

## プライマリ・ケアで食物アレルギーを予防しよう

西村 龍夫<sup>1)</sup> 福岡 圭介<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> にしむら小児科

<sup>2)</sup> 福岡小児科アレルギー科

### 抄録：

近年の調査から、乳児期にアレルギーの原因となる食物を除去するより食べさせていく方が食物アレルギー（以下、FA）の発症に抑制的に働くことが分かってきた。FAへの対応は治療よりも予防にシフトしていくと思われる。しかしハイリスク乳児への食事指導に際しては安全を担保しながら実施する必要がある。その方法を早期に確立することが求められている。

我々は鶏卵、ミルク、小麦、大豆、ピーナッツ、そばの6種食物の粉末と整腸剤を混合したMixed powder（以下、MP）を作り、アトピー性皮膚炎の乳児を対象にプラセボと比較した多施設共同ランダム化試験を行った。その結果MPを投与した群はプラセボ群と比較してFAのエピソードを有意に減少させることができた。副反応に関しては投与後の顔面の発赤等、軽微なものを経験したが重篤なものはなかった。

乳児期早期から皮膚所見を観察し、湿疹のある例にはスキンケアの指導と並行し、早期から慎重に食物を与えることでFAの発症を予防できる可能性があると考えている。

キーワード：食物アレルギー、予防、離乳食、微量、パウダー

略語：AD：atopic dermatitis, FA：food allergies, MP：Mixed powder, PP：Placebo powder

（日小ア誌 2023；37：23-32）

### はじめに

近年、食物アレルギー（food allergies：FA）の子どもの増加し社会問題になっている。FAの罹患率はエコチル調査から、1, 2, 3歳児でそれぞれ7.6%, 6.7%, 4.9%とされている。日本における原因食物は鶏卵がもっとも多く、次いで牛乳（以下、ミルク）、小麦、木の実類などである。FAの発症は0歳児が最も多く、加齢とともに漸減していくことがわかっているが、成人期まで耐性が得られず生命に関わるアナフィラキシーリスクが持続する例も経験される。FAは、心理面や社会面の負担も大きいため、生涯にわたり生活の質に影響する疾患であると言える<sup>1)</sup>。

このようにFAは罹患率が高く、治療方法もいまだ

確立されていないため、発症を可能な限り予防する必要がある。そのための研究が数多く行われてきた。妊娠中または授乳中の女性および乳児に試みられた多くの介入は、食物アレルゲンの二次的回避、ビタミン補助食品やプロバイオティクス、プレバイオティクスの投与などである。これらはFAの予防にやや効果が見られたものもあるが、決定的なエビデンスとはならなかった<sup>2)</sup>。経皮感作予防を目的とし保湿剤を用いた新生児期からの積極的早期介入は、その後のアトピー性皮膚炎（以下、AD）の発症リスクをやや下げる可能性を示したが、感作予防には不十分であることが報告された<sup>3)</sup>。このような背景から、FAの発症を抑えるための有望な戦略として乳児期におけるアレルゲン性食品の早期摂取が浮上してきた。

### 乳児期の食物摂取とFA

かつて多くの国でFAの予防は原因となる食物を避けることだと考えられていた。実際に2008年に発表さ

■連絡先 〒582-0021 大阪府柏原市国分本町3-9-3  
涼楓会にしむら小児科（西村龍夫）  
e-mail: tatsuo172460@dc4.so-net.ne.jp  
（受付日：2022.12.26）

れた米国小児科学会 (AAP) のガイドラインでは、アレルギーとなる食品の導入を遅らせることが推奨されていた。乳幼児期は感作が進みやすい感受性が高い時期と考えられていたため、アレルギー食品に接触しないことがその後のアレルギー発症を防ぐという理論に基づくものであった。しかし、その後これらの方針は小児の FA の発症を防ぐというよりも、むしろ増加させている可能性が明らかになった。

2008 年に、二重抗原暴露仮説が提唱され、皮膚を介してのアレルギー暴露は、先んじて消化管を介しての経口耐性が誘導されていない限り感作につながる可能性があることが指摘された<sup>4)</sup>。以前から皮膚炎のある小児は FA の発症リスクが高いことが知られていたが、これは皮膚バリアの崩壊により抗原の侵入が多くなるためと説明された。臨床的な観察と動物実験の両方が食物アレルギーの経皮感作モデルを支持しており、皮膚を介しての感作が進んだ後で食事を導入しても FA 予防には遅すぎる可能性を示唆している<sup>5)</sup>。これらの知見を受け、近年の多くのガイドラインでは生後 4~6 か月からのピーナッツや鶏卵などのアレルギー食品の離乳開始を推奨している<sup>6)</sup>。

