

第1部 演題：食物アレルギー発症の機序

発症の機序と予防の最新情報 検査・診断治療の最新情報

講師：柴田瑠美子先生（国立病院機構福岡病院小児科）

【食物アレルギー発症機序】

- 食物アレルギーの有病率 から
病院にかけつける 80%が乳幼児であることを知っておく（国立病院機構福岡病院の場合）
- 最近の保育園児の食物アレルギー 有疾率とエピペン携帯児 から
エピペン持つ人が増えている つまり アナフィラキシーが増えている

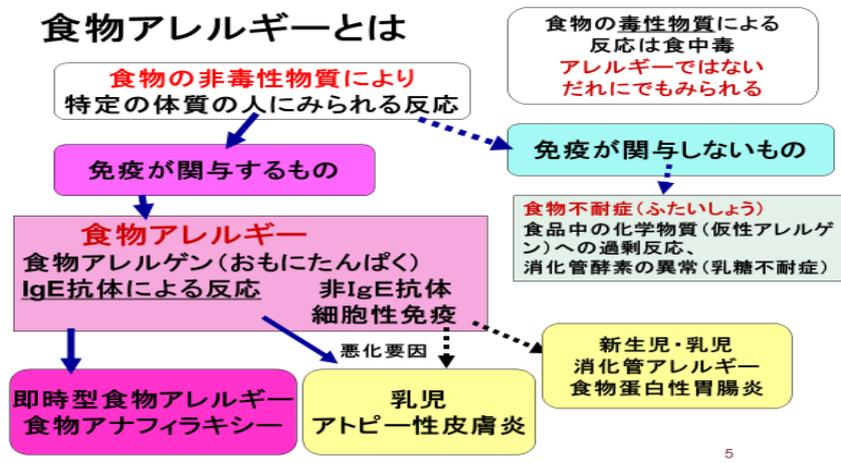


図1

- 図1 食物アレルギーとは から
特定の食べ物に対して免疫を持つことが問題である
食物不耐症とは、食べ物の成分（例えばヒスタミンとか）で具合が悪くなるが 免疫は関与しない
問題なのは、食物アレルギーで 「即時型」や「皮疹」が影響することを知っておく

年齢による食物アレルギー臨床病型の推移

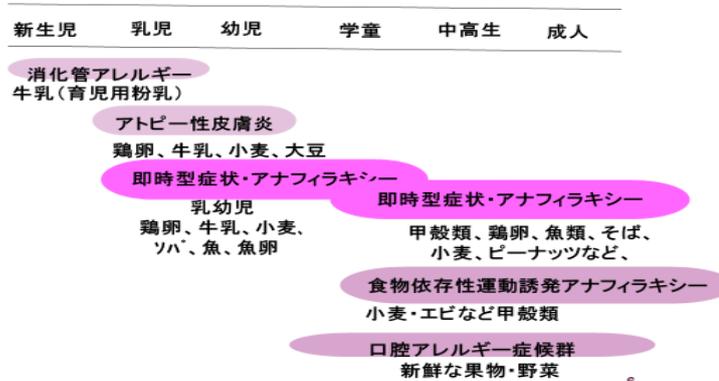


図2

- 図2 年齢による食物アレルギー臨床病型の推移 から
新生児乳児前半は、消化管アレルギー それからアトピーが出てきて だんだん即時型が出てくる
その中に特殊型が2つある

即時型食物アレルギーの病型と定義

即時型症状

原因食物摂取をしてから通常2時間以内に出現するアレルギーによる症状を示す。

アナフィラキシー

皮膚・粘膜(じんましん、顔の発赤、腫れ、眼瞼の腫れ)
呼吸器(咳こみ、喘鳴、呼吸困難)
消化器(腹痛、嘔吐、下痢)など多臓器の症状が出現。
ショックに進行しやすい。

特殊型

食物依存性運動誘発アナフィラキシー

原因食物を摂取後、30分～2時間に運動を行ったときにアナフィラキシーを起こす疾患。(学童期以降にみられる)

