

アトピー性皮膚炎における

食物アレルギー除去療法および食事療法の

EBM に関する研究

研究分担者 浜崎雄平 佐賀大学医学部小児科学教授

研究協力者 山本修一 佐賀大学医学部小児科学講師

研究協力者 市丸智浩 佐賀県立病院好生館小児科部長

要旨

アトピー性皮膚炎(AD)における食物アレルギー除去療法、および微生物製剤などの使用を含む食事療法についての RCT (randomized controlled trial) を中心とした論文の評価をおこなった。これらの除去療法を含む食事療法は主に二つの目的、すなわち 1) 既存の AD に対する治療として、2) AD 発症予防を目的として、行われていた。1) においては、ミルクアレルギーに伴う AD におけるミルク除去および代替ミルクの有効性が示された。一方、微生物製剤などの AD に対する治療効果のエビデンスは確立されないと考えられた。2) 発症予防においては、アレルギー疾患発症ハイリスク児におけるミルク、鶏卵などの除去は AD 発症を予防することができることが示された。AD 発症予防に対する微生物製剤の効果は現時点では否定的である。

はじめに

小児期の食物アレルギーの発症は乳児期が最も多く、ほとんどのケースでは皮膚症状を合併している。一方、井口らによれば、乳児期のアトピー性皮膚炎の 70% に食物アレルギーが関与しており、乳児アトピー性皮膚炎と食物アレルギーに密接な関連があると考えられる。さらに近年、皮膚科医と小児科医において、「食物アレルギーの関与するアトピー性皮膚炎」というべき病型が存在するとの合意に至った。このように少なくとも乳児においては、食物アレルギーが関与するアトピー性皮膚炎症例があることは明らかであるが、成人を含む乳児以上の年齢のアトピー性皮膚炎における食物アレルギーの関与は明らかとは言えない。一方、アトピー性皮膚炎が本来の皮膚バリアーの異常と食物以外の多くの環境要因の影響を受ける疾患であること、ステロイド外用剤のみで皮膚炎は著明に改善することから、アレルギー除去食による治療効果の評価は困難な場合が多く、現在でも論議の多い所である。にもかかわらず、乳幼児アトピー性皮膚炎の治療として経験的な食物アレルギー除去療法は広く行われて

おり、症例によっては不必要、不適切な除去により栄養障害に陥るような症例も報告されている。したがって、栄養学的な観点から小児に対する食物除去は慎重に行われるべきであり、食物アレルゲン除去療法のアトピー性皮膚炎治療に対するエビデンスを十分検討すべきである。昨今では、アトピー性皮膚炎および食物アレルギーの病態の免疫学的理解が進展したことから、アトピー性皮膚炎治療を目的として食物除去あるいは制限のみならず微生物製剤などの使用も試みられているが、この効果についてのエビデンスは依然確立されていない。一方、アトピー性皮膚炎発症予防という観点からも、食物除去療法あるいは微生物製剤の使用などが試みられるようになっており、これに関するエビデンスも評価されるべきである。

そこで今回の検討では、1)既存のアトピー性皮膚炎に対する食事療法、および2)アトピー性皮膚炎発症予防を目的とした食事療法、の二項目に分け、各治療法のエビデンスの評価を行った。

研究目的

本研究の目的は、食物アレルゲン除去食療法を含む食事療法の、アトピー性皮膚炎の治療および発症予防に対する効果のエビデンスを評価し、同療法の適正な施行を推進することである。

方法

AD 治療における食物アレルゲン除去食療法、または食事療法に関する文献を、和文は医学中央雑誌 Web、英文は PubMed の 2 個のデータベースについて、以下の式を用い検索した。2004 年 1 月 1 日から 2009 年 11 月 15 日までに収録された文献を対象とした。

(医学中央雑誌 Web)

- #1 アトピー性皮膚炎
- #2 除去食 OR 食餌療法
- #3 #1 AND #2
- #4 #1 AND 発症予防
- #5 #2 AND #4

(PubMed)

- #1 Search ("2004/01/01"[Publication Date] : "2009/11/15"[Publication Date]) AND (atopic dermatitis OR atopic eczema) Limits: Humans

#2 Search ("2004/01/01"[Publication Date] : "2009/11/15"[Publication Date]) AND (elimination diet OR diet therapy OR avoidance diet OR exclusion diet) Limits: Humans

#3 Search #1 AND #2 Limits: Humans

#4 Search (prevention OR prophylaxis) AND #1 Limits: Humans

#5 Search #4 Limits: Randomized Controlled Trial

結果

(医学中央雑誌 Web)

上記検索式によって医学中央雑誌 Web 上で検索された論文数は以下のとおりである。

#1: 6,519, #2: 9,209, #3: 119, #4: 41, #5: 2.

