

アレルギー検査の落とし穴



小児科部長 三宅 隆太

アレルギーは国民病！？

皆さんこんにちは。小児科の三宅です。

今回はアレルギーとくに食物アレルギーを中心にお話させていただきます。まずはじめに、最新の報告では何らかのアレルギー疾患を有している人は日本国民の2人に1人とされており、アレルギーは国民病といえます。しかしながら、その国民病とも言えるアレルギーの診療が適切に行われているかという点と不十分であると言わざるを得ません。

血液検査はアレルギー分野に限らず常に進歩しています。私達医療者はそれら検査のおかげで迅速かつ適切な診断が下せています。しかしながら、検査結果に頼りすぎるという弊害が起きないように気をつけなければなりません。検査の数値だけを見て目の前にいる患者さんを診ないということになれば本末転倒です。

そんなことないだろうと思う方もいるかもしれませんが、残念ながら少なくともアレルギー診療においては往々にしてこのような事態が起きてしまいます。

小児科領域でとくに多いのは食物アレルギーに関する誤解です。

食物アレルギーとは

「食物により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惹起される現象」と定義されます。ここで重要なポイントは【免疫学的機序】と【不利益な症状が出る】ということです。どういうことでしょうか？

まず【免疫学的機序】という言葉について考えてみます。例えば0-157やサルモネラなどの食中毒は食品に含まれる細菌やウィルスなどが原因なので下痢、嘔吐などが起きたとしてもアレルギーではありません。また、牛乳を飲むと下痢をしてしまう人がいますがこれは乳糖を体質的に分解できない病気であり食物不耐症（この場合は乳糖不耐症）といえます。さらに、サバなどの青魚で蕁麻疹が出ることがあります。アレルギーと思われがちですが実は多くは食物アレルギーではありません。詳細は省きますが、これはヒスタミン中毒などと呼ばれる“非”免疫学的機序で起こる食べ物に関する症状です。ここでいう免疫学的機序というのはあくまでも食物（厳密に言えば食物に含まれるタンパク質：アレ

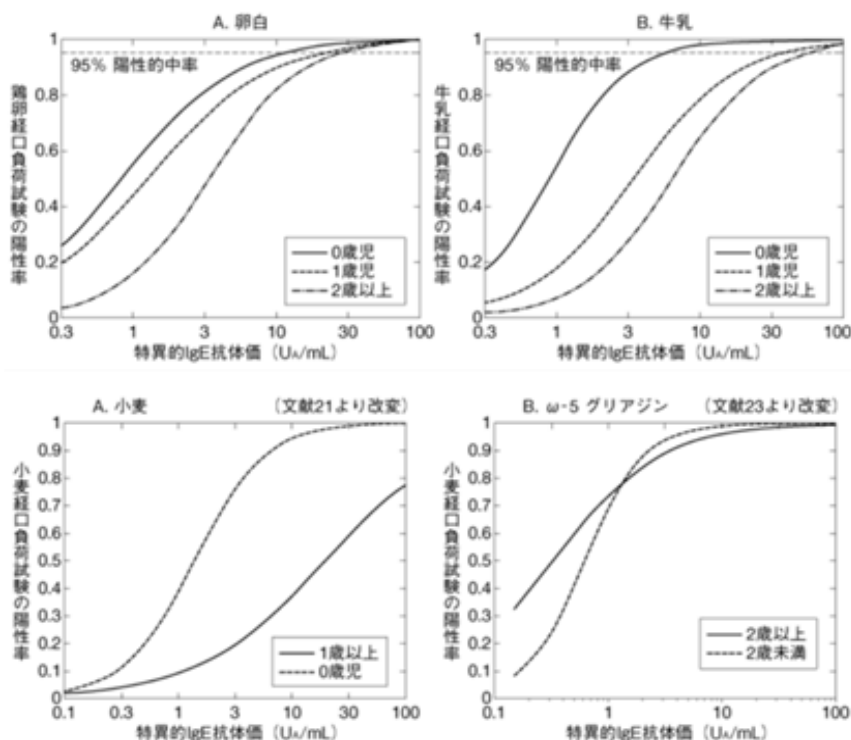


図1：食物アレルギーガイドライン2016より抜粋

ルゲン）が体に侵入することで自身の免疫細胞（抗体）が過剰に反応することにより生じる反応です。

つぎに【不利益な症状が出る】ということについてです。

私が食物アレルギー診療で一番問題だと考えているのはこの点です。どういうことかという、不利益な症状が出ていないにもかかわらず血液検査の結果が高かったというだけで食物アレルギーと診断（あえてキツイ言い方をすれば「誤診」）されてしまい、 unnecessary 除去食や不安を受けることがあります。 unnecessary 除去は無駄な負担になるだけではなく、皮膚が弱い子などでは食べないことで経皮感作※が進んでしまい本当の食物アレルギーとなってしまう恐れまであります。

