

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（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。今年度は精度の低かった初期予測モデルを改訂し、改訂モデルを組み込んだアプリケーションを作成した。研究代表施設で作成したアプリケーションの動作確認を終了した。

研究課題 2：共通プロトコルを用いた負荷試験の検討

定型負荷食を用いた鶏卵・牛乳 OFC の実効性と安全性を検証することを目的とした。9 施設の研究協力施設から、全卵タンパク 25、250、750mg（全卵粉末）、牛乳タンパク 100mg の OFC を実施した 507 例（鶏卵 450 例、牛乳 57 例）を集積した。OFC 陽性率は鶏卵 11%、牛乳 28%、アナフィラキシー率はそれぞれ 3%、18%であった。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。以上から、鶏卵 OFC の安全性は高いが、牛乳 OFC ではより安全な方法を検討する必要があると考えられた。

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。昨年度までに全ての調査・解析を終了した。

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。今年度は昨年度の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解析した。アニサキスアレルギーでは皮膚症状を呈することが多く、また複数臓器に症状を認めること、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いことが明らかになった。

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

① クルミアレルギー

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 68 例を対象にした。対象のうち 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%）、経口免疫療法を開始した児は 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。

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 49 例を対象にした。対象のうち 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%）で、12 歳までにカシューナッツ 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。

以上から、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。

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

A. 研究目的

食物経口負荷試験（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 OFC 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。

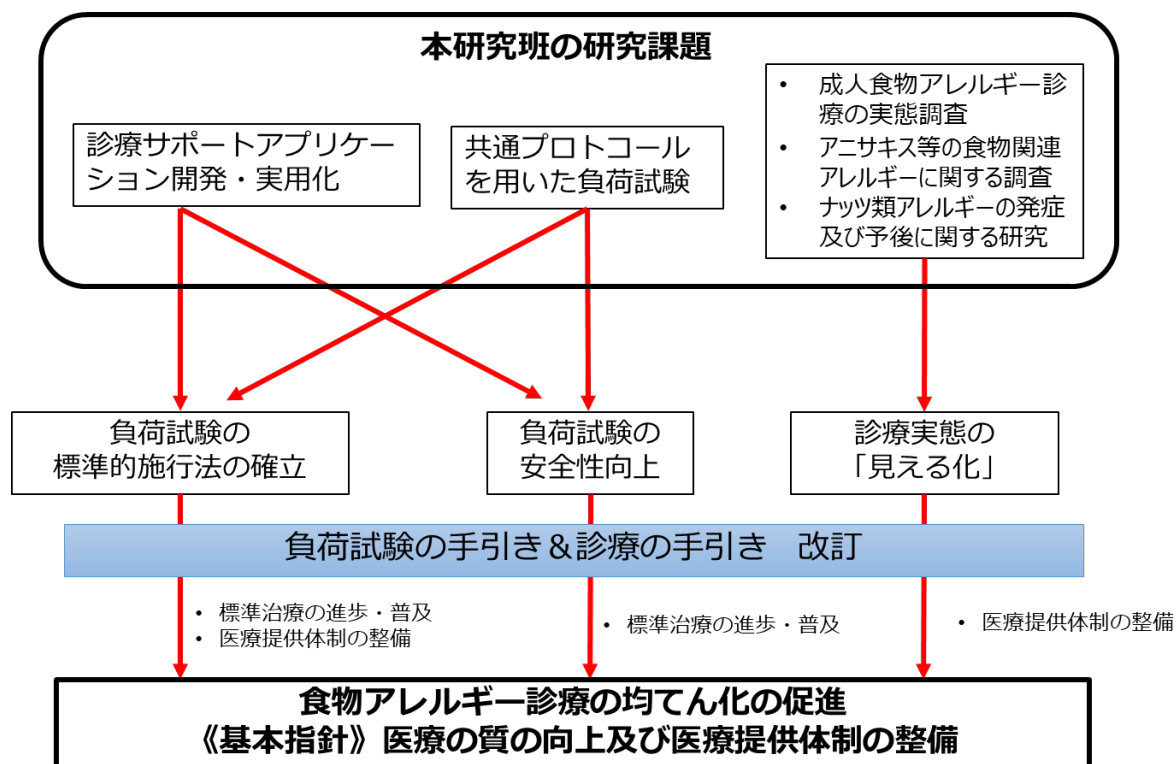


図 1 本研究班の研究課題

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の 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 Store 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】

