

## 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

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、より安全な検査方法・管理方法を確立することを目的に、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。

### 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。

### 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	—
	痒痒	軽い痒痒(自制内)	強い痒痒(自制外)	—
消化器症状	口唇、眼瞼腫脹	部分的	顔全体の腫れ	—
	口腔内、咽頭違和感	口、のどのかゆみ、違和感	咽頭痛	—
呼吸器症状	腹痛	弱い腹痛	強い腹痛(自制内)	持続する強い腹痛(自制外)
	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・便秘
循環器症状	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	—	聴診上の喘鳴、軽い息苦しき	明らかな喘鳴、呼吸困難、チアノーゼ、呼吸停止、SpO <sub>2</sub> ≤ 92%、締めつけられる感覚、嘔声、嚥下困難
神経症状	脈拍、血圧	—	頻脈(+15回/分)、血圧軽度低下、蒼白	不整脈、血圧低下、重度徐脈、心停止
意識状態	意識状態	元気がない	眠気、軽度頭痛、恐怖感	ぐったり、不穏、失禁、意識消失

**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 3,923 件（同 36.8%）、小麦が 1,964 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。

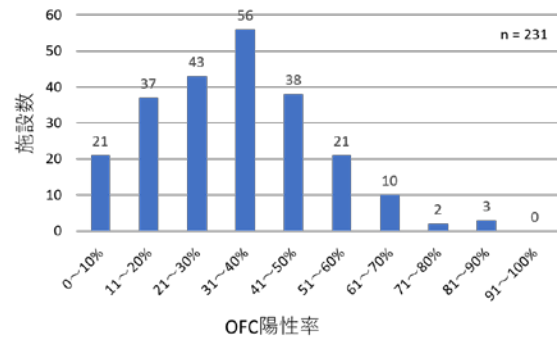


図 1 施設毎の OFC 陽性率の分布（一次調査）

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。

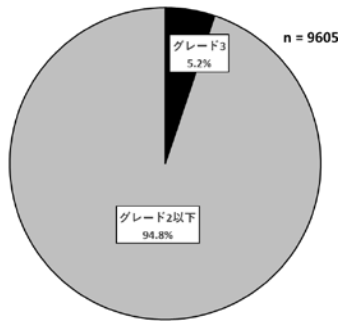


図2 OFC陽性例中のグレード3症例の割合

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。

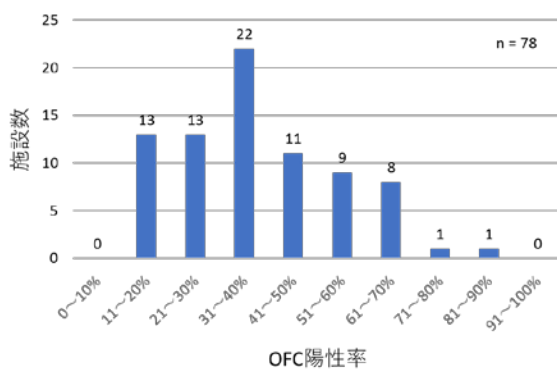


図3 施設毎のOFC陽性率の分布（二次調査）

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。

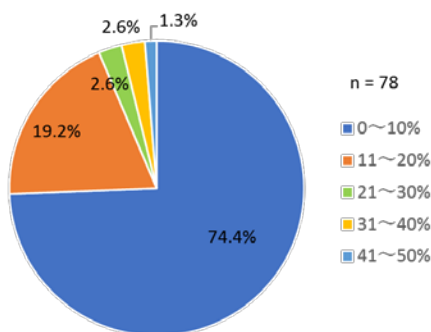


図4 施設毎のグレード3症例の割合の分布

## 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%)、 $\beta$ 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。

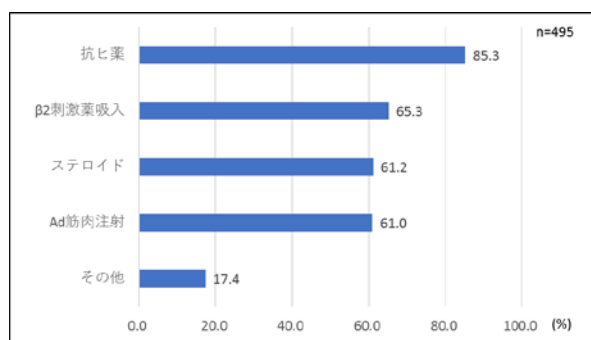


図 5 OFC 時の治療内容 (重複あり)

#### 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カシューナッツの 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。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし