

厚生労働科学研究費補助金（免疫・アレルギー疾患政策研究事業）
総括研究報告書

食物経口負荷試験の標準的施行方法の確立

研究代表者 海老澤 元宏 国立病院機構相模原病院 臨床研究センター 副臨床研究センター長

研究要旨

本研究班では安全性の高い食物経口負荷試験（以下、負荷試験）の標準的な施行方法を確立し、食物アレルギー診療の均てん化を目標に「食物経口負荷試験の手引き」を作成することを目的とする。今年度は、以下の研究課題について検討した。1) 誘発症状のリスクに基づいた負荷試験の層別化：各施設が許容できるリスクで負荷試験が実施できるように、施設の体制を基にした「実施施設の層別化」と重篤な誘発症状のリスクに基づいた「負荷試験の層別化」を行った。2) より安全性の高い負荷試験方法の検討：2018年に実施した「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」及び過去の論文および研究代表・分担施設におけるデータについて検討し、摂取間隔は少なくとも30分以上、分割回数は単回～3回を推奨し、総負荷量は医療機関および抗原別に設定することとした。3) 負荷試験の共通プロトコール作成：負荷試験方法の現状を把握するために年間200件以上の負荷試験を実施している57施設を対象にアンケート調査を実施し、43施設から回答を得た。その結果、負荷試験の総負荷量、摂取間隔、分割回数、負荷試験食は施設により様々であり、共通プロトコール作成には標準化された負荷試験食を用いたプロトコール作成が望ましいと考えられた。4) 「食物経口負荷試験の手引き」作成：食物経口負荷試験の手引きは、【総論編】定義、目的、適応、リスク評価、方法、誘発症状の重症度評価、結果判定と指導、【準備編】社会的環境の整備、安全対策、負荷試験食、インフォームドコンセント、【実践編】一般の医療機関の場合、常に負荷試験を実施している医療機関の場合、負荷試験実施中の注意点、負荷試験後の食事指導で構成することとした。実践編では、医療機関別に“負荷試験の適用基準を判断できるフローチャート”を作成予定とした。

今年度は「食物経口負荷試験の手引き」作成に向けて、わが国の負荷試験の現状を明らかにし、より安全に負荷試験を実施するための道筋が立てられた。来年度は、得られた情報を基に研究代表者・分担者・協力者で協議し、「食物経口負荷試験の手引き」を作成する。“負荷試験の適用基準を判断できるフローチャート”については、その妥当性を研究代表・分担施設の負荷試験データを用いて検証し、最終的には日常診療で利用しやすいアプリとして公開できるように検討する予定である。

研究分担者

伊藤 浩明	あいち小児保健医療総合センター 副センター長
岡藤 郁夫	神戸市立医療センター中央市民病院 小児科 医長
緒方 美佳	国立病院機構熊本医療センター 小児科 副部長
佐藤 さくら	国立病院機構相模原病院臨床研究センター 病因・病態研究室長
長尾 みづほ	国立病院機構三重病院 臨床研究部 アレルギー疾患治療開発研究室長
福家 辰樹	国立成育医療研究センター 総合アレルギー科 医長
三浦 克志	宮城県立こども病院 総合診療科・アレルギー科 部長・科長
柳田 紀之	国立病院機構相模原病院小児科 医長

A. 研究目的

安全性の高い食物経口負荷試験（以下、負荷試験）の標準的な施行方法を確立し、食物アレルギー診療の均てん化を目標に「食物経口負荷試験の手引き」を作成することを目的とする。

研究背景 1：食物アレルギー診療の現状と負荷試験

申請者は一般医師向けに「食物アレルギーの診療の手引き」を作成し、2005年から3年に1回の改訂を重ね、2016年には日本小児アレルギー学会から「食物アレルギー診療ガイドライン（委員長：海老澤元宏）」が発刊し標準的診療の普及の努力が行われている。食物アレルギーの管理は「正しい診断に基づいた必要最小限の除去」であ

る。特に小児期の食物アレルギーの多くは年齢とともに耐性獲得(食べられるようになる)するため、過剰な食物除去は成長発育に影響し生活の質を低下させる。負荷試験結果に基づいた管理が標準的診療として推奨され、わが国では負荷試験は保険診療として認められている。

