

## 食物アレルギー（総説） N Engl J Med, Sep21,2017

西伊豆早朝カンファランス 西伊豆健育会病院 仲田和正 H29.9

### Food Allergy (Clinical Practice)

著者

Stacie M.Jones,M.D.

アーカンソー大学小児科免疫・アレルギー部門教授

A. Wesley Burs,M.D.

北カロライナ大学小児科

NEJM、Sep21, 2017 に食物アレルギーの総説（Clinical Practice）がありました。

この1, 2年でLEAP study という、ピーナッツアレルギー治療のRCTが完了し、大変大きなブレイクスルー（breakthrough）が起きました。

大興奮の世界最新の食物アレルギー総説です！

最重要点は下記6点です。

- ・ピーナッツを生後4-6ヶ月で摂取すると免疫寛容が起こる！
- ・アナフィラキシー死亡の最大の原因はエピネフリン投与の遅延である！！
- ・死亡しやすいのは青年のピーナッツ、ナッツ類、魚、甲殻類アレルギー、喘息の存在！
- ・運動、ウイルス感染、生理、情動ストレス、アルコール摂取でアレルギー閾値下がる！
- ・アナフィラキシーで20%は蕁麻疹を欠く！
- ・アナフィラキシーは二相反応あり6時間以上は観察せよ！

この著者はArcansas（アーカンソーと読む）大学小児科の女性教授です。このアーカンソー大学小児科のHPを見たところ1,100人の職員がおり26の部門に200人の教育スタッフ（faculty members）がいるとのことで巨大な小児専門病院でした。

以前からArcansasをなぜアーカンソーと読むんだらうと不思議に思っていたので調べてみました。Arcansasはインディアンの部族の名前です。フランス系移民はカナダのケベックを中心に米国東北部に多いのですが南部にも少数ですが移民しました。

Arcansasをフランス語で読むと最後のsは発音しないのでアーカンサになりますが、ケベック・フランス語ではアをオと発音するためアーカンソーになったと言うのです。

そう言えば西伊豆にケベックから来たカナダ人の ALT がいたのですが、彼女がフランス本国で話すと、変な発音だと笑われたとのことでした。「何を言うとりまんねん」みたいなフランス語なんですか。

小生の長女は「みずほ」というのですが、フランス人は絶対に発音できないというのです。ハヒフへホがどうしても発音できず必ず「みずお」になります。ハンバーガーもアンバーガーになってしまいます。

## 1. ピーナッツを生後 4-6 ヶ月で開始すると免疫寛容が起こる！

今まで、食物アレルギーは厳密なアレルゲン回避が常識でした。ところが、ピーナッツアレルギーに対しては、生後 4 から 6 ヶ月でピーナッツを投与することで免疫寛容が起こるらしいのです。免疫寛容が発達するにはどうやら window period (限られた期間) があるらしく生後 4 から 6 ヶ月の間なのです。これを外れるとうまくいかないようです。

食物アレルギーで最も致命的になりやすいのが、ピーナッツ、ナッツ類、魚、甲殻類 (shell fish: エビ、カニ) です。

LEAP (Learning Early About Peanut Allergy) trial は

「ピーナッツを幼児早期から摂取すればアレルギーを起こさぬかも」という仮説を検証したものです。

生後 4 ヶ月から 11 ヶ月の 640 人の重症アトピー、卵アレルギー、または両者を持つ小児 640 人をランダムにピーナッツ摂取群と非摂取群に分けて 5 歳までフォローしたのです。ピーナッツ摂取群は最低週 3 回ピーナッツを摂取させました。

驚くべきことに、5 歳時点でのピーナッツアレルギーは、ピーナッツ摂取群 1.9%、ピーナッツ非摂取群で 13.7% でした！生後 11 ヶ月以内のピーナッツ摂取はピーナッツアレルギー予防に極めて効果的であることがわかったのです。

これらの結果から新ガイドラインでは、ピーナッツ摂取を最初の 4 から 6 ヶ月に開始することを推奨することになりました。生後 4 から 6 ヶ月というとまだミルクを飲んでおり、そろそろ離乳食が始まるかもという時期です。

