

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）
分担研究報告書

食物経口負荷試験および運動誘発試験による重篤な有害事象に関する調査

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
研究協力者	佐藤 さくら	国立病院機構相模原病院 臨床研究センター
	杉崎 千鶴子	国立病院機構相模原病院 臨床研究センター

研究要旨

食物経口負荷試験（Oral Food Challenge: OFC）の安全性向上への取り組みの効果を評価するため、2024 年 1 月～12 月に実施された OFC および運動誘発試験を対象とした多施設共同後ろ向き横断研究を実施した。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）、都道府県アレルギー疾患拠点病院、日本小児科学会基幹施設および連携施設の計 1,383 施設に一次調査を依頼し、568 施設（回答率 41.1%）から回答を得た。

OFC を実施した 329 施設における総実施件数は 60,381 件であり、グレード 3 症例の割合は全抗原で 1.0%と、2018 年度の前回調査（1.9%）から低下していた。また、グレード 3 症例を経験した施設の割合も 36.8%と、前回調査（51.3%）より減少していた。抗原別では、カシューナッツにおけるグレード 3 症例の割合が 3.3%と、他抗原と比較して高率であった。施設ごとの OFC 陽性率では、11～20%の施設が最も多く（28.4%）、約 7 割の施設で陽性率は 30%未満であった。抗原別では、最頻区間はすべての抗原で 0～10%または 11～20%であった一方、クルミおよびカシューナッツでは、陽性率 51%以上の施設が 2～3 割を占めていた。

運動誘発試験は 94 施設で 619 件実施され、陽性率は 22.6%、グレード 3 症例の割合は 2.4%であった。抗原別では、エビ（5.7%）および果物（4.3%）は、小麦（2.5%）と比較してグレード 3 症例の割合が高率であった。

以上より、「食物経口負荷試験の手引き」の普及をはじめとする OFC 安全性向上への取り組みは、一定の効果を上げていることが示唆された。一方で、カシューナッツ等を対象とした OFC では、さらなる安全性向上への対策が必要と考えられた。現在、回収した二次調査データの解析を進めており、2026 年度に解析結果を取りまとめる予定である。グレード 3 症例の詳細な臨床情報（誘発症状、治療内容、負荷抗原・方法の詳細等）をもとに、OFC および運動誘発試験のさらなる安全性向上に向けた課題を明らかにする予定である。

A. 研究目的

2018 年度に実施した「食物経口負荷試験に関連する重篤な有害事象に関する調査」では、食物経口負荷試験(Oral food challenge: OFC)を実施している 236 施設のうち 51.3%の施設でグレード 3 の症例が認められ、2 次調査協力施設（78 施設）での OFC 陽性率は 31.3%、陽性者のうちグレード 3 症例の割合は 5.2%であった。研究代表者らは 2020 年度に「食物経口負荷試験の手引き」を作成・普及してきたが、その後の安全性改善状況は不明であった。そこで、前回の調査方法を踏襲した調査を実施し、過去のデータと比較することにより、OFC の安全性が向上しているか検証するとともに、運動誘発試験の安全性についても評価することを目的とした。

B. 研究方法

1. 研究デザイン

横断研究

2. 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）、都道府県アレルギー疾患拠点病院、日本小児科学会 基幹施設および連携施設（計 1,383 施設に送付）

3. 調査対象

2024 年 1 月～12 月に実施された OFC および運動誘発試験

4. 調査方法

(1) 調査の流れ

1 次調査:研究対象施設の責任医師宛に調査依頼文を郵送し、調査への協力を了承した施設が回答する。

2 次調査: 1 次調査でグレード 3 症状を呈した患者を経験した施設のうち、2 次調査への協力を了承した施設が回答する。

【1 次調査】

Web アンケートフォームを使用して、下記の項目

について回答を得た。

- ① 食物経口負荷試験実施の有無
- ② 診療科医師数、看護師数
- ③ 食物経口負荷試験の年間症例数（総数および抗原別症例数）
- ④ 食物経口負荷試験の陽性症例数（総数および抗原別症例数）
- ⑤ ④のうちアナフィラキシーガイドライン重症度分類グレード3の症例数（総数および抗原別症例数）
- ⑥ 運動誘発試験の実施の有無
- ⑦ 運動誘発負荷試験の実施方法
- ⑧ 運動誘発負荷試験の年間症例数（総数および抗原別症例数）
- ⑨ 運動誘発負荷試験の陽性症例数（総数および抗原別症例数）
- ⑩ ⑨のうちアナフィラキシーガイドライン重症度分類グレード3の症例数（総数および抗原別症例数）

