

食物アレルギーに対する早期介入

Early intervention of food allergy

国立病院機構相模原病院小児科 医長 柳田 紀之

Noriyuki Yangida (Chief Department of Pediatrics)
Department of Pediatrics, Sagami National Hospital, Kanagawa, Japan

国立病院機構相模原病院臨床研究センター アレルギー性疾患研究部 部長 海老澤 元宏

Motohiro Ebisawa (Director)
Clinical Research Center for Allergy and Rheumatology, Sagami National Hospital, Kanagawa, Japan



キーワード

発症予防、早期介入、食物経口負荷試験、経口免疫療法、食物アレルギー、少量

01 | はじめに

食物アレルギーの有病率は増加傾向にあり、食物アレルギーに対する発症予防と早期対応は重要性を増している。アレルギーの発症予防、早期対応については、食物アレルギーの発症予防、すでに発症した食物アレルギーへの早期介入、重症例への治療介入の3つに分けられる。それぞれの方法と効果について、最新の文献的な検討も加えて解説する。

02 | 食物アレルギーの発症予防

離乳食の開始時期に関する研究

Pekinらは一般集団を対象に1303人の完全母乳栄養児に対して鶏卵、牛乳、小麦、ピーナッツ、ごま、魚の6抗原を一定の摂取頻度と蛋白量で3ヶ月から摂取する群と6ヶ月から自由に摂取する群の2群に分け、1～3歳までの食物アレルギーの有無を評価した¹⁾。この研究では、Intention-to-treat解析では差がなかったが、Per-protocol解析ではピーナッツアレルギー発症の割合は早期摂取群310名中0名(0%)に対して、対照群では525名中13名(2.5%)、鶏卵では早期摂取群1.4%、対照群5.5%で差は有意であった。早期摂取群のプロトコル遵守率は42.8%と対照群の92.6%に比べて低いため、早期摂取が食物アレルギーを予防するかどうかについてはさらなる研究が必要であるが、少なくとも離乳食の開始時期を遅らせることが、食物アレルギー発症を予防する効果はないことは明らかである。

早期の導入による食物アレルギー発症予防効果

2015年にLackらのグループから継続的なピーナッツの摂取によりピーナッツアレルギーの発症を予防できることが報告

され²⁾、今後、この結果を元に世界各国のガイドラインが大きく変更される予定である。この研究ではピーナッツアレルギーを発症するリスクが高いと考えられる重症の湿疹か卵アレルギーのある生後4～10カ月の乳児640人をランダムにピーナッツ除去群とピーナッツ摂取群に分けた。5歳時点でのピーナッツアレルギーの頻度は研究開始時に皮膚テストが陰性の患者ではピーナッツ除去群で13.7%、ピーナッツ摂取群で1.9%であり、皮膚テストが陽性の患者ではピーナッツ除去群で35.3%、ピーナッツ摂取群で10.6%であった(図1)。全体では除去群で17.2%、摂取群で3.2%であった。

