

図3 食物アレルギーの診断手順

を伴う。

消化管アレルギーは、食物アレルギー摂取後、数分～2時間で、悪心、嘔吐、腹痛、下痢をきたす。乳児においては、間欠的嘔吐、体重増加不良を呈す。

呼吸器症状として、鼻汁、鼻閉、くしゃみなどのアレルギー性鼻炎の症状を呈することがある。下気道の症状としては気道狭窄症状、喉頭浮腫、気管支喘息症状などがある。

全身症状としてはアナフィラキシーがある。あらゆるアナフィラキシー患者の集計で、その原因として食物によるものが最も多く、33%を占める<sup>9)</sup>。

症状発現までの時間は様々であるが、典型的には数分以内に起こる。しかし、食物による場合は摂取後、30分以上経ってから症状を呈する場合もあり、注意が必要である。初期の症状は口唇、舌、咽頭部の腫脹や搔痒感、嘔気、嘔吐である。皮膚、消化器、呼吸器症状以外に血圧低下、血管性虚脱、不整脈などの循環器症状を伴う。

このような致死的なアナフィラキシーの原因として、米国ではピーナッツ、種実類、魚介類、卵、牛乳が挙げられているが、わが国ではそば、魚介類、甲殻類、ピーナッツ、卵、牛乳などである。

非即時型食物アレルギーに関しては、食物と持続性あるいは反復性の症状との因果関係が気づかれないことも多い。消化器疾患として、好酸球性胃腸炎<sup>10)</sup>や、蛋白喪失性胃腸症<sup>11)</sup>、セリアック病などの報告がある。

### 5. 診断の手順

食物アレルギーの診断と原因となる食物抗原の同定には、詳細な問診、食物日誌の記録による症状の起こり

方の把握、皮膚テスト、血清特異的IgE抗体の測定に基づく原因抗原の推定、さらにはその抗原を含む食品の除去・負荷試験による原因抗原の確定が基本となる。

食物アレルギーにおける原因抗原同定のための診断手順を図3に示す。

まず、詳細な問診と食物日誌により、原因抗原を推定し、症状の起こり方を把握する。

問診のポイントは、症状を起こす食品の種類と摂取量、摂取後症状発現までの時間、再現性の確認、症状を起こす他の条件（運動など）の有無、最終の症状出現時期の確認である<sup>12)</sup>。

皮膚テストについては、プリックテストは感度は高いが、特異度は低い<sup>13)</sup>。しかし、適切な組み合わせを用いればスクリーニング検査として有用である。

遅発型反応を示した症例では、パッチテストが感度、特異度ともに高く、特異的IgE抗体測定やプリックテストよりも有用である。

いずれもin vivoの検査であるため、結果の判定に際して、薬物、全身状態による修飾を受ける可能性がないことを確認して行う。プリックテスト施行時には、アナフィラキシー反応に対応できる体制で行う。

血清の特異的IgE抗体価はプリックテストと同様感度は高いが、特異度はそれほど高くない。血清中の抗原特異的IgE抗体の存在は、個体がその抗原により感作されていることを示しているに過ぎない。

原因抗原の診断のためにはまず食物除去試験として、推定される抗原を含む食品を食事内容から除去し、症状の推移を観察する。症状の改善がみられた場合、さらに確定診断のために食物経口負荷試験が必要となる。

食物経口負荷試験には、オープン法、盲検法、二重盲検法(DBPCFC: double blind placebo controlled

表2 欧米における食物アレルギー予防方針のまとめ

	ハイリスク児	妊娠中の母親の食事制限	母乳栄養	授乳期の母親の食事制限	サプリメントの摂取	ハイリスク児の人工栄養	離乳食の開始時期
AAP, 2000	両親または一方の親および兄弟にアレルギー疾患がある	推奨しないが、行うとしてもピーナッツの制限に限る	6カ月まで	ピーナッツなどのナッツ類のみ制限(卵、牛乳については考慮)	食事制限をする場合はカルシウム、ビタミンのサプリメントを摂取する	低アレルゲン性人工乳	生後6カ月になってから(牛乳は1歳、卵は2歳、ナッツ類・魚は3歳になってから)
ESPACI/ESPGHAN, 1999	親か兄弟にアレルギー疾患がある	推奨しない	4~6カ月まで	推奨しない	検討されていない	低アレルゲン性人工乳	生後5カ月になってから
COMMENT	予防対策はハイリスク児に限って行う	食事制限の効果は証明されていない(ピーナッツは主要な食物ではなく、制限の不利益が少ない)	少なくとも4~6カ月までは母乳栄養を続ける	効果について異なった結果が報告されている	栄養障害を予防する	完全加水分解乳	

AAP: American Academy of Pediatrics

ESPACI/ESPGHAN: European Society for Pediatrics Allergology and Clinical Immunology and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition

food challenge)がある。DBPCFCは最も正確な負荷試験とされているが、その適用は症状、年齢、経過などを考慮して選択する。

食物経口負荷試験はアナフィラキシーショックなどの重篤な反応を引き起こす可能性があり、専門医による実施が勧められる。また、重篤な症状を起こすことが予想される場合や、低年齢児においては勧められない。

## 6. 発症の予知と予防

食物アレルギーの発症予防は、その後のアレルギーマーチの進展の阻止のためにも重要と考えられる。食物アレルギーは、加齢とともに寛解する傾向にあるが、アレルゲン除去食などの早期治療開始により予後が改善されることから、妊娠中の母親の食生活に介入するなど、より早期からの対応の必要性が検討されてきた。

妊娠後期に母親が卵、牛乳の完全除去を行っても、非除去群との比較で、アレルギー疾患の発症に有意差は認められなかったという報告や<sup>14)</sup>、同様に妊娠後期に除去食を行っても、臍帯血の総IgE値や特異的IgE抗体価には差がなかったという報告がある<sup>15)</sup>。

