

200/0791

厚生科学研究費補助金  
感覚器障害及び免疫・アレルギー等研究事業

食物アレルギーの実態及び誘発物質の解明に関する研究

平成13年度 総括・分担研究報告書  
主任研究者 海老澤 元宏

平成14(2002)年 3月

## —目次—

### I. 総括研究報告書

食物アレルギーの実態及び誘発物質の解明に関する研究

海老澤 元宏..... 1

### II. 分担研究報告

1. 食物アレルギーの診断に関する研究（その1）

海老澤 元宏..... 4

2. 食物アレルギーの診断に関する研究（その2）

海老澤 元宏..... 7

3. 食物アレルギーの免疫学的発症機序の解明に関する研究

近藤 直実..... 10

4. 食物アレルギーの成人発症機序の解明に関する研究

1) 食物アレルギーにおける粘膜免疫の検討

2) 口腔内アレルギー症候群（OAS）における交叉反応性の検討

池澤 善郎..... 13

5. 重篤な食物アレルギーの全国調査に関する研究

飯倉 洋治..... 16

6. 食物アレルギーの小児期発症機序（非即時型）の解明に関する研究

小倉 英郎..... 19

7. 食物アレルギーの小児期発症機序（即時型）の解明に関する研究

柴田 瑠美子..... 22

8. 食物アレルギー的見地からの発症機序の解明に関する研究

赤澤 晃..... 25

9. 食品中アレルギー誘発物質とアレルギー性疾患に関する文献調査研究

橋本 勉..... 28

10. 原因食品中アレルギー誘発物質の解明に関する研究

豊田 正武..... 31

11. 食品低アレルギー化法の開発による食物アレルギー治療に関する研究

眞弓 光文..... 34

12. 食物アレルギーのアウトグロウの機序の解明と寛容誘導

宇理須 厚雄..... 37

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表

分担研究報告書参照

# 食物アレルギーの実態及び誘発物質の解明に関する研究

主任研究者 海老澤元宏

国立相模原病院臨床研究センター病態総合研究部長

## 研究要旨

昨年度から始まった本研究において食物アレルギーのモニタリングシステムを確立し、2001年1月から12月までに全国の2000名近くのモニタリング参加医師の協力のもと即時型食物アレルギーにより医療機関への受診を必要とした2434例の報告があった。鶏卵・牛乳・小麦が3大アレルゲンで全体の約6割を占め1歳以下の患者が全体の約半数を占めていた。花粉症の増加に伴い口腔アレルギー症候群によると思われるフルーツの報告例も増加していることが特記される。また食物負荷試験食の提供を通して始まった食物負荷試験ネットワークにおいて、2001年4月から12月までに全国19施設で146例の負荷試験が行われパイロットスタディーのデータと合わせて325例の負荷試験のデータが集積した。それらの結果から食物アレルギーの診断に負荷試験が必要不可欠であることが明らかになった。また人口動態統計からの検討では全国で過去5年間に15例の食物アレルギーによるアナフィラキシーによる死亡例が存在することも明らかにされた。小児期発症（即時型・非即時型）・成人期発症の食物アレルギーの発症機序、免疫学的見地からの食物抗原認識機序の解析、各種食物抗原解析、抗原量の測定法の開発、食物抗原の低アレルゲン化の可能性、食物アレルギーの寛解の機序解明に関しても検討が進んだ。

## 分担研究者

近藤 直実	岐阜大学医学部小児科学教室教授
池澤 善郎	横浜市立大学皮膚科学教室教授
飯倉 洋治	昭和大学医学部小児科学教室教授
小倉 英郎	国立高知病院副院長
柴田 瑠美子	国立療養所南福岡病院小児科医長
赤澤 晃	国立小児病院アレルギー科医長
宇理須厚雄	藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院小児科医学部小児科助教授
橋本 勉	和歌山県立医科大学公衆衛生学教室教授
豊田 正武	国立医薬品食品衛生研究所食品部部長
眞弓 光文	福井医科大学小児科学教室教授

究（柴田）、#6食物アレルギーの小児期発症機序（非即時型）の解明に関する研究（小倉）、#4食物アレルギーの成人発症機序の解明に関する研究（池澤）、#12食物アレルギーアウトグロウの機序の解明と寛容誘導（宇理須）

（免疫学的観点から）#3食物アレルギーの免疫学的発症機序の解明に関する研究（近藤）

（抗原学的見地観点から）#8食物アレルギーの見地からの発症機序の解明に関する研究（赤澤）、#10原因食品中アレルギー誘発物質の解明に関する研究（豊田）、#11食品低アレルゲン化法の開発による食物アレルギーの治療に関する研究（眞弓）

4) 食物アレルギーの診断方法の確立。

#2食物アレルギーの診断に関する研究（海老澤）、#7食物アレルギーの小児期発症機序（即時型）の解明に関する研究（柴田）

5) 我が国に独特の頻度の高い食物抗原の解析。

#8食物アレルギーの見地からの発症機序の解明に関する研究（赤澤）

6) 食物アレルギーの診断・治療ガイドラインの作成

最終年度に全体で取りまとめる。

## B.研究方法およびC.研究結果

#1アレルギー物質を含む食品に関する表示に関する検討（臨床系研究者）

アレルギー物質を含む食品に関する表示規定

## A.研究目的

以下の6項目を研究目的として昨年度から継続して研究を進め、研究目的の遂行のために各分担研究者に#1～#12の各プロジェクト研究を担当して頂いた。

1) 我が国の食物アレルギーの実態の把握。

#5重篤な食物アレルギーの全国実態調査に関する研究（飯倉）、#9食品中アレルギー誘発物質とアレルギー疾患に関する文献調査研究（橋本）、#2食物アレルギーの診断に関する研究（海老澤）

2) アレルギー物質含有食品の表示の検討。

#1アレルギー物質を含む食品に関する表示に関する検討（臨床系研究者）

3) 食物アレルギーの発症・寛解機序の解明

（小児即時型・小児非即時型・成人型に分類した病型分類上の観点から）#7食物アレルギーの小児期発症機序（即時型）の解明に関する研

を運用していく際に表示義務をどこまでにするかつまり「微量」の定義をどのようにして決めるべきかについて今年度は臨床系研究者で討議し、アレルゲン毎にレベルが異なることや測定法の感度との問題から微量を実際のレベルで定義するのは非常に困難であるが、無理を承知で範囲を示せば「ナノグラム単位での誘発例はないがミリグラム単位では誘発例が存在する」と食品表示に関する研究班に提言した。

#### # 2 食物アレルギーの診断に関する研究 (海老澤)

二重盲検食物負荷試験が可能な負荷試験食の提供を通して食物負荷試験ネットワークを確立し、全国 29 施設に食物負荷試験食を供した。その結果同一の乾燥食品粉末と同じプロトコールにて平成 13 年 4 月から 12 月までの 8 ヶ月間に延べ 146 負荷試験が行われた。昨年度までの実績を合わせると合計 325 負荷試験が施行され、負荷試験の陽性率は 325 例中 150 例の 46% で、IgE 陽性率の 85% に比べると低値であった。次に食物アレルギーの除去解除率を経年的に求めたところ、3 才までに卵白 30%、卵黄 50%、牛乳 60%、小麦 65%、大豆 80% が食物除去を解除可能であった。相模原市で健康乳児を対象にして 4 ヶ月、8 ヶ月、12 ヶ月時の食物アレルギーの調査を平成 14 年 1 月から 12 月までに行うこととなり乳児における食物アレルギーの有病率を明らかにすることが期待される。

#### # 3 食物アレルギーの免疫学的発症機序の解明に関する研究 (近藤)

卵白アレルギー患者 4 例を対象とし、5 つの OM 特異的 TCC を樹立した。それぞれの抗原提示分子と認識するペプチド断片を決定した。即時型アレルギー反応を示す患者から樹立された TCC は IL-4 と IFN- $\gamma$  の両者を産生し、非即時型アレルギー反応を示す患者から樹立された TCC は IFN- $\gamma$  を優位に産生していた。両者とも FACSscan で CCR-3 および IL-12R $\beta$ 1 が陽性であったが、後者の TCC は IL-12R $\beta$ 2 および IL-18R $\alpha$  も陽性であることが明らかになり、前者は Th0 または Th2 クローン、後者は Th1 クローンであると判明した。

#### # 4 食物アレルギーの成人発症機序の解明に関する研究 (池澤)

唾液中の総 sIgA 値、卵白・牛乳・小麦・カンジダ特異的 sIgA・蛋白量を ELISA により測定し、カンジダ IgE 抗体高値・特異的 sIgA/総 sIgA 比低値には、重症例が多く認められ、さらに、カンジダ IgE 抗体低値・特異的 sIgA/総 sIgA 比高値には軽症例が多く認められた。キウイ・

リンゴの OAS 患者を対象に、スギ・ヨモギ・ブタクサ・シラカバ・チモシー・カモガヤ花粉を抗原とし IgE 抗体の測定を蛍光 ELISA を用いて測定し、スギにおいては、キウイ・リンゴによる明らかな抑制は認められなかったが、他の花粉では、交差反応を示す症例が存在した。

#### # 5 重篤な食物アレルギーの全国実態調査に関する研究 (飯倉)

2000 名超の医師の協力のもと食物摂取から 1 時間以内に発症し医療機関を受診した即時型食物アレルギーに関するモニタリング調査を行い、第 1 回～第 4 回(H13.1～12)までに 2434 症例を集積し分析した。その内訳は、第 1 回調査は症例数 456 例、第 2 回調査は症例数は 338 例、第 3 回調査は症例数は 830 例、第 4 回調査は症例数 524 例であった。総症例 2434 症例中の抗原別割合は鶏卵 875 名(37.5%)、牛乳 297 名(12.7%)、小麦 197 名(8.5%)、フルーツ 127 名(5.4%)、ソバ 110 名(4.7%)、魚類 105 名(4.5%)、エビ 100 名(4.3%)、ピーナッツ 54 名(2.3%)、魚卵 54 名(2.3%)と続いた。年齢分布では 0 歳児が 732 名(29.8%)、1 歳児が 431 名(17.8%)、以降加齢とともに漸減し、8 才までに 79.7% が集積した。しかしながら 20 才以上の成人も 259 名(10.7%)存在した。ショック症状を呈した例は 270 名(11.1%)存在した。

