

Leonard SA

Baked milk- and egg-containing diet in the management of milk and egg allergy

牛乳と卵のアレルギーの管理におけるベイクッドミルクとエッグ食事

J Allergy Clin Immunol Pract 2015 3 13-23

Stephanie A. Leonard, MDa, Jean-Christoph Caubet, MDb, Jennifer S. Kim, MDc, Marion Groetch, RNd, and Anna Nowak-Węgrzyn, MDd San Diego, Calif; Geneva, Switzerland; Evanston, Ill; New York, NY

要旨

Cow's milk (CM) and hen's egg allergies are among the most common food allergies in children. With evidence of increasing food allergy prevalence and more persistent disease, it has become vital to improve the management of CM and egg allergies. 牛乳 (CM) と鶏の卵アレルギーは、小児の最も一般的な食物アレルギーである。食物アレルギーの有病率が増加し、病気がより持続するというエビデンスがあるため、CM および卵アレルギーの管理を改善することが重要になっている。

The ability to tolerate baked milk or egg, such as in a cake or muffin, has been associated with an increased chance of tolerance development. ケーキやマフィンなど、ベイクッドミルクやエッグに耐えられると、耐性ができる可能性が増加が高まる。

Studies report that about 70% of CM and egg-allergic children can tolerate baked milk or egg and that incorporating baked milk or egg into the diet is well tolerated. 研究によれば、牛乳アレルギーと卵アレルギーの小児の約 70%がベイクッドミルクやエッグに耐性があり、ベイクッドミルクやエッグを食事に上手く取り入れることができる。

Being able to add baked milk or egg into the diet can also increase quality of life by expanding the diet, boosting nutrition, and promoting inclusion in social activities. 食事

にベイクッドミルクやエッグを追加できることは、食べられる範囲が拡大し、栄養を高め、社会活動への参加を促進することで生活の質を高めることができる。

There is some debate over how baked milk and egg should be introduced, at home or in a supervised setting. ベイクッドミルクとエッグを家庭で、または監督下でどのように導入すべきかについて、いくつかの議論がある。

Anaphylaxis and treatment with epinephrine during baked milk or egg challenges have been reported. アナフィラキシーと、ベイクッドミルクまたはエッグのチャレンジ中にアドレナリンによる治療が報告されている。

Study of potential biomarkers to predict tolerability of baked milk and egg, such as serum specific IgE levels and skin prick test wheal diameters, is ongoing. 血清特異的IgE レベルや皮膚プリックテスト膨疹径など、ベイクッドミルクとエッグの耐性を予測する潜在的なバイオマーカーの研究が進行中である。

Many parents can reliably report that their CM- or egg-allergic child is already consuming baked goods without symptoms. 多くの親は、CMアレルギーまたは卵アレルギーの子供がすでに焼き菓子を無症状で消費していると報告している。

However, for those who cannot report such tolerance, the most prudent approach is to perform a supervised oral food challenge to determine the tolerability of baked milk and egg. しかし、そのような耐性のできない人にとって、最も慎重なアプローチは、監視の下に経口食物負荷試験を実行して、ベイクッドミルクとエッグの耐性を決定することである。

The purpose of this article was to review the pathophysiology, clinical data, and safety of baked milk and egg and provide a practical guide to managing CM allergy and/or egg allergy. この論文の目的は、ベイクッドミルクとエッグの病態生理、臨床データ、および安全性を確認し、牛乳アレルギーおよび/または卵アレルギーを管理するための実用的なガイドを提供することである。

Recipes for baked milk and egg challenges and guidance on how to add baked milk and egg if tolerated to the child's regular diet are provided. ベイクッドミルクとエッグの負荷試験のレシピと、子供の通常の食事に耐えられる場合のベイクッドミルクとエッグの追加方法に関するガイダンスを提供する。

Cow's milk (CM) and hen's egg allergies are among the most common food allergies in children. 牛乳 (CM) と鶏卵アレルギーは、子供の最も一般的な食物アレルギーである。

The US National Health and Nutrition Examination Survey reported clinical CM and egg allergy at 1.8% in children aged 1 to 5 years.¹ 米国国民健康栄養調査では、1~5歳の小児の臨床的に牛乳アレルギーおよび卵アレルギーが1.8%と報告されている。

A study performed in Australia that included oral food challenges (OFCs) reported an even higher prevalence of raw egg allergy at 8.9% in 1-year-olds.² オーストラリアで実施された経口食物負荷試験 (OFC) を含む研究では、生卵アレルギーの有病率が1歳児で8.9%とさらに高いことが報告された。

Overall, estimates of prevalence in children range from 0.4% to 2.0% for egg allergy and 0.5% to 3.8% for CM allergy.

3,4 全体として、小児の有病率は、卵アレルギーでは0.4%から2.0%、牛乳アレルギーでは0.5%から3.8%の範囲と推定された。

Evidence from multiple studies supports an increasing prevalence of food allergy in childhood.⁵ 複数の研究からのエビデンスでは、小児期における食物アレルギーの有病率の増加を認めている。

The prognosis of CM and egg allergy is favorable, with about 80% of children eventually becoming tolerant. 牛乳アレルギーと卵アレルギーの予後は良好で、子供の約80%が最終的に耐性を獲得する。

Population-based and prospective studies show most of the CM- or egg-allergic children achieving tolerance by school age.⁶⁻¹⁰ 人口ベースの前向き研究では、牛乳アレルギーまたは卵アレルギーの子供のほとんどが学齢までに耐性を達成していることが示されている。

However, retrospective studies from tertiary care centers that have populations with more severe phenotypes suggest that for many children CM or egg tolerance may not occur until late childhood or adolescence.¹¹⁻¹⁴ しかし、より重症な集団を有する三次医療センターからのレトロスペクティブ (後視的) 研究は、多くの子供にとって、牛乳または卵に対する耐性を幼少期または青年期までに獲得しない可能性があることを示唆している。

Predictors of CM allergy persistence included higher specific IgE levels, increased binding to casein, larger skin prick test (SPT) wheal, early age of onset, and concurrent atopic diseases.^{11,14-17} 牛乳アレルギーが持続する予測因子には、より高い特異的 IgE レベル、カゼインへの結合の増加、より大きな皮膚プリックテスト (SPT) 膨疹、若年発症、およびアトピー性疾患が含まれる。

Predictors of egg allergy persistence included higher egg white (EW)-specific IgE levels, increased binding to ovomucoid (OM), more severe symptoms during initial reaction, a history of other food allergies, and concurrent atopic diseases.^{12,16,18} 卵アレルギー持続の予測因子には、より高い卵白 (EW) 特異的 IgE レベル、オボムコイド (OM) への結合の増加、最初の反応でのより重篤な症状、他の食物アレルギーの病歴、およびアトピー性疾患が含まれる。

In addition, the rate of tolerance development in food allergy appears to slow down with age.^{6,18} さらに、食物アレルギーにおける耐性獲得率は、年齢の上昇とともに低下する。Recent prospective multicenter observational studies from the Consortium of Food

Allergy Research examined a population of infants with CM and egg allergy. 食物アレルギー研究コンソーシアムによる最近の前向き多施設観察研究では、牛乳と卵アレルギーのある乳児の集団を調査した。

Diagnosis of CM and egg allergy was determined by having a positive physician-supervised OFC, or a convincing immediate-type allergic reaction confirmed by positive testing, defined as a specific IgE level of 0.35 kUA/L or more and/or SPT wheal diameter 3 mm greater than that of the negative control, or moderate-to-severe eczema and positive testing, defined as milk-specific IgE level of more than 5 kUA/L or egg-specific IgE level of more than 2 kUA/L, the diagnostic decision points with the 95% positive predictive values for infants. 牛乳および卵アレルギーの診断は、医師が監督する経口負荷試験陽性、または次の試験により確定された説得力のある即時型アレルギー反応を有することにより決定される、即ち 0.35 kUA / L 以上および/または SPT 膨疹直径が陰性対照より 3mm 大きい、または中等度から重度の湿疹および陽性検査よりも大きく、5 kUA / L を超える牛乳特異的 IgE レベルまたは 2 kUA / L を超える卵特異的 IgE レベルが乳児の 95% 陽性予測値、で診断決定する。

Results indicated that 154 of 293 (52.6%) children in the CM-allergic cohort became tolerant at a median age of 5.3 years (median age of follow-up, 5.5 years).¹⁷ 結果は、牛乳アレルギーコホートの 293 人の子供のうち 154 人 (52.6%) が 5.3 歳の中央値 (追跡期間の中央値、5.5 歳) で耐性になったことを示した。

Within the egg-allergic cohort, 105 of 213 (49.3%) children became tolerant at a median age of 6 years (median age of follow-up, 6.2 years).¹⁹ 卵アレルギーのコホート内で、213 人中 105 人 (49.3%) の小児が、年齢の中央値 6 歳 (追跡期間の中央値 6.2 歳) で耐性になった。

These data are consistent with the average age of resolution among previous studies and may represent a referral population with regular evaluation. これらのデータは、以前の研究における寛解平均年齢と一致しており、定期的に評価される集団を表している可能性がある。

In these studies, the ability to tolerate baked milk or egg was associated with an increased chance of tolerance development.^{17,19} これらの研究では、ベイクッドミルクとエッグに耐えられる能力は、耐性を獲得する可能性の増加と関連していた。

With evidence of increasing food allergy prevalence and more persistent disease, it has become vital to improve the management of CM and egg allergies. 食物アレルギーの有病率が増加し、より持続するという証拠があるため、CM および卵アレルギーの管理を改善することが重要になっている。

Previous standard of care often included advice to avoid all forms of CM or egg, despite historical nonreactivity with such foods, in an effort to prevent unpredictable reactions

and clear immunologic memory.²⁰ 以前の標準治療では、予測できない反応を防ぎ、免疫記憶を明確にするために、そのような食品と反応しない既往歴にもかかわらず、あらゆる形態の牛乳または卵を避けるアドバイスがしばしばなされていた。

However, recent studies have reported that about 70% of CM and egg-allergic children can tolerate baked milk or egg.^{21,22} しかし、最近の研究では、牛乳と卵アレルギーの小児の約70%がベイクッドミルクとエッグを許容できることが報告されている。

Data support that incorporating baked milk or egg into the diet is well tolerated and may decrease the time to tolerability of regular milk or egg, thus helping children outgrow their CM or egg allergy sooner.²³⁻²⁶ ベイクッドミルクとエッグを食事に取り入れることは、その忍容性が高く、通常の牛乳や卵の耐容までの期間を短縮させる可能性があるというデータをサポートしているため、小児は牛乳や卵のアレルギーをより早く克服できる。

Being able to add baked milk or egg to the diet can also increase quality of life by expanding the diet, boosting nutrition, and promoting inclusion in social activities, such as birthday celebrations. 食事にベイクッドミルクとエッグを追加できることは、食事を拡大し、栄養を高め、誕生日のお祝いなどの社会活動への参加を促進することにより、生活の質を高めることもできる。

The purpose of this article was to review the pathophysiology, clinical data, and safety of baked milk and egg and provide a practical guide to managing CM allergy and/or egg allergy. この論文の目的は、ベイクッドミルクとエッグの病態生理、臨床データ、および安全性を確認し、牛乳アレルギーおよび/または卵アレルギーを管理するための実用的なガイドを提供することである。

For the purposes of this article, baked milk and egg will pertain to extensively heated foods such as bread, muffins, cakes, cupcakes, cookies, and brownies. この記事の目的上、ベイクッドミルクとエッグは、パン、マフィン、ケーキ、カップケーキ、クッキー、ブラウニーなどの広範囲に加熱された食品と関係する。

EFFECTS OF HIGH TEMPERATURE ON IgE BINDING AND ALLERGENICITY OF CM AND EW PROTEINS 牛乳および卵白タンパク質のIgE結合とアレルギー性に対する高温の影響

