

## 第66回日本小児保健協会学術集会 シンポジウム 5

研究や活動を通してアレルギー予防に成功した事例の紹介

アレルギー予防に成功した  
国立成育医療研究センターの事例

山本 貴和子

(国立成育医療研究センター研究所エコチル調査研究部 / アレルギーセンター)

## I. はじめに

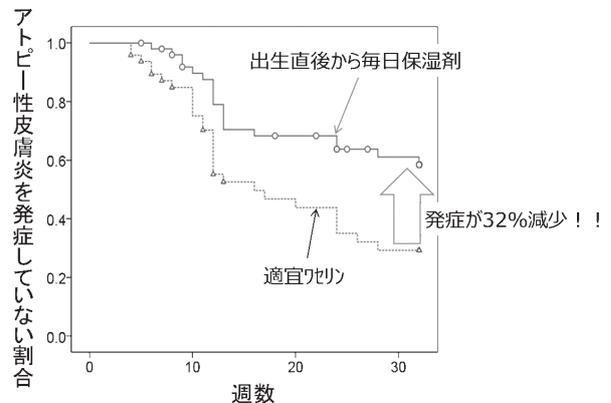
ここでは、当センターが実施したアレルギーについて予防に成功した事例や実施している研究について概説する。研究の次のような背景についてご理解いただきたい。

アレルギーマーチは、一つのアレルギー疾患を契機にアトピー性皮膚炎、食物アレルギー、アレルギー性鼻炎（花粉症）、喘息といった一連のアレルギー疾患を次々と発症していくことである。このように、子どものアレルギー疾患は同時に複数の疾患が発症するというよりは、さまざまなアレルギーがマーチのように次々起こるといわれている<sup>1)</sup>。一般的にまず始めにアトピー性皮膚炎を発症し、続いて、食物アレルギー、気管支喘息、アレルギー性鼻炎などのアレルギー疾患を次々と発症することが多いといわれている。

また、重要な仮説として、皮膚での炎症により皮膚バリアが破壊された皮膚をとおしてアレルゲンが侵入すると感作が起こり、アレルギーが進行する。一方、アレルゲンが経口曝露から正常な腸管免疫系を経た場合には免疫寛容・耐性を誘導するという「二重曝露仮説」<sup>2)</sup>が提唱されている。

## II. アトピー性皮膚炎の家族歴のある新生児に対するアトピー性皮膚炎予防研究

アトピー性皮膚炎はバリア機能の異常によるものが原因の一つとなるため、アトピー性皮膚炎やほかのアレルギー性疾患の発症には、外部からの異物侵入を防ぎ、体内の水分蒸発を防ぐ「皮膚バリア機能」の低下が関係していることが示唆されてきた。当センターで

図1 アトピー性皮膚炎発症の割合<sup>3)</sup>

は、新生児期からの保湿剤の使用がアトピー性皮膚炎の発症を予防できるかもしれないという仮説を立てランダム化比較試験で明らかにした<sup>3)</sup>。両親もしくは兄弟に少なくとも1人以上のアトピー性皮膚炎の既往歴があり、アトピー性皮膚炎の発症リスクの高い新生児を対象に、1日1回保湿剤を全身に塗布するように指導した介入群と、乾燥した局所のみワセリンを塗布した非介入群に割り付け、アトピー性皮膚炎の累積発症率を比較した。32週間におけるアトピー性皮膚炎の発症者数は結果として、介入群が非介入群よりも有意に少ないことが明らかになった ( $p=0.012$ ) (図1)。しかし、本研究はアトピー性皮膚炎のハイリスク新生児を対象としたアトピー性皮膚炎発症予防を検証したものであり、すべての新生児に予防効果があるのかが明らかになっていない。また、食物アレルギー発症予防は証明できていない。

