

Z00500753 A

厚生労働科学研究費補助金

免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業

食物等によるアナフィラキシー反応の原因物質

(アレルゲン) の確定、予防・予知法の確立に関する研究

平成17年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 海老澤 元宏

平成18 (2006) 年3月

## —目次—

### I. 総括研究報告書

食物等によるアナフィラキシー反応の原因物質（アレルゲン）の確定、予防・予知法の確立に関する研究（研究総括）

海老澤 元宏-----1

### II. 分担研究報告

#### 1. 食物等によるアナフィラキシー反応の原因物質（アレルゲン）の確定、予防・予知法の確立に関する研究

—平成17年 即時型食物アレルギー全国モニタリング調査—-----4

—食品衛生法 アレルゲン物質を含む表示 特定原材料等への提案—-----7

—食物負荷試験ネットワークおよび3才児アレルギー性疾患の有病率調査—-----10

海老澤 元宏

#### 2. 食物依存性運動誘発性アナフィラキシーに関する研究

相原 雄幸-----13

#### 3. 食物等によるアナフィラキシーによる死亡例に関する研究

玉置 淳子-----16

#### 4. 食物等によるアナフィラキシーの予防・寛解誘導に関する研究

—鶏卵アレルギー児におけるアレルゲン特異的T細胞応答のトランスクリプトーム解析—

宇理須 厚雄-----19

#### 5. 食物アレルゲンの免疫応答および非即時型反応に関する研究

近藤 直実-----22

#### 6. 食物アレルギー実験モデルにおける予防・寛解誘導に関する研究

—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—

大嶋 勇成-----25

#### 7. 食物等によるアナフィラキシーの原因物質・予後に関する研究

—アナフィラキシー誘発食品のアレルゲン性と耐性化—

柴田 瑠美子-----28

#### 8. 食物アレルゲンの抗原解析およびその低減化に関する研究

穠山 浩-----31

#### 9. 食物アレルゲンの抗原解析・交叉反応性に関する研究

赤澤 晃-----34

# 食物等によるアナフィラキシー反応の原因物質（アレルゲン）の確定、予防・予知法の確立に関する研究

主任研究者 海老澤 元宏 国立病院機構相模原病院臨床研究センターアレルギー性疾患研究部長

## 研究要旨

小児から成人までの食物アレルギーの診療のレベルの向上と患者の生活の質の改善を目的にして本研究班の3年間での大きな目標であった一般医師向けの厚生労働科学食物アレルギー研究班による「食物アレルギーの診療の手引き2005」を完成させインターネット上で公開した。この手引きにより食物アレルギーの正しい認識と対応が臨床の最前線で医師に広まり、食物アレルギー患者に対して適切な医療による対応が行われるために活用されることを期待している。この手引きに掲載された厚生労働科学研究で行われた食物負荷試験ネットワークのデータが、食物負荷試験の保険診療点数化の一助となり、食物アレルギー特別加算食への医療点数化も第一歩を踏み出した。分担研究においては平成17年食物アレルギーモニタリング調査をはじめとした食物アレルギーに関連する疫学データの集積、食物アレルギーによる重篤アナフィラキシー例の解析、食物アレルゲンの解析、食物アレルギーのメカニズムの解析、免疫学的寛容状態を目指した新たな食物アレルギーの積極的な治療法への新展開がなされた。

## 分担研究者

相原 雄幸	横浜市立大市民総合医療センター 小児科 助教授
玉置 淳子	近畿大学医学部 公衆衛生学教室 講師
宇理須厚雄	藤田保健衛生大学 坂文種報徳會病院小児科 教授
近藤 直実	岐阜大学大学院医学研究科 小児病態学 教授
大嶋 勇成	福井大学医学部病態制御医学講座 小児科 助手
柴田瑠美子	国立病院機構福岡病院小児科 医長
梶山 浩	国立医薬品食品衛生研究所 食品室長
赤澤 晃	国立成育医療センター総合診療部 小児期診療科 医長

による「食物アレルギーの診療の手引き」の作成)

我が国における小児から成人までの食物アレルギーの診療のレベルの向上と患者の生活の質の改善を目的に「食物アレルギー診療の手引き2005」を完成させ公開した。平成12年から厚生労働科学研究で行ってきた疫学データや負荷試験ネットワークで積み重ねてきた研究データを盛り込み、フローチャートや図表を多用しわかりやすい簡潔なものとした。具体的な経緯として昨年度に行った公開班会議において意見を求め本研究班としての素案を作成した後、今年度は小児科系の分担研究者に加え内科・皮膚科・耳鼻咽喉科の検討委員に加わってもらい検討委員会を立ち上げて最終案の作成を行った。6月・7月・9月の3回検討委員会を開催しメール審議も頻回に繰り返し9月末に「食物アレルギーの診療の手引き2005」として完成し、厚生労働省疾病対策課と相談の上インターネットにPDFファイルとして公開し無料でダウンロードできるようにした。現在3カ所のHP（国立病院機構相模原病院臨床研究センター・日本アレルギー協会・リウマチアレルギー情報センター）に公開しており、さらに冊子として全国郡市町村911医師会、各種関連学会会員・代議員等に配布し周知をはかっている。

## A. 研究目的

本研究の目的は、1)食物等によるアナフィラキシー（食物依存性運動誘発性アナフィラキシーも含む）などの食物アレルギーの疫学等調査に基づいた適切な施策・対処法の確立と原因物質を確定する診断方法の確立、2)食物アレルギーの発症・寛解機序の解明による予知・予知法の確立、3)原因物質の抗原解析によるアレルゲンの交差抗原性の解明と原因物質の低減化に関する研究である。全体研究としては我が国におけるアナフィラキシーも含めた食物アレルギーの診療のためのガイドラインの作成を行う。

## B. 研究方法, C. 研究結果, D. 考察

1)食物等によるアナフィラキシーの原因物質の確定、予防・予知法の確立に関する研究

（全体研究：厚生労働省食物アレルギー研究班に

2)食物によるアナフィラキシーの原因物質の確定、予防・予知法の確立に関する研究（海老澤）

1. 平成17年食物アレルギー全国モニタリング調査：全国から2283例の食物アレルギーによる

健康被害の報告があった(詳細は分担研究報告書参照)。

2. 平成 17 年度までに食物負荷試験ネットワーク参加施設の全国 29 施設において新規 300 負荷試験を加え累計 1245 例の食物負荷試験が行われた(詳細は分担研究報告書参照)。

3. 3 才児アレルギー性疾患の有病率調査(相模原コホート研究): 3 才児の食物アレルギーの有病率は約 5%と推定された(詳細は分担研究報告書参照)。

3) 食物依存性運動誘発性アナフィラキシーに関する研究(相原)

1. 食物依存性運動誘発性アナフィラキシー(FEIA)の疫学調査: 神奈川県立高等学校の保健体育科教諭を対象に疫学調査を実施し 154 校中 120 校から回答があり 87,218 名中、FEIA が疑われた生徒は 4 名(男:女=0:4)有病率 0.0046%と以前養護教諭を対象に行った調査の約半分であった。EIA、FEIA の認知度は 11%と低く見逃されている可能性も考えられた。発症時の運動は陸上競技 2 名、球技 1 名、バドミントン 1 名であった。原因食物はそば 1 名、魚介類が 1 名、不明 2 名でショックは 2 例に認められた。

2. FEIA 診断のための誘発試験の標準化: 報告論文の解析から誘発試験の負荷条件が標準化されておらず、運動負荷はトレッドミルで運動対応能力に合わせて負荷量を調整し、食物は十分量摂取させ、食物+運動で誘発されない場合にはアスピリン前投与をすべきであることが明らかになった。

4) 食物等によるアナフィラキシーによる死亡例に関する研究(玉置)

食物アレルギーによるアナフィラキシーの入院加療例と死亡例を 33 の食物アレルギー患者会を通じて調査し、該当した入院 106 例、死亡 2 例のうち同意を得た患者の担当医師に調査票を送付し 40 件(45 症例)の回答を得た。受診時に心肺機能停止の者はなく、アナフィラキシーショックを発症していたのは 23 例(男:女=15:8)で初発例は 11 例(48%)、当該食品について食物アレルギーの診断を受けていたのは 17 例(74%)、気管支喘息の既往があったのは 11 例(48%)であった。

5) 食物等によるアナフィラキシーの予防・寛解誘導に関する研究(宇理須)

鶏卵アレルギー患者を対象として、卵白抗原刺激による CD4 陽性細胞応答のトランスクリプト

ーム解析を、DNA マイクロアレイを用いて行った。卵白抗原刺激の有無による転写量の違いに着目し、抗原刺激により鶏卵アレルギー患者で発現が 1.5 倍以上に増加し、非アレルギー対照では増加しない遺伝子を 43 個選択した。これらの遺伝子の発現を Real-time PCR を用いて検証したところ、cytokine inducible SH2-containing protein(CISH)など 3 遺伝子が抗原刺激後の有意な増加( $p < 0.01$ )を示した。このうち抗原刺激後の CISH の反応は、鶏卵アレルギー患者で、非アレルギー対照に比べて、有意( $p < 0.01$ )に強く認められた。

