

小児食物アレルギーに対する 段階的な食物経口負荷試験が 食物除去に与える影響

柳田紀之^{†1)2)} 箕浦貴則²⁾³⁾ 貴田岡節子²⁾

IRYO Vol. 69 No. 11 (471-478) 2015

要 旨

【目的】小児食物アレルギーに対する段階的な食物経口負荷試験（負荷試験）が食物除去に与える影響を検討する。【対象・方法】2010年4月から2011年12月までに初診で受診した357名のうち1年以上経過を追うことができた294名を対象に、初診時、初回負荷試験後、半年後、1年後の除去品目を調査した。負荷試験は原則として少ない量の負荷試験から段階的に行った。【結果】全例に負荷試験が行われ、施行回数はこのべ1,714回であった。陽性者564名（陽性率32.9%）のうちアドレナリンを必要としたのは1名（0.2%）であった。初診時の除去品目数は平均3.8品目であったが、1年後には0.8品目と有意（ $p < 0.001$ ）に減少し、55.4%が食物除去は不要となった。

【結語】負荷試験は比較的安全に施行できた。負荷試験を行うことにより食物除去品目数は著明に減少し、多くの患者で食物除去が不要となる可能性が示唆された。

キーワード 食物アレルギー，食物経口負荷試験，食物除去，プロバビリティカーブ，地方，段階的

緒 言

食物アレルギーは、「食物によって引き起こされる抗原特異的な免疫学的機序を介して生体にとって不利益な症状が惹起される現象」と定義される¹⁾。食物アレルギーの診断および耐性獲得の確認には食物経口負荷試験（負荷試験）がゴールドスタンダー

ド¹⁾²⁾である。しかし、負荷試験の実施は煩雑であり、またアナフィラキシー症状の誘発リスクをとともなうため、臨床の現場で普及が進んでいるとは必ずしもいえない³⁾。負荷試験を行う施設は地域的な偏在が指摘されている⁴⁾。アレルギー疾患を高い専門性を持って診療し、負荷試験を行う専門病院の数はさらに限られている。食物負荷試験未普及地域の一般病

1) 国立病院機構相模原病院 小児科，2) 国立病院機構仙台医療センター 小児科，3) 岩切病院 小児科 †医師
著者連絡先：柳田紀之 国立病院機構相模原病院 〒252-0392 神奈川県相模原市南区桜台18-1
e-mail: n-yanagida@sagamihara-hosp. gr. jp

(平成27年1月15日受付，平成27年9月11日受理)

The Effect on Reduction of Eliminated Foods by Start of Stepwise Oral Food Challenge Test

Noriyuki Yanagida¹⁾²⁾, Takanori Minoura²⁾³⁾, Setsuko Kitaoka²⁾, 1) NHO Sagamihara National Hospital, 2) NHO Sendai Medical Center, 3) Iwakiri Hospital

(Received Jan. 15, 2015, Accepted Sep. 11, 2015)

Key Words: food allergy, oral food challenge test, elimination diet, probability curve, rural area, stepwise

院（地域一般病院）である国立病院機構仙台医療センター（仙台医療センター）が位置する宮城県東部地域では2010年時点では負荷試験はほとんど行われておらず⁵⁾、負荷試験なしに原因とされる食物を食べないように指導される食物除去が行われることも多かった。われわれは、2010年4月から栄養管理室協力の下、負荷試験を定期的に施行できる体制を確立した。

目 的

本研究の目的は、負荷試験未普及地域における地域一般病院で負荷試験を開始したことによる食物除去に対する影響を検討することとした。

対 象

2010年4月から2011年12月に仙台医療センター小児科に受診し、1年以上経過を追跡することができた食物アレルギーを持つ患者を検討の対象とした。

方 法

1. 負荷試験

過去のアナフィラキシーの既往や抗原特異的IgE抗体価など一定の除外基準を設けず、全例に積極的に負荷試験を行った。なお、即時症状の定義は原因食物を食べて2時間以内に誘発される症状とし¹⁾、アナフィラキシーの定義はWorld Allergy Organizationのもの⁶⁾を用いた。耐性獲得の定義は鶏卵は炒り卵1個、牛乳は牛乳200ml、小麦は6枚切り食パン1枚、ピーナッツはピーナッツ10g、そばは十割そば64g、ゴマはゴマ10gに相当する食品を複数回摂取し症状がないこととした。抗原特異的IgE抗体価（Immuno CAP™, Thermo Fisher Scientific）は、各負荷試験施行前6カ月以内のものを用いて評価し、0.35UA/ml以上を陽性とした。

