

References

1. Sicherer SH, Sampson HA: **Food allergy**. *J Allergy Clin Immunol* 2010, **125**:S116-S125.
2. Wal JM: **Bovine milk allergenicity**. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004, **93**:S2-11.
3. Ebisawa M: [**Epidemiology of food allergy (its comparison between Japan and other countries)**]. *Alerugi* 2007, **56**:10-17.
4. du Toit G, Meyer R, Shah N, Heine RG, Thomson MA, Lack G, Fox AT: **Identifying and managing cow's milk protein allergy**. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2010, **95**:134-144.
5. Host A, Halcken S, Jacobsen HP, Christensen AE, Herskind AM, Plesner K: **Clinical course of cow's milk protein allergy/intolerance and atopic diseases in childhood**. *Pediatr Allergy Immunol* 2002, **13** (Suppl 15):23-28.
6. Ricci G, Patrizi A, Baldi E, Menna G, Tabanelli M, Masi M: **Long-term follow-up of atopic dermatitis: retrospective analysis of related risk factors and association with concomitant allergic diseases**. *J Am Acad Dermatol* 2006, **55**:765-771.
7. Takaoka Y, Futamura M, Sakamoto T, Ito K: [**Analysis of the risk factors to persistent milk allergy**]. *Alerugi* 2010, **59**.
8. Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA: **The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy**. *J Allergy Clin Immunol* 2007, **120**:1172-1177.

9. Restani P, Ballabio C, Di Lorenzo C, Tripodi S, Fiocchi A: **Molecular aspects of milk allergens and their role in clinical events.** *Anal Bioanal Chem* 2009, **395**:47-56.
10. Shek LP, Bardina L, Castro R, Sampson HA, Beyer K: **Humoral and cellular responses to cow milk proteins in patients with milk-induced IgE-mediated and non-IgE-mediated disorders.** *Allergy* 2005, **60**:912-919.
11. Wal JM, Bernard H, Creminon C, Hamberger C, David B, Peltre G: **Cow's milk allergy: the humoral immune response to eight purified allergens.** In: *Advances in Experimental Medicine and Biology* Edited by McGhee J, Mestecky J, Tlaskalova H, Sterzl J, eds. New York: Plenum Press; 1995:879-881.
12. Nakano T, Shimojo N, Morita Y, Arima T, Tomiita M, Kohno Y: **[Sensitization to casein and beta-lactoglobulin (BLG) in children with cow's milk allergy (CMA)].** *Arerugi* 2010, **59**:117-122.
13. Ito K, Futamura M, Borres MP, Takaoka Y, Dahlstrom J, Sakamoto T, Tanaka A, Kohno K, Matsuo H, Morita E: **IgE antibodies to omega-5 gliadin associate with immediate symptoms on oral wheat challenge in Japanese children.** *Allergy* 2008, **63**:1536-1542.
14. Ando H, Moverare R, Kondo Y, Tsuge I, Tanaka A, Borres MP, Urisu A: **Utility of ovomucoid-specific IgE concentrations in predicting symptomatic egg allergy.** *J Allergy Clin Immunol* 2008, **122**:583-588.

15. Ito K, Urisu A: **Diagnosis of food allergy based on oral food challenge test.** *Allergol Int* 2009, **58**:467-474.
16. Zweig MH, Campbell G: **Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine.** *Clin Chem* 1993, **39**:561-577.
17. Boyano-Martinez T, Garcia-Ara C, Pedrosa M, az-Pena JM, Quirce S: **Accidental allergic reactions in children allergic to cow's milk proteins.** *J Allergy Clin Immunol* 2009, **123**:883-888.
18. Gern JE, Yang E, Evrard HM, Sampson HA: **Allergic reactions to milk-contaminated "nondairy" products.** *N Engl J Med* 1991, **324**:976-979.
19. van der Velde JL, Flokstra-de Blok BM, Dunngalvin A, Hourihane JO, Duiverman EJ, Dubois AE: **Parents report better health-related quality of life for their food-allergic children than children themselves.** *Clin Exp Allergy* 2011.
20. Garcia-Ara MC, Boyano-Martinez MT, az-Pena JM, Martin-Munoz MF, Martin-Esteban M: **Cow's milk-specific immunoglobulin E levels as predictors of clinical reactivity in the follow-up of the cow's milk allergy infants.** *Clin Exp Allergy* 2004, **34**:866-870.
21. Eigenmann PA: **Are specific immunoglobulin E titres reliable for prediction of food allergy?** *Clin Exp Allergy* 2005, **35**:247-249.
22. Komata T, Soderstrom L, Borres MP, Tachimoto H, Ebisawa M: **The predictive relationship of food-specific serum IgE concentrations to challenge outcomes**

- for egg and milk varies by patient age.** *J Allergy Clin Immunol* 2007, **119**:1272-1274.
23. Sicherer SH, Sampson HA: **Cow's milk protein-specific IgE concentrations in two age groups of milk-allergic children and in children achieving clinical tolerance.** *Clin Exp Allergy* 1999, **29**:507-512.
24. James JM, Sampson HA: **Immunologic changes associated with the development of tolerance in children with cow milk allergy.** *J Pediatr* 1992, **121**:371-377.
25. Lam HY, van Hoffen E, Michelsen A, Guikers K, van der Tas CH, Bruijnzeel-Koomen CA, Knulst AC: **Cow's milk allergy in adults is rare but severe: both casein and whey proteins are involved.** *Clin Exp Allergy* 2008, **38**:995-1002.
26. Homburger HA, Mauer K, Sachs MI, O'Connell EJ, Jacob GL, Caron J: **Serum IgG4 concentrations and allergen-specific IgG4 antibodies compared in adults and children with asthma and nonallergic subjects.** *J Allergy Clin Immunol* 1986, **77**:427-434.
27. Ruiter B, Knol EF, van Neerven RJ, Garssen J, Bruijnzeel-Koomen CA, Knulst AC, van Hoffen E: **Maintenance of tolerance to cow's milk in atopic individuals is characterized by high levels of specific immunoglobulin G4.** *Clin Exp Allergy* 2007, **37**:1103-1110.
28. Savilahti EM, Saarinen KM, Savilahti E: **Duration of clinical reactivity in cow's milk allergy is associated with levels of specific immunoglobulin G4 and**

- immunoglobulin A antibodies to beta-lactoglobulin.** *Clin Exp Allergy* 2010, **40**:251-256.
29. Savilahti EM, Rantanen V, Lin JS, Karinen S, Saarinen KM, Goldis M, Makela MJ, Hautaniemi S, Savilahti E, Sampson HA: **Early recovery from cow's milk allergy is associated with decreasing IgE and increasing IgG4 binding to cow's milk epitopes.** *J Allergy Clin Immunol* 2010, **125**:1315-1321.
30. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, Plaut M, Cooper SF, Fenton MJ, Arshad SH, Bahna SL, Beck LA, Byrd-Bredbenner C, Camargo CA, Jr., Eichenfield L, Furuta GT, Hanifin JM, Jones C, Kraft M, Levy BD, Lieberman P, Luccioli S, McCall KM, Schneider LC, Simon RA, Simons FE, Teach SJ, Yawn BP, Schwaninger JM: **Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel.** *J Allergy Clin Immunol* 2010, **126**:S1-58.
31. Platts-Mills T, Vaughan J, Squillace S, Woodfolk J, Sporik R: **Sensitisation, asthma, and a modified Th2 response in children exposed to cat allergen: a population-based cross-sectional study.** *Lancet* 2001, **357**:752-756.
32. van Neerven RJ, Knol EF, Ejrnaes A, Wurtzen PA: **IgE-mediated allergen presentation and blocking antibodies: regulation of T-cell activation in allergy.** *Int Arch Allergy Immunol* 2006, **141**:119-129.

