

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

食物経口負荷試験の標準的施行方法の確立と普及を目指す研究

令和3年度～5年度 総括研究報告書

研究代表者 海老澤 元宏

令和6(2024)年 5月

目 次

I. 総合研究報告

食物経口負荷試験の標準的施行方法の確立と普及を目指す研究 ----- 1

海老澤 元宏

食物経口負荷試験の標準的施行方法の確立と普及を目指す研究

研究代表者 海老澤 元宏 国立病院機構相模原病院 臨床研究センター長

### 研究要旨

本研究課題では食物経口負荷試験（Oral Food Challenge: OFC）のより安全な標準的施行方法を確立し、医師向け診療サポートアプリケーション（アプリ）を開発・実用化することにより食物アレルギー診療の質の向上を目指す。

#### 研究課題 1：医師向け診療サポートアプリ開発・実用化

スマートフォン（iOS・Android）で動作するアプリおよびパーソナルコンピュータ上の Web ブラウザで動作する OFC の結果予測が可能なアプリを開発し、実用化することを目的とした。2021 年度は OFC 症例の臨床データ（7941 例）から、OFC の結果予測に必要なモデル（初期予測モデル）を作成した。2022 年度は鶏卵・牛乳、その他の抗原の OFC 症例の臨床データ（738 例）を用い、初期予測モデルの妥当性を検証した。その結果、鶏卵 OFC の陽性予測率が高値での精度低下をみとめたため、2023 年度にはモデルの改訂を行い、その他の食品と同様まで精度を向上させた。改訂モデルを組み込んだサポートアプリケーションを開発した。医師のみが使用可能となる設定を準備出来次第、Apple Store および Google Play Store への審査を依頼する予定である。

#### 研究課題 2：共通プロトコルを用いた OFC の検討

OFC を簡便に実施するために負荷食品および施行方法を統一した負荷試験の安全性と再現性の検証および OFC のレジストリー構築を目的とした。国内 9 施設で定型負荷試験食を用いた鶏卵 OFC の安全性の検証、2023 年度には定型負荷試験食を用いた OFC の実効性、安全性をレジストリーデータの集積により検証した。鶏卵 450 件、牛乳 57 件の少量の OFC 陽性率はそれぞれ 11%、28%、アナフィラキシー率は 3%、18% であった。鶏卵では特異的 IgE スコア 6 でも陽性率 21% であったが、牛乳については特異的 IgE のスコアが 3 以上の場合には陽性率が高かった。以上から鶏卵の OFC は比較的安全に実施できるが、牛乳の OFC では高い陽性率を考慮した実施医療機関の選択が必要と考えられた。

#### 研究課題 3：成人食物アレルギー診療の実態調査

成人の食物アレルギー診療の実態を「見える化」し、今後の課題を明らかにした上で、格差改善を図ることを目的とした。調査は日本アレルギー学会のアレルギー専門医教育研修施設を対象に実施した。その結果、成人食物アレルギーの診療体制は十分に整備されていないこと、成人食物アレルギー患者には小児期発症例も多く、その多くは小児科でフォローされていることが明らかになった。小児科以外の診療科における食物アレルギー患者の診療体制の整備、および成人の食物アレルギーに対する OFC 実施体制の整備が必要と考えられた。

#### 研究課題 4：「食物経口負荷試験の手引き」及び「食物アレルギーの診療の手引き」等の改訂

「食物経口負荷試験の手引き」、「食物アレルギーの診療の手引き」、「食物アレルギーの栄養食事指導の手引き」を改訂し、一般に広く公開することを目的とした。2022 年度は「食物アレルギーの栄養食事指導の手引き」、2023 年度は「食物経口負荷試験の手引き」、「食物アレルギーの診療の手引き」を改訂し、web 上に公開した。

#### 研究課題 5：アニサキス等の食物関連アレルギーに関する調査

アニサキスアレルギーに罹患した国民の特徴とアンメットニーズの探索、及びアニサキス等の食物関連アレルギーの臨床的特徴を明らかにし、診断・管理の向上を目指すことを目的とした。一般市民を対象に web アンケート調査を実施し、魚介類を摂取後に何らかのアレルギー症状を呈した集団（2,537 例）中、アニサキスアレルギーと診断された/疑われた者が 27.9% に認められ、これらの人は魚介類を生食する頻度、調理師や水産業者など魚介類を取り扱う頻度が多い職種に従事していることを明らかにした。また、アニサキスアレルギーでは魚介類の摂取から発症するまでに時間を要することが多く、疑わしい症例では前日までの食事の摂取状況を確認することが診断に繋がると考えられた。

#### 研究課題 6：ナッツ類アレルギーの発症及び予後に関する研究

ナッツ類（クルミ、カシューナッツ）アレルギー患者の発症時の臨床的な特徴および予後を明らかにすることを目的とした。即時型クルミアレルギー（366 例）またはカシューナッツアレルギー（222 例）の臨床情報を集積した。その結果、小児のクルミまたはカシューナッツアレルギーは幼児期の発症が最も多く、発症時はアナフィラキシーもしばしば認めることが明らかになった。さらに、幼児期に発症したこれらのアレルギーは、約 9 割が学童期後半になっても除去を続ける必要があることが明らかになった。

研究分担者	
伊藤 浩明	あいち小児保健医療総合センター センター長
緒方 美佳	国立病院機構熊本医療センター 小児科 副部長
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
小池 由美	長野県立こども病院 アレルギー科 部長
鈴木 慎太郎	昭和大学医学部 内科学講座 呼吸器・アレルギー内科部門 講師、診療科長補佐
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
福富 友馬	国立病院機構相模原病院臨床研究センター アレルギー研究部長
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
矢上 晶子	藤田医科大学 医学部 総合アレルギー科 教授
佐藤 さくら	国立病院機構相模原病院臨床研究センター 食物アレルギー研究室長
柳田 紀之	国立病院機構相模原病院小児科 科長
高橋 亨平	国立病院機構相模原病院小児科 医員

### 研究背景 1：食物アレルギー診療の年齢・地域による格差の改善

研究代表者は、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、2021年3月に「食物経口負荷試験の手引き2020」を公開するなど食物アレルギー診療の均てん化に努めている。しかし、近隣の医療機関で負荷試験を受けられない、成人食物アレルギー患者の受診先に限られる等、年齢や居住地域による診療の格差が指摘されている。本研究ではそれぞれの格差の実態を明らかにした上で、問題点の解決の糸口を探り格差改善の一助とする。

### 研究背景 2：負荷試験の標準的施行方法の確立

食物アレルギーの標準的診療として、OFCの結果に基づいた「正しい診断と必要最小限の除去」が推奨される。「負荷試験の手引き」では、医療機関を層別化し、診療レベルに応じた標準的なOFC方法を初めて明示し、診療の経験が豊富でない施設でも安全に実施可能なOFC方法を提案した。「負荷試験の手引き」の妥当性を評価し、より安全なOFCの標準的施行方法の確立を目指す。具体的には「負荷試験の手引き」に準拠した負荷食品および施行方法を統一したOFCを多施設で実施し“OFCレジストリー”を構築する。

### 研究背景 3：OFCの事前リスク評価と安全性向上

OFCの対象者の約5%がアナフィラキシーを呈し、海外では死亡事例の報告もある。患者背景、検査デー

#### A. 研究目的

食物経口負荷試験（以下、OFC）のより安全な標準的施行方法を確立し、医師向け診療サポートアプリケーション(アプリ)を開発・実用化することにより食物アレルギー診療の質の向上を目指す。

