

食物アレルギー除去食療法

柴田 瑠美子*、手塚 純一郎*

*国立病院機構福岡病院小児科

要 旨

アトピー性皮膚炎（AD）における食物アレルギー除去食療法のRCT（randomized controlled trial）臨床研究を中心とした論文の評価をおこなった。7件でRCTによる除去食療法がおこなわれ、卵や牛乳誘発歴または感作の確認された乳幼児中心の症例での検討による3件の論文で除去食療法による一定の治療効果が評価された。AD発症予防効果については、妊娠中の効果はみられず、授乳中の母親の除去食、分解乳による発症予防効果が乳児期より数年間のみ評価された。

I. はじめに

乳幼児のアトピー性皮膚炎においては、高IgE血症と食物プリックテストや特異IgE抗体陽性を示すことが多く、食物アレルギー関与の可能性が示唆されてきた。これらの食物アレルギーの確認には二重盲検食物負荷試験が1978年（Bock, & May）より行われ、即時症状だけでなく遅延型症状が30～50%に確認されている。1996年（Solauriら）からは3歳以下のアトピー児における食物パッチテストと二重盲検食物負荷試験がよく相関することが多数報告されてきている。また、血清中や母乳中に食物抗原のアレルゲンが検出されることは、1988年頃から明らかにされ、母乳栄養中の母親の摂取した牛乳の β ラクトグロブリンが、母親の母乳中および哺乳した児の血清中に検出され、母親の牛乳除去での湿疹改善、再負荷による湿疹悪化が認められている。

このように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、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。近

年、わが国ではステロイド外用剤に対する忌避的な傾向が広まり、厳格除去食など極端な治療や母親による乳幼児での除去食が安易に行われるなど、成長期の乳幼児の栄養学的な問題、母親の育児不安を引き起こすことがあり、アトピー性皮膚炎における除去食療法のEBM評価が必要である。

II. 研究目的

ADにおける食物アレルギー除去食療法のRCT（randomized controlled trial）臨床研究を中心としたエビデンスの文献的な集積による評価をおこなった。

III. 方 法

治療対象として、ADの確定した症例をもとにアレルギー除去療法の治療効果に関する文献のEBM評価を行った。Clinical Evidence（CE）、Health Technology Assessment（HTA）による欧文論文を中心としたsystematic reviewによる論文、PubMedおよび日本語論文検索による1981年以降ADにおける除去食療法に関する文献についてRCTに基づく検討の有無を中心に評価を行った。PubMed 110件の中でRCTに基づく除去食療法は、新たな論文がみられず、先のHTAによる論文を中心に再評価した。日本語論文検索では89件の除去食に関するものがあったが、対照のない臨床研究によるものでRCT、non-RCTを含めた比較試験はなかったため、今回は評価対象としなかった。アトピーリスク児の母親の除去食によるAD発症予防効果に関する論文については、RCTによるものが多く併せて検討した。

IV. 結 果

A. RCTに基づく食事療法介入試験による治療効果 (RCT表)

7件で除去食療法を中心にRCTによる検討がおこなわれていた。

除去食介入の検討で効果ありとする論文は、Athertonら (1978年)、Leverら (1998年)、Isolauriら (1995年) の3件で、いずれも乳幼児中心の症例であり、卵や牛乳誘発歴または感作の確認されたアトピー性皮膚炎児である。

Athertonらの、皮膚科外来受診中のADで、卵、牛乳による悪化病歴のある36例 (16例脱落のため20例で評価) について、栄養士によるランダム化で卵、牛乳の除去食 (大豆ミルクの代替) とこれらの粉末を用い非除去食 (負荷に相当) の4週間毎の二重盲検クロスオーバーを行っており、皮膚科医による皮疹経過を評価している。重症度スコア (独自のもの) や生活改善度で効果は顕著である。脱落が16例 (44%) と高いが、非除去食群で脱落がみられ、非除去すなわちアレルゲン食品負荷による皮疹悪化で脱落していることを述べている。少なくとも4週間の除去期間によって優位に改善したことは、食物アレルゲンが皮疹に影響を与えること、そしてその除去により治療効果がみられることを明らかにしたもので臨床的に評価される論文である。またAthertonは、その後1980年に、前述の研究で食物RAST陽性例が除去効果のみられた群に多く、プリックテストでは関連がなかったことを報告している。Leverらも乳幼児で卵RAST陽性、誘発陽性例で卵除去食 (栄養士による) によるランダム化試験で、皮疹分布率および、重症度スコアが非介入群に比べ優位に減少したことを報告しており、これらの2つの論文はグレード1bとした。

