

## 食の安全・安心にかかわる最近の話題 13

# 食物アレルギーについて

## Food Allergy

えびさわもとひろ  
海老澤元宏  
Motohiro EBISAWA

### 〈キーワード〉

食物アレルギー、IgE 抗体、アナフィラキシー、食物経口負荷試験、経口免疫療法

### はじめに

食物アレルギーとは、「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、免疫学的機序によって大きく IgE 依存症と非 IgE 依存症に分けられる。食物アレルギーにより皮膚、粘膜、呼吸器、消化器、神経、循環器などのさまざまな臓器に症状が誘発される。

### I. 時代的背景

食物アレルギーがアレルギーの分野において、わが国で本格的に問題視され始めたのは 1980 年代に遡る。1980 年代には、コマーシャルベースで抗原特異的 IgE 抗体が測定できるようになり、最初は小児科領域で鶏卵・牛乳などを中心に IgE 抗体が陽性となる症例が多く認められ、それらの対応をどうすべきかというところからのスタートであった。中には、実際に症状の誘発を認めることもあり、地方会などでも症例報告されていたが、過剰に食物アレルギーの症状として捉える風潮があったことは否めない。それ以前にも、小児（特に乳児）の湿疹の原因としてごく一部の極端に食物アレルギーの役割を重視する医師達が存在したのも事実で、それらの流派の一部は食物アレルギーが科学的に評価されるようになるまで続いていた。

そのような混乱の時代を経て、わが国で食物アレル

ギーの分野が科学的に評価され、本当の意味で学問になり始めたのは 1990 年代から 2000 年前後のことである。食物アレルギーの分野が科学的に評価されるようになったのは、食物経口負荷試験 (Oral Food Challenge: OFC) による診断がゴールドスタンダードであるという考え方がベースとなった<sup>1)</sup>。

### II. 診断方法の変遷

2000 年以降、OFC による結果を標準にしたプロバビリテイクアップ\*の解析などにより、IgE 抗体の感作と症状が出現することが違うという認識も徐々に医師の間に広まっていった<sup>2)</sup>。さらに 1990 年前後から、分子生物学的手法を用いた抗原の詳細な解析が可能になり、交差抗原性のもとになるコンポーネント、抗原特異的なコンポーネントを分けることも可能になった。1970 年代から粗抗原を用いて抗原特異的 IgE 抗体が測定されてきたが、2000 年以降徐々に特異的コンポーネントに対する IgE 抗体の測定が可能となっていった。真の食物アレルギーに対するコンポーネントによる診断効率も評価されるようになり、一部の食物アレルゲンでは OFC を行わなくても、コンポーネントに対する IgE 抗体の測定により診断できるようになった<sup>3)</sup>。

### III. 診療の指針の変遷

わが国で食物アレルギーの診療の指針が初めて示されたのは、2005 年に厚生労働科学研究班から出された「食物アレルギーの診療の手引き 2005」である<sup>1)</sup>。それ以降 3 年毎に改訂が行われ、最新版は 2023 (つまり改

\* 特異的 IgE 抗体価とアレルギー症状の誘発率の関係を示すもので、高い抗体価ほど症状の可能性が高くなることを示している。

訂が6回行われたことになる)である<sup>4)</sup>。姉妹編として「食物アレルギーの栄養(食事)指導の手引き」、「食物経口負荷試験の手引き」があり、それぞれの最新版は2022と2023である<sup>5,6)</sup>。

日本小児アレルギー学会からは、日本小児アレルギー学会誌に掲載された食物アレルギー委員会による総説を纏めた「食物アレルギー診療ガイドライン2005」が最初であるが、総説の寄せ集めでガイドラインの体をなしていなかった<sup>7)</sup>。同学会の食物アレルギー委員会から刊行された「食物経口負荷試験ガイドライン2009」<sup>8)</sup>を経て、「食物アレルギーの診療の手引き」と融合して「食物アレルギー診療ガイドライン2012(発刊は2011年)」が本格的なガイドラインとなった<sup>9)</sup>。

その後、5年ごとに改訂しMinds(Medical Information Network Distribution Service)に準拠した「食物アレルギー診療ガイドライン2021(JGFA2021)」が最新版であり<sup>10)</sup>、現在2026に向けて改訂作業が進行中である。

## IV. 社会的対応の変遷

食物アレルギー・アナフィラキシーの社会的対応の歩みを表1にまとめた。筆者が最初に関わった施策は、2000年にアレルギー物質を含む食品表示を始めるために、厚生労働省の科学研究班の主任研究者となったことから始まった。2002年にアレルギー物質を含む食品表示の義務化を世界に先駆けて開始したこと、エピペン<sup>®</sup>のわが国への導入をはじめとして、文部科学省におけるアレルギーを有する児の全国調査の準備委員会において、食物アレルギー・アナフィラキシーを含めた調査を提案し実現にいたった。

しかし、その結果が衝撃的(食物アレルギー有病率2.6%、アナフィラキシー0.14%)であったので、文部科学省が後述するガイドラインを出すことを決めるまでにデータを公開せず、2007年にデータを公開するまでに3年を要した。入院によるOFCが保険収載できたのは2006年、さらに2008年から外来でOFCが診療として可能となった。また、同年『学校でのアレルギー疾患に対する取り組みガイドライン』が発刊されたが<sup>11)</sup>、エ