2023 年度は項目 2、3 について実施し、以下の結果が得られた。

・初期モデルの改訂

昨年度作成した初期モデルのうち、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。

昨年度作成した初期モデルでは、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（図 2）。

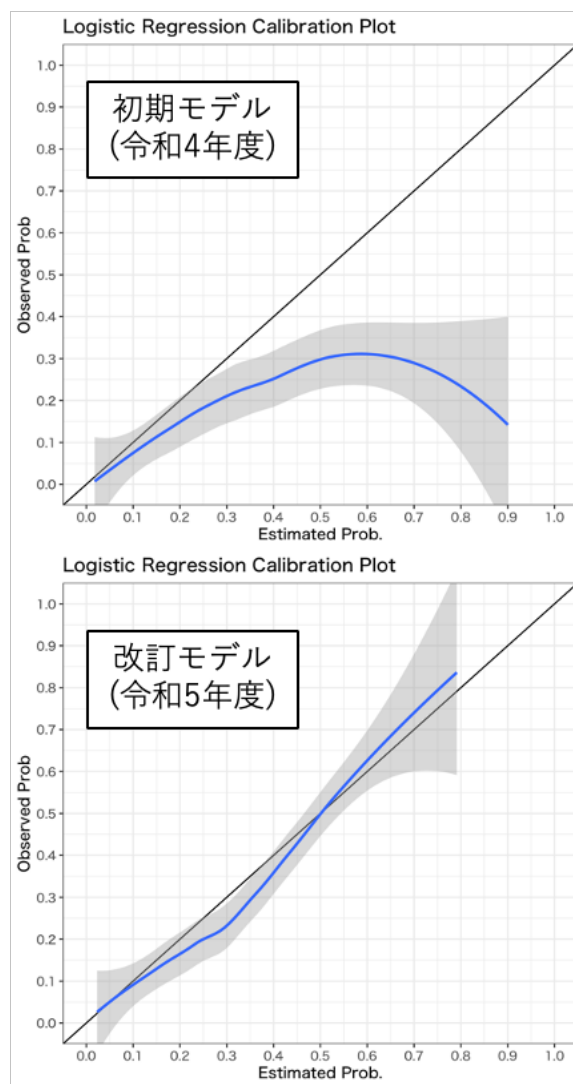


図 2

・アプリケーションの実用化・普及

令和 5 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負荷試験の検討

【目的】

本研究の目的は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、食物アレルギー診療ガイドライン 2021(以下ガイドライン)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 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 1

	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 2

スコア	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
鶏卵 (n = 450)	0%	0%	2%	8%	17%	19%	21%	21%	11%	11%	1%
牛乳 (n = 57)	0%	0%	0%	38%	67%	75%	75%	28%	0%	0%	0%

研究③： OFC 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】

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。

【結果】

2022 年度までに終了し、結果を報告した。

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

【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。
- ・「アレルギー（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「食物経口負荷試験の手引き 2023」
(<https://www.foodallergy.jp/wp-content/uploads/2024/04/OFCmanual2023.pdf>) 及び
「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

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した。

【結果】

2022 年度に終了し、結果を報告した。

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調査を実施する予定であったが、成人発症の食物アレルギーを診療している施設は限られており、調査結果に偏りが出ることが懸念された。そこで 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。

【結論】

アニサキスアレルギーでは食物アレルギーと同様に皮膚症状を呈することが多く、また複数臓器に症状を認めることが明らかになった。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

【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

- ・経口免疫療法実施の有無・開始時年齢

【結果】

今年度は予後について検討した。

①クルミアレルギー

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%）、経口免疫療法を開始した児は 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。経口免疫療法を開始した児は、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】

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が急増している背景から、今後、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)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし