

厚生労働科学研究費補助金

免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業

アレルギー性疾患の発症・進展・重症化の予防に関する研究

平成18年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 海老澤 元宏

平成19（2007）年3月

## —目次—

### I. 総括研究報告書

#### アレルギー性疾患の発症・進展・重症化の予防に関する研究（研究総括）

海老澤 元宏-----1

### II. 分担研究報告

#### 1. アレルギーマーチの進展因子と予防に関する研究

海老澤 元宏-----5

#### 2. アレルギー性疾患の発症・重症化の予知に関する研究

近藤 直実-----9

#### 3. アレルギー性疾患の発症因子の前方視的研究

荒川 浩一-----12

#### 4. 食物アレルギーの診断方法に関する研究

—食物アレルギーの診断におけるヒスタミン遊離反応の有用性に関する研究—

田知本 寛-----15

#### 5. 食物アレルギーの発症・重症化の予防に関する研究

伊藤 節子-----18

#### 6. 食物アレルギーの病態解明と診断・治療の開発に関する研究

—鶏卵アレルギーの経口免疫療法とアレルゲン特異的T細胞応答のトランスクリプトーム解析—

宇理須 厚雄-----21

#### 7. 食品成分による食物アレルギーの制御に関する研究

穠山 浩-----24

#### 8. 食物アレルギーの免疫学的制御に関する研究

大嶋 勇成-----27

#### 9. アレルギー性疾患発症と自然免疫に関する研究

玉利 真由美-----30

#### 10. アレルギー性疾患の発症と環境アレルゲンに関する研究

安枝 浩-----33

#### 11. RSウイルス感染と小児気管支喘息発症に関する研究

下条 直樹-----36

## アレルギー性疾患の発症・進展・重症化の予防に関する研究

主任研究者 海老澤 元宏 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

### 研究要旨

3つのコホート研究において共通して明らかになったことは乳幼児期のADのリスクとして乳児期の湿疹、家族のアレルギー歴の存在で、乳児期の栄養方法の関連性は認められなかったことである。相模原の調査で3歳児の喘息の発症には乳児期の湿疹、AD、FAの既往および合併、同居家族の喫煙の影響が大きく寄与していた。経年的なフォローにより体内因子（臍帯血）、環境因子（皮膚水分量）などとアレルギー性疾患の発症の関係を解析可能である。相模原でのコホート研究の成果に基づいて相模原病院において呼吸器ウイルス感染症、ダニ抗原暴露をモニターしながらの喘息発症ハイリスクのAD/FAの乳児の前向き研究、さらに理化学研究所と共同でFAに関する遺伝子多型の研究を開始した。FAに関する診断（食物負荷試験ネットワーク研究、好塩基球からのヒスタミン遊離試験）、治療（加工食品中の鶏卵抗原の定量）、予防に関する実地的な研究成果も得られ、食物アレルギーの診療の手引きの改訂に役立てるデータも揃いつつある。BAの遺伝子多型、ダニ抗原モニター法、RSVに対する獲得免疫に関する研究成果も得られ、分担研究者間での共同研究も始まった。

宇理須 厚雄	藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院小児科教授
近藤 直実	岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学教授
伊藤 節子	同志社女子大学生活科学部臨床栄養学研究室教授
荒川 浩一	群馬大学大学院医学系研究科小児生体防御学講師
下条 直樹	千葉大学大学院医学研究院小児病態学助教授
大嶋 勇成	福井大学医学部小児科講師
安枝 浩	国立病院機構相模原病院臨床研究センター 診断・治療薬開発研究室長
亀山 浩	国立医薬品食品衛生研究所食品部第三室長
玉利 真由美	理化学研究所遺伝子多型研究センター アレルギー体質関連遺伝子研究チーム リーダー
田知本 寛	国立病院機構相模原病院小児科医員

### A. 研究目的

わが国のアレルギー性疾患は年齢階層別に“食物アレルギー(FA)の関与する乳児アトピー性皮膚炎(AD)”で発症し“気管支喘息(BA)”、“アレルギー性鼻炎”と進展していく場合が多く、IgE抗体が作られやすいアレルギー素因が関わっていると推定される。その素因を修飾するものとしてわが国の生活習慣、生活環境に基づいた周産期・新生児期・乳児期・幼児期の各種因子が存在すると考えられている。本研究班では厚生労働科学研究でサポートされてきた3カ所（相模原、岐阜、群馬）の出生コホート研究を維持・推進し周産期から幼児期の各種因子を各アレルギー性疾患の非発症群、発症群、重症化群での症例比較研究で明らかにする。疾患別にはFAの発症・重症化予

防のために乳児期早期の対応方法の検討、食物負荷試験を基準とした既存の検査方法の見直しや新しい診断方法の確立、FAの治療として免疫学的制御の可能性の追求、食品成分によるFAの感作抑制および機序の解析、FA患者への経口減感作療法的なアプローチの臨床応用研究を行う。BAへの進展因子に関して日常生活でのダニ抗原の曝露量を明らかにし、呼吸器ウイルス感染症から気道過敏性が獲得されるメカニズムを明らかにするとともに予防・対処方法を検証する。

### B. 研究方法, C. 研究結果, D. 考察

1. 出生コホート研究（海老澤、近藤、荒川）  
①アレルギーマーチの進展因子と予防に関する研究（海老澤、田知本）

乳幼児期アレルギー性疾患の有病率と発症の危険因子を解明するために相模原市で2002年に4ヶ月健診を受け同意を得た5247名から始まる出生コホート調査を継続中で2006年9月より5歳時の調査を開始した。3歳時調査で対象4505名中2888名より回答を得て、BAの診断を受けていた児は427名(14.7%)で、4ヶ月の湿疹と8ヶ月・1歳・3歳のAD、FAそしてアレルギー性疾患の家族歴と同居者の喫煙がBA発症の危険因子であった。5歳時調査は6ヶ月経過し1846名中1188名より回答を得た(回収率64.4%)。ADが疑われる“6ヶ月以上継続する痒疹を伴った湿疹”を保有する児は15.2%、医師にADと診断さ

れていた児は8.5%であった。医師からFAと診断されていた児は4.5%で、BAと診断されていた児は14.5%、スギ花粉症の診断を受けていた児は11.2%に達していた。

次に専門病院外来において第1子がFAで経過観察中の第2子の経過を生下時から調査可能な兄弟32組を対象に第2子のFAの発症状況と背景を検討した。第2子のFAは対象32例中15例(47%)に、うち第2子が男児の場合12/19(63%)に認め、第1子が男児の時には10/13(77%)と高率であった。FA除去品目数を兄弟間で比較すると15組すべて第1子>第2子であった。

2006年10月より1歳未満で当科を受診した食物アレルギーの関与する乳児アトピー性皮膚炎児で、BA未発症な患者を対象に、1)遺伝子多型、2)上気道感染症の罹患回数とウイルス(Rhino virus、RSV)感染の有無、3)定期的な自宅のダニ、動物抗原量の測定を開始した。対象は2群に分け、I群は1)、2)、3)について、II群は1)、3)について経年的にデータを集積し検討を開始した。

登録患者数はI群22名、II群3名の計25例を追跡中で、登録時の平均年齢はI群1.1歳、II群0.9歳であった。平均観察期間3.9ヶ月に対して、感冒症状による受診回数は平均1.9回/例であった。感冒症状時のウイルス検査は41件施行し、RSV及びRhino virus陽性が11/20件(21件は結果報告未、RSV陽性:2件、Rhino virus陽性:9件)であった。現在まで25例中でBA発症例は認められない。喘鳴を来した例は1例存在し、感冒症状による受診回数は7回と最多で、うち2回はRhino virus陽性であった。自宅のダニ、動物抗原量の測定は、17例について第1回目の検体回収を終了し、現在測定中である。アレルギー性疾患ハイリスク群である乳児期発症のFA児を対象に、発症早期より経年的にデータを集積し、BAの発症危険因子を明らかにすることでBAの発症予防の対策が得られると期待される。

②アレルギー性疾患の発症・重症化の予知に関する研究(近藤)

協力病院で出生した児の臍帯血の採取と出生前の母体環境調査そして経時的な出生後の調査、専門医による診察、血液採取を行った。生後6ヶ月のAD有症率は両親のアレルギー歴(特に父親のBAとAD)と有意に相関したが栄養法の影響は認められなかった。臍帯血、生後6ヶ月、さ

らに加齢とともにIgE、Th1、Th2、Tc1は増加した。Tc2は臍帯血と6ヶ月では変化せず、その後上昇した。CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>細胞は出生時に比べ6ヶ月で一旦低下し、その後再び上昇する経過を示した。疾患との関連では6ヶ月のADにおいて臍帯血のCD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>細胞が高値を示した。解析した遺伝子多型とAD、BAの有病率や検査結果の間には関連性が示唆されるものも認め現在解析中である。

③アレルギー疾患の発症因子の前方視的研究(荒川)

2002年~2003年に出生した妊娠歴の情報、臍帯血中サイトカイン(CK)、出生直後&生後1ヶ月に乳児湿疹の有無と皮膚表面水分量や角質水分量に関して調査済みの健康新生児を対象として、1才と3才で出生後の環境因子、AD発症の有無について調査した。1才のAD発症に母親のADの罹患歴、臍帯血中のMIP-1βの低値、生後1カ月の頬部の表面水分量・角質水分量の高値が関連していた。3才のAD発症には1歳までのアトピー性皮膚炎の既往、生後1カ月の頬部の表面水分量の高値が関連し、臍帯血ではIL-6高値とIL-10、IL-12の低値が関連していた。

2. 食物アレルギーに関する研究(海老澤、田知本、伊藤、宇理須、亀山、大嶋)

①食物アレルギーの診断方法に関する研究(海老澤、田知本)

厚生労働科学研究においてH13より行われてきた食物負荷試験ネットワークの参加施設は合計31施設で累計のブラインド負荷試験症例数も6年目のH18年分332例を追加し1590症例に達した。ブラインド負荷試験の陽性率は平均47%(鶏卵:61%、牛乳:48%、小麦:38%、大豆:17%)であった。この研究データの蓄積はH18年の食物負荷試験の保険適応の認可に大きく寄与した。(海老澤)