表1 食物アレルギー・アナフィラキシーの社会的対応の歩み

|       |  |  |
|-------|--|--|
| 2002年 | アレルギー物質を含む食品表示開始   | (厚生労働省)                                      |
| 2003年 | エピペン <sup>®</sup> のハチ毒(成人)への適応   | (厚生労働省)                                      |
| 2004年 | アレルギーを有する児の全国調査 食物アレルギー・アナフィラキシー含め   | (文部科学省)                                      |
| 2005年 | エピペン <sup>®</sup> の食物アレルギーおよび小児への適応拡大<br>「食物アレルギーの診療の手引き2005」 3年毎に改訂:最新版は2023<br>「食物アレルギー診療ガイドライン2005」 | (厚生労働省研究班)<br>(日本小児アレルギー学会)                  |
| 2006年 | 食物アレルギー関連(入院での食物負荷試験・栄養指導)の診療報酬化   | (厚生労働省)                                      |
| 2007年 | アレルギー疾患への対応の現状報告<br>(食物アレルギー有病率2.6%、アナフィラキシー0.14%との報告)   | (日本学校保健会・文部科学省)                              |
| 2008年 | 学校のアレルギー疾患に対する取り組みガイドラインおよび管理指導表<br>外来での食物負荷試験の診療報酬化<br>“食物アレルギー栄養指導の手引き2008” 最新版は2017・・・もうすぐ改訂        | (日本学校保健会)<br>(厚生労働省)<br>(厚生労働省研究班)           |
| 2009年 | 「食物経口負荷試験ガイドライン2009」<br>業務としての救急救命士へのエピペン <sup>®</sup> の使用解禁<br>食物経口負荷試験実施施設公開                         | (日本小児アレルギー学会)<br>(厚生労働省・総務省)<br>(食物アレルギー研究会) |
| 2011年 | 保育所でのアレルギー対応ガイドライン<br>エピペン <sup>®</sup> 保険収載<br>「食物アレルギーガイドライン2012」 診療の手引きと融合、最新版は2021                 | (厚生労働省)<br>(厚生労働省)<br>(日本小児アレルギー学会)          |
| 2012年 | 12月:調布市での給食(チーズ入チヂミ)によるアナフィラキシーが疑われた死亡例  |  |
| 2013年 | 9年ぶりの全国調査 (食物アレルギー有病率4.5%、アナフィラキシー0.48%との報告)   | (日本学校保健会・文部科学省)                              |
| 2014年 | 文部科学省有識者会議の最終報告<br>管理指導表などの追跡調査  | (文部科学省)<br>(文部科学省)                           |
| 2015年 | ガイドラインを補完する資料+エビベントレーナー  | (日本学校保健会・文部科学省)                              |
| 2019年 | 保育所でのアレルギー対応 ガイドライン (マイナー改訂)   | (厚生労働省)                                      |
| 2020年 | 学校のアレルギー疾患に対する取り組みガイドラインおよび管理指導表 (マイナー改訂)  | (日本学校保健会・文部科学省)                              |
| 2022年 | 食物経口負荷試験の適用拡大・管理指導表の保険収載   | (厚生労働省)                                      |

著者作成

ピペン<sup>®</sup>を教師が打つことに対する抵抗感が強く、2009年には総務省において救急救命士に業務としてエピペン<sup>®</sup>使用を解禁するにいたった。

また、2009年から食物アレルギー研究会ホームページにおいて食物経口負荷試験実施施設一覧を公開し、さらに、2011年には厚生労働省から『保育所におけるアレルギー対応ガイドライン』が発行された<sup>12)</sup>。また2011年には、2005年に食物アレルギーや小児への適応拡大となったエピペン<sup>®</sup>が保険収載されたことも大きな転機となった。しかし、危惧していたことが現実となる残念な事態がおきた。2012年12月、調布市の小学校5年生の女の子が、学校給食で食物アレルギーによるアナフィラキシーで死亡した。これを受けて、2013年に9年ぶりの全国調査が行われ、食物アレルギー有病率4.5%、アナフィラキシー0.48%と、どちらも2004年調査に比べて非常に増加していることが明らかになった。

2022年度に9年ぶりの全国調査が行われ、食物アレルギー有病率6.3%、アナフィラキシー0.62%となっていた。2019年に『保育所におけるアレルギー対応ガイドライン』のマイナー改訂、そして2020年には2015年に出したアナフィラキシー対応の資材なども取り込み、『学校のアレルギー疾患に対する取り組みガイドライン』、管理指導表が改訂された。2022年には、食物経口負荷試験の適用年齢が拡大(9歳→16歳)され、管理指導表の保険収載も実現した。

## V. IgE依存性食物アレルギーの臨床的病型分類(表2)<sup>13)</sup>

IgE依存性食物アレルギーの臨床型分類とその特徴を示すが、IgE依存性の食物アレルギーは即時型症状を中心に小児期に多く認められる。幼児期から成人期に認められるIgE依存性食物アレルギーは、即時型症状に加えて、食物依存性運動誘発アナフィラキシー(FDEIA)や口腔アレルギー症候群(Oral Allergy Syndrome: OAS)もあり、その特徴が表2に簡潔にまとめられている<sup>13)</sup>。IgE依存性食物アレルギーの機序は食物抗原が生体内に取り込まれ、IgE抗体レベルでの感作が成立した後、再度の原因抗原摂取によりIgE抗体を介し、マスト細胞等の脱顆粒によりヒスタミン・ロイコトリエンなどが遊離され症状が引き起こされる。原因食物抗原は多くの場合タンパク質であり、即時型症状では消化や加熱に対して抵抗性のタンパク質が同定されている。口腔アレルギー症候群では後述するが、逆に消化や加熱に対して脆弱なタンパク質であることが多い。

