

小児食物アレルギーに対する 魚介類同日複数品目の食物経口負荷試験

柳田 紀之^{†1)2)} 箕浦 貴則²⁾³⁾ 貴田岡節子²⁾

IRYO Vol. 71 No. 1 (4-10) 2017

要 旨

【背景・目的】食物経口負荷試験（以下負荷試験）は食物アレルギーの診断に必須であるが、施行できる施設や回数、日数に制約がある。魚介類の食物アレルギーでは交差抗原性の観点から複数の食物を除去されていることが多く、耐性獲得を確認するためには複数の負荷試験を行う必要がある場合が多い。魚介類に対する同日複数品目の負荷試験（複数魚介類負荷試験）の安全性を検証する。【対象・方法】2010年4月から2012年3月までに複数魚介類負荷試験を行った42名を対象に、結果を検証した。複数魚介類負荷試験の組み合わせはエビ→カニ22名、イカ→タコ7名、ホタテ→アサリ5名、タラコ→イクラ4名、カツオ出汁→マグロ2名、サケ→タラ2名であった。【結果】陽性率は14%（6名）で、陽性となった食物はエビ2例、イクラ2例、タラ2例であった。半数は無治療で軽快し、残りは抗ヒスタミン薬内服を3例、気管支拡張薬吸入を2例に行い軽快した。【結語】複数魚介類負荷試験は陽性率が低く、誘発症状も軽微で、比較的安全に施行できた。負荷試験を施行できる施設や回数、日数に限りがある現状においては、複数魚介類負荷試験は選択肢の一つとなり得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、魚介類

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⁾。

特異的IgE抗体価の存在だけでは、食物アレルギーを診断することはできず²⁾、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（以下負荷試験）が必須¹⁾³⁾である。しかし、除去品目数が多い場合、多数の回数の負荷試験が必要になり⁴⁾、

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 小児科 〒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11月19日受付, 平成28年10月14日受理)

Safety of an Oral Food Challenge using Multiple Seafood Products

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

(Received Nov. 19, 2015, Accepted Oct. 14, 2016)

Key Words: food allergy, oral food challenge test, sea food

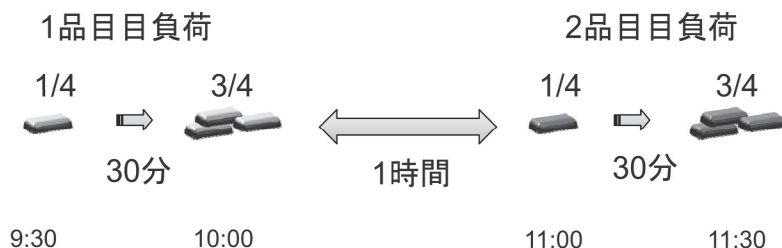


図1 複数の食物経口負荷試験の方法

結果として除去解除には時間を要する。甲殻類、軟体類、貝類、魚類、魚卵では交差抗原性の存在が知られており¹⁾⁵⁾⁻⁷⁾、エビとカニ、イカとタコなど複数の食物を除去することが多い。負荷試験は地域によっては気軽に行える状況になく⁸⁾⁹⁾、年間回数、入院日数に健康保険上の制約がある。魚介類の除去を指示されている患者に対して魚介類の負荷試験を行う際にはどうしても複数の食品の負荷試験を必要とすることが多くなり、患者も医療者側も負担が増えることが問題であった。

本研究の目的は、魚介類の負荷試験において、1日に複数の魚介類の負荷試験を行う方法（複数魚介類負荷試験）の安全性、実行可能性を検証することである。

対 象
2010年4月から2012年3月に仙台医療センター小児科に受診し、複数魚介類負荷試験を行った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¹⁰⁾を用いた。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、0.35U_A/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¹¹⁾。負荷食の摂取方法は、2種類の食物を摂取することを原則と

した。30分間隔2分割摂取として、最終摂取から1時間以上症状がなければ、他の食物を同様の30分間隔2分割で摂取した(図1)。

負荷試験の実施には医師1-2名、看護師1名が当たり、医師は15-30分おきに診察を行った。負荷開始後180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。複数品目のうち1品目でも陽性であれば、負荷試験結果は陽性とした。負荷試験中に症状が出なかった食物は、自宅で複数回摂取させ、再現性を確認した。