好塩基球ヒスタミン遊離試験(HRT)のFA診断における有用性を検討するために当科通院中の患者64名を対象に10%以上のヒスタミン遊離が得られた最低抗原刺激濃度(HRT閾値)とFA診断結果を比較検討した。64名中卵38名、牛乳27名、小麦12名、大豆4名、米0名にアレルギーを認めた。FAの診断の割合に有意差を認めた閾値は抗原ごとに異なっていた。卵白の閾値は6ng/ml以下で30/42(71%)例に、牛乳の閾値は40ng/ml以下で20/24(83%)例に、小麦の閾値

は 500ng/ml 以下で 8/16 (50%) 例を FA と診断した。HRT は卵、牛乳、小麦の FA 診断に有用であったが、大豆、米については診断的価値を認められなかった。(田知本)

#### ②食物アレルギーの発症・重症化の予防に関する研究 (伊藤)

FA の関与した乳児 AD 児において抗原特異的 IgE, IgG, IgG4 等を測定し、寛解群と非寛解群に分け解析したところ寛解群で抗原特異的 IgG<sub>4</sub> 抗体の上昇が認められ非寛解群では低値であった。食品(ゆで卵、ハンバーグ、クッキー)中の卵白アルブミン(以下 OA)とオボムコイド(以下 OM)の定量を行った。加熱により抗原の減少が認められ患者毎の摂取可能な抗原量の設定、食物負荷試験などに用いるための標準の食品を設定することが可能になると考えられる。

#### ③食物アレルギーの病態解明と診断・治療の開発に関する研究 (宇理須)

過去の検討により転写レベルで対照群と比べ卵アレルギー患者で cytokine inducible SH2-containing protein (CISH) 発現が有意に増加しており蛋白レベルでの発現を FACS にて卵アレルギー児と対照群において検討した。抗原刺激時と非刺激時の CD4<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>, CISH<sup>+</sup>細胞の頻度の差を抗原特異的な変化とし比較すると、卵アレルギー患者では対照群よりも有意に発現が増強していた。CISH は SOCS protein family に属し、STAT5 を介した CK シグナル伝達の負の調節因子であり卵アレルギー患者発現が増強していたことは制御性 T 細胞との関連など検討が必要である。

#### ④食品成分による食物アレルギーの制御に関する研究 (亀山)

マウスに OVA 1mg/匹を 9 週間連日経口投与し、 $\alpha$ -カロテン、 $\beta$ -カロテンは MF 粉末飼料に混合(2mg/100g)して経口投与を開始する 2 週間前から自由摂取させた。9 週後に OVA 特異的抗体価を測定したところ IgE、IgG1 抗体価が  $\alpha$ -カロテン摂取群では対照群より抑制され、 $\beta$ -カロテン摂取群で有意に抑制されていた。腹腔内惹起により全身性アナフィラキシーショック(ASA)を誘導したところ  $\alpha$ -、 $\beta$ -カロテン摂取群ともに ASA 誘導後の大きな体温低下は見られず、血漿ヒスタミン濃度は  $\beta$ -カロテン摂取群は対照群に比べ有意に低値であった。 $\beta$ -カロテン摂取は抗原経口感作を抑制し、FA 発症を抑制する可能

性が示唆された。さらに魚卵抗原解析および果物・豆乳・ゴボウの抗原性と交叉反応に関して検討を加えた(詳細は分担研究報告書参照)。

#### ⑤食物アレルギーの免疫学的制御に関する研究 (大嶋)

抗原特異的 T 細胞存在下で IgE 依存性の下痢症状を呈する FA モデルとして OVA 特異的 TCR 発現トランスジェニックマウス(Tg)を OVA とアラムで腹腔感作し OVA 経口投与後の下痢症状と An 反応を観察した。CD8 陽性 T 細胞を OVA で感作した野生型マウスの脾細胞から分離し輸注すると下痢症状が抑制され、腸間膜リンパ節単核球の OVA 特異的 CK 産生能は、CD8 細胞の輸注により、IL-4 産生能の抑制、IFN- $\gamma$ 、IL-10 産生能の増強がみられた。その現象は感作 CD8 細胞より非感作 CD8 細胞の方を輸注した時の方が強かったが IL-10 産生能は感作 CD8 細胞を輸注したもので強かった。OVA 経口投与後の腸間膜リンパ節の CK mRNA 発現を比較すると OVA 感作 CD8 細胞の輸注により、IL-4、IFN- $\gamma$  の mRNA 発現は減少するのに対し、IL-10 mRNA の発現は増加していた。経口免疫寛容誘導には腸管膜リンパ節における IL-10 産生増強を誘導する CD8 陽性 T 細胞が関与する可能性が考えられた。

#### 3. 気管支喘息への進展に関連した遺伝・環境因子に関する研究 (玉利、安枝、下条)

##### ①アレルギー性疾患と自然免疫に関する研究(玉利)

検討対象は TLR ファミリーと下流の Adaptor molecule さらに IL-6、IL-13、TNF $\alpha$ 、IFN $\beta$  である。候補遺伝子のゲノム構造を入手しエクソン周辺を含む領域について喘息患者 24 名において塩基配列を決定し、遺伝子多型を検討した。IL-13 遺伝子上に 15 個の遺伝子多型を認めた。多くの報告のある R110Q の遺伝子多型とは連鎖不平衡にない、プロモーター領域の遺伝子多型 8 個が同定され、R110Q は小児喘息の IgE 値と相関を認め、プロモーター領域の SNP は成人喘息重症度と相関を認めた。IRF3 遺伝子上に 15 個の遺伝子多型を認め、小児喘息において IRF3 のプロモーター領域及びイントロン 6 の遺伝子多型と小児喘息重症度、血清 IgE 値との相関が認められた。本研究班と今井班との共同作業で相模原病院小児科の FA 患者において遺伝子多型に関する検討を開始した。

## ②アレルギー性疾患の発症と環境アレルゲンに関する研究（安枝）

ダニ抗原曝露の実態を鋭敏に反映する測定法を確立することを目的とし掃除機法以外の3種類のサンプリング方法：テープ法、シャーレ法、鼻サンプリング法に関して検討を加えた。テープ法により乳児の皮膚表面ではDer 1量の平均値、検出率ともに頬部が最高でダニ感作例の頬表面Der 1量は非感作例よりも有意に高値であった。シャーレ法では、エアサンプリング法による捕集Der 1量（空気中のDer 1濃度）と良好に相関した。鼻サンプリング法では、就寝中や曝露が想定される行動中に鼻サンプラーにDer 1が捕集されたが精度、再現性に乏しかった。テープ法、シャーレ法ともに簡便で、患者にかかる負担がきわめて少ないサンプリング法であるといえる。FAの関与する乳児ADからBA発症を検討する相模原病院における前向き研究においてエントリー患者の環境中のダニ抗原のモニターを開始した。

## ③RSウイルス感染と小児気管支喘息発症に関する研究（下条）

RSVに対する応答性の個体差を検討するために獲得免疫能に注目し検討した。成人の気道アレルギー患者と非アトピー健康成人の単核球からRSV特異的T細胞株を樹立した。RSV刺激によるT細胞株の増殖能にはアレルギー患者と健康人の間に差異はなかったが、培養上清中のIL-4/IFN- $\gamma$ は有意にアレルギー患者で高値であった。Fタンパク反応性T細胞株のFタンパク刺激での培養上清中のIL-4/IFN- $\gamma$ はアレルギー患者と健康人で差を認めなかったが、Gタンパク反応性T細胞株のGタンパク刺激での培養上清中のIL-4/IFN- $\gamma$ はアレルギー患者では健康人に比較して有意に高値であった。RSV Gタンパクに対する獲得免疫応答がアレルギー患者では正常人と異なっている可能性が示された。RSVのGタンパクは298残基のアミノ酸からなる。これをカバーする16merのoverlappingペプチドの刺激に対する末梢血単核球からのIFN- $\gamma$ 産生を指標にしてCD4陽性T細胞が認識するエピトープを検討した。複数のRSV GタンパクのT細胞エピトープが同定され、抗HLA抗体による阻害実験などからHLA DRB1\*0405拘束性のT細胞エピトープを同定した。

## E. 結論

3つのコホート研究において共通して明らかになったことは幼児期のADのリスクとして乳児期の湿疹、家族のアレルギー歴の存在で、乳児期の栄養方法は関連性が認められなかったことである。相模原の調査で喘息の発症には乳児期の湿疹、AD、FAの既往、同居家族の喫煙の影響が大きく寄与していた。コホート研究の成果に基づいて相模原病院において感染症、ダニ抗原曝露をモニターしながらのAD/FAの乳児のBA発症前向き研究、さらにFAに関する遺伝子多型の研究を開始した。FAに関する診断、治療、予防に関する研究成果も得られ、BAの遺伝子多型、ダニ抗原モニター法、RSVに対する獲得免疫に関する研究成果も得られた。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

分担研究報告書 参照

## H. 知的財産権の出願・登録状況

分担研究報告書 参照

## アレルギーマーチの進展因子と予防に関する研究

分担研究者 海老澤 元宏 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長  
研究協力者 杉崎 千鶴子 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  
田知本 寛 国立病院機構 相模原病院 小児科

### 研究要旨

乳幼児期のアトピー性皮膚炎(AD)、食物アレルギー(FA)、気管支喘息(BA)、スギ花粉症の有病率ならびに各疾患の発症の危険因子を明らかにするために、相模原市の出生コホート調査において2005年から2006年にかけては3歳時調査結果を報告しリストの更新作業を行い、2006年9月から1年間にわたる5歳時の調査を開始した。3歳時調査では対象4505名中2888名より回答を得て、医師からBAの診断を受けていた児は427名(14.7%)で、4ヶ月の湿疹と8ヶ月、1歳、3歳時のAD、FAの存在、アレルギー性疾患の家族歴と同居者の喫煙がBA発症の危険因子であることが明らかになった。5歳時調査は6ヶ月経過し1846名中1188名より回答を得た(回収率64.4%)。ADが疑われる“6ヶ月以上継続する掻痒を伴った湿疹”を保有する児は15.2%、医師にADと診断されていた児は8.5%であった。医師からFAと診断されていた児は4.5%で、BAと診断されていた児は14.5%、スギ花粉症の診断を受けていた児は11.2%に達していた。

食物アレルギー発症の予防法を模索するため第1子にFAを持ち第2子の経過を生下時から調査可能であった32組の兄弟例に関して検討した。第2子にFAを対象32例中15例(47%)に認め、第2子が男児の場合12/19(63%)にFAを認めた。FAの重症度を食物除去品目数として表現すると第1子の食物除去品目数が3品目以上の群で第2子のFA率が高い傾向を示した。FAによる除去品目数を兄弟間で比較すると全15組すべて第1子 $\geq$ 第2子であった。