#3により検索された119件はすべて症例検討または対照のない臨床研究であり、今回のエビデンスの評価の対象とはならないと考えられた。#4 または#5 についてもエビデンスの評価対象となるものはなかった。

(PubMed)

上記検索式により PubMed において検索された論文数は以下のとおりである。

#1: 4,286, #2: 16,765, #3: 116, #4: 473, #5: 51.

#3 および#5 から抽出された論文は、その内容から以下のように分類し検討することが妥当であると考えられた。

1) 既存のアトピー性皮膚炎に対する食事療法

#3 により検索された 116 件中、タイトル、要旨から適当と思われる 19 件を抽出した。このうちわけは、systematic review 3 件、meta analysis 2 件、対照のない臨床研究 1 件、非 RCT 4 件、RCT 9 件でありこれら9件を評価の対象とした。これら9件はさらに、①アレルゲン除去の効果を検討したもの(3件)、②probiotics などの微生物製剤の効果を検討したもの(6件)に大別された。

① Vitaら¹⁾およびNiggermannら²⁾の報告は、診断の確定したミルクアレルギー児の皮膚症状に対するミルク除去、およびその代替食品の有効性を検討したものである。Vitaらはミルクアレルギー児の皮膚症状に対するヤギ乳とロバ乳の効果を比較し、ロバ乳が有意に皮膚症状を改善したと報告した。Niggermannらはミルクアレルギー児におけるアミノ酸乳と加水分解乳の効果を比較し、両者に皮膚症状の改善効果および身体成長面での差がないことを報告した。Leungら³⁾の報告はミルクアレルギーの診断のない小児に対するミルク除去、アミノ酸乳の効果を検討したもので、皮膚症状、尿中 eosinophil protein X に有意差を認めなかった。

② Vujanenら⁴⁾はAD症状を持つ診断の確定したミルクアレルギー児に対し、ミルク除去および加水分解乳を与え

たうえで probiotics の効果を検討したが、各群間に有意差を認めなかった。Matsumotoら⁵⁾、Sistekら⁶⁾の報告では、probitotics の投与群に皮膚症状の改善傾向が高いものの、有意差は認めなかった。これに対し Westonら⁷⁾は AD の乳児に対する probiotics の効果を検討し、probitotics 群では SCORAD が有意に低下したと報告した。Passeronら⁸⁾は AD 児の皮膚症状に対する prebiotics と synbiotics の効果を比較したが、有意差を認めなかった。Kochら⁹⁾は、成人 AD に対する Docosahexaenoic acid (DHA) の効果について検討した。DHA 群では対照群にくらべ皮疹が有意に改善したと報告した。

2) アトピー性皮膚炎発症予防を目的とした食事療法

#5 により検索された 51 件中、同様に 12 件が抽出され、このうち 11 件が RCT でありこれを評価の対象とした。これら 11 件はさらに、①アレルギー除去の効果を検討したもの(4 件)、②probitotics などの微生物製剤の効果を検討したもの(7 件)に大別された。

① Arshadら¹⁰⁾はアレルギー疾患発症ハイリスク児において生下時より 12 ヶ月間、乳製品、鶏卵、小麦、ナッツ、魚類、大豆を厳しく除去した場合、その後 8 年間、除去群では AD 発症が対照群に比べ 50%低いことを報告した。von Bergら^{11, 12, 13)}はアレルギー疾患発症ハイリスク児に対し、生下時よりミルク、鶏卵、大豆、魚類、ナッツ、トマト、柑橘類を厳しく制限した上で、普通ミルク、部分加水分解乳(pHF-W)、高度加水分解乳(eHF-W)、高度加水分解カゼイン乳(eHF-C)における AD を含むアレルギー疾患発症について検討した。12 か月時の AD を含むアレルギー疾患発症は、eHF-C 群において有意に低下した¹¹⁾。さらに 3 歳時¹²⁾、8 歳時¹³⁾の検討では、pHF-W 群と eHF-C 群において、有意に AD 発症が抑制されたと報告した。