Isolauriらは、ミルクに対する誘発陽性のアトピー性皮膚炎児における乳清分解乳とアミノ酸調整乳の効果を前方視的比較研究して検討しているが、ランダム化は不明のため、グレードは2aと判断した。これらの検討では、いずれも脱落率が高く、ランダムイズが不明瞭なものが多く、EBM評価が困難であるが、食物アレルギーの関与の示唆される乳幼児アトピー性皮膚炎では、食物アレルゲン除去食による

臨床効果がある程度評価されると思われる。

一方、除去食療法の効果なしとする4論文、Cantら (1986年)、Mabinら (1995年)、Neildら (1986年)、Munkvadら (1984年) があり、前2件が乳幼児対象、後2件が小児から成人と成人のみのアトピー性皮膚炎である。これらは対象症例の食物アレルゲンについてはあまり検討されておらず、非選択アトピー性皮膚炎例で、いずれも皮疹の改善率などに非除去群と差がみられていない。Cantらは3ヵ月から6ヵ月の乳児湿疹で母乳栄養中の母親に対する除去食介入試験であり、差異がみられていないが、例数が17例と少なく、Mabinらと同様脱落率がおおよそ50%と高い。

Neildらは1歳から23歳の各年齢で除去群と非除去群で皮疹改善率に差がなかったと報告している。ただし、論文中に、除去期間に皮疹、痒みの改善した10例のうち5例が低年齢であり、6例 (60%) で卵陽性、10例全例が高IgE血症を示しており、これらは除去効果のなかった非改善群より高率であったと述べており、除去による改善例では除去食療法の続行を行っている。すなわち、成人での効果のエビデンスはないが、乳幼児で食物アレルゲンの関与するアトピー性皮膚炎では、効果がみられる可能性を指摘している。

B. 他の介入試験との比較の中での除去食治療効果 (RCT表)

2件はDisodium Cromoglicate (インタール®経口) とのクロスオーバー試験。

抗アレルギー薬 (インタール®経口) とプラセボの比較試験に除去食の有無を組合わせた検討がGrahamら (1984年)、Busincoら (1986年) によって行われている。相乗効果についてはあり、なしと結果が分かれているが、除去食による皮疹改善効果はみられている。皮疹の評価スコアが報告により異なっており、同一レベルで重症度の変化が判断しにくい問題がある。

C. RCTによるミルク除去分解乳と乳酸菌によるプロバイオティクス

Majamaa H, Isolauri Eにより、ミルクアレルギーを有するアトピー性皮膚炎乳児における分解乳と乳酸菌投与による治療効果が検討されている。分解乳のみでは皮疹改善効果はみられなかったが、乳酸菌併用で有意に皮疹改善を認めている。

D. 非ランダム化比較試験、長期追跡研究

Resanoら（1998年）、Sampsonら（1989年）の2件があり、3年の追跡により食物アレルギーのあるアトピー性皮膚炎でのアレルギー除去食の効果が報告されている。これらは非ランダム試験であり、前者は例数が74例と多く、食物感作群では関連食品除去と対症療法での3年間のフォロー後、食物過敏性のない群では20%、食物過敏ありの群では71.4%が軽快している。ただし1年後では両者にこのような差異はみられていない。Sampsonらは食物アレルギーを有するアトピー性皮膚炎17例（除去食例）と食物アレルギーのないアトピー性皮膚炎5例（非除去食例）を3-4年フォローし、皮膚の症状スコアが除去食群で1-2年（ $p<0.05$ ）、および3-4年後（ $p<0.001$ ）と有意に改善したと報告している。除去群では、ヒスタミン遊離、好酸球、好塩基球反応性、IgE値はいずれも低下し食物耐性化もみられている。

文で効果がみられている。これらの論文で明らかな点は、母親の授乳中のアレルギー除去食は、生後1年～4年のアトピー湿疹や他のアレルギー疾患の頻度を下げる、いくつかのエビデンスがあった。しかし方法論的に盲検法の記載が不明瞭、大豆ミルクが代替として適当であるか問題があった。