妊娠中に母親が食物アレルギーを除去することで、児のアレルギー疾患の発症率が下がるというエビデンスはなく、妊娠中に母親が食事制限をすることは勧められない。

また、授乳中の母親に対する食物アレルギー除去に関しては、乳児期以降のアレルギー疾患の発症率には関与しないと報告が多く、食物アレルギーの予防

策としては勧められない。

米国小児科学会ならびに欧州小児アレルギー学会における、妊娠中、授乳中の母親の食物除去に対する見解を表2に示す。ピーナッツなど、抗原性の強い食品は除去するとしても、基本的には除去食は推奨していない。

## 7. 経過

食物アレルギーの症状の出現の仕方や、原因となる抗原の種類は年齢によって変化する。アトピー性皮膚炎、気管支喘息、アレルギー性鼻炎などのアレルギー性疾患は原因と発症臓器を異にして、年齢とともに変化する現象がみられる。このような現象はアレルギーマーチと提唱されている<sup>16)</sup>。

食物アレルギーは、アレルギーマーチの経過の中で早期に現れる現象であり、乳幼児期における食物アレルギーによる感作を軽減させることで、その後のアレルギーマーチの進展阻止に寄与する。

乳幼児期に発症した食物アレルギーは、年齢とともにその症状は軽快することが多い。乳幼児期に食物アレルギーを保有していた小児は、3歳頃までに約70%は耐性を獲得する<sup>17)</sup>。

一方、年長児から成人になって発症した食物アレルギーや、そば、ピーナッツなどによる強いアナフィラキシー反応を呈するような場合においては、耐性化することは少なく、長期間にわたる除去を必要とすることが多い<sup>18)</sup>。

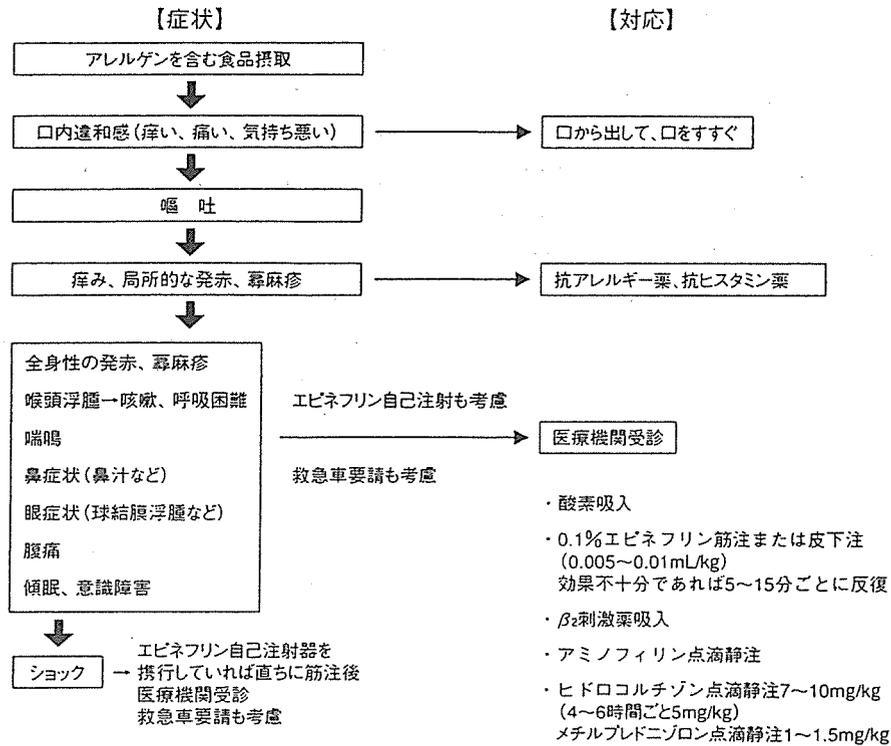


図4 即時型アレルギー反応の時間経過を追った症状の起こり方とその対応

食物アレルギーの患児ならびに保護者の QOL 改善のためには、食物アレルギーの経過、特に耐性化の状況を理解し、除去食解除の指導を行っていくべきである。

## 8. 治療

治療は、次に原因食物を摂取したときに出現するであろうアレルギー症状を予防するためのものと、食物アレルギーにより引き起こされた症状を軽快・消失させるためのものとに大別される。前者は原因食物除去を中心とした食事療法であり、後者は薬物療法が基本となる。

### 1) 食事療法<sup>19)20)</sup>

食物アレルギーの治療においては、症状を予防する方法としては、原因となる食品を摂取しないようにする除去食を中心とした食事療法が基本となる。食物アレルギーの場合、除去すればそれでよいというのではなく、代わりに摂取できる食物を積極的に検索し、必要栄養所要量を過不足なく補充し、栄養面の問題や発育・発達のチェックを併せて行わなくてはならない。

また、除去食をいつ頃から、どのようにして解除していくかということも、日常生活上重要な問題である。食物を除去することによる精神的な負担や、保育園、幼稚園、学校生活における給食における対応など、社会的問題への指導も要求される。

### 2) 薬物療法

薬物療法は、次に原因食物を摂取したときに起こると思われるアレルギー症状の出現を予防する治療と、現在おきているアレルギー症状を軽快させる治療とに大別される。

症状出現時には、その症状の種類と程度に応じて、ヒスタミン H1 拮抗薬、抗アレルギー薬、副腎皮質ステロイド薬、交感神経刺激薬の投与や、補液、酸素投与、気管内挿管、人工呼吸管理など、必要な治療を行う。

食物アレルギーが関与したアトピー性皮膚炎に対しては、クロモグリク酸ナトリウム (DSCG) の予防内服が薬価収載されている。小児のアトピー性皮膚炎に対する抗アレルギー薬の投与は、原因食物除去と同程度の効果を示すという報告もある。

