食物アレルギー

昭和大学医学部小児科学講座　今井孝成（いまいたかのり）

Ⅰ．食物アレルギーの有病率

平成21年度に東京都が都内３歳児2,912人を対象に行った横断的調査（アレルギー疾患に関する３歳児全都調査（東京都福祉保健局））では既往を含めた自己申告の食物アレルギーの有症率は男児23.6%，女児19.3%であった。また同じ調査で医師の診断に基づくと男児が16.9%，女児が11.8%であった。この３歳児調査は同じ手法で経年的に行われており，その増加傾向がわかる（**図１**）。

平成25年には学童期のアレルギー関連の悉皆調査（学校生活における健康管理に関する調査（文部科学省））が行われ，食物アレルギーの有病率は4.5%（407,546人），アナフィラキシーは0.5%（43,621人）であった。同じ手法で実施された平成18年度調査と比較すると，食物アレルギーは2.6%，アナフィラキシーは0.14%であり，その増加は学童期も明らかである。

Ⅱ．即時型食物アレルギーの疫学[1)]

１．原因食物

我が国における食物アレルギー３大原因食物は鶏卵，牛乳，小麦である（**図２**）。３大原因食物で原因食物全体の約２/３を占め，上位10原因食物で約90%を占める。これはつまり，ほとんどの食物アレルギー患者は特定の上位原因食物で診断できることを意味する。

年齢群別にみると，０歳，１歳，２，３歳群までは３大原因食物は鶏卵，牛乳，小麦であった（**表１**）。４～６歳群では３位に甲殻類，７～19歳群では甲殻類，鶏卵，ソバ，20歳以上群では甲殻類，小麦，果物類と主要原因物質が変化する。

鶏卵，牛乳は乳児期から幼児早期に圧倒的に多い原因食物であり，かつ以降に新規発症する数は急速に減少，そして耐性を獲得しやすい。一方で，甲殻類，果物類，魚類，ピーナッツ，ソバなどは，摂取食材種の広がりに呼応するように増加していく。学童期以降の原因食物は，一部の原因食物で多勢を占めることなく，多種多様な食物に対してアレルギーが発症してくる。こうした年齢群別の頻度差を知ることは，原因食物の推定に役立つ。

