

原 著

入院加療した食物アレルギー合併乳児重症アトピー性 皮膚炎患者に関する検討 (第1報)

東京慈恵会医科大学小児科¹⁾, (独) 国立病院機構相模原病院小児科²⁾, 同 臨床研究センターアレルギー性疾患研究部³⁾

井口 正道¹⁾³⁾ 宿谷 明紀²⁾ 小俣 貴嗣²⁾

田知本 寛²⁾ 海老澤元宏³⁾

要 旨

平成9年から7年間に相模原病院小児科にてアトピー性皮膚炎(AD)の診断で入院加療した乳児のうち原因抗原として2項目以上の食物アレルギー(FA)を合併していた患児67例を対象とし、その患者背景および入院経過について検討した。

患児の出生月は7月～12月の6カ月間で全体の70%を占め、97%の症例において生後4カ月までに湿疹が出現し、ほとんどの症例で顔面に認めていた。入院時の好酸球数は $2,516 \pm 259 \mu\text{L}/\text{mm}^3$ (平均 \pm 標準誤差)、総IgE値は $1,022 \pm 242 \text{IU}/\text{mL}$ と著明高値を呈していた。IgE-CAPRASTまたは皮膚プリックテスト(SPT)陽性にて感作が証明された食物抗原数は 4.6 ± 0.4 項目であり食物負荷試験にて確定した原因食物抗原数は 3.5 ± 0.2 項目であり、感作抗原数と比べ有意に減少していた。食物抗原は卵白が最も多く、次いで牛乳、小麦、大豆、魚、芋、鶏肉、ごま、落花生、豚肉、甲殻類、米の順であった。

1週間入院での原因食物の確定および軟膏治療、スキンケアによる皮膚症状の改善により母子ともにQOLの改善が得られ、重症乳児例での短期入院による精査加療は意義深いものと考えられた。

キーワード：食物アレルギー、アトピー性皮膚炎、気管支喘息、乳幼児、IgE-CAPRAST

はじめに

アトピー性皮膚炎(AD)の診断を受けた乳児のうち約85.7%が食物アレルギー(FA)の関与が認められる¹⁾との報告、ADが重症であるほどFAの関与が高いとの報告²⁾がある。さらに当科の海老澤らの検討ではADと診断された乳児148例のうちFAの合併を認めたものは108例(73.6%)であり³⁾、乳児ADにFAを合併する頻度は高い。また我々の施設では、多抗原陽性FA合併AD乳児に対しては、外来でのコントロールが困難であるため入院にて精査加療を行っている。

今回我々は、入院加療を要した多抗原陽性FA合併重症AD乳児について臨床的検討を行い、さらに入院加療の意義について検討した。

対象と方法

平成9年1月1日から15年12月31日までの7年

(平成17年9月29日受付)(平成18年7月14日受理)

別刷請求先：〒201-8601 狛江市和泉本町4-11-1

東京慈恵会医科大学第3病院小児科

井口 正道

間に相模原病院小児科にてアトピー性皮膚炎(AD)の診断で入院加療した12カ月以下の乳児のうち、食物負荷試験にて決定した原因抗原が2項目以上の食物アレルギー(FA)を合併していた患児67例を対象とした。

入院加療の適応は外来でのスキンケア・軟膏療法および原因と考えられる食物除去にて皮膚症状の改善が得られない治療抵抗性の難治性乳児ADとした。

以下の内容について診療記録より調査した。

1. 患者背景

発症月齢、入院月、入院期間、発症部位、家族歴

2. 検査

入院時に血液検査(好酸球数・総IgE・IgE-CAPRAST)、皮膚プリック試験(SPT)および皮膚培養を施行した。

SPTは抗原液を1滴ずつ滴下し、Bifurcated needle(BN)を用いて抗原液を通して皮膚に直角に圧迫し、約15分後に判定を行った。なおSPTの陽性基準は膨疹2mm以上または紅斑5mm以上とした。

3. 診断と治療

入院後、問診や検査所見から疑われる食物抗原を完全除去したうえでADに対する治療を行った。食物除

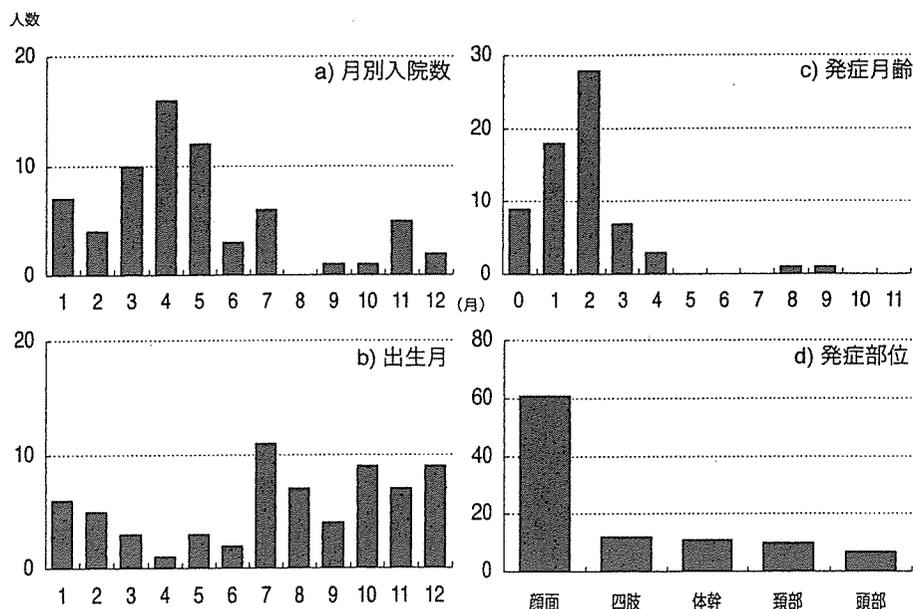


図1 患者背景

- a. 月別の入院数では3～5月に多く、3カ月間で全体の58%を占めている。
- b. 出生月は7～12月の6カ月間で70%を占めている。
- c. 生後4カ月までに98%が、その内2カ月までに81%が発症している。
- d. ほとんどが顔面の発疹から出現し、その後全身に広がっている。

去は母乳栄養で母子入院となった例に関しては母親の除去も同時に行った。

ADの治療は1日2回石けんでよく洗った後にIV群ステロイド塗布と皮膚の感染・掻痒対策のためリント布で患部を保護した。

これらの治療で皮膚状態の改善が得られない場合、入院中の献立を検討し、再度問診を行い血液検査とSPTの結果も考えあわせ食物除去項目をさらに増やし経過観察した。

そして皮膚状態の改善を得た後に、摂取可能と予測される食物に対して食物負荷試験を施行し、最終的な食物アレルギーの診断をした。なお食物負荷試験は乳児のため15分漸増法のオープンチャレンジでおこなった。

結 果

対象となった67例中母乳栄養のため母子入院が必要であったのは20例であった。入院時の平均月齢は6.3±0.3カ月で、平均在院日数は10.8±0.6日間であった。

1. 患者背景

入院月は1月から6月に多く、特に3月から6月までの3カ月間に57%の症例が入院していた。7月以降の入院は少なく、8月は0例、9月は1例、10月は1例であった。

出生月は7月以降の6カ月間で全体の70%を占め

ていた。発症月齢は63例(97%)の症例が生後4カ月までに発疹の出現を認めており、生後2カ月までに55例(85%)が発症していた。初発部位は顔面が61例(94%)と最も多く、次いで上下肢、体幹、頸部、頭部がそれぞれ12例(18%)、11例(16%)、19例(15%)、7例(11%)であった(図1)。

家族歴では父親に38例(57%)、母親に35例(52%)、同胞(n=45)に19例(42%)のアレルギー疾患を認めた(図2)。

その内訳は父親、母親ともにアレルギー性鼻炎が最も多く、前者で21例(32%)、後者で23例(35%)、次いで多かったのは父親でAD12例(18%)、母親で気管支喘息7例(11%)であった。同胞ではFAが最多で9例(20%)であった。

2. 検査

血液検査は67例全例、SPTは35例、皮膚培養検査は64例で施行されていた。なおIgE-CAPRAST陽性は乳児であることを考慮してクラス1以上を陽性とした。

入院時の好酸球数は2,516±259/mm³、総IgEは平均1,022±242IU/mLと高値を呈していた。月齢と入院時の好酸球数、総IgEの関係を回帰分析すると、月齢に沿って好酸球数は減少(r=253.3, p=0.01)し、総IgE値は上昇(r=218.4, p=0.02)していた(図3)。

感作抗原数と入院時総IgE値、好酸球数について同様に解析を行うと、総IgE値は抗原数の多いほど高値を呈していた(r=426, p=0.001)が、好酸球数は減少

していた (図4)。

皮膚培養では65例で陽性を示し、最も多かったのがメチシリン感受性黄色ブドウ球菌 (MSSA) 49例 (75%) であった。メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) も13例 (20%) で検出された。その他A群溶連菌が4例 (6%)、イソジン消毒液、非ステロイド性抗炎症軟膏および抗生剤を含有する軟膏による接触性皮膚炎が16例 (24%) でみられた。

IgE-CAPRASTの抗原別陽性率では卵白の陽性率が96% (64/67) と最も高く、スコア6が10例以上にみられた。次いで牛乳、小麦、大豆の順に多く、それぞれ81% (54/67)、65% (34/52)、52% (26/50) とい

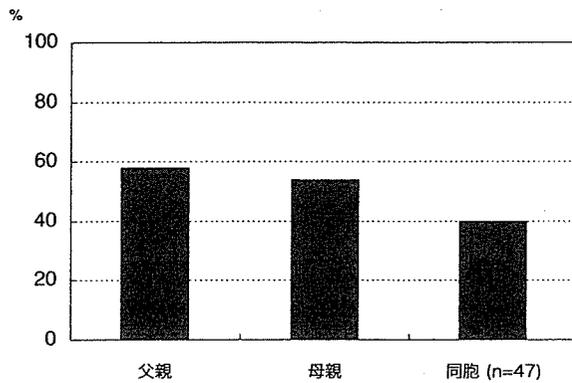


図2 アレルギー疾患の家族歴
家族歴では父親が58%、母親が54%、同胞が40%でアレルギー疾患を持っている。

ずれも陽性が過半数以上を占めた。また吸入抗原のダニでも51% (22/43) が陽性を呈していた (図5)。

入院時のIgE-CAPRASTまたはSPT陽性にて感作が証明された食物抗原数の平均は 4.6 ± 0.4 項目であった。入院中に施行した食物負荷試験にて確定した原因食物抗原数は 3.5 ± 0.2 項目であり、感作抗原数と比べ有意に減少していた ($p=0.028$) (図6)。

退院時に確定した食物抗原は卵白が67例 (100%) と最も多く、次いで牛乳61例 (91%)、小麦35例 (52%)、大豆16例 (24%)、魚11例 (16%)、芋9例 (13%)、鶏肉8例 (12%)、ごま6例 (9.0%)、落花生4例 (6.0%)、豚肉3例 (4.4%)、甲殻類3例 (4.4%)、米1例 (1.5%) の順であった (図7)。