**PETIT\* study** \*Prevention of Egg allergy with Tiny amount InTake  
**卵の早期摂取**

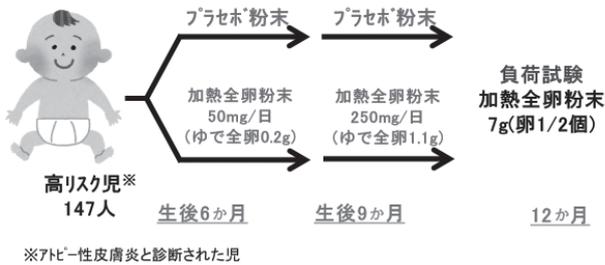


図2 PETIT Study の概要<sup>4)</sup>

Ⅲ. アトピー性皮膚炎がある乳児を対象とした早期経口免疫寛容の誘導・食物アレルギー予防研究 (PETIT Study)

当センターでは、湿疹のある乳児に対して、生後6～8か月ではゆで卵換算で0.2gの卵粉末を、生後9～11か月ではゆで卵換算で1.1gの卵粉末を段階的に摂取することで生後12か月時の鶏卵アレルギーが予防できるかを検証する二重盲検ランダム化比較試験 (PETIT Study) を実施した (図2)<sup>4)</sup>。参加者は、両群ともに湿疹に対して積極的に治療された。生後12か月時の鶏卵アレルギーの罹患率は、鶏卵早期摂取群 (n = 60) 8.3%, プラセボ群 (n = 61) 37.7%, (RR 0.221, 95% CI : 0.090-0.543) と有意に鶏卵早期摂取群で低頻度であった (図3)。湿疹を治療することにより、皮膚症状を良好にコントロールした状態で、鶏卵を早期に少量摂取することによりその後の鶏卵アレルギー発症を予防できることが示された。現場においても、皮膚

症状を良好にしてから早期に少量ずつ食物を導入するのがよいと考えられる。日本小児アレルギー学会からの提言<sup>5)</sup>も参考にさせていただきたい。

Ⅳ. 乳児期早期アトピー性皮膚炎に対する早期介入で食物アレルギーが予防できるか

当センターで行われている出生コホート研究 (成育コホート) から、アトピー性皮膚炎には、持続型 (乳児期から学童期まで持続する) は全体の10.1%, 乳児期発症一過性型は17.6%, 遅発型が9.5% (図4)<sup>6)</sup>であることがわかった。また、成育コホート研究から、1歳までの湿疹の発症月齢ごとに3歳時での食物アレルギーに対するリスク比を検討したところ<sup>7)</sup>, 生後1～2か月時の湿疹発症が最もリスクが高く (aOR 6.61, 95% CI : 3.27-13.34), 生後3～4か月 (aOR 4.69, 95% CI : 2.17-10.13) がこれに次いで高くなっていたことがわかった。

アトピー性皮膚炎や感作はその後のアレルギー疾患の発症リスクとなり、中でも早期にアトピー性皮膚炎を発症するほど食物アレルギーの発症のリスクがより高いことがいえる。将来的なアレルギーマーチの予防のためには、アレルギーマーチの起点にあるアトピー性皮膚炎に対する適切な早期介入が重要ではないかと考え、アトピー性皮膚炎に対する早期治療介入により、その後のアレルギー感作、食物アレルギー、気管支喘息などのアレルギー疾患の発症を抑制することができるかを検証するため、現在、筆者らの施設を含む多施設共同で乳児アトピー性皮膚炎への早期介入による食物アレルギー発症予防研究 / 多施設共同評価者盲検ランダム化介入並行群間比較試験 (<http://paci-study>).

