

【第94回生涯教育講座】

食物依存性運動誘発アナフィラキシー

もり 森 た 田 えい 栄 しん 伸

キーワード：蕁麻疹，血管性浮腫，小麦，非ステロイド系消炎鎮痛薬， ω -5 グリアジン

要 旨

食物依存性運動誘発アナフィラキシーは、食後の運動負荷によりアナフィラキシー症状が誘発される食物アレルギーの特殊病型である。原因食物を摂取したのみでは症状はみられず、摂取後の運動負荷や非ステロイド系消炎鎮痛薬の服用に伴って症状がみられることが特徴である。原因食物を経口摂取した場合、抗原分子は体内には吸収されないか、あるいは症状を誘発しない程度の量しか吸収されないが、運動負荷や非ステロイド系消炎鎮痛薬の服用に伴って多量の遊離抗原分子が吸収されると、体内でIgEと反応してアレルギー症状をきたすためと理解される。小麦が原因の場合が多く、その主要抗原は ω -5 グリアジンである。また、血清中 ω -5 グリアジン特異的IgEの検出は、診断に有用で保険適用されている。

はじめに

食物依存性運動誘発アナフィラキシー (Food-dependent exercise-induced anaphylaxis: FDEIA) は、食後の運動負荷によりアナフィラキシー症状が誘発される食物アレルギーの特殊病型である。本疾患の由来は、1983年、Kiddらが食後の運動中に蕁麻疹や意識レベルの低下をきたした4症例を Food-dependent exercise-induced anaphylaxis として報告したことによる¹⁾。本邦では1985年串本らが、小麦を摂取後運動負荷にて症状が誘

発あるいは増強されるアナフィラキシー6症例を初めて報告している²⁾。彼らの論文は、Masked type I wheat allergy の題で報告され、小麦アレルギーは運動誘発される特殊性のために従来あまり認識されていないことを指摘し、その原因抗原は小麦グルテン蛋白質に含まれることをつきとめた優れたものである。

厚生労働科学研究による「食物アレルギーの診療の手引き」ではFDEIAは食物アレルギーの特殊型に分類されているが、現実にはかなりの数の症例が存在する。本病型が高率にアナフィラキシーショックをきたすことを考慮すると、正確な理解と適切な対応は極めて重要である。

症状と原因食物

FDEIA は、原因食物を摂取したのみでは症状はみられず、摂取後の運動負荷に伴って症状がみられることが特徴である。症状としては、蕁麻疹や顔面浮腫などの皮膚症状はほぼ必発である。顔や頸部、大腿のかゆみが生じ、短時間に全身の蕁麻疹に拡大することが多い。口腔粘膜の腫脹、咽頭イガイガ感など口腔アレルギー症状に似た症状で発症し、その後眼瞼腫脹を来し、蕁麻疹を生じる場合もある。気管支喘息の既往のある学童では喘息症状をきたすこともあるが、多くの場合喘息症状は示さず、喉頭の浮腫や血圧低下、動悸による胸部の苦悶感のため息苦しいと感じるものと思われる。しばしば血圧低下による気分不良や意識消失をきたす。完全に意識消失に至らないまでも意識混濁や目の前が暗くなるなど血圧低下に起因するショック症状が比較的高率にみられる。

食事後に軽度の蕁麻疹がでたというエピソードを1回から数回経験した後、アナフィラキシーショックを伴う重篤な症状を発症する場合も少なくない。通常、患者は原因食物を問題なく摂取し

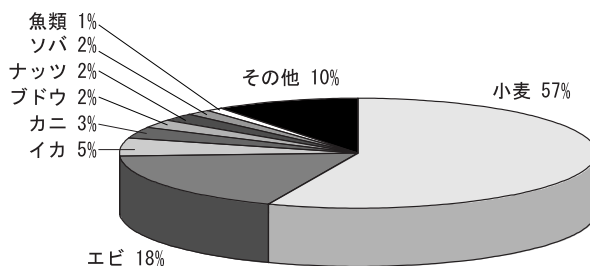


図1 FDEIA 本邦集計例における原因食物の割合

ているため、患者本人が原因に気づかないことによる。

小麦が原因食物である症例が大多数を占め (57%)、魚介類が原因となる症例が次いで多いことが大きな特徴である (図1)³⁾。成人では小麦が圧倒的に多いが、20歳未満ではエビ等の魚介類の場合が多い。