ADに関して入院によるスキンケアとIV群ステロイド塗布と適切な食物アレルギーへの対応により100%の症例で皮膚症状のコントロールが得られ、掻痒による睡眠障害もみられなくなった。退院後、6カ月以内にADの悪化による再入院が必要となった例は2例 (3.0%) であり、その内訳はカポジ水痘様発疹を合併した例と、牛乳アレルギーにより加水分解乳からアミノ酸乳への変更が必要となった例であった。

考 察

1. 患者背景について

今回の調査では7月以降に生まれた乳児が主に3~

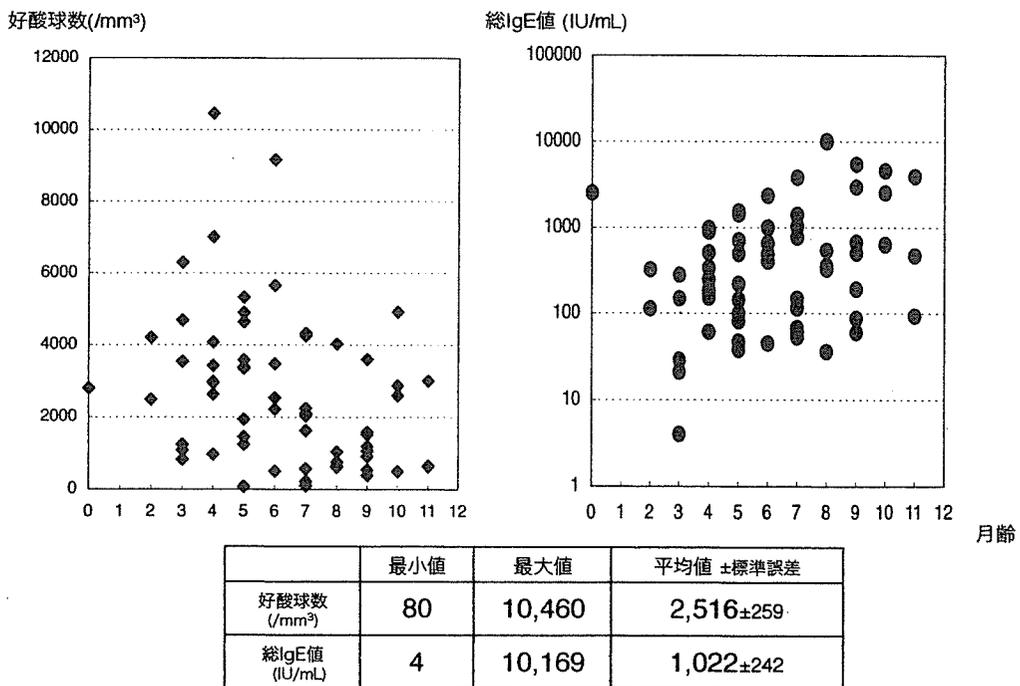
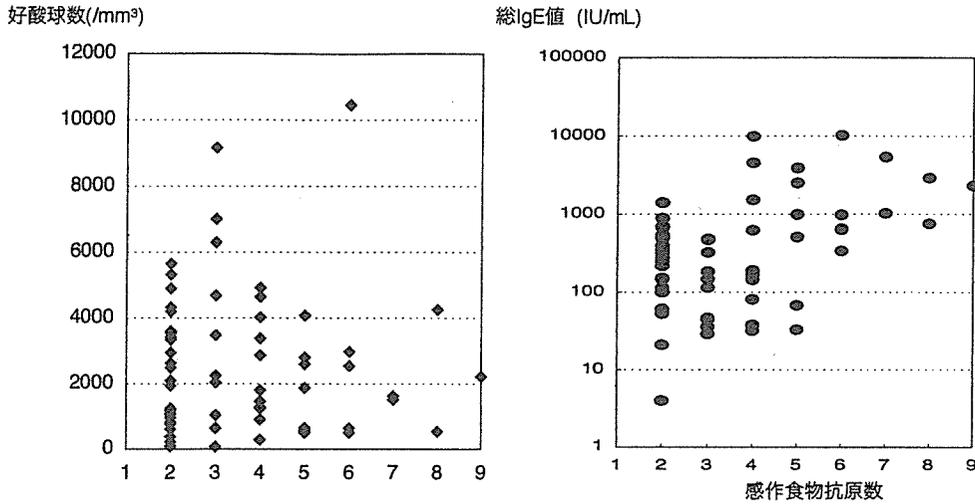


図3 月齢と入院時の総IgE値、好酸球数
月齢と入院時の総IgE値、好酸球数の関係を見ると、総IgE値は月齢に沿って上昇し、好酸球数は減少する。(相関係数 - 253.3, $p = 0.01$)



	最小値	最大値	平均値 ±標準誤差
好酸球数 (/mm ³)	80	10,460	2,516±259
総IgE値 (IU/mL)	4	10,169	1,022±242

図4 感作抗原数と入院時総IgE値、好酸球数
感作抗原数と入院時総IgE値、好酸球数の関係を見ると、総IgE値は抗原数の多いほど高値を呈するが、好酸球数は減少する。

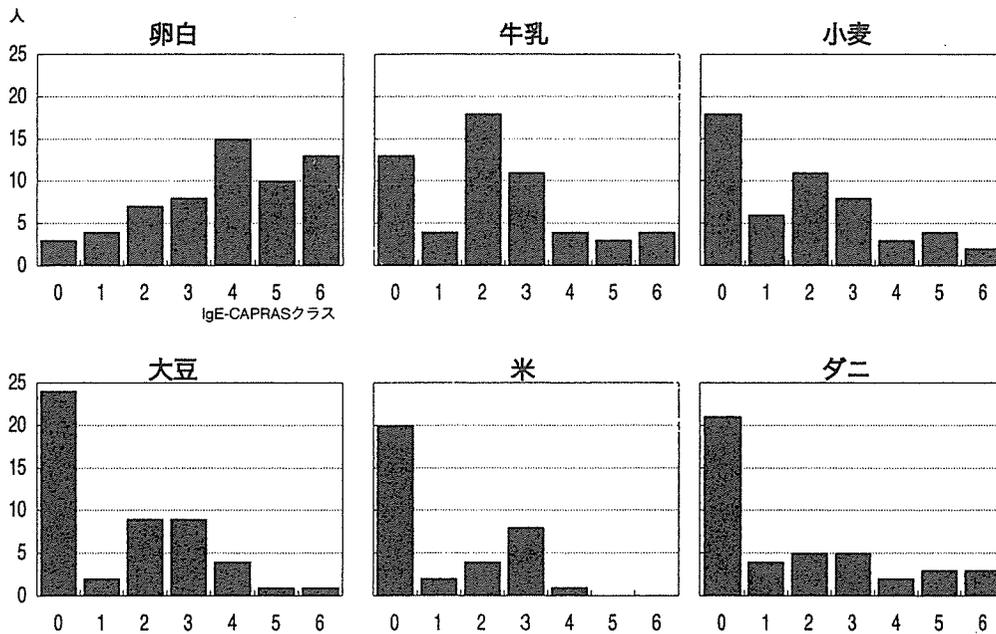


図5 入院時抗原別IgE-CAPRAST score
最も陽性率（陽性：クラス1以上）の高かった抗原は卵白で95%を呈し、クラス6が22%みられた。その他の抗原の陽性率は牛乳81%、小麦65%、大豆52%、米43%だった。また吸入抗原のダニでも51%で陽性だった。

5月をピークに入院していた。その理由は不明であるが、可能性としては以下のようなことが考えられた。角質水分量は成人、乳幼児を問わず冬に最低値を呈することが知られており⁹⁾、新生児・乳児が皮膚バリア

機能の低いままに低温・低湿度である冬の環境に暴露されることがAD発症の原因のひとつであるとの報告⁹⁾もある。その他にも、冬から春にかけての気温の上昇やスギ花粉の飛散などの環境要因も悪化因子として

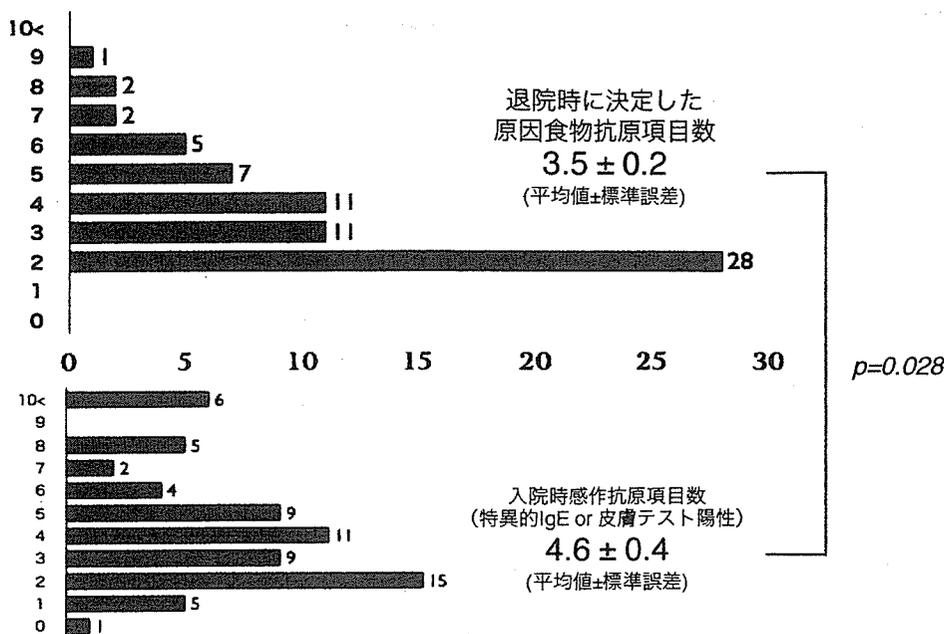


図6 入院時感作抗原項目数と退院時に決定した原因食物抗原項目数
 入院により原因食物抗原数を入院時にIgE-CAPRASTまたは皮膚テストにて陽性を示した抗原数と比べ平均1.1項目減少させることが出来た。(p = 0.028)

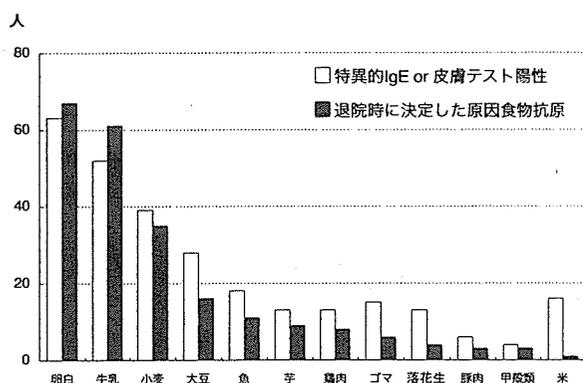


図7 抗原別感作と数と原因抗原数の比較
 退院時に決定した原因食物抗原は、卵、牛乳、小麦、大豆、魚、芋、鶏、ゴマ、落花生、豚、甲殻類、米の順に多かった。そのうち卵と牛乳に関しては感作以上の症例で原因食物と決定された。

考えられる。しかし、今回の調査からは出生月によりAD罹病率に差が出る理由は解明できず、今後の研究課題としたい。

我々が調査した多抗原陽性FA合併重症AD児の発症のピークは生後1カ月頃から2カ月であり、顔面の湿疹から始まりその後全身に拡大していた。これはADの一般的な経過と同様であり、当初、乳児湿疹と思われた症例でも、2カ月以上、湿疹が継続する例ではADさらにはFAの存在を考え精査する必要があると思われた。

