日本小児科学会雑誌　129巻12号　1421～1431（2025年）

日本外来小児科学会推薦総説

プライマリ・ケアでの食物アレルギー予防

にしむら小児科[1)]，いいづかこども診療所[2)]

西村　龍夫[1)]　　牟田　広実[2)]

要　旨

近年の研究により，皮膚炎の治療による局所炎症の抑制，ならびに乳児期にアレルゲンとなり得る食物の早期摂取が，食物アレルギー（food allergy；FA）発症予防に寄与する可能性が示唆されている．FA 対策は，従来の発症後治療のアプローチから，予防を重視する方向へと転換が求められており，この流れの中で，対象年齢の児を多数診療するプライマリ・ケア医の役割は極めて重要である．

われわれは，鶏卵，牛乳，小麦，大豆，ピーナッツ，そばの 6 種類の食品粉末と整腸剤を混合したミックスパウダー（mixed powder；MP）を作製し，アトピー性皮膚炎を有する乳児を対象に，プラセボ対照多施設共同ランダム化比較試験を実施した．その結果，MP 投与群ではプラセボ群と比較して FA 発症エピソードが有意に減少した．有害事象として，顔面の発赤など軽度の症状を一部に認めたが，重篤な事象は認められなかった．

以上の知見から，プライマリ・ケアの現場においても実践可能な FA 予防策として，①乳児期早期からの皮膚所見の定期的観察と皮膚炎の早期治療，②保護者へのアレルゲンとなり得る食物の早期摂取の指導，の二点が提案される．これらの介入を組み合わせることで，安全かつ効果的に FA 発症リスクを低減できる可能性がある．さらに，こうした早期介入は，専門医紹介を要する症例数の減少につながり，地域全体の FA 診療の質的向上に寄与すると考えられる．

キーワード：食物アレルギー，予防，プライマリ・ケア，微量，ミックスパウダー

はじめに

近年，食物アレルギー（food allergy；FA）が増加傾向にあり，エコチル調査によれば，FA の罹患率は 1 歳児 7.6%，2 歳児 6.7%，3 歳児 4.9% と報告されている[1)]．日本における原因食物は鶏卵がもっとも多く，次いでクルミなどの木の実類，牛乳，小麦，ピーナッツなどである．FA は 0 歳での発症が最も多く，加齢とともに漸減していくことがわかっているが，場合によっては成人まで続き，一部では生命に関わるアナフィラキシーのリスクがある．FA は個人の生活のみならず，保育所等でも対応を迫られるため[2)3)]，社会的負担が大きい疾患であると言える．

以前から皮膚炎を有する小児は FA の発症リスクが高いことが知られていたが，二重曝露仮説により，皮膚からのアレルゲン曝露による感作が FA 発症の一因と考えられている[4)]．観察研究と動物実験の双方がこの経皮感作モデルを支持しており，アレルゲンが皮膚を介してすでに十分に感作された後では，経口摂取の開始が遅すぎる可能性が示唆されている[5)]．

近年，FA の増加を背景に，その予防戦略として，乳児早期にアレルゲンとなりやすい食品を導入することの有効性が注目されている．いくつかの疫学調査，ランダム化比較試験（randomized controlled trial；RCT）の結果から，現在，海外の多くのガイドラインでは，乳児期の補完食として，ピーナッツや鶏卵などのアレルゲンとなりやすい食品の早期導入を推奨しており[6)～8)]，一部の国では実際に FA の発症率低下が報告されている[9)]．本稿では，これらの知見を踏まえたプライマリ・ケア医が実践可能な FA 予防について論考する．

DOI：10.82602/jpeds.25-0303
責任著者連絡先：（〒582–0021）柏原市国分本町 3 丁目 9—3
涼楓会にしむら小児科　　西村　龍夫

表1　鶏卵アレルギー発症予防を目的とした早期摂取開始のトライアル

年・研究名（国）	対象者	AD児の率	介入時期	使用食品	有害事象	評価方法	結果（発症率）・リスク比
2013 STAR（豪州）	中等～重症のAD児86名	100%	4～8か月	生卵白粉末0.9/毎日	1/3がアナフィラキシーで中止	1歳でOFC	33.3% vs 51.4% RR：0.65（0.38～1.11）
2017 PETIT（日本）	AD児147名	100%	6～12か月	加熱卵白粉末（0.05→0.25 g）/毎日	重篤な有害事象なし	1歳でOFC	8.0% vs 37.7% RR：0.22（0.09～0.54）
2017 STEP（豪州）	母がアレルギーの児820名	32%	4～6～10か月	鶏卵蛋白粉末0.4 g/毎日	6.1%がアレルギー症状で継続不能	1歳でOFC	7.0% vs 10.3% RR：0.75（0.48～1.17）
2017 HEAP（独）	卵白特異的IgE＜0.35UA/mLの乳児383名	8.5%	4～6～12か月	鶏卵蛋白粉末0.8→2.5 g/週3回	7.1%にアレルギー症状	1歳でOFC	2.1% vs 0.6% RR：3.30（0.35～31.32）
2017 BEAT（豪州）	両親どちらかにアレルギー有り（卵プリックテスト陰性）319名	26%	4～8か月	鶏卵蛋白粉末0.35 g/毎日	4.4%にアレルギー症状	1歳でOFC	6.2% vs 10.5% RR：0.59（0.25～1.37）

AD：アトピー性皮膚炎
OFC：食物経口負荷試験
RR：リスク比（Risk Ratio）
西村龍夫，福岡圭介．プライマリ・ケアで食物アレルギーを予防しよう．日本小児アレルギー学会誌；2023：37：23-32.（一部改変）

食物早期摂取の歴史

2008年にDu Toitらはユダヤ人児童（英国5,171人，イスラエル5,615人）のピーナッツアレルギーの罹患率を調査した．その結果，補完食からピーナッツを摂取させる習慣があるイスラエルでは，ピーナッツのアレルギーが英国の10分の1程度と，極めて少ないことが分かった[10]．その後，2015年に発表されたLearning Early About Peanut（LEAP）studyでは，生後4～6か月の重度の皮膚炎または鶏卵アレルギーを有するハイリスク乳児にピーナッツを導入したところ，生後12か月以降に導入した群と比較して，ピーナッツアレルギーの有病率が80%以上減少し[11]，さらにその効果は1年間のピーナッツ除去後も持続することが確認された[12]．

