

200729023A

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19年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 今井 孝成

平成20(2008)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

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.....9

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（2次調査報告）—

板橋 家頭夫.....14

4. 食物アレルギーの適正な診断と治療法に関する研究

伊藤 浩明.....18

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。本年度は平成 20 年の全国調査の協力医師を募り、小児科を中心に全国で 986 名のアレルギー専門医の参加を得た。調査は平成 20 年 1 月から既に開始されている。
- 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】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。今年度は食物アレルギー患児の栄養摂取調査を詳細に行い、栄養学的な問題点を明らかにした。最終年度の栄養指導マニュアル作成に向けた情報収集が出来た。
- 3) 【新生児ミルクアレルギー（消化器症状型）に関する検討】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。今年度は平成 18 年度の一次調査で収集された症例に対して個別に 2 次調査を行い 111 名の症例を集積、分析し、新生児消化器症状型の疾患的特徴を明らかにした。
- 4) 【食物アレルギーの適正な診断と治療法に関する研究】では、診断効率の悪い現状の特異的 IgE 抗体検査を中心とした診断法を見直し、診断力のある客観的検査の確立を目標とする。また診断確定のために必要不可欠な食物負荷試験に関して、可能な限りアナフィラキシーのリスクを下げ、効率よい負荷試験の実施を目指す検討を行い、食物アレルギーの発症、重症化の予防に寄与する。本年度は平成 18 年から保険収載となった食物負荷試験に関する全国調査を行い、現在のわが国における食物負荷試験の現状を示し、その問題点を指摘し、今後の改善策を示すことが出来た。

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

伊藤 浩明

あいち小児保健医療センター
アレルギー科 医長

遅れをとっている。

本研究班は以下に示す各項目の 4 つの研究により、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)

従来の全国モニタリング調査のネットワークを利用し即時型食物アレルギー調査を行う。これにより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事を目的とする。

【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)

A. 研究目的

食物アレルギーは 2005 年(平成 17 年)に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。これは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

除去食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）

十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我が国初めての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、同疾患の発症、重症化の予防に寄与する。

【分担研究 4】 食物アレルギーの適正な診断と治療法に関する研究（伊藤）

食物アレルギーは特異的 IgE 抗体検査をはじめとする客観的検査だけでは診断効率が悪い。このため診断のためにはアナフィラキシーのリスクもある食物負荷試験の実施が必要となる。このため可能な限りリスクが低い負荷試験のあり方や、診断力のある客観的検査の確立を目標とすることで、同疾患の発症、重症化の予防に寄与する。

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に関する研究一（今井）

調査は平成 13・14 年度および 17 年の調査を踏襲し平成 20 年に行う。今年度は調査協力医師（日本アレルギー学会指導医および専門医、日本小児アレルギー学会会員）の登録を行った。

調査対象は“何らかの食物を摂取後 60 分以内に症状が出現し、かつ医療機関を受診したもの”、調査項目も従来の調査の基本的な項目や様式を変えない。平成 20 年の調査より新たな治療項目（①アドレナリンの投与の有無と②初発/誤食に関して、誤食が食品衛生法アレルギー物質を含む表示のミスか否か）を追加した。

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（海老澤）

相模原病院小児科受診の食物アレルギー児 1-8 歳に対して、食事記録調査（3 日間に摂取した飲食物の重量を記録する自記式秤量法）と食物摂取頻度調査（独自の調査票を作成し、34 種類の食品群について摂取頻度と 1 回の平均摂取量を調査）を行った。結果は当院給食の幼児食にお

ける食品群別荷重平均栄養量（2007 年 4 月実績）を用いて 1 日あたりの摂取栄養量を換算し、食品の摂取頻度とともに解析を行った。

調査の対照群には、平成 15 年度国民栄養調査の結果や、厚生労働省の「日本人の食事摂取基準 2005 年版」に対する充足率を検討した。尚 0 歳児は食事摂取量の個人差が大きいため対象から除外した。

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）

全国の主要な総合周産期母子医療センターを含む、日本周産期・新生児医学会の認定基幹病院 263 施設を対象に調査用紙を送付した。1 次調査

（平成 18 年度研究）を 2004 年 1 月～2005 年 12 月の 2 年間に行い、本年度はそこで集積された新生児ミルクアレルギー発症児に関する 2 次調査

（個別調査）を各施設に送付した。2 次調査では①新生児ミルクアレルギー児の患者背景、②発症日齢、③臨床症状、④血液・生化学・アレルギー検査所見について調査し、後方視的に検討した。

4) 食物アレルギーの適正な診断と治療法に関する研究（伊藤）

【負荷試験調査】

日本アレルギー学会専門医（小児科）745 名を対象に、負荷試験の実施状況に関する 8 ページにわたるアンケート用紙を郵送し、記名式で回収した。

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（今井）

調査協力を依頼した医師は 4433 名で、回収数は 1215 名（回収率 28.1%）であった。このうち参加協力医師は 986 名で、その内訳は指導医 142 名（指導医の参加率 31.4%）、専門医 500 名（同 24.2%）、学会会員 344 名（同 18.0%）であった。

勤務体制別では無床開業医 474 名（49.0%）、100 床以上の病院勤務医 406 名（41.9%）、その他 106 名であった。

科別には小児科 647 名（65.6%）、内科 202 名（20.5%）、皮膚科 58 名（5.9%）、耳鼻科 38 名（3.9%）、眼科 0 名、その他 41 名（4.2%）であった。

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）

カルシウム摂取量は、食物アレルギー児と対照群で比較すると、男女とも全年齢群で明らかに食

物アレルギー群が低値であった。さらに牛乳除去群では著明に低い結果となった。食事摂取基準に対するカルシウム摂取量は、対照群でも食事摂取基準を充足しておらず、食物アレルギー児では全年齢を通じさらに低い充足率であった。

食物アレルギー児の脂質の摂取は食事摂取基準内の摂取量であったが、対照群と比べると、いずれの年齢においても下回っていた。脂肪エネルギー比率が目標量に満たない食物アレルギー児は全体の約 1/3 にのぼり、脂溶性ビタミンのビタミン E の摂取量が対照群に比べ下回っていた。

魚類全般の除去をしている食物アレルギー児は、ビタミン D の摂取量が対照群に比べ全年齢群で著しく低下し、食事基準に対しても顕著に不足していた。また、鶏卵、牛乳の双方を除去している食物アレルギー児は対照群と比較してビタミン B2 の摂取量が明らかに低値を示した。

それ以外の栄養素（エネルギー、たんぱく質、鉄やビタミン等微量栄養素）に関して明らかなのは認めなかった。

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）

有効回答は 76.6%（111/145 例）であった。対象の在胎週数は 36.4 ± 3.8 週（平均±標準偏差）、出生体重は 2459 ± 776 g、男女比は 1.5 であった。発症の中央値は日齢 7（0-67）で、28.4%が日齢 3 までに、45.9%が日齢 6 までの早期新生児期に発症していた。

消化器症状は 89.2%で認め、その内訳は嘔吐（54.5%）、下血（50.1%）、腹部膨満（28.8%）が上位であった（重複あり）。それ以外では体重増加不良（18.9%）や活気不良（15.3%）などを呈する傾向があった。

特異的 IgE 値（CAP 法）は 88.3%に実施され、class1 以上のものは 30.6%であった。リンパ球幼若化試験は 22.5%に実施され、陽性率は 84.0%であった。糞便検査は便潜血反応・便中好酸球ともに実施率は 5 割、陽性率は 7 割程度であった。その他の血液・生化学検査の結果に大きな差は見られなかった。

4) 食物アレルギーの適正な診断と治療法に関する研究（伊藤）

【負荷試験調査】

アンケート回収率は 479 名（64.3%）であり、回答者の 47.8%は開業医、49.5%は病院勤務医であった。負荷試験の方法について、負荷食品を 2

回以上に分割して摂取するものを「単日複数回」、1 回で摂取して症状の有無を判定するものを「単日単回」と定義した。

負荷試験を実施している者は 65.6%であった。平成 17 年度に「単日複数回」を実施した者は 47.8%で、年間 10 件以上実施した者は 28.8%に留まった。「単日単回」は 28.4%、年間 10 件以上は 14.4%であった。

