

厚生科学研究費補助金

感覚器障害及び免疫・アレルギー等研究事業

食物アレルギーの実態及び誘発物質の解明
に関する研究

平成12年度 研究報告書

平成13年3月

主任研究者 海老澤 元宏

—目次—

I. はじめに

II. 総括研究報告書

食物アレルギーの実態及び誘発物質の解明に関する研究

海老澤 元宏..... 1

III. 分担研究報告

1. 食物アレルギーの診断に関する研究

海老澤 元宏..... 4

2. 食物アレルギーの実態に関する疫学調査と臓器特異性解明の食物アレルギーモデル作成に関する研究

飯倉 洋治..... 7

3. 食品中アレルギー誘発物質とアレルギー性疾患に関する文献調査

橋本 勉..... 9

4. 食品によるアレルギー疾患に関する疫学調査研究

中村 好一..... 12

5. 即時型食物アレルギーの小児期発症機序に関する研究

柴田 瑠美子..... 15

6. 食物アレルギーの発症機序に関する研究

覆面型食物アレルギーの機序について

小倉 英郎..... 18

7. 食物アレルギーの成人発症のメカニズムに関する研究

1) アトピー性皮膚炎患者における抗真菌剤内服療法の効果と食物 RAST の低下について

2) 神奈川県における oral allergy syndrome の検討

池澤 善郎..... 21

8. 食物アレルギーをはじめとするアレルギー疾患の病因遺伝子・病態の解明

近藤 直実..... 24

9. 原因食品中アレルギー誘発物質の解明に関する研究

豊田 正武..... 27

10. 食物アレルゲンからみた発症機序の解明に関する研究

赤澤 晃..... 31

11. 食品低アレルゲン化法の開発による食物アレルギー治療に関する研究	
真弓 光文.....	34
12. アレルギー物質を含む食品に関する表示について	
海老澤 元宏.....	37

はじめに

平成12年度から厚生省感覚器障害及び免疫・アレルギー等研究事業「食物アレルギーの実態及び誘発物質に関する研究」がスタートした。この研究班の事業目的は一言で言えば、「我が国での食物アレルギーの実態を正確に把握し、エビデンスに基づいて食物アレルギー患者のQOLを医療面・生活面から改善していくこと」である。食物アレルギーは「免疫学的な機序を介して生体にとって不利益となる症状を引き起こす現象」と定義され IgE 抗体を介する即時型とそれ以外の機序を介する非即時型に分類される。食物アレルギーは小児期に最も多く認められ、乳児期から幼児期早期の患者がかなりのウェイトを占めているが、成人においても小児期の食物アレルギーが寛解しなかった例や学童期から成人期に新たに発症した魚類・甲殻類・果物などによる食物アレルギーが目立ってきている。また小麦や魚介類による食物依存性運動誘発性アナフィラキシーや果物などによる口腔内アレルギー症候群など新しいタイプの食物アレルギーも報告されている。食物アレルギーの診断には本人や保護者の関わりが大きいことから客観的に判断がなされることが難しい面もある。また医療面においても食物アレルギーの過小評価あるいは過大評価による健康被害も大きな問題である。現時点では食物アレルギーの治療は正しい診断に基づいた必要最小限の食物除去が基本である。

本研究班では「客観的なデータに基づいて食物アレルギーに関する研究を進めること」を基本理念とし、以下にあげる研究目的に沿って今年度から研究を開始しここに初年度の研究報告をとりまとめた。1) 我が国の食物アレルギーの実態の継続的な把握。2) アレルギー物質を含む食品に関する表示のあり方の検討。3) 食物アレルギーの発症機序の解明（小児即時型・小児非即時型・成人型に分類した病型分類上の観点から、抗原学的見地観点から、免疫学的観点から）。4) 食物アレルギーの診断方法の確立。5) 我が国に独特な食物抗原の解析。6) 食物アレルギーの診断・治療ガイドラインの作成。

最後に平成12年度の研究報告書が分担研究者・研究協力者のご協力によりここにまとめることができたことに対して、関係者の皆様に厚くお礼を申し上げる次第である。

平成13年3月

国立相模原病院小児科医長・臨床研究センター薬物食物アレルギー研究室長

海老澤 元宏

食物アレルギーの実態及び誘発物質の解明に関する研究

主任研究者 海老澤元宏

国立相模原病院臨床研究センター薬物・食物アレルギー研究室長

研究要旨

アレルギー物質を含む食品に関する表示のあり方を検討するサブグループを組織し検討を重ね表示方法を提言した。各分担研究においても基礎面・臨床面から食物アレルギーの患者にとり有益な情報となる研究成果が上がっている。我が国での食物アレルギーの実態の継続的な把握のために全国的なモニタリングシステムを確立したこと、食物アレルギーの発症機序解明のために小児型・成人型と分類した上で、免疫学的背景、食物抗原面から発症機序を解明する研究が始まったこと、食物負荷試験の抗原提供を通じた負荷試験の全国ネットワークの構築を行ったことが特筆される。

分担研究者

飯倉 洋治 昭和大学医学部小児科学教室教授
近藤 直実 岐阜大学医学部小児科学教室教授
眞弓 光文 福井医科大学小児科学教室教授
池澤 善郎 横浜市立大学皮膚科学教室教授
中村 好一 自治医科大学公衆衛生学教室教授
橋本 勉 和歌山県立医科大学公衆衛生学教室教授
豊田 正武 国立医薬品食品衛生研究所食品部部長
小倉 英郎 国立療養所高知病院副院長
柴田瑠美子 国立療養所南福岡病院小児科医長
赤澤 晃 国立小児病院アレルギー科医長

A.研究目的

食物アレルギーとは「免疫学的な機序を介して生体にとって不利益となる症状を引き起こす現象」と定義され IgE 抗体を介する即時型反応とそれ以外の機序を介する非即時型反応とに分類され、食物自体の直接的な作用により起こる症状は食物アレルギーに含めない。食物抗原特異的 IgE 陽性者を直ちに食物アレルギーと診断できないし、IgE を介さない非即時型の場合や乳児早期の場合には食物抗原特異的 IgE 抗体が陰性でも食物アレルギーが認められる。乳幼児では月単位で食物アレルギーが出現したり軽快したりする。このことが食物アレルギーの診断を困難にし、医療の現場に混乱をきたしている大きな要因である。また食物摂取後に出現した症状を食物アレルギーとする患者の判断と医師による判断が異なることがある。これらの点を考慮すると疫学的な見地から我が国において食物アレルギーの実態を調査することは容易なことではない。食物アレルギーの定義・診断基準

が統一されていなければ疫学調査は行っても意味のないことであり、医師ごとに食物アレルギーに対する考え方も大きな隔りがある現状では言うまでもない。それらの点をクリアするために昨年度までに厚生省食物アレルギー検討対策委員会（委員長：飯倉洋治）での検討は、誰が見ても食物アレルギーとするのに異論がないように治療を要した重篤な即時型の食物アレルギーによる反応に限定して全国調査を行った。その研究成果をもとに食物アレルギー患者の QOL の改善を目的としてアレルギー物質を含む食品の表示を義務づける報告を食品衛生調査会表示特別部会が提言した。そこでアレルギー物質を含む食品に関する表示を至適化することも重要課題の一つとして、今年度から食物アレルギーに関する新たな研究班が発足した。その研究の目的は以下の通りである。

- 1) 我が国での食物アレルギーの実態の継続的な把握。
- 2) アレルギー物質を含む食品に関する表示のあり方の検討。
- 3) 食物アレルギーの発症機序の解明（小児即時型・小児非即時型・成人型に分類した病型分類上の観点から、抗原学的見地観点から、免疫学的観点から）。
- 4) 食物アレルギーの診断方法の確立。
- 5) 我が国に独特な食物抗原の解析。
- 6) 食物アレルギーの診断・治療ガイドラインの作成。