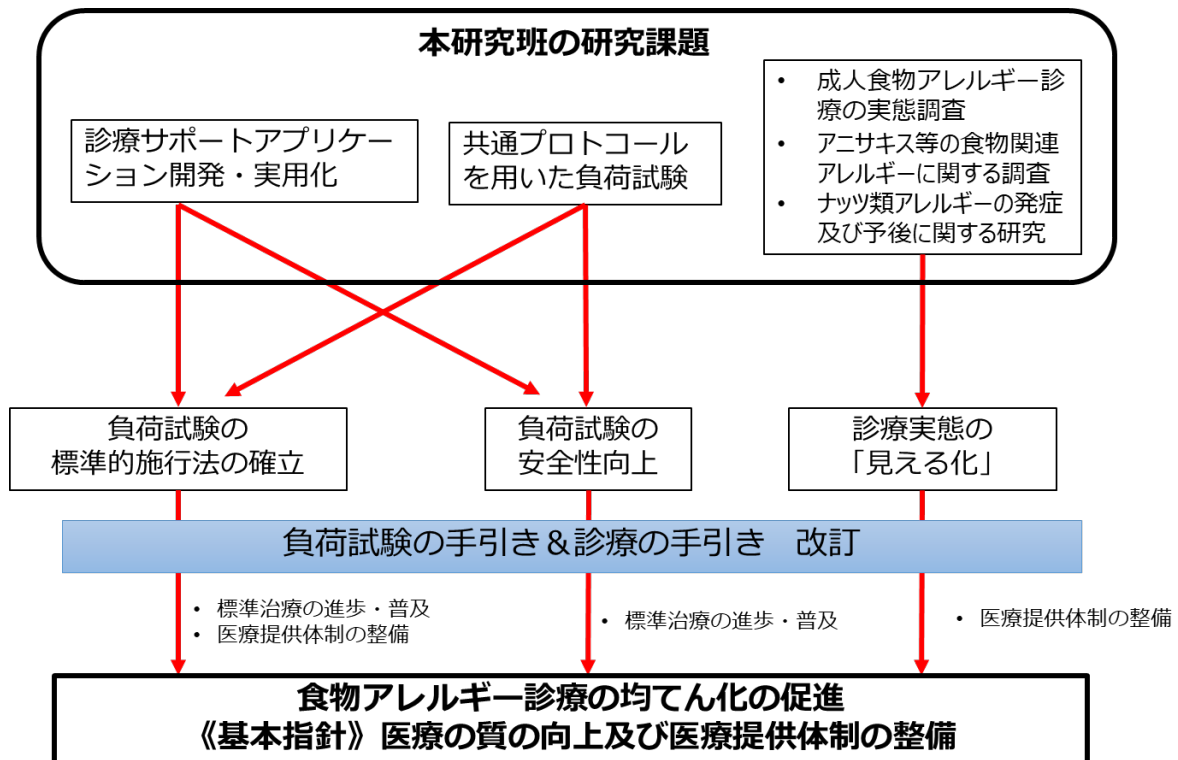


図1 本研究班の研究課題

タ、OFC 方法等を組み合わせてリスクを評価し、安全性が高い OFC を選択できるが、OFC の経験が豊富でない医師が適切に評価するのは困難である。アプリを用いることで食物アレルギー診療を行うすべての医師が迅速かつ適切にリスクを評価し、重症度に応じた OFC の施行方法を選択できることを目指す。

## B. 研究方法/C. 研究結果/D. 考察/E. 結論

本研究班は以下の研究課題から構成される。最終年度に各研究課題の成果を反映し、負荷試験の手引き及び、食物アレルギーの診療の手引き、食物アレルギーの栄養食事指導の手引きを改訂する（図 1）。

### 研究課題 1：医師向け診療サポートアプリ開発・実用化

#### 【目的】

スマートフォン（iOS・Android）で動作するアプリおよびパーソナルコンピュータ上の Web ブラウザで動作する OFC の結果予測が可能なアプリを開発し、実用化することを目的とした。

#### 【方法】

本研究課題は、以下の 3 つの段階を経て実用化を目指す。

#### 項目 1：初期アプリ作成

厚生労働科学研究事業「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）にて 2020 年度に研究分担および協力施設（8 施設）よりすでに取得している約 7000 例の OFC データを元に、ロジスティック回帰分析により OFC の結果予測に必要なモデルを作成する。次に、得られた結果予測モデルをもとに初期アプリを作成し、動作確認をする。

#### 項目 2：予測結果モデルの検証

研究分担および研究協力施設から初期予測モデルの作成に使用した時期と異なる時期 OFC データを取得し、初期アプリ予測モデルの妥当性を検証する。

#### 項目 3：アプリの実用化・普及

アレルギー拠点病院および日本小児アレルギー学会支援研究のネットワークと連携し、全国の医師向けに紹介する。アプリは Apple Store および Google Play からダウンロード可能とする。

アプリ利用医師から前向きに症例データを集積し、リアルワールドなデータを基に予測モデルの改訂を行う。データはアプリを介し、匿名化されたものを集積する。

#### 【結果】

2021 年度は OFC 症例（鶏卵、牛乳、小麦、ピーナッツ、ナッツ類、ソバ）の臨床データ（7941 例；2019 年度）のデータクリーニングを行い、ロジスティック

回帰分析により OFC の結果予測に必要なモデルを作成した。得られた結果予測モデルをもとに初期アプリを作成し、動作確認をおこなった。

2022 年度は、鶏卵・牛乳：2022 年 9 月～11 月（3 ヶ月間）、その他：2022 年 1 月～2022 年 12 月（12 ヶ月間）のデータを妥当性検証用に取得した。鶏卵では、全卵 1/2 個相当以下の OFC を対象とし、初期モデルの対象は 1933 例、妥当性検証対象は 372 例であった。陽性予測確率 50%以下の症例に対しては、概ね妥当な予測が可能であったが、それ以上の対象に対しては予測との乖離が認められた。

牛乳では 50mL 以下の OFC を対象とし、初期モデルの対象は 647 例、妥当性検証対象は 66 例であった。全範囲に渡って、予測結果は良く一致していた。

小麦ではうどん 50g 以下の OFC を対象とし、初期モデルの対象は 697 例、妥当性検証対象は 300 例であった。わずかに under-estimate であるものの、全範囲に渡って、予測結果はほぼ一致していた。

2023 年度は上記初期モデルのうち、予測精度が低かった鶏卵 OFC の結果予測モデルについて改訂を行った。

従来モデルでは、陽性予測確率 50%以上の症例に対しては、予測精度が低かったが、年齢・摂取量などをもとに層別化して複数のモデルを組み合わせることにより、新たに改訂した予測モデルを作成した。それにより、牛乳・小麦と同等の精度の結果を得ることが可能となった。

#### ・アプリケーションの実用化・普及

2022 年度に行った改訂モデルを組み込んだサポートアプリケーションの開発を行った。また、同アプリケーションについて、代表施設の医師で試用を行い、動作検証およびフィードバックを行った。

年齢・性別・血液検査結果やアレルギー合併症などから OFC の結果を予測できることから、患者・患児保護者が使用してしまい、自己判断で摂取することがないように ①医師向けアプリケーションであることを明記すること ②学会や病院を通じた身分証明など、医療従事者のみが使用できるような仕組みを準備すること、という意見が分担者よりあった。

本点が解消次第、Apple Store および Google Play Store への審査を依頼する予定である。（開発者登録済み）

### 研究課題 2：共通プロトコルを用いた OFC の検討

#### 【研究の内容】

OFC を簡便に実施するために負荷食品および施行方法を統一した OFC の安全性と再現性を検証する。

#### 項目 1：データ集積

達成目標：負荷食品および施行方法を統一した OFC の

安全性を検証する

研究期間：2021年9月～2023年3月

方法：日本小児アレルギー学会支援研究の参加施設において、鶏卵の食品粉末を用いて施行方法を統一したOFCを実施し、OFCの陽性率、誘発症状について検討する

### 項目2：安全性・再現性の確認

達成目標：OFC（項目1）の結果が陰性であった症例の自宅における試験結果の再現性および安全性を検証する

研究期間：2021年12月～2023年6月

方法：OFCを行った結果陰性だった患者について、自宅での鶏卵摂取による症状誘発の有無を確認する

### 項目3：負荷試験レジストリーの構築

達成目標：OFCレジストリーを構築する

研究期間：2022年4月～2024年3月

方法：項目1にて集積したOFC症例のデータを蓄積するデータベースを作成し、OFCレジストリーを構築する

### 項目1・2：データ集積、安全性・再現性の確認

#### 【目的】

加熱全卵粉末とサツマイモ粉から作成された定型負荷食を用いた鶏卵OFCの実効性と安全性を検証することを目的とする。

#### 【方法】

実施施設：

相模原病院の他、国立成育医療研究センター、あいち小児保健医療総合センター、国立病院機構三重病院、長野県立こども病院、宮城県立こども病院の計6施設。

評価項目：

〈主要評価項目〉

加熱鶏卵の定型負荷食を用いたOFCの陽性率

加熱鶏卵の定型負荷食を用いたOFCのアナフィラキシー発生率

〈副次評価項目〉

加熱鶏卵の定型負荷食の自宅摂取でのOFC陰性結果の再現性

#### 【結果】

2021年9月～2022年3月に定型負荷食を使用したOFCを116例に実施した。

OFC時の年齢は中央値1.0歳（四分位0.8歳-2.3歳）で、84例（72%）が鶏卵を完全除去しており、68例（57%）が即時症状の既往があった（表1）。

表1 患者背景

n = 116	
調査時年齢(年)	1.0 (0.8-2.3)
男性	65 (56%)
鶏卵完全除去	84 (72%)
鶏卵による	即時症状の既往 68 (57%)
	アナフィラキシー*の既往 8 (7%)
アレルギー疾患	アトピー性皮膚炎 77 (66%)
	気管支喘息 8 (7%)
	アレルギー性鼻炎 8 (7%)
総IgE (IU/l)	101 (34.2-357)
Ew sIgE (UA/ml)	11.2 (3.7-24.6)
OVM sIgE (UA/ml)	2.2 (0.1-13.9)

このうち、2例が全量摂取できず、OFC結果の判定が困難なため除外された。114例中18例（16%）にアレルギー症状が誘発され陽性と判定された。3例（3%）はアナフィラキシーを呈したが、治療により改善した。（図2）

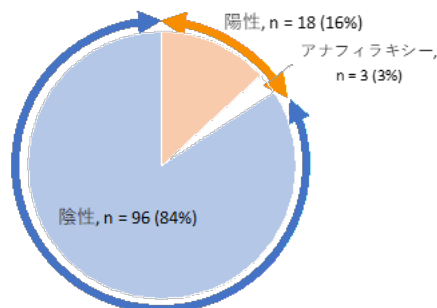


図2 OFC結果  
判定困難の2名を除いた114名の解析

定型負荷食を自宅で摂取した結果について患者アンケートにより調査した。陰性者96例のうち、43例（45%）から回答が得られ、43例全員が明らかな症状なく摂取可能であった。

