

鶏卵アレルギー発症予防に関する提言

福家 辰樹¹⁾ 大矢 幸弘²⁾ 海老澤元宏²⁾ 伊藤 浩明²⁾ 相原 雄幸²⁾
伊藤 節子²⁾ 今井 孝成²⁾ 大嶋 勇成²⁾ 金子 英雄²⁾ 近藤 康人²⁾
下条 直樹²⁾ 長尾みづほ²⁾ 宇理須厚雄²⁾ 藤澤 隆夫²⁾

¹⁾ 日本小児アレルギー学会 食物アレルギー診療ガイドライン 2016 執筆協力者

²⁾ 日本小児アレルギー学会食物アレルギー委員会

日本小児アレルギー学会食物アレルギー委員会は、既存のガイドラインや先日公表された PETIT スタディに基づき、この「鶏卵アレルギー発症予防に関する提言」を発表する。医療関係者が、この提言を臨床的な判断材料とされることを期待する。

提言の骨子

- ・アトピー性皮膚炎（痒みのある乳児湿疹を含む炎症性の皮膚炎）^{※注1}に罹患した乳児では、鶏卵の摂取が遅いほど鶏卵アレルギーを発症するリスクが高まるというエビデンスに基づき、鶏卵アレルギー発症予防を目的として、医師の管理のもと、生後6か月から鶏卵の微量摂取^{※注2}を開始することを推奨する。
- ・鶏卵の摂取を開始する前に、アトピー性皮膚炎を寛解^{※注3}させることが望ましい。
- ・乳児期早期発症のアトピー性皮膚炎、特に重症例では、この提言を実行するにあたりアレルギー専門医（小児科、皮膚科）や乳児期のアトピー性皮膚炎や食物アレルギーの管理に精通している医師による診療を受けることを推奨する。
- ・鶏卵の感作のみを理由とした安易な鶏卵除去を指導することは推奨されない。
- ・本提言は発症予防のためであり、すでに鶏卵アレルギー（即時型、食物アレルギーの関与する乳児アトピー性皮膚炎）の発症が疑われる乳児に安易に鶏卵摂取を促すことはきわめて危険であるため、「食物アレルギー診療ガイドライン 2016」に準拠した対応をする。

※注1：本文「乳児期におけるアトピー性皮膚炎の診断について」を参照

※注2：本文「鶏卵アレルギー発症予防を目的とした、離乳期における鶏卵導入の暫定案」を参照

※注3：寛解とは外用剤塗布の有無を問わず皮疹が消失した状態を意味する

1. はじめに

食物アレルギーは現在も患者数が増える世界的な健康問題の1つである。日本においても、3歳までに食物アレルギーと診断されたことのある児は16.5%¹⁾、文部科学省調査による学童期の有症率は4.6%と報告されている²⁾。

そのなかでも鶏卵は最も頻度の高い原因食物である³⁾。これまで食物アレルギーの発症予防として、鶏卵やピーナッツなど、原因となりやすい食品は離乳期早期からの摂取を避けることが望ましいと考えられた時期があった。1995年の「改訂・離乳の基本」には、卵黄は生後5、6か月頃に2/3個以下から開始し7、8か月より全卵1/2個と記載されていたが、2005年には鶏卵の開始を7か月以後としている乳児が90%以上にのぼり、離乳食の開始時期自体が遅くなっている実態が報告された⁴⁾。1985年には生後4か月で34.9%が離乳食を開始していたのに対し、1995年では25.0%、2005年には10.9%、2015年には0.8%となっている（平成17年度乳幼児栄養調査結果の概要；平成18年6月厚生労働省）。離乳食の開始の遅れにあわせて結果として2007年の「授乳・離乳の支援ガイド」では生後5、6か月から離乳食を開始し、生後7、8か月頃から卵黄1個～全卵は1/3とし、大豆製品、乳製品、魚、肉も1回あたりに与える量の目安が減らされている。

