

| | | | | | |
|--|---|--------------|--|--|----------|
| | exercise-induced anaphylaxis | | | | |
| Yokooji T, Okamura Y, Chinuki Y, Morita E, Susumu H, Hiragun M, Hide M, Matsuo H | Prevalences of specific IgE to wheat gliadin components in patients with wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis | Allergol Int | | | in press |



特殊型食物アレルギーの 診療の手引き 2015

厚生労働科学研究費補助金

【難治性疾患等実用化研究事業(免疫アレルギー疾患等実用化研究事業 免疫アレルギー疾患実用化研究分野)研究事業】

生命予後に関わる重篤な食物アレルギーの実態調査・新規治療法の開発および治療指針の策定

研究代表者 島根大学医学部皮膚科 森田栄伸

手引き作成委員会委員

| 氏 名 | 所 属 |
|---------|------------------------------------|
| 森 田 栄 伸 | 島根大学医学部皮膚科 教授 |
| 松 永 佳世子 | 藤田保健衛生大学医学部皮膚科 教授 |
| 秀 道 広 | 広島大学大学院医歯薬保健学研究院皮膚科 教授 |
| 岸 川 禮 子 | 国立病院機構福岡病院アレルギー科 医長 |
| 福 富 友 馬 | 国立病院機構相模原病院臨床研究センター 診断・治療薬開発研究室 室長 |
| 千 貫 祐 子 | 島根大学医学部皮膚科 講師 |
| 片 山 一 朗 | 大阪大学大学院医学系研究科皮膚科 教授 |
| 横 関 博 雄 | 東京医科歯科大学医学部皮膚科 教授 |
| 相 原 道 子 | 横浜市立大学医学部皮膚科 教授 |
| 藤 枝 重 治 | 福井大学医学部耳鼻咽喉科 教授 |
| 塩 飽 邦 憲 | 島根大学 理事 |
| 松 尾 裕 彰 | 広島大学大学院医歯薬保健学研究科病態解析治療学 教授 |
| 平 郡 真記子 | 広島大学大学院医歯薬保健学研究院皮膚科 |
| 足 立 厚 子 | 兵庫県立加古川医療センター皮膚科 部長 |
| 伊 藤 浩 明 | あいち小児保健医療センター内科 部長 |
| 矢 上 晶 子 | 藤田保健衛生大学医学部皮膚科 准教授 |
| 堀 川 達 弥 | 西神戸医療センター皮膚科 部長 |
| 高 橋 仁 | 島根大学医学部皮膚科 助教 |
| 北 場 俊 | 大阪大学大学院医学系研究科皮膚科 |
| 松 井 佐 起 | 大阪府立病院機構 大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター 皮膚科 |
| 小 野 慧 美 | 大阪大学大学院医学系研究科皮膚科 |
| 宇賀神 つかさ | 東京医科歯科大学医学部皮膚科 助教 |
| 芝 間 さやか | 東京医科歯科大学医学部皮膚科 |
| 大 澤 陽 子 | 福井赤十字病院 耳鼻咽喉科 副部長 |
| 下 条 直 樹 | 千葉大学医学部小児科 教授 |

はじめに

本手引きは、厚生労働科学研究班「生命予後に関わる重篤な食物アレルギーの実態調査・新規治療法の開発および治療指針の策定」の調査結果に基づき、本邦における食物アレルギーの診療に関わる一般臨床医を対象として作成された。

内 容

| | | |
|---|-----------------------------------|---|
| 1 | 加水分解コムギ（グルパール 19S®）含有石鹼による小麦アレルギー | 1 |
| 2 | 食物依存性運動誘発アナフィラキシー | 2 |
| 3 | 口腔アレルギー症候群 | 4 |
| 4 | 付表 1～3 | 8 |

1 加水分解コムギ（グルパール 19S®）含有石鹼による小麦アレルギー

概 念

加水分解コムギ含有石鹼を使用して加水分解コムギに感作され、小麦製品を摂取して即時型アレルギーを発症するもの。日本アレルギー学会特別委員会の症例登録システムでは、茶のしずく石鹼®等に含まれた加水分解コムギ（グルパール 19S®）による即時型小麦アレルギー患者が合計 2000 例以上把握されている。比較的大きな分子量の加水分解コムギが抗原となり経皮経粘膜的に感作され、加水分解コムギに対する IgE 抗体が小麦蛋白質と交差反応してアレルギー症状を示したと考えられる。

診断基準

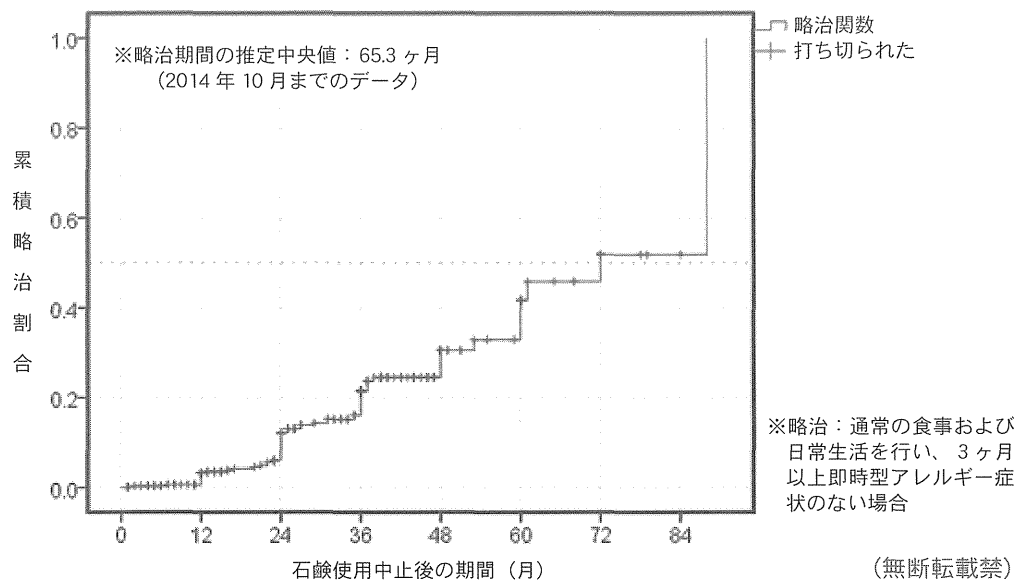
日本アレルギー学会特別委員会作成の基準に準じる。（8 頁付表 1 参照）

疫 学

日本アレルギー学会化粧品中のタンパク加水分解物の安全性に関する特別委員会報告参照 (<http://jsall-web.sharepoint.com/Pages/8gatsu2014.aspx>)

予 後

手引き作成委員会委員の医療施設を受診した 359 名の患者のうち、経過が観察できた 350 名の予後調査結果（2014 年 10 月調査）



| 石鹼使用中止後の期間（月） | 0 | 12 | 24 | 36 | 48 | 60 | 72 |
|---------------|-----|-----|------|------|------|------|------|
| 累積略治割合（％） | 0 | 3.1 | 12.2 | 21.4 | 30.5 | 41.6 | 51.8 |
| 解析対象症例数 | 350 | 316 | 256 | 173 | 63 | 23 | 9 |

- 石鹼使用中止後 5 年後の略治率は約 40%と推定される。
- 臓器症状のあった症例やショック症例、 ω -5 グリアジン特異的 IgE 陽性症例は治癒しにくい。

2 食物依存性運動誘発アナフィラキシー (Food-dependent exercise-induced anaphylaxis: FDEIA)

概 念

即時型食物アレルギーの特殊型で、特定の食物摂取と運動等の二次的要因の組み合わせで蕁麻疹等のアレルギー症状をきたすものをいい、重篤な場合はショックをきたす。

診断基準

小麦による FDEIA の場合：

- ①小麦製品の摂取後に、運動などの二次的要因*により蕁麻疹などの即時型アレルギー症状を生じる。
- ②経口小麦負荷試験**（小麦摂取＋運動負荷、アスピリン＋小麦摂取あるいはアスピリン＋小麦摂取＋運動負荷）で即時型アレルギー症状が誘発される。
- ③血清中に小麦蛋白質（ ω -5 グリアジンを含む）特異的 IgE*** が証明される。
- ④小麦蛋白質のプリックテスト**** が陽性を示す。