It is well known that cooking and/or processing can change the protein structure of food, which, in turn, alters recognition by the immune system. 調理および/または加工により食物のタンパク質構造が変化し、それが免疫系による認識を変化させることはよく知られています。

Heat can denature conformational epitopes, making them no longer recognizable by the epitope-specific IgE. 熱は立体構造エピトープを変性させ、エピトープ特異的 IgE では認識できなくなる。

This process of making proteins less allergenic is known to occur with extensively heating milk or egg.²⁷ タンパク質のアレルギー性を低下させるこのプロセスは、牛乳や卵をしっかり加熱することで発生することが知られている。

Alternatively, heating can strengthen certain protein bonds or create neopeptides, such as when amino acids react with aldehyde or ketone groups on sugars (glycation) in enzymatic browning or roasting known as the Maillard reaction. あるいは、メイラード反応として知られている酵素的褐変または焙煎で、アミノ酸が糖のアルデヒドまたはケトン基と反応するとき（グリケーション）など、加熱により特定のタンパク質結合を強化したり、ネオ（新しい）エピトープを作成したりする。

This process of making proteins more allergenic is known to occur when roasting peanuts or cooking shellfish.²⁷ タンパク質をよりアレルギー性にするこのプロセスは、ピーナッツを焙煎したり、貝を調理したりするときに発生することが知られている。

Peanut protein component Ara h2 forms aggregates during this reaction that are harder to digest and more easily recognized by epitope-specific IgE. ピーナッツタンパク質成分 Ara h2 は、この反応中に凝集物を形成し、この凝集物は消化が難しく、エピトープ特異的 IgE により容易に認識される。

The predominant protein in EW, ovalbumin (OVA), is a conformational epitope and heat labile, whereas the other major allergen, OM, is a sequential epitope and heat resistant, making OM potentially more allergenic. 卵白の主要なタンパク質であるオバアルブミン (OVA) は立体構造のエピトープであり、熱に不安定ですが、他の主要なアレルゲンである OM (オボムコイド) は連続したエピトープであり、耐熱性であるため、OM (オボムコイド) の潜在的なアレルギー性が高まる。

The whey proteins in CM, such as alpha-lactalbumin and beta-lactoglobulin, contain conformational epitopes that are heat labile (significantly reduced after 20 minutes of boiling), whereas casein contains mostly sequential and heat-resistant epitopes.²⁸ α ラクトアルブミンや β ラクトグロブリンなどの牛乳のホエイタンパク質には、熱に不安定な立体構造のエピトープが含まれている（沸騰 20 分後に大幅に減少）が、カゼインにはほとんどの場合連続した耐熱性エピトープが含まれている。

One study using an egg allergy murine model and in vitro human basophils testing reported that heating enhanced the digestibility of OVA and that digestion of OVA and OM decreased basophil activation.²⁹ 卵アレルギーマウスモデルと in vitro ヒト好塩基球試験を使用した 1 つの研究では、加熱によりオバアルブミン (OVA) の消化率が向上し、オバアルブミン (OVA) とオボムコイド (OM) の消化により好塩基球の活性化が低下したこ

とが報告された。

Heating also prevented the in vitro transport of OVA and OM across human intestinal epithelial cells in a form that could trigger basophil or T-cell activation. 加熱はまた、好塩基球または T 細胞の活性化を引き起こす可能性のある形で、ヒト腸上皮細胞を横切る OVA および OM の in vitro 輸送を妨げた。

Clinical studies have shown that IgE binding to sequential epitopes such as casein and OM is associated with more persistent CM and egg allergies, respectively, and that serum casein- and OM-specific IgE levels may help predict baked milk or egg tolerance.^{15,16,21,22,30-32} 臨床研究では、カゼインや OM などの連続したエピトープへの IgE の結合は、それぞれより持続的な牛乳および卵アレルギーと関連しており、血清カゼインおよび OM 特異的 IgE レベルは、ベイクッドミルクとエッグの耐性を予測するのに役立つことが示されている。

Effects of extensive heating on goat and sheep's

milk allergenicity ヤギと羊の大規模な加熱の影響

牛乳アレルギー

Most of the children with CM allergy (w90%) react to goat's milk (GM) during OFC because of extensive amino acid sequence identity of mammalian milk proteins (85%-100%) and similar proteome profiles that imply similarity of protein functions.³³ 牛

乳アレルギー (w90%) 小児のほとんどは、経口負荷試験 (OFC) 中にヤギ乳 (GM) に反応する。これは、哺乳動物の乳タンパク質の広範なアミノ酸配列の同一性 (85%-100%) およびタンパク質機能の類似性を示唆する同様のプロテオームプロファイル (訳注: 態 (種類, 量, 局在, 構造など) を解析することを、プロテオーム研究ではタンパク質のプロファイリングと呼んでいる。プロファイリング技術は、ゲノムの発現状況。をプロテオームのプロファイルとして可視化するプロテオーム研究の中核をなす基本技術) のためである。

However, selective goat and sheep's milk (SM) allergy without CM allergy has been reported, including anaphylaxis to cheese from GM and SM in CM-tolerant children.^{34,35} 。 ただし、牛乳耐性小児のヤギ乳 (GM) および羊乳 (SM) のチーズへのアナフィラキシーを含む、牛乳アレルギーのない選択的ヤギおよび羊乳 (SM) アレルギーが報告されている。

One study explored the effects of extensive heating on GM and SM proteins in vitro and found that IgE binding to lactoferrin (w80 kDa) and the 49- to 62-kDa protein band in heated (boiled for 90 minutes) GM and SM was significantly increased compared with

unheated GM and SM in Western blot analysis.³⁶ ある研究では、GM および SM タンパク質に対する *in vitro* での広範な加熱の影響を調査し、ウェスタンブロット分析において、非加熱 GM および SM と比較して、加熱された（90 分間煮沸された）GM および SM のラクトフェリン（w80 kDa）および 49～62 kDa タンパク質バンドへの IgE 結合が有意に増加することを発見した。

Therefore, protein sequence identity and proteome profile are poor predictors for heating-induced alterations in mammalian milk protein immunogenicity and tolerance to heated GM and SM should be carefully evaluated with OFCs. したがって、タンパク質配列の同一性とプロテオームのプロファイルは、哺乳動物の乳タンパク質の免疫原性の加熱誘導性変化の予測因子としては不十分であり、加熱された GM および SM に対する耐性は経口食物負荷試験（OFC）で慎重に評価する必要がある。

Interaction with other components in complex food 複雑な

食品の他の成分との相互作用

Heating is only one part of rendering baked milk and egg less allergenic. Interactions with proteins, fats, or sugar in a food matrix, such as wheat, are equally important.²⁷ 加熱は、ベイクッドミルクやエッグのアレルギーを抑えるためのほんの一部である。小麦などの食品マトリックス中のタンパク質、脂肪、または砂糖との相互作用も同様に重要である。

This is why the simple act of boiling CM may not be enough to decrease allergenicity to a degree comparable with a baked product.

これが、牛乳を煮沸するという単純な行為では、焼いた製品に匹敵する程度にアレルギー性を低下させるのに十分でないかもしれない理由である。

The food matrix may help to reduce exposure of the specific proteins to the immune system. 食物マトリックスは、特定のタンパク質の免疫系への暴露を減らすのに役立つ。

For example, the beta-lactoglobulin fractions of whey form disulfide bonds with the other proteins in the food matrix, making them less recognizable by specific IgE.³⁷

たとえば、乳清のβラクトグロブリン画分は、食品マトリックス（基質）中の他のタンパク質とジスルフィド結合を形成し、特定の IgE によって認識されにくくする。

OM polymerizes with proteins in the food matrix, such as gluten, to form large insoluble aggregates, making it less recognizable by epitope-specific IgE and potentially less allergenic.³⁸⁻⁴⁰

OM は、グルテンなどの食品マトリックス中のタンパク質と重合して大きな不溶性凝集体

を形成し、エピトープ特異的 IgE による認識を低下させ、潜在的にアレルギー性を低下させる。

Baked milk ベイクッドミルク

In a clinical trial by Nowak-Wegrzyn et al,²² 100 children with documented IgE-mediated CM allergy were challenged to baked milk muffins (350F/180C for 30 minutes) and, if tolerated, then to regular unheated milk unless their test results were highly predictive for a reaction (CM-specific IgE level > 15 KUA/L if >2 years old, >5 KUA/L if <=2 years old, or SPT wheal diameter 8 mm).²² Nowak-Wegrzyn らによる臨床試験では、IgE を介した牛乳アレルギーが証明されている 100 人の子供が、焼きたてのマフィン (350F/180C で 30 分間) に負荷した。反応を予測するデータは (2 歳以上の場合、CM 特異的 IgE レベル > 15 KUA/L、2 歳以下の場合 > 5 KUA/L、または SPT 膨疹直径 8 mm) であった。

Of those still allergic to unheated milk, 68 of 91 (75%) tolerated baked milk and were able to incorporate baked milk products into their diet. 未加熱の牛乳に対してまだアレルギーがある人のうち、91 人中 68 人 (75%) が焼いた牛乳を摂取でき、食事に焼いた牛乳製品を取り入れることができた。

After 3 months of ingesting baked milk, subjects demonstrated significantly smaller CM SPT wheals and higher serum casein-specific IgG4 levels. 焼いた牛乳を 3 か月摂取できた後、被験者は牛乳 SPT が大幅に小さくなり、血清カゼイン特異的 IgG4 レベルが高くなった。

In a retrospective study from Bartnikas et al,⁴¹ among 35 CM-allergic children age 3 to 18 years who underwent baked milk (350F/180C for 30 minutes) challenges, 83% tolerated baked milk. Bartnikas らのレトロスペクティブ研究では、ベイクッドミルク (350F / 180C で 30 分間) の負荷を受けた 3~18 歳の 35 人の牛乳アレルギーの子供のうち、83%がベイクッドミルクを摂取できた。

Those who had a reaction were significantly younger (median, 3.7 years vs 8.9 years). Sex, other atopic disease, and symptoms of initial CM reaction were not associated with baked milk tolerance. 反応を示した人は若かった (中央値、3.7 年対 8.9 年)。性別、他のアトピー性疾患、および初期 CM 反応の症状は、焼いた牛乳耐性と関連しなかった。

None of the subjects in the retrospective studies by Bartnikas et al⁴¹ were challenged to unheated milk or egg. Bartnikas et al による遡及的研究の被験者はいずれも、加熱されていない牛乳や卵を負荷しなかった。

Thus, these higher rates may include children who had already outgrown their CM or

egg allergy. したがって、これらのより寛解率には、牛乳アレルギーまたは卵アレルギーをすでにアウトグローした子供が含まれている可能性がある。

In addition, a selection bias may be present because patients were offered open baked milk and egg challenges in the office where typically lower risk challenges are done.

