

〔綜 説〕

食物アレルギーの診断と治療の標準化

同志社女子大学生活科学部食物栄養科学科

伊藤節子

Key words : allergen specific IgE — dietary management — food allergy

1. はじめに

食物アレルギーの診断と治療の標準化にむけての体制は、2005年4月発刊の「食物アレルギーによるアナフィラキシー学校対応マニュアル」¹⁾とエピネフリン自己注射器の認可を皮切りに、「食物アレルギーの診療の手引き 2005」²⁾、「食物アレルギー診療ガイドライン 2005」³⁾の相次ぐ刊行により半年余りの間に一気に整えられた。

本稿では臨床における食物アレルギーの本質はIgE-mediated food hypersensitivityであるとする立場から、治療の基になる適切な原因抗原の診断と、抗原診断に基づいて「食べること」を目標とした栄養面やQOLにも配慮した必要最小限度の食品除去を基本とする食事療法およびアナフィラキシー反応に対する対症療法を中心に概説する。

2. 食物アレルギーの定義と分類

食物アレルギーとは、食物を摂取することにより免疫的機序を介して生じる生体に不利な反応と定義され、免疫学的機序を介さない食物不耐症や食品中の毒性物質による反応と区別される。

食物アレルギーを免疫学的機序からは抗原特異的IgE抗体の関与する反応と関与しない反応に、食物摂取後症状の出現する時間からは即時型反応と非即時型反応とに分類すると病態を理解しやすく、診断においても治療においても実用的な分類である。

3. IgE-mediated food hypersensitivity としての食物アレルギー

食物アレルギーによる症状は軽微な皮膚症状からアナフィラキシー反応に至るまで多彩である。臨床症状として最も頻度が高いのは乳児期に発症する食物アレルギーの関与するアトピー性皮膚炎であり、多くの場合、母乳中の微量の抗原(数10ng/ml)⁴⁾により感作され、血清中に抗原特異的IgE抗体が検出される。このような乳児の中にはわずか数100μgの抗原であっても離乳食として直接摂取すると即時型反応をおこす例が少なくない。

アトピー性皮膚炎と即時型反応という質的に異なる症状の発現を規定するのは吸収される抗原量と抗原特異的IgE抗体のレベルであり、診断と治療の標準化における食物アレルギーの本質はIgE-mediated food hypersensitivityであるということが出来る。このことは、乳幼児においては、アトピー性皮膚炎の場合⁵⁾にも即時型反応の場合²⁾にも原因抗原は第1位卵、第2位牛乳、第3位小麦と同一であることによって裏付けられている。

4. 食物アレルギーの診断⁶⁾

食物アレルギーの診断において最も重要なのは原因抗原の特定であり、正しい抗原診断から必要最小限度の食品除去を含む適切な治療が始まる。

食物アレルギーにおける原因抗原の同定のための食物負荷試験に至るまでの診断手順を図1に示す。

1) 問診、食物日誌による原因抗原の推定

詳細な問診と食物日誌により原因抗原を推定し、症状の起こり方を把握する。

問診のポイントは、症状を起こす食品の種類や調理法と摂取量、摂取後症状発現までの時間、再現性の確認、症状を起こす他の条件(運動など)の有無、最終の症状出現時期の確認などである。

アトピー性皮膚炎などの慢性の疾患では、経口摂取

STANDARDIZATION OF DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF FOOD ALLERGY

Setsuko Ito

Department of Food Science and Nutrition, Faculty of Life and Science, Doshisha Women's College of Liberal Arts

伊藤節子：同志社女子大学生活科学部食物栄養科学科
〔〒602-1434 京都市上京区今出川通寺町西入る〕

E-mail : sito@dwc.doshisha.ac.jp

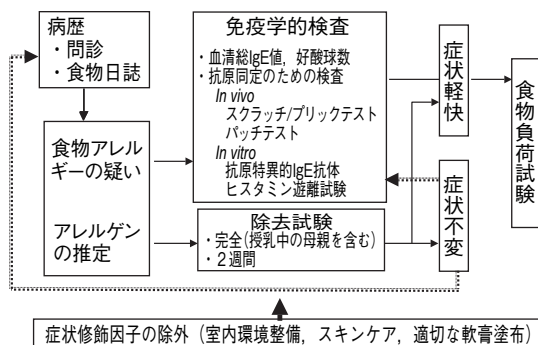


図1. 食物アレルギーの診断手順。

したものの全ておよび出現した症状を時間経過に従い記載した食物日誌が原因抗原の推定に有用である。母乳摂取中の乳児においては、母親の摂取した食品の記録も必要である。

2) 食物以外の症状修飾因子の除外

アトピー性皮膚炎など慢性の病変が主体である疾患では、除去試験に先立って室内環境整備、適切なスキンケアなどの生活指導により、食物以外の症状誘発ないし増悪因子を取り除くことが必要である。食物日誌に生活記録を併記することは症状修飾因子の発見に役立つ。

