

**特集：アレルギー疾患とどう付き合うか？～診断・治療・予防の最前線～****こどもの食物アレルギー：食べて防ぐ，食べて治す**

杉本 真弓

徳島大学病院小児科

(平成30年10月15日受付) (平成30年10月29日受理)

## はじめに

わが国における小児の食物アレルギー有症率は、乳幼児で約5～10%<sup>1)</sup>、学童期で4.6%<sup>2)</sup>と報告されており、その有病率は近年増加傾向にある。小児では、日常生活で摂取頻度の高い鶏卵、牛乳、小麦が3大アレルゲンであり、誤食によるアレルギー症状誘発の危険性のみならず、食物除去による身体発育への影響や生活の質の低下が問題となる。また、乳幼児期発症の食物アレルギー児は、その後の喘息やアレルギー鼻炎などを高頻度に発症する、いわゆるアレルギーマーチをたどるリスクが高いことも知られている。このような背景から、食物アレルギーの予防や早期寛解に対する関心が高まっている。

食物アレルギーの発症に影響を与える因子として、家族歴や遺伝的素因、環境中の食物アレルゲン、皮膚バリア機能の低下などが知られており、中でもアトピー性皮膚炎の存在が重要とされる。アトピー素因のある人に年齢とともに次々とアレルギー性疾患が発症する現象はアレルギーマーチとして知られており、その多くは乳児期のアトピー性皮膚炎に始まることが多い。また、これまで食物アレルギーは経口感作で成立すると考えられてきたが、2008年にLackはその発症機序について「二重アレルゲン曝露仮説」を提唱した<sup>3)</sup>。これは、食物の曝露経路には2つの経路が存在し、経口曝露は本来あるべき免疫寛容を誘導し、アレルギー感作は経皮曝露により生じるという概念である。本仮説により、これまでの食物アレルギーの予防および治療の考え方が近年大きく変化してきている。

本稿では、特に「食べる」ことに着目した食物アレルギーの予防、管理、治療の現状について概説する。

## 食物アレルギーを食べて防ぐ

「二重アレルゲン曝露仮説」の考え方をもとに、「経皮感作を防ぐ」ことや「経口免疫寛容を早期に誘導する」ことで食物アレルギーの発症予防を試みた検討が近年報告されている。

## (1) 経皮感作と食物アレルギー予防

生後3ヵ月の完全母乳栄養児を対象に、アトピー性皮膚炎の有無や重症度で食物感作のリスクを比較した検討では、食物感作のリスクがアトピー性皮膚炎のある児ではアトピー性皮膚炎の無い児の約6倍、重症のアトピー性皮膚炎のある児ではアトピー性皮膚炎の無い児の20倍以上であったと報告されている<sup>4)</sup>。このような、アトピー性皮膚炎の湿疹を介した食物抗原の経皮感作による食物アレルギー発症に対し、ハイリスク新生児への保湿剤塗布によるアトピー性皮膚炎および食物抗原感作の予防効果の関する検討が報告されている。Simpsonらは、アトピー性皮膚炎発症のハイリスク児に新生児期からの保湿剤使用により、生後6ヵ月の時点におけるアトピー性皮膚炎の発症を約50%予防したと報告している<sup>5)</sup>。また、Horimukaiらは、ハイリスク新生児を対象とした新生児期からの保湿剤塗布により、生後8ヵ月時点のアトピー性皮膚炎発症を約32%予防できたが、食物抗原への感作については有意差を認めなかったと報告している<sup>6)</sup>。したがって、ハイリスク児への新生児期からのスキンケアによる皮膚バリア保護は重要であると考えられるが、現時点ではバリア保護のみでの食物アレルギー発症予防効果については証明されていない。現在、国内では乳児アトピー性皮膚炎への早期介入による食物アレルギー発症予防に関する多施設共同研究が進行中であり、その結果が待たれるところである。

