

である。そのためには IgE 抗体検査に全幅の信頼をおいた指導やパターン化した指導は避けるべきである。

表5 食物アレルギーの治療

《 原則 》 正しい診断に基づいた必要最小限の原因食物の除去

- ・ 原因食物の除去の程度は患者ごと、抗原ごとに異なり個別対応が必要である。
- ・ 正しい診断のために食物日誌を活用する。
- ・ 経過中、成長・発達の評価（母子手帳の成長曲線の経過観察）をする。
- ・ 食物除去開始後はIgE CAP RASRや皮膚テストを参考にして、定期的に耐性獲得の検討を行い、できるだけ除去解除を早期に見極めるよう、その時期を見逃さないことが重要である。

【薬物療法】

- ・ あくまでも補助療法である。
- ・ クロモグリク酸ナトリウム（経ロインタール®）：保険適応は食物アレルギーの関与するアトピー性皮膚炎のみ。
- ・ 抗アレルギー薬（抗ヒスタミン作用を有するもの）：皮疹・瘙痒感のコントロール、誤食時の対応、気管支喘息の発症予防。

各臨床型分類に対する早期治療へのヒント（表2）

新生児期に消化器症状として下痢や血便を呈する場合はNICUなどから報告されており注意が必要である。人工栄養児に見られ、加水分解乳、アミノ酸乳の導入にて症状は軽快し1才前までに寛解してしまうことが多いようである。

次に乳児期にアトピー性皮膚炎に伴って発症し年齢とともに治っていくタイプ（食物アレルギーの関与する乳児アトピー性皮膚炎）は、原因として卵・牛乳・小麦・大豆が多く認められる^{2,3,4}。注意点としてすべての乳児アトピー性皮膚炎に食物アレルギーが関与するのではないこと、このタイプでは湿疹などの皮膚症状だけではなく慢性の下痢や低蛋白血症を合併する場合があるので注意が必要である。離乳食を開始するようになると湿疹症状から即時型へタイプが変わりながら小学校入学までに約8割～9割が寛解していく^{3,4}。乳児期に発症した食物アレルギーの症例は多くの場合に適切に対応することにより自然寛解が期待できるのであり、常にその可能性を考えて食物制限の見直しを行っていく必要がある。そのためには食物抗原特異的IgE抗体や皮膚テストの推移やヒスタミン遊離試験などを参考に最終的には食物負荷試験を行うことが重要である。「食物アレルギーの関与する乳児アトピー性皮膚炎」型の診断フローチャートを図1に示す。幼児期以降のアナフィラキシー例、重症例などでは小学校以降に遷延する場合も存在する。乳児期（特に授乳期）のアトピー性皮膚炎に食物が原因として関与することは多いが、幼児・学童と成長するにしたがって食物アレルギーがアトピー性皮膚炎の原因として関与する例はだんだんと少なくなっていく。

最後に幼児期から成人期に新たに発症するタイプでは基本的には即時型症状を呈し原因としてソバ・ピーナッツ・魚類・甲殻類・果物などが多く、アナフィラキシーショックも起こしやすく治っていくことが乳児期発症例に比べて少ないと考えられている。

即時型のタイプの特異型で最近増えている食物アレルギーとして「口腔アレルギー症候群」と言い、幼児・学童・成人に果物（キウイ、バナナ、メロン、モモ、パイナップル、リンゴなど）や野菜などで口腔粘膜や口周囲の皮膚にじんましん反応を起こすことがある⁷。花粉と果物などの蛋白質の類似性が原因の例では、スギ、シラカバ、ハンノキなどの花粉症との関連性が指摘されている。南方系のフルーツのバナナなどではラテックス（ゴム）との関連性も考えられている。加熱処理することにより抗原性が減弱あるいは消失してしまうことも多く認められ、リンゴアレルギーで生では症状が出現しても焼きリンゴは摂取可能であ

るというケースも認められる。

もう一つの即時型食物アレルギーの特殊型として比較的まれな食物アレルギーだが、特定の食物と運動の組み合わせで蕁麻疹から始まりショック症状にいたる場合を「食物依存性運動誘発アナフィラキシー」と呼ぶ。原因としては我が国では小麦・エビ・イカなどが多く報告されている。原因食品を含む昼食を摂取した後に多くは2時間以内に運動をした場合に蕁麻疹から始まり、呼吸困難・ショックにいたるようなケースである。食物単独、運動単独では通常何もおこらないので、疾患の概念を知らないと診断がつかないこともある。食物依存性運動誘発アナフィラキシーの予防について(1)原因食物摂取から2時間(可能なら4時間)運動は控える。(2)原因食物を摂らなければ運動は可能であり、必ずしも運動を全面禁止にする必要はない。