食べても症状がなければ食物アレルギーではないのですから、本来はしっかり話を聞けば簡単にわかるはずなのですが、「念のため」という便利で無責任な言葉のために食物アレルギー疑いとなることが多いのです。血液検査結果と実際にアレルギー症状が出る確率を表した図を載せます（図1）。項目によっては数値が上限を超えるほど高くても食べられる子が2割程度います。逆に数値が0でも症状が出てしまう子がいることにも注意が必要なのです。

※経皮感作

皮膚とアレルギーは密接に関係しており、荒れた肌にアレルゲンが付着することでアレルギーが進行することを【経皮感作】と呼びます。アレルギーの進行予防に肌荒れ対策が有効ということがわかっており、食物アレルギーガイドライン2016でもリスク因子として肌荒れが挙げられています。



血液検査結果に振り回されない姿勢

アレルギー診療において血液検査は極めて有用であり無くてはならない検査です。しかしながら、あくまで補助的なものであり血液検査結果は数値の高い低いだけではなく本質的に正しく評価する必要があります。血液検査結果だけに振り回されてはいけません。

本当に正しい診断を下すためには詳細な問診と負荷試験（食物アレルギーでは食物経口負荷試験）が最も確実な診断法です。ですが、これらは手間と時間がかかること、そして強い症状が引き起こされる可能性があります。つい先日も食物経口負荷試験中にアナフィラキシーショックという重篤な症状が起きてしまいました。可能な限りこのような事態は避けるべきですが、リスクをゼロにすることはできず、これが現在のアレルギー診療における限界ともいえます。

今後、血液検査の精度があがり危険を伴う各種負荷試験を行わずに正しい診断がつくようになれば、質の高いアレルギー診療が安心安全に行えるようになると思います。

専門的な施設でなければ正しい診断ができない現状を打破するような検査が出現することを期待します。





卵巢悪性腫瘍診断補助マーカー HE4とROMA

HE4はH29年に保険収載された卵巢がんの腫瘍マーカーです。

今回は当院でも院内導入に向けて検討している、HE4（ヒト精巢上体タンパク4）とCA125とHE4の値から算出されるROMA（卵巢悪性腫瘍推定値）についてご紹介します。

卵巢がんは罹患数、死亡数ともに年々増加していて、女性性器悪性腫瘍の中で最も死亡者数の多い疾患です。卵巢は骨盤内臓器なので初期の段階では自覚症状がほとんどなく、症状が現れた時にはがんが進行してしまっていることが多い疾患です。

卵巢がんの腫瘍マーカーにはCA125、CA602、CA72-4、CA54/61、STN、SLXなどがあり、中でもCA125は**感度が高く**、診断や治療効果の指標として最も多く利用されています。しかし、閉経前の子宮内膜症や子宮筋腫、卵管炎などの良性疾患などでも上昇することがあり、悪性腫瘍による上昇なのか鑑別が困難です。

対し、HE4は婦人科良性疾患や妊娠では値が上昇せず、卵巢がん患者の血清中に高濃度で検出される**特異度の高い**腫瘍マーカーです。

そのため…**感度が高いCA125**と**特異度の高いHE4**を組み合わせ、**相補的に用いることで、悪性腫瘍と良性腫瘍を鑑別する有用な指標となる**ことが期待されています。（表1）

またROMAは、骨盤内腫瘍患者の上皮性卵巢がんのリスクを評価するためにCA125とHE4の両マーカーを用いた予測モデルとして開発されました。

HE4とCA125の測定値および患者の**閉経状態（閉経前か後）**から算出され、手術を予定している子宮付属器腫瘍患者の上皮性卵巢悪性腫瘍の推定に用います。（表2）

HE4やCA125を単独で用いるよりもROMAは閉経状態も計算式に含まれるため、精度の向上が見込めます。（現在外注ではCA125とHE4（閉経前または後）を同時に依頼することによってROMAが算出されています）

	HE4	CA125	ROMA
カットオフ値	閉経前: 70pmol/L 閉経: 140pmol/L	35U/mL	閉経前: 7.4% 閉経: 25.3%
感度	52.8% 47/89	80.9% 72/89	77.5% 69/89
特異度 (卵巢良性腫瘍)	100.0% 131/131	64.9% 85/131	85.5% 112/131

