

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（負荷試験；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。今年度は鶏卵・牛乳（2022 年 9 月～11 月）、その他（2022 年 1 月～2022 年 12 月）に実施した OFC 症例の臨床データ（738 例）を用い、昨年度作成した初期予測モデルの妥当性を検証した。

研究課題 2：共通プロトコルを用いた負荷試験の検討

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した。研究協力施設を 9 施設に増やし、登録症例は 501 例となった。全量摂取した 490 例中 81 例（17%）が陽性と判定され、10 例（2%）はアナフィラキシーを呈したが治療により改善した。以上から、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。

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。今年度は、昨年度に実施した本調査結果をもとに成人食物アレルギー診療に関する提言作成のための追加解析を実施した。解析結果から、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。今年度は「食物アレルギーの栄養食事指導の手引き」を改訂し、「食物アレルギーの栄養食事指導の手引き 2022」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

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。今年度は一般市民を対象に 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。

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。

【2023 年度の予定】

各課題の研究計画に沿って遂行する予定である。得られた研究成果をもとに「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、一般公開する予定である。また、成人食物アレルギー診療に関する提言もまとめる予定である。

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
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 アレルギー研究室内長
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」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が限られる等、年齢や居住地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、負荷試験の結果に基づいた「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、より安全な負荷試験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負荷試験を多施設で実施し“負荷試験レジストリー”を構築する。

A. 研究目的

食物経口負荷試験（負荷試験）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。

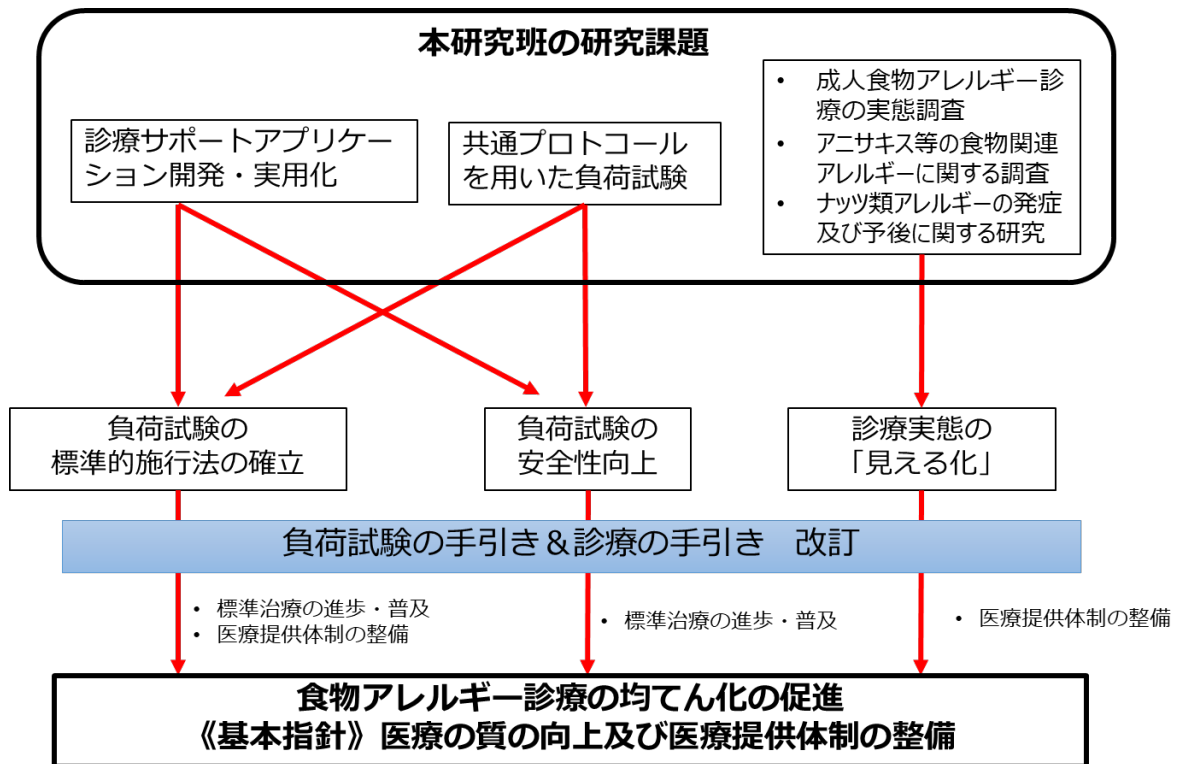


図1 本研究班の研究課題

研究背景 3：OFC の事前リスク評価と安全性向上

負荷試験の対象者の約 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、検査データ、負荷試験方法等を組み合わせてリスクを評価し、安全性が高い負荷試験を選択できるが、負荷試験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、重症度に応じた負荷試験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負荷試験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 例の負荷試験データを元に、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負荷試験データを取得し、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】

2022 年度は項目 2 について実施し、以下の結果が得られた。

・解析対象期間

項目 1 の収集データ数から、負荷試験データの収集対象期間は鶏卵・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）とした。

収集したデータの内、1) 総 IgE 値、粗抗原特異的 IgE 値、オボムコイド特異的 IgE 値（鶏卵のみ）、Ara h 2 特異的 IgE 値（ピーナッツのみ）のデータが取得されている、2) 各負荷食品をタンパク質量に換算し、総負荷量が食物アレルギー診療ガイドライン 2021 における中等量以下に相当する、症例を解析の対象としてモデルの妥当性を比較した。

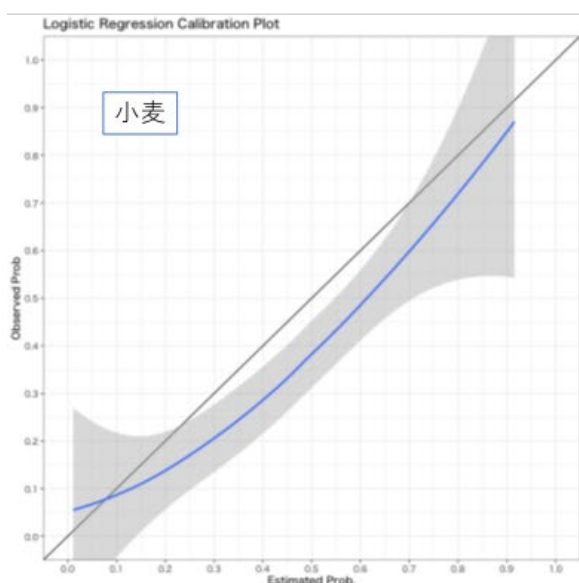
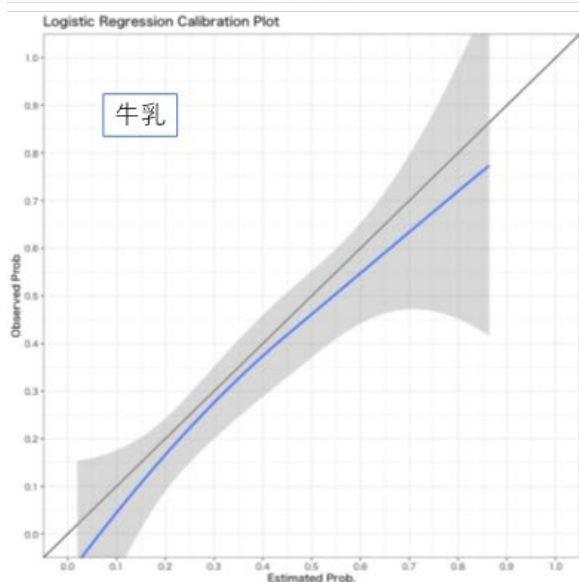
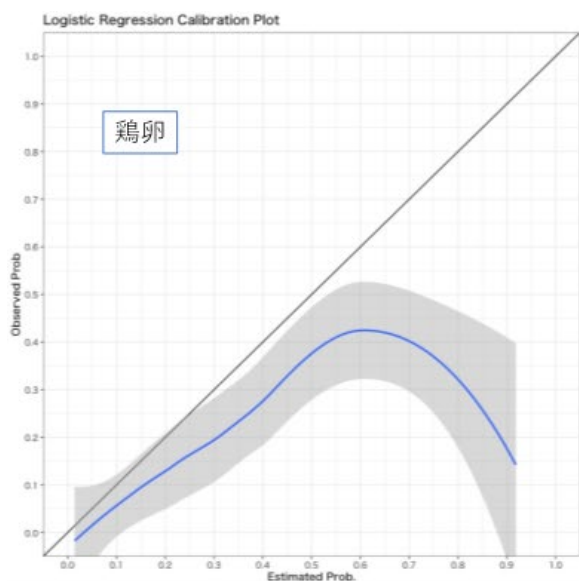
鶏卵では、全卵 1/2 個相当以下の負荷試験を対象とし、初期モデルの対象は 1933 例、妥当性検証対象は 372 例であった。陽性予測確率 50%以下の症例に対しては、概ね妥当な予測が可能であったが、それ以上の対象に対しては予測との乖離が認められた。鶏卵の初回の負荷試験で陽性確率が 60%以上と予測される症例が少なく、そのことが予測精度に関与していると考えられた。