小生の長男は卵アレルギーでしたが生後 3 ヶ月で湿疹が始まりました。しかし卵アレルギーであることが判ったのは生後 12 か月の時でした。

夕食後1時間で布団に寝かせようとしたところ嘔吐し、嘔吐物に卵が入っていたため卵アレルギーではないかと家内が疑いました。LEAP研究の重大な発見からピーナッツアレルギーに対しては患者を次の3つのカテゴリーに分類することが考えられています。

- ① 重症患者：重症の湿疹、卵アレルギーまたは両者のある幼児 (infants)  
アレルギーテストを行い、ピーナッツを生後4ヶ月から6ヶ月で開始する。
- ② 中等度患者：ピーナッツを生後6ヶ月で開始。
- ③ 湿疹や食物アレルギーのない患者：ピーナッツは随意に開始。

日本国内の食物アレルギーの診療の手引き（2014 厚労省）には以上のことはまだ一言も書かれていません。

<http://www.foodallergy.jp/manual2014.pdf>

（食物アレルギーの診療の手引き 2014年 厚労省）

## 2. アナフィラキシー死亡の最大の原因はエピネフリン投与の遅延である！！

また、この総説で何よりも強調されているのはアナフィラキシー時の即座のエピネフリン筋注です。

アナフィラキシーの死亡例はエピネフリン投与遅延によることが最も多いというのです。

またエピネフリンの半減期は数分ですから再投与も必要なことがあります。

食物アレルギーがあるのにエピネフリンの autoinjector (エピペン)が処方されていない例が多すぎるというのです。

抗ヒスタミン剤、β刺激剤、ステロイドはあくまでも補助薬に過ぎません。

当、西伊豆健育会病院では救急室には、アナフィラキシーセットとして、ボスミン筋注の後、ポララミン 5 mg、サクシゾン 100 mg、ファモチジン 20 mg、NS50ml をひとまとめにして透明袋に入れてあります。

小生の長男は卵アレルギーで喘息もありました。

アナフィラキシーは一度もなかったので小生、エピペンを持たせたことはありませんでした。この総説を読んでつくづく反省させられました。

喘息の存在は食物による「致命的」アナフィラキシーの大きなリスク因子です。

エピペンと言えは 20 年位前、森林組合の方が、蜂アレルギーでエピペンが欲しいと外来に来られました。その当時、営林署勤務で蜂アレルギーの人にはエピペンが配られていました。

同じ林業と言っても営林署は国家公務員、森林組合は民間業者です。

労働条件も随分差があり、営林署ではチェーンソーの使用は振動病（長期の使用で手指のレイノーなどを起こす）予防の為、1 日 2 時間以内に抑えられていましたが、森林組合では 5, 6 時間の使用は当たり前でした。

小生、それまでエピペンは知らなかったのですが、この 1 件で使用申請をして、当院が、静岡県内の病院のエピペン許可第 1 号になりました。

ただこの総説に依ると、**autoinjector** 以外に他の選択肢（舌下、吸入など）があるのか、追加注射の必要性、肥満または痩せた患者に対しての針の長さ、患者に何本まで処方すれば良いのか、などはわかっていないとのことでした。

ただ、驚くのはエピペンの高価なこと。ボスミン（エピネフリン）は 1 アンプル（1 mg/ml）で 92 円（値段は H29 現在）ですが、エピペンは小児用 0.15 mg が 7,979 円、成人用 0.3 mg が 10,894 円もします。ほとんど容器代なのでしょう。

皆様が処方して需要が広がれば安くなっていくでしょう。

### 3. 死亡しやすいのは青年のピーナッツ、ナッツ類、魚、甲殻類アレルギー、喘息の存在！

下記は致死性アナフィラキシーに至りやすいリスク群です。

喘息の存在は死因最大リスクの一つなのです。年齢的には幼児よりも思春期から若年成人が危険であり、特に死亡に至りやすいのはピーナッツ、ナッツ類、魚、甲殻類（エビ、カニ）です。