表1

閉経	ROMA値(%)	悪性の可能性
前	<7.4 ≥7.4	低 高
後	<25.3 ≥25.3	低 高

表2

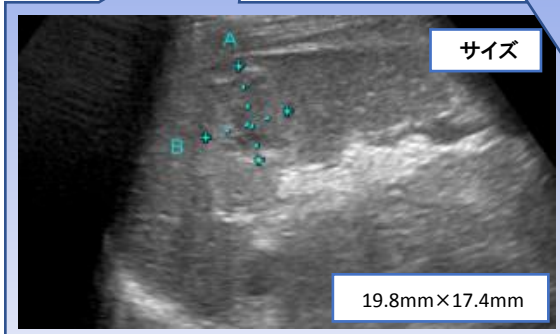
Abbott社添付文書より

《まとめ》

- ・血清HE4は卵巢がん患者で高値を示すが、良性疾患では上昇しにくい
- ・HE4とCA125には相関性が認められないことから、相補的に用いる
- ・HE4とCA125の組み合わせまたはROMA値を用いることで、卵巢がんの診断性能の向上が期待される

エコー問題

下のエコー画像は脾臓と下腹部の画像です。
何を疑うでしょうか？

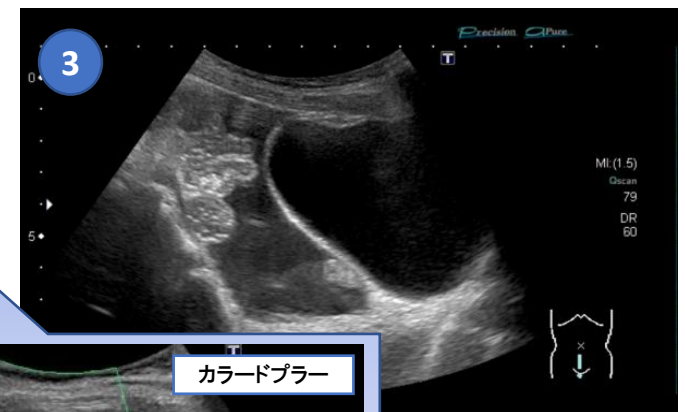


サイズ

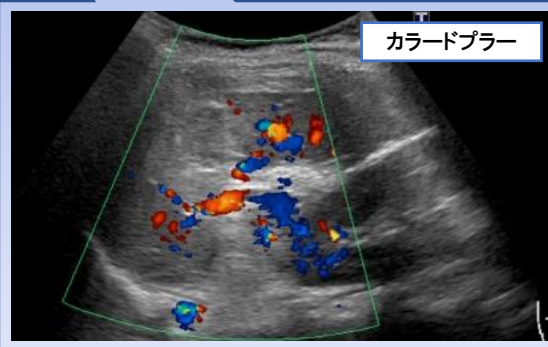
19.8mm×17.4mm

①～③画像のエコー所見

- ①: 脾臓に不均一な低エコー域や境界不明瞭な部分あり
 - ②: 脾臓周囲の低エコー域
 - ③: 下腹部に中等度の腹水貯留(内部点状エコー伴う)
- * 他所見: 肝・脾周囲の少量の腹水、脾頭部腫大



カラードプラー



エコー所見では、脾臓内部に損傷疑う不均一な低エコー域と、周囲に血腫を疑う低エコー域を認めた。損傷部位や血腫に繋がる血流シグナルは認めず、活動性の出血はエコー上否定的であった。患者さんの主訴から考えても脾臓損傷が一番疑わしい症例であった。最終的にCTにて、脾臓損傷Ⅲb型(複雑深在性損傷)を指摘。エコーでは指摘できなかった仮性動脈瘤も指摘された。出血の増加により状態悪化が予想されるため、入院となった症例。

答え: 脾臓損傷



CT画像
脾臓に不整形
な造影不領域

脾臓損傷とは... 胸の左側や上腹部を打った、圧迫されたりと交通事故などによって起こります。左上腹部の鋭い痛み、吐き気や嘔吐をともなうことがあります。脾臓は血液の豊富な臓器で、損傷を受けると出血量が多くなり、出血性ショックに陥って生命にかかわることが少なくありません。症状も出血が少ずつ続けば遅れて出てきます。