Figure legends

Figure 1:

Serum concentration of milk allergen-specific IgE antibodies in children with cow's milk allergy (CMA) and with tolerance to milk (non-CMA). The median levels are shown as indicated. * $p < 0.05$, *** $p < 0.001$.

Figure 2:

ROC curves showing the performance of the ImmunoCAP tests for milk-, casein-, α -lactalbumin- and β -lactoglobulin-specific IgE antibodies in relation to the diagnosis of cow's milk allergy.

Figure 3:

Serum concentrations of casein-specific IgE antibodies in children aged >5 years with cow's milk allergy (CMA) and with tolerance to milk (non-CMA). The median levels are shown as indicated. *** $p < 0.001$.

Table 1: Patient characteristics of cow's milk allergic (CMA) children, diagnosed by food challenge (Challenge) or a convincing history of present milk allergy (History), and non-CMA children sensitized to milk. The latter group consisted of a subgroup of children that had obtained tolerance after a previous diagnosis of milk allergy (Tolerant) and subgroup of children that never had had a milk allergy diagnosis (Negative).

	CMA (n=61)		non-CMA (n=22)	
	Challenge	History	Tolerant	Negative
Sex (boys/girls)	21/13	18/9	7/4	9/2
Age, years (median, range)	3.9 (1.0-12.7)	3.0 (0.8-12.8)	2.5 (1.0-15.8)	3.2 (1.4-14.2)
Serology (median, range)				
Total IgE (kU/L)	395 (32.0-12,784)	536 (34.0-14,283)	267 (44.0-3,260)	958 (66.1-27,815)
Milk-sIgE (kU _A /L)	11.6 (<0.35->100)	15.9 (1.4->100)	4.2 (<0.35-27.6)	3.9 (1.0-17.3)
Casein-sIgE (kU _A /L)	13.0 (<0.35->100)	21.6 (0.42->100)	2.3 (<0.35-6.6)	2.0 (1.1-4.2)
Allergic symptoms, no (%)				
Atopic dermatitis	28 (82%)	24 (89%)	9 (82%)	10 (91%)
Asthma	9 (26%)	12 (44%)	5 (45%)	1 (9%)
Egg allergy	25 (74%)	20 (74%)	4 (36%)	6 (54%)
Medication, no (%)				
H1-antagonist	6 (18%)	6 (22%)	3 (27%)	3 (27%)
Inhaled corticosteroids	2 (6%)	5 (18%)	-	-

For details see method section.

Table 2: Levels of milk allergen-specific IgG4 antibodies. Results are presented as median concentrations (mg_A/L) with range.

Test	CMA group n=61	Non-CMA group		Non-milk sensitized control group	
		Tolerant n=11	Negative n=11	AC n=28	NAC n=31
Casein	0.36 (<0.07-13.4)	0.46 (<0.07-25.4)	24.8 (0.17-197)	5.2 (0.14-64.7)	1.3 (<0.07-125)
p-value	-	NS	<0.001	<0.001	NS
α-lactalbumin	<0.07 (<0.07-2.7)	<0.07 (<0.07-1.8)	7.1 (0.09-52.9)	2.0 (<0.07-44.7)	1.2 (<0.07-25.1)
p-value	-	NS	<0.001	<0.001	<0.01
β-lactoglobulin	<0.07 (<0.07-3.5)	0.09 (<0.07-1.8)	5.2 (<0.07-16.5)	1.5 (<0.07-20.6)	0.53 (<0.07-28.2)
p-value	-	NS	<0.001	<0.001	<0.001

For details about the different groups/subgroups, see method section. Significant differences compared to the CMA group are shown by the p-value. NS indicates non-significant difference.