② アレルギー疾患発症ハイリスクの新生児に対する probiotics、prebiotics の AD 発症予防効果を検討したものが 7 件見られた^{14, 15, 16, 17, 18, 19, 20)}。probitotics を検討した 5 件では、Laitinennら¹⁴⁾が予防効果ありと報告したものの、他の 3 件^{17, 18, 19)}では効果なし、1 件²⁰⁾では菌種により効果を認めたと報告した。prebiotics を検討した 2 件では、Kitzら¹⁵⁾が効果あり、Arsanogluら¹⁶⁾が効果なしと相反する結果を報告している。

考察

1) 既存のアトピー性皮膚炎に対する食事療法

食物アレルギーの関与する AD 乳児の皮膚症状に対する食物アレルギー除去療法のエビデンスは、前回までの検討(2003 年分まで)により、すでに確立していると考えられる。今回の検討では、乳児 AD の治療において、ミルクアレルギー乳児の代替ミルクとしてはヤギ乳に比べロバ乳の有用性が示された。また加水分解乳はアミノ酸乳と同等の効果があることも示された。一方、食物アレルギーの診断のない AD 児におけるミルク除去、あるいはアミノ酸

乳の使用は皮膚症状改善の効果が無いことが示され、このことはすなわち食物除去を行う場合、その食物に対するアレルギーの診断が必要であることを示唆していると考えられる。

ADの症状に対するprobioticsの効果については、一定の結論を導くことはできない。これはprobiotics投与対象、投与方法、投与菌種などの条件の違いによる可能性があると思われる。今後の研究の展開に期待したい。成人ADに対するDHAの効果は期待できるがこれも同様に今後の研究を待ちたい。

2) アトピー性皮膚炎発症予防を目的とした食事療法

アレルギー疾患発症ハイリスク児およびその母乳を与える母親における、牛乳、鶏卵を含む多数の食物の厳格な食物制限は、AD発症を抑制する可能性は高い。しかしながら、現実にはこのように厳格な食物制限を実施するのは困難であると思われ、制限品目の削減などの検討が必要であると考えられる。

probioticsのAD発症予防効果については意見が分かれるものの、否定的な報告が多く見られた。prebioticsの効果についても、使用したprebioticsの違いもあり、現時点では結論を導くことはできない。

結論

今回の検討において、既存のADに対する除去食(代替食)療法の効果については多くがミルクアレルギー児を対象としたものであり、ミルクアレルギーの存在が証明された症例での有用性は認められる。probioticsのAD治療に対する治療効果のエビデンスは、現時点では不十分である。アトピー性皮膚炎発症予防を目的とした、アレルギー疾患発症ハイリスク児に対する適切な除去食療法は推奨される。AD発症に対するprobioticsの効果は否定的である。

参考文献

- 1) Vita D, Passalacqua G, Di Pasquale G, Caminiti L, Crisafulli G, Rulli I, Pajno GB. Ass's milk in children with atopic dermatitis and cow's milk allergy: Crossover comparison with goat's milk. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18: 594-598.
- 2) Niggemann B, von Berg A, Bollrath C, Berdel D, Schauer U, Rieger C, Haschke-Becher E, Wahn U. Safety and efficacy of a new extensively hydrolyzed formula for infants with cow's milk protein allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19: 348-354.
- 3) Leung TF, Ma KC, Cheung LTF, Lam CWK, Wong E, Wan H, Hon EKL. A randomized, single-blind and crossover study of an amino acid based milk formula in treating young children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15: 558-561.
- 4) Viljanen M, Savilahti E, Haahtela T, Juntunen-Backman K, Korpela R, Poussa T, Tuure T, Kuitunen M.

Probiotics in the treatment of atopic eczema/dermatitis syndrome in infants: a double-blind placebo-controlled trial. *Allergy* 2005; 60: 494-500.

