食物アレルギーに対する現在の対応 (食物負荷試験・口腔アレルギー症候群・将来の治療の展望)

海老澤 元 宏 池 松 かおり 杉 井 京 子

池 田 有希子 田 知 本 寛

国立相模原病院臨床研究センターアレルギー性疾患研究部, 薬物・食物アレルギー研究室

key words : 食物負荷試験, 口腔アレルギー症候群, 生活の質, IgECAPRAST, DBPCFC

抄 録

小児期の食物アレルギーの発症は乳児期にアトピー性皮膚炎を伴ったパターンが最も多い。詳しい病歴・血液検査・皮膚テスト・食物除去試験・食物負荷試験・食物日記による観察で診断がつけられることが多いが、その後のフォローにおいて食物負荷試験は必須である。入院管理での食物負荷試験は、多抗原感作陽性症例や過去に強い即時型反応の既往がある就園・就学前の幼児・学童を対象として適応になる。現在の食物アレルギーの治療は原因となる食物の除去が唯一の方法であり正確な診断が要求される。年長児で除去が長期にわたり心因の関与が疑われる例、オープン負荷試験で主観的症状のみ陽性の場合では負荷試験を被験者・検者の主観を入れずに客観的に行うことが必要であり、Double-Blind Placebo-Controlled Food Challenge (DBPCFC) が適応となる。食物除去を最低限にとどめることにより患児および保護者の生活の質を保つことは重要であり、患児および保護者のストレスの軽減に努めるべきである。また、最近の小児の食物アレルギー患者においてキウイ・トマト・メロンなどによる口腔アレルギー症候群が増加しており、必ずしも花粉症を伴わないケースの増加が目立っている。

1) 食物アレルギーの発症と寛解

食物アレルギーの患者の多くは乳児期にアトピー性皮膚炎を伴って発症する例が大多数を占める。当科で診断した乳児アトピー性皮膚炎の約7割に食物アレルギーが合併しているというデータがある¹⁾。乳児期に原因となる食物抗原は卵、牛乳、小麦、大豆の順である^{1,2)}。経母乳的に原因抗原が乳児に取り込まれるので、授乳中には母親も原因となる食物抗原を除去する必要があるケースも多い。母乳中には離乳食で乳児が摂取する食物抗原とは比較にならないほど少ない抗原量なので、患児の除去がそのまま母親に適応されるわけではない。経母乳的に食物除去負荷試験を行い診断をつける必要がある。乳児期以降ではアトピー性皮膚炎を伴わずに即時型反応で発症するケースも認められ、摂取する食物の種類が増えるにつれて原因となるアレルゲンは多様化する。乳児期以降になると食物アレルギーは寛解していく例が多く認められるが、いつ寛解していくのかは症例毎に異なるので個々の症例をフォ

ローしていきながら対応する。当科でのまとめでは3才前の時点で、大豆アレルギーが最も寛解しやすく、次いで小麦、牛乳の順で卵のアレルギーが最も寛解しにくいというデータがある^{1,2)}。

2) 食物アレルギーの診断について

小児アレルギー専門医による食物アレルギーの診断チャートを図1に示す。第一にすべきことは詳細な生活歴・家族歴・アレルギー病歴をとることである。かなりの確率で病歴から食物アレルギーの関与が推察されることが多い。問診から食物アレルギーの関与が疑われる場合には、スクリーニングとして総IgE、IgECAPRASTのチェック、プリックテストを行う。末梢血好塩基球からの抗原特異的IgE抗体を介したヒスタミン遊離試験もあるが、ノンレスポンスの存在や検体処理の問題・至適抗原濃度の問題など結果に影響を与える要因が皮膚テストやIgECAPRASTに比べて多いので結果の解釈は慎重に行うべきである。ヒスタミン遊離試験では感度は良くないが特異性は優れているとの報告も

図1 食物アレルギーの診断のプロセス

ある。乳児期では、IgECAPRAST陰性でもプリックテストで陽性となることもあるのでIgECAPRAST陰性例で好酸球が高く湿疹症状が落ち着かないケースではプリックテストは診断に大変有用である¹⁾。6ヶ月未満の乳児では皮膚テスト・IgECAPRASTは陽性となることが少ないので検査をしても余り意味がないという意見もあるが、最近の傾向をみると2～3か月児でも陽性に出ることが多く食物アレルギーの早期診断のためには重要である。

問診にて明らかに病歴上疑わしい食物アレルゲンが考えられる場合には直ちに食物除去を1～2週間行い臨床症状の改善が得られるかどうか食物日記を用いて観察してもらう。この際に患児の年齢・アレルゲン（卵・牛乳がやはり圧倒的に多い）を十分考慮して行う。乳児の場合には除去試験陽性の場合にはその後食物日記を用いた在宅での観察で母乳を介した食物負荷での最終確認をした後、外来にて耐性の獲得状況を観察していきながら順次食物除去を解除していく。当科では血液検査（IgECAPRAST検査）は3才未満では6ヶ月に1回程度、3才以上では年に1回程度行っている。即時

