

〔綜 説〕

食物アレルギーにおける除去食療法の問題点と除去解除への展望

ありた小児科・アレルギー科クリニック

有田昌彦

Key words : elimination diet — food allergy — oral tolerance

1. 除去食療法の問題点

食物アレルギーを有する患者において、アレルゲン除去食療法は基本的な治療手段であることは言うまでもない。特に、生命の危険を伴うような即時型のアレルギー症状を呈する小児や、種々の治療に抵抗する食物アレルギーの関与した重症アトピー性皮膚炎などでは、除去食は必要な治療となる。除去食によってもたらされるメリットはアレルギー症状の緩和だけではない。アレルゲン侵入部位である小腸粘膜における炎症の軽減と、それに伴う消化・吸収機能の回復、アレルギーマーチの抑制などが挙げられている。

一方、除去食療法にはさまざまなデメリットがあるように思われる。特に発達途上にある小児においては多くの問題が生じうる。多数のアレルゲンを除去しなければならない場合の栄養上の問題、食べたいという欲求の抑圧、集団生活上の制限、献立や食材入手の手間や経費の増加、何時になったら除去食から解放されるかという不安などであろう。こうした制限・抑制された生活は、しばしば母親をいらだたせ、育児に混乱を招く。また、誤って摂取したときの重篤な誘発症状への不安も常に存在する(表1)。

したがって、食物アレルギー児に対して除去食を導入する場合には、常にデメリットも考慮した対応が必要である。しかし、除去食がもたらすデメリットについては、あまり目が向けられず、安易な指示が行われている場合も少なくない。食物アレルギーと診断された小児の中には、誘発される症状が軽微で、アレルゲ

ンをまったく含まない食事制限(完全除去食)を必要としない場合も多い。また、一般臨床の間ではアレルゲン皮膚テストや特異IgE抗体が陽性、すなわちアレルゲンに対する感作が成立しているということと、その感作アレルゲンがアレルギー疾患の原因であるということを短絡的に判断して、不必要な除去食を指示してしまうという現象も多々見受けられる。

除去食療法のデメリットを最小限に食い止めるためには、適正な診断に基づいて除去しなければならない食品をできるだけ絞ることであろう。また、栄養士などの協力も得て食事指導、代替食品の紹介といった家族への対応も重要である。ところが、こうした指導面での対応も不十分である場合が少なくない。

2. 除去食解除への展望

除去食に伴うデメリットを避けるためのもっとも確実な手段は除去食の解除であり、またこれが最終的な治療目標でもある。同時に、母親がもっとも知りたいのは、「食べられるようになるか」という予後に対する疑問である。

小児の食物アレルギーの遠隔成績に関する報告は、最近ではほとんどみることができない。しかし、多くの小児科医は乳幼児の食物アレルギーは、数年間という比較的短期間で耐性(tolerance)となると感じている。もちろん、感作アレルゲンによって耐性となりやすいものとそうでないものがあり、乳幼児期の代表的な食物アレルゲンである卵白や牛乳については比較的耐性となりやすいとされている。ところが、食物アレルギー児が耐性となるメカニズムについては未だ不明の点が多い。また、除去食の有無と耐性獲得との関係についても明らかでない。

このような中で、いくつかの報告がみられる。1つはアレルゲンの完全除去により、自然に耐性を獲得するとしたものである。小倉ら¹⁾は、食物アレルギーが関与している小児アトピー性皮膚炎患者を対象にして、除

VARIOUS PROBLEMS OF ELIMINATION DIET AND FUTURE TO ORAL TOLERANCE IN CHILD- HOOD FOOD ALLERGY

Masahiko Arita

Arita Clinic of Pediatrics and Pediatric Allergy

有田昌彦：ありた小児科・アレルギー科クリニック

〔広島県広島市南区東雲本町2-6-32〕

E-mail : m-arita@uolgateol.com

表1 除去食療法のデメリット

●患児	
●栄養充足率の不足	⇒ 身体発達遅延・知能障害
●乳幼児では食べたいという欲求が満たされない	⇒ 情緒不安定
●単調な味つけや献立になることが多い	
●幼児・学童では保育園、幼稚園、学校などでの給食・おやつが異なる	
●特別な子どもとして扱われる	⇒ 自信のない子、消極的性格
●旅行や外食に行けない	
●免疫寛容獲得の妨げ?	
●家族（主として母親）	
●インフォームドコンセント不足にともなう不安	
●何をどの程度除去するのが具体的にわからない	
●予後に対する不安	
●いつまで続けるのか、食べられるようになるか	
●病気は治るか	
●経済的負担や調理の手間が増加する	
●家族（夫、舅、姑）の理解が得られない	
●味が悪い、画一化した献立になることが多い	
●保育園、幼稚園、学校などでの給食で除去食に対応してくれない	
●旅行や外食がでにくい	
●誤ってアレルゲンを摂取したときの誘発症状出現に対する不安	

不正確な記事や噂に迷わされる
⇒
心理的負担が増加する
⇒
育児に混乱する

去食療法を継続中に食物負荷試験を3年間にわたって定期的に行い、耐性獲得率を報告している。これによると、鶏卵で61.3%、牛乳で70.8%、大豆で70.4%、小麦で73.9%、米で90.0%の患者で耐性を獲得したとしている。

