

小児期における牛乳に対する免疫応答の適切評価ならびに 特異的経口免疫療法が牛乳乳製品摂取および成長発達に与える影響

浜松医科大学小児科学教室：大関 武彦、福家 辰樹

研究要旨

牛乳・乳製品は小児の成長・発達において重要かつ中心的な栄養源の一つであるが、アレルギー疾患や生活習慣病への悪影響を懸念し適切な摂取がなされない場合もみられる。そこで本研究では、牛乳アレルギーと診断され牛乳・乳製品の完全除去を行っている小児に対し、経口負荷試験による適切な評価を行い不必要な除去療法を解除し、さらに食物アレルギーの治療法として本邦では報告の限られている経口免疫療法によって牛乳アレルギーの克服を試みた。その上で継続的に牛乳を摂取可能となった患児に関して、その前後における免疫学的変化や栄養学的変化、QOLの変化を評価し、小児期の牛乳摂取による身体的影響を検討した。その結果、本研究に示された方法により定量的にアレルギーの有無と程度を評価することにより半数以上の患者において食物摂取除去を解除することが可能であった。また、食物除去解除や経口免疫療法を行い牛乳摂取を継続すると有意に特異的IgE抗体は減少するなど、免疫学的な改善が得られ、さらに食生活に関するQOLが改善した。栄養学的評価の一つとしてアディポサイトカインへの影響は明らかではなくメタボリックシンドロームへの悪影響は否定的であり、さらに善玉腸内細菌の上昇傾向など、三次機能に対する有効性を示した。これらの結果から、小児期の積極的な牛乳摂取がアレルギー疾患やメタボリックシンドロームの発症促進に寄与する可能性は低いと考えられた。

はじめに

小児の成長・発達における栄養の重要性は改めて述べるまでもない。乳製品はその中でも中心的な食品の一つであるが、アレルギー疾患や生活習慣病との関連から適切な摂取がなされない場合もみられる。

近年アレルギー疾患は増加傾向にあり、食物アレルギーにおいてもこの40年で約10倍増加との報告^{1,2)}がある。本邦の乳児期におけるアトピー性皮膚炎の有症率は10%以上との報告があるが、乳幼児期にアトピー性皮膚炎と診断された児においては、食物アレルギーの不理解もしくは血液検査のみにより、適切な評価なく牛乳除去を開始されてしまう場合が多く、それによる栄養不良、特にカルシウム・鉄分・蛋白質の摂取不良のみならず、くる病など重篤な病態へ発展することが報告¹⁾されている。特に牛乳（乳製品含む）は乳幼児期において卵に次ぎ2番目に多い食物アレルギー原因食品として知られ^{1,3)}、致死性的アナフィラキシーの原因に成り得る食品と認識されている。さらに牛乳アレルギーと診断された児の自然寛解率は近年の報告によるとこれまで考えられていたよりも遅いことが報告⁴⁾され（8歳で42%）、家族内で食物アレルギー児がいる場合は家族全員が摂取を控える場合が多い事も考慮すれば、ひとたび牛乳アレルギーと診断されることによって牛乳乳製品の摂取が禁止される例が多いことは無視することが出来ない。アレルギー疾患発症予防として妊娠中や授乳中における牛乳摂取を控えることが過去に推奨されたが、2008年に米國小

児科学会で勧告を取り下げられた⁵⁾。しかしながらそれ以後も誤った情報がインターネット等で根強く残っており、これらは乳製品摂取低下の一因を担っている可能性がある。これに加え牛乳摂取が生活習慣病等の促進につながるとの主張もあるが、科学的根拠は十分とは言えない。

最近の免疫学的診断と治療の進歩により、原因食物を少量から負荷し耐性を獲得することで食物アレルギーを克服する食物経口免疫療法⁶⁻¹²⁾が注目されている。この数年欧米ではランダム化比較試験によるエビデンスレベルの高い試験⁶⁻¹²⁾においてその有効性が証明され、不必要に厳格な食物除去を行うことへの警告が世界的に浮上している。本邦においては数年前より一部小児専門施設が経口免疫療法を行っているが、症例数が少なく依然として認知度が低い上に、食物アレルギーを克服した後の栄養状態の評価やQOLを評価した報告はまだない。

本研究の目的は、当科へ紹介された食物アレルギー患児のうち、牛乳乳製品除去を行っている者に対し経口負荷試験を行い適切な診断を行うことにより本人に即した免疫療法を確立し、牛乳摂取を可能にすることである。その前後における免疫学的変化、栄養学的評価、QOLの改善などを検討し、小児期の成長発達における牛乳摂取が担う一次機能や三次機能の評価、生活習慣病を促進するか否かなどの検討を行うことである。

研究方法

I. 対象

本研究の対象は、以下の選択基準を全て満たし、かつ以下の除外基準のいずれにも該当しない患者とする。

(1) 選択基準

対象は平成20年4月より浜松医科大学病院小児科アレルギー外来へ通院する患者のうち、食物アレルギー・アトピー性皮膚炎などのアレルギー疾患により牛乳・乳製品の完全除去療法を行っている幼児期、学童思春期の小児以下の条件を満たす者。

- 1) 初診時年齢が1歳から15歳の患者で、牛乳の経口負荷試験（「食物アレルギー経口負荷試験ガイドライン2009」¹³⁾および米国アレルギー学会の共通プロトコールに従う¹⁴⁾）を行った者。負荷食品はガイドラインに従い選択し（表1）、誘発症状の評価はSampsonの分類（表2）に従った。
- 2) 小児アレルギー外来に定期通院しており、牛乳・乳製品の除去解除もしくは経口免疫療法による治療を希望した者
- 3) 説明同意文書による同意が患者の両親または法的保護者から得られた者

(2) 除外基準

- 1) 重症（コントロールが不良）の気管支喘息^{*1}、アトピー性皮膚炎^{*2}を合併した患者
- 2) 極微量の食物負荷によりGrade4以上のアナフィラキシー症状（表2）を呈する患者。
- 3) これまでに他の免疫療法を受けた既往のある患者。
- 4) これまでに低アレルゲンミルクなど乳代替食品の継続的な摂取歴のある患者。
- 5) ステロイド剤・免疫抑制剤の全身投与を14日以上行っている患者。

*1重症の気管支喘息患者とは、小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2008で定められ

た重症持続型気管支喘息の症状を呈する患者のことである。（参考資料1）

*2重症のアトピー性皮膚炎患者とは日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎治療ガイドラインで定められた重症及び最重症の湿疹を呈する患者のことである。（参考資料2）