２．症状（**図３**）

即時型は原因食物を摂取して２時間以内に症状が誘発されると定義されるが，その多くは食べた直後から30分以内に初発症状を経験する。

皮膚症状はなかでも最も現れやすい症状で

〒142-8666　東京都品川区旗の台1-5-8

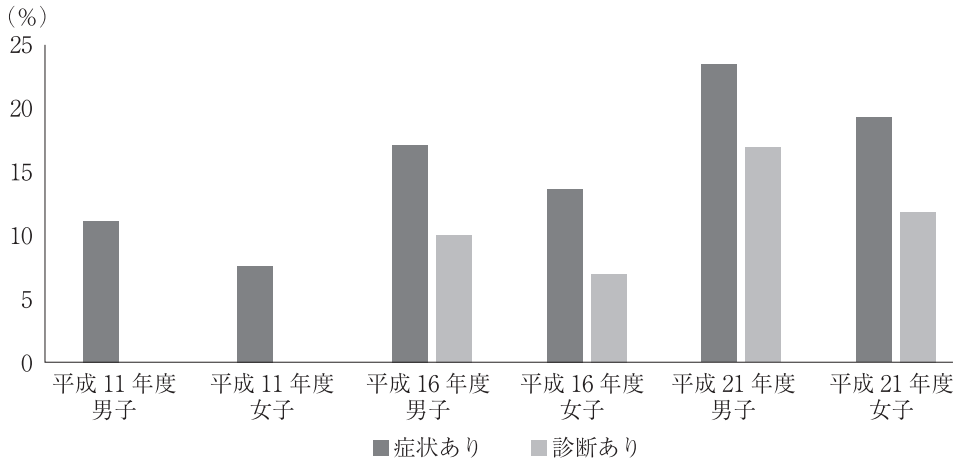


図 1　食物アレルギー有症率と有病率の変化（東京都調査）

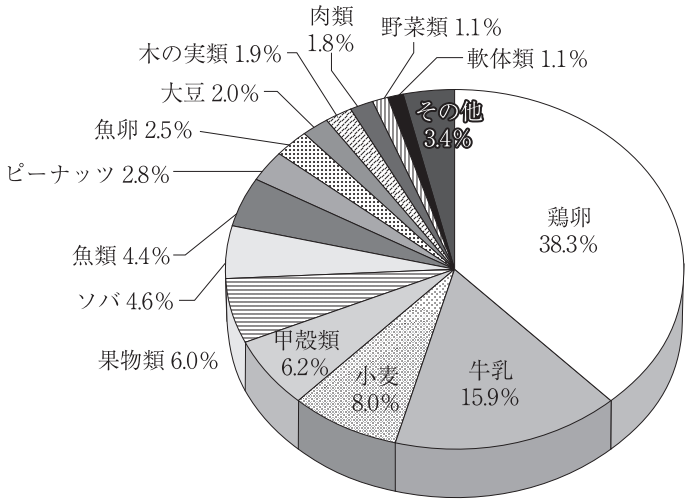


図 2　原因食物

表 1　年齢別原因食物

	0 歳	1 歳	2，3 歳	4 ～ 6 歳	7 ～19歳	20歳以上
No.1	鶏卵 62%	鶏卵 45%	鶏卵 30%	鶏卵 23%	甲殻類 16%	甲殻類 18%
No.2	牛乳 20%	牛乳 16%	牛乳 20%	牛乳 19%	鶏卵 15%	小麦 15%
No.3	小麦 7 %	小麦 7 %	小麦 8 %	甲殻類 9 %	ソバ 11%	果物類 13%
小計	89%	68%	58%	51%	42%	46%

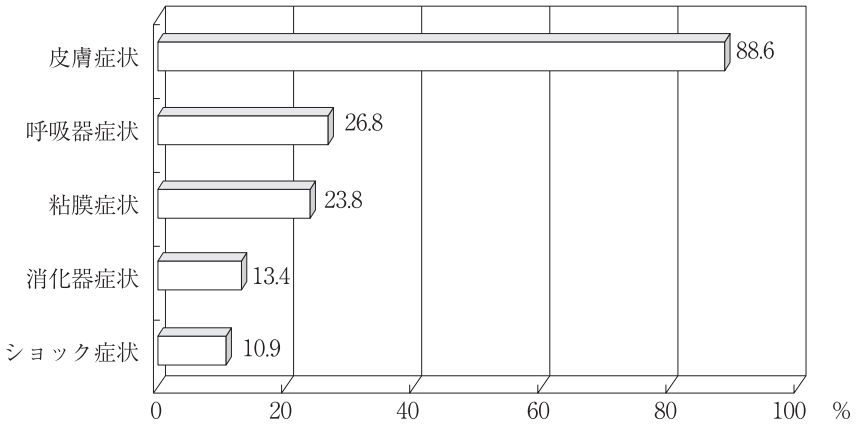


図3　即時型食物アレルギー誘発症状（今井孝成，海老澤元宏：平成14年度・平成17年度厚生労働科学研究報告書より）

ある。皮膚症状は瘙痒を伴う蕁麻疹が典型的である。局在性であることが多いが，なかには全身性に出現することもある。ほとんどの症例で皮膚症状を認めるが，必ずしも皮膚症状が先行するわけではないし，また皮膚症状を認めない場合もある。次に多いのが粘膜症状で，主に口唇腫脹や，眼瞼腫脹，眼球粘膜症状，また口腔咽頭粘膜症状（イガイガ感，違和感など）が認められる。これら皮膚・粘膜症状は程度が強くとも，生命維持に強く関与しないので，進行しても重症度を高く捉える必要はない。ただし，粘膜症状のうち喉頭粘膜症状は別であり，気道狭窄から閉塞へ，重篤な転帰をたどりかねない。胸部圧迫感，閉塞感や絞扼感，嚥下困難感，上気道閉塞症状（嗄声，犬吠様咳嗽など）など種々の症状に注意を払うべきである。

