

アレルギーの基礎知識

健康いきいきサロン 2023年4月16日



Dr Seina HONJOYA

Allergologie Pédiatrique - CHU Ambroise Paré, Boulogne-Billancourt

Allergologie - 7 rue de l'Asile Popincourt, 75011 Paris

dr.honjoya@gmail.com

目次

-定義

-疫学

-メカニズム

-診断・検査

-治療

-予防

定義

アレルギー(反応)=免疫の過剰な反応

免疫 = 病気を引き起こす異物(ウイルスや細菌など)から体を守る仕組み

アレルギー(反応) = ある特定の異物(アレルゲン)に対して免疫が過剰に反応して、体に症状が引き起こされること

アレルゲン = アレルギー反応を起こす原因となる抗原(antigène)。花粉、ダニ、食べ物など

アトピー = アレルゲンに強く反応する傾向

アトピーマーチ = アトピー性皮膚炎、食物アレルギー、ぜんそく、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎という流れで発症する傾向

疫学

どれくらいアレルギーの人がいるのか

現在

ヨーロッパで4人に1人

世界で3億人は喘息持ち、毎年25万件の死亡例

ヨーロッパで10人に1人はアトピー性皮膚炎、日本で51万人

フランスの成人食物アレルギーは3,5%、子供は8%。日本の子供は65万人

2050年、先進国では2人に1人の予測

Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. World Health Organization

厚生労働省 各種統計調査(mhlw.go.jp)

Dermatite atopique (eczéma atopique) · Inserm

データで見るアトピー性皮膚炎アトピース

alimentaires vdef.doc (anses.fr)

ける食物アレルギー患者数の推計疫学調査の現状と課題Matsubara et al. 2018

Allergies

日本にお

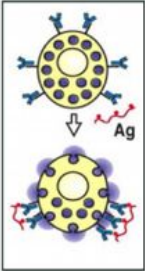
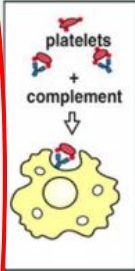
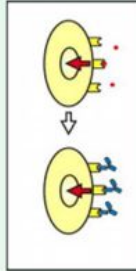
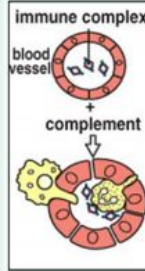
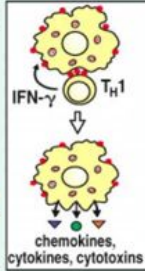
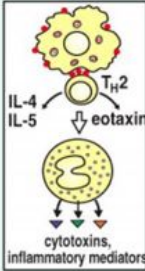
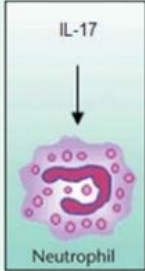
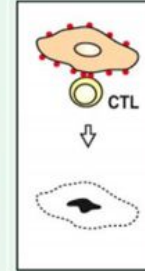
経済的な問題

Most importantly, for the EU, avoidable indirect costs per patient insufficiently treated for allergy range between €55 and €151 billion per annum due to absenteeism and presenteeism, that is, €2405 per untreated patient per year.