### 1. 食物アレルギーの関与する乳児アトピー性皮膚炎

乳児のアトピー性皮膚炎に合併して認められる食物アレルギーで食物に対するIgE抗体の感作が先行し、

表2 IgE依存性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 |
|--------------------------|---------|--|-------------------------------|------------------|------------|
| 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、小麦など   | 多くは寛解                         | (+)              | 主にIgE依存性   |
| 即時型症状(蕁麻疹、アナフィラキシーなど)    | 乳児期～成人期 | 乳児～幼児:<br>鶏卵、牛乳、小麦、ピーナッツ、木の実類、魚卵など<br>学童～成人:<br>甲殻類、魚類、小麦、果物類、木の実類など | 鶏卵、牛乳、小麦は寛解しやすい<br>その他は寛解しにくい | (++)             | IgE依存性     |
| 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、果物など   | 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・大豆など   | 寛解しにくい                        | (±)              | IgE依存性     |

FDEIA: food-dependent exercise-induced anaphylaxis

OAS: oral allergy syndrome

文献13)より転載

食物抗原の摂取が湿疹の増悪に関与している症例である。離乳食開始後は即時型症状に移行することが多い。乳児アトピー性皮膚炎に必ずしも食物アレルギーが関与しているわけではないので、スキンケアとステロイド外用療法を行った上で関与を判断する。

## 2. 即時型症状

食物アレルギーの最も典型的なタイプ。即時型反応による症状を中心とし、時にアナフィラキシーにいたる。小児期発症の誘発閾値の低い症例、アナフィラキシー既往を有する難治例では、思春期・成人期まで遷延する症例も存在する。近年、小児期を中心に木の実類（主にクルミとカシューナッツ）の増加が著しく、症例数が小麦を追い越してきた（図1）<sup>14)</sup>。木の実類アレルギーは、ピーナッツと同様に自然寛解が期待し難いことが知られているので、成人期まで持ち越す例が多い。

## 3. 食物依存性運動誘発アナフィラキシー (FDEIA)

原因食物を摂取後に運動することによってアナフィラキシーが誘発される病態。感冒、睡眠不足や疲労などのストレス、月経前状態、非ステロイド性抗炎症薬、アルコール摂取、入浴なども発症の誘発因子となる。日本では小麦/エビが多いとされていたが、最近は果物による症例が増えてきている。小学生～成人に幅広く認められるが、運動強度が高くなる中学・高校などで昼食後の体育・部活などで認められることがある。

## 4. 口腔アレルギー症候群 (OAS)

口唇・口腔・咽頭粘膜を中心として誘発されるIgE抗体を介した即時型アレルギー症状。食物摂取直後から始まり、口唇・口腔・咽頭の痒み、イガイガ、血管性浮腫などを来す。口腔・咽頭粘膜から局所的に吸収されたアレルゲンによって誘発されるものであり、全身症状の一部として発症する粘膜症状とは区別される。発症機序からみると、表3<sup>10)</sup>の花粉—食物アレルギー症候群に相当する場合が多い。

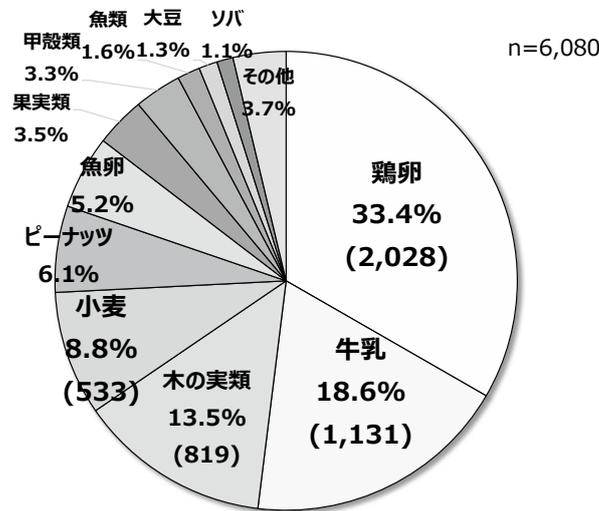


図1 即時型食物アレルギーの原因食物

“食物を摂取後60分以内に何らかの反応を認め、医療機関を受診した患者”を対象として全国1,089名の医師から2020年1年間に報告のあった症例の内訳。原因食物は鶏卵が最も多く33.4% (2,028例)を占め、以下、牛乳が18.6% (1,131例)、木の実類が13.5% (819例)であった。ピーナッツまでの上位5品目で8割を占め、さらに、魚卵、果実類、甲殻類、魚類、大豆、ソバ、という結果であった。

文献14)を参考に著者作成

(図1は巻末にカラーで掲載しています)

表3 食物以外の抗原感作による食物アレルギー<sup>10)</sup>

| 病態の名称   | 感作             | 誘発                     | 臨床型                  | アナフィラキシーのリスク | 原因アレルゲン  | 解説章  |
|---|----------------|------------------------|----------------------|--------------|--|------|
| 花粉-食物アレルギー症候群<br>(pollen-food allergy syndrome, PFAS) | 花粉             | 生果物・野菜                 | OAS                  | +/-          | PR-10、プロフィリン   | 14-1 |
|   | カバノキ科<br>花粉    | 大豆(豆乳)                 | OAS、FDEIA            | ++           | PR-10 (Gly m 4)  | 14-1 |
| ラテックス-フルーツ症候群<br>(latex-fruit syndrome, LFS)          | ラテックス          | アボガド、栗、<br>バナナ、キウイフルーツ | アナフィラキシー             | +            | ヘベイン (Hev b6)  | 14-2 |
| $\alpha$ -Galアレルギー                                    | マダニ咬傷          | 牛肉・豚肉                  | 遅発型IgE依存性<br>食物アレルギー | ++           | galactose- $\alpha$ -<br>1,3-galactose<br>( $\alpha$ -Gal) | 14-4 |
| PGAアレルギー  | クラゲ刺傷          | 納豆                     | 遅発型IgE依存性<br>食物アレルギー | ++           | poly-r-glutamic acid<br>(PGA)                              | 14-4 |
| bird-egg症候群   | 鳥類(羽毛・糞)       | 鶏肉・鶏卵                  | 即時型症状                | +            | Gal d 5  | 14-3 |
| pork-cat症候群   | ネコ             | 豚肉・牛肉・羊肉               | 即時型症状                | +            | Fel d 2  | 14-3 |
| 加水分解小麦による<br>FDEIA                                    | 加水分解小麦<br>含有石鹼 | 小麦                     | FDEIA                | ++           | Tri a 20<br>Tri a 21                                       | 13   |

