

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（Oral food challenge: OFC）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（以下、「OFCの手引き」と略）」を作成することを目的とする。

2020年度は、1)～3)の研究課題の検討結果をもとに「OFCの手引き2020」を作成した。

1) 誘発症状のリスクに基づいた OFC の層別化

OFC 実施医療機関を施設の体制（OFC の経験、人員配置および緊急時対応）を基に①専門の医療機関、②日常的に実施している医療機関、③一般の医療機関に区分し、各区分の医療機関で実施可能な OFC を判断するための具体的な指標を示した。

2) より安全性の高い OFC 方法の検討

昨年度の検討結果をもとに、負荷食品は単回または2～3回に分割し、摂取間隔は少なくとも30分以上（鶏卵は60分以上が望ましい）を推奨し、原因食物の摂取状況、食物摂取に関連した病歴、原則1年以内に測定した特異的 IgE 抗体価を参考に総負荷量を選択できる具体的な指標を作成した。

3) OFC の共通プロトコール作成

昨年度の検討結果から、現状で共通プロトコールを作成することは難しく、安全な OFC を実施するために推奨する「摂取間隔と分割方法」、「総負荷量の選択」を OFC の手引きに提示するのみとした。

4) 「OFC の手引き」作成

構成は、【総論編】定義、目的、適用、試験前のリスク評価、方法、症状出現時の対応、結果判定、【準備編】社会的環境の整備、実施医療機関の分類と役割、安全対策および体制の整備、説明・同意、結果に影響する薬剤、【実践編】基本的な考え方、原則として除去不要な食品、自宅での摂取が考慮できる場合、実施する医療機関の選択、総負荷量の選択、試験当日の流れ、試験後の食事指導とした。実践編では、OFC を実施する医師が実施医療機関や総負荷量をリスクに応じて選択できる具体的な指標を示した。2021年3月には OFC の手引きの PDF 版を web 上に公開し、無料でダウンロードできるようにした。

5) 「OFC の手引き」の妥当性検討と診療サポートアプリケーション開発

研究代表・分担・協力施設から約9000例の OFC データを集積した。今後、集積したデータを基に「OFC の手引き」の妥当性を検証し、最終的には日常診療で利用可能なアプリを開発・実用化する予定である。

研究分担者	
伊藤 浩明	あいち小児保健医療総合センター 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 病院・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 科長

### A. 研究目的

安全性の高い OFC 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「OFC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 OFC  
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。OFC 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 OFC は保険診療として認められている。

### 研究背景 2：OFC と症状誘発リスク

2017 年に米国で牛乳アレルギー児への OFC 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 OFC30725 例中 495 例 (1.6%) がアナフィラキシーに至っていた。OFC 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。

OFC 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：OFC の方法の標準化

OFC 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 OFC 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。OFC 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 OFC を開始する施設のために安全な OFC 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

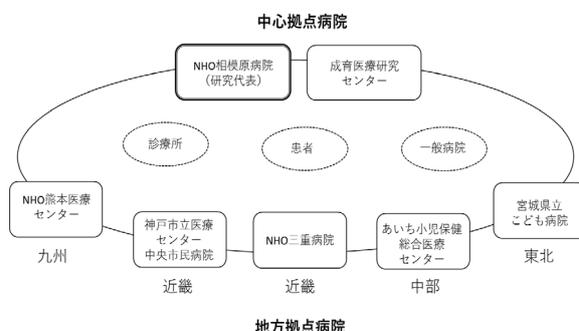


図 1 研究班組織図

本研究班では「OFC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 OFC の層別化

2019 年度に OFC における重篤な症状誘発の危険因子について研究代表者・分担研究者・研究協力者で協議し、OFC 実施施設を以下のように層別化することとした(①専門の医療機関、②経験のある医療機関、③一般の医療機関)。2020 年度は層別化した医療機関別に OFC の方法および専門施設への紹介の必要性を判断できるフローチャートを作成する。

### 2) より安全性の高い OFC 方法の検討

2019 年度に安全性の高い OFC 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・分担研究者で検討し、推奨する分割方法、摂取間隔、総負荷量を決定した。2020 年度は「OFCの手引き」にこれらの内容を反映し、共通プロトコル作成の参考にする。

### 3) OFC の共通プロトコル作成

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、主に一般の医療機関を対象とする共通プロトコルを作成する。プロトコルは、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。専門施設においても、共通化プロトコル作成による全国規模の OFC 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) 「OFC の手引き」作成

2019 年度に手引きの構成案を決定した。2020 年度は各項目について研究代表者・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。