### 1. 相模原コホート研究(3歳時の喘息発症因子の解析と5歳時調査途中経過)(海老澤、杉崎)

#### A. 研究目的

乳幼児期のアトピー性皮膚炎(AD)、食物アレルギー(FA)、気管支喘息(BA)、スギ花粉症の有病率ならびに各疾患の発症の危険因子を明らかにするために神奈川県相模原市において2002年1月~12月に4ヶ月健康診査を受けた児のうち同意を得た5247名を調査対象にして出生コホート調査を行っている。

#### B. 研究方法

2005年から2006年にかけては3歳時調査結果を調査対象者に報告し調査葉書の送付先の更新作業を行い、2006年9月より1年間にわたる5歳時の調査を開始した。5歳時調査は基本的に3歳時調査と同一の内容で、今回3歳時の喘息の発症危険因子の解析ならびに5歳時の途中経過を報告する。

#### C. 研究結果

3歳時調査では調査対象4505名中2888名より

回答を得た。3歳時で医師からBAの診断を受けていた児は427名(14.7%)であった。図1,2,3に示すように4ヶ月の湿疹と8ヶ月、1歳、3歳のADとFAの保有者そしてアレルギー性疾患の家族歴と同居者の喫煙がBA発症の危険因子であった。5歳時調査では6ヶ月経過し1846名中1188名より回答を得ている(回収率64.4%)。その結果ADを疑う症状である“6ヶ月以上継続する掻痒を伴った湿疹”を保有するものは15.2%、医師にADと診断されていた児は8.5%であった。また、医師にFAと診断されていた児は4.5%であった。BAと診断されていた児は14.5%であり、3才時の8.7%から大幅に増加していた。

また、5才時に花粉症の症状を呈していた児は11.2%であった。

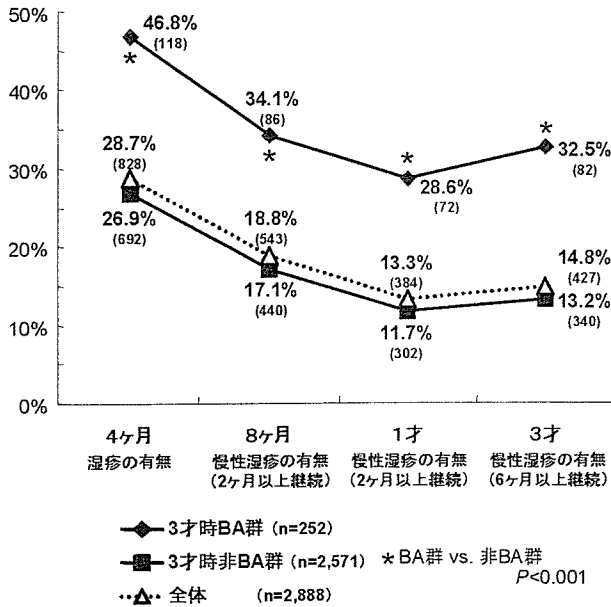


図1 3才時の喘息の有無と湿疹の保有率

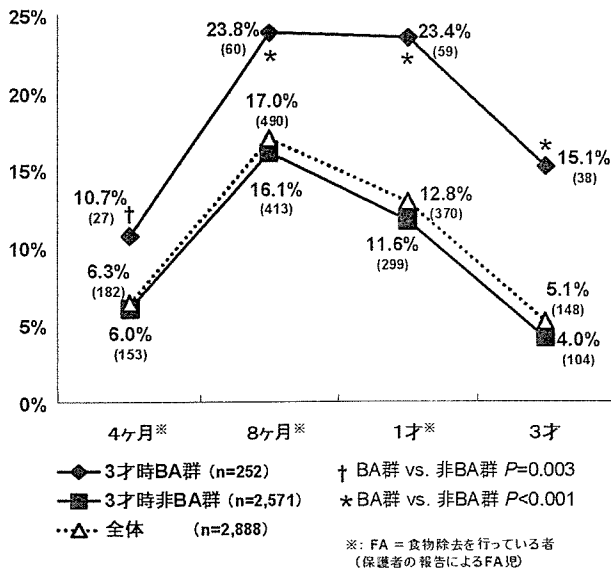


図2 3才時の喘息の有無と食物アレルギーの罹患率

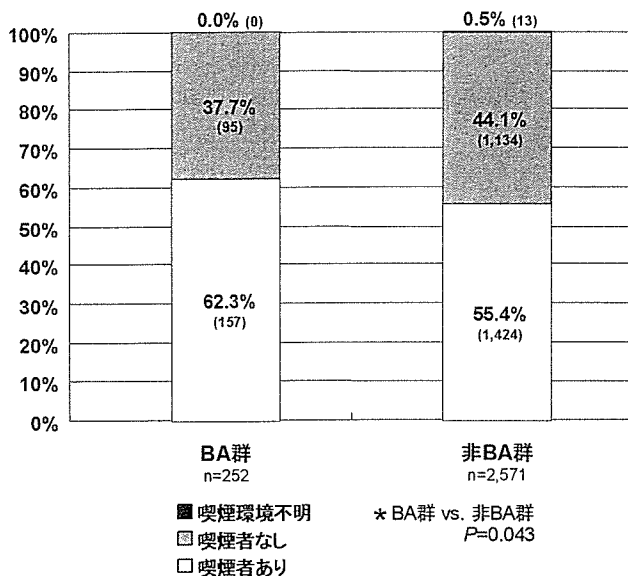


図3 3才時の喘息の有無と喫煙環境

#### D. 考察

乳児期から3歳、5歳と経年的にデータを集め各アレルギー性疾患の経年的罹患率や発症危険因子が明らかになることでアレルギーの進展、予防の戦略のヒントが得られると期待される。今後時系列で個々のデータを追いながらアレルギーマーチの進展の具体的な状況を解析する予定である。調査開始から5年が経過し回収率を上げるための方策が必要であると考えている。

#### E. 結論

家族歴にアレルギー性疾患があり乳児期の湿疹の保有者、乳幼児期にAD、FAを持つ児に対して喘息の発症のリスクを説明し家族の禁煙指導を含め環境整備を含めた発症予防の対応することが急務である。

#### 2. 食物アレルギーの危険因子と予防に関する研究 (第1子がFAである兄弟例の検討) (田知本)

##### A. 研究目的

FA発症の予防法を探るために第1子がFAである兄弟例に関して検討した。

##### B. 研究方法

第1子がFAのために当科にて経過観察中で第2子に関する湿疹などの経過を生下時から調査可能であった兄弟32組を対象に、第2子のFAの発症状況と性差について調査した。

##### C. 研究結果

対象32組の性別(第1子 vs. 第2子)に関する内訳は、男 vs. 男; 13組、男 vs. 女; 6組、女 vs. 女; 6組、女 vs. 男; 7組であった。

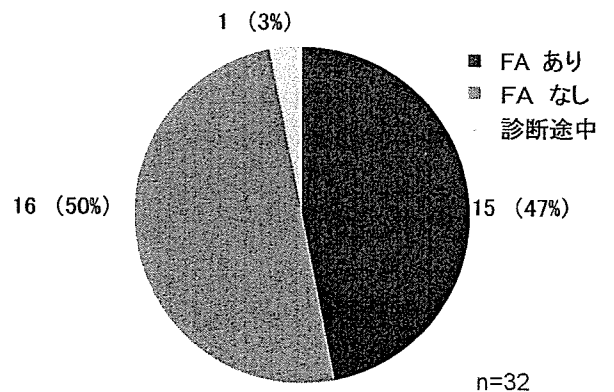


図4: 第2子食物アレルギー発症率



表1：対象と第2子のFA状況（性差に関して）

第1子	第2子	合計	第2子の食物アレルギー		
			あり	なし	診断途中
男	男	13	10	3	0
男	女	6	2	4	0
女	男	6	2	4	0
女	女	7	1	5	1
		32	15	16	1 (人)
		(100)	(47)	(50)	(3)

カッコ内は%を示す。

第2子のFAは対象32例中15例(47%) (図4)に認め、第2子が男児の場合12/19(63%)にFAを認め、しかも第1子が男児である場合10/13(77%)と高率であった(表1)。第2子が女児の場合は3/13(23%)にしかFAを認めなかった。

表2：第1子食物除去品目数と第2子のFA

第1子の食物除去品目数	第2子の食物アレルギー		
	あり	なし	診断途中
1	2	4	1
2	5	8	0
3	3	1	0
4	4	2	0
5	0	1	0
9	1	0	0

(人)

食物アレルギーの重症度を食物除去品目数として表現すると、第1子の除去品目が3品目未満である場合、第2子のFAは19組中7例(37%)に認められるのに対し、3品目以上除去の場合、12組中8例(67%)と第2子のFAである率が高い傾向を示した(表2)。兄弟間のFAの重症度を比較する目的で、第1子、第2子ともにFAのある15組を対象に両者の食物除去品目を比較した(図4)。10組は第1子に品目数が多く、5組は除去品目数が同じであった。第2子にFAの無かった16例を併せると食物除去品目は第1子よりも第2子の方が少なくなる傾向を示した。

#### D. 考察

今回の検討からは、第1子に何らかのアレルギー疾患がある場合、第2子以降の同胞の40-50%にFAを認める結果であった。しかしその背景にある要因を探るために平成19年1月15日より2月26日の期間にアレルギー性疾患定期受診のた

めに当科外来受診した患児の269の兄弟例について第1子のFAの有無と同胞のFA有症率を検討した。第1子にFAを27%(72/269)認め、第2子にはFAを40%(106/269)を認めた。第2子では男児が女児の約1.5倍であったので男女比をマッチさせると有症率はほぼ同一であった。したがってアレルギーの専門病院である当院の外来患者での調査では患者背景として第2子にFAを持つ児が集まりやすいというバイアスがあることが明らかになった。