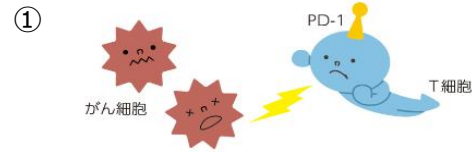


～ノーベル賞と病理診断～

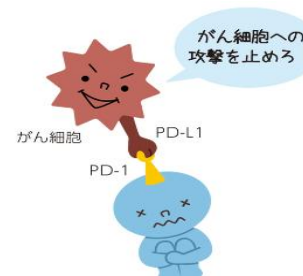


今年のノーベル生理学・医学賞に京都大学の本庶佑（ほんじょ・たすく）特別教授が受賞されたのは記憶に新しいと思います。そこで今回は病理診断がPD-1と深く関わりがあるのでご紹介したいと思います。まずPD-1の発見により開発されたオプジーボについて簡単にご説明します。

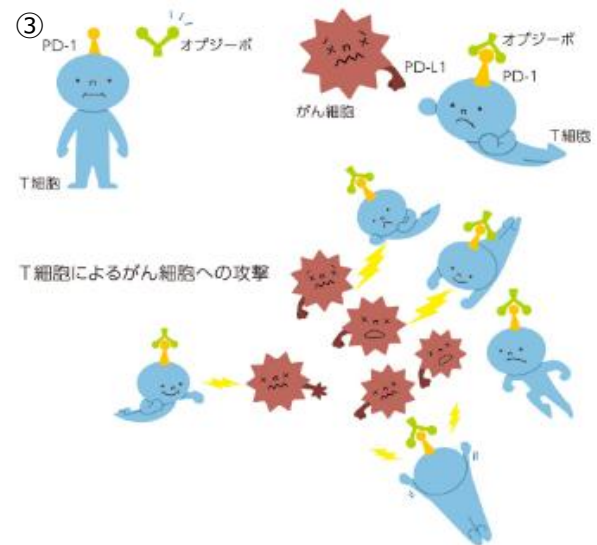
①キラーT細胞が癌細胞を攻撃します。



②キラーT細胞のPD-1に癌細胞のPD-L1が結合します。②
これにより、キラーT細胞が癌細胞を攻撃できず、癌細胞が増殖します。



③この結合をオプジーボがブロックして、再び癌の攻撃を始めます。



しかし、オプジーボは癌細胞がPD-1と結合するPD-L1を持っていないと効果を発揮できません。では、どうやってそれを見つけるのか？

そこで登場するのが**病理診断**です。

免疫染色と言って癌細胞がPD-L1を発現（保有）しているかどうか、PD-L1に特異的に染まる染色を行います。そして、結果が陽性（染まる）であれば、オプジーボ適用となります。

実は、病理検査は腫瘍の良悪を鑑別するだけでなく、有効な治療が行えるかどうかの診断もしているのです。これらはコンパニオン診断といって、治療の適用になるかどうかの診断をしておりその種類は10種類以上にも及びます。病理の奥深さに興味を持っていただければ幸いです。

画像引用：がん免疫.jp
<http://www.immunooncology.jp/patient/opdivo/02.html>

程島 就

編集後記：

やっと冬らしく朝晩の気温も下がってきました。暖冬とはいえ油断の出来ない季節の到来ですが皆様いかがお過ごしでしょうか。夏頃から風疹の流行が話題になっていますね。ネットニュースで拾った情報では2018年11月4日付けで国内1884名の感染が確認されたそうです。前年の約20倍と驚異的な数字です。地域によっては「妊娠希望する女性」や「妊娠中の女性のパートナー」などにも無料で抗体検査やワクチン摂取に補助金も出ようようです。利用できるものはしっかり利用して感染予防に努めましょう。特に身の回りに妊娠中の女性がいる家庭や職場では気をつけたいものですね。坂井由紀子

お問い合わせ

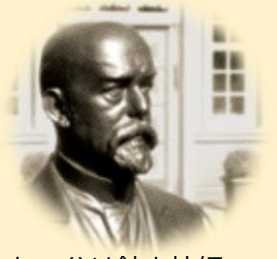
記事に関する
お問い合わせは
検査部広報誌担当
（坂井）まで
お願い致します



ロベルト・コッホ～先人たちの足跡～

結核菌の発見者 ロベルト・コッホ

ロベルト・コッホ（Heinrich Hermann Robert Koch、1843年12月11日生-1910年5月27日没）はドイツの医師であり、細菌学者です。彼は炭疽菌、結核菌、コレラ菌の発見者であり、菌の純培養や染色法を確立するなど、現在の細菌検査法の基礎を築きました。



