

[原著]

乳児期発症食物アレルギーに関する検討 (第1報)

—乳児アトピー性皮膚炎と食物アレルギーの関係—

1) 東京慈恵会医科大学小児科学教室

2) 国立病院機構相模原病院小児科

3) 同 臨床研究センターアレルギー性疾患研究部

池松かおり¹⁾³⁾ 田知本寛²⁾³⁾ 杉崎千鶴子³⁾

宿谷明紀²⁾ 海老澤元宏³⁾

【背景・目的】乳児アトピー性皮膚炎 (AD) の食物アレルギー (FA) の関与・食物抗原別の頻度・危険因子を調査・検討した。

【方法】1998年から2000年に湿疹を主訴に当科を受診した乳児208例においてADとFAの関連性を検討した。

【結果】208例中ADが148例(71%),うち109例(74%)にFAを合併していた。AD児の食物抗原別頻度は、卵72.3%,牛乳39.9%,小麦12.2%,大豆7.4%であった。さらにピーナッツ,ごま,肉類,そば,魚類,じゃがいもと食物抗原は多岐にわたった。FAの抗原は単独抗原陽性46例中卵単独陽性が44例,一方複数抗原陽性63例中36例は卵,牛乳の2種で陽性であった。卵,牛乳の特異的IgE CAP RAST scoreの診断値は高かったが,偽陰性例も存在した。米,大豆,小麦では,逆に偽陽性例が多く存在した。ADのリスクファクターにはアレルギー疾患の家族歴と受動喫煙が挙げられ,栄養方法や母親の妊娠中・授乳中の不完全な食物除去との関連性は認められなかった。

【結語】乳児期ADの診療では,環境整備,スキンケアにて皮膚症状が改善しない場合,FAの原因抗原診断を行うことが必要である。

Key words : atopic dermatitis — food allergy — IgE CAP RAST score — infant — risk factor

はじめに

諸外国での乳児期アトピー性皮膚炎児の食物アレルギー

の合併率や食物抗原別頻度の報告はあるが,抗原別頻度は人種や食生活の違いから国毎に異なっている^{1)~4)}。食物アレルギーが著しく増加している状況において,本邦での乳児期アトピー性皮膚炎児の食物アレルギー合併率や食物抗原の頻度などの臨床的検討が求められている。

当科に1998年から2000年の3年間に1歳未満で湿疹を主訴に来院した208例を対象に,乳児期アトピー性皮膚炎における食物アレルギーの合併率,食物抗原に対する感作状況,食物除去・負荷試験の結果と比較した抗原別IgE CAP RAST scoreの診断的価値を検討した。さらに,アトピー性皮膚炎の発症・食物アレルギーの合併の有無や,単一・複数食物アレルギー(単

Received : August 5, 2005

Accepted : December 21, 2005

Abbreviations : AD atopic dermatitis ; CAPRAST CAP radioallergosorbent test ; FA food allergy ; FEIA fluorescein enzyme immunoassay (Pharmacia Diagnosis)

海老澤元宏 : 国立病院機構相模原病院臨床研究センター病態アレルギー性疾患研究部 [〒228-8522 神奈川県相模原市桜台18-1]

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

Table 1 Clinical classification of 208 infants with eczema

Total 208 cases (144 boys · 64 girls)	Atopic dermatitis 148 cases (112 boys · 36 girls) (71%)	With Food allergy 109 cases (84 boys · 25 girls) (74%)
		Without Food allergy 39 cases (28 boys · 11 girls) (26%)
	Infantile eczema 60 cases (33 boys · 27 girls) (29%)	

We clinically classified 208 infants with eczema who received the first medical examination from 1998 to 2000 at National Sagamihara Hospital.

一・複数抗原群)の発症のリスクファクター、臨床症状・検査、喘息発症率の検討を加えたので報告する。

対象および方法

1998年から2000年に湿疹を主訴に当科を受診した1歳未満の患児208例(男児144例, 女児64例, 初診時平均月齢 5.1 ± 0.2 カ月, 湿疹発症平均月齢 2.4 ± 0.2 カ月)を対象にアトピー性皮膚炎と食物アレルギーの関連性を検討した(Table 1)。アトピー性皮膚炎の診断は、日本皮膚科学会の診断基準⁵⁾に従った。すなわち、痒疹を伴う皮疹が2カ月以上持続または反復し、その皮疹の形態は主として紅斑・丘疹など湿疹像を呈し、顔面に加えて躯幹・四肢などにも分布しているものをアトピー性皮膚炎とした。また、食物アレルギーの診断は、湿疹がスキンケアや軟膏治療で改善が得られない症例において、IgE CAP RAST scoreや皮膚テストの結果を参考に、外来あるいは入院重症例で食物除去・負荷試験(経母乳も含む open challenge)にて確定した。数カ月以内の抗原含有食品摂取による即時型反応の誘発歴も食物アレルギー診断の根拠に含めた。抗原特異的IgE抗体は、CAP system FEIAにより測定した。

食物アレルギー合併アトピー性皮膚炎児109例での、IgE抗体レベルの食物抗原に対する感作状況と食物除去負荷試験結果を比較するため、以下の検討を行った。食物抗原毎に、初回検査時の特異的IgE CAP RAST score 1以上の症例数と、食物除去負荷試験と摂取時の確実な症状による食物アレルギー診断数を調べ、アトピー性皮膚炎148例における食物抗原別頻度を算出した(Table 2)。続いて、複数抗原陽性例のパターンとその頻度を調べた(Fig. 1)。

初回検査時各食物抗原別IgE CAP RAST scoreと食物除去・負荷試験結果の関係を明らかにするため、卵白、牛乳、小麦、大豆、米について、各食物抗原別のIgE CAP RAST scoreと実際の食物アレルギー患者数の月齢別の分布を調べた(Fig. 2)。

次に、乳児湿疹と比較した乳児アトピー性皮膚炎の患者背景と、食物アレルギー合併例と非合併例の間・食物アレルギーにおける単一抗原陽性群と複数抗原陽性群との間で、患者背景を検討した(Table 3~5)。すべてに共通する比較項目として、母親の妊娠中・授乳中の食事制限の有無、3歳までの喘息の発症率について、各群間で検討した。さらに、アトピー性皮膚炎のリスクファクターとして、二親等内のアレルギー疾患の家族歴、両親の喫煙の有無、自宅または実家のペット飼育の有無、皮膚(湿疹病変)からの黄色ブドウ球菌分離率、湿疹出現部位、湿疹出現時期、3歳までの喘息の発症率について、アトピー性皮膚炎児148例と乳児湿疹60例の間で比較検討した。食物アレルギーに関する検討では、児の栄養法(母乳、人工、混合)、初診時平均末梢血好酸球数、初診時平均血清IgE値について乳児アトピー性皮膚炎における食物アレルギー合併群109例と非合併群39例の間で比較検討した。複数抗原陽性群に関する検討では、食物アレルギーの家族歴の有無、入院管理を必要としたアトピー性皮膚炎の症例数、初診時平均卵白IgE CAP RAST scoreについて、卵のみの単一アレルギー群(単一抗原群)44例と複数アレルギー群(複数抗原群)63例との間で比較検討した。3歳までの喘息の発症率については、外来カルテより、また3歳前に外来受診が終了している児に関しては電話による調査を行った。各群の項目毎の有意差の検定には χ^2 検定を、末梢血好酸球数や血清IgE値、IgE CAP RAST scoreの比較はt検定を行い $P < 0.05$ を有意とした。

Table 2 The number of cases of sensitization against foods, and food allergy diagnosed by food elimination challenge tests or definitive episode after ingestion

Food	Antigen-specific IgE positivity (in the initial examination)	Food allergy cases (determined by food elimination-provocation tests or definitive episodes after ingestion)	Single food allergy infants
Egg white	97/109 (89.0%)	107 (72.3%)	44
Cow's milk	45/109 (41.3%)	59 (39.9%)	1
Wheat	30/109 (27.5%)	18 (12.2%)	0
Soybean	21/106 (19.8%)	11 (7.4%)	0
Rice	10/87 (11.5%)	1 (0.7%)	0
Peanuts	7/60 (11.7%)	8 (7.3%)	1
Sesame	8/36 (22.2%)	6 (4.1%)	0
Beef	6/24 (25.0%)	1 (0.7%)	0
Chicken	6/53 (11.3%)	2 (1.4%)	0
Pork	4/25 (16%)	1 (0.7%)	0
Buckwheat	3/15 (20%)	2 (1.4%)	0
Fish	3/25 (12%)	2 (1.4%)	0
Potato	1/2 (50%)	1 (0.7%)	0

Antigen-specific IgE positivity shows numbers with food antigen specific IgE CAP RAST score ≥ 1 /total number receiving antigen-specific IgE examination. Food allergy cases were determined by food elimination and provocation tests or definitive episodes after ingestion.

結 果

1. 乳児期に“湿疹”を主訴に当科を受診した 208 例の検討 (Table 1)

病歴および臨床所見・経過よりアトピー性皮膚炎と診断された児は 148 例 (71%), 乳児湿疹は 60 例 (29%) であった。

乳児アトピー性皮膚炎 148 例中, 食物除去負荷試験により診断した食物アレルギーの合併が 109 例 (74%) に認められ, 非合併は 39 例 (26%) であった。

2. 食物アレルギー乳児の食物抗原に対する IgE 抗体の感作状況と食物抗原別頻度 (Table 2, Fig. 1)

食物アレルギー乳児の IgE 抗体レベルの感作は, 卵, 牛乳, 小麦, 大豆, 米のほか, ピーナッツ, ごま, 肉類, そば, 魚類, ジャガイモと多岐にわたっていた。卵, 牛乳, 小麦に関しては 109 例全例検査をしており, IgE CAP RAST score が 1 以上の症例は, 卵 97 例 (89%), 牛乳 45 (41.3%), 小麦 30 例 (27.5%), 大豆 106 例中 21 例 (19.8%) に達していた。また, 乳児アトピー性皮膚炎 148 例における食物抗原別頻度は, 卵 72.3% (148 例中 107 例), 牛乳 39.9% (59 例), 小麦 12.2% (18 例), 大豆 7.4% (11 例) であった (Table 2)。

食物アレルギー乳児の食物抗原を調べたところ, 卵

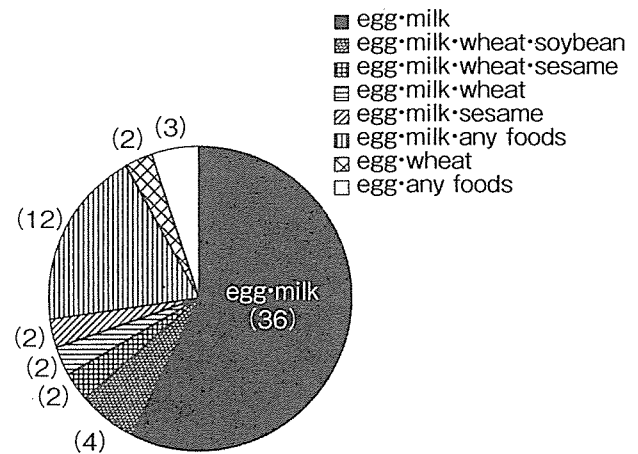


Fig. 1. Pattern of food allergen with egg allergy among infantile AD.