## (2) 経口免疫寛容と食物アレルギー予防

生後、母乳栄養または人工栄養が開始されるが、どち

らがアレルギー発症予防に有利であるかは大きな関心事である。完全母乳栄養と食物アレルギー発症との関連については、ハイリスク乳児において少なくとも生後4ヵ月までの完全母乳栄養が生後18ヵ月までの牛乳アレルギーの発症率を低下させたことが報告されている<sup>7)</sup>。一方で、生後14日までに乳タンパクを導入した群と比較し、生後105～194日に導入した群では、有意に牛乳アレルギーの発症率が高かったとの報告もある<sup>8)</sup>。したがって、少なくとも生後3-4ヵ月以降の完全母乳栄養の継続が食物アレルギーの発症予防に有効かどうかは明らかではないといえる。

離乳食開始時期と食物アレルギー発症に関しては、加熱卵の摂取を4～6ヵ月に開始した乳児と比較し、10～12ヵ月に開始した乳児では鶏卵アレルギーのリスクが約6倍高まることが報告されており<sup>9)</sup>、離乳食開始を遅らせることで食物アレルギー発症を予防できるというエビデンスはない。一方、早期摂取における食物アレルギー予防については、一般の母乳栄養児を離乳食（ピーナッツ、鶏卵、牛乳、ゴマ、白身魚、小麦）を3ヵ月から導入した早期導入群と6ヵ月以降で開始した対照群でその後の食物アレルギー発症を比較したEATスタディ<sup>10)</sup>が実施されている。Per-protocol解析では早期導入群で有意に鶏卵とピーナッツアレルギーの発症が少なかったが、早期導入群でのプロトコル遵守率はわずか31.9%と多くの参加者が脱落していた。また、生後3ヵ月という時期から離乳食を摂取させること自体が容易ではなく、

intention-to-treat解析では有意差を認めなかったと報告されている。

鶏卵早期導入については、いくつかのランダム化比較試験の報告がある。STARスタディ<sup>11)</sup>では、アトピー性皮膚炎児に4ヵ月から生卵粉末を摂取させた群ではプラセボ群と比較し、12ヵ月時点における鶏卵アレルギーの発症が少ない傾向が示されたものの統計学的有意差はなく、鶏卵摂取群の31%が生卵摂取によりアレルギー症状を発症していた。一方、PETITスタディ<sup>12)</sup>では、生後4～5ヵ月でアトピー性皮膚炎と診断された乳児を対象に、一旦湿疹を改善させた後に、6ヵ月から微量の加熱卵を摂取させた群とプラセボ群とで12ヵ月時の鶏卵アレルギー発症率を比較している。12ヵ月時の鶏卵アレルギー発症は摂取群で8%、プラセボ群で38%であり、早期の湿疹病変への介入および早期からの微量の加熱卵導入が鶏卵アレルギーの発症を有意に抑制したと報告している。

このように、鶏卵においては、ハイリスク児への乳児期早期からの摂取開始によるアレルギー発症予防効果を示す研究成果が報告されているが、他の食物にも同様の予防効果が得られるかについては明らかではない。今後、適切な摂取開始時期、摂取させる食物の量や抗原性、摂取頻度など、それぞれの食物で検討していくことが必要である（図1）。また、PETITスタディからは、摂取開始までに湿疹病変を早期にコントロールすることも重要であるといえる。