### 食物早期摂取の歴史

食物摂取と FA の関係は最初に疫学的な研究が行われた。2008 年に Du Toit 等はユダヤ人児童 (英国在住 5,171 人, イスラエル在住 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、離乳期からピーナッツを食べさせる習慣があるイスラエルではピーナッツの FA は英国の 10 分の 1 程度と、極めて少ないことが報告された<sup>7)</sup>。

その後、2015 年に発表された Learning Early About Peanut (LEAP) study は、アレルギー食品の早期導入が食物アレルギーの発症率を低下させ、早期食物回避からのパラダイムシフトにつながることを初めて示唆するものであった<sup>8)</sup>。この研究では、生後 4~6 か月の重度の湿疹または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すると、生後 12 か月以降の導入と比べ、5 歳時のピーナッツアレルギーの有病率が 80% 以上減少することが実証された。ピーナッツに対する経口耐性の持続性 (LEAP-On) と名付けられた追跡調査では、早期ピーナッツ摂取により達成された耐性が 1 年間のピーナッツ回避後も持続することが証明され、さらにピーナッツの早期導入は、成長、栄養、母乳育児に悪影響を及ぼさないことも示された<sup>9)</sup>。

一方、鶏卵に関してはやや複雑な経緯をたどっている。早期摂取による鶏卵アレルギーの発症予防研究で初めて RCT を発表したのはオーストラリアの STAR

trial であった<sup>10)</sup>。生後 4 か月の AD 乳児を 2 群にわけ、介入群は生卵白乾燥粉末を 0.9g、コントロール群には米の蛋白を 0.2g 含有した粉末を投与し、両群とも生後 8 か月以降は加熱調理した鶏卵の摂取を許可し、生後 12 か月時点で負荷試験を行って鶏卵アレルギーの有無を判定するというものであった。その結果、介入群の発症率は 33%、コントロール群は 51% と早期摂取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 が介入期間中に即時型アレルギー症状が誘発されスタディが中断されたためだと考えられている。この trial では生後 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判明したのが重要な点であった。

その後、2017 年に発表された PETIT study<sup>11)</sup> は対象を全例 AD 既診断の乳児にしほり積極的な軟膏治療を行いながら 147 名を少量の加熱卵乾燥粉末摂取群、またはプラセボのいずれかを摂取する群に無作為化した。生後 6 か月から 12 か月の介入期間に加熱卵乾燥粉末を摂取した群は、プラセボ群に比べ鶏卵アレルギーの発症が有意に減少した (鶏卵群 8%、プラセボ群 38%)。中間解析の段階で明白な有意差が判明したためプラセボ群への害を避けるよう試験は早期に中止された。この研究は鶏卵でも早期摂取が FA を予防するという強力な証拠になったが、同時期に行われた STEP trial<sup>12)</sup>、HEAP trial<sup>13)</sup>、BEAT trial<sup>14)</sup> では、介入による有意差が得られなかった (表 1)。

我々は PETIT が成功したのは、対象児の全例を FA のハイリスクである AD 児にしほったことに加え、皮膚炎の治療を厳密に行ったことで以後の感作が抑えられたこと、使用した加熱卵乾燥粉末がごく少量であったため安全性が高く脱落者が少なかったことが要因であったと考えている。

複数のアレルギー食品を同時に早期摂取する study もいくつか行われてきた。2016 年の EAT study では、1,303 人の乳児を、生後 3 か月からの早期摂取開始群、または 6 か月からの標準摂取開始群のいずれかに無作為に分け、6 つのアレルギー食品 (ピーナッツ、加熱卵、牛乳、ごま、白身魚、小麦) の発症予防効果の判定を行った。一次分析では、早期摂取群で FA 全体の 20% の減少を認めたが、プロトコル通りに摂食できた群 (Per protocol 解析群) では統計的に有意であったものの、組み込み例の全てを対象にした Intention to treat 解析では有意差はなかった<sup>15)</sup>。この結果は、摂食指示が極めて複雑で、約 2/3 の症例が脱落したためと考えられる。FA の原因となる食物は多くの種類があり、この方法での離乳食の早期開始を実行することは難しいものと考えられる。その後、2019 年に実施されたこの試験の二次的な intention-to-treat 解析では、アレルギー

