

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

食物アレルギーの発症・重症化予防に関する研究

平成18年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 今井 孝成

平成19（2007）年3月

—目次—

I. 総括研究報告書

食物アレルギーの発症・重症化予防に関する研究（研究総括）

今井 孝成.....1

II. 分担研究報告

1. 即時型食物アレルギーの全国モニタリング調査

—アナフィラキシー症状に対するエピネフリン使用および処方に関する調査—

今井 孝成.....5

2. 食物アレルギー患者に対する栄養指導の研究

海老澤 元宏.....8

3. 新生児の食物アレルギーの発症に関する研究

—新生児ミルクアレルギー（消化器症状型）に関する検討—

板橋 家頭夫.....12

4. 食物アレルギーに関する遺伝子多型の研究

玉利 真由美.....15

## 食物アレルギーの発症・重症化予防に関する研究

主任研究者 今井 孝成 国立病院機構相模原病院 小児科

### 研究要旨

本研究班は以下の4分担研究により、食物アレルギーの疾患概念や治療論の確立を支援し、また患者のQOLを高め、併せて保健医療や厚生行政に直接的な情報提供を行うことで、多角的に食物アレルギーの発症および重症化の予防に寄与することを目的とする。

本研究班は4つの分担研究から構成されている。1)【即時型食物アレルギーの全国モニタリング調査】では、最終年度に即時型食物アレルギーの全国調査を行い、食品衛生法をはじめとする食物アレルギーに関する厚生行政の指針、重症化の予防に寄与する。本年度はアナフィラキシー症状に対するエピネフリン使用および処方に関する研究を行い、わが国におけるアナフィラキシー対策の遅れに警鐘を鳴らした。2)【食物アレルギー患者に対する栄養指導方法の確立に関する研究】では、食物アレルギーの栄養指導方法を体系化し、栄養指導マニュアルを作成することで食物アレルギー患者の2次的な重症化予防に寄与する。今年度は532名の対象患者に対して食物アレルギーと栄養指導の調査を行い、マニュアル作成への重要な指針を得た。3)【新生児ミルクアレルギー(消化器症状型)に関する検討】では、疾患概念すら確立していない新生児期発症のミルクアレルギーを全国調査からその実態解明、診断指針の策定を目標とし、同疾患の早期診断、治療、重症化予防に寄与する。今年度は日本周産期・新生児学会の認定基幹病院263施設を対象に調査を行い、同疾患の概要を把握した。4)【食物アレルギーの遺伝子多型の検討】では、未だ解明の進まない様々な病型の食物アレルギーの遺伝子多型を検討し、食物アレルギー発症や重症化リスクの判定方法の開発を目指す。本年度は食物アレルギー139名分のDNA抽出を行ない、RIG-I、IFN- $\beta$ についての遺伝子多型の分析を行なった。将来的には食物アレルギーのリスク評価への応用を検討し、予防医療の柱とする。

### 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

板橋 家頭夫

昭和大学医学部小児科教授

玉利 真由美

理化学研究所遺伝子多型研究センター  
アレルギー体質関連遺伝子研究チームチームリーダー

### A. 研究目的

食物アレルギーは昨年度小児アレルギー学会と厚生労働科学研究班からそれぞれ診療マニュアルや診療の手引きが初めて発行されたばかりで、同じアレルギー疾患の気管支喘息やアトピー性皮膚炎、花粉症などに比べ発症、重症化の予防や診断治療面など様々な点で大きく遅れをとっている。

本研究班は以下に示す各項目の研究により、食物アレルギーの疾患概念や治療論の確立を支援し、また患者のQOLを高め、併せて保健医療や厚生

生行政に直接的な情報提供を行うことで、多角的に食物アレルギーの発症および重症化の予防に寄与することを目的とする。

【分担研究1】即時型食物アレルギーの全国モニタリング調査(今井)においては、従来の全国モニタリング調査の巨大なネットワークを利用し即時型食物アレルギーの様々な問題点や現状を明らかにし、食品衛生法をはじめとする食物アレルギーに関する厚生行政の指針、重症化の予防に寄与することを目的とする。

【分担研究2】食物アレルギー患者に対する栄養指導方法の確立に関する研究(海老澤)においては、除去食療法が治療の柱となる食物アレルギー患者において、栄養指導は必須事項であるが、現況ではその方法論すら確立していない。食物アレルギーに関する栄養指導の方法論から実践を具現化することを目標とし、最終年度には食物アレルギー栄養指導マニュアルを作成し、食物アレルギーの重症化予防に寄与することを目的とする。

【分担研究3】新生児ミルクアレルギー(消化器症状型)に関する検討(板橋)においては、充分な

疫学情報がなく、疾患概念すら確立していない新生児期発症のミルクアレルギーを全国調査からその実態を解明し、診断指針の策定を目標とすることで、発症、重症化の予防に寄与する。

【分担研究4】食物アレルギーの遺伝子多型の検討(玉利)においては、未だ解明の進まない様々な病型の食物アレルギーの遺伝子多型を分析検討し、食物アレルギー発症や重症化リスクの判定方法の開発を目指す。

## B. 研究方法

### 1) 即時型食物アレルギーの全国モニタリング調査より一アナフィラキシー症状に対するエピネフリン使用および処方に関する研究一(今井)

即時型食物アレルギー全国モニタリング調査の調査協力医師1190名(日本アレルギー学会専門医もしくは日本小児アレルギー学会会員のうち調査に賛同をえられた医師)を対象に、郵送法で行った。調査はエピネフリン自己注射薬処方医登録の有無、処方経験、処方対象とする適応、およびエピネフリンを投与する即時型症状のタイミングについて行なった。

### 2) 食物アレルギー患者に対する栄養指導方法の確立に関する研究(海老澤)

国立病院機構相模原病院小児科外来に受診する食物アレルギー及び非食物アレルギー児の保護者532名を対象に調査を行った。調査は食生活に関する意識(献立作成や調理上での負担、家族や学校や園での理解度、外食や旅行などの自由度、母の性格やストレス、給食満足度など)に関して行ない、食物アレルギー児の保護者にはさらに栄養指導法に関する調査を面接法で詳細に行なった。

### 3) 新生児ミルクアレルギー(消化器症状型)に関する検討(板橋)

日本周産期・新生児学会の認定基幹病院263施設を対象に郵送法で行った。調査は2004年1月から2005年12月までの各施設における出生体重別入院総数、ミルクアレルギーと診断もしくは強く疑われた症例数、頻度の高い症状、診断的価値が高いと考える諸検査について行なった。

### 4) 食物アレルギーの遺伝子多型の検討(玉利)

国立病院機構相模原病院小児科より提供された食物アレルギー患者群139症例(男児104名女児35名)を対象に検討した。臨床病型は乳児アトピー性皮膚炎型、即時型+乳児アトピー性皮膚炎

型、即時型単独など多岐にわたる。また臨床的特徴として、食物アレルギーが遷延化する群や、アナフィラキシー群なども抽出し検討した。

データベースより各候補遺伝子のゲノム構造を入手し、エクソン周辺100bpを含む領域について喘息患者24名において塩基配列を決定し、遺伝子多型を同定する。それらをHaploviewを用いて連鎖不平衡マップを作成し、TagSNPsの選定を行なう。選定された遺伝子はタイピングを行い、さらに相関解析を行う。広い範囲に存在する遺伝子についてはHapMap projectによるLDmapによる遺伝子多型情報よりintron部分のTagSNPの選出も併せて行なう。

## C. 研究結果, D. 考察

### 1) 即時型食物アレルギーの全国モニタリング調査より一アナフィラキシー症状に対するエピネフリン使用および処方に関する研究一(今井)

①707名の医師より回答が得られた。このうちエピネフリン(以下EP)自己注射薬の処方登録医は443名(62.7%)であった。処方登録医のうちこれまでにEP自己注射薬の処方経験者は209名(47.3%)であり、処方医の1人当たり処方数は $3.7 \pm 6.0$ 本(平均±標準偏差)、総処方数は749本に過ぎなかった。