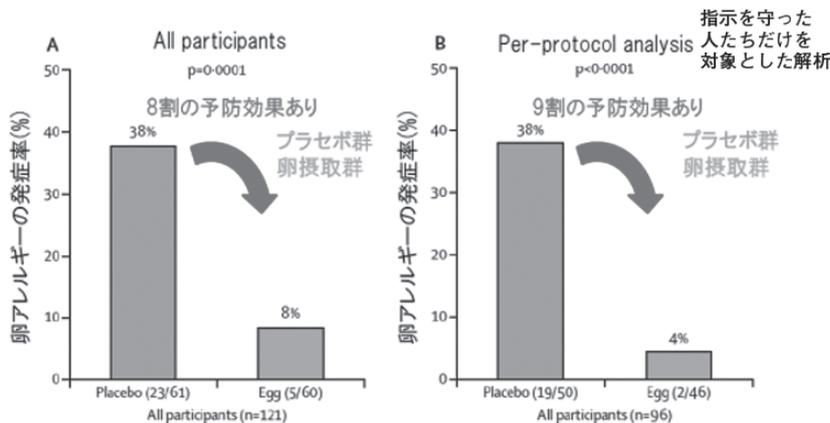


図3 生後12か月時における卵アレルギー発症率 (PETIT Study より)<sup>4)</sup>

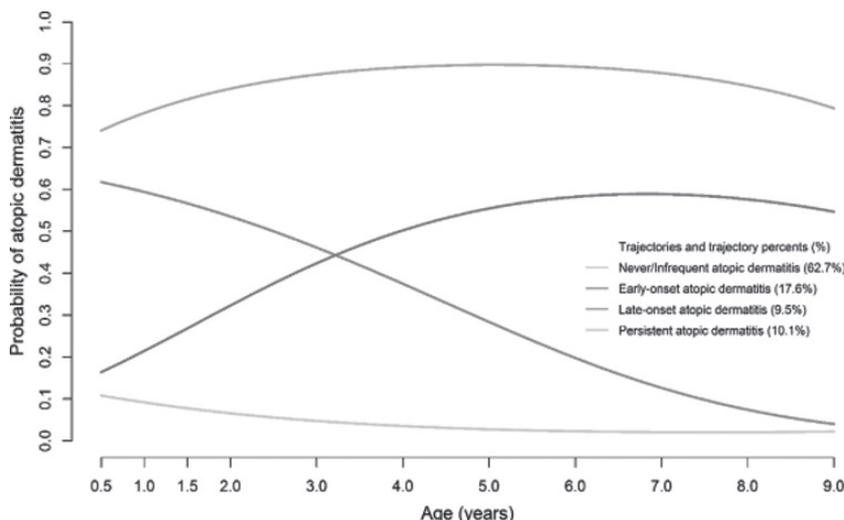


図4 小児アトピー性皮膚炎フェノタイプ<sup>6)</sup>

【目的】アトピー性皮膚炎乳児に対する早期積極的治療により食物アレルギーの予防ができるかを検証する

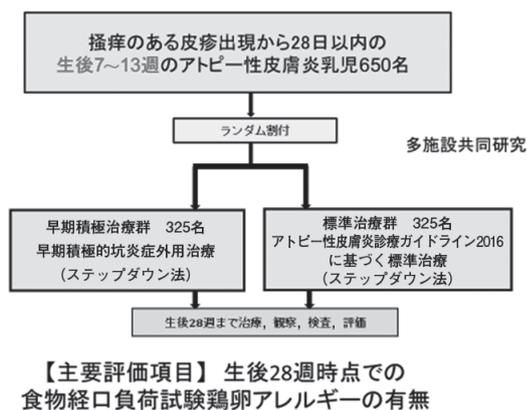


図5 PACI Study 概要

jp/) : Prevention of Allergy via Cutaneous Intervention study (PACI) Study (図5), および PACI ON Study (6歳まで観察する前向きコホート研究) を実施している。まだ、最終結果が出ていないが、本研究によって、アトピー性皮膚炎への早期積極的治療法が食物アレルギーの発症を予防する新たな方法として確立することが期待される。

V. 妊婦教室でのアレルギーに関するニーズ

パイロット研究としての妊娠中の母親とそのパートナーに対するアレルギー教室

これまでにアレルギー発症予防に関する研究を実施してきたが、最終的には、一般市民に理解いただき普及していく必要がある。

著者らは、養育者を対象に、アレルギーに関する知

識および認識、発症予防のために妊娠中に実施した内容について調査し、アレルギー予防に関する養育者の実態調査を実施した。方法は、2017年10月から2018年3月までに当センターアレルギー科を初診した0~2歳の患者の養育者と、アレルギー疾患のない0~2歳の子どもをもつ養育者を対象にして、無記名式の質問票調査を実施した。質問票では養育者や児の属性、児のアレルギー発症に関する不安、アレルギー発症予防に関する認識などについて調査した。