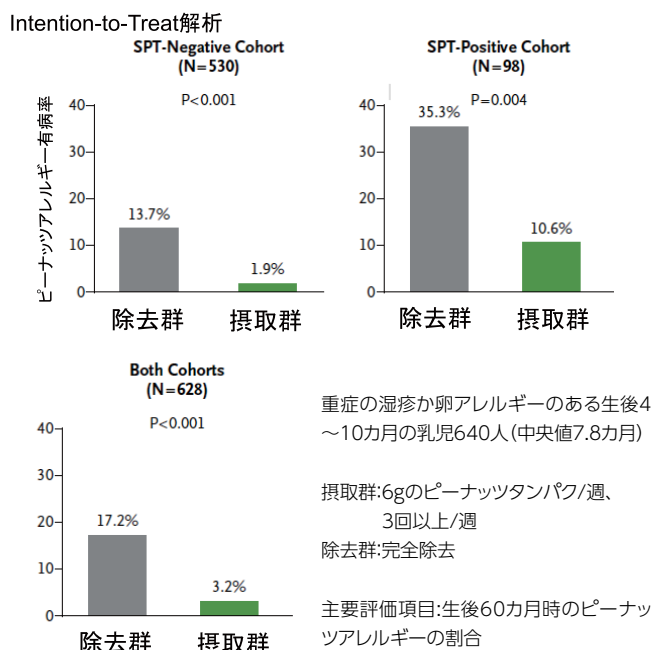


図1 ピーナッツアレルギー発症リスクがある乳児におけるピーナッツ摂取に関するランダム化比較試験

G. Dv Toit et al. New England J Med 2015, 372,803-13

さらに、同意が得られた除去群282名、摂取群274名を対象に1年間除去してピーナッツアレルギーの有無を検討しても、18.6%対4.8%で結果は変わらなかった³⁾。また、ピーナッツ摂取の介入による栄養学的な悪影響はなかったことも報告されている⁴⁾。

鶏卵に対する同様の研究では鶏卵アレルギーの発症リスクが高い乳児に対して、4~8ヶ月から生卵の粉末を指示された摂取群は33%、除去を指示された対照群は51%が鶏卵のアレルギーを発症した(有意差なし)。この研究では、摂取を指示された群の31%に重篤な反応が起こるなどして早期に中止された⁵⁾。この対象では4カ月の時点で多くがすでに鶏卵アレルギーを発症していた。また、D. E. Campbellらのグループ(BEAT Study Group)は皮膚テストで卵白への反応が2mm未満の4ヶ月児319名を全卵粉末350mgを食べる群165名とプラセボの米の粉末を食べる154名の乳児の二群に分けて、12ヶ月時の皮膚テストで3mm以上である割合を比較した⁶⁾。その結果、開始時に皮膚テストで2mm未満にもかかわらず、14名の児が開始1週間以内に卵の粉末に反応し、脱落した。12ヶ月時の卵白への感作の割合はプラセボ20%、卵の粉末11%で介入部分有意(p=0.03)に感作の割合が低かった。しかし、卵アレルギーと確定診断された割合はプラセボ13例、卵粉末8例と差はなかった。この研究でも前の研究と同様に4ヶ月の時点で鶏卵アレルギーが成立している患者が一定数存在した。このように、食物の早期導入により一定の予防効果は期待できるが、食物アレルギーの発症予防には限界もあることに注意が必要である。

03 | 発症した食物アレルギーへの早期介入

即時型の食物アレルギー児であっても、少量であれば摂取できる症例は多い⁷⁾。総負荷量を少量に設定した食物経口負荷試験を行い、陰性を確認した後に積極的に摂取を進めると、約半数の症例では1年以内により多い量を摂取できるようになる^{8, 9)}。ここでは、主に低年齢のすでに発症した食物アレルギー児に対する早期介入として、食物経口負荷試験に基づく原因食物の摂取とその予後について論じる。

少量が摂取できることの意義

近年、総負荷量を少量に設定した食物経口負荷試験の有用性が報告されている⁷⁻¹⁰⁾。少量の負荷試験で陰性を確認した後に段階的に負荷試験を行なう試みがなされている(表1)。

表1 段階的な食物経口負荷試験

総負荷量	鶏卵	牛乳	小麦	ピーナッツ
少量	加熱全卵 1/32個相当 (194mg)	牛乳 3ml相当 (102mg)	うどん 2g(52mg)	ピーナッツ0.5g (133mg)
中等量	全卵1/2個相当 (3100mg)	牛乳 25ml相当 (850mg)	うどん 15g(390mg)	ピーナッツ 3g(795mg)
大量	全卵1個相当 (6200mg)	牛乳 200ml (6800mg)	うどん200g/ パン1枚 (5200mg)	ピーナッツ 10g(2650mg)

(蛋白量)

Modified from Yanagida et al. Allergol Int. 2016; 65: 135-40.