一方，鶏卵についての早期摂取の予防効果に関する研究結果はやや複雑である．最初にRCTを発表したのはオーストラリアのThe Solid Timing for Allergy Research（STAR）trialである[13]．生後4か月のアトピー性皮膚炎（atopic dermatitis；AD）の乳児を対象に，介入群は生の鶏卵蛋白0.9 g，対照群は米粉蛋白0.25 gを投与し，生後12か月時に経口食物負荷試験で鶏卵アレルギーの有無を評価した．その結果，介入群の有病率は33%，コントロール群は51%と介入群の方がやや低かったものの有意差はなかった．理由として介入群の1/3がアレルギー反応を起こしたため，鶏卵蛋白の摂取が中断されたためだと考えられている．何よりも，生後4か月からの早期摂取においてもアナフィラキシーリスクがあることが分かったのが重要な点であった．その後，2017年に発表されたPrevention of Egg Allergy with Tiny Amount Intake Trial（PETIT）では，AD乳児147名を対象に，生後6～12か月間に加熱卵粉末の少量を投与した結果，鶏卵アレルギーの発症率は介入群で8%，プラセボ群で38%と有意に減少した[14]．この研究は鶏卵における早期摂取の有効性を示す強力なエビデンスとなった．一方，同時期に行われたStarting Time of Egg Protein（STEP）trial[15]，Hen's Egg Allergy Prevention（HEAP）trial[16]，Beating Egg Allergy Trial（BEAT）trial[17]では，有意な予防効果は認められなかった（表1）．PETITが唯一成功した要因として，対象をFAハイリスク群であるAD児に限定したこと，使用した卵白量が極めて少なく安全性が高かったため脱落率が低かったことが挙げられる．

複数のアレルゲンとなりやすい食品を同時に早期摂取することを検討したstudyも複数行われてきた．2016年のEnquiring About Tolerance（EAT）studyでは，1,303人の乳児を，生後3か月からの早期導入群と6か月からの標準導入群に無作為化し，ピーナッツ，加熱鶏卵，牛乳，ごま，白身魚，小麦の6食品を摂取させた．早期摂取群でFA全体の20%の減少を認めたが，プロトコール遵守例のみを解析したPer protocol解析では有意差があった一方，全症例を対象としたIntention-to-treat（ITT）解析では有意差は認められなかった[18]．この原因として，摂取指示が複雑であったた

め，約 2/3 が脱落したことが挙げられる．

その後，2019 年に実施された本試験の二次解析では，登録時に食物感作がある乳児や明らかな皮膚炎を有する乳児といったハイリスク群に限れば，早期導入が有効であることが示された[19]．2022 年に発表された PreventADALL 試験では，生後 3 か月の一般集団を対象に，少量のピーナッツ，牛乳，小麦，鶏卵を摂取し，一般集団における 36 か月後の FA リスクが低減したことが示された．しかしこの方法では 1 名の FA の発症を防ぐために 63 名もの児に介入を行う必要があり，一般集団への広範な適用は現実的ではない[20]．

以上より，食物の早期摂取は FA 予防に有効であると考えられるが，その対象はハイリスク群に限定し，安全性を担保した少量投与で実施することが望ましい．また，複雑で負担の大きいプロトコールは避け，簡便かつ継続可能な方法を採用するべきであると考えられた．

われわれの研究

われわれは 2014 年，麻しん・風しん混合ワクチン接種のために来院した 1 歳児の保護者を対象に，FA 症状の既往および，補完食として鶏卵などアレルゲン性の高い食品をどのように摂取させているかについて調査を行った[21]．その結果，31.1% の保護者がこれまでに FA が疑われる症状を経験したと回答した．最も多かった症状は，顔面など局所的なじんま疹や掻痒感であった．食物を何らかの形で除去している割合は 27.8% であり，そのうち 57.8% は医師の指示によるものであった．さらに，その根拠として最も多く用いられていたのは血液検査であり，全体の 82.6% を占めていた．一方，経口食物負荷試験を実施している施設はほとんどなかった．当時は皮膚炎がある場合には，血液検査を実施し，アナフィラキシーのリスクがあるものは除去するように指導するのが一般的であったと考えられる．この結果を踏まえ，われわれは離乳期乳児において，プライマリ・ケアの現場でも安全かつ簡便に実施可能な，アレルゲン性食品の摂取方法の開発を検討するに至った．

続いてわれわれが実施した複数のアレルゲン性食品の早期摂取による FA 予防の有効性を示した研究を紹介する[22]．過去の研究では，ハイリスクの乳児に生卵粉末を摂取させた際にアナフィラキシーを起こした例が報告されており，安全性への十分な配慮が必要とされた．そこで，Taylor らの報告[23]を参考に，FA 症状発現の最小閾値は蛋白質量として 1 mg～数 mg 程度であると想定した．本研究では，この閾値と同程度のごく微量で早期摂取を開始することとした．さらに，コンプライアンスの維持を目的として，複数の食品を微量ずつ混合したパウダーを作成し，簡便かつ安全に乳児へ摂取できる形態とした．

早期摂取の食品として，当時の日本の FA の疫学を考慮し，鶏卵，牛乳，小麦，大豆，ピーナッツ，そばを選択した．具体的には，生の鶏卵粉末（メレンゲ），粉ミルク，小麦粉，きな粉（大豆），ピーナッツ粉，そば粉を使用し，これらに 3 種類の整腸剤を加えて量を調整した．整腸剤を使用した理由は，味や与えやすさの改善に加え，プロトコール作成当時，プロバイオティクスによるアレルギー予防効果が示唆されていたため[24][25]，プラセボ群にも一定の利益をもたらすことを意図したためである．

われわれはこれを，ミックスパウダー（mixed powder；MP）と命名した．各食品を 2.5 mg ずつ混合したものを MP-1，7.5 mg ずつを MP-2，20 mg ずつを MP-3 とし，微量から開始し段階的に増量できるよう設定した．表 2 に MP-1 の食物換算量を示す．なお，MP に含まれるピーナッツ粉およびそば粉は，あらかじめ加熱殺菌を施した．また，MP は調剤薬局において清潔操作下で調製し，冷蔵保存した．さらに，サンプルを培養検査に供し，病原性細菌が検出されないことを確認した．

本研究では，MP を乳児期早期から投与することによる FA 予防効果を検証するため，日本全国の小児科開業医に協力を依頼し，小児科専門医 17 施設による多施設共同比較研究を実施した．図 1 に研究計画を示す．各施設において，皮膚炎の治療を目的に受診した生後 3～4 か月の乳児で，AD と診断された例を対象とし，介入群とコントロール群とに 1 対 1 の割合で割り付けた．介入群には MP を，コントロール群には整腸剤のみで作成したプラセボパウダー（placebo powder；PP）を投与した．PP は，MP と同量とした PP-1，PP-2，PP-3 を作成し（表 3），MP と同様に遮光バッグに封入して，診察医には割付群が識別できないように配慮した．

割り付け後，介入群，コントロール群には MP-1 または PP-1 を 2 週間，MP-2 または PP-2 を 2 週間，MP-3 または PP-3 を 8 週間投与した．全ての介入が終了後，保護者には FA を考慮しながら慎重に食事を進めるように共通のパンフレットを渡し，1 歳 6 か月まで経過観察した．

主な結果を図 2 に示す．MP 群（微量の食物摂取群）では PP 群（整腸剤のみの群）に比較して FA エピソードは有意に減少した（$p<0.01$，リスク比 0.301　95% 信頼区間　0.116～0.784）．原因食物別では，鶏卵は有意に減少し，鶏卵以外の食物も全体として有意に減少した．また，生後 11～13 か月に測定した卵白特異的 IgE は

表2　MP-1の食物換算量
日本食物換算表-2015（7版）を用いて計算したMP-1の食物の換算量を示す.