B.研究方法

研究目的を遂行するために各分担研究者に各テーマを以下の方法で分担して頂いた。

- 1) 我が国での食物アレルギーの実態の継続的な把握。

飯倉らは昨年度までの食物アレルギー対策検

討委員会の調査に継続して食物アレルギーのモニタリング調査システムを立ち上げるべく日本アレルギー学会認定医・専門医および日本小児アレルギー学会会員を対象としてモニタリングの協力を要請した。橋本らは我が国における食物アレルギーの実態を過去 20 年間にわたり文献から調査した。中村らは疫学的見地から食物アレルギーの疫学調査のあり方を方法論・予算的見地から検討した。

2) アレルギー物質を含む食品に関する表示のあり方の検討。

臨床系研究者 8 名がアレルギー物質を含む食品に関する表示のあり方に関しメールでの情報交換や検討会を開催し食品衛生調査会表示特別部会への答申をまとめた。

3) 食物アレルギーの発症機序の解明。

柴田は小児期に即時型食物アレルギーを呈した 200 例の発症時の臨床背景・アレルゲン食品・重症食物アレルギーの予後を検討した。小倉は小児 341 例を対象に 708 回の経口誘発試験を行い覆面型アレルギーの機序に関して検討した。池澤は成人期の食物アレルギーの発症機序に対する検討として成人アトピー性皮膚炎患者に対する抗真菌剤の投与が食物 IgERAST に与える影響と神奈川県における口腔内アレルギー症候群 (OAS:oral allergy syndrome) の実態調査を行った。近藤は食物アレルギーの免疫学的抗原特異性発現機序の解明のために牛乳アレルギー患者 20 例において抗原特異的 T 細胞クローンを樹立し HLA DNA typing を行い overlapping peptides を作成し抗原提示機構の解析を行った。豊田らは食物アレルギーの抗原側からの発症機序を検討するために各種食品 (食肉・小麦・果実・穀類など) の IgE 抗体によって認識されるエピトープの解析を各種食品から蛋白を抽出し患者血清を用いてウエスタンブロッティング / ELISA inhibition さらにアミノ酸配列の決定を分子生物学的解析により行った。眞弓は食品の低アレルゲン化の可能性を検討するために生体内レドックス制御蛋白であるチオレドキシニン処理を卵の主要抗原であるオボムコイド・オボアルブミンに対して行い電気泳動・IgERAST inhibition 法により検討した。

4) 食物アレルギーの診断方法の確立。

海老澤は食物アレルギーの診断に関する研究として二重盲検法が可能な乾燥食品粉末を用い

た食物負荷試験の開発を行い、食物負荷試験による診断と既存の IgE 抗体検出法の比較を行った。さらに食物アレルギーに対する食物負荷試験を全国各地で受けられるように各地域の施設に呼びかけ食物負荷試験ネットワークを構築した。

5) 我が国に独特な食物抗原の解析。

赤澤は魚卵アレルギーと鶏卵アレルギーの交叉反応とイモアレルギーに関して ELISA 法・inhibition immunoblot により検討した。

6) 食物アレルギーの診断・治療ガイドラインの作成

最終年度に向け各分担研究の研究成果を蓄積し、診断・治療ガイドラインを作成する。

(倫理面への配慮)

食物アレルギー患者を対象とした研究においては文書あるいは口頭による同意を得た。患者由来検体も患者の同意のもと研究に使用した。

C. 研究結果および D. 考察

1) 我が国での食物アレルギーの実態の継続的な把握。

飯倉は全国のアレルギーの認定専門医 1779 名日本小児アレルギー学会員 2424 名および代表的な医療施設 2663 施設を対象として重篤な食物アレルギーのモニタリングシステムの確立を行った。モニタリング調査の協力者 1121 名の内訳は小児科医が 73%、内科医 18%、耳鼻科医 5%、皮膚科医 4% の構成であった。開業医が 45% 100 床以上の勤務医が 37% その他 18% で昨年度までの構成に比べてより最前線でのモニタリングが可能となった。さらに低年齢の食物アレルギー児の中には他の原因では説明の付かない肝機能障害例があることを報告した。橋本は邦文のアレルギー関係の学会誌および学会抄録より過去 20 年間の食物アレルギーに関する調査を行い重篤な症状が多く報告されていたエビ・イカ・小麦・キウイは特定原材料 24 品目に含まれていることを明らかにした。さらにこの 20 年間あまりの食物アレルギーの学会報告では症例の 30% を食物依存性運動誘発性アナフィラキシーが占めており近年問題となっていることが推察された。中村は食物アレルギーの実態調査のための疫学調査が昨年度までに行われてきた規模の調査でかつ食物アレルギーの治療は外来にて主に行われ入院病歴が残らないためレトロスペクティブな調査よりモニタリン

グ調査が適当ではないかとの結論に至った。

2) アレルギー物質を含む食品に関する表示に関する検討(臨床系研究者)

アレルギー物質を含む食品に関する表示を適正化するために本研究班の臨床系研究者による答申をまとめた。その内容は厳しく法令で規定する特定原材料として症例数の多さより卵・牛乳・小麦の3品目を、症状の重篤さよりそば・ピーナッツの2品目合計5品目を法令で定めるべきとした。残りの19品目(ゼラチンを新たに追加)に関しては省令通知というかたちで現時点では対応すべきとした。

3) 食物アレルギーの発症機序の解明。

柴田は即時型重症食物アレルギー症例200例に関して検討し、発症時期は乳児期幼児早期で8割を占め重症例の起因食品として牛乳>卵>小麦>魚介類が多く認められ、大豆・米・肉類では蕁麻疹などの皮膚症状が主で重症例は稀であったと報告した。小倉は卵白特異的IgE抗体陰性症例に経口誘発試験を施行し、15.2%に即時型反応を認め負荷12時間以降に陽性反応が認められたのは59.2%であったと報告した。負荷試験前後でのIFN- γ 、IL-2、IL-4陽性細胞の比率を検討したところ陽性例ではTh2優位になることが認められた。池澤は難治性の成人アトピー性皮膚炎患者に対して経口抗真菌薬のアンフォテリンB投与で症状の改善と食物抗原のIgE RASTの改善も認められ成人期に発症するアトピー性皮膚年合併の食物アレルギー患者では腸内真菌が重要と考えられた。さらにOAS68例に関して検討を加え、平均年齢25歳で男20名、女48名と女性に多いこと、誘発物質で最も多いのがメロン次いでモモ、キウイ、リンゴなどであったことを報告した。近藤は牛乳アレルギー患者の主要抗原である β -lactoglobulinを特異的に認識するT細胞株を樹立し β -lactoglobulinのmajor epitopeはp101-112と考えられ、HLA class DRB1*0405が抗原提示分子として重要な役割を演じていることを報告した。豊田らは各種食物抗原の解析を行い、牛肉の主要アレルゲンがBSA、GAPDH、鶏肉の主要アレルゲンがFBPAであること、小麦中のマンノグルカンを単離し、トマト果実主要抗原としてPG、Ffase、SOD、Peaseを突き止めた。眞弓はチオレドキシニン処理された卵の主要アレルゲンのオボムコイド・オボアルブミンが熱処理や消化酵素処理への抵抗性が減

弱し、特異IgE抗体との結合性も低下して低アレルゲン化されることを明らかにした。

4) 食物アレルギーの診断方法の確立

海老澤は二重盲検食物負荷試験が可能な食物抗原の作成・全国的な規模での食物負荷試験ネットワークの確立を行った。2施設でのパイロットスタディー(卵:71負荷試験、牛乳:52試験、小麦:25試験、大豆:19試験)のデータをまとめ負荷試験での陽性率が44%(71/167)であったのに対し既存のIgE抗体検出法のIgECAP RASTでは90%、皮膚テストでも85%と著しい差を認め食物負荷試験の重要性が確認された。

5) 我が国に独特な食物抗原の解析。

赤澤は魚卵(イクラ)アレルギーと鶏卵アレルギーの相関関係は必ずしも高くなく両者に対してIgE抗体を有する患者においても交叉抗原性は証明されなかった。山芋は我が国に独特な食材であるが、他のイモ類と交叉反応性を示していた。