②EP自己注射薬処方に関して、「必ずEP処方の対象とする」患者は「アナフィラキシー(以下An)ショックを繰り返すもの」とする医師が88.0%と一番多く、「場合によって処方対象とする」の6.6%を併せると94.6%が処方対象としていた。しかし、本来は処方適応である「Anの既往があるもの」や「即時型の呼吸器または消化器症状があるもの」へ必ず処方対象とする割合は各々41.6%、22.3%であった。

③An症状に対するEP投与のタイミングに関して、医師が投与するタイミングとして「循環器症状」をとまなう場合が最も多く93.7%であったが、それ以外の「気道粘膜症状」、「呼吸器症状」など本来EPが投与されるべきタイミングでも投与率は高くなかった。

### 2) 食物アレルギー患者に対する栄養指導方法の確立に関する研究(海老澤)

①調査は0歳から学童期までの532名に行なった。食生活に関する調査において食物アレルギー児は41.2%が家族と違う献立の食生活を送り、その献立作りに保護者の69.8%が苦勞していた。

また食物アレルギー児の保護者のほとんどが原材料表示に注意を払い、アレルギー用食材の購入による経済的な負担が大きいと感じていた。更に80%以上が日頃から誤食や出現症状への不安を感じ、53.9%は外食に十分に行く事が出来ず、日常生活上の不便性を感じていた。

②生活背景の調査において、母の性格傾向やストレス解消度、自由時間、児の園や学校の出席状況などに対照群と差を認めず、夫や祖父母および園や学校での食物アレルギーに対する理解度は総じて高かった。

③栄養指導法の調査において、診断直後は全年齢群で“献立作成や代替食の調理”に関して一番多く悩んでいるが、除去食を開始後は“アレルギー用食材の購入先”や“外食”そして“給食への対応”など、患児の年齢によって保護者の悩みが多様化する傾向が見られた。

### 3) 新生児ミルクアレルギー(消化器症状型)に関する検討(板橋)

①調査票を配布した263施設のうち、145施設(55.1%)から回答を得た。これら施設における2年間の新生児入院数は69,796例であった。

②新生児ミルクアレルギーと診断、もしくは強く疑われた患児は0.21%(145/69,796例)であり、出生体重1,000g未満、1,000g以上1,500g未満、1,500g以上2,500g未満の児ではそれぞれ0.35%(14/4,034例)、0.19%(11/5,848例)、0.17%(45/26,294例)であった。

③頻度が高い臨床症状として下血・下痢・嘔吐が上位3症状として上げられた。

④ミルクアレルギーを疑った際に実施している検査は、抗原除去試験・特異的IgE・非特異的IgE・便潜血反応が70%以上の施設で行なわれていた。一方で、抗原負荷試験・リンパ球幼若化試験を積極的に実施している施設はそれぞれ15.2%、35.9%であった。抗原負荷試験は診断的価値が高い検査として挙げられたが、積極的に実施している施設は少数であり、各施設での診断方法・根拠は一定していなかった。

### 4) 食物アレルギーの遺伝子多型の検討(玉利)

①患者群139症例分のDNAの抽出を行った。本年度はRIG-I、IFN $\beta$ について遺伝子多型の同定を行った。

②RIG-I遺伝子上には25個の遺伝子多型が認められ、このうちアミノ酸の変異を伴う遺伝子多型が2個認められた(R7C、S144F)。これらは連

鎖不平衡の関係にはなく、その多型頻度も4%と低かった。連鎖不平衡マップを作成し、TagSNPsとして5個の遺伝子多型を選出した。

③IFN- $\beta$ 遺伝子上には11個の遺伝子多型が認められ、エクソン上にはアミノ酸変異を伴わないY51Yと3' UTR上に一つ、合計2つの遺伝子多型を認めた。連鎖不平衡マップを作成し、TagSNPsとして6個の遺伝子多型を選出した。

## E. 結論

### 1) 即時型食物アレルギーの全国モニタリング調査より—アナフィラキシー症状に対するエピネフリン使用および処方に関する研究—(今井)

①アレルギー専門の医師であっても未だエピネフリン(以下EP)自己注射薬処方登録医の割合は十分でなく、さらに処方登録医であっても処方経験のないものが多かった。アナフィラキシー(以下An)ショックで死亡するリスクのある患者に対して、十分なEP自己注射薬の処方体制が整っているとはいえ、改善に向けた努力が必要である。

②EP自己注射薬が本来処方適応となるべき症例に対して、十分に処方されていない傾向があった。Anリスク患者のリスク評価を正しく行い、EP自己注射薬の処方対象者を正しく認識し、一段と処方を推進する必要がある。

③EPはAnショック状態ではもちろん、プレAnショック状態でも投与されるべきであり、投与のタイミングを処方医は再確認し、Anショック死亡事故を未然に防ぐ努力を一層続ける必要がある。

### 2) 食物アレルギー患者に対する栄養指導方法の確立に関する研究(海老澤)

①食物アレルギー児およびその保護者の日常の食生活上での様々な問題点や改善点が浮き彫りになった。また児の年齢によって、保護者の欲する栄養指導的内容が変化することが判明した。

②これらの結果を基に、最終年度の食物アレルギー栄養指導マニュアル作成に向けて、マニュアルで重点的に扱うべき栄養指導の項目を決める事が出来た。

### 3) 新生児ミルクアレルギー(消化器症状型)に関する検討(板橋)

①ハイリスク新生児を扱っている施設における新生児ミルクアレルギー(消化器症状型)の診療の現状が明らかとなった。

②出生体重 1,000g 未満の児におけるミルクアレルギーの発症頻度は高率であり、本症発症のメカニズム解明に糸口を与える情報である。

③本疾患の主症状は消化器症状であり、同症状を呈する疾患との鑑別を要する。

④施設間での診断方法や根拠にばらつきが大きく、簡便かつ精度の高い統一した診断指針の提言が必要である。2次調査で更に詳細にミルクアレルギー症例の臨床像を明らかにし診断指針の作成を目指す。

#### 4) 食物アレルギーの遺伝子多型の検討（玉利）

本年度に明らかになった遺伝子多型を用いて食物アレルギーの性別や年齢などの要因はもちろん、様々な臨床病型や原因食物種、アナフィラキシーの既往歴などについて病態解析を行う。最終的には関与する遺伝子多型を用いて、多変量解析により、食物アレルギーリスクの判定方法の開発を目指す。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

分担研究報告書 参照

##### 2. 学会発表

分担研究報告書 参照

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

分担研究報告書 参照

即時型食物アレルギーの全国モニタリング調査  
—アナフィラキシー症状に対するエピネフリン使用および処方に関する調査—

分担研究者 今井 孝成 国立病院機構相模原病院 小児科

研究要旨

即時型食物アレルギー(以下 FA)患者の約 10%に発症するアナフィラキシー(以下 An)ショック症状に対し、唯一の治療薬はエピネフリン(以下 EP)である。わが国では先般やっと EP 自己注射薬が処方出来るようになったが、欧米の報告では EP 投与のタイミングが遅いことや処方適応が低いことが問題点として指摘されてきている。そこで本研究ではわが国における EP 投与と処方の現状を調査し、状況を是正することを目的に行われた。

アレルギー専門医 707 名中、62.7%が登録医であり、このうち 47.3%に処方経験があった。EP 処方適応は “An ショックを繰り返すもの” が 94.6%で最も多かったが、“An の既往があるもの” を対象とする医師は 86.2%に過ぎなかった。また EP 投与のタイミングに関しても “循環器症状” をともなう場合が 93.7%であったが、“気道粘膜症状” が 79.4%、“呼吸器症状” が 56.6%であった。

現状では An リスク患者に対して EP 投与の体制が整っているとは到底いえない状況にあった。また処方医師は、的確に An のリスクを評価できてなく、十分なハイリスク患者の An 危機管理が出来ていない。An リスク管理に向けて、今後まずは医師に向けた An の啓発が重要であると考えられた。

A. 研究目的

FA 患者はわが国には約 150 万人いると考えられているが、厚生労働省の調査では即時型 FA 症状を発症した患者のうち約 10%はショック症状を呈していた。これは非常に高率であり、FA はアナフィラキシーショックに陥り易い疾患といっていて間違いない。