	MP-1（蛋白量）	食物換算
乾燥卵白（メレンゲ）	2.5 mg（2.2 mg）	生卵　1/1,900個
粉ミルク	2.5 mg（0.3 mg）	粉ミルク　0.02 mL
小麦粉	2.5 mg（0.2 mg）	うどん　8 mg
きな粉	2.5 mg（0.9 mg）	大豆ミルク　0.02 mL
そば粉	2.5 mg（0.3 mg）	そば（5割そば）12.5 mg
ピーナッツ粉	2.5 mg（0.6 mg）	ピーナッツ1/240個

Nishimura T, Fukazawa M, Fukuoka K, et al. Early introduction of very small amounts of multiple foods to infants：A randomized trial. Allergol Int. 2022；71：345-353.（改変：翻訳）

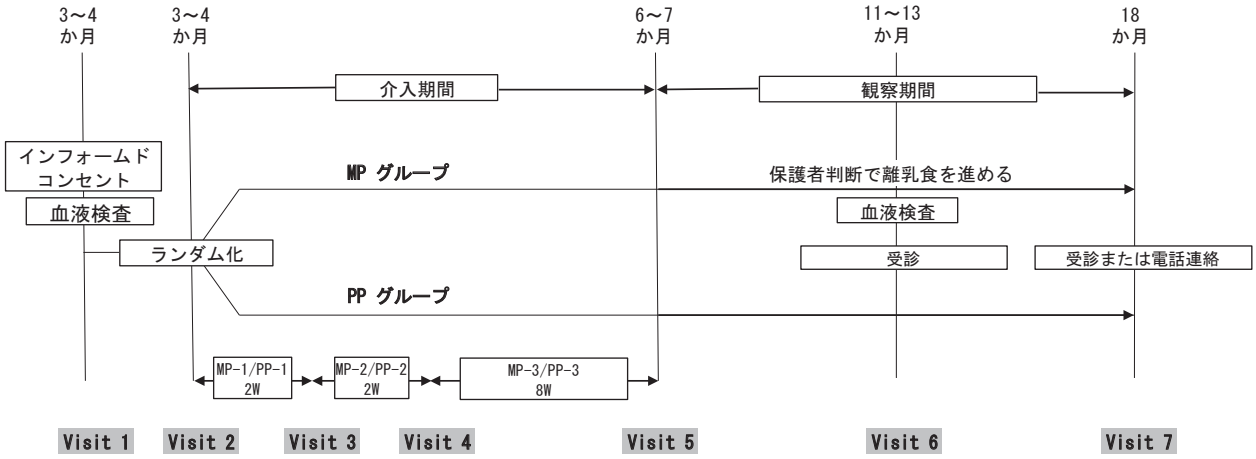

図1　研究計画
参加者は，生後3〜4か月から段階的にMP-1またはPP-1（2週間），MP-2またはPP-2（2週間），MP-3またはPP-3（8週間）を毎日経口摂取した．介入期間終了後，保護者にはアレルゲンとなりやすい食品の摂取法のパンフレットを渡し，食物アレルギーを疑う症状が見られた場合は医師に相談するよう指導した.
MP：ミックスパウダー
PP：プラセボパウダー
Nishimura T, Fukazawa M, Fukuoka K, et al. Early introduction of very small amounts of multiple foods to infants：A randomized trial. Allergol Int. 2022；71：345-353.（改変：翻訳）

MP群で有意に低値を示した（図3）．その他の食品については両群間で有意差は認められなかった.

表4に経過観察期間中のFAエピソードを示す．MP群ではグレード1が6症例（7エピソード），グレード2が2症例(2エピソード)みられた．一方，PP群ではグレード1が13症例（17エピソード），グレード2が7症例（7エピソード）みられた．両群ともにグレード3のアナフィラキシー症状がみられた児はいなかった．MP群では，介入終了後に長期間対象食品を摂取していなかった症例で症状が出現する割合が高かった．一方，PP群では，介入終了直後（生後6〜8か月頃）に初めて摂取させた際に症状が出現する割合が高かった.

さらにサブグループ解析により，生後3〜4か月の登録時にすでに何らかの食物に感作を有していた症例において，介入の効果が特に高いことが示唆された.（図4）.

これらの結果から，FAハイリスク児において，血液検査の結果のみを根拠として食物除去を行うことは，経口耐性獲得の機会を減らし，FA発症リスクを高める可能性が示唆された．したがって，アナフィラキシーに留意しつつ，ごく微量のアレルゲン食品を段階的に摂取させることが重要であると考えられる.

表 3　MP および PP の組成

MP				PP			
	MP-1	MP-2	MP-3		PP-1	PP-2	PP-3
乾燥卵白（メレンゲ）	2.5 mg	7.5 mg	20.0 mg		-	-	-
粉ミルク	2.5 mg	7.5 mg	20.0 mg		-	-	-
小麦粉	2.5 mg	7.5 mg	20.0 mg		-	-	-
きな粉	2.5 mg	7.5 mg	20.0 mg		-	-	-
ピーナッツ粉	2.5 mg	7.5 mg	20.0 mg		-	-	-
そば粉	2.5 mg	7.5 mg	20.0 mg		-	-	-
ビオフェルミン ®	30.0 mg	37.5 mg	40.0 mg	ビオフェルミン ®	35.3 mg	53.6 mg	100 mg
ミヤ BM®	30.0 mg	37.5 mg	20.0 mg	ミヤ BM®	35.3 mg	53.6 mg	50 mg
ラック B®	25.0 mg	30.0 mg	20.0 mg	ラック B®	29.4 mg	42.8 mg	50 mg
合計	100 mg	150 mg	200 mg	合計	100 mg	150 mg	200 mg

Nishimura T, Fukazawa M, Fukuoka K, et al. Early introduction of very small amounts of multiple foods to infants：A randomized trial. Allergol Int. 2022；71：345-353.（改変：翻訳）