口腔アレルギー症候群(OAS)

口腔粘膜における新鮮な果物・野菜による接触性じんましんで幼児でも増えている。花粉症に合併して増加。

7

図3

- ・ 図3 即時型食物アレルギーの病型と定義 から
これらを知っておけば 病態の把握ができる 正しく理解しましょう

即時型食物アレルギーの機序

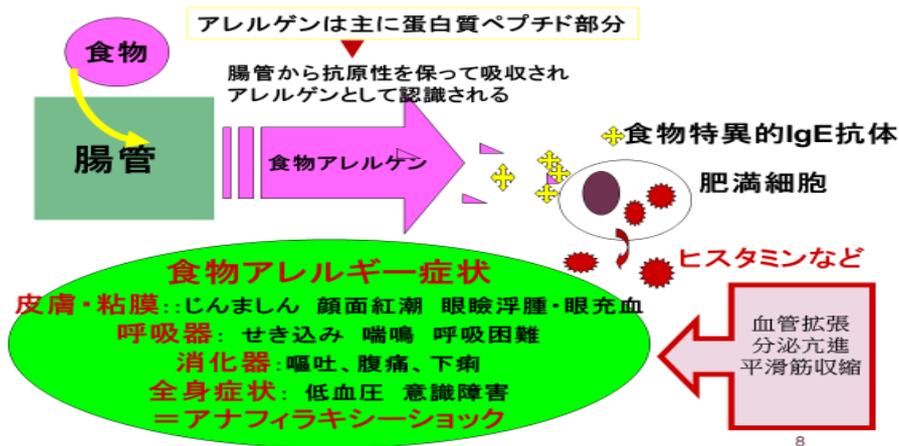


図4

- ・ 図4 即時型食物アレルギーの機序 から
食べ物のペプチドという成分に特異抗体があった場合に アレルゲンが入ってきて反応があり
ヒスタミンなどがいっぱい出てきて血管を開く→平滑筋が収縮するためにじんましんが出て→顔が腫れてせき込む→おなかが痛くなる→究極的に血圧が下がる→意識がなくなる という流れがわかっている

食物アレルギーの症状

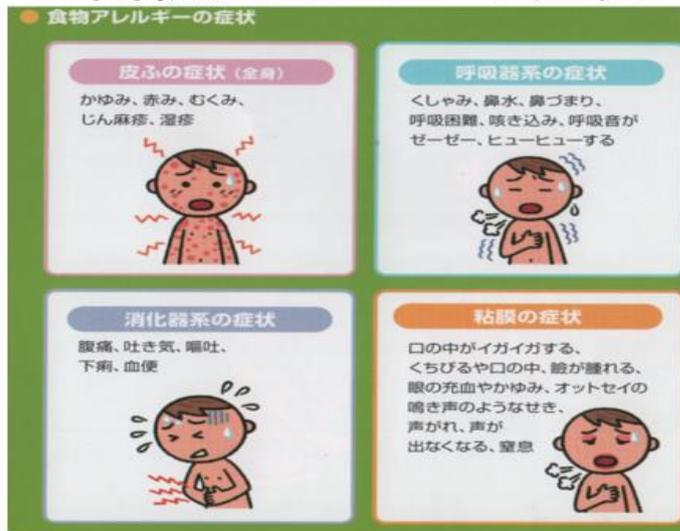


図 5

- ・ 図 5 食物アレルギーの症状 から
 これら症状が複数出てくるとアナフィラキシー
 こういう状態になる前に注射 (エピペン) をしてほしい これですべて助かっている・
- ・ 食物依存性運動誘発アナフィラキシー から
 中学生 6000 人、高校生 12000 人に 1 人ぐらいの割合で 食べた後に 30 分～2 時間後ぐらいに運動してアナフィラキシーをおこしており これもエピペンの適応になる
 ただし以前に食物アレルギーがあつて治ってきたかたが運動ででた場合は含まないということになっており 新規に食べて突然起こった場合のみ
- ・ フルーツなどによる口腔アレルギー症候群 から
 幼児でも 食物そのもののアレルギー以外に増えてきている