誘発に關与する要因

運動負荷だけでなく、食物の形態や摂取量、患者の体調、非ステロイド系消炎鎮痛薬の服用、気候など極めて多彩な要因が複合して発症に關与する (表1)。食物の摂取量が多いほど誘発されやすい。また食物中の抗原量にも依存する。小麦が

表1 FDEIA の症状誘発に關与する要因

要因	具体的事項
食物摂取量	摂取量が多いほど誘発されやすい。
食物調理形態	小麦では麺類やパン、ピザ、お好み焼きが多い。特定のパンでのみ発症することもある。揚げ物やカレーライス、みそ汁の麩もある。
食物組み合わせ	小麦と梅干し、小麦と酒類と食品添加物の組み合わせが必要であった症例が報告されている。
運動強度	学童では体育など激しい運動が誘因となる。成人ではランニングなどのこともあるが、軽作業で誘発されることも少なくない。
薬剤	非ステロイド系消炎鎮痛薬の服用が重要な誘因である。非ステロイド系消炎鎮痛薬による誘発の既往のない場合でも、アスピリンを前投与すると誘発される。
全身状態	睡眠不足、感冒などで体調不良時に誘発され易い。
気候	寒冷時にのみ誘発される症例がある。

原因の場合、強力粉を使用する麺類やパン、ピザ、お好み焼きは相対的にグルテンの含量が多く、これらの製品で発症が多い。揚げ物やカレーライスで比較的誘発されやすいが、油を使用した調理形態やスパイスの含有なども影響することが推察される。

症状誘発時の運動の強度は球技やランニングなどの激しい運動の場合が多いが、歩行等の軽度の運動にてもしばしば誘発される。ほとんどは食後2時間以内の運動で誘発されている。しかし、原因食物を摂取した後運動負荷をしても必ずしも症状が誘発されるとは限らない。

非ステロイド系消炎鎮痛薬の服用が症状誘発し易いことが知られている。過去に非ステロイド系消炎鎮痛薬の服用による誘発や症状の増悪の既往のない症例においてもアスピリンを前投与しておくことで症状が誘発される。一方、非ステロイド系消炎鎮痛薬の誘発はシクロオキシゲナーゼ1阻害薬であり、シクロオキシゲナーゼ2に選択性の高い製剤（エトドラクなど）では誘発増強されないとされる。低容量アスピリン療法を開始した後に発症した症例の報告がみられ、アスピリンは誘発のみならず発症に関与する可能性も指摘されている。

その他、睡眠不足や肉体的・精神的疲労、感冒など体調不良時に発症しやすい。月経との関連が疑われる症例がみられる。また、寒冷時に誘発されやすい症例が少なからず報告されている。

頻 度

FDEIAの有病率について調査を行った報告は少ないが、日本人では小学生で0.06%、中学生で0.21%が罹患しているとされる。相原らによる横浜での18万人の学童を対象とした疫学調査によると、中学生の0.017%、高校生の0.0086%、合計す

ると0.012%に本症がみられたとされる。筆者らは島根県の住民検診に際して、約1000名の成人住民に小麦アレルギーの問診と血液検査による調査を行った結果、2名の小麦によるFDEIA患者を抽出した⁴⁾。この結果から成人の有病率は0.2%と推計される。

診 断

本病型の基本的な病態は食物抗原に対する即時型アレルギーであり、病歴に基づいて原因食物を推定し、皮膚テストや血清中抗原特異的IgEの検出により感作状態を確認する。場合によっては負荷試験による症状の確認により診断と原因食物を確定する。

1 問診による病歴の聴取

症状出現の日時、症状（皮膚症状、粘膜・気道症状、腹部症状、意識状態）を聴取するとともに発症時の状況（運動の有無・種類、薬剤の服用の有無、体調、気候など表1の項目を参照）、出現前の食事内容と量、治療内容と症状の持続について詳細に問診する。食物摂取と運動の時間関係、症状の出現のタイミングに特に注意する。学童期においては、給食の後の体育の時間等運動中に症状がみられる場合が多い。この場合給食の内容を詳細に聴取する。エピソードが複数回ある場合にはそれぞれについて発症時の状況、食事内容を聴取する。食後の運動負荷が誘因となって、食物アレルギー症状が出現していればFDEIAと診断する。症状の程度は軽微な蕁麻疹のみのことからアナフィラキシーショックまで様々である。原因食物の推定はこの問診作業により得られた情報が極めて有用で、この作業により原因をある程度推定できる。