あと1つは、意図的な経口免疫寛容(oral tolerance)の誘導と、除去食解除の模索に関する報告である。宇理須ら²⁾のグループは、凍結乾燥卵白を抗原として用いた負荷試験で陽性を示した鶏卵アレルギーの小児22例を対象に、加熱脱オボムコイド卵白クッキーを連日摂取させた後に、再度凍結乾燥卵白による負荷試験を行い、22例中13例(59.1%)で陰性であったとし、意図的なアレルゲン摂取により経口免疫寛容が誘導される可能性を報告している。

筆者の印象では、完全除去食を行わないでも、あるいは適当にアレルゲンを与えていても、多くの食物アレルギーは耐性となっているように見える。筆者の施設を受診した小児のうち、過去に鶏卵や牛乳アレルギーと診断され、医師から除去食を指示されていた子どもの9割以上は、除去食を指示通り行わないで、あるいは医師からの除去食解除の指示がないまま母親の判断で適当に除去食を解除していたが、多くはアレルゲンの摂取によっても症状がみられなくなっていた。しかし一方で、過去に誤ってアレルゲン含有食品を摂

取した結果、アナフィラキシーなど重篤な症状を経験した親では、何年たっても完全除去食を継続し続けた。

こうしてみると、アレルゲンに対して極端に過敏でない食物アレルギー児では、完全除去食を導入しなくても耐性となるのかもしれないし、一部の完全除去を必要とする患者でも一定期間の除去食後にはアレルゲンを意図的に与えることによって耐性となるかもしれない。

すでに経口免疫寛容の成立について、mouseやratを用いた動物実験では、suppressor T cellによる抑制(active suppression)³⁾、免疫不応答(clonal anergy)⁴⁾、clonal deletion⁵⁾の3つの主要なメカニズムが確認されている。そして、これらのメカニズムは相互に抑制的に働くことなく、同時に協調的に作用しているとされている。経口免疫寛容の成立のメカニズムについて詳細は成書に委ねるが、要約すると経口投与される抗原量が少なければT cell anergyが誘導され、選択的なapoptosisによるヘルパー機能の低下、Th₁およびTh₂ type T cellが産生するサイトカイン(IL-4, IL-5, IL-10)の相互抑制作用によるTh₂ typeにシフトした反応系を抑制し、投与抗原量が多ければCD8+T細胞が誘導されて抑制性サイトカインであるTGF-βが免疫寛容を誘導(active suppression)、あるいは抗原特異的T

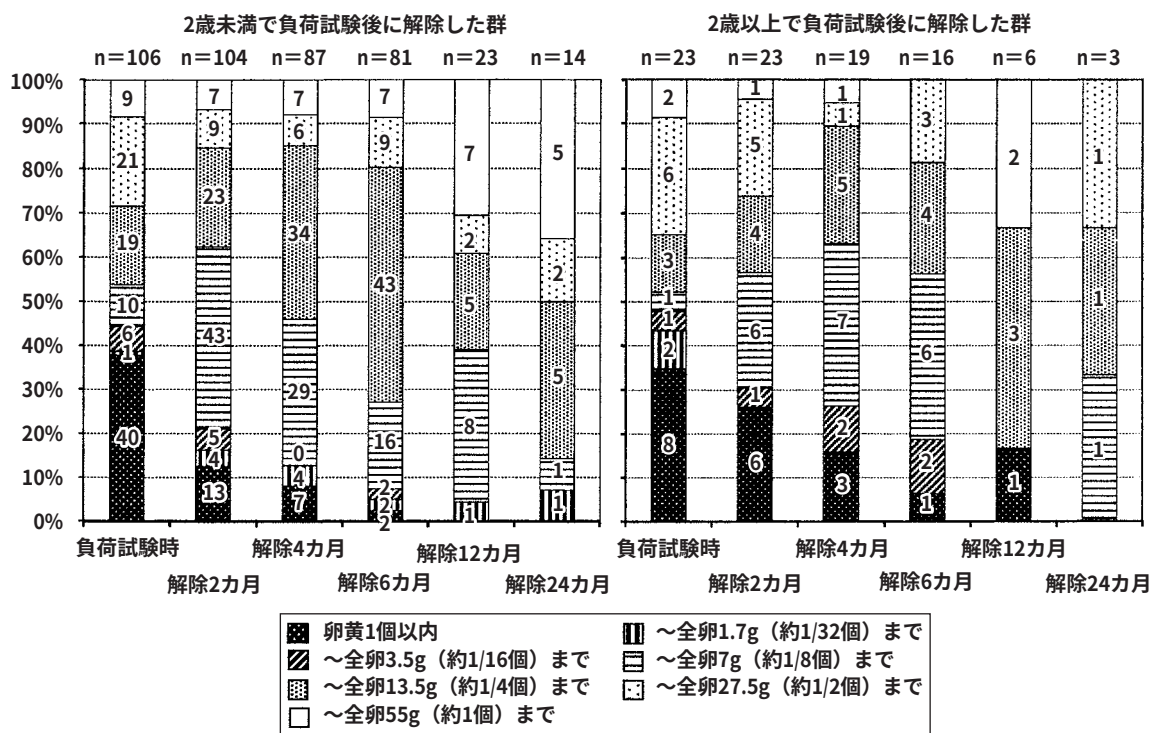


図1. 完全除去を行っている鶏卵アレルギー児における負荷試験とその後の除去解除における耐容量の推移.

clone の除去 (clonal deletion) が行われるという^{6)–8)}.

ヒトを対象とした経口免疫寛容に関する報告は食物アレルギー以外の分野ではみられる. 多発性硬化症⁹⁾, 慢性関節リウマチ¹⁰⁾などであるが, 食物アレルギーにおける人為的経口免疫寛容獲得のシステムについての臨床的検討はきわめて少ない.