### 5) 「OFC の手引き」の妥当性検討と診療サポートアプリケーション開発

本研究班で作成予定である「OFCの手引き」の妥当性を検証するために、研究分担施設より OFC 症例の臨床データを集積する。集積したデータは、2021 年度以降に予定している OFC のリスク予測が簡単にできる医師用の診療サポートアプリケーション開発に使用する。

## C. 研究結果

### 1) 誘発症状のリスクに基づいた OFC の層別化

#### 【実施施設の層別化】

研究代表者・分担研究者・研究協力者で協議し、OFC を実施する施設の体制(OFC の経験、人員配置および緊急時対応)を基に、OFC 実施医療機関を①専門の医療機関、②日常的に実施している医療機関、③一般の医療機関に区分した(表 1)。また①専門の医療機関:すべての重症度の食物アレルギー患者に対する OFC、②日常的に実施している医療機関:一部の重症例を除く食物アレルギー患者に対する OFC、③一般の医療機関:重篤な誘発症状のリスクが低い OFC を実施可能な OFC として推奨することにした。

表 1 OFC を実施する医療機関の分類

	医療機関の分類	救急対応	実施可能な OFC (推奨)
①一般の医療機関	食物アレルギーの診療を行っているが、OFC の経験は豊富ではない医療機関	救急対応が可能であり、必要時にはアドレナリン筋肉注射を行える	重篤な誘発症状のリスクが低い OFC
②日常的に実施している医療機関	OFC の経験豊富な医師が在籍する医療機関	予期せぬ重篤な誘発症状に適切に対応できる	一部の重症例 <sup>*</sup> を除く食物アレルギー患者に対する OFC
③専門の医療機関	中心拠点病院 <sup>**</sup> および OFC の経験豊富な医師が複数在籍する医療機関	予期せぬ重篤な誘発症状に適切に対応し、入院治療ができる	すべての重症度の食物アレルギー患者に対する OFC

#### 【OFC の層別化】

各区分の医療機関で実施可能な OFC を判断するための具体的な指標について、研究代表者・分担研究者・研究協力者で協議し、原因食物の摂取状況および抗原別の指標を以下のように作成した。

#### 完全除去例の場合:

鶏卵以外のアナフィラキシー既往がある症例は、専門の医療機関への紹介を考慮する。一方、アナフィラキシー既往がなく、原則 1 年以内に測定した抗原特異的 IgE 抗体価が鶏卵(オボムコイド:クラス 2 以下)、牛乳(ミルク:クラス 2 以下)、小麦(小麦:クラス 1 以下& ω5 グリアジン:クラス 0)、ピーナッツ(ピーナッツ:クラス 1 以下& Ara h 2 陰性)、クルミ(クルミ:クラス 1 以下& Jug r 1:クラス 0)、カシューナッツ(カシューナッツ:クラス 1 以下& Ana o 3:クラス 0)を満たす症例は、一般の医療機関で実施可能である。

#### 微量・少量の原因食物が摂取可能な症例の場合:

アナフィラキシー既往例は、日常的に実施している医療機関または専門の医療機関での実施を推奨する。

**完全除去例の場合**

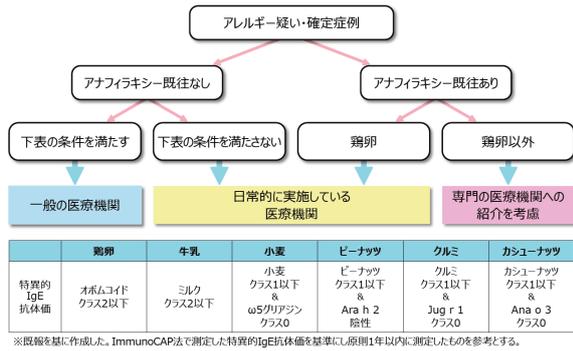


図2 OFCの実施医療機関の選択

**2) より安全性の高いOFC方法の検討**

**【摂取間隔および分割方法】**

2019年度の検討結果を基に、摂取間隔および分割方法について研究代表者・分担研究者・研究協力者で協議し、本研究班では安全性および患者への負担を考慮し、下記の方法を推奨することとした。

- ・単回または2~3回に分割する
- ・単回摂取は、安全摂取可能量がすでに明らかの場合や、少量を安全に摂取できるか確認する場合に行う
- ・分割して摂取する場合、摂取間隔は30分以上が望ましい(ただし、鶏卵は1時間程度が望ましい)
- ・摂取から長時間経ってからの症状誘発の既往がある症例では、摂取間隔の延長を考慮する
- ・最終摂取から2時間以上経過を観察する

