

小児科診療 UP-to-DATE

2017年9月6日放送

食物アレルギーを予防するためにできること

国立成育医療研究センター アレルギー科
医長 大矢 幸弘

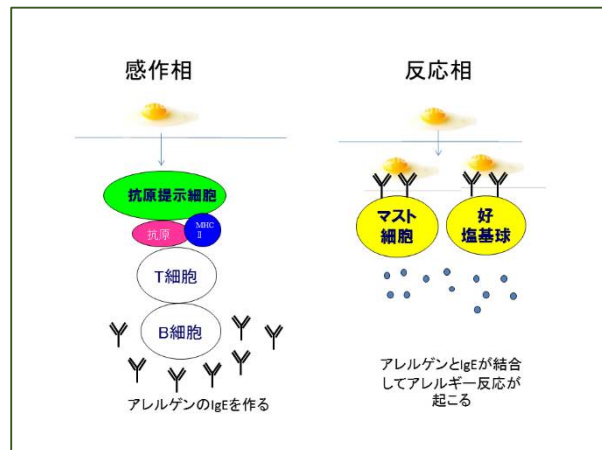
まず食物アレルギーには、IgE 依存性タイプと IgE 非依存性タイプがありますが、今日は IgE 依存性タイプの食物アレルギーについてのお話です。いわゆる卵アレルギーや牛乳アレルギー、小麦アレルギーといった即時型反応を起こし、場合によってはアナフィラキシーあるいはアナフィラキシーショックを起こす非常に危険な反応を起こすことがある食物アレルギーについてです。そういった危険な食物アレルギーを予防するためにできることは何か、ということについてお話しさせていただきます。

アレルギー疾患は、20 世紀後半から増えてきましたが、最初は喘息の急増がありました。そして 21 世紀の今日は、食物アレルギーの増加が先進国で目立ちます。どうして食物アレルギーが増えたのかということのを少し考えなくてはいいませんが、こうした食物アレルギーのようなアレルギー疾患が発症する機序としては、いわゆる感作相と反応相を考える必要があります。感作相は抗原である食物アレルギーに対して IgE 抗体を産生する時期があり、そして IgE 抗体ができた人が抗原を摂取すると食物アレルギーの反応が起こり、これが反応相ということになります。

アレルギー疾患の発症プロセス



ある食物に感作を受けていても、食べなければ何事も起こりませんので、発症しているかどうかは、実際に食べてみて症状が出るかどうか調べなければ判りません。ですから、食べ物を生まれてから死ぬまで食べなければ当然反応しませんので、ある意味予防といえれば予防になるかもしれません。しかし、避けようと思っても避けられずに誤って食べてしまうことが実際にはあります。そうすると、当然そこでは反応相が起こってきますので、実は食物アレルギーを発症していたということが判るわけです。今回のお話での発症予防というのは、食べないで実は食物アレルギーがあっても気づかずに過ぎてしまったということではなく、実際に感作を防ぎ発症しないようにする対策を考えるという根本的な予防になります。



まず感作を防ぐということを主眼におくと、食物アレルギーが発症する時に、どこでいつ感作をするのが問題になります。食物アレルギーの発症は、乳児期の離乳食が始まった時期に初めて食べ物を食べて反応してしまうことが多いのですが、子どもがその食べ物を食べる前に既に感作を受けていることです。しかし、本人はまだ食べていないわけですから、母親から授乳中にその感作を受けたのではないか、あるいは妊娠中に母体から感作を受けたのではないかと考えられるわけです。そうすると、その時期の感作を防ぐために、妊娠中あるいは授乳中の母親に食物アレルギーとなるような食べ物を食べないようにしてもらえば予防できるのではないかという考えが当然生まれてきます。実際にそのような臨床研究がランダム化比較試験として行われ、それはコクラン・システマティック・レビューにメタアナリシスとして発表されています。その結果は、妊娠中あるいは授乳中に母親が卵や牛乳、ピーナッツなど食物アレルギーとして比較的多い食品を摂取しないようにしても、摂取した母親から生まれてくる子ども達と摂取しなかった母親から生まれた子ども達の食物アレルギーあるいは食物感作の割合に有意差はありませんでした。したがって、妊娠中・授乳中の母親が抗原食物を摂取しないようにしても残念ながら感作を防ぐことはできないということが判っています。