3) 食物除去試験

問診、食物日誌より原因と推定された抗原を含む食品を食事内容から完全に除去する（2週間）。即時型反応の場合には、摂取回避を続ける。

母乳ないし混合栄養児においては、この間、母親の食事内容からも原因と推定された抗原を含む食品を完全に除去することが必要である。除去により症状の改善が見られた場合には確定診断のために負荷試験へと進む。除去試験により症状の改善がみられない場合には、免疫学的検査結果も参考にして、再度、問診から手順をふんでやり直す。

4) 免疫学的検査

問診および食物日誌から原因と疑った抗原の免疫学的関与を裏付ける検査を行う。どの施設でも実施できるものとして、抗原特異的IgE抗体の測定とヒスタミン遊離試験、スクラッチ/プリックテストなどがあり、研究的には抗原特異的リンパ球増殖反応、イムノブロッティングなどが実施されている。

(1) 抗原特異的IgE抗体

抗原診断に最も大きく貢献したのは抗原特異的IgE

表1 食物抗原特異的IgE抗体レベルおよび食物負荷試験陽性的中率、感度、特異度

食物抗原	抗原特異的IgE (U _A /ml)	陽性的中率 (%)	感度 (%)	特異度 (%)
鶏卵 (2歳以下)	7 2	98 95	61	95
牛乳 (2歳以下)	15 5	95 95	57	94
ピーナッツ	14	100	57	100
魚	20	100	25	100
大豆	30	73	44	94
小麦	26	74	61	92

(文献7) 8) より改変して引用)

抗体の定量性の向上である。血清中の抗原特異的IgE抗体の存在は個体がその抗原により感作されていることを示しているのにすぎず、食品除去の開始ないし継続の必要性を示すものではないが、定量性の高い測定系を選ぶことにより、卵、牛乳などの一部の抗原によるIgEを介した反応に関しては、負荷試験の結果が95%以上の陽性的中率となる抗原特異的IgE抗体量をCAP system, FEIAにより設定できるようになり(表1)⁷⁾⁸⁾、重篤な症状をおこすことが予想される場合や低年齢児においては、負荷試験は実施せずに原因抗原を推定して治療を開始することが推奨されるようになった。

(2) ヒスタミン遊離試験⁹⁾¹⁰⁾

ヒスタミン遊離試験は抗原と特異的IgE抗体の反応により好塩基球から遊離されるヒスタミンを測定する検査であり、*in vitro*の検査でありながら*in vivo*における反応を最もよく反映する検査である。感度と陰性的中率が高く、即時型反応における抗原診断のみならず経時的に検査を行うことにより食品除去解除のための負荷試験の時期の決定においても現行の臨床検査の中では最も有用な検査である。偽陰性を避けるため、重篤な即時型反応をおこしてから1カ月以内の検査を避け、抗ヒスタミン薬やヒスタミンH₁受容体拮抗薬の使用は3日間以上中止後検査を行う。信頼性の高いデータを得るためには小児の検体は採血後1日以内に検査が行われる体制が必要である。

(3) 皮膚テスト

食物抗原による皮膚テストを行う場合には安全性のために皮内テストは禁忌とされており、スクラッチマ

たはブリックテストを行う。スクラッチ/ブリックテストは感度と陰性的中率が高く、即時型反応のみならず遅発型反応および遅延型反応も引き続き観察することができる。アレルゲンエキスのない抗原や果物や野菜類では prick to prick test が有用である。

in vivo の検査であるため、抗ヒスタミン薬やヒスタミン H₁ 受容体拮抗薬の使用は、3 日間以上中止後、アナフィラキシー反応への対応可能な体制を整えた上で実施する。

5) 食物負荷試験

除去試験と免疫学的検査の結果から原因と考えられる食物抗原について食物負荷試験へ進む。

重篤な即時型反応の既往が 1 年以内に認められた場合には、詳しい問診と抗原特異的 IgE 抗体やヒスタミン遊離試験陽性の確認により、治療としての食品除去を開始ないし継続するが、定期的な再評価と除去の解除を図る際の負荷試験は必要である。

即時型反応の誘発の回避のため一定値以上の抗原特異的 IgE 抗体価 (表 1) を示す低年齢児では診断時の食物負荷試験は行わずに詳しい問診と抗原特異的 IgE 抗体やヒスタミン遊離試験など *in vitro* の検査結果から抗原診断をして治療に進む。