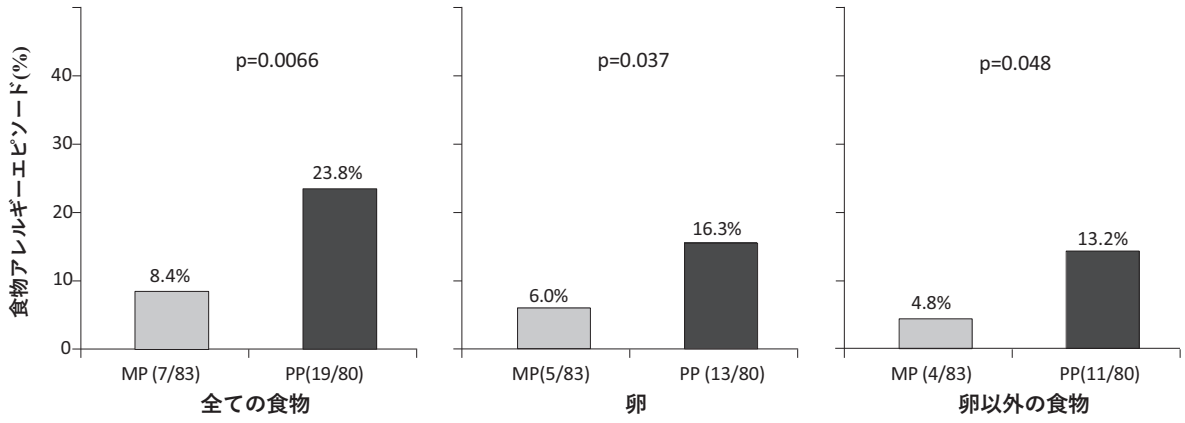

図 2　食物アレルギーエピソードの割合（Intention-to-treat（ITT））解析
食物アレルギーのエピソードは MP 群で有意に少なかった.
Nishimura T, Fukazawa M, Fukuoka K, et al. Early introduction of very small amounts of multiple foods to infants：A randomized trial. Allergol Int. 2022；71：345-353.（改変：翻訳）

皮膚への介入効果

乳児期の皮膚炎が食物抗原による感作の一因になっていることは，世界的にコンセンサスを得ている．皮膚炎を呈した皮膚のケラチノサイトは TARC（Thymus and Activation-Regulated Chemokine）を産生し，局所に Th2 細胞を遊走させる[26]．Th2 細胞は皮膚から侵入した様々な食物抗原と抗原提示細胞を介して接触し活性化されることで，抗原特異的 IgE 抗体の産生が誘導される．このような機序は実験室内でも観察され[27]，TARC 高値が食物の感作に関連するという臨床データによって裏付けられている[28][29]．TARC は年齢が低いほど高い傾向にあり，乳児期早期には Th2 優位の免疫状態にあることが知られている[30]．この時期にステロイドなどの抗炎症作用を含む軟膏を塗布し，局所の炎症を抑制することは，食物の感作を減らす結果につながる[31][32]．

一方，乳児期から保湿剤を使用したスキンケアが，アレルギー疾患の予防に有効であるかを検討する多くの比較試験が実施されてきた（表 5）．2014 年に Horimukai 等は AD の家族歴を有する AD ハイリスクの新生児 118 人を保湿剤群 59 例とワセリン塗布の対照群 59 例にわけ，それぞれ生後 32 週まで毎日塗布する比較試験を実施した．その結果，保湿剤群では AD 発症が 32% 減少したが，食物の感作率には有意差を認めなかった．食物の感作は保湿剤による介入よりも皮膚炎の重症度と関連していた[33]．その後，2016 年に発表された EAT trial の二次調査や[34]，保湿剤による介入試験である BEEP（Barrier Enhancement for Ec-

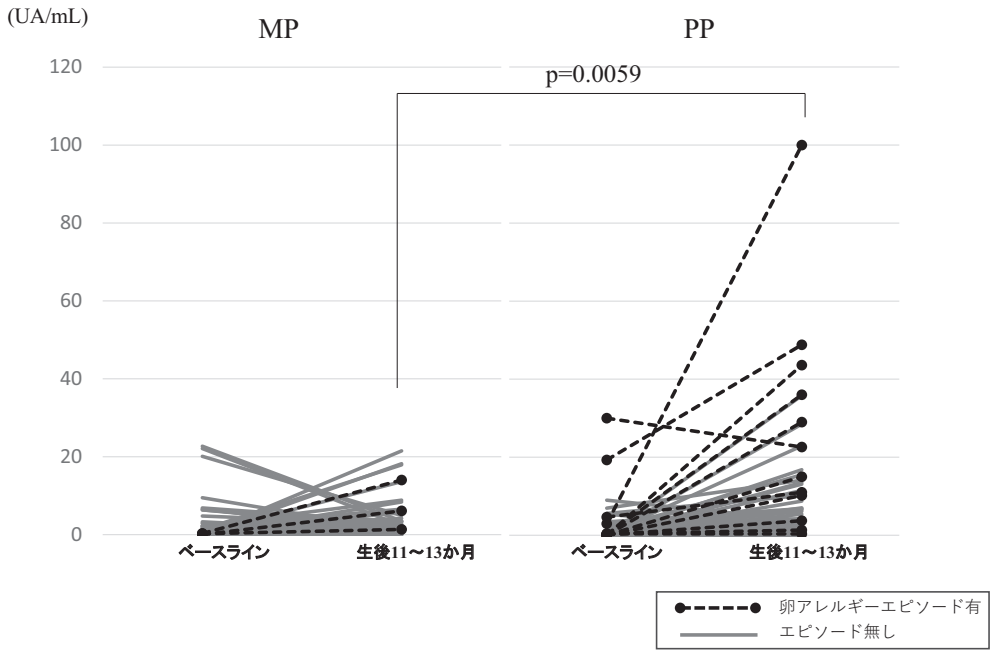

図3　介入前後の卵白特異的IgE抗体の推移
生後9～11か月の卵白特異的IgEはMP群で有意に低値であった.
Nishimura T, Fukazawa M, Fukuoka K, et al. Early introduction of very small amounts of multiple foods to infants：A randomized trial. Allergol Int. 2022；71：345-353.（改変：翻訳）

zema Prevention）trial[35]では，使用する保湿剤の種類によっては感染による皮膚のトラブルが増え，逆に感作が増加する可能性が報告されている．これらの結果を踏まえ，現時点では皮膚炎やFAを防ぐために保湿を行う十分な根拠はないとされている[36][37]．2023年にはADのハイリスクの児を対象にした調査で，生後2か月までの毎日保湿剤使用がAD発症リスクを低下させることが示されたものの，食物感作率に有意差はなく，介入群の1例では薬剤性発疹により中止を要した[38]．