E.結論

研究目的に沿って各分担研究項目を行うために基礎から臨床まで幅広い研究組織としてスタートしたが、初年度からアレルギー物質を含む食品に関する表示の適正化という重大な任務を臨床系の研究班のサブグループを組織し検討を重ね成果を上げることができた。各分担研究者に担当して頂いた分担研究も各テーマごとに順調に進んでおり、基礎面からも臨床面からも食物アレルギーの患者にとり有益な情報提供となる研究成果が上がってきている。我が国での食物アレルギーの実態の継続的な把握のために全国的なモニタリングシステムを確立したこと、食物アレルギーの発症機序の解明のために小児・成人と病型分類、免疫学的背景、食物抗原と多角的に発症機序を解明する研究が始まったこと、食物負荷試験の抗原提供を通じた負荷試験の全国ネットワークの構築を行ったことが特筆される。

F.健康危険情報

特になし

G.研究発表

分担研究報告書参照

H.知的財産権の出願・登録状況

特になし

食物アレルギーの診断に関する研究

主任研究者 海老澤元宏 国立相模原病院臨床研究センター薬物・食物アレルギー研究室長
 研究協力者 赤澤 晃 国立小児病院アレルギー科 医長
 田知本 寛 国立相模原病院小児科
 坂井 堅太郎 徳島大学医学部栄養学部
 増田 泰伸 キュービー(株)研究所基盤研究部
 松岡 亮輔 キュービー(株)研究所基盤研究部

研究要旨

二重盲検法が可能な乾燥食品粉末による全卵・牛乳・小麦・大豆の食物負荷試験を開発し診断精度を IgECAP RAST 法や皮膚テストなどの既存の IgE 抗体検出法と比較検討したところ、各抗原毎に陽性率に差はあるが全体として食物負荷試験の陽性率は 44%(71/167)で合ったのに対して IgECAPRAST では 90%、皮膚テストでも 85%であった。食物負荷試験を行うことにより食物アレルギーの診断精度を向上させ最低限の食物除去を指導することにより食物アレルギー患者の QOL の改善に役立てることが可能である。さらに食物負荷試験用の抗原提供を通して研究協力者を募り 29 施設からなる食物負荷試験の全国ネットワークを構築した。

A.研究目的

食物アレルギーの診断は最終的には食物負荷試験によりなされるが、方法・適応・用いられる抗原に関しては標準となるものがない。最終的に食物負荷試験のガイドラインを作成するために食物負荷試験を全国に普及させ食物負荷試験の適応と方法を検討することを目的として以下の研究を行った。

B.研究方法

抗原性の確認を電気泳動及び ELISA inhibition アッセイにて確認し、食品衛生上の細菌検査も施行した。食物負荷試験を二重盲検法で行うケースを考慮し乾燥食品粉末を味・形態的にマスクする媒体・方法も検討した。今年度までに国立小児病院アレルギー科・国立相模原病院小児科で行った乾燥食品粉末（鶏卵、牛乳、小麦、大豆）を用いた食物負荷試験 167 例について解析した。

（倫理面への配慮）

全ての食物負荷試験は文書による同意を得て保護者立ち会いのもと行った。

C.研究結果

鶏卵・牛乳に関してはスプレードライ法にて小麦・大豆に関してはフリーズドライ法にて乾燥食品粉末を作成し、抗原性・衛生面・客観性・再現性の確認を行った。媒体として様々なものを比較検討し最終的にイチゴピューレが媒体と

して優れていたもので用いることにした。今回の検討では、対象平均年齢は 6.5 ± 0.2 (mean \pm SEM) 歳であった。各食品別の負荷試験対象の平均年齢は、全卵： 5.8 ± 0.6 歳、牛乳： 6.1 ± 0.5 歳、小麦： 4.9 ± 0.9 歳、大豆： 5.1 ± 0.8 歳であった。表 1 に示すように食物負荷試験の陽性率は今回の検討では全体で 40% (71/167)であった。各食物別に食物負荷試験陽性率は、全卵の陽性率が最も高く 62% (44/71)、続いて牛乳 37% (19/52)、小麦 28% (7/25)、大豆 5% (1/19) であった。IgECAP RAST スコア 2 以上を陽性にとると 167 症例中 150 例が陽性であり、皮膚テストでは 167 例中 142 例が陽性を示していた。IgECAP RAST や皮膚テストなどの生体内での IgE を検出する方法と実際の食物を摂取して反応を検証する食物負荷試験の間では著しい差を認めた。

表 1 食物負荷試験結果および皮膚テスト・IgECAPRAST 陽性率

アレルゲン	食物負荷試験	Prick skin test	IgE CAPRAST
鶏卵	44/71 (62%)	67/71(94%)	67/71(94%)
牛乳	19/52 (37%)	45/52(86%)	46/52(88%)
大豆	1/19 (5%)	9/19(47%)	14/19(73%)
小麦	7/25 (28%)	21/25(84%)	23/25(92%)
Total	71/167 (43%)	142/167 (85%)	150/167(90%)

次に各抗原別に X 軸に年齢、Y 軸に IgECAP RAST スコアを設定し食物負荷試験の陽性を○

で陰性を●で表し図1から図4に示した。

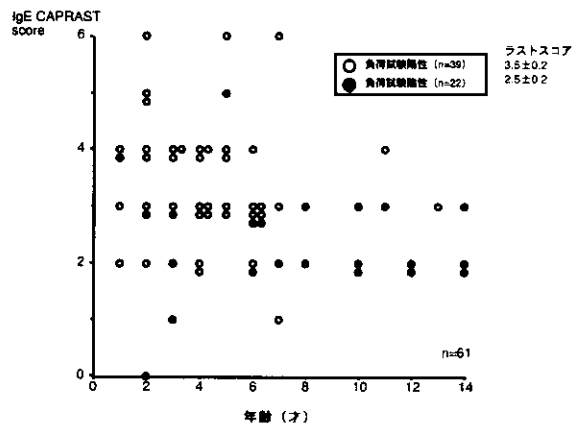


図1 全卵負荷試験結果と年齢・IgE CAPRAST スコアとの関係

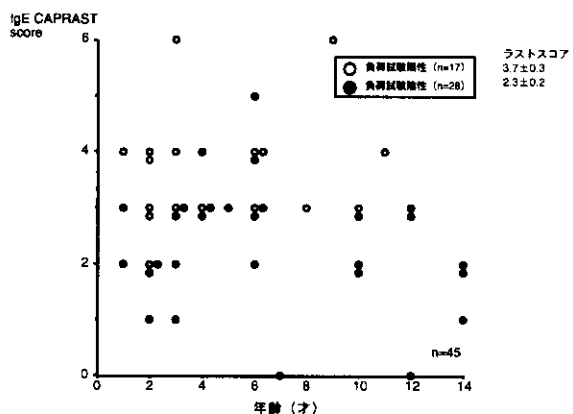


図2 牛乳負荷試験結果と年齢・IgE CAPRAST スコアとの関係

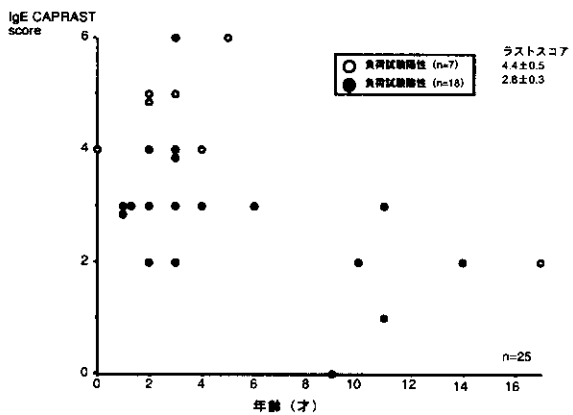


図3 小麦負荷試験結果と年齢・IgE CAPRAST スコアとの関係

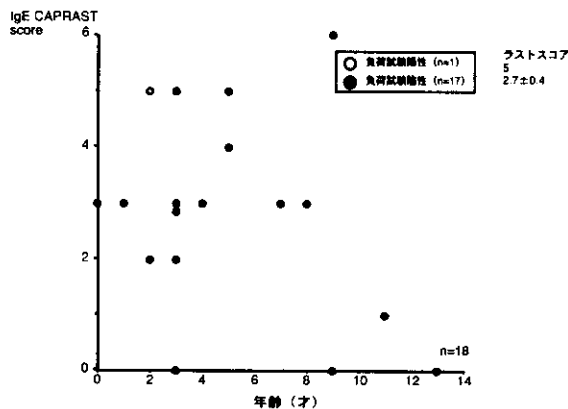


図4 大豆負荷試験結果と年齢・IgE CAPRAST スコアとの関係

図5 (鶏卵) 及び図6 (牛乳) に代表例として示すように食物負荷試験陰性群の平均年齢は陽性群の平均年齢より有意に高く、陰性群の RAST スコアはいずれも陽性群に比べ有意に低値であった。