2 皮膚テスト (プリックテスト)

症状出現前に摂取していた食物について、共通して摂取していた食物を中心にプリックテストを実施し、感作の有無を確認する。専用のプリックランセットを用い、鳥居薬品から市販されているアレルゲンエキスをを使用すると便利である。アレルゲンエキスが市販されていない食品については、食品をプリックランセットにてつき刺し、そのまま皮膚へのプリックテストに使用する prick to prick を行うか、食物を破碎した後生理食塩液に懸濁してプリックテストを行う。陽性対照としてヒスタミン二塩酸塩溶液 (10 mg/ml) を、陰性対照として鳥居薬品の対照液または生理食塩水を同時に検査する。

3 血清中抗原特異的 IgE の検出

血清中抗原特異的 IgE の検出が診断の補助になる。しかし、本病型では基本的に抗原特異的 IgE の抗体値が低く、抗原項目によっては陰性となる。このため陰性・陽性の判定には注意が必要で、検査が陰性だからといって原因食物から除外できない。筆者らは小麦による FDEIA 症例の血清を利用して小麦抗原の解析を行い、小麦 ω -5 グリアジンおよび高分子グルテニンが主要な抗原であることをつきとめた⁵⁾。最近、ファディア社でユニキャップ特異 IgE によるリコンビナント小麦抗原蛋白質 (ω -5 グリアジン) 特異的 IgE 抗体検査が作製され、保険適用された。この検査は従来的小麦、グルテンより感度・特異度とも著しく向上しており、成人の小麦による FDEIA の診断に極めて有用である。しかし、学童期の患者には陽性率が低い可能性がある。

4 負荷試験

原因食物の確定診断には、負荷試験にて症状が誘発されることを確認することも考慮する。通常、

原因食品の摂取のみでは症状は誘発されないため、運動やアスピリンの前投与を組み合わせる負荷試験を行う。負荷試験の詳細については、筆者の総説または教室のホームページを参考にさせていただきたい^{6,7)}。負荷試験にて症状が再現されれば診断および原因食物が確定するが、症状が誘発されなかった場合に必ずしも否定できない。また負荷試験にはアナフィラキシーショックを誘発する危険性は絶えずつきまとうため、その適応について臨床症状を十分検討し、その必要性を吟味することが大切である。

病 態

FDEIA が通常の即時型食物アレルギーと大きく異なる点は、原因食物を摂取したのみでは症状は誘発されず、運動負荷などの二次的要因が症状の誘発に必要なことである。運動負荷による症状の誘発機序として、運動負荷が好塩基球や肥満細胞の活性化閾値を低下させる可能性や運動負荷が腸管からの抗原吸収を増強させる可能性が推察されてきた。

筆者らは「運動負荷が抗原吸収を促進する」とする仮説を実証するため、小麦の主要原因抗原である小麦グリアジンを特異的に検出できる高感度 ELISA を用いて負荷試験の際の血中グリアジン濃度を測定した。その結果、小麦単独負荷の場合には血清中のグリアジンは検出されないか、または極低濃度であるのに対して、小麦+運動負荷で症状が誘発された場合には、症状に先行して血中グリアジン濃度が上昇することを明らかにした⁸⁾。このことは小麦製品を経口摂取した場合、抗原分子は体内には吸収されないか、あるいは症状を誘発しない程度の量しか吸収されないが、運動負荷によりなんらかの機序で多量の遊離抗原分子が吸