確定診断後のフォローアップについて

「食物アレルギーの診療の手引き」における原因食物決定後の経過観察として示されているフローチャートを図2に引用した¹⁾。誤食は本来あってはならないことであるが、診療していく上で重要な情報源である。食物アレルギーの耐性化の確認の間隔は3才までは6ヶ月ごと、3才以降では年1回程度で行うべきと考えている。食物負荷試験は3、4才ぐらいまではオープン負荷でも判断可能であるが、学童期近くなるとブラインド負荷試験(何を食べているのかわからない状態で行うこと)でないと判断できなくなるので注意が必要である。

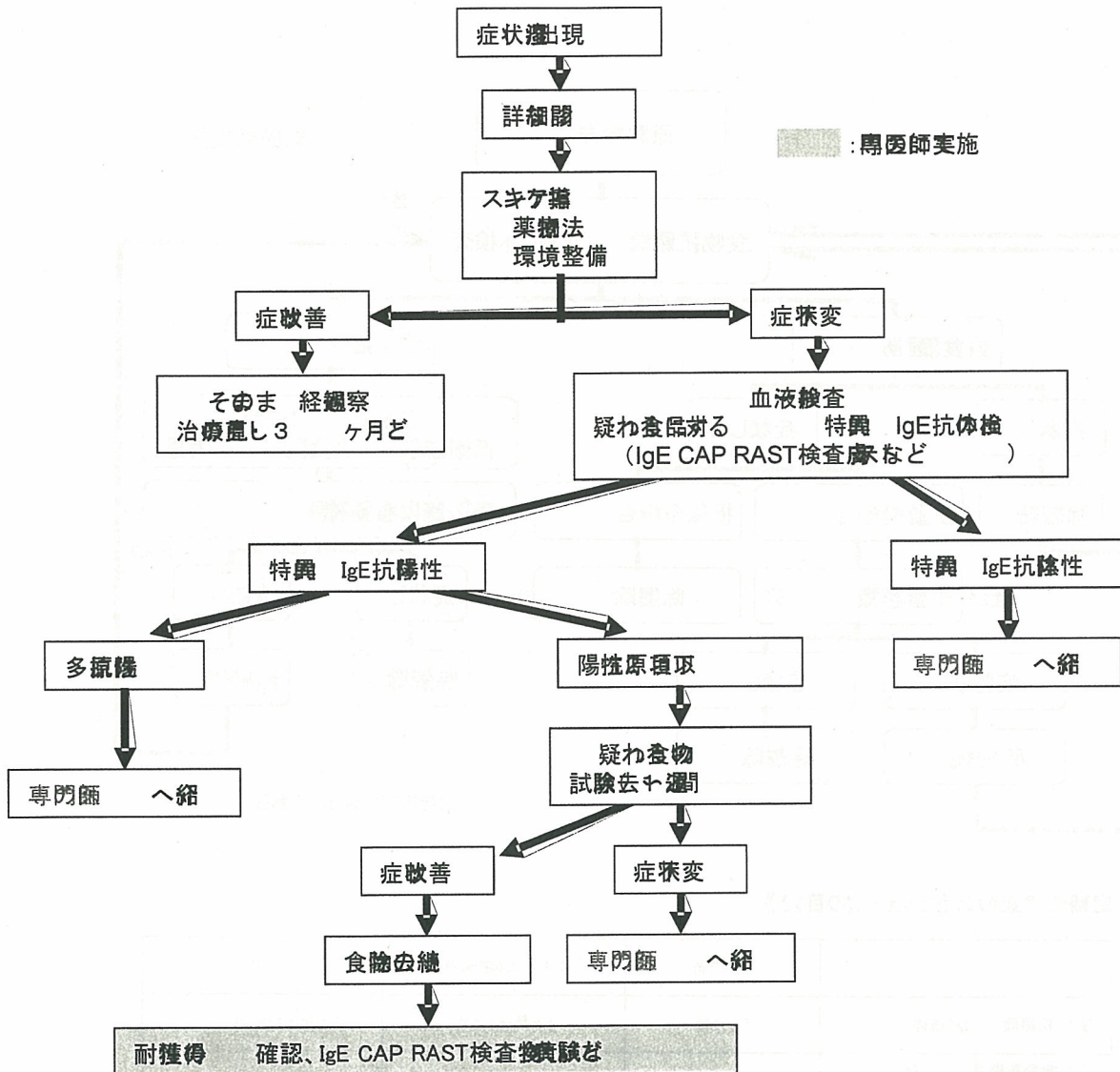
さらに即時型症状を呈するタイプの診断のフローチャートも図3に示した¹⁾。この場合には重篤なアナフィラキシーを繰り返さないことが最も重要になるので、原因の確定作業をしっかり行うことが重要である。また症状が出現してしまった場合は、表4のGrade3以上であれば速やかにエピネフリンの筋注(エピペン[®])を行うことで重症化を防ぐことができる。