除去品目数 対象:第2子に食物アレルギーのある15組

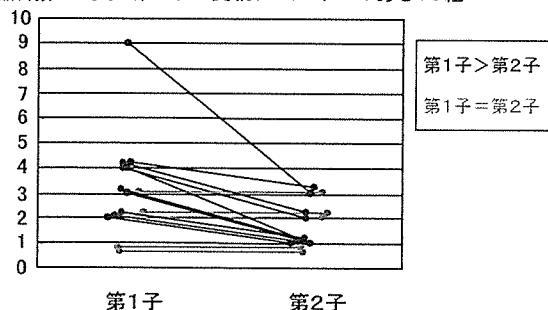


図5：原因食物抗原品目数—第1子と第2子

#### E. 結論

バイアスがある集団での調査結果であったが第1子がFAの男児で食物除去品目数が3品目以上の場合、第2子が男児であるときにはFAを発症する可能性が大変高く、AD/FAへの早期の対策が必要であると考えられる。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Motohiro Ebisawa : Management of Food Allergy: Food Allergy Management Guideline 2005 by National Food Allergy Research Group Supported by the Ministry of Health, Welfare, and Labor, Korea Journal of Asthma, Allergy and Clinical Immunology. 2006 ; 26(3) : 177-185
- 2) 海老澤元宏 : 食物アレルギーへの対応について—厚生労働科学研究班による「食物アレルギーの診療の手引き 2005」—, アレルギー. 2006 ; 55(2) : 107-114
- 3) 池松かおり, 田知本寛, 杉崎千鶴子, 宿谷明紀, 海老澤元宏 : 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—, アレルギー. 2006 ; 55(2) : 140-150

- 4) 池松かおり, 田知本寛, 杉崎千鶴子, 宿谷明紀, 海老澤元宏: 乳児期発症食物アレルギーに関する検討(第2報)一卵・牛乳・小麦・大豆アレルギーの3歳までの経年的変化一, アレルギー. 2006; 55(5): 533-541
- 5) 池田有希子, 今井孝成, 杉崎千鶴子, 田知本寛, 宿谷明紀, 海老澤元宏: 食物アレルギー除去食中の保護者に対する食生活のQOL調査および食物アレルギー児の栄養評価, 日本小児アレルギー学会誌. 2006; 20(1): 119-126
- 6) 井口正道, 宿谷明紀, 小俣貴嗣, 田知本寛, 海老澤元宏: 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), 日本小児科学会雑誌. 2006; 110(11): 1534-1539
- 7) 井口正道, 宿谷明紀, 小俣貴嗣, 田知本寛, 海老澤元宏: 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), 日本小児科学会雑誌. 2006; 110(11): 1540-1544
- 8) 杉井京子, 田知本寛, 宿谷明紀, 鈴木誠, 海老澤元宏: 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, アレルギー. 2006; 55(11): 1400-1408
- 9) 富川盛光, 鈴木直仁, 宇理須厚雄, 粒来崇博, 伊藤節子, 柴田瑠美子, 伊藤浩明, 海老澤元宏: 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, アレルギー, アレルギー. 2006; 55(12): 1536-1542
- 7) 小俣貴嗣, 田知本寛, 緒方美佳, 今井孝成, 富川盛光, 宿谷明紀, 海老澤元宏: 乾燥食品粉末による食物負荷試験結果とオープン負荷結果・日常的摂取との整合性について, 第43回日本小児アレルギー学会. 千葉市. 2006. 11
- 8) 緒方美佳, 小俣貴嗣, 今井孝成, 富川盛光, 田知本寛, 宿谷明紀, 海老澤元宏: 乳児におけるBifurcated needle (BF針)によるskin prick test (SPT)の陽性判定基準についての検討, 第43回日本小児アレルギー学会. 千葉市. 2006. 11
- 9) 佐藤さくら, 小俣貴嗣, 緒方美佳, 今井孝成, 富川盛光, 田知本寛, 宿谷明紀, 海老澤元宏: 小麦アレルギー診断における $\omega$ -5 gliadin特異的IgE測定の有用性, 第43回日本小児アレルギー学会. 千葉市. 2006. 11
- 10) 杉崎千鶴子, 今井孝成, 田知本寛, 海老澤元宏: 3才時の喘息発症に関わる危険因子の検討(相模原コホート研究第5報), 第43回日本小児アレルギー学会. 千葉市. 2006. 11
- 11)

H. 知的財産権の出願・登録状況  
特になし

## 2. 学会発表

- 1) Sato S., Tachimoto H., Komata T., Ogata M., Imai T., Tomikawa M., Shukuya A., Ebisawa M.: Usefulness of basophil histamine release test in the diagnosis of food allergy, XXV Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Vienna, Austria. 2006. 6
- 2) 今井孝成, 杉崎千鶴子, 海老澤元宏: 平成17年即時型食物アレルギー全国調査, 第18回日本アレルギー学会春季臨床大会. 東京. 2006. 5
- 3) 佐藤さくら, 田知本寛, 小俣貴嗣, 緒方美佳, 今井孝成, 富川盛光, 宿谷明紀, 海老澤元宏: 食物アレルギーの耐性獲得の診断におけるヒスタミン遊離試験の有用性, 第18回日本アレルギー学会春季臨床大会. 東京. 2006. 5
- 4) 今井孝成, 杉崎千鶴子, 海老澤元宏: アレルギー表示の妥当性と原因抗原別症状の特徴一平成17年即時型食物アレルギー全国モニタリング調査より一, 第56回日本アレルギー学会秋季学術大会. 東京. 2006. 11
- 5) 玉置淳子, 海老澤元宏: 食物によるアナフィラキシーショック例調査, 第56回日本アレルギー学会秋季学術大会. 東京. 2006. 11
- 6) 小俣貴嗣, 田知本寛, 黒坂了正, 緒方美佳, 今井孝成, 富川盛光, 宿谷明紀, 海老澤元宏: 離乳食開始前に食物アレルギーを診断された患児の臨床的検討, 第56回日本アレルギー学会秋季学術大会. 東京. 2006. 11

## アレルギー性疾患の発症・重症化の予知に関する研究

分担研究者 近藤 直実 岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学 教授  
 研究協力者 深尾 敏幸 岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学 助教授  
 岩砂 眞一 岩砂マタニティ 副理事長  
 白木 誠 岩砂マタニティ 院長  
 松井 永子 岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学 臨床講師  
 金子 英雄 岐阜大学医学部附属病院小児科 臨床助教授  
 青木 美奈子 岐阜大学医学部附属病院小児科 臨床講師  
 近藤 應 岐阜大学医学部附属病院小児科 臨床講師  
 川本 典生 岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学 非常勤講師

### 研究要旨

アレルギー疾患の発症、重症化に関与する遺伝因子、環境因子を出生コホート研究によって明らかにするため、協力産婦人科病院において出生した児について出生コホート研究を行った。同意を得て臍帯血を採取し、出生前の母体環境についてアンケートを行い、以後経時的にアンケートおよびアレルギー専門医による診察（健康相談会）および血液採取を行っている。血液においてはIgE、抗原特異的IgE、Th1、Th2、Tc1、Tc2、CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T細胞、各種サイトカイン分泌を調べ、また遺伝子解析の同意の得られた児については、分担研究者が開発したアレルギー診断キットによりアレルギー関連遺伝子多型について解析している。まず各種T細胞の臍帯血、生後6ヶ月、その後の変動について明らかにし、まだ進行中ではあるが、その遺伝、環境因子の解析によりアレルギー疾患発症の予知の可能性が示唆されており、さらに検討を進めている。

### A. 研究目的

アレルギー性疾患は多因子遺伝をとると考えられており、そのアレルギー素因としての遺伝因子と、それに影響を与える環境因子の相互作用によって発症、重症化をきたすと考えられる。本研究の目的はアレルギー疾患の発症、重症化に関与する遺伝因子、環境因子を出生コホート研究によって明らかにすることである。

### B. 研究方法

岐阜大学医学研究倫理委員会の承認を得て協力産婦人科病院において出生した児について出生コホート研究を行った。図1のスケジュールに従い、同意を得て臍帯血を採取し、出生前の母体環境についてアンケートを行い、以後経時的にアンケートおよびアレルギー専門医による診察（健康相談会）および血液採取を行った。血液においてはIgE、抗原特異的IgE、Th1、Th2、Tc1、Tc2、CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T細胞、各種サイトカイン分泌を調べた。また遺伝子解析の同意の得られた児については、分担研究者が開発したアレルギー診断キットによりアレルギー関連遺伝子多型について解析した。

### （倫理面への配慮）

本研究は岐阜大学大学院医学系研究科医学研究等倫理審査委員会においてヒトゲノム、遺伝子解析研究の承認を得て、十分に個人情報保護などに配慮して行っている。

### アレルギー疾患の発症・重症化の予知 コホート研究(岐阜)

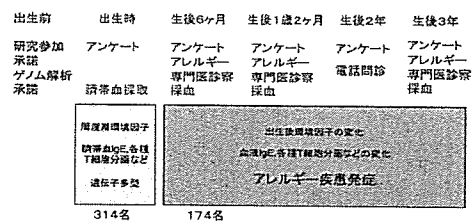


図 1

### C. 研究結果

#### 1) 家族歴

生後6ヶ月のアトピー性皮膚炎(AD)有病率は両親のアレルギー歴、特に今回は父の気管支喘息、アトピー性皮膚炎の既往歴と有意な相関が認められた(図2)。

両親のアレルギー歴  
と6ヶ月時のアトピー性皮膚炎  
1歳2ヶ月時のアトピー性皮膚炎  
および気管支喘息の有病率

両親のアレルギー歴と6ヶ月時のアトピー性皮膚炎の有病率		両親のアレルギー歴と1歳2ヶ月時のアトピー性皮膚炎の有病率	
1歳2ヶ月時のAD		1歳2ヶ月時のAD	
両親のAD	有病率 (%)	両親のAD	有病率 (%)
両親のADあり	14%	両親のADあり	17%
ADなし	21%	ADなし	14%
両親のADあり	0.0001	両親のADあり	0.0001
ADなし	1%	ADなし	1%
両親のADあり	0.754	両親のADあり	0.543
ADなし	1%	ADなし	1%
両親のADあり	0.210	両親のADあり	0.210
ADなし	1%	ADなし	1%
両親のADあり	0.543	両親のADあり	0.543
ADなし	1%	ADなし	1%
両親のADあり	0.120	両親のADあり	0.120
ADなし	1%	ADなし	1%
両親のADあり	0.0514	両親のADあり	0.0514
ADなし	1%	ADなし	1%