先に述べた宇理須ら²⁾の他にも, Oppenheimer¹¹⁾らは, 過去にピーナッツの摂取によって全身症状を呈した既往がある 11 名のピーナッツアレルギー患者に対して, ピーナッツ抽出抗原の皮下注射による急速減感作療法を行い, 点数化した誘発症状は実施前の 8.7 から実施後では 2.0 に減少したと述べている. また, Nucera ら¹²⁾は標準化したプロトコールに基づいて経口減感作を試み, 牛乳では 24 例中 16 例 (67%), 鶏卵では 16 例中 11 例 (69%), 魚では 7 例中 5 例 (71%), その他ではオレンジ 2 例, モモ, リンゴ, トウモロコシ, マメ各 1 例では全例寛解となったが, 牛乳で 3 例 (13%), 鶏卵で 3 例 (19%), 魚で 1 例 (14%) に過敏症状が出現したとし, 食物そのものでも寛容を誘導で

きるが, 一部の症例で過敏反応が出現すると結論づけている.

このように, 食物アレルギーの治癒に大きな役割を果たすと考えられる経口免疫寛容の成立は, アレルゲンの意図的投与によって, その可能性が少しずつ示唆され始めている.

筆者は, これまでに鶏卵および牛乳アレルギーと診断した小児で, 一定期間の完全除去食を行った例および完全除去食としなかった例のいずれにも経口負荷試験を行い, 除去食の段階的解除を試みてきた. 今回はこれら症例について, 後方視的に耐性獲得の有無についてまとめた. 症例はすべて血清特異 IgE 抗体陽性で, かつ除去試験, 負荷試験 (single open challenge) によって鶏卵, 牛乳アレルギーと診断した小児 (生後 7 カ月～13 歳) である. 一定期間の完全除去食後に除去解除を試みた患者は 129 名, 男児 81 名, 女児 48 名, 症例数で 197 例 (鶏卵: 129 例, 牛乳 68 例) である. 不完全除去食からさらなる食品解除を試みた患者は 28 名, 男児 13 名, 女児 15 名, 症例数 28 例 (鶏卵: 21

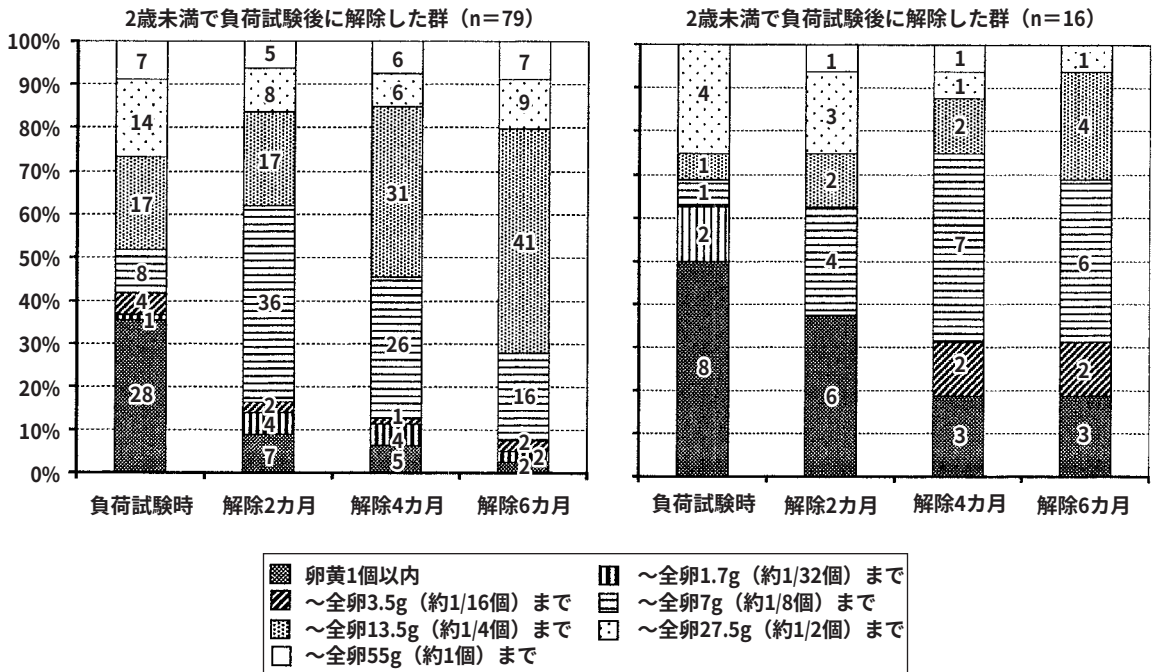


図2. 完全除去を行っている鶏卵アレルギー児における負荷試験とその後の除去解除における耐容量の推移.