以上より、定型負荷試験食を用いたOFCは比較的安全に施行できることが明らかになった。

### 項目3：レジストリデータ集積

#### 【目的】

鶏卵および牛乳の定型負荷試験食を用いたOFCの実効性と安全性を幅広い施設から収集したレジストリデータから検証し、ガイドラインにおいて標準的な実施方法とされる実施医療機関選択の妥当性を検証することである。

#### 【方法】

相模原病院および分担医療機関から定型負荷試験食を用いた2023年度のOFCの結果を集積した。

研究①： 定型負荷試験の実効性・安全性の検証：集積データの検証

研究②： ガイドラインにおける実施医療機関選択の妥当性検証：上記データの解析

研究③： OFC レジストリー構築：利用可能なレジストリーデータの集積

研究デザイン：多施設症例集積研究

研究参加施設：相模原病院および分担医療機関

主要評価項目：OFC の陽性率・アナフィラキシー率

定型負荷試験食：全卵タンパク 25, 250, 750mg(全卵粉末)、牛乳タンパク 100mg の OFC

#### 【結果】

研究①： 定型負荷試験の実効性・安全性の検証

鶏卵 450 件（年齢中央値 1.8 歳）、牛乳 57 件（年齢中央値 1.5 歳）の少量を目標量とする OFC の陽性率はそれぞれ 11%、28%、アナフィラキシー率 3%、18%であり、全例治療により改善した（表 2）。

表 2

	陽性率	アナフィラキシー率
鶏卵 (n = 450)	11%	3%
牛乳 (n = 57)	28%	18%

研究②： ガイドラインにおける実施医療機関選択の妥当性検証

初回の OFC(鶏卵：少量～中等量、牛乳：少量)の陽性率を示す。ガイドラインにおける実施医療機関選択については比較的妥当であると考えられた。ただし、牛乳については特異的 IgE のスコアが 3 以上の場合には少量でも陽性率が高く、専門の医療機関であっても高い陽性率に配慮すべきである（表 3）。

表 3

スコア	0	1	2	3	4	5	6	全体
鶏卵 (n = 450)	0%	0%	2%	8%	17%	19%	21%	11%
牛乳 (n = 57)	0%	0%	0%	38%	67%	75%	75%	28%

研究③： 負荷試験レジストリー構築

データの集積により協力医療機関においてレジストリーデータの活用が可能となった。

#### 【考察・結論】

統一した負荷試験食を用いた OFC の実効性、安全性をレジストリーデータの集積により検証できた。特に鶏卵の OFC の安全性は高かった。特に牛乳においてアナフィラキシー率も鶏卵より高くより安全な OFC 方法を検討する必要がある。ガイドラインの実施基準の妥当性については、より幅広い医療機関で結果を再検証する必要がある。

## 研究課題 3：成人食物アレルギー診療の実態調査

### 【目的】

成人の食物アレルギー患者への医療提供のニーズが高まる中、小児期発症で寛解を得られない、または成人発症の食物アレルギー患者の受診先が限られる等、居住地域や年齢による食物アレルギー診療の格差が指摘されている。本調査では成人の食物アレルギー診療の実態を「見える化」し、今後の課題を明らかにした上で、格差改善を図ることを目的とした。

### 【方法】

1) 対象施設：

日本アレルギー学会 アレルギー専門医教育研修施設（診療科別）

2) 調査実施期間：

2021 年 10 月～2021 年 12 月

3) 調査対象期間：

施設状況については、調査回答時点、患者数等については、2019 年 4 月～2020 年 3 月とした。

4) 調査方法：

調査協力依頼を郵送し、web フォームにて回答を得た。

5) 調査項目：

「施設状況に関する調査」、「診療状況に関する調査」、「診療実態に関する調査」の 3 つの調査項目に分けた。

6) 調査対象の疾患：

対象は IgE 依存性食物・食物関連のアレルギー患者（以下、食物アレルギー）とし、以下の通り定義した。

①IgE 依存性食物アレルギー：食物アレルギーの関与する乳児アトピー性皮膚炎、即時型症状、食物依存性運動誘発アナフィラキシー(FDEIA)、口腔アレルギー症候群

②その他の IgE 依存性食物関連アレルギー：アニサキス、エリスリトール、経口ダニアナフィラキシー、経皮感作食物アレルギー（コチニール色素など）

7) 年齢区分：

中学生以下（生年月日が 2004 年 4 月 2 日以降）を小児、高校生以上（生年月日が 2004 年 4 月 1 日以前）を成人に区分した。

### 【結果】

#### 1) 調査結果の概要（全体 819 施設）

日本アレルギー学会 アレルギー専門医教育研修施設 819 施設のうち、食物アレルギーの診療を行っている施設は 273 施設（33.3%）、行っていない施設は 63 施設（7.7%）、未回答 483 施設（59.0%）であった。成人の食物アレルギーの診療を行っている施設は 200

施設（24.4%）で、診療科別には、皮膚科が44.9%と最も多く、次いで小児科が36.7%、耳鼻咽喉科が16.3%、内科が14.4%、眼科が0.0%であった（表4）。

表4 食物アレルギーの診療状況

	送付施設	回答施設	FA診療を行っている施設	成人FA診療を行っている施設
全体	819	336	273 (33.3%)	200 (24.4%)
内科	396	95	57 (14.4%)	57 (14.4%)
小児科	259	168	168 (67.9%)	95 (36.7%)
耳鼻咽喉科	80	34	13 (16.3%)	13 (16.3%)
皮膚科	78	38	35 (44.9%)	35 (44.9%)
眼科	6	1	0 (0.0%)	0 (0.0%)

## 2) 調査結果の詳細（有効回答 336 施設）

調査結果の詳細に関する有効回答数は819施設中336施設（41.0%）であった。診療科別には、内科95/396施設（24.0%）、小児科168/259施設（64.9%）、耳鼻咽喉科34/80施設（42.5%）、皮膚科38/78施設（48.7%）、眼科1/6施設（16.7%）であった。

### ①施設状況に関する調査

診療科区分は、小児科50.0%、内科28.3%、皮膚科11.3%、耳鼻咽喉科10.1%、眼科0.3%であった。

常勤医のうち、アレルギー診療に携わる医師数は、1-5人が67.6%と最も多く、0人が2.1%のみであった。日本アレルギー学会専門医数は、1人が最も多く44.6%であったが、指導医では0人が50.6%と半数を占めていた。アドレナリン自己注射薬を処方できる医師は93.5%の施設に在籍していた。

### ②診療状況に関する調査

#### a) 診療状況の詳細（有効回答 336 施設）

回答を得た336施設では、「小児と成人（小児期からの移行患者を含む）」を診療している施設が39.0%と最も多く、「小児のみ」が21.8%、「成人のみ」が20.5%、診療していないのは18.8%であった。診療科別には、小児科ではすべての施設が食物アレルギーの診療を行い、56.5%が「小児と成人」を診療していた。皮膚科では92.1%が食物アレルギーの診療を行い、60.5%が「小児と成人」、31.6%が「成人のみ」を診療していた。一方、内科・耳鼻咽喉科・眼科では食物アレルギーの診療を行っている施設の割合は低く、内科は60.0%、耳鼻咽喉科は38.2%、眼科は0%であった。その内訳は、内科では「成人のみ」が50.5%、「小児と成人」が9.5%であり、耳鼻咽喉科では「成人のみ」が26.5%、「小児から成人」が11.8%であった（図3）。

「診療していない」主な理由としては、「診療経験のある医師がいない」が65.1%と最も多く、次いで「必要な検査ができない」23.8%が挙げられていた。

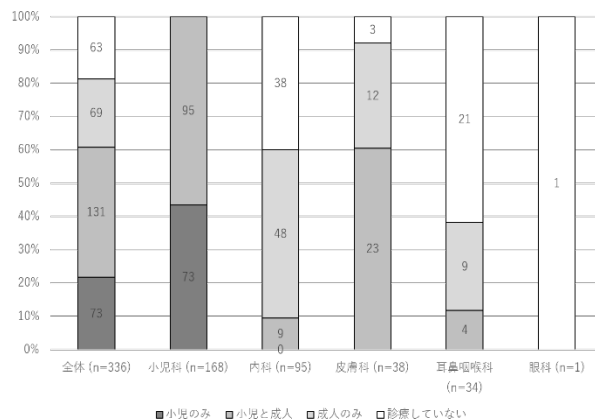


図3 食物アレルギーの診療状況の詳細

#### b) 受診患者数

食物アレルギー患者の受診患者数について336施設中262施設（78.0%）から回答を得た。診療科の内訳は、小児科161施設、内科56施設、皮膚科32施設、耳鼻咽喉科13施設であった。

調査期間中に受診した食物アレルギー患者総数は110,322名で、小児が101,062名、成人（小児期発症）が3,437名、成人（成人発症）が5,823名であった。これら3つのグループの受診診療科の内訳を以下に示す。小児は99.6%が小児科で診療されていた。成人（小児期発症）も89.3%が小児科で診療され、内科で診療されている患者は6.7%であった。一方、成人（成人発症）では74.6%が内科、次いで13.8%が皮膚科、10.3%が小児科で診療されていた（表5）。