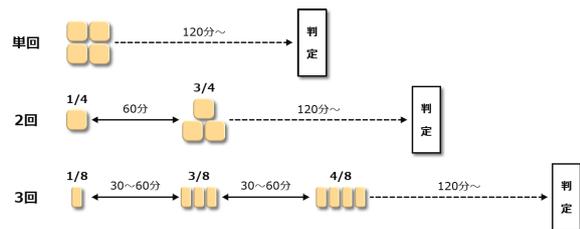


図3 摂取間隔および分割方法の例

**【総負荷量】**

2019年度の検討結果を基に、総負荷量について研究代表者・分担研究者・研究協力者で協議し、本研究班では、自施設の実施体制を考慮した上で、原因食物の摂取状況、食物摂取に関連した病歴、原則1年以内に測定した特異的IgE抗体価を参考に総負荷量を選択できる具体的な指標を以下のように作成した。

**完全除去例の場合：**

一般の医療機関では、予期せぬ重篤な症状へ十分に対応できないことがある。そのため、総負荷量はできるだけ症状誘発リスクが低くなるように、原則として「少量」の総負荷量で実施することが望ましい。

日常的に実施している医療機関では、予期せぬ重篤な誘発症状に適切に対応できる。そのため、アナフィラキシー既往はないが一般の医療機関では実施できないOFCやアナフィラキシー既往がある患者に対するOFCも実施可能である。ただし、牛乳、小麦、ピーナッツは重篤な症状誘発のリスクが高いため専門の医療機関への紹介を考慮する。総負荷量は鶏卵、牛乳、小麦のOFCは、即時型反応の既往、アナフィラキシー既往、特異的IgE抗体価を参考に選択する。症状誘発のリスクが低いと考えられる場合には、「中等量」の総負荷量での実施が考慮できる(図4-6)。

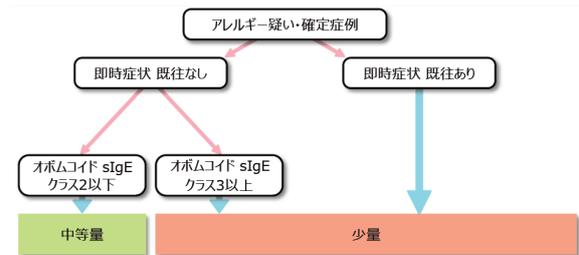


図4 総負荷量を選択するためのフローチャート(鶏卵)

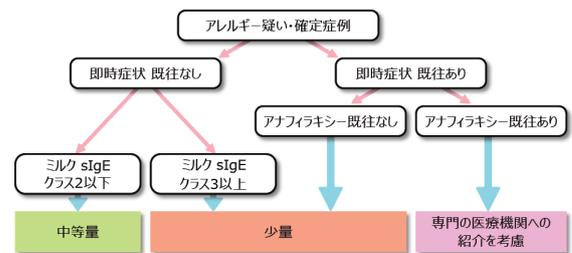


図5 総負荷量を選択するためのフローチャート(牛乳)

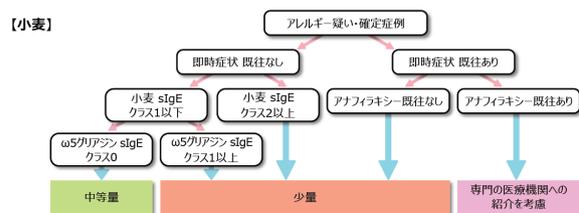


図6 総負荷量を選択するためのフローチャート(小麦)

ピーナッツ・ナッツ類のOFCは、重篤な誘発症状のリスクが高いため、原則として「少量」の総

負荷量で実施することを推奨し、アナフィラキシーの既往がある場合には、専門の医療機関への紹介を考慮する。

#### 微量・少量の原因食物が摂取可能な症例の場合：

一般および日常的に実施している医療機関のいずれも症状なく摂取できる原因食物の量より多い総負荷量を設定する。例えば「微量」が摂取可能であれば、「少量」のOFC、「少量」が摂取可能であれば、「中等量」のOFCを実施する。「中等量」のOFCが陰性であれば、必要に応じて「日常摂取量」のOFCを実施する。「中等量」のOFCは、総負荷量をいくつかの段階に設定し、少ない総負荷量から段階的に増量し実施することもできる。

### 3) OFCの共通プロトコール作成

2019年度の検討結果から、現状ではOFC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負荷食品を用いたプロトコール作成が望ましいと考えられた。このため本研究班では安全なOFCを実施するために推奨する「摂取間隔と分割方法」、「総負荷量の選択」について[OFCの手引き]に提示することとした。鶏卵については鶏卵粉末を用いた多施設共同研究を実施中であり、令和3年度からの研究班にて、共通負荷食品を用いたOFCの安全性を検討する予定である。