複数の品目の組み合わせは甲殻類ではエビ→カニの順、軟体類ではイカ→タコの順、貝類ではホタテ→アサリの順、魚卵ではタラコ→イクラの順、魚類ではカツオ出汁→マグロまたはサケ→タラの順とした。負荷食品の調理形態はエビ、イカはエビ40gまたはイカ20gを混ぜたハンバーグ、タコは十分に茹でたタコそのもの20g、カニは生のカニそのもの20g、魚卵は生タラコ20g、生イクラ20g、魚類は茹でた魚40gとした。

3. 統計学的検討

結果は中央値で表記し、IQR: interquartile range (四分位範囲)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。統計学的解析にはIBM社、SPSS20.0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、書面による同意を得た。

表1 患者背景

種類	単一魚介類負荷試験 (n=28)	複数魚介類負荷試験 (n=42)	p値
性別 (男; %)	16 (57)	32 (76)	0.118
年齢 (歳; IQR)	6.3 (5.4-7.1)	7.6 (5.7-10.4)	0.113
アトピー性皮膚炎 (%)	18 (64)	35 (60)	0.804
気管支喘息 (%)	11 (39)	13 (31)	0.608
アレルギー性鼻炎 (%)	3 (11)	4 (10)	>0.999
抗原特異的IgE (U _A /ml; IQR)	2.3 (0.7-9.1)	2.4 (0.36-6.5)	0.857
総IgE (IU/ml; IQR)	834 (339-1575)	810 (173-1361)	0.666
負荷試験陽性 (%)	6 (21)	6 (14)	0.524

単一魚介類負荷試験は単一の魚介類に対する食物経口負荷試験
 複数魚介類負荷試験は複数の魚介類に対する食物経口負荷試験
 複数負荷は1食品でも陽性の場合、陽性とした

IQR: interquartile range (四分位範囲)

結 果

1. 患者背景

食物アレルギーのために入院食物負荷試験を行った2,181件のうち一部の臨床情報が得られない384件、経口免疫療法目的の負荷試験165件を除外した。1,632件の負荷試験のうち、単一の負荷試験の1,543件を除外し、魚介類以外の複数負荷試験を行った46例を除外し、複数魚介類負荷試験を行った42名 (のべ86件) を検討対象とした。1日当たりの負荷試験数は2件40名、3件2名であった。単一の負荷試験のうち、魚介類の負荷試験を行った28件を比較対象とした。

複数魚介類負荷試験を行った対象の年齢の中央値は7.6歳であり、アトピー性皮膚炎の合併を60%に認め、気管支喘息の合併を31%、アレルギー性鼻炎の合併を10%に認めた。単一の魚介類の負荷試験を行った28件と比較すると年齢、アレルギー性疾患の合併率、特異的IgE値、総IgE値などの背景に差はなかった (表1)。陽性率は単一の魚介類の負荷21%、複数魚介類負荷14%で差はなかった。

複数魚介類負荷試験の組み合わせはエビ→カニ22名、イカ→タコ7名、ホタテ→アサリ5名 (陰性確認後シジミを負荷した1名含む)、タラコ→イクラ4名、カツオ出汁→マグロ2名 (陰性確認後サケを負荷した1名含む)、サケ→タラ2名の順に多かった。陽性率はそれぞれ、9%、0%、0%、50%、0%、100%であった (図2)。全体の陽性率は14%であった。負荷試験1回当たりの陽性率は7%であった。陽性者と陰性者で性別、年齢、アレルギー合併症や

特異的IgE値などの背景に差は認めなかった。

食品別の負荷試験数はエビ22件、カニ22件、イカ7件、タコ7件、アサリ5件、ホタテ5件、タラコ4件、イクラ4件、マグロ2件、サケ3件、タラ2件、カツオ出汁2件、シジミ1件であった。