#### # 6 食物アレルギーの小児期発症機序 (非即時型) の解明に関する研究 (小倉)

重症アトピー性皮膚炎 3 例において、小麦、牛乳、鶏卵および大豆の誘発試験を行い、負荷前、負荷 2 時間後および負荷 4 時間後のリンパ球表面抗原および CD4 陽性細胞中の IFN- $\gamma$ 、IL-2、IL-4 陽性細胞の比率を比較検討した。3 例において、CD3 および CD19 の低下を認めた。細胞内サイトカインは負荷後の IL-4 陽性細胞の比率は、誘発試験陽性例においては、3 例とも著明に増加した。Th1 細胞は、非特異的に食物負荷後活性化される場合があるが、Th2 細胞は、経口誘発試験陽性の場合、著明に活性化され、陰性の場合には活性化されない可能性が示唆された。

#### # 7 食物アレルギーの小児期発症機序 (即時型) の解明に関する研究 (柴田)

小児のアナフィラキシーを含む即時型食物アレルギーの 100 例に対して誘発症状とヒスタミン遊離反応 (HRT) の関係の検討を加えた。HRT は不応者がいるため感度は IgECAPRAST に比べ劣るが、特異性は 61%～100% と優れていた。即時型食物アレルギーの機序として好塩基球からの HRT が関与している可能性が示唆された。

#### # 8 食物アレルギーの見地からの発症機序の解

明に関する研究（赤澤）

食品中に含有する、鶏卵のアレルゲン含有量を患者血清によるプール IgE 抗体により inhibition あるいは competition immuno-assay により定量化し、研究班で実施中の食物負荷試験用全卵抗原液を標準として、市販品のウインナソーセージ、クッキー、はんぺん中の全卵抗原量の測定をおこなった。つぎにアワビと思ひこみラパス貝を摂取してアナフィラキシーショックをおこした患者の IgE 抗体についてその交叉抗原性を検討した。患者血清 IgE 抗体は、アワビ抗原とはほとんど反応せず、ラパス貝エキスとその主要抗原と考えられるヘモシアニンと強く反応していた。

# 9 食品中アレルギー誘発物質とアレルギー疾患に関する文献調査研究（橋本）

我が国の食物アレルギーによる死亡例を文献学的に調査し、邦文でソバアレルギーによるショック死 1 例と、ソバにより食餌依存性運動誘発アナフィラキシーによる死亡が推測されたとする学会報告 1 例あった。人口動態統計によると有害食物反応によるアナフィラキシーショック(T78.0)による死亡例が 1995 年～1999 年の 5 年間で計 15 例発生しており、文献収集のみでは我が国の食物アレルギーによる死亡例の把握は不十分と考えられた。

# 10 原因食品中アレルギー誘発物質の解明に関する研究（豊田）

患者血清を用いたウエスタンブロッティングと分子生物学的手法を用いて原因食品中のアレルギー誘発物質の解析を行い、食肉ではクレアチンキナーゼ (CK) を同定し、100℃、120℃の加熱処理で抗原性の低下が認められた。小麦では約 60kDa および 40kDa に反応性が見られ、40kDa のものは小麦ペルオキシダーゼと同定された。トマト果実抗原とスギ花粉抗原を用いた RAST inhibition によって両者間に有意な抑制をみた。穀類においてはコメとコムギ、トウモロコシとサトウキビの間での相同性が高いこと(約 90% 同一) が明らかとなった。ジャガイモの 28kDa タンパク質成分を単離し、GSH-dependent ascorbic acid oxidase と同定した。ソバアレルゲンに関しては報告されているタンパク質よりも分子量の大きい 111 kDa のタンパク質が IgE 抗体と強く反応することを明らかにした。

# 11 食品低アレルゲン化法の開発による食物アレルギーの治療に関する研究（眞弓）

OVA 特異 IgE トランスジェニックマウスを用いた検討により、無処理の OVA を大量に投与するとアナフィラキシーが生じ単回投与で死亡し、

少量投与では軽度のアナフィラキシー症状が出現してもすぐに回復するが、1日おきに投与を反復していくと6～7回目の投与以降、死亡するマウスが出現することが判明した。少量のアレルゲン反復投与ではアレルゲン特異的 T 細胞応答が誘導され、このシステムを用いることでチオレドキシニン処理抗原の T 細胞レベルでの経口トレランス誘導の効果を検討することが可能と予測される。

# 12 食物アレルギーのアウトグロウの機序の解明と寛容誘導（宇理須）

鶏卵アレルギー非寛解児の末梢血鶏卵アレルギー児を凍結乾燥卵白抗原経口負荷試験の結果で、非寛解群 8 例と寛解群 4 例とし、コントロールとあわせて合計 16 名の末梢血単核細胞を分離し培養し、ovomucoid 刺激 7 日後の培養上清中のサイトカイン (IL-4、IFN- $\gamma$ ) を測定した。単核細胞を ovomucoid で刺激すると、その上清中には Th2 サイトカインである IL-4 が Th1 サイトカインである INF- $\gamma$  と比べると優位に産生された。アウトグロウした児の ovomucoid 刺激による末梢血単核細胞のサイトカイン産生パターンは Th1 側へ正常化していた。

D. 考察 および E. 結論

食物アレルギーのわが国での現状を正確に把握する試みが実を結びエビデンスに基づいた行政的対応も可能となり、さらに小児・成人での食物アレルギーの発症寛解機序の解明・免疫学的発症機序の解明・抗原解析・抗原定量・診断方法の確立特に負荷試験の普及・食物アレルギーの疫学的調査と研究活動は予想を超え順調に推移しており、最終年度に向けたエビデンスに基づいて食物アレルギーのガイドラインの作成に向けたデータ収集・コンセンサスの形成を進めていきたい。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

分担研究報告書参照

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

## 食物アレルギーの診断に関する研究（その1：食物負荷試験ネットワークの確立）

主任研究者 海老澤元宏 国立相模原病院臨床研究センター病態総合研究部長

### 研究協力者

近藤直実	岐阜大学医学部	柴田瑠美子	国立療養所南福岡病院
宇理須厚雄	藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院	藤沢隆夫	国立療養所三重病院
赤澤 晃	国立小児病院	河野陽一	千葉大学医学部
小倉英郎	国立高知病院	飯倉洋治	昭和大学医学部
相原雄幸	横浜市立大学市民総合医療センター	吉原重美	獨協医科大学
木村光一	久留米大学附属病院	田代 実	津軽保健生活協同組合健生病院
椿 俊和	千葉こども病院	西牟田敏之	国立療養所下志津病院
栗原和幸	神奈川県立こども医療センター	足立雄一	富山医科薬科大学
橋本光司	日大練馬光が丘病院	田知本寛	国立相模原病院
池松かおり	国立相模原病院	小松真紀	国立相模原病院
増田泰伸	キューピー(株)研究所基盤研究部	松岡亮輔	キューピー(株)研究所基盤研究部

### 研究要旨

食物負荷試験の普及と標準的な方法の確立を目的とし鶏卵・牛乳・小麦・大豆の乾燥食品粉末と媒体としてイチゴピューレをセットとした負荷試験食として研究協力を呼びかけ同意が得られた29施設に提供し、各施設において文書による同意が得られた患者を対象にしてプロトコールにしたがって負荷試験を施行した。平成13年度に食物負荷試験は負荷試験食を提供した29施設中19施設において施行され、平成13年4月から12月までの8ヶ月間に合計146負荷試験が行われた。施行された負荷試験の抗原別内訳は、鶏卵：65例（44%）、牛乳：46例（32%）、小麦：23例（16%）、大豆：12例（8%）であった。昨年度までのパイロットスタディーでの実績とほぼ等しい分布であった。パイロットスタディーの2施設でのデータ179例と合わせた累計325例の負荷試験の抗原別陽性率では鶏卵67%（91/136）、牛乳41%（40/98）、小麦38%（18/48）、大豆3%（1/31）であった。負荷試験結果を患児の年齢とIgECAPRASTスコアから推定できる傾向を示したのは鶏卵と牛乳であったが、小麦は負荷試験を行わないと食物アレルギーの判断は困難であり、大豆に関しては陽性症例は1例のみと早期に寛解している状況が伺えた。

### A.研究目的

食物アレルギーの診断方法として食物負荷試験は最も重要であるが、保険診療として未認可で手間がかかり実際には限られた施設で研究的に行われているのが現状である。食物負荷試験の普及と標準的な方法の確立を目的とし負荷試験食の提供により食物負荷試験ネットワークを確立し共同研究を開始した。

### B.研究方法

キューピー食品研究所と共同で開発した鶏卵・牛乳・小麦・大豆の乾燥食品粉末を酸化防止の処理を施し、媒体としてイチゴピューレとセットとし負荷試験食として研究協力を呼びかけ同意が得られた29施設に提供し、各施設に

において文書による同意が得られた患者を対象にしてプロトコールにしたがって負荷試験を施行した。また負荷試験食およびプロトコールに関する改善点のアンケート調査も行った。

（倫理面への配慮）

全ての食物負荷試験は文書による同意を得た上で保護者立ち会いのもと行った。

### C.研究結果

平成13年度に食物負荷試験は負荷試験食を提供した29施設中19施設において施行され、平成13年4月から12月までの8ヶ月間に合計146負荷試験が行われた。表1に平成13年度の施行実績を示す。その抗原別内訳は、鶏卵：65例（44%）、牛乳：46例（32%）、

小麦：23例（16%）、大豆：12例（8%）であった。昨年度までの国立相模原病院小児科・国立小児病院アレルギー科でのパイロットスタディーでのデータとほぼ等しいものであった。昨年度までのパイロットスタディーの2施設でのデータ179例と合わせた累計325例の負荷試験のデータを表2にまとめた。さらに負荷試験食およびプロトコルに関するアンケート調査に関しては19施設中15施設から回答をいただきおおむね評価は良好であったが、改善点および提案を考察にまとめた。

表1 症例数内訳

《2001年》	総症例数	例	牛乳	小麦	大豆	プラセボ
国立相模原病院	22	10	8	4	0	0
岐阜大学	20	9	5	5	1	0
国立療養所相模原病院	17	9	7	0	1	0
藤田保健衛生大学徳文看護専門学校	14	0	5	5	4	0
国立療養所三重病院	12	6	2	1	1	0
国立小児病院	11	5	3	2	1	0
千葉大学医学部	8	5	2	1	0	0
国立高松病院	7	2	4	0	1	0
昭和大学医学部	6	2	3	0	0	0
横浜国立大学市民総合医療センター	5	4	1	0	0	0
岡山医科大学	5	1	1	2	1	0
久留米大学医学部	5	2	1	1	1	0
津塚保健生活協同組合衛生病院	3	1	1	1	0	0
千葉こども病院	3	3	0	0	0	0
国立療養所下志津病院	3	1	1	1	0	0
神奈川県立こども医療センター	2	2	0	0	0	0
富山医科薬科大学	2	1	1	0	0	0
横浜国立大学医学部	1	0	0	0	1	0
日大練馬光が丘病院	1	0	1	0	0	0
合計	146	65	46	23	12	0

