

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

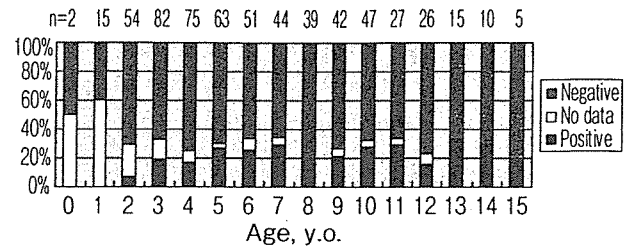


Fig. 2-c. Frequency of specific IgE antibody positive to the ragweed pollen among allergic rhinitis or allergic conjunctivitis.

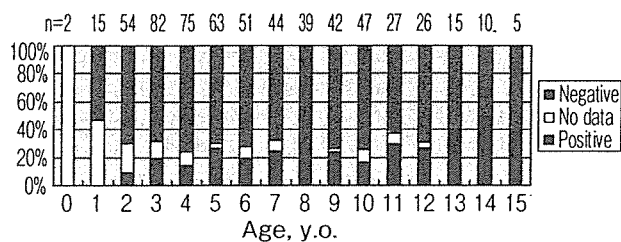


Fig. 2-b. Frequency of specific IgE antibody positive to the orchard grass pollen among allergic rhinitis or allergic conjunctivitis.

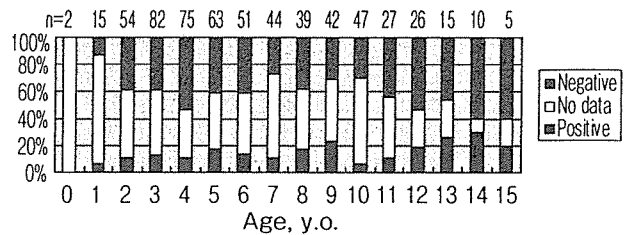


Fig. 2-d. Frequency of specific IgE antibody positive to the alder pollen among allergic rhinitis or allergic conjunctivitis.

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

これをさらにアレルギー性鼻炎または結膜炎の 579 人を対象とすると、スギ花粉特異的 IgE 抗体陽性率が特に低年齢で上昇していた。例えば 1 歳では 15 人中 4 人がスギ花粉特異的 IgE 抗体陽性であった (Fig. 2)。

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

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

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

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

## 考 察

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

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

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

Table 5-a Sensitization to Japanese cedar pollen and OAS

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

Odds ratio 18.93

95% confidence interval 1.07-335

 $p = 0.005$ 

Table 5-b Sensitization to orchard grass pollen and OAS

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

Odds ratio 9.33

95% confidence interval 2.18-40

 $p = 0.001$ 

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

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

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

Table 5-c Sensitization to ragweed pollen and OAS

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

Odds ratio 6.67

95% confidence interval 1.46-30

 $p = 0.009$ 

Table 5-d Sensitization to alder pollen and OAS

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

Odds ratio 6.80

95% confidence interval 1.27-36

 $p = 0.016$ 

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

花粉症を伴わない OAS の臨床症候群として lipid transfer protein syndrome と latex-fruit syndrome がある。lipid transfer protein syndrome は南ヨーロッパに多く、桃などに対する OAS からときに全身症状を引き起こし、様々な植物由来の食物(サクランボ、スモモ、杏、リンゴ、とうもろこし)に交叉反応を示すが、シラカバ花粉には反応しない。lipid transfer protein (以下 LTP と略す) family が主要抗原と考えられており、モモ (Pru p 3)、アプリコット (Pru ar 3)、プラム (Pru s 3)、サクランボ (Pru a 3) 等に見出されている。LTP がアレルゲンの場合、症状がより重篤になる場合が多く、複数の食物に反応することが多い。オレンジ中の LTP allergen family が Pru p3 に交叉抗原性を示したという報告があり<sup>7)</sup>、症例 5、症例 8 はオレンジ中の LTP allergen family に反応した可能性も推測される。