II. 試験治療

上記の選択基準に合致し試験参加が適切であると判断された症例に対し、牛乳・乳製品の除去解除もしくは食物特異的経口免疫療法を開始する。

登録時検査終了後、以下のプロトコールに沿って治療を開始する。なお原因食物の漸増法は成人および小児における特異的免疫療法¹⁵⁻¹⁷⁾（図1、緩徐法および急速法）を経口法に改定したものである。急速法における漸増時は小児科病棟で行い、維持療法は自宅で行う。緩徐法は自宅にて漸増し、いずれも副作用出現時（表2）には出現しているアレルギー反応に対して適切な処置を行う。個々の患者および家族には図2に示したような「アナフィラキシーアクションプラン」を配布し適切に処置を行える環境を整え、自宅で出現した場合には医師の指示通り処置を行う。その後の治療については、症状改善後1ステップ治療を戻して再開の上、1週間継続する。呼吸困難を伴うアナフィラキシーまたはアナフィラキシーショックをきたした場合は治療を中止する。途中急性疾患（高熱や咳嗽、喘鳴、嘔吐、下痢、腹痛を伴う感冒や炎症性疾患など）に罹患した場合は症状が改善するまでは治療を中止し、3日以内なら同量から、4日から7日なら1ステップ、8～13日中止期間が続いた場合は、2ステップ前にもどって再開する。14日以上中止期間が続いた場合は治療を初めからやり直す。副作用出現または感冒などで短期間（14日未満）、抗アレルギー剤（抗ヒスタミン薬を含む）、ステロイド剤を全身投与した場合は中止した翌日から1ステップ治療を戻して再開の上、同量を1週間継続する。抗アレルギー剤、ステロイドの全身投与中止日が、急性感染症または副作用出現に伴う治療再開前日の場合（1ステップ治療を戻す条件が重なった場合）は、2ステップは戻さず1ステップ戻して再開する。

III. 評価項目

- (1) 評価項目は、牛乳乳製品の経口負荷試験を施行時および半年～1年後の免疫学的評価（総IgE、牛乳/カゼイン特異的IgE抗体、カゼイン特異的IgG抗体、カゼイン特異的IgG4抗体など）や栄養学的評価（体重、身長、BMI、血清総蛋白・アルブミン、総コレステロール、血清カルシウム、レプチン、総アディポネクチン、高分子量アディポネクチン、ヘモグロビン、総リンパ球数）、質問紙を利用したQOL評価票。QOL調査票では、各設問について1～6までの点数によるアナログスケール（0；全くない、1；減多にない、2；あまりない、3；どちらとも言えない、4；ややある、5；かなり、6；とても）を用いた。
- (2) コントロールとして牛乳アレルギーにて完全除去を半年程度継続している症例における検討結果と比較し、症例対照研究を行う。
- (3) 牛乳摂取前後における便検体を採取し、各検体の細菌叢に由来する16S rDNA（16S rRNA 遺伝子）部分塩基配列のT-RFLP（terminal restriction fragment length polymorphism）解析を行い、得られたデータに基づいて検体中の主要な分類群の簡易的な推定およびク

ラスタ解析による便検体間の比較検討をした。

- (4) 各評価項目に対する統計学的分析として、牛乳摂取開始を行った群と除去を継続している群の両群間における比較検定ではMann-Whitney検定を、各群内での研究期間における前後の変化ではt検定を用いた。

IV. 倫理的配慮

本試験は臨床研究に関する倫理指針（平成20年厚生労働省告示第415号）、ヘルシンキ宣言（2000年改訂）を遵守して実施され、当大学附属病院における倫理審査委員会の承認を得ている。試験実施に係る生データ類および同意書等を取扱う際は被験者の秘密保護に十分配慮した。被験者の検体等を病院外に出して測定等を行った場合は、匿名化した。試験の結果は被験者を特定できる情報を含まない状態で公表した。同意説明文書で特定された利用目的の達成に必要な範囲を超えて、試験で得られた被験者の個人情報を使用せず、これらの書類は厳重な管理下で保管された。

研究結果

I. 免疫応答の適切評価ならびに特異的経口免疫療法について

表3に、牛乳摂取に対する免疫学的評価を行った群の患者背景を示す。なお参考までに、卵・小麦・ピーナッツに対する経口負荷試験の結果も記載した。牛乳特異的経口負荷試験を行った38名の年齢は1歳から14歳と、学校給食を開始する件で問題となる幼学童期の相談が最も多かった。負荷試験の結果は陰性、Grade I、Grade II以上の人数はそれぞれ11名、9名、18名であり、20名（52.6%）と実に半数以上は軽微な症状に留まる事が判明し、その後牛乳を摂取することが可能となった。また、統計学的有意差はないが負荷試験結果のGradeが上がるほど牛乳特異的IgEが高くなる傾向にあった。38の負荷試験中、陰性とグレード1を除く18件において牛乳の経口免疫療法（Oral Immunotherapy; OIT）の適応となった。

図3（A；牛乳，B；卵白）に経口免疫療法の経過を示す。線の色は負荷試験のGrade結果を示し、太点線はスケジュール通りに行った場合を示す。また、図4に牛乳・卵白特異的IgEと誘発症状のGradeの関係を示す。経口免疫療法適応と考えられた18名のうち、13名が試験治療を希望し10名が半年以上経過した。その結果、2名は牛乳50mlの維持量へ達し、8名は半年後でいまだ免疫療法中であるが20ml程度の摂取が可能となったため日常生活での微量誤食などによる症状誘発の危険性から回避されるようになった。

参考までに図3Bに卵による経口免疫療法の経過を示す。卵は固ゆで全卵を使用し行われたが、牛乳に比べるとより多くが点線以内に入り早期に維持量へ達していた。結果、免疫療法21名適応者のうち18名が開始を希望され、11名が半年以上経過し、全卵1ヶ摂取可能となった物は10名、免疫療法途中は1名であった。

図5に卵・牛乳経口負荷試験を行い、陽性反応を確認された患者のうち、解除・経口減感作療法を行った19件における牛乳および卵白特異的IgEの推移を示す。半年後、1年後における特異的IgEは、除去時に比べて有意な低下を示し、継続的な摂取を行うことが特異的IgEを低下させることに寄与する可能性が示唆された。

図6に牛乳・卵アレルギーに対する経口免疫療法9件（牛乳5件、卵4件）について特異的IgG4（図6-A）および特異的IgE / 特異的IgG4（図6-B）の推移を示す。特異的IgE/特異的IgG4は、除去時に比し有意差をもって減少し、牛乳特異的IgG4を測定することは耐性獲得の指標となる可能性が示唆された。

表4に特異的経口免疫療法の全経過のまとめを示す。牛乳を含めた全食品に関しては、125件中35件（全体の28.0%）で経口免疫療法を希望され、そのうち半年以上経過した25件中15件（60.0%）において維持量摂取を達成した。すなわち、食物アレルギーと診断されて完全除去をしていた患者の実に28%においてこの経口免疫療法の存在意義があり、当科で負荷試験を行った後に半年以上経過した患者の8%以外は、食物を摂取出来るようになった。

しかし経口免疫療法に関連する誘発症状を呈した患者は多く、35件中17件（48.6%）で抗ヒスタミン内服、5件（14.3%）でPSL内服、4件でアナフィラキシーを呈し救急受診を要した。アナフィラキシーを呈した4件は牛乳3件、小麦1件であり、特に牛乳では他の食品に比べ重篤な症状が出現しやすい傾向にあった。この場合、軽微な症状出現が認められた段階で予防的な抗ヒスタミン薬内服を開始することで、その後の症状発現が抑えられる印象があった。なおこの4人はいずれも救急外来受診時には軽快し、アドレナリン筋注は使用していなかった。