1980年代に海外を中心に、アレルギーの発症予防を目指して一部の食品の摂取開始を遅らせる試みがなされたが、長期的にみて推奨できるものではないことが「食物アレルギー診療ガイドライン2005」で述べられている。2008年には、米國小児科学会から、種々の疫学調査の解析結果により離乳食を遅らせることはアレルギー疾患発症予防に有効ではないことが報告された⁵⁾。2015年に発表されたピーナッツアレルギー発症予防に関するランダム化比較試験（LEAPスタディ）⁶⁾では、ハイリスク乳児（重症の湿疹または鶏卵アレルギー）を対象として、生後4か月以上11か月未満からピーナッツの継続的な摂取を行った。その結果、5歳まで除去した群と比較してピーナッツアレルギーの発症率が有意に抑制され、その予防効果は5歳から1年間完全除去を経たあとも継続することが報告された⁷⁾。

これらの報告から「ピーナッツアレルギーの発症リスクが高い国では、乳児の離乳時期においては“遅く”ではなく、むしろなるべく“早く”ピーナッツの摂取を開始するほうが有益である」との国際的なコンセンサスステートメントが発表されるに至っている⁸⁾。

このような背景を受けて、日本小児アレルギー学会食物アレルギー委員会が発行した「食物アレルギー診療ガイドライン2012、2016」にも、食物アレルギーの発症予防のために特定の食物の摂取開始時期を遅らせることは、発症リスクを低下させることにはつながらず、推奨されないことが記載されている⁹⁾。

2. 食物アレルギーの発症リスクとしてのアトピー性皮膚炎

食物アレルギーの発症リスクに影響する因子として、家族歴や遺伝的素因、皮膚バリア機能、出生季節などが疫学調査により明らかにされている。なかでも、乳児期のアトピー性皮膚炎（atopic dermatitis：AD）の存在は、特に重要である。

ADと食物アレルギーの関係については1980年代からすでに報告がある¹⁰⁾。2003年に報告された出生コホート研究では、生後1～6か月のADがピーナッツアレルギーの発症に関連し、ADの重症度が発症率に比例することや、ピーナッツオイルを含むスキンケアが発症リスクであったことから¹¹⁾、経皮的な曝露による感作が示唆された。生後3か月の母乳栄養児の食物アレルギーへの感作がADの重症度に相関し¹²⁾、ADの発症時期が早いほど食物アレルギーの発症率が高くなるとの報告¹³⁾もある。コホート研究を含むシステマ

ティック・レビュー¹⁴⁾でも、ADが食物アレルゲンへの感作と食物アレルギー発症のリスクとなることが示されている。後述するSTEPスタディ(鶏卵アレルギー発症予防研究)¹⁵⁾においても、ADの既往がない4~5か月の乳児では、鶏卵摂取によりアナフィラキシーが誘発されなかったことから、ADの既往のない乳児は鶏卵アレルギーの発症リスクが低いことが示唆されている。

アレルギー疾患の家族歴も食物アレルギー発症のリスク因子であると思われるが、家族歴と食物アレルゲン感作に有意な関連を認めなかったとする報告¹⁶⁾もあり、家族歴だけでハイリスクと規定することは相応しくない。

したがって本提言では、鶏卵アレルギー発症のハイリスク児として、ADのみを対象とすることとした。

乳児期におけるアトピー性皮膚炎の診断について

アトピー性皮膚炎(atopic dermatitis: AD)の定義として、本提言では、Hanifin & Rajkaの診断基準を統計学的検証により簡略化した“The U. K. Working Party’s diagnostic criteria for atopic dermatitis”^{17)~19)}(英国NICEガイドライン²⁰⁾)を採用した。ここでは、「皮膚のかゆい状態」がある」を必須項目とし、以下の3つ以上を満たすものをアトピー性皮膚炎と定義している。

- ①現在、肘窩や膝窩などの屈曲部、頬部、四肢外側のどこかに湿疹が確認できる
- ②屈曲部、頬部、四肢外側のどこかに湿疹の既往がある
- ③皮膚乾燥の既往がある
- ④一等親以内にアレルギー疾患の既往がある