呼吸器症状は，散発的な咳嗽から連続性となり，喘鳴を伴うようになると呼吸困難症状も現れてくる。程度が強くなれば致死の可能性があり，注意を要する症状である。

消化器症状は，腹痛，嘔吐が多く，ときに下痢を認める。腹痛は主観的な症状であるので，重篤度を推し量るには難しい。致死的症状とはならないが，強い腹痛の場合まれに膵炎を合併していることがあり，注意を要する。

循環器症状は，血圧低下に基づく頻脈，顔面蒼白，四肢冷感，悪寒，活動性の低下，意識レベルの悪化が認められる。生命維持に直結する症状であるので，迅速で適切な対応が求められる。

3．アナフィラキシー

アナフィラキシーは，食物，薬物，蜂毒，ラテックスなどの原因物質により誘発される即時型アレルギー反応の一型であり，その症状は複数の臓器症状が短時間のうちに全身性に現れる点で特徴的である。現在国際的にはWAO（World Allergy Organization）が提唱した定義が一般的に受け入れられており，我が国のガイドラインもそれに準拠している[2)〜4)]。前記した諸症状が，全身的に発現しうるといっても過言ではない。また初期症状がいったん収まった後，しばらくして再燃する二相性反応も知られる。その頻度は報告によりさまざまであるが，アナフィラキシー反応の6％で，初期反応のあと1.3〜28.4時間後に再燃したとする報告がある[5)]。

アドレナリンがアナフィラキシー治療の第一選択薬である[6)〜8)]。アドレナリンは，ア

ナフィラキシーによって生じる致死的な病態を劇的に改善させる唯一かつ最も効果的な薬剤である。その効果発現は早いが代謝も早いため，必要に応じて反復投与する。小児の投与量は0.01mg/kg（最大0.3mg/回），投与経路は筋肉注射が基本である。アドレナリン投与の遅れが，アナフィラキシー症状を致死的なものとする報告は枚挙にいとまがない[5)9)10)]。にもかかわらず，アドレナリンは使い慣れない薬剤であり，治療指数（治療効果を示す量と致死量との比較）が狭く，劇薬指定であることが影響してか，その投与タイミングが遅れることが多い。

一方でアナフィラキシー治療に汎用される，抗ヒスタミン薬はその治療効果に関するエビデンスは乏しく，コクランレビューにおいても投与は推奨されていない[6)11)]。皮膚および粘膜症状に対する治療効果は期待できるが，それであっても重篤であるとその効果は限定的である。ましてショック，呼吸器，消化器症状に対する治療効果は認めない。さらに抗ヒスタミン薬の鎮静効果は，かえって患児の意識混濁を誘発するため，ショックとの鑑別を困難にする可能性があり，アナフィラキシー時の安易な投与はむしろ避けるべきである。

抗ヒスタミン薬と同様に，ステロイド薬の治療効果もエビデンスに乏しい[12)13)]。一般に二相性反応の抑制効果を期待されて投与されるが，そのエビデンスレベルは低い。このため，アナフィラキシー症状に対するステロイド薬の位置付けは再考されるべきであり，少なくとも状況の変化を見過ごして漫然と投与することは決してあってはならない。