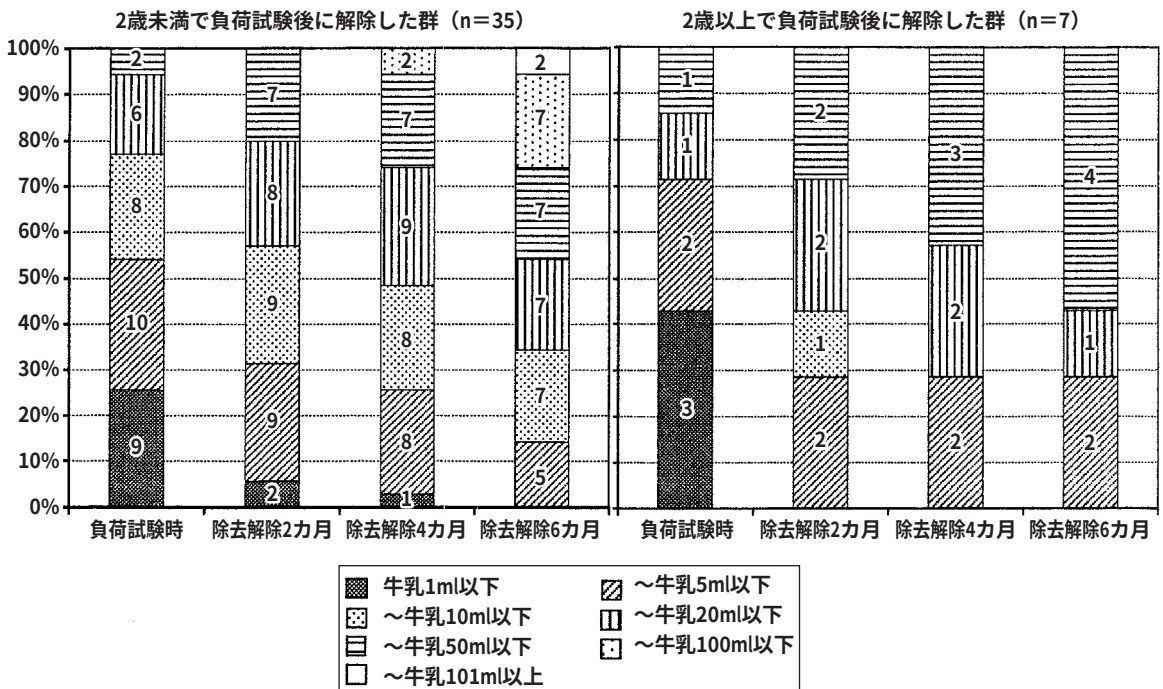


図3. 完全除去を行っている牛乳アレルギー児における負荷試験とその後の除去解除における耐容量の推移.

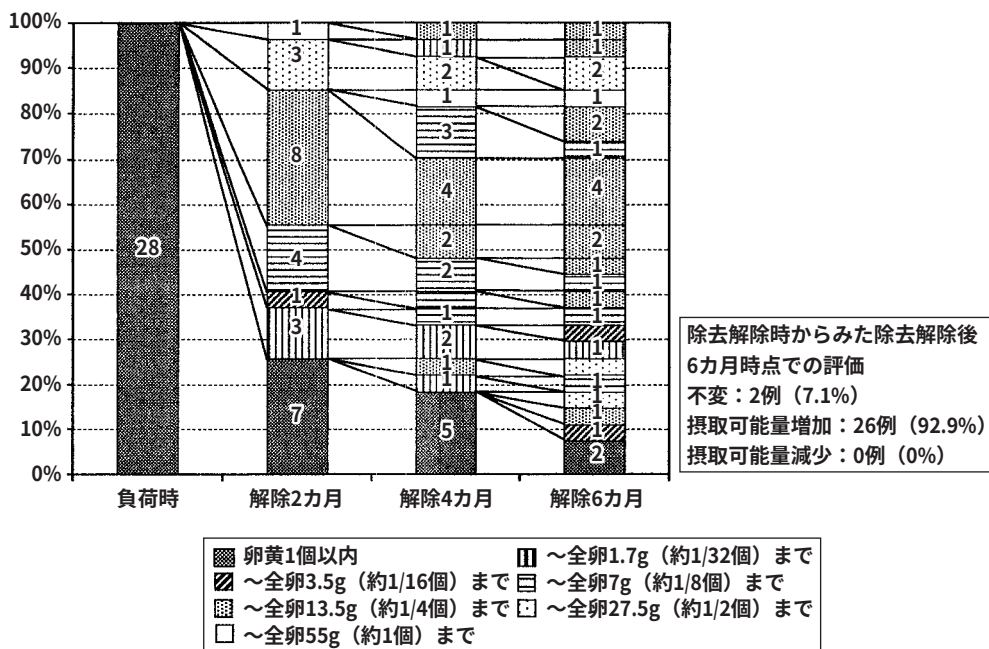


図4. 鶏卵除去解除後6カ月での摂取量の評価.

(生後24カ月未満で負荷試験を行い、卵黄1個の摂取で症状を認めた群：n=28)