花粉と関連する食物アレルギー

花粉	
シラカンバ	バラ科: リンゴ 洋ナシ サクランボ モモ など セリ科: セロリ ニンジン ナス科: ポテト マタタビ科: キウイ カバノキ科: ヘーゼルナッツ ウルシ科: マンゴー マメ科: 大豆、豆乳、もやし
スギ	ナス科: トマト
ヨモギ	セリ科: セロリ ニンジン ウルシ科: マンゴー スパイス など
イネ科 カモガヤ など	ウリ科: メロン スイカ ナス科: トマト ポテト マタタビ科: キウイ ミカン科: オレンジ
ブタクサ	ウリ科: メロン スイカ カンタロープ ズッキーニ キュウリ バショウ科: バナナ

*花粉症の増加に伴い花粉と交差する食物アレルギーが増加している

12

図 6

- ・ 図 6 何が何と交差するのか見ておいてください
 *言葉説明: 交差反応によるアレルギー
 食物以外の物質 (例えば天然ゴムや花粉) と ある種の果物や野菜などに共通のたんぱくがあるため天然ゴムや花粉の IgE 抗体ができるときに この共通のたんぱくにも IgE 抗体ができて食物アレルギーが起こるようになること (柴田瑠美子著 食物アレルギー教室から)

- 年齢別原因食物 から
 幼児が 魚卵（いくら）を知らずに食べることが問題になっている
 ピーナッツも思わないところに入っていて知らずに食べて突然発症した ということもあるので
 要注意食品の1つ
- アナフィラキシーを起こしやすい食品と食品表示法 から
 表示義務化になっている 卵、乳、小麦、ソバ、落花生、えび、かにの7品目は、原材料表示されて
 いるので必ず確認すること これが一番事故をおこさない要因

【食物アレルギーの発症機序 最新の情報】

食物アレルギーの発症前に湿疹が先行している→湿疹によるバリア障害が食べ物の経費感作をおこしているのではないかと発症機序の話題となっている

- 皮膚と食物：食物アレルギーの環境要因 から
 皮膚からの食物感作が I 型アレルギーを増強させる
 経口から摂取すると耐性化にすすむといわれている→皮膚から感作をされないうちにできるだけ食べられるものを食べてアレルギーを起こさないようにしておくという考え方がでてきた

生後の毎日の保湿剤スキンケアにより32週までのアトピー性皮膚炎/湿疹の発症を減らすことができた。

HORIMUKAI et al J Allergy Clin Immunol 2014;134:824-30.

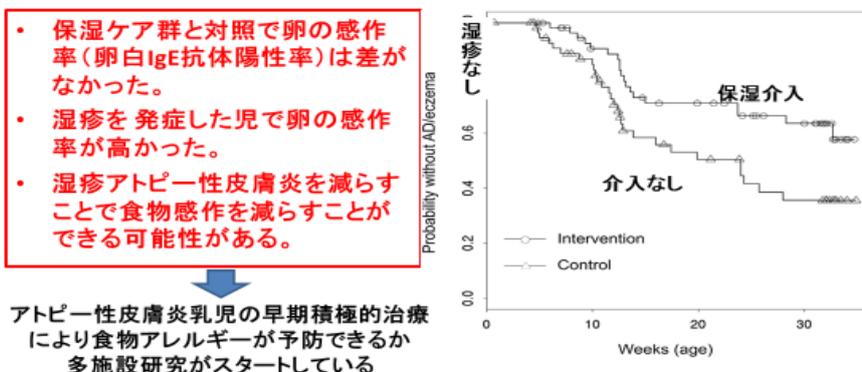


図 7

- 図 7 生育医療センターのデータ から
 赤ちゃんはもともと皮膚が薄くバリアが弱い→そこをバリアを強くするという意味で 生まれてからすぐに保湿を積極的にしてアトピーを減らせないかの検討をした結果、しっかりと保湿をするとアトピーが少ないというデータ
 現在、乳児に積極的にスキンケアをすることで予防できるかどうかの多施設研究がすすんでいるので非常に楽しみ