### 3) アナフィラキシーショックへの対応

食物摂取により引き起こされるアナフィラキシー反応は、抗原特異的 IgE 抗体の関与する即時型反応に分類され、血圧低下を伴うアナフィラキシーショックは食物アレルギーによる症状の中で最も重篤な症状である。

摂取直後に感じる口内違和感から始まり、嘔吐、皮膚の痒みと発赤、蕁麻疹、口唇腫脹、喉頭浮腫による咳嗽、呼吸困難、喘鳴、鼻症状(鼻汁など)、眼症状(球結膜浮腫など)、腹痛、傾眠、意識障害などが順次出現していき、最重症例では、血圧低下を伴いショック状態に陥る。

発症臓器と症状の程度とは、摂取した食物中の抗原量および抗原の状態(加熱の有無など)と、生体側の

条件(腸管の透過性や血清中の抗原特異的IgE抗体量など)により決まる。

時間経過を追った、食物によるアナフィラキシー反応による症状と対応を図4に示す。

症状出現時には、患者を仰臥位にして、下肢を約30度挙上する。0.1%エピネフリンを0.005~0.01mg/kg筋注または皮下注を行う。気道確保と酸素投与を行い、血管確保後等張電解質液による急速輸液を開始する。心停止を起こしているときには心マッサージを続け、炭酸水素ナトリウムによる代謝性アシドーシスの改善を図る。

ヒドロコルチゾン(7~10mg/kg)の静注を行う。必要に応じて4~6時間ごとに5mg/kgを反復投与する。メチルプレドニゾロン(1~1.5mg/kg)の点滴静注を行うこともある。

アナフィラキシーショックへの対応として、早期のエピネフリン投与が効果的であるとして、その重要性が指摘されている。自己あるいは保護者による緊急治療薬として、体重30kg以上を対象としたエピペン®注射液0.3mgと、体重15kg以上30kg未満を対象とするエピペン®注射液0.15mgの使用が認可されている。

学校などにおいてエピネフリン自己注射を持参する場合には、「食物アレルギーによるアナフィラキシー学校対応マニュアル(小・中学校校編)」により、あらかじめ自己注射を行うタイミングを理解し、初期症状が出現した時点で対応できるよう、担任を含む複数の教職員が保管場所を把握し、手順を確認することが必要である<sup>22)</sup>。

## 9. 社会的対応

保育園、幼稚園、学校などにおける給食などにおける対応に際しては、個々の対象児のアレルゲン食品と誘発症状を指示書などで連絡し、食物アレルギー児の受け入れと給食の提供ができるように情報提供を行う。

食物アレルギー児の学校での給食対応については、地域により差があり、学童数や調理場の設備、マンパワーの問題は大きいですが、食物アレルギーに対する正しい知識が教育委員会、学校関係者、栄養士に普及することが望まれる。

園や学校での食事は家庭における食生活と同様に安全に楽しく提供されるべきであり、食育を重視した立場で、食物アレルギー児の受け入れを図ることが大切である。

## おわりに

食物アレルギーは、その臨床像は多彩であり、原因

となる食物も多岐にわたっている。アレルギー性疾患は個々の素因としての要因に加えて、食物のみならず様々な環境因子により発症する。

食物アレルギーの問題は日常の食生活の問題ではあるが、社会的な対応も求められる。特に成長期の小児においては、発達に見合った食事療養が重要となる。

学校、保育所などにおいて健全な心身を養い、豊かな人間性を育むことができるようにするため、平成17年には食育基本法も制定された。食物アレルギーの小児においても、食育の推進が図られるよう、食物アレルギー診療ガイドラインの普及を図るべく、保護者ならびにコメディカルのための食物アレルギーハンドブックを作成中である。

## 文 献

- 1) 日本小児アレルギー学会食物アレルギー委員会. 食物アレルギー診療ガイドライン2005. 向山徳子, 西間三馨監修. 東京:協和企画, 2005.
- 2) 杉崎千鶴子, 池田有希子, 田知本寛, 他. 乳児期食物アレルギーの有病率に関する疫学調査(第3報). アレルギー 2004; 53: 953.
- 3) 今井孝成, 板橋家頭夫. 学校給食における食物アレルギーの実態. 日児誌 2005; 109: 1117-1122.
- 4) 飯倉洋治. 厚生省食物アレルギー対策検討委員会. 平成11年度報告書. 2001.
- 5) Kondo N, Fukutomi O, Agata H, et al. The role of T lymphocytes in patients with food-sensitive atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 1993; 91: 658-668.
- 6) 近藤直実. 食物アレルギーの免疫学的機序. 小児科診療 2004; 67: 1061-1068.
- 7) Bellanti JA, Sabara A, Zelig BJ. Gastrointestinal immunopathology and food allergy. Ann Allergy Immunol 2004; 93: s26-s32.
- 8) Sampson HA. Food allergy. Part I: Immunopathogenesis and clinical disorders. J Allergy Clin Immunol 1999; 103: 717-728.
- 9) Anaphylaxis and food allergy. In: Metcalfe DD, Sampson HA, Simon RA, eds. Food Allergy. Cambridge: Blackwell Science, 1997: 245-257.
- 10) Naylor AR. Eosinophilic gastroenteritis. Scott Med J 1990; 35: 163-165.
- 11) Waldmann TA, Wochner RD, Laster L, et al. Allergic gastroenteropathy. A cause of excessive gastrointestinal protein loss. N Engl J Med 1967; 276: 762-769.
- 12) Sampson HA. Food allergy. Part 2: diagnosis and management. J Allergy Clin Immunol 1999; 103: 981-989.
- 13) Caffarelli C, Cavagni G, Giordano S, et al. Relationship between oral challenges with previously uningested egg and egg-specific IgE antibodies and skin prick test in infants with food allergy. J Allergy Clin Immunol 1995; 95: 1215-1220.
- 14) Falth-Magnusson K, Kjellman NI. Development of atopic disease in babies whose mothers were re-

- ceiving exclusion diet during pregnancy—a randomized study. *J Allergy Clin Immunol* 1987 ; 80 : 868—875.
- 15) Lilja G, Dannaeus A, Falth-Magnusson K. Immune response of the atopic woman and foetus : effects of high- and low-dose food allergen intake during late pregnancy. *Clin Allergy* 1988 ; 18 : 131—142.
  - 16) 馬場 実. アレルギー疾患の発症とその展開—予知と予防の可能性について. *アレルギー* 1989 ; 38 : 1061—1069.
  - 17) Bock SA. Prospective appraisal of complaints of adverse reactions to foods in children during the first 3 years of life. *Pediatrics* 1987 ; 79 : 683—688.
  - 18) Pastorello EA, Stocchi L, Pravettoni V, et al. A role of the food elimination diet in adults with food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1989 ; 84 : 475—483.
  - 19) 中村 晋, 飯倉洋治編. 最新食物アレルギー. 大阪 : 永井書店, 2002.
  - 20) 馬場 實, 中川武正編. 食物アレルギーの手びき. 東京 : 南江堂, 2003.
  - 21) Sampson HA, Mendelson L, Rosen JP. Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. *N Engl J Med* 1992 ; 327 : 380—384.
  - 22) 日本小児アレルギー学会 食物アレルギー委員会編. 食物アレルギーによるアナフィラキシー学校対応マニュアル (小・中学校編). 2005.
-

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<sup>1)</sup>, (独) 国立病院機構相模原病院小児科<sup>2)</sup>, 同 臨床研究センターアレルギー性疾患研究部<sup>3)</sup>

井口 正道<sup>1)3)</sup> 宿谷 明紀<sup>2)</sup> 小俣 貴嗣<sup>2)</sup>

田知本 寛<sup>2)</sup> 海老澤元宏<sup>3)</sup>

### 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 $4.6 \pm 0.4$ 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 $3.5 \pm 0.2$ 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<sup>1)</sup>との報告、ADが重症であるほどFAの関与が高いとの報告<sup>2)</sup>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<sup>3)</sup>、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

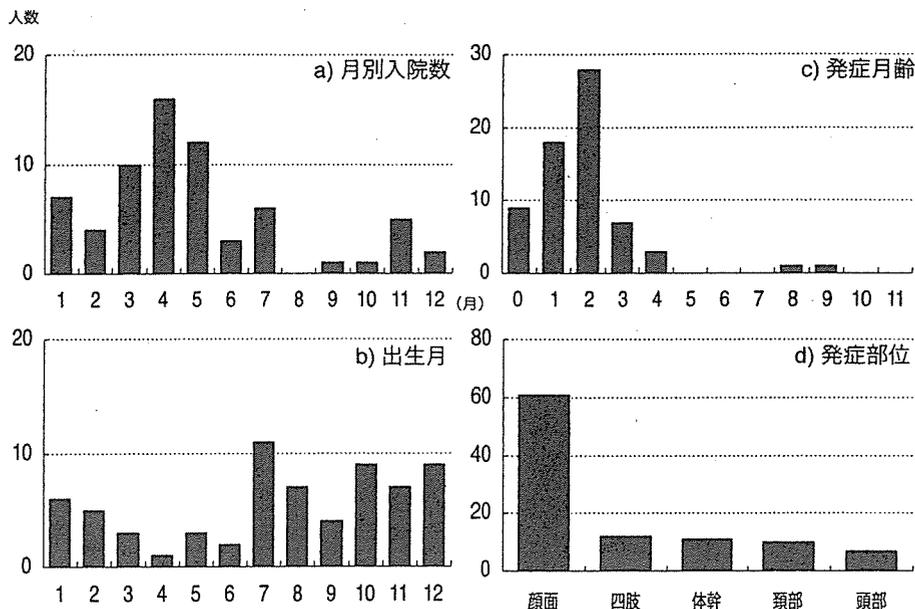


図1 患者背景

- 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/mm<sup>3</sup>、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の関係重回帰分析すると、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

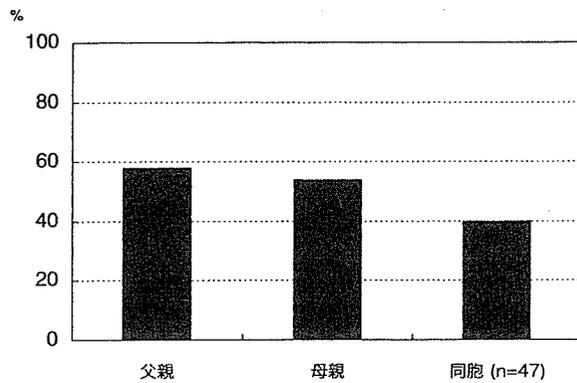


図2 アレルギー疾患の家族歴  
家族歴では父親が58%、母親が54%、同胞が40%でアレルギー疾患を持っている。

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 $4.6 \pm 0.4$ 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 $3.5 \pm 0.2$ 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)。