II. 牛乳乳製品摂取による栄養学的変化、特にアディポサイトカインに与える影響について

表5に、牛乳完全除去児において牛乳摂取を開始した患者につき背景を示す。総数は27名、牛乳経口負荷試験後に除去解除ないし経口免疫療法を開始した群（摂取開始群）は14名だった。対照群として年齢マッチングを行った13名と比較した。症例は2歳～小学校中等年で、偶然にも男子ばかり調査期間内に登録された。摂取群の研究期間は約半年から1年であり、除去群はそれより短かった。総IgEおよび牛乳特異的IgEは除去群でやや高めであったが有意差はなかった。摂取開始群における牛乳摂取量の多くは50-100mlであったが、うち8人は経口免疫療法を行っており少量で継続している患者も含まれた。体重、身長、BMIについて両群で差はなかった。

図7に栄養学的評価として総コレステロール（図7-A）、血清カルシウム（図7-B）の変化を示す。両群ともに年齢的な要因と思われる上昇傾向があったが、変化率において有意差は認めなかった。

図8は、善玉アディポサイトカインの代表であり、メタボリックシンドロームの抑制的指標となる総アディポネクチン（図8-A）、さらにより抑制的指標を反映するといわれる高分子量アディポネクチン（図8-B）における変化を示す。摂取群、除去群ともに前後で大きく変化することはなかったが、除去群が下がっているのに対し摂取群ではむしろ上昇傾向を認めた。

図9はさらに高分子量アディポネクチン/総アディポネクチン比を示したが、両群において有意差を認めなかった。

図10は悪玉アディポサイトカインのひとつであるレプチンに関して変化率を示す。両群でやや上昇傾向にあるが、除去群に比べ摂取群において上昇率が緩やかな傾向にあった。

ここで、図11（A、B、C）に5名の牛乳完全除去児の牛乳摂取開始前後における、各検体の細菌相に由来する16S rDNA（16S rRNA 遺伝子）部分塩基配列のT-RFLP（terminal restriction fragment length polymorphism）解析を行い、得られたデータに基づいて検体中の主要な分類群の簡易的な推定およびクラスター解析による検体間の比較を検討した。結果、有意差はないもののビフィズス菌での変化は乏しく、乳酸菌は2倍程度の増加を認め、ビフィズス菌と乳酸菌を合わせた善玉腸

内細菌は増加傾向を認めた。

Ⅲ. 経口免疫療法を行った患者におけるQOLの変化について

牛乳アレルギーの為に除去を行っている患児において、経口免疫療法を開始する前と半年間経過した後におけるQOLの変化を検討するため、経口免疫療法を開始し牛乳摂取を開始した8名に対し図12のような設問を行った。同時に除去継続している7名に対しても同様の設問を行った。

この結果、免疫療法群においては設問1、8、9、即ち重篤なアレルギー反応が出現するのではないかという不安や、成長・発達、栄養面における不安に対して、除去継続群に比べて有意に改善されていた。また設問2、即ち休日の過ごし方についての制限について、免疫療法群では前後で有意に改善されていた。一方で、周囲の人々やアレルギーを取り巻く環境、学校生活などに対する不満は、改善傾向はあるものの半年間の研究期間で有意差はなく、かつてアレルギー症状を引き起こした食物の摂取に対する自信が十分につくにはさらなる時間が必要であるものと考えられた。

なお、設問10では便秘に関し質問を行っている。有意差はないが摂取群において除去群と比較し改善傾向にあった。

考 察

本研究は、牛乳・乳製品の完全除去を行っている小児に対し経口負荷試験を行い適正に免疫学的評価を行った後に、継続的に牛乳摂取を行っている患児に対して、その前後における栄養学的変化、血中アディポサイトカインの変化を評価し、小児期の牛乳摂取による生活習慣病促進の有無を検討した初めての報告である。

牛乳・乳製品は小児の成長・発達において重要かつ中心的な栄養源の一つであるが、アレルギー疾患や生活習慣病への懸念から適切な摂取がなされない場合もみられる。その理由として牛乳摂取自体を嫌う考え方があるが、インターネット等を閲覧すると、「牛乳をたくさん摂ると太る」「牛乳をたくさん摂るとアレルギーになる」「牛乳にはバイ菌の残骸がいっぱい含まれる」「牛乳には抗生剤やホルモン剤がいっぱい含まれる」「牛乳は仔牛の飲み物だから人間が飲むのはおかしい」「牛乳は欧米人の飲み物だから日本人には合わない」「学校で強制的に飲まされるのは納得出来ない」等の意見が散見される。たしかにこれらは科学的根拠が十分とは言えない主張であるが、食物アレルギーの患児をもつ家族の場合、ある日自分の子供が牛乳アレルギーと診断され摂取してはいけないと医師に通告された時、インターネットを紐解くと上記の様な言葉が慰めとなる場合があるのもまた事実である。そして一旦は自己肯定し、家族中ひとりも牛乳を飲まなくなってしまった状況が出来上がったその数年後、専門病院を受診すると真逆に「もう牛乳のめます、なるべく飲んでいきましょう」と言われても直ぐに切り替えが出来なくなるというのは共感出来る所である。しかしこの様な考え方は、その後の医師の指示に基づかない不適切な牛乳除去のみならず、経口負荷試験陰性確認後の解除困難もしくは牛乳経口免疫療法へのアドヒアランス低下に結びつく場合がある。ただしこの様な主張に対する科学的な根拠に関して、現在本邦において十分ではない状況にある。

一方近年、特に2000年頃より欧米を中心に、原因食物を少量から負荷し耐性を獲得することで食物アレルギーを克服する食物経口免疫療法⁶⁻¹²⁾が開発された。ランダム化比較試験によるエビデンスレベルの高い試験⁶⁻¹²⁾によると、摂取可能になると同時に免疫学的改善が報告されている。

他方、妊娠中や授乳中における母親の不自然な食物除去や、離乳食を遅らせる事による食物アレルギー発症率増加の報告が相次ぎ、牛乳を含めた食物の不必要な厳格除去への警告が世界的に浮上している。本研究においても、食物アレルギーと診断され完全除去を行っていた125件について食物負荷試験による適切な診断およびその後の特異的経口免疫療法を行った結果、半年後には実に9割以上において摂取可能となった。さらに、特異的IgE抗体の減少を認め（すなわち減感作）、特異的IgG4抗体の増加（すなわち耐性獲得）を来す事が確認され、摂取を継続することがアレルギー体質自体を改善させ、逆に除去を続けることはむしろアレルギーの体質を強めるという結果となった。牛乳アレルギーの診断のため除去を余儀なくされる児においては、牛乳摂取がもたらす免疫学的な利益を明確にしたことで個々の症例における治療意欲を高める効果があるばかりでなく、「アレルギーは食べることで治すことが出来る」（即ち、牛乳を摂取している方が牛乳アレルギーになりにくい）という考え方が与える社会的インパクトは、これまでの漠然とした牛乳に対するアレルギーの一般的イメージを刷新すると考えられた。

ただし本研究における経口免疫療法について問題点もあった。経口免疫療法では常にアナフィラキシーの危険性があり、患児や保護者の十分な理解・納得と意欲が不可欠であったが、プロトコルに従っている場合、免疫療法中の症状の多くは軽微であった。また摂取時の不快感や毎日の観察と運動制限が必要であり、免疫療法中の患児のQOLは低下すると考えられた。ただしQOL質問票の結果からは、免疫療法を継続した児においてアレルギー反応に対する不安が有意に軽減する等、QOLが著明に改善することが判明した。なお本研究では経過中アドレナリン筋注を要する患児はなかったが、他施設におけるプロトコルによっては重篤な症状を来す可能性があり、経口免疫療法は「どこでも」「いつでも」出来る安全性の高い治療法とは未だ言えず、救急対応などの環境整備を伴わない一般小児科診療で行うことは勧められない。もちろん今後安全性を十分に高めることが出来れば、積極的に行われるべき治療法であると考えられた。

