

〔綜 説〕

食物アレルギーと食品添加物アレルギーの診断・治療・管理ガイド

藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院小児科

宇理須厚雄

Key words : food allergy — oral food challenge test — oral immunotherapy

はじめに

気管支喘息, アレルギー性鼻炎, アトピー性皮膚炎, 食物アレルギーなどのアレルギー疾患はいずれも増加傾向にあるとされている。食物アレルギーの治療は原因食品を食事から除く, いわゆる, 除去食療法が基本である。しかし, 間違った民間療法へ走ったり, 離乳食開始を根拠なく遅らせる指導を受けている患者に遭遇することがある。また, 医師間でも治療方針が異なるなどの問題を抱えていた。そこで, 2000 年 4 月に日本小児アレルギー学会内に食物アレルギーに係わる諸問題を取りあげ, エビデンスに基づいた適正な診療を提案するために食物アレルギー委員会が立ち上げられた。その成果として 2005 年 11 月に食物アレルギー診療ガイドライン 2005¹⁾が発刊された。これとほぼ同時期に, 食物アレルギー診療の標準化を目指した食物アレルギー診療の手引き 2005 (<http://www.hosp.go.jp/%7Esagami/rinken/crc/index.html>) や学校対応マニュアル (<http://www.iscb.net/JSPACI>) などが作成されている。

本稿では, 食物アレルギーの診療の現状を述べ, 今後の方向性を概説したい。

I. 食物アレルギーの定義

食物アレルギー (food allergy) は, 「原因食物を摂取した後に免疫学的機序を介して生体にとって不利益な症状 (皮膚・粘膜・消化器・呼吸器・アナフィラキ

表 1 食物による不利益な反応 adverse reactions to food の分類 (ヨーロッパアレルギー臨床免疫学会)

- | |
|--|
| ・ 毒性物質による反応 (toxic reactions)
(すべてのヒトに起こる現象)
細菌毒素や自然毒など |
| ・ 非毒性物質による反応 (nontoxic reactions)
(ある特定のヒトに起こる現象)
食物アレルギー反応 (food allergy)
(免疫学的機序を介する現象)
・ IgE 依存性反応
・ IgE 非依存性反応
食物不耐症 (food intolerance)
(免疫学的機序を介さない現象)
・ 薬理活性物質による反応
・ 代謝性疾患 (乳糖不耐症など) |

シー反応など) が惹起される現象」と定義される¹⁾。表 1 に示すように, 食物によって生じる生体に不都合な反応の中の非毒性物質による免疫学的機序を介する現象といえる。

食物アレルギーはさらに IgE が関与する反応と IgE が関与しない反応に分けられ, 食物アレルギーは IgE が関与する場合が多い。

II. 食物アレルギーの疫学

食物アレルギーの有病率は, 小児期, 特に乳幼児期に多い疾患であり, 加齢と共に減少する。成人期にもみられるが頻度は小児期に比べるとはるかに低い。

海老澤ら²⁾の調査によると, 即時型食物アレルギーは乳児期 5~10%, 学童期 1.3% 位³⁾である。

本邦での原因食品の順位は, 鶏卵, 乳製品, 小麦が 3 大原因食品であり, 以下, そば, 魚類, 果物, エビ, 肉類, ピーナッツ, 大豆と続く。

年齢によって原因食品に違いがある。乳幼児期には鶏卵, 乳製品, 小麦が主要な原因であるが, 年齢が大きくなると, そば, 甲殻類, 魚, 果物の頻度が高くな

DIAGNOSIS, TREATMENT AND MANAGEMENT OF HYPERSENSITIVE REACTIONS TO FOOD AND FOOD ADDITIVES

Atsuo Urisu

Department of Pediatrics, Fujita Health University The Second Teaching Hospital

宇理須厚雄: 藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院小児科 [〒454-8509 名古屋市中区尾頭橋 3-6-10]

E-mail: urisu@fujita-hu.ac.jp

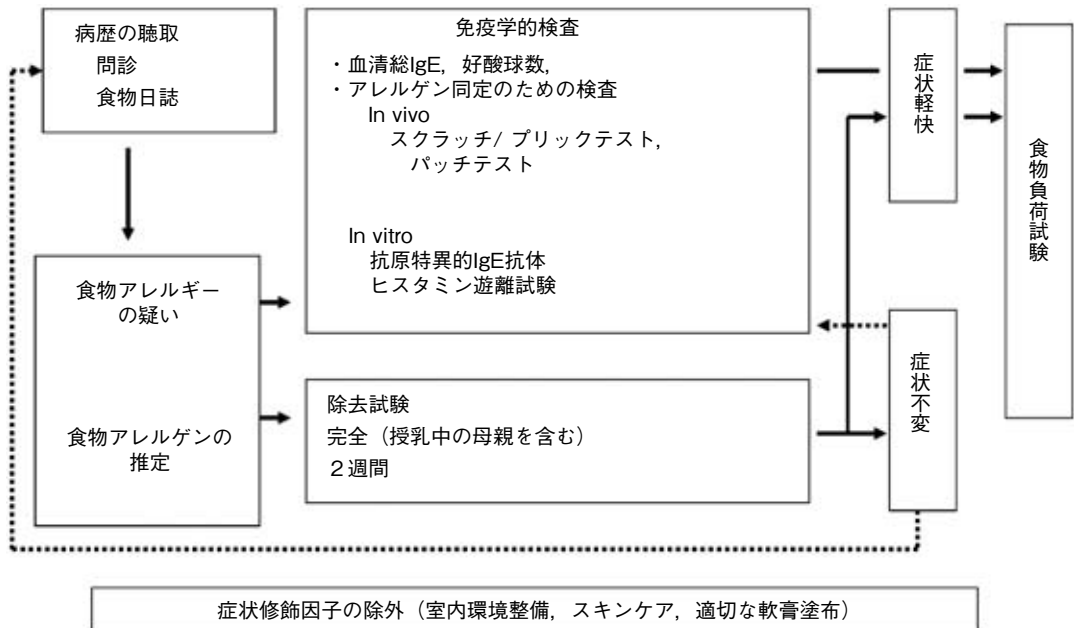


図. 食物アレルギー診断手順 (食物アレルギー診療ガイドライン 2005).

る。

III. 原因食物の同定

食物アレルギーの診断の手順を図に示す¹⁾。詳細な問診や食事日誌から原因食物であると推測された食品について、皮膚テスト (プリックテスト, スクラッチテスト, アトピーパッチテスト), 抗原特異的 IgE 抗体, 好塩基球ヒスタミン遊離試験, 除去試験, 経口負荷試験などを行うことによって原因食品を同定していく。

1. 問診

食物アレルギーの原因食物の診断には、まず詳しく問診をとることが第一歩である。この際、食事日誌は有用である。母乳栄養中は、患児だけではなく母親の食事内容も記録する。問診のポイントを以下に示す。

- ①過敏症状。
- ②食品の体内への侵入ルート (経口摂取, 皮膚への接触, 吸入)。
- ③原因食品の種類や摂取量, 調理形態 (加熱の程度など), 過敏症状の再現性。
- ④摂取から過敏症状出現までの時間。
- ⑤合併疾患 (気管支喘息, アトピー性皮膚炎, 花粉症,

ラテックスアレルギーなど)。

⑥症状を起こした際の状況 (薬剤, 運動など)。

⑦最後に症状が出現した時期。

2. プリックテスト

プリックテストは IgE 依存性の即時型反応の判定に有用である。プリックテストの陰性的中率は 90% 以上と高いが、陽性的中率は 60% と低い。皮内テストは偽陽性率が高く、さらに、強い過敏反応を引き起こす恐れがあるので原因食物の検査法としては勧められない⁴⁾。

野菜や果物由来のアレルゲンは加熱のような処理に対して不安定である。よって保存された市販の試薬による診断精度は低い。このような場合、プリック針で新鮮な野菜や果物を刺した後、すぐに患児の前腕にプリックする方法 (prick to prick test) が行われる⁴⁾。抗ヒスタミン薬, 抗アレルギー薬などは検査に影響するので約 1 週間前に中止する必要がある。