これは国内にとどまらず、世界的に示唆されていることであり、欧米諸国では 1980 年代からエピネフリン(以下 EP)自己注射薬が処方出来るようになってきていた。わが国では平成 17 年になりやっと FA に起因する An 症状に対しても、EP 自己注射薬((0.3 および 0.15mg 製剤)が処方できるようになった。0.15mg 製剤の登場によってその適応は即ち小児にも広がったことになる。

しかし一足先に処方することが出来るようになっていた海外の報告では、An 症状に遭遇したときに患者はもちろん医師すらも EP または EP 自己注射薬の投与のタイミングが遅れ、いたずらに An 患者をリスクに晒してしまうことが知られている。これは一重に医師すらも EP が使い慣れていない薬物だからであると考えられる。アナフィラキシー対策の遅れているわが国においてはその傾向は更に顕著であることが想定される。そこで今回我々はやっと EP 自己注射薬の処方が可能となったわが国の An 症状に対する EP(EP 自己

注射薬を含む)の使用および処方に関する調査をアレルギー専門の医師に対して行った。

B. 研究方法

調査はこれまで厚生労働科学研究で行なわれていた即時型 FA 全国モニタリング調査の調査協力医師を対象に、郵送法で行った。同協力医師は日本アレルギー学会専門医もしくは日本小児アレルギー学会会員のうち、平成 17 年厚生労働科学研究(海老澤班)で施行された即時型 FA 調査に調査協力の賛同をえられた医師である。調査は EP 自己注射薬処方医登録の有無、処方経験、処方対象とする適応、および EP を投与する即時型症状のタイミングに対して行った。

C. 研究結果

707 名より返信が得られた。このうち EP 自己注射薬処方登録医は 443 名(62.7%)であり、登録医のうちこれまでに EP 自己注射薬処方経験者は 209 名で登録医の 47.3%であった。処方医は 1 人当たり 3.7±6.0 本(平均±標準偏差)を処方していた。

1. EP 処方に関して (図 1)

「必ず EP 処方の対象とする」ものは “An ショックを繰り返すもの” とする医師が 88.0%と一番多く、「場合によって処方対象とする」の 6.6%を

併せると 94.6%が処方対象としていた。以下“Anの既往があるもの”を対象とする医師は 41.6%(必須)+44.5%(時に)で合計 86.2%、“即時型の呼吸器または消化器症状があるもの”が 22.3%+51.5%で合計 73.8%、“患者や保護者の希望”が 12.0%+57.5%で合計 69.5%、“アレルギー検査強陽性のハイリスク患者”が 4.3%+45.2%で合計 49.5%の順に多かった。

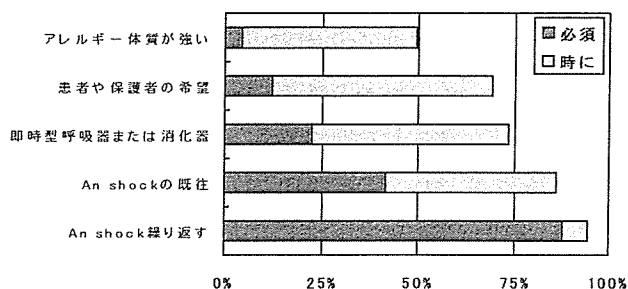


図1 EP自己注射薬処方対象者

## 2. An症状に対するEP投与のタイミングに関して (図2)

医師が投与するタイミングとしては“循環器症状”をとまなう場合が最も多く 93.7%、以下“気道粘膜症状”が 79.4%、“呼吸器症状”が 56.6%、“全身性の皮膚症状”が 21.7%、“消化器症状”が 13.9%であった。一方で患者に EP 自己注射薬を処方するときに指導する投与タイミングとして、“気道粘膜症状”が 85.1%と最も多く、以下“循環器症状”が 83.3%、“呼吸器症状”が 70.5%、“全身性の皮膚症状”が 32.5%、“消化器症状”が 19.1%であった。

医師の EP 自己注射薬処方登録の有無や同薬処方経験の有無によって処方対象者や投与のタイミングに大差は見られなかった。

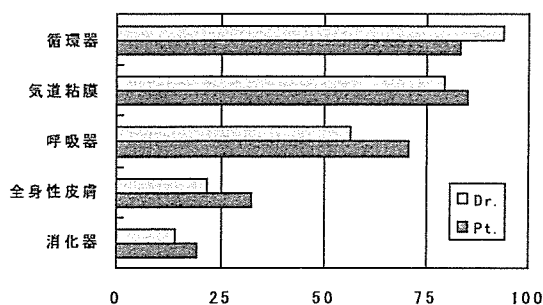


図2 EP投与のタイミング (医師/患儿)

## D. 考察

わが国で EP 自己注射薬が処方出来るようになってまだ 2 年も経過していない。EP 自己注射薬が処方出来るようになってから 20 年以上経過している欧米の報告では、患者が EP 自己注射薬を持っていたとしても適切なタイミングで接種出来ない実情や、それどころか医師自身がアナフィラキシーショックにおける投与のタイミングを必ずしも理解していないことが問題視されている。今回の調査で、EP 自己注射薬の歴史の浅いわが国の専門医師のアナフィラキシー時の EP に対する認識度が判明した。

今回の調査においてアレルギー専門の医師でも、未だ処方登録医は全体の 62.7%に留まっていることが判った。そしてその処方総数は 749 本に過ぎなかった。An ショックのリスク患者数を考えた場合、圧倒的に EP 自己注射薬処方数が少ないことが判る。今後は、アナフィラキシーショックのリスク患者に対して十分に EP 自己注射薬が処方されていくことで、アナフィラキシーショックに起因する死亡者数を減少させることが出来るはずである。

EP 自己注射薬処方対象者に関して、“An ショックを繰り返すもの”が最も多い割合であったが、そもそも同対象は EP が 100%処方対象となるべきである。また“即時型の呼吸器や消化器症状を呈する”例も、同症状はプレ An ショック状態と考えられるため、An ショックの予防の観点からそうした症例に対して積極的な EP 自己注射薬の処方が検討されるべきと考える。

EP 投与のタイミングに関して、患者は医師よりも An の早期症状から積極的に EP 投与を指示されていた。これはショックの予防の観点から良い傾向であるといえる。しかし、本来 EP が接種されるべきである“循環器症状”や“気道粘膜症状”の接種率が低いことが指摘されなければならない。本来アナフィラキシーショックの治療および予防における EP の投与は、その状態に陥っている場合には可能な限り早期に接種するべきであり、症状発症後 30 分以内の接種が予後の改善に寄与するとされていることから、今後医師の再教育の必要性を感じる。

総じて言えることであるが、今回の調査対象はアレルギー専門医に対するものであり、対象が非専門医となればアナフィラキシーおよびアナフィラキシーショックに対する認識は今回の



結果より更に低い結果となることが容易に想像できる。わが国のアレルギー専門医の数から考えれば、アナフィラキシーショックリスク患者が全員アレルギー専門医を受診することは不可能であり、専門医はもちろん非専門医にむけた啓発がより重要視されるべき課題であると考えられる。

#### E. 結論

An ショックで死亡するリスクのある患者に対して、十分な EP 自己注射薬の処方体制が整っているとはいえず、改善に向けた努力が必要である。また処方対象者の処方基準や、EP 自己注射薬の投与のタイミングを処方医は再確認し、An ショック死亡事故を未然に防ぐ努力を一層続ける必要がある。またアナフィラキシー症状は時と場合を選んで発症するわけではないため、本来の正しい認識を医師、患者、そして一般国民にも啓発することが重要である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 今井孝成：学校給食において発症した食物アレルギーの全国調査，日本小児科学会雑誌 2006；110(11)：1545-1549.
- 2) 池田有希子，今井孝成，杉崎千鶴子，田知本寛，宿谷明紀，海老澤元宏：食物アレルギー除去食中の保護者に対する食生活のQOL調査および食物アレルギー児の栄養評価，日本小児アレルギー学会誌. 2006；20(1)：119-126
- 3) 海老澤元宏，今井孝成：食物アレルギー診療ガイドライン2005解説（I），日本小児アレルギー学会誌，日本小児アレルギー学会. 2006；20(2)：178-180