一方、「牛乳をたくさん摂ると太る」というイメージについて考察すると、「牛乳には脂肪が多く含まれている」「牛乳は洋菓子に多く含まれる＝洋菓子をたくさん食べれば太る」など、即ち牛乳には脂肪が多いという印象から由来するイメージが一因と考えられた。この点に関する科学的な証明として、牛乳・乳製品の摂取と肥満の関係について調査した報告によると^{18,19)}成人における臨床研究において継続的な牛乳・乳製品の摂取がその後のメタボリックシンドロームの進展に寄与せず、むしろ皮脂厚やレプチンを減少させる傾向にあるとされている。さらに牛乳は本来Glycemic Indexが35%前後と比較的低く²⁰⁾、糖尿病食やメタボリックシンドロームにおける食事療法において積極的に取り入れられ、その臨床的効果が実証されている²¹⁻²⁵⁾。

内臓脂肪蓄積に伴う炎症やインスリン抵抗性惹起の発症や増悪においてアディポネクチンの低下が中心的な役割を果たしていることが知られており、糖尿病やメタボリックシンドローム発症の予知マーカーとしてアディポサイトカインの有用性が報告されている。牛乳・乳製品には機能性脂質であるリノール酸の幾何および位置異性体である共役リノール酸（CLA）が含まれ、CLAは内臓脂肪低下作用やアディポネクチン上昇作用を持つことが報告されている²⁶⁾。本研究においても、善玉アディポサイトカインの代表である総アディポネクチン、高分子量アディポネクチンは半年～1年の牛乳継続摂取で上昇傾向にあることが判明した。なお、除去群において低下傾向を示すことはこれまで世界的にも報告はなく、栄養学的な知見から大きな問題と考えられ、今後はより大規模な調査が望まれる。同様に、レプチンにおいても上昇率が除去群に比べ摂取群で低い傾向に

あり、これらの結果から牛乳の継続的摂取がアディポサイトカインへ悪影響を及ぼすという可能性は乏しく、メタボリックシンドロームの促進作用は否定的であった。また逆に、本研究対象者は牛乳アレルギーの為に牛乳除去を余儀なくされている児であり、QOL調査票では栄養面や発達・成長面における養育者の心配が伺えた。経口免疫療法を開始し牛乳摂取可能になった群では、この栄養、発達成長面での不安について有意差をもって改善することが証明され、経口免疫療法による牛乳摂取が栄養学的側面における様々な検討において有効であることが証明された。

なお本研究では、牛乳蛋白を一生涯で継続的に一度も摂取したことがない小児5名を対象に、牛乳摂取を開始した後の腸内細菌叢の変化を、糞便の遺伝子部分塩基配列解析を用いてパイロットスタディ的に検討した。これまでの報告によると、牛乳には多糖類など善玉菌の栄養源が多く含まれることから乳摂取により善玉腸内細菌が増加することが予想されたが、本研究では乳酸菌の全腸内細菌に対する割合の検討において平均で2倍程度の増加が認められた。QOL調査票で牛乳摂取群において便秘に関する設問で改善傾向を認めた点も含め、善玉腸内細菌のアレルギー疾患予防に対する有効性が報告される現在、本事項については症例数をさらに増やし今後も検討すべき課題であると考えられた。

結 論

- (1) 小児において適切にアレルギーの評価が行われず、誤った食物除去を行い栄養不良となる例があるが、本研究に示された方法により定量的にアレルギーの有無と程度を評価することにより、半数以上の患者において食物摂取除去を解除することが可能であった。
- (2) 小児の牛乳アレルギーの治療として、本邦では報告の限られている経口免疫療法を行うことにより、不必要な食物除去を解除することが可能となるばかりか、摂取を継続することで免疫学的な改善が有意に得られ、「牛乳を多量に摂取するとアレルギーになる」という懸念を否定した。さらにアレルギー反応への不安を低減させ、生活の質を向上させた。
- (3) 牛乳乳製品を完全除去していた状態から、牛乳アレルギーを克服した前後の栄養状態の評価・QOL調査を行い、小児期の成長発達における牛乳摂取が担う三次機能の評価、特にメタボリックシンドロームへの影響の有無について検討を行った。その結果、アディポサイトカインへの悪影響は認められず、「牛乳を多量に摂取すると太る」という懸念を否定した。さらに善玉腸内細菌の上昇傾向や便秘の改善傾向も認め、三次機能に対する有効性を示した。
- (4) 以上より、牛乳摂取は積極的に進められるべきと考えられた。

文献

- (1) 野村伊知郎、福家辰樹、大矢幸弘：外来における食物アレルギー診療 小児科診療、70巻8号、1339-1344、2007
- (2) Scott H. Sicherer. Epidemiology of food allergy J Allergy Clin Immunol. 2011, in press.
- (3) 海老澤元宏他：食物アレルギー診療の手引き2008、厚生労働科学研究費補助金 免疫アレ

ルギー疾患等予防・治療研究事業「アレルギー性疾患の発症・進展・重症化の予防に関する研究」

- (4) Justin M. Robert A. Wood, MD. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1172-7.
- (5) Greer FR. *Pediatrics* 2008;121:183-191
- (6) Patriarca G, Nucera E, Roncallo C, Pollastrini E, Bartolozzi F, De Pasquale T, Buonomo A, Gasbarrini G, Di Campli C, Schiavino D. Oral desensitizing treatment in food allergy: clinical and immunological results. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 459-65
- (7) Ute Staden, Katharina Blumchen, Nike Blankenstein, Nicole Dannenberg, Helen Ulbricht, Kerstin Dobberstein, Mandy Ziegert, Bodo Niggemann, Ulrich Wahn, Kirsten Beyer. Rush oral immunotherapy in children with persistent cow's milk allergy. *Allergy* 2007;62:1261-69
- (8) Giorgio Longo, Egidio Barbi, Irene Berti, Rosanna Meneghetti, Angela Pittalis, Luca Ronfani, Alessandro Ventura. Specific oral tolerance induction in children with very severe cow's milk-induced reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2008, 121:343-347
- (9) Justin M. Skripak, Scott D. Nash, Hannah Rowley, Nga H. Brereton, Susan Oh, Robert G. Hamilton, Elizabeth C. Matsui, A. Wesley Burks, Robert A. Wood. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of milk oral immunotherapy for cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2009;122:1154-60
- (10) Buchanan AD. *J Allergy Clin Immunol* 2007, 119:199-205
- (11) Stripak JM. *J Allergy Clin Immunol* 2008
- (12) 近藤直実ほか 食物アレルギー経口負荷試験ガイドライン2009、日本小児アレルギー学会食物アレルギー委員会経口負荷試験標準化ワーキンググループ
- (13) Nowak-Wegrzyn A. Work Group report: oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123(suppl):S365-83.
- (14) DR. Wilson, Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis. *Allergy* 60: 4-12, 2005
- (15) Nagaya H, Allergy Immunotherapy as an Early Intervention in Patients with Child-Onset Atopic Asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 139: 9-15, 2006
- (16) Gotoh M, Okubo K, Sublingual immunotherapy for Japanese cedar pollinosis. *Allergology International* 54: 167-171, 2005
- (17) 熊江隆ら、体力・栄養・免疫学雑誌19(2)159-161
- (18) Marianne H Wenersberg. Dairy products and metabolic effects in overweight men and women: results from a 6-mo intervention study. *Am J Clin Nutr* 2009;90:960-8
- (19) Bjorck I. Low glycaemic-index foods. *Br J Nutr.* 83:149-55, 2000
- (20) 大関武彦、五十嵐隆 (編) : 小児メタボリックシンドローム。小児科臨床ピクシス、中山書店、東京、2009
- (21) Ohzeki T: Metabolic syndrome and its diagnostic criteria for Japanese children and adolescents. Proceedings of The 5th International Conference on "Nutrition and