3. 血液検査

1) 抗原特異的 IgE 抗体価

特異的 IgE 抗体価陽性でも必ずしも臨床症状と一致しない。特異的 IgE 抗体陽性は感作成立を意味して

表2 食物抗原特異 IgE 抗体価と食物負荷試験陽性的中率

	Sampson * 2					
経口負荷試験	鶏卵	ミルク	ピーナッツ	魚	大豆	小麦
特異 IgE 抗体価 (CAP system)	鶏卵	ミルク	ピーナッツ	魚	大豆	小麦
特異 IgE 抗体価 (AU/ml)	7 (2 歳以下 : 2)	15 (2 歳以下 : 5)	14	20	30	26
食物負荷試験陽性的中率 (%)	98 (2 歳以下 : 95)	95 (2 歳以下 : 95)	100	100	73	74

	宇理須 * 3			
経口負荷試験	凍結乾燥卵白	加熱卵白 * 1	凍結乾燥卵白	加熱卵白 * 1
特異 IgE 抗体価 (CAP system)	卵白		オボムコイド	
特異 IgE 抗体価 (AU/ml)	11	62	6	20
食物負荷試験陽性的中率 (%)	> 95	> 95	> 95	> 95

* 1 : 95℃, 1 時間加熱

* 2 : Sampson HA, J Allergy Clin Immunol 2004 ; 113 : 805-819.

* 3 : 宇理須厚雄 ; アレルギーナビゲーター, メディカルレビュー社, 112-113, 2001.

いるにすぎず、偽陽性率が高い。しかし、経口負荷試験陽性率と特異的 IgE 抗体価との間には正の相関関係がある。

最近, CAP システムを用いて特異的 IgE 抗体価を測定し 95% 以上の確率で食物負荷試験が陽性となる値が報告された (表 2)⁴⁾。この値よりも高値の場合は負荷試験の必要性はないと考えられる。但し、食物毎で値が異なることと、小麦や大豆のように 95% 以上陽性となる値が求まらない食物もあることに注意が必要である。中でも米や野菜は特異的 IgE 抗体価が高値でも即時型過敏反応を呈さない患者が多いことは周知のことである。

2) 好塩基球ヒスタミン遊離試験

好塩基球ヒスタミン遊離試験は、アレルゲンが好塩基球上に結合する抗原特異的 IgE 抗体を架橋する結果好塩基球から遊離されるヒスタミンを測定している。即時型反応を呈する患者では感度と陰性的中率が高い⁵⁾。

4. 食物除去試験

問診、食物日誌、原因検索検査から原因と推定された食品を食事から完全に除去することによって過敏症状が消退するかをみる検査である。2 週間を目処に行い、漫然と継続させない。原因と考えられる食品が複数存在する場合は同時に全て除去する。病歴では過敏

症状との因果関係が不明な食品については、除去試験で過敏症状が改善した場合は経口負荷試験で確認する。またアトピー性皮膚炎が症状である症例では、同時にスキンケアと軟膏療法だけではなく、原因と推測される他のアレルゲンや物理的・化学的刺激物質の回避に努め、皮膚症状が軽症化した後、負荷試験を行う。除去試験で症状の改善が認められない場合は問診から再検討する必要がある。

5. 食物経口負荷試験

原因食物を同定する検査の中で最も信頼性が高い。しかし、原因と推測される食品を経口摂取させるためアナフィラキシーのような過敏反応を惹起する危険性がある。従って、この検査に習熟した医師によってアナフィラキシーのような過敏症状に対応できる体制で行われねばならない。また、患者ならびにその保護者に対して必要性和危険性を説明し、同意書を事前にとってから実施すべきである。

実施のポイントは信頼性と安全性を確保したプロトコールで行うことである。

安全性の確保のためには、①病歴で原因であることが明らかな食品については行わない、②1 歳以下には原則として行わないが、多項目の特異的 IgE 抗体が陽性的のために、摂取可能な食品を見つける必要がある時は、摂取歴、特異的 IgE 抗体価、食品の種類(野菜、

表3 食物除去の際の留意点

1. 栄養学的な障害がないこと。

- ①正しい診断のもとに、除去すべき食品の種類を必要最低限にする。
- ②除去すべき食品の指導だけでなく、代わりに摂取できる食品、調理法などを具体的に栄養指導する。
- ③体重、身長を経時的測定を行う。
- ④必要に応じて栄養計算を行う。

2. 患者や家族の負担を減らす。

①低アレルギー化食品の利用。

乳児用低アレルギー化ミルク（ニュー MA-1、ベプディエット、エレメンタルフォーミュラ、ミルフィー HP、MA-mi）や低アレルギー化米（A カット米、ケアライス）が市販されている。