以上述べてきたことを行っていく上で一般医と専門医の診療連携が大変重要であり、図1から図3までフローチャートにおいて専門医の担当部分を色つきで示してある¹⁾。一般の方はすべての医療機関で同じレベルの医療を受けられると思っている方も多いので、診療所と専門施設で行われることの違いや役割分担に関する理解を促していく必要がある。

食物アレルギーの診療において食物アレルギーの全体像を医師が十分理解した上で個々のケースの診療にあたること、一般医・専門医がそれぞれの診療範囲を守り、重症例や多抗原感作陽性症例など食物負荷試験が必要なケースでは専門医療機関に紹介するなどして対応にあたる¹⁾ことが重要である¹⁾。初期診療に関わる一般医が正しい食物アレルギーの知識を持って診療に携わって頂ければ食物アレルギー^②に関する混乱した状況はかなり是正されることが考えられる。

参考文献

- 1) 海老澤元宏：アレルギー55: 107-114, 2006
- 2) 海老澤元宏、ほか：日本小児科学会雑誌 106：1609-1615, 2002

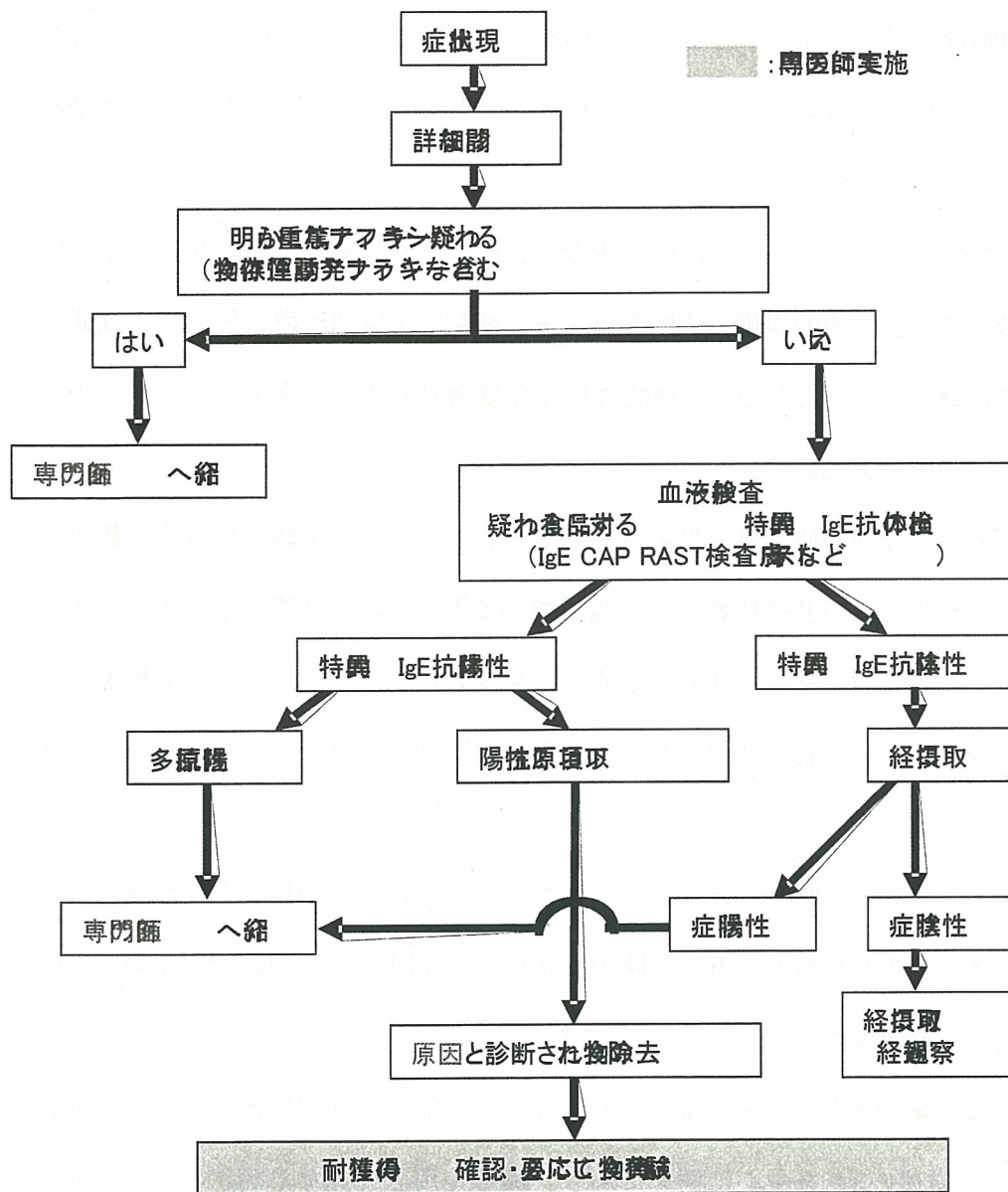


- 3) 井口正道、ほか：日本小児科学会雑誌 110:1534-1539, 2006
- 4) 池松かおり、ほか：アレルギー55:140-150, 2006
- 5) 池松かおり、ほか：アレルギー55:533-541, 2006
- 6) 井口正道、ほか：日本小児科学会誌:1540-1544, 2006
- 7) 杉井京子、ほか：アレルギー55: 1400-1408, 2006

図1 食物アレルギー診断のフローチャート
(食物アレルギーの関与する乳児アトピー性皮膚炎)

図3 食物アレルギー診断のフローチャート（即時型症状）

食物アレルギーの診療の手引き 2005 より（一部改変）



V 薬物アレルギー