負荷試験食は栄養管理室で調理した⁷⁾。負荷試験は入院の上、総摂取量の1/4量から開始し、1時間後に3/4を摂取する1時間間隔2分割のオープン法⁸⁾で原則として抗原量が少ない負荷試験から順に段階的に行った⁹⁾¹⁰⁾。具体的には、STEP1陰性を確認し、後日STEP2の負荷試験を行うなど、低いSTEPから段階的に進める方法で行った。通常はSTEP1から行い、とくにリスクが高いと思われる

症例はより抗原量が少ないSTEP0から行った⁸⁾。鶏卵STEP0-3は卵黄固ゆで1/4個、卵黄1個つなぎ、全卵1/4個つなぎ、全卵1個の炒り卵、牛乳STEP0-3は、バター10g⁸⁾、乳酸菌飲料71ml(約1本)¹¹⁾または加熱牛乳25mlつなぎ⁸⁾、ヨーグルト96g、牛乳200ml、小麦STEP0-3は麩1個、クッキー2枚¹¹⁾、うどん100g、6枚切り食パン1枚とした。大豆STEP1-3は味噌10g、木綿豆腐50g、無調整豆乳200mlとした。ピーナッツSTEP0-2はピーナッツ団子0.5g、3g、10gとした。負荷開始後120分間ベッド上で安静とし、開始240分後に再度負荷担当医師による診察を行った。翌日に負荷試験の結果判定を行い退院した。栄養士が摂取可能な食品の一覧を具体的に指示し（図1）、自宅で複数回摂取させ、再現性を確認した。外来を再診した際に、上記の耐性獲得の定義を満たしていれば、除去を解除した。

2. 食物除去の調査

全食品に対する食物除去の有無を初診時、半年後、1年後について、外来診療録を用い、後方視的に調査した。

3. 統計学的検討

結果は中央値で表記し、25-75パーセントイルを併記した。2群間の比較にはMann-Whitney U検定またはFisherの正確検定を用い、 $p < 0.05$ を有意とした。プロバビリティカーブ（→479pを参照）はIgE抗体価を対数変換したのちに回帰分析によって作成した。統計学的解析にはIBM社、SPSS 20.0を用いた。

4. 倫理的配慮

本研究は仙台医療センター倫理委員会の承認を受けた。対象者の保護者には負荷試験に関して症状誘発の可能性などを十分に口頭および書面で説明し、書面による同意（インフォームドコンセント）を得た。

結 果

1. 患者背景

食物アレルギーのために当院を受診した357名のうち1年以上経過を追うことができた294名を検討対象とした。初診時の年齢は2歳が最多で46名、1

鶏卵負荷 (鶏卵1個(50g)はタンパク質6.2gを含む)

それぞれのSTEPが陰性であった場合は、以下の食品例が食べられます。

■ STEP 1(ハンバーグ、蒸しケーキ、茶碗蒸し(卵黄1個と1/10~1/20個程度の卵白))

1) 卵黄のつなぎを使った料理

例:ハンバーグ、から揚げ、カボチャ蒸しケーキなど

2) アンパンマンふりかけ タマゴ(1袋分):鶏卵(全卵)1.3/100個

※2)は全卵使用の加工品ですが、STEP1には少量の卵白が含まれているので、負荷試験が陰性であれば摂取できる可能性が高い。

3) 鶏卵が少量入った加工品

ベーコン、食パン(小麦含む)



■ STEP 2(ハンバーグ、蒸しケーキ(全卵1/4個))

1) 一般的な練り物(はんぺん除く) :全卵 約3~10%使用

2) ロールパン1個(*小麦含) :全卵 約1/15個

3) ハンバーグ1人前 :全卵 約1/5個

4) 天ぷら1人前(2~3品)(*小麦含) :全卵 約1/5個

5) うずらの卵3個分 :全卵 約1/4個

6) ケーキ半人前(スポンジのみ)(*小麦含):全卵 約1/6~1/4個

7) プリン半人前(手作り50ml) :全卵 約1/4個

8) 10分間沸騰させたゆで卵1/4個 :全卵 1/4個

■ STEP 3(炒り卵(全卵1個))

