

表1 アナフィラキシーのグレード分類

グレード	皮膚	消化器	呼吸器	循環器	神経
1	<限局性> ・痒痒感、発赤、蕁麻疹、 血管性浮腫	・口腔の痒痒感・違和感 ・口唇腫脹	・咽頭の痒痒感、違和感	-	-
2	<全身性> ・痒痒感、発赤、蕁麻疹、 血管性浮腫	・嘔気 ・1~2回の嘔吐、下痢 ・一過性の腹痛	・軽度の鼻閉、鼻汁 ・1~2回のくしゃみ ・単発的な咳	-	・活動性の低下
3	上記症状	・繰り返す嘔吐、下痢 ・持続する腹痛	・著明な鼻閉、鼻汁 ・繰り返すくしゃみ ・持続する咳 ・喉頭痒痒感	・頻脈(15回/分以上 の増加)	・不安感
4	上記症状	上記症状	・喉頭絞扼感 ・喘鳴 ・嘔声 ・呼吸困難 ・犬吠様咳嗽 ・チアノーゼ ・嚥下困難	・不整脈 ・血圧低下	・不穏 ・死の恐怖感
5	上記症状	上記症状	・呼吸停止	・重篤な徐脈 ・血圧低下著明 ・心停止	・意識消失

すべての症状が必須ではない。症状のグレードは最もグレードの高い臓器症状に基づいて判定する。Sampson HA. Pediatrics 2003を改変 JPGFA2012
 グレード1はアナフィラキシーとはしない

症状誘発歴を参考にして個別に決定する。摂取する時間間隔は、高い重症度が予想される患児ほど長めに設定して、初期症状が出現する前に次の摂取に進んでしまわないように配慮している。誘発症状の重症度は、JPGFA2012に掲載されたグレード分類に基づいて判定することが原則である(表1)。

3. 特異的IgE抗体価の示す陽性的中率

アレルゲン特異的IgE抗体価は、食物アレルギーと診断される確率(陽性的中率、positive predictive value: PPV)と相関関係を示し、その関係は

プロバビリティーカーブとして表現される³⁾。

JPGFA2012には、卵白と牛乳に対する特異的IgE抗体価(イムノキャップ法[®]、ファディア株式会社)の年齢別プロバビリティーカーブ[®]が紹介され、広く臨床診断の参考とされている(図2)。このデータに基づくと、例えば3歳児で卵白特異的IgE値が5U_A/ml(クラス3)の場合、加熱鶏卵のOFCで陽性となる確率は約50%と推定できる。

ただし、このカーブは鶏卵・牛乳アレルギーの既往がある患児を多く含む対象者のOFCの結果に基づいて作成されたものであり、例えば鶏卵の摂取経験がない1歳児だけに限定してプロバビリ

