

thermo scientific

明日の診療に役立つアレルギー情報誌・だからイムノキャップ

ALLAZiN

Allergy
News

Winter

● ALLAZiN Live アレルギー最前線

食物アレルギー診療ガイドライン2016

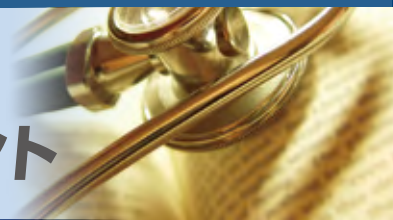
「診断と検査」改訂のポイント

- ALLAZiN Focus 進化するアレルギー検査
多項目同時スクリーニング検査の
目的と位置づけ
- ALLAZiN Topics 注目のアレルゲン
豆乳による重症 PFAS

ThermoFisher
SCIENTIFIC



食物アレルギー診療ガイドライン2016 「診断と検査」改訂のポイント



第53回日本小児アレルギー学会(2016年10月8~9日、群馬県前橋市;以下、第53回大会)の開催とほぼ同時に発刊された「食物アレルギー診療ガイドライン2016(以下、改訂GL)」は、その序文にもある通り、大幅な改訂となっています。第53回大会では、二日目のシンポジウムにおいて各章を分担執筆された先生方よりその改訂のポイント解説のご講演がありました。

本稿では第53回大会でのご講演要旨を念頭に、「第6章 診断と検査」の内容から特に特異的IgE検査に関する記述部分を整理します。

「第6章 診断と検査」の改訂は最新のエビデンスに基づいて、“特異的IgE検査法とその解釈”に大きな改訂がありました¹⁾。実際に改訂GLの本章を開いてまず目に付くのは、プロバビリティカーブに関する記述の大幅な拡充です。改訂GLでは、プロバビリティカーブ(以下PC)はあくまで特定の集団を対象に統計学手法(ロジスティック回帰分析)によって作成されたものであり、実際の診療に応用する場合には、PC作成の元となった検討の目的や診断方法を十分に理解して、その特性に応じた利用をすることが重要だとしています。そのため、たとえば鶏卵のPCについては6つの文献要旨を表にして提示しています。PCの日常診療への応用では、症状誘発確率が90%あるいは95%以上となる抗体価(以下、90%予測値;改訂GLでは90%以上となる抗体価を記載)が重要ですが、取り上げられている検討の

対象や診断根拠となった負荷試験の実施方法、場合によっては特異的IgE検査法も異なっており、その結果90%予測値も各文献で異なっていることが示されています。またさらに、図表になったPCは1本のきれいな線で示されているものの、この線はあくまで統計処理で求めた代表値を示したものであって、実際のデータには誤差範囲(95%信頼区間)があること、つまり、患者さんによっては必ずしもPCの値と一致しない可能性があることにも留意しなければなりません。

なお、同じ特異的IgE検査であっても、検査キット間で検査値が異なることにも注意すべきであることが指摘されています。ちなみにイムノキャップの測定値であることは、単位表記がU_A/mLであるかどうかで確認することができます。また、多項目同時測定を行うキットは定量性が十分でないため、スクリーニング用途(原因不明の食物アレルギーの検索や吸入抗原の感作状況の確認)に限って利用すべきとの記述があり、この場合にも結果の解釈には十分な注意が必要と理解することができます。



国立病院機構三重病院
院長

藤澤 隆夫 先生

日本アレルギー学会 指導医(小児科) 理事。日本小児アレルギー学会理事長。三重大学大学院病態解明医学講座 成育医学分野 連携教授。

二つ目は、アレルゲンコンポーネントについての記述です。「粗抗原との併用によってより精度の高い診断が可能となる」との総括的な記述に始まり、「5. 食品ごとの特異的IgE検査の評価」のパートでは、食品ごとに粗抗原とコンポーネント特異的IgE検査

それぞれの特徴や臨床的な有用性が、最新のエビデンスを反映して解説されています^{注1}。現在、保険診療で利用可能なコンポーネントは表にまとめて掲載されており、本文ではGal d 1 (オボムコイド; 卵白)は加熱鶏卵に対する診断精度が優れていること、Tri a 19 (ω -5グリアジン; 小麦)やAra h 2 (2Sアルブミン; ピーナッツ)は、それぞれ小麦およびピーナッツアレルギーに対する特異度が高いことが記述されています^{注2}。Gly m 4 (PR-10; 大豆)は花粉感作に伴う思春期、成人の大豆アレルギー診断に対して有用と記述されており、特に感度に優れています。Tri a 19やAra h 2が特異度に優れたコンポーネントで、粗抽出アレルゲンの検査が陽性であることを確認した上でこれらを利用することで、その臨床性能が十分に生かされるのに対して、Gly m 4は問診で花粉感作に伴う大豆アレルギーが疑われた場合に活用すると良いコンポーネントです^{注3}。