早期診断、重症度判定、早期治療の指針の作成に先立ち、薬物アレルギーで大きな問題となるのは、元々簡潔明瞭なガイドラインが存在せず、個々の事例で担当医（その多くは、原因薬物を投与した医師）により個別の診療が行われ、その情報の集約システムが不十分なことである。

各病院・大学で薬物アレルギーに詳しい医師は少なく、その科も皮膚科、内科など一律ではないという事情を考えると、全国的規模で診断基準・重症度判定・早期治療の指針を短期間で樹立するのは非常に困難であり、むしろ、長期的視野で今後指針の確立充実を図るべきとの意識を共有することが重要と考えられる。

短期的視野に基づくと、今回の研究班で最終目標としている自己管理・個別化医療の観点から、筆者としてはあらゆる診療の基礎情報として重要である問診、および薬物アレルギー患者の診療に用いる問診のチェックポイントの提言、そして今後情報収集を行うための前提となる広めで簡便な診断基準（あるいは診断の目安）の作成がまず重要と考える（案を表1、表2に示す）。

表1に掲げた薬物アレルギーに対する問診のチェックポイント3点（薬物投与と症状発現の時間的關係、薬物投与中止後の症状軽減、再投与時の症状再発）はFDA方式の診断アルゴリズムで重要とされていて、至極常識的、基本的な内容である。

「表2 診断の目安」は私案であるが、まず薬物アレルギーの可能性を念頭に置くことを冒頭に述べてある。そして、前述の3点を中心に据えてあり、薬理作用とは異なる症状で、アレルギー反応で生じる一般的症状に該当すると限定することにより、ADRすべてにまで対象を広げすぎないように配慮している。そして、造影剤によるアナフィラキシー様反応や、特異体質反応といったアレルギー反応と紛らわしい症状は、一般臨床医にとって薬物アレルギーとの境界線を引きづらいことを考慮し、この診断の目安では含めても良いとの立場をとっている。

一般に、一つの薬物が多彩なアレルギー症状を引き起こしうること、一つの症状が多種の薬剤により引き起こされることから、薬物と薬物アレルギー症状は多対多の關係と把握されてきた。薬物と薬物アレルギー症状との間に存在するはずのアレルギー機序は、多くの場合不明で