②関連する食品を一律に除去しない。

食物によっては十分加熱した食品や、発酵などによる加工食品では症状が出現しない場合もある。卵白は加熱によってアレルギー性が低下する。生卵を除去する必要がある例でも、加熱卵なら摂取可能な例が約半数存在する。納豆、味噌、醤油のような発酵食品は大豆そのものより、アレルギー性が低下している。

③共通アレルギー性がある食品でもすべて除去の対象とする必要はない。

小麦と米は同じイネ科に属し、両者間でアレルギーの交叉反応性が証明されているが、小麦アレルギー患者でもほとんどの患者は米を無症状で摂取できる。豆科、魚類も1種類が摂取不可でも他種は摂取可能な場合がある。

④特異的IgE抗体や皮膚テストが陽性でも経口負荷試験が陰性であれば摂取可能である。

⑤加齢とともにみられる耐性獲得（アウトグロウ）を見逃さない。

鶏卵、牛乳、大豆、小麦はアウトグロウしやすい食品である。一方、ソバ、ピーナッツ、ナッツ類、甲殻類、魚肉は一般的に耐性を獲得しにくい。しかし、乳児期発症のピーナッツや魚肉アレルギーは耐性獲得の報告がある。

⑥授乳中の母親の食物除去も最低限にする。

極微量の食物抗原が母乳中に分泌されるためアレルギー症状を起こすこともあるが、実際は、母乳によって患児の症状が悪化する場合は少ない。原因と推定される食品を母親に1週間連日摂取してもらい、完全除去した週と比較することによって、母乳経由の食物抗原による患児の反応を観察して、母親の除去の必要性を判定する。

米などは特異的IgE抗体価が高値でも実施可能）などを参考にして行う、③医師の観察下で行う、④救急医薬品の準備（抗ヒスタミン薬、エピネフリン（ボスミン®、エピクイック®）、ハイドロコチゾン、吸入用 β_2 刺激薬、血管確保の準備）、③投与方法は少量から開始して漸増する、④発熱、かぜ、下痢など体調不良時は行わない。

信頼性の保証のためには、①負荷試験前約2週間の除去期間をつくる、②負荷試験の間隔は2日間、できれば3日間あける、③日常生活で摂取する量を目安にして投与量を決める、④抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬、インターン内服用®、ステロイド薬など負荷試験に影響する薬剤の中止、⑤頭痛、腹痛など主観的症状の場合は二重盲検法で行う、⑥非即時型反応や軽微な即時型反応の場合は単回投与では判定が困難なことがある。このような場合は7日間位を目途に連日投与する。途中、症状が明らかになったら中止する。

IV. 治療

1. 食事療法

食物アレルギーの治療の基本は原因食物除去である。反面、食物除去は、栄養学的、経済的、時間的、心理的な負担を患者やその養育者に負わせることがあ

るので、これら負担を減らす配慮が重要である。食事療法の際の留意点を表3に記す。

2. 薬物療法

過敏症状発症予防を目的とした薬物療法としていまだ満足できる薬剤はない。インターン内服用®は食物アレルギーに基づくアトピー性皮膚炎だけに健康保険の適応がある。

V. 社会的対応

1. 加工食品へのアレルギー物質の表示

平成14年4月から容器包装された加工食品にはアレルギーを起こしやすい食物を表示する制度が始まった。表4に示すように、表示が義務化された5品目と、表示が奨励される20品目からなる。奨励のアレルギー物質は表示義務ではないので、必ずしも表示されていないことがある点、注意が必要である。食品表示は食物アレルギー患者が安心して加工食品を購入できるようにし、食物アレルギーを予防するために有用な対策といえる。これが国民の間で根付くように表示をチェックして購入するように指導してほしい。

表4 アレルゲン物質の食品表示

特定原材料等の名称		選定理由
義務	卵, 乳, 小麦	症例数が多いもの
	そば, 落花生	症状が重篤であり生命に関わるため, 特に留意が必要なもの.
推奨	あわび, いか, いくら, えび, オレンジ, かに, キウイフルーツ, 牛肉, くるみ, さけ, さば, 大豆, 鶏肉, 豚肉, まつたけ, もも, やまいも, りんご, バナナ	症例数が少なく, 省令で定めるには今後の調査を必要とするもの.
	ゼラチン	パブリックコメントにおいて「ゼラチン」としての単独の表示を行うことへの要望が多く, 専門家からの指摘も多いため.

