

平成 28 年 11 月 29 日

離乳期早期の鶏卵摂取は鶏卵アレルギー発症を予防する

しかし、発症してしまった子どもに対しては食事制限が必要

離乳期早期の鶏卵摂取により鶏卵アレルギーの発症が予防できることをランダム化比較試験で実証

<概要>

国立成育医療研究センターアレルギー科の大矢幸弘医長、夏目統（おさむ）（現・浜松医科大学小児科）、同研究所、徳島大学らのグループは、生後 6 ヶ月より固ゆで卵を少量ずつ摂取させることにより、子どもの食物アレルギーの中で最も頻度の高い鶏卵アレルギーを 8 割予防できることをランダム化比較試験（補足説明 1）で実証しました。

この研究成果は、**英国時間 2016 年 12 月 8 日【報道解禁時間は 23 時 30 分（日本時間 12 月 9 日 8 時 30 分）】**世界最高峰の臨床医学雑誌の一つであるランセット（The Lancet）より発表されます。

<研究の背景>

これまで、あまり科学的とはいえない方法により実施された臨床研究の報告をもとに、鶏卵やピーナッツなど食物アレルギーの原因となりやすい食品は離乳期早期からの摂取を避けることが望ましいと考えられていました。しかし、その後、湿疹やアトピー性皮膚炎がその後の食物アレルギーの発症と相関するという複数の疫学調査結果で出ており、湿疹の治療をせずに食物除去をすると、むしろ食物アレルギーが増えるのではないかと考えられるようになってきました。

近年では、乳児期からピーナッツを食べさせる習慣のある地域（イスラエル）の方が、離乳期にピーナッツを食べさせない地域（英米）に比べピーナッツ・アレルギーが少ないこともわかりました。このような疫学調査により、むしろ、「離乳早期にアレルギーをおこしやすい食品を食べさせると食物アレルギーを予防できるかもしれない」という仮説が提示されたので、この仮説を証明するためにピーナッツや鶏卵などの食物を離乳早期に与える介入を行うランダム化比較試験が成育医療研究センターを始めとした世界の幾つかの施設で開始されました。そして、ピーナッツ製品を乳児期から食べさせる介入を行ったランダム化比較試験（イギリス）の結果は 2015 年、New England Journal of Medicine に発表（文献 1）され、最近報告されたメタ解析（文献 2、補足説明 1）においても、ピーナッツの離乳期早期摂取の有効性が確認されました。

今回、我々のグループでは鶏卵の早期摂取が食物アレルギー発症予防に有効性について検証しました。

<研究の成果>

今回、夏目・大矢を中心とする研究グループは、厳密にコントロールされたランダム化比較試験により「アトピー性皮膚炎乳児を対象とした鶏卵アレルギー発症予防研究」を行いました。つ

まり、研究者（私たち）の主観やバイアスを避ける目的で、予め仮説や研究方法、評価項目をインターネット上で公開して実施されました。

より少ない人数で介入効果を調べるために、食物アレルギーを高頻度に発症することの知られている生後4ヶ月までにアトピー性皮膚炎を発症した乳児を研究対象として卵群とプラセボ群にランダムな割り付けが行われ、生後6ヶ月から生後12か月まで介入が実施されました(図)。

そして、私たちの予想を超える大差で、早期摂取した方が生後12か月時点の鶏卵アレルギーの発症を予防できるという仮説が実証されました(図)。なお、私たちは、両群ともアトピー性皮膚炎の治療を徹底して行いました。健康な腸管では免疫寛容を誘導する働きが強いのに対し、湿疹のある皮膚から抗原が入るとアレルギー疾患の発症・増悪をおこす(補足説明2)ことが知られており、皮膚炎を放置すると、経口摂取の効果に干渉すると判断したためです。

以下に今回の研究の要点を記します。

1) 生後6ヶ月より固ゆで卵を与えたグループは与えなかったグループに比べ生後12か月時の鶏卵アレルギーの発症が約8割減少しました(図)。

2) 生卵乾燥粉末を使用しアナフィラキシーなどの症状がみられた先行研究と比較して、今回の研究では少量(50mg)の固ゆで卵粉末+かぼちゃ粉末より開始したため、安全に実施することができました。(生後4-6か月であっても、大量の卵たんぱくを摂取するとアナフィラキシーを呈する児がいることが、他国の報告から明らかになっています。)

3) 今回の研究で比較検討はしていませんが、アトピー性皮膚炎の湿疹を徹底して改善させたことも食物アレルギーの予防に重要な要因であったと考えております。

*この結論は発症予防効果に関するものです。すでに鶏卵アレルギーと診断されている乳児の鶏卵摂取の可否についてはアレルギー専門の医師に相談して下さい。

乳児期早期でも卵を大量に食べた場合はアレルギー症状を呈する場合もあるので、ごく少量からゆっくり開始することが重要です。

補足説明1に記載したように複数のランダム化比較試験を総合的に分析したメタ解析の結果は、診療ガイドラインや生活指導に即応可能です。私たちは2016年3月の米国アレルギー学会にて本研究成果の一部を発表しているため、他研究者の研究結果と併せてメタ解析結果として発表され(文献2)、「鶏卵の離乳期の早期摂取は鶏卵アレルギーの発症を予防する」という結論*になりました。しかし、固ゆで卵少量から開始し、アトピー性皮膚炎を徹底して治療した私たちの方法と異なり、生卵乾燥粉末をもちいた他の研究では効果も低く、安全性に問題が残るものもあることから、それぞれの文脈(研究方法の詳細)を理解し判断すべきであるというコメントも付けられています。

