

200400753 B

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15-17年度 総合研究報告書

主任研究者 海老澤 元宏

平成18 (2006) 年3月

—目次—

I. 総合研究報告書

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. 総合分担研究報告

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

海老澤 元宏-----6

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-----11

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-----15

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

—低アレルゲン化加熱脱オボムコイド卵白を用いた鶏卵アレルギー寛解導入の試み—  
宇理須 厚雄-----18

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

穂山 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-----35

## 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として研究班の3年間の大きな目標であった一般医師向けの「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が行われるために活用されることを期待している。分担研究においても食物アレルギーの疫学研究として平成17年食物アレルギー全国モニタリング調査が行われアレルギー物質を含む食品表示の妥当性が示されるとともに改善点も明らかになった。相模原コホート研究より食物アレルギーの乳児期の有病率が約10%、3歳児で約5%程度と類推され、乳児期のアトピー性皮膚炎ならびに食物アレルギーが3歳児の喘息の発症リスクファクターであることが明らかになった。食物負荷試験ネットワーク研究の累積症例数は1245例に到達し食物負荷試験の有用性が示されるとともに食物負荷試験の平成18年4月からの保険診療点数化の基礎データとして活用された。今後の課題としては食物負荷試験をより安全に行うための新たな診断法の開発が望まれる。食物依存性運動誘発性アナフィラキシーは小学校以上で発症していることが明らかになり、教諭の認知度の向上・診断法の改善が急務であることが示された。食物アレルギーによるアナフィラキシー例の死亡例、重篤例の解析からエピネフリンの重要性が明らかになった。食物アレルギーの積極的な治療法として免疫学的寛解誘導に関する試験管内・動物実験・人における知見が得られ、今後の発展性が期待された。食物アレルギーを誘発する主要抗原に関する知見も進展したが、交差抗原性の理解、診断への応用、低アレルゲン食品の開発への応用が望まれる。この3年間の研究班の活動により我が国の食物アレルギーの実態の把握が正確になされ、食物アレルギーへの医療環境、社会環境が格段の進歩を遂げたことは大変大きな成果である。

### 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 准教授
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
穠山 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

### 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・予防法の確立、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。インターネット上に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・市町村医

師会、関連各学会の代議員・会員に配布し周知をはかっている。

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. 食物負荷試験ネットワーク研究

食物負荷試験ネットワークを組織し累計の食物負荷試験 1245 例が行われ IgE 抗体の陽性率と比べ食物負荷試験の陽性率は低く食物アレルギーの診断に食物負荷試験が必須であることが示された。これらのデータは食物負荷試験が保険診療点数 1000 点として認可される基礎となった。

#### 2. 平成 17 年食物アレルギー全国モニタリング調査

アレルギー物質を含む食品表示の妥当性の検討のために 3 年に 1 度施行している全国モニタリング調査を平成 17 年 1 月から 12 月に行い、医師 1190 名を対象に合計 2283 症例が集積された。鶏卵、乳製品、小麦が全体の 66.3% を占めたが、4 番目以降は前回調査と異なり、イクラ、ピーナツ、エビ、ソバ、キウイ、大豆、カニが上位 10 原因食物となった。

#### 3. 食物抗原特異的 IgE 抗体の意義に関する研究

国立病院機構相模原病院小児科の患者を対象として卵・牛乳・小麦・大豆に対する抗原特異的 IgE 抗体 (CAPRAST) のプロバビリティカーブを確立し、卵・牛乳では診断的価値が高いことと、同じ抗体価でも低年齢なほど陽性確率が高いことが示された。

#### 4. 相模原コホート研究

相模原市で出生コホート研究を平成 13 年から継続フォローし、6000 名弱の児を追跡調査し食物アレルギーの有病率は 1 才で 5.5~13.1% の間、3 才児では約 5% 程度と推察された。12 ヶ月時点では保護者の自己判断例が半数近かったのに対し 3 歳では医師による診断が大多数となっていた。乳児のアトピー性皮膚炎・食物アレルギーが 3 歳児での喘息の発症の危険因子であることが明らかになった。

#### 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)

食物依存性運動誘発アナフィラキシー (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 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 の疫学調査は横浜市立全小学校 352 校を対象とした調査を実施した。その結果、352 校中 337 校 (95.7%) から回答があった。生徒総数 173,812 名 (男:女=89,169:83,860) の内、FEIAn が疑われた生徒は 8 名 (男:女=7:1) 有病率 0.005% であった。さらに、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 が強く疑われた生徒は 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ための基礎資料として、平成 15 年本邦報告例 (82 論文、163 症例) を調査した。平成 16 年度には欧米の報告例 (28 論文 84 症例) について調査した。特に、誘発試験についての解析を実施した。その結果、欧米においても負荷条件が一定でないことが明らかになった。これまでの検討から FEIAn の診断方法の試案を作成した。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する。今後、さらに検討を加え、より良い診断方法を確立する必要がある。

#### 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)

初年度は、食物によるアナフィラキシー死亡の詳細な情報の把握を目的に食物によるアナフィラキシーが関与した死亡例の調査を行った。日本救急医学会の協力下に日本救急医学会の指定医、認定医、専門医 2391 名に食物によるアナフィラキシーの関与が推定される死亡例の有無について調査を行った。4 例の該当例があり、このうち 3 例は成人で、原因または原因と推測された食品は、ソバ、マグロ、エビ、チョコレートであった。医療機関に搬送された時点でいずれも心肺機能停止の状態であった。このうち当該食品によるアナフィラキシー既往のあるものは確認できなかった。次年度及び 3 年度は、食物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組織のうちご賛同いただいた33の患者会を通じて会員の方に食物アレルギーによるアナフィラキシー入院例の調査を行った。同意の得られた方について医療機関に調査票を送付した。アナフィラキシーショックを発症していた23例中、医療機関受診時以降に呼吸困難を呈していたのは65%であったが、心肺機能停止の者はいなかった。また約半数が、今回のアナフィラキシーショックが初発の例であった。初発例に対しての予防は難しいが繰り返さないためにもアナフィラキシーショックの初発時には、患児の保護者に対する今後の誤食防止等の十分な説明、携帯用エピネフリンの活用が予防対策上有用なことが示唆された。

#### 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)

低アレルゲン化された加熱脱オボムコイド(OVM)卵白を用いた免疫療法は、鶏卵アレルギー患児の過敏状態を約50%の率で改善する可能性が示された。経口負荷試験が陰性化する因子として、陽性抗原点数が有意に陰性化群で低値であった。つまり、寛解に近い患者の方が陰性化しやすいことが示唆された。陰性化群と非陰性化群とにわけ比較した結果、陰性化群では加熱脱OVM卵白による経口免疫療法によって、Th2サイトカインであるIL-4だけではなく、Th1サイトカインであるINF- $\gamma$ も産生能が低下する傾向があることが判明した。陰性化群ではTh2サイトカインだけではなく、Th1サイトカインも産生能を抑制する機序が働いていることが示唆された。鶏卵アレルギー患者を対象として、DNAマイクロアレイとReal-time PCRを用い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行った。cytokine inducible SH2-containing protein(CISH)など3遺伝子が抗原刺激後に有意な増加を示した。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、有意に強く認められた。