4．食物アレルギーの診断（図4）

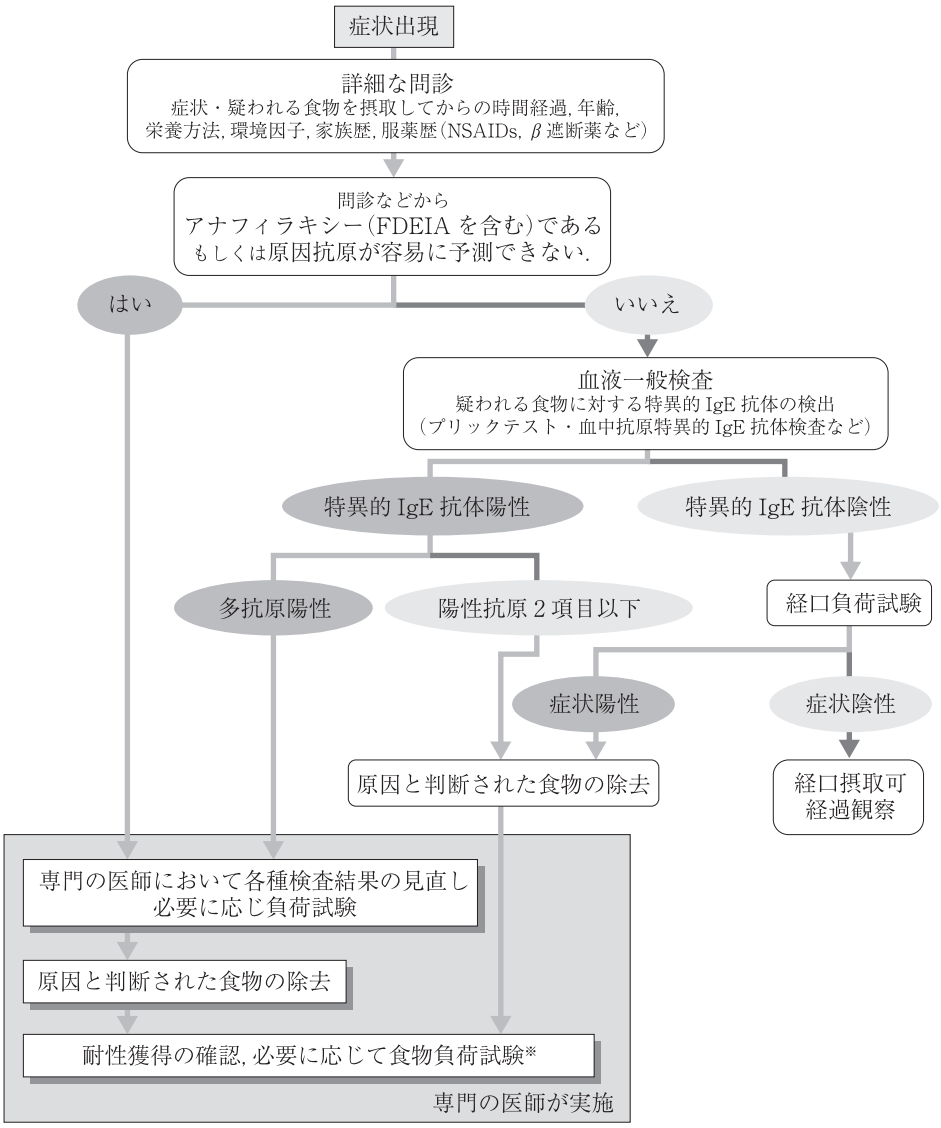
食物アレルギーの診断は，そのメカニズムから考えると抗原特異的IgE抗体の検出が有用となる[14)]。しかしすべての食物アレルギーがIgE介在性ではなく，また即時型でも抗原特異的IgE抗体の検出は，診断感度は高いものの特異度が低く，診断的中率は高くない。このためプロバビリティーカーブが算出され，臨床で確率論が利用されている[15)16)]。こうしたなか，いまだに食物アレルギーの診断のGold Standardは，丁寧な問診と食物経口負荷試験（以下，負荷試験）である[14)]。

負荷試験は9歳未満の患児に対して，入院および外来での実施に診療報酬が認められている。実施には，小児科を標榜している保険医療機関，小児食物アレルギーの診断および治療の経験を10年以上有する小児科を担当する常勤医師が1人以上，急変時等の緊急事態に対応するための体制その他当該検査を行うための体制が整備されている必要があり，その旨を届出る必要がある。上記条件を満たさなかった場合，負荷試験ができないのではなく，保険請求ができないだけである。