### 4) 「OFCの手引き」作成

結果 1)、2) で示した本研究班での検討結果、研究代表者・分担者・協力者の経験・知識を基に、「OFCの手引き 2020」(以下、手引き)を作成した(図 7)。OFCの手引きは、2021年3月にweb上に公開し、食物アレルギー研究会、国立病院機構相模原病院臨床研究センター、日本アレルギー協会、アレルギーポータルサイトから無料でダウンロードできるようにした。

手引きは、以下の3つで構成される。【総論編】定義、目的、適用、試験前のリスク評価、方法、症状出現時の対応、結果判定、【準備編】社会的環境の整備、実施医療機関の分類と役割、安全対策および体制の整備、説明・同意、結果に影響する薬剤、【実践編】基本的な考え方、原則として除去不要な食品、自宅での摂取が考慮できる場合、実施する医療機関の選択、総負荷量の選択、試験当日の流れ、試験後の食事指導。主な内容を以下に示す。



図 7 OFCの手引き 2020

#### 適用：

OFCは、試験により得られる患者の利益が症状誘発のリスクより大きいと判断できる場合に、乳児を含めた小児から成人まで全年齢で実施できる。基礎疾患や合併するアレルギー疾患の症状がコントロールされている状態で実施する。

#### 方法：

総負荷量は少量、中等量、日常摂取量の3段階に分け、少量の総負荷量は誤食などで混入する可能性がある量を想定し、日常摂取量は耐性獲得の確認のための目安の量とした。日常摂取量は幼児～小学生の1回の食事量を想定しているが、ピーナッツ・ナッツ類では学校給食で提供される量を基準とした。摂取間隔および分割方法は、研究結果 2) に詳細を記載した。

#### 実施医療機関の分類と役割：

研究結果 2) に詳細を記載した。

#### 安全対策および体制の整備：

OFCの実施場所は、施設の状況や患者のリスクに応じて、外来OFCまたは入院OFCを選択する(表 2)。

表 2 外来・入院 食物経口負荷試験の適応

	必要な救急体制	対象症例の重症度
外来OFC	重篤な誘発症状に対して速やかに入院治療に移行できる体制(入院可能な医療機関への連携含む)	重篤な誘発症状のリスクが低い症例に限る
入院OFC	予期せぬ重篤な誘発症状に適切に対応できる体制	重篤な誘発症状のリスクがあるOFCを含むすべての重症度

実施する医療機関の選択、総負荷量の選択については、研究結果 1)、2) に示したように、自施設の実施体制を考慮した上で、原因食物の摂取状況、食物摂取に関連した病歴、原則1年以内に測

定した特異的 IgE 抗体価を参考に、実施する医療機関・総負荷量を選択できる指標を示した。

試験後の食事指導については、「食物アレルギーの栄養食事指導 2017」を参考に、OFC 結果が「陽性」と「陰性・判定保留」の場合に分けて具体的な指導方法を記載した。

また巻末資料として、以下のものを作成し、QRコードを読み取り、自由にダウンロードして利用できるようにした。

#### 【巻末資料一覧】

1. OFC による症状出現時の対応マニュアル
2. 病院にあらかじめ準備しておくべき物品・薬剤
3. 負荷試験食品の具体例
4. 説明と同意書
5. 外来 OFC 経過表
6. 陰性・判定保留児への説明

#### 5) 「OFC の手引き」の妥当性検討と診療サポートアプリケーション開発

実際の OFC の症状誘発率の算出および、その他のリスク因子の想定を行うことが出来るよう、研究分担施設より 2019 年に実施した OFC 症例（鶏卵、牛乳、小麦、ピーナッツ、ナッツ類、ソバ）の臨床データを集積した。集積症例数は 9119 例で、現在データクリーニング中である。令和 3 年度の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）による研究班にてデータ解析し、本研究班で作成した OFC の実施医療機関の選択（図 2）および総負荷量を選択するためのフローチャート（図 4-6）の妥当性を検証する。さらに OFC のリスク予測が簡単にできる医師用の診療サポートアプリケーションを開発・実用化する。

#### D. 考察 E. 結論

今年度は昨年度までに得られた情報を基に研究代表者・分担者・協力者で協議し、「OFC の手引き」を作成した。わが国ではじめての OFC の実践的なマニュアルであり、食物アレルギー診療に携わる医師・メディカルスタッフに広く活用されることで食物アレルギー診療の質の向上・均てん化の促進に寄与すると考える。

#### 【期待される効果】

##### 安全な OFC の実施

OFC における重篤な誘発症状のリスクを基に、

自施設の実施体制を考慮した上で、実施する医療機関・総負荷量を選択できる指標を明確にすることで、より安全に OFC を実施することが可能となる。

##### OFC 方法の標準化と OFC の手引き作成による標準的診療の普及

OFC の共通プロトコール作成および制作物である「OFC の手引き」により、OFC 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。拠点病院を中心とした研修においても OFC の手引きを参考にすること、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