単独陽性者 44 例と牛乳, ピーナッツ単独陽性者各 1 例の計 46 例以外の 63 例は, 複数抗原に対して陽性だった。そのうち, 卵, 牛乳の 2 種のみ抗原である例が 63 例中 36 例 (57.1%) と最も多かった。卵, 牛乳をともに含む複数抗原陽性例は 63 例中 58 例 (92.1%) に達していた (Fig. 1)。

3. 食物アレルギー乳児における各食物抗原別 IgE CAP RAST score と各食物アレルギーの関係 (Fig. 2 (a) ~ (e))

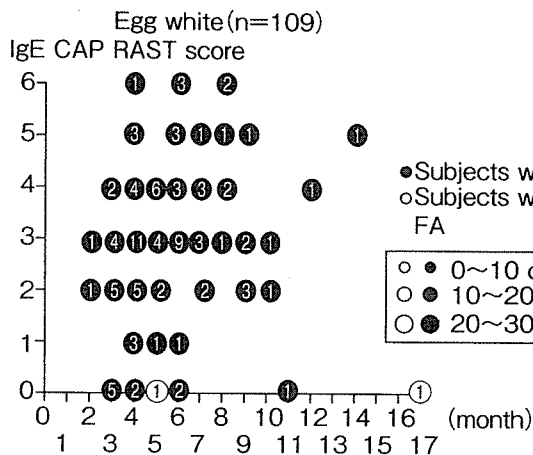


Fig. 2(a)

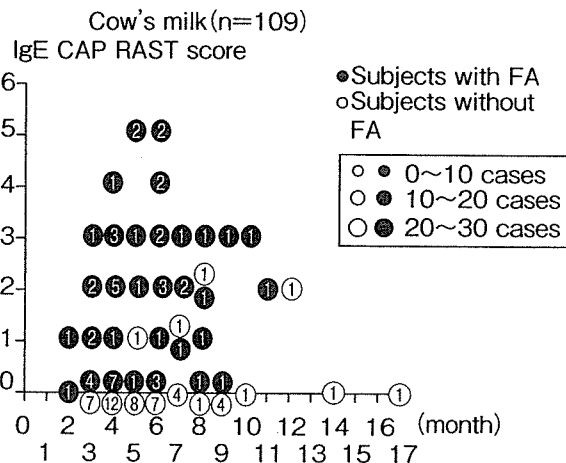


Fig. 2(b)

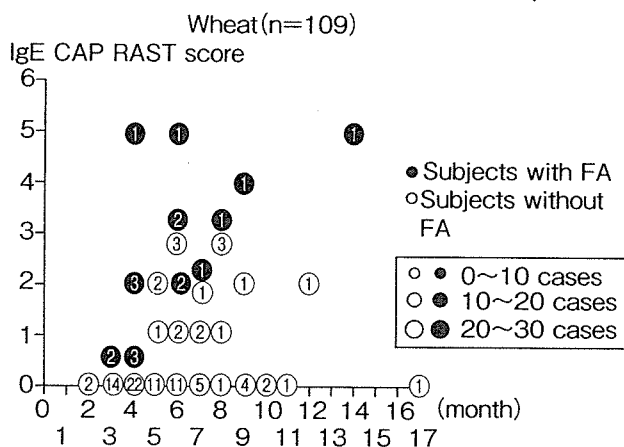


Fig. 2(c)

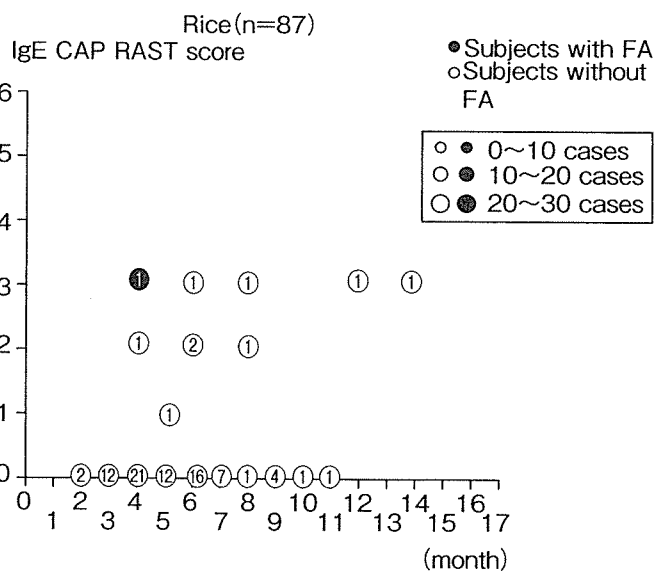
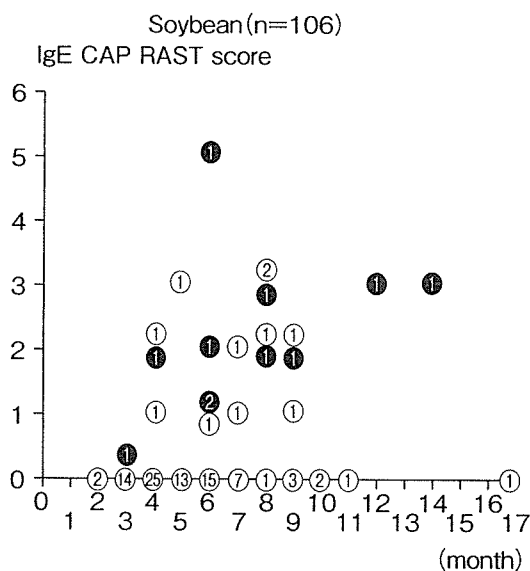


Fig. 2(d)

Fig. 2. The relationship between antigen-specific IgE CAP RAST score and diagnosis of food allergy determined by food-elimination and provocation tests or definitive episodes at each month of age. Fig. 2 (a) : Egg. Fig. 2 (b) : Cow's milk. Fig. 2 (c) : Wheat. Fig. 2 (d) : Soybean and Rice.

Table 3 Comparison of patient profiles between infantile atopic dermatitis group and infantile eczema group

	AD	Infantile eczema	p value
Number of Subjects	148	60	
Elimination diet during pregnancy	9 (6.1%)	3 (5.0%)	NS
Elimination diet during lactation	29 (19.6%)	8 (13.3%)	0.385
Positive family history (allergic diseases)	124 (83.8%)	36 (60.0%)	0.001 **
Parental smoking	79 (53.4%)	21 (35.0%)	0.016 *
Pets in household including grand parents house	46 (31.1%)	12 (20.0%)	0.106
<i>Staphylococcus aureus</i> separation from skin (MRSA)	64/89 (71.9%) 15/89 (16.9%)	7/35 (20.0%) 2/35 (5.7%)	0.000 **
Onset of eczema from face	123 (83.1%)	41 (68.3%)	0.018 *
Onset of eczema within one month after birth	82 (55.4%)	27 (45%)	0.173
Development of asthma (by 3 years old)	51/97 (52.6%)	8/37 (21.6%)	0.002 **

* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$

The data showed number of cases and each percentage for total subjects of infantile eczema or AD. About *Staphylococcus aureus* separated from skin, I showed cases of positive separation/total number of skin bacterial culture.

In the comparison between 2 group, we defined significant difference with * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ in χ^2 calibration.

食物アレルギー乳児 109 例中卵アレルギーは 107 例 (98.1%) に認めた。卵白特異的 IgE CAP RAST score 陰性 12 例中 10 例 (83.3%) において、食物除去・負荷試験で卵アレルギーと診断した。また、6 カ月未満の児では、卵白特異的 IgE CAP RAST score が 1 以上は 61 例中 53 例 (86.9%) 認め、食物除去・負荷試験で全卵アレルギーと診断した。

牛乳アレルギー児は 109 例中 59 例 (54.1%) で、牛乳特異的 IgE CAP RAST score が 0 の症例は 64 例存在し、うち 18 例 (28.1%) は牛乳アレルギーと診断した。6 カ月未満の児において、牛乳特異的 IgE CAP RAST score が 1 以上の症例は 61 例中 21 例 (34.4%) 存在し、うち 20 例 (95.2%) は牛乳アレルギーと診断した。

小麦アレルギー児は 109 例中 18 例 (16.5%) で、小麦特異的 IgE CAP RAST score が 0 の 79 例中 5 例 (6.3%) は小麦アレルギーと診断した。6 カ月未満の児では、小麦特異的 IgE CAP RAST score が 1 以上の症例は 61 例中 7 例 (11.5%) 存在し、うち 4 例 (57.1%) は小麦アレルギーと診断した。

大豆アレルギー児は 109 例中 11 例 (10.4%) で、大豆特異的 IgE CAP RAST score が 0 の 85 症例中 1 例 (1.2%) においてのみ大豆アレルギーと診断した。6 カ月未満の児において、大豆特異的 IgE CAP RAST

score が 1 以上は 59 例中 4 例 (6.8%) 存在し、うち 1 例 (25%) は大豆アレルギーと診断した。米アレルギー児は、米特異的 IgE CAP RAST score 検査を施行した 87 例中、1 例のみ (1.1%) であった。

4. 乳児アトピー性皮膚炎群と乳児湿疹群の患者背景、臨床症状・検査、喘息発症率の比較 (Table 3)

乳児アトピー性皮膚炎 148 例と乳児湿疹 60 例を比較しアトピー性皮膚炎の発症のリスクファクターに関して検討した。母親の妊娠中・授乳中の食物制限の有無はいずれもアトピー性皮膚炎群と乳児湿疹群の間に差を認めず、二親等内のアレルギー性疾患の家族歴を有する率はアトピー性皮膚炎群が乳児湿疹群に比較し有意に高かった ($p < 0.01$)。両親の喫煙率は乳児湿疹群がアトピー性皮膚炎群に比較し有意に低かった ($p < 0.05$)。自宅又は実家でのペット飼育の有無は両群間に有意差を認めなかったが、アトピー性皮膚炎群において高い傾向を認めた。

細菌培養検査において、皮膚からの黄色ブドウ球菌分離はアトピー性皮膚炎群において検出率が有意に高かった ($p < 0.01$)。また最初の湿疹病変が顔から始まった症例数がアトピー性皮膚炎群に有意に多く認められた ($p < 0.05$)。3 歳までの喘息の発症率の検討では、3 歳まで追跡調査できた児の割合がアトピー性皮膚炎群は 148 例中 97 例 (65.5%)、乳児湿疹群は 60 例中 37

Table 4 Comparison of patient profiles between cases with food allergy (FA) and without FA in infantile atopic dermatitis

	With FA	Without FA	<i>p</i> value
Number of Subjects	109	39	
Elimination diet during pregnancy	6 (5.5%)	3 (7.7%)	NS
Elimination diet during lactation	22 (20.2%)	7 (17.9%)	0.947
Cases with breast feeding	47 (43.1%)	19 (48.7%)	0.546
Cases with formula-feeding	40 (36.7%)	11 (28.2%)	0.338
Cases with breast and formula feeding	22 (20.2%)	9 (23.1%)	0.879
Eosinophil count on first visit (/mm ³)	1617.4 ± 199.8 (5.6 ± 0.2M) (n = 103)	555.2 ± 76.0 (6.5 ± 0.5M) (n = 32)	0.000 **
IgE RIST on first visit (IU/ml)	315.0 ± 107.9 (5.5 ± 0.2M) (n = 108)	62.8 ± 23.7 (6.6 ± 0.6M) (n = 34)	0.012 *
Development of asthma (by 3 years old)	43/75 (57.3%)	8/22 (36.4%)	0.136

* *p* < 0.05 ** *p* < 0.01

The data of the number of eosinophil, and of IgE RIST at initial diagnosis show as mean ± standard error.

