

江頭昌典 論文内容の要旨

Does daily intake of bovine lactoferrin-containing products ameliorate rotaviral gastroenteritis?
ウシ・ラクトフェリン含有製品の連日摂取はロタウイルス胃腸炎を軽症化させることができるか？

江頭昌典 高柳俊光 森内昌子 森内浩幸
(Acta Paediatrica 掲載予定)

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 新興感染症病態制御学系専攻
(主任指導教員：森内浩幸教授)

緒言

下痢症は世界中で小児の健康と生命を脅かし、毎年 500 万～1000 万人の命を奪っている。中でもロタウイルスは下痢症の重要な病原体であり、開発途上国を中心に年間 60 万人を超す死者を出している。日本のような先進国では死亡例は稀であるが、5 歳までにほぼ全ての児が罹患し、特に病棟内や集団保育の場における流行が問題となる。海外でロタウイルスワクチンが開発されたが日本では未承認であり、抗ウイルス剤などの特異的な治療法はなく対症療法が中心である。ラクトフェリンは分子量約 8 万の鉄結合性の糖蛋白で、母乳をはじめ、涙、精液、頸管粘液、鼻汁、唾液などの体液中に含まれ、様々な生理活性が報告されている。近年実験室レベルでラクトフェリンの抗ロタウイルス効果が報告されており、その実際の効果を明らかにするために臨床試験を行った。

対象と方法

対象は佐賀市近郊の 4 つの保育園・幼稚園に通うミルクアレルギーのない 5 歳未満の園児で、保護者の同意が得られた乳幼児計 298 人。期間は平成 16 年 1 月 8 日～3 月 31 日までの 12 週間。方法は対象児をラクトフェリン摂取群(L 群 172 人)と非摂取群(N 群 126 人)の 2 群に分けロタウイルス下痢症の発症率と重症度を比較した。L 群は 1 日 100 mg のラクトフェリン(森永乳業社製のラクトフェリンアクティブ 1 粒またはラクトフェリン含有ヨーグルト 1 個)を 12 週間摂取した。期間中の発熱・下痢・嘔吐の回数・持続日数、ならびにラクトフェリン摂取状況を保護者が記録。期間中の下痢は全て回収しロタウイルス抗原検査を行った。なお、検査キットはラピッドテストロタアデノ(Orion Diagnostica 社)を用いた。データ解析ソフトは StatView を使い、ロタウイルス下痢症の発症率と重症度をそれぞれ 2 検定および Mann-Whitney U 検定で比較した。p 値が 0.05 未満を有意と判定した。

結果

下痢便検査未施行・症状記録不十分・調査辞退（退園含む）・ラクトフェリン摂取率 50%以下を除外群とした。除外群を除く 234 人（79%）（L 群 136 人、N 群 98 人）を対象として解析した。ロタウイルス下痢症罹患児は 11 人（4.7%）で、L 群 6 名（4.4%）と N 群 5 名（5.1%）の間における発症率に有意差は認めなかった（ $p=0.8144$ ）。しかし、ロタウイルス下痢症罹患児の嘔吐回数・日数、下痢回数・日数はいずれも L 群が N 群に比べ有意に少なかった（ $p = 0.011, 0.014, 0.045, 0.029$ ）。また、発熱期間には有意差は認めなかった（ $p = 0.27$ ）。

考察

本調査ではラクトフェリンによるロタウイルス下痢症の軽症化は認められたものの発症予防効果は得られなかったが、その要因の一つとしてラクトフェリン摂取量の問題が考えられた。一般に人乳の方が牛乳よりも多くのラクトフェリンを含み、特に赤ちゃんが生まれて最初に哺乳する初乳には高濃度で存在すると報告されている（初乳 5-7 mg/ml、常乳 1-3 mg/ml）。また、ラクトフェリンの効果は用量依存性であるという報告もあり、今回は摂取量（1 日 100 mg）が少なかったために発症予防効果が得られなかった可能性もある。

また、本調査は無作為化試験ではなく、また 2 種類のラクトフェリン含有食品を用いていることから、様々なバイアスが生じたことが否定できない。

以上のような限界はあるが、本研究はラクトフェリンの臨床効果を元来健康な小児において証明した最初のものであり、母乳中に存在する自然免疫の仕組みの一つを検証した研究でもある。

今後はラクトフェリンのロタウイルス下痢症に対する作用機序の解明とともに、無作為化による検証、そして適正な用量を決定するための臨床試験の実施が必要であると考えられた。