①と②を満たす、または①を複数回繰り返す、③または④、あるいは両者を満たす場合を FDEIA と診断する。

* 二次的要因には非ステロイド系抗炎症薬（nonsteroidal anti-inflammatory drugs: NSAIDs）の服用やアルコール飲料の摂取などを含む。

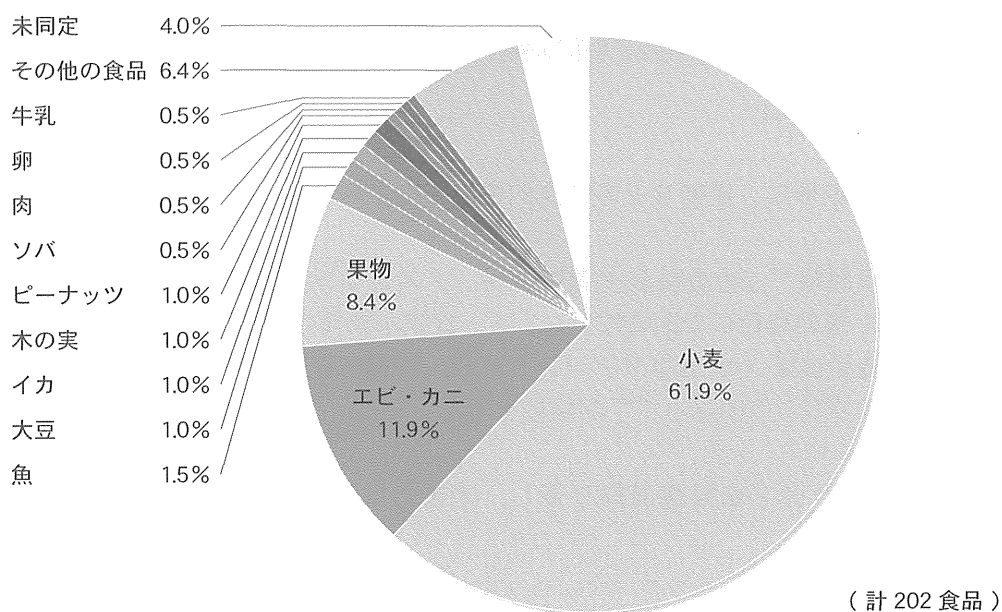
** 負荷試験はアレルギー診療に精通した臨床医によって実施され、アスピリン不耐症や運動誘発喘息の患者への実施は注意を要する。付表 2（9 頁）の実施例を参考に患者に応じて適宜修正して実施する。経口負荷試験は、必ずしも患者の症状が再現されない場合がある（参考文献：Allergol Int. 2013; 62(2):229-38）。

*** 血清中抗原特異的 IgE 検査の方法は付表 3（11 頁）参照。

**** 参考（7 頁）参照。

原因食物

192 症例（成人 143 例、小児 49 例）の FDEIA における原因食品の内訳



(無断転載禁)

手引き作成委員会委員の所属 11 施設を 2009 年～2011 年の間に受診した患者のうち、食品の摂取と運動等の組み合わせで即時型アレルギー症状を呈した 192 症例の原因食品の延べ数を示す。ただし、加水分解コムギ（グルパール 19S®）含有石鹼による小麦アレルギー症例は除く。

発症予防と治療

- 原因食品摂取後 4 時間程度の運動を避けることが原則である。
- 原因食品摂取後、非運動時でも症状誘発のエピソードがある重症な症例では原因食品を摂取しないことを検討する。
- 重症度、発症状況は個々の症例によって多彩であることを考慮する。
- NSAIDs の服用やアルコール飲料の摂取は症状を誘発しやすくさせるため、原因食品との併用を避ける。
- 原因食品の摂取前に抗ヒスタミン薬を内服することは症状を軽くする可能性がある。
- アナフィラキシーやアナフィラキシーショックをきたした場合は、アナフィラキシーガイドラインに従って対処する。

