

総説

小児アレルギーの診断と治療における新展開

宇理須厚雄*

はじめに

アレルギー疾患は増えているか。種々の疫学調査においても喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎いずれも増加しているという報告が多い。

その増加の理由として室内・室外の発症因子や増悪因子の増加が挙げられる。特に、乳幼児期のアレルギー疾患の増加には住環境の変化は大きく関係しているとされている。例えば、ヒョウヒダニ、動物の毛やフケ、真菌などのアレルゲンや、刺激物質や化学物質の増加である。

小児アレルギーの特徴として①環境因子の関与が大きい、②アレルギーマーチ、③アウトグローを挙げることができる。

小児アレルギーの治療は如何にアウトグローさせるかにあるといっても過言ではない。

喘息、アトピー性皮膚炎いずれも重症ほどアウトグローしにくい。重症化させないように予防することや、重症患者であれば軽症化させ、それを維持できるかが重要である。重症化させないようにコントロールすることは患者の苦痛を緩和させることになり、QOLの向上にもつながる。

このような予防的治療には、環境整備と薬物療法とがある。

環境整備という治療法の効率がよく、しかも、患者やその家族の負担が少ない環境整備の指導が必要である。そのためには、原因や増悪因子の正確な同定が重要である。

本講演では、診断法については、原因・増悪因子の同定法の進歩やその家屋塵中アレルゲン量の測定、治療法について薬物療法だけではなく、食物アレルギーで最近試み始められた免疫療法について概説する。

I. 診断法

1. 特異的IgE抗体

食物特異的IgE抗体測定には偽陰性、偽陽性が存在し、その結果だけでは正しい原因食物の診断とはならず、経口負荷試験が必要とされている。

最近、特異的IgE抗体測定の精度を上げる方法が工夫されている。

精度を高めるため、臨床的に有効なタンパク質やペプチドを抗原とした特異的IgE抗体の測定が原因食物の診断抗原として用いることができるようになった。

鶏卵アレルギーの診断には卵白が抗原として用いられてきたが、これに卵白の成分であるオボムコイドを加えると加熱卵の診断精度が上がる(表1)。

卵白とオボムコイド特異的IgE抗体価と卵白経口負荷試験を組み合わせた、鶏卵アレルギー診断フローチャート(図1)を作製した。

さらに、オボムコイドドメイン3を抗原として特異的IgE抗体を測定すると、卵白やオボムコイドに対して高値であるが鶏卵経口摂取で無症状の患者と過敏症状を呈する患者とを区別するのに有用である(図2)。オボムコイドドメイン3には臨床的に有用なIgEエпитープが乗っている。

さらに、このオボムコイドドメイン3特異的

*藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院小児科
(うりす あつお)

表1 CAP systemで測定した特異IgE抗体価と経口負荷試験

経口負荷試験	Sampson *6					小麦	宇理須 *7			
	鶏卵	ミルク	ピーナッツ	魚	大豆		凍結乾燥卵白	加熱卵白 *1	凍結乾燥卵白	加熱卵白 *1
特異IgE抗体価 (CAP system)	卵白	ミルク	ピーナッツ	魚	大豆	小麦	卵白		オボムコイド	
95%以上の患者が負荷試験陽性になる値	6UA/ml	32UA/ml	15UA/ml	20UA/ml	(-)*2	(-)*2	10.5UA/ml	62.1UA/ml	6.22UA/ml	19.6UA/ml *4
95%以上の患者が負荷試験陰性になる値	(-)*3	0.8UA/ml	(-)*3	0.9UA/ml	2UA/ml	5UA/ml	(-)*3	0.6UA/ml	(-)*3	1.14UA/ml *5