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

	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 86名	100%	4～8か月	生卵白粉末 0.9gを毎日	1/3がアナフィラキシーで脱落	1歳で OFC	33.3 vs 51.4% 0.65 (0.38-1.11)
2017 PETIT 日本	AD児 147名	100%	6～12か月	加熱卵粉末 0.05g-0.25g	重度のものは無し	1歳で OFC	8.3 vs 37.7% 0.22 (0.09-0.54)
2017 STEP 豪州	母がアレルギー 820名	0%	4.6～10か月	生卵粉末 0.4gを毎日	6.1%がアレルギー反応で継続不能	1歳で OFC	10.3 vs 7.0% 0.75 (0.48-1.17)
2017 HEAP 独国	卵白特異的 IgE<0.35UA/mLの一般児 383名	8.5%	4.6～12か月	鶏卵蛋白質 0.8-2.5gを週に3回	喘鳴が1名その他の多くは皮膚症状	1歳で OFC	2.1 vs 0.6% 3.30 (0.35-31.32)
2017 BEAT 豪州	1等親にアレルギー (+) ブリックテスト陰性 319名	26%	4～8か月	生卵粉末 0.35gを毎日	重度のものは無し	1歳で OFC	6.2 vs 10.5% 0.59 (0.25-1.37)

表2 MP-1の食物換算量

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

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: ミックスパウダー

発症のリスクが高いと考えられる乳児のサブグループ(登録時に食物感作が証明されていた乳児, 登録時に目に見える湿疹を有していた乳児)であれば, 同様の方法での食物アレルギー予防が有効であることが追加報告された<sup>16)</sup>.

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, 卵を摂取させることで一般集団における36か月後のFAリスクを下げる事が示された. しかし問題点として, 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る, この方法を一般化するのには困難であると考えられる<sup>17)</sup>.

### 我々の研究 (MP)<sup>18)</sup>

湿疹を主訴に小児科を受診する乳児は多い. 従来は血液検査を行い保護者に結果を示すだけのことが多かった<sup>19)</sup>. しかし, そういった医療行為がFA発症の予防につながっていないのは明らかである. そこで我々は, 一般の小児科外来でも開始できるよう簡便な食物

早期摂取の方法を考える必要があると考えた. しかし, 過去の研究でハイリスクの乳児に生卵乾燥粉末を与えた結果, アナフィラキシーが惹起された例があったことが報告されており<sup>10)12)13)</sup>, 乳児に食物を与えるには安全を担保する必要があると考えた.

そこで我々は, Taylor等の報告から, 年長の超過敏例のFA症状誘発最小閾値が蛋白量として1mg～数mg程度であること<sup>20)</sup>, すでに感作は成立していたとしても, まだ発症してはいない乳児では数mg単位の抗原量では重篤な症状は惹起されないと考えられたこと, 母乳中の食物抗原検出量が数ng～数10ngで, 1回哺乳量を100mLとした場合の抗原摂取量が数μgと考えられること<sup>21)</sup>, およびFAの原因食品となりやすい鶏卵1個の蛋白量が約6g, 牛乳200mLの蛋白量が6.5～6.8g, うどん1玉の蛋白量が約6gなど数g単位であることから, 抗原蛋白量として数mgの量での介入が安全, かつ感作を回避し耐性誘導を行うにあたって「微量すぎず, 多量すぎず」の量なのではないかと考えた.

また, アドヒアランスを保つため, できるだけ簡便な方法として, 粉末状の微量の食物を多種類混合したパウダーを作り, 乳児にも簡便にかつ安全に摂取できることを目指した. 早期摂食開始の食物として, 当時の日本のFAの状況を考慮し, 鶏卵, ミルク, 小麦, 大豆, ピーナッツ, そばを選択した. これらを均一にして微量に摂取できるよう意図し, 生卵粉末(製菓用メレンゲ乾燥粉末), 粉ミルク, 小麦粉, きな粉(大豆), ピーナッツ粉, そば粉と3種類の整腸剤で量を調整した. 我々はこれを, ミックスパウダー (Mixed Powder: 以下, MP)と呼んでいる. 各食物が2.5mgずつ混入したものをMP-1, 7.5mgずつ混入したものをMP-2, 20mgずつ混入したものをMP-3とし, 段階的に