牛乳では 50mL 以下の負荷試験を対象とし、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 以下の食物経口負荷試験を対象とし、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 underestimate 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 年度の予定】

項目 3 を遂行する予定である。



研究課題 2: 共通プロトコルを用いた負荷試験の検討

【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負荷試験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、神戸市立病院医療センター中央市民病院、自治医科大学附属さいたま医療センター、愛和病院の計 9 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負荷試験の陽性率

加熱鶏卵の定型負荷食を用いた負荷試験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負荷試験陰性結果の再現性

【結果】

2021 年 9 月～2023 年 3 月に加熱鶏卵の定型負荷食を使用した OFC を 501 例に実施した。

OFC 時の年齢は中央値 1.2 歳(四分位 0.8 歳-2.8 歳)で、351 例(70%)が鶏卵を完全除去しており、304 例(61%)が即時症状の既往があった(表 1)。

表 1 患者背景

n = 501		
調査時年齢(年)	1.2 (0.8-2.8)	
男性	282 (56%)	
鶏卵完全除去	351 (70%)	
鶏卵による	即時症状の既往	304 (61%)
	アナフィラキシー*の既往	42 (8%)
アレルギー疾患	アトピー性皮膚炎	324 (65%)
	気管支喘息	29 (4%)
	アレルギー性鼻炎	40 (8%)
総IgE (IU/l)	113.0 (37.0-395.0)	
Ew sIgE (UA/ml)	13.1 (4.4-31.3)	
OVM sIgE (UA/ml)	5.1 (0.4-17.9)	

501 例のうち 11 例が全量摂取できず、結果の判定が困難なため解析から除外した。残り 490 例中 81 例(17%)にアレルギー症状が誘発され陽性と判定した。10 例(2%)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)

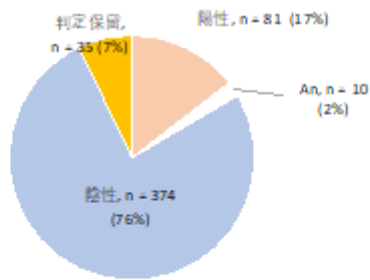


図2 OFC結果
判定困難の11名を除いた490名の解析

定型負荷食を自宅で摂取した結果について、2020年9月から2022年8月(相模原病院のみ2023年1月)に負荷試験陰性者を対象にアンケート調査を行った。対象の陰性者199名のうち、133例(66%)から回答が得られた。133例中123例(92%)が症状なく摂取でき、8例(7%)が皮膚の発赤やくしゃみ・下痢といった軽微な症状を認めたが、最終的には摂取可能と判断された。2例(1%)は皮膚の局所的な発赤や蕁麻疹といった軽微な症状を繰り返したため除去継続の判断となった。

【考察・結論】

加熱鶏卵の定型負荷試験食を用いた負荷試験は比較的安全に施行できた。また負荷試験陰性例は、ほとんどが自宅で症状なく摂取できたことから、負荷試験結果の再現性も高く、安全であることが明らかになった。

【2023年度の予定】

安全性・再現性の確認を終了し、負荷試験レジストリーを構築するためのデータベースを完成する。

研究課題3:成人食物アレルギー診療の実態調査

【目的】

本研究では、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、格差の改善を図ることを目的とした。

【方法】

日本アレルギー学会 アレルギー専門医教育研修施設819施設を対象とし、IgE依存性食物・食物関連のアレルギー患者の診療実態について調査した。今年度は、昨年度に実施した本調査結果をもとに成人食物アレルギー診療に関する提言作成のための追加解析を実施した。

【結果】

①調査結果の概要(全819施設)

調査の回答率は41.0%(336施設)で、そのうち食物アレルギーの診療を行っている施設が81.2%(273施設)であった。調査へ未回答であった施設を食物アレルギーの診療を行っていない施設とみなすと、日本アレルギー学会 アレルギー専門医教育研修施設のうち食物アレルギーの診療を行っているのは約3割、成人の食物アレルギーの診療を行っているのは2割弱であった。診療科別には皮膚科・小児科では約4割、内科・耳鼻咽喉科では1割弱が成人の食物アレルギーを診療していた。