あり、推測できたとしても薬物と抗体或いは感作リンパ球の存在に基づきGeil & Coombs分類 I～IV型に当てはめるのが精一杯であった。

そして発症は多くの場合偶然(不意打ち)であることから前向きな検討は非常に困難であり、特に頻繁に用いられる薬物(たとえば、ペニシリン系抗生物質)に限定して誘発されやすい症状が検討されたり、重篤な症状(たとえば、重症皮疹やアナフィラキシー)を対象に原因薬物の傾向や治療が検討されてきた。

しかるに、近年の特筆すべき潮流として、薬物アレルギーの症状の大部分は皮膚に出現することが背景となり、皮膚科領域で病態の知見が急速に進展してきている。しかしながらその知見はなかなか複雑である。たとえば、原因薬物および臨床経過において特異なパターンを示すある種の薬疹(過敏症症候群、hypersensitivity syndrome)において、薬物だけでなくHHV (human herpes virus) ウイルス再活性化も関与しているといった複雑な病態概念が徐々に明らかとなってきた。

この疾患(drug-induced hypersensitivity syndrome, DIHS)を例にとると、発症メカニズム(アレルギー反応およびHHV再活性化)を軸とし、それを誘発する数種の薬物、そしてそのメカニズムにより起こる発熱・皮疹・肝障害・好酸球増加・異型リンパ球出現・リンパ節腫脹といった多彩な症状を一括して把握する、という斬新な考え方であり、このように発症メカニズムを軸とする考え方が他の薬疹にも適用されつつある。ともかくも、薬物から出発し、「薬物→それを抗原とするアレルギー反応→アレルギー反応の結果としての臓器症状・全身症状」と流れていく旧来の考え方だけでは薬物アレルギーの全貌を捉えられなくなってきている。

このように病態概念の進展がみられる一方で、現実の薬物アレルギーの診療は多くの場合、case by caseの診療にとどまっている。また、薬物アレルギーとは無縁な症状でありながら問診や診察の不十分さから薬物アレルギーと誤診され不十分な診療しか受けられないケースや、回避すべき薬物に関する適切な情報提供を受けられないケースも見られる。

このように薬物アレルギーの診療が不十分なレベルにとどまっていることは、医師・患者双方にとって大変に不幸なことである。最近、注射用抗菌薬の添付文書において、即時型皮膚反応の記述が消えたのに伴い、IgE依存性反応の診断目的検査として極めて有用なはずの即時型皮膚反応そのものを無意味な検査と見なして無視するという誤った風潮もみられる(注射用抗

菌薬の施行前に即時型皮膚反応の施行が勧められる場面がガイドラインで記載されている。それを表4に示す)。

とはいえ、アレルギーの専門医にとっても、アレルギー症状の被疑薬が複数ある場合に、原因薬の絞り込みは難しい作業であることが多い。生じた症状が、薬物と関係があるのか否かの判断自体が難しい場面も稀ではない。実際のところ、筆者としては、薬物アレルギーの診療においては、表5に示すような限界を常に感じつつ行っているのが現状である。

長期的視点からは、指針の確立が重要であるだけでなく、日常診療の限界を越えられるよう、原因薬物の特定やアレルギー機序の証明が安全かつ簡便となるような検査法の進歩も切に望むものである。

文献

1. 村中正治。薬物アレルギー。臨床アレルギー学第2版。pp. 402-414、南江堂、1998.

表1 問診のチェックポイント (案)

一般の問診のチェックポイント (案)

- 1) 既往歴の把握 (今までに、薬物で体調を悪くしたことはありましたか? もしあった場合は、何という薬剤でどんな症状が起きましたか?)
- 2) その他のアレルギー疾患の把握 (気管支喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎は持っていますか?)
- 3) 家族歴の把握 (血縁者で薬物アレルギーを持っている方はおられますか?)

薬物アレルギーが疑われる患者に追加する問診のチェックポイント (案)

1) 薬物投与と症状発現との時間的關係

いつ頃に、どのような症状に対して何という薬物 (複数であればそのすべて) を何日間使ったときに、どのような時間経過で、どのような症状が出現しましたか?

2) 薬物投与中止後の症状軽減

薬物はいつ中止しましたか? 症状は、どのような経過で治りましたか?

3) 薬物再投与が行われた場合の症状再発の把握

その後、同じ薬剤を使ったことはありますか? 使ったときに、同じ症状が誘発されましたか? その時間経過はいかがでしたか?