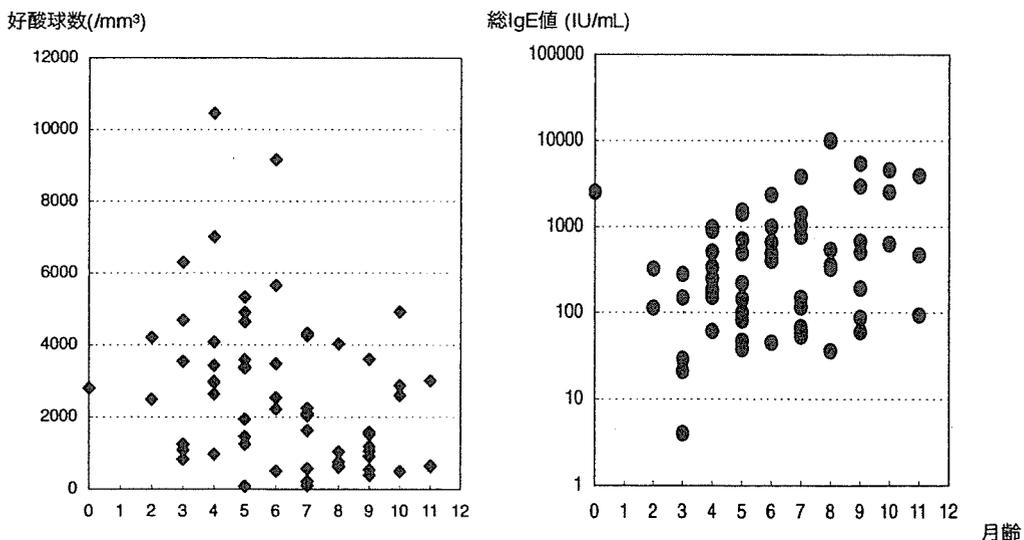
退院時に確定した食物抗原は卵白が67例 (100%) と最も多く、次いで牛乳61例 (91%)、小麦35例 (52%)、大豆16例 (24%)、魚11例 (16%)、芋9例 (13%)、鶏肉8例 (12%)、ごま6例 (9.0%)、落花生4例 (6.0%)、豚肉3例 (4.4%)、甲殻類3例 (4.4%)、米1例 (1.5%) の順であった (図7)。

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、その内訳はカボ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

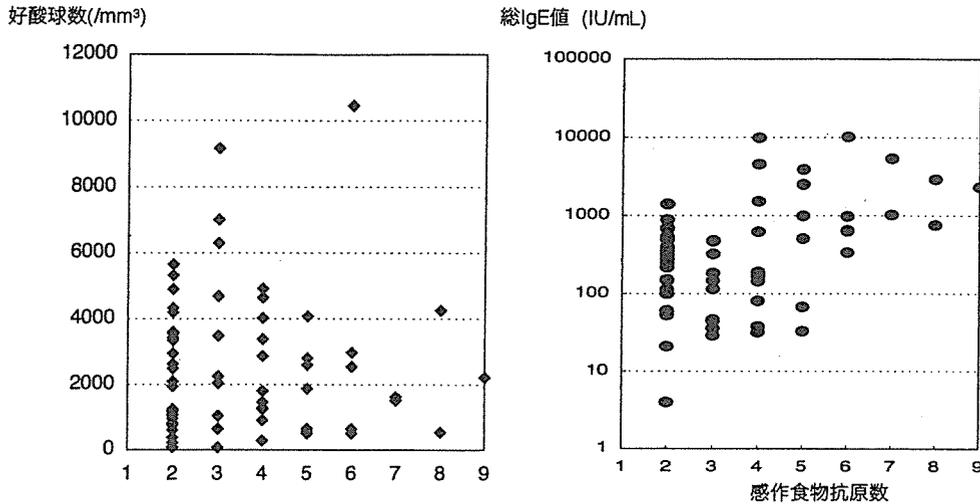
1. 患者背景について

今回の調査では7月以降に生まれた乳児が主に3~



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

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 <sup>3</sup> )	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。

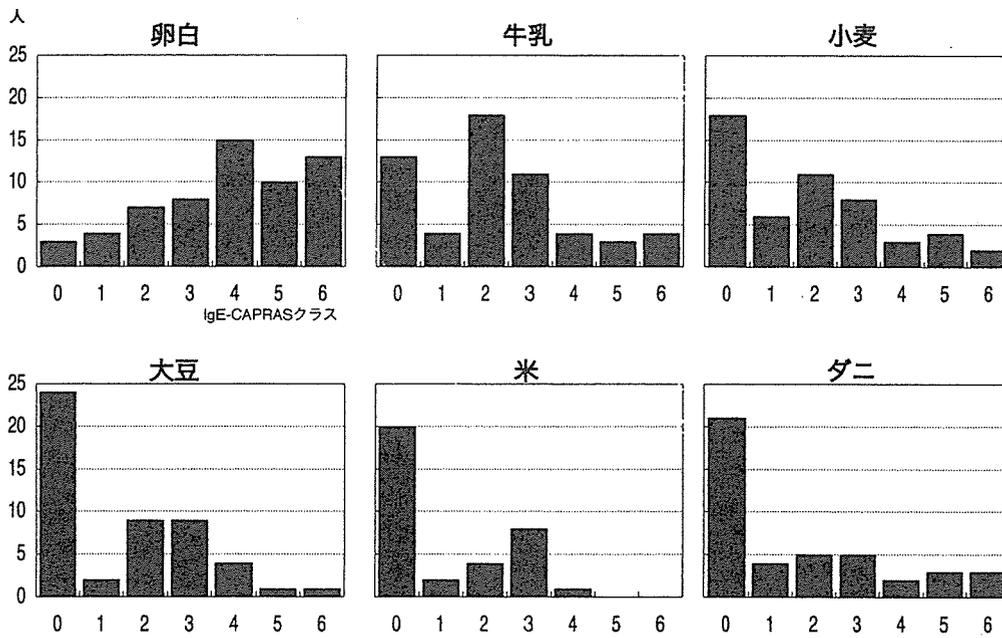


図5 入院時抗原別IgE-CAPRAST score  
最も陽性率（陽性：クラス1以上）の高かった抗原は卵白で95%を呈し、クラス6が22%みられた。その他の抗原の陽性率は牛乳81%、小麦65%、大豆52%、米43%だった。また吸入抗原のダニでも51%で陽性だった。

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<sup>4)</sup>、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<sup>5)</sup>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

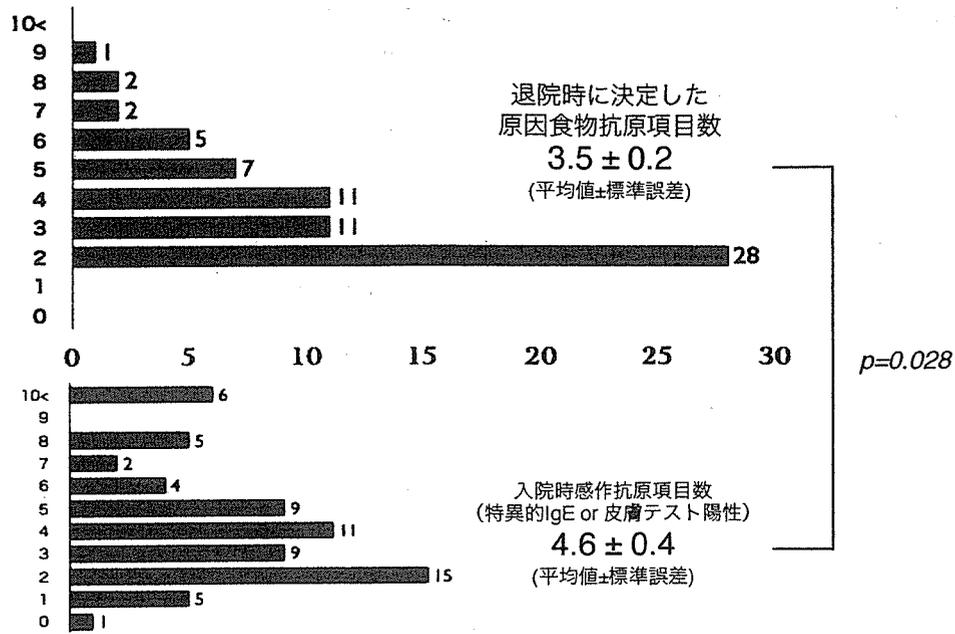


図6 入院時感作抗原項目数と退院時に決定した原因食物抗原項目数  
 入院により原因食物抗原数を入院時にIgE-CAPRASTまたは皮膚テストにて陽性を示した抗原数と比べ平均1.1項目減少させることが出来た。(p = 0.028)

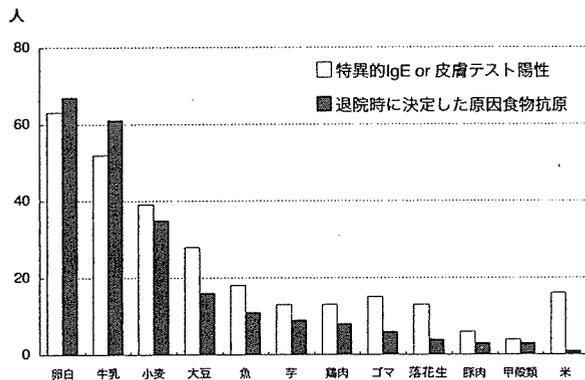


図7 抗原別感作と数と原因抗原数の比較  
 退院時に決定した原因食物抗原は、卵、牛乳、小麦、大豆、魚、芋、鶏、ゴマ、落花生、豚、甲殻類、米の順に多かった。そのうち卵と牛乳に関しては感作以上の症例で原因食物と決定された。

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<sup>5)</sup>。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<sup>®</sup>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<sup>14)</sup>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<sup>14)</sup>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 al<sup>6)</sup>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<sup>7)</sup>。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 Iguchi<sup>1)</sup>, Akinori Shukuya<sup>2)</sup>, Tadatsugu Komata<sup>2)</sup>, Hiroshi Tachimoto<sup>2)</sup> and Motohiro Ebisawa<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Pediatrics, The Jikei University School of Medicine

<sup>2)</sup>Department of Pediatrics, National Organization Sagamihara National Hospital

<sup>3)</sup>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 weak 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<sup>1)</sup>, (独) 国立病院機構相模原病院小児科<sup>2)</sup>, 同 臨床研究センターアレルギー性疾患研究部<sup>3)</sup>

井口 正道<sup>1)3)</sup> 宿谷 明紀<sup>2)</sup> 小俣 貴嗣<sup>2)</sup>

田知本 寛<sup>2)</sup> 海老澤元宏<sup>3)</sup>

### 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

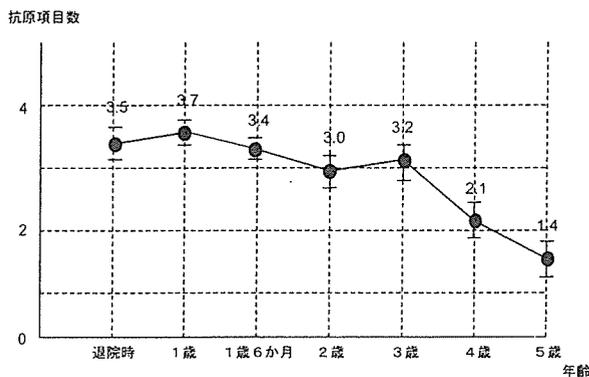


図1 退院後の原因食物抗原数の経時的変化

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に減少し、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( $\chi^2$ 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<sup>1)</sup>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<sup>2)</sup>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 al<sup>3)</sup>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