FDEIA : food-dependent exercise-induced anaphylaxis

OAS : oral allergy syndrome

PR-10 : pathogenesis-related protein-10

文献10)より転載

表4 食物以外のアレルゲンに由来する食物関連アレルギー<sup>10)</sup>

| 名称・原因物質   | 感作    | 誘発                 | 臨床型   | アナフィラキシーのリスク | 原因アレルゲン  | 解説章 |
|---|-------|--------------------|-------|--------------|----------|-----|
| コチニール色素   | 化粧品   | コチニール<br>(カルミン色素)  | 即時型症状 | +            | 夾雑タンパク質? | 15  |
| アニサキスアレルギー  | アニサキス | 魚介類                | 即時型症状 | +            | アニサキス    | 15  |
| 経口ダニアナフィラキシー<br>(パンケーキ症候群)<br>oral mite anaphylaxis | ダニ    | お好み焼き、<br>ホットケーキなど | 即時型症状 | ++           | ダニ       | 15  |

文献10)より転載

5. 発症(感作)の機序からみた特殊病態(表3・4)<sup>10)</sup>

## 1) 花粉・食物アレルギー症候群(Pollen Food Allergy Syndrome: PFAS)

花粉アレルゲンと果物や野菜など、食物のアレルゲンが交差抗原性を有することにより、食物アレルギー症状を呈する場合がある。これらのアレルゲンは消化や加熱に弱く、IgE抗体を介した口腔粘膜を主体とする即時型アレルギー症状(OAS)を呈する。ただし、豆乳などでは全身症状を呈することもある。

PR(Pathogen Related)-10ファミリーでは、カバノキ科(ハンノキ・シラカンバなど)花粉とバラ科果物(リ

ング、モモ、サクランボなど)・マメ科(主に豆乳)が交差反応しやすい。一方、プロフィリンはイネ科(カモガヤなど)・キク科(ブタクサなど)花粉とウリ科果物(メロン、スイカなど)、キク科(ヨモギ)花粉とセリ科野菜(セロリ、ニンジンなど)の交差反応に関与することが報告されている。

## 2) ラテックス-フルーツ症候群

ラテックス(天然ゴム)アレルゲンと果物や野菜アレルゲンが交差反応し、アナフィラキシーを含む即時型症状やOASを呈する場合がある。リスクの高い食品としてアボガド、クリ、バナナ、キウイフルーツなどがある。

### 3) 遅発性 IgE 依存性食物アレルギー

#### (1) 獣肉アレルギー ( $\alpha$ -gal アレルギー)

糖鎖である galactose- $\alpha$ -1,3-galactose ( $\alpha$ -gal) が原因抗原として関与する場合、牛肉を中心に  $\alpha$ -gal を豊富に含むウシやブタなどの四つ足の哺乳類の肉を摂取した数時間～半日後に症状が誘発される<sup>15)</sup>。唾液成分に  $\alpha$ -gal を含むマダニ咬傷により感作されることで、体内に  $\alpha$ -gal を認識する特異的 IgE 抗体が産生される。さらには、抗がん剤のセツキシマブもマウス由来の Fab 領域に糖鎖  $\alpha$ -gal を有するため、投与後に症状が誘発されることが報告されている<sup>16)</sup>。検査は保険適用外であるが、 $\alpha$ -gal 特異的 IgE 抗体測定が診断に有用である。

#### (2) 納豆アレルギー (PGA アレルギー)

納豆摂取後に症状が誘発されるが、大豆や納豆菌由来ではなく、納豆の粘稠物質である poly  $\gamma$ -glutamic acid (PGA) が原因抗原とされる。PGA は分子量が大きいため吸収されにくく、腸管内で緩徐に分解され吸収されるため症状の誘発までに数時間～半日を要すると考えられている。検査はブリックテストを行う。発症者にはサーファーなどが多く、海でクラゲにくり返し刺されることで PGA に感作されると報告されている<sup>17)</sup>。

#### (3) その他の獣肉アレルギー (アルブミンアレルギー)

ペット等の血清アルブミンに感作され、獣肉アレルギーを発症することがある。bird-egg syndrome は、長期に鳥を飼育していた人が、羽毛や糞などに含まれる血清アルブミン (Gal d 5) に経気道的に感作し、鶏肉や卵摂取により症状が出現する症例も報告されている。類似した pork-cat syndrome では、ネコ血清アルブミンである Fel d 2 に感作されることにより、豚・牛・羊等の肉類摂取によりアレルギー反応を起こす。特に、豚肉摂取 30～45 分後に症状が出現するとされる。問診では、ネコの飼育歴やネコとの接触歴を聴取する。保険適用の検査では、豚肉とネコ上皮特異的 IgE 抗体が測定でき、ある程度診断を推測できる。保険適用外の検査では、ブタ血清アルブミン (Sus s 1) とネコ血清アルブミン (Fel d 2) の特異的 IgE 抗体が診断に有用である。