In the comparison between 2 group, we defined significant difference with * *p* < 0.05, ** *p* < 0.01 in χ^2 calibration.

例 (61.7%) で、喘息の発症率はアトピー性皮膚炎群では 97 例中 51 例 (52.6%) と、乳児湿疹群 37 例中 8 例 (21.6%) に比較し有意に高かった (*p* < 0.01)。

5. 食物アレルギー合併群と非合併群の患者背景、臨床検査、喘息発症率の比較 (Table 4)

乳児アトピー性皮膚炎児において食物アレルギー合併群 109 例と食物アレルギー非合併群 39 例の間で患者背景、初診時の平均末梢血好酸球数・血清 IgE 値、喘息発症率を比較した。母親の妊娠中・授乳中の食事制限の有無、児の栄養方法における母乳・人工・混合栄養の割合は両群に差を認めなかった。初診時の平均末梢血好酸球数は、食物アレルギー合併群では $1617.4 \pm 199.8 \mu\text{l}$ 、非合併群では $555.2 \pm 76.0 \mu\text{l}$ 、初診時平均血清 IgE 値に関しては、食物アレルギー合併群では $315.0 \pm 107.9 \text{ IU/ml}$ 、非合併群では $62.8 \pm 23.7 \text{ IU/ml}$ と統計学的有意差を認めた。3 歳までの喘息の発症は、3 歳まで追跡調査できた児の割合が食物アレルギー合併群では 109 例中 75 例 (68.8%)、非合併群では 39 例中 22 例 (56.4%) で、喘息の発症率は、食物アレルギー合併群では 75 例中 43 例 (57.3%)、非合併群では 22 例中 8 例 (36.4%) と、食物アレルギー合併群の方が高かったが、統計学的には有意差を認めなかった。

6. 乳児卵アレルギー 107 例における単一アレルギー群 (単一抗原群) と複数アレルギー群 (複数抗原群) の患者背景、臨床症状・検査、喘息発症率の比較 (Ta-

ble 5)

乳児卵アレルギー 107 例において単一抗原群 44 例と複数抗原群 63 例を患者背景、初診時の平均末梢血好酸球数・血清 IgE 値、喘息発症率に関して比較した。母親の妊娠中・授乳中の食事制限の有無や、児の栄養方法における母乳・人工・混合栄養の割合、食物アレルギーの家族歴の有無は両群に差を認めなかった。アトピー性皮膚炎が外来でコントロール不良のため入院加療となった症例は、単一抗原群より複数抗原群において有意に多く認められた (*p* < 0.05)。初診時の平均末梢血好酸球数に関しては、単一抗原群では $1088.4 \pm 164.4 \mu\text{l}$ 、複数抗原群では $2040.3 \pm 323.0 \mu\text{l}$ と複数抗原群において有意に高かった (*p* < 0.01)。初診時の平均血清 IgE 値は、単一抗原群では $71.1 \pm 17.4 \text{ IU/ml}$ 、複数抗原群では $503.1 \pm 184.8 \text{ IU/ml}$ と複数抗原群において有意に高く (*p* < 0.05)、初診時平均卵白 IgE CAP RAST score に関しては、単一抗原群では 2.5 ± 0.2 、複数抗原群では 3.4 ± 0.2 と有意差を認めた (*p* < 0.01)。3 歳までの喘息の発症は、3 歳まで追跡調査できた児は単一抗原群では 44 例中 28 例 (63.6%)、複数抗原群では 63 例中 46 例 (73%) で、喘息の発症率は、単一抗原群では 28 例中 14 例 (50%)、複数抗原群では 46 例中 29 例 (63%) で両群間に有意差を認めなかった。

Table 5 Comparison of patient profiles between single and multiple food allergy in 107 infants with egg allergy

	Single food allergy group	Multiple food allergy group	p value
Number of Subjects	44	63	
Elimination diet during pregnancy	1 (2.3%)	5 (7.9%)	0.397
Elimination diet during lactation	7 (15.9%)	14 (22.2%)	0.574
Cases with breast feeding	11 (25.0%)	21 (33.3%)	0.354
Cases with formula-feeding	5 (11.4%)	3 (4.8%)	0.269
Cases with breast and formula feeding	25 (56.8%)	36 (57.1%)	0.973
Positive family history (FA)	1 (2.3%)	6 (9.5%)	0.269
Hospitalization for AD	2 (4.5%)	14 (22.2%)	0.013 *
Development of asthma (by 3 years old)	14/28 (50%)	29/46 (63%)	0.270
Eosinophil count on first visit (/mm ³)	1088.4 ± 164.4 (n = 43)	2040.3 ± 323.0 (n = 57)	0.005 **
IgE RIST on first visit	71.1 ± 17.4 (n = 44)	503.1 ± 184.8 (n = 61)	0.013 *
Egg white Specific IgE CAP RAST score	2.5 ± 0.2 (n = 44)	3.4 ± 0.2 (n = 62)	0.005 *

* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$

The data showed subjects, and percentage for total numbers of each group. The data of the number of eosinophil, IgE RIST, and egg white-specific IgE CAP RAST score at initial diagnosis show as mean ± standard error. In the comparison between 2 group, we defined significant difference with * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ in χ^2 calibration.

考 察

小児のアトピー性皮膚炎の食物アレルギーの合併率の報告は、諸外国では約 30~90%¹⁾⁶⁾⁻¹²⁾と幅広い。ドイツの報告例でも、平均 21 カ月の中等症~重症のアトピー性皮膚炎児を対象とすると食物アレルギー合併率は 81%¹⁾、平均 13 カ月の軽症~重症アトピー性皮膚炎児を対象とすると食物アレルギー合併率は 53%¹²⁾と報告されており、対象の年齢やアトピー性皮膚炎の重症度によって食物アレルギーの合併率は異なっている。小倉ら¹³⁾は、アトピー性皮膚炎児 200 例(4 割が乳児)を対象にし、食物アレルギーの合併率を 90.5%と報告しており、乳児期のアトピー性皮膚炎における食物アレルギーの合併率では伊藤ら¹⁴⁾の 0 歳児 85.7%、1 歳児 75.6%との報告がある。今回の我々の検討では、乳児期アトピー性皮膚炎を対象として食物アレルギー合併率は 70%という結果が得られた。

乳児期アトピー性皮膚炎児の食物アレルギーの原因抗原の報告では、ドイツのほか、スペイン、オーストラリア、米国など各国で幾つか報告され、国(人種や食生活の違い)や対象年齢の違いにより食物抗原の頻度は異なっている¹⁾²⁾⁴⁾¹²⁾。ドイツでは中~重症アト

ピー性皮膚炎児(平均 21 カ月)を対象として、卵 70%、牛乳 51%、小麦 44%、大豆 16%¹⁾という報告や平均 13 カ月のアトピー性皮膚炎児を対象として、牛乳 47%、卵 34%、小麦 19.1%¹²⁾という報告がある。我々の検討では、卵 72.3%、牛乳 39.9%、小麦 12.2%、大豆 7.4%とドイツの報告の頻度順¹⁾とほぼ一致していた。本邦では、小倉らが、前述のアトピー性皮膚炎児 200 人を対象にした検討で、卵 83.5%、牛乳 51.5%、大豆 33.5%、小麦 20.0%、米 2.5%¹³⁾と報告しているほかに、乳児期アトピー性皮膚炎児で卵白、次いで牛乳への感作が多い¹⁵⁾¹⁶⁾とされている。我々の、乳児期アトピー性皮膚炎児の食物抗原別頻度の検討では、卵、牛乳が上位 2 位を占めており、これらの報告と一致している。

単一抗原群と複数抗原群の検討については、海外では、卵と牛乳の複数抗原感作例が最も多い¹⁷⁾という報告や、単一抗原の 78%が牛乳で、卵、牛乳、小麦の複数抗原にアレルギーがある例が最も多い¹⁸⁾との報告がある。今回の検討で、卵、牛乳 2 種の複数抗原陽性例が最も多い、との結果と一致していた。

また、今回の検討では、乳児期アトピー性皮膚炎児において、6 カ月未満では、卵、牛乳の特異的 IgE CAP RAST score 1 以上の診断的価値が高いことが示された。乳児では、卵、牛乳の特異的 IgE CAP RAST score

の偽陰性が多く、特異的 IgE CAP RAST score が陰性でも経母乳的、又はミルクなどで除去負荷試験を行う必要性を示している。逆に、小麦、特に大豆では、IgE CAP RAST score の偽陽性が顕著であった。過去の報告では、乳児期食物アレルギーと特異的 IgE CAP RAST score との関係について、牛乳アレルギーの乳児のうち牛乳特異的 IgE CAP RAST は 0.35 KU/l 以上を示す児が 72% を占めるが、一方で、非牛乳アレルギー児も 51% が 0.35 KU/l 以上と偽陽性も多く、ブリックテストやパッチテストと組み合わせ、チャレンジテストで最終評価すべきだ、という報告がある¹⁹⁾。本邦では、乳児期アトピー性皮膚炎児で特に 6 カ月未満の児の卵白特異的 IgE CAP RAST score が 0.15 UA/ml 以上では、卵アレルギーの診断的価値がある²⁰⁾、との報告がある。

また、データには示していないが、初診時に特異的 IgE CAP RAST score が 0 の症例は、卵白は 9 例(検査時 3~6 カ月)で、その内 1 例は 6 カ月未満の 2 回目の検査で陽性、6~12 カ月で 9 例中 5 例が陽性となっており、牛乳では特異的 IgE CAP RAST score が 0 を示した 17 例中、6~12 カ月で 3 例、12~18 カ月で 3 例、18~24 カ月で 1 例陽性となっていた。乳児期の初診時の検査で RAST 陰性であっても RAST の陽転化が認められる例があり注意が必要である。

アトピー性皮膚炎、食物アレルギーのリスクファクターについては、母乳栄養が小児期早期の食物アレルギーやアトピー性皮膚炎発症のリスクを減らす²¹⁾⁻²³⁾との報告や、初期の食事パターンがアレルギーの症状発現に関与しない²⁴⁾との報告もあり、栄養法についての一定の見解はない。今回の検討では食物制限の多くは母親の判断による不完全除去が多いためと考えられ、不完全除去に関しては無効であるといえる。また、今回の検討で、皮膚からの黄色ブドウ球菌の検出率は、アトピー性皮膚炎群において有意に高く、過去の報告²⁵⁾と一致していた。アトピー性皮膚炎の皮膚には、ブドウ球菌の表在感染が多く認められ、スーパー抗原として作用する毒素産生により、IgE 抗体産生を増強させ、アレルギーの増悪に関与する可能性も示唆されており²⁶⁾²⁷⁾、アトピー性皮膚炎児のスキンケアの重要性を伺わせる。

喫煙、ペット飼育とアトピー性皮膚炎・食物アレルギーの関係については、過去の報告で、出生前後の受動喫煙のある児は食物アレルギー、アトピー性皮膚炎発症に高いリスクがある²⁸⁾ことや、ペット飼育とアト

ピー性皮膚炎、食物アレルギーの関与²⁹⁾も示唆されており、我々の結果と一致していた。

また、喘息発症のリスクに関しては、アトピー性皮膚炎、食物アレルギーがリスクファクターになる²⁴⁾³⁰⁾⁻³³⁾という報告が多いが、関与しない³⁴⁾との意見もある。今回の検討での 3 歳までの喘息発症率は、乳児湿疹群に比較して、アトピー性皮膚炎群が有意に高く、アトピー素因として喘息の発症に関係していた。食物アレルギー合併・非合併群間での比較や、単一・複数抗原群での比較では統計学的に有意差は認めなかったが、食物アレルギー合併群、複数抗原群で 3 歳までの喘息発症率は高い傾向を認めた。有意差を認めなかった理由としては、症例数が少なかった為か、3 歳までと限定したことが関係している可能性が考えられる。乳児期にアトピー性皮膚炎を発症し、食物アレルギーの合併などアトピー素因がより強いことが喘息の発症のリスクとなっていることを示唆している。喘息と複数抗原の関係については、過去に、卵のみ感作例と複数食物抗原感作例との間で、3 歳時の喘鳴発症率を比較すると、複数食物抗原感作例が有意に高かった³⁵⁾、と報告されている。

今回の単一抗原、複数抗原群での検討は、複数抗原群がアトピー性皮膚炎の重症化に関与することが示唆された。アトピー性皮膚炎の重症化は、抗原が複数であるために原因食物の同定や除去が困難であることが関係していると思われる。また、皮膚症状が重症例のため複数抗原に感作されている可能性も考えられるため、今後、皮膚症状の重症度と、IgE レベルの感作状況を検討することが必要である。

今回の検討で、乳児期アトピー性皮膚炎児では食物アレルギーの関与が約 70% と推定された。アトピー性皮膚炎乳児の診療の際には、環境整備、スキンケアを行っても皮膚症状が改善しない例では食物アレルギーの関与を積極的に考え、原因食物抗原の検索を進める必要がある。そして、抗原検索の際には、乳児期に食物抗原頻度の多い卵、牛乳、小麦、大豆を始め、コントロールが得られない場合には、その他の食物抗原に関して幅広く調べることが大切である。乳児期での、特に 6 カ月未満では各食物抗原の特異的 IgE CAP RAST score の特徴として、卵、牛乳は特異的 IgE CAP RAST score 1 以上の診断的価値が高いが、まだ陽性化していない例も多く存在することが挙げられる。逆に、米、大豆、小麦では特異的 IgE CAP RAST score の偽陽性が多いことも診断上注意が必要である。食物アレ

ルギーを合併する乳児期アトピー性皮膚炎においても、IgE抗体の検査はあくまで参考にとどめ、最終的には食物除去負荷試験にて確認する必要があると考えられる。

最後に、稿を終えるにあたり、データ解析に関してご指導いただきました国立病院機構相模原病院小児科鈴木誠先生、御校閲頂きました東京慈恵医科大学小児科学衛藤義勝教授に深謝致します。

文 献

- 1) Niggemann B, Sielaff B, Beyer K, Binder C, Wahn U. Outcome of double-blind, placebo-controlled food challenge tests in 107 children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 1999 ; 29 : 91-6.
- 2) Resano A, Crespo E, Fernandez Benitez, M., Sanz, M.L., Oehling, A. Atopic dermatitis and food allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1998 ; 8 : 271-6.
- 3) Adler BR, Assadullahi T, Warner JA, Warner JO. Evaluation of a multiple food specific IgE antibody test compared to parental perception, allergy skin tests and RAST. *Clin Exp Allergy* 1991 ; 21 : 683-8.
- 4) Hill DJ, Sporik R, Thorburn J, Hosking CS. The association of atopic dermatitis in infancy with immunoglobulin E food sensitization. *J Pediatr* 2000 ; 137 : 475-9.
- 5) 日本皮膚科学会学術委員会. 日本皮膚科学会(アトピー性皮膚炎の診断基準). 日皮会誌 1994 ; 104 : 68-9.
- 6) Oehling A, Resano A, Sanz ML, Fernandez Benitez M. Importance of food allergy in atopic dermatitis. *Allergy* 1998 ; 53 (Suppl 46) : 139-42.
- 7) Burks AW, James JM, Hiegel A, Wilson G, Wheeler G, Jones SM, et al. Atopic dermatitis and food hypersensitivity reactions. *J Pediatr* 1998 ; 132 : 132-6.
- 8) Sabbah A, Drinet M. Role of food allergy in atopic dermatitis. *Allergic et Immunologie* 1989 ; 21 : 232-6.
- 9) Sampson HA. The immunopathogenic role of food hypersensitivity in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1992 ; 176 : 34-7.
- 10) Burks AW, Mallory SB, Williams LW, Shirrell MA. Atopic dermatitis : Clinical relevance of food hypersensitivity reactions. *J Pediatr* 1988 ; 113 : 447-51.
- 11) 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 : 187-92.
- 12) Niggemann G, Rebel S, Roehr CC, Felger D, Ziegert M, Sommerfeld C, 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 : 1053-8.
- 13) 小倉由紀子, 小倉英郎, 厨子徳子. アトピー性皮膚炎における食物アレルギーの頻度. *アレルギー* 2001 ; 50 : 621-8.
- 14) 伊藤浩明, 森下雅史, 伊藤朱美, 坂本龍雄, 鳥居新平. 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.
- 15) Sasaki S, Miyamoto T, Hopkin JM. Recent advances in prediction and prevention of childhood allergy. Osaka : Chiuchill Livingstone ; 1995. 139-49.
- 16) Mayumi M, Katamura K, Tamura T. Involvement of genetic factors in early development of bronchial asthma in Japanese infants with atopic dermatitis. Results of a 1 year follow-up study. *Allergol Int* 1997 ; 46 : 83-9.
- 17) Bruno G, Cantani A, Ragno V, Milita O, Ziruolo G, Businco L. Natural history of IgE antibodies in children at risk for atopy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995 ; 74 : 431-6.
- 18) Minford AM, MacTonal A, Littlewood JM. Food intolerance and food allergy in children : a review of 68 cases. *Arch Dis Child* 1982 ; 57 : 742-7.
- 19) Saarinn KM, Suomalainen H, Savilahti E. Diagnostic value of skin-prick and patch tests and serum eosinophil cationic protein and cow's milk-specific IgE in infants with cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy* 2001 ; 31 : 423-9.
- 20) Mayumi M, Saito M, Tsukahara H, Ito S, Katamura K. Development of antigen-specific IgE antibodies in atopic and non-atopic infants : Diagnostic value of low levels of IgE against egg white in infants with atopic dermatitis. *Allergol Int* 1998 ; 47 : 129-36.
- 21) Halken S, Host A. Prevention. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001 ; 1 : 229-36.
- 22) Kull I, Wickman M, Lilja G, Nordvall SL, Pershagen G. Breast feeding and allergic diseases in infants-a prospective birth cohort study. *Arch Dis Child* 2002 ; 87 : 478-81.
- 23) Zeiger RS, Heller S, Mellon M, O'Connor R, Ham-

- burger RN. Effectiveness of dietary manipulation in the prevention of food allergy in infants. *J Allergy Clin Immunol* 1986 ; 78 (1 Pt2) : 224-38.
- 24) Gustafsson D, Sjoberg O, Foucard T. Development of allergies and asthma in infants and young children with atopic dermatitis-a prospective follow-up to 7 years of age. *Allergy* 2000 ; 55 : 240-5.
- 25) Leung DY. Atopic dermatitis : The skin as a window into the pathogenesis of chronic allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 1995 ; 96 : 302-18.
- 26) Nomura I, Tanaka K, Tomita H, Katsunuma T, Ohya Y, Takeda T, et al. Evaluation of the staphylococcal exotoxins and their specific IgE in childhood atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999 ; 104 : 441-6.
- 27) Bunikowski R, Mielke MEA, Skarabis H, Worm M, Anagnostopoulos I, Kolde G, et al. Evidence for a disease-promoting effect of *Staphylococcus aureus*-derived exotoxins in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000 ; 105 : 814-9.
- 28) Kulig M, Luck W, Lau S, Niggemann B, Bergmann R, Klettke U, et al. Effect of pre- and postnatal tobacco smoke exposure on specific sensitization to food and inhalant allergens during the first 3 years of life. Multicenter Allergy Study Group, Germany. *Allergy* 1999 ; 54 : 220-8.
- 29) 岸田 勝, 鈴木五男, 栗田富美子, 井澤雅子, 岡田麻里. アトピー性皮膚炎乳児におけるネコ・イヌアレルギー感作についての検討. *日本医事新報* 2001 ; 4020 : 30-32.
- 30) Patrizi A, Guerrini V, Ricci G, Neri I, Specchia F, Masi M. The natural history of sensitizations to food and aeroallergens in atopic dermatitis : A 4-year follow-up. *Pediatric Dermatology* 2000 ; 17 : 261-5.
- 31) Laan MP, Baert MRM, Bijl AMH, Vredendaal AECM, De Waard-Van Der Spek FB, et al. Markers for early sensitization and inflammation in relation to clinical manifestations of atopic disease up to 2 years of age in 133 high-risk children. *Clin Exp Allergy* 2000 ; 30 : 944-53.
- 32) Miraglia del Giudice M, Pedulla M, Piacentini GL, Capristo C, Brunese FP, Decimo F, Maiello N, et al. Atopy and house dust mite sensitization as risk factors for asthma in children. *Allergy* 2002 ; 57 : 169-72.
- 33) Bergmann RL, Edenharter G, Bergmann KE, Forster J, Bauer CP, Wahn V, Zepp F, et al. Atopic dermatitis in early infancy predicts allergic airway disease at 5 years. *Clin Exp Allergy* 1998 ; 28 : 965-70.
- 34) Bohme M, Svensson A, Kull I, Nordvall SL, Wahlgren C. Clinical features of atopic dermatitis at two years of age : A prospective, population-based case-control study. *Acta Derma Venereol* 2001 ; 81 : 193-7.
- 35) 伊藤節子. 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 : 1957-66.

