳1杯、卵1個)の妊娠婦から出生した児と比較し、成人での喘息発症率が4倍高いことが示され、長期的にも妊娠中の食事制限がアレルギー予防につながるには言いがたい。

しかし、かつて妊娠中母親の摂取がFAの発症に関連すると報告されたことも事実である。米国のアメリカ国立衛生研究所(National Institute of Health: NIH)が助成する Consortium of Food Allergy Research (CoFAR) 2 という観察研究(ピーナッツアレルギーのハイリスクコホート)において、妊娠中に母親が頻繁に、とくに週に2回以上ピーナッツを摂取する場合、生まれる児のピーナッツアレルギー発症リスクは2.9倍に上昇することが示された⁷⁾。果たしてこの矛盾はどう解釈すべきなのであろうか。その答えの1つとして「環境中に潜むピーナッツへの曝露」という考え方がある。同じく CoFAR 2 参加者のうち、塵埃サンプルの採取されていた7割を対象としたその後の検討⁸⁾では、妊娠中の母親のピーナッツ摂取量は、当初の研究と同様に児の感作と相関(オッズ比2.7)したが、同時に母親の摂取はリビングルーム塵埃中ピーナッツ濃度の上昇と関連し、それを交えて調整すると児の感作リスクの有意差が消失する($p=0.15$)と報告された。しかも、環境中のピーナッツ濃度が高いと、よりピーナッツの感作を受けやすく、さらにAD(既往含む)があればより影響を受けやすいことも示された。つまり、皮膚バリア機能障害を介した塵埃中のピーナッツ抗原への曝露が、ピーナッツ感作および臨床的なピーナッツアレルギーの真の経路と考察することができる。

なお、屋内塵埃中に食物アレルギーが含まれることは日本でも証明されている。エコチルパイロット調査からの報告⁹⁾では、鶏卵アレルギーは測定した家庭の子どもの寝具100%から検

出され、鶏卵蛋白の中央値は $43.7\mu\text{g/g dust}$ とダニアレルゲンDer 1の $7.8\mu\text{g/g dust}$ と比較し高濃度であることが示されている。

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

いうまでもなく、母乳は母親と乳児のコンタクト、免疫関連因子の伝達、感染防御などさまざまな理由から乳児の栄養として最適なものであり、母乳が有益であることは疑う余地もない。ただし現時点において「アレルギーの発症予防」を目的とする観点では統一した見解は得られておらず、推奨されるものではない。かつては母乳栄養がアレルギー疾患の発症に保護的に働くという意見があったが、近年では、例えば米国のハイリスク出生コホート研究において母乳栄養を継続している児で有意にアレルギー疾患が多いとの報告¹⁰⁾や、わが国の後方視的検討でも、新生児期からの1日1回以上の継続的な普通ミルクの摂取により牛乳アレルギーが減少した(このとき鶏卵アレルギーの発症は同程度だった)という報告¹¹⁾があるなど、その見解はさまざまである。

さらに最近、オーストラリアで実施されるヘルスナッツスタディという5,000名以上を対象とした大規模出生コホート研究¹²⁾において、生後3か月までの普通ミルクの摂取により、牛乳への感作は0.44倍に、牛乳アレルギーの診断は0.31倍にリスクを減少させることが示された。このなかで加水分解ミルクの使用では牛乳アレルギーを減らさないこと、消化管アレルギーの出現率は、早期の普通ミルク導入と関連が認められないことも報告された。このことより、普通ミルクを開始するのであれば継続的に使用することが牛乳アレルギーのリスクを下げるという意味で有用かもしれない。