1) 茶碗蒸し1人前 (約150g) :全卵 約3/5~3/4個

2) 卵焼き(お弁当に入っている2切れ) :全卵 1個

3) 目玉焼き1人前 :全卵 1個

4) 卵豆腐1人前(約100g) :全卵 1個

5) はんぺん1枚(約110g) :卵白 約23%使用(卵白25.3g)

6) 市販のマヨネーズ1さじ15g :全卵1/10個

かぼちゃの蒸しケーキ ①

材料

- かぼちゃ 50g
- 卵黄 1ヶ
- さとう 5g

作り方

★ かぼちゃはレンジなどで加熱しておく。

① 材料を全て合わせ、ハンドミキサーなどでなめらかになるまでよく混ぜ合わせる。

② 器に入れて軽くラップをかけ、電子レンジで1分半から2分ほど加熱する。
(蒸し器の場合はラップなしで約10分ほど)

※ 時間の長さはお家の器具にあわせて調節してください。
中心に竹串をさして、生地がついてこなくなるまで、十分に加熱をしましょう!

※ 器に紙カップやクッキングペーパーをしいておくとき、分量により変えます。

国立病院機構 相模原病院 小児科

■STEP1 カボチャケーキの作り方■
※STEP2 は 卵黄1個→全卵1/4個に変えます。

※ 加熱卵が食べられるようになって、生卵や半熟卵はまだ食べられません。以下の加工食品は除去し続けてください。
生卵使用の自家製マヨネーズ、温泉卵、生卵使用のドレッシングやソース(アイオリソースなど)、カルボナーラ(パスタ)、ミルクケーキ、生卵使用のアイスクリーム、パパロア、マシュマロ、淡雪かんなど

【注意】上記のタンパク量は理論値です。実際は個々の食材によって含まれるタンパク質量には差があり、加工食品はメーカーによって含まれる食材の割合が異なります。加工食品を食べるときはそれぞれ製造元に確認してください。また調理方法によってもタンパク質の変性が生じたりして、患児の健康状態によっては負荷試験の結果と合わない症状が出現することがあります。
本資料は相模原病院小児科の資料を基に作成いたしました。

国立病院機構 相模原病院 小児科資料より抜粋

図1 鶏卵栄養指導資料

歳44名, 5歳42名の順であった。年齢の中央値は3.8歳で, 男児が67.0%をしめた。アトピー性皮膚炎の合併を51.4%に認め, 気管支喘息の合併を24.1%, アレルギー性鼻炎の合併を10.5%に認めた。

初診時の食物除去は鶏卵267名, 牛乳143名, ピーナッツ89名, 小麦85名, ソバ56名, ゴマ42名の順に多かった(表1)。鶏卵, 牛乳, 小麦に関しては約半数に即時症状の既往があり, 残りの多くの食品は

特異的IgE陽性のため除去されていた。即時症状の既往がなく, 経過中特異的IgE陰性であったのは, 鶏卵9名, 牛乳5名, ピーナッツ1名, 小麦3名, ソバ3名, ゴマ1名であった。

2. 負荷試験

鶏卵アレルギー児の96.3%, 牛乳88.8%, ピーナッツ75.3%, 小麦90.6%, ソバ60.7%, ゴマ50.0%

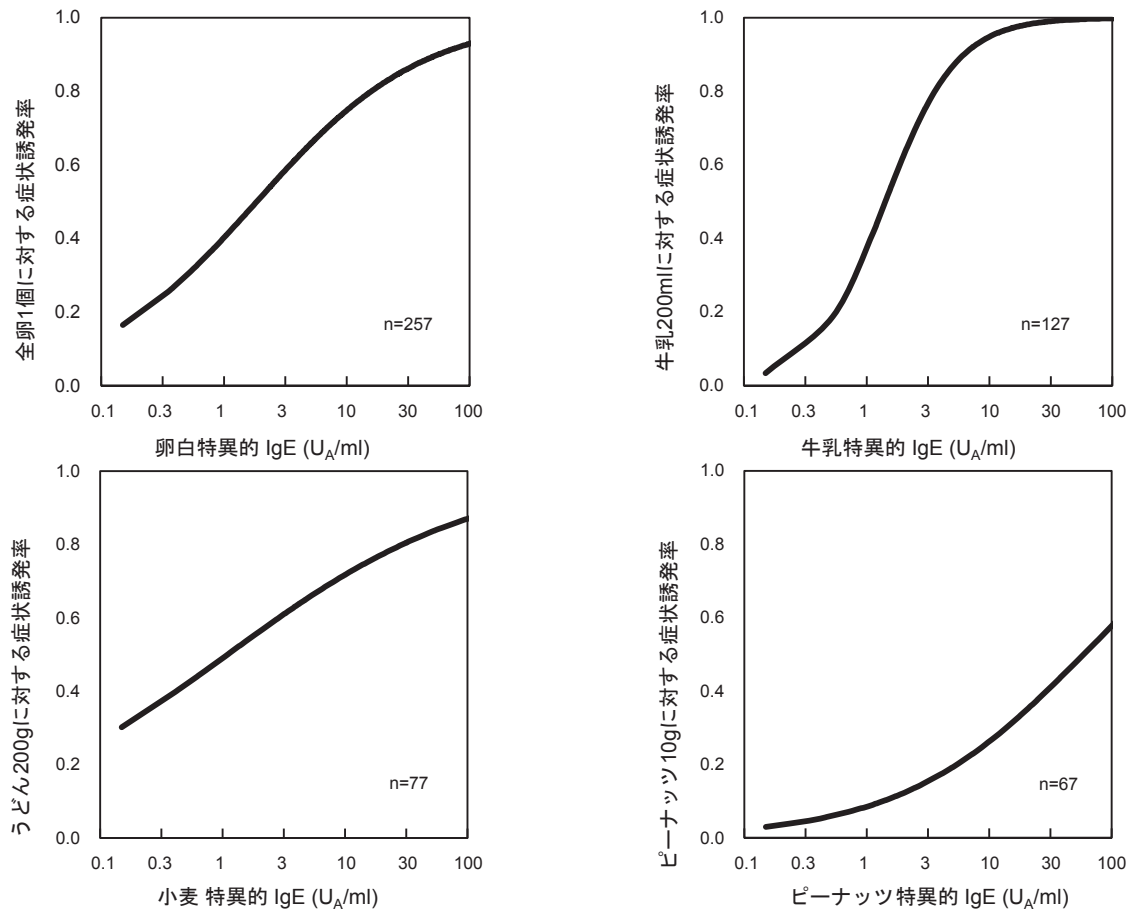


図2 全卵、牛乳、小麦、ピーナッツに対するプロバビリティーカーブ
 耐性獲得の定義はそれぞれ、全卵は全卵1個、牛乳は牛乳200ml、ピーナッツはピーナッツ10g、小麦は6枚切り食パン1枚摂取できることとした。

が1年以内に負荷試験を受けた。のべ1,714回の負荷試験が行われ、564例(32.9%)が陽性であった。誘発された症状は蕁麻疹などの皮膚症状が368例(65.2%)と最多で、咳嗽、喘鳴などの呼吸器症状286例(50.7%)、腹痛、嘔吐などの消化器症状256例(45.5%)、口腔内違和感などの粘膜症状222例(39.4%)の順で、血圧低下などの循環器症状をきたした例はなかった(表2)。陽性者のうち、抗ヒスタミン薬内服が423例(75.0%)、ステロイド内服338例(59.9%)で多くは軽快したが、輸液を5例(0.9%)、アドレナリン筋注を1例(0.2%)に施行した。アドレナリンを投与したのは加熱牛乳25ml相当の負荷試験を行った8.8歳女児で牛乳のアナフィラキシー歴があり、牛乳特異的IgE値は11.9UA/mlであった。初回摂取55分後から喘鳴が出現し、吸入で改善したが60分頃より口頭絞扼感、呼吸苦を訴え、アドレナリン筋注により症状は速やかに改善した。負荷試験半年前までは数カ月に1回発作があ

