

# 小児科診療 UP-to-DATE

2022年6月7日放送

## 尿検体を用いた食物アレルギーの診断と経口免疫療法の効果判定

いながきクリニック

院長 稲垣 真一郎

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引き起こされる現象」と定義されます。食物アレルギーの患者数は、日本を含め世界的に増加傾向にあります。食物アレルギーは、その発症メカニズムから大きくIgE依存性と非IgE依存性に分けられます。その中でも最も典型的で患者数の多いIgE依存性即時型食物アレルギーは、原因の食物を摂取後、通常2時間以内にアレルギー反応による症状を呈します。今回は、このIgE依存性即時型食物アレルギーの診断と治療効果の判定を、患者さんの尿を用いて行うという新しい試みについてのお話になります。

食物アレルギーの臨床分類

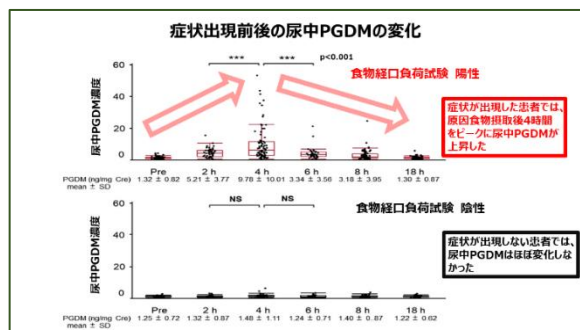
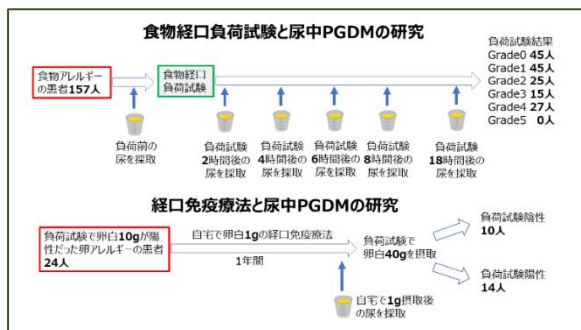
臨床型	発症年齢	頻度の多い食物	アナフィラキシーショックの可能性	食物アレルギーの機序
新生児・乳児消化管アレルギー	新生児期～乳児期	牛乳（育児用粉乳）	+	主に非IgE依存性
食物アレルギーの関与する乳児アトピー性皮膚炎	乳児期	鶏卵、牛乳、小麦、大豆など	+	主にIgE依存性
即時型症状（じんましん、アナフィラキシーなど）	乳児期～成人期	乳児期：鶏卵、牛乳、小麦、大豆など 学童期：甲殻類、魚類、小麦、ピーナッツなど	++	IgE依存性
食物依存性運動誘発性アナフィラキシー	学童期～成人期	小麦、エビ、カニなど	+++	IgE依存性
口腔アレルギー症候群	幼児期～成人期	果物、野菜など	±	IgE依存性

### 食物アレルギーの診断方法

通常、食物アレルギーの診断方法は、主に臨床経過を含めた問診、疑われる食物に対する皮膚のプリックテストや血中の特異的IgE抗体の確認などにより行いますが、あくまで補助的な診断という位置付けで、必ずしも正確ではありません。現状では、食物アレルギーの最も正確な診断、つまり確定診断は食物経口負荷試験になります。これは、実際に被疑食品を食べて症状の有無やその重症度を判定する検査です。しかし、負荷試験においても症状が主観的で曖昧なことがある、偽陽性を伴うことがある、などの理由によりこの食物経口負荷試験を行っても観察者が判断に迷うことがあります。そのため、食物アレルギーの症状を客観的に判断する様々なバイオマーカーの研究が行われてきました。

## 食物経口負荷試験と尿中 PGDM (Prostaglandin D Metabolite)

今回、私達の研究グループが実用化に向けて研究を進めているのが、プロスタグランジン D2 という物質の尿中の最終代謝産物である PGDM です。プロスタグランジン D2 は、アレルギー担当細胞である肥満細胞から 大量に分泌される生理活性物質ですが、尿ではこの PGDM という代謝物として数日間、安定して存在することが分かっています。私達は、国立成育医療研究センターアレルギー科（東京都世田谷区）の食物アレルギーの患者さんの中から、食物経口負荷試験を受ける方 157 人（研究実施 2014~2015 年、男：女 88：69、中央値 7.4 歳）を対象に、負荷試験前、負荷試験後 2 時間、4 時間、6 時間、8 時間、18 時間後に採尿を行い、尿中 PGDM の濃度を測定しました。結果は、①負荷試験前ほどの患者でも尿中 PGDM の上昇は見られない、②症状が出なかった患者さん、つまり負荷試験が陰性だった患者さんは、負荷試験後 18 時間まで尿中 PGDM が上昇していない、③陽性だった患者さんでは摂取後 4 時間をピークに尿中 PGDM が上