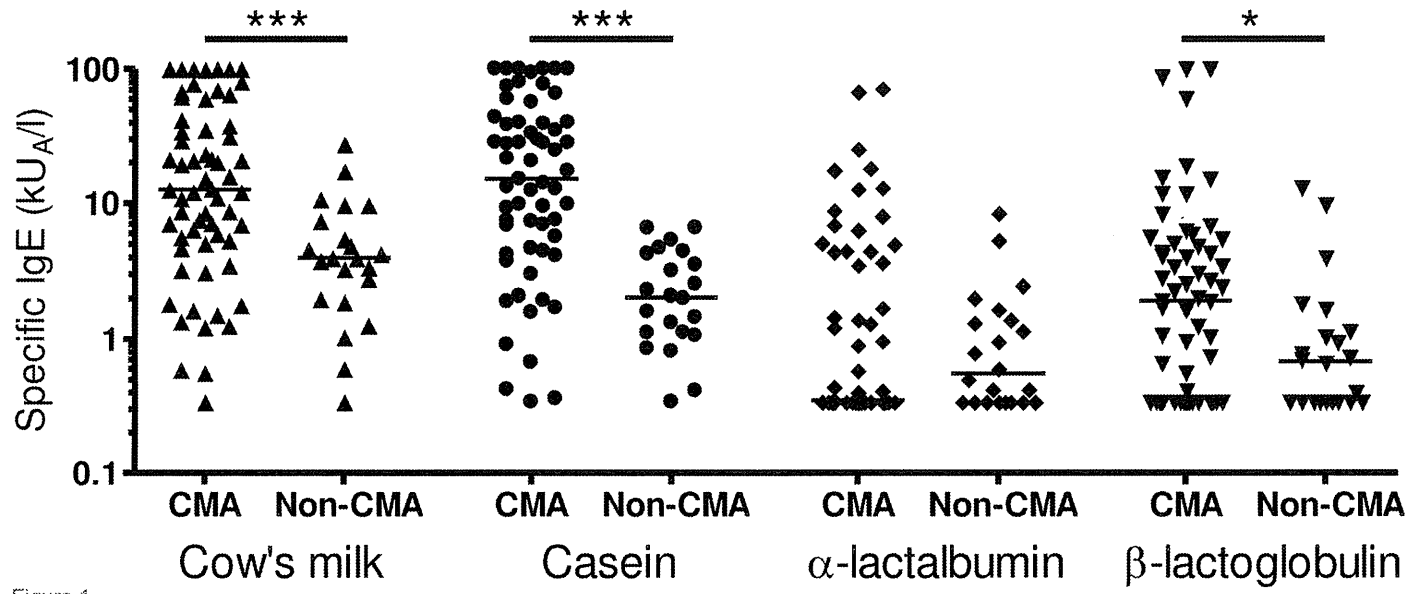


Figure 1

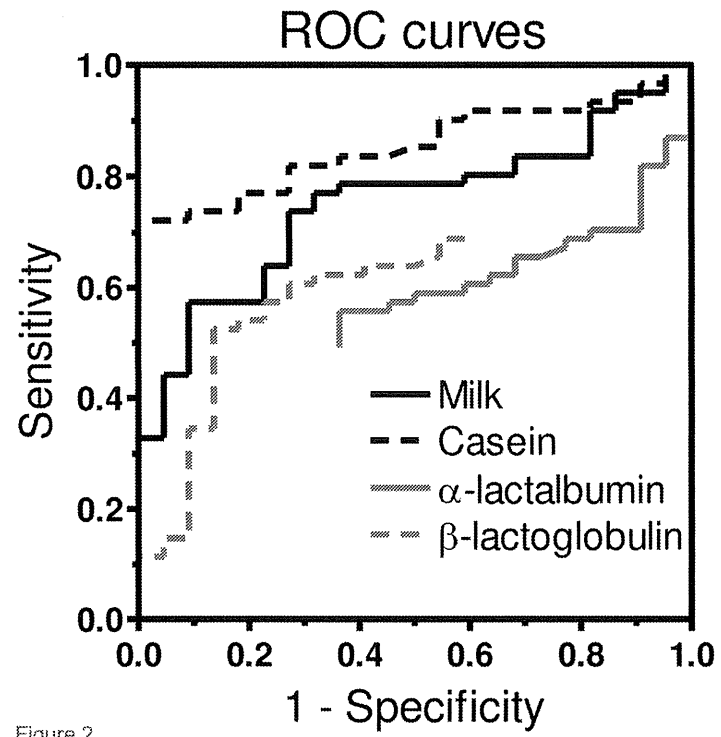


Figure 2

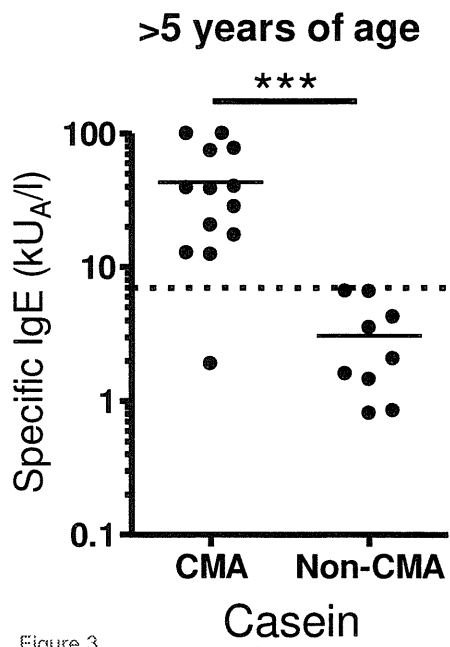


Figure 3

ω-5 グリアジン特異的 IgE 抗体検査の臨床的有用性について

1) あいち小児保健医療総合センターアレルギー科

2) 沖縄協同病院小児科

3) 独立行政法人国立成育医療研究センターアレルギー科

4) 上海ファミリークリニック・Parkway Health

尾辻 健太¹⁾²⁾ 二村 昌樹³⁾ 漢人 直之¹⁾ 林 啓一⁴⁾ 伊藤 浩明¹⁾

【目的】即時型小麦アレルギーに対する ω-5 グリアジン特異的 IgE 抗体 (以下, ω-5 グリアジン IgE) 検査の診断的価値を検討する。

【方法】2008年1月～10月に当科で小麦特異的 IgE 抗体 (以下, 小麦 IgE) 検査を施行した全症例で ω-5 グリアジン IgE を測定し, 小麦経口負荷試験又は病歴に基づいた小麦アレルギーの診断との関連を検討した。解析対象者は 233 人 (年齢中央値 3.6 歳), 小麦アレルギー群 59 人, 非小麦アレルギー群 174 人であった。

【結果】小麦アレルギー群の割合は, ω-5 グリアジン IgE クラス 2 (n=31) で 68%, クラス 3 (n=15) で 87%, クラス 4 以上の 3 人は 100% であった。一方小麦アレルギー群でも陰性 (<0.35UA/ml) を示す患児が 24% 存在した。これらのデータを元に, ω-5 グリアジン IgE のプロバビリティーカーブを作成した。

【結論】ω-5 グリアジン IgE 抗体は, 小麦アレルギーの診断に高い陽性的中率を示すが, 診断感度の低さから, 必ず小麦 IgE と併せて評価すべきである。

Key words: allergen component — oral food challenge test — probability curve — wheat allergy — ω-5 gliadin

緒 言

小麦は, 我が国における即時型食物アレルギーの原因食品として鶏卵, 牛乳に次いで第 3 位を占めている¹⁾。しかも小麦は, 食物によるアナフィラキシーショックで医療機関を受診した患者の 20% を占める原因食品であり, 重篤なアレルギー症状を引き起こす可能性も高い重要なアレルゲンといえる。

一方小麦はパンや麺類など重要な主食となる上

に, 様々な調理や加工食品に使用されるため, 小麦の完全除去は本人のみならず保護者や家族に大きな負担となる。この負担は, 少量の小麦を摂取できれば, 大幅に軽減することが期待できる。

従って, 小麦アレルギーを正確に診断し, 不必要な除去の指導を避けることは重要な臨床的課題²⁾である。さらに, 診断が確定的な症例に対しても, 耐性獲得する時期を見極めて, 可能な限り早期に摂取を再開できることが望ましい。そのため

の正確な診断や経過観察のためには食物経口負荷

Received: January 27, 2011, Accepted: July 20, 2011

利益相反 (conflict of interest) に関する開示: 著者全員は本論文の研究内容について他者との利害関係を有しません。

Abbreviation: WDEIA “wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis”

伊藤浩明: あいち小児保健医療総合センターアレルギー科 [〒474-8710 愛知県大府市森岡町尾坂田 1-2]

E-mail: koumei_itoh@mx.achmc.pref.aichi.jp

試験³⁾が必要となるが、小麦経口負荷試験はアナフィラキシーのリスクも高い⁴⁾ために、その適応を見極めるための指標が求められている。

小麦タンパクは、水や塩に可溶性のアルブミン・グロブリン画分と、不溶性画分に大別される。不溶性画分はさらにアルコール可溶性のグリアジンと、不溶性のグルテニンに分けられ、水を加えて練ると重合して特有の粘性をもつグルテンを形成する⁵⁾。