6) 食物アレルギーの免疫応答および非即時型反応に関する研究(近藤)

経口減感作を 3 名の牛乳アレルギー患者に行い、アレルギー症状の悪化を認めることなく 3 名とも最終的に 1 回 100ml の牛乳摂取まで可能になった。それに伴い、調節性 T 細胞の増加傾向を認め、免疫寛容誘導に調節性 T 細胞の関与が推測された。さらに、T 細胞エピトープが破壊され、B 細胞エピトープは保たれている  $\beta$ -ラクトグロブリンの分解物を調整した。この分解物は B 細胞エピトープが破壊されているので、アナフィラキシーは誘導されにくく、T 細胞リセプターからの刺激が免疫寛容を誘導させる可能性が示唆された。

7) 食物アレルギー実験モデルにおける予防・寛解誘導に関する研究(大嶋)

食物アレルギー患者で低アレルギー化食品による経口トレランス誘導を検討するため、トランスジェニック(Tg)マウスを用いて OVA 感作成立後の経口トレランス誘導を検証した。OVA 感作で OVA 特異的 IgE は OVA 特異的 T 細胞受容体 Tg マウスが野生型より高値を示したが、下痢症状は軽く即時型アレルギー症状は抗原特異的 IgE のみで規定されないと考えられた。OVA 感作を行った野生型マウスの脾臓の CD8+細胞の輸注で OVA 特異的 T 細胞受容体 Tg マウスでの即時型アレルギー症状は抑制された。この機序は抗原特異的 IgE の産生の抑制でなく、T 細胞のサイトカイン産生能の変化が関与していることが示唆された。抗原特異的 IgE が高値でも抗原特異的 T 細胞を制御することで即時型アレルギー症状が調節され、食物アレルギーの治療に調節性 CD8+T 細胞の選択的活性化能を保持した低アレルギー化食品の開発が有用と考えられた。

8) 食物等によるアナフィラキシーの原因物質・

予後に関する研究（柴田）。

乳幼児期の即時型小麦アレルギーにおいて低アレルギー小麦負荷試験による過敏性確認と継続負荷試験による耐性化への影響を検討した。2歳以下の負荷陽性率が低く、その後の耐性化率が高かった。小麦アレルギー蛋白の一つとしてプロテイン Z が確認された。小麦アナフィラキシー群で $\omega$ -5 グリアジン IgE 抗体陽性率が高く、耐性化により同抗体の陰性化がみられ、臨床的に過敏性、耐性化判断に有用であった。

9) 食物アレルギーの抗原解析およびその低減化に関する研究（亀山）

魚類：ニジマスコラーゲン  $\alpha$ 2 鎖の主要な IgE 結合エピトープの絞込みに成功した。甲殻類：甲殻類アレルギー患者の一部はアルギニンキナーゼのほかに 20 kDa の新規アレルギーを認識した。寄生虫：アニサキス新規アレルギーを同定し、そのリコンビナント体がアニサキスアレルギーの診断・治療に応用可能であることが示唆された。海産無脊椎動物：スルメイカ・トロポミオシンはメイラード反応の進行に伴って、ペプシン消化性が低減した。しかし、メイラード反応によって起こったアレルギー性の低下は、ペプシンによる TM の消化後も維持されていた。豆乳：花粉症と関連するクラス 2 食物アレルギーに属し、果物アレルギーとも交差しうることが明らかになった。ふきのとう：アレルギーとして、22kDa と 10kDa の 2 つの強い抗原を見出した。果物：病害被害を受けたリンゴにおいてアレルギータンパク質の増大が認められた。大豆：油脂や乳化剤の存在下で、腸管からのアレルギー吸収が著しく増加し、反対に食物繊維存在下で抑制されることが明らかとなった。ピーナッツ：主要アレルギー Ara h1 の立体構造解明を目的に、リコンビナント体を大腸菌で作製し、結晶を得た。そば：加熱処理によりペプシン消化性が低下することが判明した。

10) 食物アレルギーの抗原解析・交差反応性に関する研究（赤澤）

交差反応性の有無の頻度を算出するために食物アレルギー患者で (i) 鶏卵とイクラ 24 例 (ii) ピーナッツとアーモンド 32 例 (iii) ピーナッツとマカデミアナッツ 11 例 (iv) イクラとサケ 10 例 (v) イクラとタラコ 24 例について検討した。IgE 阻止試験は、液相抗原で IgE 抗体を測定するオリトン IgE (日本ケミファ) を使用し、competition assay で測定した。①イクラ特異 IgE 抗体陽性者において、鶏卵白・イ

クラ間とイクラ・タラコ間とイクラとサケ間、②ピーナッツ特異 IgE 抗体陽性者において、ピーナッツ・アーモンド間、マカデミアナッツ間で交叉反応性の有無について検討し、その頻度を検討した。①鶏卵とイクラ：交叉反応性は認めなかった。②ピーナッツとアーモンド：10%交叉が 59%、40%交叉が 25%に認められた。③ピーナッツとマカデミアナッツ：10%交叉が 27%、20%交叉が 9%に認められた。④イクラとサケ：10%交叉は 50%に認められた。⑤イクラとタラコ：10%交叉は 63%、に認められた。鶏卵・イクラ間に交叉反応性は認めず、種を超えての交叉反応性の可能性はないことが示唆された。一方、ピーナッツ・アーモンド間において強い交叉反応性を認めた。イクラ・タラコ、イクラ・サケ間も弱い交叉があるので注意は必要である。

## E. 結論

小児から成人までの食物アレルギーの診療のレベルの向上と患者の生活の質の改善を目的にして研究班の 3 年間での大きな目標であった一般医師向けの厚生労働科学食物アレルギー研究班による「食物アレルギーの診療の手引き 2005」を完成させインターネット上で公開した。今回の診療の手引きにより食物アレルギーの正しい認識と対応が臨床の最前線での医師に広まり、食物アレルギー患者にとって適切な医療での対応が行われるために活用されることを期待してやまない。我が国で初めて作成したものであり、今後改訂作業を積み重ねて良いものにしていきたいと考えている。分担研究においても食物アレルギーの疫学データの集積、食物アレルギーによるアナフィラキシー例の解析、食物アレルギーの解析、メカニズムの解析、新たな治療法への新展開がなされた。

## 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

食物等によるアナフィラキシー反応の原因物質（アレルゲン）の確定、  
 予防・予知法の確立に関する研究  
 —平成 17 年 即時型食物アレルギー全国モニタリング調査—

分担研究者 海老澤 元宏 国立病院機構相模原病院臨床研究センターアレルギー性疾患研究部長  
 研究協力者 今井 孝成 国立病院機構相模原病院小児科

**研究要旨**

「食品衛生法 アレルギー物質を含む表示」の改訂へ向けた基礎資料とすることを目的に、平成 13・14 年度調査を踏襲する形で、平成 17 年の 1 年間全国モニタリング調査を行なった。1,190 名に及ぶ全国アレルギー専門医師の協力を得て、2,283 症例が集積された。

これまでの調査結果に比べ、原因食物のうちイクラやピーナツが増加し、また改めて食物アレルギーがアナフィラキシーショックを起こしやすい病態であることなどが示された。今後アレルギー物質を含む表示を形骸化させないためにも、定期的な全国モニタリング調査が行なわれるべきである。

**A. 研究目的**

食品衛生法が 2001 年に改訂され、アレルギー物質を含む食品表示が開始された。特定原材料等 5 品目が表示を義務化され、19 品目が表示推奨を規定されたが、これは平成 8・9 年度のわが国初めてのレトロスペクティブな食物アレルギー全国疫学調査の集計結果より策定されたものである。それ以降、同法で規定された 24 品目の表示対象としての妥当性を検討するために、定期的な疫学調査が計画され、平成 13・14 年度には即時型食物アレルギー症例の全国モニタリング調査が行われた。同調査の集計結果よりバナナが表示推奨食物に推奨、規定され、甲殻類が義務食物への昇格の検討が行われた。

それより 3 年が経過し、時代の変遷にともない変化する食物アレルギー原因食物の推移を追い、食品表示の妥当性を確認するために、平成 17 年全国モニタリング調査が行われた。

**B. 研究方法**

平成 13・14 年度調査と結果を比較するために、調査対象はもちろん調査方法など、基本的な調査手法や内容は変えなかった。

調査協力者は日本小児アレルギー学会会員および日本アレルギー学会専門医に対して本調査の主旨を書面で示し、賛同を得られた 1190 名とした。

調査対象は「何らかの食物を摂食後、60 分以内に発症し、医療機関の受診を要したもの」とした。

調査項目は名前(イニシャル)、性別、年齢、原因抗原、臨床症状、原因食物の CAP RAST 定量値および転帰とした。さらに今回は原因抗原の料理

形態や初発/誤食の調査を追加した。

調査期間は平成 17 年 1 月 1 日から 12 月 31 日までで、3 カ月おきに調査票を発送および回収し、協力医師が該当患者の来院するたびに調査票に記入するようにした。尚、最終第 4 回に関して 1 回調査票の提出を葉書で催促した。

(倫理面への配慮)

調査結果から該当症例が特定できないように、名前はイニシャルで登録するようにした。

**C. 研究結果**

原因抗原が特定され、発症症状が記載されていた症例を有効回答とした。結果は下記表の如くであり、合計 2283 症例を分析対象とした。

	第 1 回	第 2 回	第 3 回	第 4 回
調査期間	1. 1～ 3. 31	4. 1～ 6. 30	7. 1～ 9. 30	10. 1～ 12. 31
回収率	61. 0%	58. 0%	54. 4%	45. 4%
症例数	592	656	696	339

1. 性差

性別の判明した 2257 症例において、男女比は 1. 55 であった。

2. 年齢

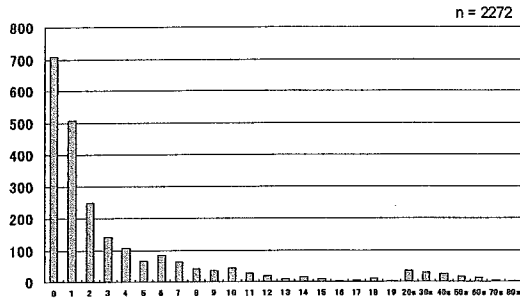
年齢の判明した 2272 症例(0 歳～85 歳)で検討した。

0 歳が 708 症例で最も多く、以下加齢と共に漸減し、6 歳までで 81. 9%、11 歳までに 91. 0%を占めた。成人症例は(20 歳以上)が 5. 6%を占めた。

3. 原因食物(別表参照)

3 大原因食物はこれまでの報告と同様に、鶏卵、乳製品、小麦であり、66. 3%を占めた。しかし、4 番目以降は前回調査と異なり、イクラ、ピーナツ、

## 年齢分布



エビ、ソバ、キウイ、大豆、カニが上位 10 原因食物となった。

ショック症状を誘発した頻度の多い上位原因食物は、鶏卵、乳製品、小麦、ピーナツ、ソバ、エビで全体の 77.8%を占めた。

### 4. 誘発症状

皮膚症状が 91.2%で最も多く、以下呼吸器症状が 31.3%、粘膜症状が 28.9%、消化器症状が 14.5%、ショック症状が 10.1%であった。

### 5. 予後

予後が判明した 2263 症例で検討した。外来で経過観察できた症例は 89.7%、入院加療が必要であった症例は 10.3%(234 症例)であった。

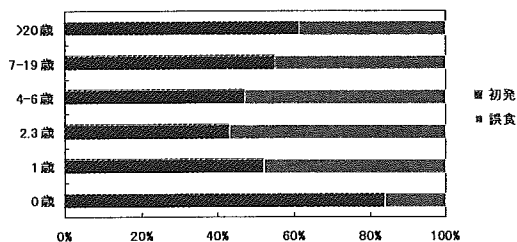
### 6. 初発/誤食

初発か誤食の記載のあった 2246 症例で検討した。初発症例は 1358 症例(60.5%)男女比 1.48、誤食症例が 888 症例(39.5%)男女比 1.67であった。

### 7. 初発/誤食症例の比較検討

誤食は 888 症例(38.9%)認められた。

## 初発と誤食の割合



### 1) 年齢群

0 歳群では当然初発例が多く、83.8%(583 症例)を占めた。1 歳から 19 歳までは 43.1~55.0%の間で初発例は推移するが、20 歳以上になると再び初発例が増加し、61.2%(74 症例)を占めた。

### 2) 原因食物別(別表参照)

誤食率の高い食物は、小麦が 59.6%で最も高く、以下乳製品(51.1%)、鶏卵(40.1%)が続いた。一方誤食率の低い食物は、魚類が 20.0%で最も低く、以下果物類(21.0%)、甲殻類(24.3%)が低

かった。

### 3) 年齢群別原因食物

#### ①初発原因食物

0 歳群では鶏卵、乳製品、小麦、1 歳群では鶏卵、魚卵、乳製品、2,3 歳群では鶏卵、魚卵、ピーナツ、4-6 歳群では鶏卵、果物類、ソバ、7-19 歳群では甲殻類、鶏卵、ソバ、20 歳以上群では甲殻類、果物類、魚類が上位原因食物であった。

#### ②誤食原因食物

0-6 歳まで鶏卵、乳製品、小麦、7-19 歳群で鶏卵、乳製品、果物類、20 歳以上群で甲殻類と小麦そしてソバと果物類が多かった。

### 4) 出現症状

#### ①初発出現症状

皮膚症状が最も多く 92.4%、呼吸器症状が 22.2%、粘膜症状が 28.8%、消化器症状が 13.8%、ショック症状が 9.1%であった。

#### ②誤食出現症状

皮膚症状が最も多く 89.1%、呼吸器症状が 44.8%、粘膜症状が 29.4%、消化器症状が 15.3%、ショック症状が 11.7%であった。

### 5) 予後

入院率は初発が 8.8%、誤食が 12.6%であった。

### 8. 料理形態による分析

今回の調査で初めて原因食物の料理または加工食品形態の調査を行なった。その結果を①原因食物そのもの、②原因食物が外観や名称から容易に想像の付くもの、③原因食物が外観や名称から想像の付く加工食品や料理、④それ以外に分類し集計した。

No.	食物種	%	No.	食物種	%
1	魚卵	96.1	7	小麦	70.7
2	果物類	89.0	8	ピーナツ	69.5
3	魚類	88.3	9	乳製品	66.4
4	イモ類	87.0	10	木の実類	65.8
5	ソバ	80.8	11	鶏卵	58.3
6	大豆	71.8	12	甲殻類	56.7

表 ①または②に該当する形態の占める抗原ごとの割合

表示が無くても容易に原因食物が推測できる①および②の割合が多い食物、つまり患者が注意をすれば、誤食の回避が容易である割合が多い食物として、魚卵、果物類、魚類、イモ類、ソバが 80%以上であった。一方で①と②の比率が低いもの、つまり加工食品での摂取率が多く、表示の必要性が高い食物として、甲殻類、鶏卵、木の実類、乳製品、ピーナツが 70%以下であった。

誤食と初発で比較したとき、初発症例において①そのもの、もしくは②原因食物が外観や名称から容易に想像の付くものの割合は76.3%で、誤食症例は53.4%であった。一方で④その他の割合は、初発が17.1%であるのに対し、誤食は37.8%であった。

#### 9. 食品衛生法の妥当性

上位12食物種までは特定原材料等でカバーされた。13番目はマグロ14症例(全体の0.6%)、17番目のメロン、ゴマ、タイ各々9症例(全体の0.4%)、22番目のアジ、カシューナッツ7症例(全体の0.3%)、25番目のブリ6症例、26番目のサンマ、タラ、ジャガイモ、トマト5症例(全体の0.2%)が上位30食物で特定原材料等にカバーされない食物種であった。

尚、アワビと牛肉は4症例、サバは3症例、マツタケとオレンジは1症例であった。

特定原材料等20食物種を合計すると2095症例で91.7%を占める。

ショック症例230症例で検討すると、上位11食物種までは特定原材料等でカバーされ、同率11番目のカシューナッツ3症例(全体の1.3%)、13番目のカキ(貝類)、メロン、マグロ各々2症例(全体の0.9%)がカバーされない。尚、特定原材料のうち、イカ、オレンジ、サケ、サバ、マツタケはショック症例の報告がなかった。

特定原材料と20食物種を合計すると210症例で91.3%を占める。

#### D. 考察

性別、年齢構成に著変は認めなかった。原因食物に関して、3大原因食物は変わらず、全体の66.3%を占めた。今回特筆すべきはイクラとピーナツの割合が急進したことである。この変化は幼児期のものであり今後推移を見守る必要があるのと、幼児を持つ保護者への食育対策が必要である。この他甲殻類、ソバ、キウイ、大豆が10傑となった。

食物類別に再集計すると、果物類が第4番目となった。花粉症やラテックスアレルギーとの交叉性によるものと考えるが、それぞれ増加傾向には歯止めがかかっておらず、今後ますます果物アレルギーが問題視されてくると考える。

症状に関して、アナフィラキシーショック症状が本調査でも10.1%認められ、入院症例も10.3%に及んだ。食物アレルギーが重篤な症状を容易に呈しうる疾患として改めて認識させられた。食物アレルギー死亡事故を予防するためにも、食品表示やエピペンの普及、社会の認知度の向上など早急に対策を講じる必要がある。

本調査では新たに発症が初発か誤食によるものかと、原因食物の調理形態を併せて調査した。まず誤食症例38.8%の多さは問題である。誤食症例のほうが初発症例よりも呼吸器症状の発症率は200%、アナフィラキシーショック発症率は約30%、入院率は約40%も多い事は、その重篤度を物語っている。何としても誤食症例の予防に力点をおいた対策を講じる必要がある。この点で表示の周知徹底を患者、食品業者はもちろん、情報提供側も再認識すべきである。

調理形態からの分析で、原因食物そのものを摂取して発症している頻度の高いものとして、魚卵、果物類、魚類が上げられた。つまり、これら食物は食物そのものを摂取してアレルギー症状が誘発されている割合が多いことを示しており、アレルギー表示議論のうえで、外観から容易に原因食物が判明する食物種として重要である。

#### E. 結論

平成13・14年度調査から3年後に施行された本調査は、その食物アレルギーの疫学情報の変遷の速さを認識させられた。僅か3年でも、イクラやピーナツは著しく増加しており、今後定期的に全国調査を行いその趨勢を見守り、その結果を食品衛生法に反映させ、同法を形骸化させることがないようにする必要がある。

また現行の食品衛生法アレルギー物質を含む表示に関しては、各要因において90%以上の充足率を満たしており、25品目の特定原材料の妥当性が示された。しかし、表示の実効性や効率性を考えたとき、まだ未規定の食物の追加検討および既規定の食物の削除に関する議論は定期的に行なっていく必要がある。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

海老澤元宏分担研究報告書(食物負荷試験ネットワークおよび3才児アレルギー性疾患の有病率調査)参照

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし



## 食品衛生法 アレルギー物質を含む表示 特定原材料等への提案

分担研究者 海老澤 元宏 国立病院機構相模原病院臨床研究センターアレルギー性疾患研究部長  
研究協力者 今井 孝成 国立病院機構相模原病院小児科

### 【はじめに】

食品衛生法 アレルギー物質を含む表示における特定原材料等は平成 8・9 年度の旧厚生省食物アレルギー対策検討委員会(委員長 故飯倉洋治)の全国疫学調査の結果を基礎資料に 24 品目が決定された。総数 1538 例のうち 4 例以上の報告があったものが対象となった。その後、厚生労働科学研究「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(主任研究員 海老澤元宏)」において行なわれた平成 13・14 年度の疫学調査を基礎資料に、平成 15 年度からはバナナの推奨表示追加が決まり、甲殻類の義務化の検討が始まった。

### 【背景】

食生活の変遷に伴い、食物アレルギー原因食物の頻度も変化していく。アレルギー表示を形骸化させないためにも、常に食物アレルギーの原因食物の動向を捉え、その変化を反映させていく必要がある。

平成 8・9 年度の調査は、全国の病院小児科の医師を対象としたレトロスペクティブな調査であった。同調査は協力医師に偏りがあり、後ろ向きの検討であることから、食物アレルギーの現状を正しく反映していない可能性が考慮され、平成 13・14 年度調査は、勤務医と開業医の区別無く、日本小児アレルギー学会会員および日本アレルギー学会専門医 2,000 名超の調査協力者に、患者が来院するごとにリアルタイムで対象の集積を行なった。平成 17 年調査は、データ比較検討のために平成 13・14 年度調査を踏襲して行われた。

### 【結果】(表)

#### 1) 食物アレルギーを起こす頻度の多い食物

義務規定の 5 品目および推奨規定の 20 品目全ての食物が 1 例以上の発症が報告された。

規定されていない食物のうち、マグロ 14 症例、メロン、ゴマおよびタイ 9 症例、カシューナッツ、アジ 7 症例、ブリ 6 症例が 0.3%以上を占めた。特定原材料等のうち、これより少ないものは豚肉、

鶏肉、牛肉、アワビ、サバ、オレンジ、マツタケの 7 種であった。

#### 2) 重篤な食物アレルギー症状(アナフィラキシー)を起こしやすい食物

規定されていない食物のうち、カシューナッツ 3 症例、メロン、マグロ及びカキ 2 症例、その他 11 食物種が各 1 症例ずつ報告された。特定原材料等のうち重篤症例を認めなかったのは、アワビ、イカ、オレンジ、サケ、サバ、マツタケの 6 種であった。

### 【妥当性】

特定原材料等 25 食物種を合計すると 91.7%(2,095/2,283)を占め、重篤な症状を示した症例においては 91.3%(210/230)を占めた。これら結果より、少なくとも現行法における特定原材料は表示すべき食物の必要十分条件を満たしていると考えられる。

### 【提案】

現行の表示法の妥当性は示されたが、より表示の効率性と実効性を高めるためには以下の提案をする。

#### 提案 A

全国調査項目のうち、①全症例数、②重篤症例数に関して以下の要件を満たした食品種を特定原材料等から除くもしくは加える事を検討する事を提案する。

##### ◎追加検討条件

定期的に行われる全国調査において 2 回連続で両項目において 0.3%以上の頻度で認められる食物。

##### ◎削除検討条件

定期的に行なわれる全国調査において 2 回連続で①全症例数および③誤食症例数で 0.3%未満であり、かつ②重篤症例数の症例を認めない。

以上の条件で分析すると、今回特定原材料等へ追加検討にメロン、マグロを推奨する。また次回の調査によってはカシューナッツとタイを追加

検討する事を提案する。また削除検討にオレンジ、マツタケを推奨し、次回の調査によってはアワビを削除検討する事を提案する。

#### 提案B

特定原材料等に包含されてないにも関わらず、今回上位原因食物として認められた食物に関して検討し提案する。

##### 1) 魚類

マグロ、タイ、アジ、ブリがあげられた。

Codex 勧告およびわが国以外の表示法においては一般的に個別の魚種ではなく、魚類全般が表示食物として規定されている。魚種別に示されている国はわが国と韓国だけである。これには①わが国は詳細な全国モニタリング調査に基づいて規定されている、②わが国は諸外国に比べ摂食する魚種が非常に豊富である点が関与していると考えられる。

患者側に立脚すると、諸外国のように魚類での一括表示が一見すると良いように思えるが、魚種を特定しないで表記が可能となると、例え“タラ”が入っているにも関わらず“魚類”と表示される可能性があることから、“タラ”アレルギー以外の魚類アレルギーの患者もその製品を食べられなくなる事になる。これはかえって患者の選択肢を狭めかねず、魚種別の表記がわが国では適当であると考ええる。

また魚類の調理形態は、“そのもの”もしくは“容易に外観や名称から推測できる”ものでの摂食が 88.3%を占めることも特定原材料等への追加削除の検討時には一考の余地がある。

また今後魚種間の交叉抗原性の検討が精力的に行われることを期待する。

##### 2) 果物類

メロンがあげられた。

Codex 勧告に果物類はあげられておらず、表示規定に果物を上げているのはわが国と韓国のみである。

最近果物アレルギーの増加は著しいが、調理形態からの分析では 89.0%が“そのもの”もしくは“容易に外観や名称から推測できる”もので摂食されており、魚類同様に特定原材料等への追加削除の検討時には一考の余地がある。

##### 3) 木の実類、種実類

カシューナッツ、ゴマがあげられた。

Codex 勧告に包含され、各国で木の実類としての表記が規定されている。わが国はクルミだけである。これは魚類と同様に全国モニタリング調査に基づいて規定されている由縁である。

過去2回の全国モニタリング調査によれば、木の実類および種実類(特にゴマ)の特定原材料等に組み込むための検討には余地がある。

また木の実類間、種実類間、およびピーナツと各々木の実類、種実類間の交叉抗原性に関する知見は乏しい。今後特にピーナツとの交叉抗原性が高ければ木の実類や種実類全体の追加の検討を考慮する。

表 原因食物、ショック誘発食物の頻度

原因食物				ショック症状を誘発した原因食物					
	原因食物	度数	パーセント		原因食物	度数	パーセント		
1	鶏卵	901	39.5	◎	1	鶏卵	60	26.1	◎
2	乳製品	414	18.1	◎	2	乳製品	46	20.0	◎
3	小麦	198	8.7	◎	3	小麦	43	18.7	◎
4	イクラ	102	4.5	○	4	ピーナツ	14	6.1	◎
5	ピーナツ	95	4.2	◎	5	ソバ	8	3.5	◎
6	エビ	73	3.2	○	6	エビ	8	3.5	○
7	ソバ	73	3.2	◎	7	バナナ	5	2.2	○
8	キウイ	41	1.8	○	8	イクラ	4	1.7	○
9	大豆	39	1.7	○	9	大豆	3	1.3	○
10	カニ	31	1.4	○		カシューナッツ	3	1.3	
11	バナナ	28	1.2	○		クルミ	3	1.3	○
12	クルミ	25	1.1	○		モモ	3	1.3	○
13	マグロ	14	0.6		13	ヤマイモ	2	0.9	○
14	リンゴ	13	0.6	○		アワビ	2	0.9	○
	ヤマイモ	13	0.6	○		カニ	2	0.9	○
16	モモ	10	0.4	○		リンゴ	2	0.9	○
17	メロン	9	0.4			メロン	2	0.9	
	ゴマ	9	0.4			マグロ	2	0.9	
	タイ	9	0.4			カキ(貝)	2	0.9	
20	イカ	8	0.4	○	20	豚肉	1	0.4	○
	サケ	8	0.4	○		鶏肉	1	0.4	○
22	ゼラチン	7	0.3	○		牛肉	1	0.4	○
	カシューナッツ	7	0.3			キウイ	1	0.4	○
	アジ	7	0.3			松の実	1	0.4	
25	ブリ	6	0.3			タラ	1	0.4	
						トロロイモ	1	0.4	
						コメ	1	0.4	
						タイ	1	0.4	
						ブリ	1	0.4	
						レンコン	1	0.4	
						マンゴ	1	0.4	
						アジ	1	0.4	
						ビワ	1	0.4	
						サンマ	1	0.4	
番外	豚肉	5	0.2	○	番外	アワビ	0	0.0	○
	鶏肉	5	0.2	○		イカ	0	0.0	○
	牛肉	4	0.2	○		オレンジ	0	0.0	○
	アワビ	4	0.2	○		サケ	0	0.0	○
	サバ	3	0.1	○		サバ	0	0.0	○
	オレンジ	1	0.0	○		マツタケ	0	0.0	○
	マツタケ	1	0.0	○					
	合計	2283	100.0			合計	230	100.0	