表5 食物アレルギー患者における診療受診課の内訳

	総数 (名)	小児 (名)	成人：小児期発症 (名)	成人：成人発症 (名)
全体 (n=262)	110322	101062	3437	5823
小児科 (n=161)	104374 (94.6%)	100707 (99.6%)	3069 (89.3%)	598 (10.3%)
内科 (n=56)	4622 (4.2%)	50 (0.1%)	229 (6.7%)	4343 (74.6%)
皮膚科 (n=32)	1220 (1.1%)	281 (0.28%)	135 (3.9%)	804 (13.8%)
耳鼻咽喉科 (n=13)	106 (0.1%)	24 (0.02%)	4 (0.1%)	78 (1.3%)

小児科において、成人食物アレルギー診療患者の割合が6%以上を占めていた施設は161施設中40施設（24.8%）であった（図4）。施設あたりの食物アレルギー診療患者数については、年間100名以上を診療している施設は全体の54.6%を占め、診療科別には小児科では81.4%と多くを占めたが、内科では14.3%、皮膚科では12.5%と小児科と比べると非常に少なく、耳鼻咽喉科では0%で1施設もなかった（図5）。



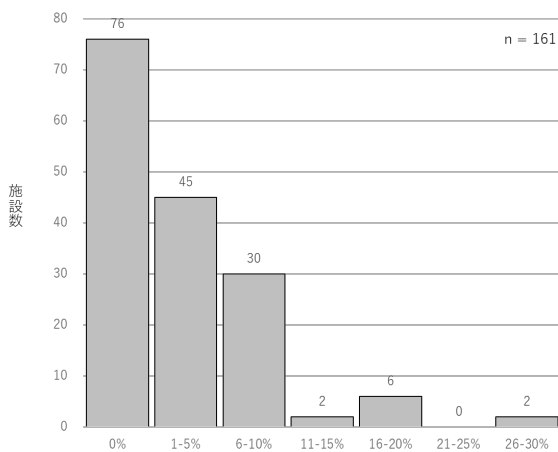


図4 小児科における成人食物アレルギー診療患者の割合

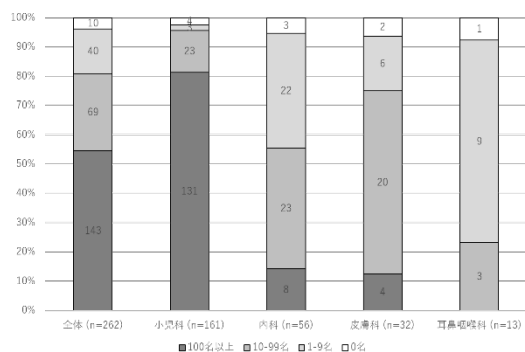


図5 施設当たりの食物アレルギー診療患者数の分布

### ③診療実態に関する調査

#### a) 皮膚テストの実施状況

食物アレルギーの診療をおこなっている273施設において、皮膚テストが実施可能な施設は96.0%で、診療科別には皮膚科が94.3%、小児科が85.7%、内科が43.8%、耳鼻咽喉科が7.7%の順に多かった(図6)。

皮膚テストを実施していない主な理由としては、「マンパワー不足」が57.6%と最も多く、次いで「実施する時間を確保できない」・「試薬がない」49.2%が挙げられていた。

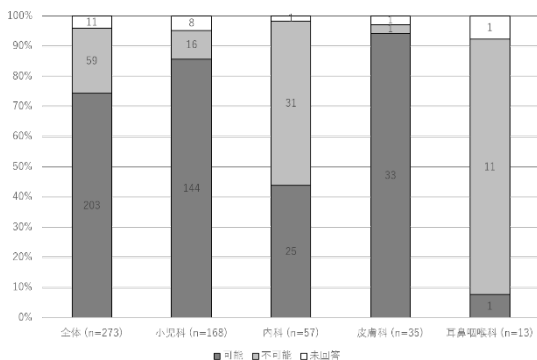


図6 診療科別の皮膚テスト実施状況

実施数については、203施設から回答を得られ、総実施数が9,326件、そのうち小児が7,182件(77.0%)で、成人が2,144件(23.0%)であった。実

施診療科の内訳は、全体では小児科が78.6%と最も多く実施していた。小児では小児科が98.6%を占め、成人では皮膚科が46.8%、内科が41.3%を占めていた(表6)。

表6 皮膚テストにおける実施診療科の内訳

	総数 (件)	小児 (件)	成人 (件)
全体 (n=203)	9326	7182	2144
小児科 (n=144)	7334 (78.6%)	7079 (98.6%)	255 (11.9%)
内科 (n=25)	902 (9.7%)	17 (0.2%)	885 (41.3%)
皮膚科 (n=33)	1090 (11.7%)	86 (1.2%)	1004 (46.8%)
耳鼻咽喉科 (n=1)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

#### b) OFCの実施状況

OFCは72.5%が実施可能と回答した。診療科別には小児科が94.0%、皮膚科が65.7%、内科が29.8%の順に多く、耳鼻咽喉科では実施可能と回答した施設はなかった(図7)。OFCを実施していない主な理由としては、「マンパワー不足」が67.2%、「実施する時間を確保できない」が53.1%、「実施する場所を確保できない」が39.1%であった。さらに、「保険適用になっていない」21.9%も理由になっていた。

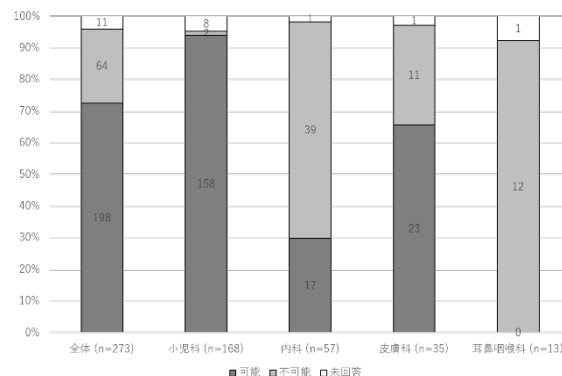


図7 診療科別の食物経口負荷試験実施状況

実施数については、198施設から回答を得られ、総実施数が47,005件で、そのうち小児が46,071件(98.0%)、成人934件(2.0%)であった。実施診療科の内訳は、全体では小児科が99.2%とほぼ小児科のみで実施されていた。小児では小児科が99.2%を占め、成人でも小児科が63.3%を占めていた(表7)。

表7 食物経口負荷試験における実施診療科の内訳

	総数 (件)	小児 (件)	成人 (件)
全体 (n=198)	47005	46071	934
小児科 (n=158)	46637 (99.2%)	46046 (99.2%)	591 (63.3%)
内科 (n=17)	243 (0.5%)	9 (0.02%)	234 (25.1%)
皮膚科 (n=23)	125 (0.3%)	16 (0.03%)	109 (11.7%)

## 【考察・結論】

今回の調査では、調査に未回答の施設を食物アレルギーの診療を行っていないとみなすと、日本アレルギー学会アレルギー専門医教育研修施設において食物アレルギーの診療を行っている施設は3割程度、成人の食物アレルギー診療を行っている施設は2割弱にとどまることが明らかになった。成人の食物アレルギー診療について診療科別にみると、比較的多く診察している皮膚科・小児科でも約4割、内科に至っては1割弱であり、成人の食物アレルギーの診療体制の整備は急務と考えられた。

食物アレルギー診療が行えない背景には、「経験のある医師がいない」ことが理由として挙げられていた。専門施設での研修やe-learningなどによる知識と技術の補完、さらに医師以外のパラメディカルスタッフの養成など、食物アレルギー診療のスキルアップのためのシステムを作るなど、課題解決に向けた検討が必要である。また「必要な検査ができない」ことも理由に挙げられていた。食物アレルギーの診断・管理に不可欠なOFCは食物アレルギーの診療を行っているすべての施設で実施できるわけではなく、特に内科では約6割がOFCを実施できない状況である。OFCができない理由として、「マンパワー不足」、「実施する時間を確保できない」などの問題に加えて、「保険適用になっていない」ことが挙げられており、これらの問題点を解決することは成人の食物アレルギー患者の診療基盤の拡大に必要不可欠である。

成人食物アレルギー患者においては、小児期発症例も多く、これらの患者の約9割は小児科でフォローされていた。小児食物アレルギー患者が増加している点からも、今後、成人に移行する食物アレルギー患者の増加が想定される。食物アレルギー患者の移行期医療を考えるうえで、内科、皮膚科などの小児科以外の診療科における食物アレルギーの診療基盤の拡大が必要と考えられる。

## 研究課題4:「食物経口負荷試験の手引き」及び「食物アレルギーの診療の手引き」等の改訂

### 【達成目標】

「食物経口負荷試験の手引き」及び「食物アレルギーの診療の手引き」を改訂し、一般に広く公開する。同時に「食物アレルギーの栄養食事指導の手引き」も改訂する。

### 【方法】

本研究班の成果を反映させて研究代表者・研究分担者が改訂案を作成し、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改訂作業を行う。その後、関係学会等から意見を伺い、完成したものを

web上に公開する。

### 【結果】

2022年度は「食物アレルギーの栄養食事指導の手引き」を改訂し、2023年度は「食物経口負荷試験の手引き」及び「食物アレルギーの診療の手引き」を改訂した。改訂ポイントを以下に示す。