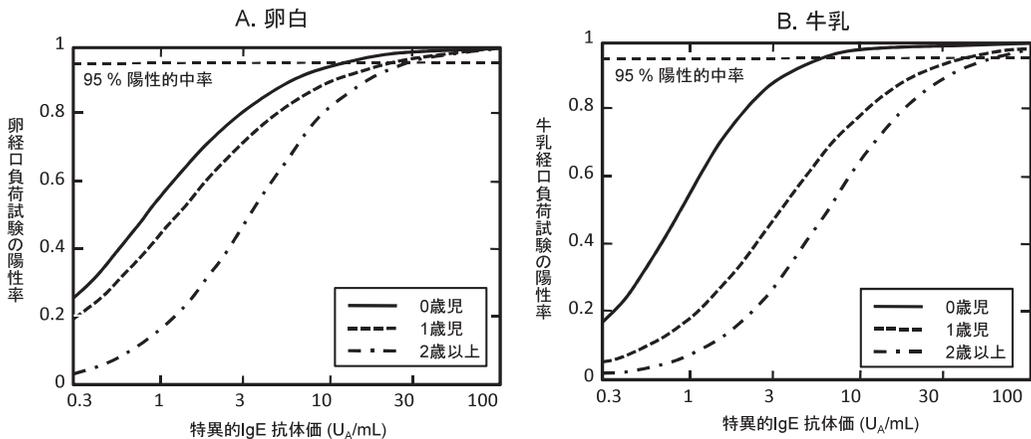


図2 加熱鶏卵/牛乳アレルギーとIgE抗体価プロバビリティーカーブ

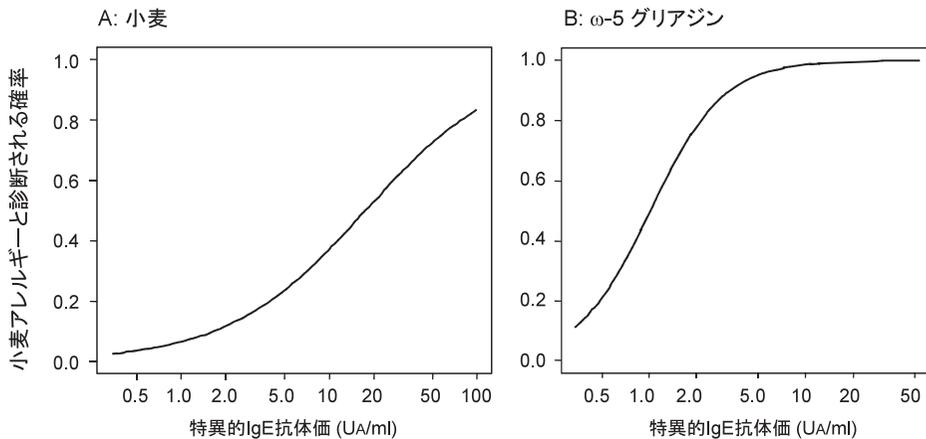


図3 小麦/ω-5グリアジン特異的IgE抗体のプロバビリティーカーブ

ティーカーブを作成すると、同じ抗体価でもPPVはより低くなる⁷⁾。また、牛乳に耐性獲得が進んでいる患児では牛乳特異的IgE値が経年的に低下するのに対し、遷延する牛乳アレルギー児では高値が持続する⁸⁾。このように、特異的IgE値は、患者の病歴や抗体価の推移を加味して解釈すると、より高い確率で誘発症状を予測することが可能となる。

小麦特異的IgE値も、抗体価とPPVは相関関係を示すが、クラス4でも陽性率は50%程度、クラス6でも80%程度に留まるために、それだけで小麦アレルギーと診断することはできない。これに対し、小麦グルテンに含まれる代表的なアレルゲンコンポーネントであるω-5グリアジンに対する特異的IgE値は、クラス3でPPV95%が得られる。従って、ω-5グリアジン特異的IgE値が高値を示せば、リスクを伴うOFCを行わなくても小麦アレルギーと診断することが概ね可能といえる(図3)⁹⁾。一方で、小麦アレルギー患者でもω-5グリアジン特異的IgEの陽性率(感度)は80%程度に留まるため、抗体価が陰性であっても小麦アレルギーは否定できない。

このように、特異的IgE抗体価は、その診断精度と特徴をよく理解して結果を解釈することが必要であり、その上で目的を持ってOFCの適応及び方法を決定することになる。

4. 除去食解除を目指した食事指導

食物アレルギーの診療のゴールは耐性獲得に伴う除去食物の解除である¹⁰⁾。実際に多くの患者は、自然経過又は計画的な指導によって耐性獲得が進み、解除に至っている。しかし、それを目指した食事指導についてエビデンスを持った方法は確立しておらず、JPGFA2012にも具体的な指導法は書かれていない。多くの医師は、各自の経験や信念に基づいて「少しずつ食べる」指導を行っており、多くの患者は自発的に摂取するものを増やして解除に至っているのが現実といえる。

従来の「必要最小限の原因食物の除去」の概念においては、加熱・加工によって低アレルゲン化した加工食品なら摂取可能、という側面が強調されていた¹¹⁾。しかし、加熱によって大きく低アレルゲン化する主要な食物は鶏卵に限られており、牛乳や小麦は加熱による低アレルゲン化をあまり期待できない。また、加工食品を中心にして摂取を進めようとすると、卵・牛乳・小麦と複数の食物にアレルギーを持つ患児では選択できる食品が限られており、解除を開始する時点で限界があった。