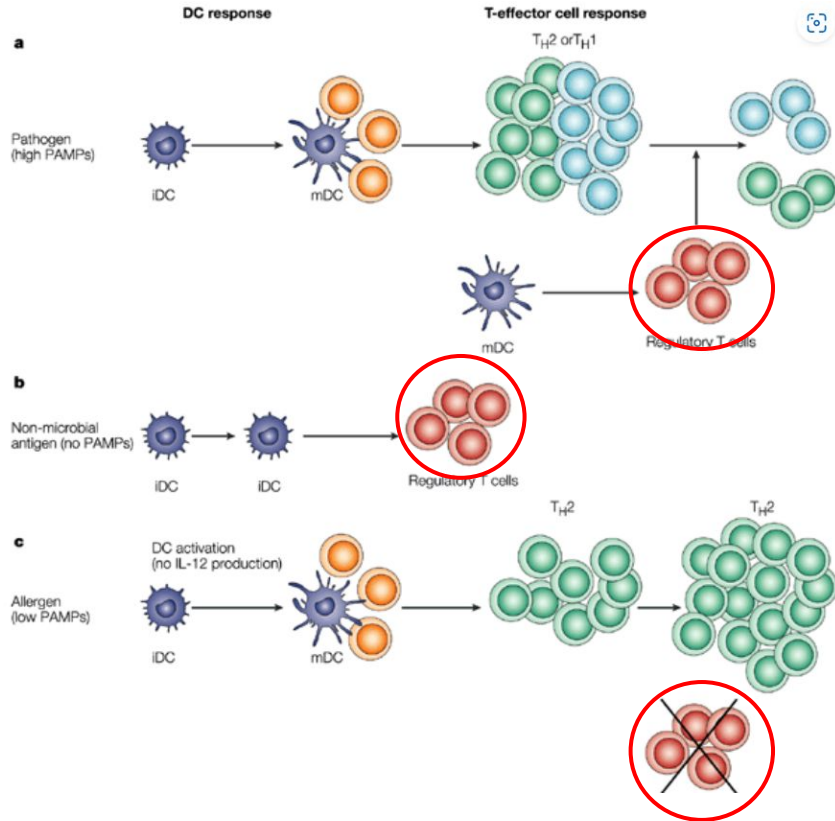
メカニズム

Classification des hypersensibilités immunologiques

Maladies autoimmunes et allergiques

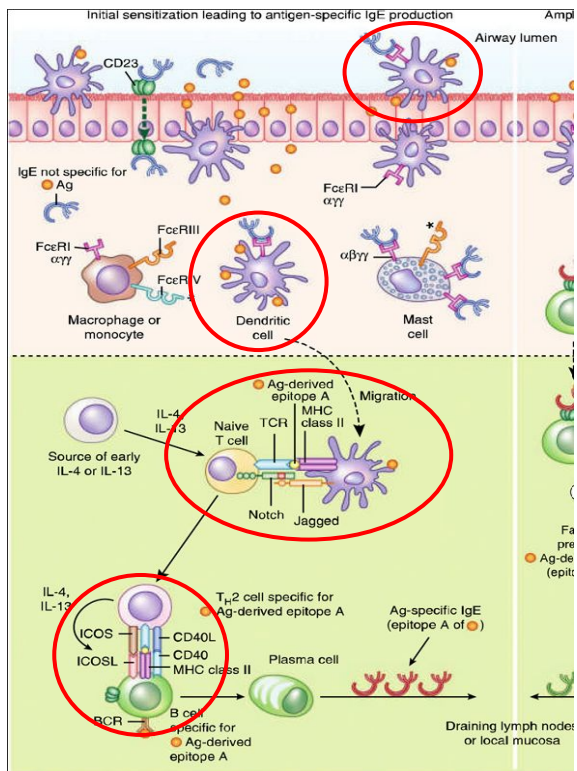
Type I	Type II		Type III	Type IV			
IgE	IgG		IgG	CD4 Th1	CD4 Th2	CD4 Th17	CD8 cytotox.
Antigènes solubles	Ag cellulaires ou matriciels	Récepteur cellulaire	Ag solubles	Ag soluble	Ag soluble		Ag cellulaire
Mastocyte	Complément, Phagocytes, NK	Ac altère la signalisation	Complément, Phagocytes	Macrophage	Eosinophiles	Neutrophiles	Cytotoxicité
							
Rhinite all. Asthme all. Anaphylaxie	Réaction transfus. Anémie hémolytique	Thyroidite Myasthénie	Maladie sérique Lupus érythémateux	(IDR tuberculine) Rejet de greffes Arthrite, Diabète	Asthme all. chr. Rhinite all. chr.	Dommages tissulaires	*Rejet de greffes *Diabète type 1
Urticaire de contact	Pemphigus Pemphigoïde	Urticaire chronique Pemphigus	Vascularites immunoall.	Psoriasis	Dermatite atopique	Polyarthrite rhumatoïde, Sclérose en plaques, Maladie de Crohn, Infections	Eczéma all. de contact Vitiligo, Pelade
Choc anaphylactique	Cytopénies médicamenteuses		Vascularites	Toxidermies	DRESS		Lyell/SJS

免疫反応の終わりor継続

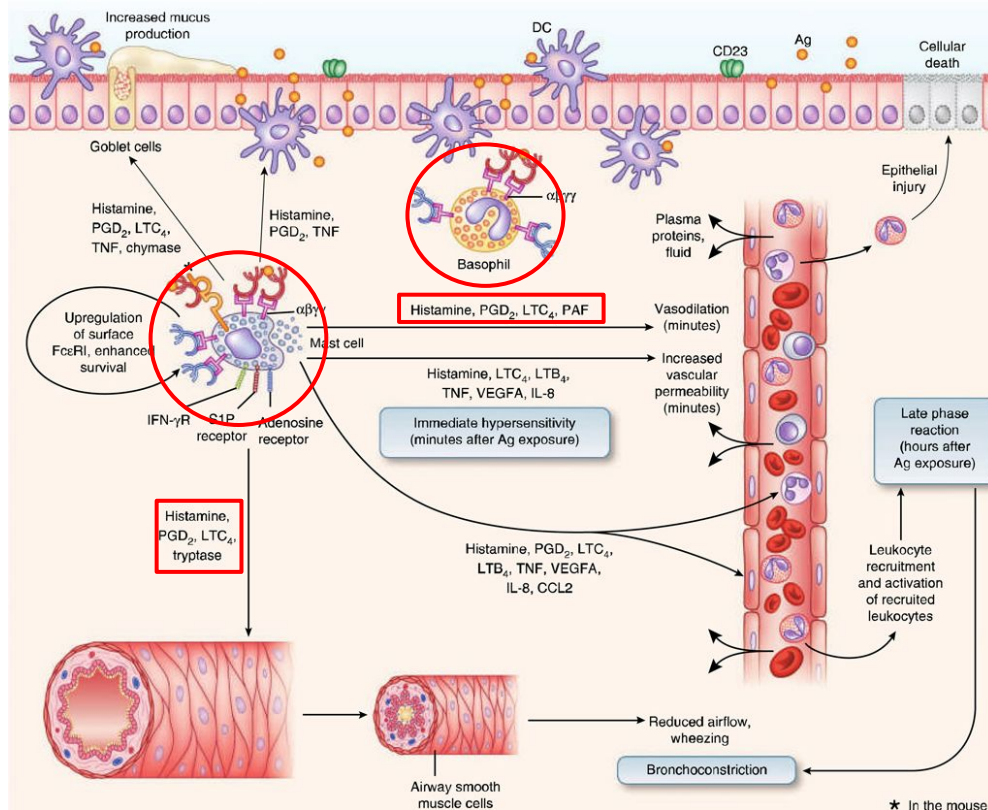


Différenciation des lymphocytes T régulateurs. Herrick et al. 2003

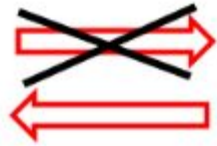
どうやってアレルギー反応が起こるのか



どうやってアレルギー反応が起こるのか



感作



アレルギー

どうしてアレルギー体質になるのか

アトピー/遺伝

Variations in genetic influences on the development of asthma throughout childhood, adolescence and early adult life. Le Souef Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2006

Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. Sicherer et al. J Allergy Clin Immunol, 2014