【2次調査】

Excel の調査票を使用して、下記の項目についてメールで回答を得た。

- ① 患者基本情報（年齢・OFCの種類・原因抗原・アナフィラキシーの既往・アレルギー疾患の合併等）
- ② 食物経口負荷試験の情報（実施日・実施場所・検査データ・摂取状況・負荷試験食品・目標量・分割方法・摂取間隔・摂取量・症状出現時間・誘発症状・治療開始時間・治療薬・転帰等）
- ③ 運動誘発試験の情報（実施日・実施場所・検査データ・目的・負荷量・誘発方法・過去の運動誘発試験の有無・症状出現時間・誘発症状・治療開始時間・治療薬・転帰等）

5. 主要評価項目

【1次調査】

食物経口負荷試験および運動誘発試験の実施数と陽性症例数、アナフィラキシーガイドライン2022におけるグレード3の症状誘発の割合

【2次調査】

食物経口負荷試験および運動誘発試験によるアナフィラキシー症例の臨床的特徴、転帰

C. 研究結果

【1次調査】

1. 回答状況

1,383施設に調査を送付し、568施設から回答を得た（回答率 41.1%）。診療科別の内訳は以下のとおりである（表1）。

表1 診療科別回答施設内訳

診療科	発送数	回答数	回答率
小児科	826	397	48.1%
内科	387	105	27.1%
皮膚科	86	32	37.2%
耳鼻咽喉科	78	33	42.3%
眼科	6	1	16.7%
計	1,383	568	41.1%

2. OFCの実施状況

回答を得た568施設のうち、OFCを実施していた施設は364施設（64.1%）であった。

《OFC実施体制》

1回のOFCにおける人員配置は、医師については1名が246施設（68%）、2-3名が82施設（23%）、4名以上が2施設（1%）であった。看護師については、1名が277施設（76%）、2-3名が52施設（14%）であった。その他、管理栄養士、薬剤師を配置している施設もあった。

《OFC陽性率、グレード3症例の割合（全体）》

OFCを実施していた364施設のうち、329施設から実施件数の回答を得た。329施設のうちグレード3症例を認めた施設は121施設（36.8%）であった（図1）。全抗原でのOFC件数が60,381件、陽性数が12,878件（21.3%）であった（表2）。

グレード3症例数は、全抗原が615件（1.0%）で、抗原別には、カシューナッツが3.3%と最も割合が高く、次いでクルミ2.1%、ピーナッツ1.6%、小麦1.5%、牛乳・果物1.3%、鶏卵0.7%、エビ・魚0.5%であった。

図1 グレード3症例の割合（OFC）

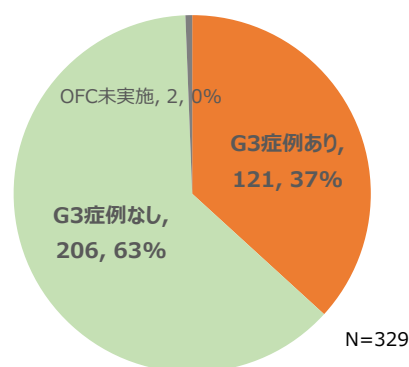


表 2 OFC 実施状況（抗原別）

	全抗原	鶏卵	牛乳	小麦	ピーナッツ	クルミ	カシューナッツ	エビ	魚	果物
実施施設数	329	314	297	271	212	185	148	156	147	120
OFC 件数	60,381	24,499	11,009	5,387	2,386	2,351	1,257	624	917	386
OFC 陽性 症例数	12,878 (21.3%)	4,644 (19.0%)	2,646 (24.0%)	1,247 (23.1%)	662 (27.7%)	897 (38.2%)	346 (27.5%)	118 (18.9%)	174 (19.0%)	85 (22.0%)
グレード 3 症例数	615 (1.0%)	175 (0.7%)	139 (1.3%)	83 (1.5%)	37 (1.6%)	50 (2.1%)	41 (3.3%)	3 (0.5%)	5 (0.5%)	5 (1.3%)