②調査結果の詳細(有効回答336施設)

a) 診療状況

有効な回答を得られた336施設において成人食物アレルギーを診療しているのは約6割の施設で、そのうち「成人のみ」より「小児と成人」を診療している施設が多かった。「小児と成人」を診療しているのは主に小児科と皮膚科であった。「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」、「必要な検査ができない」ことが理由として挙げられていた。調査期間中に受診した成人食物アレルギー患者数は小児期発症の成人患者が3,437名、成人発症の患者が5,823名で、小児期発症患者の約9割は小児科で診療され、成人発症患者の約7割が内科で診療されていた。

b) 診療実態

皮膚テストは皮膚科・小児科では約9割の施設が実施可能であったが、内科では約4割と実施できない施設が半数以上を占めた。負荷試験は小児科では約9割、皮膚科でも約6割が実施可能であったが、内科では約3割であった。成人食物アレルギー患者に対する負荷試験の約6割は小児科で実施されていた。「負荷試験を実施していない」主な理由としては、「マンパワー不足」、「実施する時間・場所を確保できない」、「保険適用になっていない」が挙げられていた。

【考察・結論】

本調査から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。今後、成人に移行する食物アレルギー患者が増加することが想定され、食物アレルギー患者の移行期医療を考えると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が必要である。さらに成人の食物アレルギーの診断・管理には負荷試験が必要不可欠であり、負荷試験の実施できる体制作り、診療報酬化が診療基盤の拡大に繋がると考える。

詳細は分担研究報告書に記した。

【2023年度の予定】

2023年度は、これらの解析結果を元に「成人食物アレルギー診療に関する提言」を取りまとめる予定である。

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】

今年度は「食物アレルギーの栄養食事指導の手引き」を改訂し、「食物アレルギーの栄養食事指導の手引き 2022」としてweb上に公開した。
<https://www.foodallergy.jp/wp-content/themes/foodallergy/pdf/nutritionalmanual2022.pdf>

【2023年度の予定】

「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。

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

5-1) アニサキスアレルギー患者を対象としたアンメットニーズの探索

【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メットニーズを探索する。

【方法】

一般市民を対象にWebアンケート調査を行い、過去の発症に関する臨床的特徴や患者背景につ

いて情報を収集する。上記の解析により、同患者が治療・管理で苦慮している問題点を抽出する。

【結果】

人口の0.9%がアニサキスアレルギーに罹患している可能性が示唆された。実査においては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（全対象者2,537人）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%存在した。疑い事例も含めアニサキスアレルギーに罹患している集団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、海水・河川に関連した趣味の割合が大きいことが示唆された。また、アニサキスアレルギーの誘因となる食材はさばに次いで甲殻類、マグロ、貝類、軟体類が上位に挙がっていた。対象者の約35%が魚介類の完全除去を行っていた。

【考察・結論】

本邦におけるアニサキスアレルギー患者の背景や実態が初めて明らかになった。魚介類の消費が多い諸外国に比べて、全国的な調査結果の報告が依然として乏しい。「隠されたアレルギー」魚介類の摂取後にタイムラグのあるアレルギー症状の誘因としてアニサキスアレルギーを医療従事者や国民にいかにして周知していくのが課題である。

詳細は分担研究報告書に記した。

【2023年度の予定】

収集したアンケート結果をもとに、発症年齢、誘発症状の詳細等について検討にする。検討結果を「食物アレルギーの診療の手引き」に反映させる。

5-2) 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】

成人食物アレルギー診療の実態調査に協力いただいた施設を対象に、アニサキス等の食物関連アレルギー症例に関する臨床情報を収集し、臨床的特徴を明らかにする。

【2022年度の進捗】

調査対象となる施設は273施設であった。調査項目は、年齢、性別、アレルギー疾患の家族歴、

生活歴、診断時の年齢・症状・血液検査、診断後の魚介類の摂取状況等を予定している。

【2023年度の予定】

5-1)の結果も参考に、調査項目を決定し、倫理委員会での承認を経て、対象となる施設へ協力依頼を行い、年度内にデータ収集・解析を行う。

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
- ・負荷試験の経過(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
- ・経口免疫療法実施の有無・開始時年齢

【結果】

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。

【考察・結論】

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。発症時の重篤な症状を予防するためには、どのような児の発症リスクが高いのかを明らかにする必要があり、今後の課題と考える。

【2023年度の予定】

クルミおよびカシューナッツアレルギーに関して、乳児期からの感作状況や予後について検討にする。本研究で得られた成果を「食物アレルギーの診療の手引き」に反映させる。

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