分解乳によるアトピー発症予防については、最近でもRCT論文がみられ、高度分解乳が一般粉乳よりも湿疹の予防に効果的であるとするものが多かった²⁶⁻³²⁾。

E. 食物除去によるアトピー性皮膚炎発症予防効果

1) 妊娠中の母親の除去食による児のアトピー性皮膚炎発症予防効果（7件のRCT）

2つの論文で一時的な発症率の低下が指摘されているが、最も質の高い論文（Miskellyら1988年）を含め、4つでは全く予防効果がみられていない。

2) 生後の除去食指導と発症予防効果（6件のRCT）

母親の授乳中の除去食については、3つのRCT論

論文	妊娠中除去食	授乳中除去食	対象	追跡	発症予防効果	評価
Chandra RK、 1986年（文献14）Canada	妊娠期間中除去 牛乳、卵、魚、牛肉、ナッツ	なし	121例 前子にAD	1年	効果なし 皮疹重症度は低い	非ブラインド No ITT
Miskelly (15) 1988年 Wales	妊娠期間中 牛乳制限	妊娠中と同じ	487例 家族歴あり	1年	湿疹発症率 効果なし	ITT解析
Lilja 1989年 (16) Sweden	妊娠後期 卵、牛乳制限	なし	162例	1年半	効果なし	No ITT
Fath-Magnusson 1992年 (18) Sweden	妊娠後期除去 卵、牛乳	妊娠中と同じ	209例 家族歴	5年	効果なし	非ブラインド No ITT
Zeiger 1995年 (17) USA	妊娠後期除去 牛乳、卵、魚、牛肉、ナッツ	妊娠中と同じ	209例 ハイリスク家族	7年	1年後のAD、FA率、ミルク腸 性低率、7年後165例差なし	非ブラインド No ITT
Hide 1994年 (19) 1996年 (20) UK	妊娠後期 乳製品、卵、魚、ナッツ制限、HD対策	妊娠中と同じ	128例	4年	2歳AD;13.8%:24%、4歳 AD;8%:15%、皮疹差なし	非ブラインド No ITT

生後の除去食と発症予防効果 (授乳中、乳幼児食での除去食効果) (前方視的RCT)

論文	対象	妊娠中除去食	追跡	発症予防効果	評価
Chandra 1989年 (文献21) Canada	97例母乳栄養 124例人工乳	母乳で乳製品、卵、魚、ナッツ、大豆制限、非制限、人工乳(分解乳、大豆乳、普通乳)	1年半	湿疹頻度 母乳+除去食:非除去 22%:48% 分解乳21%、大豆乳63%、普通乳70%	非ブラインド No ITT 湿疹の判断が不明瞭
Lucas 1990年 (22) UK	777例未熟児	ドナー母乳 未熟児用人工乳 母親の搾乳	1年半	アトピー家族歴群 早期人工乳利用で湿疹増加 (odds 3.6:0.7) 18カ月でのアレルギー疾患頻度は差なし	ITT解析 High quality study 大規模研究 湿疹の判断が不明
Mallet&Henocq 1992年 (27) France	177例乳児	分解乳または普通乳 4カ月は母乳	4年	湿疹頻度 分解乳群7.1%;普通乳25.9% (p<0.001)	非ブラインド No ITT 脱落30%
Hattevig G 1989年 (22,23)	115例	3ヵ月母乳(卵、乳、魚除去): 非除去母乳、分解乳、卵 魚9ヵ月以降	10年	ADは2、6、48ヵ月で低率 18ヵ月、10歳では差なし	No ITT
Moore WJ 1985年 (24) UK	525例 250:対照275	母乳3ヵ月+除去 代替大豆乳	1年	解析なし	No ITT
Chandra RK 1989年 (25) Canada	288例 72例×4群	分解乳、大豆乳、ミルク、 完全母乳4ヵ月	6ヵ月	皮疹重症度スコア差なし AD頻度は分解乳で低率 (p<0.005)	No ITT

V. 考 察

除去食療法のRCT検討では、乳幼児、幼児で、食物アレルギー感作や誘発があるアトピー性皮膚炎例において、除去食療法の皮疹改善効果がみられるものが多い。厳密なRCTは少ないが、一定の除去食治療効果が評価される。除去期間中よりも、非除去期間における皮膚炎悪化による脱落例が多く、除去食による有害事象はこれまでのRCT研究ではみられていない。効果なしとする論文ではさらに脱落率がたかく、non-selectiveな対照での除去食効果はみられないが、これらの中でも介入効果例では食物アレルギーの関与が示唆されている。