これらの知見から，生後早期から数か月間の保湿介入は，1歳までの臨床的AD発症リスクを低減し得る可能性がある．しかし，食物感作予防に対する効果は限定的であり，薬剤の種類や介入時期・期間によっては皮膚感染症リスクが増加し，結果としてADやFA発症リスクを高める可能性も否定できない．

われわれが2024年に実施した生後9～11か月児の保護者アンケートでは，90％が1日1回以上のスキンケアを継続していると回答していた[39]．これは乳児へのスキンケア指導が広く一般化した結果であると思われる．しかし，どの薬剤を，いつからいつまで使用すべきかについては依然として明確な結論は得られておらず，介入の方法によっては新たなアレルギーを誘発する可能性も指摘されている．さらに，医療費負担[40]や保護者の心理的・時間的負担も考慮すべきであり，現在のスキンケア指導の妥当性については再検討の余地がある．そのため，プライマリ・ケアにおいては，保湿剤の使用を強調するのではなく，皮膚炎に対して適切かつ早期の外用治療を行うことがより推奨される．

授乳・離乳の支援ガイド

現在の日本の授乳・離乳の支援ガイドでは，生後5～6か月の離乳初期から卵黄を開始し，生後7～8か月の離乳中期で全卵を開始することが推奨されている[41]．1958年に離乳基本案が作られて以来，わが国では歴史的に最初に全卵ではなく卵黄を摂取させることが標準的であった[42]．

われわれが実施した生後9～11か月の児の保護者を対象にした離乳食の調査[39]では，卵黄の開始月齢は中央値6か月［四分位範囲6～7］であったのと比べ，卵白は中央値8か月［7～9］と有意に遅かった（図5）．また，36.0％は離乳中期に卵白を導入しておらず，支援ガイドの推奨よりも遅れていた．卵黄を先行して摂取させた理由として，89.3％の保護者が「卵白の方が卵黄よりアレルギーの原因となりやすいため」と回答しており，このことは支援ガイドが「卵白はFAリスクが高いため摂取を遅らせるべき」という誤解につながっている可能性を示唆する．

以下，卵黄を先に摂取させることで卵アレルギーの

表 4　MP 群と PP 群の食物アレルギーエピソード
MP 群はグレード 1 が 6 症例（7 エピソード），グレード 2 が 2 症例（2 エピソード）であった．PP 群はグレード 1 が 13 症例（17 エピソード），グレード 2 が 7 症例（7 エピソード）であった．

MP 群					PP 群				
症例	月齢（か月）	原因食物	症状発現までの摂食状況	症状	症例	月齢（か月）	原因食物	症状発現までの摂食状況	症状
1	7	卵白	ごく微量	局所のじんましん	1	6	小麦	ごく微量	局所のじんましん
2	8	ピーナッツ	初めて	局所のじんましん	2	6	ミルク	初めて	全身じんましん 喘鳴
3	9	ミルク	ごく微量	局所のじんましん	3	7	卵白	卵黄のみ	局所のじんましん おう吐
	14	卵白	卵黄のみ	喘鳴	4	7	小麦	初めて	局所のじんましん
4	10	卵白	ごく微量	局所のじんましん		9	卵白	初めて	局所のじんましん
5	12	卵白	初めて	局所のじんましん	5	7	卵白	初めて	局所のじんましん
6	12	ミルク	初めて	局所のじんましん	6	8	卵白	初めて	局所のじんましん
	12	卵白	初めて	局所のじんましん	7	8	卵白	卵黄のみ	全身じんましん
7	12	大豆	初めて	喘鳴	8	8	卵白	初めて	局所のじんましん
					9	8	ミルク	初めて	全身じんましん
					10	8	ミルク	初めて	全身じんましん
					11	8	卵白	初めて	局所のじんましん
					12	8	卵白	ごく微量	おう吐
					13	9	ミルク	初めて	局所のじんましん おう吐
						9	卵白	初めて	局所のじんましん 咳嗽，おう吐
					14	9	ピーナッツ	初めて	全身じんましん
					15	11	小麦（パン）	うどんは食べていたがパンは初めて	全身じんましん 咳嗽
						12	卵白	ごく微量	局所のじんましん
					16	12	ミルク	ごく微量	全身じんましん
					17	12	卵白	少量食べていた	おう吐
						14	ピーナッツ	初めて	局所のじんましん おう吐
					18	12	ミルク	ごく微量	局所のじんましん
						12	卵白	ごく微量	局所のじんましん
					19	13	卵白	ごく微量	局所のじんましん

西村龍夫，福岡圭介．プライマリ・ケアで食物アレルギーを予防しよう．日本小児アレルギー学会誌；2023：37：23-32.（一部改変）

安全性は確保されるのかを考察する．加熱卵白中で FA の原因となる主要な蛋白質の 1 つであるオボムコイド（ovomucoid；OM）は，卵黄中には極めて微量しか含まれない[43]．われわれの研究では乳児期早期から乾燥卵白粉末 2.5 mg を 2 週間，7.5 mg を 2 週間，20 mg を 8 週間投与した結果，卵白に対する免疫寛容の獲得が確認された．乾燥卵白中の 86.5% が蛋白質であり[44]，OM はその中の約 11% を占める[45]．これに基づけば，初期投与量は OM 換算で約 0.24 mg，最終投与量は 1.9 mg に相当する．一方，15 分加熱卵の卵黄 1 g 中の OM 含有量は約 11 μg であり，卵黄 1 個（約 15 g）でも 0.17 mg 程度に過ぎず，われわれの研究における初期投与量を下回る．そのため，卵黄摂取のみで十分な免疫寛容が獲得できるかは不明である．さらに，加熱後に放置しておくと OM は卵白から卵黄に移行することが分かっており，1 時間放置してから卵白と分離すると卵黄 1 個あたり OM 含有量が 6 mg を超えてしまい，アナフィラキシーのリスクが高まる可能性がある．補完食で毎日一定量の OM を安全に摂取させるのは困難であり，卵黄を先に摂取させることで卵白への耐性を獲得するのは現実的には難しいものと考えられる．

また，乳児期には卵黄による食物蛋白誘発性胃腸炎（Food-protein-induced enterocolitis syndrome；FPIES）の発症が稀ではない[46]．FPIES は通常は卵白アレルギーとは関連がないとされているが，保護者は卵黄で何らかの症状があった後に，その後に不安感から卵白を摂取させないことは容易に想像できる[47]．この