ラテックスアレルギー患者は、野菜や果物(バナナ

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

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

誘発食物は、成人 OAS 例の報告では、メロン、モモ、キウイ、リンゴ等が多い<sup>11)12)</sup>が、今回我々が経験した小児 OAS 例においてはキウイ、トマト、オレンジ、メロンが多かった。成人ではリンゴが上位にあるが、小児ではトマトが上位にある。小児は成人と比し、花粉に暴露される機会が少ないため、花粉の吸入による感作亢進よりも、暴露される機会が多い経口摂取による感作亢進が関与しやすい可能性が考えられ、クラス 2 食物アレルギーの機序だけでなく、クラス 1 食物アレル

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

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

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

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

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

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

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

#### まとめ

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

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

していることが明らかになった。

#### 文献

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

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

Kyoko Sugii<sup>1)</sup>, Hiroshi Tachimoto<sup>2)</sup>, Akinori Syukuya<sup>2)</sup>, Makoto Suzuki<sup>2)</sup> and Motohiro Ebisawa<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>*Department of Pediatrics, National Hospital Organization Sagamihara National Hospital*

<sup>2)</sup>*Clinical Research Center for Allergy and Rheumatology,  
National Hospital Organization Sagamihara National Hospital*

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

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

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

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

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

【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<sup>1)</sup>。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ある。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<sup>2)</sup>。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<sup>3)</sup>。

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元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実例として全部で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 $19.5 \pm 2.4$ 歳（mean  $\pm$  SE：以下全て同様に表示）であった。Total IgE の平均は $1791 \pm 437$  IU/ml と高く、平均好酸球数も $505 \pm 398$  / $\mu$ l と多かった（Table 1）。エビ特異的 IgE 抗体価の平均値は $10.6 \pm 1.9$  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、何らかの皮膚症状を呈する症例は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 / $\mu$ 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

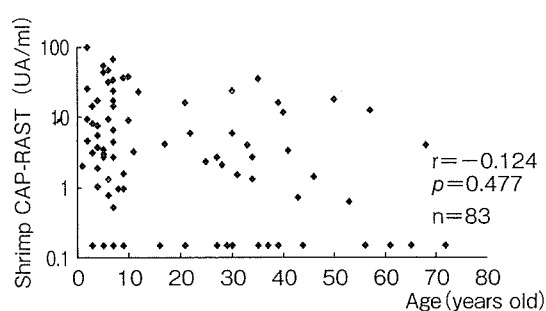


Fig. 1. Age distribution of shrimp CAP-RAST.

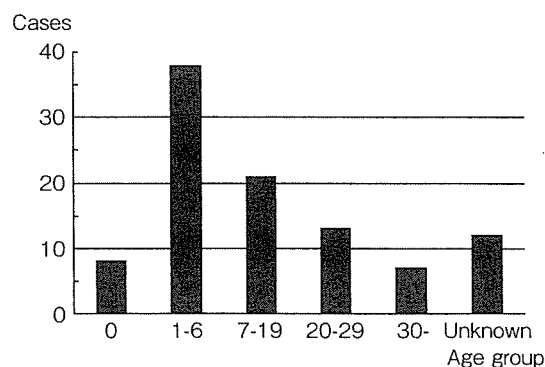


Fig. 2. Onset age of shrimp allergy.

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



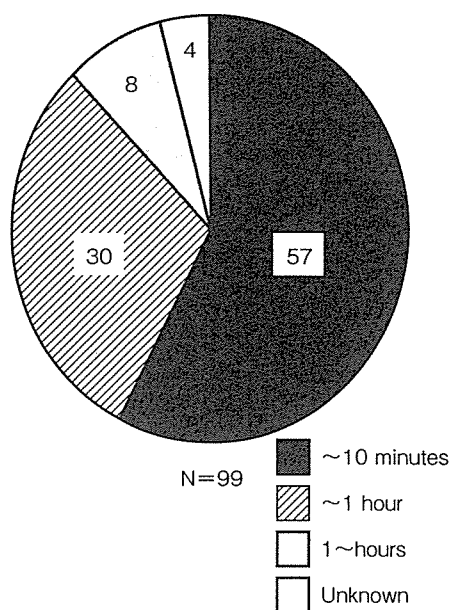


Fig. 3-a. Reaction time after ingestion.