#### (4) 化粧品使用に関連した食物アレルギー

化粧品、ボディクリーム、ヘアケア製品等に含まれる食物由来成分や食物と交差抗原性を有するタンパク成分に経皮感作されることにより、食物アレルギーを

発症することがある。わが国では、加水分解小麦を含有していた「(旧) 茶のしずく石鹸」の使用者に、小麦アレルギーが発生した事例が 2011 年に社会問題になった。表 4 に示すエンジムシ由来のコチニール色素によるアレルギー症例も存在する。

#### (5) アニサキスアレルギー

魚アレルギーとして誤解されることが多い。魚介に寄生しているアニサキスによるアレルギーも、成人ではよく遭遇する。魚介類を生で食する人に多く発症する。診断として、病歴に加えて魚介に対する IgE 抗体が陰性である場合に、アニサキスに対する IgE 抗体を調べて陽性であることにより確定する。

#### (6) 経口ダニアナフィラキシー (パンケーキ症候群)

お好み焼きやホットケーキを摂取した後に全身性アレルギー症状を来す場合に、食材の小麦などに対するアレルギーではなく、その食品に混入しているダニの経口摂取が原因となることがある。家庭用のお好み焼き粉、ケーキミックス粉などを開封後、不適切に常温で数か月放置し、粉中でダニが繁殖した場合、これを経口摂取した際にダニへのアレルギーによりアナフィラキシーを来す。この病態を経口ダニアナフィラキシーもしくはパンケーキ症候群と呼ぶ。診断としては、小麦に対する IgE 抗体が陰性の場合に使用した粉を持参してもらい鏡検することでダニの存在を確認する。

#### (7) 調理業従事者における職業性食物アレルギー

調理師や食物を扱う業務に従事している人は、扱っている食物に感作され、食物アレルギーを発症することがある。感作ルートは、経気道感作と手湿疹を介した経皮感作とが認められる。

## VI. 非IgE依存性食物アレルギー

### ・新生児・乳児食物蛋白誘発胃腸症 (表 5)<sup>13)</sup>

主に、非 IgE 依存性の機序により新生児・乳児に嘔吐や血便、下痢などの消化器症状で発症する。近年、固形(卵黄)による FPIES (Food-Protein-Induced Enterocolitis Syndrome) が急増している。非 IgE 依存性の場合の原因として調製乳が生後 1 週間以内に多いので、加水分解乳あるいはアミノ酸乳を導入、乳児期の固形 FPIES では原因食物の完全除去、予後は、数年以内に関することが多く総じて良好であるが、遷延する例も稀に存在する。近年、成人期にも魚介を中心とした FPIES が報告されている。

表5 新生児・乳児食物蛋白誘発胃腸症の臨床型分類

| 臨床型  |                     | 発症年齢 | 主な症状          | 診断             | 頻度の高い食物                    | 耐性獲得(寛解)          |             |
|--|---------------------|------|---------------|----------------|----------------------------|-------------------|-------------|
| 食物蛋白誘発胃腸症<br>(Non-IgE-GIFAs) <sup>*1</sup> | FPIES <sup>*2</sup> | 非固形  | 新生児期<br>乳児期   | 嘔吐・下痢、<br>時に血便 | 負荷試験                       | 牛乳                | 多くは<br>耐性獲得 |
|  |                     | 固形物  | 乳児期後半<br>から成人 | 嘔吐             | 負荷試験                       | 鶏卵(卵黄)、大豆、小麦、コメなど | 多くは<br>耐性獲得 |
|  | FPIAP <sup>*2</sup> |      | 新生児期<br>乳児期   | 血便             | 除去(負荷)<br>試験 <sup>*3</sup> | 牛乳                | 多くは<br>耐性獲得 |
|  | FPE <sup>*2</sup>   |      | 新生児期<br>乳児期   | 体重増加<br>不良・嘔吐  | 除去試験 <sup>*3</sup><br>・病理  | 牛乳                | 多くは<br>耐性獲得 |

non-IgE-GIFAs : non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies、FPIES : food-protein induced enterocolitis syndrome、FPIAP : foodprotein induced allergic proctocolitis、FPE : food-protein induced enteropathy

\* 1 : 新生児・乳児消化管アレルギーとも同義

\* 2 : 英語名が一般的

\* 3 : わが国では行いが、国際的には負荷試験は必須ではない。

文献13) より転載, 一部改変

## VII. 発症予防に関するトピックス

システマティックレビューによるメタ解析で鶏卵とピーナッツに関しては、早期摂取によるそれらの食物アレルギーの発症予防効果が報告されているが、牛乳に関してはまだ結論に至っていない。2019年と2020年に、日本発の興味深いランダム化比較試験の論文が国際誌に発表されているので以下に概説する。

1つ目の論文は、東京慈恵会医科大学による研究でJAMA Pediatricsに報告されている<sup>18)</sup>。その研究デザインは生後1日から母乳栄養に調製乳5 mL/日を追加したグループ(調製乳追加群:151例)と、少なくとも生後3日は調製乳を与えずアミノ酸乳を追加したグループ(アミノ酸乳追加群:151例)にランダム化し、その後は全く同じ方法で追跡して、2歳の時点での牛乳に関する感作を主要評価項目として解析を行った。牛乳特異的IgE抗体価は、母乳栄養に調製乳を追加したグループにおいて有意差を持って高く、2歳の時点での牛乳アレルギーも、調製乳追加群の10例に対してアミノ酸乳追加群では1例に留まっていた。さらに、鶏卵アレルギー・小麦アレルギーの発症に関して調製乳追加群で多かった。