2. 検査

今回の検討でのFAを伴う合併重症AD児では好酸球数、総IgE値は乳児においても高値となっていた。また好酸球数はIgEに比べ低月齢から高値となっており、低月齢ではたとえ総IgEが低値であっても好酸球数が高値を示す場合は、AD発症のリスクが高いと考えられた。

ADの急性増悪に表在細菌感染が原因のひとつであるという報告は多数みられ、近年は放出されたスーパー抗原が免疫反応を増強すると言われている⁹⁾。今回の調査においても皮膚培養からの細菌検出率、特に黄色ブドウ球菌の検出率は高かった。さらにメチシリン耐性であるMRSAの検出率は20%と高値であり、ADコントロールのうえでスキンケアおよび感染対策は重要であると考えられた。またイソジン消毒液、NSAIDs軟膏、リンデロンVG[®]など抗生剤を含有する軟膏による医原性接触性皮膚炎の発症にも十分気をつけなくてはならないことが、今回の調査から明らかとなった。

3. FAについて

今回の抗原別頻度は、AD合併の有無に関わらずFA全体と同様の結果であった。すなわちIgE-CAPRASTの陽性率についても卵白、牛乳、小麦、大豆の順位が高く、その順位は現在までの報告¹⁴⁾と同じ結果であった。しかし、今回の牛乳・小麦・大豆の陽性率はFA全体の陽性率¹⁴⁾と比べ2倍以上の数値を示しており、多抗原陽性FA児の特徴といえた。

乳児の段階で多抗原陽性のFA児がADを合併し

ている場合、ADに関してもその臨床像は重症を呈するといえるが、その原因食物抗原を確定することは容易ではない。Niggemann et al⁶⁾は中等症以上の乳児ADの90%にIgE抗体の関与が認められると報告しているが、今回の対象に関しても総IgE、IgE-CAPRAST、SPT陽性率は高値を呈した。しかしながらFAに対するIgE-CAPRASTやSPTの診断的価値は、感度は高いものの、陽性的中率は低いことが知られている⁷⁾。我々の調査でも図7で示したように卵白・牛乳以外の食物抗原ではIgE-CAPRASTやSPT陽性でも実際に摂取可能な例が多くみられており、IgE-CAPRASTやSPTの結果からのみ診断を行うと食物除去が過剰となり母子ともにストレスの増加を導くことになる。

FAがADの増悪因子であることの証明は1. 経口負荷試験で証明された原因抗原の除去によってADの改善がみられる。2. 経口負荷試験によってADの悪化をみる必要がある。そのためには皮膚状態が良好であることが前提条件である。

しかしながら多抗原陽性FA例では外来通院で皮膚症状の改善が得られない治療抵抗性の重症ADが多く、外来でのスキンケア指導にも限界がある。また実際に母乳を与えている母親が外来にて食物抗原の広範囲な除去をおこなうことは困難である場合が多い。そのため今回対象となった重症AD児は、入院にて疑われる食物抗原の広範囲な除去とスキンケアによる皮膚症状の改善を得てから、FAの診断をおこなった。

その結果、全例短期間の入院で皮膚症状の改善が得られ、原因食物抗原を入院時感作抗原数と比べ絞り込

むことができた。また入院中に時間をかけスキンケアの指導も受けさせることができた。原因食物抗原の確定はその後の治療方針や展望を保護者に提示可能になり、母子のストレスを軽減できた。多抗原陽性FA合併重症AD児に対する約1週間の入院加療は原因の確定、今後の展望、スキンケア指導を含めて大変意義深いものであった。

謝辞 本論文を御校閲頂きました東京慈恵会医科大学小児科衛藤義勝教授に深謝いたします。

なお本論文の要旨は第17回日本アレルギー学会春期臨床大会で発表した。

文 献

- 1) 伊藤浩明, 森下雅史, 伊藤朱美. 小児アトピー性皮膚炎に合併する即時型食物アレルギーに関する検討. アレルギー 2004; 53: 24-33.
- 2) Guillet G, Guillet MH. Natural history of sensitizations in atopic dermatitis. A 3-year follow-up in 250 children: food allergy and high risk of respiratory symptoms. Arch Dermatol 1992; 128: 187-192.
- 3) 海老澤元宏, 田知本寛, 池松かおり. 食物アレルギーの増加について. 日児雑 2002; 106: 1609-1615.
- 4) 川尻康晴, 須山茂子, 大原禎裕, 他. 乳幼児の皮膚生理特性第1報. 日小皮会誌 1993; 12: 77-81.
- 5) 山本一哉. アトピー性皮膚炎の予防. 小児内科 2003; 35: 697-700.
- 6) Niggemann B, Reibel S, Roehr CC, et al. Predictors of positive food challenge outcome in non-IgE-mediated reactions to food in children with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 2001; 108: 1053-1058.
- 7) Sampson HA. Food allergy. Part 2: Diagnosis and management. J Allergy Clin Immunol 1999; 103: 1081.

Patients' Profiles and Prognosis of Infantile Severe Atopic Dermatitis Complicated with Food Allergy. (The 1st report)

Masamichi Iguchi¹⁾³⁾, Akinori Shukuya²⁾, Tadatsugu Komata²⁾, Hiroshi Tachimoto²⁾ and Motohiro Ebisawa³⁾

¹⁾Department of Pediatrics, The Jikei University School of Medicine

²⁾Department of Pediatrics, National Organization Sagamihara National Hospital

³⁾Department of Allergy, Clinical Research Center for Allergology and Rheumatology, National Organization Sagamihara National Hospital

We studied patients' profiles of 67 infantile atopic dermatitis complicated with food allergy against more than 2 food antigens. All of them were admitted to the Sagamihara National Hospital from 1997 to 2003.

Interestingly 70% of subjects in this study were born from July to December. Eczema of 97% of these subjects started within 4 months after birth. Mean eosinophils at the time of their admission was $2,516 \pm 259 \mu\text{L}/\text{mm}^3$, mean total IgE at the time was $1,022 \pm 242 \text{IU}/\text{mL}$, respectively. The number of food antigens determined by food provocation were decreased by 1.1 antigens (from 4.6 to 3.5) compared with the number of sensitized food antigens determined by specific IgE or skin prick test at admission. Egg-white is the most common antigen determined by food provocation test, followed by cow's milk, wheat, soybean, fish, potato, chicken, sesame, peanut, shellfish, and rice.

Food antigen determination by food provocation and skin care treatment and education, during one week admission were supposed significant and effective for mother-infant QOL improvement.

入院加療した食物アレルギー合併乳児重症アトピー性 皮膚炎患者に関する検討 (第2報)

東京慈恵会医科大学小児科¹⁾, (独) 国立病院機構相模原病院小児科²⁾, 同 臨床研究センターアレルギー性疾患研究部³⁾

井口 正道¹⁾³⁾ 宿谷 明紀²⁾ 小俣 貴嗣²⁾

田知本 寛²⁾ 海老澤元宏³⁾

要 旨

平成9年から7年間で相模原病院小児科において入院加療した67名の多抗原陽性食物アレルギー (FA) 合併重症アトピー性皮膚炎 (AD) 乳児のAD・FA・気管支喘息 (BA) の経過について検討した。

対象67例中, 現在外来でフォローされているものは50例であった。退院時に食物負荷試験によって決定した原因食物抗原の平均は3.5抗原であったが, その後減少し5歳で1.4抗原と改善していた。食物抗原別の耐性獲得状況は, 卵が5歳時においても耐性獲得率30%と低く, 牛乳は5歳で, 小麦, 大豆に関しては2歳時には50%を超えていた。退院時は全例でステロイド軟膏が必要であったが, 5歳でステロイド軟膏を常用しているのはわずか10%であった。また4歳時の喘息罹患率は53%と半数を超えており, ステロイド軟膏離脱群, 悪化時のみ使用群からの喘息発症が常用群からの発症と比べ有意に高かった。

多抗原陽性FA合併重症AD児ではADの予後はFAの早期診断により比較的良好に保たれていたが, BA発症率は高く, 5歳でも卵アレルギーや牛乳アレルギーが遷延するという特徴を持っていた。

キーワード: 食物アレルギー, アトピー性皮膚炎, 気管支喘息, 乳幼児, IgE-CAPRAST

はじめに

食物アレルギー (FA) またはアトピー性皮膚炎 (AD) 児の経過についての報告は国内・海外ともに散見されているが, 多抗原陽性FA合併重症AD乳児の経過を報告している文献はない。今回我々は, 相模原病院小児科に過去7年間に入院加療した多抗原陽性食物アレルギー合併重症アトピー性皮膚炎乳児の退院後経過について食物アレルギーの耐性獲得率の状況, アトピー性皮膚炎に対するステロイド軟膏の使用状況および気管支喘息発症状況について検討した。

対象と方法

平成9年1月1日から15年12月31日の7年間に相模原病院小児科に入院した, 食物負荷試験によって決定した原因食物抗原が2項目以上のFAをもつ重症AD乳児例を対象にして, 退院後のFA, ADの予後およびBAの発症状況に関して診療記録より検討した。

外来フォローは1カ月から3カ月毎の外来受診にて行った。

FAに対しては3歳までは半年ごと, その後は1年ごとに血液検査 (総IgE, IgE-CAPRAST) を施行した。その結果と食物日誌の情報から耐性獲得を推測し, その抗原に関して外来または入院にて負荷試験を施行し, 負荷試験陰性にて耐性獲得とした。なお食物負荷試験は乳児のため15分漸増法のオープンチャレンジで行なった。

ADに対しては, 感染対策, 夏の汗対策および冬の乾燥対策等のスキンケア指導とIV群ステロイド軟膏の塗布を指導した。ステロイド軟膏は皮膚状態が改善した後は中止し, 症状増悪時のみ塗布をするよう指導した。

BAは明らかな感染を伴わない喘鳴の3回以上の出現あるいはβ刺激剤吸入に対する反応性を認めた場合に発症とした。

結 果

対象67例中, 平成16年6月現在, 外来においてフォローされているのは50例であった。平均フォロー期間は2年9カ月で, 半年以上フォローし得た例は56例で

(平成17年9月29日受付) (平成18年7月14日受理)

別刷請求先: (〒201-8601) 狛江市和泉本町4-11-1

東京慈恵会医科大学第3病院小児科

井口 正道

表1 抗原項目数の推移とフォロー率

年齢	退院時	1歳	1歳6カ月	2歳	3歳	4歳	5歳
年齢到達総数	67	65	62	49	33	22	15
フォロー数	67	62	58	44	25	17	10
フォロー率 (%)	100	95	94	90	76	77	67

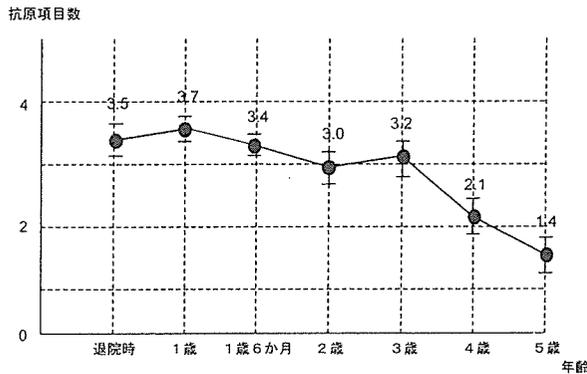


図1 退院後の原因食物抗原数の経時的変化
退院後の原因食物抗原数は1歳時に3.7項目と増加するがその後減少し、5歳時には1.4項目となっていた。

あった。遠方のため入院にて診断のみ、あるいはドロップアウトした症例が17例みられた。

表1の年齢到達総数は母集団の各年齢における対象数を、フォロー総数は現在外来にてフォローされている患者数を示す。2歳の時点で90%、5歳の時点で67%と高フォロー率を継続していた。