- アトピーリスク児の離乳食開始時期と食物アレルギー発症 から
 10 か月以上の離乳食開始では、食物アレルギーの頻度が高くなるという報告は 欧州、豪州では以前からあった
 日本では、離乳食開始は5～6 か月が適しており 離乳食の開始は遅らせない としている
 最近、早期にアレルゲン食品開始のほうが 発症頻度が低い論文もあり アメリカの離乳食のガイドラインでは、発症予防のためにアレルゲン食品を遅らせない方がいいのではないかとこのようになってきている

- ・アレルギー食品の早期摂取ガイドライン から

各国の状況紹介

ピーナッツについて アメリカでは、重症の湿疹のある人で 4～6 か月までに摂取を開始
欧州では、重症湿疹がある人、卵アレルギー児で4～11 か月に摂取する。

オーストラリアでは、12 か月までに開始しましょう となっている。

卵については、オーストラリアでは、12 か月までに開始しましょう と出ている。

日本では、6 か月から加熱卵少量や卵黄の負荷を開始しましょうと提言があるが これは
乳製品・小麦では、オーストラリアでは12 か月までに開始しましょうとなっている。

～鶏卵アレルギー発症予防に関する提言～ 卵は離乳早期に開始した方がよいか？

日本での臨床研究

対象：湿疹があり皮疹が治療で皮疹が改善した乳児

6か月～加熱卵粉末、卵白0.2g相当を毎日

9か月～卵白1g相当を毎日摂取

1歳の卵負荷陽性率：継続群8.3%＜除去群37.7%

⇒ “医師の管理のもと、生後6か月から鶏卵の0.2g相当(卵黄固ゆで1/3個以下)からスタート、9か月から卵白1.1g摂取を続ける。

導入後の増量方法は今後の課題

* 海外では4件の4～6か月からの卵(生卵乾燥粉末)の早期摂取による予防効果なし。アナフィラキシーの発症もあり、注意喚起している論文もある。すでに卵に感作されている乳児も少なくないため。

21

図8

- ・図8 ～鶏卵アレルギー発症予防に関する調査～ から

日本において 卵は離乳早期に開始したほうがよいか という研究で、6か月から加熱卵粉末、卵白2g相当を毎日、9か月から卵白1g相当を毎日摂取したところ 1歳の卵負荷陽性率が完全除去したときに比較して継続摂取したときのほうが陽性例がはるかに少なかった。

海外の報告では、4か月～6か月からの卵の早期摂取による予防効果は アナフィラキシーも起こしており注意喚起している論文もある。また、すでに卵に感作されている乳児も少なくないということもある。

だから 日本では医師の管理のもとにやらなければならないので 相談しながらすすめてほしい。

また、独自で 離乳食開始するときどのくらい卵白に感作されているか の調査では、3～4か月で4割～6割が卵白陽性となった。したがって慎重にやらなければならない。

人工乳の早期導入と牛乳アレルギー予防

- **人工乳の導入時期と牛乳アレルギー 2010年**
生後14日以内:乳アレルギー0.05% 最も低値
105~194日:1.75% 194日以降:0.5%
 - **1ヵ月以内の人工乳開始・継続摂取率 2016年**
牛乳アレルギー児 11.8% 卵アレルギー児58.8%
アレルギーのない児 43.8%
牛乳アレルギー児では人工乳の利用割合が少ない
 - **生後3ヵ月までの人工乳開始と乳アレルギー発症率**
連日人工乳利用:14.7% 完全母乳:61.3%
週1回未満の人工乳:53.6%
- *早期の連日人工乳の利用が乳アレルギーを予防?²²

図9

- 図9 人工乳の早期導入と牛乳アレルギー予防 から
乳に関してはあまりガイドラインはないが 最近注目されているのは、人工乳（粉ミルク）が乳アレルギーを予防できるのではないかと ということ。
生後14日以内に人工乳を開始した場合が、105~194日に開始したグループや194日後に開始したグループと比較し 少なかった。
連日人工乳を続けた場合、完全母乳や週1回未満の人工乳と比べアレルギー発症率が低いので、少量でも続けることが意味があるのではないかと いわれているのが最近の動向。