研究背景 2：負荷試験と症状誘発リスク

2017年に米国で牛乳アレルギー児への負荷試験による死亡事例が発生した。申請者が厚生労働科学特別研究事業として2018年度に実施した「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」でも、2017年に行われた負荷試験30725例中495例(1.6%)がアナフィラキシーに至っていた。負荷試験による重篤な誘発症状の危険因子を明らかにし、安全に実施できる方法を確立することが急務である。

負荷試験は一定基準を満たせば一般病院や診療所でも実施できるが、リスクに応じた実施場所の住み分けが必要で、症状の誘発リスクに関するエビデンスを踏まえた実施基準の作成が急務である。

研究背景 3：負荷試験の方法の標準化

負荷試験の方法は標準化されておらず、食物アレルギー診療の経験が豊富でない施設では実施が困難な場合も多い。結果として負荷試験実施施設が近隣にない等、居住地域によっては診療の格差が解消されていない。負荷試験を簡便にできるような標準的な負荷食、緊急時対応の体制の整備などを明示した手引きやマニュアル等も必要で、新しく負荷試験を開始する施設のために安全な負荷試験方法の確立が急務である。

特色・独創的な点：

中心拠点および主な地域の地方拠点病院が連携し、研究協力者として非専門施設の医師、患者の保護者からの意見も反映し実施する。本研究班での連携体制を核に、その他の地方拠点病院、一般病院、診療所へと得られた成果を速やかに普及できる。

B. 研究方法

研究班は左図のように構成されている(図1)。

1) 中心拠点病院 (2施設)

- ・国立病院機構相模原病院
- ・国立成育医療研究センター

2) 地方拠点病院・連携施設 (5施設)

- ・宮城県立こども病院

- ・あいち小児保健総合医療センター
 - ・国立病院機構三重病院
 - ・神戸市立医療センター中央市民病院
 - ・国立病院機構熊本医療センター
- 3) 一般医療機関・患者
- ・かわだ小児科アレルギークリニック
 - ・なすこどもクリニック
 - ・患者保護者

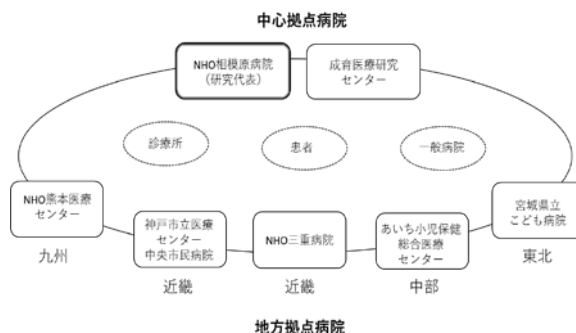


図1 研究班組織図

本研究班では「食物経口負荷試験の手引き」作成を最終到達目標とし、以下の研究課題を実施する。

1) 誘発症状のリスクに基づいた負荷試験の層別化

負荷試験における重篤な症状誘発の危険因子について、過去の報告及び2018年度に実施した「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」の解析結果について検討する。得られた結果を基に研究代表者・分担研究者・研究協力者で協議し、負荷試験を以下のように層別化する(①専門施設での実施が望ましいリスクの高い負荷試験、②比較的リスクの低い負荷試験、③負荷試験を必要としない場合など)。

2) より安全性の高い負荷試験方法の検討

過去の報告及び2018年度に実施した「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」の解析結果を基により安全性の高い負荷試験方法(総負荷量、分割方法、摂取間隔など)について、研究代表者・分担研究者で検討する。検討結果は「食物経口負荷試験の手引き」に反映するとともに、共通プロトコール作成の参考にする。

3) 負荷試験の共通プロトコール作成

1) および 2) での検討結果を基に、研究代表者・分担研究者・研究協力者で協議し、主に非専

門施設を対象とする共通プロトコールを作成する。プロトコールは、乳児を含めた小児を対象とし、段階的に除去解除を進められ、症状誘発のリスクが低い方法を目指す。一方で、共通プロトコール運用上の問題点（負荷試験実施回数の増加、症状誘発リスクなど）についても検討する。専門施設においても、共通化プロトコール作成による全国規模の負荷試験症例の集積調査の可能性について模索する。また簡便に使用でき標準化された負荷試験食品の開発についても検討する。

