

[原著]

日本における小児から成人のエビアレルギーの臨床像に関する検討

- 1) 国立病院機構相模原病院小児科, 2) 同愛記念病院アレルギー・呼吸器科,
3) 藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院小児科, 4) 国立病院機構相模原病院アレルギー科,
5) 同志社女子大学生生活科学部食物栄養科学科, 6) 国立病院機構福岡病院小児科,
7) あいち小児保健医療総合センターアレルギー科,
8) 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

富川盛光¹⁾ 鈴木直仁²⁾ 宇理須厚雄³⁾
粒来崇博⁴⁾ 伊藤節子⁵⁾ 柴田瑠美子⁶⁾
伊藤浩明⁷⁾ 海老澤元宏⁸⁾

【目的】エビアレルギーの患者背景をまとめ、エビの主要抗原のトロポミオシンと交差抗原性のある他の甲殻類・軟体類・貝類の摂取時の症状、特異的 IgE 抗体価の相関を検討した。

【方法】各施設に質問紙を配布し、エビ摂取で確実に症状を呈した 99 症例について検討した。

【結果】エビアレルギーは 20 歳代までの発症者が多く、1 時間以内に症状が発現する症例は 87.9% であった。皮膚症状が最も多く、以下 OAS 様症状、呼吸器症状と続き、アナフィラキシーが 61 例、ショックも 2 例みられた。エビアレルギーを有しかつカニを摂取したことがある患者 68 例中 44 例 (64.7%) がカニアレルギーで、イカ摂取では 63 例中 11 例 (17.5%) とカニに比べ少なかった。特異的 IgE 抗体価はエビとカニで相関係数は 0.954 ($p < 0.001$)、エビとイカは 0.582 ($p < 0.001$) と強い相関を認めた。

【結論】エビアレルギー患者では、トロポミオシンの相同性が高く交差抗原性を持つカニ摂取でアレルギー反応を認める例が多いが、軟体類や貝類とはカニほど臨床的な相関はないと思われた。

Key words : cross-reactivity — crustaceans allergy — mollusks allergy — shellfish allergy — shrimp allergy

背景・目的

食物アレルギーによる健康被害予防のために、2001 年 4 月に食品衛生法の施行規則等の省令が改正され、1 年間の準備期間をおいて実質 2002 年 4 月から鶏卵・乳製品・小麦・ソバ・ピーナッツの計 5 品目について加工食品の表示が義務化され、その他 19 品目 (現在 20 品目) については表示が奨励されるようになった。その後の今井らの全国モニタリング調査 (2001 年度~2002 年度厚生労働科学研究) により表示奨励 20 品目に含まれるエビはアナフィラキシーを含む即時型反応の原因抗原として鶏卵・牛乳・小麦・ソバに続い

て 5 番目に多いことが報告された¹⁾。しかしながらエビアレルギーの臨床的背景については詳細には検討されていない。それ故、エビ摂取による健康被害を起こさないためにも、今後エビについて表示義務化が検討されていく上で、エビアレルギーについての臨床的な基礎資料を提供する必要が出てきた。

また、エビの主要抗原であるトロポミオシンはエビの筋性タンパクで熱安定性を持つ²⁾。トロポミオシンはエビに限らず他の甲殻類や軟体類、昆虫類、脊椎動物を含めた多くの生物において存在するタンパクであるが、*brown shrimp* 由来のトロポミオシン、*Pen a 1* と他の生物のトロポミオシンの相同性に関する検討において、エビ、ロブスター類、カニ類では 90% 以上、昆虫類で約 80%、貝類、軟体類で約 50~60% 台、脊椎動物で約 50% 台の相同性を認めている³⁾。

今回われわれは、エビによる食物アレルギー患者の発症年齢、症状、加工品・加熱品摂取時の症状の差異

Received : April 3, 2006

Accepted : August 17, 2006

富川盛光 : (独) 国立病院機構相模原病院小児科 (〒228-8522 相模原市桜台 18-1)

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

などについてまとめ、その臨床像を明らかにした。また、エビの主要抗原であるトロポミオシンを介した交差抗原性の存在が知られている甲殻類および軟体類、貝類の摂取時の症状について調査し、これらに対する特異的 IgE 抗体とエビ特異的 IgE 抗体の相関の有無についても検討した。

方 法

研究協力を得た 7 施設（同愛記念病院アレルギー・呼吸器科、国立病院機構福岡病院小児科、藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院小児科、あいち小児保健医療総合センターアレルギー科、康生会武田病院、国立病院機構相模原病院アレルギー科、同小児科）に対して質問紙を配布し、同意を得られた患者に対して、エビ摂取において確実に症状を呈した症例を抽出し、基礎アレルギー疾患、エビアレルギーの発症年齢、原因食品の調理加工形態、特異的 IgE 抗体価、他の甲殻類、軟体類、貝類へのアレルギー反応の有無、あった場合は特異的 IgE 抗体価、症状について調査した。特異的 IgE 値は全て CAP-RAST（株式会社スウェーデン ダイアグノスティック社：現ファディア株式会社（Phadia））により測定したものだけを検討した。データの解析にあたり、CAP-RAST 値が <0.35 は 0.15 、 $100 <$ は 101 として検討を行った。年齢と CAP-RAST 値との相関係数、エビとカニヤイカ、タコとの CAP-RAST 値との相関係数の検定に関しては、ノンパラメトリック（Spearman）法で検定を行った。

結 果

今回の調査ではエビアレルギー確定例として全部で 7 施設より計 99 症例のデータが集積できた。その患者背景（Table 1）について、性別は男性 44 例、女性 55 例であった。その年齢分布（Fig. 1）は 1~6 歳 29 例、7~19 歳 22 例、20~39 歳 29 例、40 歳以上 19 例で、平均 19.5 ± 2.4 歳（mean \pm SE：以下全て同様に表示）であった。Total IgE の平均は 1791 ± 437 IU/ml と高く、平均好酸球数も $505 \pm 398/\mu\text{l}$ と多かった（Table 1）。エビ特異的 IgE 抗体価の平均値は 10.6 ± 1.9 UA/ml であった（Fig. 1, Table 1）。また、年齢とエビ特異的 IgE 抗体価に相関は無く、全年齢を通して抗体価が <0.35

UA/ml でも症状を呈する人がみられた（Fig. 1）。

基礎疾患（Table 1）としてエビ以外の食物アレルギー（以下：FA）を持つ症例が最も多く（72 例）、次いでアトピー性皮膚炎（以下：AD）（47 例）、気管支喘息（以下：BA）（43 例）、アレルギー性鼻炎（以下：AR）（27 例）と続いていた。エビによる食物アレルギー以外に全くアレルギー性疾患を持たない人は 1 例のみであった。中でも成人では気管支喘息を有する症例が 65% を占めており、逆に小児ではアトピー性皮膚炎が 79% を有していた。また、エビによる食物依存性運動誘発アナフィラキシー（food-dependent exercise-induced anaphylaxis：FEIAn）は 3 例にみられ、エビ以外の食物に対するアレルギーはなく、基礎疾患として、BA、BA + AR、AR + 蕁麻疹を認めたが、特別な特徴は認められなかった。

エビアレルギーの発症年齢（Fig. 2）は 1~6 歳が 38 例と最も多く、20 歳以上が 26 例、7~19 歳が 21 例、1 歳未満が 8 例の順であった。対象症例は小児と成人ほぼ半数であったが、20 歳未満の発症例が全体の 67.7%（67/99）を占め、20 歳代の発症を含めると 89 例（89.9%）に上り、エビによる食物アレルギーでは若年発症が大多数を占めていた。

摂取時の症状出現（Fig. 3-a）までの時間は 10 分以内（57 例）が最も多く、1 時間以内（30 例）、1 時間以上（8 例）で、1 時間以内に症状を呈する症例は全体の 87.9%（87/99）に達していた。摂取したエビの形態（Fig. 3-b）は加熱品が最も多く 55 例みられ、生で 42 例、加工品で 12 例に症状が出ていた。生でも加熱品でも症状の出ている症例は 15 例みられた。生・加熱・加工品に重なりを示す例は 5 例と少なかった。症状としては（Table 2）皮膚症状を呈する症例が最も多く、何らかの皮膚症状呈する症例は 75 例（75.8%）にみられた。次に口腔アレルギー症候群（OAS）様の粘膜症状を呈する症例は 49 例（49.5%）、呼吸器症状 32 例（32.3%）、腹部症状 17 例（17.2%）となっていた。皮膚症状の中でも蕁麻疹（57 例）が最も多く、ついで皮膚の紅潮（26 例）、痒痒感（18 例）がみられた。次に多い OAS 様症状では口腔違和感（33 例）、咽頭違和感（23 例）、口唇の腫脹（16 例）であった。呼吸器症状では、呼吸困難（18 例）、喘鳴（16 例）と続いた。2 臓器以上の症状を呈したアナフィラキシー症例は 61 例（61.6%）にのぼり、中にはアナフィラキシーショックも 2 例（2.0%）みられた。

対象 99 例中、カニ摂取によるアレルギー症状（Fig.

