

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.

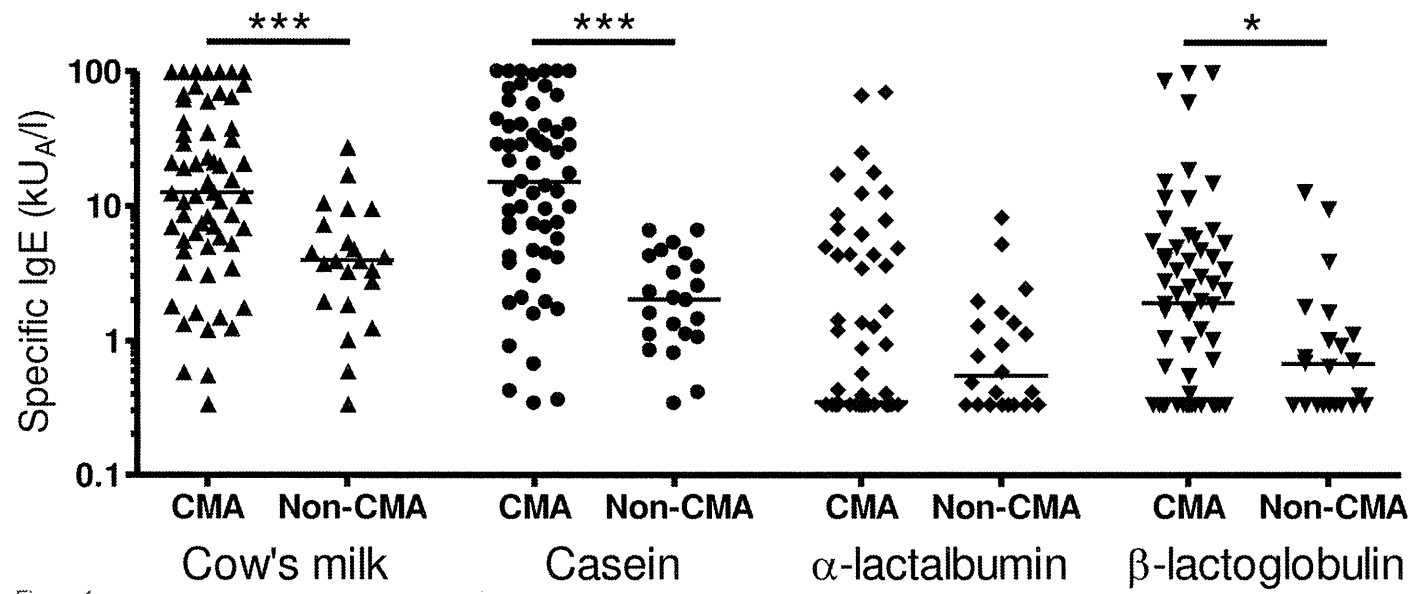


Figure 1

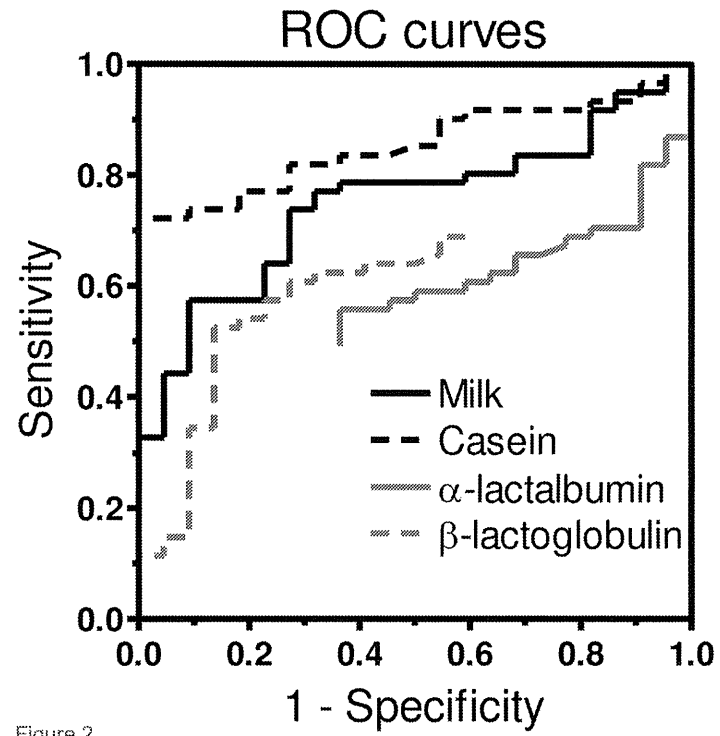


Figure 2

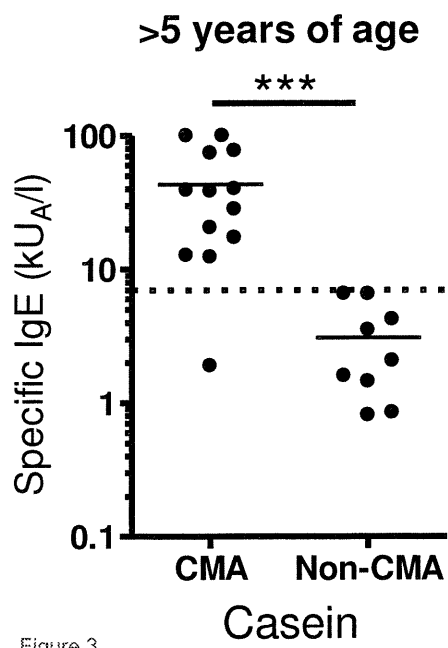


Figure 3

遷延する牛乳アレルギーの予後に関連する因子の検討

¹⁾あいち小児保健医療総合センターアレルギー科

²⁾独立行政法人労働安全衛生総合研究所有害性評価研究グループ

(現 地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター小児科*)