(文献20より引用、著者らによる邦訳)

3. 鶏卵アレルギー発症予防の臨床研究に関するまとめ

オーストラリアにおける横断研究では、加熱した鶏卵を生後4~6か月までに始めた乳児と比べて、10~12か月に始めた乳児では5.9倍鶏卵アレルギーのリスクが高まることが報告された²¹⁾。

近年、鶏卵早期摂取による鶏卵アレルギー発症予防効果を検証するいくつかのランダム化比較試験が報告されている(表1)。オーストラリアから2013年に発表された鶏卵早期導入のランダム化比較試験(STARスタディ)²²⁾では、ADの既往をもつ乳児に生後4か月から生卵粉末(週に約1個相当)を摂取させた。しかしその結果として、12か月時点における鶏卵アレルギーの発症が除去群よりも少ない傾向が示されたものの統計学的有意差はなく、3人に1人が生卵の摂取によりアレルギー症状を発症した。その後同じくオーストラリアで、ADやアレルギー既往のない一般の乳児820人を対象とした大規模ランダム化比較試験(STEPスタディ)¹⁵⁾が行われ、生卵粉末の摂取により1人もアナフィラキシーを起こさなかったものの、鶏卵アレルギーの予防効果は証明されなかった。ドイツのHEAPスタディ²³⁾でも、鶏卵への感作がない一般集団に対して生卵1/3個を週3回与えたが、予防効果が示されなかったばかりかアレルギー症状が頻発し、試験が途中で中止された。

一般の乳児1,303人を対象とした英国のEATスタディ²⁴⁾では、加熱鶏卵週に1個相当を生後3か月から開始した早期導入群と、生後6か月以降に開始した対照群を比較した。その結果、プロトコルを遵守できた参加者だけで解析したper-protocol解析では有意に鶏卵アレルギーの発症が少なかったものの、6割以上の参加者が脱落しており、intention-to-treat解析では有意差を認めなかった。

表 1 鶏卵アレルギー発症予防効果を検証した臨床研究のまとめ

著者名(文献番号) 報告年	スタディ名(国名) 対象者	対象者数 (AD児 の割合)	介入時期	使用した卵食品および 摂取タンパク量と頻度	評価 時期	評価 方法	鶏卵アレルギー発症率 早期群 除去群 Risk Ratio (95%CI)	結果	有害事象 に有意差 あり
Palmer et al. ²²⁾ 2013年	STAR (Solids Timing for Allergy Research) study (オーストラリア) 中等症～重症のAD	86人 100%	4か月から 8か月まで	生卵粉末 0.9gを毎日	1歳	OFC 陽性	33.3% 51.4% 0.65 (0.38-1.11)	$p=0.11$	有害事象 に有意差 あり
Perkin et al. ²⁴⁾ 2016年	EAT (Enquiring about Tolerance) study (イギリス) 完全母乳中の一般集団	1,303人 24%	3か月から 6か月まで	加熱卵 2gを2回/週	1-3歳	OFC 陽性	3.7% 5.4% 0.69 (0.40-1.18)	$p=0.17$	
Natsume et al. ²⁵⁾ 2016年	PETIT (Prevention of Egg allergy with Tiny amount In Take) study (日本) AD	121人 100%	6か月から 12か月まで	加熱卵粉末 0.05gを毎日(6か月～) 0.25gを毎日(9か月～)	1歳	OFC 陽性	8.3% 37.7% 0.22 (0.09-0.54)	$p=0.0012$	
Palmer et al. ¹⁵⁾ 2017年	STEP (Starting Time of Egg Protein) study (オーストラリア) 母にアレルギー疾患を有するが、 AD・アレルギー疾患既往のない集 団	820人 0%	4-6か月から 10か月まで	生卵粉末 0.4gを毎日	1歳	OFC 陽性	10.3% 7.0% 0.75 (0.48-1.17)	$p=0.20$	有害事象 に有意差 あり
Bellach et al. ²³⁾ 2017年	HEAP (Hen's Egg Allergy Prevention) study (ドイツ) 卵感作のない (<0/35kU/l) 一般集 団	388人 8.5%	4-6か月から 12か月まで	生卵粉末 2.5gを3回/週	1歳	OFC 陽性	2.1% 0.6% 3.30 (0.35-31.32)	$p=0.35$	有害事象 に有意差 あり
Tan et al. ²⁶⁾ 2017年	BEAT (Beating Egg Allergy Trial) study (オーストラリア) 一等親にアレルギー疾患があるが 卵感作のない (SPT<2mm) 集団	319人 26%	4か月から 8か月まで	生卵粉末 0.35gを毎日	1歳	OFC 陽性	6.2% 10.5% 0.59 (0.25-1.37)	$p=0.20$	有害事象 に有意差 あり

