

食物アレルギーと食物関連アナフィラキシーの治療(総説) JAMA, Feb.13, 2024

西伊豆健育会病院早朝カンファ 2024. 7 仲田和正

付けたり: 奇跡体験アンビリバボー(ダニ刺傷でカレイ卵アレルギー)、クラゲ刺傷で納豆アレルギー、イルカの肉、COVID19 ワクチンでアナフィラキシー死亡、孫に生後 4 カ月から全アレルゲンをガンガン摂取させる、機会の窓、マリー・アントワネット逃亡事件、源氏物語夕顔の突然死、

Management of Food Allergies and Food-Related Anaphylaxis (Review)

著者

- Edward G. A. Iglesia MD, MPH (Master of Public Health)
Division of Allergy, Pulmonary and Critical Care , Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee
- Mildred Kwan, MD, PhD, Onyinye I. Iweala, MD, PhD
Thurston Arthritis Research Center, Division of Rheumatology, Allergy and Immunology, Department of Medicine, University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill
- Yamini V. Virkud, MD, MA, MPH

JAMA, Feb.13, 2024 食物アレルギー総説最重要点は下記 10 点です。

- ① ダニ咬傷で α -gal IgE 抗体で哺乳類肉アレルギー起こす。米国で肉アレルギーの 3 割はこれ。
- ② α -gal-specific IgE > 0.1KU/L で陽性、保険適応外で下記で検査可能。
[研究用試薬受託測定サービス「アッセイサポート」お問い合わせフォーム \(office.com\)](#)
- ③ アナフィラキシー定義: 蕁麻疹+(呼吸/血圧↓/消化器症状の最低1つ)。または血圧↓/気管攣縮。
- ④ アナフィラキシー死亡の最大原因はエピネフリン投与遅延! 5 分毎投与。2 回投与でも不十分は 2.2%。
- ⑤ 生後 4-6 カ月でピーナッツ, アレルゲン摂取で免疫寛容起こりピーナッツアレルギー 7 割, 卵 4 割減少!

- ⑥ 致死性アレルギーはピーナッツ、木の実、甲殻類、牛乳。加齢で軽快は卵、小麦、大豆、牛乳。
- ⑦ 落花生、クルミ、栗、ゴマ、魚、甲殻類は改善しない。牛乳、卵、小麦、大豆は自然改善。
- ⑧ α -gal syndrome はダニ避け、哺乳類肉、乳製品、cetuximab、未分化ヘパリン、カプセル、生体弁注意。
- ⑨ α -gal syndrome 対策は 3 段階で。誘発因子: 発熱、運動、アルコール、生理、アスピリン、NSAIDs。
- ⑩ アレルゲン→樹状細胞→CD4T→形質細胞から IgE→好塩基球・肥満細胞→炎症物質

以前、カレイの卵(α -galを含む)に対するアレルギーとダニ咬傷の関連を聞いたことがありますが西伊豆でカレイなんて食べることはないのだから別に気にもしませんでした。

ところが「ダニ咬傷で α -gal に対する IgE 抗体ができるとカレイだけでなく哺乳類の肉(四つ足)に対するアレルギーも起こる」と言うのです。奇跡体験アンビリバボーでもこのアレルギーを扱っていました。

[奇跡体験! アンビリバボー: あなたも他人事じゃない!? 知らぬ間に迫り来る魔の手とは!? - フジテレビ \(fujitv.co.jp\)](#)

(島根県、ダニ咬傷とカレイの卵アレルギーの関連、フジテレビ)

そう言えばクラゲ刺傷でPGA (poly γ glutamic acid) による納豆アレルギーなんて意表を突く変なアレルギーもありました。サーファーで納豆アレルギーは多いのだそうです。そう言えば伊豆下田高校にはサーフィン部があります。納豆なんて外人は絶対食べられないだろうと今まで思っていました。インバウンドで外国人が増えてきたら意外にハマる人が多いのに驚きます。やはり美味しいものは万国共通なんだなあと思います。

西伊豆ではカレイは食べませんが、古来、イルカを食べる習慣がありスーパーで普通にイルカ肉の干物を売っています。西伊豆の住人は水族館でイルカを見ると「あっ、可愛い」でなく、「美味そう」と思うとのこと。以前、米国人が我が家にホームステイスーパーでイルカ肉を見せたらたまげていました。食べてみるか聞いてみましたが断られました。

1. ダニ咬傷で α -gal IgE 抗体でき哺乳類肉アレルギー起こす。米国で肉アレルギーの 3 割はこれ。

今回、小生、実に意外だったのは人のダニ咬傷により初めて「炭水化物 α -gal (galactose- α -1,3-galactose)」に対する IgE 抗体ができます。これは食事中的哺乳類の肉や腸管内細菌 α -gal に対して α -gal 関連 IgG、IgA、IgM は産生することはありますが普通 IgE 抗体は産生しません。ところが「 α -gal 特異性 IgE」は米国では lone star tick (ロンスターダニ、Amblyomma Americanum) の咬傷による「ダニ唾液中の α -gal 曝露によって産生」されます。国内でも「マダニ」で起こるようです。

これ以外の α -gal 特異性 IgE を作るダニには Ixodes holocyclus (オーストラリアマダニ), Amblyomma sculptum, Ixodes Ricinus (リヌスマダニ), Haemaphysalis longicornis (フタゲチマダニ) があります。

一旦、 α -gal 特異性 IgE ができると、哺乳類(牛、豚等)の肉の α -gal に対して食後 2 時間位からアナフィラキシーを含むアレルギー反応が起こる(MMA:mammalian meat allergy)というのです。