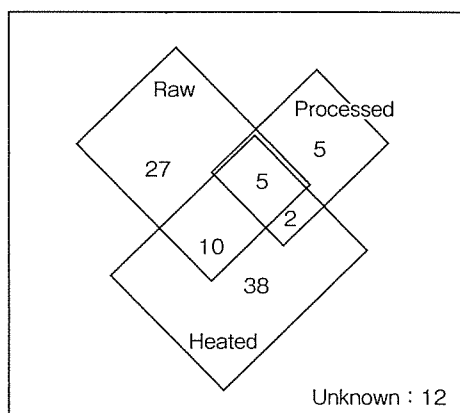


Fig. 3-b. Cooking form.

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
	Eczeema	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<sup>4)</sup>  
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<sup>1)</sup>  
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%<sup>3)</sup>、カニ類の

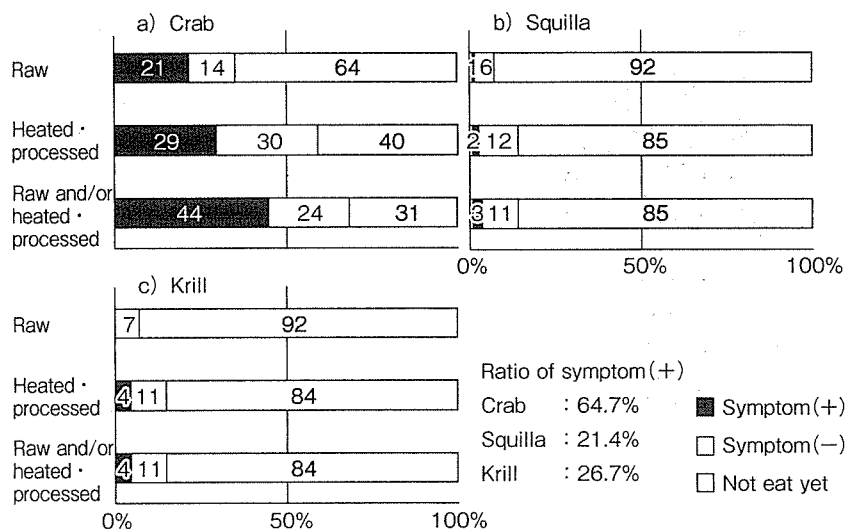


Fig. 4. Ratio of symptom eating crustaceans.

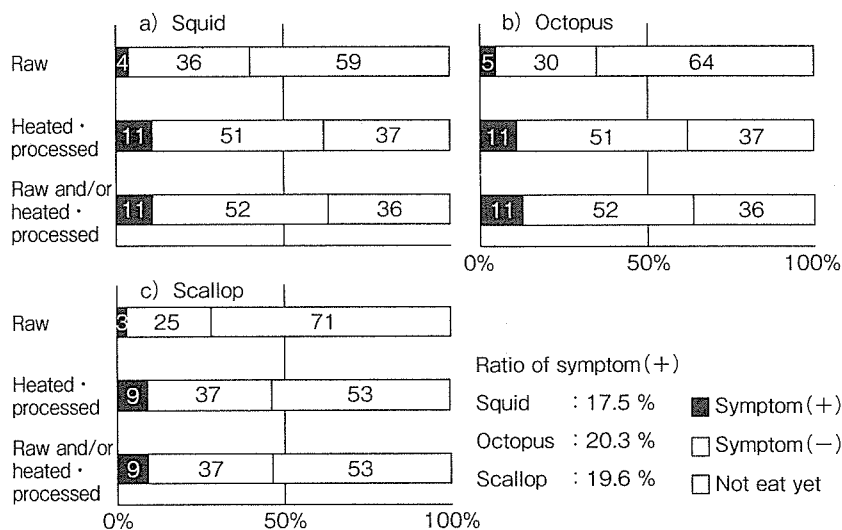


Fig. 5. Ratio of symptom eating mollusks and shellfish.