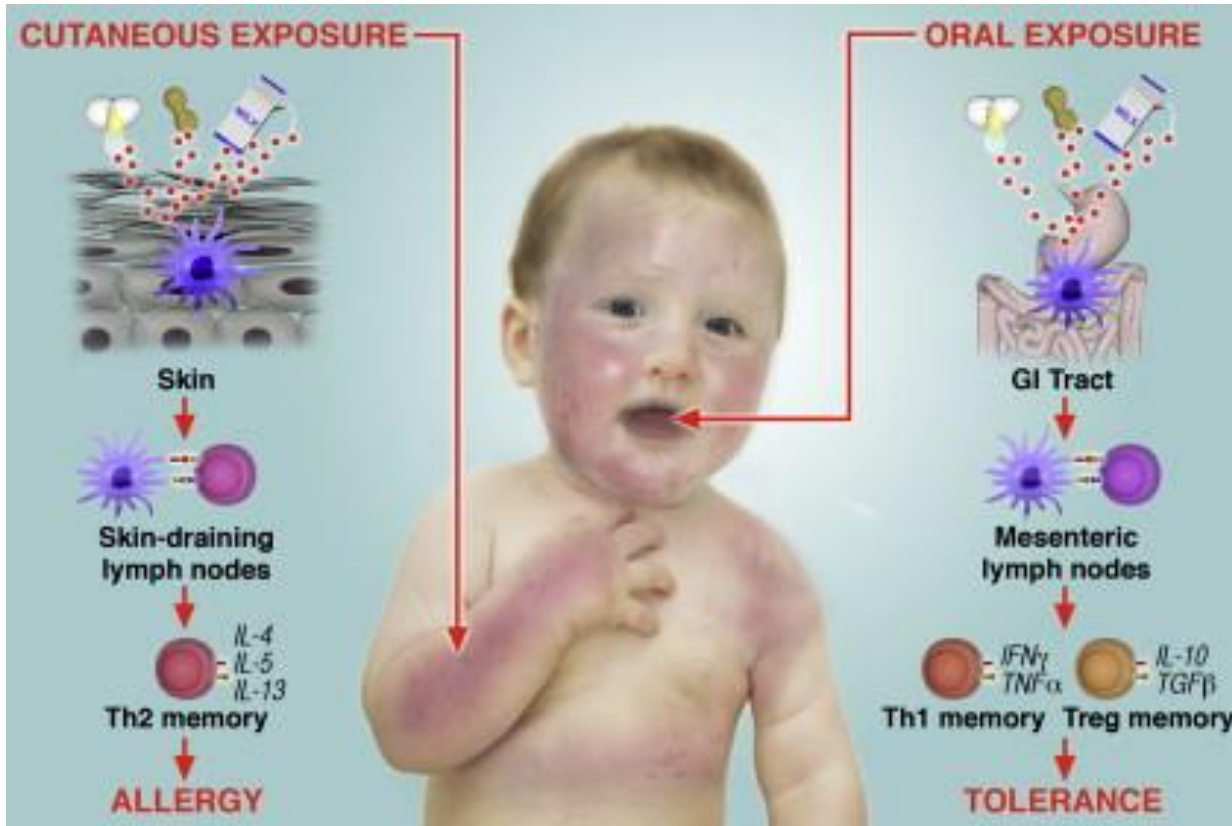
Epidemiology and burden of food allergy. Warren et al. Curr Allergy Asthma Rep 2020

Prevention of allergic disease in childhood: clinical and epidemiological aspects of primary and secondary allergy prevention. Halken Pediatr Allergy Immunol 2004

どうしてアレルギーになるのか

アレルギー体質+アレルゲン

Epidemiology of asthma. Viegli et al. Eur Respir J Monograph: Asthma 2003
Epidemiologic risks for food allergy. Lack J Allergy Clin Immunol 2008



Update on risk factors for food allergy. Lack J Allergy Clin Immunol 2012
Which infants with eczema are at risk of food allergy? Results from a population-based cohort. Martin et al. Clin Exp Allergy, 2015
Risk factors for hen's egg allergy in Europe: EuroPrevall Birth Cohort. Grimshaw et al. J Allergy Clin Immunol Pract 2020

どうしてアレルギーの子供・大人が増えているのか

環境の変化(衛生仮説、腸内環境)

Hay fever, hygiene, and household size. Strachan, BMJ, 1989

Family size, infection and atopy: the first decade of the "hygiene hypothesis". Strachan, Thorax, 2000

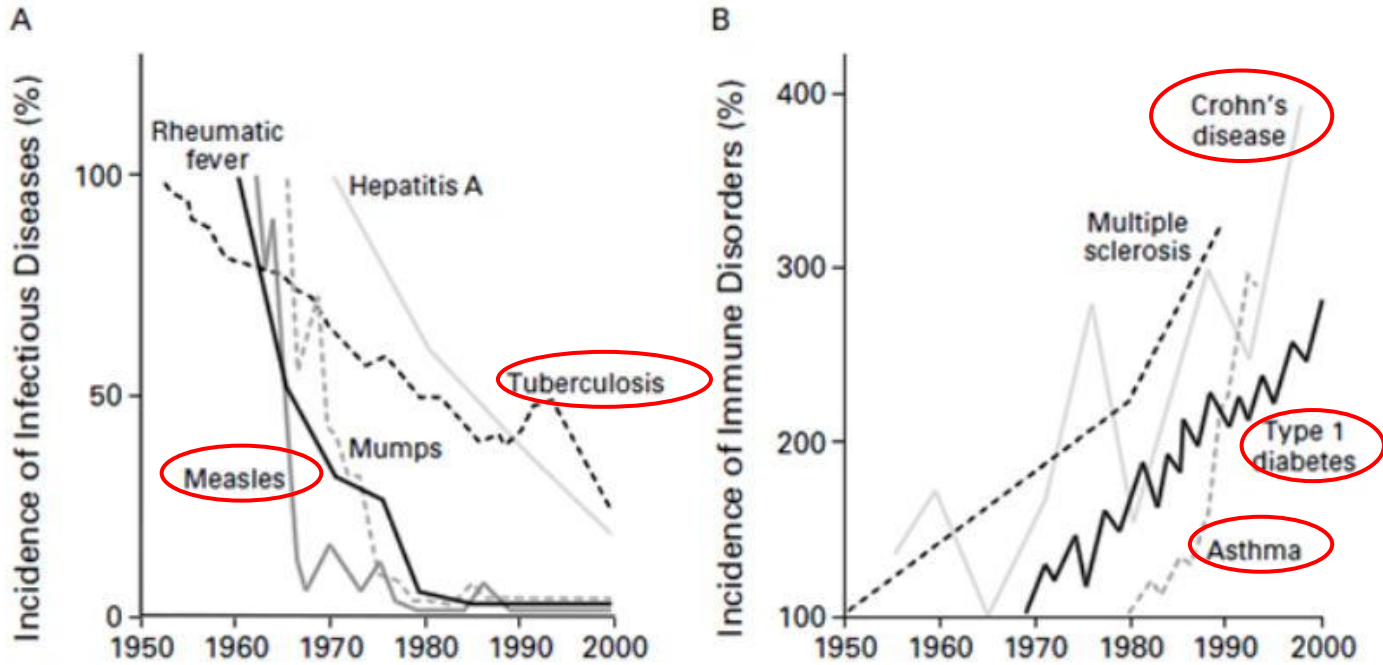


Figure 1. Inverse Relation between the Incidence of Prototypical Infectious Diseases (Panel A) and the Incidence of Immune Disorders (Panel B) from 1950 to 2000.