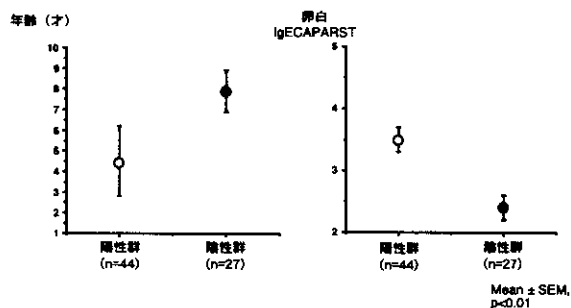


図5 鶏卵負荷試験における陽性群・陰性群での年齢・IgE CAPRAST の比較

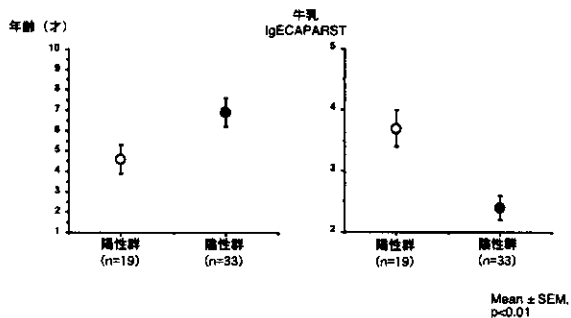


図6 牛乳負荷試験における陽性群・陰性群での年齢・IgE CAPRAST の比較

D. 考察

負荷試験の抗原別に図1から図4にまとめてみると年齢的には大豆、小麦、牛乳、卵の順に食物除去を解除できる可能性が示唆されるが、この程度の症例数では図1から4に示すように年齢と IgE CAPRAST スコアの組み合わせのみでは負荷試験の陰性・陽性の判断は困難であるといえる。

E. 結論

抗原別に耐性の確立時期（食物アレルギーを起さなくなる時期）が異なることが推察され、今後の食物負荷試験ネットワークにおける共同研究を通してさらに症例の蓄積を行いそれらの詳細を解明したい。共同研究を通して食物負荷試験の標準的方法を確立し、適応を明確にし食物負荷試験のガイドラインの作成を行いたいと考えている。研究協力者として下記の全国の29施設の先生方の食物負荷試験ネットワークへの参加を得た。

表2 負荷試験ネットワーク参加施設（順不同）

国立小児病院アレルギー科
 昭和大学小児科学教室
 横浜市立大学医学部皮膚科
 国立療養所高知病院小児科
 岐阜大学医学部小児科
 国立療養所南福岡病院小児科
 福井医科大学小児科
 横浜市立大学医学部付属病院市民総合医療センター小児科
 国立療養所盛岡病院小児科
 藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院小児科
 聖マリアンナ医科大学東横病院小児科
 中頭病院小児科
 静岡県立こども病院アレルギー科
 千葉大学医学部小児科
 千葉県こども病院アレルギー科
 大阪府立羽曳野病院アレルギー小児科
 守山市民病院小児科
 日大練馬光が丘病院小児科
 国立療養所三重病院小児科
 山口大学小児科
 久留米大学附属病院小児科
 宇部協立病院小児科
 獨協医科大学小児科学
 国立療養所下志津病院小児科
 津軽保健生活協同組合健生病院小児科
 神奈川県立こども医療センターアレルギー科
 市立岸和田市民病院小児科
 富山医科薬科大学小児科
 国立相模原病院小児科

F.健康危険情報

特になし

G.研究発表

1.論文発表

- 1) Tachimoto H, Ebisawa M, Hasegawa T, Kashiwabara T, Ra C, Bochner BS, Miura K, Saito H; Reciprocal regulation of cultured human mast cell cytokine production by IL-4 and IFN- γ . J. Allergy Clin. Immunol;106: 141-149, 2000.
- 2) Ebisawa M, Emoto Y, Tachimoto H, Iikura Y, Akiyama K, Saito H; Eosinophils adhered to the endothelial cells stimulated with human mast cell supernatants. Int. Arch. Allergy Immunol. in press.
- 3) 海老澤元宏、赤澤晃、久能昌朗、飯倉洋治：食物アレルギー診断法の確立；乾燥食品粉末を用いた食物負荷試験。医療；54(2)：79-84, 2000.
- 4) 海老澤元宏：食物アレルギーの診断食物負荷試験を中心に。小児臨床薬理・アレルギー・免疫研究会会誌；6(1)：54-57, 2000.
- 5) 海老澤元宏：食物アレルギーの原因と対策。Medicina；37(2)：273-275, 2000.

2.学会発表

- 1) Ebisawa M, Emoto Y, Akiyama K, Saito H； Eosinophils adhered to the endothelial cells stimulated with human mast cell supernatants； American Academy of Allergy Asthma and Immunology 56th Annual Meeting, San Diego, California, 2000.3.3-8.
- 2) 海老澤元宏、飯倉洋治；シンポジウム 食物アレルギーにおける食物負荷試験の現状と将来；第12回日本アレルギー学会春季臨床大会 2000.4.21
- 3) 飯倉洋治、赤澤晃、今井孝成、岩崎栄作、海老澤元宏、奥平博一、上野川修一、久能昌朗、小池麟一朗、河野陽一、坂井堅太郎、阪口雅弘、塩見一雄、豊田正武、名倉宏、星山佳治、深山和江、柳川洋；シンポジウム 食物アレルギーの疫学（即時型）；第50回日本アレルギー学会総会 2000.12.2 横浜市

H..知的財産権の出願・登録状況

特になし

分担研究者 飯倉 洋治 昭和大学小児科 教授
共同研究者 今井 孝成 昭和大学小児科

研究要旨

本邦における食物アレルギー即時型反応の実態を探り、基礎研究、臨床及び行政政策の一助とすることを目的とする。本年度は関係機関へ調査協力依頼を行い、現時点で 1100 余名の協力を得られており、平成 13 年 1 月 1 日より調査を開始している。また、食物アレルギーによる肝機能障害における柴胡清肝湯の効果を、食物アレルギーモデルマウスを用い検討し、その抗炎症効果が認められた。

A.研究目的

(疫学検討に関して)

食物アレルギーが注目されて久しく、精力的に基礎研究が行われている。近年の食物アレルギーの病態解明への進歩は目覚ましいものがあり、特に腸管免疫の分子生物学的検討は日進月歩である。一方で、臨床における食物アレルギーの混乱は深刻である。その定義・診断・治療に至るまで統一した見解が無いのが現状である。その病態生理が不明であることによるところが大きい、その基礎的な疫学的情報が少ないことも一因となっている。

そういった現状を踏まえ、平成 8 年度～11 年度に組織された厚生省食物アレルギー対策検討委員会（以下検討委員会）は初めて本邦における食物アレルギーの疫学の一端を示した。その結果、新しい情報を数多く提供し、臨床現場ならびに基礎研究へ大きく寄与することとなった。

今回我々はそれら疫学情報の収集を定期継続することで、更に多くの情報を提供し、食物アレルギーの基礎研究、臨床そして行政政策の指針となることを目的とする。

(食物アレルギーと肝機能に関して)

食物アレルギー患児の中に、肝機能障害を示す症例が存在することは臨床にて数多く経験する。これまでその原因は明らかにはなっておらず、その原因追求ならびに新しい治療法を確立するために、食物アレルギーモデルマウスを用い、柴胡清肝湯の治療効果や作用機序を解明することを目的とした。