表2 食物負荷試験結果および皮膚テスト・IgECAPRAST陽性率

アレルゲン	食物負荷試験	Prick skin test	IgE CAPRAST
鶏卵	91/136 (67%)	102/109 (94%)	117/127 (92%)
牛乳	40/98 (41%)	61/76 (80%)	71/91 (78%)
小麦	18/48 (38%)	30/36 (83%)	42/48 (88%)
大豆	1/31 (3%)	7/20 (35%)	23/30 (77%)
Total	150/325 (46%)	200/241 (83%)	253/296 (85%)

次に各抗原別にX軸に年齢、Y軸に IgECAPRAST スコアを設定し食物負荷試験の陽性を○で陰性を●で表し図1から図4に示した。

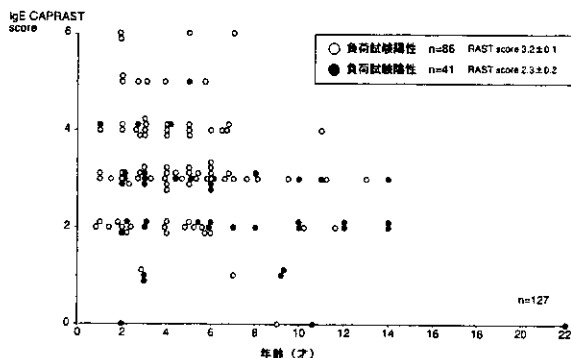


図1 全卵負荷試験結果と年齢・IgE CAPRAST スコアとの関係

図1に示すように全卵の負荷試験では全年齢 IgECAPRAST スコアが4以上の症例で負荷試験の陽性率が88%（30/34）であった。

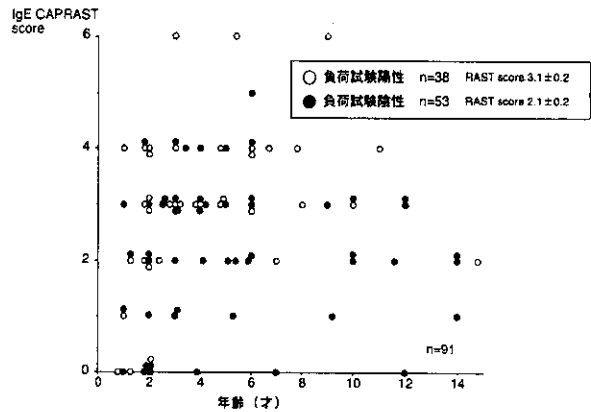


図2 牛乳負荷試験結果と年齢・IgE CAPRAST スコアとの関係

図2の牛乳での負荷試験では全卵の負荷試験とは異なり IgECAPRAST スコアが6ではすべて陽性であったが、5以下では負荷試験陽性例・陰性例が混在していた。

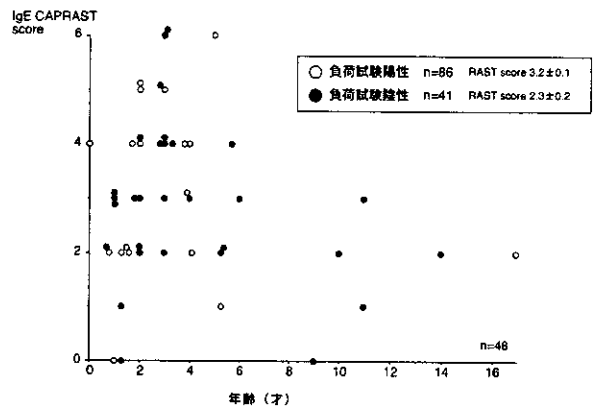


図3 小麦負荷試験結果と年齢・IgE CAPRAST スコアとの関係

図3での小麦による負荷試験では全卵・牛乳の負荷試験に比較して陰性例が全体的に目立ち IgECAPRAST スコアによる負荷試験の陽性陰性の推定は不可能と考えられた。

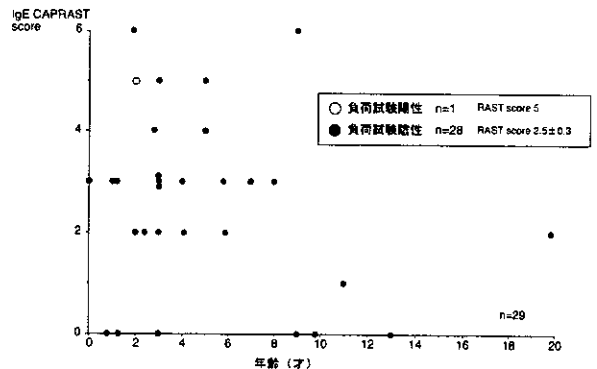


図4 大豆負荷試験結果と年齢・IgE CAPRAST スコアとの関係

図4に示す大豆による負荷試験では陽性例は1例のみであり大豆アレルギーは IgECAPRAST スコアが陽性でも早期に寛解することが推測された。

#### D.考察

全国19施設で共通のプロトコルにしたが

って二重盲検法が可能な標準化された負荷試験食にて鶏卵・牛乳・小麦・大豆の食物負荷試験が行われたことは世界的に見ても例はなく非常に画期的なことである。次年度もさらに症例数を増やし今年度の結果から推測されるように鶏卵・牛乳においては年齢と IgECAPRAST スコアにて食物負荷試験の結果が推定できるようなデータを出していきたいと考えている。負荷試験食およびプロトコールのアンケート調査では、乾燥食品を溶解する媒体の量と味の問題と乾燥食品粉末の量の問題（大豆・小麦）、プロトコールに関しては負荷の間隔と口腔内所見の追加と皮膚所見の改善が指摘された。乾燥食品粉末の量の問題に関しては症例により乾燥食品粉末を増量する等の対応が必要となるケースも存在する。媒体の種類もイチゴ味のみではなく他の種類も現在検討中である。

#### E. 結論

次年度にさらに負荷試験の症例の積み重ねと食物負荷試験の改善をはかり食物アレルギーの診断に必須である食物負荷試験の標準化し、各抗原別に食物負荷試験の適応を明確にした上で診断方法として確立し、食物アレルギーに関する診断の向上を目指すことにより食物アレルギーに対する治療をレベルアップしていきたいと考えている。

#### F. 健康危険情報 特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Toshiharu Nakajima, Kenji Matsumoto, Hajime Suto, Kazuko Tanaka, Motohiro Ebisawa, Hisashi Tomita, Keisuke Yuki, Toshio Katsunuma, Akira Akasawa, Ryoichi Hashida, Yuji Sugita, Hideoki Ogawa, Chisei Ra, Hirohisa Saito: Gene expression screening of human mast cells and eosinophils using high-density oligonucleotide probe arrays: abundant expression of major basic protein in mast cells, BLOOD. 2001 ; 98(4) ; 1127-1134
- 2) Motohiro Ebisawa, Yoshiko Emoto, Hiroshi Tachimoto, Chizuko Sugizaki, Yoji Iikura, Hirohisa Saito: Adherence of eosinophils to endothelial cells stimulated with human mast cells supernatants, Int

Arch Allergy Immunol. 2001 ; 124 ; 290-291

- 3) 海老澤元宏, 田代実, 田知本寛: 即時型食物アレルギーの診断, アレルギー・免疫, 医薬ジャーナル社, 2001 ; Vol.8, No.1:36-41
- 4) 海老澤元宏, 池松かおり, 小松真紀, 宿谷明紀, 田知本寛: 特集 小児アレルギー疾患の診断と治療 食物アレルギーの診断, 小児科診療, 診断と治療社, 2001 ; Vol.64, No.9:113-116
- 5) 海老澤元宏: 食品に起因するアレルギーについてーわが国での現状と対策ー, 食品衛生研究, 日本食品衛生協会, 2001 ; Vol.51, No.10:67-82
- 6) 海老澤元宏, 池松かおり: 食物除去テスト・食物負荷テスト, アレルギーナビゲーター, メディカルレビュー社, 2001 ; 110-111
- 7) 海老澤元宏, 池松かおり, 小松真紀, 宿谷明紀, 田知本寛: 食物アレルギーの診断及び治療の動向, アレルギーの臨床, 北隆館. 2001 ; 21(13) ; 23-28
- 8) 海老澤元宏: 食物アレルギーはどうしておこる, 食と健康, 社団法人日本食品衛生協会. 2001 ; 12 ; 50-61

##### 2. 学会発表

- 1) M.Ebisawa, K.Ikematsu, H.Tachimoto : Utility of 10% Isodine<sup>®</sup> ointment for the treatment of acute lesions in atopic dermatitis, Forth Asian Pacific Congress on Antisepsis. Vancouver, Canada. 2001.7
- 2) 海老澤元宏: わが国の食物アレルギーの現状について, 第8回 HACCP・微生物制御ならびに食物アレルギーに関する講演会 基調テーマ: 食品の安全性に関する諸問題 (特別講演). 日野市. 2001.9
- 3) 池松かおり, 赤澤晃, 海老澤元宏: 食物アレルギーの発症と耐性獲得 (食物負荷試験による診断を含む), 第38回日本小児アレルギー学会 (シンポジウム). 北九州市. 2001.10
- 4) 池松かおり, 海老澤元宏: 食物負荷試験の適応と食物アレルギーの寛解について, 第2回食物アレルギー研究会 (シンポジウム). 品川区. 2001.12

#### H. 知的財産権の出願・登録状況 特になし



## 食物アレルギーの診断に関する研究（その2）

主任研究者 海老澤元宏 国立相模原病院臨床研究センター病態総合研究部長  
研究協力者 池松 かおり 国立相模原病院小児科  
小松 真紀 国立相模原病院小児科  
田知本 寛 国立相模原病院小児科  
杉崎 千鶴子 国立相模原病院臨床研究センター病態総合研究部  
相模原市保健所地域保健課