小麦アレルゲンはいずれの画分からも同定されているが、アルブミンやグロブリン画分には、穀物間の交差抗原性に関与するタンパクも含まれる⁶⁾。一方グルテンは小麦に固有のタンパクであり、他の穀物とは交差抗原性を持たないことが推測される。

グリアジンはさらに α, β, γ, ω-1, ω-2, ω-5 グリアジンに分けられる。中でも ω-5 グリアジンは、成人の小麦依存性運動誘発アナフィラキシー (wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis: WDEIA) の主要なアレルゲンコンポーネントとして知られている⁷⁻⁹⁾。さらに我々は、即時型小麦アレルギーの診断において ω-5 グリアジン特異的 IgE 抗体 (以下、ω-5 グリアジン IgE) が高い診断特異性を示すことを報告した¹⁰⁾。

しかし我々のこの報告では、小麦特異的 IgE 抗体 (以下、小麦 IgE) クラス 3 以上という指標で後方視的に症例を選択したバイアスを持っていたため、ω-5 グリアジン IgE を臨床現場で測定した場合に期待できる診断感度、特異性を評価することができなかった。

そこで本研究では、当科におけるアレルギー専門外来の中で小麦 IgE を測定した全症例で ω-5 グリアジン IgE を同時に測定することによって、できる限り実際の臨床に即した条件下で、小麦及び ω-5 グリアジン IgE の診断精度を評価することを試みた。

対象と方法

対象

2008 年 1 月から 10 月に当科で小麦 IgE を測定した全症例に、ω-5 グリアジン IgE を同時に測定した。検査

を実施した主な適応は、以下のいずれかを満たすものである。

①小麦アレルギー症状の既往がある患児の経過観察。

②小麦摂取による何らかの症状の訴えがある。

③アトピー性皮膚炎又は小麦以外の食物アレルギーの診断、又はその疑いのために紹介受診した患児。

検査を実施した症例から、慢性腎不全や経管栄養中など特殊な基礎疾患を持つ者と、離乳食を開始していない 6 カ月未満児を除外した 269 人について後方視的にカルテ記載を検討し、下記の小麦アレルギー・非小麦アレルギーの基準を満たす情報の得られた 233 人 (男 174 人, 女 59 人, 年齢中央値 3.6 歳) を解析対象とした。解析対象から外した主な理由は、小麦製品の摂取歴がない、曖昧な症状の訴えのために小麦の摂取制限をしている、小麦摂取状況についてカルテ記載がない、などであった。

なお、臨床検査データ及び臨床情報を統計解析的な臨床研究に用いることに関しては、すべての対象者又は保護者からの文書による同意を取得している。

小麦アレルギーの診断

小麦アレルギー群は、小麦経口負荷試験 (以後、本論文では負荷試験と略す) 陽性 52 人、及び負荷試験の適応とならない 7 人である。負荷試験は採血前 3 カ月から採血後 33 カ月 (中央値 3.4 カ月後) の間に実施した。採血から負荷試験までの期間の長い症例は、いずれも採血前にも負荷試験陽性歴又は誘発歴があり、採血後にも誤食による誘発症状を反復した症例である。負荷試験の適応とならなかった 7 人は、いずれも採血前及び採血後 0~28 カ月 (中央値 6 カ月後) に、誤食によるアナフィラキシー (1 人は全身蕁麻疹) を経験している。

なお本稿におけるアナフィラキシーの定義¹¹⁾は、急速に全身皮膚症状と重度の呼吸器症状もしくは血圧低下を来したもの、もしくは急速に全身皮膚症状、重度の呼吸器症状、血圧低下、重度の腹部症状のうち 2 つ以上が出現したものとした。

非小麦アレルギー群は、負荷試験陰性 48 人、又は日常の食生活で症状なくパンやうどんなど主食レベルの小麦を摂取している 126 人で、小麦アレルギー又は

Table 1 Clinical characteristics of the subjects

	Wheat allergy	No wheat allergy	Total	p-value
Number of patients	59	174	233	
Male : Female	49 : 10	125 : 49	174 : 59	0.087
Median age (range)	3.0 (0.7-10.6)	3.6 (0.5-17.5)	3.6 (0.5-17.5)	0.396
Asthma	20 (33%)	39 (22%)	59 (25%)	0.080
Atopic dermatitis	47 (77%)	154 (84%)	201 (86%)	0.088
Other food allergy	55 (93%)	141 (81%)	196 (84%)	0.045
Egg allergy	48 (81%)	110 (63%)	158 (68%)	0.010
Milk allergy	35 (59%)	70 (40%)	105 (45%)	0.011

それを疑う既往を持つ者と、小麦摂取による誘発症状の既往を持たない者の両者が含まれる。負荷試験は採血前76カ月から採血後8カ月(中央値3.7カ月後)に実施され、いずれもその後の小麦摂取が確認されている。

小麦経口負荷試験

負荷試験は原則として日帰り入院で、市販のうどんを用いたオープン法¹²⁾で行った。負荷食品はゆでたうどん(五訂増補日本食品標準成分表によるタンパク含有量2.6%)を用い、うどん重量として微量(耳かき1杯程度)、1, 2, 5, 10, 20gの20分毎漸増摂取を基本とし、患者の既往歴やIgE抗体価に応じて最終摂取量は適宜調整した¹³⁾。客観的に観察できる誘発症状をもって負荷試験陽性とし、必要な処置を行った。最終負荷後2時間以上経過観察して症状の出現がなければ陰性と判定し、その後の自宅摂取で日常の小麦製品が摂取可能であることを確認して負荷陰性とした。

特異的 IgE 抗体検査

ω -5 グリアジン IgE は、Matsuo ら¹⁴⁾が報告した ω -5 グリアジン遺伝子の C 末端側 178 アミノ酸部分を E-coli で発現させたりコンビナント蛋白を CAP 担体に結合した ImmunoCAP[®] (Phadia AB, Uppsala, Sweden) を用いた。測定は標準的な検査手順に従い、0.35 UA/ml 以上を陽性とした。

解析方法

統計解析は SPSS Ver. 18 を用いて計算し、2 群間の比較は χ^2 検定又は Fisher's exact test、年齢や特異的 IgE 抗体価の中央値の比較は Mann-Whitney U test を用い、 $p < 0.05$ をもって統計学的有意差ありとした。

抗体価の相関は、Spearman 相関係数(両側検定)を用いた。プロバビリティーカーブは IgE 抗体価を対数変換したのちに回帰分析によって作成した。IgE 抗体価が 0.35 UA/ml 未満の時の近似値は 0.34, 100 UA/ml 以上の場合の近似値は 100 とした。