表3 研究参加施設

施設名	参加医師	所在地
ふかざわ小児科	深澤 満	福岡市
福岡小児科アレルギー科	福岡 圭介	松山市
岡空小児科医院	岡空 輝夫	境港市
山田こどもクリニック	山田 進一	徳島市
宮原キッズクリニック	許 重治	さいたま市
おひさまこどもクリニック	寶満 誠	鹿屋市
大空こどもクリニック	三浦 琢磨	筑西市
のむら小児科	野村 康之	湖南市
つちだ小児科	土田 晋也	坂井市
矢嶋小児科小児循環器クリニック	矢嶋 茂裕	岐阜市
あおき小児科	青木才一志	王寺町
ゆたかこどもクリニック	中村 豊	神戸市
保坂小児クリニック	保坂 泰介	枚方市
ひだかこどもクリニック	日高 啓量	東浦町
山森小児科	山森 裕之	川口市
井上小児科皮膚科	井上 亮	杉戸町

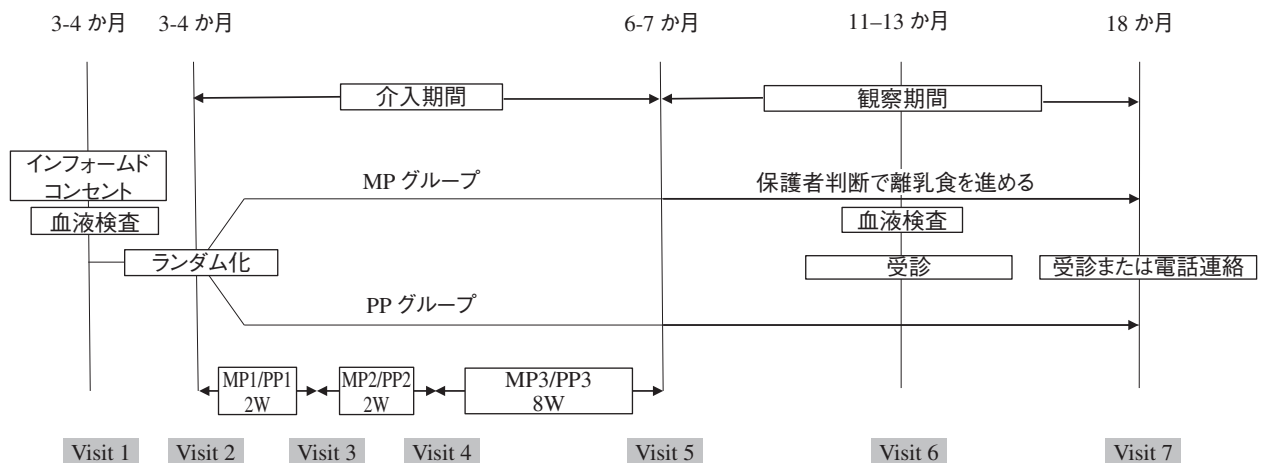


図1 研究計画

参加者は、割り当てられたMP-1/PP-1粉末を生後3～4か月から2週間、MP-2/PP-2粉末を次の2週間、そしてMP-3/PP-3粉末をさらに8週間、毎日経口摂取した。介入期間終了後、保護者にはアレルギー食品の与え方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

摂取量を増やすことができるようにした。表2にMP-1の食物換算量を示す。なお、MPに含まれるピーナツ粉、そば粉はあらかじめ加熱殺菌処理し、調剤薬局内で薬剤師の管理の下、清潔操作で作成し冷凍保存した。また、サンプルの培養検査を行い病原性細菌が検出されないことを確認している。

今回の研究では、MPを乳児期早期から投与することによるFAの予防効果を確認することを目的とした。日本全国の小児科開業医に呼びかけ、17施設の小児科専門医が参加した多施設共同研究を行った(表3)。

図1に研究計画を示す。各施設において湿疹の治療目的に受診した生後3-4か月の乳児のうちADと診断された例を対象とし、インフォームドコンセントを得たのち血液検査を行い、介入群とコントロール群とに1対1の割合でランダムに割り付けた。介入群にはMPを、コントロール群には整腸剤だけのプラセボパウダー(Placebo Powder: 以下、PP)を作成し、MPと同量になるようPP-1、PP-2、PP-3を用意した。表4にMPおよびPPの組成を示す。パウダーは被験者毎にセットにし、ブラックのプラスチックバッグに入れ、医師も被験者もMPかPPかを判別できないように工

