

食物アレルギー診療の変遷



昭和大学医学部小児科学講座 いま たかのり
今井孝成

I. 食物アレルギーの診療の変遷

医学は日進月歩で進歩しており、昨日までの知識が必ずしも今日も正しいとは限らない。食物アレルギーの診療はそうした日々の進歩において、特筆すべき疾患であり、最近20年の変化は劇的な豹変とも言える。過去と比較すると医師はまさに180度異なる方針のもとに診療を行っている。すなわち、かつての診療の基本は原因食物を食べさせることは危険な行為であり、徹底的に完全除去することであったが、現在は食物経口負荷試験（以下、負荷試験）による診断と、必要最小限の除去が基本的な診療となっている。またさらに、できるだけ食べていくことが耐性獲得（治癒）のためにも重要である可能性すら示唆されるようになってきた。

食は生活の根幹であるため、そこに制限を加える食物アレルギー診療方針の患者に与える影響は計り知れない。食物アレルギーに関わる医療者は診療や診断の劇的な変遷の経過を知り、今の自分がある位置を認識し、患者へ最小限の障害と最大限の利益を与えることができるようになることが求められている。本稿では、食物アレルギーの診療の変遷を振り返りながら、今あるべき診断・診療の姿を

確認していただきたい。なお、食物アレルギーには様々な病型があるが、本稿ではその代名詞でもある即時型食物アレルギーに関して主に論ずる。

また本稿では過去の診療スタイルや考え方を否定する論調になるが、それぞれ当時の医師が寝食を忘れて患者のために考え抜いた成果でありその考え方等は尊重されるべきであることを付記する。今我々が正しいと思っている診療も、5年、10年後にも正しいかどうかはわからないし、むしろ進歩して変わっていかなくてはならないはずである。

II. 診断

食物アレルギーの診断は今も昔も負荷試験に基づく。しかし我が国では2008（平成16）年に負荷試験が保険収載されるまで、負荷試験が一般診療で行われることはなかった。それどころかそのリスクから、実施を忌避する傾向すらあった。その分、血液検査や皮膚テストが重宝され、その結果が過大評価され診断に利用されていた。

1. 特異的 IgE 抗体

負荷試験のアナフィラキシーリスクが今以上に忌避されるなか、負荷試験は一部先進施設において研究的に行われるまでで、今のよ

うに普及していなかった。一方で抗原特異的 IgE 抗体検査の精度や方法は格段の進歩を遂げ、食物アレルギー診断の中心となっていった。そうしたなか2001（平成13）年に H Sampson が食物アレルギー診断の予測因子としての抗原特異的 IgE 抗体価の報告をした¹⁾。この報告で初めてプロバビリティーカーブが登場し、彼らは負荷試験における95%陽性予測値として、鶏卵が6 Ua/mL、牛乳が32 Ua/mL、落花生が15 Ua/mL、小麦は100 Ua/mLなどを示した。負荷試験によるデータの蓄積がある現在から考えると、予測値には若干の乖離した印象を受けるが、当時はこれで負荷試験を実施しなくても精度の高い診断ができると考えたものであった。

しかし調査対象は100人であり、また年齢は一定せず月齢3から14歳までばらつきがあった。このため本報告後に、対象人数を増やしたり対象年齢層を絞ったり、負荷食物を変えたりして、世界各国からプロバビリティーの報告が相次いだ。我が国からは2007（平成19）年のKomataらの報告が初めてであり、同一抗原であっても年齢群ごとにプロバビリティーが異なることを示した²⁾。同年のAAAAI（American Academy of Allergy, Asthma and Immunology）年次集会のYear in Reviewで取り上げられたのを、当時学会場で聞いて非常に嬉しかった記憶がある。

しかしプロバビリティーカーブという名前の通り、特異的 IgE 抗体価はあくまで診断の可能性を示すまでであり、また解析対象の背景（重症度、年齢、負荷食物、負荷食物の加工程度等）によってカーブは異なるため、結果の捉え方に留意する必要がある。当初は特異的 IgE 抗体価によって負荷試験を実施しないで診断を見いだすことを目的に進展した研究が、かえって検査の限界と負荷試験の存在意義を高める結果となったのは皮肉な歴

史である。

2. 食物経口負荷試験

世界で最も負荷試験を実施している国は我が国であり、その後押しとなったのは2008（平成20）年の保険診療収載である。歴史的には1988（昭和63）年にBockらがDouble-blind, placebo-controlled food challenge (DBPCFC) as an office procedure : a manualを報告しており、DBPCFCでなければ負荷試験ではないといった風潮の起源となった。これは負荷試験が今のような日常診療における診断手段というよりも、研究において食物アレルギーの診断性を強固なものとして証明するために実施されるものであったためである。しかし現実的にはDBPCFCの実施には手間ひまと労力が必要であることから、現在は広くオープン法が行われており、必要に応じてブラインド法が用いられる。