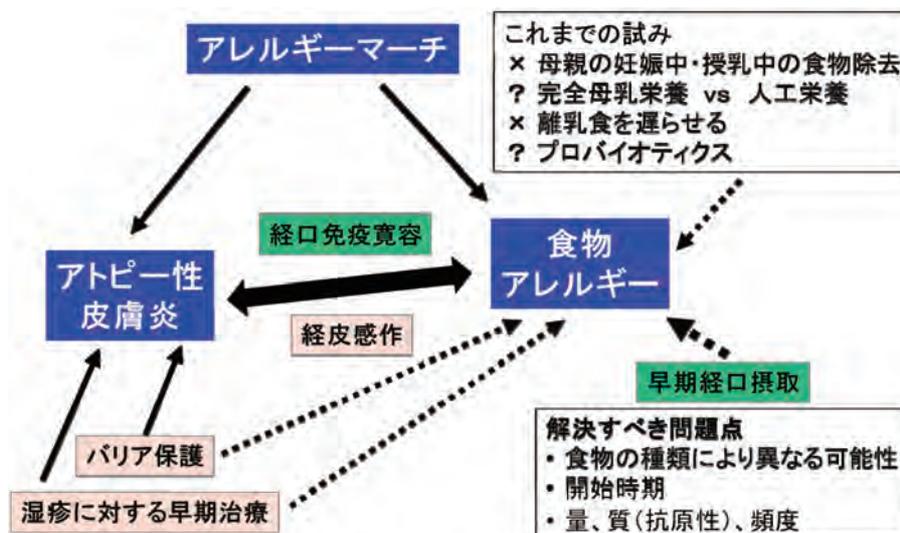


図1. ハイリスク児に対する食物アレルギー予防

### 食物アレルギーの管理の原則

食物アレルギー児に対する栄養食事管理の原則は、「正しい診断に基づいた、必要最小限の原因食物の除去」である。食物アレルギーでは原因と特定された食物を除去することが治療の中心となるが、その除去が過剰とならないような配慮が必要である。栄養面では、1歳から3歳の時期に牛乳および魚を除去することでカルシウムやビタミンDの不足を受けて身長伸びに影響が出ることが報告されており<sup>13)</sup>、食物除去を行う必要がある場合には、不足する栄養素を他の食物で適切に補うことで身体発育への影響を回避しなければならない。また、除去食物が増えるほど市販の食品や外食の利用が大きく制限され、園・学校での給食で除去対応が困難な場合には弁当の持参が必要な場合もある。食事や調理以外の日常生活のさまざまな場面において、患児のみならずその家族が少なからず負担や不便を感じることも多いと考えられ、生活の質を維持するためにも必要最小限の除去が望ましいといえる。

安全に必要な最小限の除去を進めるためには、段階的な食物経口負荷試験(表1)<sup>14)</sup>によって何をどのくらいの量であれば安全に摂取できるかを定期的に評価していくことが必要である。まずは「少量」を目標とした経口負荷試験を行い、陽性であればこれまで通り除去を継続し、時期をみて再度少量の経口負荷試験を実施する。陰性であれば総負荷量を超えない範囲にて自宅で摂取を行う。症状が誘発されないことを確認できたら、「中等量」の経口負荷試験に進む。陰性の場合、総負荷量を超えない範囲にて自宅で摂取を行い、症状が誘発されないことを確認できたら、「日常摂取量」の経口負荷試験に進む。日常摂取量で陰性であれば除去解除となる。中等量や日常摂取量の負荷試験で陽性となった場合は、負荷量と誘発症状の重症度を加味して、医師が安全に食べられる範囲を決定する。食べられる範囲での摂取を継続しながら、

時期をみて再度中等量あるいは日常摂取量の負荷試験を実施し、最終的には除去解除を目指すことになる(図2)<sup>15)</sup>。

### 食物アレルギーを食べて治す

必要最小限の原因食物の除去を基本として、症状の出ない安全な範囲で摂取していくということは、適切な栄養素の確保や生活の質の維持のみならず食物アレルギーの経過にも影響を与えうる。Leonardらは、加熱卵1/3個相当のbaked eggによる経口負荷試験が陰性であった鶏卵アレルギー児のうち同量の鶏卵摂取を定期的に継続した群では、完全除去を継続した群に比べ、のちの耐性獲得率が14.6倍高く耐性獲得の時期も有意に早かったこと、抗原特異的な免疫学的変化として卵白プリクテストの膨疹径および卵白、オボアルブミン、オボムコイドIgEの有意な低下およびオボアルブミン、オボムコイドIgG4の有意な上昇を報告している<sup>16)</sup>。牛乳においても同様に、経口負荷試験で症状なく摂取可能であった量の定期摂取による耐性獲得促進効果が報告されている<sup>17)</sup>。このように「安全に食べられる範囲で食べる」ということは、乳幼児期発症の食物アレルギーにおいては早期寛解を促進しようという観点からも重要であることが示唆される。