型アレルギー反応の強い症状（呼吸器症状・全身性反応など）があった症例などでは入院管理で食物負荷試験を行うべきである。

3) 食物負荷試験

a) 外来および入院での食物負荷試験の適応

食物負荷試験の適応は、1) 除去試験後の確定診断のため、2) 寛解（耐性の獲得）の判定、3) 多食物抗原感作陽性症例で除去食を必要最小限にする場合、4) 幼児・学童で主観的症状のみを訴える場合（この場合にはDBPCFCが必要）等である。過去の反応が非常に軽微であった場合やすでに製品を摂取したエピソードがある場合などは外来で食物摂取してもらったり（オープン負荷試験）、食物日記による観察を行うこともある。過去に強い反応が認められている例や過去に一度も該当食物を摂取していない例では原則入院で行うべきであろう。

負荷試験を行う場合に負荷する食物は2週間程度除去されていることが必要である。さらに抗ヒスタミン

始して、15分間隔で増量し1時間で投与を終了する。もし途中で症状が出現した場合には、その時点で負荷を中止し以降経過観察とする。症状の評価には皮膚症状・上気道症状・下気道症状・消化器症状に分けたアメリカアレルギー学会のマニュアルの症状スコアリングシステムによりスコアリングシートを用いて24時間までフォローアップする。

d) 食物負荷試験の結果

過去に報告した当科でのデータを紹介すると、シングルブラインド法により67例・DBPCFCにより6例施行した。対象の平均年齢は 4.8 ± 0.4 才で、各アレルギー別の負荷試験対象の平均年齢では卵：4.9才、牛乳：4.6才、小麦：2.6才、大豆：5.4才、鶏肉：3.8才であった。食物負荷試験の陽性率は全体としては34% (25/73) であり、負荷試験結果を各アレルギー別に見てみると、卵の陽性率が最も高く62% (16/26)、牛乳の35% (6/17)、小麦21% (3/14) であった。大豆・鶏肉に関しては負荷試験で陽性になった症例は認められなかった。各アレルギー別にIgECAPRAST・プリックテストとの陽性率を比較してみると、表1に示すようにIgECAPRASTでスコア2以上で陽性とした場合とプリックテストの陽性例は実際の食物負荷試験にて確認できた陽性症例に比べていずれも2倍以上の陽性率を示していた。これらのことからIgECAPRASTやプリックテストを診断のよりどころとしたのでは過剰の食物制限を患者に強いることとなることになり、実際の外来診療においてはIgECAPRAST・皮膚テスト・(ヒスタミン遊離試験) はあくまで食物アレルギーの診断の参考にとどめるべきである。

e) 食物負荷試験ネットワーク(厚生労働科学研究費による)

このDBPCFCが可能な負荷試験方法は厚生労働省科学研究費補助金により全国23施設の参加による食物負荷試験のネットワークを形成し平成13年より行われている⁸⁾。表2に平成15年度までの参加施設と抗原別に行われた負荷試験の症例数を示す。各施設合計での成績は現在集計し論文化している途中であるが、我々の科単独でのデータとほぼ同等な成績が得られている。

4) 食物アレルギー患者の生活の質 (QOL) について

過剰の食物除去を患者に強いることも除去すべき食物を制限しない場合のいずれの場合も食物アレルギーの患者にとって甚だ迷惑なことであり、患者のQOLを損なう。多食物アレルギーに対して食物アレルギーが疑われる症例や外来において食物負荷ができない症例などでは専門医に紹介し食物除去・負荷試験を施行し正しい食物除去を指導することが必要である。診療所と専門施設がそれぞれの守備範囲をわきまえた上で連携して取り組むことが重要である。当科における外来フォロー中の食物アレルギー患児の保護者138名を対象とした調査でも図3に示すように除去品目が増加するにしたがって保護者はストレスを多く感じている結果であった。栄養相談や指導ならびに精神的なサポートも重要である。フォローしていく上で過剰な除去を避けるために食物除去品目の見直しを定期的に行っていくことが大切である。

表1 食物負荷試験・皮膚テスト・IgECAPRASTの陽性率の比較(文献7より)

アレルギー	負荷試験	皮膚テスト	IgECAPRAST
卵	16/26 (62%)	25/26	24/26
牛乳	6/17 (35%)	13/17	14/17
大豆	0/10 (0%)	2/10	7/10
小麦	3/14 (21%)	13/14	14/14
鶏肉	0/6 (0%)	2/6	4/6
合計	25/73 (34%)	55/73 (75%)	63/73 (86%)