4) 「食物経口負荷試験の手引き」作成

「食物経口負荷試験の手引き」は、1)～3)の検討結果を反映させて研究代表者・研究分担者が原案を作成し、研究協力者（患者・一般病院・診療所の医師）の意見も取り入れて作成する。その後、関係学会等から意見を伺い、完成させる。主な内容は、総論（定義、目的、安全対策）、施設レベル・リスクに応じた負荷試験の選択基準（抗原別）、負荷試験の共通プロトコール（主に非専門施設が対象）とする。

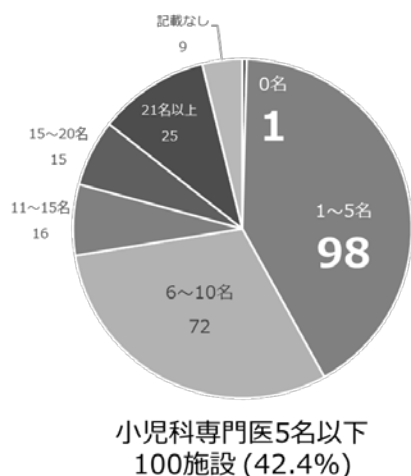
C. 研究結果

1) 誘発症状のリスクに基づいた負荷試験の層別化

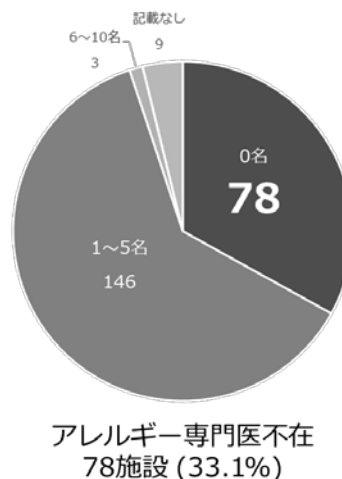
【実施施設の層別化】

2018年度に実施した「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」では、負荷試験実施施設の約4割は小児科専門医数が5名以下で、約3割はアレルギー専門医が不在であり、実施体制は施設により異なっていた（図2）。

小児科専門医



アレルギー専門医



n = 236施設

図2 負荷試験実施施設の医師数

このため本研究班では、負荷試験を実施する施設の体制（負荷試験の経験、人員配置および緊急時対応）を基に、「実施施設の層別化」を行うことが望ましいと考えた。

研究代表者・分担研究者・研究協力者で協議し、①専門の医療機関、②常に負荷試験を実施している医療機関、③一般の医療機関に層別化することとした。各医療機関は以下の負荷試験を実施することを想定している。①専門の医療機関：重篤な症状誘発の可能性がある症例など、②や③の医療機関で実施することが難しい症例への負荷試験、②常に負荷試験を実施している医療機関：100～200件/年、負荷試験を実施し、救急対応が可能な施設、③一般の医療機関：症状誘発の可能性が低い症例への負荷試験。

【負荷試験の層別化】

「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」では、複数回のアドレナリン筋肉注射を要した症例は47例あり（図3）、リスク因子は原因食物の完全除去のみで、その他の因子との関連は認められなかった（オッズ比2.26, 95%CI 1.05-4.89, P=0.034）。過去10年余の負荷試験に関連する論文および研究代表・分担施設におけるデータから、負荷試験で重篤な症状を誘発しやすい主な要因について検討した。主なリスク因子は、①アナフィラキシーなど重篤な症状の既往、②微量での誘発症状の既往、③特異的IgE抗体価高値であり、このような症例への負荷