Table 1 Patient profile

Hospital		Cases	Sex (Male)	Sex (Female)
Doai Memorial Hospital		24	12	12
Fujita Health University Banbuntane Houtokukai Hospital		16	8	8
Sagamihara National Hospital (Department of Pediatrics)		15	7	8
Sagamihara National Hospital (Department of Allergology)		14	4	10
Kouseikai Takeda Hospital		11	1	10
Fukuoka National Hospital		10	6	4
Aichi Children's Health and Medical Center		9	6	3
Total		99	44	55
Labo data (mean +/- SEM)		Total IgE		1791 +/- 437 IU/ml
		Eosinophils (count)		505 +/- 398 / μ l
		Eosinophils (%)		6.7 +/- 0.5 %
		Shrimp-specific IgE (CAP-RAST)		10.6 +/- 1.9 UA/ml
Basic disease		Cases	>= 20 years old	< 20 years old
	Bronchial asthma	43	28	15
	Atopic dermatitis	47	10	37
	Allergic rhinitis	27	21	6
	Allergic conjunctivitis	13	6	7
	Urticaria	17	11	6
	Food allergy	72	27	45
	Food-dependent exercise-induced anaphylaxis	3	3	0

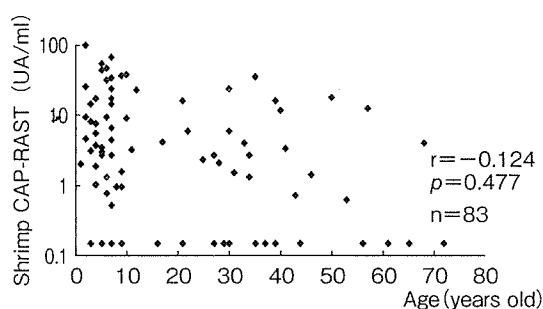


Fig. 1. Age distribution of shrimp CAP-RAST.

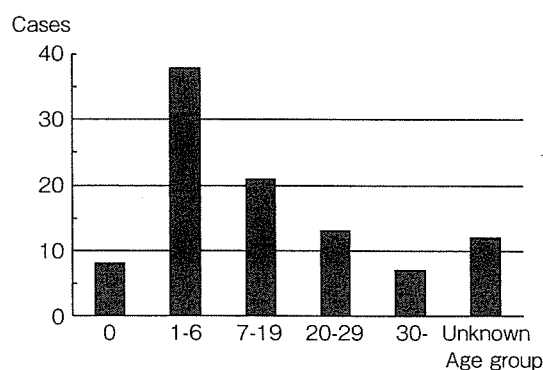


Fig. 2. Onset age of shrimp allergy.

4-a) について、カニ未摂取の31例を除いた摂取症例68例中、生・加熱・加工品を含め摂取して症状の出た症例は44例あり、その割合は64.7%であった。以下同様にシャコ (Fig. 4-b) では14例中3例 (21.4%)、オキアミ (Fig. 4-c) では15例中4例 (26.7%)、その他の甲殻類では4例中1例 (25.0%) であった。エビの加工品である「かっぱえびせん®」では49例中8例 (16.3%)、その他のエビ煎餅で44例中10例 (22.7%)、カニ風味材で32例中2例 (6.3%)、カニエキスで33例中7例

(21.2%) であった。軟体類ではイカ (Fig. 5-a) では63例中11例 (17.5%)、タコ (Fig. 5-b) では63例中13例 (20.3%) で、貝類のホタテ (Fig. 5-c) で46例中9例 (19.6%)、アワビで21例中2例 (9.5%)、その他の貝類で26例中11例 (42.3%)、であった。

今回調査し得たカニ、イカ、タコの特異的IgE抗体価とエビの特異的IgE抗体価との相関について検討した。エビとカニでは相関係数は0.954、 $p < 0.001$ と強

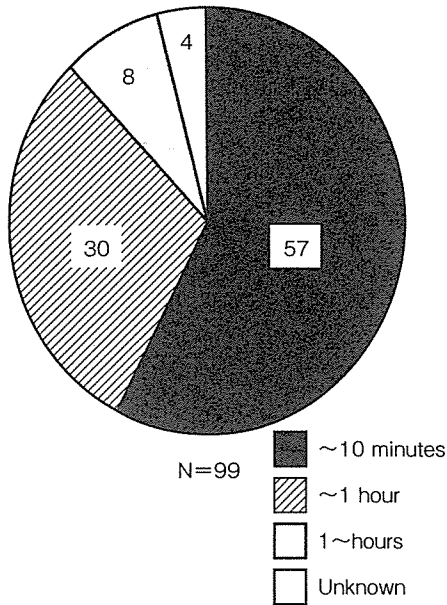


Fig. 3-a. Reaction time after ingestion.

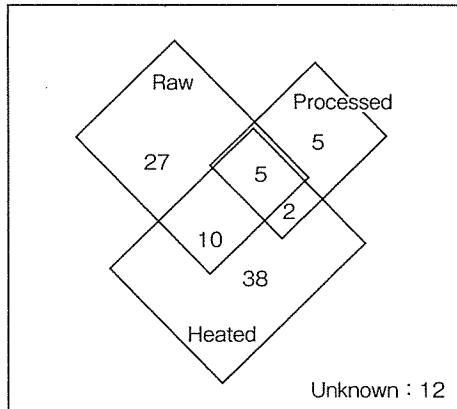


Fig. 3-b. Cooking form.

い相関を示した(Fig. 6-a). 以下同様にカニよりは弱い
がイカ(Fig. 6-b)では相関係数 0.582, $p < 0.001$, タコで
は相関係数 0.569, $p < 0.001$ と有意な相関を示した.

考 察

エビアレルギーの症例を集積し検討した報告はこれ
までに例が無く, 今回の報告は我が国におけるエビア

Table 2 Symptoms of shrimp allergy

Organ	Symptom	Cases
Skin	Urticaria	57
	Flushing	26
	Itching	18
	Eczema	8
	Angioedema	7
Respiratory Tract	Dyspnea	18
	Wheezing	16
	Cough	11
	Rhinoria	4
	Chest tightness	4
	Sneezing	3
	Nasal congestion	1
Mucosa	Oral pruritus	33
	Throat pruritus	23
	Lip swelling	16
	Eyelid swelling	10
	Conjunctivitis	4
	Tear drop	1
GI Tract	Diarrhea	7
	Abdominal pain	6
	Nausea	6
	Vomiting	4
Neurological	Loss of consciousness	2
Cardiovascular	Shock	2
Others		6

レルギーの実態をある程度反映する研究であるといえる.

エビ摂取によるアレルギー症状は Leher らの報告⁴⁾と同様に, 皮膚症状が最も多く(75.8%), OAS 様症状(49.5%)や呼吸器症状(32.3%)も多くみられた. また, 症状の発現時間が10分以内で全体の58%を占め, 1時間以内と併せると87.9%と即時型反応がほとんどであり, 2臓器以上の症状を呈したアナフィラキシー症例も61例(61.6%)にのぼり, 中にはアナフィラキシーショックも2例(2.0%)みられた. 今井らの報告¹⁾も考慮すると, エビは即時型の食物アレルギー反応を起こし, さらにはアナフィラキシーを引き起こす危険性が高い食品と考えられる.

他の甲殻類との関係についてであるが, エビは生物学的分類からカニ・ヤドカリ類と非常に近く, 抗原となる *brown shrimp* のトロポミオシン *Pen a 1* のタンパク構造の研究から, *Atlantic lobster* 由来のトロポミオシン *Hom a 1* と *Pen a 1* の相同性は約98%³⁾, カニ類の

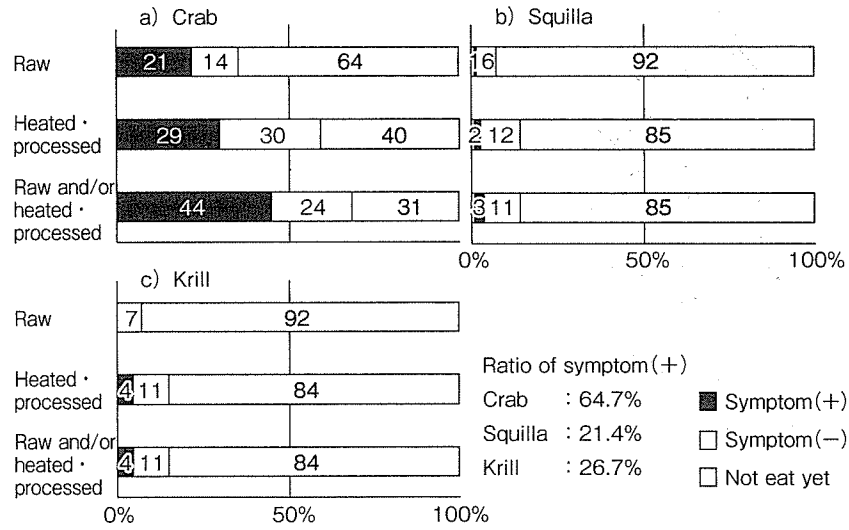


Fig. 4. Ratio of symptom eating crustaceans.