食物負荷試験にはオープン試験、シングル盲検食物負荷試験、二重盲検食物負荷試験がある。オープン試験では食品そのものを用いて負荷することが多いが、後二者では抗原 (凍結乾燥末など) またはプラセボを香りの強いジュースやピューレ状のものに混ぜて被験者に抗原が含有されているかどうかわからないようにして負荷するのが一般的である。口腔内違和感などアナフィラキシー反応の初期症状を見落とさないためにカプセルは用いない方が安全である。

負荷直後よりの口唇腫脹や口腔内違和感の訴えがある場合にはその時点で試験を中止し、抗ヒスタミン薬やヒスタミン H₁ 受容体拮抗薬を内服し、それでも症状が進行する場合にはアナフィラキシー反応に対する処置を行う。

臓器別の症状のチェックリストを作り、即時型反応のみならず、翌日以降の皮膚症状など非即時型反応による症状の観察が必要である。

5. 食物アレルギーの治療

治療は大きく分けると症状をおこさないための抗原摂取回避 (アレルゲン除去食) と一旦生じた症状に対する薬物療法を含めた対症療法であり、重篤なアナ

フィラキシー反応に対する速やかな対応が必要である。

1) 食物アレルギーの治療における食事療法の位置づけ

食物アレルギーの治療の原則も他のアレルギー性疾患と同様、原因の回避、即ちアレルゲンを含む食品の摂取回避であり、最も合理的かつ有効な治療である。

食物が他のアレルゲンと大きく異なるのは抗原性を保ったまま (分子量 1~7 万) 生体内に吸収されて初めてアレルゲンとして働くため、消化・吸収という児の発育に伴い成熟する機能が症状発現に関与し、消化能力と s-IgA 系を中心とする腸管の局所免疫能が成熟すると大半はアウトグローしていくことと、アレルゲン除去食の目的が、アレルゲンの回避を続けることではなく、早期のアウトグロー (耐性の獲得)、即ち、症状をおこさずに「食べる」ことであるという点である。

2) アレルゲン除去食の適応と食事療法の基本

アレルゲン除去食の適応は、①食物アレルギーが症状の原因となっていること、②アレルゲン除去食が症状の消失、軽快に有効であること、③アレルゲン除去食により QOL の改善がみられることである。

食物アレルギーを発症しやすい乳幼児期は成長期でもあるため、食品除去に際して栄養面での配慮は極めて重要である。症状発現回避のための食品除去 (アレルゲン除去食) を行う場合には、除去の解除を念頭において、食品除去は最小限度にとどめ、乳児では新たな食物による感作の成立を避けるために離乳食の進め方を工夫し、低アレルゲン化食品の積極的摂取をおこなうことにより早期のアウトグローを図るようにする。食品の加熱調理による低アレルゲン化 (卵など)、加水分解による低分子化によるアレルゲン性の低減化 (牛乳など)、発酵による低アレルゲン化 (大豆など) なども臨床的に有用である。

「食べること」をめざした食事療法の基本を表 2 に示す。食品除去をする場合には早期の除去解除をめざし、摂取できるようになるまで通院するよう指導することが大切である。

3) アレルゲン除去食¹¹⁾

治療に必要な食品除去の程度は、症状によって異なり、即時型アレルギー反応を起こす症例では、加工食品中のわずかなアレルゲンによっても症状をおこすことが多く、特定原材料のアレルギー表示にも注意して厳密な食品除去が必要となる。

アトピー性皮膚炎においても⁵⁾即時型反応において

表2 食物アレルギーにおける食事療法の基本

1. 適切な抗原診断に基づく食事療法
2. 「食べること」をめざした必要最小限度の食品除去が基本
 - 1) 調理による低アレルゲン化（卵における加熱など）
 - 2) 低アレルゲン化食品（アレルギー用ミルクなど）
 - 3) 代替食品摂取による栄養への配慮
 - 4) 薬物による食品除去の緩和
3. アレルゲン以外は1日30品目摂取を目標
4. 成長に伴う耐性の獲得を念頭においた対応
5. アレルゲン除去食の中止を考える時
 - 1) 症状の消失あるいは著明改善
 - 2) 除去食の効果が見られない時
 - 3) 意図しない負荷にて症状が誘発されなかったとき
 - 4) 社会的要因