AD : atopic dermatitis, OFC : oral food challenge, SPT : skin prick test

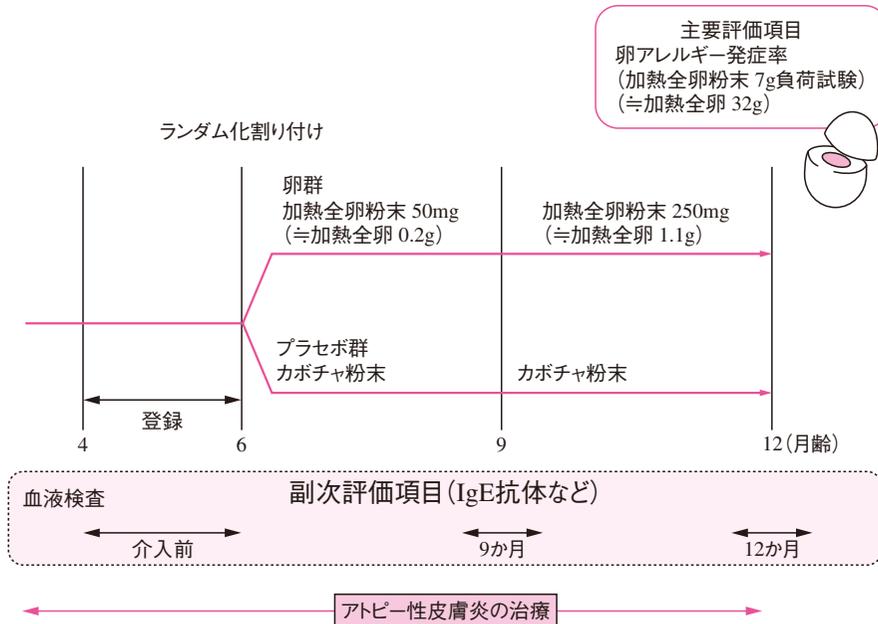


図1 PETIT スタディの試験プロトコール

そのなかで、国立成育医療研究センターで実施されたAD乳児を対象としたランダム化比較試験 (PETIT スタディ, 図1)²⁵⁾では、12か月まで鶏卵を完全除去した群では37.7%に鶏卵アレルギーを発症した一方で、生後6か月から微量 (50 mg) の加熱全卵粉末を開始し、生後9か月から少量 (250 mg) の加熱全卵粉末を毎日摂取した介入群では、1歳における鶏卵アレルギーの発症率は8.3%と、有意に減少させることを示した。しかもこの研究では、明らかな有害事象を発生させなかった。