調査結果より、アレルギーの既往がある養育者は、既往のないものに比べて、妊娠中から児のアレルギー発症を心配し (74.5% vs. 45.1%,  $p < 0.001$ ), 妊娠中にアレルギー予防のための情報収集を行い (25.8% vs. 13.2%,  $p = 0.031$ ), アレルギー予防のための妊婦教室があれば参加したかったと回答した (90.2% vs. 72.5%,  $p = 0.001$ )。また、出生直後からスキンケアと保湿剤塗布によりアトピー性皮膚炎のリスクを下げると理解していた養育者が多かった (83.9% vs. 68.1%,  $p = 0.012$ )。アレルギーの原因になりやすい食品は妊娠中に除去したほうがよいと回答した者は全体で12.1%, 湿疹にステロイド外用薬は使用しないほうがよいと回答した者は23.0%, 鶏卵の摂取開始は遅らせたほうがよいと回答した者は43.7%で、養育者のアレルギー既往でこれらの回答率に有意差は認めなかった。これらの調査で初めて、妊娠中のアレルギー予防に関する認識や行動が明らかとなった。妊婦を対象としたアレルギーに関するヘルスリテラシー向上を目指す保健指導プログラムの要望は高い。発症予防や早期発見、重症化予防を目的としたアレルギー疾患の教育

プログラム開発に今回の結果が役立つと考えられた。

これらの結果から、妊婦のアレルギーに関するヘルスリテラシーの向上と正しい知識や認識を持つことにより、日常生活での適切な行動を促し、子どものアレルギー疾患予防や早期発見、疾患の重症化を防ぐことができるのではという仮説を検証することを当該研究の最終目的として、妊婦を対象としたアレルギー疾患予防教育プログラムを関係者で作成し、パイロットとして実施し、プログラムの評価を行った。関係者で、子どものアレルギー(疾患の説明・予防や治療法なども含む)に関する指導プログラムを作成し、2019年2月に東京都内の会議室にて、妊婦とそのパートナーに対してアレルギー教室を実施した。14人の参加者からの評価によると、すべての参加者がこのプログラムがわかりやすく、有用であったと回答した。また、すべての参加者が出産前教室にアレルギーの情報を入れるべきであると回答した。

現在、当センターではマタニティクラスの中で、アレルギーの話専門医から行っている。わが国では、アレルギー疾患の既往の父親・母親が約半数いることがわかっている<sup>8)</sup>。その子どもはアレルギー体質を受け継ぐ可能性が高く、アレルギーに対する関心も高い。妊娠中からアレルギーについて適切な情報提供が必要であると考えられる。

#### Take home message

- 1) 妊娠中からの適切なアレルギーに関する情報提供する。
- 2) アトピー性皮膚炎のハイリスクの子どもには新生児期からの保湿剤塗布でアトピー性皮膚炎発症を抑えられる。
- 3) 皮膚の湿疹がない状態で早期から鶏卵を摂取したほうが鶏卵アレルギー発症を抑えられる。

#### 文 献

- 1) Hill DA, Spergel JM. The atopic march : Critical evidence and clinical relevance. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018 ; 120 (2) : 131-137.
- 2) Lack G. Epidemiologic risks for food allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2008 ; 121 (6) : 1331-1336.
- 3) Horimukai K, Morita K, Narita M, et al. Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014 ; 134 (4) : 824-830e6.
- 4) Natsume O, Kabashima S, Nakazato J, et al. Two-step egg introduction for prevention of egg allergy in high-risk infants with eczema (PETIT) : a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet* 2017 ; 389 (10066) : 276-286.
- 5) 福家辰樹, 大矢幸弘, 海老澤元宏, 他. 鶏卵アレルギー発症予防に関する提言. 日本小児アレルギー学会, 2017.
- 6) Yamamoto-Hanada K, Yang L, Saito-Abe M, et al. Four phenotypes of atopic dermatitis in Japanese children : a general population birth cohort study. *Allergol Int*, 2019.
- 7) Shoda T, Futamura M, Yang L, et al. Timing of eczema onset and risk of food allergy at 3 years of age : A hospital-based prospective birth cohort study. *J Dermatol Sci*, 2016.
- 8) Yamamoto-Hanada K, Yang L, Ishitsuka K, et al. Allergic profiles of mothers and fathers in the Japan Environment and Children's Study (JECS) : a nationwide birth cohort study. *World Allergy Organ J* 2017 ; 10 (1) : 24.