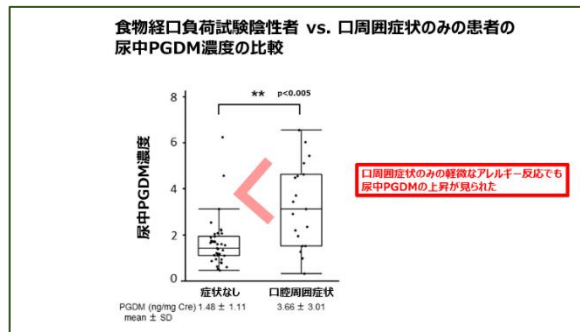
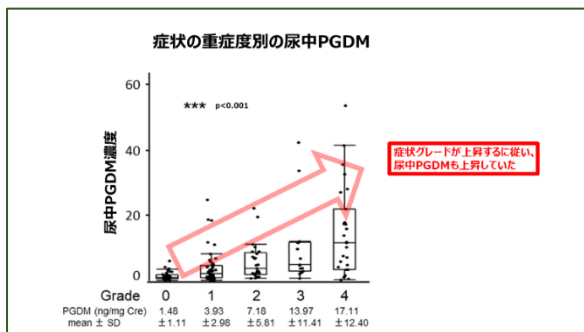


昇し、18 時間後にはほぼ負荷試験前のレベルに戻っている、ことなどが判明しました。更に、症状の重症度と尿中 PGDM の関連を調べました。研究当時のアナフィラキシー分類のスタンダードである Sampson 分類により、負荷試験後の症状の重症度を 5 段階に分けると、症状なしの Grade0 が 45 人、Grade1 が 45 人、Grade2 が 25 人、Grade3 が 15 人、Grade4 が 27 人、最重症の Grade5 は 0 人でした。尿中 PGDM は、Grade0 からそれぞれ 1.48、3.93、7.18、13.97、17.11 ng/mg Cre というように、誘発症状の重

**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]	・掻痒感、発赤、蕁麻疹、血管性浮腫	・航空の腫瘍感・違和感 ・口唇腫脹	・咽喉の腫瘍感、違和感	-	-
2 [全身性]	・掻痒感、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回のしゅわみ ・喘発的な咳	-	・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	・軽度の鼻閉、鼻汁 ・繰り返すしゅわみ ・持続する咳 ・喉頭腫瘍感	・頻脈 (150/分以上)	・不安感
4	上記症状	上記症状	・喉頭収縮感 ・喘発・喘鳴 ・呼吸困難・チアノーゼ ・犬吠様咳嗽、嚥下困難	・不整脈 ・血圧低下	・不眠 ・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

Sampson HA. Pediatrics 2003年一部改変 (症状のグレードは最も高い臓器症状に基づき判定。)



症度と正の相関関係にあることも分かりました。食物アレルギーの症状の中には、口腔内のみの症状が出現して判断に迷う時がありますが、Grade1 に分類されるこのような軽微なアレルギー

症状でも尿中 PGDM は上昇することが分かりました。過去には、血中の PAF、ヒスタミン、トリプターゼなどのいくつかの物質とアレルギー症状の重症度が相関するという報告もありましたが、採血という侵襲を伴うことや、その物質の安定性の観点から症状出現後すぐのタイミングで採血を行わないといけない、などのデメリットがありました。その点で、この尿中 PGDM は痛みを伴わず、摂取後 4 時間の採尿という時間的な余裕をもって、客観的にアレルギー症状を検知できるという点が画期的と思われれます。