FDA方式の診断アルゴリズムの中で重要と扱われている項目は、薬物投与と症状発現との合理的な時間的關係、薬物投与中止後の症状軽減、薬物再投与が行われた場合の再発、の3項目である。

表2 薬物アレルギー 診断の目安 (案)

○まず、症状が薬物で引き起こされている可能性を疑う

○主要事項-1, 2の両者を満たすこと

1. 薬物と症状に妥当な時間経過が存在：問診が特に重要

1) 薬物投与開始後に症状出現

2) 薬物投与中止後に症状が改善

3) 再投与が偶然なされた場合に症状が再出現

2. アレルギー機序の推定

1) 症状が薬物の薬理作用で生じたのではない

2) 症状がアレルギー性薬物反応の一般的症状 (表3) のいずれかに該当

○診断の参考となる事項

1) 既報の症状 (当該薬物で既に報告されている症状。添付文書を参考にする)

2) 感作歴 (以前の当該薬物投与歴)

3) 発症機序 (可能な場合) : Gell & Coombsの病型分類

4) 検査所見 (即時型皮膚反応やパッチテストなど)

表2に対する補足

- 1) 表3は、アレルギー性薬物反応の主な症状を記したものである。
- 2) 薬剤の添付文書情報は以下のHPで入手可能である。 <http://www.info.pmda.go.jp>
- 3) 各症状をGell & Coombs分類のI～IV型に分けられるのは、典型例に限られる。
- 4) 検査法については、全てのアレルギー反応に対して一律に適用可能かつ安全簡便確実な検査はないことに留意が必要。複数の薬剤から絞り込む際には、過去の報告の調査や適切な検査施行により原因薬を確定させる。

1. 薬物負荷テスト

薬物負荷テストは、少量投与から開始して徐々に増量する。誘発されうる症状に後遺症や致死危険が予測される場合には、禁忌である。具体的には、Stevens-Johnson症候群、中毒性表皮壊死症、剥脱性皮膚炎、血球減少症、重症な肝障害などには実施しない。

2. 皮膚テスト

①皮内テスト、プリックテスト、スクラッチテスト

②パッチテスト

3. *In vitro* test

① RAST：その薬物アレルギーの発生に関与した薬物由来エピトープがRASTに用いられる固相に結合させてある場合

② Coombs, Complement-fixation, Agglutination：薬物起因性血球減少症

③ リンパ球刺激試験 (LST)

IgE依存性反応には即時型皮膚反応の有用性が高い。皮内投与でアナフィラキシー反応を引き起こすことがあるので、高度に希釈した液を用いた皮内テストや、皮内に入る量が格段に少ないプリックテストをまず行うのが慎重なやり方である。アナフィラキシーを起こした後、当該薬物を投与しても無反応となる不応期が数日あることから、発症後10日以上あけてから検査するのが望ましい。

薬物特異的RASTは、多くの小分子薬物に対して施行は困難である。これは、小分子に対し

て、抗原性を維持したままで固相に結合させるのが難しいためである。

遅延型（IV型）反応に対してパッチテストが行われる。陽性の場合に診断的価値は高い。

リンパ球刺激試験（LST）は感度・特異度ともに高くない。陰性であっても原因薬の否定ができないこと、薬物によっては信頼性がかなり劣ることには留意を要する。

血液検査で好酸球増加が見られる場合には、アレルギー反応の判断に若干参考とはなるが、必要項目とも十分項目ともいえない。

表3 アレルギー性薬物反応の症状（文献1より引用）

臓器	主な症状・病名
全身性	アナフィラキシー反応、ショック、全身痙攣、血清病様反応、薬物熱、過敏性血管炎、ループス症候群、アナフィラキシー様反応
皮膚・粘膜	固定薬疹、播種状紅斑型薬疹、蕁麻疹、血管浮腫、多形紅斑型薬疹、Stevens-Johnson症候群、苔癬型薬疹、湿疹型薬疹、天疱瘡型薬疹、接触性皮膚炎、光線過敏反応、剥脱性皮膚炎（紅皮症）、中毒性表皮壊死症、hypersensitivity syndrome
血液・造血器	汎血球減少症、白血球減少（顆粒球減少）、血小板減少、溶血性貧血、好酸球増加症、リンパ腫様反応
呼吸器	喘息発作、気管支痙攣、PIE症候群、好酸球性肺炎、急性間質性肺炎、肺線維症、Goodpasture症候群
肝臓	胆汁うっ滞型肝炎、急性肝細胞壊死
その他の臓器	糸球体腎炎、急性間質性腎炎、ネフローゼ症候群、膜性腎症、多発筋炎、重症筋無力症、心筋炎、多発根神経炎、関節炎、後腹膜線維症