3 口腔アレルギー症候群 (Oral Allergy Syndrome: OAS)

概念

即時型食物アレルギーの特殊型で、食物摂取時に口腔・咽頭粘膜の過敏症状をきたすものをいい、ショックをきたすことがある。

診断基準

- ①特定の食物を摂取時に口腔・咽頭粘膜の過敏症状を示す。
- ②①の食物によるプリックテストが陽性を示す。
- ③血清中に①の食物特異的 IgE が証明される。

①を必須として、②または③を満たす場合を OAS と診断する。

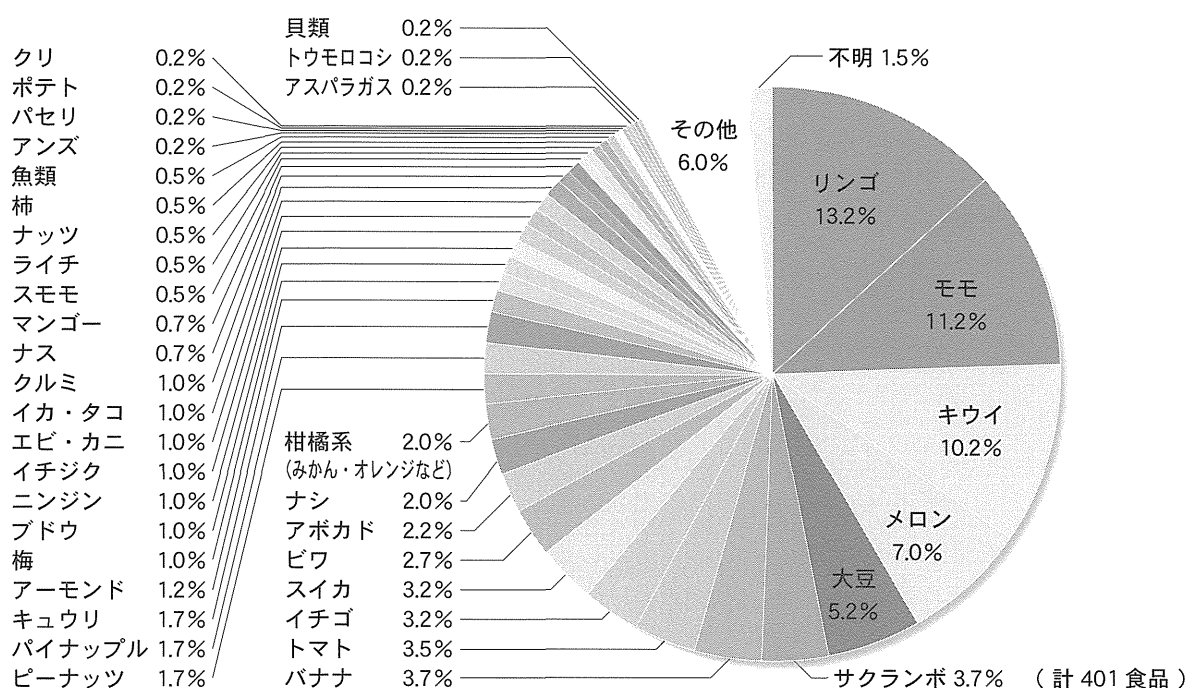
〈参考所見〉

- ・ 特異的IgE検査よりも、プリックテストの信頼性が高い。
- ・ 果物、野菜が原因の場合は、関連する花粉【カバノキ科（シラカンバ、ハンノキ）、イネ科（オオアワガエリ、カモガヤ）、キク科（ブタクサ、ヨモギ）】特異的IgEが証明されることが多い。カバノキ科花粉はバラ科果物（リンゴ、モモ、サクランボなど）やマメ科、イネ科花粉・ブタクサはウリ科果物（メロン、スイカなど）、ヨモギ花粉はセリ科野菜と交差反応しやすい。
- ・ ラテックス-フルーツ症候群においてもバナナなどによる交差反応が生じることがある。