表4 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)	2.5mg	7.5mg	20.0mg	-	-	-
粉ミルク	2.5mg	7.5mg	20.0mg	-	-	-
小麦粉	2.5mg	7.5mg	20.0mg	-	-	-
きな粉	2.5mg	7.5mg	20.0mg	-	-	-
ピーナッツ粉	2.5mg	7.5mg	20.0mg	-	-	-
そば粉	2.5mg	7.5mg	20.0mg	-	-	-
ビオフェルミン®	30.0mg	37.5mg	40.0mg	35.3mg	53.6mg	100mg
ミヤ BM®	30.0mg	37.5mg	20.0mg	35.3mg	53.6mg	50mg
ラック B®	25.0mg	30.0mg	20.0mg	29.4mg	42.8mg	50mg
合計	100mg	150mg	200mg	100mg	150mg	200mg

MP：ミックスパウダー

PP：プラセボパウダー

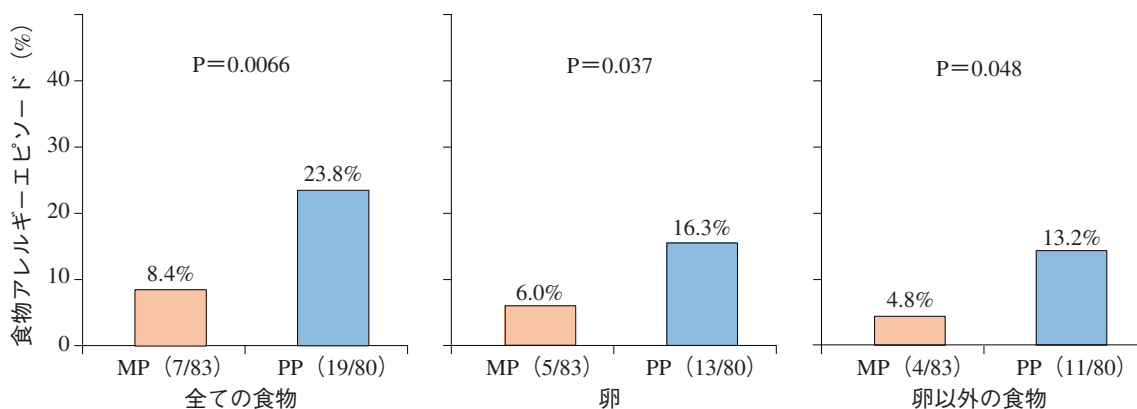


図2 食物アレルギーエピソードの割合 (Intention-to-treat 解析)

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。

MP：ミックスパウダー

PP：プラセボパウダー

夫し研究参加施設へ発送した。

割り付け後、介入群、コントロール群にはMP-1またはPP-1を参加施設内で投与し、有害事象がないことを確認した後に2週間毎日1回自宅で投与するよう指導した。2週間後に来院し、MP-2またはPP-2を施設内で投与し安全確認後に2週間自宅で投与、続いてMP-3またはPP-3を同様に施設内で投与し安全確認後、8週間自宅で投与した。

介入終了後、保護者にはFAを考慮しながら慎重に食事を進めるよう共通の離乳の進め方(増量法)のパンフレットを渡し、何らかのFA症状があれば担当医に連絡するように指示した。連絡を受けた参加施設の医師は診察を行い、FAによる症状か否かを診断した。また、生後11~13か月で2度目の血液検査を行い、6種類の食物の特異的IgE(コンポーネントを含む)を測定した。最終的に1歳6か月まで経過観察を行い、一部の連絡がなかった児は電話でFAエピソードの有無

を確認した。

主な結果を図2に示す。MP群ではPP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%CI 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5種の食物によるFAエピソードの合計も有意に減少した。鶏卵以外の5種の食物については個別の食物ではFAエピソードが少ないため有意な減少は見られなかった。また、生後11-13か月の血液検査における鶏卵の特異的IgEはMP群で有意に低かった(図3)。それ以外の食物に関してはMP群とPP群で差がなかった。

表5に生後18か月までの経過観察期間中に観察されたFAエピソードを示す。PP群は日本小児アレルギー学会の3段階アナフィラキシーグレード分類<sup>22)</sup>のグレード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)見られた。一方、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

