

第32回小児保健セミナー 子どものアレルギー疾患の行方—現状と展望—

食物アレルギー

今井孝成 (昭和大学医学部小児科学講座)

I. 食物アレルギーとは

食物アレルギーは表1のような臨床病型分類されます。このうち頻度が多いのは、即時型および食物アレルギーの関与する乳児アトピー性皮膚炎型です。即時型の特殊型として、口腔アレルギー症候群と食物依存性運動誘発アナフィラキシーが分類されます。

1. 即時型

即時型の名称は、原因食物に曝露されて速やかに症状が現れるからであり、多くは15分以内に何らかの症状を認め始めます。食物アレルギーの中でも最も頻度の多い病型となり、一般的に食物アレルギーといえは本病型を指すと考えられます。なお定義的には2時間

以内の反応を即時型とします。

発症には抗原特異的IgEが関与し、アナフィラキシー症状の発症リスクが高い病型です。乳児期から幼児早期が主体ですが、学童期から成人期にかけての発症も稀ではありません。

2. 口腔アレルギー症候群 (OAS : Oral Allergy Syndrome)

そもそも口腔アレルギー症候群は“アレルギー症状が口腔咽頭から始まり、その後全身に波及し、稀にアナフィラキシーまで伸展する現象”と当初提唱されたことに始まります。一方で“花粉症患者が果物や野菜の摂取直後に口腔内に限局した痒みなどの症状を来し稀に全身症状に至る現象”の報告がその後続いたため、現在OASの定義に混乱が生じています。食物を摂取

表1 食物アレルギーの臨床型分類

臨床型	発症年齢	頻度の高い食物	耐性獲得 (寛解)	アナフィラキシーショックの可能性	食物アレルギーの機序	
新生児・乳児消化管アレルギー	新生児期 乳児期	牛乳(乳児用調製粉乳)	多くは寛解	(±)	主に非IgE依存性	
食物アレルギーの関与する乳児アトピー性皮膚炎	乳児期	鶏卵, 牛乳, 小麦, 大豆など	多くは寛解	(+)	主にIgE依存性	
即時型症状 (じんましん, アナフィラキシーなど)	乳児期~ 成人期	乳児~幼児: 鶏卵, 牛乳, 小麦, そば, 魚類, ピーナッツなど 学童~成人: 甲殻類, 魚類, 小麦, 果物, そば, ピーナッツなど	鶏卵, 牛乳, 小麦, 大豆 などは 寛解しやすい その他は 寛解しにくい	(++)	IgE依存性	
特殊型	食物依存性運動誘発アナフィラキシー (FDEIA)	学童期~ 成人期	小麦, エビ, カニなど	寛解しにくい	(+++)	IgE依存性
	口腔アレルギー症候群 (OAS)	幼児期~ 成人期	果物・野菜など	寛解しにくい	(±)	IgE依存性

(食物アレルギーの診療の手引 2014 より引用)

直後に口腔内違和感を訴える患者は少なくなく、この場合その食物は果物や野菜に限ったことではありません。

このため一般臨床において遭遇することが多い花粉症患者にみられるOASを特に、花粉—食物アレルギー症候群 (pollen—food allergy syndrome : PFAS) と呼ばれることが多くなってきました。2016年に改定された「食物アレルギーの診療の手引2016」(小児アレルギー学会刊行)でもそのように呼称されています。

本症の症状は、原因食物を食べた直後から、口腔内違和感(舌が腫れた感じ、硬口蓋のひりひり感など)、口唇周囲の症状(紅斑、膨疹、搔痒感など)、時に喉頭症状を呈することもあります。全身症状を呈することは5%程度と少なく、一般的にはアナフィラキシーを呈することは少ないです。これは原因抗原が消化酵素や加熱に不安定であることによります。将来的な耐性獲得は困難であり、むしろ抗原の交差性のため加齢に伴い症状が誘発される食物が増えていく傾向があります。IgE依存性の反応で、血液検査よりも皮膚テスト、特に食物そのものを利用したPrick to Prickテストが診断に有用です。

3. 食物依存性運動誘発アナフィラキシー

原因食物を摂取しただけでは症状は誘発されないものの、摂取してから2~4時間以内に運動することで症状が誘発される食物アレルギーです。原因食物の摂取量や運動量が増加する中高生から若年成人に発症のピークがあります。

