

食物アレルギー診療における重篤な誘発症状に関する全国調査

研究分担者 海老澤 元宏 国立病院機構相模原病院 臨床研究センター
研究協力者 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
柳田 紀之 国立病院機構相模原病院 小児科

研究要旨

食物アレルギー診療に関連する重篤な有害事象の実態を把握し、食物アレルギー診療に対するより安全な検査方法・管理方法を確立することを目的として、食物経口負荷試験に関連する重篤な有害事象に関する調査、2) 経口免疫療法の実施状況に関する調査を行った。

【1. 食物経口負荷試験に関連する重篤な有害事象に関する調査】

日本小児科学会専門医研修プログラム基幹・連携施設で食物経口負荷試験 (Oral food challenge: OFC) を実施している 366 施設を対象に、OFC の実施状況・陽性率・アナフィラキシーガイドラインにおけるグレード 3 に相当する症例の有無などについて調査した (一次調査)。調査対象は 2017 年 1 月～12 月に実施した OFC とし、236 施設から回答が得られ (回答率 64.4%)、そのうちグレード 3 の症例を認めたのは 121 施設 (51.3%) であった。121 施設中 78 施設 (協力率 64.5%) から二次調査への協力が得られた。78 施設での総 OFC 件数は 30,725 件、抗原別では鶏卵が 13,681 件、牛乳が 6,607 件、小麦が 3,114 件、ピーナッツが 1,483 件であった。OFC 陽性は 9617 件 (31.3%)、陽性者のうちグレード 3 の症例の割合は 5.2% (495 件) で、主な抗原別には鶏卵が 187/4226 件 (1.4%)、牛乳が 137/2557 件 (2.1%)、小麦が 92/1264 件 (3.0%)、ピーナッツが 23/455 件 (1.6%) であった。OFC 陽性率・グレード 3 症例の割合は施設により著しく異なっていた (陽性率の範囲: 10.1～83.3%、グレード 3 症例の割合の範囲: 0.5～50.0%)。

グレード 3 を呈した 495 例の年齢中央値は 5 歳、61.6% に食物によるアナフィラキシーの既往があり、42.6% に当該抗原によるアナフィラキシー既往があり、68.3% は当該抗原を完全除去していた。鶏卵・牛乳・小麦ではガイドラインにおける「中等量」「日常摂取量」を目標とした総負荷量が 86.8% (356/410 件) で、うち「中等量」の負荷試験の 33.6%、「日常摂取量」の 5.6% が「少量」で症状が誘発されていた。治療でアドレナリン筋肉注射を使用していたのは 61.0%、その中で複数回のアドレナリン投与を要したのは 15.6% であった。複数回のアドレナリン投与を要するリスク因子は完全除去 (調整オッズ比 2.204 [95%CI: 1.077-4.508])、カシューナッツ負荷試験 (調整オッズ比 4.898 [95%CI: 1.212-19.788]) であった。

OFC の陽性率や重篤なアレルギー症状の誘発率は施設間で著しく異なっていたこと、アレルギー専門医不在の施設でも OFC を実施していることから、OFC 実施施設の状況に応じた OFC 適用基準や実施施設の層別化、標準的な方法の確立などの体制を整備することが重要だと考えられた。

【2. 経口免疫療法の実施状況に関する調査】

日本小児科学会専門医研修プログラム 基幹施設・連携施設 759 施設を対象に経口免疫療法 (OIT) の実施の有無と倫理委員会における承認状況について調査を行った。

493 施設から返信があり (返信率 65%)、調査時点で OIT を実施していたのは 140 施設 (28.4%) であり、入院・外来ともに実施しているのが 25 施設、入院 OIT のみが 11 施設、外来のみが 104 施設であった。倫理委員会の承認を得て実施している施設は、入院 OIT では約 7 割にとどまり、外来 OIT では 4 割に満たなかった。

実施している施設数は 2015 年調査と比較して増加しており、食物アレルギー診療ガイドラインで OIT を一般診療として推奨されていないにも関わらず、倫理委員会の承認を得ずに実施している施設も多く存在していた。OIT 実施に関する医師への注意喚起は引き続き必要だと考える。