非アレルギー機序にもとづくアレルギー類似反応を含む。

各々の症状には原因となりやすい薬剤が存在する。

表4 アレルギー歴問診と既往にもとづく注射用抗菌薬投与前の対応原則

アナフィラキシーショックの発現予防のために行わなければならないこと

1) 患者の薬剤投与歴およびアレルギー歴に関する問診を十分に行う。

2) 抗菌薬に関連するアレルギー歴がある患者の場合

皮膚反応は行わなくてよい

①抗菌薬にショックの既往がある患者については、以下のように判断する。

i) 当該抗菌薬の投与は禁忌とする。

ii) 類似抗菌薬の投与は原則禁忌とするが、同じβ-ラクタム系薬でも系統が異なる抗菌薬の皮膚反応試験陰性を確認した上で、慎重に投与することが許容される。ただし、アナフィラキシー発現のリスクが大きいことを認識して対処する。

②抗菌薬にショック以外の過敏症の既往のある患者については、次のように判断する。

i) 当該抗菌薬の投与は原則禁忌とするが、皮膚反応試験陰性を確認した上で、慎重に投与することが許容される。ただし、アナフィラキシー発現のリスクがあることを認識して対処する。

ii) 類似の抗菌薬については慎重な投与を行う。

3) アレルギー疾患（気管支喘息など）や抗菌薬以外の薬剤に対するアレルギー歴がある患者の場合には、慎重な投与を行う。

注：日本化学療法学会：抗菌薬投与に関連するアナフィラキシー対策のガイドライン（2004年版）より引用。ファイルは下記HPより入手可能。

http://www.chemotherapy.or.jp/journal/reports/hinai_anaphylaxis.html

表5 薬物アレルギー診療における問題点・限界

- 1) 薬物との因果関係については、確定的と否定的の中間に、様々な程度で「関連の可能性あり」が多く経験される。
- 2) アレルギー症状がある間は、診断過程と治療過程の両者が重なり合い、経過中に診断の修正を行うことも多い。
- 3) 薬物以外の原因でも同様の症状が生じうるため、薬物投与歴の正確な情報が得られない場合に、症状から薬物が原因と推定することは困難である。
- 4) 原因薬の特定やアレルギー機序の解明が不十分であっても、疑わしい薬物すべてを避けることで、以後の有害作用が回避できる。従って危険のある薬物を回避することは妥当であるが、回避すべき薬物が多いと、日常の診療に支障を来しうる。
- 5) チャレンジテストは信頼性が高いのではあるが、リスクを冒して診断を明確にする、或いは、原因薬物を絞り込むという場面は多くない。

添付資料 2

Easy Asthma Program (EAP)