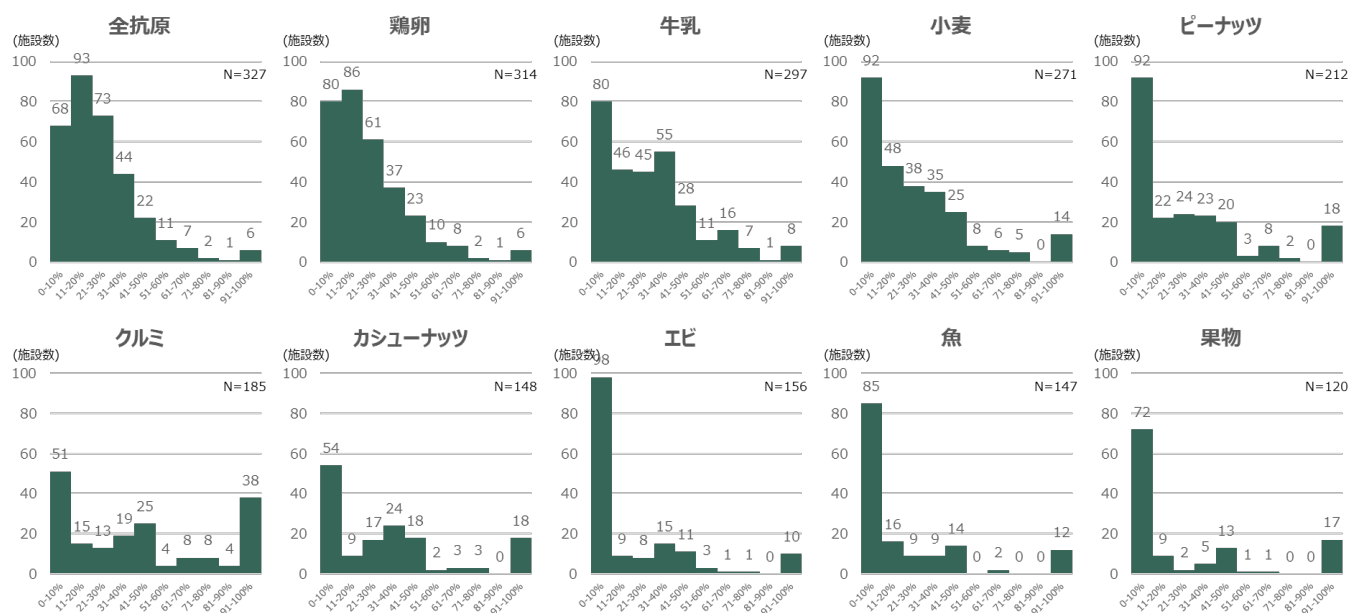


図 2 施設ごとの OFC 陽性率の分布

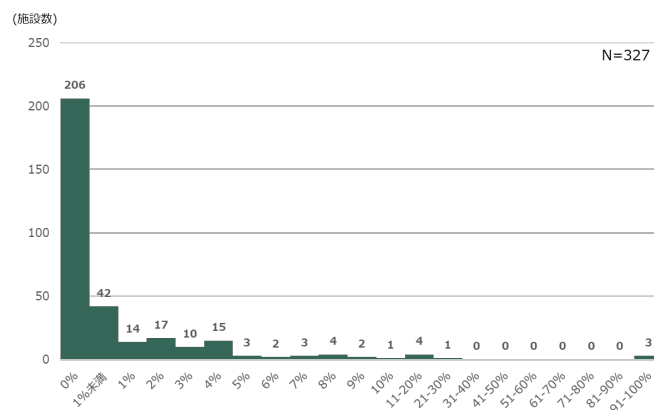


図 3 施設毎のグレード 3 症例率の分布

《OFC 陽性率、グレード 3 症例の割合（施設別）》

施設毎の OFC 陽性率は、全抗原では陽性率 11～20% の施設が最も多く（93 施設、28.4%）、次いで 21～30%（73 施設）、0～10%（68 施設）の順であり、30%未満の施設が約 7 割を占めた（図 2）。抗原別には、最頻区間は鶏卵が 11～20%（86 施設、27.4%）であったが、その他の抗原では 0～10%であった。陽性率 51%以上の施設は、クルミが 62 施設（33.5%）と最も多く、次いでカシューナッツ 26 施設（17.6%）、ピーナッツ 31

施設（14.6%）の順であった。

施設毎のグレード 3 症例の割合は、全抗原ではグレード 3 症例なし、または 1%未満の施設が 248 施設（75.8%）であり、グレード 3 症例が 11%以上の施設は 8 施設（2.4%）存在した（図 3）。抗原別でグレード 3 症例が 11%以上の施設は、カシューナッツが 12 施設（8.1%）と最も多く、次いでクルミが 9 施設（4.9%）、ピーナッツ 8 施設（3.8%）の順であった。

3. 運動誘発試験の実施状況

回答 568 施設のうち、運動誘発試験を実施していた施設は 99 施設 (17.4%) であった。運動誘発試験を実施していた 99 施設のうち、94 施設から以下の回答を得た。

《運動誘発試験の実施方法》