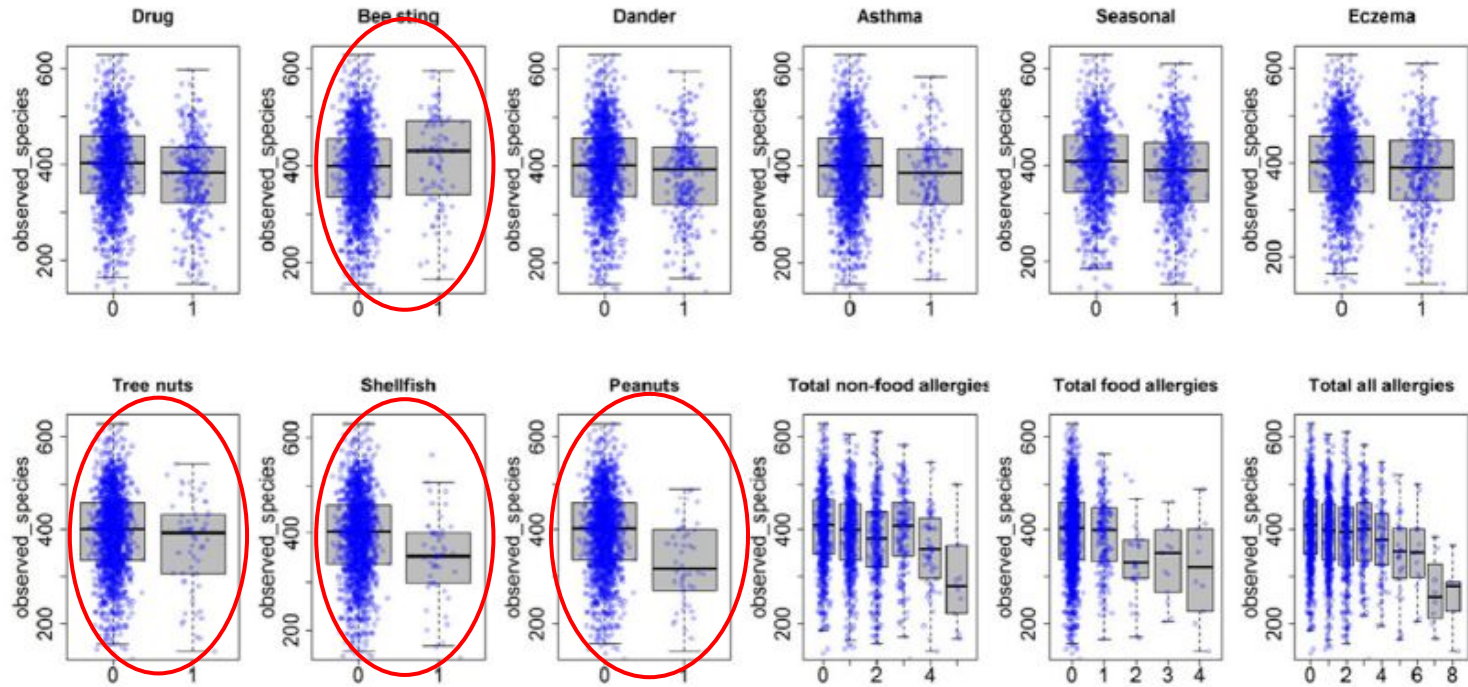


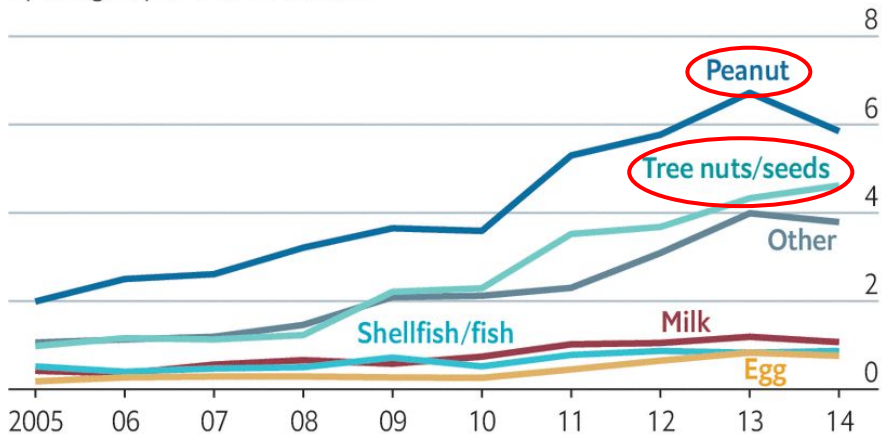
Fig. 1. Associations between richness (observed species), alpha diversity and allergies. Upper panel: Association P-values were derived by unconditional logistic regression (for each individual allergy) or by negative binomial regressions (for total allergies), adjusting for age, sex, body mass index (BMI), time since last antibiotics, season, probiotic and vitamin usage. Lower panels: Box plots for the associations of richness (observed_species). Box plots for Shannon index, Chao1 and PD_{whole_tree} are reported in Fig. E1. In each box plot, "0" and "1" represent the group without and with the specified allergy, respectively.