またこのリスク因子で注意すべきは

「皮膚症状の欠落はアナフィラキシー死亡のリスク」になることです！  
食物によるアナフィラキシーで蕁麻疹や発赤、皮膚のかゆみのない者が 20% 位います。

小生の長男は卵で嘔吐、喘息は起こりましたが蕁麻疹が出たことはありませんでした。アレルギー曝露後、突然血圧の低下があっても、蕁麻疹などが無いと訳がわからずアナフィラキシーの診断が遅れてしまうのです。



### 【症例】

18歳大学生、ピーナッツアレルギーと、中等度喘息既往（コントロールされている）あり。バスケ試合の後、自家製の砂糖入りクッキーを食べて10分ほどで咳、息切れ（short of breath）、くしゃみが始まった。直ちに自分でdiphenhydramine（レスタミン、ベナ）50mg内服したが嘔声、喉の狭窄感（throat tightness）、呼吸困難悪化、大量の透明な鼻漏、嘔吐が繰り返した。

自分でエピネフリン0.3mgを大腿外側に筋注、albuterol（salbutamolと同じ、ベネトリン、サルタノール）を4吸入行い、症状は15分以内に速やかに完全寛解した。この時点であなたはどのようなアドバイスをするか？ 今回の症状は予防できただろうか？

### 【回答】

この患者はクッキーでアナフィラキシーを起こした。彼の年齢、リスクな行動（食物の内容を確認しないで摂取）、喘息、ピーナッツアレルギーのあることなどから今後、突然死を起こす可能性が高い。今後、食物成分を必ず事前にチェックすること、またアナフィラキシーが差し迫ったときにエピネフリンのautoinjector（エピペン）を直ちに自己注射し、その後即座に医療機関を受診することを教育する。免疫療法がFDA（Food and Drug Administration）でやがて認可されれば、長期の有効性ははっきりしないが考慮する。

息切れ（SOB, short of breath）と言えば、以前米国ドラマERを見ていたら、救急外来に呼吸困難のお婆さんがやって来ました。スタッフが車いすに乗せてドクターの所へ行き「SOB、1人」と言ったところ、おばあさんが「それって私のことを言ってるの？」という場面があり、大笑いでした。一般の人にとっては、SOBはson of a bitch（畜生、クソガキ）です。

なお、色々な食物アレルギーが自然寛解するかどうかですが、N Engl J Med, Sept8, 2008の総説Food Allergy (Clinical Practice)に一覧表がありました。大変役に立つと思いましたので、以下に載せます。牛乳、卵、小麦、大豆は自然に改善することが多いようです。下記の一覧表をよくよく見ると、歳を取っても改善しない（grow outしない）ものが致死的なアナフィラキシーを起こすことに気が付きます。

## 【色々な食物アレルギーの自然歴、交差反応、予後】

鶏卵白：	6 から 24 か月で発症、	他の鳥卵と交差性あり、	7 歳で 75%改善
牛乳：	6 から 12 か月で発症、	ヤギ、羊と交差性あり、	5 歳で 76%改善
落花生：	6 から 24 か月で発症、		改善しない
胡桃、栗：	1 歳から 7 歳で発症、		改善しない
ゴマ：	6 から 36 か月で発症、	交差性なし	改善しない
魚：	少年から思春期発症、		改善しない
エビ・カニ：	成人発症、		改善しない
小麦：	6 から 24 か月で発症、	グルテン含有植物と交差、	5 歳で 80%改善
大豆：	6 から 24 か月で発症、	他の野菜と交差	2 歳で 67%改善
キウイ：	何歳でも発症、	バナナ、アボカド、ラテックス、	改善は不明
リンゴ、桃、ニンジン：	少年から思春期発症、	樺花粉と交差、	改善は不明

なお、ピーナッツと tree nuts は、同じナッツとは言っても全く別の種類です。

Tree nuts には almonds, Brazil nuts, cashews, chest nuts (栗), filberts/hazel nuts, Macademia nuts, pecans, pistachios, pine nuts, sheanuts, walnuts(クルミ)などがあります。