#### 6) 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)

食物アレルギーの免疫応答の解明の視点から、経口減感作療法、ペプチド療法を通じて免疫寛容誘導および耐性獲得の機序の解明を試みた。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名とも寛解に至った。免疫寛容誘導に調節性T細胞の関与が推測された。牛乳アレルギーを対象にして $\beta$ -ラクトグロブリン(BLG)特異的T細胞クローンを樹立し、T細胞エピトープp102-112(YLLFCMENS AE)を同定した。B細胞エピトープの評価にinhibition ELISAを確立した。この情報をもとに、B細胞エピトープが破壊されT細胞エピトープが残存しているBLGペプチドを調整した。このペプチドは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細胞レ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。今後、臨床応用を行うとともに、投与前後の免疫能を詳細に検討し寛容誘導について検討する予定である。

#### 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に対する経口トレランス誘導法を検討するため、トランスジェニックマウス(Tg)を用いて抗原特異的IgE存在下での経口トレランス誘導の可能性を検証した。その結果、抗原特異的IgEの存在下でも抗原の反復経口投与によりクローン除去に加え、TGF- $\beta$ ・産生細胞が関与したT細胞のトレランスを誘導出来た。さらに、OVA感作を行った場合、OVA特異的T細胞受容体Tgマウスの方が野生型よりOVA特異的IgEは高値を示したが、下痢症状は軽く、アレルギー症状は抗原特異的IgE値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のCD8陽性T細胞の輸注によりOVA特異的T細胞受容体Tgマウスに誘導される即時型アレルギー症状は抑制された。この抑制機序は抗原特異的IgE産生の抑制でなく、T細胞のサイトカイン産生の変化が関与していると考えられた。抗原感作成立後でもT細胞を制御することで即時型アレルギー症状を調節できる可能性が示唆され、食物アレルギーの治療に調節性CD8陽性T細胞の選択的活性化能を保持した形の低アレルゲン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)

牛肉および小麦による誘発症状とペプチドおよび主要蛋白との関連について蛋白解析、特異IgE抗体測定を行い、過敏性持続と耐性化に関わる蛋白アレルゲンを検討した。牛肉でBSAバンド

の強度増加と 28 kDa、15 kDa 蛋白を検出した。BSA アミノ酸合成ペプチドとの結合試験、阻害試験から、338-341 ペプチド EYAV が主な B 細胞エпитープと考えられた。小麦では、酵素分解アレルギー低減化小麦負荷試験による過敏性群で特異 IgE 抗体の高値持続、小麦グリアジン I g E 抗体陽性がみられ、後者は耐性化判断に有用であった。小麦アレルギー蛋白は 40kd に多くのバンドがあり 15kd にもみられた。

#### 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 (穉山)

食肉：鶏肉の主要アレルギーとして chicken serum albumin を見出した。魚類：①マサバリコンビナントパルブアルブミン (PA) は天然 PA と同等のアレルギー性を有すること、血合筋のアレルギー性は普通筋より弱いことを見出した。②ニジマスコラーゲン  $\alpha 2$  鎖の主要 IgE 結合エピトープの絞込みに成功した。甲殻類：①甲殻類及び軟体動物のアレルギーは、トロポミオシン (TM) であることが判明した。②甲殻類 TM 特異的抗体の作製に成功した。③甲殻類アレルギー患者の一部はアルギニンキナーゼの他に 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。貝類・軟体動物：メイラード反応が海産無脊椎動物 TM のアレルギー性に及ぼす影響が、生物種によって著しく異なる事が示された。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得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 つの抗原を見出した。果物：①チェリー 30kDa タンパク質を Thaumatin like protein (Pru a 2)、スイカ 60kDa タンパク質 (Cit 1 Bd 60K) をヒートショックプロテイン 60 (HSP60) と同定した。②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：加熱処理によりアレルギー性が変化し、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)

法定 5 品目、奨励 20 品目の原材料表示が実施されているが、多くのアレルギーには交叉反応性が存在する。イクラとサケでは、10%以上の交叉反応性が 50%の患者血清で認められ、タラコとイクラでは、10%以上の交叉反応性が 63%に、ピーナッツとアーモンドでは、10%以上の交叉反応性が 59%に認められた。食物アレルギー患者が自らのアレルギーに対する交叉反応性について認識して原材料表示を利用することが必要であり、こうした情報を更に正確に検討して提供する必要があることがわかった。

#### 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いる。分担研究においても食物アレルギーの疫学研究として平成 17 年食物アレルギー全国モニタリング調査が行われアレルギー物質を含む食品表示の妥当性、改善点が明らかになった。相模原コホート研究より食物アレルギーの乳児期の有病率が約 10%、3 歳児で 5%程度と類推され、乳児期のアトピー性皮膚炎ならびに食物アレルギーが 3 歳児の喘息の発症リスクファクターであることが明らかになった。食物負荷試験ネットワーク研究の累積症例数は 1245 例に到達し食物負荷試験の有用性が示されるとともに食物負荷試験の保険診療点数化の基礎データとして活用された。今後の課題として食物負荷試験をより安全に行うために新たな診断法の開発が望まれる。食物アレルギーによるアナフィラキシー例の死亡例、重篤例の解析からエピネフリンの重要性が明らかにされた。食物依存性運動誘発性アナフィラキシーは小学校以上で認められることが明らかになり、教諭の認知度の向上・診断法の改善が急務であることが示された。食物アレルギーの積極

的な治療法として免疫学的寛解誘導に関する試験管内・動物実験・人における知見が得られ、今後の発展性が期待された。食物アレルギーを誘発する主要抗原に関する知見も進展したが、交差抗原性の理解、診断への応用、低アレルゲン食品の開発への応用が望まれる。この3年間の研究班の活動により我が国の食物アレルギーの実態の把握が正確になされ、食物アレルギーへの医療環境、社会環境が格段の進歩を遂げたことは大きな成果である。

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

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	J R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	椿 俊和	千葉こども病院アレルギー科
柴田瑠美子	国立病院機構福岡病院小児科	北林 耐	昭和大学医学部小児科講師
篠原示和	高知医科大学小児科	田代 実	津軽保健生活協同組合健生病院小児科
田知本寛	国立病院機構相模原病院小児科	今井孝成	国立病院機構相模原病院小児科
小俣貴嗣	国立病院機構相模原病院小児科	佐藤さくら	国立病院機構相模原病院臨床研究センター
杉崎千鶴子	国立病院機構相模原病院臨床研究センター	池田有希子	国立病院機構相模原病院臨床研究センター
増田泰伸	キューピー(株)研究所基盤研究部	松岡亮輔	キューピー(株)研究所基盤研究部
神奈川県相模原市地域保健課			

**研究要旨**

食物負荷試験ネットワークを組織し累計の食物負荷試験 1245 例が行われ食物負荷試験が保険診療点数 1000 点として認可される基礎データとなった。アレルギー物質を含む食品表示の妥当性の検討のために 3 年に 1 回施行している全国モニタリング調査を平成 17 年に行い、医師 1190 名を対象に合計 2283 症例が集積された。鶏卵、乳製品、小麦が全体の 66.3%を占めたが、4 番目以降は前回調査と異なり、イクラ、ピーナツ、エビ、ソバ、キウイ、大豆、カニが上位 10 原因食物となった。国立病院機構相模原病院の卵・牛乳・小麦・大豆に関して抗原特異的 IgE 抗体 (CAPRAST) のプロバビリティカーブが確立され、確立が同じ抗体価でも低年齢で陽性率が高いことが示された。相模原市で出生コホート研究を平成 13 年から継続フォローし、6000 名弱の児を追跡調査し食物アレルギーの有病率は 1 才で 5.5~13.1%の間、3 才児では約 5%程度と推察された。12 ヶ月時点では保護者の自己判断例が半数近かったのに対し 3 歳では医師による診断が大多数となっていた。

《食物負荷試験ネットワーク研究》

A. 目的 B. 方法 C. 結果 D. 考察 E. 結論

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た。共同研究は平成 17 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で実施された。キューピー(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負荷試験食のマスク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。平成 13 年から 17 年度までの累計の食物負荷試験 1245 例の概要を以下の表にまとめた。

平成 18 年 4 月から食物負荷試験が保険診療点

数 1000 点として認可された。

	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%)

《H17 食物アレルギー全国モニタリング調査》

A. 目的 B. 方法 C. 結果

アレルギー物質を含む食品表示の妥当性の検討のために 3 年に 1 回施行している全国モニタリング調査を平成 17 年に行った。平成 13・14 年度調査と結果を比較するために、調査対象・調査方法などは同じにして賛同が得られた医師 1190 名



を対象に「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症例」のモニタリング調査を行った。調査期間は平成17年1月から12月まで3か月おきに調査票を送付および回収し、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。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。合計2283症例を分析対象とした。

1. 性差 2. 年齢 3. 原因食物 4. 誘発症状 5. 予後

性別の判明した2257症例において、男女比は1.55であった。年齢の判明した2272症例(0歳～85歳)で0歳が708症例で最多で、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、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。

誘発症状では皮膚症状が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。

予後が判明した2263症例で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 7. 料理形態による分析

初発か誤食の記載のあった2246症例で検討した。初発は1358症例(60.5%)、誤食が888症例(39.5%)であった。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。表示が無くても容易に原因食物が推測できる食物、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。

8. 食品表示の妥当性

上位12品目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、17番目のメロン、ゴマ、タイ各々9症例、22番目のアジ、カシューナッツ7症例、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。特定原材料等20品目を合計すると

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品目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、13番目のカキ(貝類)、メロン、マグロ各々2症例がカバーされない。

D. 考察 E. 結論

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。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。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、アレルギー表示に関連して外観から容易に原因食物が判明する食物種と想定される。

《食物抗原特異的IgE抗体価(CAPRAST)の臨床診断における有用性に関して》

A. 研究目的

国立病院機構相模原病院小児科で卵白(1025例)・牛乳(458例)・小麦(437例)・大豆(422例)の初診時のIgECAPRAST検査と被験者の各食物抗原に対する反応(確実なエピソード・食物負荷試験結果)を元にして各抗原のIgE抗体価の診断的意義をProbability curveを作成し有用性に関して検討した。

B. 研究方法, C. 研究結果, D. 考察, E. 結論

図にデータより解析した抗原別のプロバビリティーカーブを示す。鶏卵・乳製品に関しては症状出現の可能性が95%を越える特異的IgE抗体価が得られたが、小麦・大豆に関しては90%を越える抗体価は得られなかった。図には示していないが鶏卵・牛乳とも低年齢ほどIgE抗体価が低くても症状出現の可能性が高いことが示され、抗原の種類と年齢を考慮して抗原特異的IgE抗体は診断に用いるべきであると考えられた。

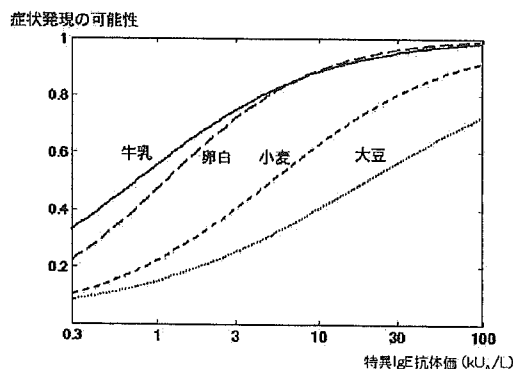


図2：特異IgE抗体価と症状発現の可能性

《乳幼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

相模原市地域保健課の協力のもと相模原市で平成14年1月から12月までの1年間に4か月健診を受けた乳児5932名の保護者の中で文書同意が得られた5247名を対象として、アトピー性皮膚炎(AD), 食物アレルギー(FA), 気管支喘息(BA)の有病率などを4・8・12ヶ月時および3才時と経時的に大規模コホート調査を行った。

#### C. 研究結果, D. 考察 E. 結論

児が12か月の時点で往復はがきの調査票を送付し4068名分の回答が得られた(回答率77.5%)。2か月以上の癢疹を伴った湿疹は14.4%(584/4068)の児が有していた。診断結果は乳児湿疹と診断されている例が9.8%(398/4068)と最も多く、アトピー性皮膚炎(140/4068)およびアトピー性皮膚炎を伴った食物アレルギー(115/4068)は合計で6.3%であった。336名が特異的IgE抗体の検査を受けており卵に対する感作は224名(5.5%)に認められた。食物除去を行っていたのは13.1%(532/4068)であった。食物除去の判断が医師ではなく自己判断で行っている例が49.3%に上っていた。喘息と診断されている児は3.2%(131/4068)に認められた。児が3才の時点で往復はがきの調査票を送付し2821名分の回答が得られた(回答率62.6%)。幼児期に、ADを疑う症状である“6ヶ月以上継続する癢疹を伴った湿疹”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%へと増加していた。食物アレルギーの有病率は1才で5.5~13.1%の間、3才児では約5%程度と推察された。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Motohiro Ebisawa, Kaori Ikematsu, Takanori Imai, and