2. 陽性者の詳細

陽性者の詳細を表2に示す。陽性になった食物はカニ2件、タラ2例、イクラ2件であった。2品目で陽性であっても、1品目は負荷試験後も自宅で安全に摂取できることが全例で確認された。負荷試験で陰性の食品は自宅で繰り返し摂取し、判定が覆った例はなかった。症例6では1年半後に再度タラの負荷試験を単独で行ったが、再度陽性を確認された。

3. 負荷試験陽性の症状および治療

誘発された症状は呼吸器症状が6名中4名と最多で、消化器症状3名、皮膚症状2名であった。半数は治療を要さず、3名が抗ヒスタミン薬内服、2名が β_2 刺激薬吸入を行った。ステロイド投与、輸液、アドレナリン筋注を必要とした例はなかった。

考 察

食物アレルギー児において、魚介類に関してはとくに複数品目の除去を指示されている例が多く、すべての食品の解除のためには、多くの負荷試験を必要とする。経口免疫療法の閾値確認の目的で混合のナッツ類の負荷試験を行った報告はあるが³¹²⁾、複数の品目の負荷試験を1日に行った報告はなく、今回

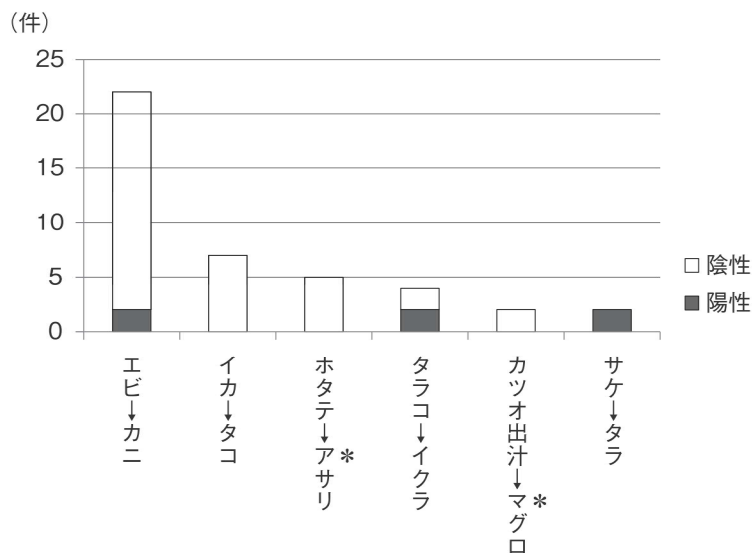


図2 負荷試験の頻度および陽性者の割合

* 3品目の例を含む；ホタテ+アサリ+シジミ 1例，カツオ出汁+マグロ+サケ 1例

表2 負荷試験陽性症例の詳細

症例	年齢	性別	除去根拠	総負荷量	症状初発時間 (初発症状)	誘発症状	治療
1	10.4歳	男	特異的IgE陽性	イクラ 1粒	10分 (消化器)	消化器	なし
2	6.1歳	男	特異的IgE陽性	イクラ 2.5 g	2分 (呼吸器)	呼吸器	なし
3	3.4歳	男	特異的IgE陽性	カニ 40 g	30分 (呼吸器)	皮膚, 呼吸器, 消化器	抗ヒスタミン薬内服, 吸入
4	4.3歳	男	特異的IgE陽性 即時症状	カニ 40 g	45分 (消化器)	消化器	なし
5	8.6歳	女	特異的IgE陽性	タラ 40 g	15分 (呼吸器)	呼吸器, 消化器	抗ヒスタミン薬内服, 吸入
6	5.8歳	男	特異的IgE陽性 即時症状	タラ 40 g	10分 (呼吸器)	呼吸器, 皮膚	抗ヒスタミン薬内服

が初めての報告である。

1. 負荷試験の陽性率

複数魚介類負荷試験の陽性率は14%で、1品目当たり7%と非常に低かった。これは、当地域が、厳格な除去を指示されることが多かった地域であることが影響している可能性がある⁴⁾。複数の負荷試験を行う場合、2回目の食品を摂取した後に症状が出た場合の判断が難しいが、交差抗原性が高い食物を組み合わせることにより、理論的には一方が陰性の場合、他方も陰性になりやすいと考えられる。実際に単一の魚介類の負荷試験を行った場合の陽性率は21%であり、複数魚介類負荷試験の陽性率は14%で1品目当たりでは7%であり、陽性率が高くなることはなかった。タラコの負荷試験が全例陰性だった