*1; 95°C、1時間加熱

*2; 特異IgE抗体価100UA/ml以上(クラス6)でも負荷試験陰性となる患者が存在するため、95%以上の患者が陽性となる抗体価を求めることができない。

*3; 特異IgE抗体価0.35UA/ml未満(クラス0)でも負荷試験陽性となる患者が存在するため、95%以上の患者が陰性となる抗体価を求めることができない。

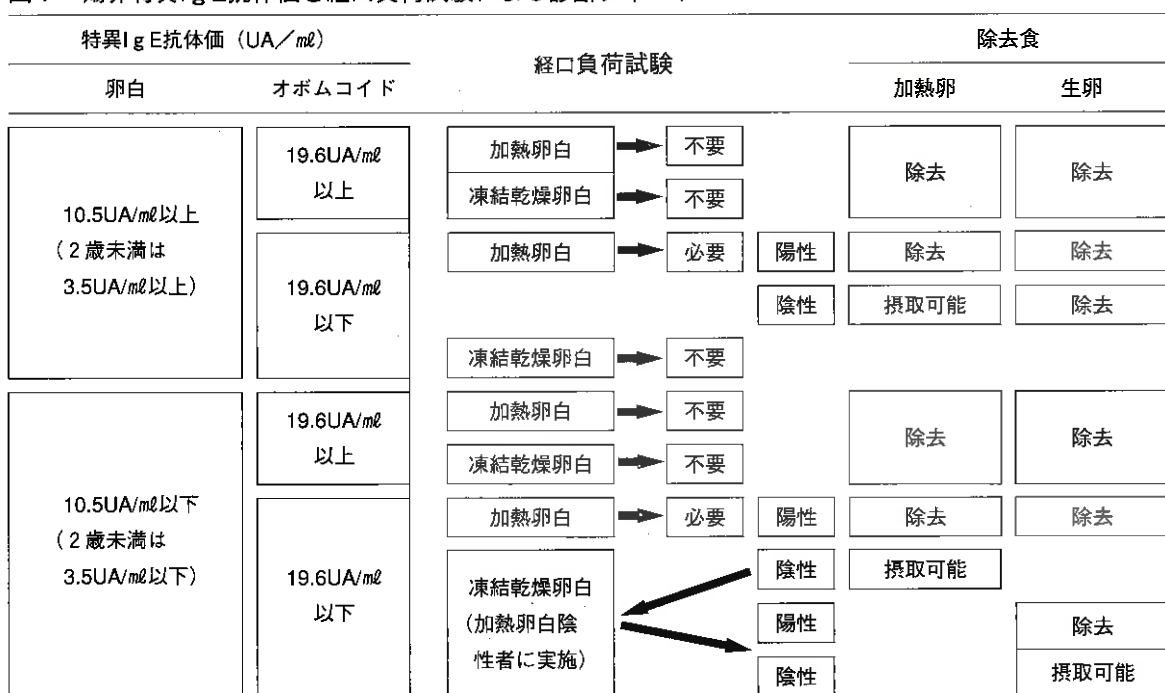
*4; 卵白特異IgE抗体価とは関係なく95%以上の患者が負荷試験陽性となる。

*5; 卵白特異IgE抗体価とは関係なく95%以上の患者が負荷試験陰性となる。

*6; Sampson HA, Ho DG; J. Allergy Immunol.100, 444, 1997.

*7; 宇理須厚雄ら; アレルギー科、9,1,80-88,2000.

図1 鶏卵特異IgE抗体価と経口負荷試験による診断チャート



卵白IgE 0.6UA/ml以下あるいはオボムコイドIgE 1.14UA/ml以下は95%の患者で加熱卵の摂取可能

IgE抗体価測定は鶏卵アレルギーの寛解(アウトグロー)を予知するのにも有用であることが判明している(図3)。つまり、ドメイン3特異的IgE

抗体価が高値の患者は低値の患者と比べると寛解しにくいといえる。

今後、臨床診断に有用なタンパク質抗原やペプ

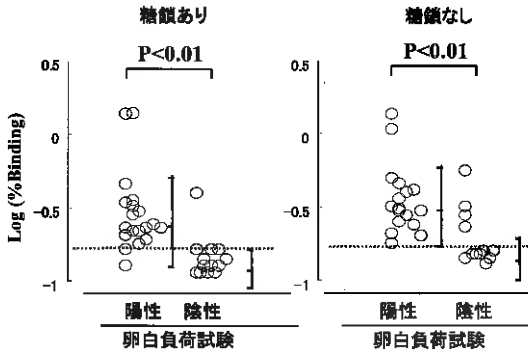


図2；卵白経口負荷試験陽性群と陰性群との間のオボムコイドドメイン3特異的IgE抗体価(%binding)の比較
 ----- 非アトピー疾患コントロールのmean+2SD
 error bar ; 平均±2SD unpaired t test; p < 0.05: significant

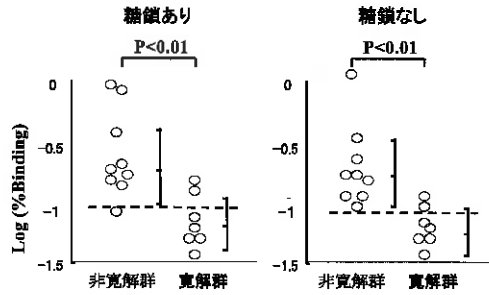


図3；非寛解群と寛解群との間のオボムコイドドメイン3に対する特異IgE抗体価(%binding)の比較
 ----- 非アトピーコントロールのmean+2SD
 error bar ; 平均±2SD unpaired t test; p < 0.05: significant

チドが発見され臨床応用されるようになることが期待される

2. 室内塵中アレルギーや空気中ホルムアルデヒド濃度の測定

最近、家屋塵中主要アレルギー (Der 1、Fel d 1、Can f 1) や室内空气中ホルムアルデヒド濃度を測定することができるようになった。今まで原因アレルギーや増悪因子を除去・回避することを指導するが、その成果を評価することはなかった。アレルギー濃度を測定することによって、汚染場所を発見でき、どこをどのように対処したら良いか指導でき、対処後、どの程度、減少できたかその成果を評価できる。最近、WHOから表に示すような各アレルギーやホルムアルデヒド濃度の基準値も公表された(表2、表3)。これによって、環境整備の目安となり、効率よい環境整備ができる。

表2 Proposed threshold values for indoor allergens

	Exposure leading to ;	
	Ig E sensitization	Allergic symptoms
Dust mite		
Der 1	> 2 µg/ g	10 µg/ g
Mite counts	>100mites/ g	>500mites/ g
Cat ; Fel d 1	> 8 µg/ g	?
Dog ; Can f 1	>10µg/ g	?
Cockroach ; Bla g 2	> 2 units/ g	?

Chapman MD et al ; Allergy 1995,50,29-33

イヌやネコのアレルゲンは衣服などに付着して運びこまれ、絨毯・カーペットでは普通の掃除では除去することができないため、意外な場所に蓄積していることがある。これも、アレルギー濃度測定の意義といえる。また、患者の環境整備へのやる気を起こさせることにもなる。

II. 治療

1. 小児気管支喘息の薬物療法

2000年に日本小児アレルギー学会から小児気管支喘息治療・管理ガイドライン(図4)が発表された。これは1998年に出されたガイドラインの改訂版である。

気管支喘息をstep1からstep7までの重症度に分け、それぞれに重症度に応じた治療を行うという階段状治療というコンセプトは1998年版と変わっ

表3 ホルムアルデヒド濃度と症状

ホルムアルデヒド濃度(ppm)	症 状
0.08	WHOの基準値、厚生省室内濃度基準
0.10	臭気を感じる
0.25	呼吸にわずかな抵抗を感じる
0.5	目、のどに刺激を感じる
2	目が刺すように痛い
10	激しい涙流、呼吸困難
30	生命にかかわる危険

図4 小児喘息長期管理に関する薬物療法プラン

小児気管支喘息治療・管理ガイドライン (2000年日本小児アレルギー学会)

注1) BDP; ベクロメタゾン RTC; round the clock DSCG; disodium cromoglycate

注2) 薬剤の併用にあたっては、単に積み重ねていくのではなく、
症例ごとに無効薬剤の整理をしていくことが
大切である。

注3) 抗ロイコトリエン作用を有する経口
抗アレルギー薬の重症持続
型に対する効果は不明である。

			BDP吸入 (100~600 μ g/日まで)	BDP吸入 (200~1200 μ g/日まで)		プレドニゾン経口短期 間(1回 早朝 5-10mg/ 日、1週間を限度)	プレドニゾン経口長期 間(1回早朝 5-10mg/ 日、長期投与は隔日投 与。専門医指導の下)
		DSCG+サルブタモール (2回/日)	DSCG+サルブタモール液 (2回/日)	DSCG+サルブタモール液 (2-4回/日)	DSCG+サルブタモール液 (3-4回/日)	長期入院療法(考慮)	長期入院療法
	キサンチン製剤(RTC)	キサンチン製剤(RTC)	キサンチン製剤(RTC)	キサンチン製剤(RTC)	キサンチン製剤(RTC)	BDP吸入(200~1200 μ g/ 日まで)	BDP吸入(200~1200 μ g/ 日まで)
抗アレルギー薬 (経口/DSCG)	抗アレルギー薬 (経口/DSCG)	抗アレルギー薬(経口)	経口抗アレルギー薬				
β 2刺激薬 (経口・吸入; 頓用)	β 2刺激薬 (経口・吸入; 頓用)	β 2刺激薬 (経口・吸入; 連用)	β 2刺激薬 (経口・吸入; 連用)	β 2刺激薬(経口; 長時 間作動性)	β 2刺激薬(経口; 長時 間作動性)		
ステップ1	ステップ2	ステップ3	ステップ4	ステップ5	ステップ6		
軽症間欠型	軽症持続型	中等症持続型		重症持続型			