1. 食物アレルギー

退院時の原因食物抗原の平均は3.5抗原であったが、1歳の時点で3.7抗原に一時的に増加した。その後は減少し4歳で2.1抗原、5歳で1.4抗原となっていた(図1)。

主な食物抗原の耐性獲得状況では、卵が最も遷延し5歳時にも耐性獲得率は30%にとどまっていた。

牛乳は4歳で60%と過半数を超える耐性獲得率がみられ、5歳時での耐性獲得率は80%だった。

小麦、大豆は比較的早期に耐性が獲得され小麦は2歳で59%、大豆は1歳6カ月で50%と過半数での耐性獲得が見られ、小麦に関しては5歳までに100%が耐性を獲得していた(図2)。

その他、今回提示しなかったが抗原として特徴的だったものとしてピーナッツ、ゴマがあった。これらの抗原は1歳を過ぎて食物日誌から摂取時の症状誘発が推測され除去試験により原因抗原と診断された例がみられ、1歳6カ月の時点でピーナッツ、ゴマアレルギーがそれぞれ13例(23%)認められ、平均発症平均月齢はピーナッツが1.2歳、ゴマは1歳であり、3歳を

過ぎても除去が継続されている例はそれぞれ93%、88%であった。

2. アトピー性皮膚炎

退院時は全例でステロイド軟膏が必要だったが、1歳6カ月で22%、3歳では44%、5歳では60%がステロイド軟膏から離脱していた。5歳時の時点でステロイド軟膏を常用しているのはわずか10%にすぎなかった(図3)。

各群の入院時、3歳時における総IgE値、好酸球数、食物抗原数の比較では有意差を認めた項目はみられなかった。しかし離脱群、悪化時のみ使用群からのBA発症が常用群からの発症と比べて統計学的に有意に高かった(χ^2 乗検定)(図4)。

常用群において皮膚症状が安定しない原因は新たな原因食物抗原の出現、表在皮膚感染症が最も多く、その他スキンケア不足や接触性皮膚炎などが挙げられた。

3. BAの罹患状況

4歳の時点で53%の罹患率を呈していた(図5)。BA発症群と非発症群の入院時および3歳時における総IgE値、好酸球数、ダニIgE値の比較では有意差はみられなかった(図6)。

考 察

1. FAについて

多抗原陽性重症FA児においても全体的に耐性獲得はみられていた。以前当科の池松ら¹⁾の報告では単一抗原陽性も含めたFA児全体での3歳時の耐性獲得率は卵で30%、牛乳で60%、大豆で80%、小麦で65%となっていた。また馬場ら²⁾は6カ月時の卵・牛乳アレルギー児の3歳時の耐性獲得率はそれぞれ51%、63%であったと報告している。また海外においてはEggleston et al³⁾は1歳未満初診の3歳までの耐性獲得率は卵白41%、牛乳68%、大豆100%と報告している。これらの結果と比べると今回の調査では、卵白・牛乳・小麦・大豆のうち耐性獲得の順番は小麦と大豆が同等で最も早く、次いで牛乳、卵白でありFA全体と同様であったが、耐性獲得までの期間は全体的に遷延しており特に卵においてその傾向は顕著であった。FAは多抗原陽性例であっても適切な診断と食物除去指導によって予後は良好といえるが、耐性獲得までに時間を要していた。以上より多抗原陽性FA例は重症と考え

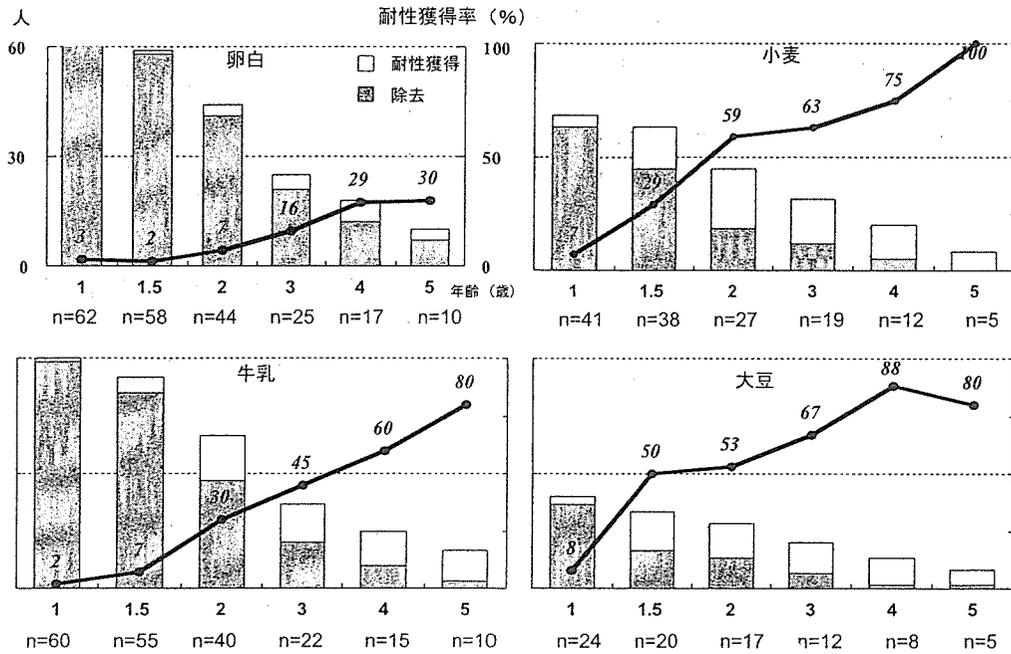


図2 抗原別耐性獲得率の推移

卵が最も遷延しやすく5歳時にも耐性獲得率は30%にとどまっていた。牛乳は4歳、小麦は2歳、大豆は2歳で耐性獲得率は50%を超えていた。また5歳時の耐性獲得率はそれぞれ80%、100%、80%であった。全体的に耐性獲得は遷延しているといえる。

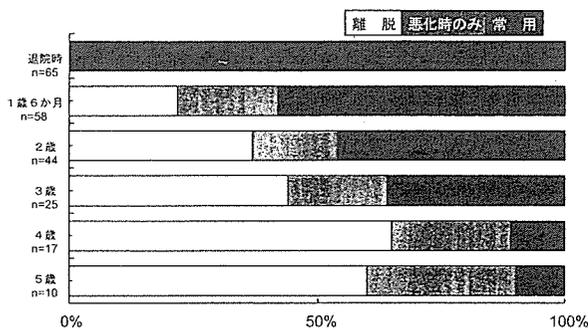


図3 ステロイド使用状況の推移

退院時は全例でステロイド剤を使用していたが、1歳6カ月で22%、3歳で44%、5歳で60%がステロイド軟膏からの離脱を認めた。

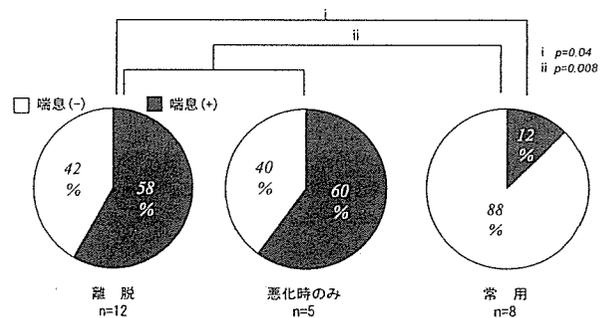


図4 ステロイド軟膏使用状況別喘息発症状況
離脱群、悪化時のみ使用群からの喘息発症が常用群からの発症と比べてχ(カイ)2乗検定で統計的に有意に高い結果を得た。

られ、これらを考慮して除去解除のための負荷試験を施行することが必要であると考えられた。

2. ADについて

一般的に小児ADの経過は年長になるにつれ軽快し、小学校での有症率は8.5%であり、小学校入学時で18.3%、8歳で50%、16歳で90%が自然寛解すると報告されている⁵⁾。

今回の調査では、重症AD児の予後はAD全体と比べても同様に良好といえた。今回の調査対象となったAD児は、その悪化要因が多抗原陽性FAである症例

であり、FAの診断と除去によってADの改善も得られていたが、一部にステロイド軟膏から離脱できない群が存在していた。しかしステロイド軟膏から離脱できた群と離脱できなかった群の間に入院時・3歳時における、総IgE値・好酸球数・食物抗原数に有意差は認めなかった。3歳時における非離脱群の原因として食物抗原の増加やスキンケアが不十分なことが考えられた。特に乳児期以降にピーナッツ、ゴマの除去が追加される例が多く、1歳6カ月の時点でそれぞれ13例、全体の23%で認められた。発症の平均月齢はピー

ナッツが1.2歳、ゴマは1歳であり、3歳を過ぎても除去が継続されている例はそれぞれ93%, 88%となっていた。Niggemann et al⁶⁾の報告では乳児期以降に感作が成立したナッツ、エビ、カニ、ソバなどに対する耐性獲得は遅れるとされており、今回の調査でも同様な結果であった。

上記の様に新たに出現した食物抗原の診断が遅れるとADは増悪・寛解を繰り返し、そのため皮膚のバリア異常を呈し、二次的細菌感染、ウイルス感染合併も数多くみられ、さらに増悪するという悪循環がみられていた。

以上よりステロイドから離脱できない要因としてFAの再考慮をまず行うべきであり、同時に表在感染症の合併を予防するようスキンケア指導と掻痒対策を行うべきであると考えられた。

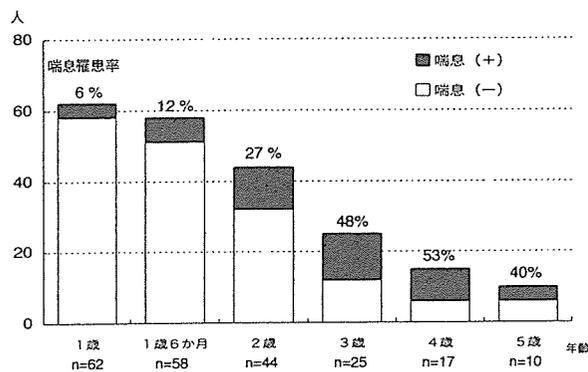


図5 気管支喘息の罹患率の推移
対象群の気管支喘息罹患率は4歳で過半数を超える53%であった。

また今回の検討ではステロイド離脱群・非離脱群間にダニIgE-CAPRAST値に有意差は認められなかった。しかし非離脱群にダニや花粉など環境抗原がADの悪化要因となる成人型ADへ移行している例が存在する可能性があり、今後のダニ・花粉などの環境抗原出現に注意が必要であると考えられた。

3. 気管支喘息 (BA) 発症について

我が国におけるBAの罹患率は約4~7%と報告されている。またADからBAへの移行は34.3%。FAからBAへの移行は34~80%と国内からの報告があり⁷⁾、乳児期のアレルギー疾患罹患がBA発症のリスクとなっていることは明らかである。今回の調査においてもBA発症率は3歳で44.8%、4歳の時点では53%と過半数を超えており、FA合併AD児群はBA発症のハイリスク群といえる。