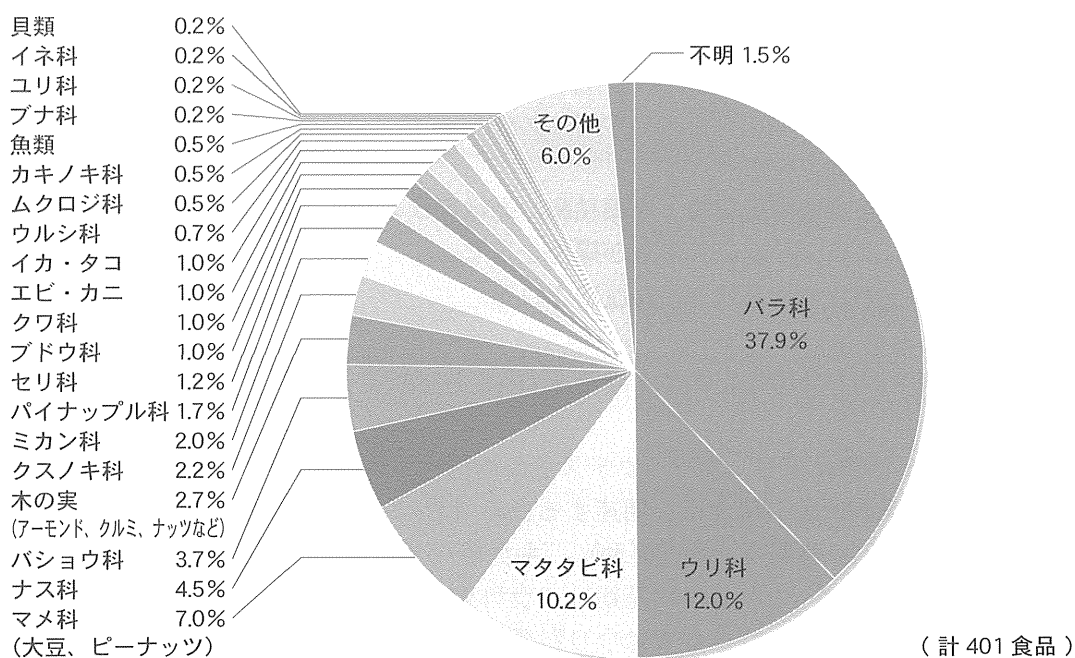
原因食物

食物を摂取後に口腔咽頭症状を呈する 179 症例（成人 135 例、小児 43 例、不明 1 例）における原因食品の内訳

(A) 原因食品別



(B) 原因食品の科別



(無断転載禁)

手引き作成委員会委員の所属 11 施設を 2009 年～ 2011 年の間に受診した患者のうち、食物を摂取後に口腔咽頭症状を呈した 179 症例の原因食品の延べ数を示す。(A) は原因食品数の割合を示し、(B) は原因食品の植物学的な分類 (科) による割合を示す。なお、アーモンド、クルミ、ナッツなどは、それらの果実に含まれる実であるため、木の実として分類した。

発症予防と治療

- 原因食品を摂取しないことが原則である。
- 多くの原因食品は加熱処理によって経口摂取が可能になる。
- 原因食品の摂取前に抗ヒスタミン薬を内服することは症状を軽くする可能性がある。
- アナフィラキシーやアナフィラキシーショックをきたした場合は、アナフィラキシーガイドラインに従って対処する。

ショックに至ることが多い原因食品

179 症例の口腔咽頭症状を呈した症例のうち、ショックを呈した 16 症例における原因食品は、リンゴ、サクランボ、モモ、イチゴ、ビワ、ナシ、キウイ、大豆、ピーナッツ、トマト、ナス、ニンジン、バナナ、アボカド、アーモンド、クルミ、ミカン、マカダミアナッツ、フキ、ホウレンソウ、グレープフルーツであった。

症状の頻度

食物を摂取後に口腔咽頭症状を呈した 179 症例における症状

| 症 状 | 口腔咽頭 症状 | 鼻症状 | 眼症状 | 蕁麻疹 | 呼吸器 症状 | 消化器 症状 | 血管性 浮腫 | ショック |
|-----|------------|-----|-----|------|-----------|-----------|-----------|------|
| (%) | 100 | 9.2 | 6.9 | 33.7 | 39.3 | 22.6 | 27.7 | 9.1 |