両親のアレルギー歴と1歳2ヶ月時のアトピー性皮膚炎の有病率		両親のアレルギー歴と1歳2ヶ月時の気管支喘息の有病率	
1歳2ヶ月時のAD		1歳2ヶ月時のAD	
両親のAD	有病率 (%)	両親のAD	有病率 (%)
両親のADあり	14%	両親のADあり	17%
ADなし	21%	ADなし	14%
両親のADあり	0.0001	両親のADあり	0.0001
ADなし	1%	ADなし	1%
両親のADあり	0.754	両親のADあり	0.543
ADなし	1%	ADなし	1%
両親のADあり	0.210	両親のADあり	0.210
ADなし	1%	ADなし	1%
両親のADあり	0.543	両親のADあり	0.543
ADなし	1%	ADなし	1%
両親のADあり	0.120	両親のADあり	0.120
ADなし	1%	ADなし	1%
両親のADあり	0.0514	両親のADあり	0.0514
ADなし	1%	ADなし	1%

図 2

2) 乳児期の栄養法

母乳栄養/ミルク栄養といった栄養法の違いでは、今回の解析においてAD、BAの有病率やIgE値などに差を認めなかった。

3) 免疫学的因子の発達

臍帯血のIgE、Th1、Th2細胞を測定しヒストグラムを作成した(図3)。

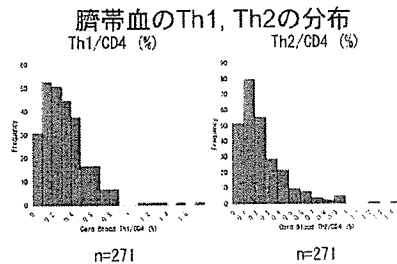
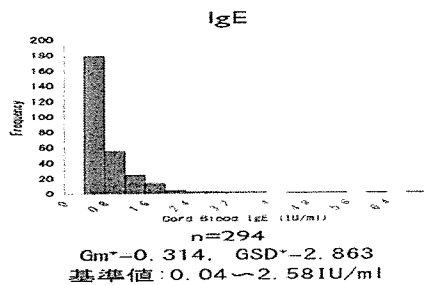


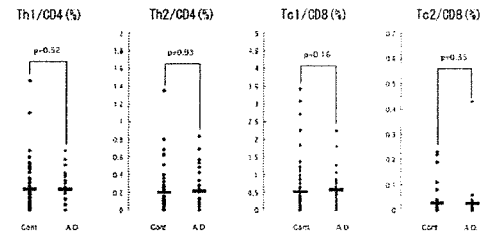
図 3

また、経時的採血により出生後の様々な免疫学的因子の発達を観察できた。全体として臍帯血、生後6ヶ月、その後の経過で加齢とともにIgE、Th1、Th2、Tc1はその値が増加した(図4)。Tc2は臍帯血と6ヶ月では変化せず、その後上昇した。CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>細胞は出生時に比べ6ヶ月で一旦低下し、その後再び上昇する経過を示した。

疾患との関連では6ヶ月の健康相談会でのアレルギー専門医の診断でADありの児とADなしの児に分類し、臍帯血におけるTh1、Th2、Tc1、Tc2、CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>細胞の割合について検討したが、有意ではないもののCD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>細胞がAD群で高値をとる

傾向を示した(図5)。

6ヶ月のA.D.と臍帯血のTh1, Th2, Tc1, Tc2



Cont.: 6ヶ月時にアトピー性皮膚炎がなかった人 n=57  
A.D.: 6ヶ月時にアトピー性皮膚炎(A.D.)を認めた人 n=28

図 4

6ヶ月のA.D.と臍帯血のCD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>細胞

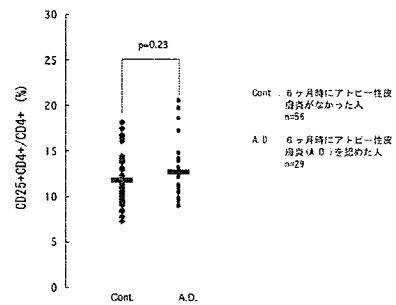


図 5

4) 遺伝子多型とAD、BAの有病率

現在解析中であるが、一部の結果では遺伝子多型と疾患有病率との間に関連が示唆されており、さらに解析を進めている。

D. 考察

両親のアレルギー疾患の存在はアレルギー疾患発症の危険因子であることは明らかであるが、その遺伝因子としての遺伝子多型によるアレルギー疾患の発症予知は重要なテーマである。遺伝因子としての遺伝子多型と種々の環境因子についてアレルギー疾患発症、各種検査結果の関連をさらに検討したい。

E. 結論

出生コホート研究を臍帯血、経時的な診察、採血を含めて進行中である。その遺伝、環境因子の解析によりアレルギー疾患発症の予知の可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Matsukuma E, Kato Z, Omoya K, Hashimoto K, Li A, Yamamoto Y, Ohnishi H, Hiranuma H, Komine H, Kondo N. Development of fluorescence linked immunosorbent assay (FLISA) for high throughput screening (HTS) of interferon-gamma. *Allergology International*. 55 : 49-54 (2006).
- 2) Kaneko H, Matsui E, Shinoda S, Kawamoto N, Nakamura Y, Uehara R, Matsuura, Morita M Tada H, Kondo N. Effects of dioxins on the quantitative levels of immune components in infants *Tox Ind. Health*. 22:131-136(2006).
- 3) Kaneko H, Matsui E, Asano T, Kato Z, Teramoto T, Aoki M, Kawamoto N, Lian LA, Kasahara K, Kondo N. Suppression of IFN-gamma production in atopic group at the acute phase of RSV infection. *Pediatr Allergy Immunol*. 17:370-375(2006)
- 4) Teramoto T, Fukao T, Tomita Y, Terauchi Y, Hosoi K, Matsui E, Aoki M, Kondo N, Mikawa H. Pharmacokinetics of Beclomethasone Dipropionate in an Hydrofluoroalkane-134a Propellant System in Japanese Children with Bronchial Asthma. *Allergology International* 55: 317-320(2006)
- 5) Kondo N, Katsunuma T, Odajima Y, Morikawa A. A Randomized Open-Label Comparative Study of Montelukast Versus Theophylline Added to Inhaled Corticosteroid in Asthmatic Children. *Allergology International*. 55: 287-293(2006)
- 6) Orii KE, Lee Y, Kondo N, McKinnon PJ. Selective utilization of nonhomologous end-joining and homologous recombination DNA repair pathways during nervous system development. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 27;103:10017-10022(2006)
- 7) 寺本貴英, 青木美奈子, 松井永子, 近藤應, 川本典生, 金子英雄, 深尾敏幸, 近藤直実: III. RS ウイルス感染と喘息発症-感染による喘息の発症, 増悪の機序-. *アレルギー・免疫* 13, 91-97 (2006年)
- 8) 近藤直実: 1. 小児アレルギーと免疫遺伝学-アレルギーの病因・関連遺伝子と遺伝子学的分類の試み-. *小児科臨床* 59 増刊号 1209-1213 (2006年)
- 9) 向山徳子, 西間三馨, 有田昌彦, 伊藤節子, 宇理須厚雄, 海老澤元宏, 近藤直実, 柴田瑠美子, 古庄巻史, 眞弓光文: 食物アレルギー診療ガイドライン. *日本小児科学会誌* 110, 904-911 (2006年)
- 10) 近藤直実: アレルギー発症は予知できる? Q&A でわかるアレルギー疾患 2, 318-320 (2006年)
- 11) 近藤直実: 小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2005をどう読むか 第6章小児気管支喘息の危険因子とその予防. *日本小児アレルギー学会誌* 20. 233-237 (2006年)
- 12) 近藤直実: 食物アレルギー診療ガイドライン2005解説 第3章食物アレルギーの病態. *日本小児アレルギー学会誌* 20. 238-239 (2006年)
- 13) 近藤直実, 桑原愛美: 乳幼児期における遺伝・環境要因とアレルギー疾患. *臨床免疫・アレルギー科* 46, 273-279 (2006年)
- 14) 近藤直実, 桑原愛美: 小児喘息の一次予防, 二次予防, 三次予防の現状と問題点. *臨床免疫・アレルギー科* 46, 501-508 (2006年)
- 15) 松井永子, 金子英雄, 深尾敏幸, 寺本貴英, 近藤直実: 気管支喘息領域におけるオーダーメイド治療と遺伝子多型. *International Review of Asthma* 8, 64-72 (2006年)
- 16) 深尾敏幸, 近藤直実: イヌ、ネコ飼育とアレルギーの発症. *臨床免疫・アレルギー科* 46, 604-612 (2006)
- 17) 近藤直実, 桑原愛美, 松井永子: 遺伝とアレルギー. *からだの科学* 252, 24-28 (2006年)
- 18) 近藤直実, 伊藤節子: 食物アレルギー診療ガイドライン2005解説 第5章 食物アレルギーの診断. *日本小児アレルギー学会誌* 20, 526-530 (2006年)

### 2. 学会発表

- 1) Kondo N: 国際学会シンポジウム: Symposium: Molecular Mechanism of Th1・Th2 Imbalance and Hygiene Hypothesis. 26th Symposium of the Collegium Internationale Allergologicum (2006年5月8日, Malta)
- 2) Kondo N: 国際学会シンポジウム: Symposium: Genetic factors and environmental in allergy. KAAACI-WAO Joint Congress 2006 & the 9<sup>th</sup> WPAS (2006年11月5日, 韓国)
- 3) 近藤直実: 分野別シンポジウム 5: 気管支喘息の発症予防. 日本小児科学会 (第109回) (2006年4月22日, 金沢)
- 4) 近藤直実: 教育講演 10: 「アレルギー発症における遺伝子と環境」. 日本アレルギー学会 (第56回) (2006年11月4日, 東京)
- 5) 松井永子, 青木美奈子, 川本典生, 金子英雄, 深尾敏幸, 近藤直実: シンポジウム12: 発症に及ぼすウイルス感染の影響と胎内因子. 日本アレルギー学会 (第56回) (2006年11月4日, 東京)
- 6) 川本典生, 深尾敏幸, 櫻井里美, 金子英雄, 新井隆広, 青木美奈子, 近藤應, 松井永子, 白春英, 張改秀, 岩砂眞一, 近藤直実: 出生コホート研究による小児アレルギー疾患の評価-乳児アレルギー疾患発症に関わる免疫学的因子の解析-. 日本アレルギー学会 (第56回) (2006年11月4日, 東京)
- 7) 近藤直実: 「環境が生体に及ぼす影響」. 日本小児アレルギー学会 (第43回) (2006年11月25日, 東京)
- 8) 川本典生, 深尾敏幸, 櫻井里美, 金子英雄, 新井隆広, 近藤應, 青木美奈子, 松井永子, 白春英, 張改秀, 岩砂眞一, 近藤直実: 講演: 出生コホート研究による小児アレルギー疾患の評価-調節性T細胞・調節性サイトカインのアレルギー疾患発症への関与-. 日本小児アレルギー学会 (第43回) (2006年11月25日, 東京)