- Hiroshi Tachimoto: Food Allergy in Japan, Journal of the World Allergy Organization. 2003; Vol. 15, No. 5: 214-217
- 2) 嶋倉邦嘉、長島裕二、塩見一雄、久能昌朗、海老澤元宏、赤澤晃、飯倉洋治: 食物負荷試験用に製造した乾燥食品粉末のアレルゲン性の in vitro による評価, アレルギー. 2003; Vol. 52, No. 6: 522-529
- 3) 海老澤元宏: 第39回日本小児アレルギー学会シンポジウム2「食物アレルギーに対する新たな対策について」厚生科学研究における食物アレルギーに対する取り組み, 日本小児アレルギー学会誌. 2003; Vol. 17, No. 2: 8-12
- 4) 海老澤元宏、有田昌彦、伊藤節子、宇理須厚雄、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、向山徳子: 食物アレルギー委員会報告 第2報 食物アレルギーの定義と分類について, 日本小児アレルギー学会誌. 2003; Vol. 17, No. 5: 558-559
- 5) Taylor SL, Hefle SL, Bindslev-Jensen C, Atkins FM, Andre C, Brujinzeel-Koomen C, Burks AW, Bush RK, Ebisawa M, Eigenmann PA, Host A, Hourihane JO, Isolauri E, Hill DJ, Knulst A, Lack G, Sampson HA, Moneret-Vautrin DA, Rance F, Vadas PA, Yunginger JW, Zeiger RS, Salminen JW, Madsen C, Abbott P: A consensus protocol for the determination of the threshold doses for allergenic foods: how much is too much?, Clin Exp Allergy. 2004 May; 34(5): 689-95.
- 6) 海老澤元宏、池松かおり、杉井京子、池田有希子、田知本寛: 食物アレルギーに対する現在の対応(食物負荷試験・口腔アレルギー症候群・将来の治療の展望), 日本小児アレルギー学会誌. 2004; vol. 18, No. 1: 68-74
- 7) 海老澤元宏: アナフィラキシーショックとエピペン, 日本集中治療医学会雑誌. 2004; vol. 11, No. 4: 417-418
- 8) 小倉英郎、古庄巻史、有田昌彦、伊藤節子、宇理須厚雄、海老澤元宏、河野陽一、近藤直実、柴田瑠美子、眞弓光史、向山徳子: 食物アレルギー委員会報告第3報「食物アレルギーの症状および関与する疾患」, 日本小児アレルギー学会誌. 2004; vol. 18, No. 2: 206-212
- 9) 伊藤節子、近藤直実、有田昌彦、宇理須厚雄、海老澤元宏、小倉英郎、河野陽一、柴田瑠美子、古庄巻史、眞弓光史、向山徳子: 食物アレルギー委員会報告第3報「食物アレルギーの診断」, 日本小児アレルギー学会誌. 2004; vol. 18, No. 2: 213-216
- 10) 柴田瑠美子、宇理須厚雄、有田昌彦、伊藤節子、海老澤元宏、小倉英郎、河野陽一、近藤直実、古庄巻史、眞弓光史、向山徳子: 食物アレルギー委員会報告第3報「食物経口負荷試験」, 日本小児アレルギー学会誌. 2004; vol. 18, No. 2: 217-219
- 11) 河野陽一、有田昌彦、伊藤節子、宇理須厚雄、海老澤元宏、小倉英郎、近藤直実、柴田瑠美子、古庄巻史、眞弓光史、向山徳子: 食物アレルギー委員会報告第4報「食物アレルギー発症の予知と予防」, 日本小児アレルギー学会誌. 2004; vol. 18, No. 3: 299-302
- 12) 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、眞弓光史: 食物アレルギー委員会報告第4報「食物アレルギーとアレルギーマーチ」, 日本小児アレルギー学会誌. 2004; vol. 18, No. 3: 303-305
- 13) 眞弓光史、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、向山徳子: 食物アレルギー委員会報告第4報「食物アレルギーの治療」, 日本小児アレルギー学会誌. 2004; vol. 18, No. 3: 306-310
- 14) 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
- 15) 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

- 16) 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ゲン性について アレルギー 54(5) 471-477 2005
- 17) 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—旅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
- 18) 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
- 19) 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
- 20) 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
- 21) 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
- 22) 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
- 23) 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

## 2. 学会発表

- 1) Motohiro Ebisawa : Food Allergy , World Allergy Organization Congress - XVIII ICACI (Breakfast Seminar). Vancouver, Canada. 2003. 9. 8
- 2) M. Ebisawa, C. Sugizaki, K. Ikematsu, and H. Tachimoto : Population-based survey of eczema and food allergy during infancy in Japan I. Prevalence of infantile eczema at the age of 4 months, AAAAI 60th anniversary meeting. Denver, Colorado U.S.A. 2003. 3. 9
- 3) 海老澤元宏 : 食物アレルギーの現状とその対応について, 第 106 回日本小児科学会 (市民公開講座 2). 福岡市. 2003. 4. 27
- 4) 海老澤元宏 : 食物アレルギー即時型反応 (アナフィラキシーを含む) の実際とその対応, 第 106 回日本小児科学会 (ランチョンセミナー11). 福岡市. 2003. 4. 27
- 5) 海老澤元宏 : 食物アレルギーによるアナフィラキシー, 第 15 回日本アレルギー学会春季臨床大会 (イブニングシンポジウム 8). 横浜市. 2003. 5. 12
- 6) 海老澤元宏, 池松かおり, 田知本寛 : 小児食物アレルギーの発症・寛解について, 第 7 回腸内細菌学会 (シンポジウム 1). 文京区. 2003. 6. 6
- 7) 池田有希子, 杉崎千鶴子, 池松かおり, 田知本寛, 杉原桂, 杉井京子, 宿谷明紀, 海老澤元宏 : 食物アレルギー児の栄養評価および保護者の QOL について, 第 40 回日本小児アレルギー学会. 岐阜市. 2003. 10. 3
- 8) 海老澤元宏, 池松かおり, 池田有希子, 杉井京子, 田知本寛 : 食物アレルギーに対する現在の対応について (食物負荷試験・OAS・将来の治療の展望), 第 40 回日本小児アレルギー学会 (シンポジウム 6-4). 岐阜市. 2003. 10. 4
- 9) 海老澤元宏 : 食物アレルギーの診断と治療の問題点, 第 53 回日本アレルギー学会総会 (教育セミナー). 岐阜市. 2003. 10. 25
- 10) 杉崎千鶴子, 池田有希子, 田知本寛, 海老澤元宏 : 乳児期食物アレルギーの有病率に関する疫学調査—第 1 報, 第 15 回日本アレルギー学会春季臨床大会. 横浜市. 2003. 5. 12
- 11) 杉井京子, 海老澤元宏, 宿谷明紀, 池松かおり, 杉原桂, 田知本寛, 鈴木誠 : 小児の口腔アレルギー症候群 (OAS) と花粉に対する感作状況について, 第 15 回日本アレルギー学会春季臨床大会. 横浜市. 2003. 5. 12
- 12) 池松かおり, 田知本寛, 海老澤元宏 : 乳児食物アレルギー合併アトピー性皮膚炎における Bifurcated needle を用いた皮膚テストの有用性, 第 40 回日本小児アレルギー学会. 岐阜市. 2003. 10. 3
- 13) 杉崎千鶴子, 池田有希子, 田知本寛, 海老澤元宏 : 乳児期食物アレルギーの有病率に関する疫学調査—第 2 報 8 か月時調査結果について, 第 53 回日本アレルギー学会総会. 岐阜市. 2003. 10. 25
- 14) T. Imai and M. Ebisawa: Food allergy in Japan. AAAAI 60th Anniversary meeting . San Francisco U.S.A. 2004. 3. 21
- 15) 田知本寛, 杉崎千鶴子, 池田有希子, 井口正道, 杉原桂, 宿谷明紀, 増田泰伸, 海老澤元宏 : 当科における全卵・卵黄食物負荷試験, 第 16 回日本アレルギー学会春季臨床大会. 前橋市. 2004. 5. 13
- 16) 井口正道, 富久尾真帆, 真部哲治, 杉原桂, 田知本寛, 鈴木誠, 宿谷明紀, 海老澤元宏 : 入院加療した乳児期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 16 回日本アレルギー学会春季臨床大会. 前橋市. 2004. 5. 13
- 17) 海老澤元宏 : 食物アレルギーの診断と治療. 第 21 回日本小児難治喘息・アレルギー疾患学会. 宇都宮市. 2004. 6. 19
- 18) M. Ebisawa : Current Regulatory Approaches Session, " Food labeling system in Japan." Third FARRP scientific round table on thresholds. Mallorca, Spain. 2004. 10. 4
- 19) 海老澤元宏 : アナフィラキシーに対する自己注射 (エピネフリン投与の新たな展開). 第 32 回日本救急医学会総会・学術集会. 千葉市. 2004. 10. 29
- 20) 海老澤元宏 : 子供をアレルギーによるショック (アナフィラキシーショック) から守るために—ハチ刺され, 食物・薬剤摂取, 予防接種等によるアレルギーの予防と対策— (ランチョンセミナー). 第 51 回日本小児保健学会. 盛岡市. 2004. 10. 30
- 21) 海老澤元宏, 杉崎千鶴子, 池田有希子, 田知本寛 : 乳児期食物アレルギーの有病率に関する疫学調査 (5 食物アレルギーの最前線). 第 54 回日本アレルギー学会総会. 横浜市. 2004. 11. 4
- 22) 玉置淳子, 島崎修次, 海老澤元宏 : 我が国の食物によるアナフィラキシーの死亡例の検討・国際比較 (5 食物アレルギーの最前線). 第 54 回日本アレルギー学会総会. 横浜市. 2004. 11. 4
- 23) 井口正道, 富久尾真帆, 真部哲治, 田知本寛, 杉原桂, 小俣貴嗣, 宿谷明紀, 海老澤元宏 : 入院治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 54 回日本アレルギー学会総会. 横浜市. 2004. 11. 4
- 24) 小俣貴嗣, 井口正道, 杉原桂, 田知本寛, 宿谷明紀, 海老澤元宏 : 牛乳・小麦・大豆特異的 IgE 抗体価の食物アレルギー診断における有用性, 第 54 回日本アレルギー学会総会. 横浜市. 2004. 11. 4
- 25) M. Ebisawa : Food allergies: Diagnosis to treatment, Evening symposium-4, 10th Biennial Congress of the TPAIS. Mumbai, India. 2004. 11. 23
- 26) 杉崎千鶴子, 池田有希子, 田知本寛, 海老澤元宏 : 乳児期食物アレルギーの有病率に関する疫学調査—第 3 報一, 第 54 回日本アレルギー学会総会. 横浜市. 2004. 11. 5
- 27) 池田有希子, 今井孝成, 小俣貴嗣, 富川盛光, 田知本寛, 宿谷明紀, 海老澤元宏 : 低年齢児に対する外来食物負荷試験について, 第 41 回日本小児アレルギー学会. 千代田区. 2004. 11. 27
- 28) 杉崎千鶴子, 池田有希子, 田知本寛, 海老澤元宏 : 乳児期の実態と問題点 (相模原市における乳児期疫学調査より) (食物アレルギーの解決されるべき課題). 第 41 回日本小児アレルギー学会. 千代田区. 2004. 11. 27
- 29) 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, 眞弓光史: アナフィラキシー患者及び保護者による対応 (日本小児アレルギー学会食物アレルギー委員会調査) (食物アレルギーの解決されるべき課題). 第 41 回日本小児アレルギー学会. 千代田区. 2004. 11. 27
- 30) 海老澤元宏: 食物アレルギーの診断および治療、第 29 回東日本小児科学会. 千代田区. 2004. 11. 28
- 31) 海老澤元宏 アナフィラキシーの予防と対策: エピネフリン自己注射講習会 (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
- 32) 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
- 33) 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
- 34) 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・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
- 35) 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
- 36) 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
- 37) 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
- 38) 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
- 39) 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
- 40) 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

## 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 の疫学調査は横浜市立全小学校 (352 校) を対象とした調査を実施した。その結果、352 校中 337 校 (95.7%) から回答があった。生徒総数 173,812 名 (男:女=89,169:83,860) の内、FEIAn が疑われた生徒は 8 名 (男:女=7:1) 有病率 0.005% であった。さらに、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ための基礎資料として、平成 15 年本邦報告例 (82 論文、163 症例) を調査した。平成 16 年度には欧米の報告例 (28 論文 84 症例) について調査した。特に、誘発試験についての解析を実施した。その結果、欧米においても負荷条件が一定でないことが明らかになった。これまでの検討から 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) 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、いまだ認知度は高いとは言えない。そこで、FEIAn の疫学調査を行い、同時に養護教諭や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

各関係機関の了解のもとに横浜市立全小学校生徒を対象とした養護教諭 (352 校) と神奈川県立高等学校 (154 校) の全保健体育科教諭 (999 名) に対する、郵送によるアンケート調査を実施した。実施に際し、実施した。調査に当たっては、養護教諭と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、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の標準化