なお、1937~1969年に出生した336,364名、

つまり現在は50歳以上を対象とした横断研究¹³⁾によると、花粉症やADの発症リスクに対する母乳栄養の影響は、交絡因子と調整しない場合は母乳栄養でアレルギー発症を低下させるとするものの、1960年代以降の出生で層別化すると母乳栄養は1.07倍とわずかながら有意に発症リスクとなることが示されている。母乳栄養の有効性を高いエビデンスレベルで証明することが困難な理由の1つに、介入研究は倫理的にできないという臨床研究としての難しさがあるが、それ以上に母乳自体にまつわる背景、例えば食事内容や環境などの時代背景など、いまだ知られざる要因が潜んでいる可能性があり、今後も詳細な調査が必要であろう。

一方で、Food Diversity (食事のパラエティ) という考え方があり、アレルギー疾患以外においてもすでに国際的に健康やMortalityに良い影響を与えることが知られている。これまで多くの出生コホート研究において、乳児期に摂取する食物のカテゴリーが多いほど、その後のアレルギー疾患の発症リスクが低下することが示されている。

例えばLISA studyからの報告¹⁴⁾では、4か月での食物のカテゴリーを3つ以上摂取する乳児では、何も摂取していない児と比較し6歳での喘鳴や食物感作に抑制的に働くこと示している。RoduitらはEFRAIM cohortにおいて、1歳までに6カテゴリーのすべてを摂取する乳児と比較し、3項目以下では喘息、FA、食物抗原への感作は有意に上昇し、4、5品目でも同様の傾向があると報告¹⁵⁾した。つまり、離乳食を遅らせないことに加えて、乳児期の食事の幅を広げることがアレルギー疾患の予防につながる可能性が示唆されている。

加えて、当然ながら食べ物に含まれるものはアレルゲンだけではない。とくに近年、FAも含めたアレルギー疾患の発症に対する、腸内細菌

叢 (マイクロバイオーム) の関与について膨大な報告がなされているが、食事内容が腸内細菌に与える影響に関して多くの検討がなされている。例えば乳幼児期の食事において砂糖や飽和脂肪酸の摂取が増すと、腸内細菌の多様性低下やAD発症に抑制的と考えられる細菌類の低下が認められるという報告¹⁶⁾や、マウスモデルではあるが高脂肪食の摂取は腸内細菌叢を通じて食物による即時型アレルギー反応を増強する可能性を示唆する報告¹⁷⁾などがある。

さらに、アイスランドでは生後半年以降の乳児に1日5mLの魚油を与えることが推奨されているが、週4回以上摂取している児では、それ未満の児と比較し食物への感作のオッズ比が0.51と約半分に減じることも示されている¹⁸⁾。前述のRoduitらの報告では、生後1年以内に導入された食事の多様性がアレルギー性疾患の予防につながる可能性を示しており、具体的にはヨーグルト、バター、野菜と果物を生後1年以内に導入すると、ADと喘息の発症リスクが減少するとあるが、ヨーグルトやバターには短鎖脂肪酸が直接含まれること、間接的には有益な腸内細菌叢が増加して、やはり酪酸、プロピオン酸、酢酸が増加することで、制御性T細胞の増殖を促すなどの機序が考えられている¹⁹⁾。ともすると今後、乳児期の短鎖脂肪酸の摂取レベルを増やす工夫が、小児アレルギー疾患予防の新しい戦略として選択肢となる時代が来るかもしれない。

離乳食の開始時期を早める/遅らせることでアレルギー疾患を予防できるか

かつて、食物アレルギーの発症予防として、鶏卵やピーナッツなどFAの原因となりやすい食品は、離乳期早期からの摂取を避けることが望ましいと考える時期があった。1995年の「改定・離乳の基本」²⁰⁾には、卵黄は生後5~6か月