## H. 知的財産権の出願・登録状況 特になし

## アレルギー性疾患の発症因子の前方視的研究

分担研究者 荒川 浩一 群馬大学大学院小児生体防御学講師  
研究協力者 森川 昭廣 群馬大学大学院小児生体防御学教授  
杉山 幹雄 群馬大学大学院小児生体防御学大学院生

### 研究要旨

乳・幼児期のアトピー性皮膚炎の発症に係わる因子を解明する目的で出生コホート研究を行った。健康新生児 262 名（男児 133 名、女児 129 名）を対象に、アレルギー疾患の家族歴、妊娠中の母体感染症の有無、臍帯血サイトカインの測定および皮膚生理機能検査を行った。生後 1 および 3 年目にアレルギー疾患発症の有無について、郵送および電話によるアンケート調査を行った。その結果、生後 1 年目および 3 年目では、医師の診断に基づくアトピー性皮膚炎の発症は、それぞれ 27 名（12.7%）、20 名（10.1%）であった。1 年目では家族歴、臍帯血 MIP-1 $\beta$  が、3 歳では 1 歳までのアトピー性皮膚炎、臍帯血 IL-6、IL-10、IL-12 が関連した。さらに、生後 1 カ月の頬部の皮膚水分量は両年齢に関連していた。臍帯血サイトカインや皮膚生理機能検査は、アトピー性皮膚炎の発症予知因子となる可能性が示唆された。

### A. 研究目的

アトピー性皮膚炎（以下 AD）は、多くは乳幼児期に発症する慢性炎症性の皮膚疾患であり、その頻度は、ここ数十年で急激に増加している。AD は、その他のアレルギー疾患と同様、その発症に、遺伝的な背景に加え、胎児期の環境（胎内因子）、出生後の栄養法、生活様式、感染（胎外因子）など多様な因子が関与するとされている。しかし、どの因子の関与が大きいかなど十分には解明されていない。

今回、乳児期の AD 発症に係わる因子を解明する目的で、家族歴、妊娠中の母体感染症の有無、臍帯血サイトカインの測定および皮膚生理機能検査を行い、1 歳までの発症および 3 年時での発症に関わる因子を検討した。

### B. 研究方法

対象は、開業産婦人科一施設で 2002 年 6 月から 2003 年 5 月までに出生した健康新生児 297 名中、協力の同意が得られた 269 名である。性別は、男児 140 名、女児 129 名で、平均在胎週数 39.2  $\pm$  1.6 週、平均出生体重 3051  $\pm$  399 g であった。新生児仮死、新生児高ビリルビン血症などの病的新生児は、除外した。

1) 家族歴に関しては、対象児の父または母全員に対し、アレルギー性鼻炎、AD、気管支喘息、食物アレルギーの有無について、出産時の医院滞在期間中に、アンケートあるいは問診により調査を実施した。

2) 胎内環境に関しては、母体カルテの記載を基に、妊婦健診中の感染症罹患の有無（上気道炎、

胃腸炎、B 群溶血性連鎖球菌やクラミジアによる子宮付属器炎、尿路感染症）を調査した。

3) 皮膚バリア機能に関しては、角質膜厚水分量計（ASA-M1:アサヒバイオメド）を用いて、表面水分量と角質水分量を測定した。今回用いた角質膜厚水分量計は、高周波交流に加えて、低周波交流を使用し、表面水分量や角質水分量の測定が可能である。出産時の産科滞在時期（日齢 0 から 6 まで）および生後約 1 ヶ月に同院で行われる 1 ヶ月健診時とあわせて測定を行った。測定は、湿度温度がほぼ一定の新生児室で、児が啼泣していないときに行い、測定部位は、前額、頬部、前腕屈側、前胸部について行った。

出生時に採血された臍帯血は、直ちに血清分離・凍結保存のうえ、バイオプレックス（バイオ・ラド）により 17 種類のサイトカイン、ケモカイン（IL-1b, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IL-17, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , GM-CSF, G-CSF, MCP-1, MIP-1 $\beta$ ）を測定した。

乳児期のアレルギー疾患発症に関しては、出生 1 年と 3 年経過後に、質問表を郵送し、返信ハガキに記入する方式で行った。回答が無かった家庭には、直接電話して回答を求めた。医師により AD と診断されている者を AD 発症と判定した。また、発症に係わる諸因子として、兄弟数、喫煙者、ペットの飼育歴、保育園や託児所への通園、下気道疾患罹患の有無、栄養法についてアンケート調査した。

### C. 研究結果

生後 1 年目のアンケート回答が得られたのは 269 名中 213 名（回収率は 79.5%）、生後 3 年目

では199名（回収率74%）であった。

#### 1) ADの発症頻度

医師の診断による1歳でのAD発症は27名（12.7%）、生後3年目までに医師の診断を受けた児は33名、さらにここ1年間でも治療を受けている児は20名（10.1%）であった。一方、1ヶ月健診時に顔面に乳児湿疹を認めたものは26名であった。

#### 2) 家族歴との関連

1歳のAD発症と母親のADとは有意な関連を認めたが、父親の花粉症では負の関連を認めた。一方、3歳のAD発症では、アレルギー疾患の家族歴とは有意な関連を認めなかった。

#### 3) 胎内環境との関連

母体のウイルス感染症（上気道炎、胃腸炎）や細菌感染症（B群溶連菌またはクラミジアによる子宮付属器炎、尿路感染症）、帝王切開、出生時体重、在胎週数に関しては、1歳および3歳のAD発症との関連は認められなかった。

#### 4) 胎外環境因子との関連

1歳および3歳のAD発症と栄養法とは関連なく、さらに、3歳のAD発症は、兄弟の有無、妊娠中および出生後のペット飼育歴、喫煙者の有無、保育園への通園とは有意な関連を認めなかった。

#### 5) 皮膚バリア機能との関連について

出生直後の皮膚生理機能検査とAD発症とは関連を認めなかったが、生後1ヶ月時の頬部や前額部の表面水分量や角質水分量は、1歳までのAD発症群では非発症群と比較し有意に高値を示した。また、3歳のAD発症群においても頬部の表面水分量が有意に高値を示した。

#### 6) 臍帯血サイトカインとの関連

1歳でのAD発症群では非発症群と比較し、臍帯血中MIP-1 $\beta$ は有意に低値を示した。一方、3歳でのAD発症群では、IL-6は有意に高く、IL-12とIL-10は有意に低かった。

#### 6) 乳児湿疹群について

1ヶ月健診で乳児湿疹（医師が診断）を認めたのは26名で、その後1歳までにADを発症した児は6名、3歳のADでは9名であった。乳児湿疹群では、IL-5、IL-17、MCP-1が有意に高値を示した。皮膚生理機能検査では、頬部の表面水分量のみ有意に高値を示した。

### D. 考察

今回、乳幼児ADの発症に係わる危険因子を明らかにする目的で前方視的検討を行った。その結果、生後1年目および3年目では、医師の診断に基づくADの発症は、それぞれ12.7%、

10.1%であった。1年目では母親のAD、臍帯血MIP-1 $\beta$ が、3歳では臍帯血IL-6、IL-10、IL-12が関連した。生後1ヶ月時の頬部における皮膚水分量は2年間のAD発症に関連していた。臍帯血サイトカインや皮膚生理機能検査は、乳幼児AD発症の予知因子となる可能性が示唆された。

乳幼児ADの発症頻度に関しては、英国やドイツでの報告では、それぞれ、14%と13.4%であり、また、川田らが行った群馬県の大規模調査においても、1歳児で10.9%、3歳児で10.7%であった。今回の調査でも、乳児期のADの発症率は12.7%、10.1%であり、従来の報告とほぼ同水準にあった。

我々は、1歳でのAD発症に関する危険因子として、母親のADとの関連は認めたが、妊娠中の母胎感染症、乳児期の栄養法とは関連を認めなかった。さらに、興味深い点として、父親の花粉症では、1歳までのAD発症とは負の関連を示したことである。母系由来の方が、父系由来よりアレルギー疾患が伝播しやすいことが報告されている。また、Kurzius-Spencerらは、我々と同様に、1歳までのAD発症に関わる因子を解析しているが、父親の喘息は児のAD発症率を低下させていると報告している。この防衛的に作用する機序についての詳細は不明であり、今後さらなる追試が必要と考えられる。我々の3歳時での検討では、家族歴との関連は認めなかった。このことは、年齢が経つにつれて素因以外の環境要因が強く影響する可能性を示唆しているものと思われる。

ADの発症には、アレルギー的側面ばかりでなく、非アレルギー的側面である皮膚バリアの機能障害も重要な要素であると考えられている。実際に、ADにおいては、皮膚角質層にあるセラミドが減少しているためにバリア障害生じていることが示唆されている。しかし、このバリア障害が、ADの発症において、どの時点で出現するかは不明である。今回の検討では、1歳および3歳でADを発症している児では、非発症群に比べ、生後1ヶ月の時点における表面水分量が、非発症群と比較して高値であった。生後1ヶ月に乳児湿疹を認めた児で、1歳までにAD発症した児の6名、3歳でも9名であった。すなわち、それ以外の20名の児では、生後1ヶ月の時点では湿疹が存在しなかった。このことより、1歳あるいは3歳でADを発症した児では、生後1ヶ月の時点で皮膚に湿疹が存在しない時点で、皮膚生理機能のへんが生じていることを示唆している。

一般的に、ADでは皮膚バリア機能が障害され、経皮水分喪失量の増大あるいは皮膚コンダクタンスの低下を認め、その結果、皮膚の乾燥や炎症の惹起につながると考えられている。一方、我々の結果では、生後1カ月の時点で表面水分量や角質水分量が増加(皮膚コンダクタンスの増加)している児がADを発症していて、一般的な結果とは相反していた。乳児期のADは顔面、特に頬部から始まり、湿疹としては湿潤性病変を呈するが、その後、徐々に頸部、体幹、四肢に広がるが、乾燥性病変に変化していく。相反した結果の理由として、我々の検討では、乳児ADの発症前あるいは病初期の軽微な湿潤性病変を捉えているために、頬部や前額部の表面あるいは角質水分量が増加していたのではないかと考えられた。