#### 「食物アレルギーの栄養食事指導の手引き」

- ・全体を通し、現在の診療実態に合わせた内容へ改訂した。
- ・「移行支援」について記載を追加した。
- ・「ライフステージ別の栄養食事指導」について、移行支援を含む内容に改訂した。

#### 「食物経口負荷試験の手引き」

- ・成人患者への実施を考慮し、「試験前のリスク評価」、「結果に影響する薬剤」の記載を変更した。
- ・研究課題1のために集積したデータを基に、より安全にOFCが実施できるように「実施する医療機関の選択」のミルククラス2以下をクラス1以下へ変更、「総負荷量の選択」の中等量に該当するミルクsIgEをクラス2以下からクラス1以下へ変更した。
- ・即時型症状以外のOFCとして、「食物依存性運動誘発アナフィラキシー」、「食物蛋白誘発胃腸症」、「食物蛋白誘発胃腸炎症候群」について記載を追加した。

#### 「食物アレルギーの診療の手引き」

- ・成人食物アレルギー診療のニーズが高まっているため、診療に役立つ情報を記載した。
- ・「発症（感作）の機序からみた特殊病態」の内容を最近のエビデンスをもとにアップデートした。
- ・「消化管アレルギーとその関連疾患」の内容を最近の世界の状況に合わせてアップデートした。
- ・「疫学」は2020年に実施した即時型食物アレルギー全国モニタリング調査結果を反映した。
- ・「即時型症状の診断のフローチャート」、「食物アレルギーの関与する乳児アトピー性皮膚炎の診断のフローチャート」を最近の臨床現場でのアプローチに合わせて改訂した。
- ・「食物経口負荷試験」を「食物経口負荷試験の手引き2023」に準じて改訂した。
- ・「管理・治療」を年齢別に示し、小児～成人まで対応できるように改訂した。
- ・「加工食品のアレルギー表示」は「くるみ」が特定原材料（表示義務）になったことを受け、最新版へ改訂した。

改訂したものは、「食物アレルギーの栄養食事指導の手引き2022」(<https://www.foodallergy.jp/wp-content/themes/foodallergy/pdf/nutritionalmanual2022.pdf>)、「食物経口負荷試験の手引き2023」(<https://>

www.foodallergy.jp/wp-content/uploads/2024/04/OFManual2023.pdf)、「食物アレルギーの診療の手引き 2023」(https://www.foodallergy.jp/wp-content/uploads/2024/04/FManual2023.pdf)としてweb上に公開した。

## 研究課題5：アニサキス等の食物関連アレルギーに関する調査

### 1) アニサキスアレルギー患者を対象としたアンケートの探索

#### 【目的】

魚介類の摂取量が多い本邦において、アニサキスアレルギーに罹患した国民の特徴とアンケートの探索する。

#### 【方法】

#### 1) 研究デザイン

インターネットを介したアンケート調査を行い、回収したデータを当施設に提供してもらい統計調査に必要な形に加工し、データの解析を行った。アンケート調査による観察研究であり、研究に伴う医療介入や対象者への侵襲は無い。

#### 2) 評価項目

主たる評価項目は魚介類の摂取後に何らかのアレルギー症状を呈した集団の出現率、ならびに本調査の全対象者のなかでどの程度の対象者がアニサキスアレルギーに相当するのか(割合)についてである。副次評価項目としてアニサキスアレルギーによる発症した患者の背景の生物学的特徴(年齢、性別)、基礎疾患との関係、社会背景(居住地、魚介類の摂取頻度)と呈した症状の重症度との関連性を評価する。

#### 3) 情報の取得方法

当施設で作成したアンケート調査票を、インターネット調査を委託するクロス・マーケティング社(以下、CM社)に提出し、同社に登録するユーザーから該当する条件に合致した回答者を募る。同社にて個人を特定可能な情報を排除した状態で回答内容のリストを当施設に返送する。

#### 4) 研究期間

当施設における人を対象とする研究等に関する倫理委員会審査後、委員会から発行される「審査結果通知書の承認日」(令和5年3月10日、承認番号:22-309-A)から2024年3月31日まで。

#### 5) 対象

目標対象者数2500名(魚介類の摂取後に何らかのアレルギー症状を呈した集団)

#### 選択基準

1) CM社のインターネットアンケート調査登録ユーザーからランダムに回答の要望依頼をかけ、そのなか

ら正確な研究参加・回答レスポンスのあった対象者のデータを研究対象とする。

2) 同意取得時の年齢が18歳以上である者。

3) 本研究への参加について本人からCM社により設置されたインターネット上の研究参加同意フォームで同意が得られた者。

4) 以下の3つの条件のいずれかに当てはまる者。

① 魚介類(魚肉・甲殻類)のアレルギーを疑われた方、もしくは医療機関で診断された方

② 魚介類(魚肉・甲殻類)を摂取したあと(直後～1日以内)に蕁麻疹や各種アレルギー症状※を生じた方(※皮膚のかゆみ、赤み、腫れ、咳、鼻水、鼻つまり、腹痛、下痢、嘔気、嘔吐、失神、ショック状態)

③ アニサキスアレルギーを疑われた方、もしくは医療機関で診断された方

#### 除外基準

上記の条件をひとつでも満たさない者。

#### 【結果】

2023年3月末日時点でCM社に登録しているアクティブパネル(1年以内にアンケート調査に回答しているユーザー)は約322万人であり、本研究に関するアンケート調査では、その約1割にあたる約30万人に事前アンケート(前項-4)①-③)を配信して、そのうちの85,000人からスクリーニングの回答を得た。スクリーニングの結果では回答の重複が見られたが、「はい」と回答した者の割合がそれぞれ、①2.3%、②5.8%、③0.9%という結果が得られた。2023年3月15日より実査を開始し、2,800人から本調査の回答を得た後、データクレンジングを行い目標対象者数以上の2,537人からの回答データを収集し、解析した結果、以下の結果が得られた。対象者は男性1,510人(59.5%)であり、平均年齢は52.9歳(最低18歳～最高79歳)であった。対象者の居住地は全国47都道府県に分布しており、全対象者の中での割合として最多は東京341人、13.4%、最少は福井県7人、0.3%であった。

全対象者のうちQ1「以前、医療機関でアニサキスアレルギーを疑われたり、医師から・魚類・甲殻類・アニサキスアレルギーであると診断を受けたりしたことはありますか?/アニサキスアレルギー」に対して1. 確定診断、2. 医者による疑い診断、3. 自己判断で疑っている、4. なし、と回答した者が各々161人(6.3%)、190人(7.5%)、357人(14.1%)、1829人(72.1%)見られた(図8)。

Q1「以前、医療機関でアニサキスアレルギーを疑われたり、医師から・魚類・甲殻類・アニサキスアレルギーであると診断を受けたりしたことはありますか？」

		回答数	%		
全体		2537	100.0		
1	確定診断	161	6.3	-	A群
2	医者による疑い診断	190	7.5		
3	自己判断で疑っている	357	14.1		
4	なし	1829	72.1	-	B群

図 8

以下、全対象者のなかで1～3と回答した者をA、アニサキスアレルギー群（708人、27.9%）、4と回答したものをB、非アニサキスアレルギー（魚類・甲殻類アレルギーを想定）群（1829人、72.1%）と分類し、Q13以外の質問に対する回答の差異について両群間で比較した。性別はA群の方が若干男性の比率が多く（図9）、年齢は両群間で著しい差を認めなかった（図10）。

		回答数	%	A群	%	B群	%
全体		2537	100.0				
1	男性	1510	59.5	461	65.1	1049	57.4
2	女性	1027	40.5	247	34.9	780	42.6

図 9

		回答数	歳	A群	歳	B群	歳
全体		2537					
平均値			52.9		48.7		54.8
中央値			54.0		54		44
最小値			18.0		18		18
最大値			79.0		79		79

図 10

対象者が居住する都道府県に関しては両群間で差はなかったが、接している海の種類により分類し直してみると、海に面していない内陸県や内海である瀬戸内海沿岸部などでA群よりB群の方が多い地域が存在した（図11）。