FEATURE OF FOOD ALLERGY DEVELOPED DURING INFANCY (1)
—Relationship Between Infantile Atopic Dermatitis and Food Allergy—

Kaori Ikematsu¹⁾³⁾, Hiroshi Tachimoto²⁾³⁾, Chizuko Sugisaki³⁾,
Akinori Syukuya²⁾ and Motohiro Ebisawa³⁾

¹⁾*Department of Pediatrics, Tokyo Jikei University School of Medicine,*

²⁾*Division of Pediatric Allergy, National Hospital Organization, Sagamihara National Hospital,*

³⁾*Clinical Research Center For Allergy and Rheumatology, Department of Allergy,
National Hospital Organization, Sagamihara National Hospital*

Background : Most of food allergy (FA) cases during childhood start as infantile atopic dermatitis (AD) at the ages of a few months old. We tried to clarify the association between infantile AD and FA during infancy.

Methods : We analyzed relationship between AD and FA during infancy among patients with 208 cases, who had visited our outpatient clinic with chief complaint of "eczema" from 1998 to 2000.

Results : Among 208 cases, 148 cases (71%) were diagnosed as infantile AD, moreover 109 cases (74%) were diagnosed as FA among infantile AD. The most frequent food antigens among infantile AD were egg (72.3%), cow's milk (39.9%), wheat (12.2%) and soybean (7.4%), respectively, in addition to these food antigens, food allergy was widely recognized against peanuts, sesame, meats, buckwheat, fishes and potato.

In terms of food antigen, 44 cases with single food allergy against egg were seen out of 46 single allergy cases, whereas 36 cases with double food allergy against both egg and cow's milk were seen in 63 multiple food allergy cases. Although the value of antigen specific IgE against egg and cow's milk was recognized for the diagnosis of food allergy during infancy, even cases with negative IgE against those foods were proved to be food allergy by food elimination and provocation tests. In contrast to egg and cow's milk, positive IgE against rice, soybean, and wheat did not always correlate with the results of the diagnosis of food allergy. Concerning risk factors of AD, family history of any allergy diseases and passive smoking were recognized in comparison with infantile eczema. Neither the nutrition method nor incomplete elimination of diet during pregnancy and lactation had anything to do with the development of AD.

Conclusion : When infantile AD cases were not improved by environmental control, skin care and application of steroid ointment, it would be important for doctors to think of the possibility of FA.

[原著]

乳児期発症食物アレルギーに関する検討 (第2報)

—卵・牛乳・小麦・大豆アレルギーの3歳までの経年的変化—

1)東京慈恵会医科大学小児科学教室, 2)国立病院機構相模原病院小児科,

3)同臨床研究センターアレルギー性疾患研究部

池松かおり¹⁾³⁾ 田知本寛²⁾³⁾ 杉崎千鶴子³⁾

宿谷明紀²⁾ 海老澤元宏³⁾

【背景・目的】乳児期発症の食物アレルギー (FA) は多くの症例で耐性が獲得されていく。しかし食物抗原別の耐性獲得時期や獲得率に関して不明な点が多く、これらを明らかにするために以下の研究を行った。

【方法】1994年から2001年に当科でFAと診断された304例を対象に、卵、牛乳、小麦、大豆に関して3歳までの耐性獲得率とIgE CAP RAST scoreの関連性について検討した。耐性の獲得は食物負荷試験または偶発的な食品摂取の結果により判断した。

【結果】各食物とも3歳までの耐性獲得率は経年的に増加した。3歳までの食物除去解除率は大豆78%、小麦63%、牛乳60%、卵黄51%、卵白31%であった。卵白、卵黄、牛乳では3歳までに食物除去解除可能群の抗原特異的IgE CAP RAST scoreは非解除群と比較して各年齢で有意に低値であった。しかし小麦や大豆では除去解除群と非解除群の間に一定の傾向はなかった。

【結語】3歳までの食物の耐性は大豆、小麦、牛乳、卵の順に獲得された。卵・牛乳ではIgE CAP RAST scoreが除去解除の指標になったが、小麦、大豆では解除の目安にならなかった。

Key words : food allergy — IgE CAP RAST score — tolerance

はじめに

乳児期に発症した食物アレルギーは、多くの症例で経年的に耐性獲得が認められることが多いが¹⁾、耐性獲得の時期は、抗原の種類や個々の反応により異なり、予測は困難である²⁾。

実際の診療において、各食物抗原の経年的除去率のデータや、耐性獲得の目安となる指標が望まれる。これまで各食物抗原の耐性獲得率は海外で報告されているが^{3)~9)}、我が国における検討はほとんど見あたらない。

さらに、ある一時点の特異的IgE CAP RAST scoreが耐性獲得の指標と成り得るか報告されているが^{3)6)7)10)~15)}、3歳前までの耐性の変化と特異的IgE CAP RAST scoreとの関係を検討した報告もない。

そこで、今回、当科で3歳まで追跡できた食物アレルギー児を対象に卵、牛乳、小麦、大豆の各抗原別の経年的耐性獲得率と、卵および牛乳に対する3歳までの耐性の獲得の有無と発症から3歳までの特異的IgE CAP RAST scoreの動きについて検討したので報告する。

Received : August 5, 2005

Accepted : December 21, 2005

Abbreviation : CAP RAST CAP radioallergosorbent test

海老澤元宏 : 国立病院機構相模原病院臨床研究センター病態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

対象及び方法

1994年4月~2001年6月の7年間に国立相模原病院小児科にて、卵、牛乳、小麦、大豆に対する食物アレルギーと診断され、3歳まで経過を追跡できた児を対象とした。対象患者数は食物抗原毎に異なり、卵黄

Table 1 Patient profile of subjects

	Egg white	Egg yolk	Cow's milk	Wheat	Soybean
No. of subjects	136	147	106	38	23
Boys	102	108	81	28	18
Girls	34	39	25	10	5
First visit (months old)	16.9±1.9	15.9±1.8	13.2±1.6	12.4±1.9	14.9±3.6
Onset of symptom (months old)	3.3±0.3	3.3±0.4	3.0±0.4	2.6±0.3	3.3±0.5
Beginning of food elimination (months old)	7.2±0.5	6.9±0.5	7.1±0.6	5.7±0.4	6.5±0.7
Atopic dermatitis as complication	133	144	106	38	23
Anaphylaxis as complication	6	6	9	1	1
Specific IgE CAP RAST score at first examination	3.3±0.1	2.4±0.2	2.4±0.2	2.5±0.3	2.3±0.3
Isolated food allergy	43	43	1	0	0

が147名(男児108名, 女児39名, 平均初診月齢15.9±1.8カ月, 平均発症月齢3.3±0.4カ月)と最も多く, 卵白136名, 牛乳106名, 小麦38名, 大豆23名であった。これらの症例を対象に, 外来及び入院診療録より以下の検討を行った。I) 患者背景について(初診時月齢・発症時月齢・除去開始月齢・アトピー性皮膚炎合併の有無・アナフィラキシーの有無・初診時の各抗原の特異的平均IgE CAP RAST score・単一抗原のみの症例数), II) 卵, 牛乳, 小麦, 大豆の除去開始年齢, III) 年齢別除去率の変化について, IV) 3歳までの食物除去解除群と食物除去継続群の発症から3歳までの特異的IgE CAP RAST scoreの変化に関して解析した。

食物アレルギーの診断は, 外来または入院での食物除去・負荷試験により行い¹⁶⁾, 単に抗原特異的IgE CAP RAST scoreが陽性ということだけでは食物アレルギーと判断しなかった。耐性が獲得されたことは加熱食品または加工食品が摂取可能な状態と定義し, 耐性の獲得は, 食物負荷試験又は偶発的な食品摂取の結果により判断した。食物アレルギーの発症時期は, アトピー性皮膚炎合併例は湿疹の出現時期とし, アトピー性皮膚炎非合併例はアナフィラキシーや蕁麻疹などの各症状の出現時期とした。数値データは, 平均±標準誤差にて表し, 有意差検定には, χ^2 検定又はt検定を用い, $p<0.05$ を有意とした。

結 果

1. 患者背景について

3歳まで経過を追跡できた卵・牛乳・小麦・大豆の

食物アレルギー児の患者背景をTable 1に示した。

男女比はいずれの食物でもおよそ3:1で, 湿疹の発症時期は生後2~3カ月, アトピー性皮膚炎の合併は卵アレルギーの3例を除き100%であった。アナフィラキシー例は4品目中, 牛乳が9例(8.5%)と最も多く認められ, 以下, 卵白・卵黄6例, 小麦, 大豆各1例であった。

食品別の平均初診月齢は卵白16.9±1.9カ月, 卵黄15.9±1.8カ月, 牛乳13.2±1.6カ月, 小麦12.4±1.9カ月, 大豆14.9±3.6カ月であった。平均食物除去開始月齢は卵白7.2±0.5カ月, 卵黄6.9±0.5カ月, 牛乳7.1±0.6カ月, 小麦5.7±0.4カ月, 大豆6.5±0.7カ月であった。単独食物除去例は卵で約30%(136例中43例)認められた以外は, 牛乳で約1%(106例中1例)のみであった。牛乳, 小麦, 大豆のアレルギーは牛乳の単独例1例以外はすべて卵アレルギーに合併していた。

2. 卵・牛乳・小麦・大豆の除去開始年齢

各食物抗原別に除去開始年齢分布を比較した(Fig. 1)。

各食物抗原で1歳未満に除去開始される症例が, 卵白:84.6%, 卵黄:85.2%, 牛乳:92.2%, 小麦:97.3%, 大豆:86.9%といずれも80%以上を占めていた。卵, 牛乳は2歳を過ぎてから除去開始されていた症例が, 卵白:4.4%, 卵黄:5.4%, 牛乳:5.9%と認められていたが, 小麦, 大豆は1.5歳までに全症例が除去を開始されていた。

3. 各食物抗原の年齢別除去率の変化 (Fig. 2a~e)

3歳までの追跡を, 年齢区分として, 0.5歳未満(以下0~0.5歳), 0.5歳以上1歳未満(以下0.5~1歳), 1歳以上1.5歳未満(以下1~1.5歳), 1.5歳以上2歳未満