試験を「リスクの高い負荷試験」とすることとした。

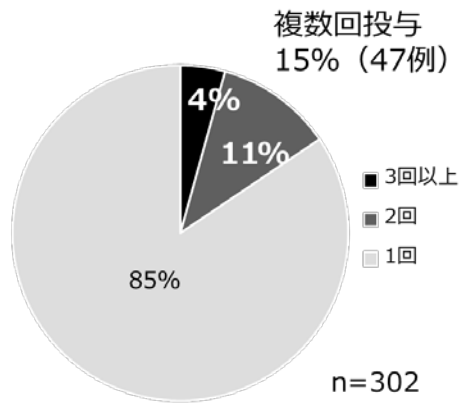


図3 アドレナリン複数回投与例の割合

2) より安全性の高い負荷試験方法の検討

「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」では、複数回のアドレナリン筋肉注射と負荷試験の総負荷量、分割方法、摂取間隔との関連は認められなかった。過去10年余の負荷試験に関連する論文および研究代表・分担施設におけるデータから、安全性の高い負荷試験について検討した。その結果、①症状の出現時間は症例により大きく異なるため、摂取間隔を十分開けることで症状が観察しやすく、安全に負荷試験を実施できる、②少量を目標とした負荷試験の陽性率は低く、比較的安全に実施できることから、本研究班では摂取間隔は少なくとも30分以上、分割回数は単回～3回を推奨することとした。一方、総負荷量については、許容できるリスクを考慮し、医療機関および抗原別に設定するのが妥当であり、2020年度に協議することとした。

3) 負荷試験の共通プロトコール作成

負荷試験方法の現状を把握するために、「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」の協力施設のうち年間200件以上の負荷試験を実施している施設を対象にアンケート調査を実施した。調査対象の負荷試験は、鶏卵・牛乳・小麦・ピーナッツとし、総負荷量、分割回数、摂取間隔、負荷試験食物について各施設で実施頻度の高い順に回答してもらった。アンケートは57施設に依頼し、43施設(79%)から回答を得た。実施頻度の最も多い負荷試験方法で解析した場合、総負荷量は鶏卵・牛乳では少量が多かったが(鶏卵53%、牛乳67%)、小麦では中等

量が42%と多く、ピーナッツでは日常摂取量が53%と多かった(図4)。分割回数はいずれの抗原も単回～3回が約70%を占め、5回以上は約10%と少なかった(図5)。摂取間隔はいずれの抗原も30分以上が約90%を占めていた(図6)。