併存症については花粉症、喘息、アトピー性皮膚炎などのアレルギー性疾患や一部の消化器疾患でA群の方が多い傾向が見られた（図12）。

Q4 あなたの住まい（都道府県）をお知らせください。（5A）

全体		回答数	%	A群	%	B群	%
1	北海道	140	5.5	42	5.9	98	5.4
2	青森県	22	0.9	10	1.4	12	0.7
3	岩手県	18	0.7	5	0.7	13	0.7
4	宮城県	58	2.3	17	2.4	41	2.2
5	秋田県	25	1.0	11	1.6	14	0.8
6	山形県	27	1.1	14	2.0	13	0.7
7	福島県	26	1.0	11	1.6	15	0.8
8	茨城県	42	1.7	10	1.4	32	1.7
9	栃木県	35	1.4	8	1.1	27	1.5
10	群馬県	44	1.7	14	2.0	30	1.6
11	埼玉県	152	6.0	36	5.1	116	6.3
12	千葉県	125	4.9	34	4.8	91	5.0
13	東京都	341	13.4	97	13.7	244	13.3
14	神奈川県	163	6.4	47	6.6	116	6.3
15	新潟県	38	1.5	9	1.3	29	1.6
16	富山県	30	1.2	11	1.6	19	1.0
17	石川県	25	1.0	9	1.3	16	0.9
18	福井県	7	0.3	2	0.3	5	0.3
19	山梨県	10	0.4	0	0.0	10	0.5
20	長野県	39	1.5	14	2.0	25	1.4
21	岐阜県	41	1.6	8	1.1	33	1.8
22	静岡県	69	2.7	25	3.5	44	2.4
23	愛知県	168	6.6	48	6.8	120	6.6
24	三重県	27	1.1	7	1.0	20	1.1
25	滋賀県	26	1.0	7	1.0	19	1.0
26	京都府	57	2.2	15	2.1	42	2.3
27	大阪府	186	7.3	52	7.3	134	7.3
28	兵庫県	119	4.7	26	3.7	93	5.1
29	奈良県	34	1.3	8	1.1	26	1.4
30	和歌山県	22	0.9	3	0.4	19	1.0
31	鳥取県	12	0.5	4	0.6	8	0.4
32	島根県	11	0.4	2	0.3	9	0.5
33	岡山県	39	1.5	10	1.4	29	1.6
34	広島県	44	1.7	10	1.4	34	1.9
35	山口県	29	1.1	7	1.0	22	1.2
36	徳島県	16	0.6	7	1.0	9	0.5
37	香川県	15	0.6	5	0.7	10	0.5
38	愛媛県	31	1.2	10	1.4	21	1.1
39	高知県	13	0.5	3	0.4	10	0.5
40	福岡県	95	3.7	20	2.8	75	4.1
41	佐賀県	11	0.4	3	0.4	8	0.4
42	長崎県	20	0.8	8	1.1	12	0.7
43	熊本県	21	0.8	7	1.0	14	0.8
44	大分県	14	0.6	3	0.4	11	0.6
45	宮崎県	16	0.6	5	0.7	11	0.6
46	鹿児島県	19	0.7	1	0.1	18	1.0
47	沖縄県	15	0.6	3	0.4	12	0.7
内陸県（福井、岐阜、埼玉、山梨、長野、群馬、新潟、富山）		381	15.0	95	13.4	286	15.6
海のある県（上記以外39都道府県）		2156	85.0	613	86.6	1543	84.4
複数の海に面している都道府県（13都道府県）		553	21.8	143	20.2	410	22.4
日本海に面している都道府県（16都道府県）		668	26.3	198	27.3	470	26.0
太平洋に面している都道府県（20都道府県）		1345	53.0	388	54.8	957	52.3
瀬戸内海のみ面に面している都道府県（4都道府県）		284	11.2	77	10.9	207	11.3

図 11

Q5 既往歴・基礎疾患についてお答えください。（5A）

全体		回答数	%	A群	%	B群	%
1	アトピー性皮膚炎	434	17.1	155	21.9	279	15.3
2	喘息	315	12.5	95	13.4	221	12.1
3	アレルギー性鼻炎	761	30.0	236	33.3	525	28.7
4	花粉症	1135	44.7	289	40.8	846	46.3
5	食物アレルギー	745	29.4	175	24.7	570	31.2
6	悪性腫瘍	455	17.9	72	10.2	383	20.9
7	高血圧	559	22.0	152	21.5	407	22.3
8	糖尿病	213	8.4	63	8.9	150	8.2
9	高脂血症	342	13.5	93	13.1	249	13.6
10	肥満症	134	5.3	43	6.1	91	5.0
11	心疾患	94	3.7	32	4.5	62	3.4
12	脳卒中	31	1.2	10	1.4	21	1.1
13	睡眠障害	184	7.3	63	8.9	121	6.6
14	精神疾患	135	5.3	39	5.5	96	5.2
15	がん	125	4.9	32	4.5	93	5.1
16	慢性腎臓病（腎臓病）	55	2.2	55	7.8	0	0.0
17	胃食道逆流	242	9.5	61	8.6	181	9.9
18	慢性膵炎・膵臓がん	74	2.9	19	2.7	55	3.0
19	尿酸性関節炎	11	0.4	9	1.3	2	0.1
20	その他の消化管疾患	69	2.7	22	3.1	47	2.6
21	その他	118	4.7	20	2.8	98	5.4
22	既往歴・基礎疾患はない	267	10.5	79	11.2	188	10.3

図 12

つぎに従事している（していた）職業や趣味・レクリエーション・趣味について尋ねたところ、A 群では水産加工物を取り扱う職業に就く者や、趣味で海洋中や水辺で遊興する者の割合が B 群よりも多かった（図 13）。また、A 群では B 群に比べてウサギやフェレットを飼育している者が多かった。

Q6 以下の魚介類の調理・加工・喫食（飲食など）・接触を伴う職業について、これまでに従事したものを全て回答してください。（M/A）

全体		回答数	%	A群	%	B群	%
1	飲食関係	252	9.9	90	12.7	162	8.9
2	水産関係	92	3.6	65	9.2	27	1.5
3	グルメ関係	102	4.0	81	11.4	21	1.1
4	水産船	62	2.4	53	7.5	9	0.5
5	ペットショップ	60	2.4	50	7.1	10	0.5
6	それ以外	152	6.0	55	7.8	97	5.3
7	従事したことはない	1960	77.3	425	60.0	1535	83.9

Q7 趣味・アクティビティで 1 年 1 回以上行うものを選択してください。（M）

全体		回答数	%	A群	%	B群	%
1	釣り	408	16.1	189	26.7	219	12.0
2	ダイビング	120	4.7	88	12.4	32	1.7
3	海洋での水泳	258	10.2	153	21.6	105	5.7
4	水生動物の飼育	175	6.9	94	13.3	81	4.4
5	上記の中にはない	1829	72.1	345	48.4	1484	81.2

図 13

食習慣に関する質問では、A 群で著しく魚介類などシーフードを摂取する機会が多かった。20～30%程度の A 群対象者では週 2～3 回以上、様々な加工度の魚介料理を摂取していた（図 14）。

Q8.1 魚介類の喫食頻度について、当てはまるものをお答えください。／主魚（S/A）

全体		回答数	%	A群	%	B群	%
1	毎日	65	2.6	56	7.9	9	0.5
2	週に 2～3 回	277	10.9	124	17.5	153	8.4
3	週 1 回	918	32.2	297	36.3	621	30.7
4	月 1 回	921	36.3	161	22.7	760	41.6
5	ほとんどない	456	18.0	110	15.5	346	18.9

Q8.2 魚介類の喫食頻度について、当てはまるものをお答えください。／焼き魚・煮魚（S/A）

全体		回答数	%	A群	%	B群	%
1	毎日	63	2.5	45	6.8	18	0.9
2	週に 2～3 回	536	21.1	170	24.0	366	20.0
3	週 1 回	1094	43.1	233	40.0	861	44.3
4	月 1 回	601	23.7	141	19.9	460	25.2
5	ほとんどない	243	9.6	66	9.3	177	9.7

Q8.3 魚介類の喫食頻度について、当てはまるものをお答えください。／加工された魚肉製品（缶詰・魚肉ソーセージ・練り物）（S/A）

全体		回答数	%	A群	%	B群	%
1	毎日	99	3.9	56	7.9	43	2.4
2	週に 2～3 回	571	22.5	188	26.6	383	20.9
3	週 1 回	960	37.8	203	35.7	757	38.7
4	月 1 回	618	24.4	128	18.1	490	26.8
5	ほとんどない	289	11.4	83	11.7	206	11.3

図 14

魚介類の摂取後に生じたアレルギー症状についての質問では、A 群では平均で 4 回、B 群では平均で 5.1 回の何らかのアレルギー症状を呈していた（図 15）。誘因となった食事に含まれ摂取した魚介類を図 16 に示した。従来アニサキスの寄生頻度が多いとされるさばに加えて、甲殻類やまぐろ、かき、いかなどで全体の 8 割を占めており、いずれも日本国民が普段から口にする機会の多い食材であった。

Q9 魚介類の摂取後に生じたアレルギーの発症回数についてお答えください。過去のアレルギーの発症回数/回（N/U）は？

回答数	回	A群	回	B群	回
全体	2537				
平均値		4.8		4.0	5.1
中央値		2		2	2
最小値		1		1	1
最大値		99		99	99

図 15

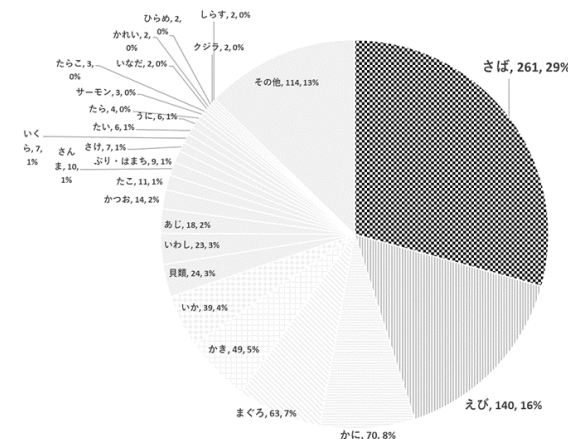


図 16

A 群では B 群と比較して皮膚症状よりも呼吸器症状、消化器症状、循環器症状、神経症状などを呈する割合が顕著であり、また重症の各臓器症状を来した者の割合も大きかった（図 17）。