少ない量でも、アレルギーとなる食品を摂取できるようになると、誤食の不安が軽減する¹⁰⁾。例えば、牛乳アレルギー児の多く(86%)はバター(蛋白量で牛乳3mlに相当)を摂取でき大幅な生活の質(Quality of life: QOL)改善につながる(図2)。

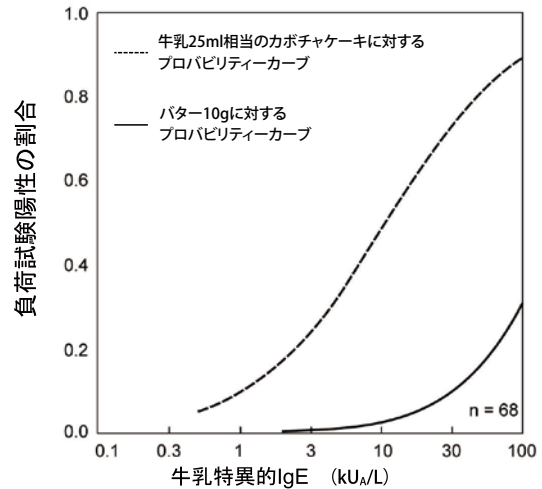


図2 バターに対する耐性獲得

Yanagida et.al Allergy Asthma Immunol Res. 2015; 7: 186-9.

少量に対する食物経口負荷試験

総負荷量を日常摂取量(鶏卵1個、牛乳200ml、6枚切れ食パン1枚など)に設定した食物経口負荷試験に比べ、総負荷量を少量に設定した食物経口負荷試験の陽性率は低く、特に特異的IgE値が高い場合にその傾向は顕著である(図2、図3)。

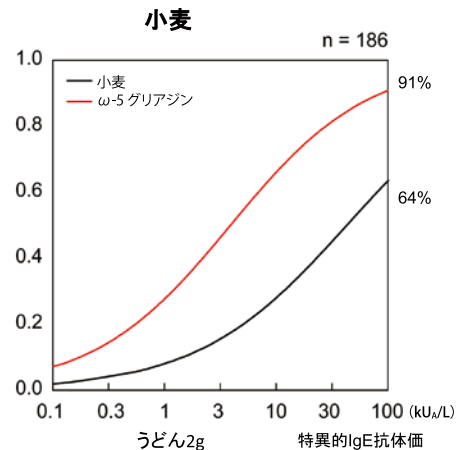
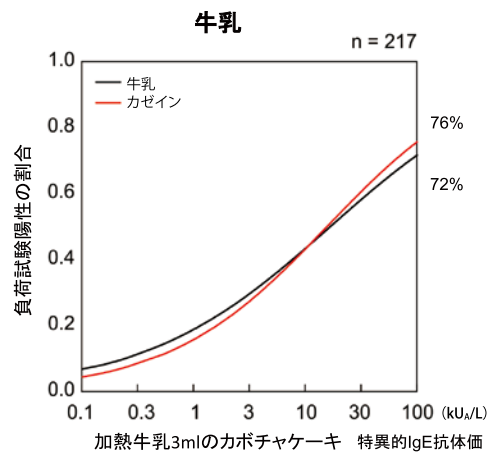


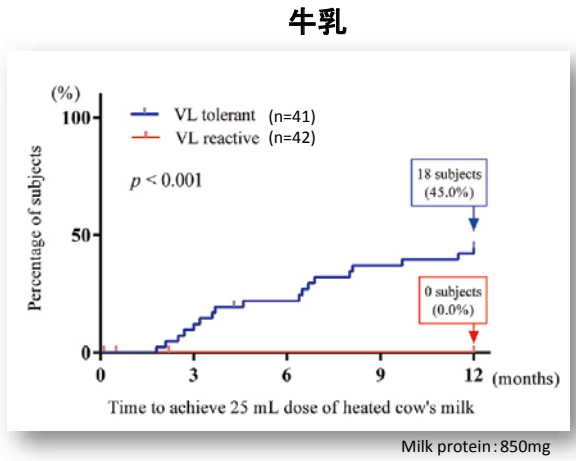
図3 少量に対するプロパピリチーカーブ

Modified from Yanagida et al. Allergol Int. 2016; 65: 135-40.