##### 2. 学会発表

- 1) Sato S., Tachimoto H., Komata T., Ogata M., Imai T., Tomikawa M., Shukuya A., Ebisawa M. : Usefulness of basophil histamine release test in the diagnosis of food allergy, XXV Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Vienna, Austria. 2006. 6
- 2) 今井孝成：シンポジウム 食物アレルギー、いま医療現場以外で解決されるべきことは何か？そして医療現場に求められていること，第6回食物アレルギー研究会，東京，2006. 1.
- 3) 今井孝成，杉崎千鶴子，海老澤元宏：平成17年即時型食物アレルギー全国調査，第17回日本アレルギー学会春季臨床大会. 東京. 2006. 5

- 4) 今井孝成，市場祥子，小林町子，田中伸：学校栄養士の学校給食における食物アレルギーに関する意識調査，第17回日本アレルギー学会春季臨床大会，東京，2006. 5.
- 5) 今井孝成：シンポジウム アレルギー児への社会的サポート 食物アレルギー児の学校給食における対応，第23回日本小児難治喘息・アレルギー疾患学会，富山，2006. 6.
- 6) 今井孝成：シンポジウム アレルギー疾患の難治化要因とその対策 即時型症状を示す食物アレルギーの難治化要因とその対策，第23回日本小児難治喘息・アレルギー疾患学会，富山，2006. 6.
- 7) 佐藤さくら，田知本寛，小俣貴嗣，緒方美佳，今井孝成，富川盛光，宿谷明紀，海老澤元宏：食物アレルギーの耐性獲得の診断におけるヒスタミン遊離試験の有用性，第18回日本アレルギー学会春季臨床大会. 東京. 2006. 5
- 8) 今井孝成，杉崎千鶴子，海老澤元宏：アレルギー表示の妥当性と原因抗原別症状の特徴—平成17年即時型食物アレルギー全国モニタリング調査より—，第56回日本アレルギー学会秋季学術大会. 東京. 2006. 11
- 9) 小俣貴嗣，田知本寛，黒坂了正，緒方美佳，今井孝成，富川盛光，宿谷明紀，海老澤元宏：離乳食開始前に食物アレルギーを診断された患児の臨床的検討，第56回日本アレルギー学会秋季学術大会. 東京. 2006. 11
- 10) 小俣貴嗣，田知本寛，緒方美佳，今井孝成，富川盛光，宿谷明紀，海老澤元宏：乾燥食品粉末による食物負荷試験結果とオープン負荷結果・日常的摂取との整合性について，第43回日本小児アレルギー学会. 千葉市. 2006. 11
- 11) 緒方美佳，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：乳児におけるBifurcated needle (BF針)によるskin prick test (SPT)の陽性判定基準についての検討，第43回日本小児アレルギー学会. 千葉市. 2006. 11
- 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：小麦アレルギー診断における $\omega$ -5 gliadin 特異的IgE測定の有用性，第43回日本小児アレルギー学会. 千葉市. 2006. 11
- 13) 杉崎千鶴子，今井孝成，田知本寛，海老澤元宏：3才時の喘息発症に関わる危険因子の検討（相模原コホート研究第5報），第43回日本小児アレルギー学会. 千葉市. 2006. 11
- 14) 今井孝成，海老澤元宏：即時型食物アレルギーの全国調査におけるCAP-RAST値の検討，第43回日本小児アレルギー学会. 千葉市. 2006. 11

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## 食物アレルギー患者に対する栄養指導の研究

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 南谷 典子 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  
岡田 由美子 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

### 研究要旨

食物アレルギー患者への栄養指導の必要性は高く、2006年4月には診療報酬の改定が行われ、小児食物アレルギー食が外来栄養食事指導料及び入院栄養食事指導料の追加対象となった。病院栄養士は他の適応疾患と同様に、食物アレルギー患児の食のQOL向上に貢献しなければならない。しかしその栄養指導法はいまだ確立しているとはいえない。本研究班では今年度は、食物アレルギー患者とその保護者の食のQOLを探るために、食生活に関する意識と栄養指導法に関する調査をアンケート法および面接法で行った。結果、食物アレルギー患者が制約を受けている具体的な食生活や理由が具体化され、また食物アレルギーと診断された後や除去食を進めていく上での生活上の悩みも明らかとなった。この結果から、最終年度に作成予定の食物アレルギー栄養指導マニュアルの指導項目を決定することができた。

### A. 研究目的

食物アレルギー（以下FA）と医師に診断された患者とその家族の食生活は、診断直後から強い制約を受け始める。しかし、FA患者の食生活に関する栄養指導法は未だ確立しておらず、病院栄養士が患者の食のQOL向上に十分に貢献できていない。

そこで、まず今年度はFA患者の家庭内外における食生活の負担や栄養上の問題、FA患者の保護者の心的負担等を明らかにし、FA患者の求める適切な栄養指導の方策を探る。それを基に最終年度にはFA患者を対象とした栄養指導マニュアルを策定し、FA患者とその家族の除去食における身体的、精神的な2次的重症化の予防に貢献、食のQOL向上に寄与する。

### B. 研究方法

対象は、当院小児科外来に受診するFA及び非FA児の保護者とし、調査期間は平成18年8月から平成19年2月までとした。

食生活に関する調査は、FA児と非FA児の保護者に対して、家庭内外での食生活の負担（献立作成や調理時間、外食や旅行などの自由度など）、その他家族のFAに対する理解度や日常生活上の不安、背景因子として母の性格やストレス解消の可否、通園通学施設に関することをアンケート法で行なった。

栄養指導法に関して、FA児の保護者を対象に、FAと診断された直後と除去食を開始してし

くした後の二つの時期別に、生活の上での悩みに関して面接法で調査した。

### C. 研究結果

調査対象数は表の如くで、合計532名に行った。

	0y	1y	2-3y	4-6y	学童	合計
FA児	42	67	78	58	29	274
対照	45	51	55	56	51	258
合計	87	118	133	114	80	532

#### 1. 食生活に関する調査

##### ①家庭内での食生活の負担

FA児に特徴的であったのは、“家族と違う献立の食生活を送る”場合が、非FA児が22.0%であったのに比べ、FA児の41.2%に上った。また、FA児の保護者の69.8%が“献立を考える”のに苦労していた。また、FA児保護者の39.7%がアレルギー用食材の購入に経済的な負担が大きいと感じ、96.7%が原材料表示に注意を払っていた。

1日の調理時間は両群には差がなかった。

##### ②家庭外での食生活の負担

外食に関して、非FA児の35.3%に対して、FA児は53.9%が十分に行く事が出来ていなかった。一方で家族旅行や友人宅へ出かけることに関して有意差は認めなかった。

##### ③背景因子

母の性格傾向やストレス解消度、自由時間に関して両群で有意差は認めなかった。

##### ④通園通学施設に関する事

給食や栄養士の対応に、非FA児の保護者の満足度95.4%に比べ、FA児の保護者は73.0%しかその対応に満足していなかった。

## 2. FAへの理解度ほか

FAに対する理解度は、夫が91.7%、祖父母は89.8%、園や学校の先生は91.2%と総じて高かった。また保護者の79.8%がFA児自身の誤食に不安を感じ、90.7%がアレルギー症状の出現に対して不安を感じていた。ただし、母親自身が誤食をさせてしまう不安を感じていたのは49.1%だった。

## 3. 栄養指導法の調査

FAの診断直後と除去食開始後しばらくしてから保護者が実生活上で困っていることを比較すると(表1)、診断直後は全年齢群で“献立作成や代替食の調理”や“離乳食の進め方”に関して一番多く悩んでいた。以下“成長や栄養状態”、“原材料表示の見方”に対する悩みが多かった。

一方で除去食を開始すると年齢によって“アレルギー用食材の購入や外食”、“給食の対応”など、悩みが多様化する傾向が認められた。

除去品目数と保護者の悩みの関係を見ると(図1)、鶏卵、乳、小麦のうち、いずれか1品目のみ除去をしている患者は128名、2品目が85名、3品目全てが40名であり、診断直後は何れの除去品目数でも“献立作成や代替食の調理”が一番多い悩みであった。しかし除去食を開始すると、除去品目が1または2品目であれば“献立作成や代替食の調理”についての悩みは軽減されるが、3品目であればその悩みはむしろ増幅し、“アレルギー用食材の購入や外食”に不便を感じ、“経済的な負担”も増加した。