即座の反応ではありません。これを「 α -gal syndrome」と言います。

これは決して珍しい疾患ではなく 233,521 人の調査で「米国南東部で α -gal 感作の陽性率はなんと 20-31%」に上り、新たな食物アレルギーの原因として浮上してきました。米国南東部とはミズーリ、バージニア、テネシー、アラバマ、ニュージャージー州などです。このアレルギーは 2002 年に最初に報告され 2010 年頃から米国で測定されるようになったようです。

米国で小児の 7.6%、成人の 10.8%に IgE 関連「蛋白」アレルギー(IgE-mediated food-protein allergies)があります。哺乳類の肉(mammalian meat)中の「炭水化物」、galactose- α -1,3-galactose(α -gal)による IgE 介在遅延性アレルギー(delayed IgE-mediated allergic response)は米国で 96,000 から 450,000 人に存在すると推定され現在、成人の食物関連アナフィラキシーの主要原因(leading cause)です。

「米国で哺乳類肉にアレルギーの患者 10 万人以上で 32.4%に α -gal の感作」が見られました。とくに 70 歳以上で陽性率が高く、0-9 歳では少ないとのこと。

2011年から2018年にかけて α -galのテスト数は6倍となりました。CDCの報告では米国で2010年以来96,000から450,000人が α -gal症候群を起こしました。

下記の2022年のCDC(Centers for Disease Control and Prevention, 米国疾病予防管理局)の報告によると米国の医療者の間で α -gal syndromeを知らないのが42%だと言うのです。「えっ、それでは米国の6割の医療者は既に知っているのか」と小生逆に驚きました。

[Health Care Provider Knowledge Regarding Alpha-gal Syndrome – United States, March-May 2022 | MMWR \(cdc.gov\)](#)

ダニ咬傷が1回だけなら反応は漸減していきますが、複数回の咬傷で増強します。ですから以後の複数回のダニ咬傷を避けなければなりません。「従来、食物アレルギーは食物タンパクに対する反応」でしたが、「 α -galは炭水化物である」点が異なります。
また即座でなくたいい2時間以上経過してから反応が起こりますが、なぜなのかはわかりません。

また過敏性がある人は、鶏肉ソーセージ(小生見たことない)であってもその皮は「豚の腸」
ですから危険です。また乳製品(全乳、アイスクリーム、heavy cream、soft cheeses)も避けます。
また薬剤ではcetuxymab(アベタックス、抗EGFR抗体、直腸がんや頭頸部癌で使用、 α -galを含む)
や、そしてなんと未分化ヘパリン(豚の腸から作る)、薬のカプセル(ゼラチン)も注意が必要です。

また α -gal syndromeの患者では抗 α -gal「IgM抗体」が牛、豚由来の心臓弁、心臓パッチ、
血管グラフトに接着し長期慢性的に炎症を起こす可能性があるというのです。

まとめますと、ダニ咬傷で α -gal IgE抗体ができ哺乳類肉アレルギー起こし米国南東部で2-3割
の人が陽性です。

2. α -gal-specific IgE >0.1 KU/Lで陽性、下記で保険適応外で検査可能。

[研究用試薬受託測定サービス「アッセイサポート」お問い合わせフォーム \(office.com\)](#)

α -galと言えば学生の時、gall bladder(ゴール・ブラダ―、胆嚢)を「ギャル・ブラダ―」と発音している奴がいました。

国内でこれを測定できるのか調べたところ国立病院機構福山医療センター小児科藤原倫昌先生より、保険適応外ですが有償で下記で検査可能であることを教えて頂きました。

[研究用試薬受託測定サービス「アッセイサポート」お問い合わせフォーム \(office.com\)](#)

下記の funakoshi という会社では α -gal の IgA、IgM、IgG は測定できるようですが IgE は書いてありません。
[Anti- \$\alpha\$ -Galactosyl Antibody を測定するキット | Anti- \$\alpha\$ -Galactosyl Antibody Human ELISA Kit |
フナコシ \(funakoshi.co.jp\)](#)

検査会社の SRL 社や BML 社のサイトでも α -gal を検索したのですがヒットしませんでした。

SRL 社には α -gal の項目はなく哺乳類の肉アレルギーとしては牛乳、牛肉、チーズ、豚肉、羊肉、ゼラチン(薬剤のカプセルに使う)、豚上皮、家兎上皮などがありました。

BLM 社では「CAP アレルギー 16 種セットの食餌系」の中に牛肉が入っていますが豚肉はありません。

色々ネットで検索したのですが国内で α -gal specific IgE を検査できるサイトは見当たりませんでした。
どなたかご存じでしたら教えてください。

α -gal-specific IgE は 0.1KU/L 以上で陽性、未満で陰性です。 α -gal 感作が多い地域では
最低 2kU/L 以上か、全 IgE 濃度の 2% 以上で、哺乳類の肉の food challenge 陽性率が 50% 以上と
なります。最低 5.5kU/L で PPV(陽性的中率:検査陽性で真に陽性の人の割合)95% 以上となります。

まとめますと α -gal-specific IgE > 0.1KU/L で陽性です。国内(SRL 社、BML 社)では
まだ測定できませんが下記で保険適応外で検査可能です。

[研究用試薬受託測定サービス「アッセイサポート」お問い合わせフォーム \(office.com\)](#)

3. アナフィラキシー定義: 蕁麻疹+(呼吸/血圧↓/消化器症状の最低1つ)。または血圧↓/気管攣縮。

アレルギーの症状が蕁麻疹(皮膚粘膜症状)のみだったらアナフィラキシーとは言いません。

世界アレルギー機構(The World Allergy Organization)の 2020 ガイドラインではアナフィラキシー診断を
下記 2 つの場合と決めました。

