

研究課題名	アニサキスアレルギー患者における アニサキスアレルギーコンポーネント測定の意義
フリガナ	ホンマ テツヤ
代表者名	本間 哲也
所属機関（機関名） （役職名）	昭和大学医学部 内科学講座呼吸器アレルギー内科学部門 助教
本助成金による発表論文，学会発表	該当なし 2018 年度予定

研究結果要約

食物由来アニサキスアレルギーは成人食物アレルギーにおいて重要な疾患であり、しばしば救急領域においても診断や治療に難渋する症例が存在する。今回われわれは、食物由来アニサキスアレルギーの診断マーカーとして、アニサキス特異的 IgE 抗体 (RAST) とアニサキスコンポーネントを測定することを立案した。

患者合計 28 例に対してコンポーネント(Ani s 1 と 3)と IgE RAST を測定した。結果、それらは相関傾向を示し、コンポーネント測定の有用性が示唆された。食物日誌の記載と食物除去を行い、IgE の経時的低下を認めたが、一部の症例においては低下傾向を認めなかった。IgE が経時的に低下しない症例の新規治療戦略の立案が今後の課題にひとつである。また、治療経過中に通院を自己中止してしまう症例も散見され、通院を継続できる環境の整備や疾患の啓蒙活動などの重要性が示唆された。

研究目的

以前はサバやサンマ、アジ、タラの摂食後に生じるアレルギー症状はそれら魚介に対するアレルギーと認識されていたが、一部の症例の原因アレルゲンはアニサキスであることをわが国が初めて報告した。また、アレルギー症状を繰り返す症例が存在する。

アニサキスアレルギーの診療では、倫理・衛生面からアニサキスの負荷試験は実施できず、主にアニサキスに対する特異的 IgE 抗体を測定するが、感度・特異度ともに十分ではない。最近では、

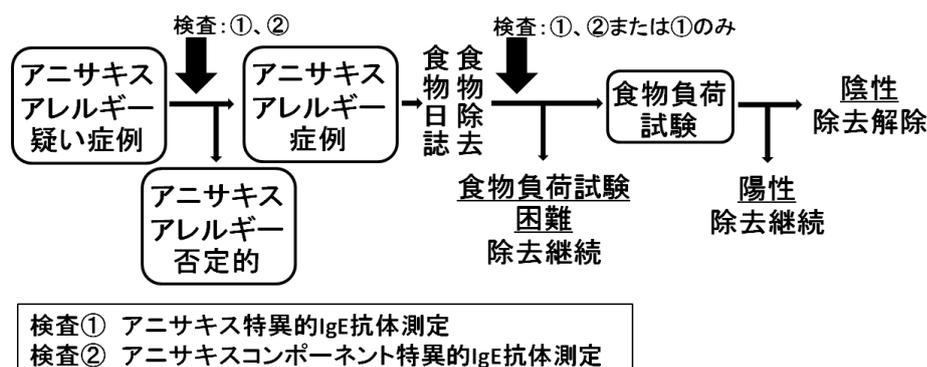
アニサキス中に含まれるアレルゲン(コンポーネント)に対する特異的 IgE 抗体を測定することにより、精度の高い診断が可能とされる。アニサキスコンポーネントは Ani s 1 から 13 とトロポニン C の合計 14 種類が知られている。何れの測定も保険診療外であるが、なかでも Ani s 1 や 3 がより正確な診断に結び付くと報告されている。また、アニサキス粗抗原特異的 IgE はエビやカニ、ダニなどと交叉抗原性を有しており、アニサキスアレルギー患者に他のアレルゲンに感作していることがあるが、アニサキスコンポーネント特異的 IgE の測定により正確で詳細な診療に結び付くと期待されている。アニサキスアレルギー患者は原則としてアニサキス含有海産物の回避が治療の根本である。長期の食物回避によりアニサキス特異的 IgE 抗体は減少することを我々は観察しており、低下時には特定の海産物を再摂食できる可能性が報告されている。患者病態をより適切に反映している可能性があるアニサキスコンポーネント特異的 IgE 抗体の長期観察やそれらを指標とした再摂食の可否についての報告はない。そこで、アニサキスコンポーネント特異的 IgE 抗体を測定することにより、我が国における診断精度の向上と長期観察における有用性や再摂食の可否について検討することが本計画の目的である。