### 研究要旨

小児期の食物アレルギーの経年的変化・予後を明らかにし、日常診療に役立つエビデンスを提供するために、過去7年間に国立相模原病院小児科において食物アレルギーと診断された305例の中で乳児期に診断された患者において発症から3才まで経年的にフォローアップすることのできた卵白：136例、卵黄：149例、牛乳107例、小麦36例、大豆23例について6ヶ月毎の経年的な食物除去率の推移に関して検討した。3才前の時点での食物除去のおおよその解除率は、大豆：80%、小麦：65%、牛乳：60%、卵黄：50%、卵白：30%であった。さらに IgE CAPRAST スコアを食物除去解除群と継続群に分け比較してみると各年齢で卵白・卵黄・牛乳のスコアに関して両群間に統計学的有意差を認め、平均的に言えば卵白と牛乳はスコア3で、卵黄はスコア2で除去解除と継続が分類された。つぎに、相模原市の協力を得て4ヶ月健診でアンケート調査を行いその後8ヶ月・1才と経過観察し乳児期の食物アレルギーの実態を把握し食物アレルギーの最も問題になる乳児期における正確な有病率調査を開始した。平成13年3月末までに約1300例の4ヶ月検診でのアンケートの回収を得ている。回収率は90%以上と非常に信頼性における調査となっており来年度には結果を公表する予定である。

### A.研究目的

- ①小児期の食物アレルギーの経年的変化・予後を明らかにし、日常診療に役立つエビデンスを提供するため小児期の主要な食物アレルゲンである鶏卵・牛乳・小麦・大豆に関して食物アレルギーと診断後の経年的な食物の除去率の推移について検討した。
- ②食物アレルギーの有病率に関するバイアスの入っていない正確なデータはわが国にはほとんどない。各年齢で食物アレルギーの状況は異なり、小児期の食物アレルギーは経年的に寛解していくので正確に有病率調査をすることは非常に困難である。今回相模原市の協力を得て4ヶ月健診でアンケート調査を行いその後8ヶ月・1才と経過観察し乳児期の食物アレルギーの実態を把握することとした。

### B.研究方法

- ①平成7年から13年までの7年間に国立相模原病院小児科において食物アレルギーと診断された305例の患者の中で乳児期に食物アレルギーと診断された患者において発症から3才ま

で経年的にフォローアップすることのできた患者、鶏卵として卵白：136例および卵黄：149例、牛乳107例、小麦36例、大豆23例について6ヶ月ごとの経年的な食物除去率に関して検討を加えた。食物除去の判断根拠はIgE CAPRAST 検査あるいは皮膚テストを参考にした上で食物除去・負荷試験を基本とした。各アレルゲンの食物除去解除群と非解除群に分けて各年齢でIgE CAPRAST スコアを比較検討した。

- ②平成14年1月から12月までの1年間に相模原市にて4ヶ月検診を受ける乳児の保護者の中で同意を得られた方を対象として栄養状況・湿疹の状態・食物除去の有無・医療機関受診状況・アレルギー検査に関して調査し、その後8ヶ月時と1才時に追跡調査を行う予定である。  
(倫理面への配慮)

相模原市の4ヶ月検診時の疫学調査に関しては同意を得た上で施行し、個人情報には当該研究以外に用いないことを文書にて説明した。地元医師会の検診担当理事に対して研究趣旨を説明し、研究遂行にあたっての許可を得た。

C.研究結果

①食物除去の解除率は図1に示すように各食物アレルギー毎に異なり、3才の時点での食物除去の解除率は大豆：80%、小麦：65%、牛乳：60%、卵黄：50%、卵白：30%であった。食物アレルギーはもちろん患者毎に免疫における抗原認識は異なりその結果病状・原因抗原・寛解のパターンは異なるが、小児期発症の代表的アレルギーに関して一般的に言えば大豆・小麦・牛乳・鶏卵の順に摂取可能になっていくと考えられる。

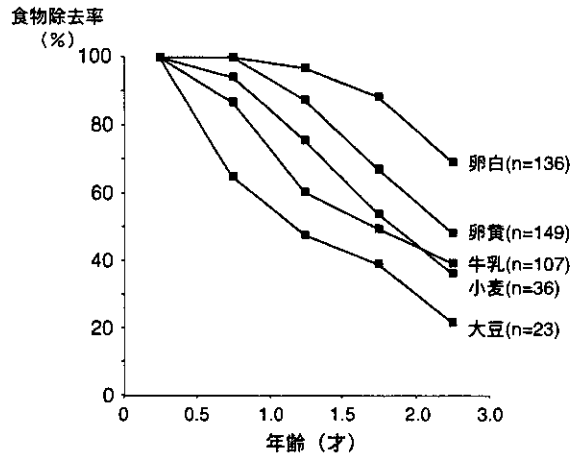


図1 食物抗原別除去率の推移

さらに IgE CAPRAST スコアを食物除去解除群と継続群に分け比較してみると図2、図3、図4に示すように各年齢で卵白・卵黄・牛乳のスコアに関して統計学的有意差を認めた。平均的に言えば卵白と牛乳はスコア3で、卵黄はスコア2で除去解除と継続が分けられた。一方、大豆と小麦に関してはまだ症例数が十分でなかった可能性もあるが、IgE CAPRAST スコアに関して食物除去解除群と継続群で統計学的に有意差を認めなかった。

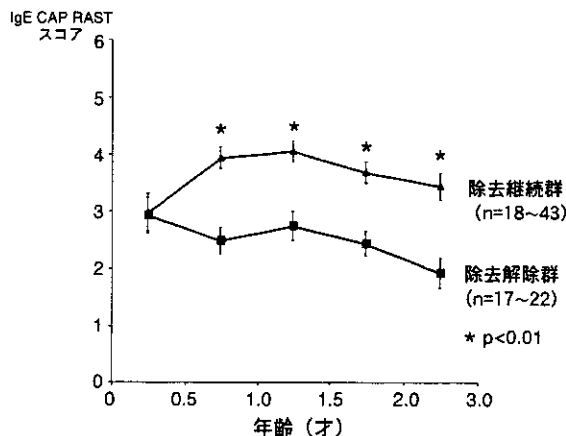


図2 食物除去解除群とIgECAPRASTスコアの比較(卵白)

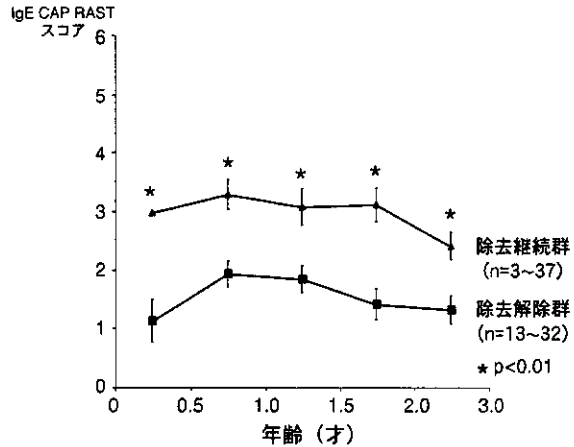


図3 食物除去解除群とIgECAPRASTスコアの比較(卵黄)

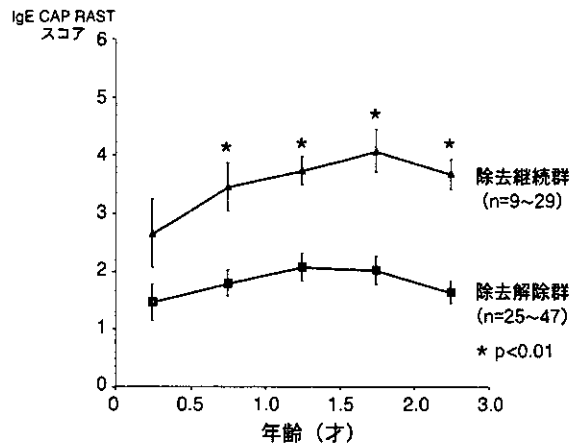


図4 食物除去解除群とIgECAPRASTスコアの比較(牛乳)

②相模原市地域保健課の協力のもとに相模原市医師会の了承を得て4ヶ月検診時にアンケート調査を行うことが可能になり、まず4ヶ月検診でのアンケート調査が始まった。平成13年3月末までに約1300例の4ヶ月検診でのアンケートの回収を得ている。回収率は90%以上と非常に信頼性における調査となっている。アンケートは表1に示す項目・内容であり、8ヶ月、1才児では年齢に合わせたアンケートを現在作成中である。

表1 4ヶ月児アンケート項目

- 1) お子さんにかゆみをともなった湿疹はありますか？
  - ① その湿疹はどのくらい続いていますか。
  - ② どこにその湿疹はできていますか？
  - ③ その湿疹に関して医療機関を受診しましたか？
    - ③-1) どの科にかかりましたか？
    - ③-2) その結果はいかがでしたか？
    - ③-3) どの検査を受けましたか？
    - ③-4) 陽性と判断された原因物質はどれでしたか？
- 2) お子さんの栄養は、生後から現在まで次のうちどれにあてはまりますか？
  - 1) 母乳栄養のみ
  - 2) 人工栄養のみ
  - 3) 混合栄養 (母乳と人工栄養の両方使用した)
- ①) お子さんの現在のアトピー性皮膚炎または食物アレルギーのためにお母さんが除去している食物はありますか？
  - ①-1) どの食物を除去していますか？
  - ①-2) どの判断で食物を除去していますか？
  - ②) アレルギー予防用ミルクまたは治療用ミルクを使っていますか？
    - ②-1) 使用されているミルクの名前に○をつけてください。
    - ②-2) どの判断で使用していますか？
- 3) ご家族でアレルギー性疾患 (喘息・アレルギー性鼻炎 (花粉症も含む) ・アトピー性皮膚炎・食物アレルギー) をお持ちの方はいらっしゃいますか？
- 4) ご自宅に同居している方でタバコを吸う方はいらっしゃいますか？
- 5) ご自宅またはご実家でペット (イヌまたはネコ) を飼っていますか？
- 6) お子さんは何番目のお子さんですか？
- 7) 本日のお子さんの体重と身長をご記入下さい。

#### D.考察

①アレルギーにより経年的な食物除去の状況が異なっていることが明らかとなり、患児の年齢とアレルギーの種類を考えた上での食物アレルギーの診断・治療が、患者の QOL を保つ上で重要である。また鶏卵と牛乳に関しては IgECAP RAST スコアでおおよそ食物除去の継続・中止の類推ができる可能性が示唆された。

②相模原市の1年間での出生数は約6000名弱であり、わが国の出生数の約0.5%を占め、一般乳児において食物アレルギーの有病率に関してこのような調査を行うことは初めてでありまた経時的に調査を行うことも非常にユニークで結果が待たれる。

#### E.結論

現在食物に関する IgE CAPRAST 検査は一律スコア2以上を陽性としているが鶏卵と牛乳に関しては食物除去負荷試験のデータを積み重ねていくことにより各年齢において陽性の基準を提示していくことが食物アレルギーの外来指導に役立つと考えられた。乳児における食物アレルギーの実態が来年度明らかにされるので、結果が非常に興味を持たれる。