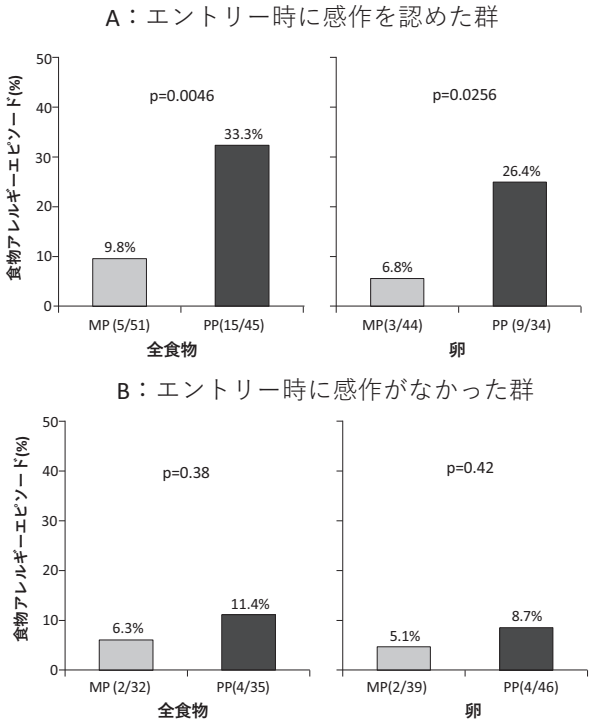

図4　食物アレルギーエピソード（Intention-to-treat（ITT）解析）
MP の介入効果は，エントリー時に感作を有する群で顕著であり，非感作群では有意差を認めなかった．
Nishimura T，Fukazawa M，Fukuoka K，et al. Early introduction of very small amounts of multiple foods to infants：A randomized trial. Allergol Int. 2022；71：345-353.（改変：翻訳）

点からも，卵黄先行摂取を前提とする支援ガイドは再検討の余地がある．

早期から全卵を摂取させることがFAの発症率を大きく下げることから，日本小児アレルギー学会の提言にはADがある児では皮膚炎の治療を行った上で，生後6か月から微量の全卵を摂取させるべきだとされている[48]．しかし，われわれの調査では，この提言を認知していた保護者は約1/3に留まった．また，提言を知らなかった保護者群では，卵白摂取開始が生後9か月以降の離乳後期まで遅れる傾向がみられた．そのため，乳児の皮膚炎を治療する際に，本提言をより広く周知していくことで，卵白摂取開始が遅れる児を減らすことができる可能性がある．さらに，食物摂取後の軽微な症状であっても保護者の不安感が高まり，FAを疑って摂取を控える場合があるため[47]，プライマリ・ケアの現場では，保護者の不安を軽減し，安全な摂取を促すための具体的なサポート体制を構築することが重要である．

プライマリ・ケアで食物アレルギーを予防しよう

近年，多くの報告により，食物の早期摂取がFA予防に有効であることが示唆されている．特に鶏卵，ピーナッツに関しては，早期摂取によるFAの予防効果は科学的根拠として確立されつつある．さらに牛乳に関しても生後1か月以降に少量の粉ミルクを継続的に与えることで，その後の発症が減少することが実証された[49]．今後，その他の食品に関しても早期摂取の効果が実証されていくものと思われる．

ADを有する乳児は早期から様々な食物に感作されていることがあり，摂取させる際には即時型症状誘発のリスクを考慮する必要がある．ところが，われわれのデータが示すように，既に感作が起こってしまっている児ほど食物の早期摂取の有効性が高いことが示唆されており，リスクのある児ほど積極的に摂取を進める必要があるという臨床的ジレンマが存在する．この課題を解決するためには，安全性を担保しつつ耐性獲得を促進できる摂取方法を確立することが重要である．

皮膚炎があり，FAを心配する保護者は鶏卵などのFAの原因となりやすい食物を摂取させることに不安を抱いている．その不安感から検査を求めることが多く，その結果だけを伝えると医師の想定以上に除去へ傾く傾向があることが指摘されている[21]．

確かに，感作が証明された児に危険性を理由に食物除去を指示することは，保護者に安心感を与え，医療者にとってもアナフィラキシー回避につながる．しかし，この対応は必ずしも児の長期的利益に資するものではない可能性がある．乳児期の摂取がFA予防に必要であるとすれば，検査や除去指導がむしろFAの増加に寄与してきた可能性も否定できない．

現在，乳児は予防接種を目的として生後2か月以降ほぼ毎月かかりつけ医を受診しており，その際には皮膚に関する相談が非常に多い[50]．皮膚炎がFAの発症に関与するのは明らかであるため，第一段階として介入対象となる症例に対して早期から積極的に皮膚炎治療を行い，TARC値を低下させることで感作を予防することが重要である．さらに，皮膚炎のコントロールが不十分な例や，受診が遅れ長期にわたりTARC高値が持続していると推察される症例では，アレルギー検査を実施しFAのリスクを評価する必要があるだろう．その際に既に感作が進んでしまっている児には，単に食物除去を指示するのではなく，どのように摂取させていくかを考えていく必要がある．

FAは罹患率が高い一方で，薬物アレルギーと比較して致死的アナフィラキシーのリスクは低い[51][52]．乳児

表５　AD と食物アレルギー予防を目的としたスキンケアトライアル

年・研究名（国）	対象者（n）	評価方法	介入時期	使用製品	有害事象	AD 発症への影響	食物アレルギーへの影響
2014 Horimukai 等（日本）	両親または同胞に AD がある児 118 名	RCT	生後１週～32 週まで	ドゥーエ®	記載なし	約 32% 発症リスク低下	卵白感作に差なし
2016 EAT（英国）	一般集団 1,303 名	前向き観察研究	生後３か月～離乳食導入（+/−スキンケア）	保湿剤は保護者が選択	重篤なものなし	回数が増えるほど発症リスクが高い	回数が増えるほど発症リスクが高い
2020 BEEP（英国）	アレルギーハイリスク児 1,394 名	RCT	生後１週～12 か月	Diprobase クリーム® または Doublebase ゲル®	感染が増えた	２歳での湿疹に有意差なし	介入群で食物アレルギーが増える傾向（有意差なし）
2020 PreventADALL（ノルウェー・スウェーデン）	一般集団 2,397 名	RCT	生後２週～12 か月	入浴剤と顔用のクリーム	重篤なものなし	介入群が発症リスク高い傾向（有意差なし）	介入群で食物アレルギーが増える傾向（有意差なし）
2023 Ní Chaoimh C 等（アイルランド）	アレルギーハイリスク児 321 名	RCT	生後１週～８週	AVEENO®	介入群１名に全身の発赤	１歳での AD 発症率 30% 低下，TEWL は差なし	食物感作に差なし