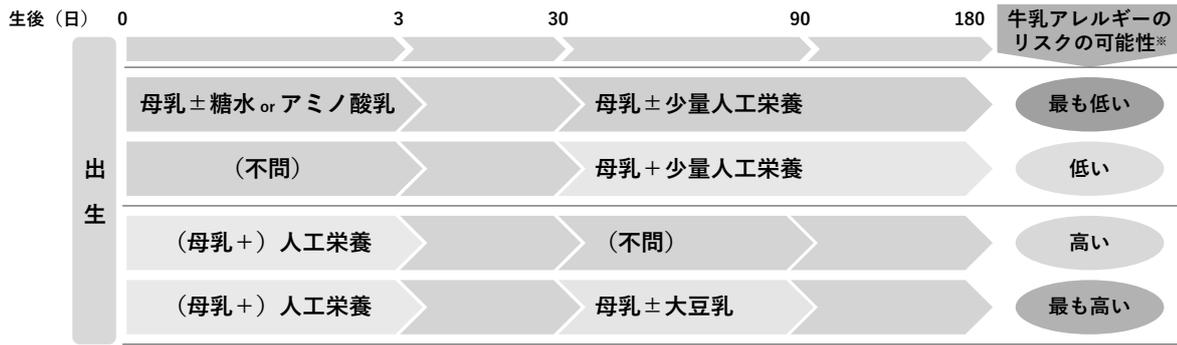
もう1つの論文は、沖縄県の施設とあいち小児保健医療総合センターによる研究で、J Allergy Clin Immunolに報告された生後1~2か月まで(2か月間)の調製乳の摂取が生後6か月の時点での牛乳アレル

ギーの発症に与える影響を検討したものである<sup>19)</sup>。その研究デザインは、生後1か月の時点でランダム化し、生後1~2か月の間、母乳栄養に調製乳を10 mL以上/日加えたグループ(調製乳追加群:242例)と、母乳栄養に大豆乳を加えたグループ(大豆乳追加群:249例)に分け、生後3か月以降は、必要に応じて調製乳を追加可能にして、生後6か月の時点での牛乳アレルギーの評価をOFCにて行った。生後6か月の時点でのOFCで診断した牛乳アレルギーは、調製乳追加群で0.8%であったのに対して、大豆乳追加群では6.8%と発症率が有意に高かった。つまり、生後1~2か月まで調製乳の少量摂取により牛乳アレルギーの発症予防が可能であるという報告である。

この2つの成果をまとめたものを図2に示す。生後1週間以内は、牛乳ベースの調製乳の導入は避けて母乳不足には糖水あるいはアミノ酸乳を追加することで1か月まで養育し、生後1~2か月までは、母乳栄養に加えて調製乳を少し与えておくと6か月での牛乳アレルギーの発症を抑え、最終的には鶏卵/小麦も含めた2歳までの即時型食物アレルギーの発症の抑制が可能ということである。ただし、母乳栄養を基本とすることに関しては、アレルギーの発症に関係なく推奨されることである。

## VIII. 食物経口負荷試験をベースにした管理

OFCの定義は「アレルギーが確定しているか、もし



※いずれも皮疹がコントロールされている状態でのリスクの可能性

図2 牛乳アレルギーの発症のリスクの可能性

生後3日以内に牛乳をベースとした調製乳を導入した児で牛乳アレルギーのリスクが高くなり、混合栄養で養育していた児に対して母乳が十分出るようになり完全母乳栄養にしまうと牛乳アレルギーのリスクが高まる。

著者作成

(図2は巻末にカラーで掲載しています)

表6 食物経口負荷試験における総負荷量の例

| 摂取量                  | 鶏卵   | 牛乳        | 小麦                           | ピーナッツ・クルミ・カシューナッツ・アーモンド |
|----------------------|--|-----------|------------------------------|-------------------------|
| 少量<br>(low dose)     | 加熱全卵 <sup>※</sup> 1/32~1/25個相当<br>加熱卵白 1~1.5g      | 1~3mL相当   | うどん1~3g                      | 0.1~0.5g                |
| 中等量<br>(medium dose) | 加熱全卵 <sup>※</sup> 1/8~1/2個相当<br>加熱卵白 4~18g         | 10~50mL相当 | うどん10~50g                    | 1~5g                    |
| 日常摂取量<br>(full dose) | 加熱全卵 <sup>※</sup> 30~50g (2/3~1個相当)<br>加熱卵白 25~35g | 100~200mL | うどん100~200g<br>6枚切り食パン1/2~1枚 | 10g                     |

※加熱全卵はMサイズの卵を基準としている

文献6)より転載

くは疑われる食品を単回または複数回に分割して摂取させ、誘発症状の有無を確認する検査」である。OFCの適応は病歴、負荷予定の食物の種類、免疫学的検査の結果と基礎疾患をリスク因子として評価した上で判断し、施行時期、負荷食品、総負荷量の選択を決定する。未就学児の場合には、心因反応が関与する可能性は小さいので、通常はオープン法でよいとされている。単回摂取または分割摂取させる総量を総負荷量といい、「食物経口負荷試験の手引き2023」による一般的な食品の総負荷量の例を表6に示す。

JGFA2021では、システムティックレビューにて、前述のようにわが国特有のアプローチの有用性を検討した。その結果、エビデンスレベルは低いものの、食物アレルギー患者もしくはその疑いのある者において、

OFCは鶏卵および牛乳の完全除去回避に有用な検査であることが示された<sup>20,21)</sup>。

## IX. 遷延する食物アレルギー患者への対応

経口免疫療法(Oral Immunotherapy: OIT)は、自然治癒せずに遷延する食物アレルギー児の多くを原因食物の摂取を継続することで症状が出現しない状態(脱感作状態)に到達させ、一部の症例を一定期間の摂取中止後にも症状が出現しない状態(Sustained unresponsiveness: SU)へ誘導する。日常摂取量(全卵1個、牛乳200mL、うどん200g程度)を目標量に増量するプロトコルでは、OIT中の副反応は必発であり、時には重篤な副反応を呈する。また有効性、治療