21世紀になってから、コホート研究といわれる縦断的な観察研究の結果がが多数発表されるようになってきました。これは経時的なイベントの推移を見ていく研究になりますが、そうした研究の中で、ピーナッツアレルギーを起こした子ども達は、実は乳児期にピーナッツオイルを塗っていた子どもがとても多かったということが、英国のコホート研究でわかりました。それから、乳児期に湿疹やアトピー性皮膚炎がある子どもは、その後食物アレルギーを非常に高い率で発症してくるということも判ってきました。

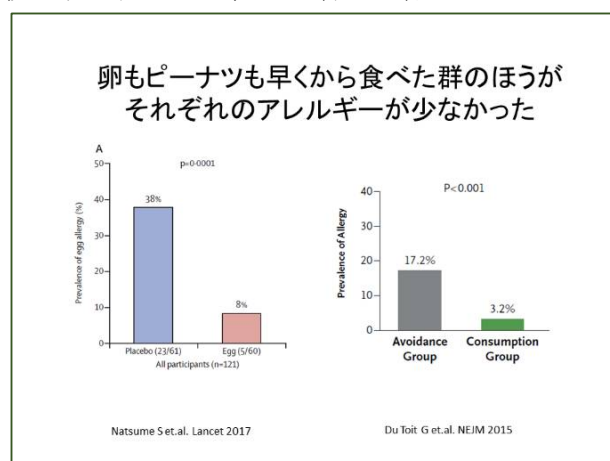
また、私が勤務している国立成育医療研究センターで生まれた子ども達を対象にした成育コホート研究でも、生後1ヶ月から4ヶ月の時期に湿疹を発症した子ども達が、有意に3歳時の食物アレルギーが多いというデータが出ています。

アトピー性皮膚炎のリスクファクターとして、一部の患者さんにフィラグリン遺伝子の機能喪失変異があり、皮膚のバリアが低下するといわれています。健全な皮膚は食物アレルギーから感作を受けることはありませんが、皮膚のバリアが低下し、そこに炎症があると感作を受けやすくなるということが判ってきました。そうした子ども達に食物アレルギーが多いということが予防策を考える上でヒントになると思います。

また、私達も昔はよく行ったのですが、卵アレルギーは非常に多い食物アレルギーですので、離乳食が始まる子ども達に、卵を食べるのをできる限り遅らせましょうとか、あるいはピーナツアレルギーなどはアナフィラキシーを起こす危険性の高い食物ですので、特に欧米などではピーナツの摂取開始を遅らせるという指導が長年行われてきました。しかしながら、コホート研究の結果をみますと、卵アレルギーあるいはピーナツアレルギーになる子ども達は摂取する開始時期が遅く、早くから卵やピーナツを食べている子どもの方が実は卵アレルギーやピーナツアレルギーが少ないということが判ってきたわけです。ですから、以前行っていた食物アレルギーを予防するために、念のためにその食物の摂取開始を遅らせるという対策は間違っているということが示唆されました。

そして、卵あるいはピーナツに関して、むしろ早くから食べた方が、食物アレルギーが減るのではないかという仮説のもと、ランダム化比較試験が行われて、つい最近決着がついたわけです。

例えば、ピーナツアレルギーを予防するために、ピーナツを乳児期から食べさせる子どもと、5歳まで除去する子どもを英国の小児科医達が比較をした結果、乳児期からピーナツを食べ始めた子どもの方が5歳までピーナツを除去した子どもよりも圧倒的にピーナツアレルギーが少ないということが実証されました。



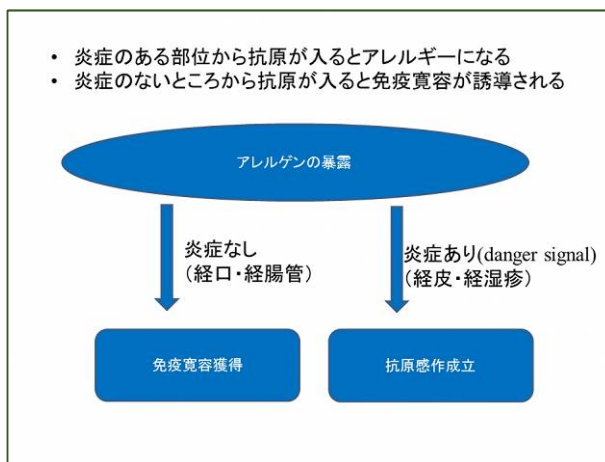
卵アレルギーに関しても同様で、私達国立成育医療研究センターでは、生後6ヶ月から卵を少量食べる子ども達と生後1歳まで除去する子ども達をランダム化比較試験で検討したところ、卵を6ヶ月から食べ始めた子どもの方が1歳の時の卵アレルギーが8割も少ないという結果が出ました。ただ、この卵アレルギーの予防研究に関しては国外でも行われていますが失敗した研究が多く、それは生卵をたくさん食べさせたりして、途中で事故が頻発しています。私達が行った研究では非常に微量の卵から開始して途中で量を5倍に増やすというやり方で、慎重に開始しました。その結果、誰もアナフィラキシーを起こすことなく予防研究に成功したので、やはりこうし

た離乳食を始める時期の早期開始に関しては慎重な対策が求められると思います。

食物アレルギーが発症してくるメカニズムを考えると、二つのことを考える必要があると思います。一つは経皮感作ということです。湿疹やアトピー性皮膚炎のある子どもに食物アレルギーが多いという事実がありますので、経皮感作を防ぐ必要があると思われます。もう一つは早くから食べた方が予防できるということは、いわゆる経口免疫寛容を誘導するというのがポイントになります。

経皮感作を受ける前に経口免疫寛容を誘導することができれば、恐らく予防することができるだろうと考えられます。ですから、食べ始める時期を遅くすることにはリスクがあるわけです。

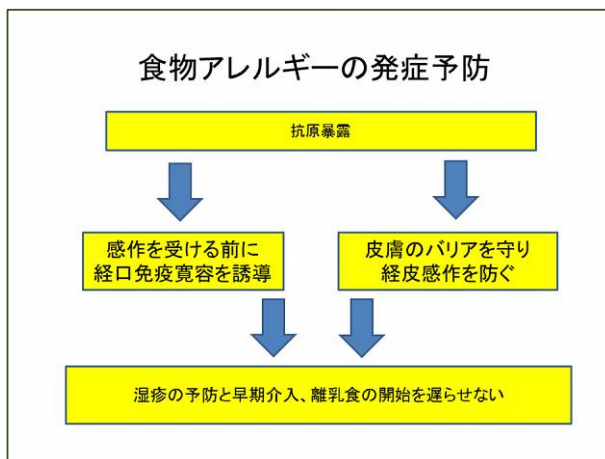
経皮感作を受けないような正常な健全な皮膚の子どもの場合には、あまりそのことを考えなくても良いだろうと思われそうですが、湿疹やアトピー性皮膚炎など皮膚に炎症がある子どもに関しては、その食物の開始を遅らせれば遅らせるほど経皮感作を受けるリスクが高くなり、経口免疫寛容の導入が遅れますので、食物アレルギーになるリスクが高くなるということが言えるかと思えます。



実際にケース・コントロール・スタディですが、アトピー性皮膚炎の治療の開始が早かった子どもの方が、食物アレルギーが少ないという論文も最近発表されています。これは将来的にはランダム化比較試験によって実証される必要がありますが、レトロスペクティブな研究ではそういう結果も公表されています。

したがって、食物アレルギーを予防する対策にも、二つのポイントがあると思います。一つは湿疹やアトピー性皮膚炎を発症後できる限り早く治療して経皮感作を防ぐこと、あるいはアトピー性皮膚炎の発症そのものを、例えば保湿剤を塗布するというようなことで、できる限り防ぐこと、もう一つは摂取開始をできる限り遅らせないで経口免疫寛容を誘導するということです。

アトピー性皮膚炎の発症は、生後1ヶ月2ヶ月という早い時期ばかりではありません。生後半年過ぎてからアトピー性皮膚炎を発症してくる子どももいますので、そうした湿疹やアトピー性皮膚炎を発症する前に経口免疫寛容を誘導することができれば、経皮感作を受けるリスクはぐっと下げることができと思えます。



したがって、離乳食が始まるのは一般的に

生後 6 ヶ月ですが、6 ヶ月より念のため遅らせるのではなく、離乳食を始めるべき時期になったら、なるべく早く、しかし少量ずつその食べ物を食べていくことで経口免疫寛容を誘導することができれば食物アレルギーを防ぐ可能性が高くなるわけです。ただし、繰り返しになりますが、慎重にやらなくてははいけません。実際に食べ始めの時に、既にアトピー性皮膚炎や湿疹のある子どもの場合には感作を受けている可能性もありますので、その時に大量いきなり摂取を開始すると、そこでアナフィラキシーを起こしてしまう危険性もあるわけです。ですから、食べ始めは慎重に少量から開始する必要がありますが、昔のように念のために摂取開始を遅らすということは決して予防にはならないということがはっきりしましたので、対策としてはできるだけ早く慎重に食物摂取を開始していくことが重要になるだろうと思います。

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>