Shock treatment

United States

Emergency-department visits for food-induced anaphylaxis

By allergen, per 100,000 children



Peanut allergy incidence

% of total births



Sources: "National trends in emergency department visits and hospitalizations for food-induced anaphylaxis in US children" by Motosue et al., *Pediatric Allergy and Immunology* (2018); "Increased incidence and prevalence of peanut allergy in children and adolescents in the United States" by Lieberman et al., *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* (2018)

The Economist

Enquiring About Tolerance (EAT) study: Feasibility of an early allergenic food introduction regimen. Perkin et al. J Allergy Clin Immunol 2016
EAACI Guideline: preventing the development of food allergy in infants and young children (2020 update). Halken et al. Pediatr Allergy Immunol. 2021

診断・検査

アレルギー反応時 細胞から出される化学物質の効果

ヒスタミン	<p>血管拡張 > 赤み</p> <p>血管透過性の亢進 > 膨張、赤み</p> <p>神経の刺激 > 痒み</p> <p>粘膜分泌の亢進 > 気管支、鼻の粘液の分泌量向上</p> <p>気管支収縮 > ぜんそく</p>
トリプターゼ	<p>血管透過性の亢進 > 膨張、赤み</p> <p>膜の破壊 > 膨張</p> <p>気管支平滑筋の収縮 > 気管支粘液の分泌量向上</p>

<p>ロイコトリエン 特に気管支に効果大</p>	<p>粘膜分泌の亢進>気管支の粘液の分泌量向上 気管支収縮>ぜんそく</p>
<p>プロスタグランジン</p>	<p>気管支収縮>ぜんそく 血管拡張>赤み 腸の平滑筋の収縮>腹痛、吐き気、嘔吐、下痢</p>

アレルギー性鼻炎

通年性(ダニ、犬、猫、カビ)・季節性(花粉、一種のカビ)

くしゃみ(連続で回数が多い)、鼻水(透明でサラサラ)、鼻づまり(粘膜の腫れ)

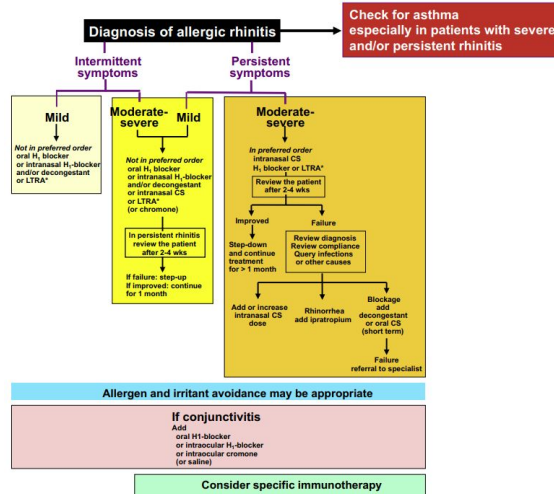


FIG 1. Recommendations of the ARIA update (from Bousquet et al³). CS, Corticosteroid; LTRA, leukotriene receptor antagonist.

<https://allergyportal.jp/>

Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): achievements in 10 years and future needs Bousquet et al. J Allergy Clin Immunol 2012

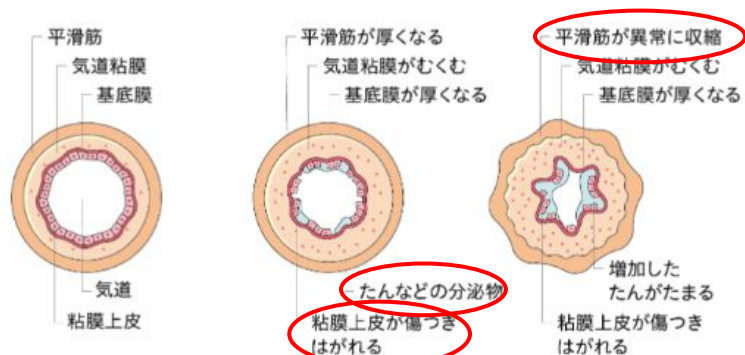
アレルギー性結膜炎

通年性・季節性

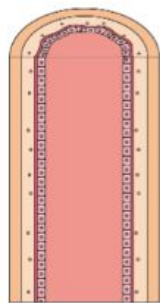
かゆみ、掻けば掻くほどかゆくなる

かきすぎると眼痛、瞼のアトピー性皮膚炎、細菌が入ることも

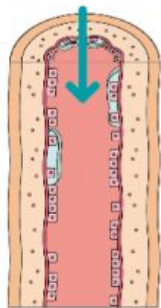
ぜんそく＝慢性的に気道に炎症が起きていること



気道の内側に炎症が起ころ、
少しの刺激にも過敏に反応する

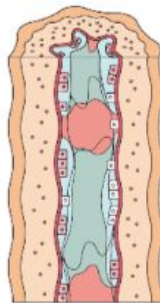


正常



炎症のために
気道が狭くなる

ぜん息の患者さん



さらに
気道が狭くなる

ぜん息発作時

アレルギー性ぜんそく

子供 咳(かぜをひくたびに咳が長引く、かぜでもないのに遊びまわったあとに咳が出る、ゼーゼー、ヒューヒューと気道が鳴るように聞こえる、泣いたり不機嫌になることが多くなる