表2 食物負荷試験ネットワーク参加施設と症例数

施設名	総症例数	全卵	卵黄	牛乳	小麦	大豆	ブラセボ
国立相模原病院	158	61	10	47	28	12	15
国立成育医療センター	75	32	0	25	9	9	5
国立療養所三重病院	46	29	0	10	4	3	0
国立高知病院	37	18	0	15	1	3	0
国立療養所南福岡病院	34	15	1	13	0	5	0
藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院	25	1	0	8	9	7	0
岐阜大学医学部	23	11	0	6	5	1	0
千葉大学医学部	21	13	0	5	3	0	0
横浜市立大学市民総合医療センター	14	9	2	2	0	1	0
富山医科薬科大学	12	4	0	3	3	2	0
国立療養所下志津病院	11	5	0	2	4	0	0
昭和大学医学部	11	5	0	4	1	1	0
守山市民病院	10	1	6	2	0	1	0
神奈川県立こども医療センター	9	5	0	2	1	1	0
獨協医科大学	7	1	0	1	3	2	0
久留米大学医学部	7	3	1	1	1	1	0
J R仙台病院	6	1	0	3	1	1	0
津軽保健生活協同組合健生病院	5	2	0	1	1	1	0
高知医科大学	3	1	0	1	0	1	0
山口大学医学部	3	0	0	1	1	1	0
日大練馬光が丘病院	3	0	1	2	0	0	0
千葉こども病院	3	3	0	0	0	0	0
横浜市立大学医学部	1	0	0	0	0	1	0
合計	524	220	21	154	75	54	20

5) 小児の口腔アレルギー症候群について

近年小児においても果物や野菜により口腔内の症状を中心にアレルギーを起こす口腔アレルギー症候群（OAS）が増加している。当科外来に通院中の患者さんで口腔アレルギー症候群と確定した患児の原因抗原の症例数をまとめると表3のように、キウイが最も多く次いでメロントマトの順であった。症例を検討してみると顕在的にアレルギー性鼻炎を伴っている症例のみではなく、低年齢の食物アレルギーの患者において果物・野菜の口腔アレルギー症候群も多く存在していた。

6) 食物アレルギーの将来的治療の展望について

昨年アメリカから New England Journal of Medicine

に発表されたピーナッツアレルギーに対する抗IgE抗体の治療成績は非常に興味深いものであった⁹⁾。ピーナッツアレルギー患者に抗IgE抗体を4週間毎に4回ほど皮下注射し、その前後でDBPCFCによりピーナッツによる食物アレルギー反応の反応閾値を求めた検討である。結果として450mg投与群において有意にピーナッツの反応閾値の改善（ピーナッツ半分程度から9個分相当へ）が認められたと報告されている。

7) 最後に

現在の食物アレルギーに対する対応に関して食物負荷試験を中心に述べてきた。将来へ向けての新しい治療法の可能性も示され、これからますます小児アレルギーの領域において食物アレルギーの重要性が増していくことであろう。

図3 食物除去品目数とストレスの関係

表3 当科における口腔アレルギー症候群の原因抗原

キウイ	8例
トマト	7例
メロン	6例
スイカ	4例
オレンジ	4例
モモ	2例
チェリー	2例
ビワ	2例
バナナ	2例

参考文献

- 1) 池松かおり, 海老澤元宏: 食物アレルギーの発症と耐性獲得, 日本小児アレルギー学会誌. 2002; 16(2): 144-148
- 2) 海老澤元宏, 池松かおり, 小松真紀, 田知本寛: 食物アレルギーの増加について, 日本小児科学会雑誌. 2002; 106(11): 1609-1615.
- 3) Boch, S.A., Sampson, H.A., Atkins, F.M., Zeiger, R.S., Lehrer, S., Sachs, M., Bush, R., and Metcalfe, D.D. Double-blind, placebo-controlled food challenge (DBPCFC) as an office procedure: a manual. J. Allergy Clin. Immunol. 82: 986-997, 1988.
- 4) Bock S, Lee W, Remingo L et al Studies of hypersensitivity reactions to food in infants and children. J Allergy Clin Immunol 62: 3327-3334,

- 1978.
- 5) Sampson HA, Albergo, R Comparison of results of skin tests, RAST, and double-blind, placebo-controlled food challenges in children with atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol* 74: 26-33, 1984.
- 6) Sampson HA Comparative study of commercial food antigen extracts for the diagnosis of food hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 82: 718-726, 1988.
- 7) 海老澤元宏, 赤澤 晃, 久能昌朗, 飯倉洋治 ; 食物アレルギーの診断法の確立, 乾燥食品粉末を用いた食物負荷試験. *医療* 54(2), 79-84, 2000.
- 8) Ebisawa M, Ikematsu K, Imai T, Tachimoto H. Food Allergy in Japan. *Allergy Clin Immunol Int* 15(5): 214-217, 2003.
- 9) Leung DY, Sampson HA, Yunginger JW, Burks AW Jr, Schneider LC, Wortel CH, Davis FM, Hyun JD, Shanahan WR Jr; Avon Longitudinal Study of Parents and Children Study Team. Effect of anti-IgE therapy in patients with peanut allergy. *N Engl J Med*. 2003 Mar 13; 348(11): 986-93.