[シンポジウム 1 : 食物アレルギー研究の最前線]

食物アレルギーの診断と治療

栗 原 和 幸

SUMMARY

Speaking of the current treatment of food allergy, the only way is the possible hope of outgrowing the food allergy while on allergen avoidance diet and education in case of accidental food ingestion. However, understanding the transcutaneous sensitization and oral immunotolerance to food antigens, thorough innovation of our whole concept for the pathogenesis of food allergy may be required. Intentional oral intake of foods may be promising measure to prevent or cure food allergy.

Key words: food allergy, diagnosis, treatment, tolerance induction.

はじめに

食物アレルギーは近年増加傾向にあり、また重症な症状が見られるようになってきている。多くのアレルギー疾患に付いてはその対策、治療手段が著明に進歩している中で、食物アレルギーに関しては、信頼性の高い客観的な診断法がなく、問題となる食品を除去すると言う消極的な対応が主体である。しかし、経口免疫寛容を利用して積極的な治療の可能性が示唆されるようになってきた。

1. 食物アレルギーの診断

アレルギー疾患の診断は一般的に、想定されるアレルゲンに対する特異的 IgE の存在を確認する方法が採られている。近年は、血液検査によって特異的 IgE を測定することが多いが、その他にプリックテストやヒスタミン遊離試験も行われる。しかし、特異的 IgE の確認はその個体が感作されていることを示してはいるが、そのアレルゲンとの接触によって実際に症状が誘発されるかどうか、またその症状の内容、軽重はその結果からは予測できない。食物アレルギーの場合、該当食品を日常生活の中で除去すべきかどうかを決定しなければならないが、これらの検査はその確実な根拠とはなり得ない。特異 IgE 値が高いほど統計的には症状の誘発頻度は高くなる傾向はあるが、最高クラスの検査結果でも、その食品の摂取後に全く症状が見られない

患者も実は少なくない。しかし、検査結果はその結果（数値）自体が非常に説得力を持ち、陽性結果を見ると、医療側も「しばらくやめておこうか」などと曖昧な発言をして漫然と除去が続けられることになる。

そこで、どれくらいの摂取量でどのような症状が起こるかを観察する食物負荷試験の有用性が強調されている。しかし、負荷試験では時に危険な症状も誘発し得るので、医師の監督の下に行わなければならない場合も少なくない。食物負荷試験は平成 18 年に、9 歳未満の小児に対して入院して小児科担当医師が行うという条件で年 2 回まで保険適応となった。平成 20 年には外来での実施も適応追加された。しかしながら、1 人の負荷試験を行うのに 2, 3 時間かかり、かなり慎重に増量を進めても急激に症状が誘発されることは時に避けられず、一部の医療機関でのみ実施されているのが現状である。

除去を指導することに比べて、食べることを指導するのは骨が折れるものであり、漫然と不必要な除去の指導がされている例がまだまだ多いというのが筆者の印象である。

2. 従来の食物アレルギーの治療

これまで、基本的には積極的な食物アレルギーの治療は存在しなかった。我が国の食物アレルギー診療ガイドライン 2005¹⁾ においても、その治療については、除去食と急性反応の対応の説明にとどまっている。

Diagnosis and treatment of food allergy.

Kazuyuki Kurihara; 神奈川県立こども医療センター アレルギー科

Correspondence address: Kazuyuki Kurihara; Department of Allergy, Kanagawa Children's Medical Center, 2-138-4, Mutsukawa, Minami-ku, Yokohama, Kanagawa 232-8555, Japan.

第 59 回日本電気泳動学会総会・シンポジウム

(受付 2009 年 2 月 12 日, 受理 2009 年 4 月 1 日, 刊行 2009 年 6 月 15 日)

1) 除去食

アレルゲンとなる食物を除去して、症状の誘発を防止して、耐性獲得を待つ、というのがこれまでの一般的な食物アレルギーの対応である。除去する場合には、最小限の除去を指導すべきであり、特に成長過程の小児においては、除去によって失われる栄養分を代替品によって補うことの指導も必須である。調理、加工によってもアレルゲン性は変化する。半年、1年の経過で再評価が必要である。食べる経路以外に、液体がこぼれたり、粉が飛散して皮膚や目に付着したり吸い込む非経口経路での誘発にも気を配る必要がある。

2) 急性症状への対応

慎重に除去食を継続していても、色々な状況で誤食は起こりうる。現在、包装されて売られる食品については卵、乳、小麦、落花生、そば、えび、かにの7品目については微量でも含まれる場合はその表示が法令で義務づけられている。しかし、包装されていない食品（店頭での量り売りやレストランなど）では表示義務がなく、また表示の間違いや、知人から食品をもらったり、非経口経路での暴露など、予期せぬ症状誘発の危険性は常にある。連絡方法や受診する医療機関などを含めてその際の対応方法を決めておくことが重要である。皮膚症状に対しては抗ヒスタミン薬の内服、喘息がある場合には β_2 刺激薬の吸入、アナフィラキシーの危険性が高い場合にはアドレナリンの自己注射などの準備が必要となる。