保険収載された当初の負荷試験はアナフィラキシーリスクが強く懸念され、アナフィラキシー既往のある対象は除外する施設や、特異的 IgE 抗体価がスコア1、2程度を対象を主な対象とする施設が多く、陰性を確認する試験が主体であった。しかし当時の診療は特異的 IgE 抗体価の結果に基づく徹底除去が花盛りであったので、それでも多くの不必要な除去を解除する役割を担った。

負荷試験前は全例静脈路を確保して実施し、負荷の方法は60～120分法で5分割法が主体であった。負荷量を細分化することで、少量から段階的に負荷してアナフィラキシーリスクの回避を図ろうと取り組まれた。当初は先進施設や大学病院等でしか実施されていなかった負荷試験であったが、いまだ十分に普及しているとは言えないまでも、クリニックを含めて幅広く行われるようになり、世界で最も負荷試験を実施している国になったことは感慨深い。

Ⅲ. 診療

食物アレルギーの診療こそ劇的な変化を遂げてきた。新しい知見が積み上がるたびに、患者や保護者に説明する内容が変化していくため、長年食物アレルギーを患っている患者や保護者は、医師の説明がコロコロ変わることには驚きを禁じ得ないだろう。20年前は「絶対食べるな！食べると治らない」と説明されてきた方針が、今や「治るためには、できるだけ食べると良い」などと言っている。

1. 完全除去

食物アレルギー診療において最も忌避すべきは、今も昔もアナフィラキシー症状の誘発である。このアナフィラキシー症状の誘発を回避する最も確実な方法は、原因食物を食べないことである。かつ当時の考え方として、アレルギー症状は一度目の曝露より二度目の曝露の方が強い症状が誘発されるという呪縛に囚われ、原因食物を食べることは過敏性を増悪させると信じられてきた。主にこの二つの理由で、徹底した完全除去が食物アレルギー診療のスタンダードであった。

当時は交差抗原性やコンポーネント等の知識は十分ではなかったために、関連が少しでもありそうなものは完全に除去され、経験則で伝承されてきた除去の考え方が連綿と実践されてきた。代表的な考えとしては、鶏卵アレルギーの鶏肉除去、牛乳アレルギーの牛肉除去、小麦アレルギーの麦類除去、大豆アレルギーの豆類除去、白身魚より青背魚がアレルギーになりやすい、油脂アレルギーや糖類アレルギー、抗原強弱表、回転食など、今となっては不適當な考えには枚挙に暇がない。

2. 必要最小限の除去

負荷試験が一般的に行われるようになり、特異的IgE抗体価が診断の可能性を示しているに過ぎないことが広く理解されていくな

かで、徹底完全除去の考え方は少しずつ薄れていき、食べられるものは食べていこうという機運が高まっていった。

鶏卵アレルギー患者は鶏肉が食べられるし、牛乳アレルギーは牛肉が食べられることを改めて負荷試験で確認していき、エビデンスをもって正しい除去と正しくない除去を区別していった。今でこそ小麦アレルギー患者は醤油除去の必要がないことが周知されているが、醤油に小麦タンパクが残存していないことが明らかになったのは2008（平成20）年のことである³⁾。たった10年前は小麦アレルギーであれば醤油も完全除去指導されていた。

しかしかつての除去に対する考え方がすべて誤りであったわけでもない。例えばエビの主要抗原であるトロポミオシンとカニのトロポミオシンは相同性が高く、臨床的にもエビとカニアレルギーは共存することが多い。このため、アレルギー表示における義務表示に頻度が多いということでエビが推奨された時に、カニも同時に推奨表示から格上げされた経緯がある。

当初の必要最小限の除去は、前述したように不適切な広範囲の除去の是正が主な目的で進んだ。食物アレルギーの栄養指導の手引き2008で謳われたのは、完全除去や不適切な除去の対比語として必要最小限の除去が用いられている。しかしその3年後の栄養指導の手引き2011の改訂においては、さらに“原因食物でも、症状が誘発されない食べられる範囲までは食べることができる”という概念が追加記述された。今となっては当然であるが、負荷試験等で食べられる範囲が判明すれば、その量を超えない量は除去せずむしろ積極的に食べられることが初めて示され、患者らの食のQOLの向上に貢献してきた。