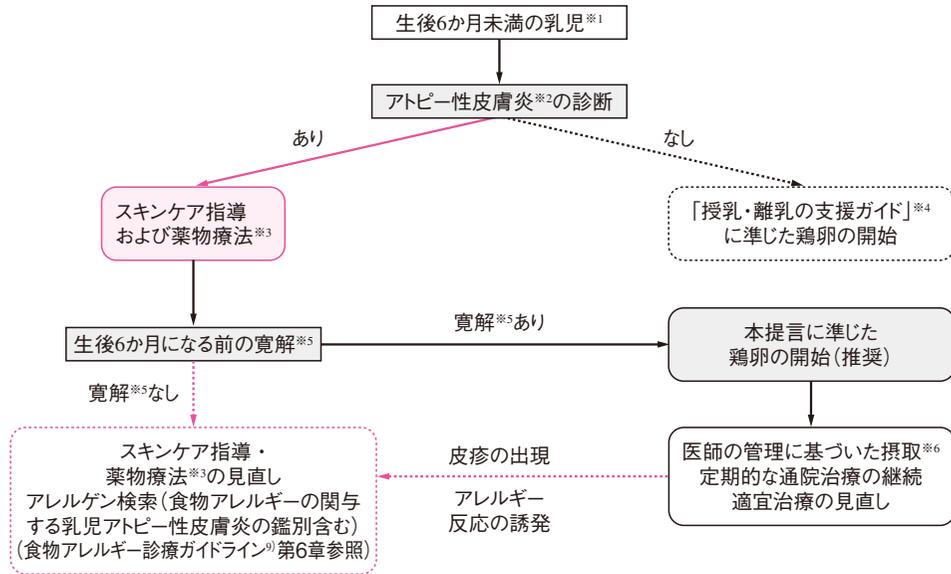
生卵乾燥粉末を使用してアナフィラキシーを含む誘発症状がみられた海外の先行研究と比較して、この研究では微量の加熱全卵粉末を使用したため、安全に実施できたと考えられる。加えて、参加者の多くはプロアクティブ療法を含めた積極的な外用療法により、食物アレルギーのリスクであるADのコントロール状況が良好であったことも早期鶏卵摂取者の発症率の低さに貢献したと推測される。

これら複数のランダム化比較試験を総合的に分析した近年のシステマティック・レビュー²⁷⁾では、「鶏卵の離乳期早期 (4~6か月) からの摂取は鶏卵アレルギーの発症リスクを低下させる」という結論を得ている。このように近年、さまざまな質、量の鶏卵を用いた研究が報告されているものの、安全かつ効果的に予防効果の得られる方法については現在も研究段階にあり、今後の課題といえる。

4. 鶏卵アレルギー発症予防を目的とした、離乳期における鶏卵導入の暫定案

1) アトピー性皮膚炎 (AD) と診断された場合

医療機関においてステロイド外用薬およびスキンケアを基本とした湿疹治療を行う。ADに罹患した乳児では、鶏卵の摂取が遅いほど鶏卵アレルギーを発症するリスクが高まるというエビデンスに基づき、生後6か月までにADを寛解 (皮疹が消失した状態) させ



- ※1. すでに鶏卵感作が確認されている場合は「食物アレルギー診療ガイドライン2016」⁹⁾に従う
 ※2. アトピー性皮膚炎の診断として、The U.K. Working Party's diagnostic criteria for atopic dermatitisなどを参考とする(本文中「2. 食物アレルギーの発症リスクとしてのアトピー性皮膚炎」を参照)
 ※3. スキンケア指導・薬物療法: スキンケアは皮膚の清潔と保湿を基本とし、薬物療法はステロイド外用薬を中心とする。その詳細と使用方法は「アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2016」²⁸⁾などを参照する
 ※4. 2017年度内に改訂予定
 ※5. 寛解とは外用剤塗布の有無を問わず皮疹が消失した状態を意味する
 ※6. 開始時・増量時は原則として医師の観察のもと摂取すること

専門医紹介のタイミング

- 1) 通常のスキンケアとステロイド外用療法によっても湿疹が改善しない・繰り返す場合
- 2) 多抗原(3抗原以上)の感作陽性や、栄養指導が必要な場合
- 3) 診断および耐性獲得の確認のための食物経口負荷試験が必要な場合

図2 アトピー性皮膚炎と診断された乳児における鶏卵導入のフローチャート

た上で、医師の管理のもと鶏卵摂取を開始し、寛解状態を維持しつつ摂取を継続する(図2)。

①鶏卵の摂取量(表2)