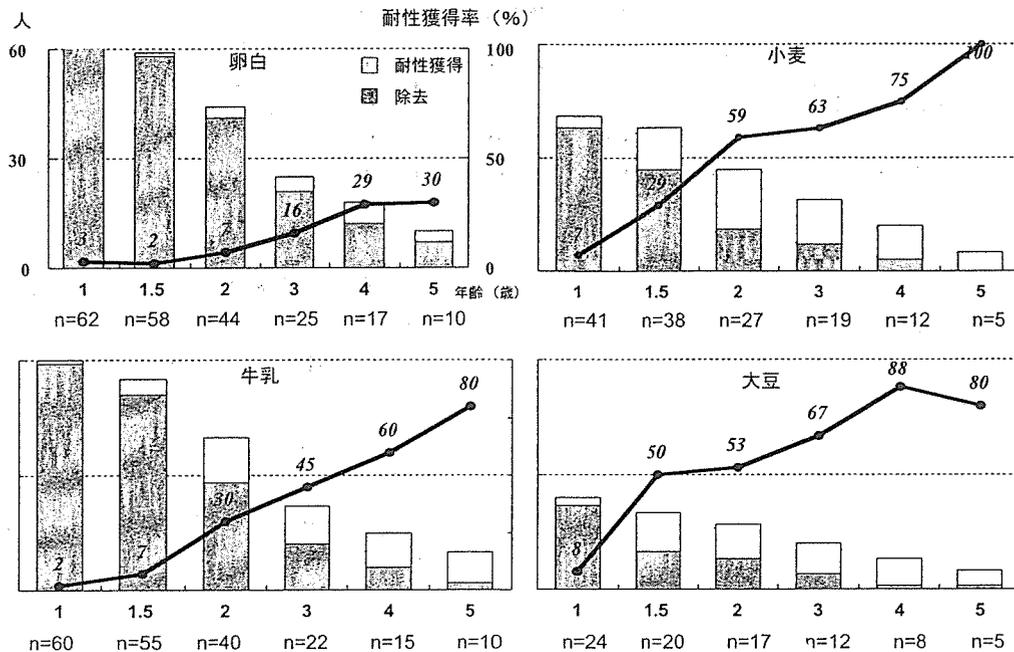


図2 抗原別耐性獲得率の推移

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歳で耐性獲得率を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。

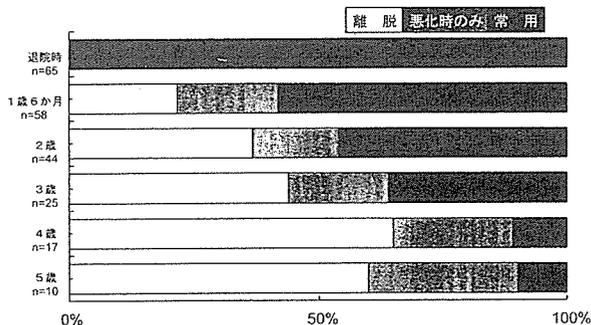


図3 ステロイド使用状況の推移

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。

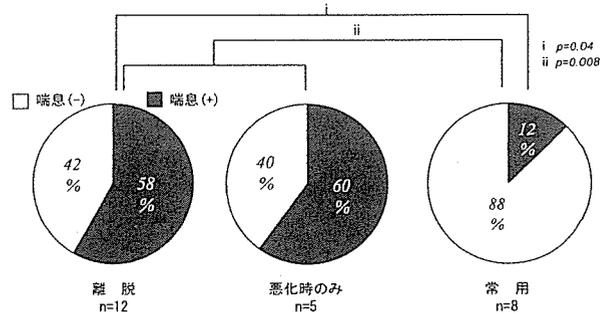


図4 ステロイド軟膏使用状況別喘息発症状況  
離脱群、悪化時のみ使用群からの喘息発症が常用群からの発症と比べてχ(カイ)2乗検定で統計学的に有意に高い結果を得た。

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<sup>5)</sup>。

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 al<sup>6)</sup>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。

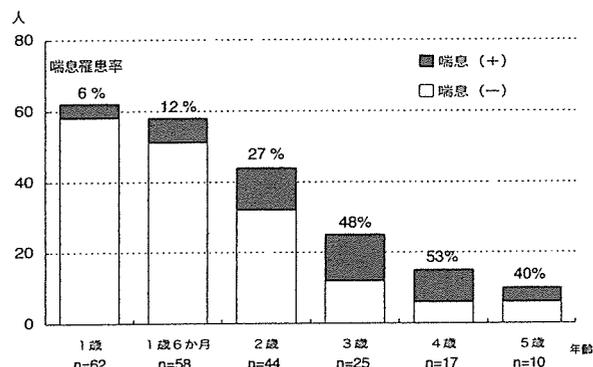


図5 気管支喘息の罹患率の推移  
対象群の気管支喘息罹患率は4歳で過半数を超える53%であった。

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<sup>7)</sup>、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<sup>7)</sup>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みの群で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