リスク児における母子の除去食によるAD予防効果については、多くの研究がみられるが、妊娠中の除去食による児のアトピー性皮膚炎発症に対する予防効果のエビデンスはみられておらず、欧州小児アレルギー学会や米国小児科学会ではこの時期の除去を勧めていない(米国でピーナッツのみは妊娠中からの除去が勧められている)³³⁾。生後授乳期間における除去食と母乳、分解乳では、リスク児の予防効果が評価されている。米国では、リスク児での授乳期の卵、牛乳、魚、ナッツ除去が勧められているが、欧州ではこの授乳期の予防効果に対し十分なエビデンスがないとし、離乳開始を5ヵ月以降に遅らせる

以外は除去を勧めていない。

アレルギー除去食による治療効果研究では、食物アレルギーが単一でなく、日常生活に関わるため脱落例も多くなり、薬物のように定量的でなく、一定期間つづける二重盲検法が施行しにくいこと、効果の期待される対照が小児であり、自然軽快しやすいことからEBM評価対象となる臨床研究が行いにくいと考えられる。また、小児における除去食療法における問題点として、重症AD小児における除去食中の再度のアレルギー食導入時のアナフィラキシーショック、不適切除去食による健康被害が報告されており、治療導入の適応症例を十分考慮した研究が必要である。

VI. 結 語

小児ADにおける牛乳、卵などのアレルギー合併例では、除去食療法による皮疹への改善効果の評価される論文がみられた。成人例では効果のエビデンスはなかった。アトピーリスク児のAD発症予防効果については、妊娠中の効果はみられず、授乳中の母親の除去食、分解乳による発症予防効果が数年間のみ評価される論文があった。