#### F.健康危険情報 特になし

#### G.研究発表

##### 1.論文発表

- 1) Toshiharu Nakajima, Kenji Matsumoto, Hajime Suto, Kazuko Tanaka, Motohiro Ebisawa, Hisashi Tomita, Keisuke Yuki, Toshio Katsunuma, Akira Akasawa, Ryoichi Hashida, Yuji Sugita, Hideoki Ogawa, Chisei Ra, Hirohisa Saito: Gene expression screening of human mast cells and eosinophils using high-density oligonucleotide probe arrays: abundant expression of major basic protein in mast cells, BLOOD. 2001 ; 98(4) ; 1127-134
- 2) Motohiro Ebisawa, Yoshiko Emoto, Hiroshi Tachimoto, Chizuko Sugizaki, Yoji Iikura, Hirohisa Saito: Adherence of eosinophils to endothelial cells stimulated with human mast cells supernatants, Int Arch Allergy Immunol. 2001 ; 124 ; 290-291
- 3) 海老澤元宏, 田代実, 田知本寛: 即時型食物アレルギーの診断, アレルギー・免疫, 医

薬ジャーナル社, 2001 : Vol.8, No.1:36-41

- 4) 海老澤元宏, 池松かおり, 小松真紀, 宿谷明紀, 田知本寛: 特集 小児アレルギー疾患の診断と治療 食物アレルギーの診断, 小児科診療, 診断と治療社, 2001 : Vol.64, No.9:113-116
- 5) 海老澤元宏: 食品に起因するアレルギーについて—わが国での現状と対策—, 食品衛生研究, 日本食品衛生協会, 2001 : Vol.51, No.10:67-82
- 6) 海老澤元宏, 池松かおり: 食物除去テスト・食物負荷テスト, アレルギーナビゲーター, メディカルレビュー社, 2001 : 110-111
- 7) 海老澤元宏, 池松かおり, 小松真紀, 宿谷明紀, 田知本寛: 食物アレルギーの診断及び治療の動向, アレルギーの臨床, 北隆館. 2001 ; 21(13) : 23-28
- 8) 海老澤元宏: 食物アレルギーはどうしておこる, 食と健康, 社団法人日本食品衛生協会. 2001 ; 12 : 50-61

##### 2.学会発表

- 1) M.Ebisawa, K.Ikematsu, H.Tachimoto : Utility of 10% Isodine<sup>R</sup> ointment for the treatment of acute lesions in atopic dermatitis, Forth Asian Pacific Congress on Antisepsis. Vancouver, Canada. 2001.7
- 2) 海老澤元宏: わが国の食物アレルギーの現状について, 第8回 HACCP・微生物制御ならびに食物アレルギーに関する講演会 基調テーマ: 食品の安全性に関する諸問題 (特別講演). 日野市. 2001.9
- 3) 池松かおり, 赤澤晃, 海老澤元宏: 食物アレルギーの発症と耐性獲得 (食物負荷試験による診断を含む), 第38回日本小児アレルギー学会 (シンポジウム). 北九州市. 2001.10
- 4) 池松かおり, 海老澤元宏: 食物負荷試験の適応と食物アレルギーの寛解について, 第2回食物アレルギー研究会 (シンポジウム). 品川区. 2001.12

#### H.知的財産権の出願・登録状況 特になし

**食物アレルギーの免疫学的発症機序の解明に関する研究**  
**—食物アレルギーをはじめとするアレルギー疾患の病因遺伝子・病態の解明—**

分担研究者	近藤 直実	岐阜大学医学部小児科・教授
研究協力者	伊上 良輔	岐阜大学医学部小児科
	鈴木 清高	岐阜大学医学部小児科
	坂口 平馬	岐阜大学医学部小児科

**研究要旨**

食物アレルギーをはじめとするアレルギー疾患における抗原特異性発現機序について検討した。卵白の主要抗原であるオボムコイド(OM)特異的 T 細胞株およびクローンを樹立したところ、抗原決定基および抗原提示分子 (HLA class II) は単一ではなかった。T 細胞受容体 (CDR3) および抗原決定基には荷電アミノ酸が存在し、各々の結合に関与している可能性が考えられた。アレルギーにおける抗原特異性を規定する第一の因子は抗原提示分子であり、それらを認識する T 細胞が重要な役割を果たすものと考えられた。

**A.研究目的**

食物アレルギー等のアレルギー疾患における抗原特異性を決定づける遺伝子を明らかにし病態を解明するために、卵白アレルギーに着目して検討を行った。卵白の主要抗原である ovomucoid (OM) を特異的に認識する T 細胞株 (TCL) および T 細胞クローン (TCC) を樹立した。抗原認識部位 (図 1) において、抗原提示分子と抗原 peptide が形成する HLA-peptide 複合体、さらにこれを認識する T 細胞レセプター (TCR) の解析を行い、さらに TCC の産生するサイトカインを測定し、細胞表面マーカーを検討することにより、食物アレルギー成立機序を明らかにすることを目的とした。

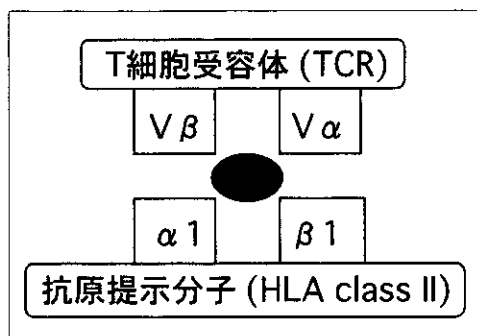


図 1 抗原認識部位

**B.研究方法**

OM アミノ酸配列に従い 23 個の overlapping peptide を合成し抗原として用いた (図 2)。

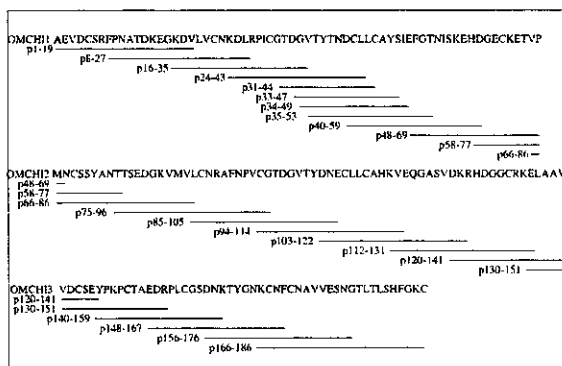


図 2 OM overlapping peptide の作成デザイン

患者末梢血単核球(PBMC)を OM 抗原と共培養し、抗原ペプチドパルスした irradiated auto PBMC を feeder としてサイトカイン(IL-2,IL-4)を添加して feeding を繰り返し OM 特異的 TCL を樹立、限界希釈法により OM 特異的 TCC を樹立、TCC により認識される peptide 断片を同定した。抗 HLAマAb および alloPBMC を用いて抗原提示分子を同定した。TCC より RNA を抽出し、TCR α鎖とβ鎖の specific primer を用いて RT-PCR を行い TCRusage(Vα,Vβ,Jα,Jβ)を決定した。細胞培養上清を用いて TCC の産生するサイトカインを測定し、FACScan で細胞表面マーカーを検討した。

**C.研究結果**

卵白アレルギー患者 4 例より 5 個の OM 特異

的 TCC を樹立した。それぞれの抗原提示分子は、HLA-DRB1\*0901, HLA-DRB1\*0901, HLA-DQB1\*0302, HLA-DRB4\*0101, HLA-DRB1\*0405 であり、認識するペプチド断片は、p35-53 および p40-59、p166-186、p40-59 および p48-69、p120-141 および p130-151、p120-141 および p130-151 であった (図 3)。

Clone	T cell epitope	antigen presenting molecule
TM1.3	OMp35-53 OMp40-59	HLA-DRB1*0901
TM1.4	OMp166-186	HLA-DRB1*0901
YN1.5	OMp40-59 OMp48-69	HLA-DQB1*0302
IH3.3	OMp120-141 OMp130-151	HLA-DRB4*0101
YT6.1	OMp120-141 OMp130-151	HLA-DRB1*0405

図 3 OM-specific TCC により認識される T cell epitope と抗原提示分子

TCR gene usage および CDR3 (complementarity determining region 3) sequence には heterogeneity がみられた。CDR3 loop と T cell epitope に荷電アミノ酸が存在していた (図 4)。

Clone	V $\alpha$	J $\alpha$	CDR3 $\alpha$	V $\beta$	J $\beta$	CDR3 $\beta$
TM1.3	V $\alpha$ 19.1	J $\alpha$ 48	LFQGAQKLV	V $\beta$ 22.1	J $\beta$ 1.6	TRIRGGSDGSH
TM1.4	V $\alpha$ 8.1	J $\alpha$ 41	SGASGYALN	V $\beta$ 3.1	J $\beta$ 2.2	TYSGELF
YN1.5	V $\alpha$ 4	J $\alpha$ 42	RGGSQGNLI	V $\beta$ 2.1	J $\beta$ 1.5	WDSQDPQH
IH3.3	V $\alpha$ 2.1	J $\alpha$ 14	NVGSASKII	V $\beta$ 2.1	J $\beta$ 1.1	RAGGMNTEAF
YT6.1	V $\alpha$ 7	J $\alpha$ 37	PGGVSNTEKLI	V $\beta$ 2.1	J $\beta$ 1.1	SMRQGAUVAF

図 4 OM-specific TCC の TCR usage と CDR3 アミノ酸配列

同じペプチド断片を認識する相異なる TCC がみられ、それぞれの抗原提示分子は異なっていたが、同じ TCR V $\beta$ -J $\beta$  usage を有していた。これらは非即時型アレルギー反応を示す患者から樹立された TCC であった。即時型アレルギー反応を示す患者から樹立された TCC は IL-4 と IFN- $\gamma$  の両者を産生し、非即時型アレルギー反応を示す患者から樹立された TCC は IFN- $\gamma$  を優位に産生していた。両者とも FACScan で IL-

12R $\beta$ 1 が陽性であったが、前者の TCC は CCR-3 が、後者の TCC は IL-12R $\beta$ 2 および IL-18R $\alpha$  が陽性であり (図 5)、前者は Th0 または Th2 クローン、後者は Th1 クローンであることが判明した。