A. 研究目的

食物アレルギー診療に関連する重篤な有害事象の実態を把握し、安全な検査方法・管理方法を確立する。

【1. 食物経口負荷試験に関連する重篤な有害事象に関する調査】

B. 研究方法

研究デザイン：多施設共同後ろ向き横断研究

対象症例：食物経口負荷試験(Oral food challenge: OFC)によりグレード3の症状が誘発された症例

※グレード3はアナフィラキシーガイドラインの重症度分類に準ずる(表1)。

対象施設：日本小児科学会専門医研修プログラム基幹・連携施設でOFC実施施設

主要評価項目：アナフィラキシーガイドラインにおけるグレード3の症状誘発の割合

副次評価項目：負荷抗原、治療内容

表1 重症度分類

	グレード1 (軽症)	グレード2 (中等症)	グレード3 (重症)
皮膚・粘膜症状	紅斑・蕁麻疹・膨疹 部分的	全身性	←
	痒疹 軽い痒疹(自制的)	強い痒疹(自制的)	←
	口唇、眼瞼腫脹 部分的	顔全体の腫れ	←
消化器症状	口腔内、咽頭違和感 口、のどのかゆみ、違和感	咽頭痛	←
	腹痛 弱い腹痛	強い腹痛(自制的)	持続する強い腹痛(自制的)
	嘔吐・下痢 嘔気、単回の嘔吐・下痢	複数回の嘔吐・下痢	繰り返す嘔吐・便失禁
呼吸器症状	咳嗽、鼻汁、鼻閉、くしゃみ 間欠的な咳嗽、鼻汁、鼻閉、くしゃみ	断続的な咳嗽	持続する強い咳き込み、犬吠様咳嗽
	喘鳴、呼吸困難	—	明らかな喘鳴、呼吸困難、チアノーゼ、呼吸停止、SpO ₂ ≤ 92%、締めつけられる感覚、嘔声、嚥下困難
循環器症状	脈拍、血圧	—	不整脈、血圧低下、重度徐脈、心停止
神経症状	意識状態	元気がない	眠気、軽度頭痛、恐怖感

調査方法：Web上に作成したアンケートフォームを使用したアンケート調査

調査対象OFC実施期間：2017年1月～12月

調査内容：

【一次調査】

施設情報 (OFC実施数、陽性者数、アナフィラキシーガイドラインにおけるグレード3を呈した症例数、医師数、小児科専門医数、病床数、OFCの実施方法、ダブルブラインド法の実施数)

【二次調査】

アナフィラキシーガイドラインにおけるグレード3を呈した症例の臨床情報 (性別、年齢、原因抗原、アナフィラキシー既往の有無、アレルギー疾患の合併、当該抗原以外の食物アレルギーの有無、OFC

実施日、血液検査データ、負荷食品の形態、目標とした総負荷量、負荷食品の分割方法、負荷食品の摂取間隔、実際の摂取量、初発症状の出現時間、誘発症状の詳細、治療内容)

C. 研究結果

【一次調査】

366施設に調査票を送付し、一次調査の回答は236施設から得られた(回答率64.4%)。

1) 施設概要

小児科医師数は1～5名が64施設(27.1%)、6～10名が76施設(32.2%)、11名以上が86施設(36.4%)で10名以下の施設が約6割であり、小児科専門医数は1～5名が98施設(41.5%)、6～10名が72施設(30.5%)で10名以下の施設が約7割であった。アレルギー専門医数は1～5名が146施設(61.9%)と多くを占め、6名以上が3施設のみであった。一方で78施設(33.1%)はアレルギー専門医が不在であった。

2) OFC実施状況

食物経口負荷試験(OFC)の実施状況については、236施設のうち5施設がOFCを実施していなかった。231施設の総OFC件数は47,189件、主な抗原別では鶏卵が21,603件、牛乳が10,654件、小麦が5,044件、ピーナッツが1,982件であった。OFC陽性総症例数は14,575件(OFC陽性率30.9%)、主な抗原別では鶏卵が6,640件(同30.7%)、牛乳が3923件(同36.8%)、小麦が1964件(同38.9%)、ピーナッツが600件(同30.3%)で、牛乳、小麦は鶏卵、ピーナッツと比べてOFC陽性率が高かった。