イージー・アズマ・プログラム 患者アンケート

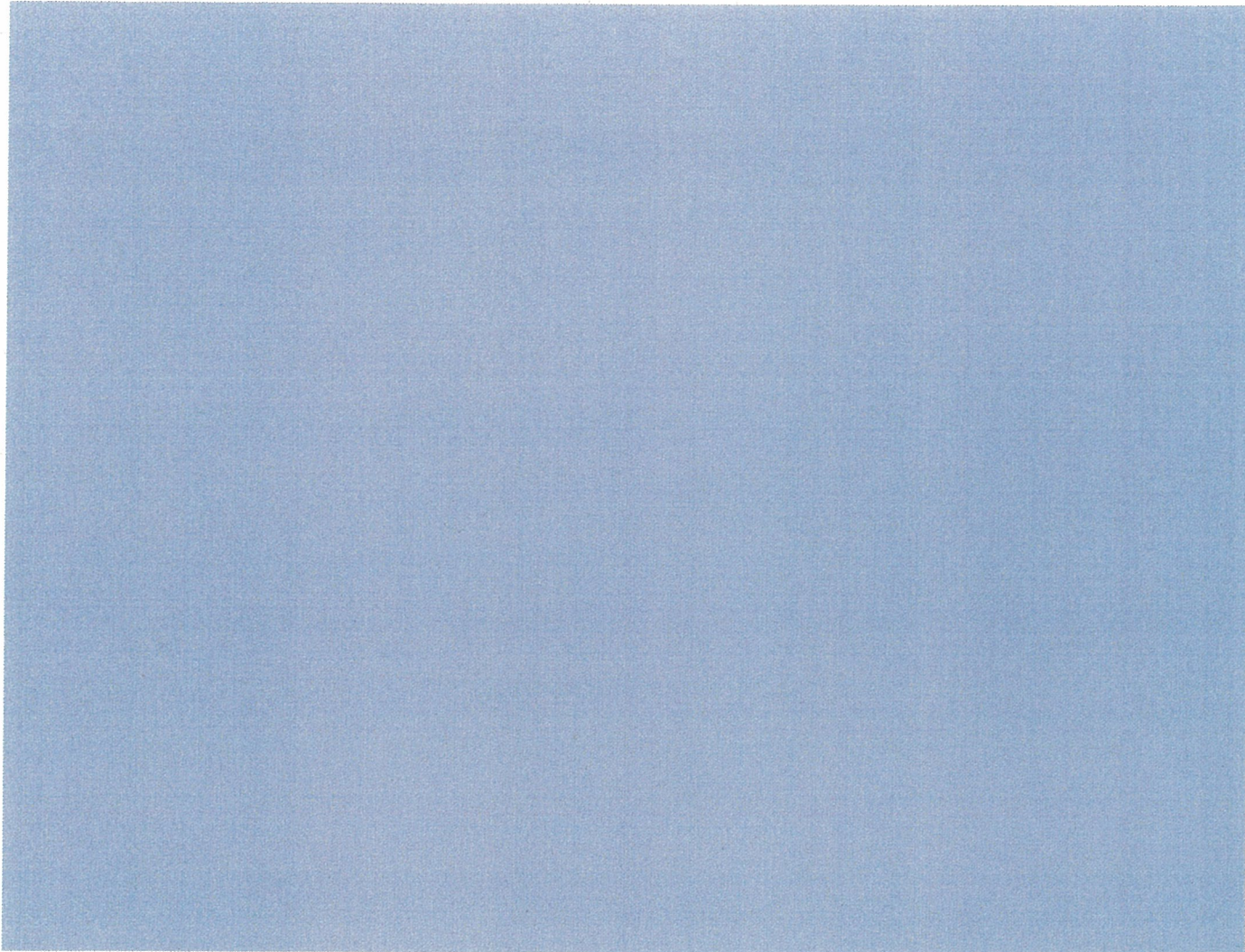
成人

監修：足立 満（昭和大学医学部 第一内科 教授）
石原 享介（神戸市立中央市民病院 副院長）
大田 健（帝京大学医学部 内科学講座 教授）

推薦：財団法人日本アレルギー協会

お願い

●ぜんそくの患者さんの来院時、診療前にこのアンケートに記入頂いてください。



■ 備考

A series of horizontal dashed lines for writing, spanning the width of the page below the '備考' header.



成人

受診日： 年 月 日 | 性別 男・女

生年月日： 明治・大正・昭和・平成 年 月 日

1. 日常生活の状態

この4週間に、ぜんそくのせいで職場や家庭で思うように仕事はかどらなかったことはどの程度ありましたか？

- まったくない
- 少し
- いくぶん(月1回以上)
- かなり(週1回以上)
- いつも

2. ぜんそく症状の頻度

この4週間に、どのくらいぜんそくの症状(ゼイゼイ・息切れ)がありましたか？

- まったくない
- 1週間に1回未満
- 1週間に1回以上
- 1日に1回(持続しない)
- 1日に2回以上

3. 夜間症状の頻度

この4週間に、ぜんそくの症状(ゼイゼイする、咳、息切れ、胸が苦しい)のせいで夜中に目が覚めたり、いつもより朝早く目が覚めてしまうことがどのくらいありましたか？

- まったくない
- 月2回未満
- 月2回以上
- 1週間に1回以上
- 1週間に4回以上

4. この4週間に、即効性のある発作止めの吸入薬(サルブタモールなど)をどのくらい使いましたか？

(使用した回数をお答えください。例えば、1週間で2回、1回につき2吸入使用した場合でも使用回数は1週間で2回になりますので、「1週間に1回以上」を選んでください。)

- まったくない
- 1週間に1回未満
- 1週間に1回以上
- 1日に1回(持続しない)
- 1日に2回以上