*Charybdis feriatius* 由来 トロポミオシン *Chaf1* と *Pen a 1* の相同性は 90% 以上<sup>3)</sup>であることが明らかにされている。また、塩見の報告<sup>5)</sup>ではクルマエビ、ウシエビ、タラバガニ、ズワイガニ、シャ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。オキアミやシャ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

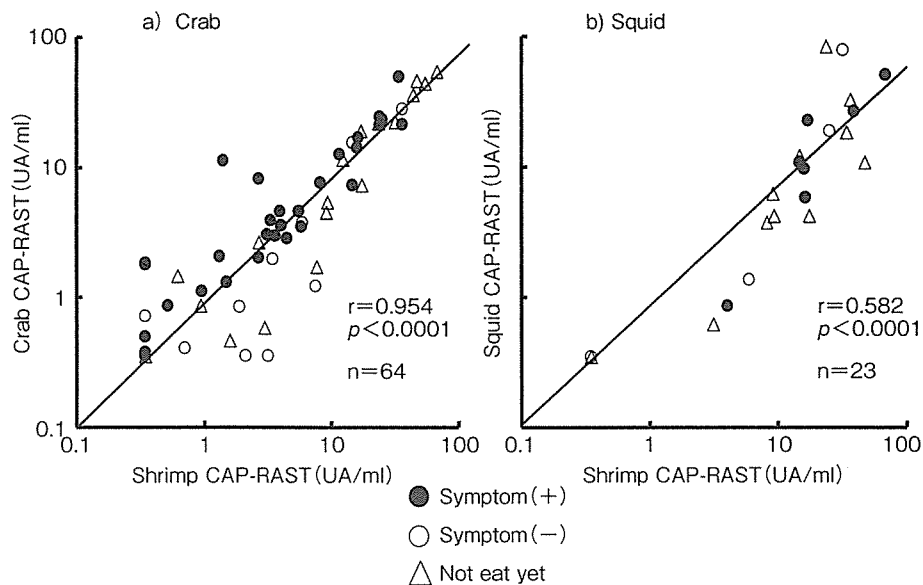


Fig. 6. Correlation of CAP-RAST.

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<sup>3)6)</sup>。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<sup>3)</sup>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<sup>7)</sup>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 Tomikawa<sup>1)</sup>, Naohito Suzuki<sup>2)</sup>, Atsuo Urisu<sup>3)</sup>, Takahiro Tsuburai<sup>4)</sup>,  
Setsuko Ito<sup>5)</sup>, Rumiko Shibata<sup>6)</sup>, Komei Ito<sup>7)</sup> and Motohiro Ebisawa<sup>8)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Pediatrics, National Hospital Organization Sagami National Hospital

<sup>2)</sup>Department of Allergy and Respiratory Medicine, Doai Memorial Hospital

<sup>3)</sup>Department of Pediatrics, Fujita Health University The Second Teaching Hospital

<sup>4)</sup>Department of Allergy, National Hospital Organization Sagami National Hospital

<sup>5)</sup>Doshisha Women's College of Liberal Arts

<sup>6)</sup>Department of Pediatrics, National Hospital Organization Fukuoka National Hospital

<sup>7)</sup>Division of Allergology, Aichi Children's Health and Medical Center

<sup>8)</sup>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.<sup>1</sup> 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.<sup>2</sup> 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.<sup>3</sup> CCL17 is produced by monocyte-derived dendritic cells, endothelial cells, bronchial epithelial cells and epidermal keratinocyte (KC).<sup>2</sup> CCL17 functions as selective chemoattractant and serves for the recruitment and migration of T cells that express CC chemokine receptor 4 (CCR4).<sup>4</sup> We have shown that serum levels of CCL17 is elevated in patients with atopic dermatitis (AD) and reflect the disease activity of AD.<sup>5,6</sup> We have also shown that serum levels of CCL17 are elevated in patients with bullous pemphigoid (BP) and mycosis fungoides (MF).<sup>7,8</sup> 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  $-20^{\circ}\text{C}$  until measurement of serum CCL17 levels was performed using enzyme linked immunosorbent assay as previously described.<sup>6</sup> We have shown that serum CCL17 levels are higher than plasma CCL17 levels and that platelets contain CCL17.<sup>6</sup> 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.<sup>5,6</sup> 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