誘発方法は、「運動+アスピリン内服」が 75 施設 (76%)、「運動のみ」が 73 施設 (74%)、アスピリン内服のみが 19 施設 (19%) であった。運動誘発の方法は、「トレッドミル」が 79 施設 (80%) と最も多く、自転車エルゴメーターが 16 施設 (16%) であった。その他として、フリーランニングや踏み台昇降、風船バレーなどが挙げられた。誘発試験前の前処置については、心電図モニター装着が 84 施設 (85%)、血圧計装着が 62 施設 (62%)、ルート確保が 39 施設 (39%) で、その他として SpO2 モニターなどが挙げられた。

《運動誘発試験の陽性率、グレード 3 症例の割合 (全体)》

94 施設のうちグレード 3 症例を認めた施設は 11 施設 (11.7%) であった (図 4)。全抗原での試験件数が 619 件、陽性数が 140 件 (22.6%) であった (表 3)。

グレード 3 症例数は、全抗原が 15 件 (2.4%) で、抗原別には、エビ 5.7%、果物 4.3%、小麦 2.5% の順であった。

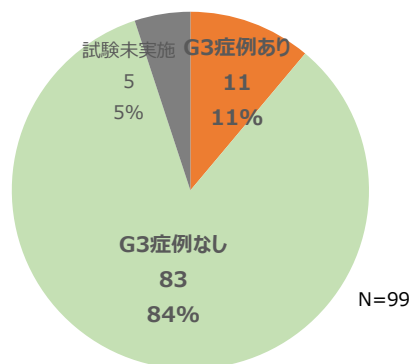


図 4 グレード 3 症例の割合 (運動誘発)

表 3 運動誘発試験実施状況 (抗原別)

	全抗原	小麦	エビ	果物	魚
実施施設数	94	71	26	23	7
試験件数	619	237	35	46	10
陽性	140	59	12	16	3
症例数	(22.6%)	(24.9%)	(34.3%)	(34.8%)	(30.0%)
グレード 3	15	6	2	2	0
症例数	(2.4%)	(2.5%)	(5.7%)	(4.3%)	(0%)

【2 次調査】

1. 回答状況

報告書作成時点で、1 次調査でグレード 3 症例を

認め、2 次調査の協力を得られた 91 施設のうち、68 施設から回答を得ている。すべてのデータを回収後、グレード 3 症例の詳細な臨床情報 (誘発症状、治療内容、負荷抗原・方法の詳細等) について解析予定である。