表4 気管支喘息重症度

GINA		日本ガイドライン2000
Mild intermittent	週1回以下の発作、夜間発作月2回以下	小発作が月数回以下
Mild persistent	週1回以上の発作、1日1回以下、発作月2回以上	小発作が慢性あるいは頻発、週2回以上
Moderate persistent	毎日の発作、夜間発作週1回以上、毎日 β 2刺激薬吸入	中等症発作慢性あるいは頻発、週2回以上
Sever persistent	発作が持続、夜間発作も持続、日常活動の障害	大発作慢性あるいは頻発、日常活動の障害

表5 日本のガイドラインと海外のガイドラインとの比較

	Pedersen/Agertoft ≤3歳 ≥4歳		Warner	GINA	日本ガイドライン
Mild intermittent	予防薬なし		予防薬なし	予防薬なし	経口抗ア/DSCG
Mild persistent	ICS	ICS	DSCG/ICS、 step-wise	ICS/DSCG、 step-wise	経口抗ア/DSCG+RTC
Moderate persistent	ICS (データなし)	ICS	DSCG/ICS、 step-wise	ICS	経口抗ア+DSCG+ β 2+ RTC+/-BDP
Sever persistent				ICS/内服ス	経口抗ア+DSCG+ β 2+ RTC+BDP+/-内服ス

ていない。

改訂された点は、step5からstep7の重症持続型
に対して抗アレルギー剤が削除された点と抗コリ
ン剤が消失した点である。目標テオフィリン血中
濃度が5~15 μ g/mlと低く設定された。副作用の

発現を減らすためである。

WHOから出されたGINAのガイドラインと比
較すると、GINAでは軽症間歇型に対して発作時
の気管支拡張剤としているが、日本のガイドラ
インでは、抗アレルギー剤による予防を推薦してい

る。日本のガイドラインの方が、より軽症喘息からearly interventionを薦めていることになる(表4、表5)。

一方、吸入ステロイドの使用は、step4(中等症持続型)以上であるのに対して、GINAの方が軽症持続型から導入されている。日本の方がより重症度が高い喘息を吸入ステロイドの適応としているといえる。

2. 食物抗原特異的IgE抗体が多項目陽性の重症アトピー性皮膚炎乳児に対する治療

重症アトピー性皮膚炎の乳児を経験することがある。このような乳児の場合、食物に対する特異的IgE抗体を調べると多項目陽性であることが多い。中には調べる項目すべてが陽性というような、アトピー素因が非常に強い乳児を経験することがある。

アトピー性皮膚炎が重症であるだけでなく、体重増加不良、低タンパク血症、血小板増多を伴うことがある。血小板増多は血中IL-6増加が関与している可能性がある。体重増加や低タンパク血症は、多数の食物に対してアレルギーがありそれを知らずに離乳食を与えていること、あるいは、母乳栄養の場合、母親が乳児の食物アレルギーの原因食物を摂取しているため、その食物抗原が母乳を介して増悪因子となっていると考えられる乳児もある。このような低栄養、発育不良のアトピー性皮膚炎乳児の中には、厳しい除去食のために引き起こされていることもある。母親が食事を与えると種々のアレルギー症状が出現するため、何を食べさせたら良いか分からなくなり、自分の判

表6 低アレルギーミルクだけに置き換えた後、負荷試験を兼ねた離乳食の導入

対象；乳児(7カ月以下)
食物特異的IgE抗体5項目以上陽性
重症アトピー性皮膚炎
目的と注意点；
①原因食物の正確な判定
②栄養摂取量のチェック
③成長発育のチェック
④skin care、軟膏療法の教育

断で人工ミルクや母乳栄養だけで栄養し、離乳食がそこで止まってしまっているケースもある。医師や栄養士の指導を受けていても、極端な除去食を指導するだけで、その代替食品を指導がなされていないため、結局、低栄養状態に陥っている症例もある。

このようなケースでは、母親も患児の原因アレルゲンを除去している事が多く、母親も急激な体重減少を呈している場合がある。母親も低栄養による全身倦怠感だけではなく種々のストレスによって心身とも困憊している。

このような食物抗原多項目陽性重症アトピー性皮膚炎乳児に限って、一時的に低アレルギーミルクだけに置き換え、まずはこれで必要な栄養を確保する。その後、離乳食を1品ずつ進めていき、ミルクだけの栄養から、児の月齢相当の食事内容へ進める方法を行っている(表6、表7)。