(現 独立行政法人国立成育医療研究センターアレルギー科**)

高岡 有理^{1)*} 二村 昌樹^{1)**} 坂本 龍雄²⁾ 伊藤 浩明¹⁾

【背景】牛乳アレルギー児の予後とそれに関連する因子を検討した。

【方法】当科を2歳未満で初診して牛乳アレルギーの確定診断を受け、なおかつ2歳未満で耐性を獲得しなかった児60名について、5歳未満における少量(牛乳30ml)摂取可否とそれに関連する要因を後方的に調査した。

【結果】5歳未満で少量摂取可能となった者は27名(45.0%)、摂取不能者は33名(55.0%) (以下それぞれ少量摂取可能群、摂取不能群)であった。0歳から5歳までに負荷試験あるいは誤食により経験した誘発症状は、少量摂取可能群では皮膚症状単独、摂取不能群では呼吸器症状と消化器症状が有意に多く認められた。経過中の牛乳特異的IgE抗体価は、少量摂取可能群では0歳から年齢と共に低下傾向を認めた。一方摂取不能群では、抗体価の最高値が少量摂取可能群より有意に高く、0歳から1歳で有意に上昇した後、3歳まで低下傾向を示さなかった。

【結語】牛乳特異的IgE抗体価の持続的な高値と、呼吸器・消化器症状の誘発症状の既往は、遷延する牛乳アレルギーを予測する指標になることが示唆された。

Key words: immunoglobulin E — Kaplan-Meier curve — milk specific IgE level — persistent milk allergy

緒 言

牛乳アレルギーは、我が国の6歳までの小児においては鶏卵に次いで多く見られる食物アレルギーである¹⁾。

牛乳アレルギーの予後は、Hostらのコホート研究では、牛乳アレルギーの罹患率は2.2%で、そのうち87%の児が3歳までに寛解したと報告している²⁾。我が国でも、池松らは乳児期発症のアトピー性皮膚炎に合併した食物アレルギーにおい

て、3歳までに60%が牛乳除去解除に至ったと報告している³⁾。一方、学童期までもちこず難治な群(persistent milk allergy)の存在も指摘され、Skripakらは牛乳アレルギーの寛解率は、牛乳負荷試験陰性、又は牛乳IgE抗体価が<15kU/Lで家庭での誘発症状なしという最も緩いクライテリアを採用しても4歳でわずか26%、16歳で88%であったと報告している⁴⁾。

牛乳アレルギーの予後に関連する因子についてはいくつかの報告がある。他のアレルギー疾患の

Received: March 30, 2009, Accepted: October 25, 2010

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: IgE "Immunoglobulin E"

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_jitoh@mx.achmc.pref.aichi.jp

合併²⁾⁴⁾⁻⁶⁾や家族歴⁷⁾, 多種食物アレルギー²⁾⁶⁾, アナフィラキシーの既往⁶⁾など病歴に関する報告が見られる。抗原特異的 IgE 抗体検査⁴⁾⁶⁾⁸⁾⁹⁾や IgG 抗体検査¹⁰⁾, IgE 抗体の認識するエピトープの違い¹¹⁾も牛乳アレルギーの予後に関連している。

食物アレルギーへの対応の基本は原因アレルゲンの除去である¹⁾。しかし, 完全除去を継続しても耐性獲得に至らない症例もあることから, 微量のアレルゲンから摂取して経口免疫寛容を誘導することを目的とした経口免疫療法が検討されている¹²⁾⁻¹⁴⁾。低年齢から予後を予測することは治療的介入の適応決定や効果判定に重要な意味を持つと思われる。

以上のような背景から, 本研究では当科で確定診断した牛乳アレルギー児の経過を解析し, 特に抗原特異的 IgE 抗体価の推移に着目して予後に関連する因子を検討した。

対象と方法

2歳未満で当科を初診して即時型牛乳アレルギーと確定診断し, 2歳未満に耐性を獲得しなかった症例で, 2010年6月の最終評価時点で5歳以上なおかつ牛乳の摂取状況の把握がされている児を全例(60名)対象とした。

牛乳アレルギーの診断は, 経口負荷試験または誤食によって, 明らかなアレルギー性誘発症状が確認されたものとした。経口負荷試験は, 牛乳そのものを用いたオープン法で, 1滴, 1, 2, 5, 10, 20~30ml(総負荷量38~48ml)を20分毎に漸増することを原則とした¹⁵⁾。また, 過去に強いアナフィラキシー歴があり通常の負荷試験ではリスクの高い症例は, 総負荷量約4mlと少量を目標とする経口負荷試験を同様に漸増法で行った。

牛乳摂取状況の把握は, 定期受診時の問診によって誤食などによる誘発症状を確認した。誤食歴のない完全除去例, あるいは症状なく微量の摂取ができている症例では原則として年1回, アナフィラキシー歴のある症例でも数年に1回は経口負荷試験を繰り返し, できる限り早期に摂取を開始できるように指導した。

牛乳の摂取可否は, 牛乳30mlを症状なく摂取可能かどうかで評価した。比較的少量の摂取可否で評価し

た理由は, 当科の経口負荷試験が比較的少ない総負荷量を目標値としていることによる。

従って, 本稿では耐性獲得という言葉を用いず, 牛乳30ml相当の摂取可否によって, 「少量摂取可能群」「摂取不能群」と表現した。

検討の前半は, 対象者を牛乳の少量摂取が5歳未満に可能になったか否かで2群に分けた。牛乳が30ml以上摂取可能となった判断は, 牛乳の経口負荷試験が陰性かつ自宅で反復摂取可能, または自宅で牛乳が30ml以上摂取可能とした。両群における誘発症状の特徴, 他のアレルギー疾患合併の有無, 牛乳特異的 IgE 抗体価(ユニキャップ特異 IgE[®], ファディア社)の最高値やその推移などについて比較検討した。