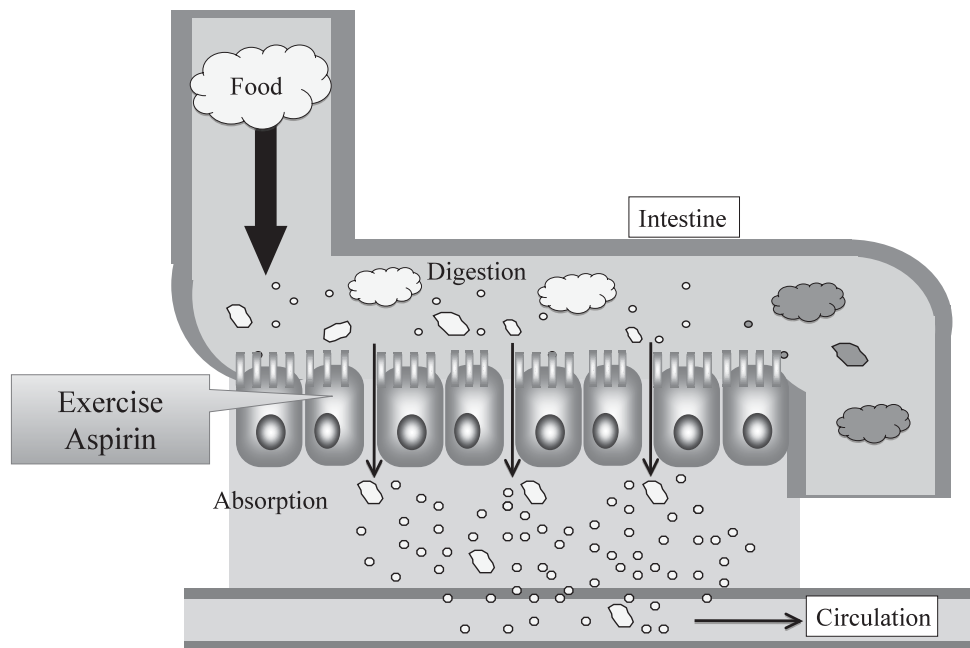


図2 FDEIAの発症に關する腸管からの抗原吸収増加の模式図

食後の運動負荷や食前のアスピリンの服用は腸管上皮の透過性を亢進させ未消化な蛋白質の吸収を促し、血液循環への流入をおこすと考えられる。

収されると、体内でIgEと反応してアレルギー症状をきたすことを示している(図2)。

一方、非ステロイド系消炎鎮痛薬の内服が症状を誘発あるいは増強することが、筆者らは非ステロイド系消炎鎮痛薬併用によるアレルギー症状の誘発にも抗原吸収の増強が背景となっていることを証明した⁸⁾。さらに抗原吸収の増強は、アスピリンの量に依存していることも示された。

経皮感作

食物アレルギーは一般に経口摂取した食物抗原により感作され、同じ食物抗原を摂取することで、即時型アレルギー症状をきたすと考えられてきた。一方、口腔アレルギー症候群では、花粉抗原に感作され、花粉抗原と類似した食物抗原を経口摂取することで口腔粘膜を主体とする即時型アレルギー症状を呈すると理解されている。筆者らは最近、加水分解したグルテン(小麦水解末)を含有

した洗顔剤により経皮感作され、小麦製品を経口摂取して発症したと思われるFDEIA症例を複数経験した⁹⁾。いずれも小麦水解末を添加した同一銘柄の石鹼を使用しており、石鹼使用開始して1カ月から5年後に小麦製品を摂取して、運動負荷により即時型アレルギー症状を発症していた。眼瞼腫脹や顔面腫脹が全例にみられた点が特徴的で、蕁麻疹を伴う場合やアナフィラキシーショックをきたした症例もあった。約半数は水解小麦末含有石鹼使用時に接触蕁麻疹と思われる症状やかゆみを自覚していたが、石鹼が原因とは気付かず使用し続け、FDEIAを発症していた。また多くが小麦水解末の皮膚テストが陽性を示し、血清中に小麦抗原特異的IgEが検出された。このように食物抗原を皮膚に使用することで経皮感作され、同じ抗原を経口摂取して発症する可能性もある。

治 療

1 症状誘発時の対処

症状が誘発された場合の対処には、アナフィラキシーショックの対策が基本となる。意識レベル、血圧や脈拍などのバイタルサイン、呼吸状態のチェックを行い、ショック状態が確認されれば、エピネフリン 0.3 mg を筋肉内投与し、輸液ルートを確認する。輸液とともに症状回復の程度によっては、エピネフリンを追加投与し、症状によっては酸素吸入、ステロイドの全身投与を併用する。また、多くは蕁麻疹や皮膚紅潮を呈するため抗ヒスタミン薬を投与する。