- Aging” , p47-52, Tokyo, ILSI JAPAN (International Life Sciences Institute of Japan).
- (22) Ohzeki T, Nakagawa Y: Abdominal adiposity in obese children and adolescents. In Human Growth in a Changing Lifestyle (Ashizawa K, Cameron N, eds), Smith-Gordon, London, p121-125, 2009
- (23) 大関武彦:小児におけるメタボリックシンドロームの現状と対策。医事新報4446:49-54, 2009
- (24) Ohzeki T: Metabolic syndrome and its diagnostic criteria for Japanese children and adolescents. Proceedings of The 5th International Conference on “Nutrition and Aging” , p47-52, Tokyo, ILSI JAPAN (International Life Sciences Institute of Japan).
- (25) Ohzeki T, Nakagawa Y: Abdominal adiposity in obese children and adolescents. In Human Growth in a Changing Lifestyle (Ashizawa K, Cameron N, eds), Smith-Gordon, London, p121-125, 2009
- (26) Nagao K, Yanagita T: Bioactive lipids in metabolic syndrome. Prog Lipid Res 47 (2) 127-146, 2008

参考資料1 臨床症状に基づく発作型分類と治療ステップ

発作型	症状の程度ならびに頻度
間欠型	<ul style="list-style-type: none"> •年に数回、季節性に咳嗽、軽度喘鳴が出現する •時に呼吸困難を伴うこともあるが、β2刺激薬の頓用で短期間で症状は改善し持続しない。
軽症持続型	<ul style="list-style-type: none"> •咳嗽、軽度喘鳴が1回/月以上、1回/週未満。 •時に呼吸困難を伴うが持続は短く、日常生活が障害されることは少ない。
中等症持続型	<ul style="list-style-type: none"> •咳嗽、軽度喘鳴が1回/週以上。毎日は持続しない。 •時に中・大発作となり日常生活が障害されることがある。
重症持続型1	<ul style="list-style-type: none"> •咳嗽、軽度喘鳴が毎日持続する、 •年に1～2回中・大発作となり日常生活や睡眠が障害される。
重症持続型2	<ul style="list-style-type: none"> •重症持続型1に相当する治療を行っても症状が持続する。 •しばしば夜間の中・大発作で時間外受診し入退院を繰り返し、日常生活が制限される。

参考資料2 アトピー性皮膚炎重症度のめやす

-
- 軽症：軽症の皮疹が体表面積の10%未満
 - 中等症：軽度の皮疹が体表面積の10%以上50%未満
 - 重症：軽度の皮疹が体表面積の50%以上、かつ強い炎症を伴う皮疹が10%以上30%未満
 - 最重症：強い炎症を伴う皮疹が30%以上
- *軽度の皮疹とは、軽度の紅斑、乾燥、落屑主体の病変
- *強い炎症を伴う皮疹とは、紅斑、びらん、浸潤、苔癬化などを伴う病変
-

表1 経口負荷試験における負荷量の目安

食品	負荷食品	ステップ	負荷開始量	総負荷量
卵	ゆで卵(全卵または卵白)	1	卵黄1g	卵黄1個
		2	微量(1/256)	全卵1/16~1/8個
		3	卵白1g	全卵1/2~1個(32g)
牛乳	生牛乳	1	0.05~0.1mL	15~30mL
		2	1~5mL	100~200mL
小麦	ゆでうどん	1	0.5g(2cm)	15~30g
		2	1g	50~100g
大豆	豆腐		1g	50~100g
魚	煮魚・焼魚		1g	30~60g

(食物アレルギー経口負荷試験ガイドライン2009より)

表2 アナフィラキシーにおける誘発症状とGrade分類

Grade	皮膚	消化器	呼吸器	循環器	神経
I	部分的な痒み・むくみ・じんま疹	口の中の痒み・違和感・軽度の口唇腫脹	—	—	—
II	全身の痒み・むくみ・じんま疹	+悪心・嘔吐	鼻閉・くしゃみ	—	活動性変化
III	同上	+繰り返す嘔吐	鼻汁・鼻閉 のどの痒み・絞やく感	頻脈	+不安
IV	同上	+下痢	嘔声・嚥下困難・呼吸困難・ぜん鳴・チアノーゼ	+不整脈 軽度血圧低下	軽度頭痛 死の恐怖感
V	同上	+腸管機能不全	呼吸停止	重度徐脈・血圧低下・心肺停止	意識消失

(Sampson H: *Pediatrics*, 111: 1601-1608, 2003)