PETIT スタディでは、生後6か月より50 mgの加熱全卵粉末(加熱全卵0.2 g相当)を3か月間継続し、生後9か月より250 mgの加熱全卵粉末(加熱全卵1.1 g相当)を3か月間摂取した。その結果、12か月において加熱全卵粉末7 g(加熱全卵32 g相当)の食物経口負荷試験を行い、完全除去する場合と比較し鶏卵アレルギーの発症率を8割低減させた(図1)。

PETIT スタディでは、上記プロトコルで安全に鶏卵摂取を進めることができた。しかしこれはあくまで臨床試験として用いられた1つの手法であり、すべての乳児に画一的に当てはめることを本提言は推奨していない。重要なのは、生後6か月頃から微量の鶏卵摂取を開始する、という点である。

微量の加熱卵摂取が導入できたあとは、従来どおり「授乳・離乳の支援ガイド」に準拠して鶏卵を含む離乳食の摂取を進めてよい。経過中にアレルギーを疑う症状が出現した場合は、「食物アレルギー診療ガイドライン2016」⁹⁾に準拠した精査を進め、その後の摂取継続の可否を診断する。

表2 PETIT スタディにおける鶏卵摂取量

	加熱全卵粉末として	調理の一例
ステップ1 (6か月～)	50 mg (加熱全卵 0.2 g 相当)	(例) 固ゆで卵白 約 0.2g など
ステップ2 (9か月～)	250 mg (加熱全卵 1.1 g 相当)	(例) 固ゆで卵白 約 1g など
経口負荷試験 (12か月)	7 g (加熱全卵 32 g 相当)	(例) 固ゆで全卵 約半分 など

注意：医師の指導のもとで行うこと

12か月を越えた頃に、固ゆで全卵約半分を摂取可能かどうか、評価の目安となる。必要に応じて、食物経口負荷試験による確認も考慮する。

離乳食は一般的に、乳児の食欲や摂取行動、成長と発達、地域や家庭の食習慣等を考慮し、個々にあわせて進めていくことが重要である。鶏卵についてもこの方法どおりの摂取量・増量時期に縛られる必要はなく、児の状況や反応を個別に観察し離乳を支援する。

②鶏卵摂取時の注意点

鶏卵摂取開始は、医師の指導のもとで行うことを原則とする。鶏卵を導入する際には症状誘発の出現に注意し、保護者に対して事前にアレルギー症状およびその対応方法について十分に説明する。症状が誘発された場合は鶏卵アレルギーの発症を疑い、「食物アレルギー診療ガイドライン 2016」⁹⁾(第10章など)に従って対症療法および精査を行う。誘発症状の多くは開始時もしくは増量時に生じるが、維持期に症状を認めることもある。PETIT スタディにおいて、開始時・増量時は医師の観察下で摂取を行っており、状況に応じて単回経口負荷試験など同様の手法を選択することを考慮する。

鶏卵摂取を継続することでADの増悪が認められた場合には、鶏卵への感作が進み、結果的に鶏卵アレルギーの発症リスクが高まることもある。そのため、鶏卵摂取開始後は定期的な通院による慎重な観察を行うことが望ましく、湿疹が増悪した場合も「食物アレルギー診療ガイドライン 2016」⁹⁾(第6章など)に従い精査を進める。

PETIT スタディには、生後6か月における卵白特異的IgE陽性者も対象に含まれている。一般診療において鶏卵導入前にすでに鶏卵への感作が確認されている場合は、「食物アレルギー診療ガイドライン 2016」⁹⁾(第6章など)に準拠した対応を開始することが望ましいが、感作の有無やその程度だけで「念のため鶏卵の導入を遅らせる」ことをすべきではない。