牛乳特異的 IgE 抗体価は, 0歳から4歳の間に得られた1年ごとのデータを用い, 同一年齢で複数回測定されている症例については, 月齢が6カ月に近い方(例えば2歳1カ月と2歳7カ月に測定されている症例については, 2歳7カ月に測定された値)を採用した。5歳以降のデータに関しては, 採血を施行していない例も多く, 今回は検討から外した。また, 対象者の最終評価時点までの年齢毎の摂取可能率を Kaplan-Meier curve を用いて算出した。計算上は, 牛乳アレルギーの初発年齢をすべて0歳と仮定し, 最終確認時にも牛乳が30ml以上摂取できていない場合その時点で脱落として処理を行った。

2群間の患者背景の統計学的検討は各項目について χ^2 検定または Mann-Whitney U test によって行い, $p < 0.05$ を有意差ありとした。Kaplan-Meier curve は STAT MATE ソフトウェアを用いて作成した。また, 牛乳特異的 IgE 抗体価は対数平均および標準偏差を計算し, 抗体価の比較には Mann-Whitney U test を用いた。

結 果

1. 対象症例の背景

全対象者の評価時年齢は平均7歳2カ月 \pm 1歳3カ月(5歳1カ月から10歳4カ月)(Fig. 1), 初診時年齢は平均0歳10カ月(0歳3カ月~1歳10カ月)で, 1歳未満で受診した症例は25名(41.7%)だった(Fig. 2)。また, 男40名(66.7%), 女20名(33.3%)で男児が多く, 経過中の牛乳の経口負

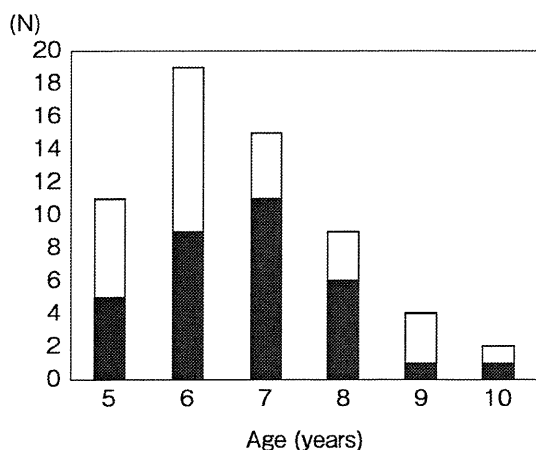


Fig. 1. Age distribution of the subjects.

A histogram showing age distribution of the subjects who remained allergic to milk (black, $n = 33$) or who could consume at least 30ml of milk (white, $n = 27$) at the age of 5 years.

荷試験の施行回数のはのべ93回（一人当たり平均 1.6 ± 1.0 回）だった。

2. 牛乳の少量摂取可否に関連する要因

5歳の誕生日までにおける少量摂取可能群は27名（45%）、摂取不能群は33名であり、各群の臨床的特徴をTable 1に示す。年齢については両群間に有意な差を認めなかったが、性別については摂取不能群では男児が多く、両群において有意差がみられた。（ $p = 0.04$ ）

牛乳による誘発症状の既往は、両群ともに蕁麻疹や発赤などの皮膚症状が最も多く、全例で確認された。少量摂取可能群では、皮膚症状のみの既往が15例（55.6%）だったのに対し、摂取不能群では5例（15.2%）と有意に少なかった（ $p = 0.004$ ）。一方咳や喘鳴などの呼吸器症状の既往は、少量摂取可能群では9例（33.3%）であり、摂取不能群では28例（84.8%）と統計学的に有意に多かった（ $p = 0.005$ ）。消化器症状も、少量摂取可能群3例（11.1%）と比べて、摂取不能群が12例（36.4%）と、有意に多くみられた（ $p = 0.02$ ）。ショック症状の既往は、少量摂取可能群では1例（3.7%）、摂取不能群では7例（21.2%）で、症例数が少ないため統計学的に有意差には至らなかった。

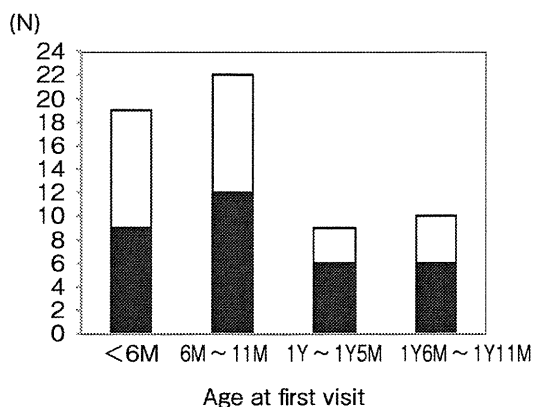


Fig. 2. Age distribution at the first visit to our allergy clinic.

A histogram showing age distribution of the subjects at the time of their first visit to our allergy clinic. Black bars indicate the subjects who remained allergic to milk ($n = 33$), and white bars indicate those who could consume at least 30 ml of milk ($n = 27$) at the age of 5 years.