負荷食品は、鶏卵、牛乳、小麦、大豆の順に多かった。

負荷の投与間隔は 94.7%が 30 分以内で、最終摂取後の院内待機時間は 1 時間未満が 27.0%、1-3 時間が 47.0%であった。

過去 1 年間で、強い誘発症状のためにアドレナリン注射を行った経験がある者は 28.0%であった。

食物負荷試験を今後さらに行う意志のある者は 37.8%であり、ニーズに十分対応できていないが現状以上には難しいという者が 31.5%であった。

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（今井）

本調査の結果を分析することで、アレルギー表示法の妥当性を検証することが出来る。その結果は、アレルギー表示法改正の重要な資料の一つとなる。また、今回より【治療】としてアドレナリン使用の有無と【初発/誤食】として、発症の理由が誤食の場合に、それが表示ミスによるものか否かを追加質問した。治療としてのアドレナリン使用の有無の項目を分析することで、わが国のアレルギーを専門とする医師たちのアドレナリンが適正使用されているかの確認が出来る。そして表示ミスか否かの項目を分析することで、アレルギー表示法の遵守状況の評価にも繋がるのが期待される。

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）

今回の調査で、食物アレルギー児に不足しがちな栄養素や摂取栄養量が明らかとなった。また、除去食品目や除去食品数による傾向と、除去の制限以外にも保護者や本人の誤った認識や心理的要因によってそれが助長される可能性もあり、成長期の食物アレルギー児への適切な早期栄養指導の介入が必要であると考えられた。昨年度、今

年度の調査結果を踏まえ、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で重点的に扱うべき栄養指導項目を決定することができた。

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)

本研究によりハイリスク新生児の診療を行っている施設における新生児ミルクアレルギーの診療実態、臨床像が明らかとなった。

本症が改めて消化器症状が主体であることが示された。診断確定のための検査として、特異的IgE値(CAP法)の実施率は高いが陽性率は低かった。またリンパ球幼若化試験の陽性率は高いが実施率が低く、今後検査対象を広げて検討する必要がある。便中好酸球は比較的多くの施設で実施されており、陽性率も7割と高く、診断に有用な検査法の一つと考えられた。

本来食物アレルギーの診断には負荷試験の実施が必須であるが、本症の負荷試験を新生児期に行うにはリスクが高くかつ困難なことが多い。現実には、まず経過や臨床症状に加え、他覚的検査所見の結果を組み合わせることで勘案し、疑診例を抽出する。その後、抗原(ミルク)除去を開始し、それにより症状の軽快が得られたら、凡その診断確定となる。さらに必要に応じて抗原負荷試験が行われ診断が確定されるべきだろう。

今後新生児ミルクアレルギーの病態解明に当たっては、本研究の結果を踏まえた診断指針の策定・標準化と、それに基づいた更なる症例の集積が必要である。

4) 食物アレルギーの適正な診断と治療法に関する研究(伊藤)

アレルギー学会専門医(小児科)の中でも食物負荷試験を実施している医師は約半数に留まり、実際に行っている件数は食物アレルギー患者の潜在的な需要にはるかに及ばない件数である。

診療所勤務(開業)の専門医が、外来で「単日複数回」の負荷試験を実施している割合が高く、外来で実施可能な負荷試験のプロトコールや保険制度の整備を求める意見が多かった。

入院で行う「単日複数回」負荷試験における負荷食品や摂取間隔などのプロトコールは、一定の幅はあるものの比較的統一された方法で実施されていた。

今後は、多施設で実施された結果なども含めて、負荷試験の有効性と安全性の評価を積み重ね、我が国における標準的な負荷試験の方法の確立に

向けた研究が必要である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

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

主任研究者 今井 孝成 国立病院機構相模原病院 小児科
研究協力者 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
杉崎 千鶴子 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

我が国における即時型食物アレルギーの変遷と現状を明らかにし、“食品衛生法 アレルギー物質を含む表示”の特定原材料等の妥当性や改正の必要性を検討し、また同法の遵守の状況を推測する。これ以外にも最新の大規模な食物アレルギーの疫学情報を基礎研究や臨床研究の資料として提供することを目的とする。

今年度は平成 20 年 1 月から開始になる即時型食物アレルギー全国モニタリング調査の協力医師を募るための最新の専門医リスト作成と、実際に募集を行った。

結果 986 名(回収率 28.1%)の調査協力医師が得られた。参加医師の勤務形態は開業医 49.0%、勤務医 41.9%で、専門科は小児科 65.6%、内科 20.5%、皮膚科 5.9%、耳鼻科 3.9%であった。従来の調査方法を踏襲し、平成 20 年 1 月から 3 カ月おきに 12 月まで 1 年間にわたり調査を行う。

A. 研究目的

Codex の勧告や食物アレルギー患者の健康被害の増加に伴い、厚生労働省は国民の健康を守り、食の安全を確保するために食品衛生法 アレルギー物質を含む表示(以下アレルギー表示法)を平成 14 年から施行し始めた。同法では特定原材料 5 品目(卵、乳、小麦、落花生、そば)とそれに準じるもの 19 品目に関して、加工食品に ppm レベルの原因食物の含有がある場合に対して、食品表示の義務もしくは推奨を課した。

同法が施行され、食物アレルギー患者の健康被害が減少し、また彼らの食生活の安全性も確保するとともに、加工食品の購入の選択肢の幅を広げることにも貢献した。しかし国民の食生活は年々多様化しており、従来は口にすることの殆どなかったものを食べるようになっていたり、特定の食品の消費量が極端に増加したりすることがある。こうした食生活の劇的な変化に呼応するように、食物アレルギー患者の原因食物も多様化していく傾向がある。時代に伴う原因食物の頻度の変化に、アレルギー表示法は対応していく必要があり、平成 13、14 年、平成 17 年に厚生労働科学研究班において一貫継続して即時型食物アレルギー全国モニタリング調査が実施されてきた。これまでの調査の結果を受けて、途中にバナナの推奨表示、およびエビ、カニの義務表示に関する議論が行われ、決定されてきた経緯がある。

当研究班では継続して即時型食物アレルギーの全国調査を実施し、我が国における即時型食物

アレルギーの変遷と現状を明らかにすることを目的とする。その結果は、アレルギー表示法の特定原材料等の妥当性や改正の必要性といった厚生行政の検証のための基礎資料となり、国民の生活の質の向上、食生活の安全化に寄与するものである。

また調査項目を工夫することで、食品業界のアレルギー表示法の遵守の状況を推測し、また平成 18 年から処方可能となったアドレナリン自己注射薬の適切使用に関する調査を併せて行っていく。

いずれにしても、最新の大規模な食物アレルギーの疫学情報は基礎研究や臨床研究の資料として一般に広く提供し食物アレルギーの医療充実と患者救済に寄与する。

B. 研究方法

調査は平成 13・14 年度および 17 年の調査を踏襲し行う。今年度はまずアレルギーを専門とする医師のリストを最新化した。その後、本調査の概要を同医師らに郵送文書にて示し、調査協力の意思が得られた医師を協力医師として調査に登録した。尚、ここでいうアレルギーを専門とする医師は従来通り、日本アレルギー学会指導医および専門医、日本小児アレルギー学会会員である。

調査対象は“何らかの食物を摂取後 60 分以内に症状が出現し、かつ医療機関を受診したもの”と従来と変わらないものとした。調査項目も従来の全国調査の基本的な項目や様式を変えない。具

体的には、名前、性別、年齢、原因抗原の摂取食品種(自由記載)、原因抗原、臨床症状(皮膚、呼吸器、粘膜、消化器、全身から選択方式と自由記載方式の併用)、転帰、初発/誤食とした。今回の平成20年調査より新たに治療項目(アドレナリンの投与の有無)と、初発/誤食に関して誤食が食品衛生法アレルギー物質を含む表示のミスか否かを追加調査している(文末表参照)。