手法としてはオープン法とブラインド法があり，ブラインド法にはダブルブラインド，シングルブラインドがある。ダブルブラインドで実施することが理想的であるが，年少児はオープン法でシングルブラインドの代用が十分可能である。対象が学童以上の場合，客観的症状の鑑別のためシングルブラインド，可能ならダブルブラインド法（DBPCFC：Double Blind Placebo Control Food Challenge）で実施することが望ましい。

負荷食物の形態と負荷量は施設ごと，また負荷試験の目的によっても異なる。昭和大学小児科の負荷食物と負荷量を例示する（表2）。

負荷量の設定は，患者がその負荷量を食べられた時，何らかのQOLの改善が具体的に与えられる等のメリットが与えられることが必要である。例えば牛乳24mLが摂取できる



※　学童期以降発症の即時型症例は一般的に耐性を獲得する頻度は低い

即時型食物アレルギーの専門医紹介のタイミング

1)原因食物の診断が難しい場合や原因不明のアナフィラキシーを繰り返す場合
2)遷延する食物アレルギーに対する診断の見直しや栄養指導が必要な場合
3)耐性獲得の確認・リスクアセスメントのための食物経口負荷試験が必要な場合

図 4　食物アレルギー診断のフローチャート（即時型症状）

と，一般的な乳加工食品類に対して全般的に解除指示が出せ，患者のメリットはとても大きい。

プロトコールも施設や目的によって異なる。一般的には60分かけて不均等分割したものを漸増する。摂取は 1 ～ 4 回程度に分け，分割は 3，4，8 分割等の頻度が多い。当院では60分不均等 2 分割法（1 / 3 ～ 2 / 3）で

表2　昭和大学小児科における食物負荷試験負荷量

負荷食品		目標量		負荷食品		目標量
食品	STEP			食品	STEP	
鶏卵	Zero	全卵	1/32個	魚類		非加熱40gを加熱調理
	①		1/8個	エビ・イカ		
	②		1/2個	魚卵		非加熱15gを加熱調理
牛乳	Zero	牛乳	3 mL	貝類		
	①		24mL	ソバ		乾麺10割ソバ40g
	②		200mL	ピーナッツ，ナッツ類，ゴマ	①	1 g
小麦	Zero	ゆでうどん	3 g		②	10g
	①		24g	果物類		通常食べる1回量
	②		100g	いも類		100g
大豆	①	絹ごし豆腐	24g	その他		
	②		100g			

実施している。

負荷試験は別視点で見れば，健康小児に有害症状を誘発させる試験でもある。このため，児の健康状態が良好である前提と十分なインフォームド・コンセントは必須である。

負荷試験を行うに当たって施行方法，適応，症状出現時の対応，検査結果の見方，その後の経過の追い方を詳しく理解する必要がある。その詳細は食物アレルギー経口負荷試験ガイドライン2009（日本小児アレルギー学会刊行）に詳しい[17]。

負荷試験がGold Standardであるにもかかわらず，食物アレルギー患者数に比し負荷試験の需要供給バランスは極めて悪い。巨視的に見た時に患者や社会の期待に全く答えられていないといってよい[18]。その理由は単一ではないため，今後も劇的に状況が改善されるとも思えないが，患者たちの日々の救われない除去生活は続いており，少しでも改善の道を探っていくことが我々には求められている。