食物アレルギー以外のアレルギー疾患の合併は、既往を含めると、アトピー性皮膚炎は少量摂取可能群22例（81.5%）、摂取不能群33例（100%）で有意差を認めなかった。気管支喘息は少量摂取可能群で6例（22.2%）、摂取不能群で15例（45.5%）であったが、有意差はみられなかった。

牛乳以外の食物の除去品目は、既往も含めると少量摂取可能群、摂取不能群ともに有意差はみられず、それぞれ平均1.0品目、2.2品目だった。両群合わせて鶏卵が51名（85.0%）で最も多く、次いで小麦の20名（33.3%）だった。

3. 牛乳特異的 IgE 抗体価の最高値

少量摂取可能群と摂取不能群について、各症例の0歳から4歳に経時的に測定された牛乳特異的IgE抗体価の中の最高値を比較した（Fig. 3）。牛乳特異的IgE抗体価の最高値は、少量摂取可能群ではクラス3が44.4%と最も多く、クラス4が22.2%、クラス5が18.5%、クラス6が7.4%と徐々に減少した。反対に摂取不能群はクラス6が33.3%と最も多く、クラス3が15.1%、クラス4が30.3%、クラス5が21.2%と、抗体価が高値の

Table 1. Characteristics of the subjects

	milk allergy n = 33	milk allergy who can take more than 30ml of milk n = 27	p
Mean age \pm SD	7Y3M \pm 1Y2M	7Y2M \pm 1Y5M	NS
Mean age at first visit	0Y11M \pm 0Y6M	0Y10M \pm 0Y6M	NS
Male : Female	26 : 7	14 : 13	0.037
Symptoms of milk allergy			
Skin	33 (100%)	27 (100%)	
Skin symptom only	5 (15.2%)	15 (55.6%)	0.004
Respiratory	28 (84.8%)	9 (33.3%)	0.005
Gastrointestinal	12 (36.4%)	3 (11.1%)	0.024
Oral or pharyngeal	6 (18.1%)	2 (7.4%)	NS
Shock	7 (21.2%)	1 (3.7%)	NS
Other allergic diseases			
Atopic dermatitis	33 (100%)	22 (81.5%)	NS
Asthma	15 (45.5%)	6 (22.2%)	NS
Other food allergies			
Mean number of eliminating foods (except milk)	2.2	1.0	NS

by χ^2 test or Mann-Whitney U test.

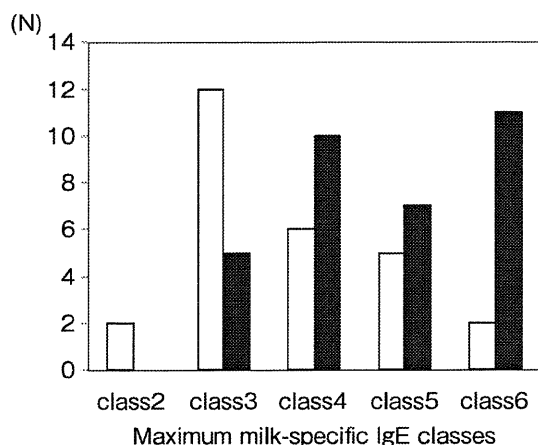


Fig. 3. Maximum milk-specific IgE titers and milk allergy at the age of 5 years.

A histogram showing the distribution of maximum milk-specific IgE classes in the subjects. Black bars indicate the patients who remained allergic to milk (n = 33), and white bars indicate those who could consume at least 30 ml of milk (n = 27) at the age of 5 years.

症例が多かった。牛乳特異的 IgE 抗体価最高値の対数平均は、少量摂取可能群 16.6UA/ml, 摂取不能群 46.6UA/ml で、統計学的に有意差を認めた ($p=0.001$)。

4. 牛乳特異的 IgE 抗体価の推移

牛乳特異的 IgE 抗体価は、両群とも 0 歳～4 歳の各年齢において 80% 以上の症例で測定されていたが、少量摂取可能群の 3 歳, 4 歳では測定症例数がそれぞれ 15 例 (55.6%), 11 例 (40.7%) に減少した。その主な理由は、摂取可能になった後では、継続的に抗体価を検査する症例が減少したためである。

各年齢における牛乳特異的 IgE 抗体価の対数平均値は、少量摂取可能群で 0 歳 12.7UA/ml, 1 歳 7.3UA/ml, 2 歳 3.6UA/ml, 3 歳 2.7UA/ml, 4 歳 2.0UA/ml と、0 歳をピークに 1 歳から平均値は低下し、0 歳と比較して 2 歳以降は有意に低かった ($p=0.020$)。一方摂取不能群では、0 歳 10.0UA/ml, 1 歳 26.6UA/ml, 2 歳 29.7UA/ml, 3 歳 32.5UA/ml, 4 歳 18.6UA/ml と、0 歳から 1 歳で有意に上昇して ($p=0.006$)、その後 3 歳まで低下しな

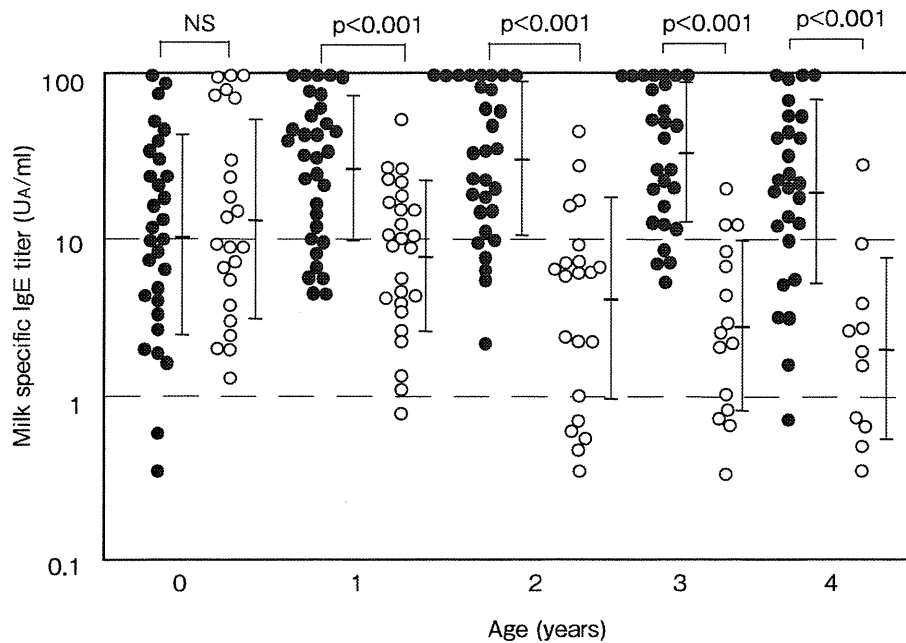


Fig. 4. Changes of the milk-specific IgE titers and ability of milk intake. Milk-specific IgE titers of the subjects examined at each age point are shown. Open circles indicate patients who could consume at least 30 ml of milk ($n = 27$) at the age of 5 years. Closed circles indicate those who remained allergic to milk ($n = 33$). The bars indicate mean \pm SD of IgE titers calculated after log transformation. Statistical analysis between the groups was done by Mann-Whitney U test.

かった。

両群間で0歳時点では抗体価に有意差を認めなかったが、1歳以降は少量摂取可能群と摂取不能群との間に統計的な有意差を認めた (Fig. 4)。

5. 少量摂取可能率の推移

牛乳が少量摂取可能となる患者の割合を、5歳以降の経過を含めて最終評価年齢まで Kaplan-Meier curve を用いて算出した (Fig. 5)。少量摂取可能となった症例は2歳以降はほぼ一定の割合で増加し、3歳0カ月時点で累積摂取可能率20.0%、6歳0カ月時点で累積摂取可能率52.2%であった。7歳6カ月以降は、少量摂取不能の10人を残して累積摂取可能率66.1%で一定となった。なお、対象症例においては、5歳以降に緩徐な免疫療法を継続中の児が5名、急速法による免疫療法を受けた児が5名存在しており、そのうち5名が6歳以降に少量摂取可能となった症例となった。

6. 牛乳特異的 IgE 抗体価の最高値と少量摂取可能率

対象者を5歳までに測定された牛乳特異的 IgE 抗体価の最高クラス毎に分けて、少量摂取可能となる患者の割合を Kaplan-Meier curve を用いて算出した (Fig. 6)。

少量摂取可能となる患者の経時的な出現割合は、牛乳特異的 IgE 抗体価の最高値が高いほど有意に少なく、6歳0カ月時点での累積摂取可能率は、クラス3 ($n=17$) で70.6%、クラス4 ($n=16$) で50.0%、クラス5 ($n=13$) で46.2%、クラス6 ($n=13$) で15.4%であった。症例数は減少するものの、いずれの群においても7歳6カ月以上で新たに摂取可能となった者は認めなかった。クラス2の2名は、いずれも3歳台で少量摂取可能となった。また、クラス3で1名、クラス4で2名、クラス5で3名、クラス6で4名が経口免疫療法

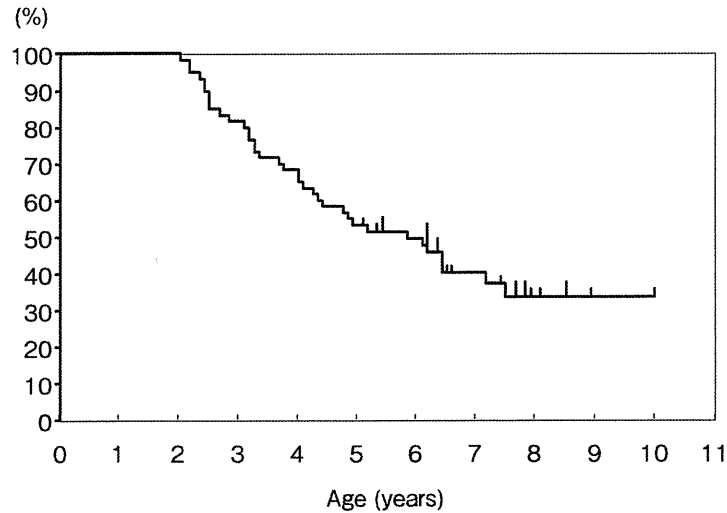


Fig. 5. Kaplan-Meier survival curve showing development of tolerance to at least 30 ml of milk intake. Development of tolerance to at least 30 ml of milk intake was evaluated by Kaplan-Meier analysis in the subjects (n = 60).

を受けており、その一部が6歳以降に少量摂取可能となっていた。

考 察

本研究では、2歳未満に当科を初診して牛乳アレルギーの確定診断を行った患児を対象として、その予後に関連する因子を検討した。牛乳アレルギーの多くは乳児期前半から発症し、その一部は2歳までに耐性獲得するが、2歳未満で寛解する軽症の早期耐性獲得例は、乳児期の誘発症状が軽微で、牛乳アレルギーの初期診断が確定的でないことが多いため、本研究の対象より除外した。また、初診時年齢を2歳未満とすることで牛乳アレルギーが遷延するために紹介受診した患児をできるだけ除外するように試みた。なお非IgE依存型の消化管型ミルクアレルギーの症例は含まれていない。したがって、本研究の対象者には、重症のアトピー性皮膚炎などで乳児期に受診して特異的IgE抗体価が高いために除去を開始し、牛乳の摂取経験が全くないままに1歳半過ぎに経口負荷試験を実施して初めて牛乳アレルギーの診断を確認するような重症の牛乳アレルギー症例が多く含ま

れている。

また、全例が乳児期から牛乳アレルギーとして除去を行っている例のため、乳幼児期には牛乳アレルギーがなく年長になり新たに発症した例が含まれることはないと考えている。ただし、牛乳特異的IgE抗体価が高値であることから除去を開始し、後で負荷試験や誤食などで誘発症状を確認した例も多く、発症年齢を厳密に規定することはできなかった。