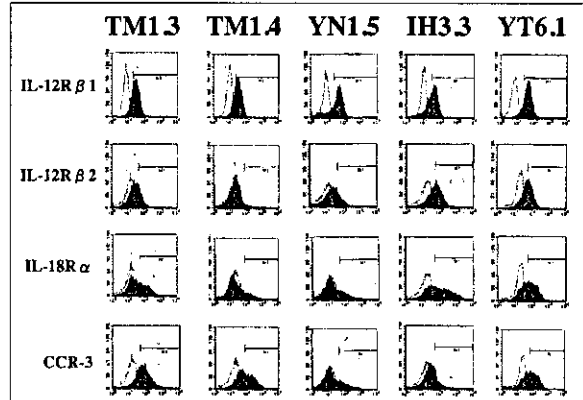


図 5 OM-specific TCC の細胞表面マーカーの検討

#### D. 考察

抗原特異性により特徴づけられるアレルギー疾患の発症機序解明には、抗原、抗原提示分子 (HLA class II 分子)、TCR それぞれの多型性とこれらの組み合わせによって生ずる分子間結合の解析が必要である。OM では、OM 抗原中に存在する異なるいくつかの epitope が抗原提示分子により提示され、それらを認識する TCR gene usage および CDR3 sequence には heterogeneity がみられた。これは様々な抗原提示分子に関する OM の多様な抗原性を示唆するものであろうと思われる。

CDR3 loop と T cell epitope に、荷電アミノ酸 (負の荷電を持つ 'E', 'D' および正の荷電を持つ 'Q', 'K', 'R') が存在し、それらが各々の結合に関与している可能性が考えられた。

また樹立された TCC は、Th0 または Th2 クローン、Th1 クローンへと shift を生じており、それぞれ即時型アレルギー反応および非即時型アレルギー反応の起源となり、病態の形成に深く関与している可能性が考えられた。

興味深いことに、樹立された Th1 クローンは、抗原提示分子は異なるものの、同じペプチド断片を認識し、同じ TCR V $\beta$ -J $\beta$  usage を有していた。さらに、同クローンは非即時型アレルギー反応を示す患者らから樹立されていた。この epitope が非即時型アレルギー反応の発症に関与している可能性が考えられ、それぞれの病態との関連の詳細な検討が重要であると考えられた。

抗原決定基と結合する抗原提示分子(HLA class II)が抗原特異性を決定づける主因子であり、TCRは HLA-peptide complex の存在下で二次的にアレルギー発症に関与すると考えられる。単一と考えられるアレルギー疾患においても複数の抗原の関与が考えられるため、抗原認識機構の解析にはそれぞれの原因抗原を明らかにした上で、抗原それぞれに対する詳細な分析が必要であり、今後検討を進めていきたい。

#### E.結論

- 1) OM 抗原の抗原決定基および抗原提示分子は単一でなかった。
- 2) T 細胞受容体 (CDR3) および抗原決定基には荷電アミノ酸が存在し、各々の結合に関与している可能性が考えられた。
- 3) 樹立された TCC は、Th0 または Th2 クローン、Th1 クローンへと shift を生じており、それぞれ即時型アレルギー反応および非即時型アレルギー反応の起源となり、病態の形成に深く関与している可能性が考えられた。
- 4) アレルギーにおける抗原特異性を規定する第一の因子は抗原提示分子であり、それらを認識する T 細胞が重要な役割を果たすものと考えられた。

#### F.健康危険情報

特になし

#### G.研究発表

##### 1.論文発表

- 1) R.Inoue, S.Matsushita, H.Kaneko, S.Shinoda, H.Sakaguchi, Y.Nishimura, N.Kondo.  
Identification of  $\beta$ -lactoglobulin-derived peptides and class II HLA molecules recognized by T cells from the patients with milk allergy. Clin Exp Allergy 31;1126-1134,2001.
- 2) H.Sakaguchi, R.Inoue, H.Kaneko, M.Watanabe, K.Suzuki, Z.Kato, S.Matsushita, N.Kondo.  
Interaction among HLA-peptide-TCR complexes in cow's milk allergy: significance of HLA and TCR-CDR3 loops. Clin Exp Allergy, in press.
- 3) K.Suzuki, R.Inoue, H.Sakaguchi, Z.Kato, H.Kaneko, S.Matsushita, N.Kondo. The correlation between ovomucoid-derived peptides, HLA class II molecules and TCR-CDR3

compositions in patients with egg-white allergy.

In preparation.

##### 2.学会発表

- 1) 伊上良輔、坂口平馬、鈴木清高、金子英雄、松井永子、加藤善一郎、篠田紳司、福富梯、青木美奈子、近藤直実：シンポジウム：免疫学的観点からみた食物アレルギー - プロテオミックスを含めて - 日本小児アレルギー学会 (2001年10月7日、北九州)
- 2) 坂口平馬、伊上良輔、鈴木清高、金子英雄、渡邊みづほ、加藤善一郎、篠田紳司、近藤直実：アレルギーにおける抗原特異性発現機構の解析 - TCR-T cell epitope-HLA の解析 - 日本小児科学会総会 (2001年5月19日、仙台)
- 3) 鈴木清高、伊上良輔、坂口平馬、金子英雄、加藤善一郎、篠田紳司、近藤直実：卵白アレルギーにおけるオボムコイド特異的 T 細胞クローンの解析 日本アレルギー学会雑誌 (2001年10月31日、福岡)

#### H.知的財産権の出願・登録状況

特になし

## 食物アレルギーの成人発症機序の解明に関する研究

—食物アレルギーにおける粘膜免疫と 口腔アレルギー症候群における交叉反応性の検討—

分担研究者 池澤 善郎 横浜市立大学医学部皮膚科学教授

研究協力者 大砂博之, 北島裕之, 嶋村香苗, 松倉節子, 蒲原 毅, 高橋一夫  
横浜市立大学医学部皮膚科

### 研究要旨

#### 1) 食物アレルギーにおける粘膜免疫の検討

唾液中における総分泌型 IgA 抗体および卵白に対する特異的 IgA 抗体を測定し、鶏卵アレルギー症状の有無と血清卵白特異的 IgE 抗体価により群分けを行い、アレルギー発症の関与について比較検討した。アレルギー症状の有無や特異 IgE 抗体価との間には、特異的 sIgA/総 sIgA 比は、アレルギー有症状者と CAP-RAST クラス 3 以上の群は低い傾向を認めたが、はっきりと区別できるほどではなかった、しかし、これらの測定により少なくとも低値を示す例は危険度が高いと言えるようである。

#### 2) 口腔アレルギー症候群(OAS)における交叉反応性の検討

キウイまたはリンゴの OAS25 例について、スギ・ヨモギ・ブタクサ・シラカバ・チモシー・カモガヤ花粉の 6 種類の IgE 抗体の測定を施行したところ、陽性率は、スギ 92%・シラカバ 84%・ヨモギ 76%・ブタクサ 76%・チモシー 64%・カモガヤ 56%であった。吸光度の強度もほぼ同様な順位となり、特にスギは高い値を示した。生のキウイとリンゴを用いた花粉抗原に対する抑制試験は、シラカバ花粉に対しては 7 例中 3 例に 20%以上の抑制が認められたが、スギ花粉に対しては 13 例全例に 20%以上の抑制は認められなかった。これらの OAS 例には、スギは直接関与するものではなく、アトピー素因を示唆するものと考えられた。

### 1) 食物アレルギーにおける粘膜免疫の検討

#### A.研究目的

分泌型 IgA(secretory IgA; sIgA)は粘膜面で分泌され、外界からの微生物・ウイルス等の異物に対して作用し、異物の侵入を防ぐ防御抗体であり、粘膜免疫機構の活性化の指標として一般的に用いられている。アトピー性皮膚炎患者においては、血液・汗・唾液由来の総 IgA 値の低下が指摘されており、IgA の低下による粘膜防御が十分に整っていないために、腸管からの食物・腸内細菌真菌や皮膚からの細菌等が抗原となる可能性が類推されている。我々もアトピー性皮膚炎患者における、これら粘膜免疫の機能低下が、皮膚炎の難治化・腸管における食物アレルギーの発症に関与している可能性に注目した。粘膜免疫は全身応答性で、粘膜の誘導組織から取り込まれた抗原情報は全身をめぐり、体の粘膜の各実行組織に伝えられるため、腸管粘液・涙・汗・鼻汁等の中で、採取しやすい唾液を用いて測定を施行し、食物アレルギー症状の有無や血清特異 IgE 抗体等との比較を行い、アレルギー発症への関与を検討した。

#### B.研究方法

唾液サンプルは、口腔内耳下腺開口部に脱脂綿をあて唾液を含ませた後、遠心にて搾取した。ELISA により総 sIgA・卵白特異的 sIgA・蛋白量を測定した。

(ELISA 法によるヒト唾液中の特異的 sIgA の測定)

卵白凍結乾燥末抗原(鳥居薬品から供与)を PBS で  $50 \mu\text{g}/\text{ml}$  に希釈し 96well プレート(SUMILON)に、 $50 \mu\text{l}$  ずつ加え、 $37^\circ\text{C}$  1 時間インキュベートした。その後、 $400 \mu\text{l}$  の PBS + 0.05% Tween20 (T-PBS) で 3 回洗浄し、2 倍希釈ブロッキング剤(大日本製薬)を  $300 \mu\text{l}$  加え、 $37^\circ\text{C}$  1 時間インキュベートした。3 回洗浄した後、希釈したサンプルを  $50 \mu\text{l}$  ずつ加え、 $37^\circ\text{C}$  2 時間インキュベートした。3 回洗浄後、HRP 標識抗ヒト IgA 抗体(ICN CAPPEL)(10 倍希釈ブロッキング剤で、300 倍に希釈)を  $50 \mu\text{l}$  ずつ加え、 $37^\circ\text{C}$  1 時間インキュベートした。5 回洗浄した後、TMB (PharMingen) を  $50 \mu\text{l}$  ずつ加え、5 分間暗所で反応させた。 $10\% \text{H}_2\text{SO}_4$  を  $50 \mu\text{l}$  ずつ加え、反応を停止し、プレートリーダーにて、

452nm(reference 595nm)の吸光度を測定した。

(ELISA 法によるヒト唾液中の総 sIgA の測定)