また、上記一覧表には蕎麦が出てきません。

蕎麦って日本だけのものなんだろうかと調べてみました。

蕎麦はもともと中国南部の原産らしく日本には奈良時代以前に入ったようです。

イタリアではピッツオケリ（蕎麦のパスタ、日本の二八蕎麦とほぼ同じ）、

シャット（蕎麦粉の生地でチーズを包んで揚げる）、

スロベニアのクラクフカーシャ（蕎麦の実のおじや）、

フランスのガレット（蕎麦のクレープ）、ロシアのブリヌイ（パンケーキ）、

朝鮮の冷麺（蕎麦粉を原料とすることがある）など一応、郷土料理で色々あるようです。

食物と言えば、先日外来で上野動物園に、パンダの餌の笹を納めているという方がいて大変驚きました。

南伊豆町伊浜、伊豆長岡あたりで笹を採集しているというのです。

よもや伊豆でパンダの餌を調達していたとは思ってもよかったです。

一束 5 kg で 60 束、何と計 300 kg を週 2 回、軽トラックで刈り取っているそうです。

6, 7 年前から納入しているそうで、たぶん東日本大震災の原発事故で

東北地方の笹が採集できなくなったためではないかとのことでした。

笹なんて誰も利用する人はいませんから栽培するまでもなく、野生の笹で十分なのでしょう。

昔、長女に「みーちゃん、パパ好き？」と聞いたところ、

「うん、好き。トントン（昔上野にいたパンダ）も。」という返事でした。

パンダと同列かい！

しかし何だってパンダはこんな栄養がなくてまずそうなものを食べるんだらうと不思議に思います。

北海道登別の熊牧場で聞いた話ですが、熊はウドの芽が好物なのですが、観光客がアイスクリームやお菓子を投げ与えるうちに、ウドなど見向きもしなくなったとのこと。パンダも笹よりお菓子を好みそうなものです。

動物、昆虫の生態は人間が勝手に解釈していますが、決して簡単に説明がつくようなものではありません。

動物行動学者の日高敏隆氏の本（「世界をこんなふうに見てごらん」、集英社文庫）を読んでいたらアゲハチョウの蛹（さなぎ）のことが書いてありました。

アゲハチョウの蛹は保護色になります。

緑色の小枝にとまると緑色、枯れ枝にとまると茶色になります。

ところが色々実験してみると、枝の色で決まるのではなく、温度、湿度、におい、枝の曲率半径、テクスチャー（質感）など少なくとも5つの条件が完全に独立変数としてあるということです。

例えばマイクの黒いコードにとまると緑色になるのです。

決して1対1対応ではないのです。

またモンシロチョウは自分の姿を鏡で見たことがありません。

ところが雄と雌を確実に見分けて交尾します。

なぜ相手を見分けることができるのでしょうか？

色々実験したところ、紫外線のみ通すフィルターをカメラに付けて撮ると、チョウの羽で太陽光が反射するとき光に紫外線が入っていれば白く写り、入っていなければ黒く写ります。

すると雌は真っ白に移り、雄は真っ黒に見えます。

つまりモンシロチョウは人には見えない色で雌雄を見分けていることがわかりました。

ただ、「それがわかって何の役に立つんだ」と聞かれると

「さあー、何の役に立つんでしょうかねえ」と言うのには笑ってしまいました。

またチョウは葉に太陽光が反射するのを目印として飛んでいるのだそうです。

あるとき日高氏が「ここでチョウは小川を横断するな」と思って見ていたら、果たしてそこで小川を横断し、チョウの気持ちが判ってとても嬉しかったということです。

何だか荘子の「胡蝶の夢」を思い出して小生、すっかり感動してしまいました。

「私（荘周）は夢の中で蝶となった。嬉々として蝶そのものであった。

ハッとして目が覚めると自分、荘周であった。

私が夢の中で蝶となったのか、自分が蝶であって今夢を見ているのかわからない」

## 5. アナフィラキシーで 20%は蕁麻疹を欠く！

食物アレルギーの症状は下記 4 つですが、全て揃うわけではありません。アナフィラキシーで蕁麻疹、痒みは最も多いのですが、20%でこれを欠き呼吸器、消化器症状のみ出るのであります。大変重要なポイントです。