一方、イクラの負荷試験の陽性率は50%と高かったが、タラコとイクラは血液検査の上では交差抗原性が認められるが、臨床的な交差抗原性は低いとされており¹³⁾¹⁴⁾、その結果を反映している可能性がある。エビとカニは強い臨床的な交差抗原性が指摘されているが⁵⁾、2件のみカニのみで症状が出現した。これはエビが加熱しているのに対して、カニが非加熱であった影響も考えられる。しかし、これらの症例において加熱のカニの負荷試験を施行できておらず、今後の検証が必要である。

2. 安全性

陽性者に関しても半数は治療を要せず、輸液等を要した例もなく、きわめて安全に施行できた。イクラ、タラで陽性が多い一方、甲殻類、軟体類、貝類

はほとんど陽性者がいなかった。この結果から、とくに甲殻類、軟体類、貝類ではより積極的に複数の食物の負荷試験を行うことができるものと考えられる。

3. 社会的意義

負荷試験は基準を満たした施設において9歳未満の患者に対して年2回まで診療報酬が得られる。2013年4月に入院期間が5日間以下の入院食物経口負荷試験は短期滞在手術基本料3（6,130点）のみを算定する変更が行われ、さらに2016年4月から6,000点に変更された。これらの変更により、負荷試験は年間施行回数に加えて、入院日数にも制約が加わった。このため、負荷試験陰性の可能性が高い食品に対して、負荷試験のために入院を繰り返すもしくは長期に入院するのは患者、医療者側とも負担が大きい。かといって、1品目のみ負荷試験を行い、交差抗原性を持つ他の食品は自宅で摂取を指示しても、多くの患者は恐怖感から摂取できない。

対象を十分に評価し、十分な準備を行う必要はあるが、自宅で摂取を指示することが難しく、低い陽性率が予想される対象には、同日に複数の負荷試験を行い、効率的に解除できる症例が多いと考えられる。1回の入院で複数の食品の解除が確認できれば、より効率的にQOL（Quality of life）の改善が期待できる。また、結果として医療費の抑制にもつながる可能性がある。

4. 本研究の限界

負荷試験は1日1品目が原則である¹⁾¹⁵⁾。複数の品目に対して負荷試験を行う場合、陽性症状が初回の食品によるものか、2回目の食品によるものかわかりにくい可能性がある。今回の検討では全例、陰性の再現性を確認されており、初回の食品の症状ではなく2回目の食品による症状であった。しかし、2回目の食品を摂取後に症状が出た場合は、原則として初回の食品で出た可能性も念頭に置いて、初回に摂取した食品の再現性の確認を行う必要があると考えられる。そのため、複数魚介類負荷試験は陰性になる可能性が高い患者に対して行うことが望ましく、陽性結果が強く予想される患者には従来どおりの負荷試験を行うべきであると考えられる。また、今回の検討では該当者がいなかったが、初回の食品で症状が出た場合、2回目の食品を後日負荷するかどうかは議論の余地がある。初回での陽性を避けるため

には、「カツオ出汁→マグロ」、「タラコ→イクラ」のように、より陽性になりやすい食品を初回の負荷試験に設定するべきであると考えられる。

結 語

われわれは交差抗原性を持つ食品を組み合わせ、同日に負荷試験を行うことにより、多くの症例で複数の品目の解除を可能とした。本来は、健康保険上の制約がなく、容易に負荷試験が施行可能な環境であれば、同日中の複数品目の負荷試験の必要はないため、今後、負荷試験を行うための病院の体制作り¹⁶⁾、病診連携体制の整備¹⁷⁾¹⁸⁾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。しかし、負荷試験を取り巻く環境がすぐに改善される見込みは少ない⁹⁾。負荷試験を施行できる施設数に限りがあり、健康保険上の試行回数および入院日数の制約がある現状では、複数魚介類負荷試験は限られた医療資源の中で、選択肢の一つとなり得る可能性が本研究から示唆された。