【アナフィラキシーの定義(The World Allergy Organization 2020 guideline)】

i) 数分から数時間の急性発症の皮膚、粘膜または両者の病変で、全身性蕁麻疹
(generalized hives)、痒み、発赤(flushing)、口唇・舌・口蓋垂の腫脹、「および」
次のうち最低1つがある。

(1) 呼吸器症状:呼吸困難、喘鳴、気管支攣縮、stridor、低酸素

(2) 血圧低下、終末臓器(endorgan)機能不全:失神、失禁、筋緊張低下(collapse)

(3) 消化器症状:嘔吐、腹痛、強い腸痙攣(cramping)

ii) アレルギー曝露後、数分から数時間で低血圧か気管支喉頭攣縮が起こり皮膚症状ない。

上記の ii)は皮膚粘膜症状がなくて、突然の血圧低下や気管支喉頭攣縮の出現ですから
うろたえて訳がわからないうちに死に至ります。蕁麻疹があればアレルギーを疑えますが、
「蕁麻疹のないアナフィラキシー」が存在することは銘記しなければなりません。

以前、聖路加の岡田正人 Dr.のレクチャーで、アナフィラキシーによる心停止までの時間は、薬物静注
5 分、蜂 15 分、食物 30 分とお聞きしました。

なお IgE 介在食物アレルギーではアレルギーとの曝露以外に、補助因子の考慮が必要です。即ち「発熱、運動、アルコール摂取、生理、アスピリン、NSAIDs があると発症しやすくなります」。Food-dependent exercise-induced anaphylaxis (食物依存性運動誘発性アナフィラキシー) では、アレルギーとなる食事(小麦が多い)だけなら何ともないのに運動が加わって初めてアナフィラキシーが起こります。

アナフィラキシー後 90 分から 4 時間での「血清 tryptase」は患者のベースラインの最低 1.2 倍以上かつ 2ng/ml であることは「肥満細胞の脱顆粒化を意味し診断確定に役立つ」というのですが、SRL 社、BML 社で tryptase を検索しましたが見当たりませんでした。

アナフィラキシーの鑑別診断には急性気管支攣縮、失神、不安・パニック発作があります。

まとめますとアナフィラキシーの定義は2つあり、一つは皮膚粘膜症状+(呼吸器/血圧↓/消化器症状の最低1つ)。もう一つは血圧低下か気管攣縮単独で皮膚粘膜症状なしの時です。アナフィラキシー後 90 分から 4 時間の血清 tryptase 上昇は肥満細胞の脱顆粒化を意味し診断確定に役立ちますが国内ではサイトが見当たりません。

4. アナフィラキシー死亡の最大原因はエピネフリン投与遅延！5分毎投与。2回投与でも不十分は2.2%。

重症アレルギーやアナフィラキシーにはエピネフリン注射 5 分毎投与が第一選択です。

アナフィラキシー死亡の最大原因はエピネフリン投与遅延なのです。

2021 年の 86 研究のメタアナリシス 36,557 例でアナフィラキシー 10 例中 1 例は 2 回以上のエピネフリン投与を要しましたが 2 回投与での失敗例は 2.2% (95%CI, 1.1-4.1%) でした。

なおエピネフリン筋注で不整脈や ACS 発生は稀ですが 7 例の症例報告があります。

アナフィラキシーでは抗ヒスタミン剤、ステロイドなどはどうでもよく、「即座のエピネフリン投与が必須」です。

2022 年 11 月愛知県で COVID-19 ワクチン接種でアナフィラキシーを起こした患者に医師がエピネフリンを投与せず亡くなった事件がありました。

[愛知 コロナワクチン接種直後に死亡 調査委が検証結果公表 | NHK | 愛知県](#)

痒み、蕁麻疹、腹痛を和らげるには抗ヒスタミン剤、ステロイド、cromolyn(肥満細胞安定剤)が使われます。しかしこれらは急性の肥満細胞脱顆粒を止めることはできず、早期エピネフリン投与をためらってはなりません。

二相反応(biphasic reaction)を止めるにステロイドが使われますがその適量と期間については研究がありません。二相反応に対するステロイドは OR,0.8; 95%CI, 0.74-1.02 で効果はありませんでした(95%CI が1を跨いでいる)。

まとめますとアナフィラキシー死亡の最大原因はエピネフリン投与遅延です！5分毎投与します。2回投与でも不十分なのは2.2%です。アナフィラキシーに抗ヒスタミンやステロイドはどうしてもよく、とにかく即座のエピネフリン投与が必須です。

5. 生後4-6カ月でピーナッツ、アレルギー摂取で免疫寛容起こりピーナッツアレルギー7割、卵4割減少！

2015年にLEAP(Learning Early About Peanut Allergy) studyという驚くべきピーナッツアレルギーのRCT(Randomized Control Trial)がありました。この時から食物アレルギー予防が産業革命なみに劇的に変化しました。

Randomized Trial of Peanut Consumption in Infants at Risk for Peanut Allergy
NEJM, Feb. 26, 2015

それ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。

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という時期です。

小生は自分の長女、長男には孫たちが生後4カ月の時から、卵、ピーナッツ、その他アレルゲンになりそうなものを全てガンガン食べさせるように厳命しておりました。

長男は小児期ひどいアトピーで喘息もありましたが、その孫は何ともありません。

しかし長女の孫は軽い卵アレルギーです。卵摂取が週3回未満で摂取回数が少なかつたかなあと反省していますが、後悔してももはや手遅れです。

本日の総説によりますと幼児から小児期にかけて常にピーナッツや卵を与え続けることにより、特に幼児湿疹の児で食物アレルギーの一次予防になります。ピーナッツの場合RRR(Relative Risk Reduction 相対リスク低下)は実に71%；95%CI, 25-89%です(リスクが71%低下するということ)。