医学の道へ

1843年12月11日、ロベルト・コッホはドイツのハルツ山地の村クラウスタールに生まれました。父は鉱山技師で、13人兄弟の3番目でした。地方の学校から近くのゲッティンゲン大学に進み、数学と物理学を学びました。その後、医学への道を志し、1862年から医学の研究を開始しました。1868年1月には博士号の学位を取得し、同年3月には医師国家試験に合格しました。ハンブルクの病院およびハノーファー近くの小さな村ランゲンハーゲンで一般開業医として経験を積み、1869年にはラクビッツ（現ポーランド）に移りました。ラクビッツではコッホの勤勉さと腕の良さが認められ、医師としての評判が高まっていきました。その後、1870年に勃発した普仏戦争により野戦病院勤務へ赴きますが、翌年の終戦前にホームタウンであるラクビッツに呼び戻されます。しかし、コッホは田舎の医者で生涯を終えるつもりはありませんでした。ちょうどその頃、新設のボールシュタイン（現ポーランドのボルシェティン）の地区保健医官の話があり、自ら志願して任用されました。コッホが炭疽と創傷感染症の研究を行ったのはこの地であり、この研究から結核菌・コレラ菌の発見や細菌検査法の確立へと繋がることになります。

細菌研究の基礎の構築

1880年4月、コッホが満36歳の時に首都ベルリンにある帝国衛生局の医官に任命され、最初の助手としてゲオルク・ガフキーとフリードリヒ・レフラーの2人を得ました。ガフキーは日本では菌数の表示で有名であり、レフラーはジフテリア菌の発見者として知られています。その後数人が加わり、コッホはボールシュタインの孤独な研究者からグループの指導者へと変身していきます。まもなくして帝国衛生局紀要第一巻を発行し、その中で純培養のための平板法、消毒に関する論文、炭疽菌の報告文を掲載しました。

1881年8月2～9日にロンドンで開催された第7回国際医学会に出席したコッホは、論文こそ提出しませんでした。感染症の原因菌を検索するのに重要な平板法や彼の開発した染色法、固形培地を用いた菌の純培養法などを供覧しました。細菌学的技術についての彼の供覧は好評であり、有名なルイ・パスツールも驚きの声を上げました。この学会で検討された重要な課題が結核でした。コッホは学会終了後ベルリンに戻り、さっそく結核の研究を開始しました。それは8月18日のことでした。

結核菌の発見

コッホが結核菌の発見を発表したのは、1882年3月24日ベルリン生理学会、夕方の月例会議でした。講演会を開始する前に、200枚以上の顕微鏡標本、顕微鏡写真、培養チューブ、培養物を入れたガラス箱、アルコール保存病理材料をテーブルにセットしました。そして、種々の結核材料から桿菌が証明されること、この桿菌は染色性から他の細菌と容易に区別できること、自然結核感染の材料から直接結核菌が分離培養できること、純培養菌を実験動物に接種して結核を再現できること、この病理像は結核材料を接種して発現したものと同一であること、純培養菌で再現した結核結節から結核菌を回収できたことなどを標本写真を示しながら論理的に述べました。この講演は、明快で説得力のあるもので、会場の聴衆からは称賛の声が上がりました。コッホが結核の研究を開始したのは1881年8月18日であり、約7ヵ月後の1882年3月24日に結核菌の発見の講演を行っています。さらに講演後3週間以内にその内容が雑誌に掲載されました。現在のように施設や器具が十分でない当時の状況を考えると、このような短時間のうちに綿密な計画を立て、多くの動物実験を行い証明したことは驚くべきことと言えます。また、早急な雑誌への投稿発表についても、新しい方法や知見を早く共有することで公衆衛生に役立てたいというコッホの思いを垣間見ることができます。

その後

1905年にコッホは結核研究でノーベル医学・生理学賞を授与されました。そして1908年には妻とともに以前よりの希望だった世界一周旅行へ出かけます。ロンドンからアメリカへわたり、ハワイを経由して日本も訪れました。日本には約2ヵ月間滞在し、北里柴三郎とも会いました。旅行を終え、ロンドンに戻ってから結核の研究を行いました。このころコッホの健康状態は良くなかったと言われています。そして、1910年5月27日（満66歳）ドイツのバーデンバーデンでその生涯を終えました。

おわりに

コッホは結核菌だけでなく、炭疽菌・コレラ菌なども発見しました。その他にも顕微鏡の改良や染色法の確立、消毒や滅菌の開発にも力を注ぎ、感染症の研究や対策に果たした役割は大きいと言えます。WHOを含めた世界の結核関連機関は、コッホの歴史的な講演の記念日である3月24日を世界結核デーに定め、現在も結核根絶に向けて活動を進めています。