継続に関する問題点も明らかになってきた。OITは耐性獲得が難しいIgE依存性食物アレルギーの治療選択の1つとして期待されるが、患者や家族の負担も大きく、OITを選択できる患者・施設は限定される<sup>22,23)</sup>。

JGFA2021では、OITはその注意点や治療の限界、安全性への配慮などの専門的な知識を有する医師が臨床研究として実施することを提案し、食物アレルギーの一般診療としては推奨していない。

## X. 将来展望

近年、抗IgE抗体を併用するOITや目標量を低く設定するOITなど、安全性向上への取り組みがなされている。OITでは治療期間が長くなるほど治療効果が得られる症例は増えるが、一部の症例は5年以上実施しても治療を継続する必要がある。さらに、脱感作状態やSUへ到達後に一部の症例では重篤な副反応を認めるため、安全性に配慮して、慎重かつ長期にフォローする必要がある。オマリズマブ併用や少量を目標量としたOITにより安全性が向上することが示されているが、今後、長期間にわたる治療効果や安全性の評価が必要である。アメリカや欧州の一部では、ピーナッツアレルギーへの免疫療法の治療薬としてPalforzia<sup>®</sup>（開発名AR101）が2020年1月31日にアメリカ食品医薬品局（Food and Drug Administration: FDA）によって承認された。Aimmuneというベンチャー企業が開発してきた厳密に開発されたピーナッツの粉末製剤（0.5mg：ピーナッツ1/600相当～300mg）である。適応は4歳から17歳のピーナッツアレルギー患者である。ピーナッツアレルギーに対する経皮免疫療法に用いるパッチ（開発名：VIASKIN<sup>®</sup>）もフランスのベンチャー企業のDBV Technologies社により開発が進められており、コロナ禍を経て、承認が遅れているが2026年にはFDAに承認されるようだ。米国では、生物学的製剤のオマリズマブが食物アレルギーの管理（誤食対策として）にもFDAにより2024年に承認されたが、それに伴いグローバルでノバルティス社により開発が進められていたLigelizumabの開発は中止となってしまった。

## おわりに

過去四半世紀に渡り、わが国では研究班の活動、学会活動を原動力として国策により食物アレルギー、

アナフィラキシー対策が非常に進んできた。また、世界に誇るべきアレルギー物質を含む食品表示制度、学校におけるアレルギー対応、外食などの対応はまだまだ不十分な点はあるかと思われるが、諸外国に比べると食物アレルギーの社会的対応はアメリカに次いでよくやっている国である。食物アレルギーのOFCが診療のベースになっている（閾値以下なら摂取させることが可能）のは、日本が世界で唯一の国であること（世界では未だに完全除去が管理の基本）も皆さんに知っていただけたら幸いである。

## 文 献

- 1) 海老澤元宏.食物アレルギーへの対応について-厚生労働科学研究班による「食物アレルギーの診療の手引き2005」. アレルギー .2006;55(2) : 107-114.
- 2) Komata T, Soderstrom L, Borres MP, et al. The predictive relationship of food-specific serum IgE concentrations to challenge outcomes for egg and milk varies by patient age. J Allergy Clin Immunol. 2007;119(5):1272-1274.
- 3) Ebisawa M, Moverare R, Sato S, et al. Measurement of Ara h 1-, 2-, and 3-specific IgE antibodies is useful in diagnosis of peanut allergy in Japanese children. Pediatr Allergy Immunol. 2012;23(6):573-581.
- 4) 厚生労働科学研究班 研究代表者 海老澤元宏.厚生労働科学研究班による食物アレルギーの診療の手引き2023.
- 5) 厚生労働科学研究班 研究代表者 海老澤元宏.厚生労働科学研究班による食物アレルギーの栄養食事指導の手引き2022.
- 6) 厚生労働科学研究班 研究代表者 海老澤元宏.厚生労働科学研究班による食物経口負荷試験の手引き2023.
- 7) 日本小児アレルギー学会 食物アレルギー委員会監修.食物アレルギー診療ガイドライン2005.協和企画.2005.
- 8) 監修:宇理須厚雄, 向山徳子, 森川昭廣, 近藤直実,作成:日本小児アレルギー学会 食物アレルギー委員会経口負荷試験標準化ワーキンググループ.食物アレルギー経口負荷試験ガイドライン2009.協和企画.2009年.
- 9) 日本小児アレルギー学会 食物アレルギー委員会(監修:宇理須厚雄/近藤直実).食物アレルギー診療ガイドライン2012.協和企画.2011.
- 10) 日本小児アレルギー学会 食物アレルギー委員会(監修:海老澤元宏/伊藤浩明/藤澤隆夫).食物アレルギー診療ガイドライン2021.協和企画.2021.
- 11) 財団法人日本学校保健会.学校のアレルギー疾患に対する取り組みガイドライン:監修:文部科学省スポーツ・青少年局学校健康教育課.2008年.  
掲載サイト:財団法人日本学校保健会  
<http://www.gakkohoken.jp/book/bo0001.html>
- 12) 日本保育園保健協議会 アレルギー対策委員会, 日本保育園保健協議会.保育所におけるアレルギー対応の手引き2011.2011年.  
掲載サイト:厚生労働省

