

Higashi T, Kambayashi Y, Fujimura M, Ohkura N, Yoshizaki T, Nakanishi S, Saijoh K, Hayakawa K, Kobayashi F, Michigami Y, Hitomi Y, Asakura H, Yamazaki M, Mitoma J, Horii M and Nakamura H. Health Effect of Kosa Aerosol. International Symposium on Aerosols in East Asia and their Impacts on Plants and Human Health. 2012.12.1. Koganei, Japan.

Kambayashi Y, Higashi T, Michigami Y, Horii M, Okada G, Fujimura M, Ohkura N, Yoshizaki T, Nakanishi S, Saijoh K, Hayakawa K, Kobayashi F, Asakura H, Mitoma J, Yamazaki M, Hitomi Y and Nakamura H. Characteristics of polycyclic aromatic hydrocarbons and heavy metals in total suspended particulate during Asian dust period in Japan. International Symposium on Aerosols in East Asia and their Impacts on Plants and Human Health. 2012.11.30. Koganei, Japan.

東朋美、神林康弘、大倉徳幸、藤村政樹、西條清史、早川和一、小林史尚、道上義正、人見嘉哲、中村裕之。慢性咳嗽患者における黄砂のアレルギー症状への影響。

第83回日本衛生学会総会 2013.3. 金沢(発表予定)

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

成人薬剤アレルギーの危険因子に関する疫学的検討

研究分担者 谷口正実 国立病院機構相模原病院臨床研究センター 病態総合研究部部长
研究協力者 福富友馬 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
柴田夕夏 国立病院機構相模原病院

研究要旨:

薬剤は成人アナフィラキシーの原因の中で頻度の高いもののひとつであり、さらに、薬剤アレルギーは医原性の疾患であるために、臨床医にとって関心の高いもののひとつである。しかしながら、本邦において薬剤アレルギーの疫学データは十分になく、その実態は明らかになっていない。

本研究は、本邦で初めて薬剤アレルギーの有病率と危険因子を明らかにした大規模な疫学研究である。喘息、鼻炎、食物アレルギーなどの合併症が薬剤アレルギーの危険因子として重要であることが明らかになった。一方、肥満などの生活環境因子が薬剤アレルギーに寄与している可能性も示唆された。

A. 研究目的

薬剤は成人アナフィラキシーの原因の中で頻度の高いもののひとつであり、さらに、薬剤アレルギーは医原性の疾患であるために、臨床医にとって関心の高いもののひとつである。しかしながら、本邦において薬剤アレルギーの疫学データは十分になく、その実態は明らかになっていない。

インターネットによるアレルギー疾患の有病率調査は、近年注目されてきている新規の疫学調査方法である。これは、従来の訪問調査による疫学調査に比べて低コストで迅速に調査できるというメリットがある。我々は、気管支喘息有病率調査でネット調査の有用性、妥当性を検討し既に報告している。

我々は先行研究でネット調査による薬剤アレルギーの有病率は8.4%であることを示してきた。本研究では、疫学レベルでの薬剤アレルギーの危険因子を明らかにする。

B. 研究方法

マクロミル社のネットリサーチモニタを対象に調査を行った。全国の20-54歳の成人6000名の登録モニタを対象にネット上で調査を依頼し、薬剤アレルギーの有無や、アレルギー疾患合併症、生活習慣について調査した。あなたはこれまでに、「薬を飲んで何らかのアレルギー症状がでたことがありますか?」という質問に「はい」と回答したものを薬剤アレルギーと定義した。薬剤アレルギーの危険因子に関しては、薬剤アレルギーのあるものとないもの

で比較し、背景因子の差について多重ロジスティック回帰分析により検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は国立病院機構相模原病院の倫理委員会の承認を得て行われている。

C. 研究結果

5,424件の回答が得られ、回収率は90.4%であった。自己申告による、いずれかの薬剤に対するアレルギー、抗生剤へのアレルギー、NSAIDsへのアレルギーの有病率はそれぞれ、8.4%、3.1%、2.2%であった。これら3つのアウトカムそれぞれについて多重ロジスティック回帰分析により危険因子を検討したところ表のような結果になった。喘息や鼻炎(自己申告による)食物アレルギーなどが、薬剤アレルギーの有意な危険因子であることが明らかになった。鼻茸がNSAIDsに対するアレルギーと関係していた。BMI 30 kg/m²以上の肥満と薬剤アレルギーの関係も明らかになった。