B.研究方法

(疫学検討に関して)

検討委員会における対象施設は、川崎病全国疫学調査時に使用される、全国 100 床以上の小児

科を有する 2965 施設であった。本研究においては、同施設に加え更に、小児アレルギー学会員と日本アレルギー学会認定医・専門医・指導医を対象とした。これにより、対象専門科及び診療形態の偏りを無くすることが可能である。学会員を対象とすることで、症例の集まる施設を選択的に調査することが可能であり、効率的に大規模な調査が可能である。検討方法は葉書によるアンケート方式とし、対象ならびに検討項目は以下に示すものとした。

対象：食物アレルギー即時型症例（60 分以内に発症し治療を要したもの）

調査項目：性別、年齢、原因抗原（卵、牛乳、小麦など）、食品形態（そのもので摂取(生・加熱)、加工製品摂取、添加物・香料の可能性など）、臨床症状（皮膚、呼吸器、粘膜、消化器、ショック、その他）、抗原 RAST 値、転帰（外来、入院、死亡）

現在第 1 回目の調査中であり、平成 13 年 1 月 1 日～3 月 31 日までの症例を集計する予定である。

(食物アレルギーと肝機能に関して)

Nc/Nga マウス(6 週令・♂)を用い実験を行った。モデルマウスに Ovalbumine(経口 100 μ g 及び腹腔内 100 μ g を 5 回)感作した後、2mg 経口負荷を行った。柴胡清肝湯は負荷前 2 週間 1 日 2 回経口投与した。Control 群には生理食塩水を同量投与した。負荷 3 時間後に血液及び臓器の摘出を行った。切片の染色は HE 染色、トルジソール染色、H&E 染色を行った。また CD40, IgE, IL-4, IL-6, TNF- α , INF- γ に関して免疫組織染色を行い、各種マーカーの陽性細胞をカウントした。

C.研究結果

(疫学検討に関して)

本研究協力者は、報告書を作成している時点で、日本小児アレルギー学会員 752 名(2425 名中:31%)、日本アレルギー学会認定医・専門医・指導医 608 名(1778 名中:34.2%)であり、両群に重複者を除くと、合計 1121 名であった。全国の小児科を有する 100 床以上の病院への協力依頼は、自治医大の協力が得られず発送が遅れ、現在集計中である。

協力者の内訳は、専門科において小児科医が 73%を占め、以下内科医 18%、耳鼻科医、皮膚科医はそれぞれ 5%と 4%であった。診療形態は無床開業医が 45%、100 床以上の勤務医が 37%、その他が 18%であった。

(食物アレルギーと肝臓に関して)

CD40, IgE, IL-4, IL-6, TNF- α , INF- γ いずれのマーカーとも陽性細胞は門脈・中心静脈やグリソン鞘周辺に分布していた。また柴胡清肝湯投与群においてはいずれの群でも陽性細胞数、すなわちサイトカインレベルでの肝臓の組織における炎症反応を抑制していた。

D.考察

(疫学検討に関して)

今回研究協力者の内訳において小児科医が 7割強を占めた。食物アレルギーは元来小児に多い疾患であり、実際これまでの検討委員会の検討においても 6 歳までに全体の 80%を占めるに至った。また成人症例を漏れなくピックアップするためにも小児科以外の専門科医師が 3割弱存在するのは妥当な分布といえる。また、診療形態に関しては検討委員会の調査対象全例が、100 床以上の病院の勤務医であったのに対し、今回は約半数が無床開業医である。これまでの検討とは異なり、偏りのない、より実地臨床に即した疫学情報が得られるものと期待される。

(食物アレルギーと肝臓に関して)

食物抗原が腸管より吸収され、門脈を経て肝臓を通過するとき、少なからず炎症の場となっていることが改めて示された。また今回の検討により臨床での漢方薬の投与が食物アレルギーにおける肝機能障害への治療に効果が期待できる結果を得ることができ、かつ予防的効果への応用も可能だと考えられる。

E.結論

(疫学検討に関して)

1100 名以上の協力を得ることができ、平成 13 年 1 月 1 日より本邦における食物アレルギー即時型反応の疫学調査を開始した。調査は 2 ヶ月毎集計を行い、定期的に食物アレルギーのトレンドを基礎・臨床・行政へ提供できるものである。

(食物アレルギーと肝臓に関して)

食物アレルギーにおいて肝臓が炎症の場であることが示され、その治療法として漢方薬である柴胡清肝湯の可能性が示された。今後はさらに詳しい検討が必要である。

F.健康危険情報

特記すべき事項なし

G.研究発表

特になし

H.知的財産権の出願・登録状況

特になし

食品中アレルギー誘発物質とアレルギー性疾患に関する文献調査

分担研究者 橋本 勉 和歌山医科大学公衆衛生学教室教授

研究協力者 玉置淳子 和歌山医科大学公衆衛生学教室助手

研究要旨 わが国の重篤なアレルギー反応を誘発する原材料等に関する既存資料の把握を目的とし、医学会誌2誌を用い、過去20年間の即時型食物アレルギー反応の症例報告をまとめた。即時型食物アレルギー反応の定義は、食物摂取後60分以内に臨床症状が出現したものとした。検討項目は、食物アレルギー対策検討委員会（代表 飯倉 洋治）の調査票項目を参考に、性、年齢、原因食品、原因抗原、調理形態、判定方法、食物摂取後の症状、検査所見等とした。即時型食物アレルギーを示した報告は54症例で、原因抗原は35種であった。原因抗原としては小麦6例が最も多く、ついでエビ5例、キウイ5例、イカ4例、ラパス貝4例であった。重篤な症状を呈したのは54名中30名であった。原因抗原は23種あり、エビ5例が最も多く、イカ4例、ラパス貝、小麦、キウイが各3例であった。今回の調査で原因抗原として多かったエビ、イカ、小麦、キウイはいずれも、厚生労働省より2000年7月に発表された表示義務予定の特定原材料24品目に含まれていた。

A. 研究目的

重篤なアレルギー反応を誘発する原材料等を加工食品に表記することは食物アレルギー反応の一次予防に重要な役割を果たす。そのためには重篤なアレルギー反応を誘発する原材料等に関する既存資料を系統的に収集し分析することが記述疫学の第一歩として必要となる。本年度はわが国のアレルギー関連医学会誌2誌に掲載された文献から過去20年間の日本における即時型食物アレルギー反応の症例報告をとりまとめたので報告する。

B. 方法

過去20年間(1980年から1999年)の日本における主要なアレルギー関連医学学会誌である『アレルギー(日本アレルギー学会)』と『日本小児アレルギー学会誌』(1987年創刊年より1999年)の全ての論文と学会発表抄録を悉皆的に調査し、即時型食物アレルギー反応の症例報告に該当する文献を抽出した。原著の場合、基本的に症例報告の形式のものを調査した。即時型の定義は、食物を摂取して60分以内に臨床症状が出現するものとした。また、血圧低下、意識消失、呼吸困難、または痙攣を重篤な臨床症状とした。特異的IgE、皮膚試験等の検査成績のないものも病歴から該当する場合は症例として取り扱った。基本的には、

原材料を特定したが、できない場合は加工食品を原因とした。また、学会と原著報告の扱いに分けて集計し、学会と原著報告で重複の有無を原因抗原、性、年齢で確認し、重複していた症例については、両報告集計の際は、原著報告を優先した。

検討項目は、食物アレルギー対策検討委員会(代表 飯倉 洋治)の調査票項目を参考に設定した。項目としては、性、年齢、原因食品、原因抗原、調理形態、判定方法、食物摂取後の症状、検査所見(IgE, RASTscore, 皮膚試験)等につき調査した。

C. 結果

即時型食物アレルギーを示した症例は54名(学会報告36例、原著報告19例)で、このうち1名が学会報告と原著報告で重複していた。出典別では『アレルギー』が31例、『日本小児アレルギー学会誌』が23例であった。性別では男性24名、女性28名(記載なし、2名)で、年齢区分別では0~4歳が19名(35.1%)であった。尚、このうち1歳未満は4名、1歳は2名であった。5~9歳が6名(11.1%)、10~14歳が17名(31.5%)、15~19歳が4名(7.4%)、20歳以上が8名(14.8%)であった。