* アレルゲン特異 IgE 抗体の存在は除去解除の妨げとはならないが、負荷時の即時型反応の出現に注意

も²⁾原因となっていることの多い卵、牛乳、小麦の除去のポイントを栄養学的な配慮も含めて以下に示す。

(1) 卵（鶏卵）

卵は必須アミノ酸のバランスが理想的な食品であるが、複数の蛋白食品の組み合わせにより代替は容易である。衣やつなぎには卵を使用せずに調理する。新鮮な魚、肉、野菜、海藻類を食材として加工食品やインスタント調味料を使わずに基本通りの方法でとった出汁（ただし卵白による灰汁取りは省略）を用いて料理すると容易に摂取回避できる。加熱により抗原性が低下しやすいため、十分な加熱調理により摂取可能となることが多い。

(2) 牛乳

栄養面から乳幼児では、アレルギー用ミルクによる代替が必要である。アレルギー用ミルクには加水分解乳とアミノ酸乳があるが、それぞれのミルクのアレルゲン性と栄養学的評価には差異があるため、月齢（ないし年齢）とアレルギー症状の重篤さにより使いわけ必要がある。

(3) 小麦

小麦除去により栄養的な問題が生じることはなく、むしろ米飯を主食とすることにより副食のバランスがよくなることが多い。乳児では、昆布と鰹の出汁を十分にとり調味料の使用開始を遅らせることが、小麦・大豆アレルギーの予防のみならず、食材の本来の味を知り、うす味の習慣をつけるという観点からも望ましい。

4) 特定原材料アレルギー表示

食品衛生法の改正により、2002年4月から容器包装

された加工食品1g中に特定原材料(卵、牛乳、小麦、そば、落花生)が数μg以上含まれている時にはアレルギー表示が義務づけられ、特定原材料に準ずるもの20品目も表示が推奨されるようになったので、加工食品を使用する時には代替表記にも留意して表示をみるようにする。包装容器の表面積が30cm²以下の小さな容器や対面販売の惣菜、店頭調理品など容器包装されていない商品については表示の義務がないこと、表示はあくまでも濃度を基準になされており、表示義務以下の抗原濃度であっても1食分摂取するとアナフィラキシー反応をおこす場合があることを理解する必要がある¹²⁾。

5) 食物アレルギー児における離乳食の進め方

離乳の開始自体を遅らせる必要はなく、ベビーフード、インスタントの調味料、加工食品を用いずに新鮮な材料を用いて作ることを指導して積極的に進めていく。アレルギーをおこしにくいものから開始し、1歳時にアレルゲン以外の食品はできるだけ多くの種類を摂取できるようにすることを目標とする。離乳食はもとも1品ずつ開始していくものであり、既に食物アレルギーと診断されている場合にはその食物を食材として使用しないことにより対応する¹²⁾。

6) アレルゲン除去食の解除を考えるとき

症状が消失ないし著明改善したときに除去食の中止を考慮して除去解除のための負荷試験を行う。一方、症状の改善がみられないときにも、速やかに除去を中止する必要がある（表2）。

食品除去解除のための負荷試験を行う時期の決定に影響を及ぼす因子として、即時型反応の有無、症状の重篤さ、患児の年齢、家庭の事情や集団生活の有無などの社会的要因を挙げることができる。

負荷の時期の決定と、負荷する抗原量の決定に役立つものとして、食事日記の記載による摂取可能な食品の確認と意図しない負荷試験（誤食など）における症状出現の有無、抗原特異的 IgE 抗体の陰性化ないし低下、好塩基球ヒスタミン遊離試験の陰性化ないし non-responder 化⁹⁾¹⁰⁾などが挙げられる。

7) 薬物療法の併用

経口 DSCG は食物アレルギーの関与するアトピー性皮膚炎に対してのみ適応のある薬剤であり、アレルゲンの完全除去が困難な場合の補助療法として用いられ、食品除去の程度の緩和に役立つ。その他の経口抗アレルギー薬は出現した症状に対する対症療法薬であり、食物以外の原因によるアレルギー症状を有する場