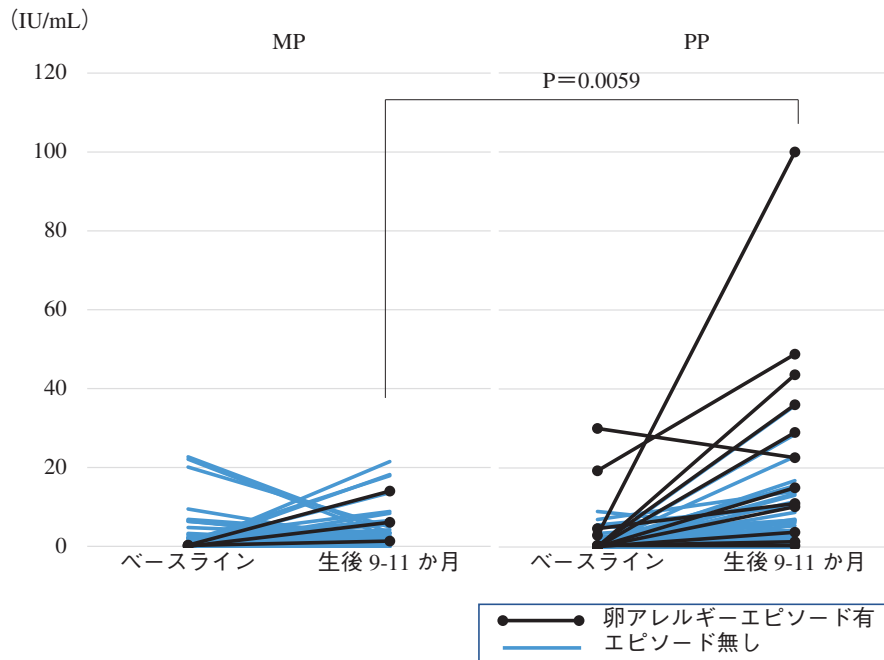


図3 介入前後の卵白特異的 IgE 抗体の推移

生後 9-11 か月の卵白特異的抗体は MP 群で有意に少なかった。

MP：ミックスパウダー

PP：プラセボパウダー

症例 (2 エピソード) 見られた。グレード 3 のアナフィラキシー症状が誘発された児、および入院治療を要した児はいなかった。MP 群では介入終了後に長期に摂取していない例で症状が出ることも多く、PP 群では介入後の生後 6-8 か月頃に初めて食べさせた際に症状が出る例が多かった。

さらに我々は、どのようなサブグループで MP の効果が高いのかを調査した。その結果、生後 3-4 か月のエントリー時に何らかの食物感作が証明されていた例で特に効果が高いことが分かった (図 4)。

### プライマリ・ケアで食物アレルギーを予防しよう

FA の予防に食物早期摂取が有効であることは、近年の多くの報告が示唆している。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な事実となりつつある。ミルクに関しても生後 1 か月以降に少量の粉ミルクを与えておくことで、その後の発症が減少することが実証された<sup>23)</sup>。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 の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、食べ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、我々のデータが示すように、既に感作が起きている児ほど

食物早期摂取は有効性が高いといえ、リスクのある児ほど食べさせなくてはならないというジレンマを解決する摂取方法を確立して行く必要がある。

湿疹があり、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与えるのを不安に思っている。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食物除去を選択しがちであることに留意しなければいけない。我々が過去に行った調査では、1 歳児の 30% 以上の児が何らかの食物制限を行っていた。その理由としてあげられたのは血液検査がもっとも多かった<sup>19)</sup>。

何らかの感作が証明された児に「危ないから」と除去を指示すれば、保護者は安心するかもしれない。また医療者もアナフィラキシーのリスクを避けることはできる。しかし、そういった医療行為は本当に児のためになっているのだろうか？乳児期に食べさせることが FA の予防に必要なのであれば、医療機関でのアレルギー検査や除去指示の対応がかえって FA を増やしてきたと考えられないだろうか。

現在、乳児は予防接種目的で生後 2 か月から毎月のようにかかりつけ医療機関に通院する。そこでは子どもの肌に関する相談が非常に多い。皮膚炎が FA の発症に関与するのは明らかである。そこで、介入すべき症例には早期から皮膚炎への積極的治療を行い、Th2 ケモカイン (TARC) をできるだけ下げて TH2 刺激を