表 保険適用されている食物アレルゲンコンポーネント特異的IgE検査

粗抗原	コンポーネント
卵白	Gal d 1 (オボムコイド)
牛乳	Bos d 4 (α -ラクトアルブミン)
	Bos d 5 (β -ラクトグロブリン)
	Bos d 8 (カゼイン)
小麦	Tri a 19 (ω -5グリアジン)
大豆	Gly m 4 (PR-10)
ピーナッツ	Ara h 2 (2Sアルブミン)
ラテックス	Hev b 6. 02

なお、各アレルゲンコンポーネントに関するより詳細な情報は「第5章 食物アレルゲン」で解説されています。食物アレルゲン本体の大部分が、特異的IgEが結合するタンパク質である(第5章 要旨より)との理解に基づいて、単に特異的IgE検査の臨床的な意義にとどまらず、各アレルゲンのタンパク質としての性質や、小麦や大豆など加工食品として摂取される機会が多いものに関しては、その加工過程を通じての反応性の変化などにも踏み込んだ解説がされています。

最後に、第6章に限ったことではありませんが、病歴把握の手順記載を「乳児期」「幼児期以降」「学童期以降」と年齢別の問診ポイントに改訂する



など、より一般臨床での活用をイメージした改訂になっています^{2,3}。特異的IgE検査の基本的な位置づけについては、特異的IgEの存在は「感作」を示すものである、と明確に記述されており、①「特異的IgE検査陽性が必ずしも症状誘発の原因を示すものではないこと、②未摂取食品や原因アレルゲンのスクリーニングを目的として特異的IgE検査を行った場合の結果解釈は慎重に行うべきであること、の2点は「食物アレルギー診療ガイドライン2012(以下、GL2012)」に引き続き記述されています。

注1 ガイドライン本文の各食品/パートの解説で紹介されているコンポーネントには、研究用でのみ使用可能なものも含まれていることにご注意ください。

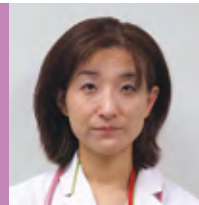
注2 Tri a 19 (ω -5グリアジン) 特異的IgE検査は、即時型小麦アレルギーに対する臨床的特異度の高いことが特徴であり、成人のWDEIA (小麦依存性運動誘発アナフィラキシー) に対しては感度、特異度の両面において粗抽出アレルゲンよりも診断精度が優れています。ただし、小児のWDEIAにおいては、成人の場合よりも感度が劣ります(第11-1章 食物依存性運動誘発アナフィラキシー(FDEIA)を参照)^{4,5}。

注3 Gly m 4特異的IgE陽性となる花粉感作に伴う大豆アレルギーでは、豆乳によるアレルギーが多く報告されており、大豆粗抽出アレルゲンの特異的IgE検査値が陰性または陽性でも低抗体価になると報告されています。しかし、少数ながらGly m 4以外のコンポーネントが関与している場合も報告されており、Gly m 4は粗抽出抗原検査の感度を補うものとして、同時検査が有用な場合もあると考えられます^{6,7}。

1) 長尾みづほ: 日本小児アレルギー学会誌 30 (3): 360, 2016
 2) 宇理須厚雄 他監修: 食物アレルギー診療ガイドライン2012, 協和企画, 2011
 3) 海老澤元宏 他監修: 食物アレルギー診療ガイドライン2016, 協和企画, 2016
 4) Morita E et al. Allergol Int 58 (4): 493-498, 2009
 5) 中川朋子 他: アレルギー 64 (8): 1169-1173, 2015
 6) Fukutomi Y et al. J Allergy Clin Immunol 129 (3): 860-863, 2012
 7) 足立厚子 他: J Environ Dermatol Cutan Allergol 5 (5): 431-438, 2011

国立病院機構三重病院
臨床研究部 アレルギー疾患治療
開発研究室長

長尾 みづほ 先生



日本アレルギー学会 専門医(小児科) 代議員。三重大学大学院病態解明医学講座産科医学分野 連携准教授。小児アレルギー疾患の診療、臨床研究に幅広く取り組む。



多項目同時 スクリーニング検査の 目的と位置づけ

アレルギーにおける特異的IgE検査

アレルギー疾患は乳幼児から高齢者まで全ての年代において発症し、増加の一途にあります。平成4～6年度に実施されたアレルギー疾患疫学調査により、日本国民の実に3人に1人が何らかのアレルギー疾患を有していることが報告されました¹⁾。