研究計画及び研究手法

アニサキスもしくは魚介類アレルギー症例は約 50 例が当科に通院中である。また、救急外来より上記疑いの新規症例が年間 20 例ほど当科を紹介受診する。アニサキスコンポーネント特異的 IgE 抗体測定に関して十分に説明し、同意を得られた症例に対して血液でアニサキスコンポーネント特異的 IgE 抗体(Ani s 1 と Ani s 3)を測定する。

検査の結果、アニサキスアレルギーが疑わしい症例のみを対象に原因食物除去を行い、食物日誌を記録する。定期的にアニサキス特異的 IgE 抗体測定を行い、低下傾向を示した症例や原因食物除去後 10 カ月以上が経過した症例においてアニサキスコンポーネント特異的 IgE 抗体を測定する。なお将来、バイオマーカーなど他の項目追加測定を行う目的で経時的に血液検体は保存する。

食物アレルギー診療ガイドライン 2012 や食物アレルギーの診療の手引き 2014 に基づき、再摂取可能と診断した症例は食物負荷試験を実施する。試験陰性例は原因食物を少量から開始する。目標症例数は 50 例である。本研究は倫理委員会に申請した。



今回の研究により下記の主要な成果が得られる。

- アニサキスコンポーネント特異的 IgE 抗体測定による診断における有用性。
- アニサキスアレルギー患者での食物除去によるアニサキスコンポーネント特異的 IgE 抗体値やアニサキス特異的 IgE 抗体値の推移と長期観察における有用性。
- アニサキスコンポーネント特異的 IgE 抗体値と食物負荷試験の関連性。

以上の3つの主要な結果以外に、下記の考察も可能と考えている。

- アニサキスコンポーネント特異的 IgE 抗体と患者背景(臨床病型、重症度、再発率等)の関連性。
- アニサキスコンポーネント特異的 IgE 抗体が減少しない症例、いわゆる難治例の特定。
- 海産物除去もしくは再摂取における QOL の評価。

本研究を遂行して得られる結果による波及効果として、患者に適切な医療を提供できること、食物アレルギーの進展に寄与すること、そして最終的に患者に豊かな食生活を提供し、QOL 向上や救急受診や緊急入院に伴う医療費増大や社会的負担を軽減することで、我が国の「食の安全」や「食べる喜び」の推進に貢献するものと考えている。

結果と考察

研究期間中に登録した食物由来アニサキスアレルギー患者は 28 人であった。患者背景は年齢中央値が 46 歳 (36 歳から 61 歳)、男性 15 人(46.4%)、BMI 中央値 25.1 kg/m² (20.1 から 27.6)であった。患者背景として、40 歳代が多く占め、女性優位、若干の体重過多傾向を認めた。また、気管支喘息 (21.4 %)やアレルギー性鼻炎 (35.7 %)、アトピー性皮膚炎 (7.0 %)などのアレルギー疾患の併存を認めた。大多数は救急外来を受診しており、57.1 %は入院を必要としている。アレルギー発症時の重症度としては grade 2 (21 %)、grade 3 (4 %)、grade 4 (61 %)、grade 5 (14 %)であり、Sampson grading に準じて評価した。大多数は呼吸困難や呼吸不全を認めており、75 %が grade 4 以上と重症であった。そして意識障害を呈した症例 (3 例)が存在することが、本疾患の重要性を示していると考えている。そして、アドレナリン投与を必要とした症例は 32.1 %に上る。