可能性表示 (入っているかもしれませんが) は禁止 (2002 年 4 月 1 日より完全施行)

2. 園・学校での食物アレルギー対応

給食などで食物アレルギー対応をする保育園, 幼稚園, 学校が増加してきているが, 十分とはいえない. 診断書, 指示書による適切な除去指導と誘発時の対応指導を行うだけではなく, 集団施設や行政へ食物アレルギー対応の必要性を啓発することが求められる.

3. 自己注射用エピペン[®]

アナフィラキシーの際にはできるだけ速やかに (30 分以内) エピネフリンを注射 (筋肉, 皮下) することが良い生命予後を得るために重要である. そのため, 本邦でも, ハチ毒, 食物や薬剤によるアナフィラキシーに対して自己注射用エピペン[®]が導入された. しかし, 小児の場合自己注射は困難なことが多い. 保護者の目が届かない園・学校などでもスムーズに対応できるようにするために, 救命救急士も注射できるような法改正が望まれる.

患者で療法前の負荷試験陽性であった加熱卵白あるいは凍結乾燥卵白による負荷試験が陰性化した⁸⁾. 低アレルゲン化だけでは免疫療法の抗原としては条件を満たしているとはいえない. T 細胞エピトープは残っている必要がある. 低アレルゲン化抗原の長所は治療開始から大量の抗原を安全に投与できるため, 早期により有効な結果を期待できる点である. 今後, このような条件を満たした免疫療法用抗原の開発が望まれる.

おわりに

原因食物を除去するいわゆる除去食療法に替わる経口免疫療法や薬物療法の開発が今後の課題である. このためには, 食物アレルギー動物モデルの開発とこれを用いた基礎研究の進歩が必須である. 今後, 食物アレルギーの診断・治療における新しい進展が期待される.

VI. 食物アレルギーの今後の展望

1. 経口免疫療法

経口免疫療法は食物アレルギーを治癒に導くことができる治療法である. 無修飾の食品で免疫療法を行った Patriarca⁶⁾の報告では, 寛解が約 80% の患者でみられたが, 約 50% の患者が途中で過敏症状を呈し, 一部の患者では治療の中断を余儀なくされている.

筆者らは, 安全性と有効性を増すために IgE 結合能を低下させた加熱脱オボムコイド卵白を用いて, 鶏卵アレルギー患者の経口免疫療法を試みている. 加熱脱オボムコイド卵白は低アレルゲン化されており, 鶏卵アレルギー患児の約 95% が摂取可能である⁷⁾.

1 カ月間鶏卵 1 個相当の連日摂取によって約 5 割の

この論文は第 55 回日本アレルギー学会秋季学術大会 (盛岡) における教育講演 13 の発表内容をまとめたものである. 発表の機会をお与え下さった井上洋西会長, 座長の労をお取り頂いた伊藤節子先生に深謝申し上げます.

文 献

- 1) 向山徳子, 西間三馨監修, 日本小児アレルギー学会食物アレルギー委員会, 食物アレルギー診療ガイドライン 2005. 協和企画, 2005.
- 2) 海老澤元宏主任研究者, 食物アレルギーの診療の手引き 2005. 厚生労働科学研究, 2005.
- 3) 今井孝成, 板橋家頭夫, 学校給食における食物アレ

- ルギーの実態. 日本児誌 2005 ; 109 : 1117-22.
- 4) Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004 ; 113 : 805-19.
- 5) 伊藤節子. ヒスタミン遊離試験の食物アレルギーの診断における有用性—即時型アレルギー反応を中心に—. 小児科 2000 ; 41 : 265-71.
- 6) Patriarca G, Nucera E, Roncallo C, et al. Oral desensitizing treatment in food allergy : clinical and immunological results. *Aliment Pharmacol Ther* 2003 ; 17 : 459-65.
- 7) Urisu A, Ando H, Morita Y, et al. Allergenic activity of heated and ovomucoid-depleted egg white. *J Allergy Clin Immunol* 1997 ; 100 : 171-6.
- 8) 徳田玲子, 藪田憲治, 各務美智子, 他. 加熱脱オボムコイド卵白を用いた寛解導入の試み. 日小ア誌 2004 ; 18 : 75-9.
-