さらに、一般的にリスクの低い負荷試験が行われるオフィスでは、患者がベイクッドミルクとエッグのチャレンジを提供されたため、選択バイアスが存在する可能性がある。

However, in another retrospective study of 100 consecutive open baked egg (350° F/180°C for 30 minutes) challenges in the allergy office, 66% of the patients with a median age of 5.9 years tolerated baked egg.⁴³ しかし、アレルギー治療室での 100 回の連続ベイクッドエッグ (350° F / 180°C、30 分間) の課題に関する別のレトロスペクティブ (後視的) 研究では、平均年齢 5.9 歳の患者の 66% がベイクッドエッグを許容した。

Age, sex, history of reaction to egg, or history of anaphylaxis to egg did not differ between baked egg-reactive and baked egg-tolerant patients. 年齢、性別、卵に対する反応の履歴、または卵に対するアナフィラキシーの既往歴は、ベイクッドエッグ反応性患者とベイクッドエッグ耐性患者の間で差はなかった。

Age, sex, history of reaction to egg, or history of anaphylaxis to egg did not differ between baked egg-reactive and baked egg-tolerant patients. 年齢、性別、卵に対する反応の履歴、または卵に対するアナフィラキシーの既往歴は、ベイクッドエッグ反応性患者とベイクッドエッグ耐性患者の間で差はなかった。

This rate is consistent with a larger prospective study of 236 egg-allergic children in which 64% tolerated baked egg.⁴⁴ この率は、64% がベイクッドエッグ耐性 236 人の卵アレルギー児の大規模な前向き研究と一致している。

Size of EW SPT wheal and history of anaphylaxis or other atopic disease did not predict outcome. 卵白皮膚ブリック試験 (EW SPT) 膨疹のサイズおよびアナフィラキシーまたは他のアトピー性疾患の病歴は、結果を予測しなかった。

Children with other food allergies were more likely to react to baked egg. 他の食物アレルギーを持つ子供は、ベイクッドエッグに反応する可能性が高かった。

Children with a history of anaphylaxis to regular egg had a high probability of tolerating baked egg, suggesting that such a history may not be a contraindication for adding baked egg to the diet. 通常の卵にアナフィラキシーの既往がある子供は、ベイクッドエッグに耐える可能性が高く、そのような既往は食事にベイクッドエッグを加えることが禁忌ではないかもしれないことを示唆している。

The rate of tolerance development to baked milk or egg is likely influenced by the referral population and its degree of atopy. ベイクッドミルクとエッグに対する耐性獲得速度は、対象集団とアトピーの程度に影響される可能性がある。

Skin test and laboratory predictors

皮膚試験および臨床検査の予測因子

The search for biomarkers that reliably predict the tolerability of baked milk and egg is ongoing. 焼きたての牛乳と卵の耐容性を確実に予測するバイオマーカーの検索が進行中である。

For children whose parents can reliably report that their CM- or egg-allergic child is already consuming baked goods without symptoms, they may continue to do so. CM または卵アレルギーの子供がすでに焼き菓子を誘発症状なしで摂食していることを親が確実に報告できる子供については、そのまま食べ続けるかもしれない。

However, for those who cannot report such tolerance, the most prudent approach is to perform a supervised OFC to determine the tolerability of baked milk and egg.

しかし、そのような耐性がない人にとって、最も慎重なアプローチは、監視された食物経口負荷試験 (OFC) を実行して、焼いた牛乳と卵に対する耐性を決定することである。

However, some trends in diagnostic testing have been observed.

ただし、診断テストのいくつかの傾向が観察されている。

Subjects tolerant to baked egg had significantly lower serum EW-, OM-, and OVA-specific IgE levels and lower serum OM and OVA IgE/IgG4 ratios than did baked egg-tolerant subjects.^{21,43} 焼き卵に耐性のある被験者の血清卵白 (EW)、オボムコイド (OM)、およびオアバルビン (OVA) 特異的 IgE レベルは有意に低く、焼き卵耐性の被験者よりも血清 OM および OVA IgE / IgG4 比が低かった。21,43

In general, it appears that there are children with large SPT wheals (>15-30 mm) to egg who tolerate baked egg.^{21,42} 一般に、焼き卵に耐性の患児では卵に対して大きな SPT の膨疹が大きい (> 15-30 mm) ^{21,42}

Although Lemon-Mule et al²¹ reported that baked egg-tolerant subjects had significantly smaller EW SPT wheals, there were some patients with large EW SPT wheals who tolerated baked egg.²¹

Lemon-Mule ら²¹は、焼いた卵耐性の被験者は卵白プリックテスト (EW SPT) の膨疹が著しく小さいことを報告したが、焼いた卵に耐性患者の EW SPT の膨疹が大きい患者もいた。

In clinic-based challenges, Lieberman et al⁴³ reported that there was no difference in EW SPT between baked egg-tolerant and baked egg-reactive subjects. Lieberman et al⁴³ は、診療所ベースの負荷試験において、ベイクッドエッグ耐性の被験者とベイクッドエッグ非耐性被験者との間に EW SPT に差はなかったと報告した。

Subjects tolerant to baked milk in the Nowak-Wegrzyn et al²² cohort had significantly smaller CM SPT wheals, lower serum CM- and casein-specific IgE levels, and lower serum casein and beta-lactoglobulin IgE/IgG4 ratios than did baked milk-reactive

subjects. Nowak-Wegrzyn et al²² コホートで焼いた牛乳に耐性のある被験者は、焼いた牛乳に耐性のない被験者よりも CM SPT の膨らみが著しく小さく、血清 CM およびカゼイン特異的な IgE レベルが低く、血清カゼインおよびベータラクトグロブリン IgE / IgG4 比が低かった

科目

SPT wheal size, serum casein- and CM-specific IgE levels, and basophil activity was related to the degree of CM tolerated; for example, the smaller the SPT wheal and the lower the specific IgE levels or basophil activity, the more less-heated milk was tolerated (from cheese on pizza to extensively baked rice pudding to regular milk).⁴⁵ SPT 膨疹サイズ、血清カゼインおよび CM 特異的 IgE レベル、および好塩基球活性は、CM 耐性の程度に関連していた。例えば、SPT 膨らみが小さく、特定の IgE レベルまたは好塩基球活性が低いほど、より火の通りが少ない牛乳（ピザのチーズから、焼きたてのプリン、通常の牛乳まで）に対して耐性があった。

Tables I and II summarize potential serum-specific IgE levels and SPT wheal diameters that have been proposed to predict bakedmilk or egg tolerance or reactivity.^{21,22,31,41,43,46-48} 表 I および II は、ベーキングミルクまたは卵の耐性または反応性を予測するために提案されている、潜在的な血清特異的 IgE レベルと SPT 膨疹直径をまとめたものである 21,22,31,41,43,46-48

Besides evaluating CM- and EW-specific IgE levels, it may be useful to assess CM and egg component testing in predicting baked milk and egg tolerability because of the different susceptibility of casein and whey proteins and OM and OVA proteins to heating. CM および EW 固有の IgE レベルの評価に加えて、カゼインおよびホエイタンパク質と OM および OVA タンパク質の加熱に対する感受性が異なるため、ベークドミルクおよび卵の耐容性を予測する際に CM および卵成分のテストを評価することは有用である。

There are several studies that support the use of component testing (casein for CM and OM for egg) to evaluate for bakedmilk and egg tolerability.^{46,48-50} 焼いたミルクと卵の許容性を評価するためのコンポーネントテスト（CM のカゼインと卵の OM）の使用をサポートするいくつかの研究がある。46,48-50

Ando et al⁴⁹ found that for heated egg (194° F/90°C for 60 minutes, then homogenized) challenges, OM-specific IgE was superior, suggesting a positive decision cutoff of 10.8 kUA/L and a negative decision cutoff of 1.2 kUA/L.⁴⁹ Ando ら⁴⁹ は、加熱卵（194 F / 90 C で 60 分間、その後均質化）の加熱卵に対して、OM 特異的 IgE が優れており、10.8 kUA / L の陽性のカットオフと 1.2 kUA / L の陰性のカットオフを示唆した。⁴⁹

In another study,⁵⁰ 21 of 24 (88%) patients with OM-specific IgE level of less than 0.35

kUA/L regardless of EW-specific IgE level tolerated heated egg. 別の研究では、EW 特異的 IgE レベルに関係なく、OM 特異的 IgE レベルが 0.35 kUA/L 未満の患者 24 人中 21 人 (88%)⁵⁰ が加熱卵に耐えた。

Alessandri et al⁴⁶ used the immunosolid phase allergen chip to measure EW components OM (Gal d 1), OVA (Gal d 2), ovotransferrin (Gal d 3), and lysozyme (Gal d 5) in 68 egg-allergic children challenged with heated (boiled at 212° F/100°C for 10 minutes) and raw egg. Alessandri et al⁴⁶ は、免疫固相アレルゲンチップを使用して、EW コンポーネント OM (Gal d 1)、OVA (Gal d 2)、オボトランスフェリン (Gal d 3)、およびリゾチーム (Gal d 5) を測定して、加熱卵 (212 ° F / 100 C で 10 分間ゆで) と生卵で負荷試験を 68 人の卵アレルギー小児に行った。

Subjects with detectable OM-specific IgE levels were more likely than subjects with undetectable OM-specific IgE levels to be reactive to heated egg. OM 特異的 IgE レベルが検出可能な被験者は、OM 特異的 IgE レベルが検出不能な被験者よりも、加熱卵に反応する可能性が高かった。

One study⁴⁸ also investigated SPT to muffin (homogenized) and OM (commercial extract from ALK Abello, Horsholm, Denmark) and found that a muffin SPT wheal diameter of less than 2mm had an 88% negative predictive value and an OM SPT wheal diameter of 11 mm or more had 100% positive predictive value. また、ある研究⁴⁸では、マフィン (均質化) および OM (デンマークの ALK Abello, Horsholm, デンマークからの市販抽出物) に対する SPT を調査し、2mm 未満のマフィン SPT 膨疹直径が 88% の陰性的中率および 11mm の OM SPT 膨疹直径が 100% の陽性的中率であった。

Although this study did not challenge suspected egg allergic children to regular egg (although it is not known how homogenizing a muffin affects the egg proteins), skin testing to baked egg and OM may be another potential tool in predicting baked egg tolerance.⁵¹ この研究では、卵アレルギーの疑いのある子供に通常の卵をチャレンジしませんでした (マフィンの均質化が卵タンパク質にどのように影響するかはわかっていないが)、焼き卵と OM に対する皮膚テストは、焼き卵の耐性を予測するためのもう 1 つの潜在的なツールです。

In Cortot et al,⁴² of those with SPT wheal diameter measured, none with EW wheal diameters of less than 10 mm reacted to baked egg. Cortot ら⁴²では、SPT 膨疹直径が測定されたもののうち、EW 膨疹直径が 10 mm 未満のものはベイクドエッグに反応しませんでした。

The authors suggested that egg-allergic children with an SPT wheal diameter of less than 35 mm and serum OM specific IgE level of less than 4 KUA/L could be considered for a baked egg challenge. 著者らは、SPT 膨疹直径が 35 mm 未満で血清 OM specific IgE レベルが 4 KUA / L 未満の卵アレルギー児をベイクドエッグ負荷試験を考慮することが

できることを示唆した。

Further chart review in the same referral population to include baked egg challenges at home as well yielded negative and positive predictive values for serum EW- or OM-specific IgE levels and EW SPT wheal⁵¹ (Table II). 同じ照会集団でのさらなるチャートレビューでは、自宅でのベイクッドエッグ負荷試験を含めて、血清 EW または OM 特異的 IgE レベルと EW SPT wheal⁵¹ の陰性および陽性の予測値が得られた (表 II)。

The authors maintain that serum specific OM-IgE levels are useful but not superior to serum specific EW-IgE levels or EW SPT in predicting tolerance of baked egg. 著者らは、血清特異的 OM-IgE レベルは有用であるが、ベイクッドエッグの耐性の予測において血清特異的 EW-IgE レベルまたは EW SPT よりも優れていないと主張している。

There are exceptions to the trends in results of diagnostic testing. 診断テストの結果の傾向には例外がある。

For example, in the Cortot et al and Bartnikas et al study population, 1 subject with a low serum EW-specific IgE level of 1.52 KUA/L developed anaphylaxis during the baked egg challenge. たとえば、Cortot et al および Bartnikas et al の研究集団では、1.52 KUA/L の低い血清 EW 特異的 IgE レベルを持つ 1 人の被験者が、ベイクッドエッグ負荷試験中にアナフィラキシーを発症した。

Moreover, baked egg reactions developed in 2 patients with undetectable serum EW- and OM-specific IgE levels and in 7 patients with elevated serum EW-specific IgE levels but undetectable serum OM-specific IgE levels; however, all had positive EW SPT result.^{42,47} さらに、ベイクッドエッグでの反応は、血清 EW および OM 特異的 IgE レベルが検出不能な 2 人の患者と、血清 EW 特異的 IgE レベルが高いが血清 OM 特異的 IgE レベルが検出できない 7 人の患者で発生した。ただし、全員が EW SPT で陽性であった。