アニサキスアレルギーを発症した被疑食材として、サバやイカ、サケなどであり、過去の報告と矛盾しなかった。被疑食材の加熱の有無にかかわらず本疾患を発症していることは特筆すべきである。血液検査結果ではアニサキス特異的 IgE 抗体 (RAST)中央値は 34.1 UA/mL (10.1 から 75.7)であった。また、大多数はアニサキスコンポーネントである Ani s 1 もしくは 3 が陽性であり、診断の補助に有意であった。

その後、アニサキスによる食物アレルギーと診断し、追跡し得た症例は 22 例にとどまった。一部は、通院を自己中断している。アニサキス特異的 IgE 抗体は発症 3 ヶ月後には低下傾向を示した。しかし、症例の一部では低下せず、食物除去耐性であった。よって、通院の必要性を理解して頂くための啓蒙や教育、食物除去のみでは不十分な症例への治療戦略の立案の必要性を認めた。

本検討では、まだ明らかになっていない課題も存在する。一例として、

- 1) 成人食物アレルギーの疾患啓蒙が必要があること
 - 2) アニサキスアレルギーは他の食物アレルギーと比較して感染性を有するため、安全に食物負荷を行える体制の整備が必要であること
 - 3) 食物除去のみでは、アニサキスに対する IgE が低下しない症例へ治療戦略の立案が必要であること
 - 4) アニサキスコンポーネント測定が高価であり、供給の不安定性により現時点では Ani s1 と 3 のみしか測定できないこと
- が挙げられる。

今後は本研究立案した際に挙げた目的と本研究中に明らかになった上記課題の解決の必要がある。今後とも症例の経過観察と詳細な解析を加えて、2018 年度の学会と論文発表を予定している。

今後の研究活動について

本研究課題を遂行するに当たっての主な問題点としていくつかを列挙する。

- 1) アニサキス関連コンポーネントの供給の不安定であること
→現時点で市販で用いることができるアニサキスコンポーネントは Ani s1 と 3 のみである。アニサキスコンポーネントもしくは粗抗原の安定的な抽出と供給が診断と治療に役立つ可能性がある。
- 2) アニサキスアレルギーは他の食物アレルギーと比較して感染性を有すること
→非感染性アニサキス抗原の開発と供給が必要である。
- 3) アニサキスに対する IgE が低下しない症例が少数認められた。
→食物除去以外の新たな治療戦略の必要性が考えられた。
- 4) 成人食物アレルギーの疾患啓蒙が必要があること
→アニサキスによる食物アレルギーに関わらず、救急外来などで診断後に再来する患者数が約 7 割前後であり、疾患の啓蒙の必要性がある。十分な知識と医学的管理により、救急外来受診や生命の危険性から身を守ることができるため、啓蒙活動の必要性があると考えている。

参考文献

- 1) Esquivel A, Busse WW. Anaphylaxis Conundrum: A Trojan Horse Phenomenon. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017 Mar - Apr;5(2):325-329.
- 2) Moneo I, Carballeda-Sangiao N, González-Muñoz M. New Perspectives on the Diagnosis of Allergy to *Anisakis* spp. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017 May;17(5):27.
- 3) Cardona V, Ansotegui IJ. Component-resolved diagnosis in anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2016 Jun;16(3):244-9.
- 4) Carballeda-Sangiao N, Rodríguez-Mahillo AI, Careche M, Navas A, Caballero T, Dominguez-Ortega J, Jurado-Palomo J, González-Muñoz M. *Anisakis* 11-Like Protein Is a Pepsin- and Heat-Resistant Major Allergen of *Anisakis* spp. and a Valuable Tool for *Anisakis* Allergy Component-Resolved Diagnosis. *Int Arch Allergy Immunol.* 2016;169(2):108-12.
- 5) Ubeira FM. Travelling with *Anisakis* allergens. *Int Arch Allergy Immunol.* 2014;163(4):243-4.

以上