原因抗原数については単一のものが46名

(85.2%)、2種類が3名(5.6%)、3種類以上が報告されていたのは2名(3.7%)認められた。原因食品が、パン、コロッケ、魚類であった3名の抗原数は不明とした。尚、0~15歳未満とそれ以上の年齢群で、抗原数が複数の者の割合に有意差は認められなかった。

即時型食物アレルギーのべ症例数は62例で、原因抗原は35種であった。最も多かった食品又は抗原は、学会報告でキウイ5例、ついでラパス貝3例、豆腐3例であった。原著報告では牛乳5例、エビ5例、イカ3例が多かった。尚、両報告併せると、原因抗原として小麦6例が最も多く、ついでエビ5例、キウイ5例、イカ4例、ラパス貝4例であった(表1)。報告されていた症状としては、呼吸困難とじんま疹が多く、学会報告では呼吸困難はのべ119症状のうち14例(11.8%)、じんま疹が16例(13.4%)、原著報告では、のべ119症状中、呼吸困難20例(16.8%)、じんま疹が15例(12.6%)であった。

重篤な症状を呈したのは54名中30名(55.5%)であった。のべ38症例で、報告された原因抗原は23種であった。原因抗原としてはエビ5例が最も多く、イカ4例、ラパス貝、小麦、キウイが各3例であった(表2)。重篤な症状としては、のべ症状57例のうち、血圧

低下が5例、呼吸困難が33例、意識障害が19例であった。血圧低下のみを呈した症例はなかった。尚、痙攣を示した症例はなかった。

食餌依存性運動誘発性アナフィラキシーは、54名中18名(33.3%)であった。のべ症例数26で、原因抗原は16種であった。原因抗原としては、小麦(5例)、エビ(5例)、イカ(3例)が多かった(表1)。また、重篤な症状を呈していたものは83.3%(15/18)であった。のべ症例数は23例で、15種の原因抗原が報告されていた。エビ(5例)、イカ(3例)、小麦(3例)が原因抗原として多かった(表2)。

即時型食物アレルギーのべ症例62例(原著報告27例、学会報告35例)の実施検査の結果を以下に示す。原著報告ではIgE検査実施率96.3%、特異的IgE検査実施率74.1%、皮膚試験実施率44.4%であった。このうち、特異的IgEと皮膚試験ともに実施していたのは8例だった。陽性率は特異的IgE検査で90%(18/20)、皮膚試験を実施した12例は全例陽性だった。尚、特異的IgE検査実施と皮膚試験実施には有意な関連は認められなかった。学会報告の抄録には、IgE検査が31.4%、特異的IgE検査が51.4%、皮膚試験が48.6%の症例に記載されていた。

表1 アレルギーの原因抗原又は食品と食餌依存性運動誘発性アナフィラキシーの有無(1980-1999年)

原因抗原または食品	症例数	食餌依存性運動誘発性	
		該当	該当せず
小麦	6	5	1
エビ	5	5	0
キウイ	5	0	5
イカ	4	3	1
ラパス貝	4	1	3
豆腐	3	0	3
リンゴ	3	0	3
ピーナッツ	2	1	1
牛乳	2	1	1
バナナ	2	0	2
カゼイン	2	0	2
ゼラチン	2	0	2
合計	40	16	24

そば、パン、鯖、カニ、サザエ、イワシ、マグロ、サンマ、魚類、卵、コロッケのいずれも症例数1で、食餌依存性運動誘発性に該当した

米、ツブ貝、タイ、タラ、海タナゴ、チーズ、トマト、プリンスメロン、松茸、ロイヤルゼリー、ひまわりの種のいずれも症例数1で、食餌依存性運動誘発性に該当せず

表2 重篤な症状を呈したアレルギーの原因抗原又は食品と食餌依存性運動誘発性アナフィラキの有無 (1980～1999年)

原因抗原又は食品	症例数	食餌依存性運動誘発性	
		該当	該当せず
エビ	5	5	0
イカ	4	3	1
小麦	3	3	0
ラパス貝	3	1	2
キウイ	3	0	3
豆腐	2	0	2
ゼラチン	2	0	2
合計	22	12	10

パン、ピーナッツ、サバ、カニ、サザエ、マグロ、サンマ、イワシ、魚類、牛乳、コロッケのいずれも症例数1で、食餌依存性運動誘発性に該当した

ひまわりの種、タイ、タラ、プリンスメロン、松茸のいずれも症例数1で、食餌依存性運動誘発性該当せず

D.考察 今回の調査で重篤な症状が多かったエビ、イカ、小麦、キウイはいずれも、重篤なアレルギー反応を誘発する恐れのある表示義務予定の特定原材料 24 品目に含まれていた。また、ラパス貝の俗称は特定原材料のあわびである。24 品目の特定原材料は、過去に一定の頻度で重篤な健康危害が見られたものを基準として発表されたものである。本研究で報告の多かった原因抗原はいずれも 24 品目に含まれており、このことは、特定原材料の内容が、日本における過去 20 年間の症例報告からみた臨床的に重要なアレルギー誘発物質を網羅していることを示している。

しかし、今回抽出した症例は日本小児アレルギー学会誌が半数を占め、年齢にかたよりがあると考えられ、今後は外国文献を含め広く学会誌にアプローチする予定である。また、最近の文献による症例報告の把握は典型的な食品中アレルギー誘発物質よりむしろ最近の知見を有する又は比較的稀な症例の集積といえる。よって今後は発生頻度は低い臨床的に重要な皮膚試験などで発症予知が困難といわれる交差反応性を示す食品についても調査を行う予定である。学会誌からの抽出集計は記述疫学としての限界があるとはいえ、オー

ソドックスな方法論として本研究を遂行することは有意義と考える。

E.結論 今回の調査で原因抗原として多かったエビ、イカ、小麦、キウイはいずれも、表示義務予定の特定原材料 24 品目に含まれていた。

食品によるアレルギー疾患に関する疫学調査研究

分担研究者 中村 好一 自治医科大学公衆衛生学教授
研究協力者 尾島 俊之 自治医科大学公衆衛生学助教授
三浦 宜彦 埼玉県立大学保健医療福祉学部看護学科教授

研究要旨 重篤なアレルギー反応を誘発する食品等を原材料とする加工食品の表示義務の定期的見直しのための根拠となりうる適切な調査研究方法を明らかにすることを目的とした。複数の代替案を策定し、それぞれの利点、欠点、経費等を検討した。その結果、予算に見合った数の対象に絞り込んだ郵送調査を実施する方法が適すると結論づけられた。

A. 研究目的

重篤なアレルギー反応を誘発する食品等を原材料とする加工食品について、食品衛生法の改正により表示が義務づけられることとなった。今後、表示義務食品の見直しが定期的に行われる予定であり、その根拠となる疫学調査研究が必要とされる。そのための適切な調査研究方法を明らかにすることを本年度の研究目的とした。

なお、重要な先行研究としては、平成11年度食物アレルギー対策検討委員会（委員長 昭和大学医学部小児科学 飯倉洋治教授）による調査がある。その研究において、エビ、小麦、ソバ、キウイなどが原因食品として多い結果であった。

B. 研究方法

疫学調査研究方法について、複数の代替案を策定し、それぞれの利点、欠点、経費等を検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は、調査研究方法の検討のみであり、実際に個人情報を取り扱うことはないために、倫理面の問題はないと考えられる。なお、実際に調査を行う際の問題点についても後述のように検討を行った。