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仙台医療センターの医師、栄養管理室の方々、病棟看護師の皆様、論文執筆に当たり、アドバイスいただいた相模原病院小児科 高橋亨平先生に深謝いたします。

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. 東京：協和企画；2011.
- 2) Ballardini N, Bergstrom A, Wahlgren CF et al. IgE-antibodies in relation to prevalence and multimorbidity of eczema, asthma and rhinitis from birth to adolescence. Allergy 2015；71：342-9.
- 3) 海老澤元宏（研究代表者）. 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 2011.「食物アレルギーの診療の手引き 2011」検討委員会；2011.
- 4) 柳田紀之, 箕浦貴則. 多品目の食物除去が身長に及ぼす影響. 日小児アレルギー会誌 2013；27：721-4.

- 5) 富川盛光, 鈴木直仁, 宇理須厚雄ほか. 日本における小児から成人のエビアレルギーの臨床像に関する検討. アレルギー 2006 ; 55 : 1536-42.
- 6) 足立厚子, 田中 昭, 千貫祐子ほか. エビアレルギーにおける70kDa 蛋白の新規アレルゲンとしての可能性について. アレルギー 2013 ; 62 : 960-7.
- 7) 田中竜太, 市川邦男, 浜野建三. クラスター分析による魚介類アレルギーにおける共通アレルゲン性の検討. アレルギー 2000 ; 49 : 479-86.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) Simons FE, Ardusso LR, Bilo MB et al. 2012Update : World Allergy Organization Guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. Curr opin Allergy Clin Immunol 2012 ; 12 : 389-99.
- 11) 柳田紀之, 箕浦貴則, 貴田岡節子. 段階的な食物経口負荷試験が食物除去に与える影響. 医療 2015 ; 69 : 471-8.
- 12) Okada Y, Yanagida N, Sato S et al. Oral immunotherapy initiation for multi-nut allergy : a case report. Allergol Int 2015 ; 64 : 192-3.
- 13) Kondo Y, Kakami M, Koyama H et al. IgE Cross-reactivity between Fish Roe (Salmon, Herring and Pollock) and Chicken Egg in Patients Anaphylactic to Salmon Roe. Allergol Int 2005 ; 54 : 317-23.
- 14) 篠田陽子, 京田学是, 富田亜紀子ほか. 外来患者におけるイクラ, タラコ特異的 IgE 抗体の陽性率. 臨病理 2006 ; 54 : 17-21.
- 15) 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著, 協和企画編. 食物アレルギー経口負荷試験ガイドライン 2009. 東京 : 協和企画 ; 2009.
- 16) 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.
- 17) 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.
- 18) 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.

Safety of an Oral Food Challenge using Multiple Seafood Products

Noriyuki Yanagida, Takanori Minoura and Setsuko Kitaoka

Abstract

【Background and Objectives】 An oral food challenge (OFC) is essential to diagnosing a food allergy. Seafood often demonstrates cross-reactivity. Therefore, this study aimed to validate the safety of an OFC using multiple seafood products (hereinafter, multiple seafood OFC). 【Subjects and Methods】 Of 2104 OFCs carried out from April 2010 to March 2012, 42 cases of multiple seafood OFCs were analyzed. Combinations of products used in the multiple seafood OFCs included crab after shrimp (22 cases), octopus after squid (7 cases), manila clam after scallop (5 cases), salmon roe after salt-cured cod roe (4 cases), bonito broth after tuna (2 cases), and cod after salmon (2 cases). 【Results】 We observed an OFC positive rate of 14%, and the foods that yielded positive reactions included shrimp in 2 cases, salmon roe in 2 cases, and cod in 2 cases. Half of the OFC-positive patients achieved improvement in symptoms spontaneously, and the others required antihistamines (3 cases) or bronchodilator inhalation (2 cases). 【Conclusions】 The multiple seafood OFC yielded a low positive rate; the symptoms induced were found to be mild, and the test can therefore be considered safe. In cases of limited available facilities, the multiple seafood OFC might be a novel choice for diagnosing a food allergy, and thus, improving the quality of life of patients who require multiple food elimination diet.