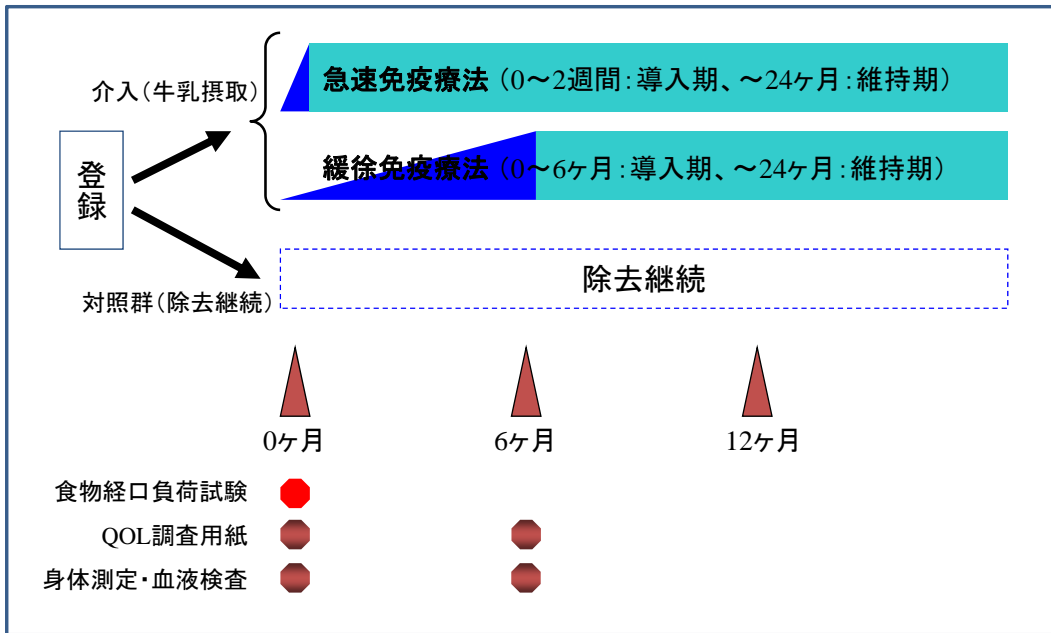


図1 経口免疫療法における漸増法の種類と評価項目

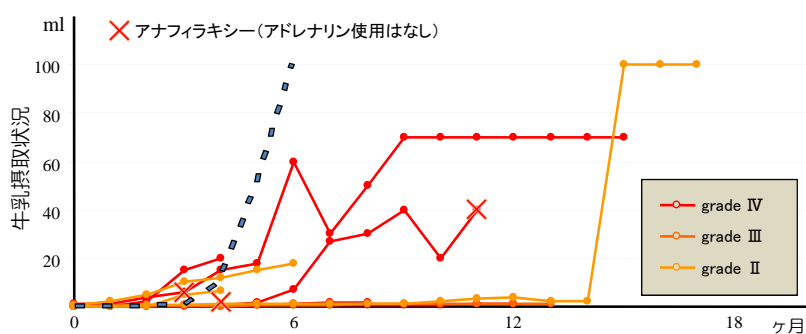


図2 当科で使用される症状発現時のアクションプラン

表3 経口負荷試験を行った患児の背景

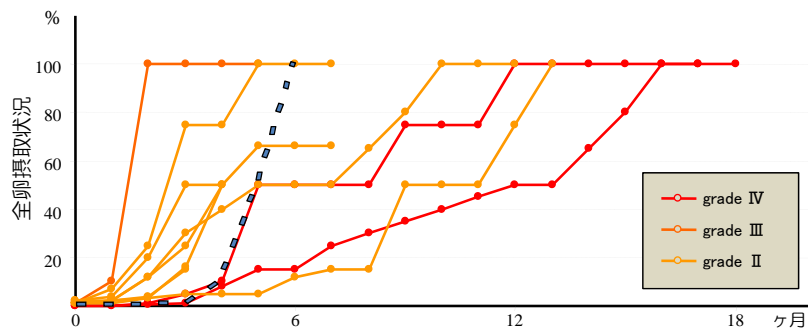
	全卵 (n=58)			牛乳 (n=38)			小麦 (n=15)			ピーナッツ (n=14)		
	陰性	I	II~	陰性	I	II~	陰性	I	II~	陰性	I	II~
n	28	9	21	11	9	18	9	3	3	10	1	3
年齢 (range)	4.0 (1-14)	5.9 (2-11)	4.9 (1-11)	5.0 (1-14)	5.7 (1-11)	4.7 (1-11)	2.3 (1-5)	5.3 (1-10)	3.7 (2-6)	6.3 (2-12)	11	5.0 (1-9)
特異的IgE 平均 (SE)	13.2 (4.3)	16.7 (7.3)	20.1 (4.4)	4.5 (2.1)	12.3 (4.2)	32.1 (7.0)	7.0 (2.4)	19.2 (8.5)	21.9 (12.2)	2.8 (0.9)	3.0	36.6 (32.2)
特異的IgG4 平均 (SE)	1.5 (0.5)	18.1 (15.0)	1.3 (0.8)	6.1 (5.8)	1.4 (0.5)	1.9 (1.3)						

参考として、卵・小麦・ピーナッツにおける件数・年齢・特異的IgEを示す。



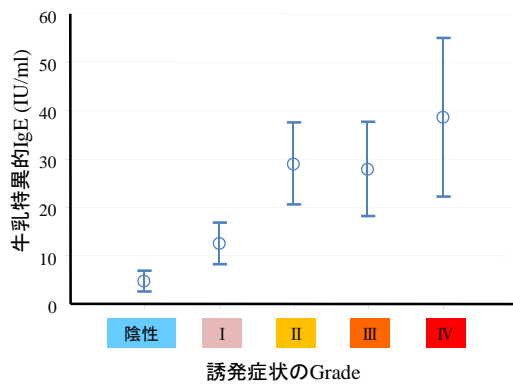
- grade IVを呈した7人中、6人がOITを希望。半年以上経過した5人。
- grade IIIを呈した5人中、3人がOITを希望。半年以上経過した1人。
- grade IIを呈した6人中、4人がOITを希望。半年以上経過した4人。

図3-A 牛乳における経口免疫療法の経過



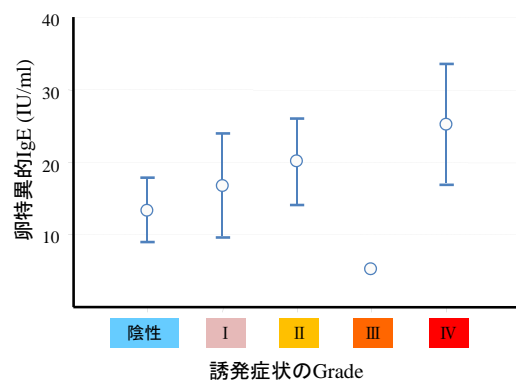
- grade IVを呈した5人中、4人がOITを希望。半年以上経過した2人。
- grade IIIを呈した2人中、2人がOITを希望。半年以上経過した1人。
- grade IIを呈した14人中、12人がOITを希望。半年以上経過した8人。