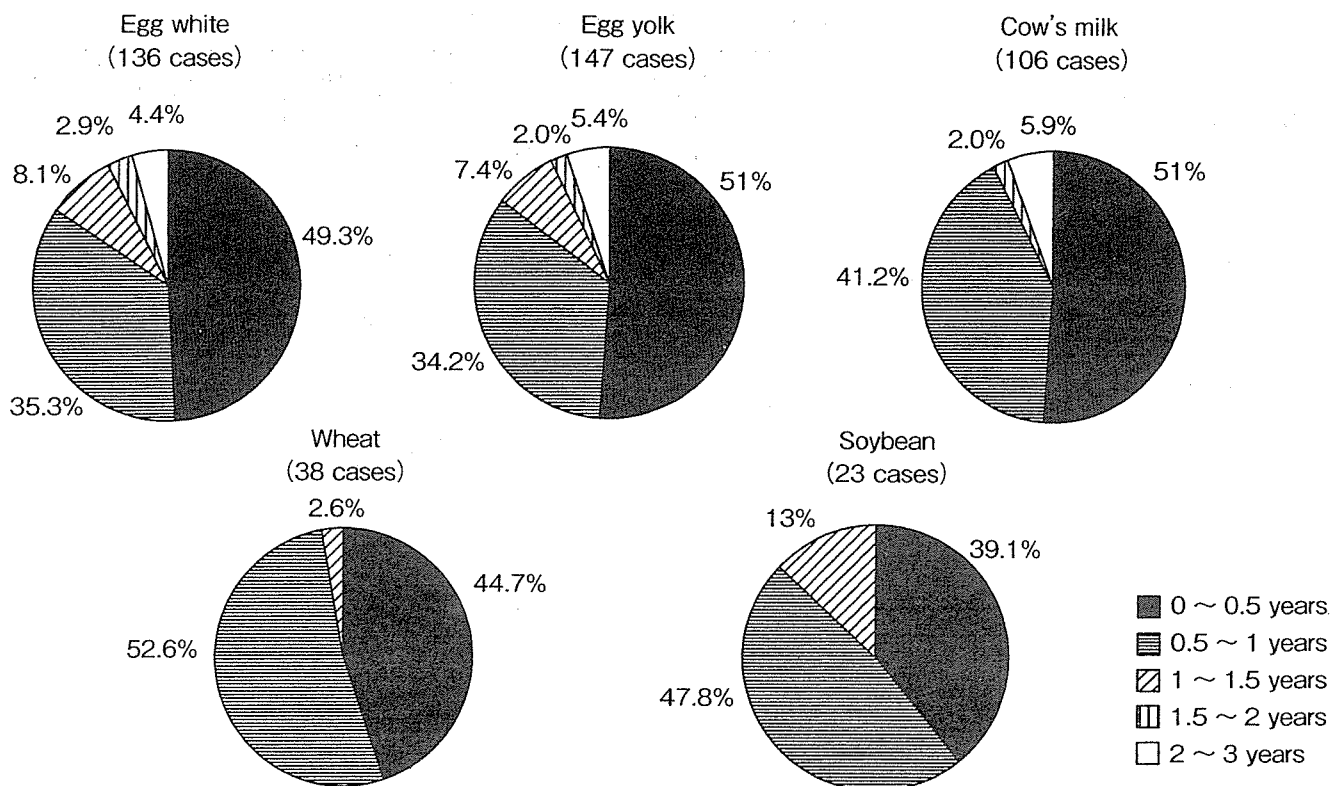


Fig. 1. Age distribution of beginning of egg/milk/wheat/soybean elimination.

The each percentage of subjects who began to eliminate each antigen by 1 year old was as follows, egg white 84.6%, egg yolk 85.2%, milk 92.2%, wheat 97.3%, and soybean 86.9%. All of subjects with wheat and soybean allergy had begun to eliminate each antigen by 1.5 years old.

(以下 1.5~2 歳), 2 歳以上 3 歳未満 (以下 2~3 歳) とし, 各食物抗原の年齢別除去率を検討した. 年齢区別の解析数が異なるのは, 食物アレルギーと診断され除去を開始された時期が異なるためである (Fig. 1). 食物抗原の除去率の変化は抗原により異なっており, Fig. 2(a) に示すように, 卵白は 1 歳未満では全例食物除去が必要で, 1~1.5 歳より除去解除例が認められ, 3 歳までに 30.9% が除去を解除されていた. 卵黄も Fig. 2(b) に示すように, 1 歳までは除去解除例はなく, 1.5 歳までに 11.6%, 3 歳までに 51% が除去を解除されていた. 牛乳は Fig. 2(c) に示すように, 0.5~1 歳までに 10.4% の除去解除症例が認められ, 2~3 歳では 60.4% が除去を解除されていた. Fig. 2(d) に示すように, 小麦は 1 歳までに 5.3% が除去を解除され, 2~3 歳では 63.2% が除去を解除されていた. Fig. 2(e) に示すように, 大豆は 0.5~1 歳までに 30.4% が除去を解除され, 3 歳までに 78.3% が除去を解除されていた. 2 歳までは大豆, 牛乳, 小麦, 卵黄, 卵白の順に耐性獲得率が高く, 2~3 歳では小麦, 牛乳が逆転し, 大豆,

小麦, 牛乳, 卵黄, 卵白の順に耐性獲得率が高かった.

4. 3 歳での食物除去解除群と継続群の経年的 IgE CAP RAST score の変化 (Fig. 3)

卵白, 卵黄, 牛乳, 小麦, 大豆に関して 3 歳で除去解除群と除去継続群に分類し, 各年齢区分の卵白, 卵黄, 牛乳, 小麦, 大豆の特異的 IgE CAP RAST score を経年的に比較検討した. 卵白は 0.5 歳までは除去継続群; 3.0 ± 0.3 , 除去解除群; 2.9 ± 0.3 と差を認めなかったが, その後の年齢群では除去継続群と除去解除群の間ですべて有意差を認めた. 卵黄では 0 歳から 3 歳までのすべての年齢で除去継続群と除去解除群の間で IgE CAP RAST score に有意差を認めた. 牛乳では 0.5 歳までは除去継続群; 2.7 ± 0.6 , 除去解除群; 1.3 ± 0.3 と有意差を認めなかったが, 0.5 歳からすべての年齢で除去継続群と除去解除群の間で IgE CAP RAST score に有意差を認めた. 小麦, 大豆は症例数が少なく各時点のデータを示していないが, 小麦は除去継続群と除去解除群の間で 2~3 歳のみ有意差を認めた

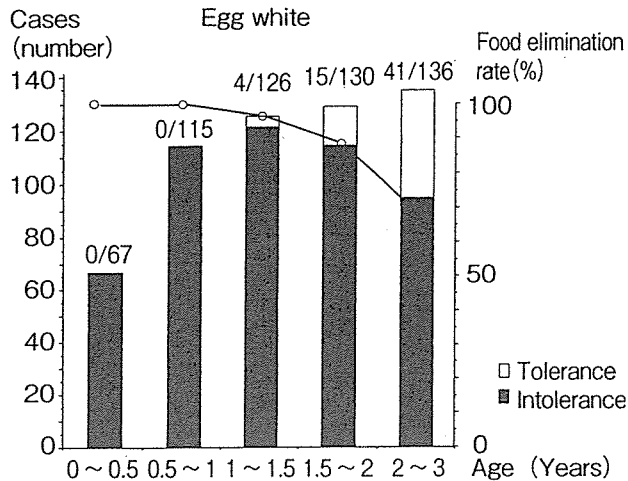
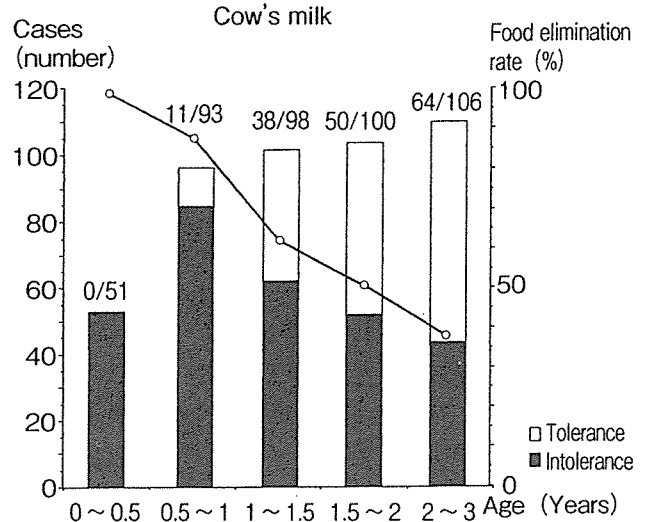


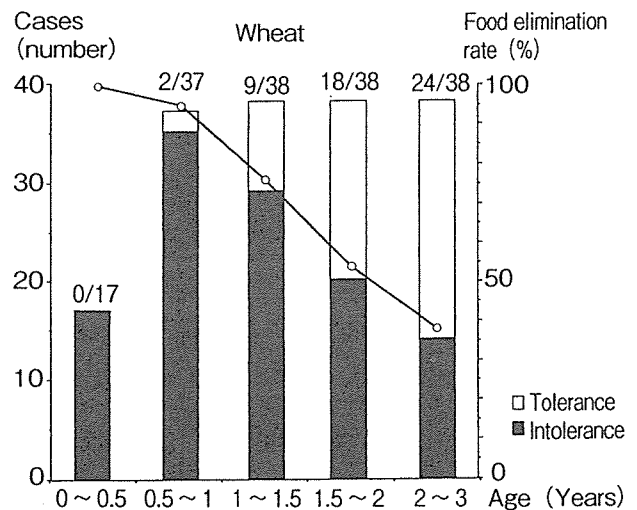
Fig. 2 (a) ~ (e). Outgrowth of food allergy against egg, cow's milk, wheat, and soybean from 0 to 3 years old.

The number indicate the number of children who eliminated (left side) and became tolerant to each food antigen (right side) in each 5 ranges of age : 0 ~ 0.5 years old, 0.5 ~ 1 years old, 1 ~ 1.5 years old, 1.5 ~ 2 years old. Left Y-axis shows number of children who acquired tolerance to food antigen/number of children who had followed up from each division of age to 3 years old. Right Y-axis shows the ratio of elimination of each food antigen : (a) egg white, (b) egg yolk, (c) milk, (d) wheat, (e) soybean.

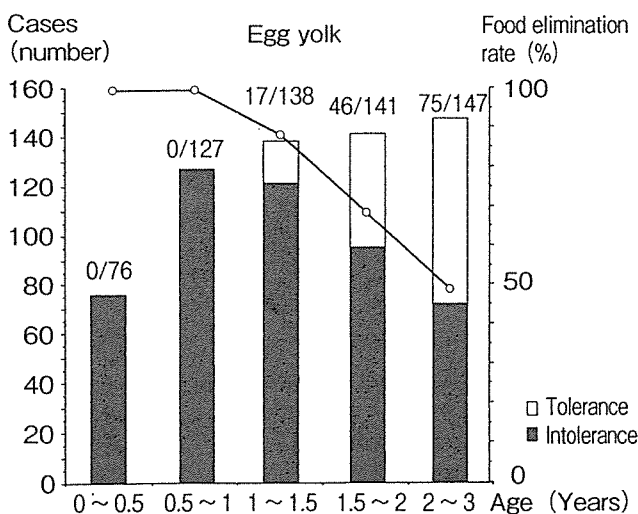
a) The rate of elimination of egg white was 100% : 0 ~ 0.5 years old, 100% : 0.5 ~ 1 years old, 97.1% : 1 ~ 1.5 years old, 89% : 1.5 ~ 2 years old, 69.1% : 2 ~ 3 years old, respectively.



c) The rate of elimination of milk was 100% : 0 ~ 0.5 years old, 89.6% : 0.5 ~ 1 years old, 64.2% : 1 ~ 1.5 years old, 52.8% : 1.5 ~ 2 years old, 39.6% : 2 ~ 3 years old, respectively.