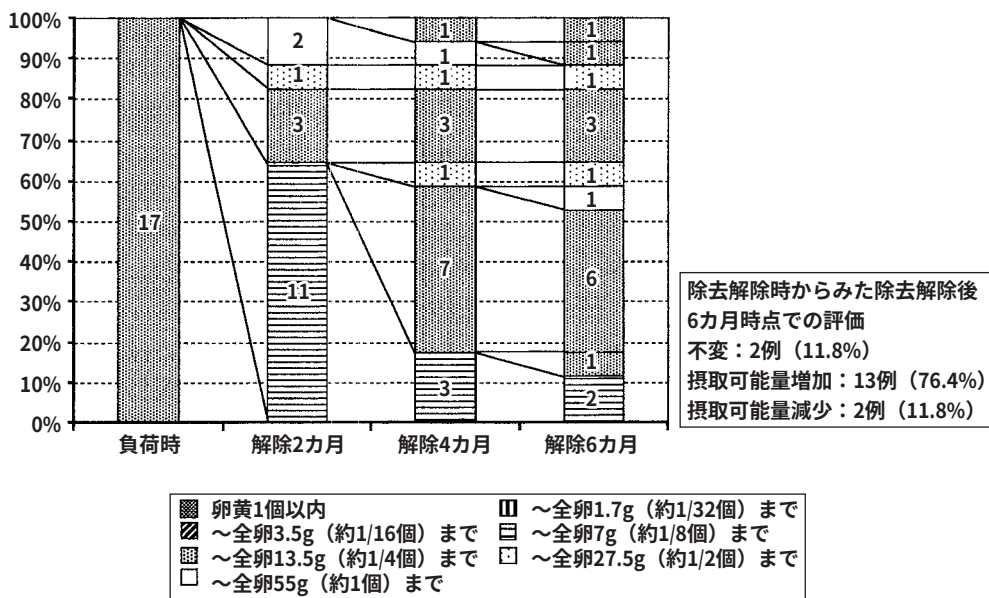


図5. 鶏卵除去解除後6カ月での摂取量の評価.

(鶏卵約17.5g摂取で症状を認めた群 n=17)

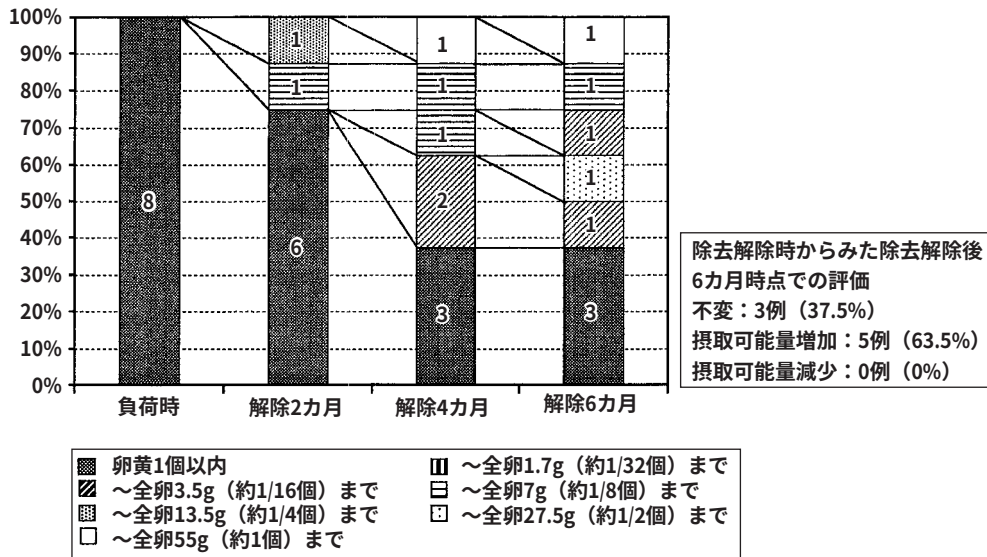


図6. 鶏卵除去解除後6カ月での摂取量の評価。
(卵黄1個の摂取で症状を認めた群: n=8)

例, 牛乳7例)である。これらの患児について, 除去解除のための経口負荷試験で患児の症状が誘発される量(限界量)を確認した後, 症状がほとんどでない程度に除去食を解除して, その後の限界量の増減の推移を観察した。なお, これらの患児はいずれも負荷試験後に除去を解除し始めた年齢によって, 24カ月未満群と24カ月以上群の2群に分けて検討した。鶏卵および牛乳によって誘発される基礎疾患は, アトピー性皮膚炎がもっとも多く, ついで急性蕁麻疹で, この2疾患がほとんどを占めるが, これらに加えて気管支喘息および喘息性気管支炎, 消化器疾患も合併してみられ, アナフィラキシーも3例含まれる。

しかし, 鶏卵アレルギー児で24カ月未満に負荷試験を行い, 除去を段階的に解除し始めた106例の症例でも, 6カ月後までに負荷試験に来院したのは81例, 12カ月後では23例, 24カ月後では14例と漸減していた(図1)。これは, 転居によるものもあるが, ある程度のアレルゲン摂取が可能になった段階で自主的に自宅での食品解除を行い, また来院しても負荷試験に協力的でない症例が多々含まれるためである。

そこで今回は, これら全症例から鶏卵および牛乳除去解除開始から2カ月ごとに6カ月間まで負荷試験が可能であった症例に限って限界量の推移を検討してみた。すなわち, 鶏卵では24カ月未満に負荷試験を行っ

た除去食を解除し始めたもの79例, 24カ月以降のもの16例(図2), 牛乳ではそれぞれ35例と7例である(図3)。

まず鶏卵では24カ月未満除去解除群の35.4%に対して24カ月以降除去解除群では50.0%が卵黄だけに摂取可能であり, また6カ月後も卵黄しか摂取できない例が前者で2.5%であるのに対して後者では18.8%と多かった(図2)。これは, 完全除去食期間が長いと摂取可能なアレルゲン量が増加しない可能性もあるが, 完全除去食を長く継続してきた患者の多くは, もともとアレルゲンにきわめて過敏であるためと思われる。

さらに, 生後24カ月未満に負荷試験を行い, 卵黄1個までの摂取で症状を認めた28例について, その後の摂取可能量を示したのが図4である。除去解除時からみて6カ月後での評価で摂取可能量が不変であったものは2例(7.1%), 増加は26例(92.9%), 減少例はなかった。同様に, 生後24カ月未満で負荷試験を行い, 全卵(かき卵をフライパンで焼いたもの)7g(約1/8個)~13.5g(約1/4個)までの範囲で誘発症状を示し, それ以下の量での摂取を解除した17例では, 不変は2例(11.8%), 摂取可能量増加は13例(76.4%), 摂取可能量減少は2例(11.8%)であった(図5)。生後24カ月以降に負荷試験を行い, 卵黄1個までの摂取で症