図3-B 全卵における経口免疫療法の経過



牛乳

図4-A 牛乳特異的IgEと誘発症状



卵白

図4-B 卵白特異的IgEと誘発症状

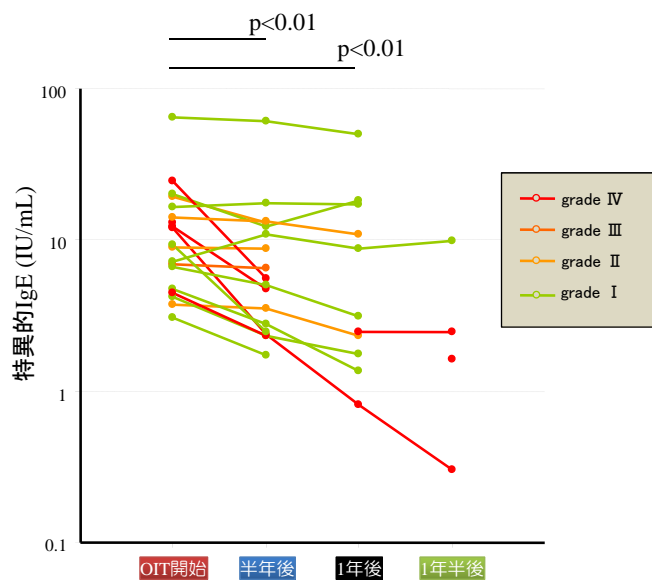


図5 経口免疫療法中における特異的IgEの変化

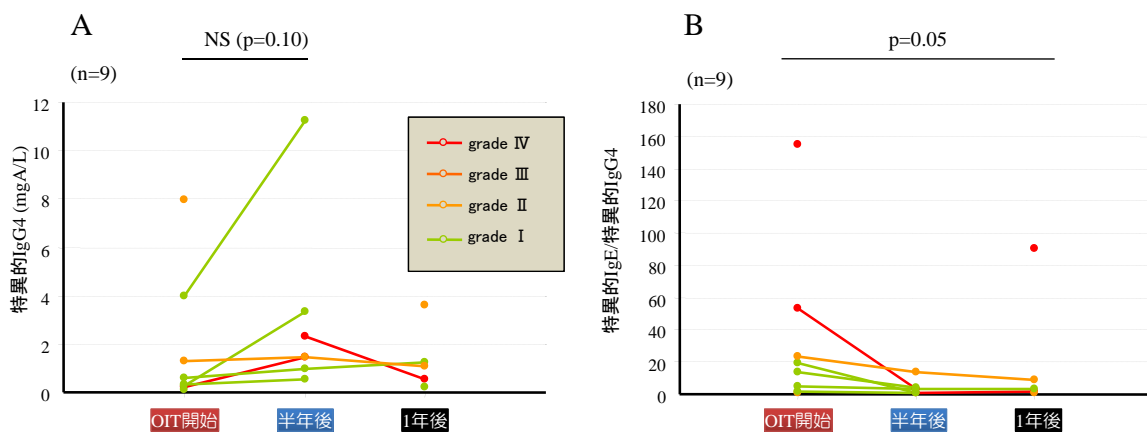


図6 経口免疫療法中の特異的IgG4 (A) と 特異的IgE/特異的IgG4 (B)の変化

表4 経口免疫療法を行った患児における経過のまとめ

食品	負荷総数	OIT適応(負荷試験Grade II以上)					
		(総数)	OIT希望者				希望せず
			(総数)	半年以上経過		半年以内	
				維持量以上	OIT途中※		
卵	58	21	18	10	1	7	3
牛乳	38	18	13	3	7	3	5
小麦	15	3	2	1	1	-	1
ピーナッツ	14	3	2	1	1	-	1
計(%)	125	45(36)	35 (28)	15 (12)	10 (8)	10 (8)	10 (8)

表5 牛乳除去継続群および牛乳摂取可能になった群における患者背景

(n=27)	除去継続群 (n=13)	牛乳摂取群 (n=14)	
年齢 (year) mean, range	4.0 (2-9)	4.4 (2-7)	N.S.
男性 (%)	11 (84.6%)	14 (100%)	N.S.
Body Mass Index mean, SD	15.9 (1.4)	15.4 (1.1)	N.S.
調査期間 (日) mean, range	187 (77-329)	276 (140-389)	p<0.05
総IgE (IU/mL) mean, SD	2182.0 (2855.2)	871.1 (759.7)	N.S.
牛乳特異的IgE (IU/mL) mean, SD	42.7 (37.5)	21.3 (26.5)	N.S.
牛乳摂取量 (mL) mean, range	0	43.3 (0.2 - 180)	N.S.