For CM, within the Bartnikas et al⁴¹ cohort, 1 subject with undetectable serum CM-specific IgE level and 2 subjects with negative casein SPT result reacted to a baked milk challenge. CM については、Bartnikas et al⁴¹ コホート内で、血清 CM 特異的 IgE レベルが検出できない 1 人の被験者と、カゼイン SPT の結果が陰性の 2 人の被験者が、ベイクッドミルクのチャレンジに反応した。

In immunotherapy trials, higher specific IgG4 levels have been observed to correlate with increased tolerance of the allergen. 免疫療法では、より高い特異的 IgG4 レベルがアレルギーの耐性の増加と相関することが観察された。

In the baked egg clinical trial, ratios of OVA- and OVM-specific IgE/IgG4 were found to be significantly higher for baked egg-reactive subjects than for baked egg-tolerant subjects and correlated with higher in vitro basophil mediator release.⁵² ベイクッドエッグの臨床試験では、OVA および OVM に特異的な IgE/IgG4 の比率は、ベイクッドエッグ非耐性患者がベイクッドエッグ耐性患者よりも有意に高く、in vitro の好塩基性メディエ

ーターの放出が高いことが相関していた⁵²。

High OVA- and OVM-specific IgE/IgG4 ratios were also associated with anaphylaxis and epinephrine treatment in baked and regular egg OFCs. 高い OVA および OVM 固有の IgE / IgG4 比は、ベイクッドエッグおよび通常の卵 OFC のアナフィラキシーおよびエピネフリン治療とも関連していた。

Casein and beta-lactoglobulinespecific IgE/IgG4 ratios were also significantly higher for baked milk-reactive subjects than for baked milk-tolerant subjects.³¹ また、カゼインとベータラクトグロブリン特異的 IgE / IgG4 比は、ベイクッドミルク耐性患者よりもベイクッドミルク被耐性患者の方が有意に高かった。

Using specific IgG4 levels in addition to specific IgE levels may help predict baked milk and egg reactivity, but more data are needed to develop diagnostic decision points. 特定の IgE レベルに加えて特定の IgG4 レベルを使用すると、ベイクッドミルクと卵の反応性を予測するのに役立つが、診断の決定点を決めるにはさらにより多くのデータが必要である。

The value of SPT and specific IgE levels in predicting baked milk and egg outcomes needs further investigation before definitive guidelines can be created and should not be used to replace OFCs when warranted. **ベイクッドミルクと卵の結果を予測する際の SPT と特定の IgE レベルの値は、明確なガイドラインを作成する前にさらなる調査が必要であり、経口負荷試験の代用として使用すべきでない。**

There is heterogeneity in these studies in terms of how the heated or baked egg is prepared, making direct comparisons difficult. これらの研究には、加熱または焼きたての卵がどのように準備されているかという点で異質性があり、直接比較が困難である。

The variability in these methods, as well as in the populations studied, likely accounts for the large disparity seen in results from studies investigating cutoff testing values to predict baked milk or egg tolerance. 研究対象の集団のばらつきと同様にこれらの方法の不一致が、カットオフテスト値を調査して焼き上げた牛乳または卵の耐性を予測する研究の結果に見られる大きな不一致を説明している可能性がある。

SAFETY

Regular ingestion of baked milk and egg was found to be well tolerated in children without changes in underlying allergic diseases, growth, or intestinal permeability.^{21-23,25} 焼いた牛乳と卵の定期的な摂取は、基礎となるアレルギー性疾患、成長、または腸の透過性の変化なしに、子供で十分に許容されることがわかった。

No serious reactions were reported with regular ingestion of baked milk or egg at home

in the prospective clinical trials. 前視的臨床試験では、自宅でベイクッドミルクとエッグを定期的に摂取しても深刻な反応は報告されていない。

After a successful baked milk or egg challenge, detailed instructions on how to add baked milk or egg at home are vital. ベイクッドミルクとエッグのチャレンジに成功したら、自宅でベイクッドミルクとエッグを追加する方法に関する詳細な手順が不可欠である。

In the Bartnikas et al⁴¹ cohort, among 6 subjects who did not tolerate baked milk, 3 subjects initially tolerated the physician-supervised challenge but then reacted at home with subsequent ingestion of baked milk. Bartnikas et al⁴¹ のコホートでは、ベイクッドミルクに耐えられなかった 6 人の被験者のうち、3 人の被験者が最初に医師の監督する負荷試験に耐えたが、その後、自宅で摂取したベイクッドミルクに反応した。

One required epinephrine to treat a reaction at home. None returned for a rechallenge. 自宅での反応を治療するためにエピネフリンが必要であった。誰も再負荷試験で再発しなかった。

In the Nowak-Wegrzyn et al²² cohort, 1 subject developed oral pruritus to homemade bread and waffle but tolerated a repeat baked milk challenge, implying that the home-baked products were not baked enough. Nowak-Wegrzyn ら²² のコホートでは、1 人の患者が自家製のパンとワッフルの口腔掻痒があったが、自家製の製品が十分に焼けていないことを示唆して、繰り返しベイクッドミルクの負荷試験に耐えた。

From the same cohort, in the follow-up report, 2 subjects developed mild oral symptoms to unintentionally undercooked waffle and pizza but did not return for a repeat challenge.²³ 同じコホートからの追跡報告では、2 人の被験者が意図せずに調理が不十分なワッフルとピザに対する軽度の口腔症状を呈したが、再々の負荷試験に対しては再発しなかった。

Turner et al⁴⁴ reported that 2 of the 150 children who tolerated a baked egg OFC developed abdominal symptoms at home 1 week later to subsequent exposure.⁴⁴ Turner ら⁴⁴ は、ベイクッドエッグ OFC に耐えた 150 人の子供のうち 2 人が、その後の暴露の 1 週間後に自宅で腹部症状を発症したと報告した。

There is some debate over how baked milk and egg should be introduced, at home or in a supervised setting. 焼きたての牛乳と卵を家庭で、または監督下でどのように導入すべきかについて、いくつかの議論がある。

Bartnikas et al⁴⁷ suggested that patients be considered for a home introduction of baked egg if EW SPT wheal diameter was less than 7 mm and OM-specific IgE level was less than 1.00 KUA/L.⁴⁷ Bartnikas et al⁴⁷ は、EW SPT 膨疹直径が 7 mm 未満で、OM 特異的 IgE レベルが 1.00 KUA/L⁴⁷ 未満である場合、ベイクッドエッグの自宅摂取の検討することを提案した。

Patients with a history of anaphylaxis to baked egg within the past 2 years or unstable

asthma were not recommended for OFC at home or in the clinic. 過去 2 年以内に焼き卵へのアナフィラキシーまたは不安定な喘息の病歴のある患者は、自宅または診療所で OFC に推奨されなかった。

The British Society for Allergy and Clinical Immunology guidelines for the management of egg allergy recommends home introduction of baked egg for children with mild egg allergy without a history of significant reaction to egg in the past 6 months.⁵³ 卵アレルギーの管理に関する英国アレルギー学会および臨床免疫学ガイドラインは、過去 6 か月間に卵に対する顕著な反応の既往のない軽度の卵アレルギーの子供にベイクドエッグを家庭で導入することを推奨している。

Supervised challenges should be considered for children with a history of significant gastrointestinal, respiratory, or cardiovascular symptoms during previous reactions, if they have previously ingested a small amount (less than a serving size), or if there is ongoing asthma. 以前の反応で胃腸、呼吸器、または心血管の症状が重度の既往がある子供、以前に少量（1 食分未満）を摂取したことがある場合、または喘息が進行している場合は、監視下での負荷試験を検討する必要がある。

Based on the observation that egg tolerance appears to develop in stages (well-cooked or baked, then lightly cooked such as scrambled eggs, and then raw), the guidelines recommend trying baked egg at age 2 to 3 years and, if tolerated, then reintroducing lightly cooked egg at about age 3 to 4 years. 卵の耐性が段階的に発達するよう見えるという観察に基づいて（よく調理または焼き、次にスクランブルエッグなどの軽く調理してから生卵を与える）、2～3 歳で焼き卵を試すことをお勧めします。約 3～4 歳で軽く調理した卵を再導入する。

Results of a longitudinal study by Clark et al⁵⁴ helped to support these recommendations. クラークら⁵⁴による縦断的研究の結果は、これらの推奨事項をサポートするのに役立った。

In the study, among 95 egg allergic children older than 6 years, those who tolerated baked egg (sponge cake, 350° F/180°C for 20 minutes) developed tolerance to uncooked egg (pasteurized frozen whole egg nuggets) at a median age of 5.6 versus 10.3 years. この研究では、6 歳以上 95 人の卵アレルギー児のうち、焼き卵（スポンジケーキ、350 ° F/180 ° Cで 20 分間）に耐えた人は、年齢中央値 5.6 対 10.3 歳で生卵（低温殺菌された冷凍全卵ナゲット）に対する耐性を獲得した。

Baked egg was tolerated by about 33% by age 3 years and about 67% by age 6 years. ベイクドエッグは、3 歳までに約 33%、6 歳までに約 67%耐性を獲得した。

Because none of the subjects experienced lower respiratory symptoms and no epinephrine was used to treat any reactions, the authors suggested that introduction of well-cooked egg could be done at home in children with a history of only mild reactions

and no asthma starting at age 2 years. 患者は下気道症状の悪化を経験せず、エピネフリンも反応の治療に使用されなかったため、著者は、軽度の反応しかなく、2歳から喘息を発症していない子供に家庭で十分に調理した卵を導入できることを示唆した。

In this population, 7 subjects (7%) had a history of anaphylaxis to egg and 5 previous reactions were treated with epinephrine. この集団では、7人の被験者(7%)が卵へのアナフィラキシーの既往があり、以前の5回の反応はエピネフリンで治療された。

Several studies, however, have reported anaphylaxis and treatment with epinephrine during baked milk or egg challenges.^{21,24,42,43} しかし、いくつかの研究では、ベイクッドミルクまたはエッグのチャレンジ中のアナフィラキシーとエピネフリンによる治療が報告されている。

In addition, tolerance versus anaphylaxis to baked milk or egg could not be predicted on the basis of previous reactions to regular milk or egg.^{21,41,43,44} さらに、通常の牛乳または卵に対する以前の反応に基づいて、ベイクッドミルクまたはエッグに対するアナフィラキシーまたは耐性を予測することはできなかった。

In the baked milk clinical trial, baked milk-reactive subjects experienced more severe reactions during their baked milk challenge than did baked milk-tolerant subjects during their regular milk challenge.²² ベイクドミルクの臨床試験では、ベイクドミルクの反応性の患者は、通常のコルクチャレンジ中のベイクドミルク耐性患者よりも、ベイクドミルクチャレンジ中により激しい反応を経験した。

In addition, reactivity to baked milk was a predictor of a more severe and more persistent CM allergy phenotype.²³ さらに、ベイクッドミルクに対する反応性は、より重度でより持続的な牛乳アレルギー表現型の予測因子であった。

Turner et al⁴⁴ reported that 12 of 86 children (14%) developed anaphylaxis to baked egg; epinephrine was administered in 5 of these children, and a second dose was administered to 1 child with persistent hypotension. Turner ら⁴⁴は、86人の子供のうち12人(14%)がベイクッドエッグのアナフィラキシーを発症したと報告した。これらの子供のうち5人にエピネフリンが投与され、持続的な低血圧の子供1人に2回目の投与が行われた。

Of the 114 subjects without a history of severe egg reaction or persistent asthma, 34 (30%) reacted to baked egg, 4 developed anaphylaxis, and 2 were treated with epinephrine. 重度の卵反応または持続性喘息の病歴のない114人の被験者のうち、34人(30%)はベイクッドエッグに反応し、4人はアナフィラキシーを発症し、2人はエピネフリンで治療された。

BAKED MILK OR EGG AS AN ALTERNATIVE TO ORAL IMMUNOTHERAPY 経口免疫療法の代替としてのベイクッドミルクまたはエッグ