【最近の情報 腸内細菌叢】

- 腸内細菌叢は、いろんな種類があったほうが良い、偏ると問題がある。
そういうことが、アトピー性皮膚炎や食物アレルギー発症と関係しているのではないかとデータが出てきている。

腸内マイクロビオータ(Gut Microbiota) 腸内細菌叢の分布とはたらき

100兆個の腸内細菌 とくに大腸

優勢菌95%

F門(Firmicutes):酪酸産生菌Clostridia Rumimococcus, Faecalibacterium

B門(Bacteroides):Bacteroides Prevotella

A門(Actinobacteria:Bifidobacterium**ビフィズス菌**)

亜優勢菌5% : V門(Verrucomicrobia) Fu門(Fusobacteria)

P門(Proteobacteria Enterobacteriales)

Lactobacillales(Lactobacillus**乳酸菌**, Enterococcus, Streptococcus)

腸内細菌のはたらき

食物繊維を嫌気性に発酵させ、吸収しエネルギーとして利用

短鎖脂肪酸(酢酸、プロピオン酸、酪酸)産生

酢酸:脂肪合成の材料、粘膜のムチン産生(腸バリア強化)

プロピオン酸:樹状細胞への作用からTh2(IgE産生)抑制、

酪酸:NF- κ Bの阻害作用による**抗炎症作用**、**Tレグ細胞の誘導**

24

図10

- 図10 から
腸内細菌の種類はいろいろあるが、腸内細菌の働きが非常に重要である。
食物繊維を嫌気性に発酵させて 吸収しエネルギーとして利用したり 短鎖脂肪酸というのを産生し、
その中の酢酸、プロピオン酸、酪酸を出す が それぞれで役割がある。

特に酢酸は、腸のバリアを強化する。

プロビオン酸は、樹状細胞への作用で IgE の産生を抑制する。喘息の抑制するのではないかとわれている。

酪酸は、T レグ細胞を誘導する また抗炎症作用もある。

* 言葉説明 = 嫌気性 酸素を必要としない

樹状細胞 アレルゲンをキャッチする細胞

T レグ細胞 リンパ球でアレルギーを抑制する働きの細胞

・腸内細菌とアレルギー から

動物実験で 抗生物質投与することで腸内細菌が減り IgE 抗体が増えるというデータがある。

乳児期の抗生剤を飲んでいるとアレルギー疾患が増えるというデータもある。

アトピーを発症したお子さんを 生まれた時からずっと調べておいて 発症した人と発症していない人のデータをみると アレルギーを発症した人というのは 便のビフィズス菌が少ない（本来3～4日で増加するのに）というデータが出ている。

プロバイオティクスなど 免疫を調整する菌を入れると T レグなどを増やし抑制など調節をするのではないかと

適度な感染刺激、食物繊維多いものを摂る、発酵食品を摂る、プロバイオティクスの利用などが腸内細菌に関連したアレルギーリスクの減少させるのではないかと考えられてきている。

外国では、帝王切開が非常に多いが 帝王切開後に肺血症予防のために抗生剤投与したグループは、肥満、I 型糖尿病の他 アレルギーも多いというデータが出ている。

抗生剤は注意をしていただきたい。

・衛生仮説とアレルギー から

われわれの生活環境があまりにもきれいになりすぎて 適度な感染刺激がなくなり 免疫バランスがアレルギーに傾いているのではないかと

腸内細菌叢の改善のために プレバイオティクス（乳酸菌やビフィズス菌を飲む方法）やプロバイオティクス（自分のビフィズス菌などを増やすオリゴ糖を飲む方法）の2つが話題になってきている。