N.S.=not significant

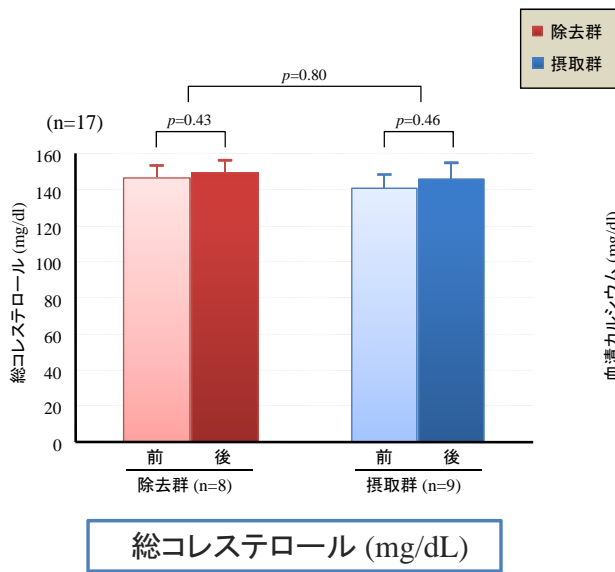


図7-A 総コレステロール値の変化

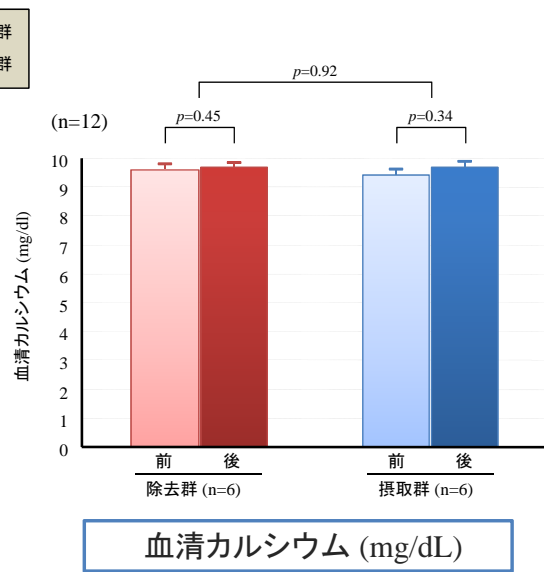


図7-B 血清カルシウム値の変化

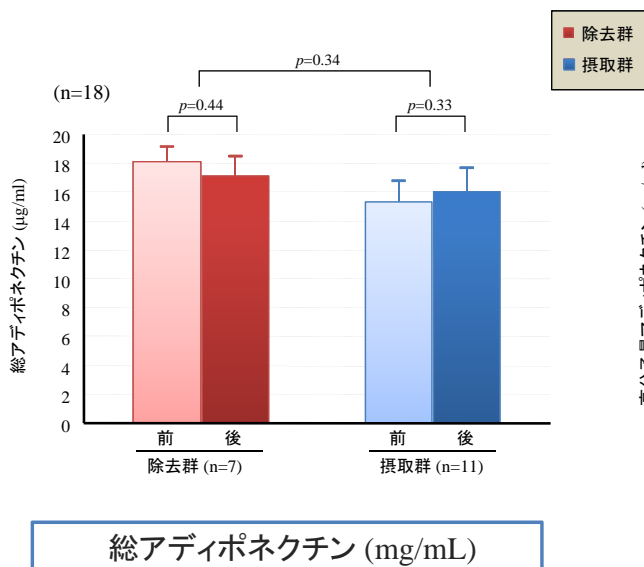


図8-A 総アディポネクチン値の変化

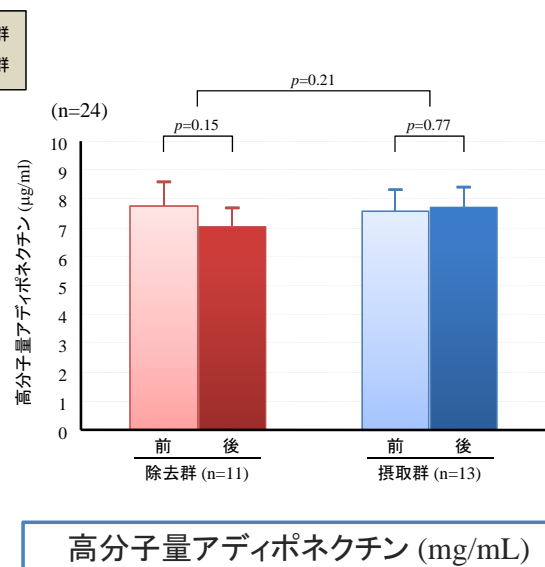
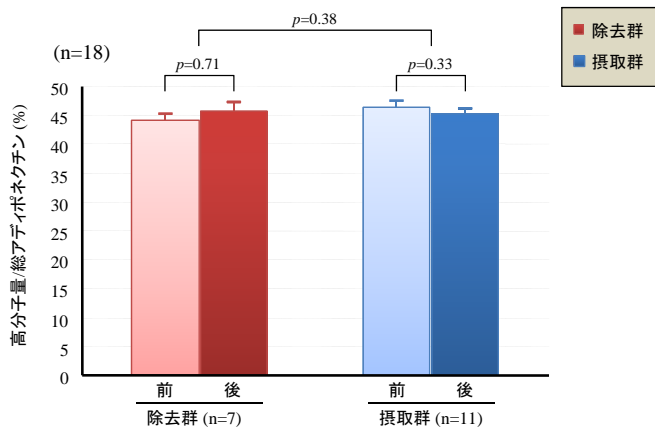
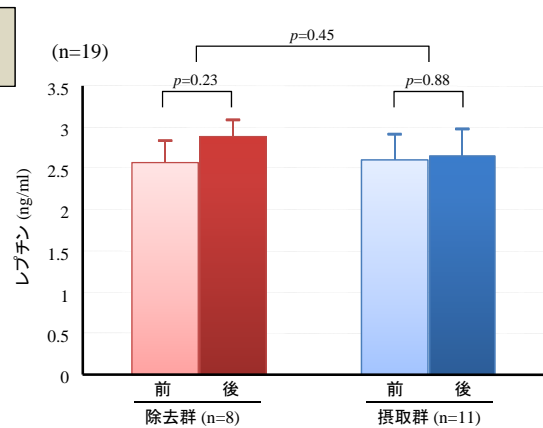


図8-B 高分子量アディポネクチン値の変化



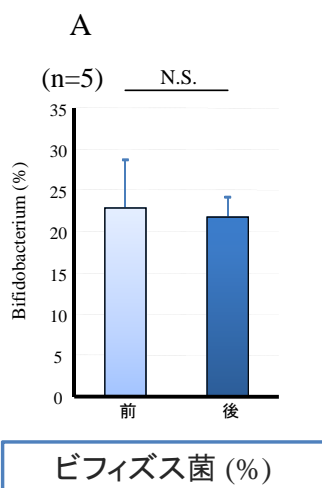
高分子量/総アディポネクチン比 (%)

図9 高分子量/総アディポネクチン値の変化

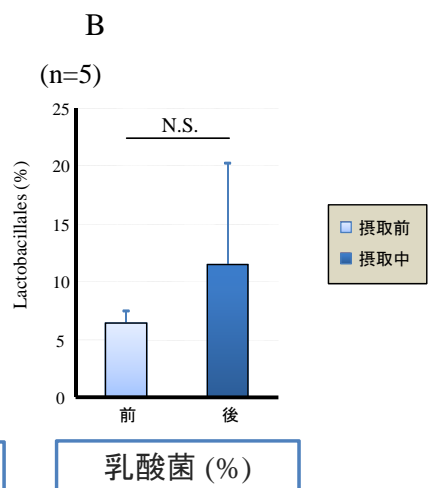


レプチン (ng/mL)

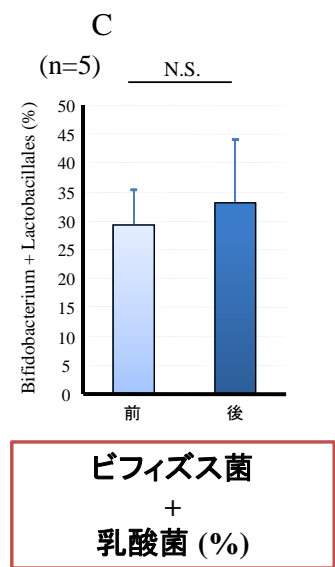
図10 レプチン値の変化



ビフィズス菌 (%)



乳酸菌 (%)



ビフィズス菌 + 乳酸菌 (%)

図11 牛乳摂取群における腸内細菌叢の変化(ビフィズス菌、乳酸菌)

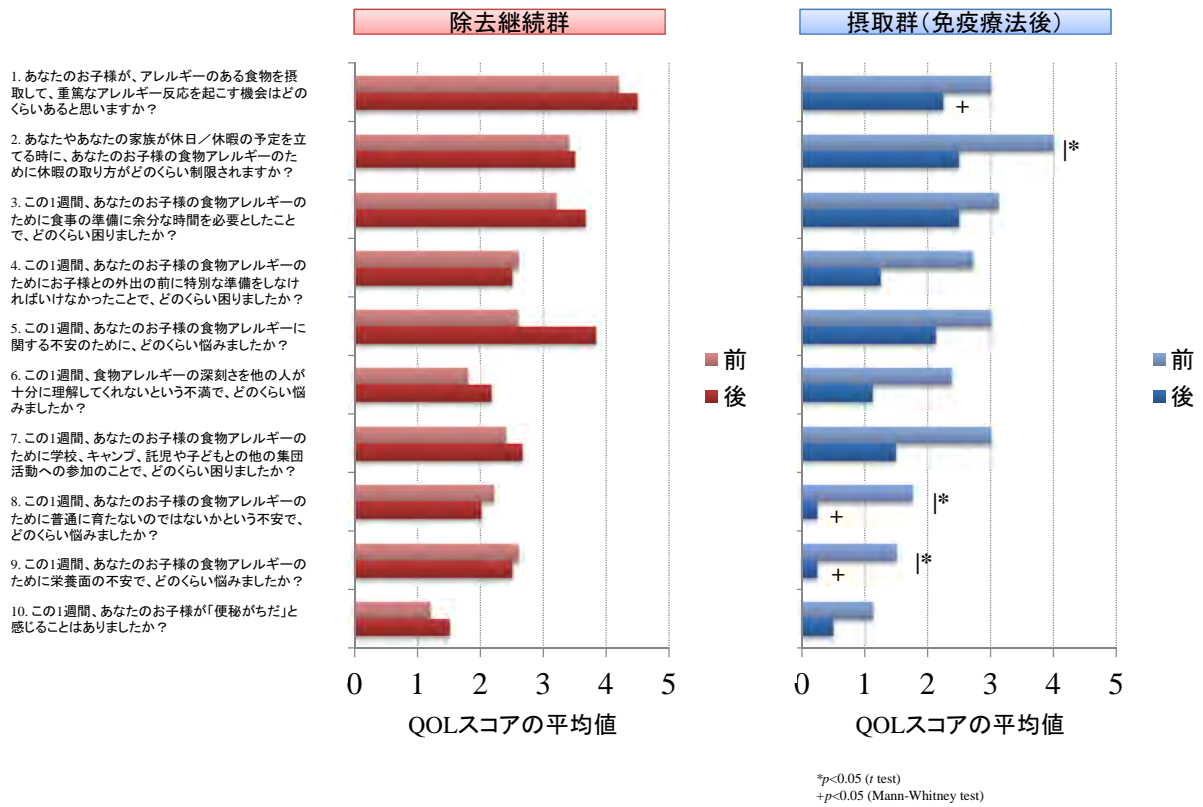


図12 経口免疫療法前後におけるQOLの変化

本研究により、継続的な牛乳摂取は特異的IgEを減少させ、かつアディポサイトカインへの悪影響を及ぼさないことが確認された