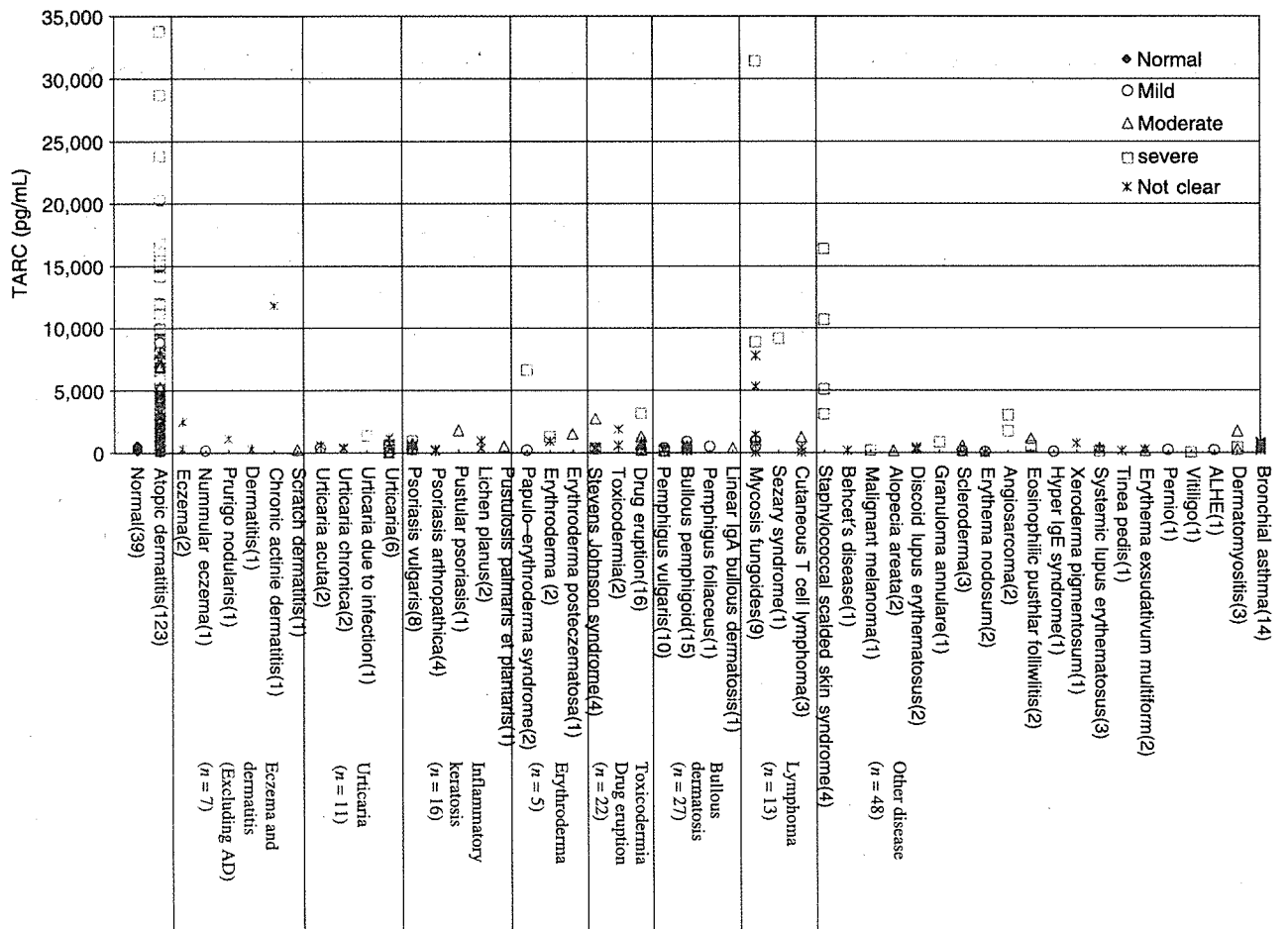
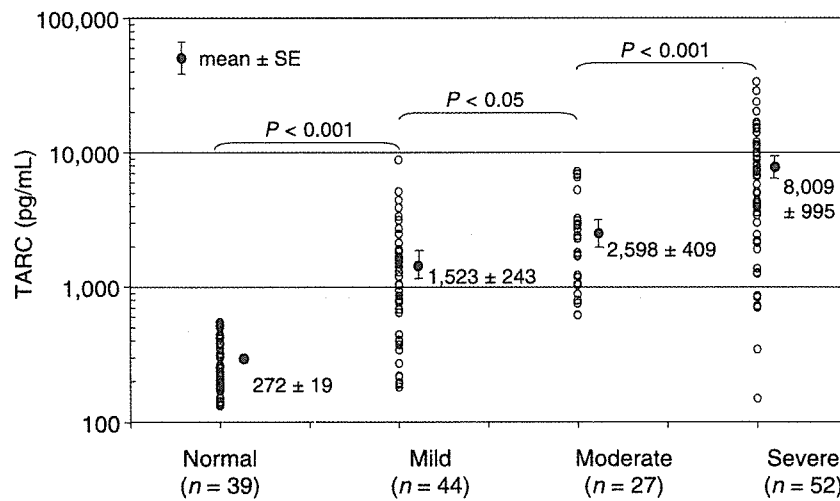