結 果

対象者の臨床的背景

小麦アレルギー群は 59 人(男 49 人, 女 10 人)、年齢中央値 3.0 歳(0.7~10.6 歳)であった。負荷試験を実施していない 7 人は採血時年齢中央値 2.7 歳(0.9~5.0 歳)で、少量のうどん、麩菓子、小麦を僅かに含むフライドポテトや出汁などによりアナフィラキシーを含む複数回の誘発症状を経験している。そのうち 6 人は小麦 IgE 100 UA/ml 以上(1 例は 40 UA/ml)であった。

非小麦アレルギー群は 174 人(男 125 人, 女 49 人)、年齢中央値 3.6 歳(0.5~17.5 歳)であった。

小麦アレルギー群と非小麦アレルギー群で、年齢や性別、気管支喘息、アトピー性皮膚炎合併率には有意な差を認めなかった。小麦以外の食物アレルギー、あるいは鶏卵、牛乳アレルギー(既往や疑いを含む)の合併は、小麦アレルギー群の方が有意に多かった(Table 1)。

小麦アレルギー群の臨床症状

小麦アレルギー群で各症例の負荷試験又は誘発エピソードにおいて観察された誘発症状を検討した。皮膚症状は 90% に認められ、局所の皮膚症状 24%、複数の範囲に及ぶ皮膚症状は 66% であっ

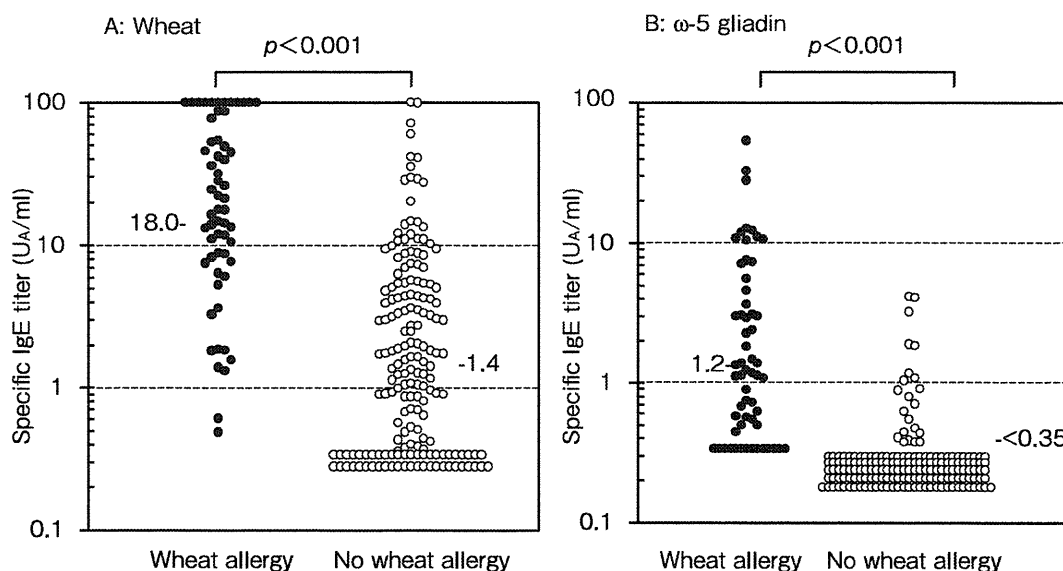


Fig. 1. Titers of IgE specific to wheat and ω-5 gliadin

Titers of IgE specific to wheat (A) and ω-5 gliadin (B) were plotted in individual sera from patients with wheat allergy (n=59, closed circles) and no wheat allergy (n=174, open circles). The figures indicate median IgE titer in each group. Statistical difference was detected wheat allergy versus no wheat allergy by Mann-Whitney U test.

た。呼吸器症状は61%で、そのうち喘鳴が29%、喘鳴を伴わない咳を32%に認めた。口腔粘膜症状が8%、眼瞼など口腔以外の粘膜症状が22%であったが、腹痛や嘔吐の消化器症状は15%に留まった。アナフィラキシーと判定したのは負荷陽性52人中10人(19%)、負荷試験を行っていない7人中6人(89%)であり、併せて16人(27%)であった。負荷試験でアドレナリン筋注を使用したものは8人であった。

特異的 IgE 抗体価

小麦 IgE は、小麦アレルギー群(中央値 18.0UA/ml, 0.49~>100UA/ml) で非小麦アレルギー群(中央値 1.4UA/ml, <0.35~>100UA/ml) に比べ有意に高い値 ($p<0.001$) を示したが、小麦 IgE が >100UA/ml でも症状なく摂取可能な患者が1名存在した。小麦 IgE <0.35UA/ml の49名は、全員非小麦アレルギーであった (Fig. 1A)。

ω-5 グリアジン IgE も、小麦アレルギー群(中央値 1.2UA/ml, <0.35~53.9UA/ml) は非小麦アレルギー群

群(中央値 <0.35UA/ml, <0.35~4.2UA/ml) と比較して有意に高値を示した ($p<0.001$)。非小麦アレルギー群の22人(13%)は ω-5 グリアジン IgE 陽性を示したが、その最高値は 4.2UA/ml に留まった。一方、小麦アレルギー群でも <0.35UA/ml が14人(24%)存在した (Fig. 1B)。

従って、特異的 IgE 抗体価 0.35UA/ml (クラス 1) 以上を陽性とする、診断感度(小麦アレルギー群で抗体陽性となる割合)は小麦 IgE の 100% に対して、ω-5 グリアジン IgE は 76.2% に留まった。一方特異度(非小麦アレルギー群で抗体陰性となる割合)は、小麦 IgE の 28.2% に比べ、ω-5 グリアジン IgE は 87.4% であった。

各抗体価における陽性的中率とプロバビリティーカーブ

小麦 IgE・ω-5 グリアジン IgE それぞれのクラス別 (図では CAP score と表記) に、小麦アレルギーと診断された割合を検討した (Fig. 2)。小麦 IgE はクラス 4 (n=22) で 64%、クラス 5 (n=8)