次に単抗原群・多抗原群を比べてみると、伊藤ら⁷⁾は卵単独FA+ADの3歳時のBA発症率とダニIgE-CAPRAST陽性率(CAPRAST>=2)はそれぞれ対症療法のみ群で50%、97.2%、卵除去群では10.1%、44.7%と報告している。今回の対象は抗原食物の除去を乳児期から開始しているにもかかわらず、3歳時の喘息発症率は44.8%、ダニIgE-RAST陽性率は100%と高値であり多抗原陽性FA合併重症AD児のBA発症のリスクは単抗原FA合併AD児と比べても高いといえた。

またステロイド軟膏離脱群からのBA発症が多かったが、ステロイド離脱・非離脱両群間に入院時、3歳時のダニIgE-RAST値、総IgE値、FA抗原数に有意差

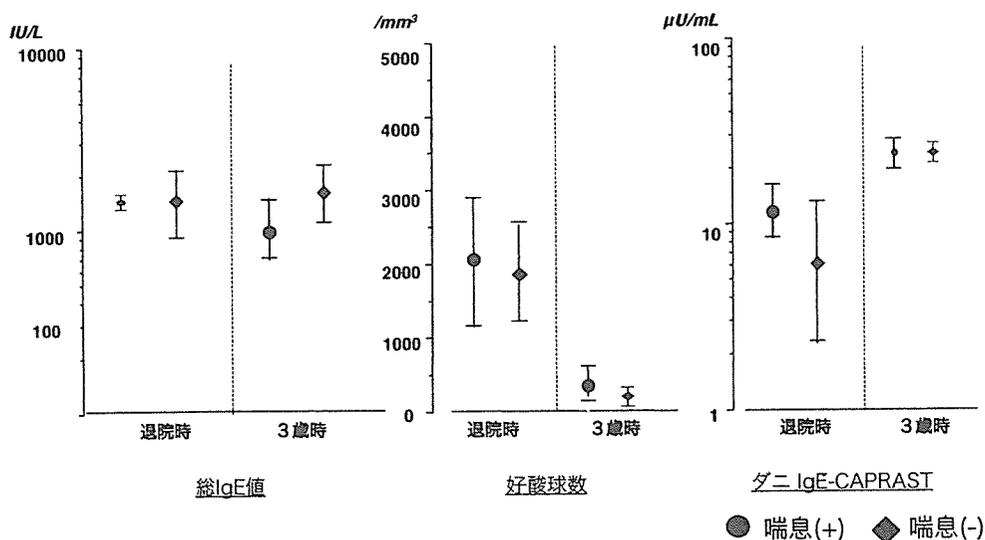


図6 入院時と3歳時の総IgE値、好酸球数、ダニIgE値は喘息発症群と非発症群の比較
喘息発症群と非発症群の入院時および3歳時におけるIgE値、好酸球数、ダニIgE値の比較で有意差は認めなかった。3歳時のダニIgE値においても両群間に差は認めない。

は認めず、これらの項目がBA発症を予測する危険因子とはなりえなかった。

家族歴について Bergmann et al⁹⁾は、家族歴陽性AD児からのBA発症率が陰性群と比べて有意に高率であったと報告している。しかしながら、今回の検討では両群間に有意差は認めなかった。

飯倉ら⁹⁾や Buston et al¹⁰⁾は ketotifen 内服がBA発症を有意に減少させると報告している。ステロイド非離脱群が掻痒対策として ketotifen を内服している例が多く、結果としてBA発症を抑制していることが考えられたが、ステロイド軟膏離脱群、非離脱群の3歳時の ketotifen 内服率に統計学的有意差は認めなかった。

以上より現在のところステロイド離脱群・非離脱群におけるBA発症率の差について、その理由は明らかにならなかった。ステロイド軟膏の経皮的吸収の影響や食物抗原と環境抗原の感作状態におけるなんらかの平衡関係の存在などが考えられ、今後のフォローアップが最も重要と考えられた。

謝辞 本論文を御校閲頂きました東京慈恵会医科大学小児科衛藤義勝教授に深謝いたします。

なお本論文の要旨は第54回日本アレルギー学会秋期学術大会で発表した。

文 献

- 1) 池松かおり, 海老澤元宏. 食物アレルギーの耐性化. 小児科診療(0386-9806)2004; 67: 1107-1110.
- 2) 馬場 実. 小児アレルギー性疾患の発症と展開予知と予防の可能性について. アレルギー 1989; 38: 1061-1063.
- 3) Eggleston PA. Prospective studies in the natural history of food allergy. Ann Allergy 1987; 59: 179-182.
- 4) Sampson HA. Food allergy. Part 2: diagnosis and management. J Allergy Clin Immunol 1999; 103: 1081.
- 5) 阿南貞夫, 山本憲嗣. アトピー性皮膚炎の自然寛解について. 皮膚 1996; 38 (Suppl18): 13-15.
- 6) Niggemann B, Reibel S, Roehr CC, et al. Predictors of positive food challenge outcome in non-IgE-mediated reactions to food in children with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 2001; 108: 1053-1058.
- 7) 伊藤節子. 食物アレルギーの成因を考える アレルギーマーチにおける食物アレルギー. 小児科臨床 1998; 51: 1957-1966.
- 8) Bergmann RL, Edenhatrter G, Bergmann KE, et al. Atopic dermatitis in early in infancy predict allergic airway disease at 5 years. Clin Exp Allergy 1998; 28: 965-970.
- 9) Iikura Y, Naspitz CK, Mikawa H, et al. Prevention of asthma by ketotifen in infants with atopic dermatitis. Ann Allergy 1992; 68: 233-236.
- 10) Bustos GJ, Bustos D, Bustos GJ. Prevention of asthma with ketotifen in preasthmatic children a three-year follow-up study. Clin Exp Allergy 1995; 25: 568-573.

Patients' Profiles and Prognosis of Infantile Severe Atopic Dermatitis Complicated with Food Allergy. (The 2nd report)

Masamichi Iguchi¹⁾³⁾, Akinori Shukuya²⁾, Tadatsugu Komata²⁾, Hiroshi Tachimoto²⁾ and Motohiro Ebisawa³⁾

¹⁾Department of Pediatrics, The Jikei University School of Medicine

²⁾Department of Pediatrics, National Organization Sagamihara National Hospital

³⁾Department of Allergy, Clinical Research Center for Allergology and Rheumatology, National Organization Sagamihara National Hospital

We studied patients' prognosis about atopic dermatitis, food allergy and bronchial asthma of 67 infantile atopic dermatitis complicated with food allergy against more than 2 food antigens. All of them were admitted to the Sagamihara National Hospital from 1997 to 2003.

Fifty out of 67 subjects has been followed up in our hospital at the time of this investigation. At the time of discharge, the number of causative food antigens was 3.5 as average. Afterward it has become less in number, then it was 1.4 at the age of 5 years old. Egg white's percentage of release of elimination at the age of 5 years was only 30%. The age when the rate of release of elimination reached 50% for cow's milk was 4 years old, and that for wheat was 2 years old, that for soybean was 2 years old. All of the subjects used steroid ointment at the time of discharge. After discharge, percentage of "regular use" at the age of 5 years old was only 10%. Incident rate of bronchial asthma from the subjects at the age of 4 years old reached 53%. The asthma incidence rate of group "no use" or "as needed" was significantly higher than that of group "regular use".

The prognosis of infantile severe atopic dermatitis complicated with food allergy against more than 2 food antigens was relatively fair. But incident rate of bronchial asthma from the subjects were high and egg white's percentage of release of elimination was low even at the age of 5 years old.

[原著]

小児の口腔アレルギー症候群 (Oral Allergy Syndrome) と, 小児アレルギー疾患患児の各種花粉への感作状況

1)臨床研究センターアレルギー性疾患研究部, 2)国立病院機構相模原病院小児科

杉井京子¹⁾ 田知本寛²⁾ 宿谷明紀²⁾
鈴木 誠²⁾ 海老澤元宏¹⁾

【背景・目的】小児における OAS は比較的稀であるとされているが, 近年増加傾向にある。

【方法】今回当科で診断した小児 OAS 16 例の臨床的特徴をまとめた。また, アレルギー疾患を有する小児における花粉に対する感作状況を明らかにすることを目的に当科におけるアレルギー疾患患児 1067 人 (15 歳以下中央値 4 歳) を対象に年齢毎の各種花粉 (スギ, カモガヤ, ブタクサ, ハンノキ) 特異的 IgE 抗体陽性率 (CAP-RAST 法を用い, スコア 2 以上を陽性とした) を調べた。

【結果】小児 OAS では, OAS 以外の食物アレルギーの合併例と花粉症非合併例が多かった。誘発食物は, キウイ, トマト, オレンジ, メロンが多かった。また, 小児アレルギー疾患患児における検討では, ハンノキ花粉に対する感作状況はカモガヤ, ブタクサと同程度で, スギの感作状況に比べると低かった。

【結語】小児期の広義の OAS には成人と異なり花粉との交叉抗原性による狭義の OAS 以外に通常食物アレルギーのクラス 1 食物アレルギーの機序が関与する例も含まれると考えられた。

Key words : alder pollen — allergic disease — food allergy — oral allergy syndrome (OAS) — pollinosis

はじめに

本邦において, 小児期の口腔アレルギー症候群 (以下 OAS と略す) についてまとめた報告はほとんど存在しない。OAS は食物アレルギーの一つで, 誘発食物が口腔咽頭等の粘膜に直接接触することにより接触性蕁麻疹を起こし, アレルギー症状が口腔咽頭内に限局しておこり素早く消退するものをさす臨床的な用語で, 近傍の皮膚での蕁麻疹や, 稀にアナフィラキシーショックへ進展する場合もある¹⁾。動物由来の食物撰

取時に, しばしば引き起こされる同様の症状については OAS と呼ばず, 植物由来の食物 (生の野菜や果物) 摂取時の口腔症状に限り, OAS として報告されることが最近が多い²⁾。OAS のうち, 花粉によって経気道的に感作が成立し, 花粉と交叉反応性がある果物や野菜の経口摂取によって発症する口腔アレルギー症候群を pollen-food allergy syndrome と限定して呼ぶようになった³⁾。このような, 感作抗原と誘発抗原が異なるタイプの食物アレルギーはクラス 2 食物アレルギー, 従来の食物アレルギー (感作抗原と誘発抗原が同じ) はクラス 1 食物アレルギーに分類され³⁾⁴⁾。成人 OAS の大半はクラス 2 食物アレルギーに属する⁴⁾⁵⁾。なお, 狭義の OAS を pollen-food allergy syndrome と同義語として用いることもあるが, OAS にはほかに花粉症 (スギ等の花粉に対するアレルギー性鼻炎または結膜炎) を合併しないもの, ラテックスアレルギーに合併するものがあり, それぞれ lipid transfer protein syndrome, latex-fruit syndrome という臨床症候群に代表される²⁾。

今回われわれは, 生の野菜, 果物で口腔内の症状を

Received : October 12, 2005

Accepted : July 10, 2006

Abbreviations : An anaphylaxis ; FA food allergy ; LFS Latex-fruit syndrome ; LTP lipid transfer protein syndrome ; OAS oral allergy syndrome ; SPT skin prick test