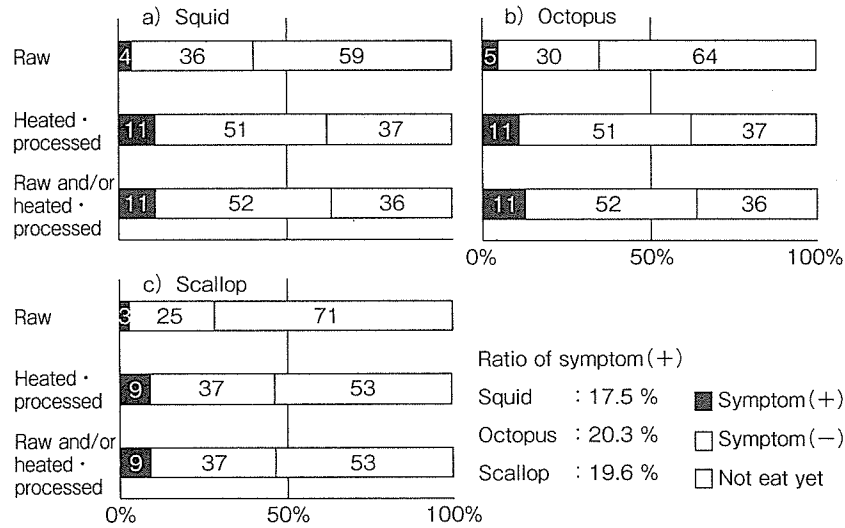


Fig. 5. Ratio of symptom eating mollusks and shellfish.

Charybdis feriatius 由来トロポミオシン *Chaf1* と *Pen a 1* の相同性は 90% 以上³⁾ であることが明らかにされている。また、塩見の報告⁵⁾ ではクルマエビ、ウシエビ、タラバガニ、ズワイガニ、シヤコ由来のトロポミオシンと *Pen a 1* との相同性は 89~100% と高い相同性を認めている。以上からエビ・カニ・ヤドカリなどの甲殻類はトロポミオシンの構造からすると鑑別は難しいといえる。また、われわれのデータでもカニ摂取による症状の発現は 64.7% と高く、エビ・カニ間で

は臨床症状の区別が付きにくいと考えられた。オキアミやシヤコなどの他の甲殻類に関しては食べる機会が少なかったり、エビアレルギーがあることで甲殻類の摂取を控えたりしているため、実際に摂取した症例が少なく、症状発現頻度について比較、検討するには至らなかった。

また、エビの CAP-RAST 値とカニの CAP-RAST 値とは強い相関を示している。このことは CAP-RAST のエビ抗原が加熱したホッコクアカエビの抽出物、特

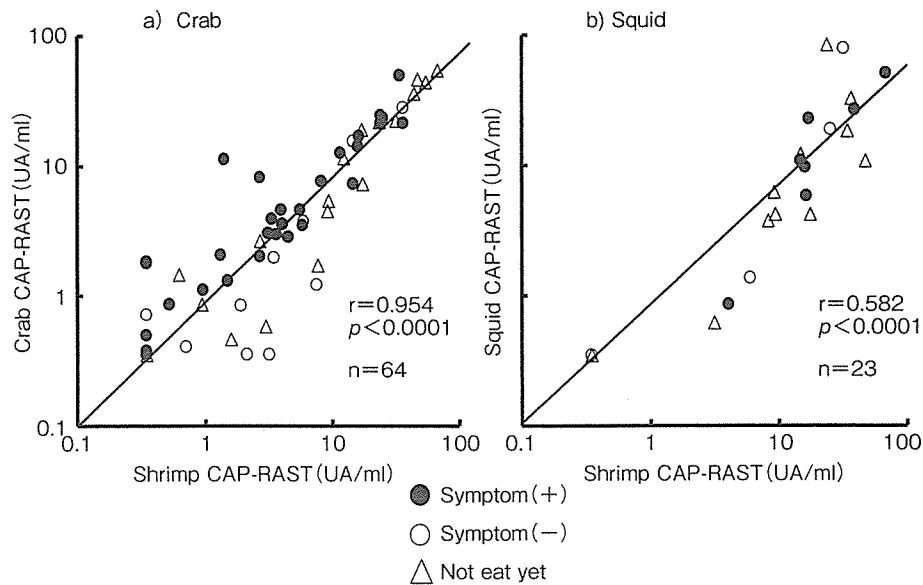


Fig. 6. Correlation of CAP-RAST.

にトロポミオシンを中心に作成されているので、アミノ酸配列がほぼ相同であるカニのトロポミオシンへの反応は、特異的IgEの認識部位の構造がほぼ同じであるため、強い相関を示すと考えられる。以上よりカニ症状発現の割合と特異的IgE抗体値の相関性からもエビとカニを区別することは難しいと考えられた。しかし、エビのCAP-RAST値が陰性でも症状を認める症例が一部存在し、この現象についてはCAP-RAST抗原作成時に抽出されていない他のタンパク成分に反応を示している可能性が示唆された。この件については今後の課題と考えられる。

生物学的分類からするとエビ・カニ・ヤドカリ類から離れる軟体類や貝類の主要抗原もトロポミオシンであり、それらの相同性は既に知られている³⁾⁶⁾。しかし、今回の成績では、軟体類のイカ、タコの特異的IgE抗体とエビの特異的IgE抗体の間に相関が認められたが、実際に摂取して症状がでた症例は、それぞれ17.5%、20.3% (Fig. 5-a, b)であり、また、貝類のホタテでは19.6% (Fig. 5-c)にすぎず、カニの64.7%に比較して低率であった。これは甲殻類と軟体類・貝類(57~76%)のトロポミオシンの相同性が甲殻類内(93~99%)との相同性に比べ一致率が低いことによる³⁾と考えられる。

甲殻類摂取とFEIAnに関しては数多くの報告がみられ、近年では原田らが日本における20歳未満の

FEIAnではエビが原因食品の最多であると報告⁷⁾しているが、今回のアンケートにみられた3例の内2例はエビアレルギーの発症が学童期であることから従来との報告と同じ傾向が示された。

結 論

エビアレルギーの患者の多くは小児期や若年成人期に発症しており、症状の発現については1時間以内に症状を引き起こす即時型反応を起こしやすく、2臓器以上に症状を発現するアナフィラキシーを呈する症例が多く認められた。またエビアレルギー患者では、トロポミオシンの相同性が高く交差抗原性を持つと考えられる甲殻類のカニに対して臨床症状を認める症例が多いが、軟体類や貝類の摂取とは一線を画していることが示された。

この研究は厚生労働科学研究費補助金、厚生労働科学特別研究事業、「食品中のアレルギー物質の同定と表示方法に関する研究」(主任研究者：宇理須厚雄)の研究助成を受けて行われ、第55回日本アレルギー学会秋季学術大会(2005年10月、於：盛岡)にて要旨を発表した。

文 献

- 1) 今井孝成, 飯倉洋治. 即時型食物アレルギー —食物摂取 60 分以内に症状が出現し, かつ医療機関を受診した症例— —第 1 報—. *アレルギー* 2003 ; 52 : 1006-13.
- 2) Dual CB, Slattery M, Reese G, Leher SB. Identification of the major brown shrimp (*Penaeus aztecus*) as the muscle protein tropomyosin. *Int Arch Allergy Immunol* 1994 ; 105 : 49-55.
- 3) Reese G, Ayuso R, Leher SB. Tropomyosin : An invertebrate pan-allergen. *Int Arch Allergy Immunol* 1999 ; 119 : 247-58.
- 4) Leher SB, Ayuso R, Reese G. Seefood allergy and allergens : A Review. *Mar Biotechnol* 2003 ; 5 : 339-48.
- 5) 塩見一雄. エビ, カニ抗原性研究. 厚生労働科学研究補助金 厚生労働科学特別研究事業 食品アレルギー物質の同定と表示方法に関する研究 平成 16 年度 総括・分担研究報告書. 2004 ; 10-6.
- 6) 田中竜太, 市川邦男, 浜野建三. クラスタ分析による魚介類アレルギーにおける共通アレルゲン性の検討. *アレルギー* 2000 ; 49 : 479-86.
- 7) 原田 晋, 堀川達弥, 市橋正光. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis (FDEIA) の本邦報告例集計による考察. *アレルギー* 2000 ; 49 : 1066-73.

CHARACTERISTICS OF SHRIMP ALLERGY FROM CHILDHOOD TO ADULTHOOD IN JAPAN

Morimitsu Tomikawa¹⁾, Naohito Suzuki²⁾, Atsuo Urisu³⁾, Takahiro Tsuburai⁴⁾, Setsuko Ito⁵⁾, Rumiko Shibata⁶⁾, Komei Ito⁷⁾ and Motohiro Ebisawa⁸⁾

¹⁾Department of Pediatrics, National Hospital Organization Sagami National Hospital

²⁾Department of Allergy and Respiratory Medicine, Doai Memorial Hospital

³⁾Department of Pediatrics, Fujita Health University The Second Teaching Hospital

⁴⁾Department of Allergy, National Hospital Organization Sagami National Hospital

⁵⁾Doshisha Women's College of Liberal Arts

⁶⁾Department of Pediatrics, National Hospital Organization Fukuoka National Hospital

⁷⁾Division of Allergology, Aichi Children's Health and Medical Center

⁸⁾Department of Allergy, National Hospital Organization Sagami National Hospital
Clinical Research Center for Allergy and Rheumatology

Objective : We examined profiles and clinical symptoms of shrimp allergy patients and investigated the correlation of shrimp-specific IgE to crustaceans-specific IgE, mollusks-specific IgE and shellfish-specific IgE. In addition, symptoms when eating crustaceans other than shrimp, mollusks and shellfish were examined, because they shared tropomyosin as a major allergen.

Methods : We examined 99 definitive shrimp allergy cases with questionnaire.