また鶏卵の場合は RRR44%;95%CI 13-64%(リスクが 44%低下)です。

そして「ピーナッツアレルギーの減少には「機会の窓」の期間(critical window of opportunity)がありとくに生後 4-6 カ月の間」なのです。

下記の NEJM、Sep21、2017 の食物アレルギー総説も参照してください。

[conference-29_09.pdf \(nishizu.gr.jp\)](https://www.nishizu.gr.jp/conference-29_09.pdf)

(食物アレルギー(総説)N Engl J Med, Sep21,2017、西伊豆早朝カンファ)

PALISADES(Peanut Allergy Oral Immunotherapy Study of AR101 for Desensitization in Children and Adults) では 372 人中 250 人が最低ピーナッツ 600 mg(2 個相当)を許容(tolerate)でき、一方、プラセボ群では 124 人中 5 人でした。現在、経口食物アレルギーの免疫療法に FDA(the US Food and Drug Administration)で認可されているのはピーナッツアレルギーパウダー(Arachis Hypogaea)のみです。

「the window of opportunity(機会の窓)」という言葉に小生、マリー・アントワネットのヴァレンヌ逃亡事件を思い出します。というのも 2023 年 11 月、小生夏休みを取って家内とパリに 9 日間行ってきました。

パリ最古(1248 年)の美しく壮大なステンドグラスのあるセント・シャペル教会はシテ島にあります。この教会のすぐ隣にコンシェルジュエリー(王室管理府)があり、ここは牢獄として使用され 1793 年から 94 年にかけて 2600 名の貴族、革命家が収容され断頭台へ送られました。マリー・アントワネットもここに収監されました。コンシェルジュエリーは現在博物館になっています。マリー・アントワネットが収監された 6 畳ほどの寒々とした石造りの独房があり受付で貸し出された iPad をそこに向けてと粗末なベッド、机、椅子、ランプが画面の部屋の中に現れ当時の様子がわかります。

1793 年 10 月 16 日、マリー・アントワネットは見物人がよく見えるように荷車に後ろ向きに座らされ両手を後ろに縛られ、また断頭台の刃の邪魔にならぬよう髪の毛は肩で短く切られ 2.5 kmほど離れたコンコルト広場へゆっくりと送られました。最期、正午頃、広場のギロチン台の階段を上がる時、処刑執行人サンソンの足を踏んでしまい「ごめんなさいね」と謝りました。その時、靴が片方脱げ、この靴は現在カン(Caen)市の Musée des Beaux-Arts de Caen に展示されています。また最期に着けていた粗末な服とヘアバンドはパリの Carnavalet 博物館(Musée histoire de Paris carnaulet)にあります。

フランス革命が始まりルイ 16 世とマリー・アントワネットはベルサイユ宮殿からパリ市内のチュイルリー宮に移され 2 年近くそこで過ごしていました。それでも王家はそんなに反感を持たれていただけではなく豪勢な暮らしを続けていたのです。一気に国民の憎悪の対象になったのは王一家のパリからオーストリアへの逃亡の失敗以後でした。

逃亡計画はマリー・アントワネットの愛人フェルゼン(スウェーデン貴族)が極めて綿密に立てました。最初は1791年4月決行予定でしたが優柔不断なルイ16世がいろいろな理由をつけて5月、6月初旬、中旬と先送りしついには6月下旬まで延期したのです。救援作戦に道の途中から王党派の軽騎兵(軽装備の騎兵)、竜騎兵(火器で武装した騎兵)たちが同行する予定でしたから、延期の度にフェルゼンは彼らに知らせなければなりません。

当初逃げるならシンプルこそベストと王家の5人と従者2人をスピードの速い2輪馬車2台に乗せて決行する予定でした。「the window of opportunity(機会の窓)」を重視したのです。しかしアントワネットが難色を示します。家族全員一緒の馬車で王家の大礼服やワイン携行等を主張します。逃げる際の快適さ、逃げた先でのメツにこだわったのです。決行当日は、ロシア貴族の帰郷を装い出発時はフェルゼンが馬車の御者、ルイ16世が執事に変装しました。王子は女の子に、アントワネットは養育係に変装します。子供たちには仮装舞踏会の出席と説明します。資金はフェルゼンが用意しました。軍隊も動員しますから費用は現代に換算して120億円と言われます。

1791年6月21日0時30分、密かに馬車でチュイルリー宮を出発します。護衛を付けたりすると目立ちますからできるかぎり地味に出発、途中で6頭立て大型馬車に乗り換えます。全280kmの行程で24時間以内の21日の夜には国境に到着予定でした。馬車って意外に速いのだなと驚きました。宿駅毎に6頭の馬を交換しますから、騎馬の伝令役が常に先駆けして馬の手配と支払いをすませます。

午前3時に第1の宿駅ボンティ(パリから11km)に到着し馬替えを行います。ところがいざ出発の間際、フェルゼンはルイ王に呼ばれ「貴殿はここからは一人でベルギーへ向かうように」と言いルイは目を反らします。フェルゼンに全てをお膳立てさせ成功が見えた途端、容赦なく切り捨てたのです。フェルゼンは王妃アントワネットの愛人でしたから嫉妬もあったのでしょう。フェルゼンは努めて冷静に王への説得を試み必死に懇願しましたが無駄でした。ついにあきらめ彼は一人、馬で去ります。