- ・WAO（世界アレルギー機構）のアレルギー発症予防に関するプロバイオティクス、プレバイオティクスについて エビデンスは低いものの 指導を行う場合、医師や保健師などが相談を受けた場合は サプリメントとしてアレルギー予防として支援目的で進めてもいいのではないかと というのが現状。

食物アレルギー発症予防に関するコメント

項目	日本小児アレルギー学会食物アレルギーガイドライン2016
妊娠中や授乳中の母親の食物除去	特定の食物を除去することを推奨しない。 除去は栄養障害の危険性が高くなる
完全母乳栄養	母乳には多くの有益性はあるが、十分なエビデンスはない。
人工栄養	十分なエビデンスがない。
離乳食の開始時期	生後5-6カ月頃が適当。離乳食の開始は遅らせない。
乳児期からの保湿スキンケア	生後早期からの保湿剤によるスキンケアを行い、アトピー性皮膚炎発症は30-50%程度予防する可能性あるが、食物アレルギーの発症予防効果は証明されていない。
プロバイオティクス/プレバイオティクス	妊娠中や授乳中のプロバイオティクスによる児の湿疹を減らす報告はあるが、食物アレルギーの発症を予防するという十分なエビデンスはない。

- ・まとめとして図 11「食物アレルギー診療ガイドライン 2016」ではこのようになっている。

【治療】

- ・食べながら耐性を目指すというのが 一番基本的なやり方。
経口免疫療法は、自然経過では耐性獲得が期待できない症例が対象で、脱感作はするけれども耐性獲得はまだエビデンスは低い治療法。1 番問題なのは、治療過程で摂れないレベルを無理やり上げていっているので 予期せずにアナフィラキシーを含む重篤な症状を誘発し 中断すればまた症状が出る ことになるので 診療を熟知した専門医が十分配慮できるところでやってほしい。
保険適応にもなっていない。
耐性獲得に関しては、少量を摂っていった段々許容量が増えてきたら食べていきましょう というように段階的に摂っていくのが一番最新の考え方。

- ・食物アレルギー耐性化の治療 から
経口免疫療法に加え、経皮免疫療法（皮膚に張り付ける方法）もあるが まだ日本では研究的にしかやられていない。
経口免疫療法+ゾレアは、まだ費用が高く保険もついていない。
経口免疫療法+プロバイオティクスは、最近話題になってきている。
その 1 例で ピーナッツ+乳酸菌 LGG で、使いながら減感作療法したグループと使わないグループと比較するとやったほうの耐性化率が 82%とすごい効果が出ている。しかもそのあとの報告もあるが 耐性化が維持できている。

* 言葉説明：乳酸菌 LGG 正式名称は、「ラクトバチルス・ラムノーサス GG」で 1985 年に発見された乳酸菌 GG は発見者 2 人の博士の名前

牛乳アレルギーの場合、加水分解乳+乳酸菌 LGG で 1 年後に耐性化効果を経口負荷試験でみたところ乳酸菌と併用したグループの耐性化が 42%となった。しないグループは 7 例中 0 例。
乳酸菌を併用した耐性化例では、酪酸産生菌の増加と便中の酪酸の増加がみられた。
腸内環境を良くしながらの耐性化をはかる方法は 今後話題となる。
この論文で、腸内細菌叢を改善する、そしてアレルギー食品を症状が出ないように摂ると 耐性化をリードする可能性がある と書かれている。

【診断・検査】

- ・まずは、病歴（何を食べてどういう症状が出たか）を聞いて かかわっているものを血液検査（特異 IgE 検査：患者の負担が少ない）を行い、血液検査でよくわからない場合は皮膚検査を行う。
症状が出たものの食品と陽性に出たものの食品がしっかりでたばあいは、これで診断の可能性が高い。
正確にするためには 食品を食べておこなうと より正確な診断ができる。
医師は 血液検査のデータが出て病歴を確認して負荷試験をしたほうがいいのかどうかを判断する ということを知っておく。
食物負荷試験の目的は、
 - 1) 診断がはっきりわからないときは負荷試験を行う
 - 2) どのくらい安全に摂れるかがわかると 少しずつ食べていきながら耐性化を早めることができる だから非常に少ない食べられる量を確認して QOL を高める
 - 3) そろそろ食べられるのではないか の確認