このため、特異的IgE値が高い症例や即時型症状の既往が明らかな例などにはこういった食物経口負荷試験を用いることで、食物経口負荷試験による症状誘発のリスクを軽減することが出来ると考えられる。

少量に対する食物経口負荷試験と予後

少量(牛乳3ml、うどん2g)が摂取できた即時型食物アレルギー児の約半数が1年後には中等量(牛乳25ml、うどん15g)を摂取できることが明らかになっている^{8,9)}(図4)。



VL: Very Low Dose

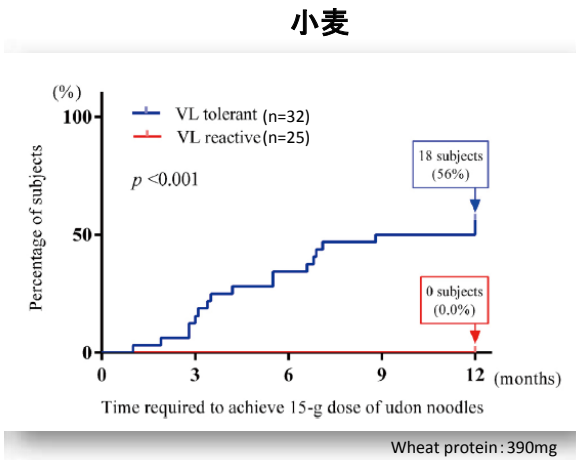


図4 少量を目標量とする負荷試験を用いたより良い管理方法
Okada et al. Allergol Int. 2015

すなわち多くの患者で少量の摂取を確認し、安全に摂取できることを確認された量を日常的に摂取することで、その後のもっと多い量に対する耐性獲得を誘導できる可能性がある。ただし、自宅で摂取する量を漸増する場合には、症状誘発のリスクを考慮し、経口免疫療法に準じた配慮が必要になるため、経口免疫療法の経験が豊富な限られた医療機関で行なうべきと考えられる。

04 | 重症例への治療介入

少量の食物経口負荷試験に反応する症例に対して、上記の発症した食物アレルギーへの早期介入を行なうのは困難である。ここでは経口免疫療法の安全性と効果について論じる。

経口免疫療法の利点と欠点

こういった、症状誘発閾値が低い症例に対しては専門医療機関による経口免疫療法の有用性が報告されている¹¹⁾。しかし、長期間の治療が必要であり、症状が誘発されることもまれではない。特に抗原特異的IgE値が高いまたは頻回のアナフィラキシー歴があるようなハイリスク例では経口免疫療法中の副反応が大きな問題となる。

最新の経口免疫療法と効果の比較

経口免疫療法の副反応を軽減し、治療効果をも高めるために経皮免疫療法¹²⁾、舌下免疫療法¹³⁾、オマリズマブ併用での経口免疫療法¹⁴⁾など、様々な新しいアプローチがされている。オマリズマブ併用での経口免疫療法は副反応を軽減させるものの、治療効果に差はないと報告されている¹⁴⁾。牛乳アレルギーに対する経口免疫療法の量と効果の関係について図5に示す。対照群との比較では、経口免疫療法は対照群に比較して有効である。治療効果と副反応の関係について、図6にまとめた。一般に投与量が多いほど治療効果も高いとされるが、副反応も多い。このように、副反応の頻度と有効性を考慮の上で治療方法を選択することが望ましい。