臍帯血中のサイトカイン値と、出生後AD発症については、これまでの検討が少ない。我々は、1歳でAD発症群では、臍帯血血清中のMIP-1 $\beta$ が低下していることを示した。MIP-1 $\beta$ は、当初はマクロファージを活性化する因子として同定されたが、最近では、Th1/Th2バランスにも影響を及ぼし、MIP-1 $\beta$ が、Th1サイトカインに関与することが報告されている。また、気管支喘息患者では、MIP-1 $\beta$ が低下していることを指摘する報告もなされている。すなわち、1歳でのAD発症群では、臍帯血中のMIP-1 $\beta$ の低下によりTh1への偏向が抑制される可能性を示唆していると考えられた。3歳までのAD発症群では、Th1サイトカインであるIL-12、制御性サイトカインであるIL-10が有意に低下していることから、出生時におけるTh1系への偏向に関与するサイトカインが低下していることがAD発症に何らかの影響を及ぼしている可能性が示唆された。

#### E. 結論

乳児期のAD発症に関して、アレルギー疾患の家族歴、生後約1ヶ月児の皮膚バリア機能と、臍帯血のMIP-1 $\beta$ は、3歳では、IL-10やIL-12など臍帯血サイトカインが発症予測因子になる可能性が示唆された。今後、3歳児におけるアンケート調査の回収率を増やして、再検討する予定である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Sugiyama M, Arakawa H, Ozawa K, Mizuno T, Mochizuki H, Tokuyama K, Morikawa A. Early-life risk factors for occurrence of atopic dermatitis during the first year. *Pediatrics* 2007;119:e716-23.

##### 2. 学会発表

- 1) 荒川浩一、杉山幹雄、森川昭廣：シンポジウム4：乳児期におけるアレルギー性疾患発症予知. 第56回日本アレルギー学会秋季学術大会(2006年11月4日、東京)、

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1

#### 出生後の因子とアトピー性皮膚炎発症との関連

アトピー性皮膚炎：医師から診断され、ここ1年間で湿疹が存在し治療中の児は20名(10.1%)

	アトピー性皮膚炎		p	
	+	-		
	n=20	n=179		
母乳栄養	11	85	0.437	
兄弟	兄・姉	14	82	0.077
	弟・妹	8	58	0.494
	一人っ子	3	44	0.339
ペット	出生前	4	37	0.944
	出生後	1	25	0.259
喫煙	母	4	30	0.715
	全員	12	116	0.671
保育園	1歳前	3	26	0.954
	1歳後	9	76	0.827
感染 肺炎・気管支炎	8	36	0.042	

表 2

#### 皮膚生理機能とアトピー性皮膚炎発症との関連

		アトピー性皮膚炎		p	Odd (CI)
		+	-		
		n=20	n=179		
表面水分量 (頬部)	日令2	0.56 ± 0.14	0.50 ± 0.02	0.423	1.72 (0.46-6.50)
	1ヶ月	1.59 ± 0.20	1.20 ± 0.03	0.0063	3.38 (1.41-8.10)

#### 臍帯血サイトカインとアトピー性皮膚炎発症との関連

	アトピー性皮膚炎	
	医師の診断 n=33 P value	活動性 n=20 P value
IL-2	0.2596	0.0236
IL-6	0.0358	0.0715
IL-10	0.0385	0.0545
IL-12	0.0264	0.0403



## 食物アレルギーの診断方法に関する研究

### —食物アレルギーの診断におけるヒスタミン遊離反応の有用性に関する研究—

分担研究者 田知本 寛 国立病院機構 相模原病院 小児科

研究協力者 海老澤 元宏 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長  
佐藤 さくら 国立病院機構 相模原病院 臨床研究センター

#### 研究要旨

食物負荷試験にかわる食物アレルギーの診断法の可能性を検討するために、末梢血を用いたヒスタミン遊離試験（HRT）の有用性について鶏卵・牛乳・小麦・大豆・米に関して検討した。当科で確実な病歴と食物負荷試験結果より診断された食物アレルギー（FA）患者 64 名の HRT 結果と FA の診断結果を比較し解析した。鶏卵・乳製品・小麦については 10%以上のヒスタミン遊離率が得られた最低抗原刺激濃度（HRT 閾値）を求めることにより FA の耐性獲得診断に有用であったが、大豆・米に関しては診断的価値を見いだせなかった。

#### A. 研究目的

食物アレルギー（FA）の診断で最も信頼できる方法は食物負荷試験である。しかし、食物負荷試験は時にはアナフィラキシーを伴うことがあり、臨床現場では食物負荷試験を用いることなく診断できる方法が望まれている。そこで、食物アレルギーの耐性獲得を診断する方法として末梢血好塩基球からのヒスタミン遊離試験（HRT）の有用性を検討した。

#### B. 研究方法

国立病院機構相模原病院小児科に通院中の FA 患者 64 名（男 50 名、女 14 名）、平均年齢 5.8 ± 0.5 歳（mean ± SEM）を対象にした。基礎検討として好塩基球からのヒスタミン遊離反応に対する検体保存期間の影響を検討するために、採血後 0、24、48 時間に HRT を施行した。FA の耐性獲得診断における有用性は、鶏卵（卵白）、乳製品、小麦、大豆、米の 5 抗原に関して検討した。FA の耐性獲得状況は 6 ヶ月以内の確実な病歴と食物負荷試験結果より診断し、抗原特異的 IgE 抗体は CAP system FEIA 法により測定した。HRT はシオノギ HRT キット（塩野義）を用いた。抗原刺激によるヒスタミン遊離率が 10%以上を陽性、10%以上のヒスタミン遊離率を認めた最低抗原刺激濃度を HRT 閾値とし、それらの結果と耐性獲得状況に関して検討した。

（倫理面への配慮）

対象患者には本研究の目的、方法を説明し同意を得た上で施行した。

#### C. 研究結果

対象 64 名中、鶏卵アレルギー患者は 38 名、牛乳アレルギー患者 27 名、小麦アレルギー患者 12 名、大豆アレルギー患者 4 名、米アレルギー患者 0 名であった。

基礎検討より、採血後 3 日まで HRT シオノギによる好塩基球からのヒスタミン遊離反応の評価は可能であった。非特異的ヒスタミン遊離の高値例が存在するため、ヒスタミン遊離率を求める計算式では、 $\{(\text{遊離ヒスタミン量} - \text{非特異的ヒスタミン量}) / \text{総ヒスタミン量}\} \times 100 (\%)$ を用いた。

HRT の陽性基準を抗原刺激によるヒスタミン遊離率が 10%以上とした場合、HRT は鶏卵では感度 92.1%、特異度 19.2%であった。乳製品では感度 85.2%、特異度 68.2%、小麦、大豆、米では、小麦の感度のみ 75.0%と高値であったが、大豆・米では感度も特異度も低く HRT による FA の診断的価値を認めなかった。

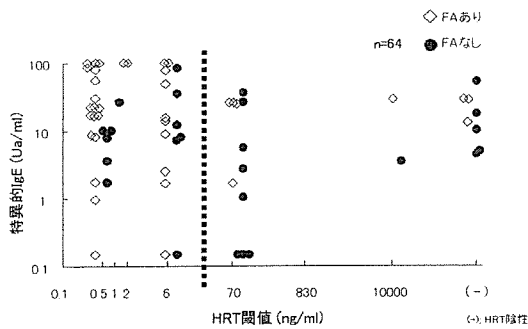
FA の診断と抗原特異的 IgE 値を検討すると、既存の報告のように FA ありの症例でも特異的 IgE 低値例が存在し、FA なしの症例でも特異的 IgE 高値例が存在した。

HRT 閾値と抗原特異的 IgE 値の関係は、鶏卵、牛乳、小麦において抗原特異的 IgE 値が高値の場合に HRT 閾値が低濃度となる症例が多かった。

FA の診断における HRT 閾値を検討すると、HRT 閾値は各抗原により以下のように異なっていた。

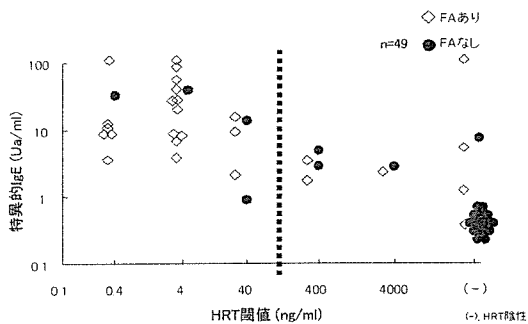
- 1) 卵白の閾値は 6ng/ml 以下で 30/42 (71%) 例に鶏卵アレルギーを認め ( $P=0.006$ 、図 1)、感度は 78.9%と低下したが特異度は 53.8%と高くなった。

〈図1〉FAの診断と特異的IgE・HRT閾値の関係(鶏卵)



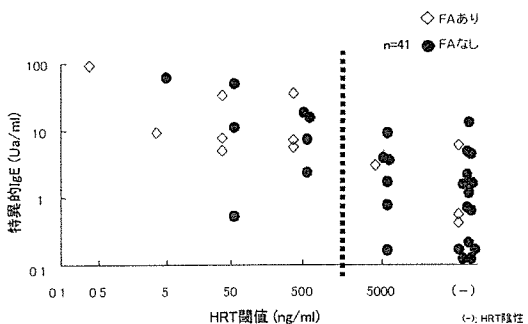
- 2) 牛乳の閾値は40ng/ml以下で20/24(83%)例に牛乳アレルギーを認め( $P < 0.0001$ 、図2)、卵白同様に感度は74.1%と低下したが特異度は81.8%とさらに高くなった。

〈図2〉FAの診断と特異的IgE・HRT閾値の関係(乳製品)



- 3) 小麦の閾値は500ng/ml以下で8/16(50%)例に小麦アレルギーと診断し( $P=0.019$ 、図3)、感度は66.7%、特異度は72.4%となり、HRT結果で診断した場合より特異度が高くなった。

〈図3〉FAの診断と特異的IgE・HRT閾値の関係(小麦)



以上の結果より鶏卵・牛乳・小麦に関してはHRT閾値を求めることにより抗原得的IgE抗体によるFAの診断よりも診断特異性を上げることが可能であった。

## D. 考察

FAの診断においてHRTは最低抗原刺激濃度を求めることで鶏卵、乳製品、小麦のFAにおける耐性獲得診断に有用である。このため食物負荷試験施行前に抗原特異的IgE検査と合わせて、FAの耐性獲得診断の参考にすると思われた。しかし大豆、米についてはHRT陽性でも多くは摂取可能であり診断価値は見いだせなかった。