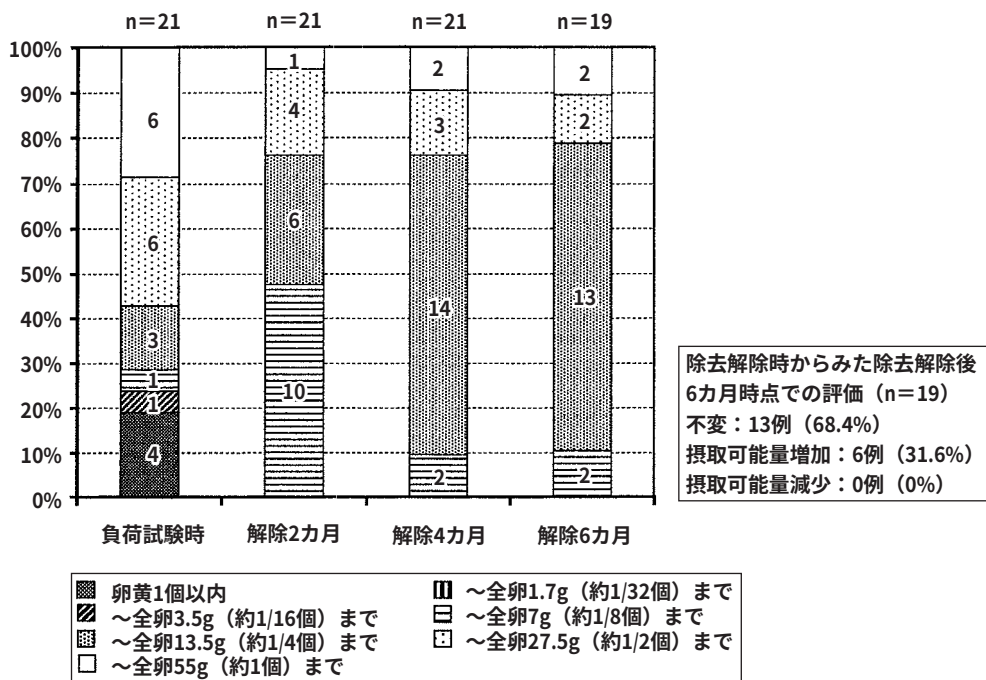


図7. 鶏卵アレルギー児における負荷試験とその後の除去解除における耐容量の推移。
 生後7カ月以上で来院し、完全除去食を行わなかった群。

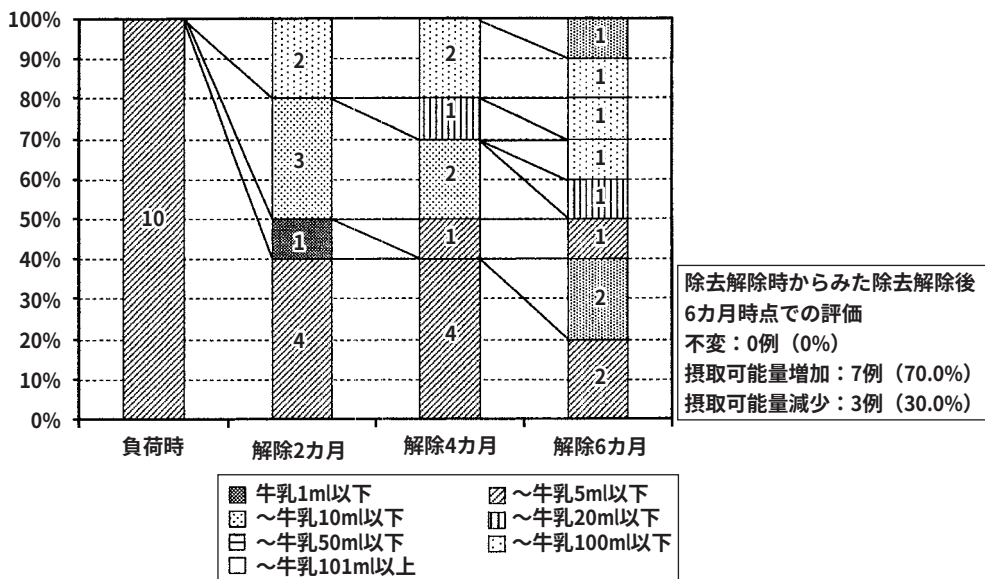


図8. 牛乳除去解除後6カ月での摂取量の評価。
 (牛乳1ml以上5ml未満の摂取で症状を認めた群: n=10)

状を認めた8例では、5例が6カ月後でも卵黄のみしか摂取できなかった。相対的にみて、生後24カ月未満に除去を解除した群より、摂取可能量が増加しにくい傾向が伺われた(図6)。

生後7カ月以上で来院し、完全除去食を行わなかった21例のうち6カ月まで経過が追えた19例では、摂取可能量が不変であったのは13例(68.4%)、増加は6例(31.6%)であり、減少はなかった。6カ月後の摂取可能量不変の例が多いのは、19例中10例が診断時の負荷試験で全卵半分以上を摂取できる過敏性が強くない例が多かったためと考えられる。卵黄のみしか摂取できなかったきわめて過敏な4例はいずれも6カ月後には全卵7g以上の摂取が可能となっていた(図7)。