RCT：無作為化比較試験（Randomized Controlled Trial）
TEWL：経皮水分喪失（Transepidermal Water Loss）
AD：アトピー性皮膚炎

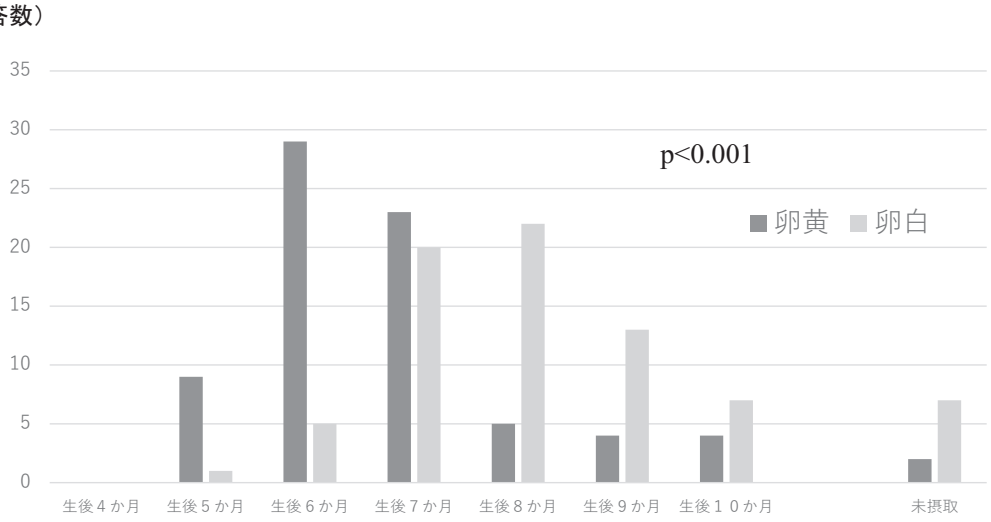

図５　初めて卵黄・卵白を与えた時期
卵黄を開始した月齢は中央値６か月（四分位範囲　６～７か月），卵白は同８か月（７～９か月）であり，卵白の開始は有意に遅かった（p＜0.001）．
西村龍夫．乳児のスキンケアと補完食で卵黄・卵白を与える時期に関するアンケート．外来小児科 2024；27：3-13

FA の多くは軽微な皮膚症状や消化器症状が主体であり，重篤例は少なく[21)53)]，国内での死亡例の報告は存在しない．われわれの調査では，補完食における保護者の不安は誤嚥等に比べて低かった．しかし，軽微な顔面発赤などの症状が認められた場合には不安が有意に増加し，その結果，食物除去につながっていた[47)]．したがって，プライマリ・ケアにおいては保護者の不安に十分配慮し，アナフィラキシーへの対策を講じたうえでアレルゲン食品を少量ずつ摂取させることが現実的かつ有効な戦略と考えられる．その導入法として MP による微量投与がひとつのツールになり得ると考える．

日本小児科学会の定める利益相反に関する開示事項はありません.

著者役割

西村龍夫は, 論文の構想, データの収集・解釈, 論文執筆, 原稿の最終版の承認を行った. 牟田広実は, 論文の批判的校閲を行い, 原稿の最終版の承認を行った.

文　献

1) 日本小児アレルギー学会食物アレルギー委員会. 疫学. 食物アレルギー診療ガイドライン 2021. 第1版. 東京：協和企画, 2021：48-56.
2) 西村龍夫. 小規模保育所におけるアレルギー食対応の状況に関するアンケート調査. 外来小児科 2020；23：241-244.
3) 田中由起子. 神戸市保育所等における食物アレルギー対応の実態調査. 日本小児アレルギー学会誌 2025；39：14-23.
4) Lack G. Epidemiologic Risks for Food Allergy. J Allergy Clin Immunol 2008；121：1331-1336.
5) Brough HA, Lanser BJ, Sindher SB, et al. Early Intervention and Prevention of Allergic Diseases. Allergy 2022；77：416-441.
6) de Silva D, Halken S, Singh C, et al. Preventing Food Allergy in Infancy and Childhood：Systematic Review of Randomised Controlled Trials. Pediatr Allergy Immunol 2020；31：813-826.
7) Larson K, McLaughlin J, Stonehouse M, et al. Introducing Allergenic Food into Infants' Diets：Systematic Review. MCN Am J Matern Child Nurs 2017；42：72-80.
8) Trogen B, Jacobs S, Nowak-Wegrzyn A. Early Introduction of Allergenic Foods and the Prevention of Food Allergy. Nutrients 2022；14：2565.
9) Walker SVM, D'Vaz N, Pretorius RA, et al. Infant Diet Recommendations Reduce IgE-Mediated Egg, Peanut, and Cow's Milk Allergies. J Allergy Clin Immunol Pract 2025；17：S2213-2198.
10) Du Toit G, Katz Y, Sasieni P, et al. Early consumption of peanuts in infancy is associated with a low prevalence of peanut allergy. J Allergy Clin Immunol 2008；122：984-991.
11) Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, et al. Randomized Trial of Peanut Consumption in Infants at Risk for Peanut Allergy. N Engl J Med 2015；372：803-813.
12) Feeney M, Du Toit G, Roberts G, et al. Impact of Peanut Consumption in the LEAP Study：Feasibility, Growth, and Nutrition. J Allergy Clin Immunol 2016；138：1108-1118.
13) Palmer DJ, Metcalfe J, Makrides M, et al. Early regular egg exposure in infants with eczema：A randomized controlled trial. J Allergy Clin Immunol 2013；132：387-392.
14) Natsume O, Kabashima S, Nakazato J, 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 2017；389：276-286.
15) Palmer DJ, Sullivan TR, Gold MS, et al. Randomized controlled trial of early regular egg intake to prevent egg allergy. J Allergy Clin Immunol 2017；139：1600-1607.
16) Bellach J, Schwarz V, Ahrens B, et al. Randomized placebo-controlled trial of hen's egg consumption for primary prevention in infants. J Allergy Clin Immunol 2017；139：1591-1599.
17) Wei-Liang Tan J, Valerio C, Barnes EH, et al. A randomized trial of egg introduction from 4 months of age in infants at risk for egg allergy. J Allergy Clin Immunol 2017；139：1621-1628.
18) Perkin MR, Logan K, Tseng A, et al. Randomized Trial of Introduction of Allergenic Foods in Breast-Fed Infants. N Engl J Med 2016；374：1733-1743.
19) Perkin MR, Logan K, Bahnson HT, et al. Efficacy of the Enquiring About Tolerance (EAT) Study among Infants at High Risk of Developing Food Allergy. J Allergy Clin Immunol 2019；144：1606-1614.
20) Skjerven HO, Lie A, Vettukattil R, Rehbinder EM, et al. Early food intervention and skin emollients to prevent food allergy in young children (PreventADALL)：a factorial, multicentre, cluster-randomised trial. Lancet 2022；399：2398-2411.
21) 西村龍夫, 牧　一郎, 尾崎由和, 他. 1歳児を対象にした食物除去の実態調査. 日本小児アレルギー学会誌　2019；33：279-287.
22) Nishimura T, Fukazawa M, Fukuoka K, et al. Early introduction of very small amounts of multiple foods to infants：A randomized trial. Allergol Int 2022；71：345-353.
23) Taylor SL, Hefle SL, Bindslev-Jensen C, et al. Factors affecting the determination of threshold doses for allergenic foods：how much is too much? J Allergy Clin Immunol 2002；109：24-30.
24) Zukiewicz-Sobczak W, Wróblewska P, Adamczuk P, et al. Probiotic lactic acid bacteria and their potential in the prevention and treatment of allergic diseases. Cent Eur J Immunol 2014；39：104-108.
25) Savilahti E. Probiotics in the treatment and prevention of allergies in children. Biosci Microflora 2011；30：119-128.
26) Vestergaard C, Bang K, Gesser B, et al. A Th2 chemokine, TARC, produced by keratinocytes may recruit CLA+CCR4+ lymphocytes into lesional atopic dermatitis skin. J Invest Dermatol 2000；115：640-646.
27) Vestergaard C, Deleuran M, Gesser B, et al. Thymus- and activation-regulated chemokine (TARC/CCL17) induces a Th2-dominated inflammatory reaction on intradermal injection in mice. Exp Dermatol 2004；13：265-271.
28) Balaban Berber IB, Gulec Koksal Z, Yilmaz M, et al. Serum TARC and SCCA2 Levels in Infantile Atopic Dermatitis：Associations with Atopy