牛乳アレルギーの既往を持つ子どもは、耐性獲得したと診断されても軽度の口腔症状や口周囲の紅斑など、軽微な症状が見落とされていることがある。さらに、体調不良時や摂取後の激しい運動によって、稀に症状を経験することもある。従って、牛乳アレルギーの真の耐性獲得を日常診療の中で確定診断することは非常に困難であり、本研究では牛乳アレルギーによる日常生活の障害が相当に解消される牛乳30mlという少量摂取の可否を評価の指標とした。

この指標による牛乳少量摂取可能率は、6歳で52.2%であった。これは、Skripakらが2007年に報告した最も緩いクライテリア「家庭で12カ月以

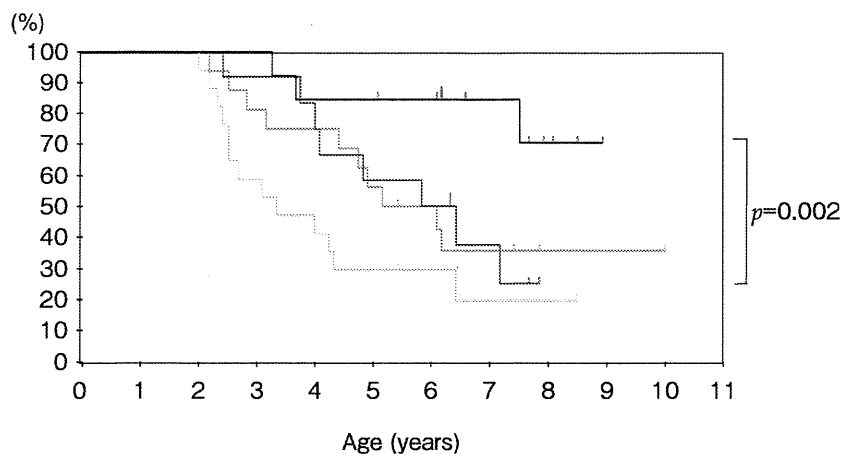


Fig. 6. Maximum milk-specific IgE titers affect the persistence of milk allergy.

The subjects were divided into 4 subgroups according to the maximum milk-specific IgE titers they had ever examined. Black line: class 6 ($n = 13$), Darkest gray line: class 5 ($n = 12$), Darker gray line: class 4 ($n = 16$), Light gray line: class 3 ($n = 17$). Development of tolerance to at least 30 ml of milk intake was evaluated by Kaplan-Meier analysis in each subgroup. Statistical difference was obtained between the subgroup of class 6 and others using Log rank test.

上誘発症状の経験がない」による耐性獲得率（8歳で56%）に類似している。ちなみに、彼らの最も厳密な基準である「病院又は家庭における経口負荷試験陰性」によれば、8歳における耐性獲得率は21%に過ぎない。以上より、本研究のデータはSkripakらの報告と同様に、遷延する牛乳アレルギー（persistent milk allergy）患児が多数存在することを示している。

牛乳アレルギーの遷延と関連する臨床的な特徴として、Saarinenらは、喘息やアレルギー性鼻炎やアトピー性皮膚炎など、他のアレルギー疾患の合併を報告した⁵⁾。Iaconoらは、家族にアトピー歴があること、他の食物アレルギーやアレルギー疾患を合併することを指摘した⁷⁾。今井らは、6歳の時点で食物アレルギーの遷延している群の特徴として、アトピー性皮膚炎の合併、アナフィラキシーショックの既往、経過中の最大アレルギー食品数、特異的IgE抗体価高値を報告した⁶⁾。本研究では、5歳時点の摂取不能群では、牛乳摂取に伴う呼吸器症状と消化器症状の既往が有意に多く、皮膚症

状単独例は少なかった。呼吸器症状の発現は喘息の合併とは関連がなく、牛乳アレルギーの誘発症状としては高頻度で認められるものである¹⁰⁾。一方、喘息やアトピー性皮膚炎の合併については有意差がみられなかった。牛乳以外の食物アレルギーによる除去食品数は、摂取不能群で2.2種類と多い傾向はあったものの統計的な有意差はみられなかった。他のアレルゲン食品としては鶏卵と小麦が高頻度であったが、どの食品が先に耐性獲得するかは症例によって異なり一定の傾向を認めなかった。

牛乳特異的IgE抗体価と予後に関する検討として、Skripakらは、牛乳特異的IgE抗体価の最高値が予後と関連していたと報告している⁴⁾。また、Shekは寛解群で牛乳特異的IgE抗体価が減少したと報告⁸⁾。Sichererも遷延するタイプは牛乳とカゼイン特異的IgE抗体価が高かったと報告した⁹⁾。本研究でも、経過中の牛乳特異的IgE抗体価の最高値が牛乳アレルギーの予後に影響し、牛乳特異的IgE抗体価の最高値が高いと5歳時の牛

乳少量摂取可能率が低いことが示された。特に、最高値がクラス6の症例では、それ以下の者と比較しても有意に耐性獲得が期待できないことが示唆された。また、牛乳特異的IgE抗体価の推移は、少量摂取可能群では0歳をピークに1歳から年齢を経るにつれて低下傾向を示したが、摂取不能群では、0歳から1歳で抗体価が有意に上昇し、その後少量摂取可能群と比べて有意に高値が持続していた。以上より、牛乳特異的IgE抗体価の最高値および抗体価の推移は、牛乳アレルギーの予後を推測するために有用な指標となる可能性が示唆された。

牛乳アレルギーの予後と関連する他の指標として、Ruiterらは抗原特異的IgE、IgG、IgG1、IgG4及びIgA抗体を測定し、牛乳特異的IgG4抗体が高値であることが寛解の指標となると提唱している¹⁰⁾。さらにJarvinenとSampsonらは、牛乳アレルギーが遷延する群に特徴的なB細胞エピトープを報告した¹¹⁾。今後もさらに牛乳アレルギーの予後を反映する鋭敏な指標の開発が望まれる。