Results : Their onset started during either childhood or young adulthood. Symptoms appeared within an hour after ingestion of shrimp in 87.9% cases. The most common symptoms were skin symptoms, followed by oral allergic syndrome (OAS) like symptoms, respiratory symptoms. Anaphylaxis were observed in 61 cases including 2 anaphylactic shock cases. Among 99 shrimp allergy cases, 44 cases (64.7%) showed positive reaction to crabs out of 68 cases experiencing crab ingestion. Only 11 cases (17.5%) reacted against squid out of 63 cases with the experience in squid ingestion. Crab-specific IgE (C.I. 0.954, $p < 0.001$) and squid-specific IgE (C.I. 0.582, $p < 0.001$) were strongly correlated with shrimp-specific IgE.

Conclusion : We conclude that a lot of cases with shrimp allergy react to crabs clinically, and which seem to be different from the reaction against mollusk and shellfish intake in spite of sharing tropomyosin as a major allergen among them.

LETTER TO THE EDITOR

Serum levels of CCL17/TARC in various skin diseases

Dear Editor,

Chemokines have been identified as an attractant of different types of leukocytes to sites of infection and inflammation. They are produced locally in the tissues and act on the leukocytes through specific receptors. They also function as regulatory molecules in leukocyte maturation, trafficking and homing in the development of lymphoid tissues.¹ Chemokines are a large family of chemotactic cytokines that can be divided into four subfamilies: CXC, CC, CX3C and C depending on their first two N-terminal cysteine residues.² Among them, thymus and activation-regulated chemokine (TARC/CCL17) is a member of CC chemokines, and is expressed in the thymus and peripheral blood monocytes.³ CCL17 is produced by monocyte-derived dendritic cells, endothelial cells, bronchial epithelial cells and epidermal keratinocyte (KC).² CCL17 functions as selective chemoattractant and serves for the recruitment and migration of T cells that express CC chemokine receptor 4 (CCR4).⁴ We have shown that serum levels of CCL17 is elevated in patients with atopic dermatitis (AD) and reflect the disease activity of AD.^{5,6} We have also shown that serum levels of CCL17 are elevated in patients with bullous pemphigoid (BP) and mycosis fungoides (MF).^{7,8} However, the relationship between disease activity and serum CCL17 levels is not clear. Furthermore, serum levels of CCL17 in other skin diseases, apart from psoriasis vulgaris and pemphigus vulgaris, are unknown. Therefore, we investigated serum levels of CCL17 in various skin diseases including AD, BP and MF. After taking informed consent, serum samples were

stored at -20°C until measurement of serum CCL17 levels was performed using enzyme linked immunosorbent assay as previously described.⁶ We have shown that serum CCL17 levels are higher than plasma CCL17 levels and that platelets contain CCL17.⁶ In this study, we decided to measure serum levels rather than plasma levels because it is more convenient. As shown in Figure 1, AD (123 samples) showed variable and higher serum CCL17 levels compared to other skin diseases. Among other skin diseases, eczema (one sample), chronic actinic dermatitis (CAD) (one sample), prurigo nodularis (one sample), urticaria (one sample), pustular psoriasis (one sample), papulo-erythroderma syndrome (one sample), erythroderma (one sample), Stevens-Johnson syndrome (one sample), drug eruption (one sample), MF (three samples), Sezary syndrome (one sample), cutaneous T-cell lymphoma (one sample), staphylococcal scalded skin syndrome (SSSS) (one sample), angiosarcoma (two samples) and dermatomyositis (one sample) out of 149 samples showed higher serum CCL17 levels. Of note is that very high serum CCL17 levels are only seen in limited skin diseases such as CAD, papulo-erythroderma syndrome, MF, Sezary syndrome and SSSS. Interestingly, no BP patients showed higher serum CCL17 levels in this study. One possible explanation for this is that no severe BP patients were included in this study. In AD, serum CCL17 levels reflect disease severity as shown in Figure 2, consistent with the previous observation.^{5,6} Although larger scale studies are necessary, this study suggests that serum CCL17 levels may be a useful laboratory marker for the

Correspondence: Kunihiko Tamaki, M.D., Ph.D, Department of Dermatology, Faculty of Medicine, University of Tokyo, Hongo 7-3-1, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8655, Japan. Email: tamakik-der@h.u-tokyo.ac.jp

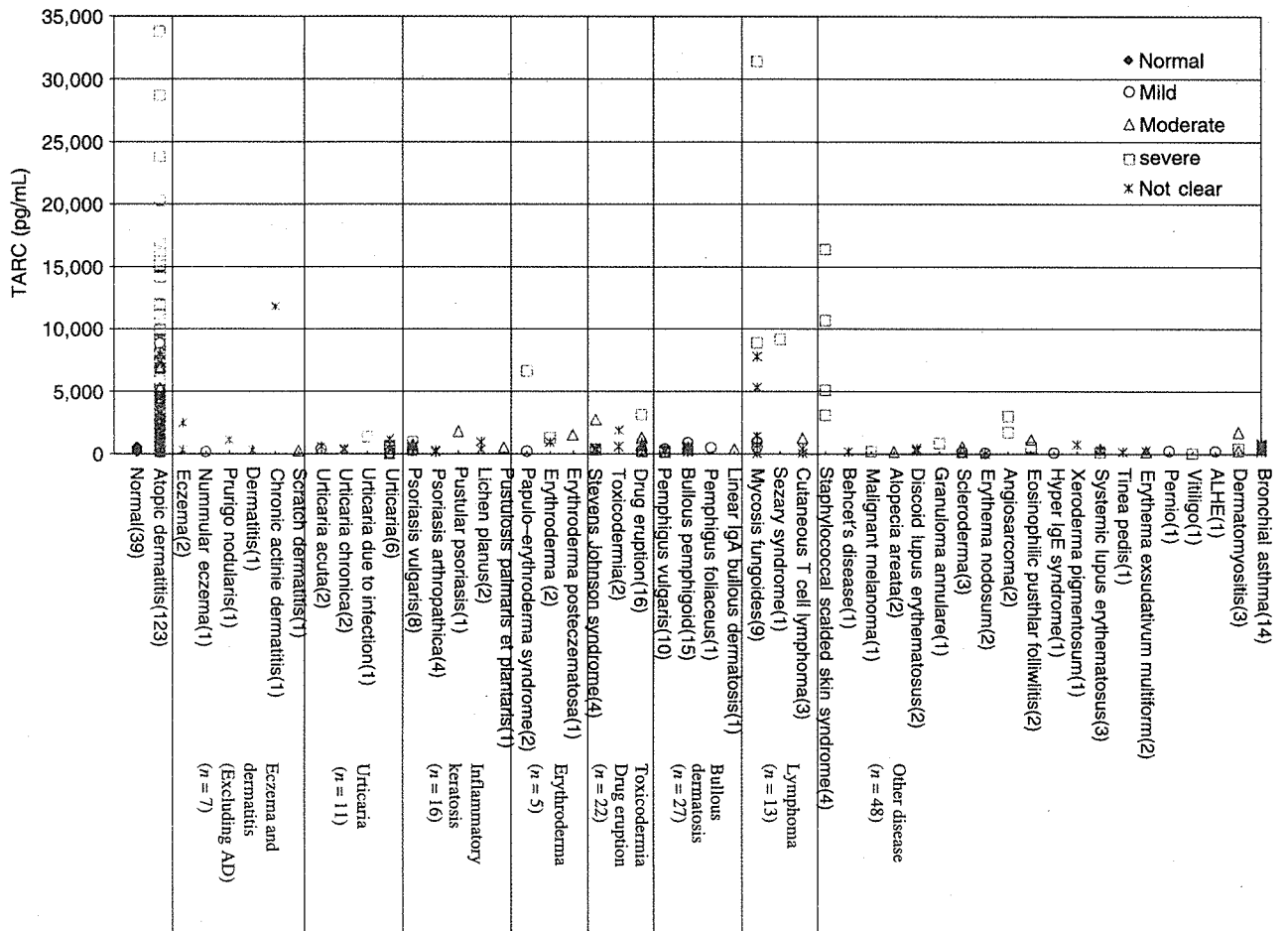


Figure 1. Serum TARC levels in patients with various skin diseases.

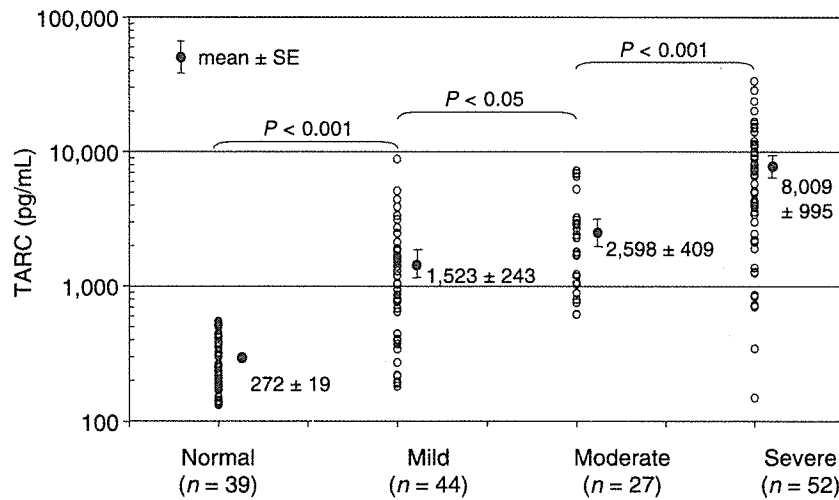


Figure 2. Serum TARC levels in patients with atopic dermatitis.

diagnosis of AD, especially moderate to severe, and the evaluation of disease activity of AD.