一方で、経口免疫療法(oral immunotherapy: OIT)の経験から、アレルゲン食品のたんぱく質量を把握して摂取量を管理する考え方が発達して、より合理的な食事指導が可能となってきた¹²⁾。

当科では、ゆで卵白、牛乳、うどんの経口負荷試験の結果から、症状誘発閾値量と誘発症状の重

最終負荷量	摂取を開始する量				
	陰性	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
20 g	20 g	10 g	5 g	2 g	
10 g	10 g	5 g	2 g		
5 g	5 g	2 g	除去の継続		
2 g	2 g	(経口免疫療法)			

負荷食品:ゆで卵白、牛乳、うどん

図4 負荷試験結果に基づく摂取指導プラン

タンパク質含有量(%)				
牛乳	ヨーグルト	バター	ヤクルト	スライスチーズ
3.3%	3.6%	0.6%	1.2%	22.7%
10ml	10g	55g	28ml	1.5g
			1本(65ml)	1枚(18g)

図5 主な乳製品のたんぱく質含有量に基づく摂取量の比較

症度¹⁾を組み合わせて、図4の基準によって摂取開始指示量を設定した¹³⁾。この図に従うと、例えばうどんを最終負荷量10g 摂取してグレード2の症状が誘発された場合は、自宅で2gのうどんから摂取開始となる。その後の外来フォローでは、保護者に摂取記録を日誌に記入してもらい、5~10回症状なく繰り返し摂取できたことが確認できれば10~20%ずつ摂取量を増やす指導を行った。定量摂取する食品は、他の卵料理、ヨーグルト、パンなどできるだけ純粋にアレルギー成分だけを含むものとして、たんぱく質を換算して摂取量を決定した(図5)。これらの食品で10~30g程度の摂取が可能となった時点で、アレルギーを含む他の加工食品や様々な料理への応用を指導した。

この指導には管理栄養士が常時関与して、家庭における実際の摂取状況の把握と、増量プランや調理への応用について具体的な指導を行っている。摂取許容量を医師が責任持って指示することにより、栄養士はそれを越えない範囲内での調理の工夫や摂取量の調整について安心して指導することができ、スムーズなチーム医療が可能となった。

その結果、負荷試験から1年後には、この食事指導の適応となった患児の約半数が、鶏卵1/2

個、牛乳100ml、うどん100g以上の摂取可能となった(論文投稿中)。摂取量を増やせない理由の多くは、重篤な誘発症状によるものではなく、軽微な症状への不安や食べた経験のない味に対する抵抗感、卵や牛乳を使わない調理が習慣となっていることなどであり、市販の加工食品を食べられるだけで満足して摂取量を増やしたいという意欲を持っていない子どもへのアプローチや指導のゴール設定がむしろ問題となっている。

5. 経口免疫療法と食事指導

上記のような解除を目指した食事指導とOITの定義上の異同が、様々な議論の中で問題になっている¹⁴⁾。JPGFA2012において、OITは「専門医により研究的に行われている段階であり、一般診療の場において行うことは推奨しない。」と記載されている。さらにこの提言の後半に、「摂取可能な少量のアレルゲン食品から、計画的に摂取量を増加させて除去解除を指導する場合には経口免疫療法の緩徐法に含まれる。」と書かれていることから、「計画的に摂取量を増加させる」指導をすべてOITと解釈する意見も存在する。

しかし実際には、多くの軽症食物アレルギー患者が自発的に、あるいは「曖昧な指導」のもとに摂取量を増加させて除去食の解除に至っている現実が存在する。そのため、言葉上の解釈だけに陥ると、患者の自己責任による摂取量の増量とそれを追認する「曖昧な指導」が医療として許容され、医師が責任を持つ「計画的な指導」が認められない、という矛盾を生じることになる。

OITの対象者は、上記の提言に続いて記述されている「学童期になっても微量のアレルゲンを含む食品の誤食により、重篤な症状を繰り返す症例」である。それに対して「経口免疫療法が新たな治療選択肢になり得るのではないかと大きな期待が寄せられているが、安全性の確保が最大の課題である。」というのが提言の主旨といえる。従って、OITと食事指導の根本的な違いは対象患者の重症度の違いであり、計画的な食事指導によって安全に解除を進めることができる軽症者と、