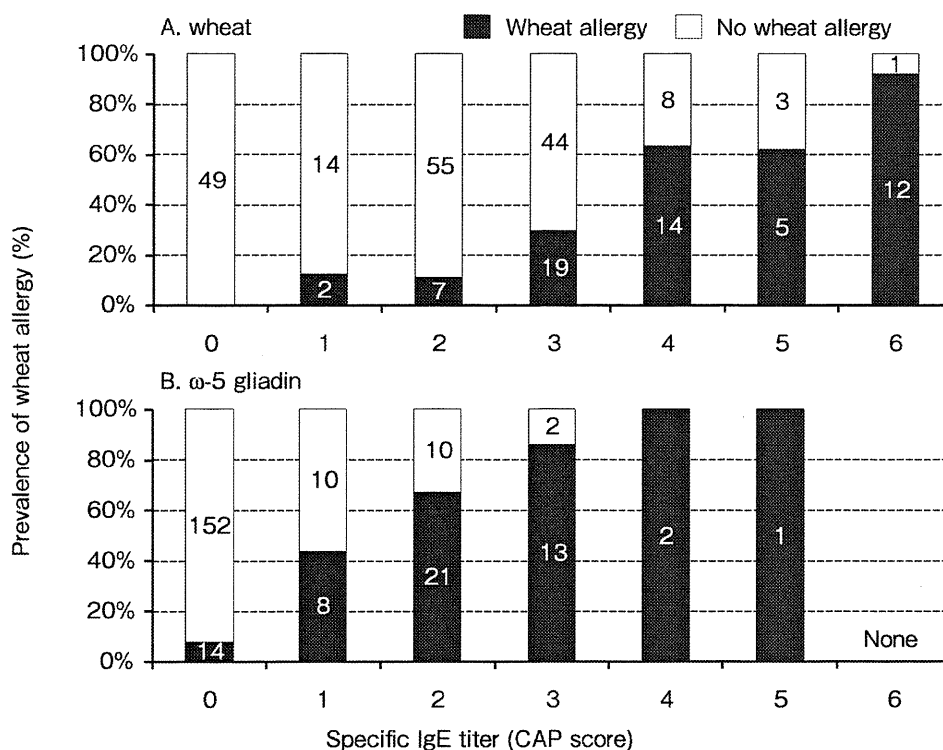


Fig. 2. Prevalence of wheat allergy in each CAP score

Prevalence of patients with wheat allergy is shown according to each specific IgE CAP score to wheat (A) and ω -5 gliadin (B). Black bars indicate the prevalence of patients with wheat allergy, and white bars indicate those without wheat allergy. The number of cases in each bar is written in the figure. Note that there was limited number of patients who showed class 4 or more IgE titers to ω -5 gliadin.

で63%, クラス6 (n=13)でも93%に留まった (Fig. 2A). 一方 ω -5グリアジンIgEはクラス2 (n=31)で68%, クラス3 (n=15)で87%となり, クラス4以上は3人しか存在しなかったが全員小麦アレルギー群であった (Fig. 2B). この結果をもとに, 小麦IgEと ω -5グリアジンIgEのプロバビリティーカーブを作成した (Fig. 3).

小麦IgEと ω -5グリアジンIgEの相関

小麦アレルギーの有無別に, 小麦IgEと ω -5グリアジンIgEの相関関係を示した (Fig. 4). ω -5グリアジンIgEは, 非小麦アレルギー群の1名を除く全例で小麦IgEより低値を示した. また, 非小麦アレルギー群における小麦IgE陰性49人は全員 ω -5グリアジンIgEも陰性であった. 小麦

と ω -5グリアジンIgE抗体価は, 小麦アレルギー群で $r=0.734$ ($p<0.001$)と強い相関を認めた. 非小麦アレルギー群では両者とも陰性例を除いた125例で解析を行い, $r=0.357$ ($p<0.001$)であった.

負荷試験における呼吸器症状と特異的IgE抗体価

小麦経口負荷試験が陽性であった52例について, 呼吸器症状の有無とIgE抗体価を検討したところ, 小麦IgE ($p=0.044$), ω -5グリアジンIgE ($p=0.006$)ともに呼吸器症状を認めた群で有意に高値を示した (Fig. 5).

なお, 症状誘発までに摂取したうどんの総負荷量と小麦・ ω -5グリアジンIgE抗体価には, 有意な相関を認めなかった.

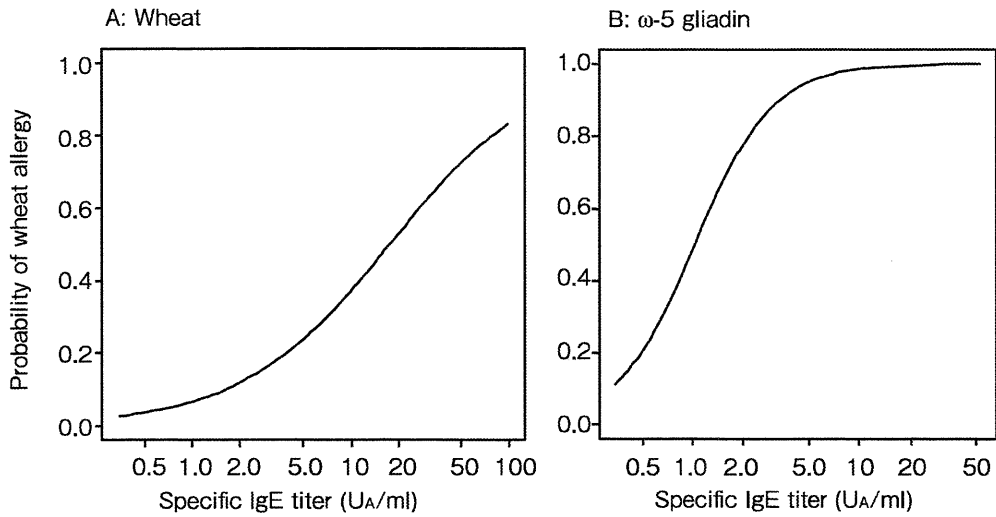


Fig. 3. Probability curves for wheat and ω-5 gliadin IgE

Fitted predicted probability curves for the diagnosis of wheat allergy at a given IgE titer to wheat (A) and ω-5 gliadin (B) are shown. These curves were created based on 59 wheat allergy patients (52 of whom were challenge positive), and 174 clinically evaluated non-wheat allergy subjects.

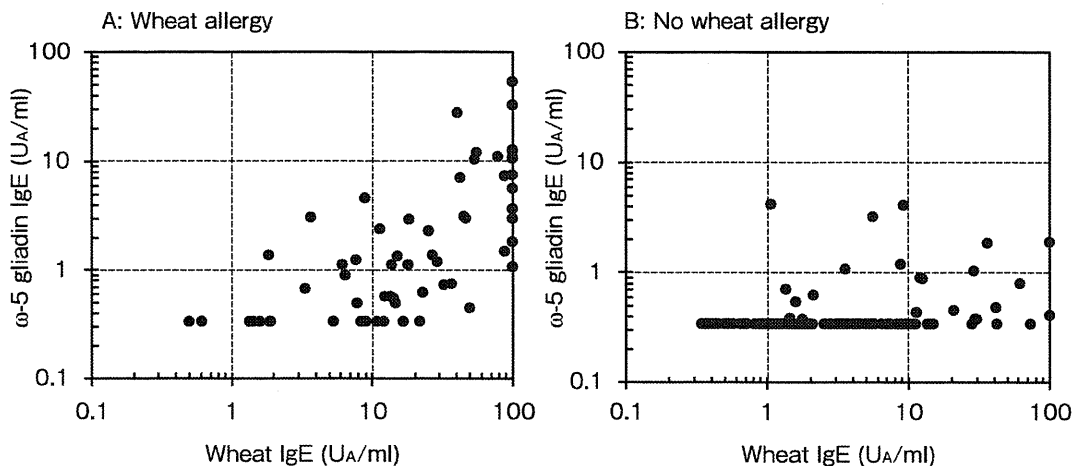


Fig. 4. Correlation between wheat and ω-5 gliadin IgE

Scatter diagrams of individual IgE titers to wheat and ω-5 gliadin in patients with wheat allergy (A) and no wheat allergy (B) are shown. Spearman's correlation coefficient was higher in patients with wheat allergy (A, $r = 0.734$, $p < 0.001$) than those with no wheat allergy (B, $r = 0.357$, $p < 0.001$).