調査は平成20年1月1日から12月31日まで3ヶ月ごとに実施する。調査は文末表に示すような様式で往復はがきを用いた郵送法にて行う。

協力医師は調査票が届いたら外来に常備し、患者が受診するたびに調査票に記録して行く。尚、食物負荷試験により誘発された症状は今回の調査の対象としない。平成19年度最終報告書を作成している時点で第1回調査(平成20年1月1日～3月31日)が終了した。

C. 研究結果

調査協力を依頼した医師は4433名で、内訳は日本アレルギー学会指導医(以下指導医)452名、日本アレルギー学会専門医(以下専門医)2068名、日本小児アレルギー学会会員(以下学会会員)1913名であった。尚、アレルギー学会指導医は全員同会専門医であるが、指導医として数えた。また日本小児アレルギー学会会員でかつ日本アレルギー学会指導医もしくは専門医である場合には、日本アレルギー学会指導医もしくは専門医を優先して数えた。

回収数は1215名(回収率28.1%)であった。このうち参加協力医師は986名(81.2%)、不参加医師は229名で、母集団に占める参加率は22.2%(986/4433)であった。

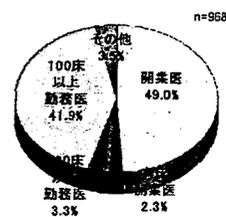
その内訳は指導医142名(指導医の参加率31.4%)、専門医500名(同24.2%)、学会会員344名(同18.0%)であった(図1)。

勤務体制別では無床開業医474名(49.0%)、100

床以上の病院勤務医406名(41.9%)、その他106名であった。(図2)。

科別には小児科647名(65.6%)、内科202名

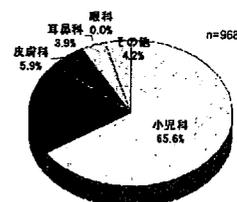
図2 参加医師の内訳(勤務別)



(20.5%)、皮膚科58名(5.9%)、耳鼻科38名(3.9%)、眼科0名、その他41名(4.2%)であった(図3)。

都道府県別には東京都が99名で最も多く、以

図3 参加医師の内訳(専門科別)



下大阪府、神奈川県、愛知県と続き、全47都道府県に最低1名の協力医師がいる事となった。

不参加を申し出た医師247名の内訳は、小児科97名(同14.2%)、皮膚科13名(同18.6%)、内科63名(同26.8%)、耳鼻科26名(同41.9%)、眼科2名(同100%)であった。

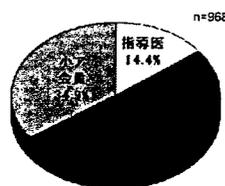
D. 考察

回収率および参加協力率はアレルギーの専門性が高度になるほど(指導医>専門医>学会会員)高くなり、食物アレルギーに対する注目度の違いが現れた。また専門科別の検討では、眼科、耳鼻科の不参加率が特に高く、内科が平均を上回り、皮膚科と小児科が下回った。“患者がない”という理由で協力を辞退する例が多く、食物アレルギー患者が小児に多く、成人は内科、皮膚科を受診する割合が多いことが推察される。

E. 結論

平成20年から3ヶ月毎に1年間に渡って全国1000名に近いアレルギー専門医の協力を得て、

図1 参加医師の内訳(所属別)



即時型食物アレルギーモニタリング調査を行なう。

本調査の結果を分析することで、アレルギー表示法の妥当性を検証することが出来る。その結果は、アレルギー表示法改正の重要な資料の一つとなる。

また、今回より【治療】としてアドレナリン使用の有無と【初発/誤食】として、発症の理由が誤食の場合に、それが表示ミスによるものか否かを追加質問した。治療としてのアドレナリン使用の有無の項目を分析することで、わが国のアレルギーを専門とする医師たちのアドレナリンが適正使用されているかの確認が出来る。そして表示ミスか否かの項目を分析することで、アレルギー表示法の遵守状況の評価にも繋がることが期待される。

F. 健康危険情報 特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 今井孝成, 小俣貴嗣, 緒方美佳, 富川盛光, 田知本寛, 宿谷明紀, 海老澤元宏: 遷延する食物アレルギーの検討, アレルギー. 2007; 56(10): 1285-92
- 2) 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: 食物アレルギー患者へのエピペン®処方症例の検討, 日本小児アレルギー学会誌. 2007; 21(2): 187-95

2. 学会発表

- 1) Imai T, Sugizaki C, Ebisawa M: Nationwide survey of immediate type food allergy in Japan, World Allergy Congress 2007. Bangkok, Thailand. 2007.12
- 2) Ogata M, Shukuya A, Sugisaki C, Ikematsu K, Komata T, Imai T, Tomikawa M, Tachimoto H, Ebisawa M: Usefulness of skin prick test using bifurcated needle for the diagnosis of food allergy among infantile atopic dermatitis, World Allergy Congress 2007. Bangkok, Thailand. 2007.12
- 3) Komata T, Imai T, Ogata M, Sato S, Tomikawa M, Tachimoto H, Shukuya A, Ebisawa M: Summary of blinded-food challenges against

hen's egg and cow's milk allergies in the past 11 years, World Allergy Congress 2007. Bangkok, Thailand. 2007.12

- 4) Minamitani N, Imai T, Komata T, Ogata M, Sugizaki C, Tomikawa M, Tachimoto H, Ebisawa M: Assessment of quality of life in children with food allergy, World Allergy Congress 2007. Bangkok, Thailand. 2007.12
- 5) 今井孝成, 海老澤元宏: 食物アレルギーの疫学とその変遷, 第57回日本アレルギー学会秋季学術大会, 横浜市. 2007.11
- 6) 今井孝成, 海老澤元宏: 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, 第19回日本アレルギー学会春季臨床大会. 横浜市. 2007.6
- 7) 今井孝成: シンポジウム 1 園・学校とアレルギー 学校における食物アレルギー対策の現状, 第44回日本小児アレルギー学会, 名古屋市. 2007.11
- 8) 今井孝成, 黒坂了正, 柳田紀之, 佐藤さくら, 小俣貴嗣, 富川盛光, 田知本寛, 宿谷明紀, 海老澤元宏: プリックテストは, 食物負荷試験結果の予測因子になりうるか?, 第57回日本アレルギー学会秋季学術大会. 横浜市. 2007.11
- 9) 小俣貴嗣, 今井孝成, 黒坂了正, 佐藤さくら, 富川盛光, 田知本寛, 宿谷明紀, 海老澤元宏: 経母乳にて食物アレルギーが発症した患児の臨床的検討(第2報), 第19回日本アレルギー学会春季臨床大会. 横浜市. 2007.6
- 10) 佐藤さくら, 黒坂了正, 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: 小麦負荷試験78例における結果予測因子の検討, 第19回日本アレルギー学会春季臨床大会. 横浜市. 2007.6
- 11) 南谷典子, 今井孝成, 小俣貴嗣, 富川盛光, 田知本寛, 宿谷明紀, 岡田由美子, 海老澤元宏: 食物アレルギー患者およびその保護者の食のQOLは障害されている, 第19回日本アレルギー学会春季臨床大会. 横浜市. 2007.6
- 12) 小俣貴嗣, 今井孝成, 海老澤元宏: 入院で行う食物負荷試験について(オープン試験 vs. ブラインド試験), 第44回日本小児アレルギー学会(ワークショップ2 食物経口負荷試験の標準化を目指して). 名古屋市. 2007.12
- 13) 柳田紀之, 黒坂了正, 佐藤さくら, 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: 当院における入院食物負荷試験の検討—食物負荷試験の標準化に向けて—, 第 57 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 横浜市. 2007. 11

14) 佐藤さくら, 田知本寛, 黒坂了正, 小俣貴嗣, 今井孝成, 富川盛光, 宿谷明紀, 海老澤元宏: 食物アレルギー耐性獲得の診断における好塩基球活性化マーカーCD203c の有用性, 第 57 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 横浜市. 2007. 11