アレルギー発症において特異的IgEが関与するI型アレルギーの場合、その原因となるアレルゲンを特定し、アレルゲン曝露を最小限に抑えることが治療上重要なポイントです。

特異的IgE測定におけるアレルゲンの選択には、問診等から推測された原因アレルゲンを約200項目から個別に選択する方法と、特定のアレルゲンをセットで測定する方法があり、後者は限られた診療時間の中で十分な原因特定につながる情報が得られない場合に便利な手段です。

イムノキャップに代表される特異的IgE測定法は、その結果が定量的に得られるために診断の補助や経過観察に用いられ、一部の食物アレルゲンでは食物経口負荷試験の代替手段としての可能性が報告されています。

一方、測定結果は半定量ではあるものの、定量法より少ない検体量で最大39項目の個別アレルゲンに対する特異的IgEが検査可能な方法 (Viewアレルギー39) も普及しており、2016年10月に改訂された食物アレルギー診療ガイドラインにおいてスクリーニング検査法として紹介されています²⁾。

Viewアレルギー 39で検査できる アレルゲンの特徴

特異的IgEのスクリーニング検査は、問診から確認すべきアレルゲンの推定が難しい方に対して、一般的なアレルギー疾患において原因となりやすいアレルゲンについての感作を広く確認することを目的としています。したがって、その対応アレルゲンはバランスよく選択されている必要があります。Viewアレルギー39で検査可能な39種のアレルゲン(表1)の特徴は次の通りです。

吸入系アレルゲン 他

- ダニ、ハウスダスト、ネコ皮膚、イヌ皮膚は通年性アレルギーの代表的なアレルゲンです。
- ガ、ゴキブリは各アレルギー疾患において陽性率が高く、認知度が高まりつつあります。
- 春に飛散するスギ、ヒノキ、ハンノキ(属)、シラカンバ(属)、初夏から秋にかけて飛散するカモガヤ、オオワガエリ、晩夏から秋にかけて飛散するブタクサ、ヨモギは代表的な花粉アレルゲンです。
- ハンノキ(属)、シラカンバ(属)は、花粉-食物アレルギー症候群(PFAS)*の原因としても注目されています。
- 喘息の発症・難治化因子となるアスペルギルス、アトピー性皮膚炎の悪化因子となるマラセチア(属)などの真菌も重要です。

食物系アレルギー 他

- 近年、乳幼児から成人まで特定の食物摂取が原因でアレルギーを発症する例が増加していることから、食品に含まれるアレルギー物質の表示が義務化・推奨されています。**青字**は、表示義務となっている特定原材料7品目(卵、牛乳、小麦、ピーナッツ、ソバ、エビ、カニ)と、表示が推奨されている品目(大豆、ゴマ、キウイ、リンゴ、バナナ、サケ、サバ、牛肉、豚肉、鶏肉)です。

- オボムコイドは、加熱卵摂取の可能性の指標となります。
- サバは仮性アレルギー***による症状との判別に有用です。
- リンゴ、キウイは、花粉-食物アレルギー-症候群(PFAS)の代表的な症状誘発食品として知られており、特にハンノキ(属)やシラカンバ(属)との関連が報告されています。

表1

吸入系その他アレルギー		食物系アレルギー	
室内塵	 ヤケヒョウヒダニ、ハウスダスト1	卵	 卵白、オボムコイド
動物	 ネコ皮膚、イヌ皮膚	牛乳	 ミルク
昆虫	 ガ、ゴキブリ	小麦	 小麦
樹木	 スギ、ヒノキ、ハンノキ(属)、シラカンバ(属)	豆・穀・種実類	 ピーナッツ、大豆、ソバ、ゴマ、米
草本類	 カモガヤ、オオアワガエリ、ブタクサ、ヨモギ	甲殻類	 エビ、カニ
空中真菌	 アルテルナリア(ススカビ)、アスペルギルス(コウジカビ)	果物	 キウイ、リンゴ、バナナ
真菌その他	 カンジダ、マラセチア(属)、ラテックス	魚・肉類	 マグロ、サケ、サバ、牛肉、豚肉、鶏肉

※**青字**:消費者庁によってアレルギー表示義務と定められた特定原材料および表示が推奨される特定原材料に準ずるもの

スクリーニング検査に求められる性能

Viewアレルギー39などのスクリーニング検査は、目的対象物質を高い感度で検出できることが必要です。したがって、半定量であってもその特異的IgE検出力はイムノキャップと同様であることが要求されます。