アナフィラキシーショックの既往がある場合には、発症時の緊急対応としてエピネフリン自己注射キット（エピペン®）の処方方を考慮する。成人用の注射薬 0.3 mg と小児用の注射薬 0.15 mg が用意されており、大腿部への圧抵により自動的に必要量が注入される。学校や保育施設において、学校関係者や養護教諭が患児向けに処方されたエピペンを代理使用することについて、医師法や刑法には抵触しないと判断されている。

蕁麻疹などの皮膚症状に対しては抗ヒスタミン薬の屯用が有効である。抗ヒスタミン薬は製剤によって最高血中濃度到達時間に大きな違いがみられるため、症状出現時の服用には最高血中濃度到達時間の早い製剤（オロパタジン、ベポタスチン、セチリジンなど）を使用する必要がある。

2 減感作療法

現時点では、本症に対する有効な減感作療法は確立されていない。

予防と生活指導

予防には、原因抗原を含有するものは摂取しな

いことが基本となる。交叉する食品がある場合にも確認して除去するよう指導する。たとえば小麦が原因の場合ライ麦にも反応し、エビが原因の場合カニや貝類にも反応して症状がみられる。一般的には症状の誘発は摂取する抗原量に依存するため、原因食品の同定とともに摂取可能量も判定しておくといよい。小麦が原因の場合は、抗原含量の少ないクッキーなどは食べても誘発されない場合が多い。

食後の運動を控えることでかなり予防効果が期待できる。小麦負荷試験の際の運動負荷時の血中小麦抗原の推移から、食後2時間は運動を控える必要がある。しかし歩行など軽微な運動負荷での誘発もあり、完全に安全ではない。

非ステロイド系消炎鎮痛薬の服用は症状が誘発され易くすることから、原因食物摂食時には服用させないことが重要である。プロスタグランジン E1 製剤であるミソプロストールを服用すると発症が予防される可能性がある。

抗ヒスタミン薬の予防的服用はある程度の症状軽減効果が期待できる。筆者らもオロパタジン 10 mg を 1 時間前に服用しておく原因食物を摂取しても症状がみられない小麦アレルギーの症例を経験している。食物アレルギー治療薬であるクロモグリク酸の予防効果は一定していない。

お わ り に

FDEIA は食物アレルギーの特殊型と考えられているが、筆者らは病態解析の結果から、基本的には即時型食物アレルギーと同一の病態であると考えている。FDEIA と即時型食物アレルギーのもうひとつの大きな違いは年齢分布である。乳幼児期には原因食物を摂取すると症状はいつでも誘発される即時型食物アレルギーであるが、学童期

以降になると FDEIA の割合が多くなり、成人期では FDEIA がほとんどである。これは乳幼児には腸管の粘膜バリアシステムが未熟なため食物抗原の吸収が容易におきるが、成長とともに粘膜バ

リアシステムが成熟し、食物抗原の吸収が抑制されるためと考えれば極めて都合が良い。腸管からの食物抗原の吸収については未だ不明な点が多く、今後検討されるべき事項はたくさんである。

文 献

- 1) Kidd JM 3rd, et al: Food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 71: 407-11, 1983
- 2) Kushimoto H, Aoki T. Masked type I wheat allergy. *Arch Dermatol* 121: 355-60, 1985
- 3) Morita E, et al: Food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *J Dermatol Sci* 47: 109-117, 2007
- 4) Morita, et al: Prevalence of Wheat Allergy in Japanese Adults. *Allergol Int* (in press)
- 5) Morita E, et al: Food-dependent exercise-induced anaphylaxis -importance of omega-5 gliadin and HMW-glutenin as causative antigens for wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis-. *Allergol Int* 58: 493-498, 2009
- 6) 森田栄伸ほか：食物依存性運動誘発アナフィラキシーの運動負荷試験 *臨皮* 62(増)：64-67, 2008
- 7) <http://www.med.shimane-u.ac.jp/dermatology/index.htm>
- 8) Matsuo H, et al: Exercise and aspirin increase levels of circulating gliadin peptides in patients with wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 35: 461-466, 2005
- 9) 千貫祐子：加水分解小麦と小麦依存性運動誘発アナフィラキシー. *アレルギーの臨床* 31：418-485, 2011