Currently, there is no cure for food allergy, although oral immunotherapy (OIT) is being investigated as a food allergy treatment. 現在、食物アレルギーの治療法として経口免疫療法 (OIT) が検討されているが、食物アレルギーを治癒させる治療法はない。

There are several reasons why OIT has not been put to clinical use yet, including safety concerns due to frequent adverse effects.⁵⁵ 頻繁な副作用による安全性の懸念など、OIT がまだ臨床で使用されていない理由がいくつかある。

It would be advantageous if a safer and less labor-intensive form of oral immunomodulation, such as a baked milk or egg diet, could be used as OIT. In a murine model of OIT in which mice were sensitized to unheated OM, extensively heated OM, which did not trigger anaphylaxis on challenge, was as efficacious as unheated OM when used as OIT to protect against anaphylaxis to unheated OM oral challenge.⁵⁶ 焼いた牛乳や卵の食事など、より安全で労働集約性の低い経口免疫調節の形態を OIT として使用できれば有利である。マウスが非加熱 OM に感作された OIT のマウスモデルでは、チャレンジ時にアナフィラキシーを誘発しなかった十分に加熱された OM は、非加熱 OM 経口チャレンジに対するアナフィラキシーを予防するために OIT として使用された場合、非加熱 OM と同程度に有効であった。

Results showed that OIT provided protection locally in the gastrointestinal tract and did not result in desensitization of systemic effector cells because OIT-treated mice reacted when challenged via intraperitoneal injection.⁵⁶ 結果は、OIT 投与マウスが腹腔内注射によるチャレンジ時に反応したため、OIT は胃腸管内で局所的に保護して、全身性エフェクター細胞の脱感作をもたらさないことを示した。

Extensively heated OM OIT treatment was associated with an increase in OM-specific IgE levels and a decrease in OM-specific T-cell responses, similar to that seen in aeroallergen immunotherapy. しっかり加熱された OM OIT 治療は、空中アレルギー免疫療法で見られるのと同様に、OM 特異的 IgE レベルの増加と OM 特異的 T 細胞応答の減少と関連していた。

In the baked egg clinical trial, 79 subjects were followed for a median of 37.8 months, with regular egg challenges being offered to baked egg-tolerant subjects every 6 months and baked egg challenges being offered to baked egg-reactive subjects every 12 months.²⁵ ベイクッドエッグ臨床試験では、79 人の被験者が 37.8 か月 (中央値) 追跡さ

れ、6 か月ごとにベイクッドエッグ耐性患者に通常の卵負荷試験が行われ、12 か月ごとにベイクッドエッグ負荷試験が行われた。

Over the length of the study, an additional 14 initially baked egg-reactive subjects subsequently tolerated baked egg for an overall baked egg tolerance of 89% and 53% of the total subsequently tolerated regular egg. 研究期間中、最初にベイクッドエッグ反応のある追加の14人でベイクッドエッグに耐性となり、全体のベイクッドエッグ耐性は89%であり、通常の卵全体の53%であった。

Compared with a similar group of egg-allergic children followed in clinic, subjects ingesting baked egg regularly were 14.6 times more likely to develop tolerance and they did so significantly earlier (median, 50 months compared with 78.7 months; $P < .0001$). クリニックで追跡された同様のグループの卵アレルギーの子供と比較して、定期的にベイクッドエッグを摂取する患者は、耐性を獲得する可能性が14.6倍高く、有意に早期に耐性を獲得した (中央値、78.7 か月と比較して50 か月; $P < .0001$)。

Changes in immunologic parameters of the baked egg-tolerant group were similar to those seen in OIT, such as decreases in SPT wheal diameter and specific IgE levels and increases in specific IgG4 levels. ベイクッドエッグ耐性グループの免疫学的パラメーターの変化は、SPT 膨疹直径および特異的 IgE レベルの減少および特異的 IgG4 レベルの増加など、経口免疫療法 (OIT) で見られるものと類似していた。

In the baked milk clinical trial, 88 subjects were followed for a median of 37 months, with challenges to regular milk, baked cheese (pizza), and baked milk being offered at different intervals. 23 ベーキングミルクの臨床試験では、88人の被験者が37か月の中央値で追跡され、通常のコールドミルク、ベーキングチーズ (ピザ)、およびベーキングミルクへの挑戦がさまざまな間隔で行われた。

Over the length of the study, 5 initially baked milk-reactive subjects subsequently tolerated baked milk for an overall tolerance of 82%, and 47% of the total subsequently tolerated regular milk. 調査期間中、5人の最初にベイクッドミルク反応患者は引き続いて耐性となり、全体で82%がベイクッドミルクに耐性を示し、続いて全体の47%が通常の牛乳に耐性となった。

Compared with a similar group of CM allergic children followed by standard management in clinic, subjects ingesting baked milk regularly were 16 times more likely to develop CM tolerance, with 76% of the subjects developing tolerance within 60 months compared with only 33% in the comparison group. クリニックでは標準的な管理の牛乳アレルギー児の類似した群と比較して、ベイクッドミルクを定期的に摂取する患者の76%が、比較した群33%と比較して60か月以内に耐性を獲得し、牛乳アレルギー耐性獲得が16倍以上高かった。

Decreases in casein and betalactoglobuline IgE levels and IgE/IgG4 ratios and increases

in casein IgG4 levels were observed in the baked milk-tolerant group. カゼインおよびベータラクトグロブリン IgE レベルおよび IgE / IgG4 比の減少、およびカゼイン IgG4 レベルの増加が、ベイクッドミルク耐性グループで観察された。

Data suggest that tolerance to baked milk and egg could develop over time, and so rechallenging children should be considered.^{23,25,54} データは、ベイクッドミルクと卵に対する耐性が時間の経過とともに獲得する可能性があることを示唆しているため、再負荷試験する子供を考慮する必要がある。

It appears that during the process of resolution of allergy, children start tolerating higher doses and less extensively heated forms of CM and egg, for example, cheese on pizza or egg noodles; the tolerance to these foods needs to be confirmed by a supervised OFC. アレルギーの解消の過程で、子供たちは、ピザや卵麺のチーズなど、より高用量とやや加熱していない牛乳や卵を許容し始めるようである。これらの食品に対する耐性は、監視された OFC によって確認される必要がある。

In the ongoing baked milk trial, among children tolerant to baked milk muffin but reactive to pizza, 10% had symptoms that were treated with epinephrine during the challenge.⁴⁵ 進行中のベイクッドミルクのトライアルでは、ベイクッドミルクのマフィンには耐性があるがピザに反応する子供たちの中で、10%がチャレンジ中にエピネフリンで治療された。

DIETARY SUPPORT

Recipes for baked milk and egg challenges used by Nowak-Wegrzyn et al²² and Lemon-Mule et al²¹ adapted for clinical practice are provided in Tables III and IV. 臨床診療に適応した Nowak-Wegrzyn ら²²および Lemon-Mule ら²¹が使用するベイクッドミルクとエッグのチャレンジのレシピを表 III および IV に示した。

The baked milk and egg recipes contain 1.33 g of CM protein and 2 g of egg protein per serving, respectively. **ベイクッドミルクとエッグのレシピには、1食あたりそれぞれ 1.33 g の牛乳タンパク質と 2 g の卵タンパク質が含まれている。**

For other home-baked recipes, the goal is no more than the challenged amount, which translates to one sixth cup of CM per serving or one third of a large egg per serving. 他の自家製のレシピの場合、目標は負荷試験量以下であり、これは 1 食当たり牛乳の 6 分の 1 カップまたは 1 食当たりの大きな卵の 3 分の 1 に相当します。

Patients may require help adjusting their favorite recipes to meet these goals. Patients are also advised to make single serving baked goods, for example, cupcakes versus cake, brownie “muffins” versus brownies, and rolls versus bread, to reduce the risk of ingestion of underbaked products. 患者は、これらの目標を達成するためにお気に入りのレシピを

調整するのに助けが必要である。患者はまた、例えば、カップケーキ対ケーキ、ブラウニー「マフィン」対ブラウニー、およびロール対パンなど、一食分の焼き菓子を作ることをお勧めします。これは、火の通りの悪い製品の摂取のリスクを減らすためである。

In the Nowak-Wegrzyn et al²² study, children were advised to eat a minimum of 1 serving and a maximum of 3 servings per day of baked product. Nowak-Wegrzyn et al²² の研究では、子どもたちはベイクッド製品を 1 日に最低 1 人前から最大 3 人前まで食べることを勧められた。

If more than 1 serving of home-baked product is desired, at least 2 hours between servings was recommended. 1 食以上の自家製製品が必要な場合は、少なくとも食間 2 時間は推奨される。

In the HealthNuts baked egg study, a subgroup of infants tolerant to baked egg demonstrated increased likelihood of tolerance to unheated egg ($P = .009$) with frequent (5 times per month) compared with infrequent ingestion (0-4 times per month).⁵⁷ HealthNuts ベイクドエッグの研究では、ベイクドエッグに耐性のある乳児のサブグループが、頻繁ではない(1 か月に 5 回)摂取と比較して、未加熱のエッグ ($P = .009$) に対する耐性の可能性が高まることを示した。

At this time, the optimum ingestion frequency is not known, but it is reasonable to encourage intake at least a few times per week with the goal of unheated tolerance development in mind. 現時点では、最適な摂取頻度は不明であるが、非加熱耐性の獲得を念頭に置いて、少なくとも週に数回摂取を奨励するのが妥当である。

Other centers have published baked milk and egg study recipes and although the amount of CM protein was comparable in each, the range of egg protein used varied from 1 to 5 g per serving depending on the reporting center.^{57,58} 他のセンターでは焼きたての牛乳と卵の研究レシピを公開しており、牛乳タンパク質の量はそれぞれ同等であったが、使用される卵タンパク質の範囲は、レポートセンターによって 1 食当たり 1~5 g であった。

The finished product of the recipe included in this publication is a manageable serving size for most children and the dose of CM (1.3 g) and egg (2 g) protein sufficient in that it is unlikely for patients to encounter recipes or manufactured products that exceed this dose. 本論文に含まれるレシピの完成品は、ほとんどの子供のための管理可能なサービングサイズであり、患者がその中の牛乳 (1.3g) や卵(2g)で十分であり、この量を超えるレシピまたは加工食品に遭遇することはほとんどない。

Commercial products tend to contain significantly less CM or egg protein than do home-baked items; therefore, the inclusion of some home-baked items is encouraged. 市販の製品は、自家製の製品よりもかなり少ない牛乳または卵タンパク質を含む傾向にある。したがって、いくつかの自家製のアイテムを含めることを勧める。

Tables V and VI offer further instructions for patients following a baked milk and egg diet. 表 V および VI は、ベイクッドミルクとエッグの食事療法を受けた患者向けの詳細なガイドを提供する。

Store-purchased products that include baked milk or egg ingredients, as long as the ingredient is not the first or second ingredient, are also allowed. 材料が第 1 または第 2 の材料でない限り、焼いた牛乳または卵の材料を含む店頭で購入した製品も許可される。

Examples of typically acceptable store-purchased products are commercial breads, frozen waffles, cookies, or crackers. 一般的に許容される店舗購入製品の例は、市販のパン、冷凍ワッフル、クッキー、またはクラッカーである。

Patients must read product labels and follow the specified guidelines carefully to avoid error because there are unique nuances to label reading for baked ingredients. 患者は製品のラベルを読んで、エラーを避けるために指定されたガイドラインに注意深く従う必要がある。焼きたての材料のラベルの読み取りには独自のニュアンスがあるためである。

For example, regular Goldfish brand crackers are safe but “flavor-blasted” Goldfish crackers have a CM ingredient listed as the second ingredient. たとえば、通常のゴールドフィッシュブランドのクラッカーは安全であるが、「フレーバーブラスト」のゴールドフィッシュクラッカーには、2 番目の成分として牛乳成分が記載されている。