表2は、Viewアレルギーとイムノキャップとの半定量クラス結果(半定量)での相関です(評価当時はViewアレルギー36)³⁾。Viewアレルギーとイムノキャップとの判定一致率(陰性、疑陽性、陽性)は93%と良好でした。また、クラス判定もイムノキャップによる判定±1クラスの範囲に留まっており、スクリーニング検査として十分な検出力が証明されています。

表2

Viewアレルギー	イムノキャップ						
	0	1	2	3	4	5	6
6						1	7
5						17	5
4				4	21	4	
3			3	38	3		
2		6	37	4			
1	8	11	8				
0	68	1					
	0	1	2	3	4	5	6

陽性一致率	94.7%	判定一致率	93.0%
陰性一致率	89.5%	クラス一致率	80.9%

- 1) 三河春樹:アレルギー疾患の疫学的研究について(厚生科学研究事業)
- 2) 海老澤元宏 他監修:食物アレルギー診療ガイドライン2016, 協和企画, 2016
- 3) 大砂博之:医学と薬学72(11):1901-1906, 2015

※花粉-食物アレルギー-症候群(PFAS)は、花粉症に合併することが多い食物アレルギーで、口腔粘膜症状を中心に比較的軽微な症状を発現することから、口腔アレルギー-症候群(OAS)とも呼ばれています。

※仮性アレルギーとは、アレルギー類似症状を引き起こす化学物質(ヒスタミンなど)を含むものをいいます。特異的IgEが存在しなくても症状が発現します。



東北大学病院
皮膚科 教授
相場 節也 先生

日本アレルギー学会 評議員、日本皮膚アレルギー学会 代議員。
日本アレルギー学会指導医・専門医。日本皮膚科学会認定皮膚科専門医。



豆乳による重症 PFAS

口腔アレルギー症候群(Oral Allergy Syndrome: OAS)は、即時型食物アレルギーの特殊型に分類され、食物摂取時に口腔・咽頭の粘膜の過敏症状を起しますが¹⁾、中でも近年、花粉による感作が原因となっているものは、花粉-食物アレルギー症候群(Pollen-Food Allergy Syndrome: PFAS)と呼ばれるようになりました。

PFASは、通常症状が口腔内に限られる軽症例が多いのですが、ショックを来すこともあります。特に1月から6月に飛散するブナ目花粉に感作された症例では、それと交差反応するアレルゲンコンポーネントであるGly m 4が多く含まれる豆乳を摂取した場合、重篤なアレルギー症状を示すことがあり、注意が必要です。

右記の症例にみられるように豆乳アレルギーはPFASの中でも、口腔内症状を呈さずアナフィラキシーを起こすこともあります。豆乳アレルギーが疑われる場合は、イムノキャップ®特異的IgE t2ハンノキまたはt3シラカンバを測定し、陽性の場合アレルゲンコンポーネントf353 Gly m 4(昨年から保険適用)を追加で測定することにより、簡便に診断が可能になりました。是非活用してみてください。



島根大学医学部皮膚科 教授
森田 栄伸 先生

日本アレルギー学会指導医(皮膚科)、
日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会
理事、特殊型食物アレルギーの診療の
手引き2015 研究代表者

症例 64歳男性²⁾



春季の花粉症の既往あり。

2012年5月、豆乳摂取30分後に眼のかゆみ、咳嗽、鼻閉、蕁麻疹、気道閉塞感を自覚し、当科を受診しました。特異的IgE検査の結果は、大豆<0.35 U_A/mL(クラス0)、ハンノキ13.3 U_A/mL(クラス3)、スギ3.93 U_A/mL(クラス3)、ヒノキ0.86 U_A/mL(クラス2)、カモガヤ0.68 U_A/mL(クラス1)、ブタクサ<0.35 U_A/mL(クラス0)、ヨモギ<0.35 U_A/mL(クラス0)、リンゴ2.04 U_A/mL(クラス2)、キウイ<0.35 U_A/mL(クラス0)、メロン<0.35 U_A/mL(クラス0)、ラテックス<0.35 U_A/mL(クラス0)でした。

上記に加え、イムノキャップ®アレルゲンコンポーネント f353 Gly m 4 を検査したところ5.61 U_A/mL(クラス3)と陽性を示すことから、ハンノキ花粉との交差反応によって発症した豆乳アレルギーと確定診断しました。豆乳の摂取は禁止し、その他の大豆製品の摂取の可否に関しては個別に指導しております。

1) 研究代表者 森田栄伸：特殊型食物アレルギーの診療の手引き2015
2) 松木真吾 他：西日皮膚75(6)：496-498, 2013