③鶏卵に含まれる抗原量について

伊藤²⁹⁾のELISA法による抗原量測定の結果によれば、20分の固ゆでをした場合、その卵白1g中にはオボムコイド(ovomucoid:OM)が10.5mg検出される。卵黄に関しては、ゆでてから1時間放置したのちに卵白から外した卵黄1/3個以下であればOMの含有量は卵白0.2g相当以内となるため、PETITスタディ(15分加熱全卵を使用)の結果を踏まえれば、固ゆで卵黄摂取による誘発症状のリスクは低い。さらに、生の状態で取り分けられた卵黄には最大で1～2g程度の卵白が混入しており^{30)～32)}、固ゆで卵白1gの摂取が可能であれば比較的安全に卵黄をつなぎ等の調理に使用できることが報告されている。

一方、ELISA法で測定される卵白中のオボアルブミン(ovalbumin:OVA)量は、20分固ゆですることにより大幅に減少すると報告されている²⁹⁾。しかしこれには、卵白の加熱凝固による抗原抽出液への不溶化が関連しており、加熱鶏卵摂取後のアレルギー症状の出現とどこまで一致するかは、十分に解明されていない。

2) アトピー性皮膚炎と診断されていない場合

湿疹を有さない乳児の場合、鶏卵開始時期が鶏卵アレルギーの発症に影響を与えるとい

うエビデンスは現在のところ存在しない。アレルギー疾患の家族歴を有する乳児においても、特定の食物の摂取開始時期を遅らせることは推奨されない⁹⁾が、早期摂取開始の効果を確認した報告はない。

したがって、こうした乳児が離乳食を開始するにあたって、現時点では「授乳・離乳の支援ガイド2007」の「離乳食の進め方の目安」を参考とする。

5. 注意点と今後の展望

本提言を実施するにあたり、乳児期早期発症のAD、特に重症例では、アレルギー専門医（小児科、皮膚科）など小児アレルギー疾患に精通している医師による診療を受けることを推奨する。PETIT スタディのプロトコールでは、皮膚炎を完全に寛解させたあとに微量の加熱全卵を摂取することで安全に鶏卵を導入することで鶏卵アレルギーの予防効果を確認できたが、すべてのAD児で予防が可能ということはなく、また異なるプロトコールによる予防研究では有効性や安全性に多くの問題があった。このように、鶏卵アレルギーの予防に最も有効で安全な摂取量や摂取頻度、開始時期、継続期間など、今後もさらなる大規模な臨床研究を要する検討課題は多い。また、牛乳や小麦など、他の食品を早期摂取する効果も、現時点では確認されていない。

なお、すでに鶏卵アレルギーを発症している乳児に安易に鶏卵摂取を促すことはきわめて危険な行為である。発症が疑われる症例については、「食物アレルギー診療ガイドライン2016」⁹⁾に準拠して対応することを推奨する。

謝辞

本提言を作成するにあたりご協力いただきました樺島重憲先生（立川相互病院小児科）、夏目 統先生（浜松医科大学小児科）、堤ちはる先生（相模女子大学栄養科学部健康栄養学科）に深謝申し上げます。

利益相反(conflict of interest)に関する開示：著者全員は本提言について他者との利害関係を有しません。

文 献

- 1) 東京都健康安全研究センター。アレルギー疾患に関する3歳児全都調査報告書（平成26年度）。2015。
- 2) 公益財団法人日本学校保健会。児童生徒の健康状態サーベイランス事業報告書（平成26年度）。2016。
- 3) 今井孝成，杉崎千鶴子，海老澤元宏。消費者庁「食物アレルギーに関連する食品表示に関する調査研究事業」平成23年即時型食物アレルギー全国モニタリング調査結果報告。アレルギー2016；65：942-946。
- 4) 堤ちはる。授乳・離乳の新たなガイドライン策定のための枠組みに関する研究。平成17年度児童関連調査研究等事業報告書。2007。
- 5) Greer FR, Sicherer SH, Burks AW ; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition ; American Academy of Pediatrics Section on Allergy and Immunology. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children : the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. Pediatrics 2008 ; 121 : 183-191.
- 6) Du Toit G, et al. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. N Engl J Med 2015 ; 372 : 803-813.
- 7) Du Toit G, et al. Effect of Avoidance on Peanut Allergy after Early Peanut Consumption. N Engl J Med 2016 ; 374 : 1435-1443.