## E. 結論

HRTは(閾値)を求めることにより鶏卵・乳製品・小麦の食物アレルギーの耐性獲得の診断に有用である。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Sugo T., Tachimoto H., Chikatsu T., Murakami Y., Kikikawa Y., Sato S., Kikuchi K., Nagi T., Harada M., Ogi K., Ebisawa M., Mori M.: Identification of a lysophosphatidylserine receptor on mast cells, *Biochem Biophys Res Commun.* 2006; 341(4): 1078-87
- 2) 池松かおり, 田知本寛, 杉崎千鶴子, 宿谷明紀, 海老澤元宏; 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—, *アレルギー.* 55(2); 140-150
- 3) 池松かおり, 田知本寛, 杉崎千鶴子, 宿谷明紀, 海老澤元宏; 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—, *アレルギー.* 2006; 55(5): 533-541
- 4) 池田有希子, 今井孝成, 杉崎千鶴子, 田知本寛, 宿谷明紀, 海老澤元宏; 食物アレルギー除去食中の保護者に対する食生活のQOL調査および食物アレルギー児の栄養評価, *日本小児アレルギー学会誌.* 2006; 20(1): 119-126
- 5) 井口正道, 宿谷明紀, 小俣貴嗣, 田知本寛, 海老澤元宏; 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), 日本小児科学会雑誌. 2006; 110(11); 1534-1539
- 6) 井口正道, 宿谷明紀, 小俣貴嗣, 田知本寛, 海老澤元宏; 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), 日本小児科学会雑誌. 2006; 110(11):1540-1544
- 7) 杉井京子, 田知本寛, 宿谷明紀, 鈴木誠, 海老澤元宏; 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, アレルギー. 55(11); 1400-1408
2. 学会発表
- 1) Sato S., Tachimoto H., Komata T., Ogata M., Imai T., Tomikawa M., Shukuya A., Ebisawa M.; Usefulness of basophil histamine release test in the diagnosis of food allergy, XXV Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology, 2006/6/11
- 2) 佐藤さくら, 田知本寛, 小俣貴嗣, 緒方美佳, 今井孝成, 富川盛光, 宿谷明紀, 海老澤元宏; 食物アレルギーの耐性獲得の診断におけるヒスタミン遊離試験の有用性, 第18回日本アレルギー学会春季臨床大会, 2006/5/30
- 3) Tachimoto H., Sato S., Yanagihara Y., Ebisawa M.; TLR3 Stimulation Enhanced FcεRI-Mediated MIP-1 $\alpha$  Production from Cultured Human Mast Cells, AAAAI 62<sup>nd</sup> annual meeting, 2006/3/4
- 4) Iguchi M., Ebisawa M., Tachimoto H.; Profiles and Prognosis of Severe Infantile Atopic Dermatitis with Food Allergy, AAAAI 62<sup>nd</sup> annual meeting, 2006/3/6
- 5) 田知本寛; アレルギー疾患の難治化要因とその対策 食物アレルギーの関与する乳児アトピー性皮膚炎の難治化要因とその対策, 第23回日本小児難治喘息・アレルギー疾患学会, 2006/6/10
- 6) 田知本寛, 佐藤さくら, 緒方美佳, 小俣貴嗣, 今井孝成, 富川盛光, 海老澤元宏; 生理的流速下におけるIL-13あるいはTNF- $\alpha$ による好酸球の血管内皮細胞接着, アレルギー・好酸球研究会, 2006/6/24
- 7) 田知本寛, 小俣貴嗣, 佐藤さくら, 柳原行義, 海老澤元宏; TLR-3 刺激はFC $\epsilon$ RI を介したマスト細胞のMIP-1 $\alpha$ の産生を増強する, 第56回日本アレルギー学会秋季学術大会, 2006/11/4
- 8) 佐藤さくら, 小俣貴嗣, 緒方美佳, 今井孝成, 富川盛光, 田知本寛, 宿谷明紀, 海老澤元宏; 小麦アレルギー診断における $\omega$ -5 gliadin 特異的IgE測定の有用性, 第43回日本小児アレルギー学会, 2006/11/25
- 9) 小俣貴嗣, 田知本寛, 黒坂了正, 緒方美佳, 今井孝成, 富川盛光, 宿谷明紀, 海老澤元宏; 離乳食開始前に食物アレルギーを診断された患児の臨床的検討, 第56回日本アレルギー学会秋季学術大会
- 10) 小俣貴嗣, 田知本寛, 緒方美佳, 今井孝成, 富川盛光, 宿谷明紀, 海老澤元宏; 乾燥食品粉末による食物負荷試験結果とオープン負荷結果・日常的摂取との整合性について, 第43回日本小児アレルギー学会, 2006/11/25
- 11) 緒方美佳, 小俣貴嗣, 今井孝成, 栗田富美子, 富川盛光, 田知本寛, 宿谷明紀, 海老澤元宏; 最近4年間での小児気管支喘息の長期管理薬と患者QOLの変化について, 第109回日本小児科学会学術集会, 2006/4/21
- 12) 緒方美佳, 小俣貴嗣, 今井孝成, 富川盛光, 田知本寛, 宿谷明紀, 海老澤元宏; 乳児におけるBifurcated needle (BF針)によるskin prick test (SPT)の陽性判定基準についての検討, 第43回日本小児アレルギー学会, 2006/11/25
- 13) 杉崎千鶴子, 今井孝成, 田知本寛, 海老澤元宏; 3才時の喘息発症に関わる危険因子の検討(相模原コホート研究第5報), 第43回日本小児アレルギー学会, 2006/11/25
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
特になし

## 食物アレルギーの発症・重症化の予防に関する研究

分担研究者 伊藤 節子 同志社女子大学生生活科学部食物栄養科学科  
研究協力者 明石 真未 同志社女子大学生生活科学部食物栄養科学科

### 研究要旨

食物アレルギー児の治療の基本は必要最小限度の食品除去であり、早期の除去解除を目指す。その経過中に最も問題となるのはアナフィラキシー反応の誘発である。本研究では調理後の食品中の卵抗原を定量し、その結果を卵によるアナフィラキシー反応の既往のある症例に対する食事指導に生かして摂取抗原量を漸増することにより寛解の誘導を図り、成功例と不成功例における免疫学的パラメーターを検討した。その結果、調理食品中の卵抗原量は調理条件により大きく変化し、その結果を食事指導に生かすことができた。また卵特異的 IgG4 抗体は寛解の免疫学的パラメーターとして有用であることが明らかとなった。卵特異的 IgG4 抗体の役割とその他のパラメーターについては今後も検討を続ける予定である。

### A. 研究目的

乳児期発症の食物アレルギーの関与するアトピー性皮膚炎はその個体にとって生涯で最初に経験するアレルギー性疾患であることが多い。その経過は一般に良好であるが、一部の重篤なアナフィラキシー反応発症例においては食品除去の解除を図ることが困難な状態となっている。食品中の抗原量の定量結果に基づいた食事指導を行うことにより寛解誘導に成功するための免疫学的パラメーターについて検討した。

### B. 研究方法

#### 1) 調理食品中の卵抗原量の測定

食品中の卵白アルブミン（以下 OA）とオボムコイド（以下 OM）の定量はモリナガ特定原材料測定キット（森永生科学研究所）を用いて行った。食品中の抗原を抽出後、検量線の範囲に入るように検体希釈液で希釈して定量した。

#### 2) 抗原特異的 IgG および IgG4 抗体の臨床的意義についての検討

対象および方法：乳児期発症の卵アレルギーの関与したアトピー性皮膚炎として発症し、経過中に卵によるアナフィラキシー反応を誘発、1年以上除去食実施後、卵抗原として数 10  $\mu$ g より摂取量の漸増を試みた 18 例を対象とし、摂取可能であった卵抗原量により二群に分類した。上記キットにより定量した抗原量として OA 1mg 以上、OM 50mg 以上の卵摂取が可能になった男児 8 例、女児 1 例（最終検査時年齢 2 歳 11 ヶ月～11 歳 11 ヶ月；平均 5 歳 1 ヶ月）を寛解群、OA 100  $\mu$ g、OM 10mg 以下の卵摂取でアナフィラキシー反応を

おこした男児 5 例、女児 4 例（2 歳 7 ヶ月～10 歳 7 ヶ月；平均 5 歳 7 ヶ月）を非寛解群とした。除去中と摂取開始後の卵特異的 IgG および IgG4 抗体の測定をファディア社の卵抗原と抗ヒト IgG 抗体および抗ヒト IgG4 抗体を用いた ImmunoCAP 法にて行った。

### C. 研究結果

#### 1) 食品中の卵抗原量の測定

ゆで時間による鶏卵中の卵抗原量（表 1）、調理条件によるハンバーグ中の卵抗原量（表 2）、加熱温度と時間によるクッキー中の卵抗原量の変化（表 3）をみると OA は 100℃の加熱でも抗原性の低下が著明に見られるが（表 1, 2）、OM の抗原性の低下は 100℃では不十分であり、より高熱による加熱が必要であることが明らかとなった（表 3）。対象とした寛解群ではフライパンで両面を蒸し焼き（10 分間）にしたハンバーグ 1 個（牛肉 50g、全卵 5g）の摂取が可能であり、非寛解群ではこのハンバーグをさらに 15 分間煮込んだものでも即時型反応が出現した。

表1 ゆで時間による鶏卵中の抗原量の変化

ゆで時間	卵白1g中の抗原量		卵黄1g中の抗原量		全卵1個中の抗原量	
	OA*1	OM*2	OA*1	OM*2	OA*1	OM*2
生卵(0分)	390mg	310mg	190 $\mu$ g	260 $\mu$ g	13,317mg	8,523mg
ゆで卵(8分)	390 $\mu$ g	210mg	19 $\mu$ g	96 $\mu$ g	1,937 $\mu$ g	4,718mg
ゆで卵(12分)	29 $\mu$ g	130mg	<0.4 $\mu$ g	34 $\mu$ g	1,252 $\mu$ g	3,705mg
ゆで卵(20分)	15 $\mu$ g	50mg	<0.4 $\mu$ g	19 $\mu$ g	705 $\mu$ g	1,030mg

測定法 \*1 モリナガ卵測定キット(卵白アルブミン)  
\*2 モリナガ卵測定キット(オボムコイド)