## D. 考察

これまでFA児の保護者に対する食生活のアンケート調査は幾つか行われてきているが、本調査は調査対象をFA患児および対照あわせて532名をエントリーし、FAが故に食生活上の問題点として感じることを各年齢群に分けて検討している点がこれまでの報告と異なる。また診断直後と診断後しばらくしてからの悩みの時間差を比較している。更に調査を面接方式でより詳細に行なっている点が特徴的である。

FA児は日々の食生活で家族と違う献立での食

生活を余儀なくされ、全年齢群においてFA児の母親はその献立を考えることに非常に苦労していた。児の年齢に応じた献立例の指導が強く求められていることがわかった。他にも児の成長や栄養状態への不安は大きく、定期的に食事内容を調査し、個々の年齢や状況に応じた適切な栄養指導を行う必要が示唆された。

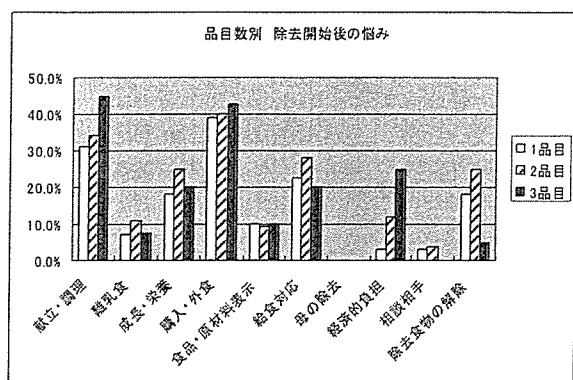
FA児の母親は食材の購入時に、誤食のないように食品の原材料表示に非常に注意を払っていた。保護者や患児が原材料を正確に把握することは、誤食のリスクを回避するのに非常に有用であり、指導には是非組み込むべきテーマであると考えられる。

一方で、家族や先生のFAに対する理解度は高く、また日常生活においてFA児の母親が対照群と比べてストレスフルな生活を送っているわけではなかった。しかし、実際には、FAがあることで母親は常に症状が出ることへの不安をはじめに、育児不安と相まって不安が更に増強している。指導ではこうした母親の心理状態も十分に考慮し、母親の精神的な援助も重要な要素であると思われた。

これ以外に、除去品目数が増えることでFAに対する悩みがますます増えることは、手軽に調理ができて低価格で購入できる鶏卵、乳、小麦などの食材が選択できなくなることから、容易に想像できる。除去品目およびその数にあわせた栄養指導の強弱も症例毎に考えていく必要があることが示された。

【表1：年齢群別 FA児保護者の悩み推移】

1位	診断直後			除去開始後	
	0歳	離乳食	38.1%	献立・調理	31.0%
1歳	献立・調理	41.8%	献立・調理	40.3%	
2-3歳	献立・調理	35.9%	購入・外食	51.3%	
4-6歳	献立・調理	50.0%	給食	50.0%	
学童	献立・調理	44.8%	購入・外食	37.9%	



【図1：品目数別 保護者の悩み推移】

## E. 結論

今回の調査で、FA児が対照群に比べてFAがあることによって食生活がどのような面で制約を受けているかが明らかとなった。また、FA児およびその保護者がFAと診断された後や除去食を進めていく上で希求している栄養学的情報が明らかとなった。

栄養指導ではFAと診断されたときの年齢や除去品目数に応じた正しい情報の提供、児の成長に合わせた食事摂取基準を基にした献立例の提示や栄養状態の評価、FA児をとりまく環境を考慮した食生活上の助言指導などを個別に定期的に行っていく必要がある。

最終年度の食物アレルギー栄養指導マニュアル作成に向けて、マニュアルで重点的に扱うべき栄養指導項目を決める事が出来た。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- Motohiro Ebisawa : Management of Food Allergy: Food Allergy Management Guideline 2005 by National Food Allergy Research Group Supported by the Ministry of Health, Welfare, and Labor, Korea Journal of Asthma, Allergy and Clinical Immunology. 2006 ; 26(3) : 177-185
- 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. 2006 ; 55(2) : 107-114
- 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. 2006 ; 55(2) : 140-150
- 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2報) —卵・牛乳・小麦・大豆アレルギーの3歳までの経年的変化—, アレルギー. 2006 ; 55(5) : 533-541

- 池田有希子, 今井孝成, 杉崎千鶴子, 田知本寛, 宿谷明紀, 海老澤元宏 : 食物アレルギー除去食中の保護者に対する食生活のQOL調査および食物アレルギー児の栄養評価, 日本小児アレルギー学会誌. 2006 ; 20(1) : 119-126
  - 海老澤元宏 : 誤解されやすい子どものアレルギー—食物アレルギーの正しい診断に向けて—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」—, 小児保健研究, 日本小児保健協会. 2006 ; 65(2) : 165-170
  - 海老澤元宏, 今井孝成 : 食物アレルギー診療ガイドライン 2005 解説 (I), 日本小児アレルギー学会誌, 日本小児アレルギー学会. 2006 ; 20(2) : 178-180
  - 向山徳子, 西間三馨, 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, 日本小児科学会雑誌, 日本小児科学会. 2006 ; 110(7) : 904-911
  - 井口正道, 宿谷明紀, 小俣貴嗣, 田知本寛, 海老澤元宏 : 入院加療した食物アレルギー合併乳児重症アトピー性皮膚炎患者に関する検討 (第1報), 日本小児科学会雑誌. 2006 ; 110(11) : 1534-1539
  - 井口正道, 宿谷明紀, 小俣貴嗣, 田知本寛, 海老澤元宏 : 入院加療した食物アレルギー合併乳児重症アトピー性皮膚炎患者に関する検討 (第2報), 日本小児科学会雑誌. 2006 ; 110(11) : 1540-1544
  - 杉井京子, 田知本寛, 宿谷明紀, 鈴木誠, 海老澤元宏 : 小児の口腔アレルギー症候群 (Oral Allergy Syndrome) と、小児アレルギー疾患患児の各種花粉への感作状況, アレルギー. 2006 ; 55(11) : 1400-1408
  - 富川盛光, 鈴木直仁, 宇理須厚雄, 粒来崇博, 伊藤節子, 柴田瑠美子, 伊藤浩明, 海老澤元宏 : 日本における小児から成人のエビアレルギーの臨床像に関する検討, アレルギー, アレルギー. 2006 ; 55(12) : 1536-1542
- ### 2. 学会発表
- Iguchi M., Ebisawa M., Tachimoto H. : Profiles and Prognosis of Severe Infantile Atopic Dermatitis with Food Allergy, AAAAI 62nd annual meeting. Miami Beach, Florida. 2006. 3
  - Narita M., Nomura I., Aota A., Saitoh A., Akashi M., Futamura M., Watanabe H., Suda T., Ohya Y., Ebisawa M., Akasawa A. : Usefulness of Serum Tryptase in the Diagnosis of Anaphylaxis by Food Allergy in Childhood, AAAAI 62nd annual meeting. Miami Beach, Florida. 2006. 3
  - Sato S., Tachimoto H., Komata T., Ogata M., Imai T., Tomikawa M., Shukuya A.,