施設毎のOFC陽性率は31～40%を頂点に図1のように分布しており、施設により著しく異なっていた。抗原別では、小麦、ピーナッツはOFC陽性率10%以下が9割以上であったが、牛乳は約6割、鶏卵は約3割で、抗原により異なっていた。

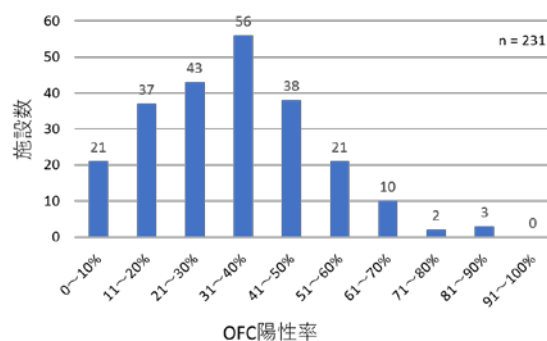


図1 施設毎のOFC陽性率の分布(一次調査)

一次調査の対象 231 施設のうちグレード 3 症例を認めたのは 121 施設 (52.3%) であった。

【二次調査】

グレード 3 症例を認めた 121 施設のうち、二次調査への協力に関し倫理委員会の承認を得られたのは 78 施設であった (回答率 64.5%)。

1) OFC 実施状況

OFC の実施状況については、総 OFC 件数は 30,725 件、主な抗原別では鶏卵が 13,681 件、牛乳が 6,607 件、小麦が 3,114 件、ピーナッツが 1,483 件であった。

OFC 陽性総症例数は 9,605 件 (OFC 陽性率 31.3%)、主な抗原別では鶏卵が 4,226 件 (同 30.9%)、牛乳が 2,557 件 (同 38.7%)、小麦が 1,264 件 (同 40.6%)、ピーナッツが 455 件 (同 30.7%) であり、一次調査と同様に牛乳、小麦は鶏卵、ピーナッツと比べて OFC 陽性率が高かった。

OFC 陽性 9,605 件のうち、グレード 3 の症例数は 495 件 (5.2%) であった (図 2)。主な抗原別には鶏卵が 187/4226 件 (1.4%)、牛乳が 137/2557 件 (2.1%)、小麦が 92/1264 件 (3.0%)、ピーナッツが 23/455 件 (1.6%) であった。

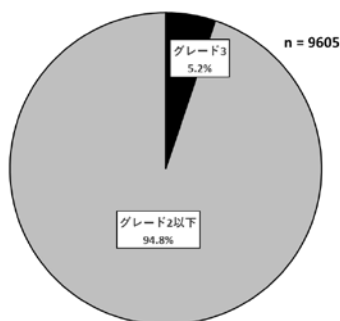
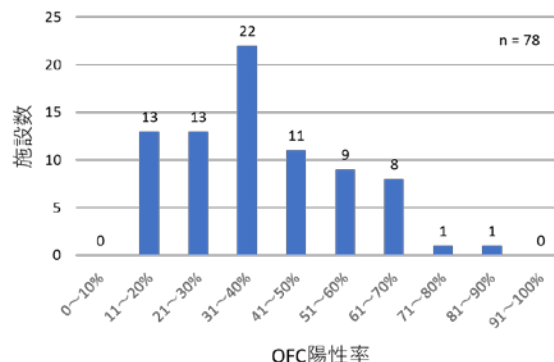


図 2 OFC 陽性例中のグレード 3 症例の割合

施設毎の OFC 陽性率は 31~40% が最も多いが、図 3 に示すように広く分布しており、施設により著しく異なっていた。

施設毎のグレード 3 症例の割合は、10% 以下が 58 施設 (74.4%)、11~20% が 15 施設 (19.2%)、21~30% が 2 施設 (2.6%)、31~40% が 2 施設 (2.6%)、41~50% が 1 施設 (1.3%) であった (図 4)。グレード 3 症例の割合は 10% 以下が多くを占めているが、41~50% の施設も存在し、