表5 MP群とPP群の食物アレルギーエピソード

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	部分的じんましん	1	6	小麦	ごく微量	部分的じんましん
2	8	ピーナッツ	初めて	部分的じんましん	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	部分的じんましん	3	7	卵白	卵黄のみ	部分的じんましん おう吐
	14	卵白	卵黄のみ	喘鳴	4	7	小麦	初めて	部分的なじんましん
4	10	卵白	ごく微量	部分的じんましん		9	卵白	初めて	部分的なじんましん
5	12	卵白	初めて	部分的じんましん	5	7	卵白	初めて	部分的なじんましん
6	12	ミルク	初めて	部分的じんましん	6	8	卵白	初めて	部分的なじんましん
	12	卵白	初めて	部分的じんましん	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	部分的じんましん
					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	部分的じんましん
					12	8	卵白	ごく微量	おう吐
					13	9	ミルク	初めて	部分的じんましん おう吐
						9	卵白	初めて	部分的じんましん 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	部分的じんましん
					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	部分的じんましん おう吐
					18	12	ミルク	ごく微量	部分的じんましん
						12	卵白	ごく微量	部分的じんましん
					19	13	卵白	ごく微量	部分的じんましん

MP群はアナフィラキシーグレード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群はアナフィラキシーグレード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: ミックスパウダー

PP: プラセボパウダー

減らし感作をできるだけ防ぐことが第一段階といえる。次に皮膚炎のコントロールが不十分な例や、受診が遅れ長くTARCが上昇していたと考えられる児にはアレルギー検査を行って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、どうやって食べさせていくかを考えていく必要があると考える。現在の食物アレルギー診療ガイドラインには「必要最低限度の除去」の方向性が明記されているが、FAを起こす食物は多岐にわたる。感作が証明された全ての食品を対象に食物経口負荷試験を行って閾値を決定するのは現実的ではない。

もともと乳児のFAは皮膚症状が主で重篤な症状は少ない<sup>24)</sup>。また、FAかどうか判断に迷うような軽微な症状でも保護者の不安は有意に上昇し、その不安感から食物除去につながっていることも留意しなければいけない<sup>25)</sup>。保護者の不安を除き、少量でも食べさせることはプライマリ・ケアの小児科外来でも十分可能である。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。

本論文の主旨は第59回日本小児アレルギー学会シンポジウム3.「アレルギー予防についての話題」(2022年11月12日, 沖縄)で発表した。発表の場を恵与さ

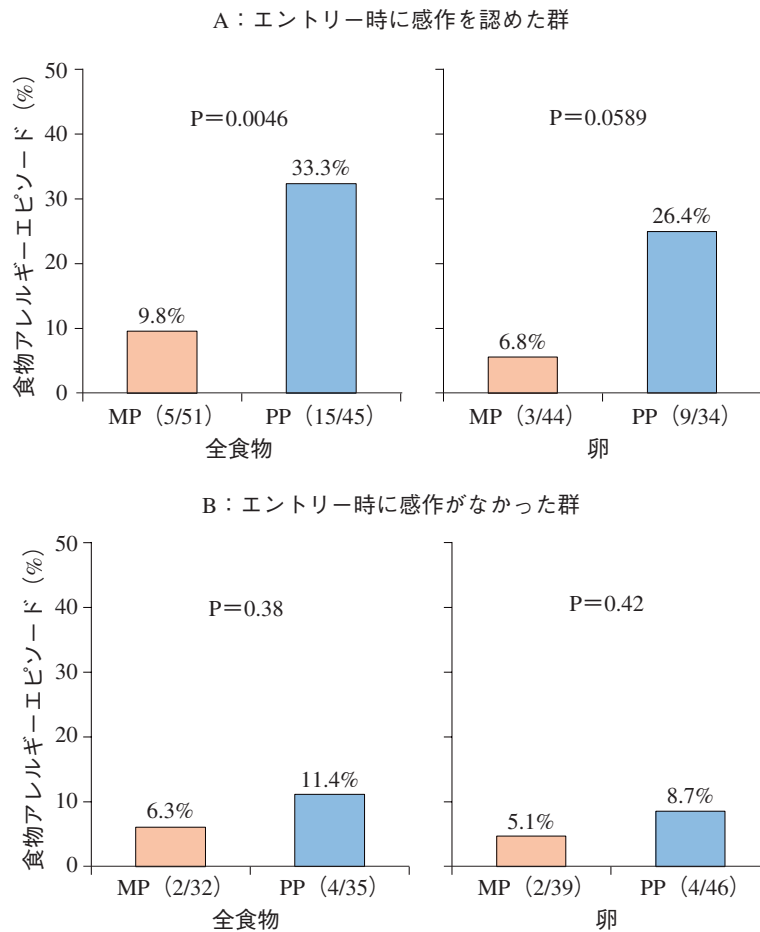


図4 食物アレルギーエピソード (intention-to-treat 解析)