頃には3分の2個以下から開始し、7~8か月より全卵2分の1個と記載されていたが、2005年の調査で鶏卵の開始を7か月以後としている乳児が90%以上にのぼる実態が報告され、2007年の「授乳・離乳の支援ガイド」²¹⁾では生後7~8か月頃から卵黄を開始、と記されている。その後、アレルギーの発症予防のために食品の摂取開始を遅らせる試みは長期的にみて推奨できないことがさまざまな疫学調査により示され、2008年には二重抗原曝露仮説 (dual-allergen exposure hypothesis)²²⁾が発表されるに至ったが、たしかに経口摂取による免疫寛容を示唆する仮説であったものの、近年まで離乳食においてアレルゲンとなりやすい特定の食物の開始を遅らせないことがFAの発症予防に効果がある、ということを経験的に証明する臨床研究に乏しかったため、多くの国内外のガイドラインで「遅らせることは推奨しない」程度の立場で記載せざるを得ない時代が続いた。

その後2015年、LEAPスタディ²³⁾というハイリスク乳児 (ADや鶏卵アレルギーがありピーナッツアレルギーの発症リスクが高い乳児) を対象とした、生後4か月からのピーナッツ摂取群と除去群のいずれがピーナッツアレルギー発症予防に有効かを検討したランダム化比較試験において、5歳における発症率は摂取群で有意に減少し、さらに効果は5歳から1年間完全除去の期間を経た後も継続する (LEAP-Onスタディ²⁴⁾) ことが報告された。この報告により「ピーナッツアレルギーの発症リスクが高い国では、乳児の離乳時期においては“遅く”ではなく、むしろなるべく“早く”ピーナッツの摂取を開始するほうが有益である」との国際的なコンセンサスステートメントが発表され²⁵⁾、現在アジアを含めたさまざまな国、地域における離乳ガイドラインにおいてもこれに準ずる記載がなされている²⁶⁾。

わが国におけるFAの原因食物として最も頻度の高い鶏卵に関しても、早期摂取によるFA予防を検証するいくつかのランダム化比較試験が報告されている。オーストラリアから2013年に発表された鶏卵早期導入のランダム化比較試験 (STARスタディ)²⁷⁾では、ADの既往をもつ乳児に生後4か月から生卵粉末 (週に約1個相当) を摂取させた。その結果として、12か月時点における鶏卵アレルギーの発症が除去群よりも少ない傾向が示されたものの統計学的有意差はなく、3名に1名が生卵の摂取によりアレルギー症状を発症した。その後同じくオーストラリアで、ADやアレルギー既往のない一般の乳児820名を対象とした大規模ランダム化比較試験 (STEPスタディ)²⁸⁾が行われ、生卵粉末の摂取により1人もアナフィラキシーを起こさなかったものの、鶏卵アレルギーの予防効果は証明されなかった。ドイツのHEAPスタディ²⁹⁾でも、鶏卵への感作がない一般集団に対して生卵3分の1個を週3回与えたが、予防効果が示されなかったばかりかアレルギー症状が頻発し、試験が途中で中止された。一般の乳児1,303名を対象とした英国のEATスタディ³⁰⁾では、加熱鶏卵週に1個相当を生後3か月から開始した早期導入群と、生後6か月以降に開始した対照群を比較した。その結果、プロトコルを遵守できた参加者だけで解析したPP (per-protocol) 解析では有意に鶏卵アレルギーの発症が少なかったものの、6割以上の参加者が脱落しており、ITT (intention-to-treat) 解析では有意差を認めなかった。

そのなかで、わが国で実施されたAD乳児を対象としたランダム化比較試験 (PETITスタディ)³¹⁾では、12か月まで鶏卵を完全除去した群では37.7%に鶏卵アレルギーを発症した一方で、生後6か月から微量 (50 mg) の加熱全卵粉末を開始し、生後9か月から少量 (250 mg)

の加熱全卵粉末を毎日摂取した介入群では、1歳における鶏卵アレルギーの発症率は8.3%と、有意に減少させることを示した。しかもこの研究では、明らかな有害事象を発生させなかった。

生卵乾燥粉末を使用してアナフィラキシーを含む誘発症状がみられた海外の先行研究と比較して、この研究では微量の加熱全卵粉末を使用したため、安全に実施できたと考えられる。加えて、参加者の多くはプロアクティブ療法を含めた積極的な外用療法により、FAのリスクであるADのコントロール状況が良好であったことも早期鶏卵摂取者の発症率の低さに貢献したと推測される。