Other flavored products have the flavoring topically applied after baking and would not qualify as a baked ingredient. 他のフレーバー製品は、ベーキング後に局所的にフレーバーが適用されており、ベーキング成分としてではない。

Products with cheese powder on the outside that comes off on the hand should be avoided; this includes cheese puffs, cheese balls, and cheese flavored chips. 手に剥がれるチーズパウダーが外側にある製品は避けるべきである。これには、チーズパフ、チーズボール、チーズ風味チップが含まれる。

An iced or filled cookie or pastry may have a baked milk or egg ingredient in the cookie/cake and an unbaked ingredient in the icing/filling. アイスまたは充填されたクッキーまたはペストリーには、クッキー/ケーキにベイクッドミルクまたはエッグの成分が、アイシング/充填にベイクされていない成分が含まれる場合がある。

If ingredients are not listed separately (filling ingredients separate from cookie/cake ingredients), it will not be possible to tell from the product label how the ingredient has been processed. 材料が個別にリストされていない場合（クッキー/ケーキ材料とは別の充填材料）、製品ラベルから材料の処理方法を伝えることはできない。

Tolerance of extensively heated milk and egg in the form of baked goods has been the primary focus of expanding the diets of CM- and egg-allergic children. 焼き菓子の形でのしっかりと火の通ったベイクッドミルクとエッグに対する耐性は、牛乳アレルギーと卵アレルギーの子供たちの食事の範囲を拡大する重要な点である。

However, it is possible that less extensively heated protein, such as baked cheese on pizza or extensively baked rice pudding and egg in noodles, meatballs, and breading, may be tolerated by a subgroup of CM- and egg allergic patients.^{45,53,59} しかし、ピザの焼きチーズや麺、ミートボール、パン粉の中のしっかりと火の通ったライスプディングやベイクッドエッグなど、あまり加熱されていないタンパク質は、牛乳および卵アレルギー患者のサブグループによって許容される可能性がある。

Because there are no biomarkers for tolerance of less extensively heated proteins at this time and significant reactions have occurred to these forms, there is still a need for supervised OFCs to assess the tolerance to these foods. 現時点ではあまり加熱されていないタンパク質の耐性に対するバイオマーカーはなく、これらの形態に対して重要な反応が発生しているため、これらの食品に対する耐性を評価するために監視された OFC が依然として必要である。

PRACTICAL ISSUES 実用的な問題

One of the weaknesses of baked milk and egg clinical trials is that there was no placebo group. 焼いた牛乳と卵の臨床試験の弱点の 1 つは、プラセボ群がなかったことである。

It was difficult to find willing participants who once they tolerated baked milk or egg were willing to not ingest it in their regular diet. ベイクッドミルクやエッグに耐性ができたら、通常の食事では摂取しないという意欲的な（食事制限を続ける）患者を見つけることは困難である。

However, some patients even after tolerating a baked milk or egg challenge are reluctant to add it to their diet regularly. しかし、一部の患者は、ベイクッドミルクやエッグのチャレンジに耐えた後でも、定期的に食事に追加したがる。

In the baked milk clinical trial, 8 initially baked milk-tolerant subjects later chose to avoid all forms of CM including baked milk for various reasons including anxiety of possible reactions, considering it easier to avoid all forms, and experiencing symptoms to less-heated forms of CM products.²³

ベイクッドミルクの臨床試験では、8人の最初にベイクッドミルク耐性患者は、後でそれが簡単にすべてのフォームを避けるために検討し、可能な反応の不安など、さまざまな理由のためにベイクッドミルクのすべての牛乳製品を避けることを選んだ。そして火の通りの少ない牛乳製品に対して症状を経験したために。

In the baked egg clinical trial, 1 subject discontinued after 6 months because of perceived worsening of atopic dermatitis not verified objectively and 1 subject discontinued because of a dislike of baked egg products.²¹ ベイクッドエッグの臨床試験では、客観

的に検証されなかったアトピー性皮膚炎の悪化のために 6 か月後に 1 人の患者が中止し、ベイクッドエッグが嫌いだったために 1 人の患者が摂取を中止した。

It may be possible that even though a milk- or egg-allergic patient does not experience immediate-type symptoms during a baked milk or egg OFC, delayed or chronic symptoms such as an eczema exacerbation may occur. ミルクまたは卵アレルギーの患者は、ベイクッドミルクまたはエッグの OFC 中に即時型の症状を経験しなくても、湿疹の悪化などの遅延または慢性症状が発生する可能性がある。

Thus, continued monitoring after a negative OFC to baked milk or egg and the introduction of baked milk or egg into the diet is recommended. したがって、焼いた牛乳または卵に対する OFC が陰性であり、食事へのベイクッドミルクまたはエッグの導入後も継続的なモニタリングが推奨される。

Baked milk and egg diet in gastrointestinal food allergy 消化管食

物アレルギーにおけるベイクッドミルクと卵の食事

Eosinophilic esophagitis (EoE) has been reported in several subjects in OIT studies.⁶⁰⁻⁶³ 好酸球性食道炎 (EoE) は、OIT 研究のいくつかの被験者で報告されている。

Two subjects in the baked milk trial developed EoE: one was strictly avoiding CM in the baked milk-reactive group, and the other was in the baked milk-tolerant group.²³ ベイクッドミルク試験の 2 人の被験者が EoE を発症した。1 人はベイクッドミルク反応性グループの牛乳を厳密に制限し、もう 1 人はベイクッドミルク耐性グループが牛乳を制限した。

After no improvement in his EoE after discontinuing baked milk for a period of time, baked milk was successfully reincorporated into his diet. ベイクッドミルクをしばらく中断した後、EoE が改善しなかった後、ベイクッドミルクは食事によく組み込まれた。

None of the baked egg-tolerant subjects in the baked egg clinical trial developed EoE, although 1 developed symptoms to regular egg consistent with food protein-induced enterocolitis syndrome.²⁵ ベイクッドエッグ臨床試験のベイクッドエッグ耐性患者はいずれも EoE を発症しなかったが、1 名は食物タンパク誘発性腸炎症候群と一致する通常の卵に対する症状を発症した。

The possibility of introducing baked milk and egg to patients with EoE has been raised. EoE 患者にベイクッドミルクとエッグを導入する可能性が高まっている。

Leung et al⁶⁴ identified 15 patients with EoE whose biopsies normalized after regular

milk elimination who had been ingesting baked milk products for at least 6 weeks. Leung ら⁶⁴は、生乳製品を少なくとも6週間摂取していた定期的な生乳除去後に生検が正常化した15人のEoE患者を特定した。

Eleven (73%) subjects remained histologically normal, whereas 4 (27%) had disease recurrence (10 eosinophils/hpf). 11人(73%)の被験者は組織学的に正常なままであったが、4人(27%)は疾患の再発(10好酸球/hpf)を有していた。

None of the baked milk-tolerant subjects complained of clinical symptoms, whereas 3 of 4 baked milk-reactive subjects developed mild recurrence of symptoms. ベイクッドミルク耐性の患者は臨床症状を訴えなかったが、ベイクッドミルク反応性の患者4人中3人は軽度の症状の再発を示した。

It is unclear whether children with food protein-induced enterocolitis syndrome to CM or egg might tolerate baked products, and at this time strict avoidance is recommended as the standard of care. 牛乳または卵に対する食物タンパク質誘発性腸炎症候群の子供が焼いた製品に耐えられるかどうかは不明であり、現時点ではケアの標準として厳格な回避が推奨されている。

SUMMARY

Extensively heated (baked) milk and egg are tolerated by most of the children with IgE-mediated allergy to unheated milk and egg. 広範囲に加熱された(ベイクッド)牛乳と卵は、加熱されていない牛乳と卵に対するIgEを介したアレルギーを持つほとんどの子供たちに許容された。

Tolerance of baked milk and egg precedes tolerance of the unheated milk and egg and is a marker of a less severe and less persistent allergy, especially regarding CM allergy. ベイクッドミルクとエッグの耐性は、加熱されていない牛乳と卵の耐性に先行し、特に牛乳アレルギーに関して、それほど重症でなく持続性の少ないアレルギーのマーカである。

Current evidence favors incorporating baked milk and egg into the diet of children who can tolerate them because it appears to be safe, to be well tolerated, and to accelerate development of tolerance to unheated milk and egg. 現在のエビデンスは、ベイクッドミルクとエッグを安全で、忍容性が高く、非加熱の牛乳と卵への耐性の発達を促進するように見えるため、それらに耐えられる子供の食事に取り入れることを支持される。

If parents cannot reliably report a history of regular tolerance of baked milk or egg at home, physician-supervised OFCs are advised for an initial introduction of baked milk and egg. 家庭でのベイクッドミルクまたはエッグの通常の耐性の履歴を両親が確実に報告できない場合、医師が監督する経口食物負荷試験(OFC)は、ベイクッドミルクおよびエッグの最初の導入が勧められる。

TABLE I. Predictors of reactivity to baked milk

Study details	Specific IgE (kU/L) NPV	Specific IgE (kU/L) PPV	Suggested cutoff for performing an OFC with extensively heated milk in a baked product	SPT wheal diameter (mm)
Nowak-Wegrzyn et al. ²² 2008, open OFCs (n = 100), prospective, with unheated OFCs unless CM IgE >95% PPV, age 2.1-17.3 y	• CM IgE <0.35 kU _A /L: 100% NPV (100% sens, poor spec) (n = 6)	• CM IgE ≥35 kU _A /L >50% PPV (n = 6 of 7 reacted)	CM IgE 5.0 kU/L	• CM <5 mm: 100% NPV (100% sens, poor spec) (n = 9) • CM 15 mm: >50% PPV
Caubet et al. ³¹ 2013, open OFCs (n = 225, includes 100 OFCs from Nowak-Wegrzyn et al. ²²), prospective, with unheated OFCs unless CM IgE >95% PPV, age 2.1-17.3 y	• Casein IgE <0.35 kU _A /L: all passed • Casein IgE 0.94 kU _A /L: 95% NPV (95% sens, 32% spec) • Casein IgE 4.95 kU _A /L: 89% NPV (74% sens, 77% spec) • CM IgE 1.21 kU _A /L: 94% NPV (95% sens, 27% spec) • CM IgE 9.97 kU _A /L: 86% NPV (62% sens, 85% spec)	• Casein IgE 20.2 kU _A /L: 69% PPV (30% sens, 95% spec) • CM IgE 24.5 kU _A /L: 69% PPV (30% sens, 95% spec)	Casein IgE 5 kU _A /L CM IgE 10 kU _A /L	
Bartnikas et al. ⁴¹ 2012, open OFCs (n = 35), retrospective, no unheated OFCs, age 3.1-18.1 y	• Casein IgE 0.9 kU _A /L: >90% NPV (poor sens/spec) • CM IgE 1.0 kU _A /L: >90% NPV (poor sens/spec)	• Casein IgE >10.3 kU _A /L: 100% PPV • CM IgE >20.6 kU _A /L: 100% PPV		• Casein <9 mm: 92% NPV (67% sens, 86% spec) • CM <7 mm: 100% NPV • CM <13 mm: 91.3% NPV (67% sens, 72% spec) • Casein >15 mm: 100% PPV

NPV, Negative predictive value; PPV, positive predictive value; sens, sensitivity; spec, specificity.

Note. Baked milk challenges were performed with the equivalent of 1.3 g of CM protein from nonfat dry milk powder in a muffin or cupcake baked at 350°F for 30 minutes, or in a waffle (<0.625 inches thick) cooked in a waffle maker at 500°F for 3 minutes. Whole extract CM-specific IgE and casein-specific IgE levels were measured with the ImmunoCap system (ThermoFisher Scientific).