一方、これまでは厳格な原因食物の除去を継続する以外に選択肢の無かった、「少量」の食物経口負荷試験を何度も繰り返してもクリアできない重症食物アレルギー児においては、経口免疫療法による積極的介入が試みられるようになってきている。経口免疫療法とは、「自然経過では早期に耐性獲得が期待できない症例に対し、事前の経口負荷試験で症状誘発閾値を確認後、原因食物を医師の指導のもとで経口摂取させ、閾値上昇または耐性獲得を目指す治療法」と定義されている<sup>14)</sup>。本邦では、鶏卵<sup>18)</sup>、牛乳<sup>19)</sup>、小麦<sup>20)</sup>、ピーナッツ<sup>21)</sup>の経口免疫療法が報告さ

表1. 段階的経口負荷試験の総負荷量の例

摂取量	鶏卵	牛乳	小麦
少量	加熱卵黄1個 加熱全卵1/32個相当	3 mL 相当	うどん2~3g
中等量	加熱全卵1/8~1/2個相当	15~50mL 相当	うどん15~50g
日常摂取量	加熱全卵50g (1個)	200mL	うどん200g 6枚切り食パン1枚

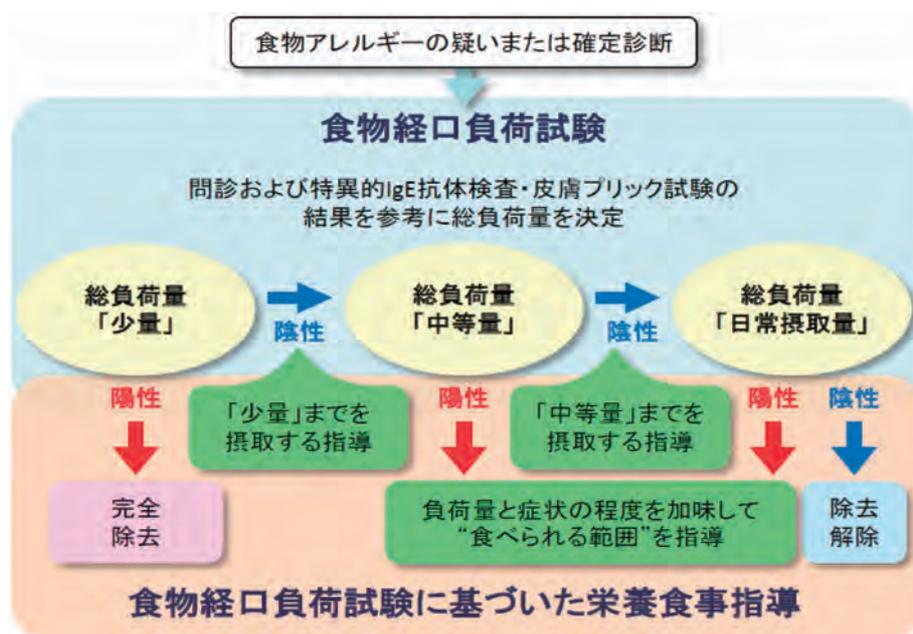


図2. 段階的な経口負荷試験と経口負荷試験結果に基づいた栄養食事指導 (文献15より引用)

れている。経口免疫療法により、原因食物の摂取を継続していれば症状が現れない状態、すなわち脱感作状態を誘導することができるが、原因食物の摂取を一旦中止後に再度経口負荷試験を実施すると症状を認める場合がある。経口免疫療法による免疫学的変化として、特異的IgEの低下<sup>22,23)</sup>、特異的IgG4の上昇<sup>22,23)</sup>、特異的IgG1の治療早期の一過性上昇<sup>23)</sup>、抗原刺激を受けた末梢血好塩基球上のCD63やCD203cの発現量低下<sup>24)</sup>、制御性T細胞の誘導<sup>22,25)</sup>などが報告されている。しかし、これらの変化と治療経過や予後との関連には不明な点も多い。また、治療経過中のアレルギー症状は必発で、ときにアナフィラキシーを誘発することや、好酸球性食道炎など即時型症状以外の副反応も報告されていることから<sup>26)</sup>、安全面での課題も多い。したがって、経口免疫療法は現段階では食物アレルギーの一般診療としては推奨されておらず、食物アレルギーを熟知した専門医が症状出現時の救急対応に万全を期した上で臨床研究として慎重に施行すべき治療との位置づけである。