Kunihiko TAMAKI,¹ Takashi KAKINUMA,¹ Hidehisa SAEKI,¹
Tatsuya HORIKAWA,² Youko KATAOKA,³ Takao
FUJISAWA,⁴ Shinichi SATO,⁵ Kazuhiko TAKEHARA,⁶ Takeshi
NAKAHARA,⁷ Shuji FUKAGAWA,⁷ Masutaka FURUE⁷

¹Department of Dermatology, Faculty of Medicine, University of Tokyo, Tokyo,

²Department of Dermatology, Kobe University, School of Medicine, Kobe,

³Department of Dermatology, Osaka Prefectural Medical Center for Respiratory
and Allergic Diseases, Osaka,

⁴Department of Pediatrics and Allergy, National Mie Hospital, Mie,

⁵Department of Dermatology, Nagasaki University, School of Medicine, Nagasaki,

⁶Department of Dermatology, Kanazawa University,
School of Medicine, Kanazawa and

⁷Department of Dermatology, Kyushu University, School of Medicine,
Fukuoka, Japan

REFERENCES

- 1 Baggiolini M. Chemokines and leukocyte traffic. *Nature* 1998; **392**: 565–568.
- 2 Zlotnik A, Yoshie O. The biology of chemokines and their receptors. *Immunity* 2000; **12**: 121–127.
- 3 Imai T, Toshida T, Baba M, Nishimura M, Kakizaki M, Yoshie O. Molecular cloning of a novel T cell-directed chemokine expressed in thymus by signal sequence trap using Epstein-Barr virus vector. *J Biol Chem* 1996; **271**: 21 511–21 521.
- 4 Imai T, Baba M, Nishimura M, Kakizaki M, Takagi S, Yoshie O. The T cell-directed CC chemokine TARC is a highly specific biological ligand for CC chemokine receptor 4. *J Biol Chem* 1997; **272**: 15 036–15 042.
- 5 Kakinuma T, Nakamura K, Wakugawa M *et al.* Thymus and activation-regulated chemokine in atopic dermatitis: serum thymus and activation-regulated chemokine level is closely related with disease activity. *J Allergy Clin Immunol* 2001; **107**: 535–541.
- 6 Fujisawa T, Fujisawa R, Kato Y *et al.* Presence of high plasma levels of thymus and activation regulated chemokine and macrophage derived chemokine in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002; **110**: 139–146.
- 7 Kakinuma T, Wakugawa M, Nakamura K, Hino H, Matsushima K, Tamaki K. High level of thymus and activation-regulated chemokine in blister fluid and sera of patients with bullous pemphigoid. *Br J Dermatol* 2003; **148**: 203–210.
- 8 Kakinuma T, Sugaya M, Nakamura K *et al.* Thymus and activation-regulated chemokine (TARC/CCL17) in mycosis fungoides: serum TARC levels reflect the disease activity of mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2003; **48**: 23–30.



話題

乳幼児のケモカイン*—アレルギー疾患の発症メカニズムとのかかわり

藤澤 隆 夫**

Key Words : atopic dermatitis, TARC/CCL17, eotaxins, homeostasis, allergic inflammation

はじめに

ケモカインとは白血球を中心とする多様な細胞の走化性因子(サイトカイン)である。ケモカインファミリーには多くの分子があるが、4つのCys残基の位置が保存されるという共通の構造的な特徴から、Cys残基の間にアミノ酸が1つ入るCXCケモカイン、入らないCCケモカイン、3つ入るCX3Cケモカイン、そしてCys残基が1つだけ存在するCケモカインに分類される。機能や産生細胞によってさまざまな呼び名もあるが、現在は系統的な命名法によって整理されている¹⁾。つまり、上記の構造名(CXC, CCなど)のあとに、主に同定された順に従って番号をつけ、さらにケモカインであるリガンドにはL、受容体にはRをつけるという方法である。当初ケモカインは、炎症局所への白血球の遊走を起こす分子とされていたが、造血、免疫システムの形成・維持から臓器発生に至るまできわめて多様な機能をもつことが明らかとなっている。たとえば、SDF-1/CXCL12は骨髄に発現して造血にかかわるとともに、心臓の発生(心室中隔)にも必須であり、AIDSウイルスの受容体でもある²⁾。時期や場所などによってまったく異なる役割をもつことになる。さらに、1つのリガンドが複数の受容体に結合したり、同じリガンドでも受容体によって反対の作用を発現するなど相互関係もたいへん複雑で、ケモカインシステム全体としての調

節メカニズムはまだ解明の途上と言えよう³⁾。本稿のテーマである乳幼児期のケモカインについても、免疫臓器の形成、微生物に対する防御反応の発達、そして免疫疾患の発症など多くの側面から考察することができるが、ここでは主にアレルギー疾患の発症メカニズムとの関連で、いくつかのケモカインにフォーカスを当てて、最近の動向を概説することとしたい。

アレルギー疾患におけるTh2偏倚とケモカイン

アレルギー疾患はTh2細胞の過剰な組織集積と活性化によって起こるTh2偏倚の疾患とされている。実際に、喘息やアトピー性皮膚炎などで、組織や血液、リンパ球由来のサイトカインはIL-4, IL-5, IL-13などが増加しているが、ケモカインでも同様のアンバランスがある。Th1細胞はケモカイン受容体のうちCCR5とCXCR3, Th2細胞はCCR4, CCR3, CCR8を発現するが(図1)、アレルギー疾患ではTh2細胞特異的な⁴⁾CCR4に結合するケモカイン、thymus and activation-regulated chemokine(TARC)/CCL17と macrophage-derived chemokine(MDC)/CCL22が血液中や組織で上昇することが観察されている⁵⁾⁻⁹⁾。とくに、アトピー性皮膚炎においてその上昇は著しく、重症度を反映する臨床的マーカーともなることも示唆されている。われわれも小児のアトピー性皮膚炎患者で、血清中のTARC/CCL17を測定

* Chemokines in infancy : possible link to onset of allergic diseases.

** Takao FUJISAWA, M.D., Ph.D.: 独立行政法人国立病院機構三重病院臨床研究部(〒514-0125 津市大里窪田町357); Institute for Clinical Research, Mie National Hospital, Tsu 514-0125, JAPAN

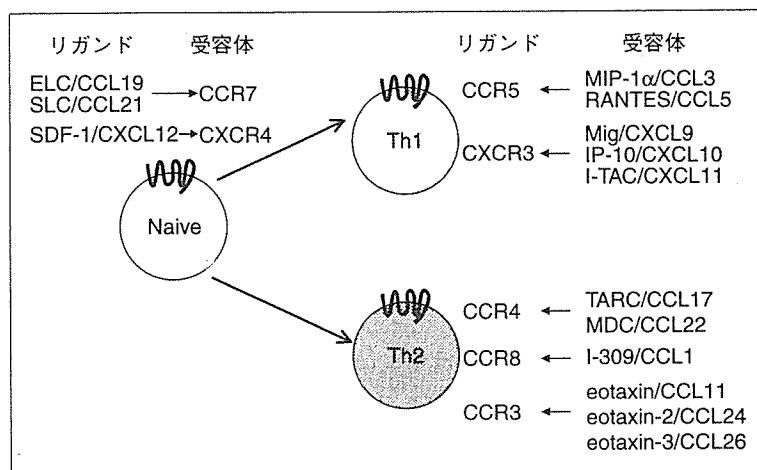


図1 ヘルパーT細胞の分化とケモカイン受容体

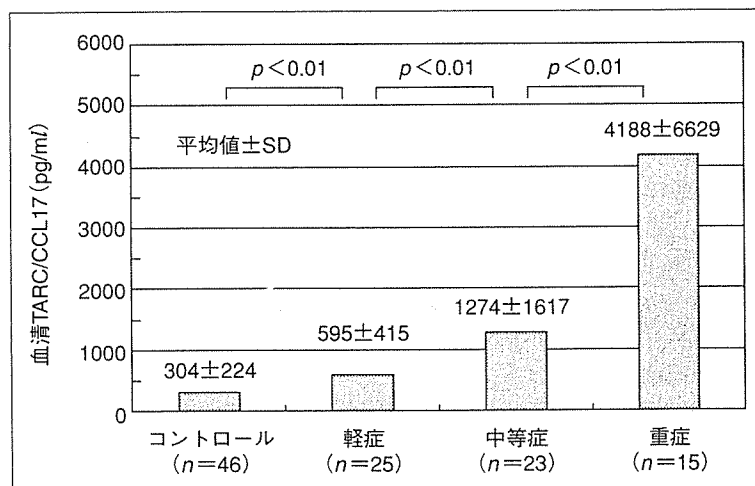


図2 小児アトピー性皮膚炎の重症度と血清TARC/CCL17(文献¹⁰⁾より引用改変)

して、疾患重症度とよく相関すること(図2)を観察するとともに、診断マーカーとしてもこれまでに知られている検査より優れていること(図3)を確認している¹⁰⁾。

乳幼児期のTh1ケモカイン・Th2ケモカイン-TARC/CCL17を中心として

ケモカインの側面からのTh1/Th2パラダイムをさらにみてみよう。Th1細胞とTh2細胞に発現するケモカイン受容体のうち、とくに前者ではCXCL3, 後者ではCCR4がより特異的であることから、リガンドであるmonokine induced by interferon- γ (Mig)/CXCL9, interferon- γ inducible

protein-10(IP-10)/CXCL10, interferon-inducible T cell α chemoattractant(I-TAC)/CXCL11がTh1ケモカインとして、TARC/CCL17およびMDC/CCL22がTh2ケモカインとして分類されている。