- 8) Fleischer DM, et al. Consensus communication on early peanut introduction and the prevention of peanut allergy in high-risk infants. *J Allergy Clin Immunol* 2015 ; 136 : 258-261.
- 9) 海老澤元宏, 伊藤浩明, 藤澤隆夫監修. 食物アレルギー診療ガイドライン 2016. 協和企画, 2016.
- 10) Sampson HA. Role of immediate food hypersensitivity in the pathogenesis of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1983 ; 71 : 473-480.
- 11) Lack G. Factors associated with the development of peanut allergy in childhood. *N Engl J Med* 2003 ; 13 : 348 : 977-985.
- 12) Flohr C, et al. Atopic dermatitis and disease severity are the main risk factors for food sensitization in exclusively breastfed infants. *J Invest Dermatol* 2014 ; 134 : 345-350.
- 13) Shoda T, 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 ; 84 : 144-148.
- 14) Tsakok T, et al. Does atopic dermatitis cause food allergy? A systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2016 ; 137 : 1071-1078.
- 15) Palmer DJ, et al. Randomized controlled trial of early regular egg intake to prevent egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2017 ; 139 : 1600-1607.
- 16) Nwaru BI, et al. The epidemiology of food allergy in Europe : a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2014 ; 69 : 62-75.
- 17) Williams HC, et al. The U. K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. I. Derivation of a minimum set of discriminators for atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1994 ; 131 : 383-396.
- 18) Williams HC, et al. The U. K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. II. Observer variation of clinical diagnosis and signs of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1994 ; 131 : 397-405.
- 19) Williams HC, et al. The U. K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. III. Independent hospital validation. *Br J Dermatol* 1994 ; 131 : 406-416.
- 20) National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Atopic eczema in under 12s : diagnosis and management (CG57) 2007. www.nice.org.uk/guidance/cg57
- 21) Koplin JJ, et al. Can early introduction of egg prevent egg allergy in infants? A population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 2010 ; 126 : 807-813.
- 22) Palmer DJ, et al. Early regular egg exposure in infants with eczema : A randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2013 ; 132 : 387-392.
- 23) Bellach J, et al. Randomized placebo-controlled trial of hen's egg consumption for primary prevention in infants. *J Allergy Clin Immunol* 2017 ; 139 : 1591-1599.
- 24) Perkin MR, et al. Randomized Trial of Introduction of Allergenic Foods in Breast-Fed Infants. *N Engl J Med* 2016 ; 374 : 1733- 1743.
- 25) Natsume O, et al. Two step egg introduction for preventing egg allergy in high-risk infants with eczema (PETIT study) : a double-blind, placebo-controlled, parallel-group randomised clinical trial. *Lancet* 2017 ; 389 : 276-286.
- 26) Wei-Liang Tan J, et al. A randomized trial of egg introduction from 4 months of age in infants at risk for egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2017 ; 139 : 1621-1628.
- 27) Ierodiakonou D, et al. Timing of Allergenic Food Introduction to the Infant Diet and Risk of Allergic or Autoimmune Disease : A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2016 ; 316 : 1181-1192.
- 28) 加藤則人, 他. 日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2016 年版. 日本皮膚科学会雑誌 2016 ; 126 : 121-155.
- 29) 伊藤節子. 乳幼児の食物アレルギー. 東京 : 診断と治療社, 2012.
- 30) 松井照明, 他. ゆで卵白 1.0 g の摂取が可能な鶏卵アレルギー児に対する生の状態で取り分け加熱した卵黄 1

個の経口負荷試験. 日本小児アレルギー学会誌 2017 ; 31 : 63-71.

- 31) Okada Y, et al. Heated egg yolk challenge predicts the natural course of hen's egg allergy : a retrospective study. World Allergy Organ J 2016 ; 9 : 31.
- 32) Yanagida N, et al. Safety and feasibility of heated egg yolk challenge for children with egg allergies. Pediatr Allergy Immunol 2017 ; 28 : 348-354.