### 【食物アレルギーの症状】

- ・皮膚症状： 蕁麻疹、発赤、痒み、舌・口唇・口蓋垂腫脹
- ・呼吸器： 呼吸困難、喘鳴、ストライダー
- ・消化器症状：腹痛、嘔吐
- ・血圧低下： 失神、失禁

患者を見た時、果たしてアナフィラキシーを起こしているのかどうか、診断クライテリアがあります。

Criterion 1 は蕁麻疹がある時、Criterion 2 は蕁麻疹が必ずしもないもの、Criterion 3 は血圧低下のみで診断に迷う一番やばいものです。

昔、長女が小学校 1 年の時の宿題で「や」をつく言葉をあげなさいというのに、「やったー、やばい、やくたいもない（静岡弁でしょうもない）、やりゃあいいじゃん」と書いてありました。

### 【アナフィラキシーの診断クライテリア】

以下の 3 つのクライテリアのどれかに当てはまればアナフィラキシーの可能性が高い。

#### 【Criterion 1】

アレルゲン接触数分から数時間で皮膚、粘膜、または両者の症状（蕁麻疹、発赤、痒み、口唇・舌・口蓋垂腫脹）があり、かつ次のうち 1 つの症状がある。

- ・呼吸器症状（呼吸困難、喘鳴、stridor、PEF 減少、低酸素血症）
- ・血圧低下または end-organ dysfunction の症状（失神、失禁、hypotonia、collapse）

#### 【Criterion 2】

アレルゲン接触数分から数時間で下記の 2 つ以上の症状がある。

- ・皮膚または粘膜症状（蕁麻疹、発赤、痒み、口唇・舌・口蓋垂の腫脹）
- ・呼吸器症状（呼吸困難、喘鳴、気管支攣縮、stridor、PEF 低下、低酸素血症）
- ・血圧低下またはそれに伴う症状（hypotonia、collapse、失神、失禁）
- ・消化管症状の持続（腹部痙攣、嘔吐）

### 【Criterion 3】

アレルゲン接触数分から数時間で血圧低下

- ・ 幼児、小児：その年齢平均より血圧が低いか、収縮期血圧の 30%以上の低下
- ・ 成人：収縮期血圧 90 未満または普段の血圧より 30%低下。

6. アナフィラキシーは二相反応が 4-24 時間で起こる！

アナフィラキシーの治療で、エピネフリンは死亡回避に最も有効ですが、その半減期は数分ですからしばしば 2 本目が必要です。

エピネフリンは致死性アナフィラキシーに最も有効であるにも関わらず医療機関で処方されることが少なく、抗ヒスタミン剤が優先されているとこの著者は嘆いています。

「抗ヒスタミン剤、ステロイド、吸入β刺激薬はあくまでも補助薬に過ぎない！」  
ことを肝に銘じて下さい！

「食物アレルギーによる死亡の最も大きな原因はエピネフリンを投与しないこと」  
なのです！

また食物アレルギーによるアナフィラキシーでは、10-15%で **biphasic reaction** (二相反応) が 4 から 24 時間後に起こりますので重症の場合、4 から 6 時間以上は観察が必要です。

これは経口で腸管に入った食物が腸管で吸収されて再度アレルギー反応を起こすものです。まあ、1 日は入院させた方が無難でしょう。

食物アレルギーの普段の注意としては、標準治療はアレルゲンの回避です。  
ミルク、卵は火を通せば安全なこともあります **food challenge** で確認が必要です。  
小生の長男は卵アレルギーでした。

子供の頃は、洋菓子はほとんど卵が入っているので、おやつはいつも煎餅、ゼリー、飴でした。遊び友達がチョコレートを食べているのを見て  
「それっておいしいが？」と聞いているのはあわれでした。