3. 経口免疫療法

食物アレルギーの診療の進歩があるなかであっても、一部の重症患者らはその恩恵を授かることはできず、引き続き完全除去とアナフィラキシーリスクに怯える日々を送ることが避けられなかった。こうした児らに対して行われ始めたのが経口免疫療法であった。抗原特異的な免疫療法はアレルギー疾患の根本的な治療法として古くから行われており、食物アレルギーの経口免疫療法も同様であった。しかしにわかには注目され始めたのは2008（平成20）年の Longo らによる報告からである⁴⁾。報告では30人の重症牛乳アレルギー患者を対象に免疫療法を実施し、1年後に36%が耐性獲得したことが示された。2008年当時、重症患者に少量であっても原因食物を摂らせることはアナフィラキシーリスク回避の観点において絶対避けるべきことであった。少なくとも筆者は、Longo らが研究の entry 患者の選択を間違えているのだらうと思ったものである。

その後我が国でも経口免疫療法が始まり、我々も慎重に実施するなかで、重症患者が原因食物を食べても症状が誘発されない姿を、時代の変革を感じながら診ることになった。いまや我が国は経口免疫療法大国であり、国際的にも比類なき実施経験を持つ地域となっている。ついに食物アレルギー診療ガイドライン2016では、独立して章立てされ、その概要が記述されるまでに至った。

しかしガイドラインにおいて当該章の要旨の一番初めに書かれているように、いまだ経口免疫療法を一般診療で実施することは推奨されていない。この最たる理由はアナフィラキシーリスクであり、医師はそのリスクを患者や保護者にインフォームドコンセントを得ることと、万全のアナフィラキシー対策を講じることが強く求められる。2017（平成29）

年に障害を残した経口免疫療法症例の報告は記憶に新しい。また経口免疫療法では真の耐性を獲得することが困難である点も明らかになってきた。すなわち食べ続けていれば症状が誘発されない状況に至っても、摂取間隔をあけると症状が誘発される状況があり、これは真の耐性獲得とは言えない。どんな状況下でも症状が誘発されない完全耐性獲得状況を目指して、今後研究が進展していくことになる。経口免疫療法は、引き続き研究段階にある取り組みであり、実施する医師はその事実を十分理解し、実施するうえで患者に情報提供する必要がある。

4. 食事療法

完全除去から必要最小限の除去、そして経口免疫療法を経験していくなかで、医師が除去しているよりも食べていったほうが耐性獲得の近道ではないかと考えるようになるには時間がかからなかった。こうして経口免疫療法は、治らない患者のためだけではなく、現在経口免疫療法と食事療法の境目が曖昧になってきており、非常に危険な状況にある。

現在経口免疫療法にはガイドライン上で定義があるが、食事療法には定義がない。このため医師や患者らによって、食事療法の捉え方が異なっている。

まず経口免疫療法は“①自然経過では早期に耐性獲得ができない症例に対して、②事前の食物経口負荷試験で症状誘発閾値を確認した後に、③原因食物を医師の指導のもとで経口摂取させ、④閾値上昇または脱感作状態としたうえで、究極的には、⑤耐性獲得を目指す治療法”と、5つの条件で規定されている。医師によっては、5つの条件すべてを満たすのが経口免疫療法であり、どれか一つでも欠ければ経口免疫療法とは定義されないと考える場合もあるようである。例えば治る可

能性の残されている年少児に実施する場合や、事前に負荷試験を実施しないで行う場合などがそれに該当する。しかし、それも経口免疫療法である。私見ではあるが、経口免疫療法とは、①閾値上昇を目的として、②閾値を超えてもしくは超える可能性がある量を摂取させることであると考え。そこに一定以上のリスクがある場合は経口免疫療法である。

一方で一般的に考えられている食事療法とは、負荷試験等で判明した閾値（安心して食べられる量）を上限に原因食物を摂取していき、QOLを上げながら早期の耐性獲得を目指すものを指す。判明している閾値を超えずに摂取するため、経口免疫療法と異なりリスクは極めて低いはずである。

しかし一般医家の中には、食事療法と経口免疫療法を混同し、少量から段階的に自宅で摂取を進め、そのまま耐性獲得をもくろむ取り組みを行い、これを食事療法と称することがある。ここには一定のリスクが存在することになり、これは経口免疫療法と言えるはずである。医師は自分の実践していることが食事療法なのか経口免疫療法なのかをしっかりと区別し、それが経口免疫療法なのであれば、前述したように研究的な取り組みであり、リスクがあることを十分に説明して理解をしてもらいながら実践することが求められる。少なくともガイドライン上では、一般治療として実施することは勧められていない。

IV. 予防

かつて食物アレルギーの予防のために摂取開始時期に関して、原因頻度の多い鶏卵、牛乳等は離乳期には摂取させず、そばや落花生は就学まで食べさせないとよいとされてきた。これはアレルギーを起こしやすい物質を未熟な消化管に早期から曝露することが、ア

レルギーの発症リスクになるからと考えられてきた。確かに合目的であるように、納得させる根拠には聞こえる。また摂取を避けていれば当然アレルギーは発症しないので、あたかも予防が叶っているかのようにも見える。