原因食物は小麦が約50%、甲殻類が約30%と多くを占めます。OASとは異なり、アナフィラキシー症状を誘発するリスクが高い病型です。

診断は食物負荷試験に運動を組み合わせ、症状の再現性を確認します。IgE依存性反応と考えられており、また耐性獲得率は高くないと考えられています。通常の即時型等と異なり、原因食物が同定されても、運動する前にそれを食べないか、食べたら2~4時間は運動をしなければ、日常的な除去の必要はありません。

4. 食物アレルギーの関与する乳児アトピー性皮膚炎

本症は、生後まもなく顔面から始まる皮疹が徐々に体幹へ拡大傾向し、皮疹のコントロールがつかなくなっていくます。最重症例であると、皮膚から炎症性に滲出液が大量に漏出し、蛋白漏出に伴う頑固な胃腸症状や体重増加不良などさまざまな全身症状を来す場

合もあります。原因食物は即時型と大きな違いはありません。

診断は食物日誌を書いてもらったり、除去試験をして皮疹が改善したところで、負荷試験を実施して診断を確定していく必要があります。非常に診断の過程に手間暇がかかります。残念ながら、乳児の慢性皮疹に対して、手順を踏まずに安易に本症と診断されてしまう傾向が一部にあります。除去生活は児と保護者に著しい生活の資の低下を招くため、診断の手順と時間を惜しんではいけません。

かつては少なくない患者が乳児期前半にアレルギー外来を受診していましたが、最近では生後からの皮膚の保湿や早期治療介入が普及したのか、本病型は少なくなってきた印象があります。

5. 新生児・乳児消化管アレルギー

多くは新生児期から乳児期早期に、食物抗原により消化器症状を主体に発症します。消化器症状以外にも、体重増加不良や便秘、発熱などさまざまに呈し得るため、先天的な消化器疾患から感染症、内分泌疾患、代謝疾患など幅広い鑑別が必要です。原因のほとんどは牛乳ですが、大豆や米などで発症する例もあります。遅発型の反応であり、IgE非依存性、抗原特異的T細胞が発症機序に関与していると考えられています。

欧米で提案されている疾患概念(FPIES (food protein-induced enterocolitis syndrome)やFPIAP (food protein-induced allergic proctocolitis)、FPE (food protein-induced enteropathy))と本邦の症例は必ずしも傾向が一致せず、混乱した臨床実態がまだにあります。

わが国で特異的に行われているALST (allergen-specific lymphocyte stimulation test)は、あくまで補助的位置づけであり、確定診断には食物負荷試験が標準的です。

II. わが国の食物アレルギーの疫学

1. 食物アレルギーの有症率

東京都福祉保健局(平成27年)の3歳児3,435名の保護者を対象とした横断的調査では、医師に診断された食物アレルギーの累積有病率は17.1%でした。自己申告による食物アレルギーの判断なので、有病率は割高となる傾向がありますが、経年的に増加傾向が続いている実態があります。

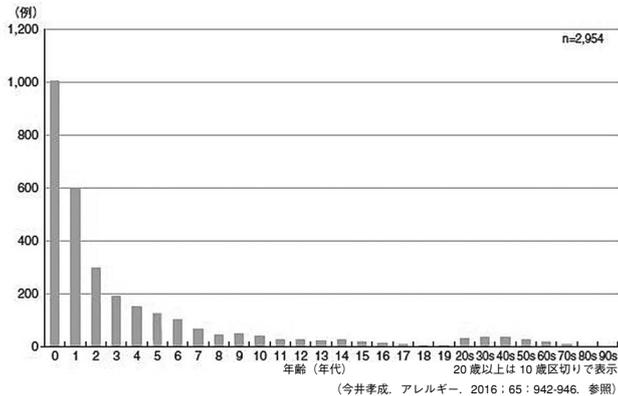


図1 食物アレルギーの年齢分布

また学童期（小・中・高等学校）19,219名を対象とした児童生徒の健康状態サーベイランス（日本学校保健会，平成27年）では，自己申告による医師の診断がある食物アレルギーは全体で2.3%でした。一般的に食物アレルギーの有病率は乳児期をピークに加齢とともに漸減し，学童期以降は大きな変動なく推移します。

2. 即時型食物アレルギーの実態

わが国の即時型食物アレルギー疫学調査は，食品表示法の妥当性の検証のために平成8年から継続的に，調査対象を“食物を摂取後何らかの症状が60分以内に出現し，かつ医療機関を受診したもの”として行われています。

(1) 年齢分布（図1）

発症のピークは0歳児で全体の34.1%を占め，以降漸減し，3歳未満が64.5%，11歳未満で計90.1%を占

めます。しかし，18歳以上の成人例も5.4%を占めます。

(2) 原因食物

わが国における食物アレルギー3大原因食物は鶏卵，牛乳，小麦です。3大原因食物で原因食物全体の約2/3を占め，上位10原因食物で約90%を占めます。

新規発症する食物アレルギー患者の原因食物は年齢別特徴を有します（表2）。0歳こそ鶏卵，牛乳，小麦が多いのですが，1歳では鶏卵，魚卵，牛乳，2，3歳では魚卵，鶏卵，ピーナッツが主要原因食物となります。学童期以降は甲殻類，果物，魚類，そして再び小麦の頻度が増えてきます。これは加齢とともに変化する食生活の影響が一つと，食物依存性運動誘発アナフィラキシーの発症や花粉—食物アレルギー症候群（PFAS）などの食物以外の物質との交差性が要因となっていると考えられます。

3. 自然歴

食物アレルギーの自然歴は原因食物によって大きく異なります。一般的に主要原因食物である鶏卵，牛乳，小麦，加えて大豆の自然耐性化率は高く，それ以外の原因食物の自然耐性化率は低いと考えられています。また耐性化は3歳で50%，6歳で70～80%が獲得すると言われており，それ以降の獲得は少ないと考えられています。

このため主要原因食物のアレルギー患者は定期的に（6～12か月）血液検査でリスクを検証し，食物負荷試験を実施して診断を進め，できるだけ早期の除去解除を目指します。

表2 新規発症の原因食物

	0歳 (884)	1歳 (317)	2, 3歳 (173)	4～6歳 (109)	7～19歳 (123)	≥20歳 (100)
1	鶏卵 57.6%	鶏卵 39.1%	魚卵 20.2%	果物 16.5%	甲殻類 17.1%	小麦 38.0%
2	牛乳 24.3%	魚卵 12.9%	鶏卵 13.9%	鶏卵 15.6%	果物 13.0%	魚類 13.0%
3	小麦 12.7%	牛乳 10.1%	ピーナッツ 11.8%	ピーナッツ 11.0%	鶏卵 小麦 9.8%	甲殻類 10.0%
4		ピーナッツ 7.9%	ナッツ類 11.0%	ソバ 魚卵 9.2%		果物 7.0%
5		果物 6.0%	果物 8.7%			ソバ 8.9%

年齢群ごとに5%以上を占めるものを上位第5位まで記載
（今井孝成，アレルギー，2016；65：942-946，参照）

Ⅲ. 正しい診断を与えることの重要性

1. 正確な診断と正確でない診断

食物アレルギーの有病率は、調査の手法の違いによってばらつきが大きいことが報告されています。例えば、自己申告に基づく有病率は24.4%、食物負荷試験に基づく4.2%の有病率が報告されています。すなわち、食物負荷試験を受けていない多くの患者が、自己判断で過剰に食物除去を行っている実態があることを意味します。

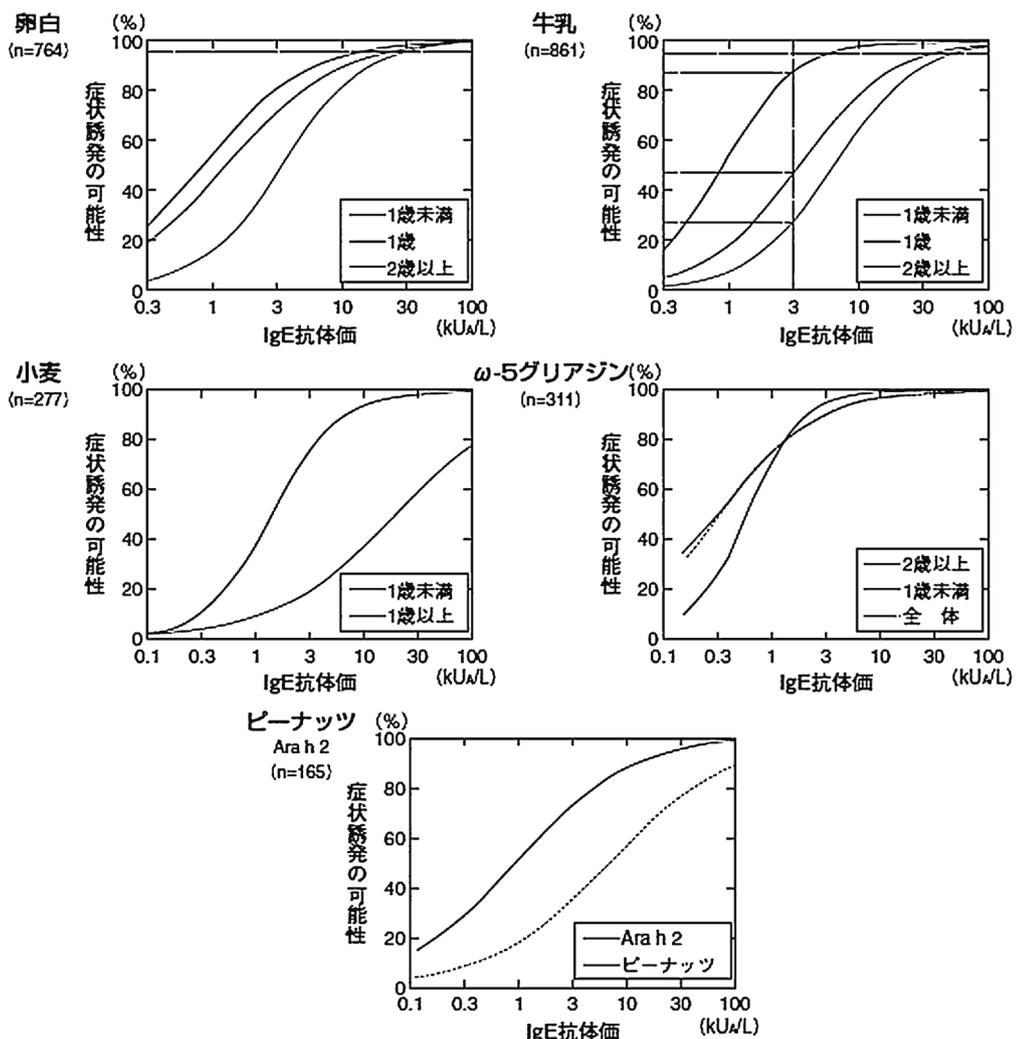
食物アレルギーは、いまだ“正確でない診断”がまかり通っています。それは何故か？

それは診断を補助する血液検査や皮膚テストの結果と診断に関する誤解、診断の根拠となる食物負荷試験を実施することの困難さ等が挙げられます。

2. “正確な診断”のための検査

一般的に食物アレルギーの診断に行われる検査は、抗原特異的IgE抗体検査、皮膚プリックテストとなります。しかし、これら検査が陽性であることは、食物アレルギーの診断の根拠とはなりません。これら検査は食物アレルギーではない患者であっても検査が“陽性”になる傾向があり、また逆に食物アレルギーであるのに検査が“陰性”になることすらあります。このためこれら検査結果に基づく診断は過剰診断に繋がることになるので、厳に慎まなくてはなりません。

さらに特異的IgE抗体検査には、定量的検査と半定量的検査があります。半定量的検査(MAST[®], View39[®]等)は一度に多種抗原が検査できるのがメリットですが、あくまでスクリーニング的位置づけであり、診断には定量的検査(ImmunoCAP[®]やアラスタット3gAllergy[®])を参考にすべきです。



(食物アレルギーの診療の手引 2014 より引用)

図2 各種プロバビリティーカーブ

表3 小児食物アレルギー負荷試験の施設基準および診療報酬

1. 小児科を標榜している保健医療機関			
2. 小児食物アレルギーの診断および治療の経験を10年以上有する小児科を担当する常勤の医師が1名以上配置されている			
3. 急変時などの緊急事態に対応するための体制その他当該検査を行うための体制が整備されている			
	対象	点数	備考
入院負荷試験	9歳未満の患者 年2回まで	6,000点	5日まで全包括かつ同額（短期滞在手術等基本料3） 平均在院日数の計算から除外される 退院の日から起算して7日以内に再入院した場合は、算定しない
外来負荷試験		1,000点	入院・外来負荷試験合わせて年2回までの算定となる

(食物アレルギーの診療の手引2016より引用)

いずれにせよ唯一、食物アレルギーの診断の根拠となるのは、経口食物負荷試験の結果であり、“正しい診断”のために血液・皮膚検査結果の限界を知り、かつ上手に利用する必要があります。

(1) 抗原特異的IgE抗体検査

抗原特異的IgE抗体が原因食物と抗原抗体反応を起こし、その結果マスト細胞からさまざまなケミカルメディエーター等が放出され、アレルギー症状が誘発されます。このため抗原特異的IgE抗体検査に基づく食物アレルギーの診断は理にかなっていません。しかし、実際には検査結果は診断の確率を示すまでであり、診断の根拠にはなりません。その診断の確率を、わかり易く示したのがプロバビリティーカーブです(図2)。プロバビリティーカーブは、X軸に原因食物に対する特異的IgE抗体価、Y軸に食物負荷試験を行った時の陽性確率が示されています。このカーブは原因食物、摂取年齢、摂取食物の加熱状況等により傾向が異なるので参考にする時に、注意が必要です。

(2) 経口食物負荷試験

食物負荷試験は9歳未満の患児に対して、入院および外来での実施に診療報酬が認められています。詳細は表3を参照ください。

その手法は施設や目的によって異なりますが、一般的には60分程度かけて不均等分割したものを漸増します。摂取は1～4回程度に分け、分割は3, 4, 8分割等の頻度が多いです。当院では40分不均等2分割法(1/3～2/3)で実施しています。

負荷試験を行うにあたって施行方法、適応、症状出現時の対応、検査結果の見方、その後の経過の追方を詳しく理解する必要があります。その詳細は「食物アレルギー経口負荷試験ガイドライン2009」(日本小児アレルギー学会刊行)に詳しく記述されているので、参照ください。また全国の食物負荷試験実施医療

施設は、食物アレルギー研究会のホームページ(<http://foodallergy.jp/>)で地域別に参照することができます。

IV. 適切なアナフィラキシー対応

1. アナフィラキシー

アナフィラキシーは、食物、薬物、蜂毒、ラテックスなどの原因物質により誘発される即時型アレルギー反応の一種であり、その症状は複数の臓器症状が短時間のうちに全身性に現れる点で特徴的です。

2. アナフィラキシーの治療

アナフィラキシー治療はとかくアドレナリンが注目されますが、重篤であればあるほど十分な酸素投与および輸液管理が重要です。また経験的に使用されてきた抗ヒスタミン薬と副腎皮質ステロイド薬は従来期待されていた抗ショック効果などは期待できないので、知識の更新が必要です。

(1) アドレナリン

アドレナリンがアナフィラキシー治療の第一選択薬であることは極めて重要な知識といえます。アドレナリンは、アナフィラキシーによって生じる致死的な病態を劇的に改善させる唯一かつ最も効果的な薬剤です。しかし一般臨床家はアドレナリンの使用に慣れておらず、また循環作動薬なのでつつい投与に対して消極的になる傾向があります。アナフィラキシーショックにおいては、その判断の遅れや迷いが致命的になる可能性があります。アナフィラキシーショックにはアドレナリンしか効果を期待できる薬剤はないことを改めて強く認識して、必要時に適切に投与できるようになることが求められます。

アドレナリンの効果発現は早いのですが、代謝も早く(10～15分)必要に応じて反復投与します。小児の投与量は0.01mg/kg(最大0.3mg)、投与経路は筋肉注射が基本です。またアドレナリン吸入は循環器系に対

する効果は乏しく、挿管時の経気道投与とは一線を画して理解するべきです。

(2) 抗ヒスタミン薬 (H1 受容体拮抗薬)

アナフィラキシー治療における、抗ヒスタミン薬の治療効果に関するエビデンスは乏しく、コクランレビューにおいてもアナフィラキシー時の投与は推奨されていません。本剤は皮膚および粘膜症状に対する治療効果は期待できますが、それであっても重篤であると、その効果は限定的です。ましてショック、呼吸器、消化器症状に対する治療効果は認めません。さらに本剤の鎮静効果は、かえって患児の意識混濁を誘発するため、ショックとの鑑別を困難にする可能性があります。

(3) ステロイド薬

ステロイド薬もアナフィラキシー治療におけるエビデンスは、抗ヒスタミン薬同様に乏しいです。それにもかかわらず、経験的にアナフィラキシー治療薬として多用されている薬剤です。一般にはアナフィラキシーの二相性反応の抑制効果を期待されて投与される節もありますが、二相性反応の抑制効果に関しても実はエビデンスレベルは低いのが実際です。このため、アナフィラキシー症状に対するステロイド薬の位置付けは再考されるべきであり、少なくとも状況の変化を見過ごして漫然と投与することは決してあってはなりません。