(各症状の割合において、症状が不明の症例は除く)

(無断転載禁)

付 記

ラテックス-フルーツ症候群

天然ゴム製ラテックスにより即時型アレルギー反応が誘発されるラテックスアレルギー患者において、特定の果物や野菜あるいはそれらの加工品により誘発される蕁麻疹等の食物アレルギーをさす。臨床症状としては口腔内症状からアナフィラキシーショックまで幅広い症状が誘発される。この反応はラテックス抗原と果物や野菜に含まれる抗原との交差反応性に基づく。特に、ラテックスアレルギーの主要抗原であるヘベイン (Hev b 6.02) とバナナやクリ、アボカド等の果物に含まれるクラス I キチナーゼの N 末端領域のヘベイン様ドメインとの交差反応性が明らかにされている。検査には、プリックテストと特異 IgE 抗体測定を行う。ラテックス-フルーツ症候群の患者には、天然ゴム製品との接触に限らず、症状を誘発した食品およびその加工品や上記の果物等を避けるように指導する。

プリックテスト

プリックテストは即時型アレルギーに適用される検査である。方法は、注射針などにより少量のアレルゲンを皮膚組織に暴露させ、15分後に出現した膨疹径を測定し判定する。

1) 適応疾患

花粉症・鼻アレルギー、喘息、アレルギー性結膜炎、食物アレルギー・OAS、ラテックスアレルギー、即時型薬剤アレルギー、アトピー性皮膚炎等が挙げられる。

2) アレルゲンの準備

市販のエキス(アレルゲンスクラッチエキス「トリイ」(鳥居薬品)など)や、新鮮な野菜・果物(そのもの)を用いる。ラテックスなどは抽出液を作製する。粗抗原抽出物に加え、近年はリコンビナント抗原(たとえば、ラテックスのHev b 6やシラカンバの主要抗原であるBet v 1)を用いる検査も可能である(BIOMAY Produktions-und Handels AG Vienna Competence Center, Austria, URL: <http://www.biomay.com/>)。試薬は、1、10、100 μ g/mlと希釈系列を作製し検査を施行する。薬剤の場合は、既報告例の情報を確認し溶媒および至適濃度を確認し検査を実施する。

3) プリックテストの方法

テストは前腕屈側で行う。各抗原の間隔は3cm程あける。アレルゲンを1滴置き、注射針、バイファケイテッドニードル(東京エム・アイ商会)などでアレルゲンを静かに貫いて1度刺す。なお、本邦でこれまで使用されてきたプリックランセットは現在供給されていない。

4) プリックテストの判定

15分後に膨疹の直径mm(最長径とその中点に垂直な径の平均値)を測定する。対照液は陽性コントロールとして二塩酸ヒスタミン(和光純薬など(10mg/mlに調製))、陰性コントロールとして生理食塩水や市販の対照液(アレルゲンスクラッチエキス対照液「トリイ」(鳥居薬品))などを用いる。ヒスタミンの2倍以上を4+、同等以上2倍未満を3+、2分の1以上同等未満を2+、2分の1より小さく生食より大きいものを1+、生食と同等を(-)と判定する。判定結果2+以上を陽性とする。誘発された膨疹の直径が3mm以上を陽性と判定してもよい。

付表 1

茶のしずく石鹼等に含まれた加水分解コムギ（グルパール 19S）による即時型コムギアレルギーの診断基準

（日本アレルギー学会化粧品中のタンパク加水分解物の安全性に関する特別委員会作成 2011 年 10 月 11 日 http://www.fa.kyorin.co.jp/jsa/jsa_0528_09.pdf）