D. 考察

【OFC について】

OFC におけるグレード 3 症例を認めた施設の割合は、前回調査の 51.3% から今回は 36.8% へと減少しており、施設レベルでも重篤症例の発生頻度が低下していることが示唆された。また、グレード 3 症例の割合も全抗原合計で 1.9% から 1.0% へ低下しており、2020 年度に作成・普及した「食物経口負荷試験の手引き」をはじめとする OFC 安全性向上への取り組みの効果が示唆される。

また、OFC 陽性率も今回 21.3% (前回 30.9%) と低下しており、より安全な症例を選択する傾向や、事前のリスク評価精度の向上など、OFC 実施対象の変化が影響していると考えられる。近年では、診断目的のみならず、安全摂取可能量の確認や摂取継続を目的とした少量からの段階的な OFC が広く実施されるようになっており、OFC の実施目的や適応そのものが変化している可能性も考えられる。

今回の調査では、前回調査 (鶏卵、牛乳、小麦、ピーナッツ) に加えて、クルミ、カシューナッツ等の抗原についても評価した。クルミ、カシューナッツでは、他の抗原と比較して OFC 陽性率およびグレード 3 症例の割合が高い点が注目される。近年、木の実アレルギーは急増しており、今後 OFC を必要とする症例数の増加が見込まれる。特にクルミ、カシューナッツでは、少量摂取でも重篤症状を呈しやすい抗原特性が存在する可能性があり、OFC 適応や負荷方法についてさらなる検討が必要と考えられる。

施設毎の OFC 陽性率の分布については、全抗原・鶏卵では 11~20% が最頻区間であり、多くの施設で陽性率が比較的低い範囲に集中していた。これは、近年、少量から開始する段階的な OFC が広く実施されるようになっていたことを反映している可能性がある。一方、クルミでは 91~100% の陽性率を示す施設が 20.5% (38/185 施設) を占め、他の抗原と比較して高陽性率側に偏った分布を示した。これは、クルミが近年急増しているアレルゲンであり、アレルギー既往や特異的 IgE 高値など、陽性が強く疑われる症例を対象とした OFC が多く実施されていることを反映していると考えられる。このように、抗原によって OFC 陽性率の施設間分布のパターンが異なっており、各抗原の特性や OFC 適応の実態を反映していると考えられる。

【運動誘発試験について】

本邦における運動誘発試験の実施実態および安全性を全国規模で評価した報告は限られている。今回、

別添 4

94 施設で 619 件の運動誘発試験が実施され、陽性率は 22.6%、グレード 3 症例は 2.4%に認められることを明らかにした意義は大きい。これは OFC 全体におけるグレード 3 症例割合（1.0%）と比較して高値であり、運動誘発試験が一定のリスクを伴う検査であることがあらためて示唆された。特にエビ（5.7%）や果物（4.3%）では相対的に高いグレード 3 症例割合を認めており、原因抗原によって誘発リスクが異なる可能性が考えられる。また、運動誘発方法や前処置についても施設間で一定の違いが認められており、今後は安全性向上の観点から、適切な適応基準や負荷方法、モニタリング体制の標準化について検討を進める必要があると考えられる。

E. 結論

2024 年 1 月～12 月の OFC 実施状況に関する 1 次調査の結果、OFC におけるグレード 3 症例の発生割合は、前回 2018 年度調査と比較して全抗原で低下（1.9%→1.0%）しており、「食物経口負荷試験の手引き」の普及等を通じた OFC の安全性向上への取り組みの効果が示唆された。ただし、抗原によりグレード 3 症例の発生割合には差異があり、特にカシューナッツ（3.3%）では依然として高率であることが明らかとなった。回収した 2 次調査のデータ解析を 2026 年度に予定しており、グレード 3 症例の詳細な臨床情報（誘発症状、治療内容、負荷抗原・方法の詳細等）をもとに、重篤な有害事象を認めた症例の臨床的特徴や管理方法を明らかにし、OFC および運動誘発試験のさらなる安全性向上に向けた課題を明確にする予定である。

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