#### おわりに

小児における食物アレルギー対応は、従来の「疑わしきは除去」から「正しい診断に基づいた必要最小限の原因食物の除去」へと変化しており、その考え方は食物ア

レルギーの新たな予防・治療戦略にもつながるものである。アレルギー発症のハイリスク児においては、湿疹を早期に改善させた上で早期から経口摂取を行うことで、食物アレルギーを予防できる可能性が示されている。また、食物アレルギーであってもアレルギー症状が誘発されない範囲で食べていくことは、身体発育や生活の質の維持のみならず、早期の耐性獲得に有用である可能性も報告されている。さらに、これまでは厳格な原因食物除去を余儀なくされていた重症食物アレルギー児の一部において、経口免疫療法の有用性が報告されている。このように、「食べる」という観点から小児における食物アレルギーの予防および治療を安全かつ効果的に実践していくために、今後さらなる知見が集積され、克服すべき課題が解決されていくことを期待したい。

#### 文 献

- 1) Ebisawa, M., Sugizaki, C.: Prevalence of pediatric allergic diseases in the first 5 years of life. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 121 : S237, 2008
- 2) 学校生活における健康管理に関する調査報告書 (平成25年度), 公益財団法人日本学校保健会, 2014
- 3) Lack, G.: Epidemiologic risks for food allergy. *J Allergy Clin. Immunol.*, 121 : 1331-1336, 2008

- 4) Flohr, C., Perkin, M., Logan, K., Marrs, T., *et al.*: Prevalence of pediatric allergic diseases in the first 5 years of life. *J. Invest. Dermatol.*, **134**: 345-350, 2013
- 5) Simpson, E.L., Chalmers, J.R., Hanifin, J.M., Thomas, K., *et al.*: Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **134**: 818-823, 2014
- 6) Horimukai, K., Morita, K., Narita, M., Kondo, M., *et al.*: Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **134**: 824-830, 2014
- 7) Muraro, A., Dreborg, S., Halken, S., Høst, 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.*, **15**: 291-307, 2004
- 8) Katz, Y., Rajuan, N., Goldberg, M.R., Eisenberg, E., *et al.*: Early exposure to cow's milk protein is protective against IgE-mediated cow's milk protein allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **126**: 77-82, 2010
- 9) Koplin, J.J., Osborne, N.J., Wake, M., Martin, P.E., *et al.*: Can early introduction of egg prevent egg allergy in infants? A population-based study. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **126**: 807-813, 2010
- 10) Perkin, M.R., Logan, K., Tseng, A., Raji, B., *et al.*: Randomized Trial of Introduction of Allergenic Foods in Breast-Fed Infants. *N. Engl. J. Med.*, **374**: 1733-1743, 2016
- 11) Palmer, D.J., Metcalfe, J., Makrides, M., Gold, M.S., *et al.*: Early regular egg exposure in infants with eczema: A randomized controlled trial. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **130**: 473-480, 2013
- 12) Natsume, O., Kabashima, S., Nakazato, J., Yamamoto-Hanada, K., *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. *Lancet.*, **389**: 276-286, 2017
- 13) 上野佳代子, 宮崎淑子, 村上洋子, 本荘哲 他: 乳および乳・魚除去児の成長障害について. *日小児難治喘息・アレルギー会誌*, **14**: 11-16, 2016
- 14) 日本小児アレルギー学会食物アレルギー委員会. 食物アレルギー診療ガイドライン2016. 協和企画: 2016
- 15) 厚生労働科学研究班. 食物アレルギーの栄養食事指導の手引き2017. 2017
- 16) Leonard, S.A., Sampson, H.A., Sicherer, S.H., Noone, S., *et al.*: Dietary baked egg accelerates resolution of egg allergy in children. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **130**: 473-480, 2012
- 17) Kim, J.S., Nowak-Wegrzyn, A., Sicherer, S.H., Noone, S., *et al.*: Dietary baked milk accelerates the resolution of cow's milk allergy in children. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **128**: 125-131, 2011
- 18) Itoh, N., Itagaki, Y., Kurihara, K.: Rush specific oral tolerance induction in school-age children with severe egg allergy: one year follow up. *Allergol. Int.*, **59**: 43-51, 2010
- 19) Kaneko, H., Teramoto, T., Kondo, M., Morita, H., *et al.*: Efficacy of the slow dose-up method for specific oral tolerance induction in children with cow's milk allergy: comparison with reported protocols. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.*, **20**: 538-539, 2010
- 20) Sato, S., Utsunomiya, T., Imai, T., Yanagida, N., *et al.*: Wheat oral immunotherapy for wheat-induced anaphylaxis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **136**: 1131-1133, 2015
- 21) Nagakura, K.I., Sato, S., Yanagida, N., Nishino, M., *et al.*: Oral Immunotherapy in Japanese Children with Anaphylactic Peanut Allergy. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, **175**: 181-188, 2018
- 22) Jones, S.M., Pons, L., Roberts, J.L., Scurlock, A.M., *et al.*: Clinical efficacy and immune regulation with peanut oral immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **124**: 292-300, 2009
- 23) Sugimoto, M., Kamemura, N., Nagao, M., Irahara, M., *et al.*: Differential response in allergen-specific IgE, IgGs, and IgA levels for predicting outcome of oral immunotherapy. *Pediatr. Allergy Immunol.*, **27**: 276-282, 2016
- 24) Keet, C.A., Frischmeyer-Guerrerio, P.A., Thyagarajan, A., Schroeder, J.T., *et al.*: The safety and efficacy of sublingual and oral immunotherapy for milk allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **129**: 448-455, 2012
- 25) Varshney, P., Jones, S.M., Scurlock, A.M., Perry, T.T., *et al.*: A randomized controlled study of peanut oral

- immunotherapy : clinical desensitization and modulation of the allergic response. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 127 : 654-660, 2011
- 26) Lucendo, A.J., Arias, A., Tenias, J.M. : Relation between eosinophilic esophagitis and oral immunotherapy for food allergy : a systematic review with meta-analysis. *Ann. Allergy Asthma. Immunol.*, 113 : 624-629, 2014

## *Food allergy in children : “eating” for prevention and treatment*

*Mayumi Sugimoto*

*Department of Pediatrics, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

The risk of allergic symptoms by accidental ingestion as well as the influence on physical development and consequent reduced quality of life due to elimination diets are challenges associated with food allergies. Children with infantile-onset food allergies are at a high risk of developing subsequent asthma and allergic rhinitis. Therefore, research interest in prevention and early remission of food allergies has recently gained traction.

The “dual-allergen-exposure hypothesis” was advocated by Lack in 2008, and the hypothesis highlights percutaneous sensitization and oral tolerance for pathogenesis of food allergy as promising research strategies. Recently, some studies have focused on the prevention or early tolerance induction of food allergies. In addition, previous research has shown that atopic dermatitis can be prevented by using moisturizer in the neonatal stage of high-risk children. However, there is no evidence to suggest that skin care alone can prevent the onset of food allergies. Meanwhile, aggressive eczema treatment and early consumption of eggs has been shown to have a preventive effect on egg allergy in high-risk infants. However, further research is needed in the area of prevention of food allergy from the viewpoint of oral tolerance, including investigation of different foods, determining the appropriate time of ingestion, the amount of food to be ingested, antigenicity, and frequency of ingestion.

Previous works report that even if food allergy does develop, the ingestion of causative food below the allergy-symptom threshold may be useful for early tolerance induction. Oral immunotherapy has also been reported to be effective in children with severe food allergy. Therefore, we hope that future studies will improve our knowledge to overcome problems associated with food allergies, for safe and effective prevention and treatment of food allergy in children.

Key words : food allergy, percutaneous sensitization, oral tolerance, oral immunotherapy