高校生くらいから **outgrow** (改善)してラーメン (つなぎに卵を使っている) を食べても大丈夫になりました。

しかし、大学に入り「生卵かけご飯」をそれまで一度も食べたことがなかったので試したところ激しい嘔吐、下痢が起こり生卵だけはやはりだめでした。  
ただそんなにうまいとも思わなかったので諦めがついたそうです。

この総説によると food challenge は outgrow したかどうかの確認に使われることが多いとのこと。丁度、長男の生卵トライアルと同じです。なお、調理した卵に対する免疫寛容は生卵より前に起こることです (Food Allergy, Clinical Practice, N Engl J Med, Sep18,2008) 。  
ですから、調理卵でアレルギーが起こらなくても生卵でアナフィラキシーが起こる可能性があります。

患者教育としては必ず食物のラベルを読ませます。  
また Medical-alert Jewelry ってのがあります。  
アレルギーである旨書いたブレスレットをいつも身に付けるのです。  
下記は、「蜂アレルギーでエピペンを使ってくれ」と書いたブレスレットです。

<http://bwsilverjewelry.blogspot.jp/2011/05/needng-stylish-medical-alert.html>  
(medical-alert jewelry)

食物アレルギーの予防療法としてはアレルゲンの皮下注射がありますが、  
無論アナフィラキシーの危険があります。  
その他に、経口、舌下、表皮 (epicutaneous) 投与の 3 つあり、  
皮下注よりはるかに安全ですがまだ実験的段階です。

なお言葉の定義として下記 3 つの違いに注意して下さい。

#### 【言葉の定義】

- ・ Desensitization (脱感作) :食物アレルギーの閾値を上げる。数ヶ月の治療を要する。
- ・ Sustained unresponsiveness:予防治療終了後も無反応が維持される。年余かかる。
- ・ Oral tolerance:生後まもなく自然に起こるもの。現在のデータでは「真の免疫寛容」は起こらない。

免疫療法は、皮下投与以外に次の 3 つの方法がありますがまだ実験段階です。

#### ① 経口免疫療法

アレルゲンの粉を食事に混ぜるもので、効果は大きいのですが、アナフィラキシー、eosinophilic esophagitis(5%未満)、胃腸症状を起こすことがあります。  
経口免疫療法は食物アレルギーに比し季節性アレルギーでは有効率が低いのだそうです。  
ウイルス感染、生理があつたりアレルゲン摂取後 2 分から 2 時間で運動する場合はアレルゲン量を減らすことがしばしば必要です。

経口療法初期に omalizumab (ゾレア、75 mg注 23,128 円、150mg 注 45,578 円) 使用は副作用低減に有用ですが最終的に大きな利点があるかは不明です。

### ② 舌下免疫療法 (Sublingual Immunotherapy)

主にピーナッツアレルギーに対して評価されましたが、アレルゲンを毎日舌下に年余投与、1年程で多くで脱感作、中等度免疫寛容に至るそうです。ただ長期の **sustained unresponsiveness** に至るかは不明です。副作用は少なく口腔咽頭の痒み、チクチク (tingling) する程度です。

### ③ 表皮免疫療法 (Epicutaneous Immunotherapy)

ピーナッツ、ミルクアレルギーで試され背中や上腕に 24 時間毎貼りつけ数年継続します。効果は小さい (modest) ですが副作用も少ないようです。副作用はパッチ部の皮膚刺激程度で全身反応はありません。

それでは N Engl J Med、総説「食物アレルギー」重要点 6 の怒涛の反復です！

- ・ピーナッツを生後 4-6 ヶ月で開始すると免疫寛容が起こる！
- ・アナフィラキシー死亡の最大の原因はエピネフリン投与の遅延である！！
- ・死亡しやすいのは青年のピーナッツ、ナッツ類、魚、甲殻類アレルギー、喘息の存在！
- ・運動、ウイルス感染、生理、情動ストレス、アルコール摂取でアレルギー閾値下がる！
- ・アナフィラキシーで 20%は蕁麻疹を欠く！
- ・アナフィラキシーは二相反応あり 4-24 時間観察せよ！