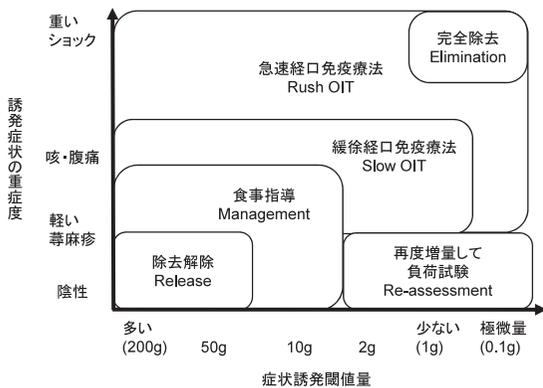


図6 経口免疫療法と食事指導の位置づけ

従来であれば完全除去を余儀なくされていた重症者について、それぞれに相応しい治療方針を整備することが求められている（図6）。

実際に、当科における図4の基準において、2g摂取開始基準より一段階重症度の高い症例に対して1g摂取開始指導を行った場合には、安全に摂取が継続できる患児は約20%程度であった。従って我々は、そのラインが解除のための食事指導とOITの境界点であると考えて、治療法を選択している。

6. アナフィラキシーに対する社会的対応とアドレナリン自己注射器の普及

平成24年12月におきた東京都調布市の事故をきっかけとして、学校現場におけるアナフィラキシー対応、特に症状誘発時の危機管理が大きな社会

的課題と認識された。その中では、アナフィラキシーのリスクを持つ子どものアドレナリン自己注射器の携帯と学校での取り扱いが焦点となり、今年度は全教職員の共通理解を促す研修が全国各地で行われている。

その中で特に強調されているのは、該当する児童生徒がアナフィラキシーを疑う症状を起こした場合に、アドレナリン自己注射器を使用すべき症状の見極めである。日本小児アレルギー学会では、アナフィラキシー対策ワーキンググループを設置して検討を重ね、一般向けにアドレナリン自己注射器の使用を決断すべき症状のリストを提言した（図7）。

アドレナリン自己注射器¹⁵⁾は、平成17年3月に小児及び食物アレルギーに対して適応追加となり、平成23年9月の保険適応以降、処方量が爆発的に増加している（表2）。現時点での普及率について明らかなデータはないが、愛知県においてはすでにアナフィラキシーのリスクを持つ児童生徒の3～4人に一人は処方を受けており、学校数にすると3～5校に1校はそうした生徒が在籍しているという状況が生まれている。

当科では、2012年度末までで累積324名に処方を行い、2013年には毎月25～35人の新規処方を行っている。処方の適応は体重15kg以上とされているが、当科では1年以内に15kgを超えると見込まれる患児までは処方することがある。新規処方の場合は、毎月1回開催しているエピペン処方講習

エピペン®が処方されている患者でアナフィラキシーショックを疑う場合、下記の症状が一つでもあれば使用すべきである。

消化器の症状	・繰り返し吐き続ける	・持続する強い（がまんできない）おなかの痛み
呼吸器の症状	・のどや胸が締め付けられる ・持続する強い咳込み	・声がかすれる ・ゼーゼーする呼吸 ・犬が吠えるような咳 ・息がしにくい
全身の症状	・唇や爪が青白い ・意識がもうろうとしている	・脈を触れにくい・不規則 ・ぐったりしている ・尿や便を漏らす

当学会としてエピペン®の適応の患者さん・保護者の方への説明、今後作成される保育所（園）・幼稚園・学校などのアレルギー・アナフィラキシー対応のガイドライン、マニュアルはすべてこれに準拠することを基本とします。