杉井京子 : 国立病院機構相模原病院臨床研究センターアレルギー性疾患研究部 [〒228-8522 相模原市桜台 18-1]

E-mail : m-ebisawa@sagamihara-hosp.gr.jp

呈した小児 OAS 症例の臨床的特徴についてまとめた。

また、OAS は成人例では花粉症患者が罹患することが多く、花粉と果実、野菜、ナッツ類中の抗原に対する交叉反応がその病態と考えられている²⁾¹²⁾。シラカバ花粉症患者の 2~7 割が OAS を合併すると言われており、birch-fruit syndrome と呼ばれている²⁾。関東ではシラカバは自生していないが、同じカバノキ科のハンノキが自生している。小児におけるハンノキ花粉の感作状況についての報告は無く、小児においても OAS が増加している背景を解明する一解析として、当科通院中のアレルギー疾患患児における年齢毎の各種花粉に対する特異的 IgE 抗体陽性率を調べた。

対象と方法

1. OAS に関する検討

平成 11 年 8 月から平成 15 年 4 月までに当科で口囲発赤腫脹、口腔咽頭違和感等の特徴的な臨床症状から OAS と診断され、抗原特異的 IgE 抗体検査でスコア 1 以上または皮膚テスト陽性であった 16 例を対象とした。

皮膚テストは、Bifurcated needle を使用し、診断用アレルギースクラッチエキス（鳥居）又は果物等を直接刺して prick-to-prick test を行い、膨疹 3mm 以上を陽性とした。

食物アレルギーの診断は食物負荷試験を行い（アナフィラキシー等明らかな症状がある場合を除く）、診断した。

2. 小児アレルギー疾患患児の花粉への感作状況について

平成 13 年 11 月 5 日から平成 14 年 11 月 29 日までに当科で抗原特異的 IgE 抗体検査を受けた 15 歳以下中央値 4 歳のアレルギー疾患患児 1067 名を対象とした。基礎疾患は気管支喘息 660 人(62%)、アトピー性皮膚炎 619 人(58%)、食物アレルギー 264 人(25%)、アレルギー性鼻炎またはアレルギー性結膜炎を有する患児 597 人 (56%) であった。

抗原特異的 IgE 抗体の測定は CAP-RAST 法 (Phadia 社, Sweden) により行い、スコア 2 以上 (抗体価 0.70Ua/ml 以上) を陽性とした。

3. OAS と OAS 以外のアレルギー疾患患児での各種花粉特異的 IgE 抗体陽性者の割合の比較

2. の対象症例から OAS 症例 (疑診, 不明を含む) を除き、年齢、性別、背景疾患 (花粉症、気管支喘息、アトピー性皮膚炎、食物アレルギー) をマッチさせた 48 例を選び、各種花粉特異的 IgE 抗体陽性者の割合を OAS 16 例と比較し、オッズ比とその 95% 信頼区間を求めた。また、 χ^2 検定を行い、 $p < 0.05$ を統計的に有意と判断した。

結果

1. OAS に関する検討

16 例の内訳を Table 1 に示す。

発症年齢は 0~5 歳が 10 例で低年齢での発症が目立ち、6~10 歳 4 例、11~15 歳 2 例、性別は男児 11 例、女児 5 例であった。全例が基礎疾患として何らかのアレルギー疾患を有していた。特に OAS 以外の食物アレルギーの合併 (現症) が 11 例 (69%)、既往を含めると 12 例 (75%)、アトピー性皮膚炎の合併が 13 例 (81%) と高率であった。(Table 2)

16 例の OAS の誘発食品の内訳をみると、キウイ、トマト、オレンジ、メロンが多かった (Table 3)。

16 例のうち、口腔以外の蕁麻疹、喘鳴、胃腸症状等の他臓器症状を呈したのが症例 1, 3, 5, 8, 16 の 5 例であった。5 例中 4 例に (OAS 以外の) 食物アレルギーの合併を認めたが、症例 1 は食物アレルギーの合併を認めなかった。また、5 例の誘発食品は、キウイ 3 例、オレンジ 2 例であった。キウイによる OAS 6 例中 3 例、オレンジによる OAS 3 例中 2 例が他臓器症状を伴っていた。

OAS と花粉症の症状発現時期について検討したところ、花粉症の合併が無かったのが 16 例中 7 例 (44%)、同時期発症例が 16 例中 5 例 (31%) であった。花粉症先行例は 16 例中 3 例 (19%) であった (Table 4)。

キウイについては 6 例中花粉症非合併例が 2 例、同時期発症例が 3 例、花粉症先行例が 1 例であった。症例 16 は 1 歳時キウイによる OAS として発症し、8 歳時給食のキウイを食べてアナフィラキシーを呈した。

トマトについては 5 例中花粉症非合併例が 3 例 (3 例ともスギ花粉特異的 IgE 抗体陽性)、同時期発症例が 1 例、花粉症先行例が 1 例であった。

16 例全例がスギ花粉に対する特異的 IgE 抗体陽性で、カモガヤ、ブタクサ、ハンノキ花粉に対する特異

Table 1 Summary of pediatric OAS

Case No.	Sex	Cause of OAS	IgE CAP-RAST Ua/ml (score)	SPT	S	FA	Other food allergies	OAS	P	C Ua/ml (score)	O Ua/ml (score)	R Ua/ml (score)	A Ua/ml (score)	B Ua/ml (score)
1	M	Kiwi	< 0.35 (0)	+	E	-		9y	+	1.43 (2)	< 0.35 (0)	ND	ND	< 0.35 (0)
2	F	Tomato	3.96 (2)	ND	-	+	Shrimp 22.6 (4), crab 21.30 (4), peanut 14.70 (3), bamboo shot 2.49 (2), soybean 0.89 (2), octopus 5.74 (3), cuttlefish 5.44 (3), carrot 4.35 (3), spinach 4.08 (3)	7y	-	42.4 (4)	1.49 (2)	ND	21.90 (4)	23.70 (4)
3	F	Orange Kiwi	1.13 (2) 1.59 (2)	ND ND	An	+	Wheat 26.70 (4), sesame 10.7 (3), milk 40.9 (4), egg white 11.10 (3)	2y	-	1.02 (2)	1.43 (2)	0.41 (1)	< 0.35 (0)	ND
4	M	Kiwi	0.37 (1)	+	-	+	Shrimp 1.12 (2), crab 0.74 (2)	2y	+	8.10 (3)	< 0.35 (0)	< 0.35 (0)	< 0.35 (0)	ND
5	M	Orange	4.91 (3)	ND	U	+	Bamboo shot 7.29 (3)	3y	+	88.00 (5)	ND	ND	ND	ND
6	M	Tomato	7.47 (3)	ND	-	+	Egg white 5.54 (3), milk 1.53 (2), buckwheat 4.93 (3)	7y	+	> 100 (6)	21.00 (4)	6.46 (3)	> 100 (6)	ND
7	M	Banana	12.42 (3)	ND	-	+	Egg white 21.70 (4), milk 34.20 (4), wheat 70.70 (5), soybean 13.40 (3), peanut 14.70 (3)	3y	-	88.00 (5)	6.86 (3)	17.50 (4)	94.5 (5)	ND
8	M	Orange	6.30 (3)	ND	R	+	Wheat 52.50 (5), soybean 18.8 (4), egg white > 100 (6), milk 31.9 (4), tuna 14.2 (3)	2y	-	> 100 (6)	14.80 (3)	ND	> 100 (6)	ND
9	F	Kiwi	7.35 (3)	ND	-	+	Peanut 14.9 (3), egg white 2.71 (2), milk 0.90 (2)	9y	+	22.00 (4)	ND	ND	ND	ND
10	M	Peach Melon	0.80 (2) 0.45 (1)	ND ND	-	-		11y	-	> 100 (6)	5.41 (3)	15.9 (3)	74.1 (5)	ND
11	F	Tomato	5.23 (3)	ND	-	-		5y	+	> 100 (6)	< 0.35 (0)	0.41 (1)	5.39 (3)	ND
12	M	Melon	0.60 (1)	ND	-	+	Egg white 20.30 (4), crab 43.80 (4), shrimp 45.70 (4)	4y	-	45.1 (4)	1.2 (2)	5.59 (3)	0.78 (2)	ND
13	F	Kiwi	0.40 (1)	ND	-	-		1y	-	20.30 (4)	2.95 (2)	2.2 (2)	1.86 (2)	ND
14	M	Tomato	3.64 (3)	ND	-	-		11y	+	> 100 (6)	> 100 (6)	9.46 (3)	94.9 (5)	ND
15	M	Melon Strawberry	0.81 (2) 0.77 (2)	ND ND	-	+	Egg white 21.7 (4), milk 12.0 (3), peanut 3.90 (3), sesame 3.16 (2), almond 1.61 (2)	3y	+	16.8 (3)	1.64 (2)	1.47 (2)	0.74 (2)	ND
16	M	Kiwi	2.93 (2)	ND	An	+	Buckwheat 0.63 (1)	1y	+	> 100 (6)	6.12 (3)	2.57 (2)	2.18 (2)	ND

SPT skin prick test : ND no data ; FA food allergy except for OAS ; S another organ symptom, E eyelid edema, An, anaphylaxis, U urticaria, R respiratory symptom, PH past history, P pollinosis (age of pollinosis onset), ? unknown, C Japanese cedar pollen specific IgE CAP-RAST, O orchard grass pollen specific IgE CAP-RAST, R short ragweed pollen specific IgE CAP-RAST, A Japanese alder pollen specific IgE CAP-RAST, B Birch pollen specific IgE CAP-RAST, OAS age of OAS onset.

Table 2 Patient profile

	Number of cases (%)
Age of onset (y.o.)	
0-5	10 (62%)
6-10	4 (25%)
11-15	2 (13%)
Sex	
Male	11 (69%)
Female	5 (31%)
Complication	
Atopic dermatitis	13 (81%)
Food allergy	11 (69%)
Bronchial asthma	11 (69%)
Pollinosis	9 (56%)

Table 3 Foods implicated in OAS

Fruits and vegetables	Number of cases (%)
Kiwi	6 (38%)
Tomato	5 (31%)
Orange	3 (19%)
Melon	3 (19%)
Banana	1 (6%)
Strawberry	1 (6%)
Peach	1 (6%)

Table 4 Precedence of onset of pollinosis and OAS

	n	%
Pollinosis	3	19
In the same year	5	31
Without pollinosis	7	44
Unknown	1	6

的 IgE 抗体陽性率はそれぞれ 14 例中 11 例 (78.6%), 11 例中 8 例 (72.7%), 13 例中 11 例 (84.6%) であった.

2. 小児アレルギー疾患患児の花粉への感作状況について

小児アレルギー疾患患児の各種花粉に対する特異的 IgE 抗体陽性率を比べると, ハンノキ特異的 IgE 抗体陽性率は, 花粉症の有無に関係なく少なくともカモガヤ, ブタクサと同程度である状況が明らかになった. なお, ハンノキ花粉特異的 IgE 抗体陽性者は 1 例以外全例スギ花粉特異的 IgE 抗体陽性であった. スギ花粉

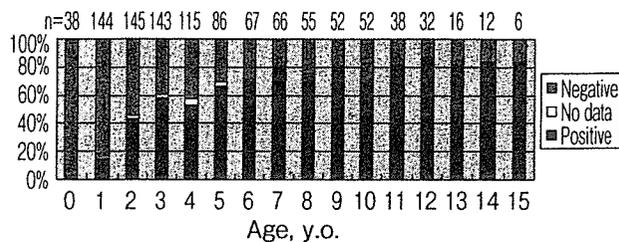


Fig. 1-a. Frequency of specific IgE antibody positive to the Japanese cedar pollen of 1067 patients with any allergic disease.