これら複数のランダム化比較試験を総合的に分析した近年のシステマティック・レビュー³²⁾では、「鶏卵の離乳期早期(4~6か月)からの摂取は鶏卵アレルギーの発症リスクを低下させる」という結論を得ている。このように近年、さまざまな質、量の鶏卵を用いた研究が報告されているものの、安全かつ効果的に予防効果の得られる方法については現在も研究段階にあり、今後の課題といえる。

食物アレルギー発症予防研究を どのように臨床応用するのか

2017年6月、日本小児アレルギー学会食物アレルギー委員会は、「食物アレルギー診療ガイドライン2016」およびPETITスタディ³¹⁾に基づき、「鶏卵アレルギー発症予防に関する提言」³³⁾を公表した。簡潔にポイントを解説すると、PETITスタディのプロトコルに従い、対象は「乳児期早期からアトピー性皮膚炎を発症している児」、方法は①まず適切なスキンケアとステロイド外用薬で皮膚炎を寛解させ、②加熱全卵を生後6か月からごく少量(加熱全卵0.2g)、生後9か月からは少し増量する(加熱全卵1.1g)というものである。重要な点は、アレル

ギーが心配だからという理由のみでおこなう鶏卵の「完全除去」という不自然な行為は、かえって鶏卵アレルギーのリスクを高めてしまうという事実である。PETITスタディではごく少量の加熱卵白を用いたが、これは安全かつ効果がある摂取方法の一例であり、この提言はPETITスタディのように摂取量を画一的に制限してはいない。注意点として、すでに鶏卵アレルギーを発症している乳児にはこのような摂取方法は推奨しておらず、「食物アレルギー診療ガイドライン2016」にしたがって、FAとして対応すべきである。また、ADを発症していない乳児には、「授乳・離乳の支援ガイド」に沿って鶏卵を摂取することを勧めてよい。なお必ず医師の指示・管理のもとで行っていただきたい。

またLEAPスタディ²³⁾では、最初の論文発表後にもいくつか追加解析の報告がなされている。そのなかで、早期摂取によるピーナッツアレルギー発症予防効果は、①皮膚プリックテストで示されるピーナッツ感作が陰性の児ではそもそも恩恵は少なく、感作が強まるにつれ効果が強まること、②ADが重症であるほど効果が高いことが示されている³⁴⁾。またこの報告で、開始時期が4~5か月よりも6か月以降でより効果が高いことも述べられ、早ければよいとも限らないことが示唆される。

まとめとして、早期摂取を推奨すべき対象はアレルギーの家族歴のある児、とくにADを発症した乳児であり、同時に可能な限り皮疹を寛解させることで経皮感作の進行するリスクを抑えたい。開始時期は6か月頃だが、ごく少量の導入で医師の観察下であれば事前のアレルギー検査は原則必要ない。重要なことは不自然な完全除去によるリスク回避ではなく、家族で楽しく育児を営むなかで、食事においても児の状況に合わせて量やバリエーションの幅を広げてい