Q10 魚介類の摂取後に生じたアレルギーの症状の度合いをお答えください。（S/A）

疾病症状	回答数	%	A群	%	B群	%
全体	2537	100.0				
1 軽症	1189	46.9	294	41.5	895	48.9
2 中等症	594	23.4	155	21.9	439	24.0
3 重症	117	4.6	58	8.2	59	3.2
4 この症状はない	637	25.1	201	28.4	436	23.8

呼吸器症状	回答数	%	A群	%	B群	%
全体	2537	100.0				
1 軽症	496	19.6	168	23.7	328	17.9
2 中等症	255	10.1	129	18.2	126	6.9
3 重症	83	3.3	49	6.9	34	1.9
4 この症状はない	1703	67.1	862	91.1	1341	73.3

消化器症状	回答数	%	A群	%	B群	%
全体	2537	100.0				
1 軽症	511	24.1	389	54.9	222	12.1
2 中等症	465	18.2	188	26.6	275	15.0
3 重症	149	5.9	93	13.1	56	3.1
4 この症状はない	1814	71.8	249	35.2	1565	85.2

循環器症状	回答数	%	A群	%	B群	%
全体	2537	100.0				
1 軽症	340	13.4	140	19.8	200	10.9
2 中等症	185	7.3	107	15.1	78	4.3
3 重症	57	2.2	47	6.6	10	0.5
4 この症状はない	1955	77.1	414	58.6	1541	84.3

神経症状	回答数	%	A群	%	B群	%
全体	2537	100.0				
1 軽症	389	15.3	163	23.0	226	12.4
2 中等症	170	6.7	94	13.3	76	4.2
3 重症	67	2.6	46	6.5	21	1.1
4 この症状はない	1911	75.3	405	57.2	1506	82.3

図 17

続いて魚介類の摂取後に生じたアレルギー症状が発現したシチュエーションに関する質問を行い、A 群では B 群に比べて、中食で発症する割合や就寝中から翌日の午前中にかけて発症する割合が大きいことが示された（図 18）。A 群では最終の食事から平均 2.81 時間後に発症していた

(B群では2.49時間後)。アニサキスアレルギーではIgEが介在するアレルギーにも拘らず誘因の曝露から発症にタイムラグが生じやすいことは冒頭でも述べたが、本アンケート結果からも同様のことが示された。

Q11 魚介類の摂取後に生じたアレルギーのうち、最も重かったときのエピソードの発症したシチュエーションについてお聞かせします。(5A)

	回答数	%	A群	%	B群	%
全体	2537	100.0				
1 夕食(給食・社員食堂含む)	903	35.6	217	30.6	686	37.5
2 夕食(自宅・自炊)	1298	51.2	360	50.8	938	51.3
3 中食(惣菜や弁当などを購入・テイクアウトして自宅やオフィスで食べる)	336	13.2	131	18.5	205	11.2

Q12 魚介類の摂取後に生じたアレルギーのうち、最も重かったときのエピソードのタイミングについてお聞かせします。(5A)

	回答数	%	A群	%	B群	%
全体	2537	100.0				
1 摂取中	267	10.5	90	12.7	177	9.7
2 起床～朝食まで	176	6.9	98	13.8	78	4.3
3 朝食後～昼食まで	208	8.2	104	14.7	104	5.7
4 昼食後～夕食まで	518	20.4	124	17.5	394	21.5
5 夕食後～就寝まで	1368	53.9	292	41.2	1076	58.8

Q13 魚介類の摂取後に生じたアレルギーのうち、最も重かったときのエピソードの原因として疑わしい魚介類の摂取から発症までの経過時間をお答えください。/約/時間(NU)

	A群	%	B群	%
15分以内	15	1.8	120	6.6
15分～1時間以内	229	32.8	820	44.8
1時間～10時間以内	426	60.2	805	44.0
10時間後～	30	4.2	54	4.6

図 18

最後に医療機関でアニサキスアレルギーを治療・管理している対象ではどのような食事指導が行われているのか、行っている魚介類の除去の程度を質問した。75%程度の対象者が何らかの魚介類の食物除去を行っており、34.8%の対象者では魚介類を完全除去していることが示された(図19)。

Q14 Q1でアニサキスアレルギーを「疑われた」、もしくは「診断された」方のみにお尋ねします。アニサキスアレルギーに対する治療・管理としてどのような方針をとっていますか？(5A)

	回答数	%	A群	%	B群	%
全体	351	100.0				
1 完全な食物回避(魚介類・魚卵・イクラなどの魚類、卵巣も含む)	48	13.7	48	13.7		
2 魚介類の魚介類(甲殻類を除く)	50	14.2	50	14.2	122	34.8
3 魚類のみ魚介類(甲殻類を除く)	24	6.8	24	6.8		
4 魚類のみ魚介類(甲殻類を除く)と、卵巣は摂取している	41	11.7	41	11.7		
5 魚類のみ魚介類(甲殻類を除く)と、卵巣は摂取しているが、卵巣のみは摂取していない	17	4.8	17	4.8		
6 魚類のみ魚介類(甲殻類を除く)と、卵巣、卵巣以外の魚介類も摂取している	15	4.3	15	4.3	105	29.9
7 医師から推奨された魚介類のみを摂取している	32	9.1	32	9.1		
8 魚介類のみを摂取している	35	10.0	35	10.0		
9 その他に指定されていない	89	25.4	89	25.4	89	25.4

図 19

## 2) アニサキス等の食物関連アレルギーの実態調査

### 【目的】

アニサキス等の食物関連アレルギーの臨床的特徴を明らかにし、診断・管理の向上を目指す。

### 【方法】

2022年に実施した調査データをもとに、アニサキスアレルギーの臨床的特徴を明らかにした。

### 【結果】

対象は708名(年齢中央値54歳、男性:65%)で、花粉症を45%、アレルギー性鼻炎を

30%、食物アレルギーを29%、アトピー性皮膚炎を17%、気管支喘息を13%に合併していた。

魚介類を摂取したときのアレルギー症状については、皮膚症状が72%、消化器症状が65%、呼吸器症状が49%、循環器症状が41%、神経症状が33%であった。また摂取から発症までの時間は、1～10時間以内が60%と最も多く、15分～1時間以内が34%、10時間以降が4%、15分以内が2%であった。

### 【考察・結論】

成人内科や皮膚科を基盤とするアレルギー専門医が在籍する医療機関では日常診療で感じていたアニサキスアレルギーの患者の特性が本研究により実態調査として明らかに示された。約30万人のCM社登録パネル(モニター)から無作為に抽出された85,000人にアンケートが配布され、スクリーニング調査で0.9%の頻度でアニサキスアレルギーに相応の対象者が検出された。また、実査では自己申告ではあるが魚介類を摂取後に何らかのアレルギー症状を呈した集団のなかでアニサキスアレルギーと診断された/疑われた者が27.9%存在することが示された。こうした本邦全体の疫学データは過去の研究では示されておらず、今後アニサキスアレルギーに関する追加の調査を行うための基盤情報になることが期待される。食の嗜好として魚介類の摂取頻度が高い者がアニサキスアレルギーの発症に関連すること、アニサキスアレルギーの特徴として原因食物を摂取したあとにタイムラグを生じて症状が発現すること(とくに夕食で摂取し深夜帯に発症)、皮膚症状以外の重篤な臓器症状の頻度が少なくないことなども救急診療の現場では従来重要視されてきたが、本研究結果ではそれらの点を裏付けるデータとして学術的に初めて示された。ほかに本研究が初めて示した成果としてアニサキスアレルギー患者では皮膚や気道のアレルギー疾患が併存する割合が魚類・甲殻類アレルギー患者よりも高いこと、飲食業、水産関係、水族館、ペットショップなど魚介類に日常的に曝露する職業環境や釣り、ダイビング、海水浴など海水に曝露する趣味を愛好する生活環境との関わりが大きいこと、が挙げられる。こうした結果からはアニサキスが食物を介してヒトの消化管に到達する経路とは別に、経皮・経気道的にアニサキスを含む環境に曝露することで感作・発症が成立している集団

がアニサキスアレルギー患者のなかに存在し得ることが示唆された。この仮説を証明するためには該当する集団の生活・職業環境中のアニサキスアレルギー解析の追加などが検討される。本研究の限界としてインターネット調査特有のバイアスが挙げられる。目標とする母集団との乖離は常に問題視されており、インターネット調査の回答者には省力回答者が含まれ得ること、国勢調査など対面調査の手法と比べて大都市居住者が多いこと、高学歴であるという特徴が報告されており、結果の解釈には注意が求められる（大森翔子. インターネット調査のサンプル特性 国勢調査・面接調査との比較. NIRAワーキングペーパーNo. 12021. 11. 12、<https://www.nira.or.jp/paper/article/2021/wp01.html>）。

## 研究課題6：ナッツ類アレルギーの発症及び予後に関する研究

### 【目的】

ナッツ類（クルミ、カシューナッツ）アレルギー患者の発症時の臨床的な特徴および予後を明らかにする。

### 【方法】

2013年1月以降に即時型クルミまたはカシューナッツアレルギーと診断された患者を対象に、下記の臨床情報を診療録より収集し、感作時期、発症時の臨床像、発症後の臨床経過および予後について調査する。