- <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kodomo/pdf/hoiku03.pdf>
- 13) 研究開発代表者海老澤元宏. 食物アレルギー診察の手引き2023.
  - 14) 杉崎千鶴子, 高橋亨平, 佐藤さくら, 柳田紀之, 海老澤元宏. 消費者庁「食物アレルギーに関連する食品表示に関する調査研究事業」令和2(2020)年即時型食物アレルギー全国モニタリング調査結果報告. アレルギー. 2023;72(8):1032-1037.
  - 15) Commins SP, James HR, Kelly LA, et al. The relevance of tick bites to the production of IgE antibodies to the mammalian oligosaccharide galactose- $\alpha$ -1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127(5): 1286-1293.
  - 16) Chung CH, Mirakhur B, Chan E, et al. Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose-alpha-1,3-galactose. *N Eng J Med*. 2008; 358(11): 1109-1117.
  - 17) Inomata N, Miyakawa M, Aihara M. Surfing as a risk factor for sensitization to poly( $\gamma$ -glutamic acid) in fermented soybeans, natto, allergy. *Allergol Int* 2018; 67(3):341-346.
  - 18) Urashima M, Mezawa H, Okuyama M, et al. Primary Prevention of Cow's Milk Sensitization and Food Allergy by Avoiding Supplementation With Cow's Milk Formula at Birth: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*. 2019;173(12):1137-1145.
  - 19) Sakihara T, Otsuji K, Arakaki Y, et al. Randomized trial of early infant formula introduction to prevent cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(1): 224-232.
  - 20) Murai H, Irahara M, Sugimoto M, et al. Is oral food challenge useful to avoid complete elimination in Japanese patients diagnosed with or suspected of having IgE-dependent hen's egg allergy? A systematic review. *Allergol Int*. 2022; 71(2):221-229.
  - 21) Maeda M, Kuwabara Y, Tanaka Y, et al. Is oral food challenge test useful for avoiding complete elimination of cow's milk in Japanese patients with or suspected of having IgE-dependent cow's milk allergy?. *Allergol Int*. 2022;71(2):214-220.
  - 22) 北沢博, 山井晶子, 山本貴和子, 他. CQ1 IgE依存性鶏卵アレルギー患者において、経口免疫療法は完全除去の継続と比較して有用か?. *日本小児アレルギー学会誌* 2021 : 35(3) : 279-303.
  - 23) 川本典生, 房安直子, 佐藤幸一郎, 他. CQ2 IgE依存性牛乳アレルギー患者において、経口免疫療法は完全除去の継続と比較して有用か?. *日本小児アレルギー学会誌* 2021 : 35(3) : 304-318.

食の安全・安心にかかわる最近の話題 13  
 食物アレルギーについて 海老澤 元宏

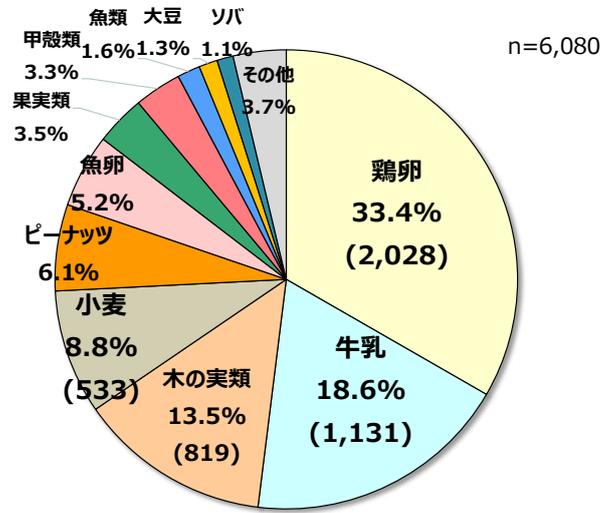
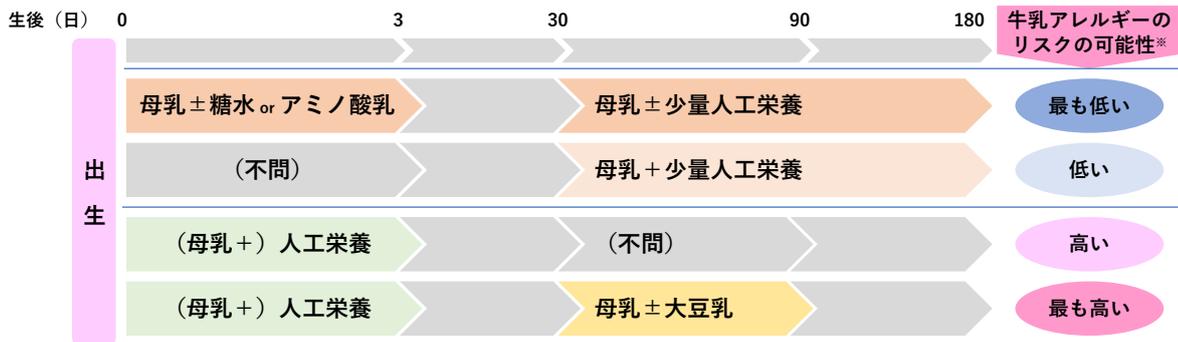


図1 即時型食物アレルギーの原因食物

“食物を摂取後 60 分以内に何らかの反応を認め、医療機関を受診した患者”を対象として全国 1,089 名の医師から 2020 年 1 年間に報告のあった症例の内訳

原因食物は鶏卵が最も多く 33.4% (2,028 例) を占め、以下、牛乳が 18.6% (1,131 例)、木の実類が 13.5% (819 例) であった。ピーナッツまでの上位 5 品目で 8 割を占め、さらに、魚卵、果実類、甲殻類、魚類、大豆、ソバ、という結果であった。

文献 14) を参考に著者作成



※いずれも皮疹がコントロールされている状態でのリスクの可能性

図2 牛乳アレルギーの発症のリスクの可能性

生後 3 日以内に牛乳をベースとした調製乳を導入した児で牛乳アレルギーのリスクが高くなり、混合栄養で養育していた児に対して母乳が十分出るようになり完全母乳栄養にしまうと牛乳アレルギーのリスクが高まる。

著者作成