特異 IgE 抗体は、陽性であれば感作されているということだが、陽性でも食べられるものはある。
今まで食べていたものが陽性にでたということがあったが、その場合は食べていて問題ないので必ず必要はない。

わからない場合は 負荷試験へ。

一般的に特異 IgE 抗体が高いほど症状が出やすい だから医師側としては抗体のレベルをよく判断して参考にして負荷試験をやるか判断する。

特異 IgE 抗体検査は 世界標準のイムノキャップ法 (サーモフィッシャー社) が必要である

卵白、牛乳のIgE抗体価(イムノキャップ®)に基づいた食物アレルギー診断(負荷試験の陽性的中率) (プロバビリティーカーブによる症状誘発率)

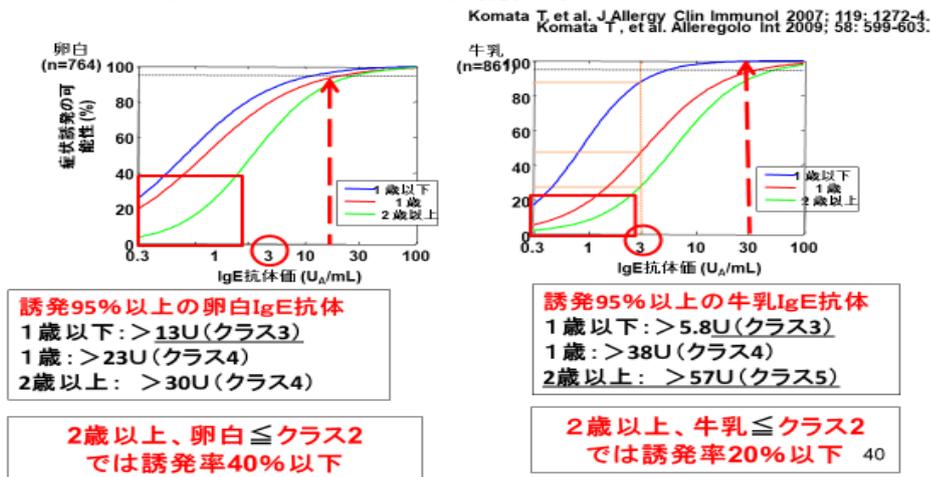


図 12

- ・ 図 12 は、特異 IgE 抗体のプロバビリティーカーブで、抗体価が高くなると誘発率が高いですよ というのを示している。

20~30 のクラス 4 を超えてくるとかなり高いので できるだけ低いところを狙って負荷試験を行う。

福岡市では、医師会では開業医の先生がたも できるだけ安全に負荷試験をやろうとしており 抗体が下がってきたら負荷試験をしましょうという体制がとられている。

- ・ 小麦の ω -5 グリアジン

小麦については、 ω -5 グリアジンが関係しており、 ω -5 グリアジンができるだけ低いレベルになってから 負荷試験をしたほうが良い。

実際の食物経口負荷試験の食品と総負荷量

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	3ml相当	うどん2~3g
中等量	加熱全卵1/8~1/2個 相当	15~60ml相当	15~50g
日常 摂取量	加熱全卵50g(1個)	200ml	200g 食パン1枚(6枚切)

負荷試験の方法

方法例	摂取間隔	分割方法の例
単回		1/1
2回	60分	1/4→3/4 1/3→2/3
3回	30~60分	1/8→3/8→1/2
5回	20~40分	1/16→1/16→1/8→1/4→1/2