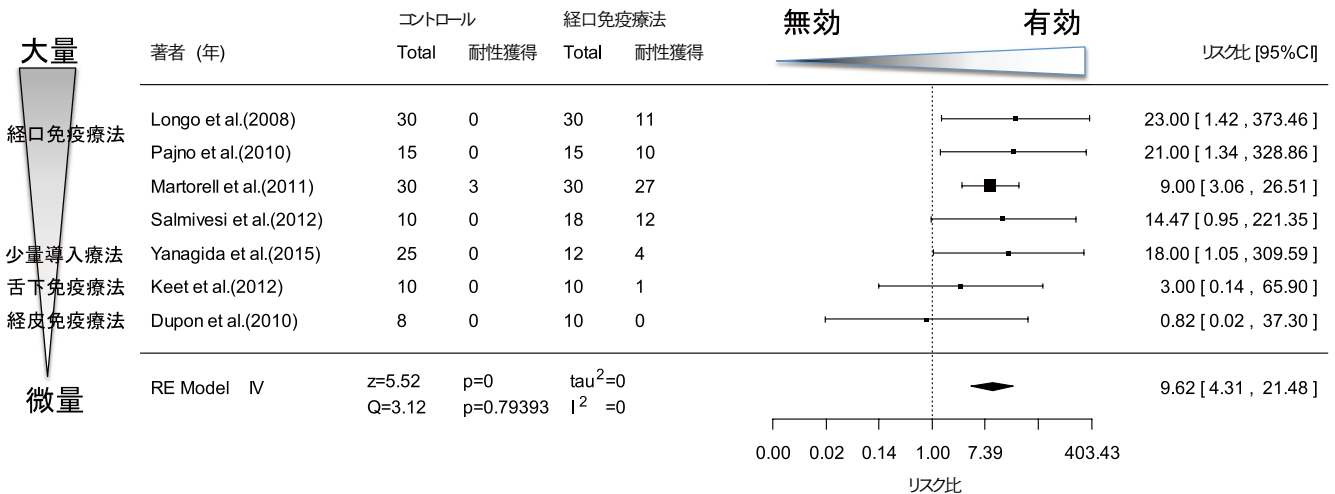


図5 牛乳に対する経口免疫療法の摂取量と効果の関係 Yanagida et.al Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2016 Tableを改変

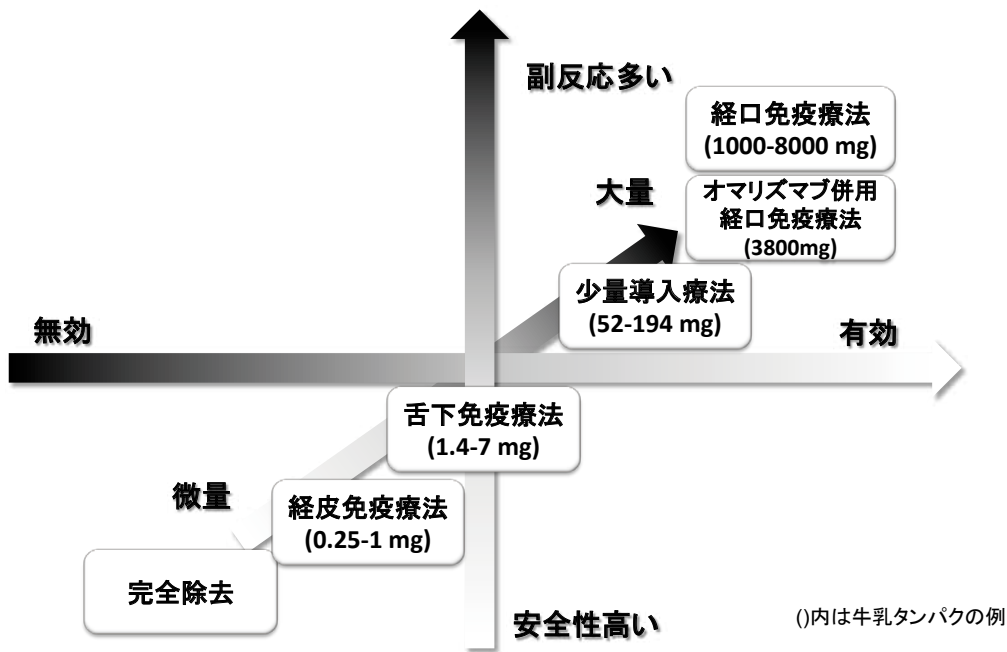


図6 重症食物アレルギー児への経口免疫療法の効果と副反応
Modified from Yanagida et.al Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2016

少量に対する経口免疫療法

当院では5歳以上で少量の食物経口負荷試験に反応する症例や重篤なアナフィラキシー例などのハイリスク例に従来よりも目標量を少量に設定した経口免疫療法(少量導入経口免疫療法)を行い(図7)、比較的安全に施行できていることを報告している¹⁵⁾。特に牛乳の経口免疫療法は他の鶏卵、小麦に比べて治療成績が良くないことが報告されているが¹⁶⁾、少量導入経口免疫療法は牛乳においても比較的安全に施行でき、かつ有用であった¹⁵⁾。これまでの報告に比べて、脱落例が非常に少ないのも特徴である。少量をとり続けることで多くは中等量も安全に摂取できるようになっており(図8)、免疫学的な変化も誘導されることが明らかになった。鶏卵も同様の結果を報告しており¹⁷⁾、少量導入経口免疫療法は特に重症例に対しての治療として期待される。また、アメリカからの報告ではピーナッツに対しては3歳以下の低年齢を対象に経口免疫療法の目標量を300mg群と3000mg群に無作為に振り分けて、4週間の完