低アレルギーミルクだけの栄養にすることは、児の年齢からすると不自然な栄養とはいえるが、児の栄養を早期に確保でき、しかも、除去試験ともなり、児が呈するアトピー性皮膚炎、下痢など種々の症状が改善するかみることが出来る。

1品ずつ離乳食を進める際に、症状の出現をよく観察しながら行う。つまり、経口負荷試験を行いながら離乳食を進めることになる。この際、食品を経口摂取可能な食品と過敏症状を惹起するため摂取不可の食品との2種類に分けていくが、中には判定しづらい食品もある。このような食品は保留に分類し先に進め、保留となった食品は再度与えるときに観察して最終的にどちらか決めてい

表7 低アレルギーミルクだけに置き換えた後、負荷試験を兼ねた離乳食の導入

方法；①低アレルギーミルク(カゼイン加水分解ミルク、エレメンタルフォーミュラ)に置き換え、アトピー性皮膚炎が改善するか見る(除去試験)
②経口負荷試験を兼ねて1品ずつ離乳食を進める
③その間、skin careや軟膏療法の指導も行う
④必要に応じて抗アレルギー剤(経口インター、ケトチフェンなど)も投与

く。離乳食の月齢は短期間で食事内容が変わるので、1つの食品にこだわって離乳食が進まないことよりも、少しでも早く、月齢相当の栄養方法に追いつき、しかも、必要な栄養が摂れ、栄養バランスも摂れていることを優先する。

3. 食物アレルギーの食事療法

食物アレルギーの食事療法を表8にまとめる。

食物アレルギーの治療の基本は原因食物の除去である。この療法には、患者の栄養的、経済的、精神的な負担をかけることがある。必要最小限に留める配慮が必要である。

そのような栄養的な問題を軽減するのが代替食品である。現在、種々の代替食品が製造販売され

表8 食物アレルギーの食事療法

I、除去食療法；原因食品を除いた食事。
II、代替食品
1、アレルギー性が異なる食材を用いた類似食品； 原因食物を用いないで他の食材で作製した類似食品。 (例)ノン大豆味噌、ノン大豆醤油
2、低アレルギー化食品； 加工することでアレルギー活性を低下させた食品。 (例)加熱卵、加水分解カゼインミルク、乳清加水分解ミルク、アミノ酸ミルク、低アレルギー化米
III、アレルギー反応制御食品
1、トランス(寛容)惹起食品； 食物抗原特異的アレルギー反応の制御
2、アレルギー調節食品(抗アレルギー食品)； アレルギー反応を非特異的に調節する。 (例)DHA

ている。また、低アレルギー化された食品も市販されている。乳児用の低アレルギー化ミルクや低アレルギー化米もその良い例である。しかし、まだまだ十分とはいえない。今後、そのような食品が開発され、食物アレルギーの治療に供されるようになることが期待される。

食物アレルギーの免疫学的寛容を惹起する免疫療法が動物実験では数多く報告されている。その機序として、1) 比較的多量の抗原によるアポトーシス(clonal deletion)や免疫不応答(anergy)、2) 比較的小量の抗原によって惹起される調節性T細胞による抑制(active suppression)とがある。

最近、食物アレルギーの経口減感作療法も報告されている。しかし、原因食品そのものによる減感作療法は、数カ月かけ徐々に投与量を漸増させても、10数パーセントに過敏症状が惹起され、安全面で問題がある方法といえる(表9)。

筆者も、低アレルギー化された加熱脱オボムコイド卵白を用いた経口免疫寛容を誘導する試みを行っている。まだ数例であるが、寛容誘導に成功した症例を経験している。

このような低アレルギー化され、しかも、寛容誘導可能な活性を備えた食品は食物アレルギー患者にも安全に投与でき有効となる可能性がある。今後、この方面の食物アレルギーの新しい治療法が開発され、臨床応用できる時代が到来することが期待される。

表9 Nucera et al. : Oral Specific Desensitization
Internet Symposium on Food Allergens 2 : 77 - 85,2000

食物	症例数	寛解	過敏症状	脱落
牛乳	24	16 (67%)	3 (13%)	5
鶏卵	16	11 (69%)	3 (19%)	2
魚	7	5 (71%)	1 (14%)	1
オレンジ	2	2		
モモ	1	1		
リンゴ	1	1		
トウモロコシ	1	1		
マメ	1			1
ピーナッツ	1			1
レタス	1			1
合計	55	37 (67%)	7 (13%)	11