次に6カ月間経過が追えた牛乳アレルギー症例での摂取量の推移を示したが、鶏卵と同様の傾向が伺えた(図3)。負荷試験では生の牛乳を用いた。図8はこのうち24カ月未満に負荷試験を行い、牛乳1mlを超え5ml以下しか摂取できなかった10例での、除去解除6カ月後の評価である。不変はなく、摂取可能量が増加したのは7例(70.0%)、むしろ摂取可能量が減少してしまったのは3例(30.0%)であった。

以上をまとめると、鶏卵および牛乳アレルギー児で完全除去食を行っていた症例(鶏卵95例、牛乳42例)

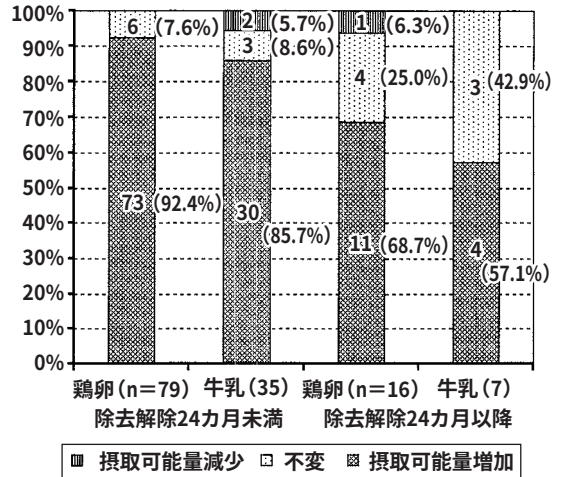


図9. 定期的な負荷試験が可能であった鶏卵および牛乳アレルギー児での除去食解除6カ月後の摂取可能量の推移。

※オープンサークルは無症状、クローズサークルは誘発症状を認めるもの

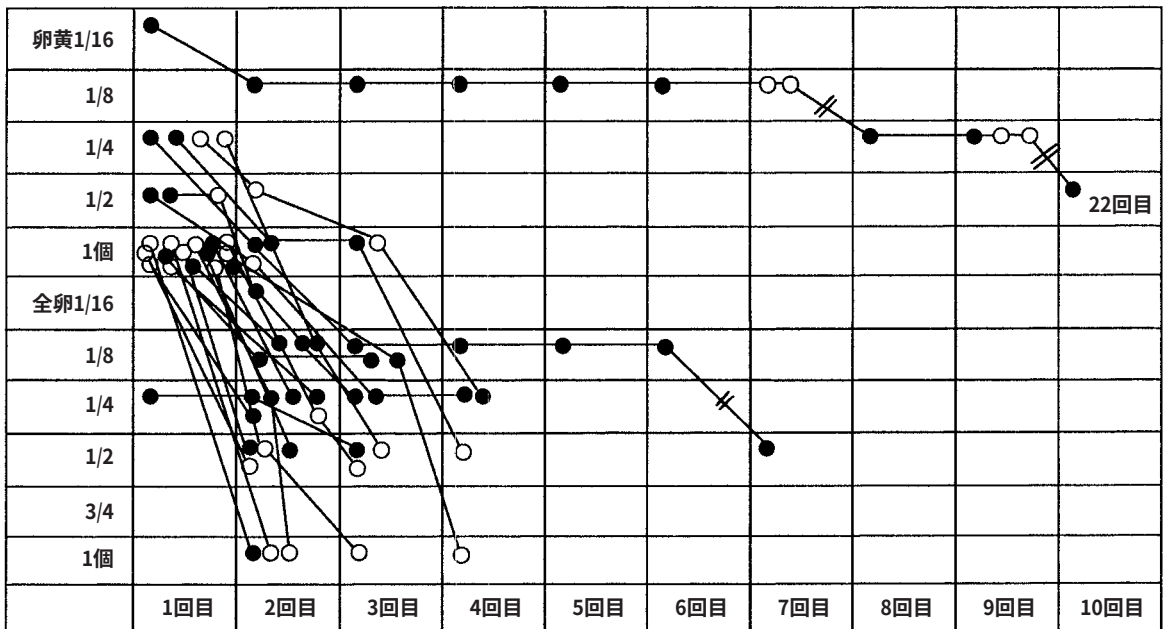


図10. 鶏卵アレルギー児への経口負荷試験による耐容量の変化。

n=24 (8m~6y3m, Av: 1y8m)

の除去解除6カ月間までの摂取可能量の推移は、わずか6カ月間という短い期間にもかかわらず、過半数で摂取可能な量は増えていた(図9)。ただ、今回は負荷試験とその後の除去食解除の経過を後方視的にまとめたものであり、最初からプロトコルを作成して行った検討ではない。したがって、負荷試験によってあるいは過去に突発的な強い誘発症状を経験した例、アレルギー含有食品を嫌がって食べない例などが含まれており、これらの症例では母親が負荷試験実施に消極的、あるいは除去食を解除したらない傾向があった。そのために、今回の結果は経過成績が良い症例の割合が高かった可能性がある。なお、今回検討対象とした症例すべての経過を個別に表示することは困難であったので、一定期間の鶏卵の完全除去食療法後に解除を試みたもののうちの一部(24例)を示した(図10)。牛乳でも同様の傾向を示している。

