

## 第31回 講演〈1〉

## アレルギーと栄養の最前線

女子栄養大学副学長・栄養科学研究所 所長 香 川 靖 雄

本日は最近の日本の栄養学で大きな問題となっている食物アレルギーについて、アレルギー専門医の西本創先生（さいたま市民医療センター小児科診療部長）と大場邦弘先生（公立昭和病院小児科副部長）に御参加いただき、最新の知見を学び、学校保健を始め栄養の現場で役に立てたいと思います。両先生誠に有難うございます。

さて、私はその前座としてアレルギーと栄養の最前線と題して、食物アレルギーの基礎知識に加え、最近の発展を紹介したいと思います。

まずお話の大筋を次の8つに分けて紹介しましょう。

1. 食物アレルギーの概略と発症の増加
2. アナフィラキシーとエピペンの救急
3. 免疫系：炎症→自然免疫→獲得免疫
4. 抗体5種類とアレルギー4型。IgE
5. アレルギーの診断：抗原と遺伝
6. 食物アレルギー検査：除去食と代替食物
7. 免疫寛容と腸管免疫と衛生仮説→予防
8. 参考文献と教えて下さった先生方

## 1. 食物アレルギーの概略と発症の増加

免疫系は有害な病原体から体を守るのが本来の役目です。しかし、食物アレルギーは本来無害なはずの食物に対して免疫系が過敏に反応し、有害な症状が起きる病態のことをいいます。ガイドラインの正確な定義では「食物によって引き起こされる抗原特異的な免疫機序を介して生体にとって不利益な症状が惹起される現象」です<sup>(1)</sup>。このアレルギーを起こす原因の物質をアレルゲンといいます。食物アレルギーの患者に限って問題のアレルゲンを含む食物を食べると、15分～数時間で、皮膚や消化管にアレルギー反応が生じます。アレルギーの症状としては、皮膚症状の痒み、蕁麻疹、湿疹等が一番多く、次いで呼吸器の咳、呼吸困難、粘膜の腫れ、そして消化器の腹痛、下痢、嘔吐などが見られます（図1右）。そしてその原因となる食物は卵が約30%で最も多く、次いで牛乳が約20%、木の実、小麦粉の順で、この4者だけで全体の約74%を占めるのです（図1左）。最近増えたのが木の実で、特にクルミが多いのです。食物アレルギーの頻度は平成11年から26年にかけて約2倍に増えて、16.7%に達しました（図2）。学校管理下では食物アレルギーは4年間に男子600件女子204件が記録され、小中学生の約

3%に見られ、2020年11月に即時型食物アレルギー（原因となる食物を食べてすぐに症状が現れる）は1歳時で7.6%もあります<sup>(2)</sup>。

## 2. アナフィラキシーとエピペンの救急

食物アレルギーが大きな問題となったのは重症の場合で、2012年に小学校で学校給食の際に死亡事故が起き、2015年に文部科学省が「学校給食における食物アレルギー対応指針」を発表しました。そしてその予防のアレルゲン除去食への厳重な注意と緊急時に使用するエピペン注射が全ての学校で教育されるようになったのです。その危険なアナフィラキシーとは「アレルゲン等の侵入により、複数臓器に全身性アレルギー症状が惹起され、生命に危機を与え得る過敏反応」と定義されています<sup>(1)</sup>。さらにアナフィラキシーに低血圧、呼吸困難、意識障害などを伴う場合、アナフィラキシーショックという危険な状態になります<sup>(1)</sup>。このアナフィラキシーショック

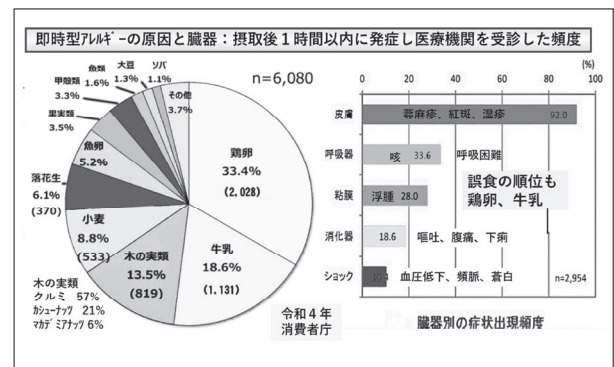


図 1

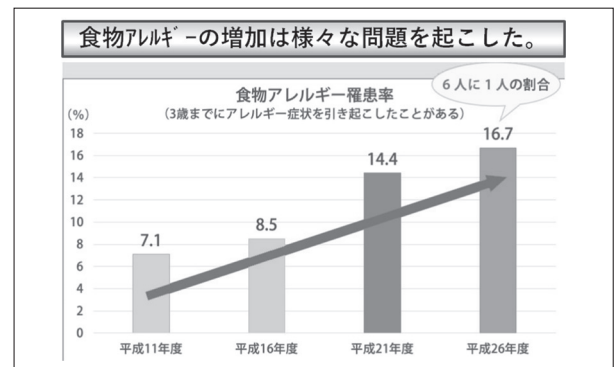


図 2

は、学校の管理下では4年間で189件起こりました。呼吸が止まれば4分間で脳死の危険があるので、救急車を待たずに皆で協力してエピペンで衣服を付けたまま太腿に注射し、足を高く上げて血液を体幹に戻すなど救急が必要です。アナフィラキシーはエピペンで収まっても、エピネフリンの効果は短時間ですから必ず病院に送って、副腎皮質ホルモンで長時間の安全を期しましょう<sup>(1)</sup>。

### 3. 免疫系：炎症と自然免疫から獲得免疫へ

私達の身体にはリンパ節や骨髄や脾臓や腸管のパイエル板など、白血球が活動する臓器が全身に分布しています。これが病原体の侵入を防ぐ免疫系です。細菌の感染や外傷では、炎症という反応が起きます。炎症はおどきの特徴の疼痛、発熱、発赤、腫脹の4つが揃い、機能の障害を伴う身体の防衛反応です。この反応を起こすのは免疫系の役目です。体内に病原体が侵入した時には、まず急を要しますからどんな病原体であっても自然免疫という防御反応を起こすのです。その仕組みは、トル様受容体というたんぱく質が樹状細胞の表面と表面から物質を取り込むエンドソームの表面にあって、人体には無いが細菌やウイルスにある鞭毛やリポたんぱく質や特定の形をした核酸を結合し、情報をT細胞というリンパ球に伝えます<sup>(3)</sup>。そして炎症を起こして防ぐ反応を始めるのです。細菌の中でも人体に有益な乳酸菌などはトル様受容体を介して免疫系を刺激してウイルスを防ぐサイトカインを作ります<sup>(3)</sup>。そして自然免疫には白血球の食作用で病原体を取り込んで破壊したり、デフェンシン等の抗ウイルス物質を作ってウイルスを除く働きもあります。しかし、無数の病原体に抵抗するのは容易ではありません。そこで、特定の病原体を覚えておいて、その病原体だけを殺す特別な抗体やリンパ球を作る獲得免疫が人体に備わっているのです。その仕組みは樹状細胞が捉えた病原体の一部のたんぱく質をT細胞に伝えるのです。そしてその情報を基にしてB細胞がその病原体の特定のたんぱく質（抗原）だけを結合する抗体を作ります。抗体がその抗原に結合した病原体は殺され、また抗原が毒素の時は無毒化されて効率よく病原体の感染を防ぐことができます<sup>(1)</sup>。大事な事は、このT細胞がその病原体の抗原を覚えていて、次に同じ病原体が来た時には直ぐに多量の抗体を作って感染を防ぐのです。これを免疫といいます。病原体をあらかじめ感染させるのは危険ですから、病原体の成分や殺菌した病原体を使って抗体を免疫系に作らせるのがワクチンです。免疫系はこのような大事なのですが、食物のたんぱく質に対して抗体ができてしまうのが食物アレルギーなのです。

### 4. 抗体5種類とアレルギー4型

抗体には5種類あって、それぞれ役目が異なります。IgAは消化管等から外に分泌されて病原体を防ぎます。IgMは免疫反応の最初にできる大きな抗体です。IgGは血液中の抗体の大部分を占める免疫の主役です。IgDは

量が少なく役割も不明です。そしてアレルギーの原因になるのがIgEです。アレルギーの1型が最も重要で、IgEとアレルゲンの結合で起こります。2型は補体という物質がIgMやIgGと共に細胞を破壊する薬疹などの原因です。3型はIgGと補体の結合体によって白血球から因子が出て糸球体腎炎などを起こします。4型は特定のT細胞などが感染した細胞を破壊するアレルギーです。特定の食品たんぱく質に結合するIgEができてしまうと、その食品に対する1型アレルギーが起こるのです。アレルギーの発症は、感作成立と症状誘発に分けて考えられます（図3）<sup>(4)</sup>。まずアレルゲンに対して特定の遺伝素因を持つ人の免疫系は、これを異物としてIgE抗体を作ります。アレルゲンに対してIgEを作ること感作が成立したと言います。こうして作られたIgEが放出されて、肥満細胞の表面に結合してアレルゲンを記憶しておきます。そこに食事で小腸から吸収されたアレルゲンが血液に乗って全身に運ばれると、IgEとアレルゲンの結合で肥満細胞が壊れてヒスタミンやロイコトリエンが放出されて即時性（I型）アレルギーの症状が起きるのです（図3右、図4）<sup>(4)</sup>。

### 5. アレルギーの診断と遺伝

食物アレルギーの診断は、問診が大事です<sup>(5)</sup>。食事の時の症状を明確に把握することが重要です。食べた食品や量、症状の様子、食べてから症状出現までの時間などをアレルギー専門医が確認すれば、食物アレルギーかどうか予測できます。次に血液検査でIgE抗体を調べます。検査では多数のアレルゲンを準備しておき、その一つ一

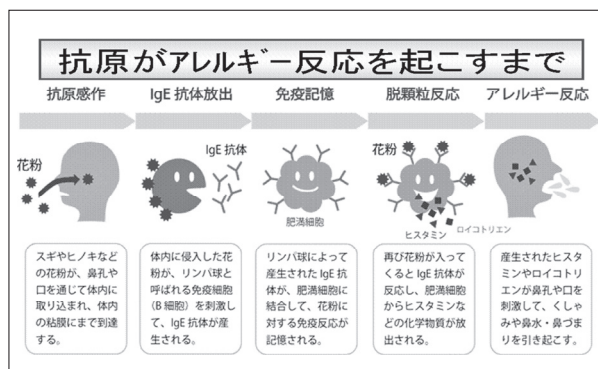


図3

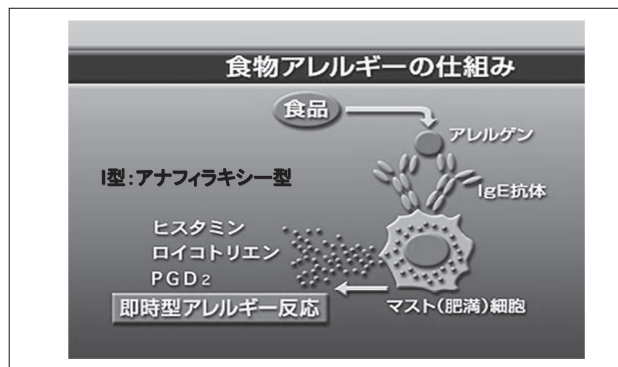


図4

つに微量の血液を加えると、ある食物に含まれるアレルゲンを結合するIgEがあるとだけ反応が陽性にでます(図5)<sup>(5)</sup>。今では在宅で検査キットを郵送してもらい試料を返送する簡単な検査も可能となりました。結果は抗体価で表示され、スコアが高いほど抗体が多いのです。しかし、抗体価の高さと症状の強さは、一致するとは限りません。正確には食物負荷試験をして判定します。問題の食物を摂取させることはアナフィラキシーの危険がありますから、病院で何時でも直ぐに処置できるように準備して少しずつ時間を掛けて摂取してもらうのです。その他に皮膚にアレルゲンを加えて腫れがでるかを調べるプリック試験もあります。今日では、様々なマーカーを検査して正確を期します<sup>(6)</sup>。リンパ球の種類やサイトカインも参考にします。誰もが同様な環境でアレルギーを起こすのではなく、アレルギーを起こしやすい遺伝子があるのです(図6)。アレルギーを持たない場合は環境で子供の12%にしかアレルギーは出ませんが、同じようなアレルギーを両親が起こす場合には子供の72%がアレルギーとなるのです。そこで遺伝子を調べるのですが、アレルギーを起こしやすい遺伝子の多型(小さな違い)は大変多いだけでなく、牛乳、卵、ピーナッツなどのアレルゲンに対して別の遺伝子多型があるので、特定のアレルゲンに罹りやすい遺伝子を持つ人が出るのです(図7)<sup>(7)</sup>。そこで遺伝素因のある人は、特定の食品やアトピー性皮膚炎などにも注意します。