赤ちゃんをもつお母さんに対する注意点：この研究は発症予防効果を検討したものです。すでに鶏卵アレルギーと診断されている乳児の鶏卵摂取の可否についてはアレルギー専門の医師に相談して下さい。

<発表雑誌>

The Lancet

Two-step Egg Introduction for preventing egg allergy in High-risk Infants with eczema (PETIT study): a double-blind, placebo-controlled, parallel-group randomised clinical trial.

Natsume O, Kabashima S, Nakazato J, Yamamoto-Hanada K, Narita M, Kondo M, Saito M, Kishino A, Takimoto T, Inoue E, Tang J, Kido H, Wong GWK, Matsumoto K, Saito H, Ohya Y.

本研究は、成育医療研究センター(筆頭著者の夏目は、現在浜松医科大学小児科在籍)と徳島大学らのグループにより実施した成果です。

<報道解禁日時>

報道解禁日時は、英国時間 2016 年 12 月 8 日 23 時 30 分 (日本時間 12 月 9 日 8 時 30 分)

<本件に関するお問い合わせ先>

国立大学法人 浜松医科大学 小児科学講座 (〒431-3192 浜松市東区半田山 1-20-1)
診療助教 夏目 統

Tel: 053-435-2312/Fax: 053-435-2312

E-mail: natsumeo@hama-med.ac.jp

<参考図>

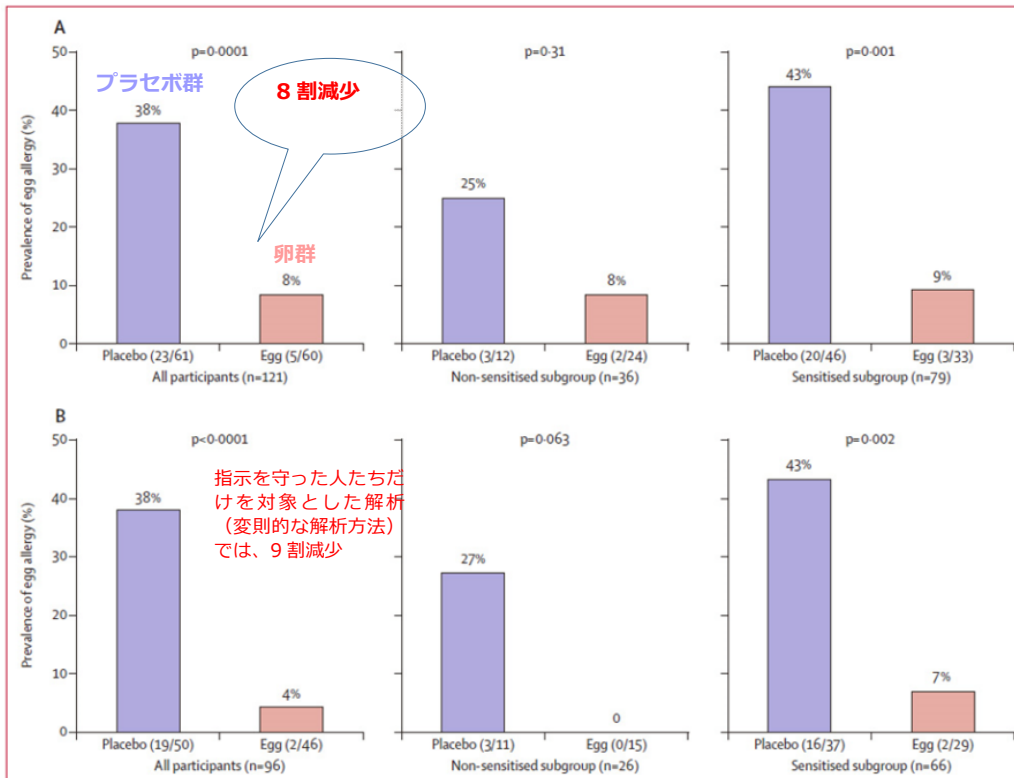
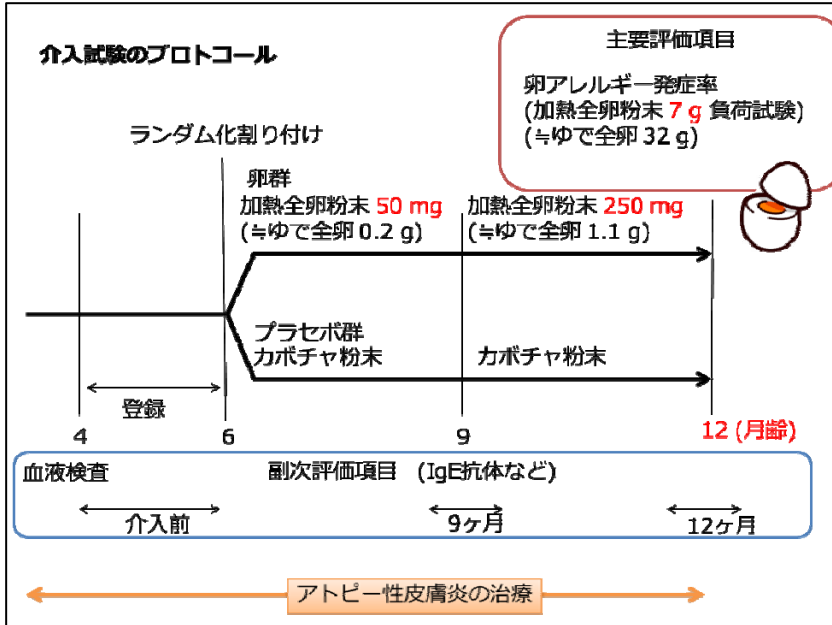