15) 田知本寛, 佐藤さくら, 小俣貴嗣, 今井孝成, 富川盛光, 宿谷明紀, 海老澤元宏: iA net システムを用いた小児食物アレルギー患者の実態調査, 第 57 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 横浜市. 2007. 11

16) 小俣貴嗣, 今井孝成, 黒坂了正, 柳田紀之, 佐藤さくら, 富川盛光, 田知本寛, 宿谷明紀, 海老澤元宏: 当科におけるピーナッツアレル

ギー患者の検討, 第 57 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 横浜市. 2007. 11

17) 緒方美佳, 今井孝成, 田知本寛, 海老澤元宏: 食物アレルギーの関与する乳児アトピー性皮膚炎に成長発育と精神運動発達遅滞を伴った 1 例, 第 57 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 横浜市. 2007. 11

18) 柳田紀之, 今井孝成, 黒坂了正, 佐藤さくら, 小俣貴嗣, 富川盛光, 田知本寛, 宿谷明紀, 海老澤元宏: 当院における鶏卵物負荷試験の検討—食物負荷試験の標準化に向けて—, 第 44 回日本小児アレルギー学会, 名古屋市. 2007. 12

H. 知的財産権の出願・登録状況
特になし

第 1 回 食物アレルギー調査票(60 分以内に発症し受診を要したもの)

調査期間: 平成 20 年 1 月 1 日~3 月 31 日(締め切り平成 20 年 4 月 2 週)

■■選択肢■■

【名前】 イニシャルで記入してください。

【性別】 1.男性, 2.女性

【原因抗原】 1.鶏卵, 2.牛乳, 3.小麦, 4.ソバ, 5.エビ,
6.ピーナツ, 7.イクラ, 8.大豆, 9.キウイ, 10.カニ

【臨床症状】

<皮膚>	1.蕁麻疹,	2.掻痒,	3.紅斑,
<呼吸器>	4.喘鳴,	5.呼吸困難,	6.咳嗽,
<粘膜>	7.口唇浮腫,	8.眼瞼浮腫,	9.口咽頭掻痒感,
<消化器>	10.嘔吐/悪心,	11.腹痛,	12.下痢,
<全身>	13.ぐったり,	14.顔面蒼白,	15.血圧低下,
		16.意識障害	

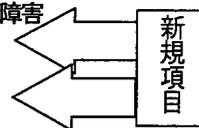
【治療】 1.アドレナリン投与なし, 2.アドレナリン投与あり

【転帰】 1.外来処置のみ, 2.入院, 3.死亡

【初発/誤食】 1.初発, 2.誤食(食品表示ミス), 3.誤食(食品表示ミス以外)

注意事項

1. 乳児は月齢を記入して下さい。例) 8mo, 8m, 8ヶ月など
2. 料理形態とは、原因食物を摂取した料理名や加工食品名を回答して下さい。
3. 原因抗原は最も疑わしい抗原を 1 個のみ回答して下さい。
4. 特異的 IgE は CAP-RAST 法のみとし、推定原因抗原のクラスでなく定量値を記入して下さい。
5. 症例に該当する選択肢がない原因抗原や症状は直接空欄に書き込みください。
6. ご不明な点は、下記までお問い合わせ下さい。



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 林 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
長谷川 実徳 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

食物アレルギー児の管理は医師のみでは限界があり、栄養士の関わりが必要である。平成 18 年から保険診療報酬として外来栄養指導が算定可能になったばかりで、現状では食物アレルギー児の管理に栄養士が関与していないケースも多く、また病院栄養士として患児や保護者に対して「どのような栄養指導を行うべきか」という指針もないのが実態である。本研究班において今年度は、食物アレルギー患者の日常の食生活における栄養摂取調査を行い、患児の現在の栄養素摂取状況と食品の摂取頻度の傾向を調査した。その結果、食物アレルギー児では、カルシウムと脂質の摂取量が少なく、除去食品の種類にもよるが一部のビタミン群の不足傾向も明らかになった。しかし、適切な指導の下では除去食品が多項目にわたっても栄養摂取上の問題は生じにくいことも示され、成長期の患児に対する適切な早期栄養指導の介入が必要であることが示唆された。昨年度、今年度の調査結果を踏まえ、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」で重点的に扱うべき栄養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。食物アレルギー児の管理は医師のみでは不可能で、栄養士の関わりが必須である。しかし平成 18 年から保険診療報酬として外来栄養指導が算定可能になったばかりで、現状では食物アレルギー児の管理に栄養士が関与していないケースも多いと推測される。また、病院栄養士として食物アレルギーへの取り組みも専門病院以外では行われておらず、患児や保護者に対して「どのような栄養指導を行うべきか」という指針も存在しない。

昨年度の調査を受け、今年度は、FA 患児の日常の食生活における栄養摂取上の問題点を明らかにし、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士向けの栄養指導マニュアルを策定し、FA 患者と保護者の食物除去に関連する身体的、精神的な二次的重症化の予防に貢献し、患児及び保護者の QOL 向上に寄与する。

B. 研究方法

当院小児科受診の FA 児 1-8 歳（栄養指導料加算対象年齢）を対象に食事記録調査（以下、記録調査）と食物摂取頻度調査（以下、頻度調査）の 2 種類の調査を行った。調査期間は平成 19 年 6

月から 11 月までとした。

【記録調査】は、連続しない 3 日間に患児が摂取した全ての飲食物とその重量を保護者が記録する自記式秤量法で実施した。栄養計算ソフト『エクセル栄養君 Ver. 4』を用いて、記録から栄養価を計算し、3 日間の平均摂取栄養量を解析した。【頻度調査】は、FA 児を対象とした独自の調査票を作成し、アンケートと 34 種類の食品群について 1 週間における摂取頻度と 1 回の平均摂取量をマークシートによる 5 択回答選択方式で調査した。結果は当院給食の幼児食における食品群別荷重平均栄養量（2007 年 4 月実績）を用いて 1 日あたりの摂取栄養量を換算し、食品の摂取頻度とともに解析を行った。

調査の対照群には、平成 15 年度国民栄養調査の結果を用いて、男女別に同じ年齢群の結果と比較した。また、厚生労働省策定の「日本人の食事摂取基準 2005 年版」（以下、食事摂取基準）に対する充足率も検討した。記録調査では、平成 15 年度国民栄養調査の結果で公表されている全ての栄養素について、頻度調査では当院の荷重平均栄養量の求められている栄養素として以下の表 1 に示す項目について検討を行った。尚 0 歳児は離乳食の進み具合による食事摂取量の個人差が大きいため本調査対象から除外した。

表1【検討した栄養素】

食事記録調査			
エネルギー	カリウム	レチノール当量	ビタミン B6
たんぱく質	カルシウム	(ビタミン A)	ビタミン B12
脂質	マグネシウム	ビタミン D	葉酸
炭水化物	リン	ビタミン E	パントテン酸
	鉄	ビタミン K	ビタミン C
	亜鉛	ビタミン B1	コレステロール
	銅	ビタミン B2	食物繊維総量
	マンガン	ナイアシン	食塩
食物摂取頻度調査			
エネルギー	カリウム	鉄	ビタミン C
たんぱく質	カルシウム	レチノール当量	食物繊維総量
脂質	マグネシウム	(ビタミン A)	
炭水化物	リン	ビタミン B1	
		ビタミン B2	

C. 研究結果

調査対象者数は表2のとおりである。

表2【調査対象者数】

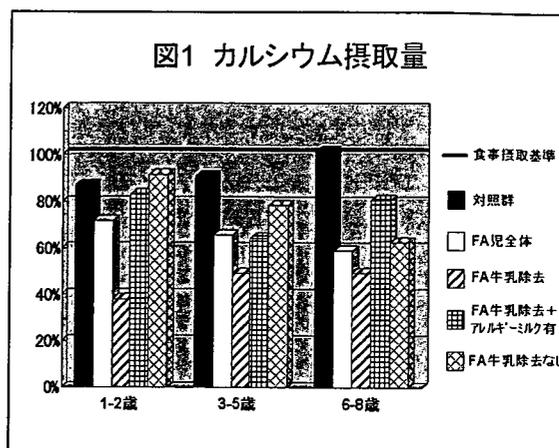
	1-2歳	3-5歳	6-8歳	計
食事記録調査				
男	20	19	7	46
女	13	8	3	24
計	33	27	10	70
食物摂取頻度調査				
男	29	32	14	75
女	20	10	6	36
計	49	42	20	111

1) カルシウム

特にカルシウム摂取量は、FA児で対照群と比較して男女とも1-2歳、3-5歳、6-8歳の全年齢群で51.5%-83.6%と明らかに低値であった。そしてFA児の中で牛乳除去なしの群のカルシウム摂取量は対照群に比べ全年齢群で51.5-110.5%であったが、牛乳除去群ではさらに37.6-67.9%と著明に低い結果であった。しかし牛乳除去のFA児でも、アレルギー用ミルクを代替している群のカルシウム摂取量は牛乳除去なし群とほぼ同等かむしろそれを上回っていた(図1)。

食事摂取基準に対する各年齢群のカルシウム摂取量は、対照群でも1-2歳群男子で82.8%、それ以外も5歳児以下では90.0-91.7%と食事基準を充足していなかった。しかし、対照群では6-8歳群男子で107.8%、女子95.8%と食事摂取基準をほぼ充足していた。それに対しFA児では全年齢を通じ55.6%-76.0%と低い充足率であった。

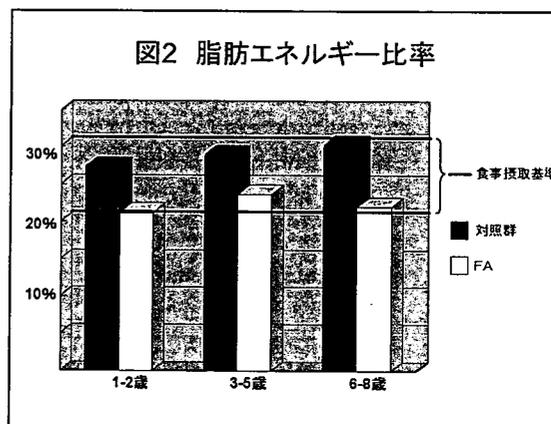
図1 カルシウム摂取量



2) 脂質

厚生労働省の食事摂取基準における脂質の摂取量は脂肪エネルギー比率目標量として20-30%に設定されているが、FA児では全年齢群で20.5-24.3%の範囲に入り、対照群の27.9-30.4%に比べ、いずれの年齢においても4.7-8.6%下回っていた(図2)。

図2 脂肪エネルギー比率



脂肪エネルギー比率が目標量に満たないFA児は全体の31.9%にのぼり、それらの群では脂溶性ビタミンであるビタミンEの摂取量が対照群に比べ65.9-92.0%と下回っていた。対照群のビタミンE摂取量は食事摂取基準をほぼ充足していた。しかし、エネルギー、たんぱく質摂取量は、脂肪エネルギー比率が目標量に満たない群でも対照群と明らかな差は見られず、ほぼ食事基準を充足していた。

また、頻度調査の回答で、1-2歳児で18.4%、3-5歳児で4.8%のFA児が油について『食べない』を選択しており、一部のFA児で脂質の摂取を控える傾向が見られた。

3) ビタミン群

魚類全般の除去をしているFA児では、ビタミンDの摂取量が対照群に比べ全年齢群で14.9-37.7%と著しく低下し、食事基準に対しても

顕著に不足していた。しかし、FA 児全体のビタミンD摂取量は全年齢で対照群を上回り、対照群とともに食事基準を充足していた。また、鶏卵、牛乳の双方を除去しているFA 児は全体の45.7%にのぼり、これらの群では対照群と比較してビタミンB2の摂取量が58.4-75.4%と明らかに低値を示した。食事摂取基準に対しても1-2歳女子で102.6%だったのを除き、その他の年齢群で鶏卵、牛乳除去群のビタミンB2摂取量は推奨量を充足できていなかった。対照群のビタミンB2摂取量は全年齢で食事基準を充足していた。

4) その他

それ以外の栄養素(エネルギー、たんぱく質、鉄やビタミン等微量栄養素)に関して明らかな差は認めなかった。また、除去食物が3項目以下と4項目以上のFA 児を比較しても、同様に明らかな差は認めなかった。また、頻度調査の結果においても、記録調査とほぼ同様の傾向がみられた。

頻度調査で実施したアンケートの回答で、“食べたがらない”、“なんとなく心配”という理由から医師から指示されているもの以外に控えている食品の数はFA 児全体で平均1.8項目にのぼっていた。

D. 考察

骨形成等、成長期のFA 児に必要なカルシウムの摂取不足は、重要な供給源となる牛乳除去のFA 児で特に顕著で、アレルギー用ミルクやカルシウムを多く含む食品の積極的な摂取を促す指導の必要性が示された。また就学期の6-8歳の対照群では食事摂取基準に対するカルシウムの充足率は上昇したが、FA 児ではそれが見られず、学校給食におけるカルシウム摂取の代替が適切にできていないことによる差の可能性が考えられた。尚、牛乳除去のないFA 児でも同様に学童期へ向けてカルシウム充足率の上昇は見られなかったが、これは対象者が5名と少なく、個人差によるものと考えられた。

FA 児の脂肪エネルギー比率は食事摂取基準の目標量範囲内であったが、対照群に比べて少なく、一方で脂質の摂取を必要以上に控えているFA 児が見られた。対照群と比べて脂質の摂取を控えているFA 児の群でもエネルギー、たんぱく質摂取量に明らかな差は見られなかったが、脂溶性ビタミンの不足を招いていた。これは除去食品の制限以外に脂質の摂取不足が原因と考え

られ、このようなFA 児に対しては、適切に摂取量を評価し、その必要性の理解と摂取を促す指導が必要であることが示された。

栄養に対する誤った認識や、症状出現への不安などの心理的な要素が原因で、不必要な制限をしているFA 児は少なくない。これにより不適切な除去が始まり、摂取栄養素の不足が助長される可能性がある。FA 児の栄養指導においては、食品全般の摂取状況の把握が必要であることが示唆された。

また、魚全般を除去しているFA 児のビタミンD摂取量が問題となった。魚類アレルギー児に、別のビタミンDの供給源となる鶏卵アレルギーが重なる場合には代替する食品が限定され、欠乏症に対する評価と適切にビタミンDの摂取を促す指導が必要である。

鶏卵、牛乳の双方を除去しているFA 児では、それらを供給源とするビタミンB2摂取量が問題となった。除去食品が複数にわたる場合、相加的に摂取不足が助長される栄養素について、積極的な摂取を促す指導が必要である。

その他の多くの栄養素については対照群に比べFA 児でその摂取量に明らかな差は見られなかった。さらに除去食物数においても、摂取栄養素量に差は見られなかった。しかしこれは今回の調査が当院で食物アレルギーと診断され、医師又は栄養士により除去食などの栄養指導を受けた患児が対象であるために差が現れなかった可能性がある。すなわち除去食物が多項目にわたる場合でも、適切な栄養指導が行われ、食事バランスが意識されていれば栄養摂取上の大きな問題は生じないといえる。逆に不適切な除去食物の指示や適切な栄養指導がない場合には、様々な栄養学的な問題が噴出する可能性があることを示唆する。また、頻度調査においても記録調査と同様の結果が得られ、記入者にとっても分析者にとっても煩雑な記録調査に対し、より簡便な頻度調査は食物の摂取状況の把握だけでなく、個人の栄養素摂取評価の方法としても利用が可能であると考えられた。

E. 結論

今回の調査で、FA 児に不足しがちな栄養素や摂取栄養素量が明らかとなった。また、除去食品や除去食品数によると傾向と、除去の制限以外にも保護者の誤った認識や本人や保護者の心理的