MPの介入の効果はエントリー時に感作があった群では著明であったが、感作がなかった群では有意な差はなかった。

MP: ミックスパウダー

PP: プラセボパウダー

れた大矢幸弘会長に謝意を表す。

利益相反(conflict of interest)に関する開示: 著者全員は本論文の研究内容について他者との利害関係を有しません。

#### 著者役割

西村龍夫は論文の作成を行った。福岡圭介は論文の知的内容に関わる批判的吟味に貢献をし、出版原稿の最終承認を行った。

#### 文 献

- 1) 日本食物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) de Silva D, et al. Preventing Food Allergy in Infancy and Childhood: Systematic Review of Randomised Controlled Trials. *Pediatr Allergy Immunol* 2020;31:813-826.
- 3) Horimukai K, et al. Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:824-830.
- 4) Lack G. Epidemiologic Risks for Food Allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1331-1336.
- 5) Brough HA, et al. Early Intervention and Prevention of Allergic Diseases. *Allergy* 2022;77:416-441.
- 6) Trogen B, et al. Early Introduction of Allergenic Foods and the Prevention of Food Allergy. *Nutrients* 2022;14:2565.
- 7) Du Toit G, 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.



- 8) Du Toit G, et al. Randomized Trial of Peanut Consumption in Infants at Risk for Peanut Allergy. *N Engl J Med* 2015;372:803-813.
- 9) Feeney M, et al. Impact of Peanut Consumption in the LEAP Study: Feasibility, Growth, and Nutrition. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:1108-1118.
- 10) Palmer DJ, et al. Early regular egg exposure in infants with eczema: A randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:387-392.
- 11) Natsume O, 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.
- 12) Palmer DJ, et al. Randomized controlled trial of early regular egg intake to prevent egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1600-1607.
- 13) Bellach J, et al. Randomized placebo-controlled trial of hen's egg consumption for primary prevention in infants. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1591-1599.
- 14) Wei-Liang Tan J, 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.
- 15) Perkin MR, et al. Randomized Trial of Introduction of Allergenic Foods in Breast-Fed Infants. *N Engl J Med* 2016;374:1733-1743.
- 16) Perkin MR, 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.
- 17) Skjerven HO, 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.
- 18) Nishimura T, et al. Early introduction of very small amounts of multiple foods to infants: A randomized trial. *Allergol Int* 2022;71:345-353.
- 19) 西村龍夫. 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.
- 20) Taylor SL, 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.
- 21) Gamirova A, et al. Food Proteins in Human Breast Milk and Probability of IgE-Mediated Allergic Reaction in Children During Breastfeeding: A Systematic Review. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022;10:1312-1324.
- 22) 柳田紀之, 他. 携帯用患者家族向けアレルギー症状の重症度評価と対応マニュアルの作成および評価. *日本小児アレルギー学会* 2014;28:201-210.
- 23) Sakihara T, et al. Randomized trial of early infant formula introduction to prevent cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2021;147:224-232.
- 24) Samady W, et al. Food-induced anaphylaxis in infants and children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018;121:360-365.
- 25) 西村龍夫, 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.

## Food allergies should be prevented in primary care

Tatsuo Nishimura<sup>1)</sup> and Keisuke Fukuoka<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>*Nishimura Pediatric Clinic*

<sup>2)</sup>*Fukuoka Pediatric and Allergy Clinic*

### Summary:

Recent research has shown that feeding allergenic foods in infancy has a greater inhibitory effect on the development of food allergies (FA) than eliminating the allergenic foods in infancy. In future, FA research is expected to shift toward prevention rather than treatment. However, dietary guidance for infants at high risk of FA must be conducted in a safety manner, and methodologies for such strategies must be established as early as possible. We conducted a multicenter randomized trial in infants with atopic dermatitis to compare the subsequent development of FA to mixed powder (MP) consisting of a mixture of dried egg white, powdered milk, wheat, soy, peanuts, buckwheat and gut flora preparations, versus placebo. The results showed that the MP group had significantly fewer FA episodes than the placebo group. Adverse reactions experienced were minor, such as facial redness after administration, but none were serious. Treating eczema from infancy and carefully early feeding of allergenic foods may prevent many FA.

**Key words:** baby food, food allergies, powder, prevention, small amount

(JJACI 2023;37:23-32)