Figure 1. Serum TARC levels in patients with various skin diseases.



Statistical analysis were performed using T-test of Welch.

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,<sup>1</sup> Takashi KAKINUMA,<sup>1</sup> Hidehisa SAEKI,<sup>1</sup>  
Tatsuya HORIKAWA,<sup>2</sup> Youko KATAOKA,<sup>3</sup> Takao  
FUJISAWA,<sup>4</sup> Shinichi SATO,<sup>5</sup> Kazuhiko TAKEHARA,<sup>6</sup> Takeshi  
NAKAHARA,<sup>7</sup> Shuji FUKAGAWA,<sup>7</sup> Masataka FURUE<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Department of Dermatology, Faculty of Medicine, University of Tokyo, Tokyo,

<sup>2</sup>Department of Dermatology, Kobe University, School of Medicine, Kobe,

<sup>3</sup>Department of Dermatology, Osaka Prefectural Medical Center for Respiratory  
and Allergic Diseases, Osaka,

<sup>4</sup>Department of Pediatrics and Allergy, National Mie Hospital, Mie,

<sup>5</sup>Department of Dermatology, Nagasaki University, School of Medicine, Nagasaki,

<sup>6</sup>Department of Dermatology, Kanazawa University,  
School of Medicine, Kanazawa and

<sup>7</sup>Department 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<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>。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<sup>3)</sup>。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<sup>4)</sup>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<sup>5)~9)</sup>。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