5．食物アレルギーの予防への新知見

食物アレルギー予防に関する知見は最近数年間で劇的な集積が行われている。最近報告されたThe Learning Early About Peanut Allergy（LEAP）スタディーはセンセーショナルな結果を導き出した[19]。対象は月齢が4～11カ月の鶏卵アレルギーおよび/または明らかな湿疹があり，ピーナッツプリックテスト（以下，SPT）径が4 mm未満の児640人とされた。これらの児を無作為割付で，ピーナッツまたはピーナッツ製品を積極的に摂取する群と完全除去する群に分け，5年後にDBPCFCを行った。その結果は，ピーナッツを積極的に摂取した群のほうが，エントリー時ピーナッツSPTが陰性であった場合86.1%，陽性だった場合70.0%もピーナッツアレルギーの発症を抑制した（**図5**）。事前に予想されていた結果とはいえ，大規模かつ緻密なRandomized Controlled Trial（RCT）の結果としては衝撃的であった。もちろんこの結果が，すべてを結論づけるものではなく，まだまだ検討されるべき余地はあるが，少なくともこれまでRiskは取らないほうがよい，すなわちアレルギーになりやすい食物は摂取しないでいたほうが無難であるという

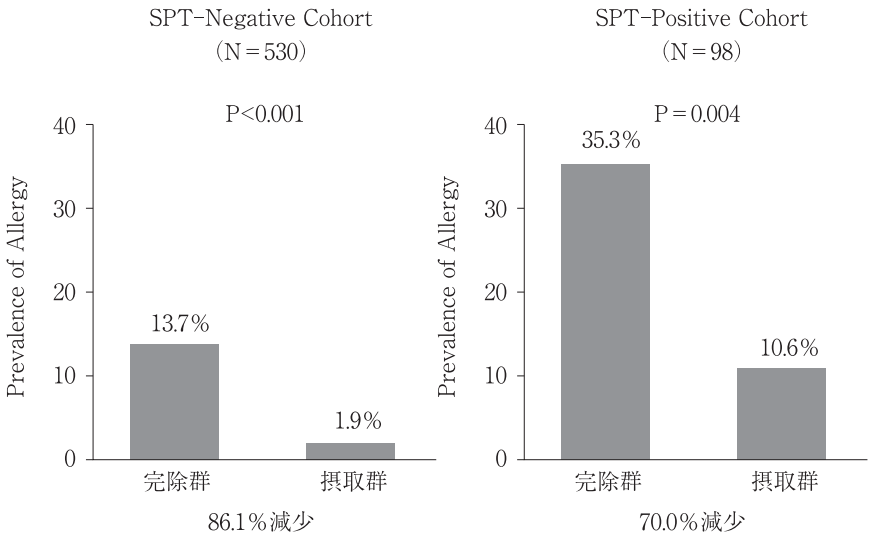


図5　早期のピーナッツ摂取はピーナッツアレルギーを予防する?! [19]

考え方に大きな方向転換を迫るものであることは間違いない。

6．経口免疫療法

2008年にLongoらが経口免疫療法（以下，OIT）に関する報告を発表してもう7年が過ぎようとしている[20]。この間に我が国を含めて世界的に検討が行われ，その成果は一定のレベルを上げている。しかしエビデンスレベルではまだまだ十分な臨床評価を得られてはいない。最近のシステマティックレビューによれば，OIT群の耐性化率39%にくらべ，対照群は11.9%，リスク比は3.39（95%信頼区間1.74〜6.62）である。しかし，69%が中等症から重症の副反応を経験しており，これはリスク比6.06（95%信頼区間3.11〜11.83）であった。OIT群の5%がアドレナリンを投与される事態に陥っていた。まさにOITは両刃の剣そのものであり，実施する医師はそれを認識し，また患者および家族にインフォームド・コンセントを得る必要がある[21]。

前記したLEAPスタディー[19]が出る前から，それまでのOITの成果から我が国では少しずつ食べさせる指導の風潮がある。考え方自体に誤りはないと筆者も考えるが，原因食物を自宅で少量ずつ摂取させることは，リスクを患者および保護者に取らせており，万が一の事態に陥った場合は指導した医師にも責任があることを改めて認識する必要があることを強調したい。我が国のガイドラインにおいても，また世界各国のガイドラインにおいても，一般臨床医家における経口免疫療法の実施は推奨されるレベルになく，実施に十分なインフォームド・コンセントと最大限のリスク回避およびリスクに対応できる環境を用意周到準備したうえで，実施するものであることを強調して本稿を締めたいと思う。