炎症が続くと発作の繰り返し、わずかな刺激にも反応しやすくなる

大人 喘鳴、息切れ、胸が締めつけられるかんじ・違和感、咳

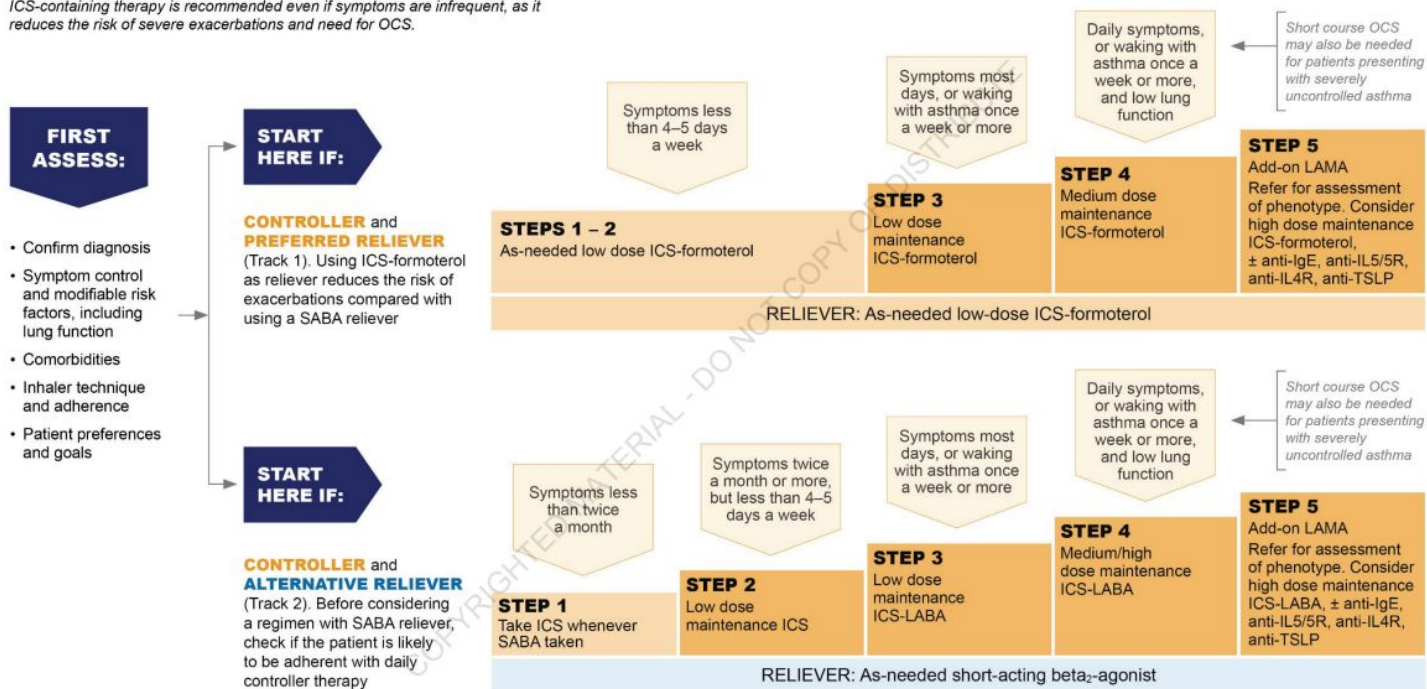
炎症が続くと組織の線維化が進んで気管支が硬くなり(リモデリング)、元の状態に回復しにくくなる

発作は夜間や早朝に起こりやすい

STARTING TREATMENT

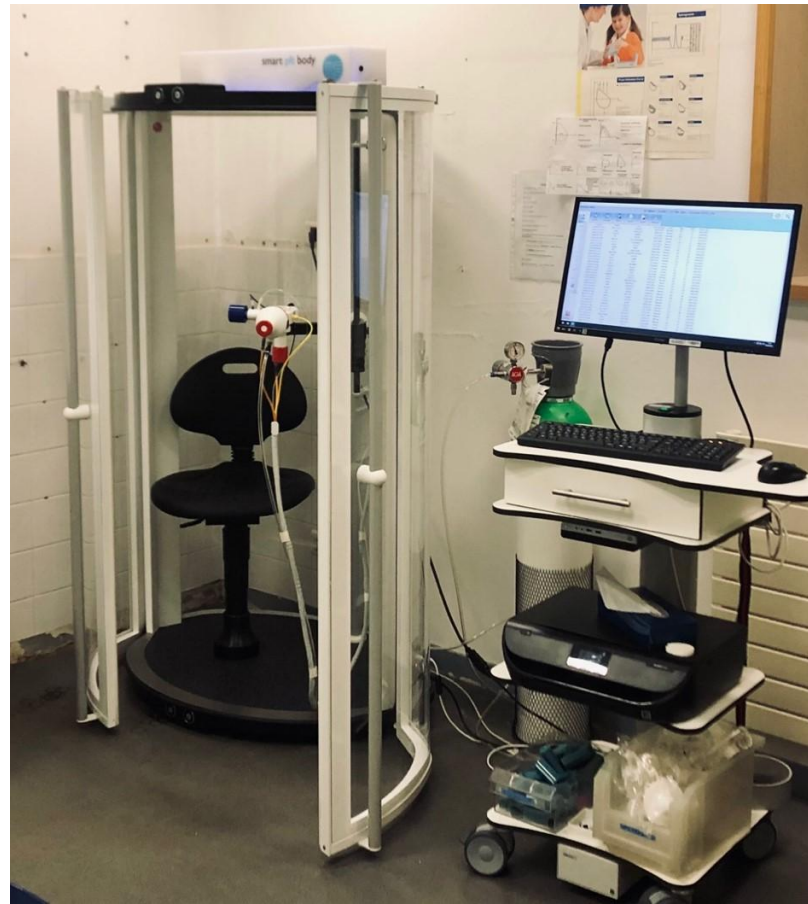
in adults and adolescents with a diagnosis of asthma

Track 1 is preferred if the patient is likely to be poorly adherent with daily controller. ICS-containing therapy is recommended even if symptoms are infrequent, as it reduces the risk of severe exacerbations and need for OCS.



ICS: inhaled corticosteroid; SABA: short-acting beta₂-agonist

For initial asthma treatment in children 6–11 years, see Box 8B (p.28). For more details about treatment recommendations including supporting evidence, and clinical advice about implementation in different populations see the full GINA 2022 report (www.ginasthma.org). For more details about Step 5 add-on therapies, see Chapter 3E of the GINA report, or the GINA 2022 Short Guide on Difficult to Treat and Severe Asthma, and check eligibility criteria with local payers.



フランスの花粉

パリ

シラカバ (bouleau): 3月下旬から5月上旬

イネ科 (graminées): 4月上旬から9月中旬、ピークは5-6月

南仏 (Aix-en-Provence)

イトスギ (cyprès): 1月上旬から7月中旬、ピークは1-4月

トネリコ属 (frêne, olivier): 1月上旬から5月上旬

イネ科 (graminées): 4月上旬から10月中旬

リヨン キク科 (ambroisie): 8月始めから10月中旬

コルシカ島 イラクサ科 (pariétaire): 2月中旬から9月中旬

食物アレルギー

牛乳、卵、ピーナッツ、ナッツ類など

Grades	Symptoms
I	Cutaneous Mucosa: erythema, urticaria, angioedema
II	Moderate multivisceral: cutaneous \pm hypotension \pm tachycardia \pm cough, dyspnea \pm digestive signs
III	Severe mono- or multivisceral signs: cardiovascular collapse, tachycardia or bradycardia \pm arrhythmia \pm bronchospasm \pm digestive signs
IV	Cardiac Arrest

Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. Ring&Messmer, Lancet 1977
Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report. Sampson et al J Allergy Clin Immunol 2006