また、鶏卵および牛乳アレルギー児のいずれにおいても少数ながら、アレルギーを摂取させることで限界量が少なくなる、すなわちより過敏性が亢進する例がみられた。

次に、除去食の有無と喘息症状について検討した。筆者の施設に受診する患児の中には食物アレルギーの治療のみ受診し、日常的な症状は他医で管理されている例が相当数含まれる。そのため、すべての症例でカルテから喘鳴の有無を確認できなかった。喘鳴の有無が確認できた111名中で複数回の喘鳴が認められたのは60名(54.1%)で過半数を超えていた。なお、生後24カ月未満に除去食を解除した群、生後24カ月以降に除去食を解除した群、完全除去食を行わなかった群において、有意な群間差はなかった。

3. 除去食療法導入と解除についての検討課題

成長が著しい乳幼児期に、その栄養源でもある食物の除去をできるだけ早い段階で安全に解除したいと考えるのは筆者だけではなく。また、耐性の獲得という観点からいづれかの時期には除去食の解除を試みなければなるまい。しかし、個々の患者の誘発症状や過敏度によって、また除去食に対する医師の見解によって対応は異なり、広く得られたコンセンサスはない。

経口免疫寛容の誘導に重要なサプレッサー T 細胞の活性化は、暴露される抗原の性質、量、頻度によって決定されるといわれているが⁷⁾、はたして臨床ではどのくらいの除去期間の後に、あるいは何歳頃に除去

食の解除を試みるか、初期解除量としてはどの程度が適当か(症状が全く観察されない程度と症状がわずかに誘発されるギリギリの量のどちらがよいか)、アレルギーを摂取させる間隔などはまったく不明である。

これまでは、食物アレルギーの治療は「食べられない」という視点での検討が多く、代替食品の開発、低アレルギー化食品などが数多く開発されつつある。もちろん、特定のアレルギーに対し著しく過敏な反応を呈するようなアレルギー児には、患児や家族のQOLを高めるために代替食品、低アレルギー化食品の開発は歓迎すべきことであるが、今後は経口免疫寛容の導入という面からも重要となるかもしれない。それは摂取させる抗原の構造によって変性もしくは部分分解された高次構造(ペプチドなど)を経口投与しても TCR や MHC 分子と結合できれば免疫寛容の誘導は可能とする報告¹³⁾があるからである。

これからは経口免疫寛容を誘導という視点からみた治療も重要と思われ、食物アレルギーの治療を「食べさせない」から「食べられる」ことをめざし、基礎的・臨床的検討をさらにすすめるとともに、除去食のあり方についても整理が必要と思われる。

文 献

- 1) 小倉英郎, 小倉由紀子: 食物アレルギーの臨床とその諸問題. 日小ア誌 **15**, 123-136, 2001.
- 2) 徳田玲子, 河村牧子, 松山温子, 川口博史, 各務美智子, 他: 連日摂取による加熱脱オボムコイド卵白のアレルギー性の評価と寛解導入について(抄録). アレルギー **51**, 984, 2002.
- 3) Richmann, L.K., Chiller, J.M., Brown, W.R., Hanson, D.G. and Vaz, N.M.: Enterically induced immunologic tolerance. I. Induction of suppressor T lymphocyte by intragastric administration of soluble proteins. *J. Immunol.* **121**, 2429-2434, 1978.
- 4) Chen, Y., Inobe, J., Marks, R., Gonnella, P., Kuchroo, V.K., et al.: Peripheral deletion of antigen-reactive T cells in oral tolerance. *Nature* **376**, 177-180, 1995.
- 5) Melamed, D. and Friedman, A.: Direct evidence for antigen in T lymphocytes tolerized by oral administration of ovalbumin. *Eur. J. Immunol.* **23**, 935-942, 1993.
- 6) Spergel, J.M. and Pawlowski, N.A.: Food Allergy. Mechanisms, Diagnosis, and Management in Children. *Pediatr. Clin. North Am.* **49**, 73-96, 2002.
- 7) Challacombe, A.J. and Czerkinsky, C.: Oral toler-

- ance ; probable mechanisms and possible therapeutic application. In “ Food Allergy and Intolerance ” 2nd ed. (ed by J. Brostoff, and S. Challacombe), Saunders, London, pp. 259-266, 2002.
- 8) 上野原修一：経口免疫寛容の誘導機構とその治療への応用. 清野 宏, 石川博通, 名倉 宏編：粘膜免疫. pp.268-290, 中山書店, 東京, 2002.
- 9) Weiner, H.L., Mackin, G.A., Matsui, M. et al. : Double-blind pirot trial of oral tolerization with myelin antigens in multiple svreosis [seecomments]. *Science* **259**, 1321-1324, 1993.
- 10) Trentham, D.E., Dynesius-Trrentham, R.A., Orav, et al. : Effects of oral administration of type II collagen on rheumatoid arthritis [see comments]. *Science* **261**, 1727-1730, 1993.
- 11) Oppenheimer, J.J., Nelson, H.S., Bock, S.A., Christensen, F. and Leung, D.Y.M. : Treatment of peanut allergy with rush immunotherapy. *JACI* **90**, 256-262, 1992.
- 12) Nucera, E., Buonomo, A., Schiavino, D., Delninno, M. and Patriarca, G. : Food Allergy ; Oral Specific Desensitization . Internet Symposium on Food Allergens **2**, 77-85, 2000.
- 13) Kaminogawa, S., Hachimura, S., Nakajima-Adachi, H. and Totsuka, M. : Food allergens and mucosal immune systems with special reference to recognition of food allergens by gut-associated lymphoid tissue. *Allergology International* **48**, 15-23, 1999.
-