要因によってそれが助長される可能性もあり、成長期のFA児への適切な早期栄養指導の介入が必要であると考えられた。昨年度、今年度の調査結果を踏まえ、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で重点的に扱うべき栄養指導項目を決定することができた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Komata T, Söderström L, Borres MP, Tachimoto H, Ebisawa M: The predictive relationship of food-specific serum IgE concentrations to challenge outcomes for egg and milk varies by patient age, *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(5):1272-4
- 2) 海老澤元宏: 食物アレルギーの疫学(我が国と諸外国の比較), *アレルギー*. 2007;56(1):10-7
- 3) 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: 食物アレルギー患者へのエピペン®処方症例の検討, *日本小児アレルギー学会誌*. 2007;21(2):187-95
- 4) 今井孝成, 小俣貴嗣, 緒方美佳, 富川盛光, 田知本寛, 宿谷明紀, 海老澤元宏: 遷延する食物アレルギーの検討, *アレルギー*. 2007;56(10):1285-92

2. 学会発表

- 1) Ebisawa M: Infantile atopic dermatitis associated with food allergy, *World Allergy Congress 2007 (Symposium)*. Bangkok, Thailand. 2007.12
- 2) Ebisawa M: Natural history of food allergy, *World Allergy Congress 2007 (Symposium)*. Bangkok, Thailand. 2007.12
- 3) 海老澤元宏: 食物アレルギーの診断と治療の進歩, 第110回日本小児科学会学術集会(教育セミナー4). 京都市. 2007.
- 4) 海老澤元宏: 食物アレルギーの現状, 第19回日本アレルギー学会春季臨床大会(教育講演3). 横浜市. 2007.6
- 5) 海老澤元宏: 食物アレルギーの診療の手引き2005, 第18回日本小児科医会セミナー(教育講演4 ガイドラインを知ろう). 千葉市. 2007.6
- 6) 海老澤元宏: 食物アレルギーへの対処, 第31回日本小児皮膚科学会学術大会(シンポジウム 乳幼児アトピー性皮膚炎をめぐる). 福岡市. 2007.7
- 7) 小俣貴嗣, 田知本寛, 海老澤元宏: 食物アレルギーの診断におけるIgE抗体の意義(プロバビリティカーブの確立), 第57回日本アレルギー学会秋季学術大会(シンポジウム3 食物アレルギーの最近の動向). 横浜市. 2007.11
- 8) 小俣貴嗣, 今井孝成, 海老澤元宏: 入院で行う食物負荷試験について(オープン試験 vs. ブラインド試験), 第44回日本小児アレルギー学会(ワークショップ2 食物経口負荷試験の標準化を目指して). 名古屋市. 2007.12

- 9) Sugizaki C, Ebisawa M: Prevalence of pediatric allergic diseases in the first three years of life, *World Allergy Congress 2007*. Bangkok, Thailand. 2007.12
- 10) Ebisawa M, Soderstrom L, Ito K, Shibata R, Sato S, Tanaka A, Borres MP, Morita E: Omega-5-gliadin allergen specific IgE antibodies are clinically useful in the diagnosis of food allergy, *World Allergy Congress 2007*. Bangkok, Thailand. 2007.12
- 11) Ogata M, Shukuya A, Sugisaki C, Ikematsu K, Komata T, Imai T, Tomikawa M, Tachimoto H, Ebisawa M: Usefulness of skin prick test using bifurcated needle for the diagnosis of food allergy among infantile atopic dermatitis, *World Allergy Congress 2007*. Bangkok, Thailand. 2007.12
- 12) Komata T, Imai T, Ogata M, Sato S, Tomikawa M, Tachimoto H, Shukuya A, Ebisawa M: Summary of blinded-food challenges against hen's egg and cow's milk allergies in the past 11 years, *World Allergy Congress 2007*. Bangkok, Thailand. 2007.12
- 13) Imai T, Sugizaki C, Ebisawa M: Nationwide survey of immediate type food allergy in Japan, *World Allergy Congress 2007*. Bangkok, Thailand. 2007.12
- 14) Minamitani N, Imai T, Komata T, Ogata M, Sugizaki C, Tomikawa M, Tachimoto H, Ebisawa M: Assessment of quality of life in children with food allergy, *World Allergy Congress 2007*. Bangkok, Thailand. 2007.12
- 15) 今井孝成, 海老澤元宏: 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, 第19回日本アレルギー学会春季臨床大会. 横浜市. 2007.6
- 16) 小俣貴嗣, 今井孝成, 黒坂了正, 佐藤さくら, 富川盛光, 田知本寛, 宿谷明紀, 海老澤元宏: 経母乳にて食物アレルギーが発症した患児の臨床的検討(第2報), 第19回日本アレルギー学会春季臨床大会. 横浜市. 2007.6
- 17) 佐藤さくら, 黒坂了正, 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: 小麦負荷試験78例における結果予測因子の検討, 第19回日本アレルギー学会春季臨床大会. 横浜市. 2007.6
- 18) 南谷典子, 今井孝成, 小俣貴嗣, 富川盛光, 田知本寛, 宿谷明紀, 岡田由美子, 海老澤元宏: 食物アレルギー患者およびその保護者の食のQOLは障害されている, 第19回日本アレルギー学会春季臨床大会. 横浜市. 2007.6
- 19) 柳田紀之, 黒坂了正, 佐藤さくら, 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: 当院における入院食物負荷試験の検討—食物負荷試験の標準化に向けて—, 第57回日本アレルギー学会秋季学術大会. 横浜市. 2007.11
- 20) 佐藤さくら, 田知本寛, 黒坂了正, 小俣貴嗣, 今井孝成, 富川盛光, 宿谷明紀, 海老澤元宏: 食物アレルギー耐性獲得の診断における好塩基球活性化マーカーCD203cの有効性, 第57回日本アレルギー学会秋季学術大会. 横浜市. 2007.11
- 21) 杉崎千鶴子, 海老澤元宏: 5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6報), 第57回日本アレルギー学会秋季学術大会. 横浜市. 2007.11

- 2 2) 小俣貴嗣, 今井孝成, 黒坂了正, 柳田紀之, 佐藤さくら, 富川盛光, 田知本寛, 宿谷明紀, 海老澤元宏: 当科におけるピーナッツアレルギー患者の検討, 第 57 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 横浜市. 2007. 11
- 2 3) 今井孝成, 黒坂了正, 柳田紀之, 佐藤さくら, 小俣貴嗣, 富川盛光, 田知本寛, 宿谷明紀, 海老澤元宏: プリックテストは, 食物負荷試験結果の予測因子になりうるか?, 第 57 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 横浜市. 2007. 11
- 2 4) 柳田紀之, 今井孝成, 黒坂了正, 佐藤さくら, 小俣貴嗣, 富川盛光, 田知本寛, 宿谷明紀, 海老澤元宏: 当院における鶏卵物負荷試験の検討~食物負荷試験の標準化に向けて~, 第 44 回日本小児アレルギー学会. 名古屋市. 2007. 12

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（2次調査報告）—

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 昭和大学医学部小児科助教

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。

本年度は2次調査として、NMA発症患児 111 例の患者背景、発症日齢、臨床症状、検査所見について調査した。発症の中央値は日齢 7 で、89.2%の児に何らかの消化器症状を認めた。皮膚症状や呼吸器症状を認めた児は少数であり、即時型の食物アレルギーとは異なる病態であることが示唆された。アレルギー検査については、特異的 IgE 値 (CAP 法) が多くの児に対して実施されていたが陽性率は 30.6%であった。リンパ球幼若化試験の陽性率は高く 84.0%であったが、実施率は 22.5%のみであった。

本研究によりハイリスク新生児の診療を行っている施設における NMA の診療実態、臨床像が明らかとなった。現時点では NMA の明確な診断指針はなく、各施設独自の基準で診断が行われている。今後本症の病態解明に当たっては、本研究の結果を踏まえた診断指針の策定・標準化と、それに基づいた更なる症例の集積が必要と考えられる。