抗ヒト sIgA 抗体 (0.05M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 緩衝液 pH9.6 で 250 倍に希釈) を 96well プレートに 50 $\mu$ l ずつ加え、37 $^{\circ}$ C 1 時間インキュベートした。その後、400 $\mu$ l T-PBS で 3 回洗浄し、2 倍希釈ブロッキング剤を 300 $\mu$ l 加え、37 $^{\circ}$ C 1 時間インキュベートした。3 回洗浄した後、希釈したサンプルを 50 $\mu$ l ずつ加え、37 $^{\circ}$ C 2 時間インキュベートした。3 回洗浄後、HRP 標識抗ヒト IgA 抗体を 50 $\mu$ l ずつ加え、37 $^{\circ}$ C 1 時間インキュベートした。5 回洗浄した後、OPD Tablet (Wako) を 50ml の 0.1M クエン酸緩衝液 pH5.0 に加え、さらに過酸化水素を 10 $\mu$ l 加えたものを 50 $\mu$ l ずつ加え、5 分間暗所で反応させた。10%H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> を 50 $\mu$ l ずつ加え反応を停止し、プレートリーダーにて 495nm(reference 655nm)の吸光度を測定した。

両者とも、標準曲線を作製し算出した値を用い、総 sIgA/総蛋白量や特異的 sIgA/総 sIgA の比を求めて検討した。対象は、当科外来受診のアトピー性皮膚炎患者で、問診により鶏卵アレルギーの既往を含めた有無を調査した。

(倫理面への配慮)

口頭にて説明を行い、同意書に署名を頂いた。

個人の情報が、部外者に知れ渡らないようにしている。

### C.研究結果

アトピー性皮膚炎患者を以下の 4 グループに分けて、健常者を加え比較した。1. 現在卵白にアレルギーのある例、2. 既往のみある例、3. 卵白に対する RAST 値が陰性の例、4. 卵白に対する RAST 値がクラス 1 以上の例、5. 健常人。測定は 3~5 歳の男性 23 人、女性 15 人の計 38 人のアトピー性皮膚炎患者の唾液を用いて行った。その結果、特異的 sIgA/総 sIgA の比は、5 群ともほぼ同程度のばらついた分布を示し、overlap していることが多かった。第 4 群を RAST クラス 3 以上の症例に限定すると、平均値では 1 群のアレルギー有症例とともに、若干他の 3 群よりも低い傾向が見られた。総 sIgA/総蛋白量においても、同様な傾向を示した。

### D.考察および E.結論

当初、sIgA 抗体の分泌低下が食物アレルギーの発症に寄与しているのではないかと類推していたが、今回の卵白における検討では、食物アレルギーの発症に sIgA 抗体が強く関与する結論は得られなかった。しかしながら、アレルギー有症者や IgE 抗体高値例は、特異的 sIgA/総

sIgA の比が低い傾向にはあり、アレルギーの全てを説明することは困難なようであるが、低値例は、IgE 抗体の産生・アレルギーの発症に関与している可能性が示唆された。また、アレルギー症状の発症時期のみの一過性の分泌不全が影響している可能性もあるが、今後、他の抗原やアレルギー有症者の症例数を増やすと共に、末梢血単核細胞を抗原で刺激して IgA 抗体産生能について検討していく予定である。

### F.健康危険情報

特になし

### G.研究発表

特になし

### H.知的財産権の出願・登録状況

特になし

## 2) 口腔アレルギー症候群(OAS)における交叉反応性の検討

### A.研究目的

成人の食物アレルギーの中で一番頻度の高い疾患が口腔アレルギー症候群(OAS)であり、病因としては、花粉に感作された後に、その共通抗原性をもつ食物に、口腔症状を中心としたアレルギー症状を呈することが、主たるものといわれている。例えばリンゴにおいては、シラカバ・ホソムギ・ヨモギ・チモシー花粉との交叉性と、更にはバラ科食物を中心としたサクランボ・洋梨・セロリ・キウイ・トマト・桃等に交叉反応を呈することが知られている。また、果物類の IgE の検索は、CAP-RAST や市販のプリックテスト液では偽陰性を呈することが多く、生の果物によるプリックテストが重要であることが知られており、抗原の抽出・保存過程において、抗原が失活することが類推されている。日本における花粉症の主たるものはスギ花粉であり、スギ花粉との食物との交叉性に興味を持たれるため、各種花粉の抗体価と生の果汁を用いた抑制試験を施行した。

### B.研究方法

キウイ・リンゴの OAS 患者を対象に、スギ・ヨモギ・ブタクサ・シラカバ・チモシー・カモガヤ花粉を抗原とし IgE 抗体の測定を蛍光 ELISA を用いて測定した。対象患者数は 25 名で、キウイの OAS 例が 17 名、リンゴの OAS が 4 名、両者の OAS が 4 名である。

(蛍光 ELISA 法による血清特異的 IgE 抗体の測定)

スギ(凍結乾燥末を 10mg/ml に溶解：鳥居薬品) および鳥居スクラッチエキスのヨモギ・ブタク



サ・シラカバ・チモシー・カモガヤ花粉抗原を 0.1M 炭酸ナトリウム緩衝液 pH9.6 にて 1000 倍希釈したものを 96well プレート (DYNEX IMMULON 2HB) に、100 $\mu$ l ずつ加え overnight した。2%ヒト血清アルブミン (HSA)含有 PBS + 0.05% Tween20 (T-PBS) 200 $\mu$ l 37 $^{\circ}$ C にて 1 時間 blocking 後、3 回 T-PBS にて洗浄し、0.2% HSA 含有 T-PBS で 20 倍希釈した血清を 100 $\mu$ l ずつ加え 3 時間反応させた。5 回 T-PBS にて洗浄し、15 倍希釈したキャップ RAST FEIA (ファルマシア) を 100 $\mu$ l ずつ加え overnight した。5 回 T-PBS にて洗浄し、0.1M 4-メチルウンベリフェリル- $\beta$ -D ガラクドシド液を 100 $\mu$ l ずつ加え、37 $^{\circ}$ C 2 時間 incubation 後、0.1M グリシン-NaOH pH10.3 を 100 $\mu$ l ずつ加え反応を停止させ、自動蛍光光度測定器 (トーワラボ spectroan FL-2575) にて励起波長 365nm、測定波長 450nm で測定した。

#### 〈RAST 法による抑制試験〉

スギ・シラカバ抗原液を 0.1M NaHCO<sub>3</sub> にて 100 倍希釈した溶液 50 $\mu$ l に 1 枚の割合で CNBr にて活性化した paper disc を 20 時間反応させ、定法により抗原 disc を作製した。吸光度が高くないように希釈した血清 30 $\mu$ l と、その際に、生のキウイ・リンゴ果汁を用いて抑制試験を施行した。果物はすりおろした後、10 倍量の PBS を加え遠心後、上清を 0.45 $\mu$ m の濾過を施行し、キウイはさらに PBS にて 10 倍希釈したものを抑制液として 20 $\mu$ l 添加して、4 $^{\circ}$ C 下にて 3 時間振とうし反応させた。T-PBS にて 4 回洗浄後、キャップ RAST FEIA (ファルマシア) を 50 $\mu$ l ずつ加え overnight した。4 回 T-PBS にて洗浄し、2-ニトロフェニル  $\beta$ -D-ガラクトシドを基質として 100 $\mu$ l ずつ加え、1M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> を 150 $\mu$ l ずつ加え反応を停止させ、200 $\mu$ l をとり、415nm(reference 655nm)の吸光度を測定した。

#### (倫理面への配慮)

口頭にて説明を行い、同意書に署名を頂いた。

個人の情報が、部外者に知れ渡らないようにしている。

#### C. 研究結果

6 種類の花粉の特異 IgE 抗体価は、正常人 (n=5) の平均吸光度+5S.D.を cut off とすると、陽性率は、スギ 92%・シラカバ 84%・ヨモギ 76%・ブタクサ 76%・チモシー 64%・カモガヤ 56%となり、吸光度の強度もほぼ同様な順位となり、特にスギは高い値を示した。抑制試験ではシラカバ花粉に対して、キウイ・リンゴで抑制させたところ、20%以上の抑制がみられたの

が、2 種類とも抑制した例が 1 例と、リンゴのみ抑制した 2 例の合計 7 例中 3 例に抑制効果が認められた。抑制した食物には患者は OAS 症状を有していた。一方、スギ花粉においては 13 例で 20%以上の抑制が認められた例は無かった。

#### D. 考察および E. 結論

花粉症患者が、罹患後に共通抗原を介してある種の果物・野菜などに OAS を呈することが、OAS の発症機序の主たるものと考えられており、先のリンゴの報告に加え、キウイはシラカバ・イネ科・ヨモギ・ライ麦・チモシー花粉や、ヘーゼルナッツ・リンゴ・ニンジン・セロリ・ジャガイモ・ライ麦粉・ゴマ・アボカド・バナナ・ラテックスとの交叉性が指摘されている。今回の 25 症例においても、高率に花粉に感作されていることが明らかになり、特にスギは高率かつ抗体価も高いものであった。そこで、キウイ・リンゴとスギ間の交叉性について検討を行った。その際、リンゴを除く果物を抽出、凍結乾燥末等に処理することは、抗原性が失われる可能性が高く、無処理で使用したいため、inhibitor として用いることとした。当初、ELISA プレートを 使用し、絞り汁そのものを添加したところ、ダニにでも抑制がかかり非特異的な反応が類推された。この原因としては、果汁が pH 4 程度になるための変性やコーティングの分離や、酵素成分があるため、測定系に影響を与えている可能性が類推された。そのため、最終的には PBS で希釈し pH6~7 になるように希釈したものを inhibitor として使用した。シラカバとリンゴには強い交叉性が示されており、ある程度抑制することができる今回の抗原濃度でも、スギとキウイ・リンゴには 20%以上の抑制効果が認められず、強い交叉性は無いものと考えられた。臨床的にもスギ花粉症患者に OAS 症状を多数みることは無いようで、食物との関連も一部トマトが指摘されている程度である。今回の生の抗原を用いた検討においても、交叉性は示唆されず、OAS 患者に対する高率なスギ花粉感作は、アトピー素因を反映しているものと考えられた。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

特になし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

## 重篤な食物アレルギーの全国調査に関する研究

分担研究者 飯倉 洋治 昭和大学小児科 教授

研究協力者 今井 孝成 昭和大学小児科 助手

### 研究要旨

本邦における食物アレルギー即時型の実態を明らかにするために、日本アレルギー学会認定・専門・指導医および日本小児アレルギー学会員など約 2000 名の調査協力を得て、1 年間に渡り prospective に症例の集積を行った。結果 2434 名の症例と、その詳細を検討することができた。本結果が今後の本邦における食品表示のありかたを考える基礎データとなるものとする。