- Ebisawa M. : Usefulness of basophil histamine release test in the diagnosis of food allergy, XXV Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Vienna, Austria. 2006. 6
- 4) 今井孝成, 杉崎千鶴子, 海老澤元宏:平成 17 年即時型食物アレルギー全国調査, 第 18 回日本アレルギー学会春季臨床大会. 東京. 2006. 5
  - 5) 佐藤さくら, 田知本寛, 小俣貴嗣, 緒方美佳, 今井孝成, 富川盛光, 宿谷明紀, 海老澤元宏:食物アレルギーの耐性獲得の診断におけるヒスタミン遊離試験の有用性, 第 18 回日本アレルギー学会春季臨床大会. 東京. 2006. 5
  - 6) 山根裕美子, 猪又直子, 山口由衣, 柳町祐美, 小野田雅仁, 海老澤元宏, 本庄勉, 池澤善郎:小麦アレルギー症例における NSAIDs とアレルギー予防薬による血中グリアジン濃度への影響, 第 18 回日本アレルギー学会春季臨床大会. 東京. 2006. 5
  - 7) 今井孝成, 杉崎千鶴子, 海老澤元宏:アレルギー表示の妥当性と原因抗原別症状の特徴ー平成 17 年即時型食物アレルギー全国モニタリング調査よりー, 第 56 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 東京. 2006. 11
  - 8) 須甲松信, 大田健, 長谷川真紀, 大久保公裕, 海老澤元宏, 朝比奈昭彦:実地以下向けアレルギー研修会における「アレルギー診療のガイドライン」の認知度と利用度に関する実態調査, 第 56 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 東京. 2006. 11
  - 9) 玉置淳子, 海老澤元宏:食物によるアナフィラキシーショック例調査, 第 56 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 東京. 2006. 11
  - 10) 小俣貴嗣, 田知本寛, 黒坂了正, 緒方美佳, 今井孝成, 富川盛光, 宿谷明紀, 海老澤元宏:離乳食開始前に食物アレルギーを診断された患児の臨床的検討, 第 56 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 東京. 2006. 11
  - 11) 小俣貴嗣, 田知本寛, 緒方美佳, 今井孝成, 富川盛光, 宿谷明紀, 海老澤元宏:乾燥食品粉末による食物負荷試験結果とオープン負荷結果・日常的摂取との整合性について, 第 43 回日本小児アレルギー学会. 千葉市. 2006. 11
  - 12) 緒方美佳, 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:乳児における Bifurcated needle (BF 針) による skin prick test (SPT) の陽性判定基準についての検討, 第 43 回日本小児アレルギー学会. 千葉市. 2006. 11
  - 13) 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:小麦アレルギー診断における  $\omega$ -5 gliadin 特異的 IgE 測定の有用性, 第 43 回日本小児アレルギー学会. 千葉市. 2006. 11
  - 14) 杉崎千鶴子, 今井孝成, 田知本寛, 海老澤元宏:3 才時の喘息発症に関わる危険因子の検討 (相模原コホート研究第 5 報), 第 43 回日本小児アレルギー学会. 千葉市. 2006. 11
  - 15) 今井孝成, 海老澤元宏:即時型食物アレルギー

ギーの全国調査における CAP-RAST 値の検討, 第 43 回日本小児アレルギー学会. 千葉市. 2006. 11

#### H. 知的財産権の出願・登録状況 特になし

新生児の食物アレルギーの発症に関する研究  
 —新生児ミルクアレルギー（消化器症状型）に関する検討—

分担研究者 板橋 家頭夫 昭和大学医学部小児科教授  
 研究協力者 宮沢 篤生 昭和大学大学院医学研究科小児科

研究要旨

全国 263 のハイリスク新生児入院施設を対象に新生児ミルクアレルギー（以下 NMA： Neonatal Milk Allergy）の診療に関するアンケート調査を実施した。

145 施設（55.1%）から回答が得られた。全入院数 69796 例のうち NMA を発症した児は 145 例（0.21%）であり、出生体重 1000g 未満の児（超低出生体重児）の発症率は 0.35%と高率であった。NMA を疑わせる臨床症状として消化器症状（下血、下痢、嘔吐）が上位を占めたが、体重増加不良や活気不良などの非特異的な全身症状も指摘された。NMA 診断のために実施された検査項目については、抗原除去試験、特異的 IgE、非特異的 IgE、便潜血反応が多く、抗原負荷試験やリンパ球幼若化試験を実施している施設は少なかった。

本研究によりハイリスク新生児を扱っている施設における NMA 診療の現状が明らかとなった。NMA は非常に多彩な症状、経過を呈し、現時点では明確な診断指診は存在しない。本症を診断する上での簡便かつ精度の高い診断指診の標準化が必要である。

A. 研究目的

厚生労働科学研究班による「食物アレルギー診療の手引き 2005」の臨床型分類によれば、新生児ミルクアレルギー（以下 NMA： Neonatal Milk Allergy）は「新生児消化器症状」と分類されており、IgE 非依存型の遅延型反応の関与が示唆されている病態である。

NMA の病態、臨床像は非常に多彩であることから、現時点で明確な診断基準は存在しない。さらに施設あたりの症例数が少なく、これまでその実態が明らかではなかった。

本研究ではハイリスク新生児入院施設における NMA 発症患児数ならびに診療の現状について調査し、本症の臨床像および背景を明らかに、これを基に本症の診断と診療を標準化することを目的とする。

B. 研究方法

日本周産期・新生児学会の認定基幹病院 263 施設を対象に NMA の診療に関する調査用紙を郵送した。今回の 1 次調査においては、①2004 年 1 月から 2005 年 12 月までの 2 年間の各施設における総入院症例数とその体重別の内訳、②NMA と確定診断された、もしくは強く疑われた症例数、③各施設における NMA 診断の目安の有無、④NMA に頻度が高いと考える上位 3 症状、⑤NMA を疑った際に実施している検査項目（実施する、症例により実施する、実施しないから選択）、⑥NMA の診

断的価値が高いと考える検査項目、について調査を行なった。

NMA を発症した患児については、後日 2 次調査用紙を送付し、詳細に後方視的な調査を行なう（平成 19 年度研究）。

統計学的検討は  $\chi^2$  乗検定を用い、 $p < 0.05$  の場合を統計学的に有意とした。

なお本研究は、昭和大学病院医学部 医の倫理委員会における審議を受け、十分な倫理的配慮を行なった上で実施された。

C. 研究結果

1. 対象施設における NMA 発症患児数

調査票を発送した 263 施設のうち、145 施設（55.1%）より回答が得られた。2004 年 1 月から 2005 年 12 月までの間に、疑い例を含む NMA 症例を経験していた施設は 53 施設（31.0%）であり、症例数別の内訳は表 1 に示す通りであった。

表1 2004年1月～2005年12月における  
ハイリスク新生児入院施設でのNMA経験症例数の内訳

症例数	0例	1例	2例	3例	4例	5例	6～9例	10～11例
施設数	92	23	13	5	3	3	3	3

これらの施設における 2 年間の新生児入院数は 69796 例であり、そのうち NMA と診断、もしくは

は強く疑われた患児は 145 例(0.21%)であった。

出生体重別の内訳は、出生体重 1000g 未満：14/4034 例(0.35%)、1000g 以上 1500g 未満：11/5848 例(0.19%)、1500g 以上 2500g 未満：45/26294 例(0.17%)、2500g 以上：75/33620 例(0.22%)であり、1000g 未満の児と 1000g 以上 1500g 未満の児の比較において有意差が得られた(p=0.018)(表 2)。

表2 体重別にみたNMA発症率

出生体重	年	総入院数	アレルギー- 症例数	発症率
1,000 g 未満	2004年	2096	7	
	2005年	1938	7	
	計	4034	14	0.35
1,000 g 以上	2004年	2949	8	
1,500 g 未満	2005年	2899	3	
	計	5848	11	0.19
1,500 g 以上	2004年	12781	18	
2,500 g 未満	2005年	13513	27	
	計	26294	45	0.17
2,500 g 以上	2004年	16949	32	
	2005年	17126	43	
計	33620	75	0.22	
総計		69796	145	0.21

p=0.018

## 2. 各施設における診断基準、目安の有無

145 施設のうち、NMA を診断する上での目安もしくは基準があると回答した施設は 48 施設(33.1%)であった。NMA 症例の「経験あり」の施設と「経験なし」の施設の中で「基準がある」と回答した施設の割合は、それぞれ 47.2%(25/53 施設)、25.0%(23/92 施設)であり、「経験あり」の施設で有意に高かった。

## 3. NMA を疑わせる臨床症状

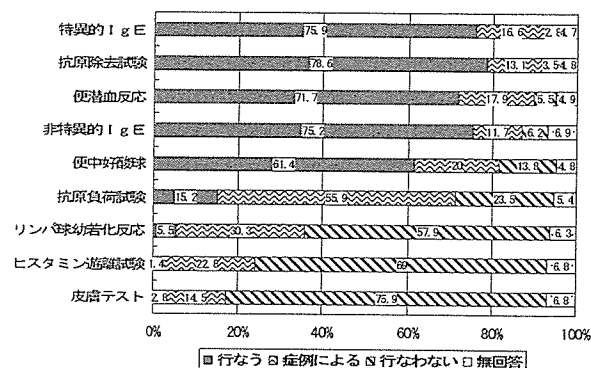
NMA を疑わせる臨床症状のうち、最も頻度が高いと考える症状として下血、下痢を選択した施設がともに 30%以上であった。また下血、下痢、嘔吐を上位 3 番目までに選択した施設はそれぞれ 67.6%、56.6%、55.9%であり、消化器症状が上位を占めていた。一方で体重増加不良(19.3%)や活気不良(16.6%)などの非特異的な症状を上位 3 番目までに選択した施設も少なからず認めた。NMA 症例の「経験あり」の施設と「経験なし」の施設間の比較においては、両群間の回答に有意差は認められなかった。