平成 15 年度: 本邦における FEIAn の全報告症

例を集積し、誘発試験について解析を実施した。さらに、誘発試験時の判定に有用なマーカーなどについても検討する。平成 16 年度: 海外における FEIAn の全報告症例を集積し、本邦例と比較検討した。17 年度: FEIAn の診断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) FEIAn の疫学調査については、横浜市教育委員会ならびに神奈川県教育委員会の承諾が得られ、平成 15 年 12 月から平成 16 年 2 月末にかけて横浜市立全小学校養護教諭に対してアンケート調査を実施した。

その結果、352 校中 337 校 (95.7%) から回答があった。生徒総数 173,812 名 (男:女=89,169:83,860) の内、FEIAn が疑われた生徒は 8 名 (男:女=7:1) 有病率 0.005%、EIAN が疑われ

た生徒は3名(男:女=1:2)有病率0.002%であった(表1)。このようにこれまでの中学生や高校生の調査結果と比較すると小学生におけるFEIAnの有病率は低値であった。また、EIAnの有病率はFEIAnの有病率以上に低値であった。

表1. FEIAnとEIAnの頻度

	小学生	中学生	高校生	合計
総生徒数	173,029	76,247	104,701	353,977
FEIAn				
有病生徒数	8	13	9	30
男:女	7:1	11:2	6:3	24:6
頻度(%)	0.0046	0.017	0.0086	0.0085
	1/22,000	1/6,000	1/12,000	1/12,000
EIAn				
有病生徒数	3	24	17	44
男:女	1:2	12:12	9:8	22:22
頻度(%)	0.0017	0.031	0.016	0.012

8名における発症時の運動は球技3名、ランニング2名、体操2名、その他休み時間に遊んでいてなどであった。原因食物としては小麦製品2名、甲殻類4名、果物1名であった。ショックも1例に認められた。養護教諭の認知度は60%と以前の調査と比較して向上していたが、依然として15%の養護教諭はFEIAnを全く知らなかった。

同様に、平成16年8月上旬から10月に神奈川県立高等学校(154校)の全保健体育科教諭(999名)に対して郵送によるアンケート調査を実施した。120校(778%)、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。EIAn、FEIAnの認知度はそれぞれ11%と認知度は高くなかった。

2) FEIAn診断のための誘発試験の標準化については、国内外におけるFEIAnの報告症例を集積した。わが国では1984年以降2003年末までに、82編163症例の論文が報告された。男女比は1.5:1(99:64)で男性に多く、平均年齢は23.9歳、初

発年齢は21.3歳、その発症ピークは10~20歳代であった(図1)。

臨床症状は、皮膚症状がほぼ全例に認められ、呼吸困難などの呼吸器症状は約70%の症例に認められた。ショック症状も比較的頻度が高く、約50%の症例に認められた。

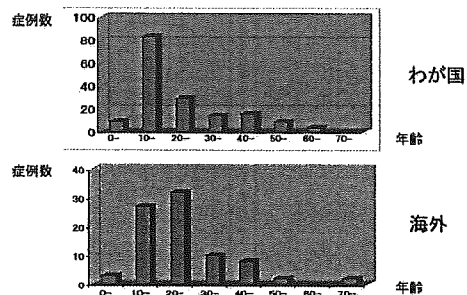


図1. 国内外FEIAn症例の年齢分布

原因食物は小麦製品の頻度が60%と最も高く、次いでエビ・カニなど甲殻類30%の順である。3%の症例では、不特定の食物であった。

表2. 国内外FEIAn症例における原因食物

食物	わが国		海外		
	食物	症例数 (%)	食物	症例数 (%)	
小麦製品	91	(61.1)	小麦製品	29	(38.2)
甲殻類	41	(27.5)	野菜	24	(31.6)
そば	4	(2.7)	ナッツ	16	(21.1)
魚類	3	(2.0)	果物	7	(9.2)
果物	2	(2.0)	植物油	4	(5.3)
牛乳	2	(1.3)	甲殻類	3	(3.9)
その他	5	(3.4)	その他	6	(7.9)
	n=149		n=76		

一方、発症時の運動は、球技やランニングなど一定以上の運動負荷がかかる種目の頻度が高かった。しかし、散歩などの軽い運動も認められた。約15%の症例ではNSAIDsの内服が発症に関与していた。

表3. 国内外FEIAn症例における関連した運動

運動	わが国		海外		
	運動	症例数 (%)	運動	症例数 (%)	
球技	53	(37.1)	球技	39	(43.8)
ランニング	40	(28.0)	ランニング	29	(32.6)
歩行	25	(17.5)	ダンス	7	(7.9)
自転車	5	(3.5)	水泳	4	(4.5)
水泳	4	(2.8)	エアロビクス	4	(4.5)
ゴルフ	4	(2.8)	体操	2	(2.2)
その他	12	(8.4)	その他	4	(4.5)
	n=143		n=76		

発症時の食後運動開始までの間隔は60分未満が約85%で、さらに運動開始後発症までの間隔は30分未満が75%であった。好発季節はなかった。

血清総IgE値の平均は673 IU/ml、皮膚試験陽性率は87%、特異的IgE抗体の陽性率は81%とやや低値であり、誘発試験陽性率は約70%であった。

一方、海外では1979年にMaulitzらが初めてのFEIAn症例を報告し、2003年までに28論文84症例の報告があった。

症例の性別は男性が多く、女性の1.4倍でありわが国と同様であった。また、症例の平均年齢は25.9歳で、10歳代から20歳代が最も多く、わが国の傾向と同様であった。(図1)

原因食物は、小麦製品が最も多く、次いで野菜、ナッツ類の順であった。わが国の報告と比較すると、甲殻類の頻度が低い。

発症時の運動は、球技、ランニング、エアロビクスなどで、運動の種目も、わが国と大きな違いはなかった。

臨床症状については、皮膚症状が87%に認められ、呼吸器症状63%、消化器症状19%、粘膜症状15%であった。ショックは約半数に認められた。死亡例は認められなかった。また、複数回の発作を80%に認めた。誘発試験は38例で実施され、76%で陽性であった。

これまでの検討結果をもとにしてFEIAnの診断のための誘発試験のガイドラインを作成した。

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)、FEV1.0、心拍数、血圧、経皮酸素濃度を経時的(前、直後、15分、45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、FEV1.0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FEIAnの認識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。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、FEIAn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

FEIAn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FEIAn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) Aihara Y, Ito S, Kobayashi Y, Aihara M. Stevens-Johnson syndrome associated with azithromycin followed by transient

reactivation of herpes simplex virus infection. Allergy. 2004 59:118,2004.