### A. 研究目的

旧厚生省の管轄で平成 8 年度から本邦における食物アレルギーの疫学調査が全国的に行われてきた。平成 10・11 年度は全国総ベッド数 100 床以上で小児科を有する病院を対象に 2 年間に渡ったアンケート調査を行い、これまでにない本邦における即時型食物アレルギーの実態を提示してきた。そのデータをもとに、来年度より規定 24 品目に関して食品表示義務を課すこととなった。本年度は対象をアレルギー診療により携わる医師を対象とし 3 ヶ月毎の密な調査とし、更に本邦の即時型食物アレルギーの実態に迫り、規定 24 品目の検討および今後の食物アレルギー診療および研究に役立つデータを提示する事を目標とする。

### B. 研究方法

日本アレルギー学会認定・専門・指導医、日本小児アレルギー学会会員、総ベッド数 100 床以上で小児科を有する病院を対象に平成 12 年度に本調査への参加の有無を確認し、参加意思を示した医師を対象とした。調査は葉書を用い、3 ヶ月毎に prospective に行った。調査項目は名前(イニシャル)、性別、年齢、原因抗原、臨床症状、該当抗原の特異的 IgE 値(Class)、ダニ特異的 IgE 値(Class)、転帰とした。調査期間は第 1 回(平成 13 年 1 月～3 月)、第 2 回(同年 4 月～6 月)、第 3 回(同年 7 月～9 月)、第 4 回(同年 10 月～12 月)とした。調査は、何らかの食物摂取後 60 分以内に症状が出現し、医療機関を受診したものを対象とした。調査医療機関は第 1 回が 1430 名、第 2 回が 2011 名、第 3 回が 1991 名、第 4 回が 1980 名であった。第 2 回調査の調査医療機関において、専門科は小児科が 1293 名(64%)、内科が 364 名(18%)、皮膚科が 161 名(8%)、耳鼻

咽喉科が 59 名(3%)その他 135 名(7%)であり、日本アレルギー学会認定・専門・指導医が 730 名、日本小児アレルギー学会会員が 978 名であった。勤務形態は無床開業医が 31%、100 床以上の病院勤務医が 62%、その他が 7%であり、対象医療機関は日本全国 46 都道府県に分布し、本邦における食物アレルギー即時型の実態を示すものである。

### C. 研究結果

第 1 回調査は回答 905 名(63.3%)であり、症例ありが 235 名(26.0%)総症例数は 456 症例であった。第 2 回調査は回答 1236 名(61.4%)であり、症例ありが 338 名(27.3%)総症例数は 624 症例であった。第 3 回は回答 1149 名(57.8%)、症例ありが 398 名(34.6%)総症例数は 830 症例であった。第 4 回は回答名 1062(53.6%)であり、症例ありが 311 名(29.3%)総症例数は 524 症例であった。結果、総計 2434 症例が集積され、分析した(平成 14 年 2 月 28 日現在)。

性別は男性 1388 名(57.0%)、女性 1030 名(42.3%)、不明 16 名(0.7%)であった。年齢分布は 0 歳が最も多く 732 名(29.8%)、1 歳が 431 名(17.8%)であり、0 歳と 1 歳児だけで全体の 47.6%を占めた。以降加齢とともに漸減し、6 歳までに 75.5%、8 歳までに 79.7%が集積した。しかしながら 20 歳以上の成人も 259 名(10.7%)を数えた。0 歳児の月齢別分布は、記入のあったもの 490 名の分析において、1 ヶ月児 8 名、2 ヶ月児 8 名、3 ヶ月児 6 名、4 ヶ月児 23 名、5 ヶ月児 36 名、6 ヶ月児 94 名、7 ヶ月児 86 名、8 ヶ月児 80 名、9 ヶ月児 70 名、10 ヶ月児 43 名、11 ヶ月児 36 名であった。

抗原別頻度では鶏卵 875 名(37.5%)、牛乳 297 名(12.7%)、小麦 197 名(8.5%)、フルーツ 127 名

(5.4%)、ソバ 110 名(4.7%)、魚類 105 名(4.5%)、エビ 100 名(4.3%)、ピーナツ・魚卵各 54 名(2.3%)、肉類 49 名(2.1%)大豆 44 名(1.9%)、ヨーグルト 34 名(1.5%)、ナッツ類 31 名(1.3%)、チーズ 30 名(1.3%)、カニ・イカ各 24 名(1.0%)、イモ類 23 名(1.0%)(頻度 1%以上の抗原)が多かった。乳製品で牛乳・ヨーグルト・チーズ他を合算すると 362 名(14.5%)となり、ピーナツをナッツ類で集計すると、85 名(3.4%)となる。

フルーツの内訳はキウイ 37 名、バナナ 25 名、メロン・モモ各 14 名、ブドウ 6 名、リンゴ・チェリー・イチゴ各 5 名、以下オレンジ、マンゴ、パイナップル、ナシ、グレープフルーツ、レモン、ミカン、ブルーとなる。魚類の内訳は、サバ 18 名、サケ 11 名、マグロ 7 名、アジ・イワシ・タラ各 6 名。以下ウナギ、タイ、ブリ、ホッケ、サンマ、カマスなど全 27 種目に及ぶ。魚卵はイクラが 46 名で大多数を占め、以下タラコ、カズノコなどが認められる。肉類は鶏肉 22 名、豚肉 15 名、牛肉 8 名、鴨肉 3 名、羊肉 1 名であった。ナッツ類はピーナツ 54 名、クルミ 16 名、アーモンド・カシューナッツ各 5 名、以下マカダミアナッツなどが認められた。

症状に関する検討においては皮膚症状(蕁麻疹・掻痒・紅斑)を認めるものが 2144 名(88.1%)であり、呼吸器症状(咳嗽、呼吸困難、喘鳴)を認めるものが 647 名(26.6%)であった。粘膜症状(口唇、浮腫、眼瞼浮腫、口咽頭掻痒感)を認めるものは 562 名(23.1%)で消化器症状(嘔吐、腹痛、下痢)を認めるものは 312 名(12.8%)であった。ショック症状(ぐったり、顔面蒼白、血圧低下、意識障害)は 270 名(11.1%)に認められ、客観的なショック症状(血圧低下、意識障害)は 98 名(4.0%)に認めた。

ショック症状を呈した抗原は、鶏卵 64 名、乳製品 56 名、小麦 44 名、ソバ 16 名、エビ・ピーナツ 10 名、イクラ 6 名、キウイ 5 名、バナナ・モモ 4 名、ダイズ・イカ・ヤマモ 3 名、カニ・ブタニク・ウメ・ブリ 2 名、その他 19 品目であった。また客観的なショック症状(血圧低下、意識障害)を認めた抗原は、小麦 24 名、乳製品 16 名、ソバ 11 名、鶏卵 10 名、エビ・ピーナツ・モモ 3 名、カニ・イカ・イクラ・ヤマモ・ブリ 2 名、その他 10 品目であった。入院を要した抗原は、上位が鶏卵 83 名、乳製品 52 名、小麦 29 名、ソバ 26 名、イクラ 10 名、魚類 9 名、ピーナツ 8 名、エ

ビ・イモ類 6 名、ダイズ・貝類・ナッツ類 5 名であった。

該当抗原に対する RAST 値は Class 表示で Class0 168 名(11.8%)、Class1 100 名(7.0%)、Class2 321 名(22.5%)、Class3 414 名(29.1%)、Class4 210 名(14.7%)、Class5 105 名(7.4%)、Class6 106 名(7.4%)であった。ダニ抗原の RAST 値は Class0 447 名(48.2%)、Class1 47 名(5.1%)、Class2 95 名(10.2%)、Class3 107 名(11.5%)、Class4 76 名(8.2%)、Class5 80 名(8.6%)、Class6 76 名(8.2%)であった。

予後は 2092 名(85.9%)が外来治療にて改善し、302 名(12.4%)が入院を要した。無床開業医を受診したものは 828 名(41.9%)であり、100 床以上の病院を受診したものは 988 名(50.0%)であった。

#### D. 考察

性別の検討においては、男性が多い傾向を示したが、年齢別に検討すると、成人において女性が男性を上回る結果となる。これは医療機関の受診し易さも関連するかもしれない。年齢分布は”食物アレルギー” = ”小児の疾患” の図式を裏打ちする結果となったが、成人例も 10% 強認められ、また多彩な抗原、症状を呈するようになる。今後成人食物アレルギー患者の対応も重要な課題となるであろう。

抗原別の検討では、グループ分けした分類では、1 位鶏卵、2 位乳製品、3 位小麦、4 位フルーツ類、5 位ソバ、6 位魚類、7 位エビ(以上 3% 以上)であった。グループ分けしない分類では 1 位鶏卵、2 位牛乳、3 位小麦、4 位ソバ、5 位エビ、6 位ピーナツ、7 位イクラ、8 位大豆、9 位キウイ、10 位ヨーグルトとなる(上位 10 傑)。群分け分類ではフルーツ類および魚類が上位をうかがい、グループ分けしない分類では、イクラ、キウイが今回注目される抗原である。いずれにしても上位 3 位は鶏卵・牛乳・小麦であり全体の 60%前後を占める。しかし、年齢別に抗原の頻度を検討してみると、各群で上位抗原が経年的に変遷して興味深いところである。

グループ分けしてみても、原因抗原蛋白は全く別であり、今後原因蛋白の解析が進む事により、より有意義な分類方法が示されてくるだろう。

症状に関する検討においては、圧倒的に皮膚症状が多く、実に 90%弱の患者が何らかの皮膚症状を示す事が分かる。またショック症状も

11.1%に認められ、今後の食品表示の更なる発展が望まれる。食物アレルギーの診断において大きな一翼を担う特異的 IgE 測定 of 検討は RAST 法の Class 表示で検討しているが、本来陰性の Class0,1 が 18.8%を占める。これはつまり偽陰性であり、その割合は決して少なくない。今後の食物アレルギーの診断が RAST 値偏重にならないように注意を喚起する必要がある。

入院を要したものは 12.4%認められ、この事からも症状の強さがうかがわれる。また無床開業医を受診しているもと 100 床以上の病院を受診したものがほぼ半々であり、今後は裾野を広げた注意の喚起が重要である。

#### E.結論

本邦におけるアレルギー専門医 2000 名の協力を得て、prospective な検討を行い、2434 名の食物アレルギー即時型症例を集積した。今回の結果が今後の食品表示および基礎研究・臨床指針の礎となることを期する。

#### F.健康危険情報

特になし

#### G.研究発表

##### 1.論文発表

特になし

##### 2.学会発表

- 1) 第2回食物アレルギー研究会
- 2) 第14回日本アレルギー学会春季臨床大会

#### H.知的財産権の出願・登録状況

- 1) 特許取得 なし
- 2) 実用新案登録 なし
- 3) その他 特記事項なし