and Severity. Asthma Allergy Immunol 2024；22：153-160.
29）Takeuchi S, Esaki H, Furusyo N, et al. Incidence, serum IgE and TARC/CCL17 levels in atopic dermatitis associated with other allergic diseases：an update from the Ishigaki cohort. Acta Derm Venereol 2015；95：480-484.
30）Koizumi M, Kuzume K, Ishida Y, et al. Serum thymus and activation-regulated chemokine (TARC) levels correlate with atopic dermatitis disease severity in patients ＜ 6 months. Allergy Asthma Proc 2022；43：461-467.
31）Miyaji Y, Yang L, Yamamoto-Hanada K, et al. Earlier aggressive treatment to shorten the duration of eczema in infants resulted in fewer food allergies at 2 years of age. J Allergy Clin Immunol Pract 2020；8：1721-1724.e6.
32）Murashkin NN, Namazova-Baranova LS, Makarova SG, et al. Observational study of pimecrolimus 1% cream for prevention of transcutaneous sensitization in children with atopic dermatitis during their first year of life. Front Pediatr 2023；11：1102354.
33）Horimukai K, Morita K, Narita M, et al. Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 2014；134：824-830.
34）Perkin MR, Logan K, Marrs T, et al. Association of frequent moisturizer use in early infancy with the development of food allergy. Journal of Allergy and Clinical Immunology 2021；147：967-976.e1.
35）Chalmers JR, Haines RH, Bradshaw LE, et al. Daily emollient during infancy for prevention of eczema：the BEEP randomised controlled trial. Lancet 2020；395：962-972.
36）Kelleher MM, Cro S, Cornelius V, et al. Skin care interventions in infants for preventing eczema and food allergy. Cochrane Database Syst Rev 2021；2：CD013534.
37）Priyadarshi M, Balachander B, Gupta S, et al. Topical emollient application in term healthy newborns：A systematic review. J Glob Health 2022；12：12002.
38）Ní Chaoimh C, Lad D, Nico C, et al. Early initiation of short-term emollient use for the prevention of atopic dermatitis in high-risk infants-The STOP-AD randomised controlled trial. Allergy 2023；78：984-994.
39）西村龍夫. 乳児のスキンケアと補完食で卵黄・卵白を与える時期に関するアンケート. 外来小児科 2024；27：3-13.
40）大泉綾亮. NDB オープンデータを用いたヘパリン類似物質製剤の年度別処方算定回数の推移. 診療と新薬　2021；58：210-215.
41）子ども家庭局母子保健課.“授乳・離乳の支援ガイド”. 厚生労働省. https://www.mhlw.go.jp/content/11908000/000496257.pdf,（参　照 2025-7-15）
42）瀬川雅史. 日本における離乳食指導の変遷. 外来小児科　2021；24：28-34.
43）坂井堅太郎，松岡　葵，牛山　優，他. ゆで卵の作成と放置に伴うオボムコイドの卵黄への浸透. アレルギー　1998；47：1176-1181.
44）“食品栄養成分データベース”. 文部科学省. https://fooddb.mext.go.jp/,（参照 2025-7-5）
45）伊藤節子. 抗原量に基づいて「食べること」を目指す乳幼児の食物アレルギー. 初版. 東京：診断と治療社，2012.
46）Watanabe Y, Sakai H, Nihei M, et al. Early tolerance acquisition in hen's egg yolk-associated food protein-induced enterocolitis syndrome. J Allergy Clin Immunol Pract 2021；9：2120-2122.
47）西村龍夫，寺口正之，尾崎由和，他. 離乳食での食物アレルギーへの不安と食物制限についてのアンケート調査. 日本小児アレルギー学会誌　2022；36：508-515.
48）日本小児アレルギー学会.“鶏卵アレルギー発症予防に関する提言”. https://www.jspaci.jp/uploads/2017/06/teigen20170616.pdf,（参　照 2025-7-5）
49）Sakihara T, Otsuji K, Arakaki Y, et al. Randomized trial of early infant formula introduction to prevent cow's milk allergy. J Allergy Clin Immunol 2021；147：224-232.
50）村井智郁子，林　知里，横山美江. 母親の育児に関する相談事と背景要因　3か月児健康診査のデータ分析から. 日本公衆衛生看護学会誌　2014；3：2-10.
51）Turner PJ, Jerschow E, Umasunthar T, et al. Fatal Anaphylaxis：Mortality Rate and Risk Factors. J Allergy Clin Immunol Pract 2017；5：1169-1178.
52）Umasunthar T, Leonardi-Bee J, Hodes M, et al. Incidence of fatal food anaphylaxis in people with food allergy：a systematic review and meta-analysis. Clin Exp Allergy 2013；43：1333-1341.
53）Samady W, Trainor J, Smith B, et al. Food-induced anaphylaxis in infants and children. Ann Allergy Asthma Immunol 2018；121：360-365.