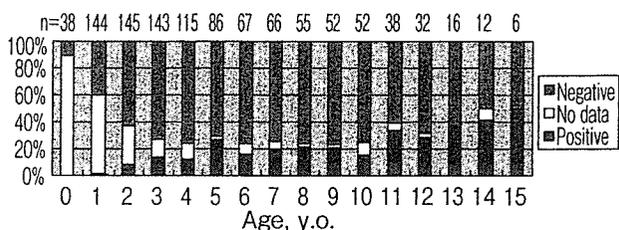


Fig. 1-b. Frequency of specific IgE antibody positive to the orchard grass pollen of 1067 patients with any allergic disease.

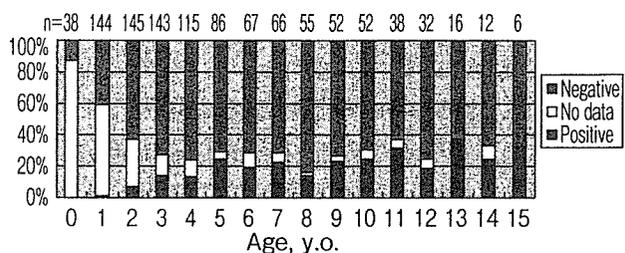


Fig. 1-c. Frequency of specific IgE antibody positive to the ragweed pollen of 1067 patients with any allergic disease.

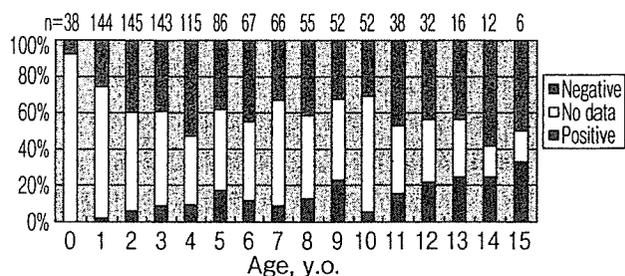


Fig. 1-d. Frequency of specific IgE antibody positive to the alder pollen of 1067 patients with any allergic disease.

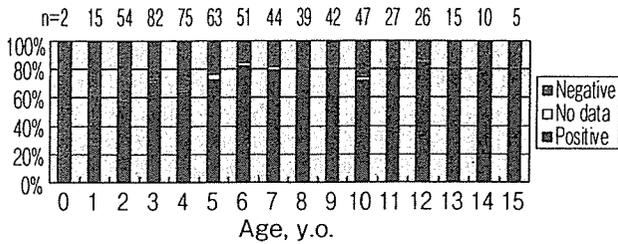


Fig. 2-a. Frequency of specific IgE antibody positive to the Japanese cedar pollen among allergic rhinitis or allergic conjunctivitis.

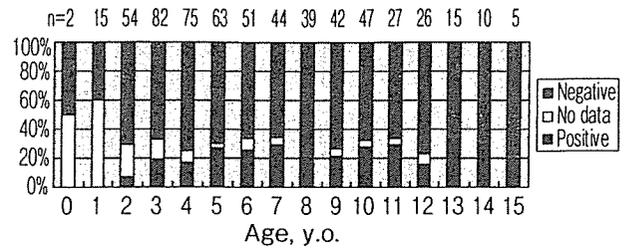


Fig. 2-c. Frequency of specific IgE antibody positive to the ragweed pollen among allergic rhinitis or allergic conjunctivitis.

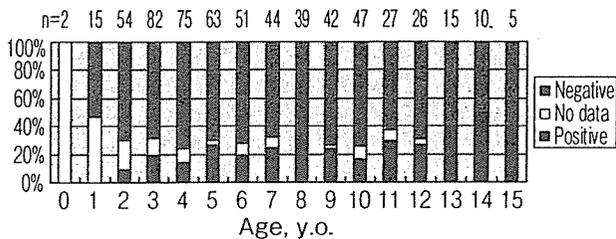


Fig. 2-b. Frequency of specific IgE antibody positive to the orchard grass pollen among allergic rhinitis or allergic conjunctivitis.

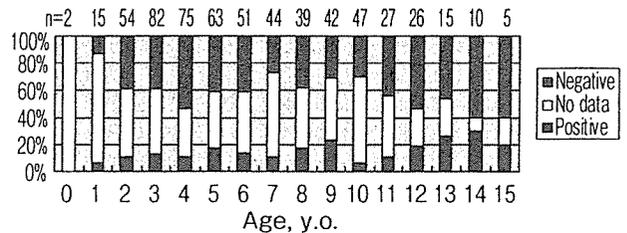


Fig. 2-d. Frequency of specific IgE antibody positive to the alder pollen among allergic rhinitis or allergic conjunctivitis.

特異的 IgE 抗体は、2 から 3 歳頃には約半数が陽性であった (Fig. 1)。

これをさらにアレルギー性鼻炎または結膜炎の 597 人を対象とすると、スギ花粉特異的 IgE 抗体陽性率が特に低年齢で上昇していた。例えば 1 歳では 15 人中 4 人がスギ花粉特異的 IgE 抗体陽性であった (Fig. 2)。

それぞれの花粉特異的 IgE 抗体陰性率を比べると、14 歳前後でのスギ花粉特異的 IgE 抗体陰性率は 20% 弱であるのに対し、ハンノキ花粉特異的 IgE 抗体陰性率は 40~60% であった (Fig. 1, Fig. 2)。

3. OAS と OAS 以外のアレルギー疾患患者での各種花粉特異的 IgE 抗体陽性者の割合の比較

スギ、カモガヤ、ブタクサ、ハンノキ花粉特異的 IgE 抗体陽性者の割合は、OAS 症例の方が、OAS 以外のアレルギー疾患患者に比べて統計的に有意に高かった。

また、 χ^2 検定の結果、 $p < 0.05$ で花粉への感作と OAS 発症に関連があると考えられた (Table 5)。

考 察

成人 OAS の大半はクラス 2 食物アレルギー (抗原が熱や消化酵素に対して不安定で、口腔粘膜に局限す

る症状が主) に属するとされているが、今回小児の OAS 16 例について検討したところ、基礎疾患としてクラス 1 食物アレルギーに属する (OAS 以外の) 食物アレルギー合併例が 69% にも達していたことが特徴的であった。食物アレルギー合併例のなかには OAS が通常のクラス 1 食物アレルギーの部分症として発症している症例が含まれている可能性も考えられた。食物アレルギーの合併、他臓器症状の合併を、クラス 1 食物アレルギーが疑われる所見と考え、今回報告した OAS 16 例のうち、症例 3, 5, 8, 16 が該当する。この 4 例はクラス 1 食物アレルギーの関与が強いと考えられる。また、症例 4 の誘発食物はキウイで、他臓器症状の合併は無かったが、花粉特異的 IgE 抗体はスギのみ陽性であった。今のところスギ花粉とキウイの共通抗原性に関する報告はなく⁶⁾、クラス 1 食物アレルギーの関与が考えられるが、今後、スギ花粉とキウイ等果物の共通抗原性の有無についての解析が望まれる。

また一方で、16 例全例がスギ等花粉特異的 IgE 抗体陽性であり、全例にクラス 2 食物アレルギーの機序が関与していると考えられた。症例 10, 11, 13 は食物アレルギーの合併が無く、症状が口腔咽頭に局限しており、クラス 2 食物アレルギーの関与が強いと考えられる。

Table 5-a Sensitization to Japanese cedar pollen and OAS

		OAS		Total
		Yes	No	
Japanese cedar pollen IgE antibody	Positive	16	30	46
	Negative	0	17	17
	Total	16	47	63

Odds ratio 18.93
95% confidence interval 1.07-335
 $p = 0.005$

Table 5-b Sensitization to orchard grass pollen and OAS

		OAS		Total
		Yes	No	
Orchard grass pollen IgE antibody	Positive	11	11	22
	Negative	3	28	31
	Total	14	39	53

Odds ratio 9.33
95% confidence interval 2.18-40
 $p = 0.001$

これまでに、メロンはカモガヤ、ブタクサ、トマトはスギとの交叉抗原性が報告されており、症例 10(スギ、カモガヤ、ブタクサ特異的 IgE 抗原陽性) のメロン、トマト、症例 11, 13(スギ特異的 IgE 抗原陽性) のトマトによる OAS は、花粉との交叉抗原性を介して発症した OAS(pollen-food allergy syndrome) が疑われる。

他臓器症状を伴った 5 例の誘発食物は、キウイ 3 例、オレンジ 2 例であった。キウイによる OAS 6 例中 3 例、オレンジによる OAS 3 例中 2 例が他臓器症状を伴っていた。キウイ、オレンジによる OAS は他臓器症状を伴いやすいと考えられる。

特にキウイは 2 例がアナフィラキシーを呈し、キウイによる OAS は重篤な症状に進展する危険が高いと考えられ、注意が必要である。一般にキウイフルーツアレルギーはアレルギー症状が口腔内に限局するものからアナフィラキシーまで症状が多彩である⁶⁾。今回われわれが報告したキウイ 6 例中花粉症先行例が 1 例、同時期発症例が 3 例、花粉症非合併例(このうち、症例 12 はその後 10 歳時に花粉症を発症しており、OAS 先行例と考えられる) が 2 例であった。症例 3 はキウイによるアナフィラキシーの初期症状としての口腔症状と考えられる。症例 16 は 1 歳時キウイによる

Table 5-c Sensitization to ragweed pollen and OAS

		OAS		Total
		Yes	No	
Ragweed pollen IgE antibody	Positive	8	10	18
	Negative	3	25	28
	Total	11	35	46

Odds ratio 6.67
95% confidence interval 1.46-30
 $p = 0.009$

Table 5-d Sensitization to alder pollen and OAS

		OAS		Total
		Yes	No	
Alder pollen IgE antibody	Positive	11	13	24
	Negative	2	16	18
	Total	13	29	42

Odds ratio 6.80
95% confidence interval 1.27-36
 $p = 0.016$

OAS として発症し、8 歳時給食のキウイを食べてアナフィラキシーを呈した。花粉症とキウイによる OAS の症状発現時期の先行性、症状の重症度、症状の進行の仕方に一定の傾向は認められず、これまでの報告と大きな違いは無かった⁶⁾。

花粉症を伴わない OAS の臨床症候群として lipid transfer protein syndrome と latex-fruit syndrome がある。lipid transfer protein syndrome は南ヨーロッパに多く、桃などに対する OAS からときに全身症状を引き起こし、様々な植物由来の食物(サクランボ、スモモ、杏、リンゴ、とうもろこし) に交叉反応を示すが、シラカバ花粉には反応しない。lipid transfer protein (以下 LTP と略す) family が主要抗原と考えられており、モモ (Pru p3)、アプリコット (Pru ar3)、プラム (Pru s3)、サクランボ (Pru a3) 等に見出されている。LTP がアレルゲンの場合、症状がより重篤になる場合が多く、複数の食物に反応することが多い。オレンジ中の LTP allergen family が Pru p3 に交叉抗原性を示したという報告があり⁷⁾、症例 5, 症例 8 はオレンジ中の LTP allergen family に反応した可能性も推測される。