牛乳アレルギーに対して、積極的な免疫寛容の誘導を目指した経口免疫療法の試みが報告されつつある¹²⁾⁻¹⁴⁾。症例の選択やプロトコルは様々であるが、遷延するタイプの牛乳アレルギーに対しても有効であったとする報告も見られる¹²⁾。当センターでも5歳以降に遷延する児を対象として経口免疫療法の臨床研究を開始している。今回の対象症例においても、5歳以降に緩徐な免疫療法を継続中の児が5名、急速法による免疫療法を受けた児が5名存在しており、6歳以降に少量摂取可能となった症例の一部となっている。遷延する牛乳アレルギーに対して経口免疫療法は有効な治療になる可能性は大きい。しかし、経口免疫療法を受けたほぼ全例で治療経過中にアレルギー症状の誘発を認め、中にはアドレナリン筋注を要する重い誘発症状を経験した症例も含まれていた。経口免疫療法のような危険を伴う治療の標準化をするために、治療適応の判断として、予後不良の予測をより正しく行うことの必要性が高まっている。さらに年長となってから経口免疫療法を開始するのではなく、予後不良例に対して早期から介入す

れば、より安全かつ効果的な治療の開発が可能かもしれない。そうした意味からも、牛乳アレルギーの予後に関連する因子の検討は、ますます重要になってくるであろう。

結 論

牛乳アレルギーの中には遷延する牛乳アレルギーの症例が少なからず存在した。中でも、呼吸器症状を伴う誘発歴と、牛乳特異的IgE抗体価が高く、低下傾向を認めないことが、牛乳アレルギーの遷延に関連する因子であった。

謝 辞

本研究を実施するにあたり、統計解析に多大な助言をいただいた岐阜大学の和田恵子先生、貴重なご助言をいただいた大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター小児科の亀田誠先生に深謝いたします。本研究は、厚生労働科学研究補助金「食物アレルギーの発症要因の解明および耐性化に関する研究」(主任研究者：国立病院機構相模原病院 海老澤元宏)による。本研究の趣旨は、第20回日本アレルギー学会春季臨床大会にて発表した。

文 献

- 1) 海老澤元宏,「食物アレルギー診療の手引き 2008」検討委員会. 厚生労働科学研究班による食物アレルギー診療の手引き 2008.
- 2) Host A, Halken S, Jacobsen HP, Christensen AE, Herskind AM, Plesner K. Clinical course of cow's milk protein allergy/intolerance and atopic disease in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13 (suppl 15): 23-8.
- 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: 533-41.
- 4) Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 1172-7.
- 5) Saarinen KM, Pelkonen AS, Mäkelä MJ, Savilahti E. Clinical course and prognosis of

- cow's milk allergy are dependent on milk-specific IgE status. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 869-75.
- 6) 今井孝成, 小俣貴嗣, 緒方美佳, 富川盛光, 田知本寛, 宿谷明紀, 他. 遷延する食物アレルギーの検討. *アレルギー* 2007; 56: 1285-92.
 - 7) Iacono G, Cavataio F, Montalto G, Notarbartolo A, Carroccio A. Persistent cow's milk protein intolerance in infants: the changing faces of the same disease. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 813-23.
 - 8) Shek LP, Soderstorm L, Ahlstedt S, Beyer K, Sampson HA. Determination of food specific IgE levels over time can predict the development of tolerance in cow's milk and hen's egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 387-91.
 - 9) Sicherer SH, Sampson HA. Cow's milk protein-specific IgE concentrations in two age groups of milk-allergic children and in children achieving clinical tolerance. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 507-12.
 - 10) Ruiter B, Knol EF, van Neerven RJ, Garssen J, Bruijnzeel-Koomen CA, Knulst AC, et al. Maintenance of tolerance to in atopic individuals is characterized by high levels of specific immunoglobulin G4. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 1103-10.
 - 11) Jarvinen KM, Beyer K, Villa L, Chatchatee P, Busse PJ, Sampson HA. B-cell epitopes as a screening instrument for persistent cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 293-7.
 - 12) Longo G, Barbi E, Berti I, Meneghetti R, Pittalis A, Ronfanin L, et al. Specific oral tolerance induction in children with very severe cow's milk-induced reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1272-4.
 - 13) Morisset M, Moneret-Vautrin DA, Guenard L, Cuny JM, Frentz P, Hatahet R, et al. Oral desensitization in children with milk and egg allergies obtains recovery in a significant proportion of cases. A randomized study in 60 children with cow's milk allergy and 90 children with egg allergy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2007; 39: 12-9.
 - 14) Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Brewe F, Wahn U, Niggemann B, Beyer K. Specific oral tolerance induction in food allergy in children: efficacy and clinical patterns of reaction. *Allergy* 2007; 62: 1261-9.
 - 15) 伊藤浩明, 二村昌樹, 高岡有理, 森下雅史, 中西久美子, 坂本龍雄. 当科におけるオープン法による牛乳・鶏卵・小麦負荷試験. *アレルギー* 2008; 57: 1043-52.
 - 16) 伊藤浩明, 森下雅史, 伊藤朱美, 坂本龍雄, 鳥居新平. 小児アトピー性皮膚炎に合併する即時型食物アレルギーに関する検討. *アレルギー* 2004; 53: 24-33.

ANALYSIS OF THE RISK FACTORS TO PERSISTENT MILK ALLERGY

Yuri Takaoka¹⁾, Masaki Futamura¹⁾, Tatsuo Sakamoto²⁾ and Komei Ito¹⁾¹⁾*Department of Allergy, Aichi Children's Health and Medical Center*²⁾*Hazard Evaluation and Epidemiology Research Group,
Department of National Institute of Occupational Safety and Health, Japan*

Background: We have evaluated the prognosis of milk allergy and the related factors.