- 4) Aihara M, Mitani N, Kakemizu N, Yamakawa Y, Inomata N, Ito N, Komatsu H, Aihara Y, Ikezawa Z. Human herpesvirus infection in drug-induced hypersensitivity syndrome, toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. Allergology International, 53:23-29, 2004.
- 5) Matsumoto R, Fujino K, Nagata Y, Hashiguchi S, Ito Y, Aihara Y, Takahashi Y, Maeda K, Sugimura K. Molecular characterization of a 10-kDa buckwheat molecule reactive to allergic patients' IgE. Allergy. 59:533-8, 2004.
- 6) Miyamae T, Kurosawa R, Mori M, Aihara Y, Aihara M, Yokota S. An infant with g-globulin-induced hypersensitivity syndrome who developed Evan's syndrome after a second g-globulin treatment. Mod Rheumatol 14:314-319, 2004.
- 7) 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
- 8) 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
- 9) 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
- 10) 相原雄幸. 食物依存性運動誘発アナフィラキシー. 日本小児アレルギー学会誌 18:59-67, 2004
- 11) 伊藤玲子、小林慈典、横田俊平、相原雄幸. 食物アレルギーが疑われた小児における魚卵、貝類に対する CAP-RAST®の有用性の検討. 日本小児アレルギー学会誌 18:199-205, 2004.
- 12) 相原雄幸. 運動と食物アレルギー 特に食物依存性運動誘発アナフィラキシー (FEIAn) について. 日本小児アレルギー学会誌 17:284-289, 2003

## 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
- 3) 相原雄幸. イブニングシンポジウム 9「アナフィラキシーショックの予防治療法」「食物依存性運動誘発アナフィラキシー」第 54 回日本アレルギー学会総会 2004. 11. 5 横浜
- 4) 伊藤玲子、石田 華、横田俊平、相原雄幸. 横浜市内小学校における食物依存性運動誘発アナフィラキシーと運動誘発アナフィラキシーの疫学調査. 第 54 回日本アレルギー学会総会、横浜、2004. 11. 5
- 5) 伊藤玲子、石田 華、横田俊平、相原雄幸 横浜市内幼稚園における食物アレルギーの実態調査：保護者へのアンケート調査より. 第 41 回日本小児アレルギー学会、東京、2004. 11. 27

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

初年度は、食物によるアナフィラキシー死亡の詳細な情報の把握を目的に食物によるアナフィラキシーが関与した死亡例の調査をおこなった。日本救急医学会の協力下に日本救急医学会の指定医、認定医、専門医 2391 名に食物によるアナフィラキシーの関与が推定される死亡例の有無について調査を行った。4 例の該当例があり、このうち 3 例は成人で、原因または原因と推測された食品は、ソバ、マグロ、エビ、チョコレートであった。医療機関に搬送された時点でいずれも心肺機能停止の状態であった。このうち当該食品によるアナフィラキシー既往のあるものは確認できなかった。次年度及び 3 年度は、食物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組織のうちご賛同いただいた 33 の患者会を通じて会員の方に食物アレルギーによるアナフィラキシー入院例の調査を行った。同意の得られた方について医療機関に調査票を送付した。アナフィラキシーショックを発症していた 23 例で医療機関受診時、またはそれ以降に呼吸困難を呈していたのは 65%であったが、心肺機能停止の者はいなかった。また約半数が、今回のアナフィラキシーショックが初発の例であった。今後、アナフィラキシーショックの初発時には、患児の保護者に対する今後の誤食防止等の十分な説明、携帯用エピネフリンの活用が予防対策上有用なことが示唆された。

### A. 研究目的

有害食物反応によるアナフィラキシーショック死亡例について人口動態統計より把握できるのは単年度ごとの男女別死亡数のみである。そこで初年度の調査では、食物によるアナフィラキシー死亡の詳細な情報の把握を目的に食物によるアナフィラキシーが関与した死亡例の調査をおこなった。次年度および 3 年度は、食物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、死亡例と比較しリスク要因および予防要因の検討を目的とした。

### B. 研究方法

#### 1) 平成 15 年度

日本救急医学会の協力下を実施し、対象は救急医学会の指定医、認定医、専門医とした。過去 5 年間に食物アレルギーの関与が推定される死亡例の有無に関する「郵送調査を、2003 年 12 月～2004 年 1 月に実施した。該当例があった場合、再度調査票を送付し、原因食品、合併症の有無などの情報を収集した。尚、倫理的配慮として、死亡例に関する調査では、死亡症例の性、年齢、生年月日、死亡年月日の他は、個人を特定し得る情報は調査しなかった。

#### 2) 平成 16 年度および 17 年度

食物によるアナフィラキシーの死亡例と重篤

例の調査対象として、本年度は食物アレルギーの患者組織を設定し、食物アレルギーの患者組織（44 の患者会）に本調査の協力を依頼した。「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た。該当症例があった場合は、該当者本人もしくは、未成年の場合は法定代理人（保護者）と未成年であっても調査参加についての決定に賛意を表することができる場合には本人の同意を文書で得られた方について、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についての調査票を送付した。尚、担当医師に依頼する調査票の回答には情報秘匿のため、本人氏名、住所などの記載を求めず、個人を特定し得る情報は、対象者の性別と生年月日、受診年月日、原因食物摂取の月日の必要最低限に止めた。

### C. 研究結果

#### 1) 平成 15 年度

日本救急医学会の指定医、認定医、専門医として登録されている計 2391 名に送付し、1634 名から回答を得た。対象者の所属する医療機関でみると、1110 施設中、931 施設（83.9%）から回答があった。食物によるアナフィラキシーの関与が

表1 食物アレルギーによるアナフィラキシーショック例と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比較-1

	ショック23症例	死亡4例
初発症状	呼吸困難(9) 喘鳴(4)咳嗽(4)	呼吸困難(4)
受診時の症状	呼吸困難(15) 喘鳴(11)	心肺機能停止(4)
原因食品	牛乳(7)、小麦(5) 卵(4)	甘エビ、ソバ、マグロ、チョコレート
食物摂取 →アナフィラキシー	22分 (0~90分)	47分 (0~120分)
アナフィラキシー →医療機関	54分 (0~350分)	36分 (20~67分)

推定された症例は4例で、男性2名、女性2名、年齢は、4歳~62歳であった。原因もしくは、原因と推測された食品は、ソバ、エビ、マグロ、チョコレートであった。原因食品摂取からアナフィラキシー発症までの時間は、直後~2時間であった。いずれも担当医師に搬送された時点で心肺機能停止の状態、このうち1例は呼吸停止の状態の前医を受診し転送された症例であった。原因食品によるアレルギーについては、ソバが原因の症例では以前に診断はされていなかったが、本人は認識していた。エビが原因の症例では、カニによるアナフィラキシーの既往があった。マグロが原因の症例では、以前より当該食品やサバ摂取後、蕁麻疹や呼吸困難の既往があった。チョコレートの摂取が原因の症例では、多くの食品アレルギーがあり、原因抗原については不明である。