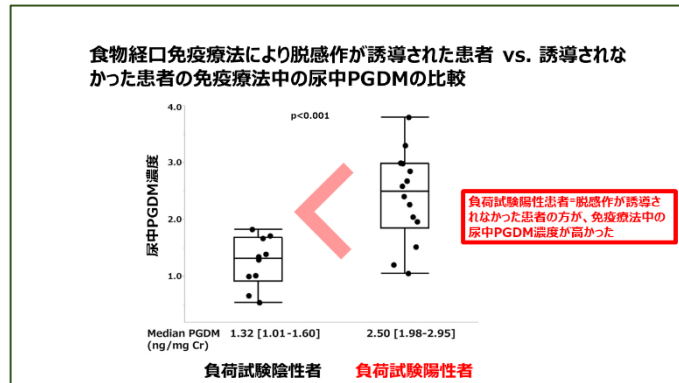
## 食物アレルギーの治療

次に、食物アレルギーの治療についてお話しさせていただきます。少し前までは 食物アレルギーの治療は「原因食物の除去」のみで、自然に耐性獲得を待つという選択肢しかありませんでした。しかし近年では、食物アレルギーの治療として原因食品を日常的に摂取して治していくという経口免疫療法が広がりつつあります。食物アレルギー診療ガイドライン 2021 では、経口免疫療法とは、「自然経過では早期に耐性獲得が期待できない症例に対して、事前の食物負荷試験で症状誘発閾値を確認した後に原因食物を医師の指導の下で継続的に経口摂取させ、脱感作状態や持続的無反応の状態とした上で、究極的には耐性獲得を目指す治療」と定義されます。しかし、この治療の問題点は、アレルギーがある食品を日常的に自宅で摂取する為、時には重篤なアナフィラキシー症状が起こる可能性があるという点です。更には、経口免疫療法は まだ標準的な治療方法として確立されていないため、摂取方法、摂取量、摂取期間が医師や施設ごとに異なるという一面があります。最終的な治療効果判定には、食物経口負荷試験を行い、摂取できる量が増えたかどうかを判定します。

## 食物経口負荷試験と尿中 PGDM の研究

私達は、経口免疫療法の効果判定の指標に尿中 PGDM が利用できるのではないかと考えました。この研究は、国立成育医療研究センターの卵アレルギーの患者さんを対象に検証しました。食物経口負荷試験で 10g の茹で卵白が陽性だった患者さんで、その後 1g の茹で卵白の経口免疫療法を 1 年間行い、効果判定に茹で卵白 40g の食物経口負荷試験をこれから行う、という患者さん 24 人（研究実施 2016~2018 年、男：女 16：8、中央値 7.0 歳）を対象にしました。なお、自宅で 1g の茹で卵白摂取後に少しでも症状が出た人は、この研究から除外しています。この 24 人には、1 年間の治療後に自宅での 1g の卵白摂取 4 時間後の尿を採取してもらいました。そして、その後の茹で卵白 40g の食物経口負荷試験で陰性だった人と陽性だった人の間に経口免疫療法中の尿中 PGDM の濃度に差が出ているかどうかを調べました。

食物経口負荷試験の結果は、卵白 40g が食べられるようになった負荷試験陰性者が 10 人（年齢中央値 7.5 歳）、食べて症状が出てしまった負荷試験陽性者が 14 人（年齢中央値 7.0 歳）でした。それぞれのグループでの自宅で採尿した尿中 PGDM の中央値は、陰性者で 1.32 ng/mg Cr、陽性者で 2.50 ng/mg Cr と統計学的



に有意に陽性者で高いことが分かりました。つまり、自宅で 1g の茹で卵白で症状がなく免疫療法を行っている人でも、免疫療法中の尿中 PGDM の濃度が高い人は、その後の負荷試験が陽性になる可能性が高いということになります。陰性者と陽性者の間で ROC 解析を行うと、カットオフ値 1.96 ng/mg Cr で AUC 0.890、感度 0.786、特異度 1.000 という結果になり、尿中 PGDM は経口免疫療法の治療効果判定において鋭敏なマーカーであることが示唆されました。将来的に、自宅で尿中 PGDM 濃度をモニタリングすることにより、まだ尿中 PGDM が高い場合は、その数値が下がるまで経口免疫療法の期間を延長したり、反対に尿中 PGDM が低い場合は、予定通りに経口負荷試験を行う、あるいは負荷試験を行わずに自宅での摂取量を増やせる、という日が来るかもしれません。

今回の研究結果によって、尿中 PGDM は 食物アレルギーの誘発症状を正確に検出できることが明らかになりました。食物アレルギーの確定診断である食物経口負荷試験は、アナフィラキシーのリスクを伴う検査であるため、補助的な診断方法として今後は尿中 PGDM のような軽微なアレルギー症状をも判別できる 侵襲のない検査法の普及が期待されます。また、尿中 PGDM は、安全かつ効率的な経口免疫療法の確立にも寄与できると考えています。現在、東京大学農学部の村田准教授のもと、尿中 PGDM の検査キットの開発を進めております。まだ、キットの精度やコストの問題などがありますが、これが実用化すれば、患者さんやその家族に負担なく、より安全な食物経口負荷試験や経口免疫療法の確立に寄与できるのではと期待しております。

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>