乳幼児期にこれらのケモカインがどのように変化していくかをみることは免疫の発達過程、そしてアレルギー疾患の発症メカニズムを解析する上で興味深い。現在のところ、新生児期からのケモカイン動態をみた研究は少ない。Leungらは、臍帯血のケモカインレベルを測定して、のちに喘鳴を起こしている例で臍帯血のMDC/CCL22が高値であったと述べている¹¹⁾。われわれはTARC/CCL17の小児における正常値を検討し

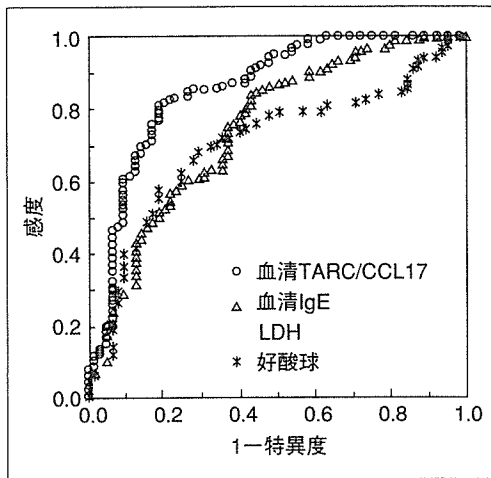


図3 アトピー性皮膚炎診断における血清TARC/CCL17, 血清IgE, LDH, 好酸球数のROC曲線。TARC/CCL17の曲線下面積は0.85であり, 他の検査指標(曲線下面積はそれぞれ0.74, 0.63, 0.70)より優れていた。(文献¹⁰より引用改変)

ている過程で, 2歳未満の乳幼児においてこのケモカインが2歳以上の群に比べて, 有意に高値であることを見出した(図4)。新生児期の免疫バランスはTh2優位¹²⁾であり, 無刺激の状態でもIL-4産生に傾く¹³⁾ことが知られている。母親の胎内では「異物」である胎児が免疫寛容の状態で生存するためにTh1機能の抑制があると想定され, 出生後, 感染に遭遇する過程でTh1反応が成熟していくというわけであるが, 真のメカニズムはまだ不明である。しかし, このデフォルトのTh2優位があるとするならば, これを誘導する因子として, TARC/CCL17高値がある可能性は高い。われわれはTh1ケモカインCXCL10/IP-10も測定したが, 明らかな年齢による差を認めず, TARC/CCL17が乳幼児期の免疫調節の鍵を握っていると考えた。

TARC/CCL17は樹状細胞¹⁴⁾, 皮膚のケラチノサイト¹⁵⁾, 気道上皮細胞⁶⁾, 血小板⁸⁾などから産生される。正常の乳幼児, アトピー性皮膚炎患者で高値となる血清中レベルがどの細胞から由来するのかわからないが, ホメオスタシスと炎症の状態でそれぞれ異なる産生動態があると思われる。たとえば胸腺で産生されるthymic stromal lymphopoietin (TSLP)は樹状細胞を刺激して, TARC/CCL17産生からTh2細胞の集積に至

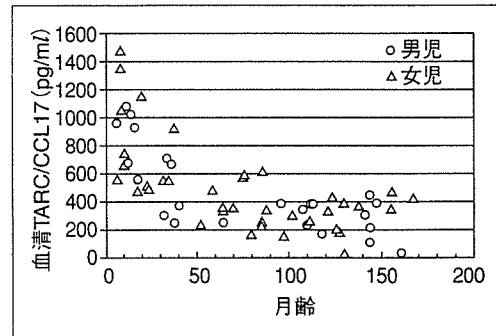


図4 非アレルギー対照群における血清TARC/CCL17。男女差はみられないが, 生後48か月後を境に, それ以下の年齢で高いことが明らかである。(文献¹⁰より引用改変)

るが, アトピー性皮膚炎ではケラチノサイトがTSLPを産生して, 著しいTh2細胞の浸潤(炎症)をひき起こしている¹⁴⁾。このバランスの解明が新しい治療につながるものと考えられる。

アレルギー性炎症の発症とケモカイン—好酸球とeotaxins

乳幼児期はアレルギー疾患が発症する時期である。発症には遺伝的素因に加え, アレルゲン, 感染, 環境汚染などさまざまな因子が関与する。多くの因子の相互作用の結果として, IgE産生亢進, 肥満細胞活性化と肥満細胞メディエーターによる即時型反応, そして好酸球を中心とする慢性アレルギー性炎症へと続いていく。アレルギー疾患の病態理解に「炎症」の概念が取り入れられて, 抗炎症療法が疾患コントロールを著しく向上させたことは明らかである。すなわち, この「好酸球性炎症」は疾患の本態と言ってもいいかもしれない。好酸球の遊走, 浸潤をコントロールするケモカインも多数存在するが, もっとも中心的に働くのは好酸球に構成的に発現するCCR3のリガンドであり, とくに3種類のeotaxinsが病態や症状と強く関連する。

これらeotaxinsは遺伝子の相同性は少ないものの特異的なCCR3リガンドであることが共通で, 好酸球遊走因子としてモルモットで最初に同定されたeotaxin/CCL11, 続いて同定されたeotaxin-2/CCL24, eotaxin-3/CCL26がある¹⁶⁾。好酸球は正常状態でも消化管, 胸腺, 乳腺, 子宮などに

分布してホメオスターシスに機能しているが、この基本的組織分布をコントロールするのはeotaxin/CCL11とされている¹⁷⁾。一方、喘息患者でアレルゲンチャレンジを行うと、負荷後24~48時間以降にも持続する好酸球浸潤はeotaxin-2/CCL24, eotaxin-3/CCL26がコントロールしている¹⁸⁾¹⁹⁾。

そこで、乳幼児期における発症という視点で考えてみよう。最近の興味深い報告で、新生児のアカゲザルに低用量ダニ抗原チャレンジを行うというモデルがある²⁰⁾。8週間の慢性負荷後に肺組織で3つのeotaxins発現を調べると、気道上皮と間質(神経線維束)にeotaxin-3/CCL26のみが増加していたのである。そして、上皮内のCCL26は好酸球の浸潤と相関し、神経細胞束のCCL26は樹状細胞および好酸球以外のCCR3陽性細胞の浸潤と相関していた。このモデルはアレルゲン曝露による乳幼児の喘息発症に類似するものであるが、eotaxin-3/CCL26が好酸球性炎症の発症のみならず、樹状細胞と神経のクロストークあるいはTh2型免疫反応増強、または神経リモデリング²¹⁾による気道過敏性の成立もコントロールしているのかもしれない。In vitroではあるが、ウイルス感染が気道上皮細胞からのeotaxin-3/CCL26を誘導することが報告されており、感染による増悪にも関与する可能性がある。

感染防御のケモカイン

母乳による新生児の感染防御メカニズムにはさまざまなものがあるが、母乳からの分泌型IgAはもっとも新生児の消化管保護に重要な役割をもつ。最近、CCR10のリガンドであるCCL28がIgA産生B細胞を乳腺組織にホーミングさせる機能をもつことが明らかとなっている²²⁾。また、いくつかのケモカインはそれ自身が抗菌ペプチドとして機能することもわかっている²³⁾。

おわりに

アレルギー疾患が発症して、病態が確立していく時期として乳幼児期はたいへん重要である。この機構にケモカインはさまざまな形がかかわると考えられるが、本稿ではTh2リンパ球に発現するCCR4リガンドのTARC/CCL17と好酸球に発

現するCCR3リガンドのeotaxin/CCL11, eotaxin-2/CCL24, eotaxin-3/CCL26を中心に、最近の報告をレビューした。当面、臨床にも応用可能なのはアトピー性皮膚炎の病勢評価指標としてのTARC/CCL17測定であるが、もっとも重要なのはこの時期のケモカインネットワークの解明であろう。ケモカインは比較的低分子であることと、7回膜貫通型のG蛋白共役型受容体に結合することから、受容体阻害薬または刺激薬の開発は比較的容易である²⁴⁾。新しい治療法開発のために、さらなる研究の進展を期待したい。

文 献

- 1) IUIS/WHO Subcommittee on Chemokine Nomenclature. Chemokine/chemokine receptor nomenclature. Cytokine 2003 ; 21 : 48.
- 2) Nagasawa T, Tachibana K, Kishimoto T. A novel CXC chemokine PBSF/SDF-1 and its receptor CXCR4 : their functions in development, hematopoiesis and HIV infection. Semin Immunol 1998 ; 10 : 179.
- 3) Yoshie O, Imai T, Nomiyama H. Chemokines in immunity. Adv Immunol 2001 ; 78 : 57.
- 4) Imai T, Nagira M, Takagi S, et al. Selective recruitment of CCR4-bearing Th2 cells toward antigen-presenting cells by the CC chemokines thymus and activation-regulated chemokine and macrophage-derived chemokine. Int Immunol 1999 ; 11 : 81.
- 5) Vestergaard C, Yoneyama H, Murai M, et al. Overproduction of Th2-specific chemokines in NC/Nga mice exhibiting atopic dermatitis-like lesions. J Clin Invest 1999 ; 104 : 1097.
- 6) Sekiya T, Miyamasu M, Imanishi M, et al. Inducible expression of a Th2-type CC chemokine thymus- and activation-regulated chemokine by human bronchial epithelial cells. J Immunol 2000 ; 165 : 2205.
- 7) Kakinuma T, Nakamura K, Wakugawa M, et al. Thymus and activation-regulated chemokine in atopic dermatitis : Serum thymus and activation-regulated chemokine level is closely related with disease activity. J Allergy Clin Immunol 2001 ; 107 : 535.