## 6. 除去食と代替食物。

アレルゲンが無ければアレルギーが起こらないので、



図 5

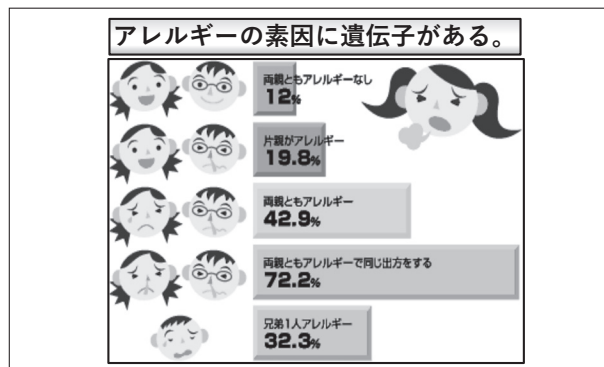


図 6

まずアレルゲンの除去食を実行します。負荷試験で問題の食物と危険な量が決まると、まずその食物を除いた除去食で安全を確保します。そのために、消費者庁の定める5種の食品が入っていることを表示することが義務付けられ、さらに19種の食品には表示が勧められています。しかし、レストラン等で作られる料理には表示の義務がないので注意しましょう。食物アレルギーで多いのが卵、牛乳、木の実等、栄養価の高い食品ですから、この代わりになる代替食品は専門店もあります。食物アレルギー研究会では栄養食事指導のポイントとして、除去食物があっても、主食(ごはん、パンなど)、主菜(肉、魚、大豆など)、副菜(野菜、芋類、きのこ、果物など)のバランスを考え、種々の食品を取り入れた食事をする事で、栄養状態の悪化を防ぐことができます(図8)。特に牛乳からのカルシウムを補うためにはアレルゲンとなるたんぱく質を除いたアレルギー用ミルクが勧められます(図8)。毎日の食事では除去食を考えるのは大変ですから、女子栄養大学出版部では判り易く作り易い多くのメニューの図書を作りました<sup>(8)</sup>。アナフィラキシー再発を恐れるあまり、除去食が継続されてしまうことが多いのです。検査が容易である日本では、その結果により、除去すべきと判断されてしまう問題点があります。そこで除去食の範囲を注意して食事を作ることが重要です。さらに次に述べる免疫寛容を高める方法が工夫されているのです。

## 7. 免疫寛容と食べて治す経口免疫療法

健康者では食物は異物として認識しないようにする免

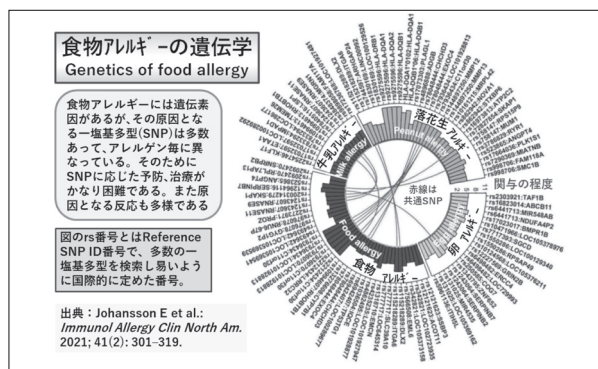


図 7

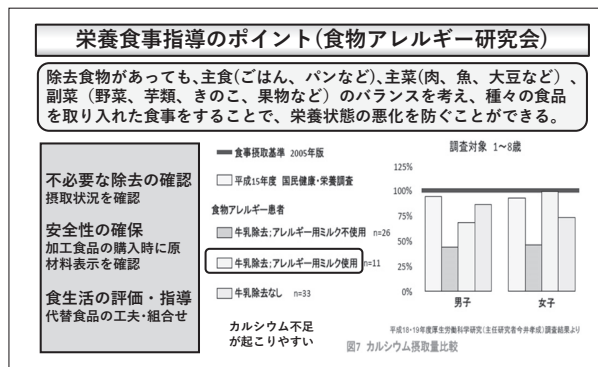


図 8



免疫寛容という機構があり、免疫反応を起こさずに栄養源として消化・吸収する事ができるのですが、食物アレルギー患者には免疫寛容がないので、食物のたんぱく質を異物として認識してIgEを作りアレルギーを起こすのです<sup>(9)</sup>。また、腸内常在菌に対しても、免疫反応を起こさなくて良いと判断する免疫寛容があるのです。外部から体内に侵入した病原菌は、免疫細胞によって排除されてしまうのですが、教育系の腸内常在細菌は、免疫細胞から排除されず腸内にとどまることができます。さらに重要なのは腸内常在菌が腸管のリンパ球を教育して、戦う能力を獲得させることができるのです。腸内細菌がいることで、腸内のリンパ球が成熟することができ、リンパ球に対し、調節する能力を教え込むのです。腸内菌が全くない無菌動物では腸管にマクロファージ、樹状細胞が増えてきませんが常在菌を入ると回復します。常在菌が免疫系を教育して炎症を調節する調節性T細胞 (Treg) を育てます<sup>(9)</sup>。卵アレルギーの動物モデルをつくり、卵を餌に与えると、腸炎が起きてきますが、そのまま、与え続けると、症状が軽くなっていきます。その理由は、腸管のリンパ球が変化していくからです。生体を守るために、腸内細胞は、炎症が行き過ぎないよう卵を排除しないように妥協していくのです。