蕁麻疹＝マスト細胞が刺激された結果

皮膚の一部が赤く盛り上がり、身体のあちこちにできて、通常24時間以内に消える

目や顔やのどが腫れる血管性浮腫も同類

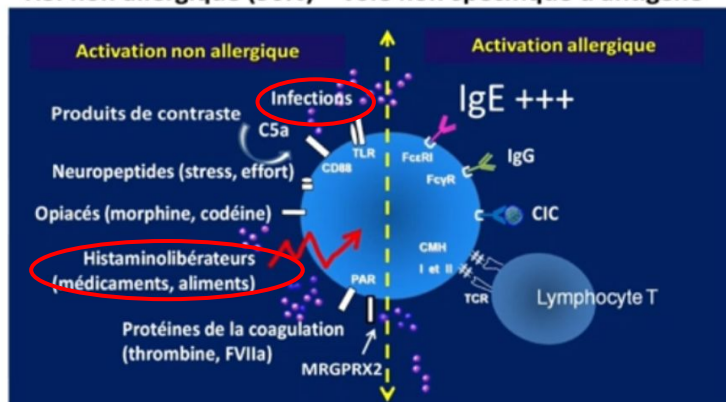
痒み、焼けるようなかんじ

急性:**感染症**、食べ物・薬

慢性:物理的刺激、甲状腺異常、免疫疾患、

慢性感染症、**原因不明**

Deux voies d'activation mastocytaire : allergique et non allergique
HSI non allergique (90%) = voie non spécifique d'antigène

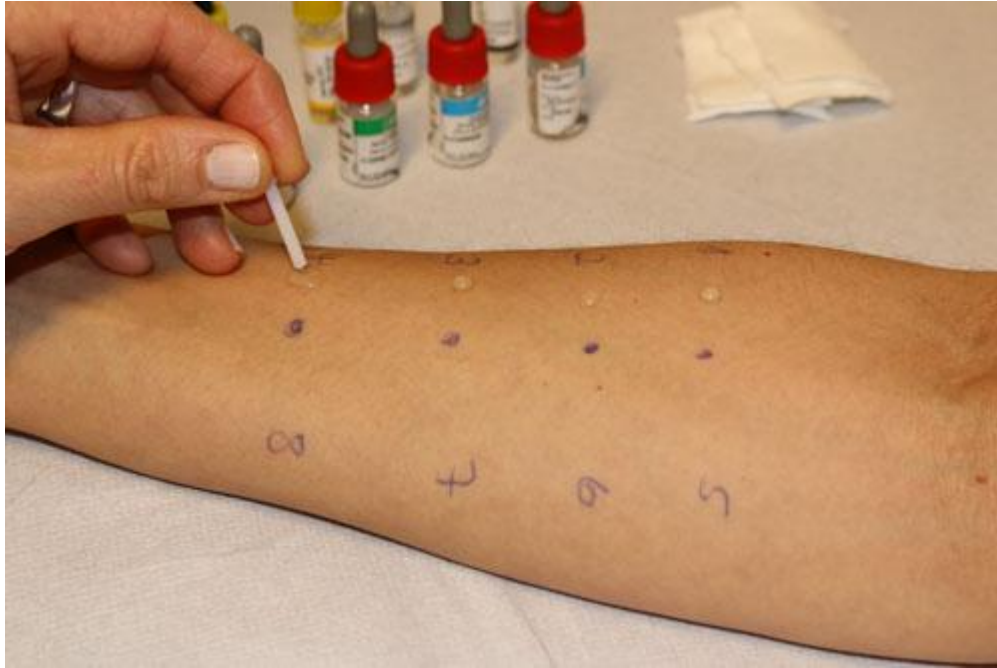


<https://allergyportal.jp/>

Berard et al. Rev Med Int 2010

The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria Zuberbier et al. Allergy 2018

皮膚テスト (prick test)



Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens, Bousquet et al. Allergy 2012

The skin prick test - European standards Heinzerling et al. Clin Trans Allergy 2013

固有IgE抗体検査

血液検査 固有のIgE抗体があるか

抗ヒスタミン剤を飲んででも検査ができる

トリプターゼ

血液検査 反応の1-2時間後がピーク

24時間で正常値に戻る

アレルギーの診断

アレルギーを思わせる症状 + 皮膚テストまたは抗体検査で陽性 > アレルギー

食物アレルギー 食物経口負荷試験

アレルギーが確定している・疑われる食べ物を一回か何回かに分けて食べさせて、症状の有無を確認する検査

症状ありで、アレルゲンが特定されている場合安全摂取可能量・耐性獲得の確認

症状ありで、アレルゲンが特定されていない場合アレルゲン断定

症状ありで、皮膚テストと抗体検査が陰性の場合アレルギー or not

食べたことがなく、皮膚テスト・抗体検査が陽性無事食べれるか

治療

症状を和らげる薬

抗ヒスタミン剤

点眼薬、点鼻薬 抗ヒスタミン剤、ステロイド＝副腎皮質ホルモン

吸入薬 短時間作用性 β 2刺激薬 (サルブタモール)、長時間作用性 β 2刺激薬＋ステロイド混合 (ブデソニド・ホルモテロール)、ロイコトリエン、抗コリン薬

ステロイド剤

生物学的製剤 抗IgE抗体 オマリズマブ、抗IL4IL13抗体 デュピルマブ

アドレナリン

Systematic literature review of systemic corticosteroid use for asthma management. Bleecker et al Am J Respir Crit Care Med 2020

Adverse outcomes from initiation of systemic corticosteroids for asthma : long-term observational study Price et al. J Asthma Allergy 2018

Healthcare resource utilization and costs associated with incremental systemic corticosteroid exposure in asthma. Voorham et al Allergy 2019

Effets indésirables de la corticothérapie au long cours Doumeizel et al Rev Prat 2021

アレルギー免疫療法 désensibilisation

原因となるアレルゲンを少量で摂取し、徐々に量を上げていきアレルギー反応を弱めていく療法

フランスでは舌下錠、毎朝2分、3年間。保険が利く

主にダニ、シラカバ、イネ科対象



Guidelines for the prescription of allergen immunotherapy and patient follow-up - Clinical questions and revision of the literature - Methods and recommendations list Caimmi et al Rev Fr Allergol 2021
Immunothérapies innovantes des maladies allergiques respiratoires Demoly et al Bull Acad Natle Méd 2016