ラテックスアレルギー患者は、野菜や果物(バナナ

や栗など) に対する OAS を高頻度に合併するので latex-fruit syndrome (以下 LFS と略す) と呼ばれている。LFS は口腔症状に加えてしばしば全身症状を呈する。これは、LFS の原因抗原が熱や消化酵素に安定なものが多いためと考えられている。hevein (Hev b 6.02) はラテックスアレルギー患者の 80% 以上に反応する主要抗原で、バナナ、栗 (Cas s1)、アボガド (Pers a1) 等のアレルギーは、N 末端にこのヘベイン様構造を持っており交叉反応性を示すと考えられている。症例 8 は、ゴムのおもちゃを触っていて蕁麻疹が出現したという既往があり、LFS を合併している可能性も推測される。

トマトによる OAS 5 例に着目すると、花粉症非合併例が 3 例 (3 例ともスギ花粉特異的 IgE 抗体陽性)、花粉症同時期発症例が 1 例、花粉症先行例が 1 例であった。リンゴ果実抗原上の IgE エピトープはシラカバ花粉抗原中にほとんど全て含まれており、シラカバ花粉症を合併したリンゴアレルギーの患者におけるリンゴに対する感作成立には気道から進入したシラカバ花粉が大きく関与していると考えられている。実際に、シラカバの自生している北海道からの成人、小児を対象にした報告では、花粉症が先行する例が多く、花粉症先行例 47%、OAS 先行例 19% となっている⁸⁾。トマト果実とスギ花粉には共通抗原性があるが、トマト抗原上の全ての IgE エピトープはスギ花粉抗原に含まれるわけではなく、トマト抗原による感作成立には (スギ花粉の吸入による共通部分の感作亢進もありうるが)、トマト自身の経口摂取による感作亢進も関与していることが RAST inhibition の結果から示唆されている⁹⁾¹⁰⁾。今回われわれが報告したトマトによる OAS 5 例は花粉症非合併例、同時期発症例が多く、症状発現時期を比較すると、スギ花粉の吸入による感作亢進のみではなく、トマトそのものによる感作亢進も示唆される。このことは、これまでに報告されている RAST inhibition の結果に矛盾しない。

誘発食物は、成人 OAS 例の報告では、メロン、モモ、キウイ、リンゴ等が多い¹⁾¹¹⁾ が、今回我々が経験した小児 OAS 例においてはキウイ、トマト、オレンジ、メロンが多かった。成人ではリンゴが上位にあるが、小児ではトマトが上位にある。小児は成人と比し、花粉に暴露される機会が少ないため、花粉の吸入による感作亢進よりも、暴露される機会が多い経口摂取による感作亢進が関与しやすい可能性が考えられ、クラス 2 食物アレルギーの機序だけでなく、クラス 1 食物アレル

ギーの機序も関与して発症する OAS が小児期には多いのではないかと考えられる。成人と小児での誘発食物の違いはそれを反映しているのかもしれない。

花粉と食物どちらの感作が先行しているか検討するために症状発現時期に着目して検討したところ、花粉症先行例が 16 例中 3 例 (19%) であるのに対し、同時期発症例が 16 例中 5 例 (31%)、花粉症非合併例が 16 例中 7 例 (44%) であった。花粉や食物による感作成立後、花粉症や OAS が発症するまでの期間がそれぞれの花粉や食物の種類に関わらず同じであると仮定すると、花粉による感作に先行して (または同時期に) 食物に感作される症例が多いということになる。このことから、クラス 2 食物アレルギーの機序だけでなく、クラス 1 食物アレルギーの機序も関与して発症する OAS が小児期には多いことが予想されるが、推測の域を出ない。

日本ではスギ花粉による花粉症が多いのに対し、ヨーロッパでは、シラカバ花粉による花粉症が多く、シラカバ花粉症とリンゴ等の OAS に関する報告が多い。関東では、シラカバと同じカバノキ科樹木のハンノキが自生しているが、これまで、小児におけるハンノキ花粉の感作状況についての報告は無かった。

今回小児期のアレルギー性疾患を有する児を対象にハンノキ花粉に対する感作状況を調べたところ、少なくともカモガヤ、ブタクサと同程度に感作されている可能性が推測された。このようなハンノキ花粉への感作は花粉症合併 OAS 増加の一因となっている可能性がある。

また、ハンノキ陰性率をスギ陰性率と比べると、ハンノキへの感作はスギほどではないことがわかった。ハンノキの自生する地域は限られており、ハンノキ花粉はスギ程遠くまで飛ばないことがその理由と考えられる。ハンノキ花粉の飛散する時期はスギ花粉と同時期なので、ハンノキ花粉に対する感作が成立していても症状からは気づかれにくく、小児 OAS 例でもハンノキ花粉特異的 IgE 抗体の検出が診断に有用である。

今回我々が経験した OAS 16 例において、花粉症を発症している例は少ないが、全例がスギ花粉に対する特異的 IgE 抗体陽性で、カモガヤ、ブタクサ、ハンノキ花粉に対する特異的 IgE 抗体陽性率もそれぞれ 14 例中 11 例 (78.6%)、11 例中 8 例 (72.7%)、13 例中 11 例 (84.6%) と高かった。花粉症を発症していなくても、花粉に対する感作は成立している例が多いと推測された。

OAS 16 例のこれらの花粉に対する IgE 抗体陽性者の割合は、当科外来に通院する OAS 以外のアレルギー疾患患児と比較しても高かった。このことから、花粉に対する感作成立が OAS 発症に寄与している可能性が推測され、これは花粉と果物の交叉抗原性を介するものと予想される。ただし、今回の結果は統計学的結果からの推測であり、今後さらにこれらの果物と花粉の共通抗原性の有無についての解析が望まれる。

まとめ

当科で診断した小児 OAS 16 例の臨床的特徴をまとめ、OAS に関連性のある小児期の各種花粉への感作状況を明らかにするために小児アレルギー疾患患児における花粉の感作状況を調査した。小児 OAS は、成人 OAS と異なり食物アレルギーに合併する例が多く、花粉症非合併例が多かった。しかし花粉症非合併例でも、全例がスギ花粉特異的 IgE 抗体陽性で、カモガヤ、ブタクサ、ハンノキ花粉特異的 IgE 抗体陽性の割合も高かった。成人 OAS の大半は、クラス 2 食物アレルギーに属すると言われている⁴⁾⁵⁾が、小児期 OAS はクラス 2 食物アレルギーだけでなく、クラス 1 食物アレルギーが関与している例が存在することが推察された。誘発食物は、キウイ、トマト、オレンジ、メロンが多かった。

また、ハンノキ花粉に対する感作状況は少なくともカモガヤ、ブタクサと同程度で、スギ程高率ではないことが推測された。なお、ハンノキ花粉特異的 IgE 抗体陽性者は 1 例以外全例スギ花粉特異的 IgE 抗体陽性であった。スギ花粉特異的 IgE 抗体は、2 から 3 歳頃には約半数が陽性であった。アレルギー性鼻炎または結膜炎患者では、スギ花粉特異的 IgE 抗体陽性率が特に低年齢で上昇していた。例えば 1 歳では 15 人中 4 人がスギ花粉特異的 IgE 抗体陽性であり、以前にも増して各種花粉、特にスギ花粉に対する感作が低年齢化

していることが明らかになった。

文献

- 1) 池澤善郎, 大砂博之. 口腔粘膜におけるアレルギー炎症—とくに oral allergy syndrome について. アレルギー科 2000 ; 10 : 342-7.
- 2) Pastorello EA, Ortolani C. Oral allergy syndrome. Food allergy : adverse reactions to foods and food additives. 3rd Ed. Blackwell Publishing : 2003. p.169-82.
- 3) 宇理須厚雄 : 食物アレルギー. 日内会誌 2004 ; 93 : 2079-84.
- 4) 池澤善郎 : 口腔アレルギー症候群とラテックスアレルギー. 日内会誌 2004 ; 93 : 1032-40.
- 5) Denise A, Moneret-Vautrin, Martine Morisset. Adult food allergy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2005 ; 5 : 80-5.
- 6) Lucas JS, Lewis SA, Hourihane JO'B. Kiwi fruit allergy : A review. *Pediatr Allergy Immunol* 2003 ; 14 : 420-8.
- 7) Ahrazem O, Ibanez MD, Lopez-Torrejón G, Sanchez-Monge R, Sastre J, Lombardero M, et al. Lipid transfer proteins and allergy to oranges. *Int Arch Allergy Immunol* 2005 ; 137 : 201-10.
- 8) Gotoda H, Maguchi S, Kawahara H, Terayama Y, Fukuda S. Springtime pollinosis and oral allergy syndrome in Sapporo. *Auris Nasus Larynx* 2001 ; 28 : 49-52.
- 9) 近藤康人, 徳田玲子, 宇理須厚雄. スギ花粉とトマトの oral allergy syndrome. アレルギー・免疫 2001 ; 8 : 866-72.
- 10) Kondo Y, Tokuda R, Urisu A, Matsuda T. Assessment of cross-reactivity between Japanese cedar (*Cryptomeria japonica*) pollen and tomato fruit extracts by RAST inhibition and immunoblot inhibition. *Clin Exp All* 2002 ; 32 : 590-4.
- 11) 山本美穂, 大砂博之, 池澤善郎. 口腔アレルギー症候群—oral allergy syndrome—. アレルギー・免疫 2002 ; 9 : 564-70.
- 12) 杉井京子, 海老澤元宏. 口腔アレルギー症候群. 小児科診療 2004 ; 67 : 1125-9.

ASSOCIATION BETWEEN CHILDHOOD ORAL ALLERGY SYNDROME AND
SENSITIZATION AGAINST FOUR MAJOR POLLENS
(JAPANESE CEDAR, ORCHARD GRASS, SHORT RAGWEED, ALDER).

Kyoko Sugii¹⁾, Hiroshi Tachimoto²⁾, Akinori Syukuya²⁾, Makoto Suzuki²⁾ and Motohiro Ebisawa¹⁾

¹⁾*Department of Pediatrics, National Hospital Organization Sagamihara National Hospital*

²⁾*Clinical Research Center for Allergy and Rheumatology,
National Hospital Organization Sagamihara National Hospital*

Background/Aim : Although OAS (oral allergy syndrome) during childhood is believed to be rare, it seems to be increasing these days.

Methods, Subjects : We here report 16 cases of childhood OAS, which were diagnosed, in our division. In addition to these reports, we investigated the rate of sensitization against four major pollens (Japanese cedar, orchard grass, short ragweed, alder) among 1067 pediatric patients with allergic diseases (median age : 4 years old) in our division. The sensitization was examined by IgE CAPRAST and above class 2 was judged as positive sensitization.

Results : OAS in childhood differs from that in adulthood in some ways. One is that childhood OAS does not always accompany with pollinosis. The most frequent allergen in our study was kiwi fruits followed by tomato, orange and melon among these patients. The sensitization rate against alder was equivalent as that against orchard grass and short ragweed, but less than that against Japanese cedar.

Conclusion : Childhood OAS may have different mechanisms from adulthood OAS which almost always accompanies with pollinosis or latex allergy.