施設間の差を認めた。

図 3 施設毎の OFC 陽性率の分布 (二次調査)

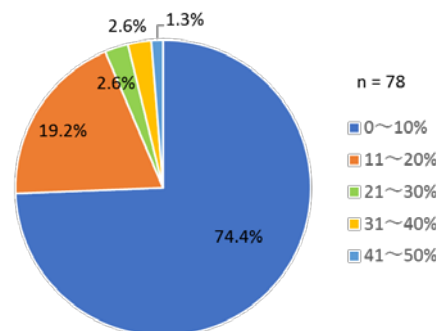


図 4 施設毎のグレード 3 症例の割合の分布

2) グレード 3 症例の臨床情報

1. 患者背景

対象は 495 例 (年齢中央値 5 歳、範囲 0.5-20 歳)、男女比 2.0、食物アナフィラキシーの既往ありが 305 例 (61.6%)、当該抗原によるアナフィラキシーの既往が 211 例 (42.6%)、当該抗原が完全除去であったのは 338 例 (68.3%) であった。

2. 原因抗原

原因抗原の内訳は、鶏卵 186 例 (37.6%)、牛乳 138 例 (27.9%)、小麦 90 例 (18.2%)、ピーナッツ 24 例 (4.8%)、クルミ 15 例 (3.0%) の順に多く、上位 5 抗原で約 9 割を占めた。その他の抗原は、ソバ 9 例、カシューナッツ 8 例、ゴマ 5 例、大豆 4 例、エビ・キウイ・魚・イクラが各 2 例、アーモンド・ヘーゼルナッツ・イカ・大麦・バナナ・りんご・鶏卵・ヤマイモが各 1 例であった (表 2)。

表 2 原因抗原の内訳

原因抗原	n = 495
鶏卵	186 (37.6%)
牛乳	138 (27.9%)
小麦	90 (18.2%)
ピーナッツ	24 (4.8%)
クルミ	15 (3.0%)
ソバ	9 (1.8%)
カシューナッツ	8 (1.6%)
ゴマ	5 (1.0%)
大豆	4 (0.8%)
エビ	2 (0.4%)
キウイ	2 (0.4%)
魚	2 (0.4%)
イクラ	2 (0.4%)
アーモンド	1 (0.2%)
ヘーゼルナッツ	1 (0.2%)
イカ	1 (0.2%)
大麦	1 (0.2%)
バナナ	1 (0.2%)
りんご	1 (0.2%)
鶏卵	1 (0.2%)
ヤマイモ	1 (0.2%)

3. OFC 方法

OFC の分割方法は、単回から 6 分割以上と様々な分割方法で実施されており、4 分割が 134 例 (27.1%)、3 分割が 132 例 (26.7%)、5 分割が 105 例 (21.2%) の順に多かった。

摂取間隔は 15 分から 60 分以上と様々であったが、30 分が 185 例 (37.4%)、20 分が 103 例 (20.8%)、40 分が 63 例 (12.7%) の順に多く、食物アレルギー診療ガイドライン 2016 (ガイドライン) で推奨している 20 分以上の摂取間隔で実施している施設が非常に多かった。

目標とする総負荷量は微量から日常摂取量まで様々であった。ガイドラインで総負荷量の「少量」「中等量」「日常摂取量」が設定されている鶏卵・牛乳・小麦の OFC では、「中等量」「日常摂取量」を目標とした総負荷量が 86.8% (356/410 件) であった。「中等量」の負荷試験の 33.6%、「日常摂取量」の 5.6% が「少量」で症状が誘発されていた。

4. OFC 時の誘発症状と治療内容

臓器別の症状誘発率は、呼吸器症状が最も高く 420 例 (84.8%)、次いで皮膚症状が 387 例 (78.2%)、神経症状が 242 例 (48.9%)、粘膜症状が 229 例 (46.3%)、消化器症状が 223 例

(45.1%)、循環器症状が 137 例 (27.7%) の順であった。

最終摂取から症状出現までの時間 (中央値) は摂取間隔により異なり、摂取間隔 15~59 分が 20 分、摂取間隔 60 分以上が 30 分、単回摂取が 40 分であった。