図 13

- ・ 図 13 実際の食物経口負荷試験の食品と総負荷量 から
食物アレルギー診療ガイドライン 2016 から 鶏卵、牛乳、小麦について 少量からやるようになっている。慎重にやりましょうとなっている。
負荷試験の方法としては、開業医の先生方へは、2 回に分けてやる方法をお教えしている。
- ・ 特異 IgE 検査コンポーネントについて
通常測っているのは、全体を集めた粗抽出のものであるが だんだんアレルギーを起こしやすいタンパクがわかってきている それがコンポーネントといわれるもの。
これらコンポーネントが陽性であれば注意して負荷試験を行う必要がある。
例えば ナッツ類では、すべてがダメな人とアーモンドはいいけどクルミ、カシューナッツはダメなどそれぞれ個別性がある。
ピーナッツも含めてこれらはすべて測れるので 心配であれば測ってもらったほうがよい。

食物アレルギーの特徴と負荷食品

アレルギー食品: 主要アレルギーコンポーネントが
蛋白の多くを占める

アレルギー蛋白の性質

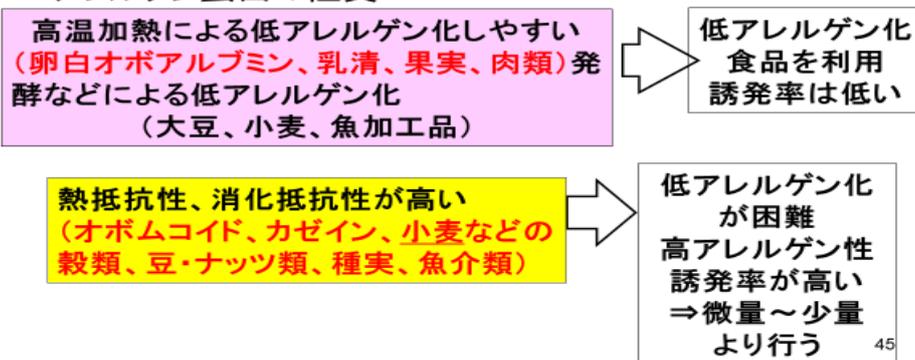


図 14

- ・ 図 14 食物アレルギーの特徴と負荷食品 から
食物アレルギーのそれぞれの特徴を知って負荷試験の食品を選ぶようにする。
アレルギーたんぱくの性質について 高温加熱や発酵食品で低アレルギー化しやすいものがある。
例えば、卵はかなりおちる、乳は卵ほどおちないがかなり高温になるとおちてくる、果実、肉類も落ちるので 負荷試験をする場合は、加熱して低アレルギー化したものを使いましょう となっている。
小麦やカゼインや魚介類は加熱では落ちない。こういうものは、そのものをどれくらい入れるかを中心
負荷試験をしていく。

低アレルギー化した食品から利用 食物経口負荷試験で確認

摂取可能な食品を見つけて食生活のQOL向上を目指すため、
アレルギーが低下した加工食品から安全に摂取できるか負
荷試験で確認し、利用してゆく。
原材料の他のアレルギー食品に注意。

牛乳関連食品:

乳クッキー、食パン、牛乳を加熱して利用(カレー、シチュー)

卵関連食品:

かたゆで卵黄、卵黄菓子・つなぎ、卵クッキー、カステラ、
卵ボーロ、卵つなぎ(カマボコ、ハンバーグ)

大豆・小麦:

醤油、味噌、納豆、大麦(麦茶、押し麦)

魚関連食品:

かつお、いりこだし、缶詰(ツナ缶など)、しらす干し・じゃこ

に。

図 15

・ 図 15 低アレルギー化した食品から利用 から

何を食べるかを選んでもらうのも大事。

このような加工した食品から負荷試験をおこなっていく。

それぞれ栄養を摂れるようにいろいろな工夫があるので 指導を受けて下さい。

福岡市の医師会では、園に診断書を出すうえで、2歳の誕生日過ぎたら特異 IgE 抗体を調べながら安全な負荷試験をやって解除していきましょう とやっている。

・ 最後に

アナフィラキシー児に対して エピペンの対応をちゃんとやれるようにしておきましょう。

少しずつ摂れるようになっていくので指導を受けてやっていきましょう。

もし外食で事故があった場合は、そのものを保健所にもっていけば調べてもらえるので 泣き寝入りはしないように。

安全に対応してもらって みなさん元気にやってください。

以上