ルイは手帳に何時何分にどこに到着したと記録を残しておりこれは歴史として重要な史料になります。朝7時30分、チュイルリー宮では王家の不在に気付きます。朝9時、王一家拉致の命令が出されポン・ヌフ橋の砲台から大砲が撃たれ、パリ市門は全て閉じられ、ラファイエットが各地に捜索隊、伝令を放ちます。

午後1時49分馬車は小さな宿駅シャントリス(130km)に着きます。6月の耐え難い暑さだったのでルイは馬車を降ります。たまたま宿駅長の婿が家から出てきてルイを見るなり「陛下！」と叫び跪きます。彼は前年の連盟祭(パリ祭)でルイを見ていたのです。ルイは一拍置いた後、「うむ」と頷いてしまい王家の変装がばれます。当時写真なんてありませんから国民は国王、王妃の顔は知りませんでした。「他人の空似ですよ」と誤魔化せば良かったのです。

そして王一家は、その酒場で 30 分ほど歓待を受けたのです。この目撃情報はあつという間に広まります。しかしさらに途中で悠長に数十分の休憩やピクニックをしながら馬車を走らせました。16 時 12 分シャンパーニュのシャロン(パリから 151 km)に到着しました。ここは過激派のジャコバン・クラブの拠点で過激派の軍隊もいて要注意の町でした。しかしなんとか無事に過ぎ、18 時 15 分ソム・ヴェール(168 km)に到着します。ここで軽騎兵たちと落ち合うはずでした。

しかし彼らはいません。予定より既に 5 時間も遅れていたからです。計画では最大で 3 時間の遅延を見込んでいました。軽騎兵たちは、4 月から延期に次ぐ延期で、今日もう来ないのだろうと飲み屋に散ってしまったのです。

次のサント・ムヌー(193 km)では宿駅で過激派の連盟兵たちが王党派の竜騎兵を見かけていたため警戒していました。この真っ只中に 6 頭立て馬車が到着したのです。しかしなんとかここを誤魔化して発つことができました。この後、深夜にアルゴンヌの森を通らねばならず、この町の案内人は難色を示します。フェルゼンの計画では明るい夕刻には森を抜けるはずでした。そしてアルゴンヌの森を抜けた 23 時 35 分、ついにヴァレンヌ(220 km)でパリからの追手に追いつかれたのです。

町でけたたましく警鐘が鳴り王家一家は捕らわれました。目的地の国境近くのモンメディまではわずか 50 kmほどでした。この王家が国外逃亡した事件は国民の憤激を呼び、フランスに国王などもはや要らないと、国王一家は幽閉され 1793 年にルイとアントワネットは処刑されたのです。

人間の楽観がいかに致命的となり運命の歯車が狂いだすのか、もしルイ王が途中でフェルゼンを去らせなければ逃亡は十分成功していたでしょう。逃亡途中の数十分ずつの休憩、食事が積み重なって 5 時間の遅延となり彼らは「the window of opportunity(機会の窓)」を永遠に失ったのです。「根拠のない楽観は禁物(シン・ゴジラ 矢口蘭堂)」なのです。なおこの事件の一部始終は下記の本によります。ぜひお読みください。息詰まるようなサスペンスドラマです。

マリー・アントワネット 運命の 24 時間 知られざるフランス革命ヴァレンヌ逃亡 | 中野京子 | 本 | 通販 | Amazon

まとめますと生後 4-6 カ月でピーナッツ、アレルギー摂取することにより免疫寛容が起こりピーナッツアレルギー 7 割、卵 4 割減少します！機会の窓は限られているのです。機会の窓「生後 4-6 カ月」を逃すのは致命的なのです！マリーアントワネットを思い出して下さい。

6. 致死性アレルギーはピーナッツ、木の実、甲殻類、牛乳。加齢で軽快は卵、小麦、大豆、牛乳。

米国では9つの食物がIgE関連食物タンパクアレルギーの90%を占めます。

即ち甲殻類 (crustacean shellfish:エビ、カニ、ロブスター等)、乳製品 (dairy)、ピーナッツ、木の実 (tree nuts)、ヒレを持つ魚 (fin fish)、卵、小麦、大豆、ゴマの9つです。

致死性のアナフィラキシーの原因で多いのは、ピーナッツ、木の実(アーモンド、クルミ、ヘーゼルナッツ、ピスタチオ、栗、マカダミアナッツ、ピスタチオ等)、甲殻類(エビ、カニ)、牛乳ですが地域により異なります。

致死性アナフィラキシーは米国ではピーナッツが一番多く英国では牛乳です。

源氏物語の「夕顔」では光源氏と夕顔が八月十五日、一晚を共にしようと荒れ果てた邸宅にこっそり入ると、つまり今風に言うと源氏が彼女と寂れたホテルに泊ると、深夜、六条御息所(みやすどころ)の亡霊が現れ夕顔は突然死してしまいます。

「御枕上にいとをかしげなる女(亡霊)みて、『己がいとめでたしと見たてまつるをば、尋ね思ほさで、かく、ことなることなき人を率ておはして時めかしたまふこそ、いとめざましくつらけれ』とて、この御かたはらの人(夕顔)をかき起こさむとす。

(私のところには訪ねることもなく、このような優れたところもない女を可愛がるのは癪にさわってうらめしい、と夕顔をかき起こそうとする)」

このあたり、昔の人は薄暗い蝋燭の下で源氏物語を読んでいたわけで、読者はぞっとしていたに違いありません。この邸宅のモデルは京都駅の北東に現存する渉成園と言われます。

光源氏は皇子ですから、もしこんなことが発覚したら大スキャンダルになります。光源氏は遺体の処置に困り果て、家来に頼んで遺体を莫蔭(ござ)に包んで薄暗い夜明けに密かに牛車に載せます。莫蔭の横から髪の毛がこぼれています。そのまま運び出し東山で茶毘(だび)に付します。このあたり、もし自分だったらどうするだろうと今読んでもドキドキします。