アレルギー免疫療法のメカニズム

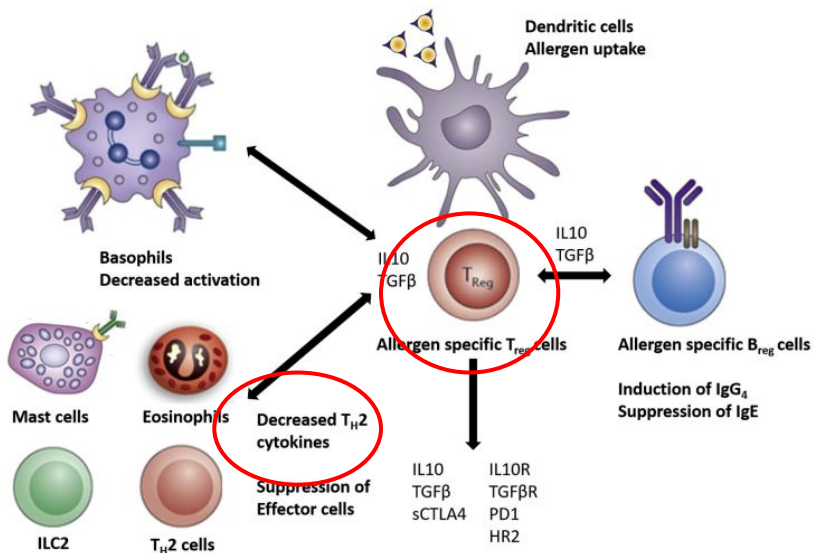


FIG 1. Cellular mechanisms of allergen-specific immunotherapy. Immune tolerance inducing conditioning and allergen uptake of regulatory DCs induces Treg and Breg cells. Allergen-specific regulatory cells induce tolerance to allergen in the periphery, and this suppressive environment regulates the effector cells of allergy. IL-10 and TGF-β production from Treg cells suppresses T_{H2} cell proliferation and T_{H2} cytokines while inducing IgG₄ and IL-10 from allergen-specific B cells. Absence of T_{H2} cytokines in turn decreases basophil activation and mast cell, eosinophil, and ILC2 activity. HR2, Histamine receptor H2; IL10R, IL-10 receptor; PD1, programmed cell death protein 1; sCTLA4, soluble cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4; TGFβR, TGF-β receptor.

Advances and highlights in allergen immunotherapy: On the way to sustained clinical and immunologic tolerance Berings et al J Allergy Clin Immunol 2017

予防

小児食物アレルギーの予防

牛乳アレルギーの予防 母乳だけ>アレルギー疾患用粉ミルクを与える

母乳と粉ミルク両立>早く頻繁に粉ミルクを与える

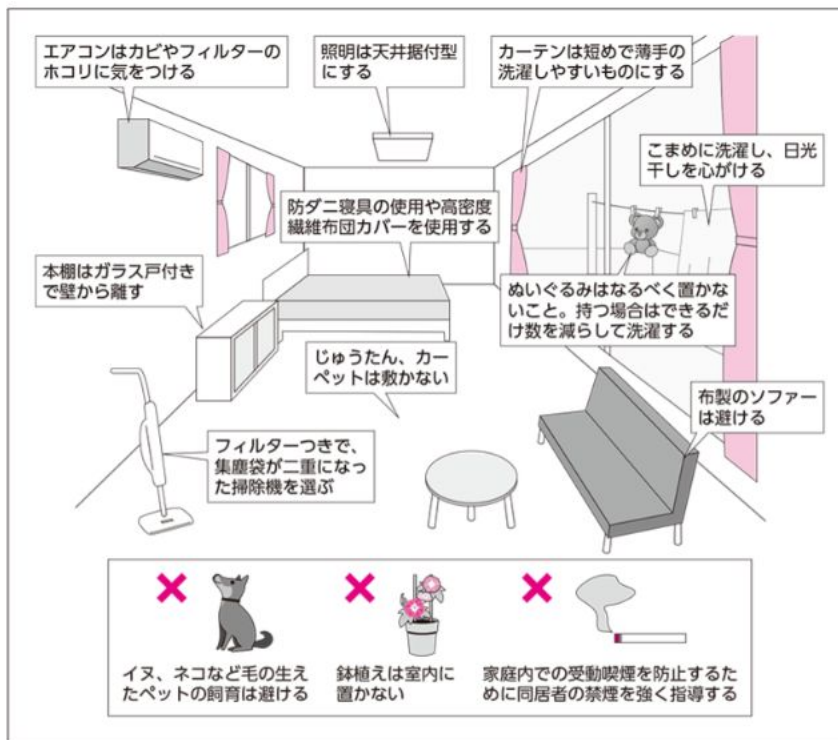
離乳食でアレルゲンとなりやすい食べ物でも生後4-6カ月の間に与える

手を洗ってからアトピー性皮膚炎の治療

*Primary prevention of cow's milk sensitization and food allergy by avoiding supplementation with cow's milk formula at birth: a randomized clinical trial
Urashima et al JAMA Pediatr 2019*

Early aggressive intervention for infantile atopic dermatitis to prevent development of food allergy: a multicenter, investigator-blinded, randomized, parallel group controlled trial protocol for a randomized controlled trial Yamamoto et al Clin Transl Allergy 2018

小児アレルギーの予防 呼吸器



『小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2020』より
<https://allergyportal.jp/>

Preterm delivery and asthma: A systematic review and meta-analysis Jaakkola J
Allergy Clin Immunol 2006

アレルギー症状の悪化の要因

感染症・疲労

汚染・気象条件変化

たばこ(とその煙)、強いにおいなどの刺激

ストレス？

終わりに

地球温暖化と共に環境は変化するので、これからもアレルギーは増え続ける傾向

新たな検査法(より精密な抗体検査、好塩基球活性化試験と治療法(生物学的製剤の種類増加、主流化)

花粉対策 花粉情報を見る pollens.fr

帰宅時に着替える、夜髪を洗う、鼻を洗う、マスク・メガネをする