TABLE II. Predictors of reactivity to baked egg

Study details	Specific IgE (kU/L) NPV	Specific IgE (kU/L) PPV	Suggested cutoffs for performing an OFC with extensively heated egg	SPT wheal diameter (mm)
Lemon-Mule et al. ²¹ 2008, open OFCs (n = 91), prospective, with unheated OFCs unless EW IgE >95% PPV, age 1.6-18.6 y	• OM IgE <0.35 kU _A /L: 10% PPV	• OM IgE 50 kU _A /L: 90% PPV • EW IgE 25 kU _A /L: 30% PPV • EW IgE 50 kU _A /L: 40% PPV • EW IgE 75 kU _A /L: >50% PPV		• EW 0 mm: 5% PPV • EW 15 mm: 60% PPV
Ando et al. ³⁹ 2008, DBPCFC (n = 108), prospective, with raw egg OFCs, age 1.2-13 y	• EW IgE 0.85 kU _A /L: 96% NPV (97% sens, 36% spec) • OM IgE 1.16 kU _A /L: 97% NPV (97% sens, 53% spec)	• EW IgE 30.7 kU _A /L: 84% PPV (42% sens, 96% spec) • OM IgE 10.8 kU _A /L: 88% PPV (55% sens, 96% spec)	• EW IgE 7.38 kU _A /L • OM IgE 4.40 kU _A /L	
Alessandri et al. ⁴⁶ 2011, DBPCFC (n = 68), prospective, with raw egg OFCs, age 1-11 y			• EW IgE 1.23 kU _A /L • OM 0.0 kU _A /L • EW SPT 8 mm ² • Raw EW SPT 48 mm ² • Boiled EW SPT 11.62 mm ²	
Lieberman et al. ⁴³ 2012, open OFCs (n = 100), retrospective, no unheated OFCs, age 1.2-19.8 y	• EW IgE 2.5 kU _A /L: 89% NPV (87% sens, 48% spec) • EW IgE 5.0 kU _A /L: 77% NPV (56% sens, 69% spec) • EW IgE 10 kU _A /L: 71% NPV (20% sens, 94% spec)	• EW IgE 10 kU _A /L: 60% PPV (20% sens, 94% spec)		Not significant
Tan et al. ⁴⁸ 2013, open OFCs (n = 143), prospective, no unheated OFCs, age 1.8-6.7 y				• OM ≥ 11 mm: 100% PPV, 18% sens, 100% spec • Muffin <2 mm: 88% NPV, 96% sens, 17% spec
Bartnikas et al. ⁴⁷ 2013, open OFCs or at home (n = 169), retrospective, no unheated OFCs, age 0.15 mo-23.15 y§	• EW IgE 6.00 kU _A /L: >90% NPV (52% sens, 86% spec) • OM IgE 0.35 kU _A /L: >90% NPV (67% sens, 61% spec)	• EW IgE 9.65 kU _A /L: 59% PPV (37% sens, spec 95%) • OM IgE 3.38 kU _A /L: 42% PPV (19% sens, 95% spec)	OM IgE 0.35 kU _A /L EW IgE 6 kU _A /L EW SPT 11 mm	• EW <3 mm: 100% NPV • EW <11 mm: >90% NPV, 69% sens, 56% spec

DBPCFC, Double-blind, placebo-controlled food challenge NPV, negative predictive value; PPV, positive predictive value; sens, sensitivity; spec, specificity.

Note. Unless indicated, baked egg challenges were performed with the equivalent of one sixth to one third of an egg in a muffin or cupcake baked at 350°F (180°C) for 20 to 30 min. Whole extract EW-specific IgE and OM-specific IgE levels were measured with the ImmunoCap system (ThermoFisher Scientific).

§Heated egg prepared by heating liquid EW at 90°C (194°F). Heated and raw egg preparations were freeze-dried and milled into powder using a homogenizer.

¶Heated egg prepared by placing egg in water at room temperature and boiling (100°C/212°F) for 10 min. Then, the boiled egg was mixed with 50 mL sparkling water, 2 teaspoons cocoa, and 1 spoon white sugar. Boiled egg and raw egg were centrifuged.

‡The SPTs were recorded as wheal areas and expressed in mm² by outlining the wheal after 15 min, transferring it onto paper sheets, scanning and transforming the wheals into electronic images, and calculating the relevant area.

§Age range of all patients with OM IgE collected, not necessarily age of patients with OM IgE collected and challenged to baked egg.

表Ⅲ Jaffe Food Allergy Institute で開発された焼きたてのミルクレシピ

収量：6 マフィン（マフィンあたり 1.3 g の乳タンパク質）

乾燥成分

小麦粉 1¹/₄ カップ

砂糖 1¹/₂ カップ

塩 小さじ 1¹/₄

ベーキングパウダー 小さじ 2

液状食材

牛乳 1 カップ

キャノーラ油 大さじ 2

バニラエッセンス 小さじ 1

1 個の大きな卵*または

子供が卵にアレルギーがある場合は、小さじ 1¹/₂ 卵代替品（注：Ener-G ブランドの卵代替品を使用しています）

作り方

1. オーブンを 350 ° F に予熱します。
 2. 6 つのマフィンライナーでマフィンパンを裏打ちします。
 3. 乾燥成分（小麦粉、砂糖、塩、ベーキングパウダー）を混合します。取っておきます。
 4. 別のミキシングボウルで、泡立て器を使用して液状成分を混合します。
牛乳、キャノーラ油、バニラ抽出物、卵または卵代替品（市販の卵代替品は乾燥成分ですが、このステップで追加してください）。
 5. 液体成分を乾燥成分に徐々に加え、よく混ぜるまで攪拌します。いくつかの小さな塊が残る場合があります。かき混ぜすぎないでください。
 6. 生地を 6 つのマフィンライナーに均等に分けます。
注：マフィンカップのサイズによっては、マフィンライナーを一番上まで充填する必要があります。6 つ以上のマフィンを作成する場合は、作成したマフィンの数に注意し、チャレンジ当日に少なくとも 2 つのマフィンをご持参ください。
 7. 30～35 分または金色になり、手触りがしっかりするまで焼きます。
-

表IV Jaffe Food Allergy Institute で開発された焼きたてのミルクレシピ

収量：6 マフィン（マフィンあたり卵タンパク質 2 g）

乾燥食材

小麦粉 1 カップ

シナモン小さじ 1/4（オプション）

塩小さじ 1/4

ベーキングパウダー小さじ 1

砂糖 1/2 カップ

液状食材

ライスマルク 1/2 カップ（子供がアレルギーでない場合は、牛乳または豆乳を使用できます）

大きい卵 2 個

小さじ 1/2 バニラ

1/2 カップのアップルソース

コーン油 1/4 カップ

行き方

- 1.オーブンを 350 ° F (180°C) に予熱します。
 2. 6 つのマフィンライナーでマフィンパンを裏打ちします。
 - 3.乾燥成分（小麦粉、シナモン、塩、ベーキングパウダー、砂糖）を混ぜます。取っておきます。
 - 4.別のミキシングボウルで、泡立て器を使用して、すべての液体成分（米乳、卵、バニラ、アップルソース、コーン油）を完全に混合します。
 - 5.液体成分を乾燥成分に徐々に加え、よく混ざるまで攪拌します。いくつかの小さな塊が残る場合があります。かき混ぜないでください。
 - 6.バターを 6 つのマフィンライナーに均等に分けます。
- 注：マフィンカップのサイズによっては、マフィンライナーを一番上まで充填する必要があります。6 つ以上のマフィンを作成する場合は、作成したマフィンの数に注意し、チャレンジ当日に少なくとも 2 つのマフィンを持参してください。
7. 30～35 分または金色になり、手触りがしっとりするまで焼きます。
-

表V Jaffe Food Allergy Institute *で開発された焼きたてのミルクダイエットの手順

家庭で焼いた牛乳を導入するための指示-医師の監督を受けた経口食物負荷試験 (OFC) の後、および医師によって承認された場合

お子様がベイクッドミルクのチャレンジに合格すると、牛乳を材料として広範囲に焼いた製品を食べることができます。

お子様がベイクッドミルクを含む食物に対してアレルギー反応を起こした場合は、問題のある食物、食べた量、調理法、症状を記録し、早急に当事務所に連絡して反応を確認してください。

あなたのお子さんは今、以下を食べることができます：

3番目の成分としてリストされている CM (牛乳) / CM 成分、または成分のリストのさらに下にある店頭で焼いた製品。

焼きたての牛乳 1 杯あたり CM の 1/6 カップ以下の自家製製品。たとえば、6 食分をつくるレシピのバッチごとに 1 カップの CM があるレシピ。

他のアレルゲンへの反応を避けるために、子供の食物アレルギーに基づいて店で購入した製品と材料をチェックすることを忘れないでください。

すべてのベイクッド製品は、全体が焼かれる必要があり、途中で濡れたり水浸しになったりしないでください。

あなたの子供は、未焼成ミルクを避け続けるべきであり、

次のような CM ベースの食品：

第 1 成分または第 2 成分としてリストされている CM の焼き製品

クッキーまたはカップケーキにつや消しを含む CM 成分、または焼き付けられていないクラッカーにチーズ風味を含む CM 成分など、焼かれていない CM 成分を含む可能性がある製品(焼き)、焼きながら溶けますが、「焼き」ではないミルクチョコレートチップ

牛乳 (CM) フリーのチョコレートチップを使い続けてください

全脂肪、低脂肪、無脂肪、または脱脂 CM、乳糖フリー製品、乾燥粉乳、ヨーグルト、サワークリーム、バター、ハードチーズとソフトチーズ、アイスクリーム/シャーベット、バターなど、あらゆる形態の通常の牛乳または乳製品

CM 成分を含むフロスティング (糖衣)

フレンチトースト/パンケーキ

自家製ワッフル

プリンなど、焼いていない調理済み乳製品

* 1 食分量は、食品ラベルの栄養情報セクションで指定されるか、レシピの収量によって決まります。

表VI Jaffe Food Allergy Institute *で開発された焼き卵ダイエットの説明

自宅で焼き卵を導入するための指示-後

医師が監督する OFC および医師が承認した場合：

お子様が焼き卵のチャレンジに合格すると、卵を材料として広範囲に焼き上げられた製品を食べることができます。

お子さんがベイクドエッグを含む食物に対してアレルギー反応を起こした場合は、問題のある食物、食べた量、調理方法、症状を記録し、早急に当事務所に連絡して反応を確認してください。

あなたの子供は今、以下を食べることができます：

卵/卵の材料が 3 番目の材料としてリストされている、または材料のリストのさらに下にある店頭で焼いた製品。

1 食分につき焼き卵の 3 分の 1 以下の自家製の製品。たとえば、6 人前を提供するレシピの卵 2 個/バッチを含むレシピ。

他のアレルゲンへの反応を避けるために、子供の食物アレルギーに基づいて店で購入した製品と材料をチェックすることを忘れないでください。

すべての焼き製品は、全体が焼かれる必要があり、途中で濡れたり水浸しになったりしないでください。

あなたの子供は、未調理の卵を避け続けるべきであり、

次のような卵ベースの食品：

卵が最初または 2 番目の成分としてリストされている焼き製品

シーザーサラダドレッシング

カスタード

半熟または半熟、スクランブル、ポーチなどのあらゆる形態の卵

卵麺

フレンチトースト/パンケーキ

自家製ワッフル

卵を含むフロスティング（糖衣）

アイスクリーム

マヨネーズ

キッシュ

* 1 食分量は、食品ラベルの栄養情報セクションで指定されるか、レシピの収量によって決まります。

REFERENCES

1. Liu AH, Jaramillo R, Sicherer SH, Wood RA, Bock SA, Burks AW, et al. National prevalence and risk factors for food allergy and relationship to asthma: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:798-806.e13.
2. Osborne NJ, Koplin JJ, Martin PE, Gurrin LC, Lowe AJ, Matheson MC, et al. Prevalence of challenge-proven IgE-mediated food allergy using populationbased sampling and predetermined challenge criteria in infants. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:668-676.e1-2.
3. Gupta RS, Springston EE, Warrier MR, Smith B, Kumar R, Pongracic J, et al. The prevalence, severity, and distribution of childhood food allergy in the United States. *Pediatrics* 2011;128:e9-17.
4. Sicherer SH. Epidemiology of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:594-602.
5. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:S1-58.
6. Boyano-Martinez T, Garcia-Ara C, Diaz-Pena JM, Martin-Esteban M. Prediction of tolerance on the basis of quantification of egg white-specific IgE antibodies in children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:304-9.
7. Host A, Halken S, Jacobsen HP, Christensen AE, Herskind AM, Plesner K. Clinical course of cow's milk protein allergy/intolerance and atopic diseases in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13:23-8.
8. Katz Y. Food allergy epidemic: can we reverse the trend? *Isr Med Assoc J* 2012;14:5-6.
9. Pyziak K, Kamer B. Natural history of IgE-dependent food allergy diagnosed in children during the first three years of life. *Adv Med Sci* 2011;56:48-55.
10. Saarinen KM, Pelkonen AS, Makela MJ, Savilahti E. Clinical course and prognosis of cow's milk allergy are dependent on milk-specific IgE status. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:869-75.
11. Levy Y, Segal N, Garty B, Danon YL. Lessons from the clinical course of IgE-mediated cow milk allergy in Israel. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:589-93.
12. Savage JH, Matsui EC, Skripak JM, Wood RA. The natural history of egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1413-7.
13. Shek LP, Soderstrom L, Ahlstedt S, Beyer K, Sampson HA. Determination of