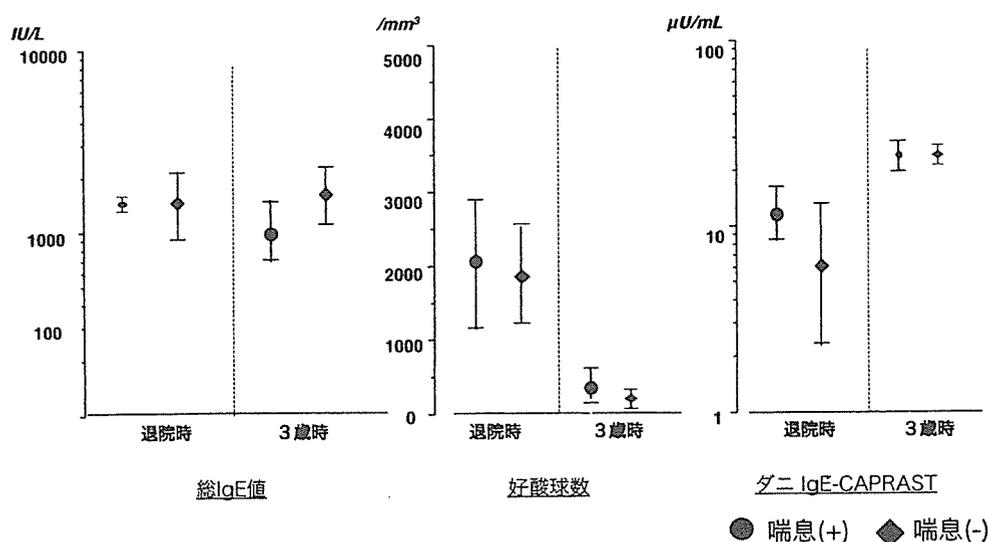


図6 入院時と3歳時の総IgE値、好酸球数、ダニIgE値は喘息発症群と非発症群の比較  
喘息発症群と非発症群の入院時および3歳時におけるIgE値、好酸球数、ダニIgE値の比較で有意差は認めなかった。3歳時のダニIgE値においても両群間に差は認めない。

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 al<sup>9)</sup>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<sup>9)</sup>や Buston et al<sup>10)</sup>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 Iguchi<sup>1)3)</sup>, Akinori Shukuya<sup>2)</sup>, Tadatsugu Komata<sup>2)</sup>, Hiroshi Tachimoto<sup>2)</sup> and Motohiro Ebisawa<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Pediatrics, The Jikei University School of Medicine

<sup>2)</sup>Department of Pediatrics, National Organization Sagamihara National Hospital

<sup>3)</sup>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

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

杉井京子<sup>1)</sup> 田知本寛<sup>2)</sup> 宿谷明紀<sup>2)</sup>

鈴木 誠<sup>2)</sup> 海老澤元宏<sup>1)</sup>

【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<sup>1)</sup>。動物由来の食物摂

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<sup>2)</sup>。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<sup>3)</sup>。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<sup>3)4)</sup>。成人 OAS の大半はクラス 2 食物アレルギーに属する<sup>4)5)</sup>。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<sup>2)</sup>。

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<sup>2)12)</sup>。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<sup>2)</sup>。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、 $\chi^2$  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。

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	1.13 (2)	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	0.80 (2)	ND	-	-		11y	-	> 100 (6)	5.41 (3)	15.9 (3)	74.1 (5)	ND
11	F	Melon	0.45 (1)	ND	-	-		5y	+	> 100 (6)	< 0.35 (0)	0.41 (1)	5.39 (3)	ND
12	M	Tomato	5.23 (3)	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	Melon	0.60 (1)	ND	-	-		1y	-	> 100 (6)	2.95 (2)	2.2 (2)	1.86 (2)	ND
14	M	Strawberry	0.59 (1)	ND	-	+	Egg white 21.7 (4), milk 12.0 (3), peanut 3.90 (3), sesame 3.16 (2), almond 1.61 (2)	11y	+	> 100 (6)	> 100 (6)	9.46 (3)	94.9 (5)	ND
15	M	Kiwi	0.77 (2)	ND	-	+	Buckwheat 0.63 (1)	3y	+	16.8 (3)	1.64 (2)	1.47 (2)	0.74 (2)	ND
16	M	Kiwi	2.93 (2)	ND	An	+		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

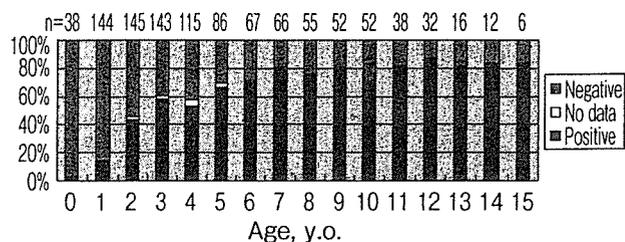


Fig. 1-a. Frequency of specific IgE antibody positive to the Japanese cedar pollen of 1067 patients with any allergic disease.

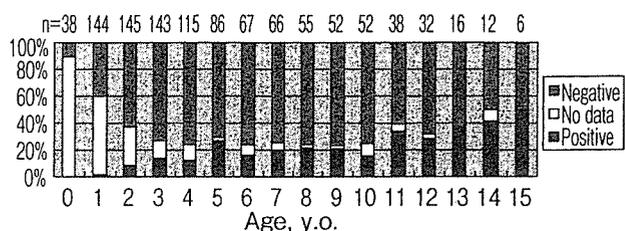


Fig. 1-b. Frequency of specific IgE antibody positive to the orchard grass pollen of 1067 patients with any allergic disease.

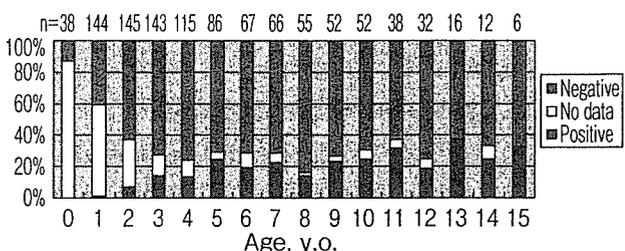


Fig. 1-c. Frequency of specific IgE antibody positive to the ragweed pollen of 1067 patients with any allergic disease.

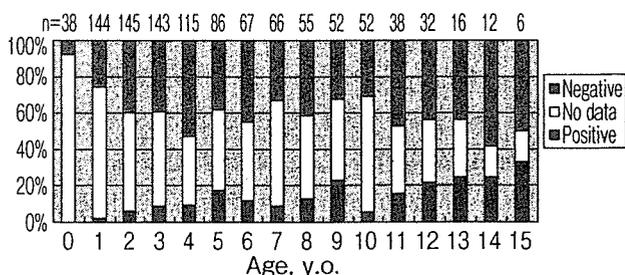


Fig. 1-d. Frequency of specific IgE antibody positive to the alder pollen of 1067 patients with any allergic disease.