表 離乳の進め方の目安 2019年版

	離乳の開始 → 離乳の完了			
	以下に示す事項は、あくまでも目安であり、子どもの食欲や成長・発達の状況に応じて調整する。			
	離乳初期 生後5~6か月頃	離乳中期 生後7~8か月頃	離乳後期 生後9~11か月頃	離乳完了期 生後12~18か月頃
食べ方の目安	○子どもの様子を見ながら1日1回1さじずつ始める。 ○母乳や育児用ミルクは飲みたいだけ与える。	○1日2回食で食事のリズムをつけていく。 ○いろいろな味や舌ざわりを楽しめるように食品の種類を増やしていく。	○食事リズムを大切に、1日3回食に進めていく。 ○共食を通じて食の楽しい体験を積み重ねる。	○1日3回の食事リズムを大切に、生活リズムを整える。 ○手づかみ食べにより、自分で食べる楽しさを増やす。
調理形態	なめらかにすりつぶした状態	舌でつぶせる固さ	歯ぐきでつぶせる固さ	歯ぐきで噛める固さ
1回当たりの目安量				
I 穀類 (g)	(つぶしがゆから始める。 すりつぶした野菜等も試してみる。 慣れてきたら、つぶした豆腐・白身魚・卵黄等を試してみる。)	全がゆ 50~80	全がゆ 90~軟飯 80	軟飯 80~ご飯 80
II 野菜・果物 (g)		20~30	30~40	40~50
III 魚 (g)		10~15	15	15~20
または肉 (g)		10~15	15	15~20
または豆腐 (g)		30~40	45	50~55
または卵 (個)		卵黄 1~全卵 1/3	全卵 1/2	全卵 1/2~2/3
または乳製品 (g)		50~70	80	100

(文献1より引用)

くことである。子どもの発達を日々見守りサポートする私たち小児科医は、免疫という発達を支える意味においても、サポートできる立場でありたい。

おわりに

これまでに述べたさまざまな経緯により、「授乳・離乳の支援ガイド」に示される“離乳の進め方の目安”には、2007年版に記載された「離乳の開始では、アレルギーの心配の少ないおかゆから…」という記述は、2019年版では単に「離乳の開始は、おかゆから…」と、アレルギーを強調する表現が削除されている。そして、1995年「改定・離乳の基本」と同様、離乳

を開始する5~6か月(離乳初期)の段階から、固ゆでした卵黄の記載が含まれるに至った(表)。

近年のFAに関する臨床研究で得られた新たな知見のうち、とくに重要なことは「ハイリスク乳児において、乳児期に完全除去を行うことは、かえって食物アレルギーのリスクとなりやすい」ということについて確固たるコンセンサスを得られたことであろう。あえて典型的なFA発症のリスクを例えていうならば、ADを発症している乳児において、皮疹の治療をせず、家族は屋内で普段食べているものを、その乳児にはまったく与えないという状況かもしれない。もちろん離乳食の具体的な導入方法については今も研究段階であり、その見直しはこれからの大きな課題である。今後も新たなエビデ