◎ 表示義務規定特定原材料  
○ 表示推奨規定特定原材料

**食物等によるアナフィラキシー反応の原因物質（アレルゲン）の確定、  
 予防・予知法の確立に関する研究  
 —食物負荷試験ネットワークおよび3才児アレルギー性疾患の有病率調査—**

分担研究者 海老澤 元宏 国立病院機構相模原病院臨床研究センターアレルギー性疾患研究部長  
 研究協力者

赤澤 晃	国立成育医療センター総合診療部	藤沢隆夫	国立病院機構三重病院臨床研究部
森川みき	JR仙台病院小児科	西牟田敏之	国立病院機構下志津病院小児科
河野陽一	千葉大学医学部小児病態学	足立雄一	富山医科薬科大学小児科
野々村和男	守山市民病院小児科	宇理須厚雄	藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院小児科
相原雄幸	横浜市立大市民総合医療センター小児科	松原和代	山口大学医学部小児科
木村光一	久留米大学附属病院小児科	中園宏紀	東邦大学医学部小児科
眞弓光文	福井大学医学部小児科	高橋豊	幌南病院小児科
橋本光司	日大練馬光が丘病院小児科	渡辺博子	国立病院機構神奈川病院小児科
吉原重美	獨協医科大学小児科	今井孝成	国立病院機構相模原病院小児科
杉崎千鶴子	国立病院機構相模原病院臨床研究センター	増田泰伸	キュービー(株)研究所健康・医療 R&D センター

**研究要旨**

平成 13 年度より食物負荷試験の普及と標準的な食物負荷試験の確立を目的に食物負荷試験ネットワークを確立し全国 29 施設で共通のプロトコールで鶏卵（全卵・卵黄）・牛乳・小麦・大豆のシングルブラインドまたはダブルブラインドにて食物負荷試験が施行され今年度は 300 例が追加され累計件数は 1245 例に達した。負荷試験陽性率は全体では 45%と IgECAPRAST 陽性率 81%に比べると低く負荷試験の重要性が確認され、陽性率は食物抗原ごとに異なり鶏卵（全卵）>牛乳>小麦>鶏卵（卵黄）>大豆の順であったことは例年通りである。平成 17 年 10 月に公開した本研究班で作成した「食物アレルギーの診療の手引き 2005」においてネットワーク研究として取り組んできた食物負荷試験の方法・結果を掲載し、日本アレルギー学会・日本小児アレルギー学会 より食物負荷試験を新規診療技術として内保連から中医協に申請し平成 18 年 4 月 1 日より診療点数 1000 点として食物負荷試験が承認された。

相模原市の乳児を対象として、アトピー性皮膚炎（AD），食物アレルギー（FA），気管支喘息（BA）の有病率などの経時的な調査を行ってきた。今年度はその継続調査として 3 才時の調査を実施した。FA について 12 ヶ月時は医師の診断率と保護者の対応が乖離していたが、3 才児ではほぼ一致し FA の有病率は約 5%程度と推定された。また、BA の有病率は 8.6%と 1 才児と比べて著増していた。

**その 1：食物負荷試験ネットワーク研究**

**A. 研究目的**

平成 13 年度より標準的な食物負荷試験の確立と食物負荷試験の普及を目的に食物負荷試験ネットワークを組織し共同研究を開始し、共同研究は今年度で 5 年目を迎え、全国 29 主要小児アレルギー専門施設における累積結果を報告する。

**B. 研究方法**

キュービー(株)研究所と共同開発した鶏卵（全卵・卵黄）・牛乳・小麦・大豆の冷凍乾燥食品粉末に酸化防止を施し、負荷試験食のマスキング用にイチゴピューレをセットとした負荷試験食を

研究協力施設に提供し、文書同意を得た上で適応患者を対象にして共通プロトコールで食物負荷試験を施行した。

**C. 研究結果**

平成 17 年度は新規に計 300 負荷試験が施行され、抗原別内訳は、鶏卵（全卵）105 例、鶏卵（卵黄）46 例、牛乳 81 例、小麦 51 例、大豆 17 例であった。昨年度までの 945 例と合わせた累計の食物負荷試験 1245 例の概要を表にまとめた。

**D. 考察**

共通プロトコールによる食物負荷試験は累計

1245 例に達した。IgE CAP RAST 陽性率や皮膚テスト陽性率に比べ、負荷試験陽性率は 45%と低く、食物アレルギー診断における負荷試験が必須であることが示された。

	食物負荷試験陽性	IgE CAPRAST 陽性	皮膚テスト陽性
鶏卵 (全卵)	293/484 (61%)	389/470 (83%)	240/275 (87%)
鶏卵 (卵黄)	27/128 (21%)	104/126 (83%)	91/98 (93%)
牛乳	157/344 (46%)	260/334 (78%)	156/194 (80%)
小麦	66/191 (35%)	159/188 (85%)	75/98 (77%)
大豆	14/98 (14%)	74/94 (79%)	32/53 (60%)
合計	557/1245 (45%)	986/1212 (81%)	523/653 (80%)

## E. 結論

食物負荷試験の標準化と普及を目指し、食物負荷試験の適応を明確にした上で診断方法として確立することができ、過去 5 年間本研究班において専門施設において保険診療として認められるように働きかけてきた。平成 17 年 10 月に公開した本研究班による「食物アレルギーの診療の手引き 2005」で食物負荷試験の方法・結果を掲載し、日本アレルギー学会・日本小児アレルギー学会より食物負荷試験を新規診療技術として内保連から中医協に申請し平成 18 年 4 月 1 日より診療点数 1000 点として食物負荷試験が承認された。

その 2:3 才児アレルギー性疾患の有病率調査(相模原コホート研究)

### A. 研究目的, B. 研究方法

相模原市で出生した児を対象に、アトピー性皮膚炎 (AD), 食物アレルギー (FA), 気管支喘息 (BA) の有病率などを 4・8・12 ヶ月時に経時的に大規模コホート調査を行ってきた。その継続調査として 3 歳時の調査を 2004 年 9 月～2005 年 8 月に実施した。調査対象者数は 4507 例、回収数は 2821 例 (回収率 62.6%) であった。

### C. 研究結果, D. 考察

幼児期に AD を疑う症状である “6 ヶ月以上継続する掻痒を伴った湿疹” を保有するものは 14.9%であったが、医師に AD と診断されていた児は 6.7%に過ぎなかった。医師に FA と診断されていた児は 5.1%で、12 ヶ月時の 2.8%から増えていた。FA による食物除去率 (保護者の報告) は 12 ヶ月時の 13.1%から著減し 4.6%で、保護者の

自己判断による食物除去例はほとんど無くなっていた。医師に BA と診断されていた児は 12 ヶ月時の 3.2%から 8.6%へと著しく増加していた。

## E. 結論

FA は 12 ヶ月時の医師の診断と保護者の対応の乖離状況と比較し、医師による診断率と食物除去率がほぼ一致し 3 歳児の食物アレルギーの有病率は約 5%程度と推定された。AD は医師による診断率と有症率の間に解離が見られた。BA の有病率は 8.6%と 1 歳児と比べて著増していた。BA の発症リスク因子として 12 ヶ月時の FA と AD の存在があげられた。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 海老澤元宏 食物アレルギーへの対応について—厚生労働科学研究班による「食物アレルギーの診療の手引き 2005」— アレルギー 55(2) 107-114 2006
- 2) 池松かおり, 田知本寛, 杉崎千鶴子, 宿谷明紀, 海老澤元宏 乳児期発症食物アレルギーに関する検討 (第 1 報) —乳児アトピー性皮膚炎と食物アレルギーの関係— アレルギー 55(2) 140-150 2006
- 3) Hirota T, Suzuki Y, Hasegawa K, Obara K, Matsuda A, Akahoshi M, Nakashima K, Cheng L, Takahashi N, Shimizu M, Doi S, Fujita K, Enomoto T, Ebisawa M, Yoshihara S, Nakamura Y, Kishi F, Shirakawa T, Tamari M. : Functional haplotypes of IL-12 are associated with childhood atopic asthma, J Allergy Clin Immunol. 2005 ; 116(4) : 789-95
- 4) 神奈川芳行, 海老澤元宏, 今村知明 食物アレルギー患者の家族における食品購買行動と食品の情報提供に関する実態調査結果について 日本小児アレルギー学会誌 19(1) 69-77 2005
- 5) 神奈川芳行, 海老澤元宏, 今村知明 食物アレルギー患者がアナフィラキシーを誘発した際の食品形態、販売形態、対処方法及び食品原材料名等の調査結果について 日本小児アレルギー学会誌 19(1) 78-86 2005
- 6) 海老澤元宏, 田知本寛, 池松かおり, 杉崎千鶴子, 増田泰伸, 木村守 卵殻未焼成カルシウムのアレルギー性について アレルギー 54(5) 471-477 2005
- 7) 今井孝成, 小俣貴嗣, 栗田富美子, 富川盛光, 田