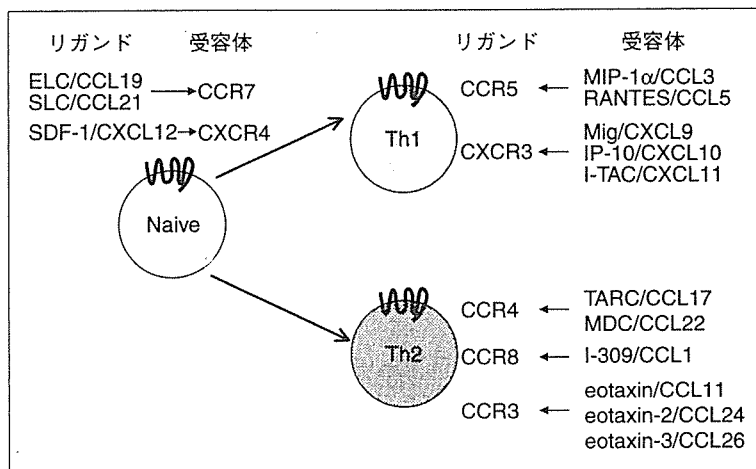


図1 ヘルパーT細胞の分化とケモカイン受容体

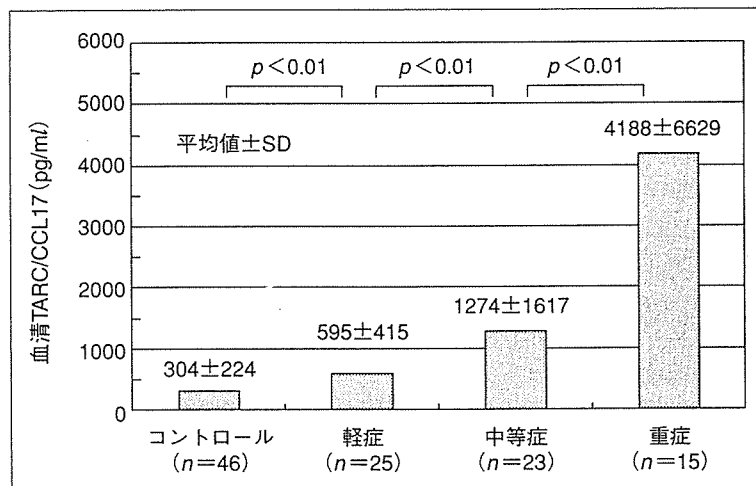


図2 小児アトピー性皮膚炎の重症度と血清TARC/CCL17(文献<sup>10)</sup>より引用改変)

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<sup>10)</sup>。

### 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のが、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<sup>11)</sup>。われわれはTARC/CCL17の小児における正常値を検討し

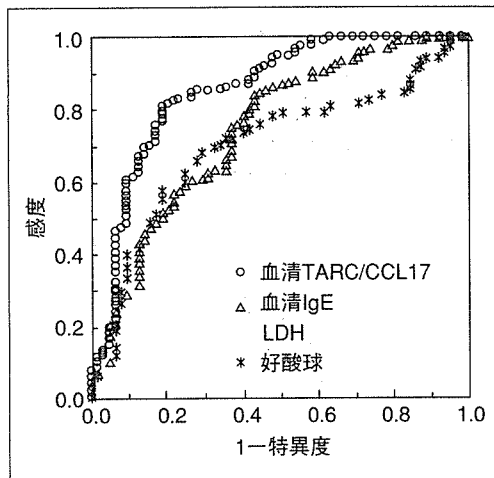


図3 アトピー性皮膚炎診断における血清TARC/CCL17, 血清IgE, LDH, 好酸球数のROC曲線。TARC/CCL17の曲線下面積は0.85であり, 他の検査指標(曲線下面積はそれぞれ0.74, 0.63, 0.70)より優れていた。(文献<sup>10</sup>)より引用改変)

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<sup>12)</sup>であり, 無刺激の状態でもIL-4産生に傾く<sup>13)</sup>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<sup>14)</sup>, 皮膚のケラチノサイト<sup>15)</sup>, 気道上皮細胞<sup>6)</sup>, 血小板<sup>8)</sup>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

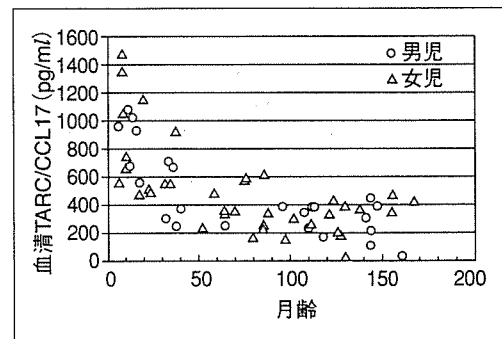


図4 非アレルギー対照群における血清TARC/CCL17男女差はみられないが, 生後48か月後を境に, それ以下の年齢で高いことが明らかである。(文献<sup>10</sup>)より引用改変)

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<sup>14)</sup>。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<sup>16)</sup>。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<sup>17)</sup>。一方、喘息患者でアレルギー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<sup>18)19)</sup>。

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<sup>20)</sup>。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ギー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<sup>21)</sup>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<sup>22)</sup>。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<sup>23)</sup>。

### 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<sup>24)</sup>。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, Nomiya 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- $\gamma$ -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, Robbiani 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.

\* \* \*