そこで現在、試みられているのが食物アレルギーの経口免疫療法なのです(図9)<sup>(9)</sup>。先ず食物経口試験でどの程度危険かをしらべます。そしてアレルギー症状が出ないように少しずつ増量しながら摂取していき(増量期)、十分の量に達すれば同量を続けます(維持期)。無論、アレルギー症状に対応できる病院の準備が必要です。少量のアレルゲンではIL-2やIL-10(ILはインターロイキン)が増えて制御性T細胞が増えるのでアレルギーが抑えられるのです。そして2週間中断して、再び摂取してアレルギー症状が出なければ免疫寛容ができた判断するのです。さらにアレルギーの元になるIgEを抗IgE抗体で抑えながら経口免疫療法が併用され、アレルギー患者に大きな希望を与えているのです。その機序は図に示すように、抗IgE抗体は肥満細胞のIgE受容体がIgEを結合するのを防止するためアレルギー反応が起きないからです(図10)<sup>(10)</sup>。

学校の保健室で直接に食物アレルギーに接する養護教諭には栄養の知識が不可欠ですが、女子栄養大学の養護教諭の養成課程は栄養学部属するという特色があります。最後になりますが、食物アレルギーについて多くのご教示を頂きました同級の牧野教授はじめ皆様に感謝申し上げます。ご清聴ありがとうございました。

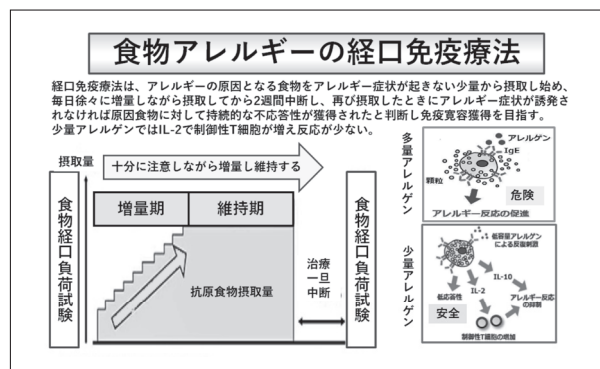


図9

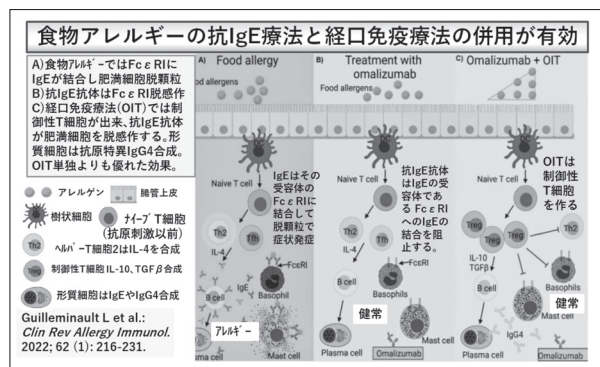


図10

#### 参考文献

- 1) 日本小児アレルギー学会編：食物アレルギー診療ガイドライン2021年（2022）
- 2) 学校保健会：アレルギー疾患に関する調査研究報告書（2019）
- 3) Kivit S et al.: Regulation of Intestinal Immune Responses through TLR Activation: Implications for Pro- and Prebiotics. *Front Immunol* 5: 60 (2014)
- 4) Ramsey N et al.: Pathogenesis of IgE-mediated food allergy and implications for future immunotherapeutics. *Pediatr Allergy Immunol.* 2 (7): 1416-1425 (2021)
- 5) Elghoudi A et al.: Food allergy in children the current status and the way forward. *World J Clin Pediatr.* 11 (3): 253-269 (2022)
- 6) Breiteneder H et al.: Biomarkers for diagnosis and prediction of therapy responses in allergic diseases and asthma. *Allergy* 75 (12): 3039-3068 (2020)
- 7) Johansson E et al.: Genetics of Food Allergy. *Immunol Allergy Clin North Am.* 41 (2): 301-319 (2021)
- 8) 今井孝成他 監修：こどものための食物アレルギーあんしんBOOK 女子栄養大学出版部（2020）
- 9) 伊藤浩明編：食物アレルギーのすべて 第2版 診断と治療社（2022）
- 10) Guilleminault L et al.: Combining Anti-IgE Monoclonal Antibodies and Oral Immunotherapy for the Treatment of Food Allergy. *Clin Rev Allergy Immunol.* 62 (1): 216-231 (2022)