A. 研究目的

新生児ミルクアレルギー（以下 NMA: Neonatal Milk Allergy）は消化器症状をはじめとする多彩な臨床像を呈し、その多くは IgE 非依存型の遅延型アレルギー反応が関与していると考えられている。

本疾患は施設あたりの症例数が少なく、また明確な診断指針が存在しないことなどから、現在まで症例の集積がほとんど行われておらず、その病態は明らかになっていない。

本研究では、ハイリスク新生児入院施設を対象とした全国調査を行うことで NMA の病態を明らかにし、それを基に本症の診断指針を標準化することを目的とする。

B. 研究方法

全国の主要な総合周産期母子医療センターを含む、日本周産期・新生児医学会の認定基幹病院 263 施設を対象に調査用紙を送付した。1次調査（平成 18 年度研究）では 2004 年 1 月～2005 年 12 月の 2 年間の NMA 症例数から出生体重区分別の本症の発症率ならびに各施設における診療の現状を明らかにした。本年度は NMA 発症児に関する 2 次調査（個別調査）を各施設に送付し、①NMA 児の患者背景、②発症日齢、③臨床症状、④血液・生化学・アレルギー検査所見について調査し、後

方視的に検討した。

統計学的検討は Mann-Whitney U 検定、Fisher の直接確率検定ならびに student t 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、十分な倫理的配慮に基づき実施された。

C. 研究結果

1) 1 次調査（平成 18 年度報告）

調査用紙の回収率は 55.1% (145/263 施設) であった。NMA と診断された患児は 0.21% (145/69,736 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、2,500g 以上の児ではそれぞれ 0.35% (14/4,034 例)、0.19% (11/5,854 例)、0.17% (45/26,294 例)、0.22% (75/33,620 例) であった。

2) 2 次調査

2-1) 患者背景

有効回答は 76.6% (111/145 例) であった。対象の在胎週数は 36.4 ± 3.8 週 (平均 \pm 標準偏差)、出生体重は 2459 ± 776 g、男女比は 1.5 であった。早産児・低出生体重児・新生児仮死以外の何らかの合併症を有する児は 51.3% (57/111 例) であり、その内訳は呼吸器疾患 28.8% (32 例)、感染症

15.3% (17例)、消化器疾患 11.7% (13例)、心疾患 5.4% (6例)、染色体異常症 2.7% (3例)であった。NMA 発症前に消化管の外科的治療が 9.9% (11例)、先天性心疾患の外科的治療が 1.8% (2例) に対して行われていた。

2-2) 発症日齢に関して

発症の中央値は日齢 7(0-67)であった。出生体重 1,000g 未満の児の発症日齢の中央値は日齢 14.5 であり、他の体重群よりも遅い傾向がみられた(表 1)。分布は、28.4% (31例)の児が日齢 3 までに、45.9% (50例)の児が日齢 6 までの早期新生児期に本症を発症していた。

表1 NMA発症日齢

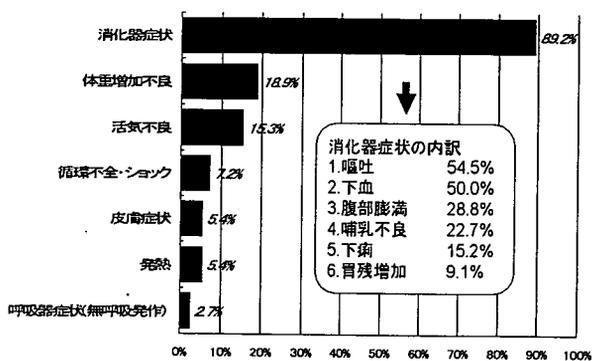
出生体重	平均±標準偏差	中央値(範囲)
1,000g未満(N=9)	22.2±13.4	14.5(9-47)
1,000g以上		
1,500g未満(N=4)	15.0±8.2	13.5(7-26)
1,500g以上		
2,500g未満(N=32)	10.7±10.2	7(1-43)
2,500g以上(N=66)	9.6±13.1	6(0-67)
全体	11.2±12.6	7(0-67)

#p=0.032 *p=0.005 (Mann-Whitney U test)

2-3) 臨床症状に関して

何らかの消化器症状を呈する児は 89.2% (99例) であり、その内訳は嘔吐 (54.5%)、下血 (50.1%)、腹部膨満 (28.8%) が上位であった(重複あり)。消化器症状以外では体重増加不良 (18.9%) や活気不良 (15.3%)、血圧低下・アシドーシスなどの循環不全・ショック症状 (7.2%) を呈することもある一方で、皮膚症状 (5.4%) や呼吸器症状 (2.7%) を認める児は少なかった(図 1)。

図1 NMAの臨床症状



出生体重区分で臨床症状を比較すると、消化器症状・呼吸器症状・皮膚症状の出現頻度に有意差は認められなかった。出生体重 1,000g 未満の児では下血を呈する児は認められなかった一方で、胃残増加や体重増加不良の頻度が高い傾向がみられた。

2-4) 検査所見に関して

NMA の診療に際して一般的に行われている糞便検体検査ならびにアレルギー関連検査の実施率ならびに陽性率を表 2 に示す。

表2 便検体検査・アレルギー検査の実施率・陽性率

	実施率	陽性率
便中好酸球	50.5% (56/111)	73.2% (41/56)
便潜血反応	55.0% (61/111)	75.4% (46/61)
CAP-RAST	88.3% (98/111)	30.0%* (29/98)
LST**	22.5% (25/111)	84.0% (21/25)

*CAP-RAST ≥ class 1 (0.35IU/ml)

**LST: lymphocyte stimulation test

主要なミルク抗原 (ミルク・カゼイン・α LA・β LG) のうち、少なくとも 1 項目以上の特異的 IgE 値 (CAP 法) は 88.3% (98例) に対して実施され、class 1 以上のものは 30.6% (30/98例) であった。リンパ球幼若化試験 (以下 LST: Lymphocyte Stimulation Test) を実施されていた児は少なく 22.5% (25例) のみであったが、陽性率は高く 84.0% (21/25例) であった。なお LST 陽性の児の中で特異的 IgE 値 (CAP 法) 陽性の児はいなかった。また今回の調査では皮膚テストを実施された児はいなかった。

糞便検査としては便潜血反応・便中好酸球ともに実施率は 5 割、陽性率は 7 割程度であった。

その他の血液・生化学検査の結果を特異的 IgE 値 (CAP 法) 陽性群・陰性群ならびに LST 陽性群に分けてそれぞれ示す (表 3)。いずれの群においても軽度の白血球増多・好酸球増多、CRP・肝逸脱酵素の軽度上昇を認めている。また特異的 IgE 値 (CAP 法) 陽性群と陰性群の比較、ならびに特異的 IgE 値 (CAP 法) 陽性群と LST 陽性群間の各項目の比較では有意差は得られなかったが、特異的 IgE 値 (CAP 法) 陽性群において肝機能障害が強い傾向が認められた。

表3 血液・生化学検査

	全患児	N (/111)	CAP-RAST 陽性	N (/29)	CAP-RAST 陰性	N (/69)	LST 陽性	N (/21)
白血球数 (μ l)	13601 \pm 7011	99	13631 \pm 5652	24	13483 \pm 7688	66	12261 \pm 9685	21
好酸球数 (μ l)	1621 \pm 2036	98	1815 \pm 1868	27	1573 \pm 2222	62	1044 \pm 1857	17
CRP (mg/dl)	1.9 \pm 3.7	100	2.7 \pm 3.4	27	1.9 \pm 4.0	64	2.3 \pm 6.0	20
AST (IU/l)	43.8 \pm 58.6	85	52.8 \pm 84.3	22	41.0 \pm 49.9	56	31.8 \pm 12.9	17
ALT (IU/l)	22.8 \pm 67.8	86	42.3 \pm 83.4	22	23.8 \pm 64.5	57	11.1 \pm 5.1	17
γ -GTP (IU/l)	227.6 \pm 162.2	25	264.5 \pm 211.0	9	206.8 \pm 130.6	16	256.6 \pm 191.1	5