文　献

1）今井孝成：即時型食物アレルギー　食物摂取後60分以内に症状が出現し，かつ医療機関を受診した症例―第2報．アレルギー　53(7)：689〜695，2004
2）日本小児アレルギー学会刊行：食物アレルギー診療ガイドライン2012，協和企画，東京，2012
3）厚生労働科学研究班（主任研究者：海老澤元宏）：「食物アレルギーの診療の手引き2014」
4）Simons FER, Ardusso LRF, Dimov V, Ebisawa M, El-Gamal YM, Lockey RF et al：World Allergy Organization Anaphylaxis Guidelines：

2013 update of the evidence base. Int Arch Allergy Immunol 162：193～204, 2013
5) Simons FER：Anaphylaxis pathogenesis and treatment. Allergy 66(Suppl 9)：31～34, 2011
6) Wood RA, Camargo CA, Lieberman P, Sampson HA, Schwartz LB, Zitt M et al：Anaphylaxis in America：The prevalence and characteristics of anaphylaxis in the United States. J Allergy Clin Immunol 133：461～467, 2014
7) José RJ, Fiandeiro PT：Knowledge of adrenaline (epinephrine) administration in anaphylaxis in adults is still deficient. Has there been any improvement? Resuscitation 81：1743；author reply 1744～1745, 2010
8) Sampson HA：Anaphylaxis and emergency treatment. Pediatrics 111：1601～1608, 2003
9) Sampson HA, Mendelson L, Rosen JP：Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. N Engl J Med 327：380～384, 1992
10) Simon MR, Mulla ZD：A population-based epidemiologic analysis of deaths from anaphylaxis in Florida. Allergy 63：1077～1083, 2008
11) De Silva D, Geromi M, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K et al：Acute and long-term management of food allergy：systematic review. Allergy 69：159～167, 2014
12) Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF, Bock SA, Branum A et al：Second symposium on the definition and management of anaphylaxis：summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. J Allergy Clin Immunol 117：391～397, 2006
13) Campbell RL, Li JTC, Nicklas RA, Sadosty AT：Emergency department diagnosis and treatment of anaphylaxis：a practice parameter. Ann Allergy Asthma Immunol 113：599～608, 2014
14) Burks AW, Tang M, Sicherer S, Muraro A, Eigenmann PA, Ebisawa M et al：ICON：food allergy. J Allergy Clin Immunol 129：906～920, 2012
15) Komata T, Söderström L, Borres MP, Tachimoto H, Ebisawa M：The predictive relationship of food-specific serum IgE concentrations to challenge outcomes for egg and milk varies by patient age. J Allergy Clin Immunol 119：1272～1274, 2007
16) Komata T, Söderström L, Borres MP, Tachimoto H, Ebisawa M：Usefulness of wheat and soybean specific IgE antibody titers for the diagnosis of food allergy. Allergol Int 58：599～603, 2009
17) 日本小児アレルギー学会刊行：食物アレルギー経口負荷試験ガイドライン2009，協和企画，東京，2009
18) 今井孝成他：全国経口食物負荷試験実施状況平成23年即時型食物アレルギー全国モニタリング調査から．アレルギー 62：681～688，2013
19) Du Toit G, Roberts G, Sayre PH et al：Randomized Trial of Peanut Consumption in Infants at Risk for Peanut Allergy. N Engl J Med 372：803～813, 2015
20) Longo G, Barbi E, Berti I, Meneghetti R, Pittalis A, Ronfani L et al：Specific oral tolerance induction in children with very severe cow's milk-induced reactions. J Allergy Clin Immunol 121：343～347, 2008
21) Romantsik O, Bruschettini M, Tosca MA, Zappettini S, Della Casa Alberighi O, Calevo MG：Oral and sublingual immunotherapy for egg allergy. Cochrane database Syst Rev 11：CD010638, 2014

☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