- food specific IgE levels over time can predict the development of tolerance in cow's milk and hen's egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:387-91.
14. Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1172-7.
15. Chatchatee P, Jarvinen KM, Bardina L, Beyer K, Sampson HA. Identification of IgE- and IgG-binding epitopes on alpha(s1)-casein: differences in patients with persistent and transient cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:379-83.
16. Jarvinen KM, Beyer K, Vila L, Bardina L, Mishoe M, Sampson HA. Specificity of IgE antibodies to sequential epitopes of hen's egg ovomucoid as a marker for persistence of egg allergy. *Allergy* 2007;62:758-65.
17. Wood RA, Sicherer SH, Vickery BP, Jones SM, Liu AH, Fleischer DM, et al. The natural history of milk allergy in an observational cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:805-12.
18. Wood RA. The natural history of food allergy. *Pediatrics* 2003;111:1631-7.
19. Sicherer SH, Wood RA, Vickery BP, Jones SM, Liu AH, Fleischer DM, et al. The natural history of egg allergy in an observational cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:492-9.
20. Kim JS, Sicherer S. Should avoidance of foods be strict in prevention and treatment of food allergy? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10:252-7.
21. Lemon-Mule H, Sampson HA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Nowak-Wegrzyn A. Immunologic changes in children with egg allergy ingesting extensively heated egg. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:977-983.e1.
22. Nowak-Wegrzyn A, Bloom KA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Wanich N, et al. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:342-7, 347.e1-2.
23. Kim JS, Nowak-Wegrzyn A, Sicherer SH, Noone S, Moshier EL, Sampson HA. Dietary baked milk accelerates the resolution of cow's milk allergy in children. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:125-131.e2.
24. Konstantinou GN, Giavi S, Kalobatsou A, Vassilopoulou E, Douladiris N, Saxoni-Papageorgiou P, et al. Consumption of heat-treated egg by children allergic or sensitized to egg can affect the natural course of egg allergy: hypothesis-generating observations. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:414-5.
25. Leonard SA, Sampson HA, Sicherer SH, Noone S, Moshier EL, Godbold J, et al. Dietary baked egg accelerates resolution of egg allergy in children. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:473-480.e1.

26. Allen CW, Kemp AS, Campbell DE. Dietary advice, dietary adherence and the acquisition of tolerance in egg-allergic children: a 5-yr follow-up. *Pediatr Allergy Immunol* 2009;20:213-8.
27. Nowak-Wegrzyn A, Fiocchi A. Rare, medium, or well done? The effect of heating and food matrix on food protein allergenicity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9:234-7.
28. Bloom KA, Huang FR, Bencharitwong R, Nowak-Wegrzyn A, Sampson HA. Effect of heating on cow's milk and differences in immunoblot reactivity to incrementally heated milk among cow's milk-allergic children. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:S182.
29. Martos G, Lopez-Exposito I, Bencharitwong R, Berin MC, Nowak-Wegrzyn A. Mechanisms underlying differential food allergy response to heated egg. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:990-997.e1-2.
30. Caubet JC, Kondo Y, Urisu A, Nowak-Wegrzyn A. Molecular diagnosis of egg allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011;11:210-5.
31. Caubet JC, Nowak-Wegrzyn A, Moshier E, Godbold J, Wang J, Sampson HA. Utility of casein-specific IgE levels in predicting reactivity to baked milk. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:222-224.e1-4.
32. Jarvinen KM, Beyer K, Vila L, Chatchatee P, Busse PJ, Sampson HA. B-cell epitopes as a screening instrument for persistent cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:293-7.
33. Bellioni-Businco B, Paganelli R, Lucenti P, Giampietro PG, Perborn H, Businco L. Allergenicity of goat's milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:1191-4.
34. Hazebrouck S, Ah-Leung S, Bidat E, Paty E, Drumare MF, Tilleul S, et al. Goat's milk allergy without cow's milk allergy: suppression of non-crossreactive epitopes on caprine beta-casein. *Clin Exp Allergy* 2014;44:602-10.
35. Vinas M, Carnes J, Lopez-Matas MA, Hernandez N, Castillo MJ, Ibero M. Allergy to goat and sheep cheese with tolerance to cow's milk and its derivatives. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2014;42:186-90.
36. Bencharitwong R, Giavi S, Vereda A, Ibanez MD, Jarvinen KM, Papadopoulos NG, et al. Heating does not decrease immunogenicity of goat's and ewe's milk. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;1:418-21.
37. Thomas K, Herouet-Guicheney C, Ladics G, Bannon G, Cockburn A, Crevel R, et al. Evaluating the effect of food processing on the potential human allergenicity of novel proteins: international workshop report. *Food Chem Toxicol*

2007;45:1116-22.

38. Kato Y, Oozawa E, Matsuda T. Decrease in antigenic and allergenic potentials of ovomucoid by heating in the presence of wheat flour: dependence on wheat variety and intermolecular disulfide bridges. *J Agric Food Chem* 2001;49:3661-5.

39. Shin M, Han Y, Ahn K. The influence of the time and temperature of heat treatment on the allergenicity of egg white proteins. *Allergy Asthma Immunol Res* 2013;5:96-101.

40. Shin M, Lee J, Ahn K, Lee SI, Han Y. The influence of the presence of wheat flour on the antigenic activities of egg white proteins. *Allergy Asthma Immunol Res* 2013;5:42-7.

41. Bartnikas LM, Sheehan WJ, Hoffman EB, Permaul P, Dioun AF, Friedlander J, et al. Predicting food challenge outcomes for baked milk: role of specific IgE and skin prick testing. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;109:309-313.e1.

42. Cortot CF, Sheehan WJ, Permaul P, Friedlander JL, Baxi SN, Gaffin JM, et al. Role of specific IgE and skin-prick testing in predicting food challenge results to baked egg. *Allergy Asthma Proc* 2012;33:275-81.

43. Lieberman JA, Huang FR, Sampson HA, Nowak-Wegrzyn A. Outcomes of 100 consecutive open, baked-egg oral food challenges in the allergy office. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1682-1684.e2.

44. Turner PJ, Mehr S, Joshi P, Tan J, Wong M, Kakakios A, et al. Safety of food challenges to extensively heated egg in egg-allergic children: a prospective cohort study. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:450-5.

45. Ford LS, Bloom KA, Nowak-Wegrzyn AH, Shreffler WG, Masilamani M, Sampson HA. Basophil reactivity, wheal size, and immunoglobulin levels distinguish degrees of cow's milk tolerance. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:180-186.e1-3.

46. Alessandri C, Zennaro D, Scala E, Ferrara R, Bernardi ML, Santoro M, et al. Ovomucoid (Gal d 1) specific IgE detected by microarray system predict tolerability to boiled hen's egg and an increased risk to progress to multiple environmental allergen sensitisation. *Clin Exp Allergy* 2012;42:441-50.

47. Bartnikas LM, Sheehan WJ, Larabee KS, Petty C, Schneider LC, Phipatanakul W. Ovomucoid is not superior to egg white testing in predicting tolerance to baked egg. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;1:354-60.

48. Tan JW, Campbell DE, Turner PJ, Kakakios A, Wong M, Mehr S, et al. Baked egg food challenges—clinical utility of skin test to baked egg and ovomucoid in

- children with egg allergy. *Clin Exp Allergy* 2013;43:1189-95.
49. Ando H, Moverare R, Kondo Y, Tsuge I, Tanaka A, Borres MP, et al. Utility of ovomucoid-specific IgE concentrations in predicting symptomatic egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:583-8.
50. Haneda Y, Kando N, Yasui M, Kobayashi T, Maeda T, Hino A, et al. Ovomucoids IgE is a better marker than egg white-specific IgE to diagnose boiled egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1681-2.
51. Bartnikas LM, Phipatanakul W. Turning up the heat on skin testing for baked egg allergy. *Clin Exp Allergy* 2013;43:1095-6.
52. Caubet JC, Bencharitwong R, Moshier E, Godbold JH, Sampson HA, Nowak-Wegrzyn A. Significance of ovomucoid- and ovalbumin-specific IgE/IgG(4) ratios in egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:739-47.
53. Clark AT, Skypala I, Leech SC, Ewan PW, Dugue P, Brathwaite N, et al. British Society for Allergy and Clinical Immunology guidelines for the management of egg allergy. *Clin Exp Allergy* 2010;40:1116-29.
54. Clark A, Islam S, King Y, Deighton J, Szun S, Anagnostou K, et al. A longitudinal study of resolution of allergy to well-cooked and uncooked egg. *Clin Exp Allergy* 2011;41:706-12.
55. Keet CA, Seopaul S, Knorr S, Narisety S, Skripak J, Wood RA. Long-term follow-up of oral immunotherapy for cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:737-739.e6.
56. Leonard SA, Martos G, Wang W, Nowak-Wegrzyn A, Berin MC. Oral immunotherapy induces local protective mechanisms in the gastrointestinal mucosa. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1579-1587.e1.
57. Peters RL, Dharmage SC, Gurrin LC, Koplin JJ, Ponsonby AL, Lowe AJ, et al. The natural history and clinical predictors of egg allergy in the first 2 years of life: a prospective, population-based cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:485-91.
58. Feldman MF, Bird JA. Oral immunotherapy for food allergy, ready for prime time? Heated egg and milk. *Curr Allergy Asthma Rep* 2014;14:436.
59. Nowak-Wegrzyn A, Leonard SA, Bencharitwong R, Noone S, Lemon-Mule H, Sampson HA. Follow-up of the Heated Egg (HE) Diet Trial. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:AB25.
60. Hofmann AM, Scurlock AM, Jones SM, Palmer KP, Lokhnygina Y, Steele PH, et al. Safety of a peanut oral immunotherapy protocol in children with peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:286-91, 291.e1-6.
61. Narisety SD, Skripak JM, Steele P, Hamilton RG, Matsui EC, Burks AW, et al.

Open-label maintenance after milk oral immunotherapy for IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:610-2.

62. Ridolo E, De Angelis GL, Dall'aglio P. Eosinophilic esophagitis after specific oral tolerance induction for egg protein. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;106:73-4.

63. Sanchez-Garcia S, Rodriguez Del Rio P, Escudero C, Martinez-Gomez MJ, Ibanez MD. Possible eosinophilic esophagitis induced by milk oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1155-7.

64. Leung J, Hundal NV, Katz AJ, Shreffler WG, Yuan Q, Butterworth CA, et al. Tolerance of baked milk in patients with cow's milk-mediated eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:1215-1216.e1.