- 8) Fujisawa T, Fujisawa R, Kato Y, et al. Presence of high contents of thymus and activation-regulated chemokine in platelets and elevated plasma levels of thymus and activation-regulated chemokine and macrophage-derived chemokine in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002 ; 110 : 139.
- 9) Kakinuma T, Nakamura K, Wakugawa M, et al. Serum macrophage-derived chemokine (MDC) levels are closely related with the disease activity of atopic dermatitis. *Clin Exp Immunol* 2002 ; 127 : 270.
- 10) 藤澤隆夫, 長尾みづほ, 野間雪子, ほか. 小児アトピー性皮膚炎の病勢評価マーカーとしての血清 TARC/CCL17の臨床的有用性. *日小ア誌* 2005 ; 19 : 744.
- 11) Leung TF, Ng PC, Tam WH, et al. Helper T-lymphocyte-related chemokines in healthy newborns. *Pediatr Res* 2004 ; 55 : 334.
- 12) Adkins B. Development of neonatal Th1/Th2 function. *Int Rev Immunol* 2000 ; 19 : 157.
- 13) Yang LP, Byun DG, Demeure CE, et al. Default development of cloned human naive CD4 T cells into interleukin-4- and interleukin-5- producing effector cells. *Eur J Immunol* 1995 ; 25 : 3517.
- 14) Soumelis V, Reche PA, Kanzler H, et al. Human epithelial cells trigger dendritic cell mediated allergic inflammation by producing TSLP. *Nat Immunol* 2002 ; 3 : 673.
- 15) Horikawa T, Nakayama T, Hikita I, et al. IFN- γ -inducible expression of thymus and activation-regulated chemokine/CCL17 and macrophage-derived chemokine/CCL22 in epidermal keratinocytes and their roles in atopic dermatitis. *Int Immunol* 2002 ; 14 : 767.
- 16) Bandeira-Melo C, Herbst A, Weller PF. Eotaxins. Contributing to the diversity of eosinophil recruitment and activation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001 ; 24 : 653.
- 17) Rothenberg ME, Hogan SP. The eosinophil. *Annu Rev Immunol* 2006 ; 24 : 147.
- 18) Berkman N, Ohnona S, Chung FK, et al. Eotaxin-3 but not eotaxin gene expression is upregulated in asthmatics 24 hours after allergen challenge. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001 ; 24 : 682.
- 19) Ravensberg AJ, Ricciardolo FL, van Schadewijk A, et al. Eotaxin-2 and eotaxin-3 expression is associated with persistent eosinophilic bronchial inflammation in patients with asthma after allergen challenge. *J Allergy Clin Immunol* 2005 ; 115 : 779.
- 20) Chou DL, Daugherty BL, McKenna EK, et al. Chronic aeroallergen during infancy enhances eotaxin-3 expression in airway epithelium and nerves. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2005 ; 33 : 1.
- 21) Beaulieu S, Robbani DF, Du X, et al. Expression of a functional eotaxin (CC chemokine ligand 11) receptor CCR3 by human dendritic cells. *J Immunol* 2002 ; 169 : 2925.
- 22) Wilson E, Butcher EC. CCL28 controls immunoglobulin (Ig) A plasma cell accumulation in the lactating mammary gland and IgA antibody transfer to the neonate. *J Exp Med* 2004 ; 200 : 805.
- 23) Cole AM, Ganz T, Liese AM, et al. Cutting edge : IFN-inducible ELR-CXC chemokines display defensin-like antimicrobial activity. *J Immunol* 2001 ; 167 : 623.
- 24) Morokata T, Suzuki K, Masunaga Y, et al. A novel, selective, and orally available antagonist for CC chemokine receptor 3. *J Pharmacol Exp Ther* 2006 ; 317 : 244.

* * *

学術講演会 (平成18年6月12日(月)) 津都ホテルにおいて

小児における上気道アレルギーと下気道アレルギー

近畿北陸気道疾患研究会 (Kinki-Hokuriku Airway disease Conference ; KiHAC)

多施設共同研究の中間報告

国立病院機構三重病院 臨床研究部

藤澤隆夫先生

はじめに

アレルギー性鼻炎と気管支喘息に代表される気道のアレルギー疾患はこれまで上気道と下気道それぞれ異なる診療科が治療を行うことが多かった。しかし、病態は共通する部分が多く、お互いに影響を与え合うことが明らかにされて、最近は「One airway, one disease¹」の概念のもと、統一した治療対応が求められるようになった。私たちは近畿地方、北陸地方の呼吸器内科6施設、耳鼻咽喉科3施設、小児科6施設によって構成する近畿北陸気道疾患研究会 (Kinki-Hokuriku Airway disease Conference ; 以下KiHACとする) において、診療科を越えたディスカッションと多施設共同研究を行う機会を得たが、同研究会プロジェクトのひとつとして小児の気道アレルギー疾患の実態解明と治療法開発の研究を行ってきたので、これまでの結果について中間報告を行いたい。

1) 研究組織

KiHACの所属施設は近畿大学呼吸器・アレルギー内科、京都大学呼吸器内科、大阪市立大学呼吸器病態制御学、三重大学呼吸器内科、金沢大学呼吸器内科、神戸大学呼吸器病態学、福井大学耳鼻咽喉科、関西医科大学耳鼻咽喉科、京都府立医科大学耳鼻咽喉科、国立病院機構三重病院小児科・耳鼻咽喉科、大阪府済生会中津病院小児科免疫アレルギーセンター、天理よろづ相談所病院小児アレルギーセンター、大同病院



小児アレルギー科、富山大学小児科、富山赤十字山赤十字病院小児科である。小児領域の検討については、主に小児科の施設が担当して行った。

2) 鼻アレルギーを合併する小児気管支喘息に関する多施設アンケート調査²

最初の研究として、小児気管支喘息患者における通年性の鼻アレルギー合併頻度の疫学的検討を行った。対象はKiHAC所属施設の小児科外来を受診した喘息児333名(男児223名 女児110名)、年齢0-16歳(平均±ISD: 7.5±3.5歳)で、保護者に喘息と鼻アレルギー症状に関するアンケート調査を行い、担当医師による喘息の病型・重症度判定も加えて解析した。その結果、対象の気管支喘息児のうち、155名(46.5%)が何らかの鼻疾患を合併していた。その内訳は、重複も含め、通年性鼻アレルギー119名、花粉症(季節性鼻アレルギー)46名、副鼻腔炎11名であり、通年性鼻アレルギーの合併が多いことがわかった。通年性鼻アレルギーに関して、年齢別の有症率をみると、2才よりはじまり、幼児期

に増加、7才以上ではほぼ半数、以後プラトーに達することがわかった。家族歴では、家族に通年性鼻アレルギーを有する者に合併率が高かった。もっとも苦になる鼻アレルギーの症状として、鼻閉をあげた者が45%と最も多かったが、同時に喘息の悪化要因として冷氣吸入をあげる患者が有意に多く、鼻閉による口呼吸が喘息の憎悪に関連する可能性が考えられた。喘息と鼻アレルギーの発症年齢ではそれぞれ 2.9 ± 2.5 才、 4.7 ± 2.6 才と喘息発症がやや先行したが、これまでのアレルギーマーチの概念（鼻アレルギーは喘息寛解期の思春期以降に発症する）よりも著しく早期に鼻アレルギーが発症することが明らかとなった。

3) 小児におけるスギ花粉感作状況³⁾

次に、最近非常に増加し、かつ発症の低年齢化がみられるスギ花粉症について検討を行った。これまではアレルギー疾患児を対象としたスギ花粉症の合併に関する疫学調査は行われていたが、非アレルギー児のデータは少なく、とくにスギ花粉に対する感作状況についてはよく知られていない。そこで、アレルギー疾患をもたない小児も含めて、スギ花粉をはじめとする吸入性アレルギーと食物アレルギーに対する特異IgE抗体保有頻度に関する疫学調査を行った。対象はKiHAC小児科施設で募集した0～16才の小児380名で、何らかのアレルギー疾患を有する児243名、既往も含めてアレルギー疾患を有しない児

137名であった（表1）。それぞれの対象者より採血して、スギ、ヤケヒョウヒダニ、カモガヤ、卵白、牛乳に対する特異IgE（CAP-RAST）を測定、同時に症状、家族歴などを保護者へのアンケートで調査した。

その結果、スギ花粉に対する感作は図1に示すごとく、アレルギー疾患群では3才を越えるると感作率が急増、約60%が陽性であった。一方、非アレルギー疾患群でも年齢が上昇するにしたがって感作率が上昇、思春期では約40%が陽性であった。当然のことながら、非アレルギー疾患群では花粉症の症状はないため、発症する前から高率に感作が進んでいることが明らかとなった。また、他のアレルギー感作との関係では、スギ感作陽性群はダニおよびカモガヤへの感作率が有意に高かったが、食物アレルギーに対する感作率はスギ陰性群と差はなく、吸入アレルギーに対して共通の感作機構が存在することが示唆された（図2）。