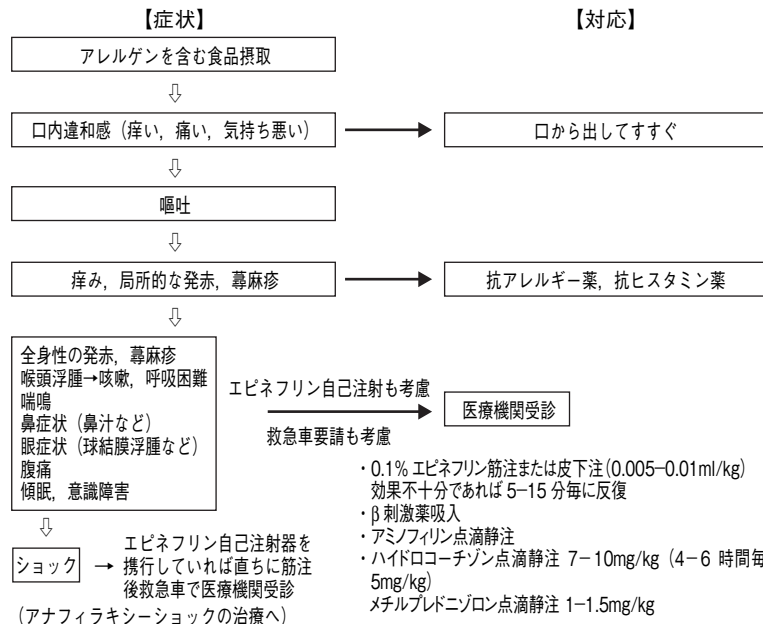


図 2. 即時型アレルギー反応の時間経過を追った症状のおこり方とその対応。

合にも使用する。ヒスタミン受容体 H_1 拮抗薬は即時型反応出現時の緊急常備薬としても用いられるが、症状発現初期段階に使用すると有効である。

8) アナフィラキシー反応への対応

食物摂取により引き起こされるアナフィラキシー反応は、抗原特異的 IgE 抗体の関与する即時型反応により分類され、血圧低下を伴うアナフィラキシーショックは食物アレルギーによる症状の中で最も重篤な症状であり、迅速な対応が必要である。

食物摂取後に IgE 抗体の関与する即時型反応により惹起される症状はいずれもアナフィラキシー反応の部分症状であると考えられるので、初めは単一の症状であっても全身性の症状へと進む可能性を念頭においた対応が必要である。時間経過を追った食物によるアナフィラキシー反応による症状と対応を図 2 に示す。

過去に食物により重篤なアナフィラキシー反応を起こした事がある場合や、アナフィラキシーショックをおこす危険性が高いと判断された場合に、早期のエピネフリン自己注射器 (エピペン®) の使用が効果的である。皮膚・粘膜症状が拡大傾向にあるときや、咳嗽、声が出にくい、呼吸困難、喘鳴などの症状が出現した時点で使用する (低年齢児では保護者が施行)。

エピペン®は、アナフィラキシー反応をおこしたときに医療機関で治療を受けるまでの緊急避難薬であり、使用後、救急車を要請して直ちに医療機関を受診する。症状の改善が十分でないときには医療機関到着後、エピネフリンの再使用が可能である。回復後も二相性のアナフィラキシー反応の出現にも注意し、経過観察が必要である。有効期限が 1 年余りであるため、アウトグローが確認されない限り再処方を受けるようにする。

6. おわりに

食物アレルギーによる症状は生涯で最初に経験するアレルギー症状であることが多く、その治療の成否がその後のアレルギーマーチの進展の鍵を握っているといても過言ではない。今後は診断の標準化の普及とより適切な診断方法の開発、治療については栄養面や QOL の向上のみならず、早期治療介入としての意義も視野にいた科学的根拠に基づく食事指導の標準化が進むものと期待する。

この論文は第 18 回日本アレルギー学会春季臨床大会教育講演 4 の発表内容をまとめたものである。発表の機会を

お与えいただいた中川武正会長、座長の労をお取り頂いた向山徳子先生に深謝申し上げます。

研究の一部は同志社女子大学 2005 年度研究奨励金の援助をうけて行ったものである。

文 献

- 1) 日本小児アレルギー学会 食物アレルギー委員会編集. 食物アレルギーによるアナフィラキシー学校対応マニュアル(小・中学校編). 財団法人日本学校保健会, 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) 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. 東京, 協和企画, 2005.
- 4) 伊藤節子. 母乳へのアレルゲンの移行. アレルギー科 2002; 14: 298-303.
- 5) 伊藤節子. 食物アレルギーと小児アトピー性皮膚

炎. 小児科診療 2000; 63: 12-7.

- 6) 伊藤節子, 近藤直実, 有田昌彦, 他. 食物アレルギーの診断. 日小ア誌 2004; 18: 213-6.
- 7) Sampson HA, Ho DG. Relationship between food-specific IgE concentration and the risk of positive food challenges in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 444-51.
- 8) Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: S540-7.
- 9) 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.
- 10) 伊藤節子. アレルゲン同定におけるヒスタミン遊離試験の有用性. 小児科 2003; 44: 1205-15.
- 11) 伊藤節子. 食物アレルギー診療ガイドライン 2005: 食物アレルギーの治療: 食事療法. 小児科臨床 2006; 59: 1377-84.
- 12) 伊藤節子. 加工食品中微量アレルゲン物質. アレルギーの臨床 2006; 26: 441-4.