## 4. NMA を疑った際に実施する検査とその診断的価値について

NMA を疑った際に実施する検査として、70%以

上の施設が「実施する」と回答した検査項目は抗原除去試験、特異的 IgE、非特異的 IgE、便潜血反応の 4 つであった。一方で抗原負荷試験を「実施する」、「症例により実施する」と回答した施設はそれぞれ 15.2%、55.9%、リンパ球幼若化試験では 5.5%、30.3%であった。実施している検査項目に、NMA 症例経験の有無による有意差は認められなかった。

表3 各施設で実施している検査項目



これらの臨床検査の中で、最も診断的価値が高い検査としては、抗原除去試験(41.4%)、抗原負荷試験(29.0%)が多くを占め、以下特異的 IgE、便中好酸球、リンパ球幼若化試験の順であった。また各施設で診断的価値が高いと考える順に上位 3 番目まで選択してもらったところ、抗原除去試験、抗原負荷試験、便中好酸球が上位に挙げられ、これらを 3 番目までに選択した施設はそれぞれ 75.9%、67.6%、44.1%であった。以下特異的 IgE(38.6%)、リンパ球幼若化試験(11.7%)の順であった。臨床的価値が高いと考える検査項目においても、NMA 症例経験の有無による施設間で有意差は認められなかった。

現在、NMA を発症した患児 145 例に対する 2 次調査を進行中である。

## D. 考察

乳幼児期のミルクアレルギーの発症率は過去に報告が散見されるが、本研究により出生体重別の NMA 発症頻度が本邦で初めて明らかとなった。NMA 発症頻度を出生体重別に比較すると、出生体重 1000g 未満の児(超低出生体重児)における発症率は 0.35%と高率であり、中でも 1500g 以上 2500g 未満の児との比較においては有意差が得られた。超低出生体重児における NMA 発症率が高率であった因果関係は不明であるが、消

化管機能の未熟性などが関与している可能性もある。しかしながら、NMA は非常に多彩な病態を呈し、特に超低出生体重児においては敗血症などの全身性感染症や壊死性腸炎などの消化器疾患との鑑別が困難な症例もあると考えられることから、必ずしも NMA の実態を反映した発症率ではない可能性もある。今後 2 次調査による詳細な検討が必要であろう。

頻度が最も高いと考える臨床症状として選択された項目は、下血、下痢、嘔吐といった消化器症状が多かった。しかし、体重増加不良や活気不良といった非特異的の症状や、発疹、発熱といった感染症等を示唆する症状を選択した施設も少なくないことから、病的新生児の診療に当たっては常に本症を念頭におき、鑑別診断を進める必要があると考えられた。

NMA を疑った際に実施している検査項目としては、抗原除去試験に次いで特異的 IgE、非特異的 IgE を選択した施設が多数であった。しかしながら、新生児期の消化器症状を主症状とする NMA の病態は、乳幼児期以降の即時型反応を主とする食物アレルギーと異なり、IgE 非依存性の遅延型反応の関与が示唆されている。遅延型アレルギー反応の臨床検査として、近年食物抗原によるリンパ球幼若化試験の有用性が報告されているが、本調査で同検査の実施を検討している施設は現時点では少数であると考えられる。また診断的価値が高い検査としてリンパ球幼若化反応を上位に選択した施設も 11.7%に留まり、今後本検査の有用性の検討が必要である。

食物アレルギーの診断において、抗原負荷試験の実施は原則必須であるが、NMA の診断において実際に実施している施設は極少数であった。診断に当たっては抗原除去試験に加え、臨床症状や経過、他のアレルギー検査を参考として行われている現状が明らかとなった。抗原負荷試験を超低出生体重児を含む新生児全例に対して実施することは極めて高いリスクを伴い、現実的ではないことから、これに代わる診断の目安となる検査項目の設定が期待される。

145 施設のうち、NMA を診断する上での基準、目安があると回答した施設は全体の 3 分の 1 程度であった。診断基準、目安の有無によって、頻度が高いと考える臨床症状、実施している検査項目と診断的価値には有意差は認められな

ったが、「症例経験あり」の施設で有意に「基準、目安がある」と回答した施設が多かった。各施設における NMA 症例数にばらつきがみられ、施設間で診断の精度に差が生じている可能性が示唆された。

## E. 結論

ハイリスク新生児を扱っている施設におけるミルクアレルギー診療の現状が明らかとなった。本症の発症頻度は回答が得られた 145 施設の全入院数の 0.21%であり、非常に多彩な症状、経過を呈することが示された。また各施設で実施されている検査は即時型反応に関する検査が中心であり、遅延型が示唆される本症の診断を行なう上で充分とは言えない。本症の病態解明と診断をする上での簡便かつ精度の高い診断指針の標準化が必要である。

本研究の 2 次調査においては、新生児ミルクアレルギーのより詳細な臨床像および背景に関して更に分析を進めていく。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

- 1) 宮沢篤生、今井孝成、板橋家頭夫：新生児入院施設におけるミルクアレルギー診療の現状. 第 110 回日本小児科学会学術集会、2007.
- 2) 宮沢篤生、今井孝成、板橋家頭夫：ハイリスク新生児入院施設におけるミルクアレルギー診療の現状. 第 19 回日本アレルギー学会春季臨床大会、2007.
- 3) 宮沢篤生、板橋家頭夫：新生児ミルクアレルギーの臨床像に関する全国アンケート調査. 第 43 回周産期・新生児医学会、2007.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし



## 食物アレルギーに関する遺伝子多型の研究

分担研究者 玉利 真由美 理化学研究所遺伝子多型研究センター

アレルギー体質関連遺伝子研究チーム

研究協力者 広田 朝光 理化学研究所遺伝子多型研究センター

アレルギー体質関連遺伝子研究チーム

### 研究要旨

食物アレルギー発症の鍵となる腸管上皮細胞は、バリア最前線において病原体侵入に対する生体防御反応を誘導する。本研究は自然免疫関連遺伝子を中心に多型解析を行なう。本年度は国立相模原病院の患者群 139 症例分の DNA の抽出を行った。さらに RIG-I、IFN $\beta$  について詳細な遺伝子多型の同定を行った。RIG-I 遺伝子上にはアミノ酸の変異を伴う (R7C、S144F) 合計 25 個の遺伝子多型を認め TagSNPs 5 個を選出した。IFN- $\beta$  遺伝子上にはアミノ酸の変異を伴う多型はなく、合計 11 個の遺伝子多型を認め、TagSNPs 6 個を選出した。今後食物アレルギー症例の臨床情報(発症年齢や重症度、他のアレルギー疾患の合併、寛解の有無等)等を含め相関解析を行い、食物アレルギーの病態を明らかにする。相関が認められた多型については、食物アレルギー発症のリスク評価への応用を検討し、将来的には食物アレルギーの予防医療の柱とする。

### A. 研究目的

食物アレルギー発症の鍵となる腸管上皮細胞は、物理的な病原体や抗原の侵入防御、および様々なサイトカインを分泌し免疫反応の誘導を行っている。Toll-like receptor (TLR) はよく保存された病原体成分の受容体であり、サイトカインやインターフェロンなどの産生等、バリア最前線において病原体侵入に対する生体防御反応を誘導する。食物アレルギーは冬期に多く、ノロウイルスやロタウイルスの腸炎ウイルス流行時期と一致する。気管支喘息においてもライノウイルスや RS ウイルスがその発症進展に関与することが明らかとなっており、本研究では感染症に関与する遺伝子群の多型を中心に症例対照相関解析を行い、病態への関与を明らかにする。食物アレルギー症例及びアレルギー疾患のない対照群を用いて TLR2、TLR3、TLR4、TLR9、およびその下流の Adaptor molecule (MyD88, TRIF, TRAM 等) さらに IL-6、IL-13、TNF $\alpha$ 、IFN $\beta$  等のサイトカインについて検討を行う。さらに食物アレルギー症例の臨床情報(発症年齢や重症度、他のアレルギー疾患の合併、寛解の有無等)についても相関解析を行い、食物アレルギーの病態を明らかにする。相関の認められた多型については、食物アレルギー発症のリスク評価への応用を検討し、将来的には食物アレルギーの予防医療の柱とする。