源氏物語、文句なく面白いのです。世界中で読まれているのもわかります。

源氏物語が世界に知られたのは100年前の1925年、Arthur Waleyの訳からです。

小生、多分、与謝野晶子の訳(1912年出版)から英訳したのだろうと思っていたのですが、なんと日本語原文から訳したらしいのです。以後、Edward Sydensticker や Royall Tyler 等3人の訳があります。

源氏物語は下記の有名な文で始まります。

「いづれの御時(おんとき)にか、女御(にようご)、更衣あまたさぶらひたまひけるなかに、いとやむごとなき際(きわ)にはあらぬがすぐれて時めきたまふありけり。」

1925年のArthur Waleyの訳「The Tale of Genji」はこんなふうには始まります。

At the Court of an Emperor, there was among the many gentlewoman of the Wardrobe and Chamber one who, though she was not of very high rank, was favoured far beyond all the rest・・・。

一方、2003年に Royall Tyler により新たな訳「The Tale of Genji」が出版されたのですが下記の様に始まります。Royall Tyler はハーバード出身の日本文学研究者です。

In a certain reign(whose can it have been?) someone of no very great rank, among all His Majesty's Consorts and Intimates, enjoyed exceptional favor.

この夕顔の話は実はモデルが実在したらしいのです。村上天皇第7皇子の具平(ともひら)親王が、嵯峨野の広沢池にあった遍照寺に月の明るい夜に雑仕の女、大顔(こんな名前付けるかなあ?)とこっそり出かけたところ女が物の怪に取りつかれて亡くなったのです(古今著聞集)。小生、遍照寺に家内と行ってみました。小さな寺で今は広沢池から離れた南にあります。平安時代は広沢池の西岸の湖畔にあったようです。広沢池は今も月見の名所です。若い女性の突然死ですから月見で何か食べてのアナフィキシーだったのかなあと思いました。

致死性のアナフィキシーと言うとピーナッツ、木の実、甲殻類、牛乳あたりです。

ピーナッツはブラジル原産で17世紀頃中国から日本に伝わったらしく、甲殻類も夏から秋の京都に海産物はなかったでしょうから(パリで海産物を食べられたのは氷のある冬だけでした)、大顔の死因は木の実(栗、くるみ)あたりだったのでしょうか。紫式部は大顔を夕顔に替えて小説としたのです。具平親王もこんなことで後世まで名を残すとは思ってもみなかったでしょう。

米国ではIgE関連食物アレルギーは9つの食物で90%を占めます。

即ち甲殻類(crustacean shellfish:エビ、カニ、ロブスター等)、乳製品(dairy)、ピーナッツ、木の実(tree nuts)、ヒレを持つ魚(fin fish)、卵、小麦、大豆、ゴマの9つです。

死亡率は0.04/100万人/年です。

木の実とは、アーモンド、くるみ、栗、カシューナッツ、ピスタチオ、ヘーゼルナッツ、マカダミアナッツなどです。

ピーナッツは木の実ではありません。ココナッツもこれに含めません。

米国で食物アレルギーによるER受診で最も高いのはピーナッツ(5.85回/10万人)、木の実(4.62回/10万人)でした。

また卵や牛乳は加齢とともに軽快することが多く、1歳未満では症候性卵アレルギーは8.9%と高いのですが、6歳までに89%が軽快しました。

牛乳アレルギーは3歳未満では2-3%です。807人の牛乳アレルギーで4歳までに19%、16歳までに79%が軽快しました。

一方、ピーナッツや木の実アレルギーは加齢でもあまり軽快せず、ピーナッツアレルギーは6歳から10歳で14.8%から29%の軽快でした。

木の実(tree nuts)アレルギーは中央値10歳(5.8-15.7)で9%の改善でした。

まとめますと致死性アレルギーはピーナッツ、木の実、甲殻類、牛乳等です。

加齢で軽快するのは卵、小麦、大豆、牛乳等です。

7. 落花生、クルミ、栗、ゴマ、魚、甲殻類アレルギーは改善しない。牛乳、卵、小麦、大豆は自然改善。

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、NEJM 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が、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。

一方、落花生、クルミ、栗、ゴマ、魚、甲殻類は改善しません。

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)

ものが致死の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 :NEJM,Sept8,2008 Food Allergy】

- ・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

なお上記の一覧表は海外のものでので蕎麦が出てきません。

蕎麦アレルギーは、蕎麦屋の前を通っただけの極微量でも発作を起こします。

岡田正人先生によるとピコグラム(1gの1/1兆)より小さいフェムトグラム(femtogram: 1gの1/1000兆)の単位で起こすと言われます。

以前、当院に赴任した女性医師が救急室に入るなりどこかに蕎麦があると言うのです。

怪訝に思って探したところ、なんと救急室の枕の中身が蕎麦殻でした。

北海道弟子屈の川湯ビジターセンターというところにヒグマの展示説明がありました。

驚いたことにヒグマの嗅覚は犬の4-5倍でエゾシカの死骸や生ごみなら3km先からでも匂いを追って嗅ぎ当てることができるというのです。それこそフェムトグラムの単位でしょう。

成人と小児では各種アレルギーの罹患率が異なります。

成人対小児で甲殻類アレルギーは2.9%:1.3%、乳製品1.9%:1.9%、ピーナッツ1.8%:2.2%、木の実(tree nuts)1.2%:1.2%、魚類0.9%:0.6%、卵0.8%:0.9%、小麦0.8%:0.5%、大豆0.6%:0.5%、ゴマ0.2%:0.2%でした。