- 知本寛, 宿谷明紀, 海老澤元宏 食品衛生法—アレルギー物質を含む食品に関する表示—施行後の患者意識調査 日本小児アレルギー学会誌 19(3) 247-253 2005
- 8) 玉置淳子, 島崎修次, 海老澤元宏 食物によるアナフィラキシーの関与が推測された死亡例の国内調査 日本救急医学会雑誌 16(9) 564-566 2005
- 9) 日本小児アレルギー学会食物アレルギー委員会 向山徳子, 有田昌彦, 伊藤節子, 宇理須厚雄, 海老澤元宏, 小倉英郎, 河野陽一, 近藤直実, 柴田瑠美子, 古庄巻史, 眞弓光文 食物アレルギー委員会報告 食物に起因するアナフィラキシー症状既往患児の保護者に対するアンケート調査 日本小児アレルギー学会誌 19(1) 96-109 2005
- 10) 日本小児アレルギー学会食物アレルギー委員会 向山徳子, 有田昌彦, 伊藤節子, 宇理須厚雄, 海老澤元宏, 小倉英郎, 河野陽一, 近藤直実, 柴田瑠美子, 古庄巻史, 眞弓光文 食物アレルギー診療ガイドライン 2005
- 11) 食物アレルギーの診療の手引き 2005 検討委員会 海老澤元宏, 相原雄幸, 赤澤晃, 伊藤節子, 宇理須厚雄, 近藤直実, 柴田瑠美子, 眞弓光文, 田知本寛, 今井孝成大久保公裕, 秋山一男, 鈴木直仁, 中川武正, 池澤善郎, 古江増隆 食物アレルギーの診療の手引き 2005
- 12) 海老澤元宏 13. アレルギー疾患 食物アレルギー 今日の治療指針 2005 Vol. 47 571 2005
- 13) 海老澤元宏 第29回日本小児皮膚科学会からシンポジウム II 小児アトピー性皮膚炎—最近の話題— 食物負荷試験の適応と実際 日本小児皮膚科学会誌 Vol. 24 No. 2 137-140 2005
- 小麦・大豆負荷試験 第17回日本アレルギー学会春季臨床大会 2005/6/4 岡山市
- 8) 今井孝成, 小俣貴嗣, 富川盛光, 栗田富美子, 田知本寛, 宿谷明紀, 海老澤元宏 6歳以降まで遷延する食物アレルギーの検討 第17回日本アレルギー学会春季臨床大会 2005/6/4 岡山市
- 9) 緒方美佳, 池松かおり, 杉崎千鶴子, 富川盛光, 今井孝成, 小俣貴嗣, 田知本寛, 海老澤元宏 乳児食物アレルギーにおける皮膚テストの有用性 第55回日本アレルギー学会秋季学術大会 2005/10/20 盛岡市
- 10) 富川盛光, 鈴木直仁, 粒来崇博, 伊藤節子, 柴田瑠美子, 伊藤浩明, 宇理須厚雄, 海老澤元宏 小児期から成人期にわたるエビアレルギーの臨床像に関する検討 第55回日本アレルギー学会秋季学術大会 2005/10/20 盛岡市
- 11) 杉崎千鶴子, 池田有希子, 田知本寛, 海老澤元宏 3才児アレルギー性疾患の有病率調査(相模原コホート研究) 第55回日本アレルギー学会秋季学術大会 2005/10/21 盛岡市
- 12) 佐藤さくら, 小俣貴嗣, 緒方美佳, 今井孝成, 富川盛光, 田知本寛, 宿谷明紀, 海老澤元宏 食物アレルギー患者へのエピペン処方症例の検討 第42回日本小児アレルギー学会 2005/11/20 福井市
- 13) 今井孝成, 緒方美佳, 小俣貴嗣, 富川盛光, 田知本寛, 宿谷明紀, 海老澤元宏 学校給食における食物アレルギー事故 第42回日本小児アレルギー学会 2005/11/20 福井市

#### H. 知的財産権の出願・登録状況 特になし

#### 2. 学会発表

- 1) 海老澤元宏 アナフィラキシーの予防と対策(教育セミナー16) 第55回日本アレルギー学会秋季学術大会 2005/10/22 盛岡市
- 2) 海老澤元宏 食物アレルギーガイドライン 食物アレルギーの実態 疫学からアナフィラキシーまで(シンポジウム) 第42回日本小児アレルギー学会 2005/11/19 福井市
- 3) 海老澤元宏 アナフィラキシーへの対応(シンポジウム) 第14回小児臨床薬理・アレルギー・免疫研究会 2005/12/10 岐阜市
- 4) 井口正道, 田知本寛, 宿谷明紀, 海老澤元宏 入院加療した乳児の食物アレルギー合併アトピー性皮膚炎に関する検討 第5回食物アレルギー研究会 2005/1/22 港区
- 5) 井口正道, 田知本寛, 宿谷明紀, 海老澤元宏 入院加療を要した食物アレルギー合併重症アトピー性皮膚炎乳児の予後について 第5回食物アレルギー研究会 2005/1/22 港区
- 6) 神奈川芳行, 今村知明, 海老澤元宏 食物アレルギーに関する理解度と発症回避のために必要と考えられる教育内容等についての実態調査結果 第17回日本アレルギー学会春季臨床大会 2005/6/3 岡山市
- 7) 小俣貴嗣, 今井孝成, 富川盛光, 田知本寛, 宿谷明紀, 海老澤元宏 乾燥食品粉末を用いた牛乳・

## 食物依存性運動誘発性アナフィラキシーに関する研究

分担研究者 相原 雄幸 横浜市立大学附属市民総合医療センター  
小児総合医療センター準教授

研究協力者 伊藤 玲子 横浜市立大学附属市民総合医療センター小児総合医療センター

### 研究要旨

食物依存性運動誘発性アナフィラキシー (FEIAn) は、近年疾患の認識の高まりとともに報告数が増加している。しかしながら、いまだ一般医師や養護教諭などにおける認知度は高いとは言えない。そこで、以下のような FEIAn の疫学調査ならびに診断向上のための研究を実施した。

1. FEIAn の疫学調査については、今年度は神奈川県立高等学校全保健体育科教諭を対象とした調査を実施した。120 校 (78%)、680 名 (68%) の教諭から有効回答が得られた。生徒総数は 87,218 名 (男:女=43,755 : 43,426) で、FEIAn の罹病が強く疑われた生徒数は 4 名 (女子 4 名) であった。FEIAn、EIAN の症例を経験した教諭は 8 名 (1.2%) であった。EIAN、FEIAn の認知度はそれぞれ 11% と高くなかった。

2. FEIAn 診断のための誘発試験法の標準化の検討から FEIAn の診断ガイドラインの試案を作成した。運動負荷はトレッドミルを使用し、年齢など運動対応能力に合わせて負荷量の調整が必要であること、食物は十分量摂取させること、食物+運動で誘発されない場合にはアスピリン前投与を考慮する。今後、さらに検討を加え、より良い診断ガイドラインを確立する必要がある。

### A. 研究目的

食物依存性運動誘発性アナフィラキシー (FEIAn) については、近年疾患の認識が高まりつつあり、症例報告も増加してきている。しかしながら、われわれの調査からは養護教諭や保健体育科教諭などにおける認知度は高いとは言えない。そこで、FEIAn の疫学調査を行い、同時に保健体育科教諭に対してこの疾患の啓蒙を行う。さらに、FEIAn 診断のための誘発試験法の標準化を確立する。

### B. 研究方法

#### 1) FEIAn の疫学調査

神奈川県立高等学校 (154 校) の全保健体育科教諭 (999 名) に対して調査用紙を配布し、郵送にてアンケート調査を実施した。実施に際し、各関係機関との調整ならびにその了解を得て実施した。調査に当たっては、保健体育科教諭に対して FEIAn に関する情報を提供した。また、保健体育科教諭におけるこの疾患の認知度についての調査も同時に実施した。