治療内容は、抗ヒスタミン薬が 422 例 (85.3%)、 β 2 刺激薬吸入が 323 例 (65.3%)、ステロイド薬が 303 例 (61.2%)、アドレナリン筋肉注射が 302 例 (61.0%) であった (図 5)。その中で複数回のアドレナリン投与を要したのは 47 例

(15.6%) であった。複数回のアドレナリン投与を要するリスク因子は完全除去 (調整オッズ比 2.204 [95%CI: 1.077-4.508])、カシューナッツ負荷試験 (調整オッズ比 4.898 [95%CI: 1.212-19.788]) であり、OFC の分割方法・摂取間隔・総負荷量、年齢、アナフィラキシー既往等に差は無かった。

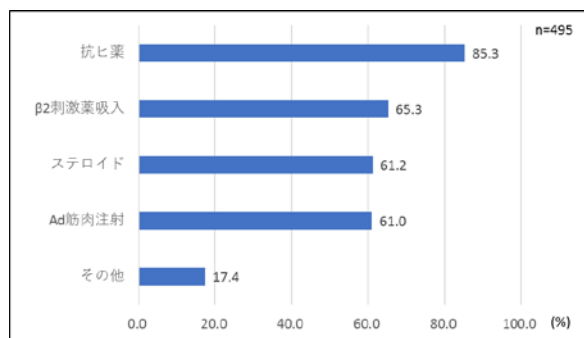


図 5 OFC 時の治療内容 (重複あり)

D. 考察・結論

本調査では OFC により症状が誘発された症例のうち 5.2% にグレード 3 症状を認め、アドレナリン投与例のうち 15.6% にアドレナリンの複数回投与を要していたことから、早急に OFC の安全性を向上する必要がある。

グレード 3 症状を呈した症例の特徴としては、アナフィラキシー既往例や当該抗原の完全除去例が多く、主な抗原別には牛乳、小麦 OFC におけるグレード 3 症状の割合が高かった。また OFC 陽性率及びグレード 3 症状の割合は施設により著しく異なった。その理由として、OFC を行う目的 (リスクアセスメントまたは安全摂取可能量の決定) が異なっていることが考えられる。もうひとつの理由として、OFC 方法の違いも影響すると考えられる。本調査では、最終摂取後の症状誘発時間は、摂取間隔が短いほど最終摂取後に短時間

で症状が誘発されていた。これらの症例では十分な経過観察時間が取れず、次の負荷食品の摂取を行うために、本来の症状誘発閾値より多く負荷食品を摂取した可能性も考えられる。また「中等量」以上を目標とした総負荷量の OFC の一部では、「少量」の摂取後には症状はなく、目標量をすべて摂取した後に症状が誘発されていた。これらの症例では「少量」を目標とした総負荷量にすることで、グレード3症状の誘発を回避できた可能性もある。以上から、OFC方法の違いがグレード3症例の割合に影響した可能性が考えられる。

二次調査の対象は本来であればアドレナリン筋肉注射の適応となる症例であるが、実際にアドレナリン筋肉注射を行っていたのは約6割であった。各施設ではOFCによる症状誘発時の治療の見直しをするとともに、OFCの経験が豊富な施設での研修など、医師が実際の治療経験を積むことも大切だと考える。さらに複数回のアドレナリン投与を要した症例も存在し、①完全除去、②カシューナツのOFCがリスク因子であった。

以上の結果より、OFCの安全性の向上が早急に必要ことが明らかとなった。OFCの陽性率や重篤なアレルギー症状の誘発率は施設間で著しく異なっていたこと、アレルギー専門医不在の施設でもOFCを実施していることから、OFC実施施設の状況に応じたOFC適用基準や実施施設の層別化、標準的な方法の確立などの体制を整備することが重要だと考えられた。

【2. 経口免疫療法の実施状況に関する調査】

B. 研究方法

日本小児科学会専門医研修プログラム 基幹施設・連携施設を対象に経口免疫療法の実施の有無と倫理委員会における承認状況について調査を行った。調査は2018年10月～12月に実施した。経口免疫療法の定義は「食物アレルギー診療ガイドライン2016」に準じた。調査票は郵送で配布しFAXで返信を得た。