### B. 研究方法

データベースより各候補遺伝子のゲノム構造を入手し、エクソン周辺 100bp を含む領域について喘息患者 24 名において塩基配列を決定し、遺伝子多型を同定する。それらを Haploview を用いて連鎖不平衡マップを作成し、Tag SNPs の選定を行う。選定された遺伝子については TaqMan 法、及び Invader 法を用いてタイピングを行い、相関解析を行う。さらに広い範囲に存在する遺伝子については HapMap project による LDmap による遺伝子多型情報より intron 部分の TagSNP の選出も合わせて行う。

### C. 研究結果

国立病院機構相模原病院より送付された患者群 139 症例分の DNA の抽出を行った。

本年度は細胞内 2 本鎖 RNA 認識に関わる RIG-I、ウイルス感染に応答し分泌され、周囲の細胞に働きかけ一連の抗ウイルス応答を引き起こす IFN $\beta$  について詳細な遺伝子多型の同定を行った。

RIG-I 遺伝子上には合計 25 個の遺伝子多型が認められた。このうちアミノ酸の変異を伴う遺伝子多型が 2 個認められた (R7C、S144F)。これらは連鎖不平衡の関係にはなく、その多型頻度も 4% と低かった。連鎖不平衡マップを作成し、TagSNPs として 5 個の遺伝子多型を選出した。

IFN- $\beta$  遺伝子上には合計 11 個の遺伝子多型が認められた。エクソン上にはアミノ酸変異を伴わ

ない Y51Y と 3' UTR 上に一つ、合計 2 つの遺伝子多型を認めた。連鎖不平衡マップを作成し、TagSNPs として 6 個の遺伝子多型を選出した。

#### D. 考察

今後は患者群について、これらの遺伝子多型の相関解析を行っていく。さらに他の遺伝子多型についても順次解析を行う。遺伝子多型を用いて食物アレルギーの病態解析を行い、最終的には関与する遺伝子多型を用いて、多変量解析により、食物アレルギーリスクの判定方法の開発を目指す。

ウイルス易感染性と食物アレルギーとの相関が認められれば、ハイリスク群では腸炎ウイルス感染時に抗原性の高い食物(卵、大豆、小麦、牛乳等)の摂取を控える事で食物アレルギー発症リスクを低下させる事ができると考えられる。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Matsuda A, et al. Genetic polymorphisms in the promoter of the interferon gamma receptor 1 gene are associated with atopic cataracts. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007 ;48(2):583-9.
- 2) Onouchi Y, Tamari M, Takahashi A, Tsunoda T, Yashiro M, Nakamura Y, Yanagawa H, Wakui K, Fukushima Y, Kawasaki T, Nakamura Y, Hata A. A genomewide linkage analysis of Kawasaki disease: evidence for linkage to chromosome 12. *J Hum Genet.* 2007; 52(2):179-90.
- 3) Harada M, Nakashima K, Hirota T, Shimizu M, Doi S, Fujita K, Shirakawa T, Enomoto T, Yoshikawa M, Moriyama H, Matsumoto K, Saito H, Suzuki Y, Nakamura Y, Tamari M. Functional polymorphism in the suppressor of cytokine signaling 1 gene associated with adult asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2006 in press
- 4) Aoki T, Hirota T, Tamari M, Ichikawa K, Takeda K, Arinami T, Shibasaki M, Noguchi E. An association between asthma and

TNF-308G/A polymorphism: meta-analysis. *J Hum Genet.* 51:677-85, 2006

- 5) Hirota T, Hasegawa K, Obara K, Matsuda A, Akahoshi M, Nakashima K, Shirakawa T, Doi S, Fujita K, Suzuki Y, Nakamura Y, Tamari M. Association between ADAM33 polymorphisms and adult asthma in the Japanese population. *Clin Exp Allergy.* 36:884-91, 2006
  - 6) Nakashima K, Hirota T, Obara K, Shimizu M, Doi S, Fujita K, Shirakawa T, Enomoto T, Yoshihara S, Ebisawa M, Matsumoto K, Saito H, Suzuki Y, Nakamura Y, Tamari M. A functional polymorphism in MMP-9 is associated with childhood atopic asthma. *Biochem Biophys Res Commun.* 26;344:300-7, 2006
  - 7) Nakashima K, Hirota T, Obara K, Shimizu M, Jodo A, Kameda M, Doi S, Fujita K, Shirakawa T, Enomoto T, Kishi F, Yoshihara S, Matsumoto K, Saito H, Suzuki Y, Nakamura Y, Tamari M. An association study of asthma and related phenotypes with polymorphisms in negative regulator molecules of the TLR signaling pathway. *J Hum Genet.* 51:284-91, 2006
  - 8) Nakashima K, Hirota T, Suzuki Y, Matsuda A, Akahoshi M, Shimizu M, Jodo A, Doi S, Fujita K, Ebisawa M, Yoshihara S, Enomoto T, Shirakawa T, Kishi F, Nakamura Y, Tamari M. Association of the RIP2 gene with childhood atopic asthma. *Allergology International* 55: 77-83, 2006
  - 9) Cheng L, Hirota T, Enomoto T, Tamari M, Akahoshi M, Matsuda A, Shimizu M, Takahashi N, Enomoto K, Yamasaki A, Mao XQ, Hopkin JM, Shirakawa T. Lack of Association between the IL13 Variant Arg110Gln and Susceptibility to Cedar Pollinosis in a Japanese Population. *Int Arch Allergy Immunol.* 139: 25-30, 2006.
- ##### 2. 学会発表
- 1) Keystone symposia Allergy, Allergic Inflammation and Asthma April6-11, 2006. Breckenridge, Colorado Functional Haplotypes of IL-12B are associated with

childhood atopic asthma. 4/7/2006

- 2) 立川ロータリークラブ 講演 アレルギーはなぜ増えたのか ゲノムからのアプローチ 立川パレスホテル 4/14/2006
- 3) 大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター医局セミナー 遺伝子多型を用いた解析喘息になりやすい体質と感染症 大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター 2階会議室 5/25/2006
- 4) お茶の水女子大学 化学・生物総合管理の再教育講座ヒトゲノム研究からオーダーメイド医療へ アレルギー疾患のゲノム解析 お茶の水女子大学 5/27/2006
- 5) 第46回日本呼吸器学会学術講演会 自然免疫関連遺伝子多型と気管支喘息 日本呼吸器学会 6/3/2006
- 6) 第57回臨床アレルギー研究会 アレルギー疾患と遺伝要因 臨床アレルギー研究会富国生命ビル会議室 6/17/2006
- 7) 第49回関東耳鼻咽喉科アレルギー懇話会 遺伝子多型を用いた気道アレルギーのメカニズムの解明 日本教育会館 日本臓器製薬 9/3/2006
- 8) 『第58回臨床アレルギー研究会(関西)』特別講演I 『喘息と感染症；遺伝子多型を用いた病態解析』ラマダホテル大阪(旧:東洋ホテル) 2F 桜の間 10/14/2006
- 9) 第43回日本細菌学会中部支部総会 岐阜県岐阜市ぱるるホール (ぱるるプラザ2階) シンポジウム 微生物感染が原因増悪因子となる疾患についての最近の話題 気管支喘息と感染症；遺伝子多型を用いた病態解析 10/19/2006
- 10) 第56回日本アレルギー学会秋季学術大会 教育セミナー9 東京国際フォーラム第5会場 HallD7 気管支喘息の遺伝要因と薬剤の効果について 11/3/2006

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

- 1) TSLP 遺伝子の多型に基づく免疫疾患の検査法  
整理番号 P-C 6 1 1 3 4  
国際特許分類 G 0 1 N 3 3 / 5 0