#### 2) FEIAn 診断のための誘発試験法の標準化

これまでに、国内外の FEIAn 症例の報告を集積し、国内外の症例の比較ならびに誘発試験時の判定に有用なマーカーなどについて検討してきた。その結果ならびに、我々の新規の症例についての検討結果をもとにして FEIAn の診断のための誘

発試験についてのガイドラインを作成する。  
(倫理面への配慮)

疫学調査にあたっては、該当症例の個人が特定されないように氏名の記載を行わないなどプライバシーに対する配慮を行った。

### C. 研究結果

1) 平成 16 年 8 月上旬に神奈川県立高等学校 (154 校) の全保健体育科教諭 (999 名) に対して調査用紙を配布し、郵送にてアンケート調査を実施した。その結果、120 校 (77.8%)、680 名 (68%) の教諭から有効回答が得られた。対象生徒数は 87,218 名 (男子 43,755 名、女子 43,426 名) で、FEIAn の罹病が強く疑われた総生徒数は 4 名 (女子 4 名) であった。FEIAn、EIAN の症例を経験した教諭は 8 名 (1.2%) であった。FEIAn 生徒 4 名の発症時の状況は、体育授業中が 2 名、部活動中が 2 名であった。発症時の運動は、ランニングなどの陸上競技 2 名、球技 1 名、バドミントン 1 名であった。また原因食物はそば 1 名、甲殻類・魚介類が 1 名、不明 2 名であった。症状では皮膚症状の出現頻度が最も高く 4 名、次いで、呼吸器症状 3 名、粘膜症状 3 名、ショック症状 2 名であった。運動開始後症状出現までの時間は、10 分が 1 名、15 分が 2 名、60 分が 1 名であった。また食事後運動開始までの時間は 15 分 1 名、60 分

1名、90分1名、2時間1名であった。EIA<sub>n</sub>、FEIA<sub>n</sub>の認知度はそれぞれ11%と認知度は高くなかった。

2) FEIA<sub>n</sub>診断のための誘発試験の標準化については、これまでに、国内外のFEIA<sub>n</sub>症例の報告を集積し、国内外の症例の比較ならびに誘発試験時の判定に有用なマーカーなどについて検討してきた。その結果ならびに、我々の新規の症例についての検討結果をもとにしてFEIA<sub>n</sub>の診断のための誘発試験についてのガイドラインを作成した。

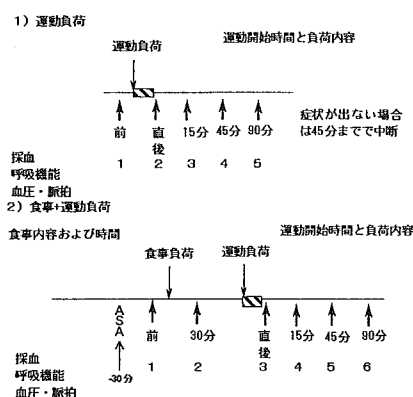


図1. FEIA<sub>n</sub>の誘発試験法

誘発試験にあたっては実施前に、1) 保護者ならびに本人へのインフォームドコンセントと同意を得て実施すること、2) 誘発された場合の安全対策(モニター類、薬剤、血管確保など)を十分にしておくこと、3) 医師が専属で実施することが最低限必要である。

実施可能な最低年齢は6歳と考える。誘発試験実施には、1) 原因食物を食物日誌や血液検査、皮膚試験などを事前に実施し可能な限り食物を同定すること、2) 運動負荷はトレッドミルを使用し、Bruce法に準じて15分間運動負荷を実施する。ただし、年齢など運動対応能力に合わせて負荷量の調整が必要であること、3) 原因食物は100g程度十分量摂取させること、4) ヘパロックなどを行い、血管を確保すること、5) 運動単独、食事単独で症状が誘発されないことを確認する、6) 食事と運動との間隔は30分とする、ただし、症例に合わせて変更すること、7) 食物+運動で誘発されない場合には、食物の組み合わせなどを検討する、8) それでも誘発されない場合にはアスピリン(5-10mg/kg、200mg-500mg)を食前30分前に投薬することを考慮する。検査は血液検査(ヒスタミン)、FEV<sub>1.0</sub>、心拍数、血圧、経皮酸素濃度を経時的(前、直後、15分、

90分)に測定する。9) 判定は臨床症状の出現、血漿ヒスタミンの一過性上昇、FEV<sub>1.0</sub>の一過性低下を指標とする。10) 症状が誘発された場合には、試験を中断し、治療を優先する。

#### D. 考察

養護教諭におけるFEIA<sub>n</sub>の認知度は神奈川県や横浜市においては徐々に高まってきた。しかしながら、未だ約半数にとどまっている。今回の保健体育科教諭における認知度は極めて低く養護教諭との違いが顕著であった。また今回のFEIA<sub>n</sub>頻度は0.0046%と養護教諭の調査の約半分であった。この理由は認知度が低いことにより見逃されている可能性が考えられた。今後もさらに啓発が必要であることが明らかにされた。

今後の標準化誘発試験における課題は、再現性の向上である。今回の誘発試験法を広め、その有用性について検証する必要がある。しかしながら、FEIA<sub>n</sub>は症例数が極めて少なく、また症例ごとに原因食品が異なることなどから誘発試験法の検証は容易ではない。また、原因食品別の試験法などを含め、さらに誘発試験方法を改善する必要がある。

#### E. 結論

FEIA<sub>n</sub>の認識は高まりつつある。海外においても正しく診断されず、頻回発症例も少なくない。わが国においても今後さらにFEIA<sub>n</sub>について一般医を含め養護教諭や保健体育科教諭などへの啓蒙も必要である。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Ichikawa K, Ito R, Kobayashi Y, Aihara M, Osuna H, Aihara Y. A pediatric case of anaphylaxis and chemical mediators' levels caused by Matsutake mushroom (*Tricholoma matsutake*) ingestion. *Allergology International* 55:85-88, 2006
- 2) Aihara Y, Ito S, Aihara M, Kobayashi Y, Yokota S. Different patterns of cytokines, ECP and immunoglobulin profiles at two



adverse drug reactions in a patient.  
Pediatr Int. 2005;47:616-21.

- 3) 伊藤玲子、石田 華、只木弘美、横田俊平、相原雄幸. 横浜市内幼稚園児における食物アレルギーの実態調査 幼稚園教諭と保護者へのアンケート調査 日本小児アレルギー学会雑誌 19 : 216-221, 2005
- 4) 相原雄幸、伊藤玲子 食物依存性運動誘発アナフィラキシー 臨床スポーツ医学 22:894-898, 2005
- 5) 相原雄幸、伊藤玲子. 食物依存性運動誘発アナフィラキシーの現状. 日本医事新報 4249 : 15-21, 2005
- 6) 相原雄幸、伊藤玲子. 食物依存性運動誘発アナフィラキシー 疫学と学校における注意点. 小児科 46 : 288-295, 2005

## 2. 学会発表

- 1) 伊藤玲子、石田華、横田俊平、相原雄幸. 神奈川県立全高等学校保健体育科教諭における食物依存性運動誘発アナフィラキシーに関するアンケート調査 第 55 回日本アレルギー学会総会 2005.10 盛岡
- 2) 伊藤玲子、只木弘美、石田華、横田俊平、相原雄幸. 横浜市内保育園児における食物アレルギーの実態調査. 第 42 回日本小児アレルギー学会 2005.11 福井

## H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

## 食物等によるアナフィラキシーによる死亡例に関する研究

分担研究者 玉置 淳子 近畿大学医学部公衆衛生学講師

### 研究要旨

食物アレルギーによるアナフィラキシーショックから蘇生した重篤例について調査した。食物アレルギーの患者会を通じて会員の方に郵送調査し、今回の調査該当である入院例は 106 例、死亡例 2 例であった。このうち書面による同意をいただいた 50 名からについて担当医師に調査票を送付し、45 件(40 症例)の回答を得た。アナフィラキシーショックを発症していたのは 23 例であった。初発症状としては、呼吸困難 9 例を含み、呼吸器症状を呈していたのが 15 例であった。心肺機能停止の者はいなかった。受診時以降に呼吸困難をみとめたのは 15 例(68%)、このうち喘息発作があったのは 73% (11/15) であった。23 例中エピネフリンが投与されたのは 11 例で、アナフィラキシーショックからエピネフリン投与までの時間は平均 40 分であった。当該食品について食物アレルギーの診断を受けていたのは 17 例 (74%)、今回がアナフィラキシーショックの初発であったのは 11 例 (48%) であった。気管支喘息のある 10 例全例が、医療機関受診時またはそれ以降に呼吸困難をみとめていた。これまでの報告と同様、気管支喘息がある場合、食物アレルギー時に呼吸困難を呈しやすいためといえる。アナフィラキシーショックの初発時に患児および保護者に対する今後の誤食防止等の十分な説明が予防対策上有用なことが示唆された。