治療開始から一定期間、入院管理下にOITを行い、外来で経過を追っていくOITを「入院OIT」とし、治療開始から入院はせずOITを行い、外来のみで経過を追っていくOITを「外来OIT」とした。

C. 研究結果

759施設に調査票を送付し493施設から返信があった（返信率65.0%）。

1) OIT実施状況

調査時点でOITを実施しているのは493施設中140施設（28.4%）であり、入院・外来ともに実施しているのが25施設、入院OITのみが11施設、外来のみが104施設であった（図1）。

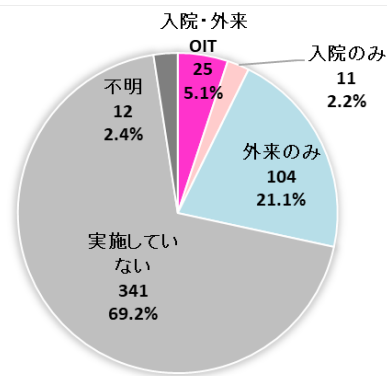


図1 OIT実施状況

入院OITを行っている施設は36施設（7.3%）、かつて実施していたが現在は実施していない施設は19施設（3.9%）であった。

外来OITを行っている施設は129施設（26.2%）、かつて実施していたが現在は実施していない施設は17施設（3.4%）であった。

また、かつてOITを実施していたが現在は実施していない施設の中止理由は、入院OITでは担当医の異動が6施設（31.6%）、他施設で発生した重篤な有害事象が5施設（26.3%）、症状出現のリスクに配慮した施設が3施設（15.8%）であった。外来OITでは担当医の異動が7施設（41.2%）、他施設で発生した重篤な有害事象が2施設（11.8%）、症状出現のリスクに配慮した施設が2施設（11.8%）であった。

2) 倫理委員会承認状況

入院OIT実施施設36施設中、倫理委員会の承認を得て実施していたのは25施設（69.4%）、申請を行っていない施設は10施設（27.8%）、不明1施設（2.8%）であった。

外来OIT実施施設129施設中、倫理委員会の承認を得て実施していたのは47施設（36.4%）、現在申請中の施設は9施設（7.0%）、申請を行っていない施設は69施設（53.5%）、不明4施設（3.1%）

であった。

なし

D. 考察

我々は2015年にAMED研究事業としてOITの実施状況について実態調査を行い、当時回答を得た360施設中OITを実施していたのは102施設(28.3%)であった。前回の調査と比較して施設数は140施設に増加していた。特に外来OITの実施施設は93施設から129施設に増加した(表1)。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1 OIT実施施設数

	実施施設	入院・外来	入院のみ	外来のみ	実施なし 不明
2015年	102	25	9	68	258
2018年	140	25	11	104	341

OITを実施していたが現在は実施していない施設の中止理由で最も多かったのが、アレルギー専門医等の担当医師の異動によるものであり、OIT実施には「食物アレルギー診療を熟知した専門医」の存在が不可欠であると考えられた。また、他施設で発生した重篤な有害事象により実施を取りやめた施設が入院OITで5施設、外来OITで2施設あった。

倫理委員会の承認は、入院OITでは約7割、外来OITでは4割に満たなかった。前回調査と同様の傾向であるが、入院OITが承認を得て実施している割合は低下した(88.9→69.4%)。2016年に発刊した「食物アレルギー診療ガイドライン」では、OITは一般診療として推奨されず、「臨床研究として慎重に施行すべき」としている。しかしガイドライン発行から2年以上経過した現在においても、倫理委員会の承認を得ている割合は改善されていなかった。

E. 結論

OITを実施している施設数は3年間で約40施設増加していた。OITは食物アレルギー診療ガイドラインで一般診療として推奨されていないにも関わらず、倫理委員会の承認を得ずに実施している施設も多く存在した。OIT実施に関する医師への注意喚起は引き続き必要だと考える。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表