C. 研究結果および考察

1. 代替案とその吟味

下記の5つの代替案が策定された。

（1）全医療機関を対象とした郵送調査

全国の全病院および全一般診療所を対象として郵送調査を実施する。

平成10年10月1日現在の医療施設調査によると、医療機関数は、一般病院 8,266（200床以上：2,235、200床未満：6,031）、一般診療所90,556の合計98,822施設ある（精神病院、伝染病院、結核療養所、歯科診療所を除く）。ただし、病院においては、診療を独立して行っている他科の患者については把握していないことが多く、また他科に照会の上回答してもらうことは、余り期待できない。そこで、病院の規模に応じて、医師がある程度重篤な入院患者等の状態を把握している単位毎に依頼を行う必要があると考えられる。そこで、医療施設調査における各病院の診療科について、200床未満の病院については、内科、小児科、外科、耳鼻咽喉科、皮膚科に依頼し、200床以上の病院については、内科、呼吸器科、循環器科、小児科、神経内科、アレルギー科、リウマチ科、外科、心臓血管外科、耳鼻いんこう科、気管食道科、皮膚科、麻酔科に依頼することとする。なお、医療施設調査には、「救急部」もしくは「救急科」などの区分は無いが、別途、「救急担当医」宛の依頼も検討すべきかもしれない。

200床未満の病院13,614か所、200床以上の病院13,365か所の延べ約27,000か所（26976か所）に依頼を行うことになる。

医療施設住所等の把握は、病院については、医学書院発行の病院要覧として公表されている。一

方、診療所については、医療施設調査のデータを目的外使用申請して入手する必要がある。回収率は過去の経験より初回収率35%程度と見込まれ、再依頼、再々依頼が必要である。再依頼、再々依頼についても、依頼分の35%の回収が得られるとすると、総依頼件数は、医療機関数の2倍、最終回収率は73%と見込まれる。

経費については、発送に関してラベル印字、調査票等印刷、送料、貼付作業、電話対応等が必要となり、1件あたり291円×23万6000件が見込まれる。一方、回収に関しては、開封・整理、データ入力が必要となり、1件当たり120円×8万6000件と見込まれる。その他、管理費、分析費等を加えると、合計約7,900万円が見込まれる。

最も詳細な実態が把握できるが、莫大な経費を要することとなる。

(2) 全病院を対象とした郵送調査

全国の病院27,000か所のみを対象とする案である。依頼発送延数は5万4000件、回収数は2万件を見込み、合計の経費は、約2,700万円が見込まれる。

(3) 予算に見合った数の対象に絞り込んだ郵送調査

上記の見積もりより、対象施設数をxとすると、発送延数2x、回収数0.73xとなり、費用は、次式により計算できる。

$$291円 \times 2x + 120円 \times 0.73x = 670円 \times x$$

よって、分析等の費用を除き、郵送料等の予算を例えば300万円とすると、実施可能な対象施設数は4,477か所と計算される。この場合、200床以上の一般病院2,235か所の内科および小児科などに送付可能である。もしくは、平成8年医療施設静態調査によると救急告示病院（病床数は限定せず）は、4251か所であり、その病院の救急担当医宛への送付が考えられる。

現実的な経費で実施可能である一方、先行研究と概ね同程度の成果となることが予想される。

(4) 死亡例の調査

人口動態統計の目的外使用申請を行い、食物アレルギーによる死亡例について、住所、氏名等を把握する。住所地の管轄保健所の食品衛生担当者および保健婦により、訪問調査を行う。内容は原因食品、それを原因食品と推定した状況、症状と経過、アレルギーの既往などとする。

ICD-10（第10回修正国際疾病障害分類）によると、重篤な食物アレルギーは、T78.0 有害食物反応によるアナフィラキシーショック、T78.1 その

表1. 人口動態統計による食物アレルギーによる近年の死亡数

○食物アレルギー

死因コード	1995	1996	1997	1998	合計
T78.0	4	2	2	4	12
T78.1	1	0	0	0	1

死因コード	1989	1990	1991	1992	1993	1994	合計
693.1	0	0	0	0	1	0	1

○アナフィラキシーショック

死因コード	1995	1996	1997	1998	合計
T78.2	6	3	4	3	16

死因コード	1989	1990	1991	1992	1993	1994	合計
995.0	18	18	24	16	20	19	115

他の有害食物反応（他に分類されないもの）に分類されると考えられる。食物以外のものについては、T78.2 アナフィラキシーショック（詳細不明）に分類される。一方、ICD-9においては、693.1 摂取物質による皮膚炎（食物によるもの）との分類はあるが、重篤なアレルギー反応については、995.0 アナフィラキシーショックに包含されており食物が原因であるものに固有のコードは付けられていない。表1に示すように、近年の人口動態統計によると、T78.0 有害食物反応によるアナフィラキシーショックによる死亡は、年間に2～4例程度発生している。

経費は、企画分析費用および各保健所等に配分する管内出張旅費等となる。

死亡例は、国民の関心も強く、表示義務の法整備を検討する上で、政治的に非常に重要である。そのような死亡例について、詳細な情報を把握しておくことは、今後の表示制度の確立、普及の上で重要であると考えられる。

一方、問題点としては対象者からどの程度の協力が得られるかという点がある。特に研究班からアルバイト等の調査員を派遣する場合には、余り高い協力率が期待できない。公的に保健所等からの調査の場合には、より高い協力率が期待できる。

もうひとつの問題点は、保健所の協力がどの程度得られるかという点もある。保健所にとっても、対人サービスと対物サービスの連携事例となり、また調査研究面での保健所の新しい存在意義をアピールする機会にもなる。また、乳幼児突然死症候群の要因解明のために、人口動態統計から抽出した症例に、保健所から訪問調査を行った前例がある。

このように、死亡例の状況把握は社会的意義が大きい反面、死亡診断書の死因記載に関する問題、対象者および各保健所の協力などの問題点が大きい。

（5）一般住民における重篤な食物アレルギー既往頻度の調査

一般住民に対して、重篤な食物アレルギーの既往について調査を行う。例えば、3歳児健診を受

診した児の両親に調査を行うなどの方法により高い回収率が期待される。一方、限界としては、重篤な食物アレルギーの頻度は低いために、把握される既往者割合の偶然誤差が大きい。

2. その他の検討課題

（1）対象症例の定義

調査対象となる重篤な食物アレルギーをどのように定義するかが重要な課題である。飯倉班においては、「60分以内に起こった食物アレルギーで治療を行った症例」としており、明確でわかりやすい定義であると考えられた。

（2）倫理的事項

調査、データの収集、解析に当たっては、個人情報保護には細心の注意が払われる必要がある。

また、各症例について、研究対象となることについてのインフォームド・コンセントがなされることが好ましい。ただし、転医、転居等によりインフォームド・コンセントを得るための接触が困難である場合、その症例のデータを使用できないこととすると本研究の妥当性が低下するおそれがある。また、死亡例の場合のインフォームド・コンセントのあり方についても検討が必要である。さらに、各主治医に対して、過大な負担を求めると、結果的に症例が集まりにくくなることも問題がある。これらのことを総合的に判断した上で、倫理的事項に関する具体的な実施方法を定める必要がある。調査の統括施設の倫理審査委員会がこのような問題の検討を行うことが可能であれば、その判断を仰ぐ必要もある。

D. 結論

調査の意義と、経費、調査実施上の feasibility 等との両面から検討した結果、

（3）の予算に見合った数の対象に絞り込んだ郵送調査を行う案を軸にして検討することが最適であると結論づけられた。

即時型食物アレルギーの小児期発症機序に関する研究

分担研究者 柴田瑠美子 国立療養所南福岡病院小児科医長

研究要旨

小児期に即時型食物アレルギーを呈した 200 例の発症時の臨床背景、アレルゲン食品及び重症食物アレルギー（アナフィラキシー）例の予後を検討した。発症時期は、乳児期および幼児期早期で 8 割を占め、アトピー性皮膚炎を背景とするものが多く重症例では多種食物による即時型アレルギーがみられた。重症例の起因食品は、牛乳、卵、小麦、魚介類の順に多く、大豆、米、肉類は、蕁麻疹または湿疹の悪化や発赤程度で重篤な例はまれであった。アナフィラキシーの 3 歳までの耐性率は、食物によって異なり、総 IgE 値、特異抗体高値、多種食物アレルギー、喘息合併の有無が難治化に影響していた。