### A. 研究目的

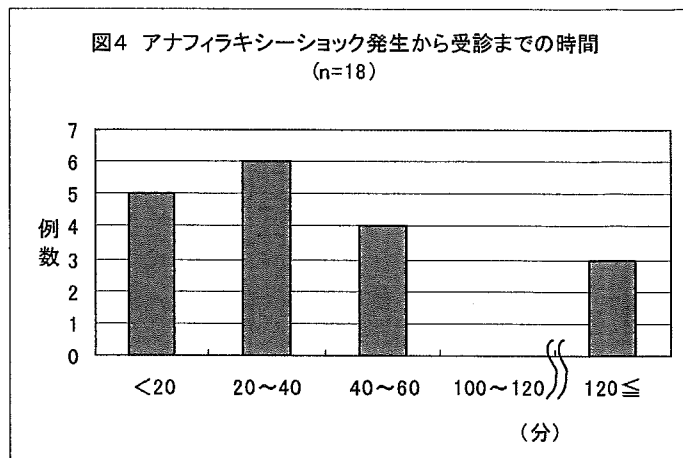
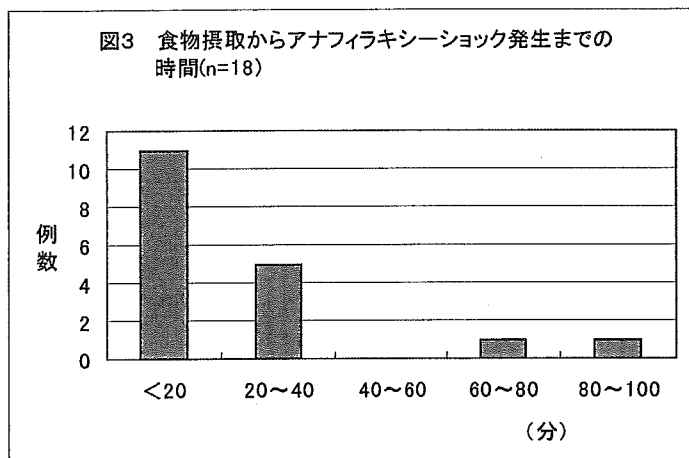
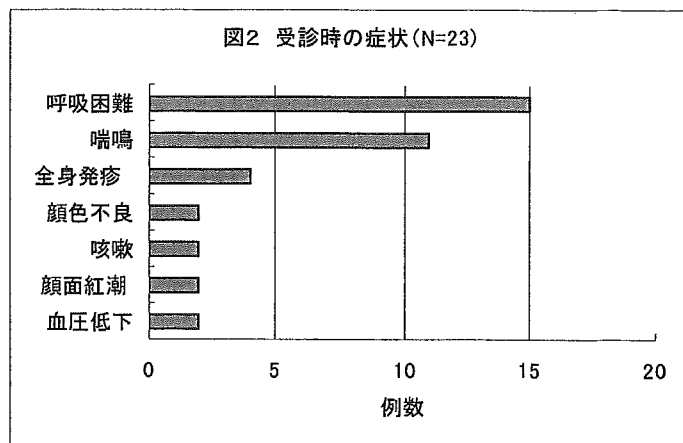
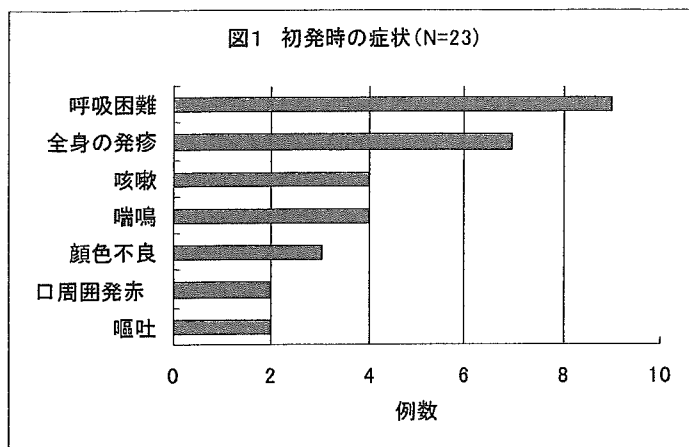
昨年度に引き続き食物アレルギーによるアナフィラキシーショックから蘇生した重篤例について調査し、食物等によるアナフィラキシーに関する情報の集積と、死亡例とを比較検討しリスク要因および予防要因の検討を目的とする。

### B. 研究方法

昨年度は「食物アレルギーによるアナフィラキシーショックの重篤例(入院もしくは死亡例) 該当の有無に関する」調査票を賛同いただいた 33 の食物アレルギーの患者会を通じて会員の方に郵送し、今回の調査該当である入院例は 106 例、死亡例 2 例であった。このうち調査に同意するもしくは同意を検討すると返答のあった方 89 名に同意書を送付し 50 名から書面による同意を得た。今年度は、同意を得た方の担当医師に食物アレルギーによるアナフィラキシーショックの重篤例に関する調査票を送付し、食物アレルギーによるアナフィラキシーショック例の受診時の心肺機能停止の有無、アナフィラキシーからエピネフリン投与までの時間経過、喘息の既往などの要因について検討した。個人情報秘匿のため、担当医師に送付した調査票には、医療機関名、患者氏名の記入項目を設けず、性と生年月日のみの記入とした。本調査は近畿大学医学部倫理委員会の承認を得て行った。

### C. 研究結果

同意を得た方の担当医師に食物アレルギーによるアナフィラキシーショックの重篤例に関する調査票を送付し、45 件(40 症例)の食物アレルギーによる入院例について担当医師もしくは受診した医療機関の医師から回答を得た。このうち、アナフィラキシーショックを発症していたのは 23 例(男性 15 例、女性 8 例)で、受診時年齢の中央値 3 歳(6 ヶ月～47 歳)、成人 3 例を除き 6 歳未満であった。初発症状で 2 例以上認められた例を図 1 に示す。呼吸困難が 9 例、喘鳴、咳嗽を認めたのは各々 4 例であった(複数回答あり)。呼吸困難、喘鳴、咳嗽の呼吸器症状のいずれかを呈していたのは、15 例であった。初発の症状として呼吸困難について多かったのが全身の発疹 7 例であった。小児 20 例でみると初発症状として呼吸困難の有無別、性、年齢の違いはみとめなかった。また、初発症状として呼吸困難の有無別で、受診時以降の呼吸困難の発生の割合や気管支喘息の既往の有無に違いはみとめなかった。受診時以降に呼吸困難をみとめたのは 15 例(68%)、このうち喘息発作があったのは 73% (11/15) であった。受診時以降呼吸困難をみとめた 15 例中、気管支喘息の既往ありの者は 10 例で、呼吸困難をみとめなかった 8 例では、気管支喘息の者はいなかった ( $p < 0.05$ )。受診時の症状として他に喘鳴 11 例、血圧低下 2 例等あった(図 2)。受診時に心肺機能停止の者はいなかった。原因抗原、もし



くは原因抗原と推定された食品は、牛乳7例、小麦5例、鶏卵4例、脱脂粉乳1例、不明7例であった(複数回答あり)。食物摂取からアナフィラキシーショック発症までの時間の回答が得られた17例の平均時間は22分(0~90分)であった(図3)。このうち、初発症状に呼吸困難があった5例の食物摂取から発症までの平均時間は28分、呼吸困難がなかった12例では平均時間が10分であり、初発に呼吸困難をみとめた群で、アナフィラキシーショック発症までの時間が短かった( $p=0.049$ )。しかし、初発に呼吸困難を呈したと、受診時以降に呼吸困難をみとめたことには有意な関連がみられなかった。アナフィラキシー発症から医療機関受診までの時間は平均54分(0~350分)であった(図4)。なお、このうち1例は、アナフィラキシー発症後、3時間後にアナフィラキシーショックをみとめた2相性の反応を示していた。23例中エピネフリンが投与されたのは11例で、アナフィラキシーショックからエピネフリン投与までの時間は平均40分(0~75分,  $n=7$ )、投与までの時間が30分以内であったのはこのうち3例であった。平均入院期間は、2.2日(1日~4日)であった。当該食品について食物アレルギーの診断を受けていたのは17例(74%)、

今回はアナフィラキシーショックの初発であったのは11例(48%)であった。

#### D. 考察, E. 結論

今回の食物アレルギーによるアナフィラキシーショックの入院例で、気管支喘息の既往のあることと、初発症状の呼吸困難の有無との関連はみとめなかったが、気管支喘息の既往ありのもの全例で医療機関受診時、またはそれ以降に呼吸困難をみとめていた。これまでの報告と同様、気管支喘息がある場合、食物アレルギー時に呼吸困難を呈しやすいといえる。また、心肺機能停止となった症例はみとめられず、アナフィラキシーショック初発例が約半数を占めていた。諸外国の食物アレルギーによる死亡例の報告では、アナフィラキシーショックの初発の場合、死亡に到る例が少ないことが指摘されており、アナフィラキシーショックの初発時に患児および保護者に対する今後の誤食防止等の十分な説明が予防対策上有用なことが示唆された。

本研究遂行にあたり、ご協力を賜りました食物アレルギーの患者組織の方々に深謝申し上げます。

F. 健康危険情報

特になし

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