考 察

本研究では、できるだけ臨床現場に即した条件

下で、小麦アレルギーの診断に対するω-5グリアジン IgE の有用性を検討した。小麦アレルギー群は、採血後に負荷試験陽性、又はアナフィラキシー

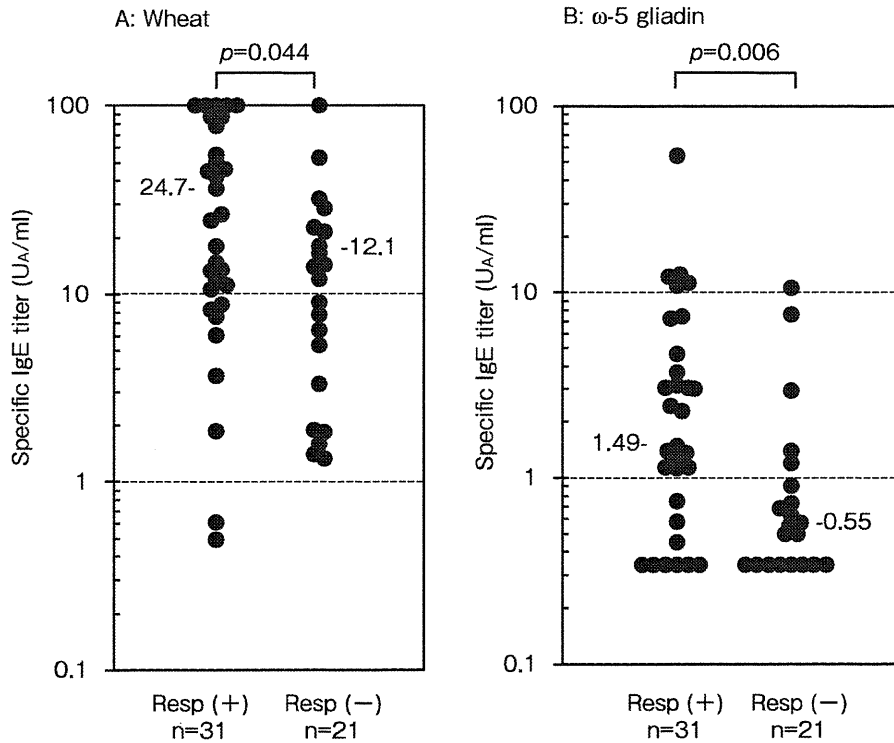


Fig. 5. Respiratory symptoms and IgE titers

Individual titers of IgE specific to wheat (A) and ω -5 gliadin (B) are shown in the challenge-positive patients, divided by the presence ($n=31$) or absence ($n=21$) of respiratory symptoms, designated as Resp (+) or Resp (-) in the figure. Significant difference in median IgE titer of wheat and ω -5 gliadin was detected Resp (+) versus Resp (-), using Mann-Whitney U test.

に近い誘発症状を繰り返す患者群である。非小麦アレルギー群は負荷試験陰性の結果も踏まえながら、日常的に小麦摂取が可能であるという問診を重視して判定した。対象者を負荷試験実施症例に限定しなかった理由は、主に次の3つである。

①負荷試験は耐性獲得の確認や、摂取後に何らかの症状の訴えがある症例に限定して実施することが多く、むしろ症例選択のバイアスを生じやすい。

②負荷陽性後にも、比較的短期間で自然に耐性が進む症例が存在する。

③負荷陰性の後も、何らかの症状を訴えて積極的に摂取を進めていない症例がしばしば存在する。

こうした情報を確認した上で、情報が曖昧な一部の症例を検討から削除することで、診断の正確さと症例選択のバイアスをできるだけ減らすことを期して評価を試みた。

その結果は、小麦感作症例を選択して報告した我々の既報¹⁰⁾と基本的に一致しており、抗体価高値の場合に高い陽性的中率を示した。さらに既報では解析できなかった点として、0.35UA/mlをカットオフとすると診断特異度が87%であることを新たに示した。一方、小麦アレルギー患者の中にも ω -5グリアジンIgE抗体陰性例が存在する、つまり診断感度には限界があることも再確認された。

これらの結果は、 ω -5グリアジンが小麦の主要

なアレルゲンコンポーネントであることを証明する一方で、それ以外にも小麦アレルギーの症状に関与する重要なコンポーネントが存在することを示唆している。

小麦アレルゲンは多くのコンポーネントが報告されており、その多くは水溶性画分に存在する。古くは α -amylase/trypsin inhibitor¹⁵⁾ が Baker's asthma の原因アレルゲンとされ、その他にも Acyl-CoA oxidase¹⁶⁾, Peroxydase¹⁷⁾, Triosephosphate isomerase¹⁸⁾, Profilin¹⁹⁾, Serine carboxypeptidase²⁰⁾, さらに最近でも新たに Serine proteinase inhibitor²¹⁾, Lipid transfer protein²²⁾ などが報告されている。また、グルテン構成タンパクでも、他のグリアジン画分や高分子量グルテニン²³⁾ のアレルゲン性が報告されている。従って、 ω -5 グリアジンは主要なアレルゲンコンポーネントの一つではあるが、小麦アレルギーの全てを代表する成分ではない²⁴⁾。

小麦アレルギー患者の大部分は、臨床的にはコメやその他の穀物に交差反応を示さないことから、症状誘発に関与するアレルゲンコンポーネントやそのエピトープは、小麦特有のアレルゲン性を持つことが推測される²⁵⁾。一方小麦アレルギー患者の一部はライ麦、大麦に交差反応することが知られており、実際にライ麦の γ -70 secalin 及び γ -35 secalin、大麦の γ -3 hordein は小麦の ω -5 グリアジンと交差反応する²⁶⁾ことが知られている。

ω -5 グリアジン IgE は、成人の WDEIA の主要なアレルゲンコンポーネントとして報告されてきた⁷⁾。Matsuo らは WDEIA 患者の IgE 抗体が結合するエピトープ²³⁾を詳細に明らかにして、エピトープだけを組み合わせた合成ペプチドでも IgE 抗体との反応性を有すること、小麦 IgE 抗体陰性患者においても ω -5 グリアジン IgE が陽性となる者がおり、感度・特異度ともに小麦 IgE より優れた臨床検査になる⁹⁾ことを報告した。さらに、負荷試験において症状が誘発された患者の血清中からグリアジン抗原の検出²⁷⁾に成功し、運動やアスピリンによって抗原吸収が増加していることを証明した。