しかし2015（平成17）年にLackらによってLEAP研究が報告された⁵⁾。非常に有名な研究なので詳細は割愛するが、端的に言えば学童期の落花生アレルギー予防のためには、乳児期から落花生を摂取していたほうが、完全除去するよりも有利であるという成果である。当時は非常にセンセーショナルな成果であったので、大きくメディア等にも取り上げられた。

また我が国からはPETIT研究⁶⁾が報告され、乳児早期からの鶏卵摂取が1歳時点の鶏卵アレルギーを予防する成果が報告された。さらにその後、日本小児アレルギー学会から鶏卵の早期摂取に関して提言が出たこともあり、一般医家の中には食物アレルギー予防は早期摂取が必要であると誤解されている場合もあると聞く。しかし実際は、Lackらがその後実施したEAT研究（鶏卵、牛乳、落花生、ゴマ、魚、小麦の早期摂取）では、早期摂取が1歳時点でのそれらアレルギーの予防に効果的であることをPPT解析で示すことができなかった⁷⁾。またPETIT研究に関しては、これまで複数の鶏卵アレルギー発症予防のRCTがあるが⁸⁾、予防に成功したのはPETIT研究だけである。こうした結果の理由として、LEAP研究やPETIT研究の介入対象は皮疹がすでにある児、つまりリスク患者を対象としているのに対して、EAT研究は一般乳児を対象としている点等が原因で結果に差が出た可能性が指摘されている。

これまで牛乳アレルギー児の代替乳として、大豆乳がほとんど使用されてこなかったのは、乳児に大豆乳を飲ませたら大豆アレル

ギーになってしまうという誤った考えに基づく結果であった。しかし最近の食物アレルギーの予防に関する考え方を当てはめれば、むしろ乳児期から大豆乳を積極的に利用することは、牛乳アレルギー乳児の栄養補給だけでなく、大豆アレルギーの発症も予防する可能性があるはずである。現に最新版の食物アレルギーの栄養指導の手引き2017では、牛乳アレルギー向けの調製粉乳として大豆乳が取り上げられるようになっている。

これまでの研究成果をまとめると、食物アレルギーの発症予防に関して、いまだ早期摂取が予防のために良いとするにはエビデンスが十分ではないが、少なくとも摂取を遅らせることが発症予防に有益であるという考え方は古いものとなりつつある。

最後に

こうして過去20年の食物アレルギーの歴史を振り返ると、この間に大きな診療実態や考え方の変遷があり、良い方向に向かってきた。しかし現在の食物アレルギー診療もいまだ矛盾と混乱の中にある。血液検査や皮膚テストの診断精度は低く、負荷試験の実施リスクは高い。引き続き原因食物の除去が一定期間必要となり、患者らの生活の質は著しく低下し、社会的な損失も大きい。経口免疫療法は治癒へ導く近道であるが、医療と言えるレベルにはまだ昇華されていないし、食事療法との関係性も曖昧である。これからの10年、また大きな変革が食物アレルギーの診療に与えられていくことが容易に推測される。食物アレルギー児に関わる医療者は、引き続きそ

の動向に注目し、状況の変化に敏感に追いついて、患児らのために福音を伝えていきたい。

文 献

- 1) Sampson HA : Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001 ; 107(5 SUPPL.) : 891-896.
- 2) Komata T, Söderström L, Borres MP, Tachimoto H, Ebisawa M : The predictive relationship of food-specific serum IgE concentrations to challenge outcomes for egg and milk varies by patient age. *J Allergy Clin Immunol* 2007 ; 119(5) : 1272-1274.
- 3) 古林万木夫 : 醤油の機能性に関する研究. *生物工学会誌* 2008 ; 86(2) : 65-72.
- 4) Longo G, Barbi E, Berti I, Meneghetti R, Pittalis A, Ronfani L, et al. : Specific oral tolerance induction in children with very severe cow's milk-induced reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2008 ; 121(2) : 343-347.
- 5) Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, Bahnson HT, Radulovic S, Santos AF, et al. : Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med* 2015 ; 372(9) : 803-813.
- 6) Natsume O, Kabashima S, Nakazato J, Yamamoto-Hanada K, Narita M, Kondo M, 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* 2016 ; 6736(16) : 1-11.
- 7) Perkin MR, Logan K, Tseng A, Raji B, Ayis S, Peacock J, et al. : Randomized Trial of Introduction of Allergenic Foods in Breast-Fed Infants. *N Engl J Med* 2016 ; 374(18) : 1733-1743.
- 8) Meglio P, Giampietro PG, Carello R, Gabriele I, Avitabile S, Galli E : Oral food desensitization in children with IgE-mediated hen's egg allergy : A new protocol with raw hen's egg. *Pediatr Allergy Immunol* 2013 ; 24(1) : 75-83.