## 2) 平成16年度および17年度

食物アレルギーによるアナフィラキシーの入院例106例、死亡例2例中、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50名から書面による同意を得た。同意を得た方の担当医師に調査票を送付し、45件(40症例)の食物アレルギーについて回答を得た。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、成人3例を除いた20例は6歳未満であった。初発の症状として呼吸困難が最も多かった。心肺機能停止の者はいなかった。また、気管支喘息の既往ありの者は10例で、全員が受診時、またはそれ以降に呼吸困難をみとめていた。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分で(表1)、初発に呼吸困難をみとめると、アナフィラキシーショック発症までの時間が有意に短かった(p=0.049)。しかし、初

表2 食物アレルギーによるアナフィラキシーショック例と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比較-2

	ショック23症例	死亡4例
アナフィラキシー→エピネフリン	40分 (0~75分)	35分 (20~75分)
食物アレルギー診断有	17例(74%)	2例(50%)
他の食物アレルギー有	20例(87%)	3例(75%)
気管支喘息	10例(44%)	2例(50%)

発に呼吸困難を呈したことと、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。このことは例数は少ないが、死亡例4例で食物摂取からアナフィラキシー発症までの時間が47分であり(表1)、食物摂取からアナフィラキシー発症までの時間が短いことが必ずしも重篤な予後に関連しない可能性を示唆している。また、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。

## D. 考察および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入院例23例と一昨年の調査結果である死亡例4例と比較検討すると、おもな相違点は、医療機関受診時の症状の重篤度である。入院例では、呼吸困難が65%(15/23)に認められていたものの、呼吸停止や心肺機能停止の例はなかったが、死亡例4例では医療機関受診時に呼吸停止または、心肺機能停止があったことである(表2)。また、死亡例4例中、当該食品によるアナフィラキシー既往の有無は、3例が不明、1例が既往ありであった。甲殻類が強い交差抗原性があることが指摘されているが、3例のうちエビが原因の症例では、カニによるアナフィラキシーの既往があった。すなわち、例数は少ないものの死亡例では、当該食品によるアナフィラキシーの初発例が確認できなかった。一方、今回の入院例では、約半数の48%(11/23)がアナフィラキシー初発であった。これらの点は、これまでの諸外国の食物アレルギーによる死亡例の報告でも指摘されており、アナフィラキシーショックの初発時には、患児の保護者に対する今後の誤食防止等の十分な説明、携帯用エピネフリンの活用が予防対策上有

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日本救急学会および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

##### 1. 論文発表

- 1) 玉置淳子 わが国における食物によるアナフィラキシー死亡の実態. アレルギー科. 2005;19:293-298.
- 2) 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. 2005;16:564-566.

#### 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の予防・寛解誘導に関する研究  
—低アレルゲン化加熱脱オボムコイド卵白を用いた鶏卵アレルギー寛解導入の試み—

分担研究者 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  
研究協力者 柘植 郁哉 藤田保健衛生大学医学部小児科 助教授  
河村 牧子 藤田保健衛生大学医学部小児科 大学院生  
中島 陽一 藤田保健衛生大学医学部小児科 大学院生  
徳田 玲子 藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院小児科研究生  
山田 一恵 山田医院小児科

研究要旨

低アレルゲン化された加熱脱オボムコイド卵白を用いた免疫療法は、鶏卵アレルギー患児の過敏状態を約 50%の率で改善する可能性が示された。経口負荷試験が陰性化する因子として、陽性抗原点数が有意に陰性化群で低値であった。つまり、寛解に近い患者の方が陰性化しやすいことが示唆された。陰性化群と非陰性化群とにわけ比較した結果、陰性化群では加熱脱オボムコイド卵白による経口免疫療法によって、Th2 サイトカインである IL-4 だけではなく、Th1 サイトカインである INF- $\gamma$  も産生能が低下する傾向があることが判明した。陰性化群では Th2 サイトカインだけではなく、Th1 サイトカインも産生能を抑制する機序が働いていることが示唆された。鶏卵アレルギー患者を対象として、DNA マイクロアレイと Real-time PCR を用い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行った。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。

A. 研究目的

我々は、低アレルゲン化された加熱脱オボムコイド (OM) 卵白クッキーを用いた経口免疫療法を試み、約 50%の症例で卵白経口負荷試験で陰性化を認めた。加熱脱 OM 卵白による経口免疫療法の機序を解明するために、平成 15 年度はその背景因子の解明、平成 16 年度は免疫療法による *in vitro* で卵白抗原刺激に対する末梢血単核球からの Th1 サイトカイン (INF- $\gamma$ ) と Th2 サイトカイン (IL-4) の産生能への影響を検討した。平成 17 年度は、免疫療法の成績向上のため、テーラーメイド医療を目指して、鶏卵白アレルギーの発症、寛解に関与する遺伝子の網羅的な検討を DNA マイクロアレイを用いて行った。

B. 研究方法

1. 経口負荷試験用抗原ならびに寛解導入用抗原

経口負荷試験用卵白抗原として①凍結乾燥卵白 (8 g = 鶏卵白 1 個相当)、②90°C、60 分間の加熱処理を施した卵白を含むクッキー (クッキー 1 枚で鶏卵約 1/4 個相当の卵白を含む) 4 枚、③加熱脱 OM 卵白を含むクッキー (卵白含有量は加

熱卵白と同様) 4 枚、④プラセボは卵白を含まないクッキー 4 枚を用いた。寛解導入用抗原としては加熱脱 OM 卵白クッキー 4 枚を用い、28 日間連日経口摂取してもらった。終了後、再度、投与前と同じ抗原で負荷試験を実施し、陰性化するかどうかを検討した。

2. 対象

平成 15 年度は凍結乾燥卵白あるいは加熱卵白経口負荷試験陽性でしかも加熱脱 OM 卵白による経口負荷試験が陰性の鶏卵アレルギー患児 32 例 (男:女=17:15、年齢 4.5 $\pm$ 2.8 歳)。

平成 16 年度は経口負荷試験で加熱卵白陽性 12 例 (男:女=9:3、年齢 1 歳 6 ヶ月-12 歳、平均 4.2 $\pm$ 2.7 歳)と凍結乾燥卵白陽性 16 例 (男:女=13:3、年齢 2 歳-6 歳、平均 3.8 $\pm$ 1.3 歳)を対象とした。

平成 17 年度は卵白特異的 IgE クラス 3 以上の鶏卵アレルギー患者 3 名 (年齢は 7 ヶ月、13 ヶ月、34 ヶ月、男:女=1:2) と、鶏卵アレルギーの病歴のない非アレルギー対照 2 名 (年齢は 2 名とも 55 ヶ月、男:女=0:2) でマイクロアレイを用いて解析を行った。Real-time PCR は鶏