A.研究目的

小児の重症食物アレルギーは、乳幼児期に発症し、食物アレルゲンに感作された乳児アトピー性皮膚炎では、同様に即時型食物アレルギーを併発しやすい。即時症状の発現には、起こしやすい食品の摂取状況と患児側の個体差があると思われるが、その発症機序は明らかでない。治療・指導上問題となる食物アレルギー重症例の発症時の臨床背景、および早期に軽快する例と過敏性の持続する重症難治例の差異について検討する事は、乳幼児の食物アレルギーの発症機序と治癒機転の解明に重要とであり、即時型のアナフィラキシーの予知と予防に役立つと思われる。

B.研究方法

当院アレルギー外来受診の即時型重症食物アレルギー発症例 200 例について起因食品別に、発症時期、乳児期アトピー性皮膚炎との関連、発症時の状況、アトピー性皮膚炎、喘息との関連、総 IgE 値、特異抗体、多種食物アレルギーの有無、家族歴について検討した。

C.結果

重症例の起因食品は、牛乳、卵、小麦、魚介類の順に多く、大豆、米、肉類は、蕁麻疹または湿疹の悪化や発赤程度で重篤な例はまれであった。発症時期は、70%が 0 歳～1 歳台であり、とくに小麦による症例は乳児例が多かった。これらのアナフィラキシー症状の発症状況では、60%がアレルゲンを知らずに与えて症状が誘発されていた。15%は、除去食中に不用意に摂取して発症しており、15%はアレルゲン陽性食品の負荷試験中に誘発されていた。

重症食物アレルギー発症時の基礎疾患としては、ミルクアレルギーの数例を除きほとんどの例で乳

児期に軽度から重度のアトピー性皮膚炎がみられた。重症アトピー性皮膚炎で多種食物アレルゲンに高度に感作された例では、乳児期早期に、母乳性による児の食物アレルギー症状がみられており、ついで離乳期、1～2 歳の皮膚炎の改善時期にアレルゲン食品摂取により即時型食物アレルギーを発症している例が多かった。ぐったりするなどプレシヨック症状を主とする例は、乳児期で、卵では発症時のアトピー性皮膚炎の合併が高率であり、喘鳴等の呼吸器症状は、1 歳以降の皮膚炎が改善している例にみられた。

これらの食物アレルギー症状は、蕁麻疹、発赤などの皮膚症状が 90%にみられ、ついで気道症状 26%、消化器症状 23%、シヨック（プレシヨックを含む）16%であった。食物アレルギー重症例の特徴として、単一の症状より、これらの皮膚、気道、消化器、全身症状のいずれかを同時に伴うものが多かった。アレルギー検査では、起因食品の CAP-RAST 値、皮膚プリクテストは陽性・強陽性を示した。総 IgE 値は高値を示し、半数以上で複数の食品に即時型アレルギーを示していた。

アレルゲン食品と誘発症状の関係では、乳製品、卵、小麦では、皮膚症状に加え、気道、消化器、全身症状がみられた。魚介類でも蕁麻疹を主とする即時反応が多くみれたが、気道、消化器、全身症状は稀であった。大豆、米、肉では、即時症状は少なく、シヨックは各 1 例で非常に稀であった。実際に食物アレルギーの誘発要因となった食品については、卵、乳製品、小麦、魚介類ではそれらの食品そのものによる場合が多く、菓子や加工食品では少なかった。魚介類の中では、魚全般にアレルギーを示すものが多く、ついで甲殻類（エビ、イカ）が魚介類の 2 割にみられた。これらの

食物アレルギーは、単独の食物によるアレルギーは稀であり、ほとんどの例で、多種食物アレルギーを呈しており、とくに重症アトピー性皮膚炎で多種アレルギー陽性例に多かった。アトピー性皮膚炎では、蕁麻疹以外に湿疹の悪化を伴っていた。食物アレルギー重症例では除去食指導後も、即時型食物アレルギーを繰り返す例が多かった。

家族歴では、80%に父または母にアレルギー歴があったが、食物アレルギー歴は少なく、アレルギー性鼻炎が最も多く病歴ありの40%、花粉症、じん麻疹、喘息などが20~15%にみられ、食物アレルギー症状の違いによる差異および、妊娠中の食物制限の有無による食物アレルギー重症度の差異はみられなかった。

食物アナフィラキシー例の3歳までの食物アレルギー予後について、重症例の多い卵、牛乳、小麦について関連食品別に除去食解除率、臨床背景を検討した。牛乳アレルギーが最も解除率が低く(30%)、卵52%、小麦が61%で最も良好であった。食物アレルギー発症時の臨床背景では、非解除群で総IgE値、CAP特異抗体も高値を示し、多種食物アレルギーによる食物アレルギーの頻度が高かった。牛乳、小麦アレルギーでは、非解除群で喘息合併率が高かった。抗アレルギー薬の使用は、解除、非解除群で差異はなく、重症例では抗アレルギー薬使用中でも即時症状を発症していた。

D.考察

乳幼児の食物アレルギーは、アトピー性皮膚炎児に高率に発症しており、誘発テストでも60%で即時症状がみられている。今回の乳幼児食物アレルギー発症時の臨床的特徴は、アレルギー家族歴が濃厚であり、乳児期アトピー性皮膚炎合併が多く、多種食物アレルギー感作例であった。成人、学童での食物アレルギーは一般に単一の食品による例が多く、乳幼児の食物アレルギーが多種類の食品に過敏性を示す点と異なっていた。アレルギー食品による強い即時型反応を呈する乳幼児では、複数の食品により症状が誘発されており、多種類の食品に対する過敏性の強さが、不用意な即時症状のくりかえしとなり、食物アレルギーの改善(耐性化)を遅らせていることが示唆された。

食物アレルギー症状は、ほとんどのが蕁麻疹を中心とする皮膚症状であり、重症例では、アレルギー症状の拡大がみられ、気道、消化器、全身症状へ症状の拡大がみられた。ショック例は、1例挿管例があるが、多くはプレシヨックで昇圧剤を要した例はなく、点滴、ステロイド静注で改善していた。学童ではソバ、甲殻類によるショック例

や食物依存性運動誘発アナフィラキシーショックがみられるが、乳幼児では、乳製品、卵、小麦が主体であった。原因となった食品形態も、これらの食物そのものの摂取で誘発されており、菓子類や加工品での誘発は少なかった。卵、牛乳での加熱による低抗原化、含まれる抗原量の差により、症状の誘発されやすさが異なってくることを示しており、このことは、食物アナフィラキシー例での除去食解除指導で、低アレルギー食品から解除していく上で指標になると思われた。

重症食物アレルギー児の予後について、一般に除去食の解除が治癒として判断されているが、食品によって年齢的な自然治癒率は異なることが報告されており、牛乳、卵、小麦などは2歳頃までに多くは治癒し、甲殻類、ナッツ類は解除が困難とされている。今回の重症例では主要な起因食品である卵、牛乳、小麦の3歳の解除率は、牛乳で30%と低く、卵、小麦で5~6割であった。臨床背景では、多種食物アレルギーで特異抗体の高値持続例、喘息合併例が非解除群に多かった。

多種食物アレルギーを有する乳幼児でのアレルギー食品の完全除去を行う場合は、適切な栄養指導が必要である。不用意な食物アレルギー症状の誘発予防の教育指導とともに経年的な解除の時期決定の指導を要するが、これらのアレルギー食品による過敏性の確認をより安全に行える低アレルギー食品を用いた負荷テストが必要と考えられた。

即時症状の発症機序において、食物アレルギーによるヒスタミン遊離量やトリプターゼ遊離量の急激な増加がみとめられており、ヒスタミン遊離試験HRT食やヒスタミン閾値などの検討を行う必要があると思われる。

E.結論

乳幼児の食物アレルギー発症例の臨床的特徴では、多種食物アレルギーを有するアトピー性皮膚炎が多く、喘息合併は治癒予後に影響していた。アレルギー食品によって、誘発症状の強さが異なり、牛乳、卵、小麦が主要な食品となっていた。発症時の症状、発症時期の他のアレルギー疾患との関連、感作アレルギーの強さにより、食物アレルギーの発症しやすいグループが存在すると思われた。これらの症例の過敏性を確認できる方法の開発と発症例の食物アレルギー耐性化を進める積極的な治療法の検討が必要と思われた。