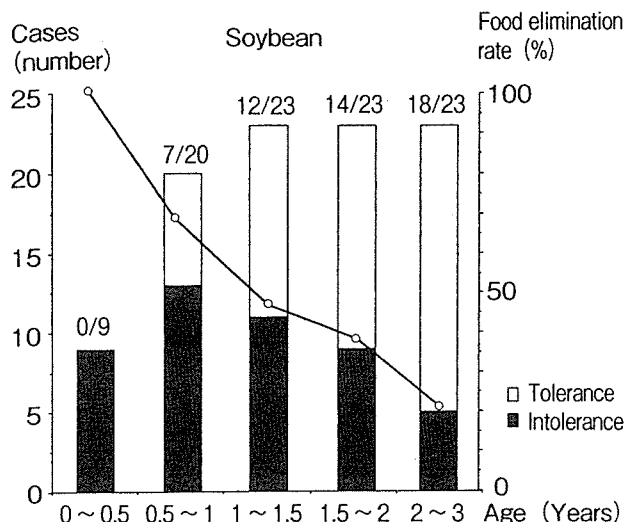


d) The rate of elimination of wheat was 100% : 0 ~ 0.5 years old, 94.7% : 0.5 ~ 1 years old, 76.3% : 1 ~ 1.5 years old, 52.6% : 1.5 ~ 2 years old, 36.8% : 2 ~ 3 years old, respectively.



b) The rate of elimination of egg yolk was 100% : 0 ~ 0.5 years old, 100% : 0.5 ~ 1 years old, 88.4% : 1 ~ 1.5 years old, 68.7% : 1.5 ~ 2 years old, 49% : 2 ~ 3 years old, respectively.

(4.2 ± 0.3 vs. 2.6 ± 0.3)が、その他の年齢では有意差を認めなかった。大豆は0~3歳すべての年齢区分で除去継続群と除去解除群の間でIgE CAP RAST scoreに有意差を認めなかった。以上より、卵白、卵黄、牛乳については各年齢におけるIgE CAP RAST scoreの変化が耐性獲得の判断の補助として有用なことが示唆された。



e) The rate of elimination of soybean was 100% : 0 ~ 0.5 years old, 69.6% : 0.5 ~ 1 years old, 47.8% : 1 ~ 1.5 years old, 39.1% : 1.5 ~ 2 years old, 21.7% : 2 ~ 3 years old, respectively.

5. 除去開始年齢と2~3歳時の卵, 牛乳アレルギーの耐性獲得率 (Fig. 4)

卵白, 卵黄, 牛乳に関して, 除去開始年齢と耐性獲得の関係について検討した. 卵白は, 除去開始年齢と3歳までの耐性獲得率に有意差を認めなかったが, より早く診断が付き除去を開始した方が耐性獲得の頻度が増している傾向が認められた. 卵黄, 牛乳では0~0.5歳と0.5~1歳での除去開始例と, 1~3歳での除去開始例での3歳までの耐性獲得率との間に有意差を認めた. 卵黄, 牛乳においては除去開始年齢が早いほど, 3歳までの耐性獲得率が高くなることが明らかになった.

考 察

我が国における乳児期に発症した食物アレルギーの予後即ち耐性獲得に関する4品目の検討はこれまで報

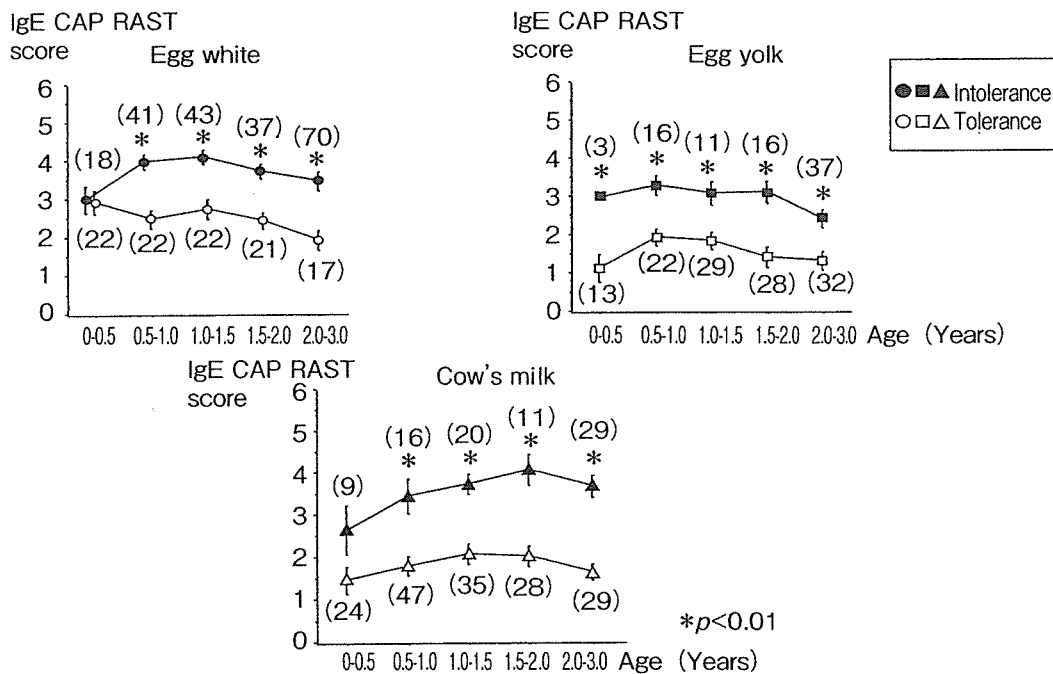


Fig. 3. Specific IgE CAP RAST score of tolerance group by the age of 3 years old was significantly lower than of intolerance group.

We classified subjects who had been followed up from 0 to 3 years old into two groups : 'tolerance' and 'intolerance'. In this figure, 'tolerance' indicates that subjects acquired clinical tolerance to each foods under 3 years old, 'intolerance' indicates not acquired.

We showed mean ± SEM of specific IgE CAP RAST score at each age group. The number of subjects ("n") is different by each group of age, because the number of subjects in each age group who received IgE CAP RAST was different. * p < 0.01.

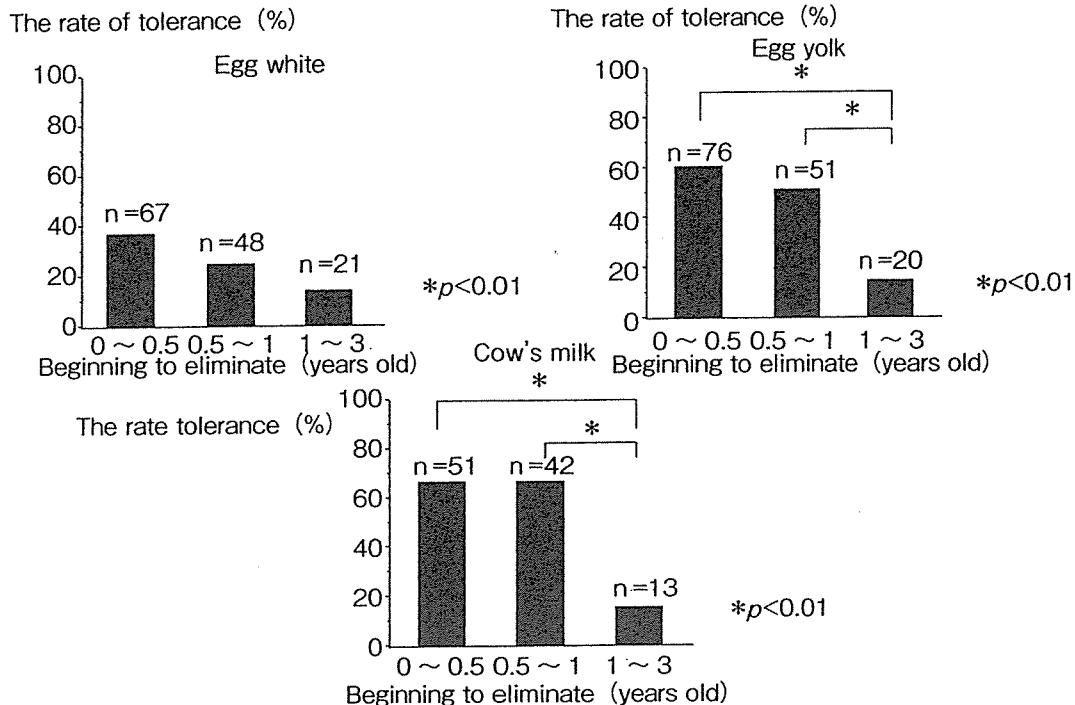


Fig. 4. Relationship between acquisition of tolerance by 3 years old and age to beginning to eliminate egg and cow's milk.

The age of beginning to eliminate and the rate of acquisition of tolerance to egg white, egg yolk, and cow's milk until 3 years old is shown. Y-axis shows the rate of acquisition of tolerance to each food antigens (%), X-axis show the age of starting elimination of each food antigens. $* p < 0.01$. The higher the age of beginning to eliminate was, the significantly lower rate of acquisition of tolerance to each food antigens was seen.