まとめますと致死性アレルギーで多いのはピーナッツ,木の実,甲殻類,牛乳。加齢で軽快するのは卵,小麦,大豆,牛乳です。

8. α -gal syndrome はダニ避け,哺乳類肉,乳製品,cetuximab,未分化ヘパリン,カプセル,生体弁注意。

複数回のダニ咬傷により α -gal syndrome では α -gal-specific IgEが増加し反応が増加しますので以後のダニ咬傷を避けなければなりません。

山野では虫よけ(repellant)、殺虫剤(insecticide)を衣服やギア(gear、道具)に散布し、自宅に戻ったら2時間以内にシャワーを浴び衣服や皮膚をチェックします。ダニがいたら(tweezers、毛抜き)で除去します。

伊豆でも山野にはダニなんて当たり前にありますから西伊豆健育会病院の救急室には常にダニを取る tick twister(ダニに引っ掛けてクルクル回して捕る。画像検索ですぐ出ます)を常備しています。この器具は釘抜きみたいな恰好をしているので、梃子(テコ)のように使いたくなりますが、コマのようにクルクル回すのがポイントです。

数年に一回位、ダニによるツツガムシ病も経験します。突然、全身の発疹が出た時、鑑別にツツガムシは必ず入れる必要があります。死に至る病ですがテトラサイクリンで治癒します。ツツガムシは小さくて(0.2-1mm)肉眼ではわからず、疑ったら咬傷の瘡蓋(かさぶた)を全身くまなく探します。

expert opinion では α -gal syndrome で食物等は3段階に分けます。

まず哺乳類の肉、内臓(innards)、臓器(organs)を避け、また哺乳類(四つ足)

由来のゼラチン、バスケット中のラード、鶏肉のソーセージを包む豚の腸、パンから滴り落ちる肉汁(gravy drippings)、牛肉スープ、fatback(豚の背中の硬い皮下脂肪)、野菜料理中のベーコンに注意します。

ゼラチンを含むデザート、pudding(プリン)、ヨーグルトなどにも注意です。

たいていの患者は少量-中等量の乳製品(スキム、低脂肪乳、硬いチーズ)の摂取は可能なようです。

80%の患者は以上の遵守で軽快しますが、以上の制限でも有症状の患者は20%おり、その場合、次の段階として乳製品(全乳、アイスクリーム、heavy cream、soft cheeses)も避けます。

食事中的 α -gal が常にアレルギー症状を起こすとは限らず、発熱、運動、アルコール摂取、生理、アスピリン、NSAIDs で誘発されることがあります。

なお驚くのは cetuxymab(アービタックス、抗 EGFR 抗体、直腸がんや頭頸部癌で使用)は α -gal を含むので注意です。

甲状腺ホルモンのサプリ(Armour thyroid:牛、豚の自然な甲状腺ホルモンを含む)や哺乳類由来のゼラチンカプセルも問題です。また α -gal syndrome の患者では抗 α -gal 「IgM」抗体が牛、豚由来の心臓弁、心臓パッチ、血管グラフトに接着し長期慢性的に炎症を起こす可能性があります。

更に驚くのは豚腸管粘膜や牛肺由来のヘパリンも α -gal を含む(国内のヘパリンは豚の腸由来)のです。低分子ヘパリンでなく、特に未分化ヘパリンでアレルギー反応を起こすことがあります。

α -gal syndrome の 17 人の患者のうち 4 人で未分化ヘパリンによりアレルギー反応を起こしました。また α -gal syndrome で未分化ヘパリン投与の 39 人の内 1 人でアレルギーを起こし、低分子ヘパリン投与の 22 人は起こさなかったとのことです。

expert opinion では α -gal syndrome の患者で未分化ヘパリン投与が避けられぬ場合は、ステロイドと抗ヒスタミンで前処置をすべきとする意見がありますが、しかしそのデータはありません。

α -gal syndrome では血清 α -gal 特異的 IgE のレベルを 6-18 カ月毎にモニターします。
そのレベルは特に以後のダニ咬傷を避けることができれば時と共に減少することです。
 α -gal IgE が 2kU/L 未満か全 IgE の 2%未満になれば肉の経口チャレンジも考慮します。
へーと思ったのは、遺伝子エンジニアリングによる α -galactosyl transferase enzyme がフリーの豚が開発されれば解決になるというのです。

まとめますと α -gal syndrome では以後のダニ咬傷を避ければ IgE が減少していきます。
また哺乳類肉、乳製品、cetuximab、未分化ヘパリン、カプセル、生体弁に注意します。

9. α -gal syndrome 対策は 3 段階で。誘発因子: 発熱,運動,アルコール,生理,アスピリン,NSAIDs。

上記(8章)で述べた α -gal syndrome 対策を詳述します。次の 3 段階(tier)でレベルアップさせます。

【 α -gal syndrome での食事・薬アレルギー回避手順】

(1) 第 1 段階(Tier 1): 下記のリスクの高い食事、薬剤を避ければ 80%は改善する。

<食事>哺乳類(牛、豚)の肉、内臓、臓器やスープ、パンからしたたる肉汁、鶏肉ソーセージの豚腸の包み、豚肉ソーセージ、ビスケット中のリード、豚の背中の硬い脂肪(fatback)、野菜中のベーコンを避ける。

<薬剤>cetuximab、輸液剤のゼラチン製剤、Armour thyroid(牛、豚由来の甲状腺ホルモンのサプリ)、抗蛇毒血清(マムシ血清は馬由来)