ω -5 グリアジンが小児を中心とした即時型小麦

アレルギーにおいても主要なアレルゲンであることは、Palosuo ら²⁸⁾が ELISA を使用した IgE 抗体測定系で報告し、中でも小麦アナフィラキシーの症例²⁹⁾における診断的有用性が指摘された。一方 Beyer ら³⁰⁾は、アメリカ及びドイツの小麦アレルギー患者で ω -5 グリアジン IgE を検討し、診断的有用性に異議を述べる報告をした。しかしこの報告は症例数も少なく、負荷陽性者の中に小麦 IgE 抗体陰性例が多く含まれたり、負荷陽性・陰性群の間で小麦 IgE 抗体価の有意差を認めない母集団であるため、小麦アレルギーの臨床像が国や人種によって異なる可能性を否定できない。

我々は、小麦 IgE 陽性の小児を対象として小麦アレルギーの診断における ω -5 グリアジン IgE の有用性を検討し、抗体価がクラス 3 以上であればほぼ 100% の診断特異性が得られること、抗体価が症状誘発閾値や誘発症状の重症度に関連することを報告した¹⁰⁾。さらに Tokuda ら³¹⁾は、 ω -5 グリアジンをを用いた CD203c の発現増強を指標とする好塩基球刺激試験で、小麦アレルギーの診断上の有用性を報告している。

即時型小麦アレルギーの診断における特異的 IgE 抗体検査の評価として、Komata ら³²⁾は小麦経口負荷試験に基づいた小麦 IgE の probability curve を報告し、特に 1 歳以上の症例では抗体価が 100UA/ml でも陽性的中率は 90% に至らないことを指摘した。今回我々が対象とした患者における小麦 IgE のプロバビリティーカーブも、Komata らの報告と極めて近似した結果であった。その中で ω -5 グリアジン IgE は、小麦アレルギーの診断に対してクラス 3 で 87%、クラス 4 以上の 3 人は全員小麦アレルギーと、我々の既報¹⁰⁾と同様に高い特異度を確認した。

一方 ω -5 グリアジン IgE の診断感度は 76.2% に留まり、 ω -5 グリアジン IgE 陰性は小麦アレルギーを否定する根拠とはならない。同時に測定した小麦 IgE は診断感度 100% (小麦アレルギー群は全例陽性)であったことから、 ω -5 グリアジン IgE は単独で評価せず、必ず小麦 IgE と併用して臨床診断に用いるべき検査と考えている。

小麦アレルギーの特徴の一つは、呼吸器症状の

誘発率が高いことである。今回の検討でも、呼吸器症状は負荷試験陽性者の61%に認められ、 ω -5グリアジン IgE 抗体価との関連も示唆された。呼吸器症状は、Baker's asthma を対象とした多くの抗原分析が示すように、主として水溶性アレルゲンが関与している可能性がある。一方 ω -5グリアジンは水溶性が低く、さらに摂取時には多くのタンパクが重合したグルテンとなっているため、消化酵素の働かない粘膜表面からは極めて吸収されにくいことが推測される。食物アレルゲンが呼吸器症状を誘発するメカニズムはほとんど解明されておらず、 ω -5グリアジンが呼吸器症状にどのように関与するのかは今後の検討課題といえる。

Palosuo ら³³⁾は *in vitro* の実験で、 ω -5グリアジンがペプシンで分解された後、小腸の Tissue transglutaminase によって再重合し、WDEIA 患者の特異的 IgE 抗体はそこにより強く結合することを報告している。この仮説は *in vivo* では証明されていないが、グリアジンの示す複雑な抗原性を考察する上で興味深い。さらにグリアジンはセリアック病³⁴⁾の主要な抗原であること、患者血清からはグリアジン特異的 IgA 抗体と同時に、自己抗体として Tissue transglutaminase 特異的 IgA 抗体が高率に検出されることから、グリアジンは特異な免疫原性を持つことが示唆される。 ω -5グリアジンは、グルタミン鎖の中にフェニルアラニンとプロリンが並んで構成される IgE エピトープが全配列中に繰り返し存在する、極めてユニークなアレルゲン構造を示す。このアレルゲン構造と免疫応答との関わりを解明することは、今後の有益な研究課題になると思われる。

このように、同じ食物に対するアレルギーでも患者が認識するアレルゲンコンポーネントによって臨床像が異なる可能性がある。同様の解析は果物やナッツ類でも進んでおり、今後の食物アレルギー診療が発展する一つの方向性を示している³⁵⁾。

今回の対象者では、小麦 IgE 陰性の49名の中に ω -5グリアジン IgE 陽性者は見いだせず、全体として非小麦アレルギーの1例を除き ω -5グリアジン IgE が小麦 IgE を上回ることはなかった。成

人の WDEIA で小麦 IgE 陰性者に ω -5グリアジン IgE 陽性患者が見いだされる⁹⁾ことは、興味深い相違点である。今回の解析では、小麦アレルギー患者においては小麦 IgE と ω -5グリアジン IgE との間に強い相関を認めたが、非小麦アレルギー患者においては弱い相関しか認めなかった。これは、小児の即時型小麦アレルギー患者は主として ω -5グリアジンに感作されているのに対して、非小麦アレルギー患者の IgE 抗体はそれ以外のコンポーネントを多く認識していることを示唆している。

食物アレルギーの診断には、原因食品摂取時の誘発症状の確認が必須であり、IgE 抗体価だけに基づく診断は必ずしも正確ではない。しかし、食物経口負荷試験は重篤な誘発症状を認めるリスクを伴い、高い陽性的中率を示す臨床検査は一般臨床において非常に有用である。

ω -5グリアジン IgE は、リコンビナントタンパクを用いた我が国初の食物アレルゲンコンポーネント特異的 IgE 抗体検査として、2010年10月から保険適応を取得した。今後、より多くのアレルゲンコンポーネント特異的 IgE 抗体が解析され、感度・特異度に優れた臨床検査が開発されることを期待したい。

謝 辞

本研究の一部は、平成21年度厚生労働科学研究費補助金「食品の安心・安全確保推進研究事業」による。本研究の要旨は、第21回日本アレルギー学会春季臨床大会（2009年6月、岐阜）にて報告した。

文 献

- 1) 今井孝成. 即時型食物アレルギーの全国モニタリング調査. 厚生労働科学研究費補助金免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業「食物アレルギーの発症・重症化予防に関する研究」平成18~20年度総合研究報告書. 2009. p. 7-12.
- 2) 伊藤浩明. 食物アレルギー診療のエンドポイント. アレルギー 2009; 58: 1557-67.
- 3) Ito K, Urisu A. Diagnosis of food allergy