告されていない。卵白、卵黄、牛乳、小麦、大豆いずれの食品も経年的に耐性獲得率が増加していた。3歳までは、平均的には大豆>小麦>牛乳>卵黄>卵白の順に耐性が獲得されていくことが明らかとなった。今回の検討による耐性獲得の時期をこれまでの海外の報告と比較検討した。Boyano-Martinezらは平均16カ月の卵アレルギー児を対象に耐性獲得率を除去開始からのフォロー期間で検討しており、2年間の除去即ち3~4歳までに28%の症例が卵の耐性を獲得したと報告している³⁾。平均月齢17カ月の対象において、除去後2~2.5年の間に全卵に対して44%の症例が耐性獲得された⁴⁾、との報告もある。我々の検討でも3歳までに卵白に対して31%の症例が耐性を獲得しており、これらの報告にほぼ一致した結果になっている。Carrocioらは4カ月発症の牛乳アレルギー患者における、牛乳除去1, 2, 3年後の耐性獲得率を30%, 54.5%, 70%と報告している¹⁷⁾。我々の検討では、牛乳の耐性獲得率は、1~1.5歳で36%, 2~3歳で60%であり、報

告例と比較して、ほぼ一致している。

小麦、大豆に関しては平均年齢7.9歳の対象で、耐性獲得率は除去後1年で、大豆50%、小麦33%²⁾という報告や、平均年齢6歳の対象で除去後1~2年で、小麦25%、大豆67%⁹⁾との報告のみであった。年齢を考慮すると、今回我々が示した、3歳での耐性獲得率が大豆78%、小麦63%と単純に比較できない。今回の検討で、2歳までは大豆、牛乳、小麦、卵黄、卵白の順に耐性が獲得され、2~3歳では小麦、牛乳が逆転し、大豆、小麦、牛乳、卵黄、卵白の順に耐性獲得例が多く認められていた。その理由の1つとして、牛乳に関しては、早期に耐性獲得する群と、耐性獲得が得られにくい群が存在すること⁵⁾¹⁰⁾が報告されている。過去の報告ではtotal IgE、特異的IgE CAP RASTやprick testでの有意差⁶⁾や、家族のアトピー性疾患の有無、牛乳の摂取期間や症状、多食物抗原陽性例とアレルギー疾患合併との関係¹⁸⁾や、初発症状の違い(胃腸症状は皮膚症状より耐性獲得が早い)¹⁹⁾などの検討がなされている。早

期に耐性獲得する群と、耐性獲得が得られにくい群との差異については、今後、3歳以降も経年的に検討を行う必要があると思われる。

耐性獲得と各食物抗原 IgE CAP RAST score の関係をみると、卵白は score 3 を、卵黄は score 2 を、牛乳は score 3 を境に、3歳時の耐性獲得群、非獲得群を、平均的には、おおよそ区別することが可能であった。卵白特異的 IgE CAP RAST score については、宇理須²⁰⁾は2歳未満で score 3 以上、2歳以上で score 4 以上で凍結乾燥卵白負荷試験は全例陽性を示した、と報告している。Sampson¹¹⁾らは平均5.2歳の対象での検討では score 3 (6UA/ml) 以上で95%以上の患者が食物負荷試験陽性、と報告しており我々の結果とはほぼ一致している。牛乳の食物負荷試験は score 4 (32UA/ml) 以上で95%以上の患者が陽性、score 2 (0.8UA/ml) 以下で95%以上の患者が陰性と報告¹¹⁾や、1歳以下の牛乳アレルギーの児で95%以上の児が食物負荷試験陽性となる牛乳特異的 IgE CAP RAST score は3 (5KU/L)¹³⁾との報告があり、牛乳についてもほぼ一致している。卵、牛乳に関しては IgE CAP RAST score が3歳までの耐性獲得の判断の参考になることが示唆された。

小麦、大豆に関しては耐性獲得と各抗原 IgE CAP RAST score の関係に一定の傾向がみられなかった。過去の報告では、Sampson らが平均5.2歳 (0.6~17.9歳) の対象での検討で、95%以上の患者が食物負荷試験陰性を示す IgE CAP RAST score を、大豆 score 2 (2UA/ml)、小麦 score 3 (5UA/ml) と示し、大豆、小麦は IgE 抗体価が高値でも食物負荷試験陰性例が多いため、95%以上の患者が陽性となる IgE 抗体値を決めることができない、と報告をしている。今後症例数を増やしてさらに検討する必要はあるが、現時点では小麦、大豆の耐性獲得の判断は食物負荷試験による確認が必須と考えられる。

また、アトピー性皮膚炎に合併している食物アレルギーの場合、卵黄、牛乳については、1歳以下の早期に診断がなされ除去が開始された方が耐性は獲得されやすく、卵白も同様の傾向を示した。診断時の年齢が高くなるほど耐性獲得が得られにくいとも報告されており²¹⁾、早期診断の重要性を示すものである。その理由として以下の二つの仮説を考えている。第一に乳児期の食物アレルギーは、アトピー性皮膚炎に関与していることが多く、早期に原因食物抗原を診断し除去することにより皮膚症状の改善が得られる。その結果と

して皮膚でのアレルギー性炎症がコントロールされることにより皮膚での IgE 抗体の産生増強を防ぐことにつながり、早期に耐性が獲得されると推察される。次に長期間原因食物抗原の摂取を続けることにより、皮膚と同様に腸管粘膜における炎症の持続により組織の微小な損傷が存続し、抗原性を有する分子量の大きな蛋白の透過性が増し、耐性の獲得がされにくくなると思われる。

今回の検討で我々は、卵、牛乳、小麦、大豆に関する乳児食物アレルギーの予後について検討し、3歳までに平均的には大豆>小麦>牛乳>卵の順に耐性が獲得され、卵、牛乳に関して IgE RAST score が耐性獲得の補助的指標になりうることを、早期に食物除去を開始した方が耐性獲得されやすいことを明らかにした。乳児期発症のアトピー性皮膚炎に合併した食物アレルギー児に対して、早期に的確な診断を行い、適切な食物除去を指導することが大切である。その後のフォローアップにおいては、食品毎の耐性獲得の違いを考慮した上で、卵、牛乳に関しては IgE CAP RAST score を参考にし、最終的には食物負荷試験にて耐性獲得の診断を行うことが重要である。

最後に、稿を終えるにあたり、データ解析に関してご指導いただきました国立病院機構相模原病院小児科鈴木誠先生、御校閲頂きました東京慈恵医科大学小児科学衛藤義勝教授に深謝致します。

文 献

- 1) Bock SA. Prospective appraisal of complaints of adverse reactions to foods in children during the first 3 years of life. *Pediatrics* 1987; 79: 683-8.
- 2) Sampson HA, Scanlon SM. Natural history of food hypersensitivity in children with atopic dermatitis. *J Pediatr* 1989; 115: 23-7.
- 3) Boyano-Martinez T, Garcia-Ara C, Diaz-Pena JM, Martin-Esteban M. Prediction of tolerance on the basis of quantification of egg white-specific IgE antibodies in children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 304-9.
- 4) Host A. Cow's milk protein allergy and intolerance in infancy. Some clinical, epidemiological and immunological aspects. *Pediatr Allergy Immunol* 1994; 5: 1-36.
- 5) Bishop JM, Hill DJ, Hosking CS. Natural history of

- cow milk allergy : clinical outcome. *J Pediatr* 1990 ; 116 : 862-7.
- 6) Hill DJ, Firer MA, Ball G, Hosking CS. Natural history of cows' milk allergy in children : immunological outcome over 2 years. *Clin Exp Allergy* 1993 ; 23 : 124-31.
 - 7) James JM, Sampson HA. Immunologic changes associated with the development of tolerance in children with cow milk allergy. *J Pediatr* 1992 ; 121 : 371-7.
 - 8) Host A, Halken S. A prospective study of cow milk allergy in Danish infants during the first 3 years of life. Clinical course in relation to clinical and immunological type of hypersensitivity reaction. *Allergy* 1990 ; 45 : 587-96.
 - 9) Sampson HA, McCaskill CC. Food hypersensitivity and atopic dermatitis : evaluation of 113 patients. *J Pediatr* 1985 ; 107 : 669-75.
 - 10) Schrandt JJ, Oudsen S, Forget PP, Kuijten RH. Follow up study of cow's milk protein intolerant infants. *Eur J Pediatr* 1992 ; 151 : 783-5.
 - 11) Sampson HA, Ho DG. Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 1997 ; 100 : 444-51.
 - 12) Adler BR, Assadullahi T, Warner JA, Warner JO. Evaluation of a multiple food specific IgE antibody test compared to parental perception, allergy skin tests and RAST. *Clin Exp Allergy* 1991 ; 21 : 683-8.
 - 13) Garcia-Ara C, Boyano-Martinez T, Diaz-Pena JM, Martin-Munoz F, Reche-Frutos M, Martin-Esteban M. Specific IgE levels in the diagnosis of immediate hypersensitivity to cows' milk protein in the infant. *J Allergy Clin Immunol* 2001 ; 107 : 185-90.
 - 14) Sicherer SH, Sampson HA. Food hypersensitivity and atopic dermatitis : pathophysiology, epidemiology, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999 ; 104 : S114-22.
 - 15) Crespo JF, Pascual C, Ferrer A, Burks AW, Diaz Pena JM, Esteban MM. Egg white-specific IgE level as a tolerance marker in the follow up of egg allergy. *Allergy Proc* 1994 ; 15 : 73-6.
 - 16) 海老澤元宏, 赤澤 晃, 久能昌朗, 飯倉洋治. 食物アレルギーの診断法の確立. *医療* 2000 ; 54 : 79-84.
 - 17) Carroccio A, Montalto G, Custro N, Notarbartolo A, Cavataio F, D'Amico D, et al. Evidence of very delayed clinical reactions to cow's milk in cow's milk-intolerant patients. *Allergy* 2000 ; 55 : 574-9.
 - 18) Iacono G, Cavataio F, Montalto G, Soreisi M, Notarbartolo A, Carroccio A. Persistent cow's milk protein intolerance in infants : the changing faces of the same disease. *Clin Exp Allergy* 1998 ; 28 : 817-23.
 - 19) Sicherer SH, Sampson HA. Cow's milk protein-specific IgE concentrations in two age groups of milk-allergic children and in children achieving clinical tolerance. *Clin Exp Allergy* 1999 ; 29 : 507-12.
 - 20) 宇理須厚雄 : 鶏卵アレルギーの診断と予後予知. *アレルギー科* 2000 ; 9 : 80-8.
 - 21) Bock SA. The natural history of food sensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1982 ; 69 : 173-7.

FEATURE OF FOOD ALLERGY DEVELOPED DURING INFANCY (2)

—Acquisition of Tolerance Against Hen's Egg, Cow's Milk, Wheat, and Soybean up to 3 Years Old—

Kaori Ikematsu¹⁾³⁾, Hiroshi Tachimoto²⁾³⁾, Chizuko Sugisaki³⁾,
Akinori Syukuya²⁾ and Motohiro Ebisawa³⁾

¹⁾*Department of Pediatrics, Tokyo Jikei University School of Medicine,*

²⁾*Division of Pediatric Allergy, National Hospital Organization, Sagamihara National Hospital,*

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

Background : Once food elimination is introduced, it is important to know for doctors when patients generally develop oral tolerance against eliminated food. To clarify the point, following study was conducted.

Methods : We analyzed 304 patient profiles with food allergy in our division between 1994 and 2001. The diagnosis of oral tolerance was determined by the results of food challenges or the accidental episodes of ingestion.

Results : By the age of 3 years old, 78% of food allergy patients with soybean, 63% of those with wheat, 60% of those with cow's milk, 51% of those with egg yolk, and 31% of those with egg white developed oral tolerance, respectively. IgE CAP RAST scores against cow's milk, egg yolk, and egg white in the patients without tolerance were significantly higher than those in the patients with tolerance.

Conclusion : Patients developed oral tolerance firstly against soybean followed by wheat, cow's milk, egg yolk and egg white during the first 3 years of life. The specific IgE antibody levels against egg and cow's milk are important for the diagnosis of tolerance.