※LST陽性21例中、CAP-RAST陽性 20例、未実施 1例

D. 考察

NMA は施設あたりの症例数が少なく、現在までその病態に関する大規模な検討は行われていなかったが、本研究により本邦における NMA の臨床像がはじめて明らかになった。

近年、本邦では消化器疾患の術後に NMA 発症例が多いことが報告されている。今回の調査でも 11.7%の児において外科的治療を要する消化器疾患の合併が認められた。但し、本研究の協力施設はそもそもハイリスク新生児の診療を行っている施設であることを考慮する必要はある。

出生体重 1,000g 未満の児で NMA の発症日齢が遅い傾向がみられた。この体重群は下血などの重篤な症状を認める児が少なく、むしろ腹部膨満などの軽度の消化器症状で発症することが多いため、診断がより困難となっていたり、急性期に経腸栄養を進めることが困難であったりすることも、発症の遅れの一因となっている可能性がある。

臨床症状としては何らかの消化器症状が 9 割の児で認められた。一方、皮膚症状や呼吸器症状を認める児は少なく、NMA がアトピー性皮膚炎型や即時型を主とする食物アレルギーとは異なる病態であることが示唆された。しかしながら、血圧低下や徐脈・アシドーシスなどの循環不全・ショックを示唆する状態に陥った児も 7.2%認められており、NMA においてもアナフィラキシーの可能性を常に念頭に置き、診断・治療を行う必要がある。

アレルギー検査に関しては特異的 IgE 値 (CAP 法) の実施率は高いものの、陽性率は 3 割程度であった。NMA は IgE 非依存性の遅延型アレルギー

反応の関与が示唆されている病態であることから、特異的 IgE 値 (CAP 法) は本症の診断には不向きであると考えられる。また近年遅延型食物アレルギーに有用であると注目されている、食物抗原によるリンパ球幼若化試験 (LST) の陽性率は高く 8 割以上であった。しかし商業ベースで出来る検査ではないため、その実施率は低く、検査対象を広げて検討する必要がある。便中好酸球は比較的多くの施設で実施されており、陽性率も 7 割と高かった。正常新生児も便中好酸球は陽性となりうるということが報告されているため、その判定には慎重を要するが、NMA の病勢を反映するとの意見もあり、有用な検査法の一つと考えられる。

その他血液生化学検査においては、従来の報告と同様に軽度の炎症所見や肝機能異常を示す児が認められた。有意差は得られなかったが、肝機能異常は特異的 IgE 値 (CAP 法) 陽性例で強い傾向が認められ、肝機能異常が遅延型ミルクアレルギー児 (LST 陽性児) に高頻度であるとする報告とは異なる結果が得られた。

E. 結論

本研究によりハイリスク新生児の診療を行っている施設における NMA の診療実態、臨床像が明らかとなった。しかし現時点では明確な診断指針はなく、各施設独自の基準で診断がなされているのが現状であった。

本来食物アレルギーの診断には抗原負荷試験の実施は必須であるが、新生児期に診断を目的とした抗原負荷試験の実施は極めてリスクが高く、困難なことが多い。現実的には今回の調査結果のように、特異的 IgE 値 (CAP 法) や便中好酸球の結果に加え、経過や臨床症状、他の参考所見 (肝機能・CRP・末梢血好酸球・便潜血など) を組み合わせる NMA 疑診例を抽出し、抗原除去を開始せざるを得ない。抗原除去により症状が軽快、良好な体重増加が得られることを確認し、最終的な確定診断は、症状や他の合併症が安定した乳児期以降の抗原負荷試験により行うべきであろう。

今後 NMA の病態解明に当たっては、本研究の結果を踏まえた診断指針の策定・標準化と、それに基づいた更なる症例の集積が必要である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 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. 京都. 2007. 2
- 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. 横浜. 2007. 4
- 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 回日本周産期新生児医学会. 赤坂. 2007. 6
- 4) Miyazawa T., Itahasi K., Imai T.: A Multicenter Survey of Neonatal Cow's Milk Allergy in Japan, Hot Topics in Neonatology. Washington D.C. 2007. 12
- 5) 宮沢篤生：ミルクアレルギーの全国調査. 医学の焦点. ラジオ NIKKEI. 2007. 12

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

食物アレルギーの適正な診断と治療法に関する研究
— 1. 食物負荷試験の実施実態に関する全国調査 —
— 2. ゴマアレルギーの診断におけるゴマ特異的 IgE 抗体検査の妥当性 —

分担研究者 伊藤 浩明 あいち小児保健医療総合センター アレルギー科医長

研究要旨

【負荷試験調査】

食物アレルギーの正確な診断には食物負荷試験が不可欠であるが、我が国における実施施設は未だ不十分であり、各施設で実施されている方法も把握されていない。本研究では、全国の日本アレルギー学会専門医（小児科）745名を対象に、食物負荷試験実施状況に関する郵送法によるアンケート調査を行った。アンケート回収は479名（64.2%）、勤務形態は診療所47.8%、病院49.5%であった。ガイドラインに記載されているように、試験食品を数回以上に分割して摂取させる「単日複数回」負荷試験を実施している医師は47.8%であったが、1年で10件以上実施した医師は28.8%に留まった。負荷食品は鶏卵（ゆで卵）、牛乳（牛乳）、小麦（麺類）、大豆（豆腐）が多かった。入院で行う負荷試験の方法については、施設間格差が比較的少なかったが、外来で行う負荷試験について、方法の標準化を求める意見が多く寄せられた。

【ゴマアレルギー】

ゴマアレルギーの臨床症状と、ゴマアレルギーの診断におけるゴマ特異的 IgE 抗体検査の感度・特異性について検討した。対象は、当科でゴマ特異的 IgE 抗体検査が施行され、ゴマ摂取に伴うアレルギー症状が確認されている1歳以上の患児146名である。ゴマ症状陽性率は特異的 IgE 抗体がクラス 3-6 でも 21.4-83.3%に留まり、診断特異性が不十分であった。負荷試験陽性例では、抗体価と症状誘発閾値の間に強い逆相関を認め、症状陽性者については IgE 抗体価は臨床症状の重さを反映すると考えられた。

A. 研究目的

【負荷試験調査】

食物アレルギーを正確に診断し、必要最小限の除去食を指導するためには、食物負荷試験が不可欠である。平成18年4月から入院負荷試験が保険適応を認められたが、全国の専門医の間でも負荷試験の普及は患者ニーズに比較して不足していると思われる。また、各施設で実施している方法についても、どの程度の施設間格差が存在するのかといった実態が把握されていない。

そこで本研究では、全国の専門医を対象として、食物負荷試験の実施状況を把握する事を目的とした、初めてのアンケート調査を行った。

【ゴマアレルギー】

ゴマ特異的 IgE 抗体は、アトピー性皮膚炎の患児では高率に検出されるが、本検査の診断感度や特異性が明らかにされていない。本研究では、ゴマアレルギー患者の臨床像、及びゴマ特異的 IgE 抗体検査の感度・特異性を検討した。

B. 研究方法

【負荷試験調査】

日本アレルギー学会専門医（小児科）745名を対象に、負荷試験の実施状況に関する8ページにわたるアンケート用紙を郵送し、記名式で回収した。

【ゴマアレルギー】

当科を受診してゴマ特異的 IgE 抗体検査を実施し、ゴマ摂取に関連する病歴が記載されている1歳以上の患児191名のうち、ゴマ摂取歴があり、症状の有無が確認されている146名を対象とした。ゴマアレルギー症例は、病歴上明らかな即時型アレルギー症状を持つ28名と、ゴマ負荷試験陽性8名の合計36名である。

C. 研究結果

【負荷試験調査】

アンケート回収率は479名（64.2%）であり、回答者の47.8%は開業医、49.5%は病院勤務医であった。

負荷試験の方法について、食物アレルギーガイドライン等に示されているように負荷食品を1