Methods: Patients with milk allergy (n = 60) who had initially visited our hospital before 2 years old were recruited for the chart review. The ability of milk intake (>30ml) at the age of 5 years and the related clinical factors were evaluated.

Results: There were 33 patients (55%) who remained allergic to milk (allergic group) and 27 patients (45%) who could consume at least 30ml of milk (small amount of milk intake group) by the age of 5 years. The small amount of milk intake group had a history of isolated skin symptoms after ingestion of milk more frequently than the allergic group. On the other hands, the allergic group experienced significantly higher rate of respiratory and gastrointestinal symptoms. Milk-specific IgE antibodies were examined repeatedly in each patient, and the IgE titers were significantly decreased by age in the small amount of milk intake group. In the allergic group, however, the maximum milk-specific IgE titers in each patient were significantly higher than those in the small amount of milk intake group, and after significant increase from the age of 0 to 1 years, the IgE titers did not decrease until the age of 3 years.

Conclusions: Respiratory and gastrointestinal symptoms followed by milk intake and persistent high milk-specific IgE titers were associated with persistent milk allergy.

原 著

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。

【結語】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、本論文中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、0.35UA/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0.35UA/ml未満の時の近似値は0.34、100UA/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 100UA/ml以上（1例は40UA/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

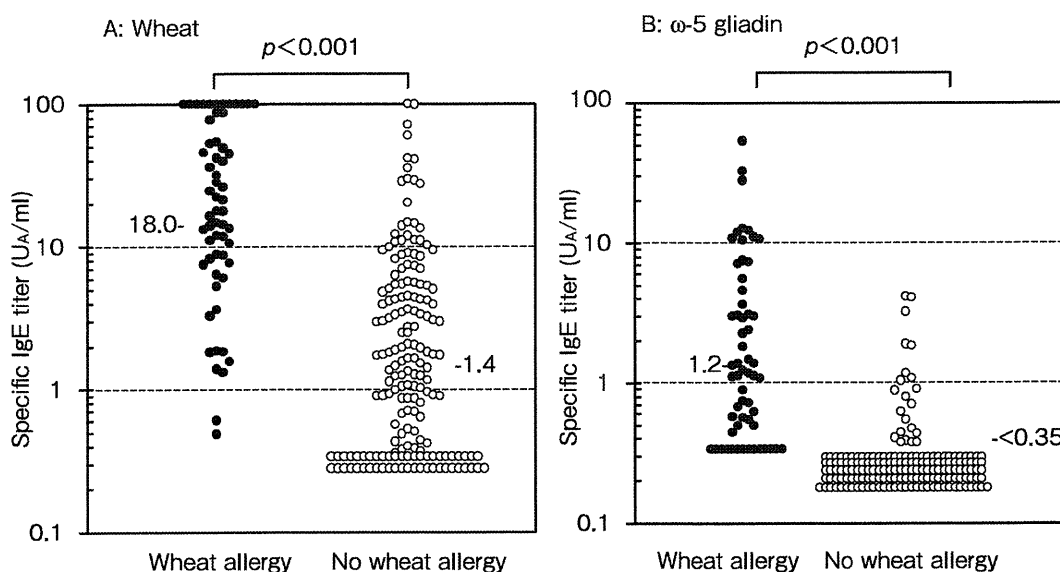


Fig. 1. Titers of IgE specific to wheat and ω-5 gliadin

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(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)

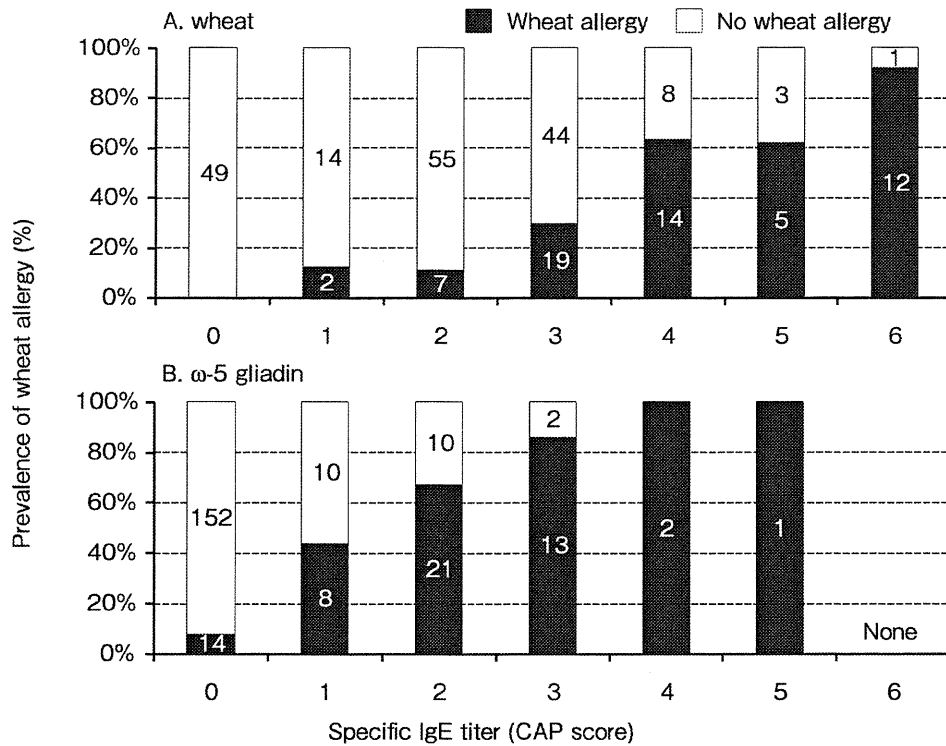


Fig. 2. Prevalence of wheat allergy in each CAP score

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。