ンスが次々に生まれると予想され、小児期の診療に携わる者は常に正しい情報に敏感でなくてはならないと感じる。

文献

- 1) 厚生労働省「授乳・離乳の支援ガイド」改訂に関する研究会：授乳・離乳の支援ガイド（2019年改定版）2019年3月
<https://www.mhlw.go.jp/content/11908000/000496257.pdf>（2020年3月現在）
- 2) 東京都健康安全研究センター：アレルギー疾患に関する3歳児全都調査報告書（平成26年度），2015
- 3) 楠田 聡：「授乳・離乳の支援ガイド」の改定に向けて，日本小児科学会雑誌 2018；122：1794-1799
- 4) Kramer MS et al：Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy or lactation, or both, for preventing or treating atopic disease in the child. *Evid Based Child Health* 2014；9：447-483
- 5) Muraro A et al：Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. Part III：critical review of published peer-reviewed observational and interventional studies and final recommendations. *Pediatr Allergy Immunol* 2004；15：291-307
- 6) Flodström C et al：Milk and egg intervention during pregnancy and allergic disease in offspring up to 30 years of age. *Allergy* 2019；74：402-405
- 7) Sicherer SH et al：Maternal consumption of peanut during pregnancy is associated with peanut sensitization in atopic infants. *J Allergy Clin Immunol* 2010；126：1191-1197
- 8) Brough HA et al：Atopic dermatitis increases the effect of exposure to peanut antigen in dust on peanut sensitization and likely peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2015；135：164-170
- 9) Kitazawa H et al：Egg antigen was more abundant than mite antigen in children's bedding：findings of the pilot study of the Japan Environment and Children's Study (JECS). *Allergol Int* 2019；68：391-393
- 10) McGowan EC et al：Influence of early-life exposures on food sensitization and food allergy in an inner-city birth cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2015；135：171-178
- 11) Onizawa Y et al：The association of the delayed introduction of cow's milk with IgE-mediated cow's milk allergies. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016；4：481-488
- 12) Peters RL et al：Early exposure to cow's milk protein is associated with a reduced risk of cow's milk allergic outcomes. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019；7：462-470
- 13) Ek WE et al：Breast-feeding and risk of asthma, hay fever, and eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2018；141：1157-1159
- 14) Zutavern A et al：Timing of solid food introduction in relation to eczema, asthma, allergic rhinitis, and food and inhalant sensitization at the age of 6 years：results from the prospective birth cohort study LISA. *Pediatrics* 2008；121：e44-e52
- 15) Roduit C et al：Increased food diversity in the first year of life is inversely associated with allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2014；133：1056-1064
- 16) Mahdavinia M et al：Effects of diet on the childhood gut microbiome and its implications for atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2019；143：1636-1637
- 17) Hussain M et al：High dietary fat intake induces a microbiota signature that promotes food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2019；144：157-170
- 18) Clausen M et al：Fish oil in infancy protects against food allergy in Iceland-Results from a birth cohort study. *Allergy* 2018；73：1305-1312
- 19) Roduit C et al：High levels of butyrate and propionate in early life are associated with protection against atopy. *Allergy* 2019；74：799-809
- 20) 厚生労働省：改定「離乳の基本」平成7年12月
<http://8140.web.fc2.com/img/rinyuu.pdf>（2020年3月現在）
- 21) 厚生労働省：「授乳・離乳の支援ガイド」平成19年3月
<https://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/03/dl/s0314-17.pdf>
- 22) Lack G：Epidemiologic risks for food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008；121：1331-1336
- 23) Du Toit G et al：Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med* 2015；372：803-813
- 24) Du Toit G et al：Effect of avoidance on peanut allergy after early peanut consumption. *N Engl J Med* 2016；

374 : 1435-1443

- 25) Fleischer DM et al : Consensus communication on early peanut introduction and the prevention of peanut allergy in high-risk infants. *J Allergy Clin Immunol* 2015 ; 136 : 258-261
- 26) Tham EH et al : Early introduction of allergenic foods for the prevention of food allergy from an Asian perspective—An Asia Pacific Association of Pediatric Allergy, Respiriology & Immunology (APAPARI) consensus statement. *Pediatr Allergy Immunol* 2018 ; 29 : 18-27
- 27) Palmer DJ et al : Early regular egg exposure in infants with eczema : a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2013 ; 132 : 387-392
- 28) Palmer DJ et al : Randomized controlled trial of early regular egg intake to prevent egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2017 ; 139 : 1600-1607
- 29) Bellach J et al : Randomized placebo-controlled trial of hen's egg consumption for primary prevention in infants. *J Allergy Clin Immunol* 2017 ; 139 : 1591-1599
- 30) Perkin MR et al : Randomized trial of introduction of allergenic foods in breast-fed infants. *N Engl J Med* 2016 ; 374 : 1733-1743
- 31) Natsume O et al : Two-step egg introduction for prevention of egg allergy in high-risk infants with eczema (PETIT) : a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet* 2017 ; 389 : 276-286
- 32) Ierodiakonou D 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 : 1181-1192
- 33) 福家辰樹ほか : 鶏卵アレルギー発症予防に関する提言. *日本小児アレルギー学会誌* 2017 ; 31 : i-x
- 34) Greenhawt M et al : LEAPing through the looking glass : secondary analysis of the effect of skin test size and age of introduction on peanut tolerance after early peanut introduction. *Allergy* 2017 ; 72 : 1254-1260