【確実例】

以下の 1、2、3 をすべて満たす。

1. 加水分解コムギ（グルパール 19S）を含有する茶のしずく石鹼等を使用したことがある。
2. 以下のうち少なくとも一つの臨床症状があった。
 - 2-1) 加水分解コムギ（グルパール 19S）を含有する茶のしずく石鹼等を使用して数分後から 30 分以内に、痒み、眼瞼浮腫、鼻汁、膨疹などが出現した。
 - 2-2) 小麦製品摂取後 4 時間以内に痒み、膨疹、眼瞼浮腫、鼻汁、呼吸困難、悪心、嘔吐、腹痛、下痢、血圧低下などの全身症状がでた。
3. 以下の検査で少なくとも一つ陽性を示す。
 - 3-1) グルパール 19S 0.1% 溶液、あるいは、それより薄い溶液でプリックテストが陽性を示す。
 - 3-2) ドットプロット、ELISA、ウエスタンブロットなどの免疫学的方法により、血液中にグルパール 19S に対する特異的 IgE 抗体が存在することを証明できる。
 - 3-3) グルパール 19S を抗原とした好塩基球活性化試験が陽性である。

【否定できる基準】

4. グルパール 19S 0.1% 溶液でプリックテスト陰性

【疑い例】

1、2 を満たすが 3 を満たさない場合は疑い例となる。

*ただし 1、2 を満たすが 3 を満たさない場合でも、血液特異的 IgE 抗体価検査やプリックテストでコムギまたはグルテンに対する感作が証明され、かつ ω -5 グリアジンに対する過敏性がないか、コムギおよびグルテンに対する過敏症よりも低い場合は強く疑われる例としてよい。

付表 2

小麦依存性運動誘発アナフィラキシー診断のための経口小麦負荷試験の実施例
(臨床皮膚科 62(5): 64-67, 2008 増刊号から引用)

【負荷項目】

- ① 小麦摂取
- ② 運動負荷
- ③ 小麦摂取+運動負荷
- ④ アスピリン摂取
- ⑤ アスピリン摂取+小麦摂取
- ⑥ アスピリン摂取+小麦摂取+運動負荷

注：小麦はうどんにて乾燥うどん重量 100～120g を摂取（年齢、症状により適宜増減）。

運動負荷はトレッドミルを使用し、Bruce 法で 4～5 段階、15～20 分負荷（適宜増減）。
アスピリンはアスピリン末 500 mg を内服。

【準備事項】

- ・文書にて試験の必要性、危険性を説明し、患者の同意、署名を得る。
- ・ICUスタッフに負荷試験を行う旨伝達し、必要時には対策を依頼する。
- ・試験当日、小麦除去食とする。試験前 6 時間は絶食するのが望ましい。
- ・負荷試験ではアナフィラキシーショックを起こす可能性があるため、静脈ルートを確認し、ヘパリン生食にてロックする。必要により、血液を採取、保存する。生食注、ボスミン注[®]、ポララミン注 5 mg[®]、ソル・コーテフ[®]を準備する。

【実施例】

[1 日目 小麦負荷]

1. 乾燥うどん 120 g で作った素うどんを準備
2. ルートキープ（試験前採血）
3. うどん摂取（15 分以内）
4. 食直後を 0 分とし採血開始（0、15、30、60、120 分で採血、適宜追加）、血清を分離し凍結保存
5. 安静にして症状を観察、必要であれば写真撮影

[2 日目 運動負荷]

1. ルートキープ（試験前採血）
2. トレッドミル準備（心電図電極、血圧モニター装着）
3. 運動負荷（Bruce 法、5～6 段階、15～20 分、患者に合わせて適宜増減）
試験中症状が確認されれば直ちに運動負荷を中止
4. 運動終了直後を 0 分とし採血開始（0、15、30、60、120 分で採血、適宜追加）、血清を分離し凍結保存
5. 運動負荷終了後は安静にして症状を観察、必要であれば写真撮影

[3日目 小麦+運動負荷]

1. 乾燥うどん 120g で作った素うどんを準備
2. ルートキープ (試験前採血)
3. うどん摂取 (15 分以内)
4. トレッドミル準備 (心電図電極、血圧モニター装着)
5. うどん食後 15 分を目標に運動負荷 (Bruce 法、5 ~ 6 段階、15 ~ 20 分、患者に合わせて適宜増減)
試験中症状が確認されれば直ちに運動負荷を中止
6. 運動終了直後を 0 分とし採血開始 (0、15、30、60、120 分で採血、適宜追加)、血清を分離し凍結保存
7. 運動負荷終了後は安静にして症状を観察、必要であれば写真