Figure 2: Prevalence of egg allergy
(A) Primary analysis population. (B) Per-protocol analysis. The left panels show all participants. The middle and right panels show the subgroup analysis that stratified by concentration of egg white-specific IgE at baseline into lower (non-sensitized subgroup; middle panels) or higher (sensitized subgroup; right panels) than 0.35 kU_A/L. We used χ^2 tests for all participants and Fisher's exact tests for subgroup analyses.

参考文献

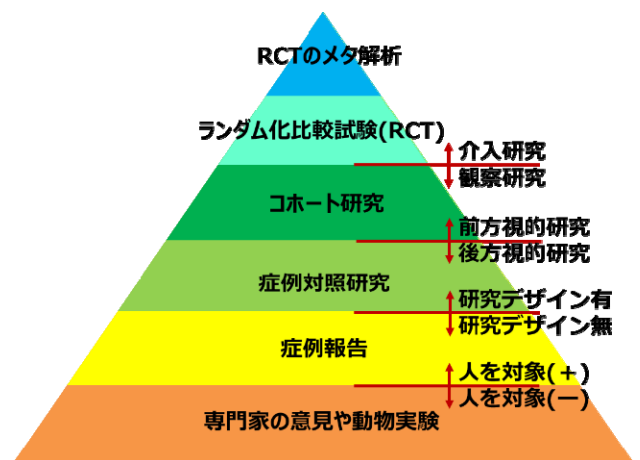
- 1) Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, Bahnson HT, Radulovic S, Santos AF, Brough HA, Phippard D, Basting M, Feeney M, Turcanu V, Sever ML, Gomez Lorenzo M, Plaut M, Lack G; LEAP Study Team. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. N Engl J Med. 2015 Feb 26;372(9):803-13.
- 2) Ierodiakonou D, Garcia-Larsen V, Logan A, Groome A, Cunha S, Chivinge J, Robinson Z, Geoghegan N, Jarrold K, Reeves T, Tagiyeva-Milne N, Nurmatov U, Trivella M, Leonardi-Bee J, Boyle RJ. Timing of Allergenic Food Introduction to the Infant Diet and Risk of Allergic or Autoimmune Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA. 2016 Sep 20;316(11):1181-1192.

補足説明1. ランダム化比較試験とは？ メタ解析とは？

図はエビデンスのレベルをピラミッド状に示したものです。我々の研究手法のランダム化比較試験は上から2番目に高いレベルのエビデンスを提供します。我々の結果などを総合的に解析した文献 2 などのメタ解析結果が一番高いレベルのエビデンスになります。

Nature などの雑誌に動物実験結果が掲載されると、翌日、「〇〇疾患の新規治療方法を発見。」などと報道されることがあります。しかし科学的に正しくとも、多くの場合、多様性のある人の疾患に外挿することは無理があります。

また、人を対象とした研究であっても、後方視的研究の場合、多数の症状や検査結果から研究者にとって都合のよいものだけを抜き出して論文にすることもできるので、「食物アレルギーの発症を予防するためには妊娠中から卵を食べない方がよい」などと間違った結論が導き出されることもあります。後方視的研究の成果は仮説として考えるべきです。



補足説明 2. 二重暴露仮説

同じアレルゲンであっても、健康な舌下や腸管などの組織から侵入すると耐性を誘導し、アトピー性皮膚炎など傷ついた組織から侵入すると炎症を促進します。

健康な腸管ではアレルギー反応を抑制する制御性 T (T_{REG}) 細胞などの細胞が増殖しやすいのに対し、アトピー性皮膚炎の患部組織では、アレルゲンを取り込み、その情報を伝達する役割をもつ樹状細胞が突起を伸ばしていたり、アレルギー反応を増強する 2 型ヘルパー T(T_{H2})細胞などの細胞が増加したりしているためです。