- ・患者背景（年齢、性別、生年月日、アレルギー疾患の既往、アレルギー疾患の家族歴）
- ・初診日時、最終受診日時
- ・クルミまたはカシューナッツの摂取により即時型症状を初めて認めた時（＝発症時）の経過（発生日時または年齢、場所、原因食品、症状、アナフィラキシーの有無）
- ・クルミまたはカシューナッツアレルギー発症前の除去の有無、除去開始日時または年齢、除去を開始した理由
- ・OFCの経過（実施日時または年齢、負荷量・摂取量、判定結果、症状、治療、再現性）
- ・診断後の誤食の有無と経過（誤食した日時または年齢、その時の即時型症状の有無）
- ・初めて感作を認めた時、発症時、診断後の血液検査（クルミまたはカシューナッツ特異的IgE値、Jug r 1またはAna o 3特異的IgE値、

ハンノキ特異的IgE値、総IgE値）

- ・日常生活でクルミまたはカシューナッツの摂取制限が不要になった日時または年齢
- ・経口免疫療法（Oral Immunotherapy: OIT）実施の有無・開始時年齢

### 【結果】

#### 1) 発症時の臨床的特徴

##### ①クルミアレルギー

対象は366例で、発症年齢は3.5歳（中央値、四分位範囲:2.5-5.1）だった。発症から1年以内のクルミおよびJug r 1の特異的IgEは、それぞれ10.5 kUA/L(4.0-26.2)、7.1 kUA/L(3.0-21.0)だった。乳児湿疹、アトピー性皮膚炎、気管支喘息または反復性喘鳴、アレルギー性鼻炎の合併はそれぞれ69%、59%、27%、35%で認めた。57%は他の食物アレルギーの既往があり、原因抗原として卵、牛乳、ピーナッツの順で多かった。発症時は、皮膚、粘膜、消化器、呼吸器、循環器の症状をそれぞれ76%、43%、37%、37%、8%で認め、アナフィラキシーは31%で認めた。

##### ②カシューナッツ

対象は222名で、発症年齢の中央値は5.3歳（四分位範囲:2.9-7.1）だった。発症から1年以内のカシューナッツ及びAna o 3に対する特異的IgE値は7.8 kUA/L(2.9-27.6)、6.9 kUA/L(1.8-20.9)であった。乳児湿疹、アトピー性皮膚炎、気管支喘息または反復性喘鳴、アレルギー性鼻炎の合併は、それぞれ43%、54%、23%、38%だった。他の食物アレルギーの合併は71%にみられ、原因としてクルミ、卵、牛乳、ピーナッツの順で多かった。発症時は、皮膚、粘膜、消化器、呼吸器、循環器の症状を、それぞれ70%、52%、56%、32%、11%に認め、アナフィラキシーは32%で認めた。

#### 2) 予後に関する検討

2013～2022年に相模原病院小児科を受診し、5歳までに即時型クルミアレルギーを発症した児を対象にした。対象は68例で、初めてクルミ摂取による即時型反応を呈した月齢は42ヶ月（中央値、四分位範囲:30-50）、アナフィラキシーを呈した児は23例(34%)だった。41例(60%)がOFCでクルミアレルギーを再評価されており、10歳までにクルミ3gを摂取可能になった児は6例(9%)、OITを開始した児は4例(6%)、除去を継続している児は40例(59%)、途中で通院終了した児は18例(26%)だった。OITを開始



した児は、途中で通院終了した児より初めての即時型反応でアナフィラキシーを呈した児が多かったが(75% vs 11%,  $p = 0.028$ )、4群間でそれ以外の患者背景、年齢毎のクルミおよび Jug r 1 特異的 IgE 値に有意差は認めなかった。

## ②カシューナッツ

2013～2022年に相模原病院小児科を受診し、6歳までに即時型カシューナッツアレルギーを発症した児を対象にした。対象は49例で、初めてカシューナッツ摂取による即時型反応を呈した月齢は54ヶ月(中央値, 四分位範囲: 36-73)だった。12歳までにカシューナッツの摂取によるアナフィラキシーの既往のある児は15例(31%)で、OFCでカシューナッツアレルギーを再評価された児は31例(63%)だった。カシューナッツ3g摂取可能になった児は4例(8%)、除去を継続している児が34例(69%)、途中で通院終了した児は11例(22%)だった。患者背景および年齢毎の特異的 IgE 値について3群間で有意差はなかった。

### 【考察・結論】

クルミまたはカシューナッツアレルギーは幼児期の発症が最も多く、発症時はアナフィラキシーもしばしば認めることが明らかになった。また幼児期に発症したクルミまたはカシューナッツアレルギー児の9割が学童期後半になっても除去を続ける必要があることが明らかになった。

ナッツ類アレルギーは急増しており、発症時の重篤な症状を予防する何らかの対応が求められる。今後、どのような児の発症リスクが高いのかを明らかにし、重篤な症状誘発の予防に努める必要がある。また、耐性獲得率が低いことから成人まで持ち越す食物アレルギー患者が増えると推定される。これらの患者の管理・治療をどのように行うのが良いのか、今後、検討すべき課題と考える。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Yanagida N, et al. *Pediatr Allergy Immunol.* 2023;34(3):e13926
- 2) Yanagida N, et al. *Immun Inflamm Dis.* 2024; 12(2):e1174.

### 2. 学会発表

- 1) Kawai A. Cashew allergy starts in toddler age with high risk of anaphylaxis: a multicenter cross-sectional study with 222 subjects. EAACI Congress 2023. 2023/6/9 Hamburg, Germany
- 2) Ishibashi S. Walnut allergy starts with high risk of anaphylaxis around toddler age: a multi-center cross-sectional study with 366 subjects. EAACI Congress 2023. 2023/6/9 Hamburg, Germany
- 3) 佐藤 さくら. 成人食物アレルギー診療の実態に関する全国調査. 第72回日本アレルギー学会学術大会. 2023/10/20 東京
- 4) 河合 慧. カシューナッツアレルギーの発症に関する臨床的検討: 多施設横断研究. 第60回日本小児アレルギー学会学術大会. 2023/11/18 京都市
- 5) 石橋 誠二郎. クルミアレルギーの発症に関する臨床的検討: 多施設横断研究. 第60回日本小児アレルギー学会学術大会. 2023/11/18 京都市
- 6) 房安 直子. 少量の鶏卵定型負荷食の再現性の検討に関する多施設共同研究. 第60回日本小児アレルギー学会学術大会. 2023/11/19 京都市
- 7) 柳田 紀之. 定型負荷試験食を用いた食物経口負荷試験の安全性に関する研究. 第60回日本小児アレルギー学会学術大会. 2023/11/19 京都市
- 8) Yanagida N. Component-resolved diagnostics for IgE-mediated milk allergy. AAAAI2024. 2024/2/23 ワシントン(USA)
- 9) Yanagida N. Allergic reaction to wheat appears later than milk during oral food challenge Late allergic reaction to wheat OFC. WAC2023. 2023/12/2 バンコク(タイ)
- 10) Sakaguchi Y. Risk factors of positive results in cow's milk low-dose oral food challenge: a multicenter retrospective study in Japan. APAPARI2022. 2022/11/12 Ginowan・Web開催
- 11) Itabashi K. Risk factors of positive results in the low-dose peanut oral food challenge: a multicenter retrospective

- study in Japan. APAPARI2022. 2022/11/12  
Ginowan・Web 開催
- 12) Kodachi T. Risk factors of positive results in hen's egg low-dose oral food challenge : a multicenter retrospective study in Japan. APAPARI2022. 2022/11/13  
Ginowan・Web 開催
  - 13) Ito T. Risk factors of positive results in wheat low-dose oral food challenge : a multicenter retrospective study in Japan. APAPARI2022.  
2022/11/13 Ginowan・Web 開催
  - 14) 伊藤 環. 少量以下の小麦経口負荷試験における『食物経口負荷試験の手引き 2020』のフローチャートの妥当性の検討. 第71回日本アレルギー学会学術大会. 2022/10/7  
東京
  - 15) 小太刀 豪. 鶏卵少量経口負荷試験における『食物経口負荷試験の手引き 2020』のフローチャートの妥当性の検討. 第71回日本アレルギー学会学術大会. 2022/10/7 東京
  - 16) 伊藤 環. 少量小麦経口負荷試験における『食物経口負荷試験の手引き 2020』のフローチャートの妥当性の検討. 第7回日本アレルギー学会関東地方会. 2022/3/12 Web 開催
  - 17) 坂口 裕紀. 少量牛乳経口負荷試験における『食物経口負荷試験の手引き 2020』のフローチャートの妥当性の検討. 第7回日本アレルギー学会関東地方会. 2022/3/12 Web 開催
  - 18) 板橋 佳恵. ピーナッツ経口負荷試験における症状誘発閾値に関する多施設共同研究. 第70回日本アレルギー学会学術大会.  
2021/10/8 横浜市・Web 開催

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

研究成果の刊行に関する一覧表

- 1) 食物経口負荷試験の手引き2023

2024年3月公開

<https://www.foodallergy.jp/wp-content/uploads/2024/04/OFCmanual2023.pdf>

- 2) 食物アレルギーの診療の手引き2023

2024年3月公開

<https://www.foodallergy.jp/wp-content/uploads/2024/04/FManual2023.pdf>

- 3) 食物アレルギーの栄養食事指導の手引き2022

2022年12月公開

<https://www.foodallergy.jp/wp-content/themes/foodallergy/pdf/nutritionalmanual2022.pdf>