全除去後のピーナッツ5gに対する負荷試験が陰性の割合を検討されているが、300mg群は85%(17/20)、3000mg群は78%(29/37)と摂取する量が少なくても、有効であることが明らかになっている¹⁸⁾。このように、経口免疫療法に関しては必ずしも大量に摂取しなくても耐性を誘導できる可能性があるため、安全に留意して目標量を設定すべきである。

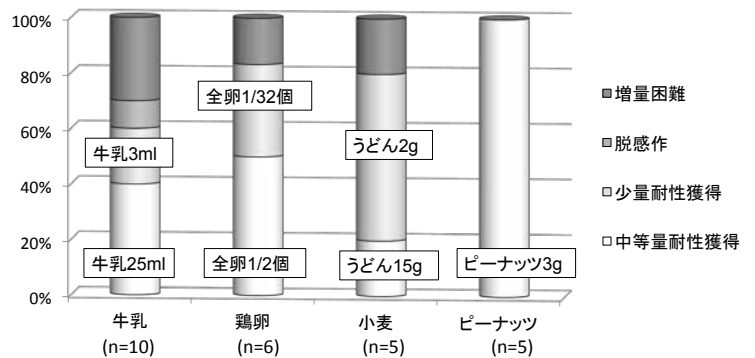
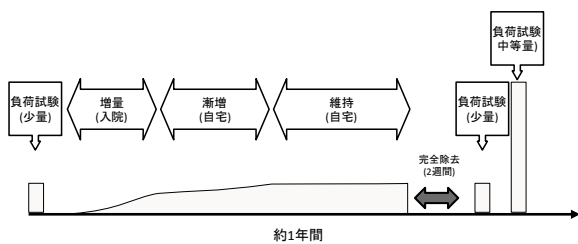


図8 少量導入療法1年後の成績
Modified from Yanagida et al. Allergol Int. 2016; 65: 135-40.



総負荷量	鶏卵	牛乳	小麦	ピーナッツ
少量	加熱全卵 1/32個相当 (194mg)	牛乳 3ml相当 (102mg)	うどん 2g(52mg)	ピーナッツ0.5g (133mg)
中等量	全卵1/2個相当 (3100mg)	牛乳 25ml相当 (850mg)	うどん 15g(390mg)	ピーナッツ 3g(795mg)

図7 少量導入経口免疫療法
Modified from Yanagida et al. Allergol Int. 2016; 65: 135-40.

05 | おわりに

食物アレルギーの分野において現在の最新の話題である発症予防、早期対応について解説した。この領域ではより安全で有効な予防法や治療法が日々研究されており、今後の発展が期待される。

参考文献

- 1) M. R. Perkin, K. Logan, A. Tseng, B. Raji, S. Ayis, J. Peacock, H. Brough, T. Marrs, S. Radulovic, J. Craven, C. Flohr, G. Lack, E. A. T. S. Team, Randomized Trial of Introduction of Allergenic Foods in Breast-Fed Infants. *N Engl J Med*, **374**, 1733 (Mar, 2016).
- 2) G. Du Toit, G. Roberts, P. H. Sayre, H. T. Bahnson, S. Radulovic, A. F. Santos, H. A. Brough, D. Phippard, M. Basting, M. Feeney, V. Turcanu, M. L. Sever, M. Gomez Lorenzo, M. Plaut, G. Lack, Randomized Trial of Peanut Consumption in Infants at Risk for Peanut Allergy. *New England Journal of Medicine*, 150223133016007 **372**, 802 (Feb, 2015).
- 3) G. Du Toit, P. H. Sayre, G. Roberts, M. L. Sever, K. Lawson, H. T. Bahnson, H. A. Brough, A. F. Santos, K. M. Harris, S. Radulovic, M. Basting, V. Turcanu, M. Plaut, G. Lack, L.-O. S. T. Immune Tolerance Network, Effect of Avoidance on Peanut Allergy after Early Peanut Consumption. *N Engl J Med*, **374**, 1435 (Apr, 2016).
- 4) M. Feeney, G. Du Toit, G. Roberts, P. H. Sayre, K. Lawson, H. T. Bahnson, M. L. Sever, S. Radulovic, M. Plaut, G. Lack, L. S. T. Immune Tolerance Network, Impact of peanut consumption in the LEAP Study: Feasibility, growth, and nutrition. *J Allergy Clin Immunol* **138**, 1108 (Oct, 2016).
- 5) D. J. Palmer, J. Metcalfe, M. Makrides, M. S. Gold, P. Quinn, C. E. West, R. Loh, S. L. Prescott, Early regular egg exposure in infants with eczema: A randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* **132**, 387 (Aug, 2013).
- 6) J. W. Tan, C. Valerio, E. H. Barnes, P. J. Turner, P. A. Van Asperen, A. M. Kakakios, D. E. Campbell, B. S. Group, A randomized trial of egg introduction from 4 months of age in infants at risk for egg allergy. *J Allergy Clin Immunol*, (Oct 11, 2016).
- 7) N. Yanagida, T. Minoura, S. Kitaoka, Butter tolerance in children allergic to cow's milk. *Allergy, asthma & immunology research* **7**, 186 (Sep, 2015).
- 8) Y. Okada, N. Yanagida, S. Sato, M. Ebisawa, Better management of wheat allergy using a very low-dose food challenge: a retrospective study. *Allergol Int*, (2015).
- 9) Y. Okada, N. Yanagida, S. Sato, M. Ebisawa, Better management of cow's milk allergy using a very low dose food challenge test: A retrospective study. *Allergol Int* **64**, 272 (Jul, 2015).
- 10) N. Yanagida, Y. Okada, S. Sato, M. Ebisawa, New approach for food allergy management using low-dose oral food challenges and low-dose oral immunotherapies. *Allergol Int* **65**, 135 (Apr, 2016).
- 11) S. Sato, T. Utsunomiya, T. Imai, N. Yanagida, T. Asaumi, K. Ogura, Y. Koike, N. Hayashi, Y. Okada, A. Shukuya, M. Ebisawa, Wheat oral immunotherapy for wheat-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* **136**, 1131 (Oct, 2015).
- 12) S. Sindher, D. M. Fleischer, J. M. Spergel, Advances in the Treatment of Food Allergy: Sublingual and Epicutaneous Immunotherapy. *Immunol Allergy Clin North Am* **36**, 39 (Feb, 2016).
- 13) S. D. Narisety, C. A. Keet, Sublingual vs oral immunotherapy for food allergy: identifying the right approach. *Drugs* **72**, 1977 (Oct 22, 2012).
- 14) R. A. Wood, J. S. Kim, R. Lindblad, K. Nadeau, A. K. Henning, P. Dawson, M. Plaut, H. A. Sampson, A randomized, double-blind, placebo-controlled study of omalizumab combined with oral immunotherapy for the treatment of cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* **137**, 1103 (Apr, 2016).
- 15) N. Yanagida, S. Sato, T. Asaumi, Y. Okada, K. Ogura, M. Ebisawa, A Single-Center, Case-Control Study of Low-Dose-Induction Oral Immunotherapy with Cow's Milk. *Int Arch Allergy Immunol* **168**, 131 (Dec 19, 2015).
- 16) S. Sato, N. Yanagida, K. Ogura, T. Imai, T. Utsunomiya, K. Iikura, M. Goto, T. Asaumi, Y. Okada, Y. Koike, A. Syukuya, M. Ebisawa, Clinical studies in oral allergen-specific immunotherapy: differences among allergens. *Int Arch Allergy Immunol* **164**, 1 (2014).
- 17) N. Yanagida, S. Sato, T. Asaumi, K. Nagakura, K. Ogura, M. Ebisawa, Safety and Efficacy of Low-Dose Oral Immunotherapy for Hen's Egg Allergy in Children. *Int Arch Allergy Immunol* **submitted**, (Dec 19, 2016).
- 18) B. P. Vickery, J. P. Berglund, C. M. Burk, J. P. Fine, E. H. Kim, J. I. Kim, C. A. Keet, M. Kulis, K. G. Orgel, R. Guo, P. H. Steele, Y. V. Virkud, P. Ye, B. L. Wright, R. A. Wood, A. W. Burks, Early oral immunotherapy in peanut-allergic preschool children is safe and highly effective. *J Allergy Clin Immunol*, (Aug 4, 2016).