(2) 第2段階(Tier 2):第1段階の食事・薬剤に加えて下記も避ければ95%改善する。

<食事>乳製品、生クリーム(heavy cream)、ソフトチーズ、全乳アイスクリーム

<薬剤>牛、豚由来の心臓弁、ゼラチンを含むワクチン

(3) 第3段階(Tier 3):第1, 第2段階の食事に加え下記も避ければ99%改善。

<食事>ゼラチンを含むプリン(puddings)やヨーグルト

<薬剤>ヘパリン、豚由来の膵酵素製剤、ゼラチン製カプセル

食事中の α -galが常にアレルギー症状を起こすとは限らず、発熱、運動、アルコール摂取、生理、アスピリン、NSAIDsで誘発されることがあります。

Food-dependent exercise-induced anaphylaxisでは、アレルゲンとなる食事(小麦が多い)の後4-6時間経ってからanaphylaxisが起こります。

まとめますと α -gal syndrome対策は3段階です。まず哺乳類肉や抗蛇毒血清(馬)、cetuximabを避け(80%回避)、だめなら乳製品も避け(95%回避)、それでもだめならゼラチン、ヘパリン、ゼラチンカプセルを避けます(99%回避)。

10. 湿疹等からアレルゲン→樹状細胞→CD4T→形質細胞でIgE→好塩基球・肥満細胞→炎症

意外なことに「幼児湿疹(infantile eczema)は食物アレルギーの最大のリスク因子」です。

湿疹により表皮のバリアーが壊れて食物タンパクに感作されやすくなるのです。

食物アレルギーの感作は皮膚、腸、呼吸器からの食物タンパク抗原との接触に始まります。

食物アレルギーは「感作相(sensitization phase)」で始まります。表皮、腸管上皮、呼吸器上皮にアレルゲンが付着すると中に侵入し樹状細胞に取り込まれ、樹状細胞はナイーブ(抗原タンパクと接触歴がないということ)なCD4T細胞にアレルゲンを提示します。

CD4T細胞はTh2細胞(ヘルパーT細胞2型:IL4を分泌してB細胞を活性化させ抗体を作る)やTfh(T follicular helper cell, 濾胞性ヘルパーT細胞:CD4のヘルパーTのサブセット)に分化します。Tfhは2型サイトカイン(IL4, IL5, IL9)を分泌しCD19B細胞を活性化して形質細胞(plasma cell)に分化させて「抗原特異性IgE」を分泌します。

次のphaseは「アレルギー効果器フェーズ(allergy effector phase)」で、IgEは肥満細胞のRc ϵ RI受容体に接着し好塩基球も活性化します。

これにより肥満細胞、好塩基球から炎症仲介物質(inflammatory mediators)即ちヒスタミン、tryptaseを含むproteasesや、アレルギー、炎症サイトカインのIL4, IL6, tumor necrosis factors), platelet-activating factors, leukotriens, prostaglandinsが放出されて血管透過性、粘膜・粘膜下浮腫、平滑筋過剰反応、血管浮腫、喘鳴、腹痛、気管支収縮、鼻過敏性、腸管スパズム、アナフィラキシーショックを起こします。

アナフィラキシーを疑ったときその 90 分から 4 時間後の血清「tryptase」は患者のベースラインの最低 1.2 倍以上かつ 2ng/ml であることは「肥満細胞の脱顆粒化を意味」し診断確定に役立ちます。
ただし SRL 社や BML 社のサイトでは tryptase はありませんでした。

食物タンパクアレルギーの症状が急速に発現するのに比して α -gal syndrome は哺乳類の肉を食べてから 2 時間以上してから起こります。ただし胃腸症状はそれ以前から始まることはあります。
 α -gal syndrome でアレルギー反応が遅延する理由はよく分かっていません。

まとめますと幼児湿疹は食物アレルギーの最大リスク因子であり、アレルゲン→表皮樹状細胞→CD4T→形質細胞から IgE→好塩基球・肥満細胞→炎症物質放出しアレルギー症状を起こします。

それでは JAMA, Feb.13, 2024 食物アレルギー総説最重要点 10 の怒涛の反復です。

- ① ダニ咬傷で α -gal IgE 抗体で哺乳類肉アレルギー起こす。米国で肉アレルギーの 3 割はこれ。
- ② α -gal-specific IgE > 0.1KU/L で陽性、保険適応外で下記で検査可能。
[研究用試薬受託測定サービス「アッセイサポート」お問い合わせフォーム \(office.com\)](#)
- ③ アナフィラキシー定義: 蕁麻疹+(呼吸/血圧↓/消化器症状の最低1つ)。または血圧↓/気管攣縮。
- ④ アナフィラキシー死亡の最大原因はエピネフリン投与遅延! 5 分毎投与。2 回投与でも不十分は 2.2%。
- ⑤ 生後 4-6 カ月でピーナッツ, アレルギー摂取で免疫寛容起こりピーナッツアレルギー 7 割, 卵 4 割減少!
- ⑥ 致死性アレルギーはピーナッツ、木の実、甲殻類、牛乳。加齢で軽快は卵, 小麦, 大豆, 牛乳。
- ⑦ 落花生, クルミ, 栗, コマ, 魚, 甲殻類は改善しない。牛乳, 卵, 小麦, 大豆は自然改善。
- ⑧ α -gal syndrome はダニ避け, 哺乳類肉, 乳製品, cetuximab, 未分化ヘパリン, カプセル, 生体弁注意。
- ⑨ α -gal syndrome 対策は 3 段階で。誘発因子: 発熱, 運動, アルコール, 生理, アスピリン, NSAIDs。
- ⑩ アレルゲン→樹状細胞→CD4T→形質細胞から IgE→好塩基球・肥満細胞→炎症物質