- 5) Matsumoto M, Aranamiz A, Ishige A, Watanabe K, Benno Y. LKM512 yogurt consumption improves the intestinal environment and induces the T-helper type 1 cytokine in adult patients with intractable atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 358-370.
- 6) Sistek D, Kelly R, Wickens K, Stanley T, Fitzharris P, Crane J. Is the effect of probiotics on atopic dermatitis confined to food sensitized children? *Clin Exp Allergy* 2006; 36: 629-633.
- 7) Weston S, Halbert A, Richmond P, Prescott SL. Effects of probiotics on atopic dermatitis: a randomized controlled trial. *Arch Dis Child* 2005; 90: 892-897.
- 8) Passeron T, Lacour JP, Fontas E, Ortonne JP. Prebiotics and synbiotics: two promising approaches for the treatment of atopic dermatitis in children above 2 years. *Allergy* 2006; 61: 431-437.
- 9) Koch C, Döllle S, Metzger M, Rasche C, Jungclas H, Rühl R, Renz H, Worm M. Docosahexaenoic acid (DHA) supplementation in atopic eczema: a randomized, double-blind, controlled trial. *Brit J Dermatol* 2008; 158: 786-792.
- 10) Arshad SH, Bateman B, Sadeghnejad A, Gant C, Matthews SM. Prevention of allergic disease during childhood by allergen avoidance: The Isle of Wight prevention study. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 307-313.
- 11) von Berg A, Koletzko S, Gröbl A, Filipiak-Pittroff B, Wichmann HE, Bauer CP, Reinhardt D, Berdel D. for the German Infant Nutritional Intervention Study Group. The effect of hydrolyzed cow's milk formula for allergy prevention in the first year of life: The German Infant Nutritional Intervention Study, a randomized double-blind trial. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 533-540.
- 12) von Berg A, Koletzko S, Filipiak-Pittroff B, Laubereau B, Gröbl A, Wichmann HE, Bauer CP, Reinhardt D, Berdel D. for the German Infant Nutritional Intervention Study Group. Certain hydrolyzed formulas reduce the incidence of atopic dermatitis but not that of asthma: Three-year results of the German Infant Nutritional Intervention Study. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 718-725.
- 13) von Berg A, Pittroff BF, Krämer U, Link E, Bollrath C, Brockow I, Koletzko S, Gröbl A, Heinrich J, Wichmann HE, Bauer CP, Reinhardt D, Berdel D. the GINI plus study group. Preventive effect of hydrolyzed infant formulas persists until age 6 years: Long-term results from the German Infant Nutritional Intervention Study (GINI). *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 1442-1447.
- 14) Laitinen K, Kalliomäki M, Poussa T, Lagström H, Isolauri E. Evaluation of diet and growth in children with and without atopic eczema: follow-up study from birth to 4 years. *Brit J Nutr* 2005; 94: 565-574.
- 15) Kitz R, Rose MA, Schoenborn H, Zielen S, Böhles HJ. Impact of early dietary gamma-linolenic acid supplementation on atopic eczema in infancy. *Pediatr Allergy Immunol* 2006; 17: 112-117.
- 16) Arslanoglu S, Moro GE, Schmitt J, Tandoi L, Rizzardi S, Boehm G. Early Dietary Intervention with a Mixture

of Prebiotic Oligosaccharides Reduces the Incidence of Allergic Manifestations and Infections during the First Two Years of Life. *J. Nutr* 2008; 138: 1091–1095.

- 17) Kopp MV, Hennemuth I, Heinzmann A, Urbanek R. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Probiotics for Primary Prevention: No Clinical Effects of *Lactobacillus GG* Supplementation. *Pediatrics* 2008; 121: e850–e856.
- 18) Kuitunen M, Kukkonen K, J.-Backman K, Korpela R, Poussa T, Tuure T, Haahtela T, Savilahti E. Probiotics prevent IgE-associated allergy until age 5 years in cesarean-delivered children but not in the total cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 335–341.
- 19) Soh SE, Aw M, Gerez I, Chong YS, Rauff M, Ng YPM, Wong HB, Pai N, Lee BW, Shek L. P.-C. Probiotic supplementation in the first 6 months of life in at risk Asian infants - effects on eczema and atopic sensitization at the age of 1 year. *Clin Exp Allergy* 2009; 39: 571–578.
- 20) Wickens K, Black PN, Stanley TV, Mitchell E, Fitzharris P, Tannock GW, Purdie G, Crane J. the Probiotic Study Group. A differential effect of 2 probiotics in the prevention of eczema and atopy: A double-blind, randomized, placebo controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 788–794.