[4日目 アスピリン負荷]

1. アスピリン末 500 mg を準備
2. ルートキープ (試験前採血)
3. アスピリン服用
4. 安静にして症状を観察、必要であれば写真撮影
5. 採血 (30、60、90、120 分、適宜追加)、血清を分離し凍結保存

[5日目 アスピリン+小麦負荷]

1. 乾燥うどん 120g から作った素うどんおよびアスピリン 500 mg を準備
2. ルートキープ (試験前採血)
3. アスピリン服用
4. アスピリン服用後 30 分後にうどん摂取 (15 分以内)
5. うどん食直後を 0 分とし採血開始 (0、15、30、60、120 分で採血、適宜追加)、血清を分離し凍結保存
6. 安静にして症状を観察、必要であれば写真撮影

[6日目 アスピリン+小麦+運動負荷]

1. 乾燥うどん 120g から作った素うどんおよびアスピリン 500 mg を準備
2. ルートキープ (試験前採血)
3. アスピリン服用
4. アスピリン服用後 30 分後にうどん摂取 (15 分以内)
5. トレッドミル準備 (心電図電極、血圧モニター装着)
6. うどん食後 15 分を目標に運動負荷 (Bruce 法、5 ~ 6 段階、15 ~ 20 分、患者に合わせて適宜増減)
試験中症状が確認されれば直ちに運動負荷を中止
7. 運動終了直後を 0 分とし採血開始 (0、15、30、60、120 分で採血、適宜追加)、血清を分離し凍結保存
8. 運動負荷終了後は安静にして症状を観察、必要であれば写真撮影

注：本実施例における採血は、経口負荷試験後に血中グリアジン濃度、あるいは血中のケミカルメディエーターを測定するために用いる。

付表 3

血清抗原特異的 IgE 検査

| | 単一アレルゲン測定 | | | マルチパネルスクリーニング | |
|---------|--|--|--------------------|------------------|------------------|
| 商品名 | アラスタット 3gAllergy | イムノキャップ | オリトン IgE 「ケミファ」 | View アレルギー | マストイムノ システムズⅢ |
| 製造元 | シーメンス ヘルスケア・ ダイアグノス ティックス(株) | ファディア(株) | 日本ケミファ(株) | ファディア(株) | 日立化成(株) |
| アレルゲン固相 | *ポリスチレン ビーズ | 多孔質セルロース スポンジ | *多孔性ガラス フィルター | 多孔質セルロース スポンジ | ポリスチレン ウェル |
| アレルゲン数 | 207 | 188 | 57 | 36 | 33 |
| 抗体価単位 | IU _A /ml | U _A /ml | IU/ml | Index 値 | ルミカウント |
| 特徴 | 対応抗原数が最も 多い。測定範囲が < 0.1 - > 500 IU _A /ml であり 定量性に優れる。 | 最も頻用されてい る。プロバピリ ティーカーブの 報告がある。 | 測定に要する 時間が短い | 必要血清量 0.7ml | 必要血清量 0.5ml |
| | | | | スクリーニングに有用 | |

* 第 1 相では液相を使用しているが、最終的に固相化するものを記載した。

注：その他迅速検査キットとして、イムノキャップラピッド（ファディア(株)）、イムファスト
チェック J1/2 (LSI メディエンス(株))、スポットケム i-Line IgE シリーズ (アークレイ(株))
がある。

参考資料

- 日本アレルギー学会化粧品中のタンパク加水分解物の安全性に関する特別委員会報告
(<http://jsall-web.sharepoint.com/Pages/8gatsu2014.aspx>)
- 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 2011
- アナフィラキシーガイドライン（一般社団法人 日本アレルギー学会）

特殊型食物アレルギーの 診療の手引き 2015

本手引きは下記のホームページより PDF ファイルをダウンロードできます。

- 島根大学医学部皮膚科

<http://www.med.shimane-u.ac.jp/dermatology/index.htm>