VII. 参考文献

- 1) Atherton DJ, Sewell M, Soothill JF, Wells RS, Chilvers CE. A double-blind controlled crossover trial of an antigen-avoidance diet in atopic eczema. *Lancet*;1(8061):401-3,1978.
- 2) Lever R, MacDonald C, Waugh P, Aitchison T. Randomized controlled trial of advice on an egg exclusion diet in young children with atopic eczema and sensitivity to eggs. *Pediatr Allergy Immunol* 9:13-9,1998.
- 3) Isolauri E, Sutas Y, Makinen-Kiljunen S, Oja SS, Isosomppi R, Turjanmaa K. Efficacy and safety of hydrolyzed cow milk and amino acid-derived formulas in infants with cow milk allergy. *J Pediatr* 127:550-7,1995.
- 4) Cant AJ, Bailes JA, Marsden RA, Hewitt D. Effect of maternal dietary exclusion on breast fed infants with eczema: two controlled studies. *BMJ Clin Res Ed*; 293: 231-3,1986.
- 5) Mabin DC, Sykes AE, David TJ. Controlled trial of a few foods diet in severe atopic dermatitis. *Arch Dis Child*;73: 202-7,1995.
- 6) Neild VS, Marsden RA, Bailes JA, Bland JM. Egg and milk exclusion diets in atopic eczema. *Br J Dermatol*. 114:117-23,1986.
- 7) Munkvad M, Danielsen L, Hoj L, Povlsen CO, Secher L, Svejgaard E, Bundgaard A, Larsen PO. Antigen-free diet in adult patients with atopic dermatitis. A double-blind controlled study. *Acta Derm Venereol* 64:524-8,1984.
- 8) Graham P, Hall-Smith SP, Harris JM, Price ML. A study of hypoallergenic diets and oral sodium cromoglycate in the management of atopic eczema. *Br J Dermatol* 110(4):457-67,1984.
- 9) Businco L, Benincori N, Nini G, Businco E, Cantani A, De Angelis M. Double-blind crossover trial with oral sodium cromoglycate in children with atopic dermatitis due to food allergy. *Ann Allergy* 57:433-8,1986.
- 10) Majamaa H, Isolauri E. Probiotics: a novel approach in the management of food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 99:179-85, 1997.
- 11) Resano A, Crespo E, Fernandez Benitez M, Sanz ML, Oehling A. Atopic dermatitis and food allergy. *Invest Allergol Immunol* 8:271-276, 1998.
- 12) Sampson HA. Jerome Glaser lectureship. The role of food allergy and mediator release in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 81:635-45,1988.
- 13) Chandra RK. Five-year follow-up of high-risk infants with family history of allergy who were exclusively breast-fed or fed partial whey hydrolysate, soy, and conventional cow's milk formulas. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 24(4):380-8, 1997
- 14) Chandra RK, Puri S, Hamed A. Influence of maternal diet during lactation and use of formula feeds on development of atopic eczema in high risk infants. *BMJ* 299:228-30, 1989.
- 15) Miskelly FG, Burr ML, Vaughan-Williams E, Fehily AM, Butland BK, Merrett TG. Infant feeding and allergy. *Arch Dis Child*. 63:388-93, 1988.
- 16) Lilja G, Danaeus A, Foucard T, Graff-Lonnevig V, Johansson SGO, Omen H. Effects of maternal diet during late pregnancy and lactation on the development of atopic disease in infants up to 18 months of age.-in two results. *Clin exp Allergy* 19:473-9,1989.
- 17) Zeiger RS, Heller S. The development and prediction of atopy in high-risk children: follow-up at age seven years in a prospective randomized study of combined maternal and infant food allergen avoidance. *J Allergy Clin Immunol*. 95(6):1179-90, 1995.
- 18) Fath-Magnusson K, Kjellman NI. Allergy prevention by maternal elimination diet during late pregnancy—a 5-year follow-up of a randomized study. *J Allergy Clin Immunol*. 89:709-13, 1992.
- 19) Hide DW, Matthews S, Tariq S, Arshad SH. Allergen avoidance in infancy and allergy at 4 years of age. *Allergy*. 51:89-93, 1996.
- 20) Hide DW, Matthews S, Matthews L, Stevens M, Ridout S, Twiselton R, Gant C, Arshad SH. Effect of allergen avoidance in infancy on allergic manifestations at age two years. *J Allergy Clin Immunol*. 93:842-6, 1994 .
- 21) Chandra RK. Role of maternal diet and mode of infant feeding in prevention of atopic dermatitis in high risk infants. *Allergy* 44 Suppl 9:135-9, 1989.
- 22) Hattevig G, Kjellman B, Sigurs N et al. Effect of maternal avoidance of egg, cow's milk and fish during lactation upon allergic manifestations in infants. *Clin exp Allergy* 19:27-32, 1989.
- 23) Hattevig G, Sigurs N, Kjellman B. Effect of maternal dietary avoidance during lactation on allergy in children at 10 years of age. *Acta Paediatr* 88:7-12, 1999.
- 24) Moore WJ, Midwinter RE, Morris AF, Colley JR, Soothill JF. Infant feeding and subsequent risk of atopic dermatitis. *Arch Dis Child* 60:722-6, 1985.
- 25) Chandra RK, Singh G, Shridhara B. Effect of feeding whey hydrolysate, soy and conventional cow milk formulas on incidence of atopic disease in high risk infants. *Ann Allergy* 63:102-6, 1989.
- 26) Vandenplas Y, Hauser B, Van den BC, et al. The long-term effect of a partial whey hydrolysate formula on the prophylaxis of atopic disease. *Eur J Pediatr* 154: 488-494, 1995.
- 27) Mallet E, Honocq A. Long Long-term prevention of allergic diseases by using protein hydrolysates formula in at-risk infants. *J Pediatr* 121:S95-S100, 1992.
- 28) Marini A, Agosti M, Motta G et al. Effects of dietary and environmental prevention programme on the incident of allergic symptoms in high atopic risk infants: three years' follow-up. *Acta Paediatr Suppl* 414:1-21, 1996.
- 29) Halken S, Host A, Hansen LG et al. Preventive effect of feeding high-risk infants a casein hydrolysate formula: a prospective randomized, comparative clinical study. *Pediatr Allergy Immunol* 4:173-181,1993.
- 30) Oldelram H, Vanto T, Jacobsen L et al. Whey hydrolysate compared with cow's milk-based formula for weaning at about 6 month of age in high allergic-risk infants: effects on atopic disease and sensitization. *Allergy* 51:192-195, 1996.
- 31) Oldaeus G, Anjou K, Bjorksten B et al. Extensively and partially hydrolyzed infant formulas for allergy prophylaxis. *Arch Dis Child* 77:4-10, 1997.
- 32) Halken S, Hansen KS, Jacobsen HP et al. Comparison of a partially hydrolyzed infant formula with two extensively hydrolyzed formulas for allergy prevention: a prospective randomized study. *Pediatr Allergy Immunol* 11:149-161, 2000.
- 33) Friedman NJ, Zeiger RS. Prevention and natural history of food allergy. Leung DYM, Sampson HA, et al ed. *Pediatric allergy*, Mosby p495-509, 2003.