図7 一般向けエピペン®の適応（日本小児アレルギー学会）

表2 アドレナリン自己注射器（エピペン[®]）普及の歴史

2003年8月	『エピペン [®] 注射液0.3mg』承認（蜂毒に起因するアナフィラキシー反応に対する補助治療）
2005年3月	『エピペン注射液0.3mg』効能追加（食物及び薬物等） 『エピペン注射液0.15mg』承認（蜂毒、食物及び薬物等）
2008年3月	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』
2009年3月	『救急救命処置の範囲等について』の一部改定
2011年3月	厚生労働省『保育所におけるアレルギー対応ガイドライン』
2011年9月	アナフィラキシー補助治療薬として薬価基準記載
2012年4月	新しいデザインのエピペンを発売
2012年11月	販売メーカーが、マイラン製薬からファイザー株式会社へ移行

会に必ず出席していただき、症状の見極め、使い方、保管方法、園や学校における管理などについて1時間以上かけて説明することになっている。さらに、処方を受けている患児の保護者には、外来受診時に使用方法や使用基準を覚えているかどうか、繰り返し確認している。

この継続的な指導については、アレルギーエデュケーターを取得した外来看護師が中心となって、アレルギー科を担当するすべての外来看護師が共通の指導ができるように体制を整えて実施している。

当科で処方した患者の中で、これまでに実際にエピペンを使用した症例も20例を越えており、学校現場での使用も含めてエピペンを軸としたアナフィラキシー対応が、現実のものとして定着しつつある。

7. 結語

わが国における食物アレルギーの研究と診療は大きく進歩しており、JPGFA2012の記載がすでに過去のものとする感じられる状況にある。その方向性は、OFCを含めた食物アレルギーの正確な診断と、早期の耐性獲得を目指した積極的な食事指導である。さらに、より重症者に対する積極的な治療として、経口免疫療法を確立するための基礎的・臨床的研究が進められている。

一方で、アナフィラキシー対応は社会全体の課

題として大きく取り上げられている。特に、園・学校における危機管理としてのアナフィラキシー対応の重要性が注目されている。しかし、園・学校が対策を講じる大前提となるのは、アレルギーの子どもを持つ保護者の十分な理解と協力であり、医療機関が個々の患者教育をしっかりと行うことが最も重要な課題ともいえる。

参考文献

- 1) 日本小児アレルギー学会食物アレルギー委員会. 食物アレルギー経口負荷試験ガイドライン2009. 協和企画, 2009.
- 2) 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.
- 3) 厚生労働科学研究費補助金（研究代表者：海老澤元宏）. 食物アレルギーの診療の手引き2011.
- 4) 厚生労働科学研究費補助金（研究代表者：今井孝成）. 食物アレルギーの栄養指導の手引き2011.
- 5) Sampson HA, Ho DG. Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 444-451.
- 6) 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: 1272-1274.
- 7) Haneda Y, Kando N, Yasui M, et al. Ovomucoinds IgE is a better marker than egg white-specific IgE to diagnose boiled egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 1681-1682.
- 8) 高岡有理, 二村昌樹, 坂本龍雄, 他. 遷延する牛乳アレルギー

- ギーの予後に関連する因子の検討. アレルギー2010 ; 59 : 1562-1571
- 9) 尾辻健太、二村昌樹、漢人直之、他. ω -5グリアジン特異的IgE抗体検査の臨床的有用性について. アレルギー 60 ; 971-982 : 2011.
- 10) 伊藤浩明. 食物アレルギー診療のエンドポイント. アレルギー 58 ; 1557-1567 : 2009.
- 11) 伊藤節子. 食物アレルギー患者指導の実際. アレルギー ; 58 : 1490-1496. 2009.
- 12) 榎村春江、和泉秀彦、伊藤浩明. 除去解除を目指した食事指導. アレルギーの臨床 33 ; 334-338 : 2013
- 13) 小林貴江、漢人直之、羽根田泰宏、他. 食物経口負荷試験の結果に基づくアレルゲン食品摂取指導 (第1報). 日本小児アレルギー学会誌 27 ; 179-187 : 2013.
- 14) 海老澤元宏、杉崎千鶴子、林典子、他. わが国における経口免疫 (減感作) 療法の実態. 日本小児アレルギー学会誌 26 ; 158-166 : 2012.
- 15) 海老澤元宏、西間三馨、秋山一男、他. アナフィラキシー対策とエビベン[®]. アレルギー 62 ; 144-154 : 2013.