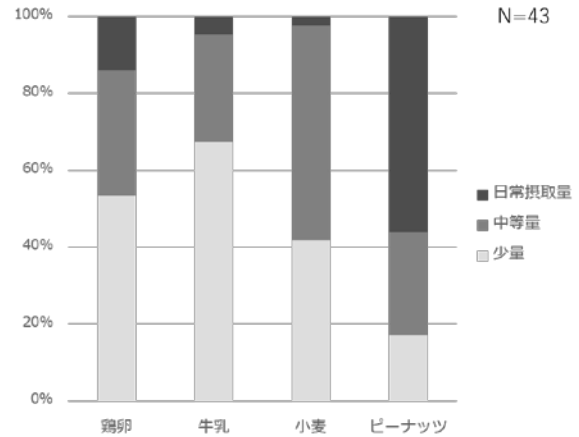


図4 総負荷量

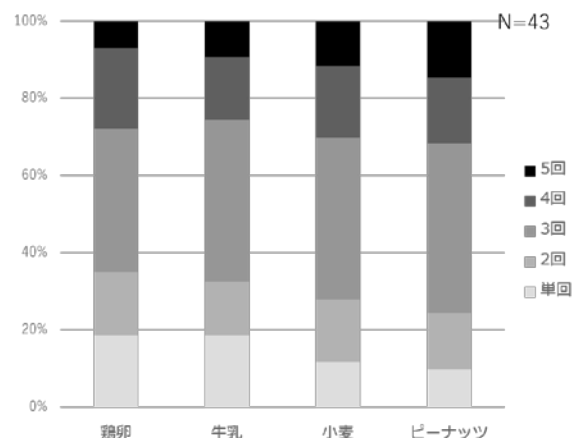


図5 分割回数

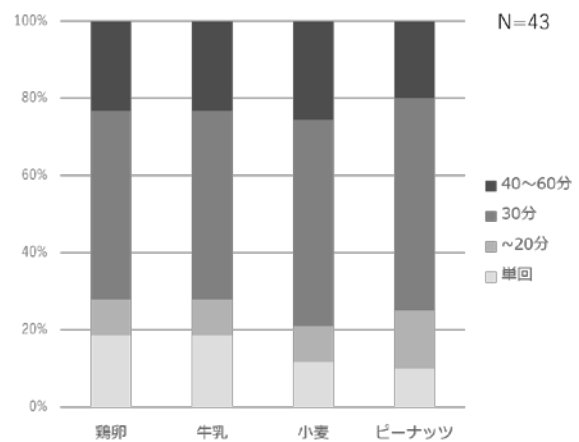


図6 摂取間隔

負荷試験食物は鶏卵・牛乳ではゆで卵白や牛乳そ

のもの、ハンバーグやケーキなど鶏卵や牛乳をつなぎに使用した食品、加工品など多岐にわたっていた。小麦ではうどん、パン、ピーナッツではピーナッツ粉末が多かった。現状では負荷試験方法は施設ごとに大きく異なっており、共通プロトコールを作成するためには簡便に使用できる標準化された負荷試験食を用いたプロトコール作成が望ましいと考えられた。

今年度は、鶏卵については標準負荷試験食を用いた負荷試験を開始し、現在、臨床情報の集積を行っている。

4) 「食物経口負荷試験の手引き」作成

食物経口負荷試験の手引きは下記の構成とし、記載する情報を決定した。

【総論編】定義、目的、適応、リスク評価、方法、誘発症状の重症度評価、結果判定と指導

【準備編】社会的環境の整備、安全対策、負荷試験食、インフォームドコンセント

【実践編】一般の医療機関の場合（※）、常に負荷試験を実施している医療機関の場合（※）、負荷試験実施中の注意点、負荷試験後の食事指導
※負荷試験の適用基準を判断できるフローチャート作成予定（図7）。

イメージ

専門施設以外の医療機関で使用できるOFC実施のためのフローチャート（完全除去例の場合）
一般の医療機関の場合



図7 フローチャート（案）

フローチャートは1) で得られたリスク因子および過去に報告された抗原特異的 IgE 抗体価のカットオフ値を参考に、研究代表者・分担者・協力者で協議して決定することとした。

D. 考察 E. 結論

今年度は「食物経口負荷試験の手引き」作成に向けて、わが国の負荷試験の現状を明らかにし、より安全に負荷試験を実施するための道筋が立てられた。

来年度は、得られた情報を基に研究代表者・分担者・協力者で協議し、「食物経口負荷試験の手

引き」を作成する。“負荷試験の適用基準を判断できるフローチャート”については、その妥当性を研究代表・分担施設の負荷試験データを用いて検証し、最終的には日常診療で利用しやすいアプリとして公開できるように検討する予定である。

【期待される効果】

安全な負荷試験の実施

食物経口負荷試験における重篤な誘発症状のリスクを基に、実施施設のレベル別・抗原別に負荷試験の適用基準を明確にすることで、より安全に負荷試験を実施することが可能となる。

負荷試験方法の標準化と手引き作成による標準的診療の普及

負荷試験の共通プロトコール作成および制作物である「食物経口負荷試験の手引き」により、負荷試験を広く普及させることが可能となる。本研究班での成果は、日本小児アレルギー学会から2021年に発刊が予定されている「食物アレルギー診療ガイドライン 2021」の基となり、標準的診療の普及にも貢献できると考える。

アレルギー拠点病院の連携による標準的診療の普及

行政面では、アレルギー疾患対策基本法とアレルギー疾患対策の推進に関する基本的な指針にて『アレルギー疾患を有する者が、その居住する地域に関わらず、科学的知見に基づく適切なアレルギー疾患医療を等しく受けられるよう、(中略)アレルギー疾患医療の提供体制の整備が必要である』と明記され、中心拠点病院での医師への研修が開始された。本研究班の構成メンバーの多くが地方拠点病院および中心拠点病院に属している。本研究により負荷試験の共通プロトコールが作成されることで、拠点病院を中心とした研修に組み込むことが可能となり、標準的診療を全国的に普及させ、基本指針に示されたアレルギー疾患医療全体の質の向上に資すると考えられる。

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