3) 予防的除去、その失敗

食物アレルギーの予防法として、妊娠中の母親、乳児期の母児が特定の食品を除去するという方法は到達しやすいアイデアであり、実際にこれまでしばしば実践され評価されてきたが、その有効性はこれまでの所、明らかではない。米国小児科学会は2000年に、ハイリスクの場合、母親の妊娠中のピーナッツ除去、生後6ヶ月からの離乳食で牛乳を1歳まで、卵を2歳まで、ナッツ類と魚を3歳まで除去することを薦めていたが、2008年、予防的除去の有効性は科学的には未確認であるとしてこの方針を撤回している²⁾。予防的除去が成功しない理由として、除去が完全ではないなどの問題もあるが、今のところ食物アレルギーの発症過程における経皮感作の重要性も論じられるようになり、経口摂取される食物アレルゲンはもともと重要な発症トリガーでないとするれば、この経路を阻止しても予防効果は期待できない。

3. これからの食物アレルギー治療の可能性

1) 経口免疫寛容

経口的に摂取した抗原に対しての免疫応答は減弱すると

言う現象（経口免疫寛容）は古くから知られており、20世紀初めにはすでにいくつかの科学的な報告がある。現在、経口免疫寛容に関わる免疫機序として分泌性IgAの産生の他に、低用量抗原の場合のTh3細胞、Tr1細胞、CD4+CD25+細胞などの調節性T細胞（regulatory T cell）による抑制性サイトカイン産生（IL-10, TGF- β , など）、高用量抗原の場合のT細胞アナジー（anergy）、T細胞クローン除去（clonal deletion）などが考えられている³⁾。

2) 耐性誘導療法

食物アレルギーに関しては、注射による免疫療法は危険性が高く推奨されないとされており、それに代わって経口免疫寛容を利用した治療が注目されつつある。1990年代からこの療法については議論されていたが、近年、その報告は増加しつつある^{4,5)}。名称が統一されておらずimmunotherapy, desensitizationなども使われているが、ここではspecific oral tolerance induction（特異的経口耐性誘導：SOTI）に統一する。内容的には個々の症例の背景や症例数、実施方法、などにばらつきが多く、経口摂取の他に舌下法によるものもあり、数日間の急速法から数ヶ月間以上に及ぶものもある。方法論、対象患者、作用機序、効果の確認方法など、今後の課題は多いが、これまで特に治療方法のなかった食物アレルギーに対する根本的な治療方法として関心が高まっている。

3) 急速法

我々は、花粉症などに対して1日5回の注射による急速免疫療法を行ってきたが、食物アレルギーに対するSOTIにも急速法（rush SOTI）が応用できると考え、院内倫理委員会での審議を経て2007年後半から実施し成果を報告している⁶⁾。対象は7歳から12歳で自然寛解の期待が少ない、アナフィラキシー既往の6例の卵アレルギー患者である。二重盲検負荷試験で卵白乾燥粉末平均22 mg（1.5–45 mg）での症状誘発を確認したが、1日5回を目標に毎回増量を試みて、平均8.0日（6–10日）で卵白乾燥粉末1 gの摂取が可能となり、その後は加熱鶏卵に変更して平均12.8日（9–18日）で中型鶏卵1個に相当する60 gの摂取が可能となった。鶏卵増量に伴いある程度の症状の誘発は認めたが、重篤なものはなく、ほとんどはH1ブロッカー内服で対応できた。Rush SOTI終了後は、1週間に2回以上、加熱鶏卵1個以上の摂取を義務づけているが、ほとんど制限なく連日、摂取している。Rush SOTIの前後で卵白特異IgEには有意な低下はなく、耐性獲得の機序について今後の検討が必要である。その後、他の食品でも症例を追加して同様に成功している。

文 献

Fig. 1. Onset of food allergy by a new concept and its prevention maneuvers (【 】).

文献 7) より引用, 改訂.

4) 食物アレルギーの診療の今後

食物アレルギーの対応は、厳格除去から最小限の除去へと変化しつつあるが、これは患児の QOL や成長を考慮して、症状誘発がない範囲で制限を緩和しようという主旨である。SOTI はそれとは異なり、治療の手段としてアレルゲンとなる食品を積極的に摂取する方法である。その実施方法、効果、適応、作用機序、など幅広く、これから検討を要するが、食物アレルギーに対して積極的に介入する夢がこの方法で実現する期待は大きい。効果的な予防、治療を確立するためには食物アレルギー発症の過程を解明する必要があるが、図は経皮感作、経口耐性誘導の考えから、その過程を筆者なりに考えたものである⁷⁾。

- 1) 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 2005. 東京, 協和企画, 2005.
- 2) Greer FR, Sicherer SH, Burks AW. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics* 2008;121:183-191.
- 3) Chehade M, Mayer L. Oral tolerance and its relation to food hypersensitivities. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115:3-12.
- 4) Longo G, Barbi E, Berti I, Meneghetti R, Pittalis A, Ronfani L, Ventura A. Specific oral tolerance induction in children with very severe cow's milk-induced reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:343-347.
- 5) Staden U, Blumchen K, Blankenstein N, Dannenberg N, Ulbricht H, Dobberstein K, Ziegert M, Niggemann B, Wahn U, Beyer K. Rush oral immunotherapy in children with persistent cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:418-419.
- 6) 伊藤直香, 板垣康治, 犬尾千聡, 高増哲也, 栗原和幸. 鶏卵に対する急速特異的経口耐性誘導療法の成功例. *アレルギー* 2008;57:374.
- 7) 栗原和幸. 食べれば, 食物アレルギーは治る—True or wrong?—. *日本小児アレルギー学会誌* 2008;22:737-744.