また、感作と発症の関係ではスギ花粉感作群

図1 年齢群別のスギRASTスコア

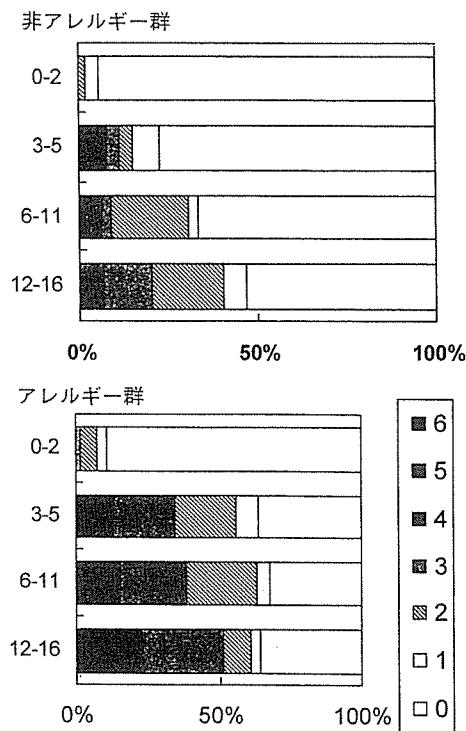


表1 対象の内訳

	アレルギー群	非アレルギー群	計
乳幼児群 (0-2歳)	66	53	119
幼児期後半群 (3-5歳)	65	27	92
学童群 (6-11歳)	78	41	119
思春期群 (12-16歳)	34	16	50
計	243	137	380

図2 スギ感作と他の抗原CAP-RAST陽性率

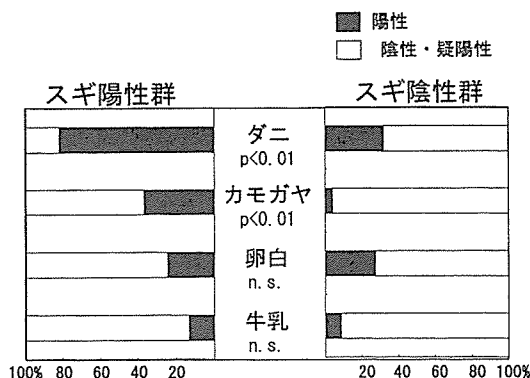


図3 スギ花粉感作と花粉症の診断

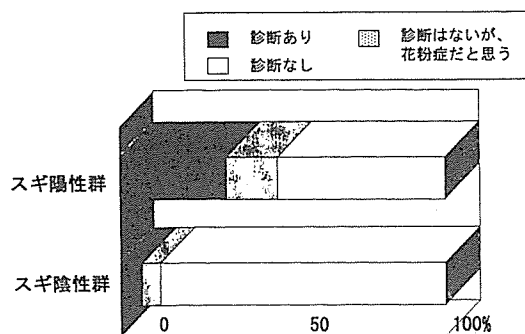
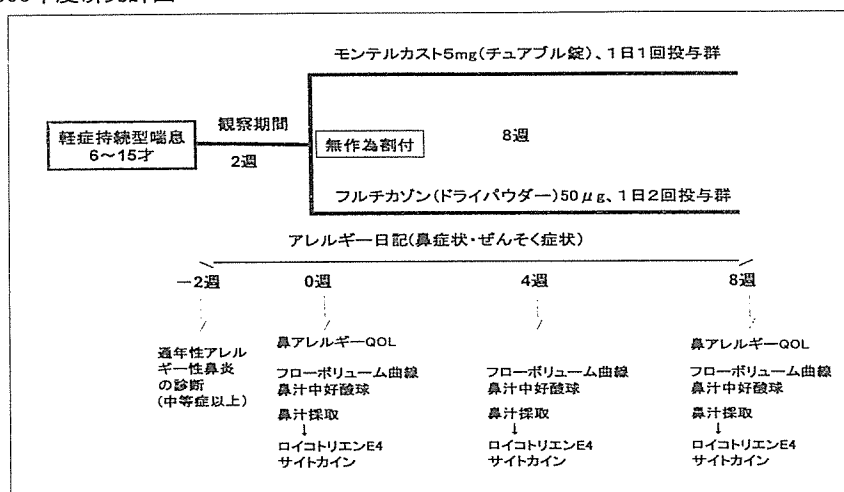


図4 2006年度研究計画



でも医師によるスギ花粉症の診断を受けている例と診断はないが症状から花粉症と思っている例を含めて、約半数のみが発症していた(図3)。「感作=発症」、ではないことが明らかとなったが、感作例が今後発症するのかどうかについてはさらに長期の検討が必要である。生まれ月と感作の関係では1月から3月に出生した例がその他の月に出生した例に比べて、有意に感作率が高く、出生早期の抗原曝露が感作を促進する可能性を示唆した。

4) 小児気管支喘息に合併したアレルギー性鼻炎に対するモンテルカストの臨床効果に関す

る多施設共同研究

2006年度は新たな研究テーマとして、介入試験に取り組んでいる。小児気管支喘息治療ガイドライン2005では、軽症持続型に対して、吸入ステロイドまたは抗アレルギー薬を第一選択として投与することを推奨しているが、その選択基準については明記されておらず、臨床的エビデンスも存在しない。これまでの研究で、小児気管支喘息では通年性アレルギー性鼻炎の合併頻度が高く、上気道アレルギーの存在が喘息の病態に影響を与えている可能性が示唆されるデータを得たが、本研究ではこれを介入試験で検証し、薬剤の選択基準となりえる新たなエビデン

スを追求することを目的とした。6才から15才の軽症持続型の喘息児で中等症以上の通年性アレルギー性鼻炎を合併する例を対象として、2週間の観察期間の後、治療薬をモンテルカストまたはフルチカゾン吸入のいずれかに無作為に割付け、8週間の経過を追跡する群間比較試験である。これまで喘息児は小児科のみで治療を行い、鼻炎症状については患者サイドでも医師サイドでも軽視される傾向が多かったが、本プロトコルでは耳鼻科医による鼻アレルギー所見の客観的評価を行うとともに、鼻汁中のロイコトリエン、各種サイトカインを測定して、上気道、下気道双方の治療反応性との関連を解析する予定である(図4)。

(本研究については、参加施設を募集しておりますので、ご興味のある先生方にご連絡いただければ幸いです)

おわりに

以上の研究はKiHACに対する杏林製薬株式会社ならびに日本アレルギー協会からの研究助成金によって行われた。小児における気道アレルギーの包括的かつ効果的治療・予防法の確立のため、今後も努力を継続したい。

文献

1. Grossman J. One airway, one disease. Chest 111:11S-6S,1997.
2. 増田佐和子、藤澤隆夫、井口光正、et al. 鼻アレルギーを合併する小児気管支喘息に関する多施設アンケート調査。アレルギー 55: 566-73, 2006.
3. 増田佐和子、藤澤隆夫、井口光正、et al. 小児におけるスギ花粉感作状況。アレルギー (印刷中)、2006.

3 DSCG の適応と使い方

長尾みづほ・藤澤隆夫

[国立病院機構三重病院臨床研究部]

- DSCG はマスト細胞に作用する化学伝達物質遊離抑制薬に分類されるが、他の炎症細胞活性抑制、肺内C線維抑制、抗ウイルス作用、など種々の効果をあわせもつ。
- ガイドラインでは軽症持続型に対するコントローラーとして、また中等症持続型以上に対する吸入ステロイド薬の併用薬として位置づけられる。
- 最近では乳幼児喘息に対する早期介入に有効な薬剤として注目されている。

II. DSCG の歴史とガイドライン上の位置づけ

クロモグリク酸ナトリウム (disodiumcromoglycate ; DSCG) (インタール®) はセリ科のアンミの果実に含まれ、平滑筋弛緩作用をもつケリンの誘導体として1965年に合成された。I型アレルギー反応におけるマスト細胞からの化学伝達物質の遊離抑制により抗アレルギー作用を発揮する。ステロイド薬以外で抗炎症作用を有する喘息治療薬としては最初のものであり、当初は画期的な喘息のコントローラーとして広く用いられた。とくにわが国では1991年以降、全国に普及したDSCG + β_2 刺激薬の定期吸入療法によって重症喘息児の数は激減した。

しかし、その後、より有効な吸入ステロイド薬の普及でその位置づけは低下し、無効な薬剤とまでいわれるなど evidence-based medicine (EBM) における評価は大きく揺れ動いた¹⁾。JPGL2005においては、長期管理薬の主力は吸入ステロイド薬とされ、DSCG は軽症持続型で基本治療の抗アレルギー薬の一つに含まれるのみで、中等症持続型からは吸入ステロイド薬の併用薬としてだけ位置づけられている。また、JPGL2002ではDSCG + β_2 刺激薬という記載があったが、JPGL2005ではすべてDSCGに変更され、 β_2 刺激薬の吸入は発作がコントロールされたら中止することが基本となった。しかし、30年以上にわたって第一線のコントローラーとされてきた薬剤が無効であるわけではなく、最近では早期介入における有効性^{2,3)}、抗ウイルス作用⁴⁾の可能性などが注目され、新たなエビデンスが待たれるところである。

III. DSCG の臨床薬理

① 作用機序 (図1)

DSCG は臨床的には抗原吸入誘発後の即時型反応と遅発型反応をともに抑制し、運動誘発性気道閉塞 (exercise-induced bronchospasm ; EIB) も抑制する。細胞レベルでは、