るなどのコントロール不良の気管支喘息を合併していた。自宅で再現性を確認した際に初めて症状が誘発されたのは牛乳2例、小麦1例の計3例(0.3%)で、牛乳の1例で抗ヒスタミン薬内服が行われ、速やかに症状は軽快した。

負荷試験の結果を基に作成したプロバビリティーカーブでは(図2)、鶏卵は90%陽性となる卵白特異的IgE値が55.0UA/ml、牛乳は95%以上の陽性適中率を示す牛乳特異的IgE値が10.2UA/ml、90%陽性となるのが6.2UA/mlであった。小麦は80%陽性となるのが29.4UA/mlであった。牛乳以外では95%以上の陽性適中率を示す特異的IgE抗体価を求めることができなかった。

3. 半年後および1年後の除去品目

1年後に食物除去を解除できた割合は鶏卵72.2%、牛乳65.7%、ピーナッツ47.2%、小麦82.4%、ソバ58.9%、ゴマ61.9%と多くが食物除去を解除できた

表 1 食物ごとの患者背景

食物	鶏卵 (n=267)	牛乳 (n=143)	ピーナッツ (n=89)	小麦 (n=85)	ソバ (n=56)	ゴマ (n=42)
原因食物に対する即時 症状の既往	130 (48.7%)	75 (52.4%)	11 (12.4%)	44 (51.7%)	1 (1.9%)	6 (14.3%)
原因食物に対するアナ フィラキシーの既往	47 (17.6%)	49 (34.3%)	9 (10.1%)	24 (28.2%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
総 IgE (IU/ml) *	426.5 (148-1160)	504 (212-1200.5)	718 (351.5-1452)	529 (155-1200)	872 (387.3-1761)	857 (405.5-1740)
抗原特異的 IgE (UA/ml) *	卵白 12.8 (3.8-38.7)	牛乳 8.1 (2.3-26.7)	ピーナッツ 5.0 (1.7-24.1)	小麦 9.1 (3.0-31.1)	ソバ 1.4 (0.3-4.3)	ゴマ 8.3 (2.4-16.8)

*中央値 (4分位)

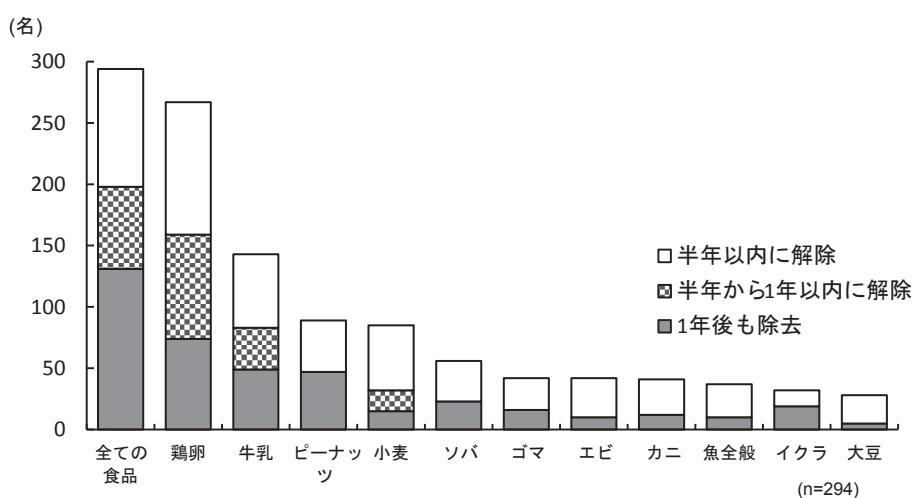


図 3 食物除去の経時的変化

(図 3).

初診時には4品目以上の食物除去を行っていたのは36.7%であったが、半年後には10.5%、1年後には4.1%に減少した。すべての食品の食物除去が不要となった割合は半年後32.7%、1年後55.4%であった。

初診時の平均除去品目数は3.8品目(完全除去3.6品目、部分除去0.2品目)で半年後1.6品目(完全除去0.7品目、部分除去0.9品目)、1年後0.8品目(完全除去0.3品目、部分除去0.5品目)とそれぞれ有意($p < 0.001$)に減少した。

考 察

負荷試験を行うことによる食物除去への影響を検討した報告はない。本研究では地域一般病院で行った負荷試験の安全性および食物除去に対する影響を

検討した。

1. 負荷試験

プロバビリティーカーブは調査対象により結果が異なり¹²⁾、その解釈は慎重にすべきである。地域一般病院で作成したわれわれのカーブと専門病院のカーブ¹²⁾と比較すると、牛乳はほぼ同様であったが、鶏卵、小麦、ピーナッツは特異的IgEが高い場合の陽性確率が低かった。これは、専門病院と開業医では元来患者の症状誘発リスクが異なり¹³⁾、われわれが他の地域では両者に振り分けられる幅広い症例を取り扱った結果と考えられる。とくにピーナッツは13.0UA/mlで陽性適中率99%に達すると報告されているが¹⁴⁾、われわれの結果では当てはまらなかった。ピーナッツに関しては即時症状の既往がある割合が卵、牛乳、小麦よりもさらに少なく、とくにリスクが低い対象であったと考えられる。陽性者の

表2 負荷試験陽性者の誘発症状および治療

負荷試験陽性者	564 例
症状	
皮膚症状	368 (65.2%)
呼吸器症状	286 (50.7%)
消化器症状	256 (45.4%)
粘膜症状	222 (39.4%)
循環器症状	0 (0%)
治療	
抗ヒスタミン薬内服	423 (75.0%)
ステロイド薬内服	338 (59.9%)
β 2 刺激薬吸入	130 (23.0%)
抗ヒスタミン薬筋肉注射	13 (2.4%)
輸液	5 (0.9%)
アドレナリン筋肉注射	1 (0.2%)
治療あり	434 (77.0%)

うち循環器症状をきたした例はなく、アドレナリン投与を必要とした例は1例と重篤な症状の出現は少なかった。負荷試験が比較的安全であった理由としては段階的に負荷試験を行い、総負荷量が過量になることを予防できた可能性や1時間間隔2分割の負荷試験により、症状を十分に観察できた可能性が考えられる。対象を十分に評価し、十分な準備を行う必要はあるが、地域一般病院での負荷試験では専門病院と異なり、陽性確率を考慮の上、より積極的に負荷試験を行ってもよい症例が多いと考えられる。

2. 除去品目の経時的な経過

積極的に負荷試験を行った結果、多くの患者の食物除去品目数が経時的に有意に減少した。負荷試験の結果に基づいて摂取の指導をすすめること⁹⁾¹⁰⁾は、一般的に低いといわれている食物アレルギー患者家族のQOL (Quality of Life)¹⁵⁾の改善につながると考えられる。

初診時と初回負荷試験以降を比較すると4品目以上の除去を行っている割合は著明に減少した。長谷川らの報告でも5品目以上の除去していた患者は適切な医療機関への通院により平均除去品目数が半年後には半減したとされている⁵⁾。除去品目数が多い場合には負荷試験を積極的に活用し、診断を見直す必要があると考えられる。たとえ完全除去にならなくても部分的に食べられるようになれば、QOLの

改善が期待できる。

結 語

われわれは負荷試験がほとんど普及していなかった地域一般病院で積極的に段階的な負荷試験を行い、正しい診断を行った結果、1年後には55.4%が食物除去不要となった。適切な負荷試験により、安全に多くの患者のQOLを改善できる可能性が示唆された。今後、負荷試験を行うための病院の体制作り⁷⁾、病診連携体制の整備⁹⁾¹⁰⁾などが積極的に行われ、地域を問わず負荷試験が受けられる環境の整備が望まれる。

謝辞：本研究は平成23年度国立病院機構ネットワーク研究（研究代表者：海老澤元宏）の助成を受けて行った。負荷試験実施に当たってご協力いただいた医師、仙台医療センター栄養管理室の方々、病棟看護師の皆様方に深謝いたします。

著者の利益相反：本論文発表内容に関連して申告なし。

[文献]

- 1) 日本小児アレルギー学会食物アレルギー委員会. 食物アレルギー診療ガイドライン 2012. 協和企画：2011.
- 2) 海老澤元宏. 食物アレルギーの診療の手引き 2011. 厚生労働科学研究班. 2011.
- 3) 海老澤元宏, 五十嵐隆夫, 岩田力ほか. 平成19年度 食物アレルギーの診療実態に関するアンケート調査報告. 日小児アレルギー会誌 2008 ; 22 : 155-62.
- 4) 今井孝成, 海老澤元宏. 全国経口食物負荷試験実施状況 平成23年即時型食物アレルギー全国モニタリング調査から. アレルギー 2013 ; 62 : 681-8.
- 5) 長谷川実穂, 今井孝成, 林典子ほか. 不適切な食物除去が食物アレルギー患者と保護者に与える影響. 日小児アレルギー会誌 2011 ; 25 : 163-73.
- 6) Simons FE, Arduzzo LR, Bilo M B et al. 2012Update: World Allergy Organization Guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2012 ; 12 : 389-99.
- 7) 柳田紀之. 定型除去食メニューは誤配膳を減少さ

- せる. 日小児アレルギー会誌 2013 ; 27 : 580-4.
- 8) Yanagida N, Minoura T, Kitaoka S. Butter tolerance in children allergic to cow's milk. *Allergy Asthma Immunol Res* 2015 ; 7 : 186-9.
- 9) 柳田紀之, 佐藤さくら, 真部哲治ほか. 食物経口負荷試験 (即時型) 手技編. 日小児アレルギー会誌 2014 ; 28 : 835-45.
- 10) 柳田紀之, 佐藤さくら, 今井孝成ほか. 食物経口負荷試験の理論と実践. 日小児アレルギー会誌 2014 ; 28 : 320-8.
- 11) 柳田紀之, 箕浦貴則, 貴田岡節子. 既製の加工品を用いた牛乳, 小麦食物経口負荷試験. *小児臨* 2014 ; 67 : 1699-706.
- 12) 小俣貴嗣, 海老澤元宏. 専門医のためのアレルギー学講座 アレルギー疾患の新しい診断法 抗原特異的 IgE 抗体測定による食物アレルギーの診断の進歩 (プロバビリティーカーブ, アレルゲンコンポーネントの活用). *アレルギー* 2012 ; 61 : 599-606.
- 13) 杉本真弓, 長尾みづほ, 近藤真理ほか. 鶏卵アレルギー経口負荷試験結果を予測する因子について 病院とクリニックにおける負荷試験症例比較による解析. 日小児アレルギー会誌 2013 ; 27 : 188-95.
- 14) Maloney J.M., Rudengren M., Ahlstedt S et al. The use of serum-specific IgE measurements for the diagnosis of peanut, tree nut, and seed allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008 ; 122 : 145-51.
- 15) 林典子, 今井孝成, 長谷川実穂ほか. 食物アレルギー児と非食物アレルギー児の食生活の QOL (Quality of life) 比較調査. 日小児アレルギー会誌 2009 ; 23 : 643-50.

The Effect on Reduction of Eliminated Foods by Start of Stepwise Oral Food Challenge Test

Noriyuki Yanagida, Takanori Minoura, Setsuko Kitaoka

[Purpose] The purpose of this study is to examine influences of stepwise oral food challenge test on the avoidance of allergenic food. [Method] Among 357 patients who first visited our hospital from April, 2010 to December, 2011, we investigated items of food that should be avoided to eat about 294 food allergy patients to whom we could continue follow-up survey for a year or more. The survey was performed for each patient at the time of initial medical examination, half a year later and a year later after the first visit. In all cases the first test was performed within 4 months after the initial medical examination. We also investigated the effect and the safety of the oral food challenge test in total number of 1,714 cases. [Results] In above-mentioned 1,714 cases total number of positive patients in the test was 564, this is 32.9 % of total cases. One (0.2 %) patient needed injection of adrenalin. The average number of items of the avoidance of food at the initial medical examination was 3.8. At a year after the examination that number significantly ($p < 0.001$) reduced to 0.8, and the avoidance of food became unnecessary for 55.4 % of patients. [Conclusion] The frequency of serious symptom caused by the oral challenge test was low and the tests could be performed safely. Items of the avoided food were reduced remarkably and those results suggest it is possible that in many cases the avoidance of food became unnecessary after oral food challenge test.