表 自己申告による薬剤アレルギーの危険因子 (多重ロジスティック回帰分析)

自己申告による薬剤アレルギーの危険因子 (多重ロジスティック回帰分析)

	いずれかの薬剤に対するアレルギー OR (95%CI)	抗生剤に対するアレルギー OR (95%CI)	NSAIDsに対するアレルギー OR (95%CI)
Female (VS male)	1.5*** (1.2-1.9)	1.3 (0.9-1.9)	1.2 (0.8-1.9)
Age			
20-24	1	1	1
25-29	0.6 (0.4-1.0)	0.5 (0.3-1.0)	0.5 (0.2-1.4)
30-34	1.4 (0.9-2.0)	0.8 (0.4-1.5)	1.6 (0.7-3.5)
35-39	1.2 (0.8-1.8)	0.9 (0.5-1.7)	1.7 (0.8-3.6)
40-44	1.3 (0.9-2.0)	1.0 (0.5-1.8)	1.7 (0.8-3.8)
45-49	1.9** (1.3-2.7)	1.6 (0.9-2.8)	1.8 (0.8-3.8)
50-54	2.0*** (1.4-3.0)	1.5 (0.9-2.7)	1.8 (0.8-3.9)
Smoking	1.0 (0.9-1.1)	0.9 (0.7-1.1)	1.2 (1.0-1.6)
BMI (kg/m ²)			
<18.0	0.9 (0.6-1.2)	1.3 (0.8-2.2)	0.4 (0.2-1.0)
18.0-14.9	1	1	1
25.0-29.9	1.2 (0.9-1.6)	1.1 (0.7-1.7)	1.1 (0.7-1.8)
>30.0	1.7* (1.1-2.6)	1.4 (0.7-2.9)	1.3 (0.6-2.9)
AR	1.3* (1.0-1.6)	1.5* (1.1-2.1)	1.3 (0.9-2.0)
Food allergy	2.8*** (2.2-3.5)	2.3*** (1.6-3.3)	2.9*** (1.9-4.4)
Current BA	2.0*** (1.3-2.8)	2.7*** (1.6-4.4)	2.2** (1.2-4.0)
Chronic urticaria	1.8** (1.2-2.7)	1.4 (0.8-2.6)	2.3** (1.3-4.2)
Nasal polyp	1.5** (1.2-2.0)	1.3 (0.8-2.0)	1.8* (1.1-2.8)

D. 考察

本研究は、本邦で初めて薬剤アレルギーの有病率と危険因子を明らかにした大規模な疫学研究である。喘息、鼻炎、食物アレルギーなどの合併症が薬剤アレルギーの危険因子として重要であることが明らかになった。一方、肥満などの生活環境因子が薬剤アレルギーに寄与している可能性も示唆された。

鼻茸と NSAIDs アレルギーの間に認められた正の関係は、IgE 機序の NSAIDs アレルギーとの関係ではなく、NSAIDs 不耐症との関係を示している可能性が高いと考察している。このような質問票による疫学調査では、アレルギー様の症状の機序に関してまでは詳細に検討できないという限界も示唆された。

E. 結論

本邦での成人薬剤アレルギーの危険因子が明らかになった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1)Konno S, Hizawa N, Fukutomi Y, Taniguchi M, Kawagishi Y, Okada C,

Tanimoto Y, Takahashi K, Akasawa A, Akiyama K, Nishimura M: The prevalence of rhinitis and its association with smoking and obesity in a nationwide survey of Japanese adults Allergy in press. 2012. / 原著 (欧文)

2)Shirai T, Yasueda H, Saito A, Taniguchi M, Akiyama K, Tsuchiya T, Suda T, Chida K: Effect of Exposure and Sensitization to Indoor Allergens on Asthma Control Level. Allergol Int. 61(1):51-56.2012. / 原著 (欧文)

3)Sekiya K, Taniguchi M, Fukutomi Y, Mitsui C, Tanimoto H, Oshikata C, Tsuburai T, Tsurikisawa N, Hasegawa M, Akiyama K. Persistent airflow obstruction in young adult asthma patients. Allergol Int. 61(1):143-8, 2012. / 原著 (欧文)

4)Fukutomi Y, Taniguchi M, Nakamura H, Konno S, Nishimura M, Kawagishi Y, Okada C, Tanimoto Y, Takahashi K, Akasawa A, Akiyama K. Association between body mass index and asthma among Japanese adults: risk within the normal weight range. Int Arch Allergy Immunol. 157(3):281-7, 2012 / 原著 (欧文)

5)Fukutomi Y, Sjölander S, Nakazawa T, Magnus P Borres, Ishii T, Nakayama S, Tanaka A, Taniguchi M, Saito A, Yasueda H, Nakamura H, and Akiyama K: Clinical relevance of IgE to rGly m 4 in diagnosis of adult soybean allergy. J Allergy Clin Immunol. 129(3): 860-863, 2012. / 原著 (欧文)

6)Higashi N, Taniguchi M, Mita H, Yamaguchi H, Ono E, Akiyama K. Aspirin-Intolerant Asthma (AIA) Assessment Using the Urinary Biomarkers, Leukotriene E(4) (LTE(4)) and Prostaglandin D(2) (PGD(2)) Metabolites. Allergol Int. 61(3):393-403, 2012. / 原著 (欧文)

7)Mitsui C, Taniguchi M, Fukutomi Y, Saito A, Kawakami Y, Mori A, Akiyama K. Non Occupational Chronic Hypersensitivity Pneumonitis due to Aspergillus fumigatus on Leaky Walls. Allergol Int. 61(3): 501-2, 2012. / 原著 (欧文)

8)粒来崇博, 鈴木俊介, 釣木澤尚実, 三井千尋, 東憲孝, 福富友馬, 谷本英則, 関谷潔史, 押方智也子, 大友守, 前田裕二, 谷口正実, 池原邦彦, 秋山一男: 治療により安定した成人気管支喘息患者における強制オキシレーション法を用いた気流制限の評価. アレルギー (0021-4884)61(2): 184-193, 2012. / 原著 (邦文)

9) 谷口正実, 東憲孝, 小野恵美子, 三井千尋, 山口裕礼, 石井豊太, 三田晴久, 秋山一男: 【気管支喘息に合併する病態】 鼻茸・アスピリン喘息. 喘息(0914-7683)25(1): 45-53, 2012. / 原著 (邦文)

10) 谷口正実: アスピリン喘息. 今日の診療サポーター. エルゼビア (東京), 2012. (印刷中) / 著書 (邦文)

11) 谷口正実: アスピリン喘息. 南山堂医学大事典. 南山堂 (東京), 2012. (印刷中) / 著書 (邦文)

12) 谷口正実: 喘息反応. 南山堂医学大事典. 南山堂 (東京), 2012. (印刷中) / 著書 (邦文)

13) 谷口正実, 三井千尋, 東憲孝, 小野恵美子: I. アレルギー アスピリン喘息 (AIA, NSAIDs 過敏喘息). 足立満他 (編集) アレルギー・リウマチ膠原病診療 最新ガイドライン 第1版. 総合医学社 (東京), 24-30, 2012. / 著書 (邦文)

14) 谷口正実, 秋山一男: I. アレルギー アレルギー性肉芽腫性血管炎 (CSS: Churg-Strauss syndrome). 足立満他 (編集) アレルギー・リウマチ膠原病診療 最新ガイドライン 第1版. 総合医学社 (東京): 58-64, 2012.4.11 / 著書 (邦文)

15) 谷口正実, 福富友馬: 患者へのアレルギー検査の説明. 一般社団法人日本アレルギー学会 (編集) 臨床医のためのアレルギー診療ガイドブック第1版. 診断と治療社 (東京), 21-24, 2012. / 著書 (邦文)

16) 谷口正実, 谷本英則, 関谷潔史: III 特発性間質性肺炎以外の間質性肺炎を究める 好酸球性肺炎. 滝澤始 (編集) 間質性肺炎を究める 第1版. メジカルビュー社 (東京), 258-269, 2012. / 著書 (邦文)

17) 谷口正実, 福富友馬: 1 アレルギー (総論) C アレルギーの各種検査と患者への説明方法. 一般社団法人日本アレルギー学会 (編集) 臨床医のためのアレルギー診療ガイドブック 第1版. 診断と治療社 (東京), 25-32, 2012. / 著書 (邦文)

18) 谷口正実: ■咳が治まらない 決まって深夜1時に襲ってくる謎の咳 名医のセカンドオピニオンセカンドオピニオンは「高血圧性心不全」. 番組制作スタッフ編 たけしの健康エンターテイメント! みんなの家庭の医学 第1版. 幻冬舎 (東京), 106-108, 2012. / 著書 (邦文)

19) 谷口正実: Churg Strauss Syndrome. 呼吸と循環(0452-3458). 60(2): 137-143, 2012. / 総

説 (邦文)

20) 三井千尋, 山口裕礼, 東憲孝, 三田晴久, 谷口正実: 【難治性喘息研究の新展開】 アスピリン喘息 病態解明と治療戦略. 呼吸器内科(1884-2887)21(1): 24-30, 2012. / 総説 (邦文)

21) 福富友馬, 谷口正実, 秋山一男: 【難治性喘息研究の新展開】 喘息亜型とのかかわりからみた難治性喘息 国内外大規模臨床研究からの知見. 呼吸器内科(1884-2887)21(1): 61-68, 2012. / 総説 (邦文)

22) 谷口正実, 東憲孝, 小野恵美子, 三井千尋, 福富友馬, 谷本英則, 関谷潔史, 山口裕礼, 三田晴久, 秋山一男: NSAIDs 不耐症の病態、診断 治療. 呼吸(0286-9314)31(3): 209-218, 2012. / 総説 (邦文)

23) 谷口正実, 福富友馬: 高齢者の重症喘息の特徴と悪化要因. 日本医事新報(0385-9215)4595: 52-53, 2012. / 総説 (邦文)

24) 谷口正実: 専門医のためのアレルギー学講座 アレルギー診療とチーム医療 アレルギー疾患対策と医療連携. アレルギー(0021-4884)61(7): 913-918, 2012. / 総説 (邦文)

25) 谷口正実, 福富友馬: 内科 Q 高齢者の重症喘息の特徴と悪化要因. 日本医事新報 4595: 52-53, 2012. / 総説 (邦文)

26) 谷口正実: 特集 カビ・ダニの害大研究. サルータ 6/7月号: 2012 / 総説 (邦文)

27) 谷口正実: 専門医のためのアレルギー学講座 XII. アレルギー診療とチーム医療 1. アレルギー疾患対策と医療連携. アレルギー(平24) 61(7): 913-918, 2012. / 総説 (邦文)

28) 谷口正実: アスピリン喘息 (NSAIDs 過敏喘息) —プライマリケアでの診断・初期対応. 日本医事新報 第4611号: 77-81, 2012. / 総説 (邦文)

2. 学会発表

1) 谷口正実: 特別講演 2 好酸球性副鼻腔炎と気管支喘息—アラキドン酸代謝物研究の新しい展開—. 第30回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会総会・学術講演会, 滋賀県, 2012. / 国内学会 (講演)

2) 谷口正実, 東憲孝, 小野恵美子, 三井千尋, 福富友馬, 関谷潔史, 谷本英則, 梶原景一, 河

岸由紀男, 美濃口健治, 石井豊太, 山口裕礼, 森晶夫, 三田晴久, 秋山一男: 教育講演 アスピリン喘息の最新情報と治療 EL11-1 アスピリン喘息の最新情報. 第 24 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 大阪府, 2012. / 国内学会 (講演)

3) 谷口正実, 谷本英則, 竹内保雄, 福富友馬, 斉藤明美, 関谷潔史, 粒来崇博, 安枝 浩, 秋山一男: 教育講演 EL1 ABPA(アレルギー性気管支肺アスペルギルス症). 第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 大阪府, 2012. / 国内学会 (講演)

4) 福富友馬, 谷口正実, 秋山一男: 肥満と喘息. 22th Congress of Interasthma Japan/North Asia, Fukuoka, Japan. 2012. / 国際学会 (シンポジウム)

5) Taniguchi M: Panel Discussion 11 Eosinophilic otitis media. The 9th International Conference on Cholesteatoma and Ear Surgery, 長崎県, 2012.6.5/ 国際学会 (パネルディスカッション)

6) Taniguchi M: "Mast cell and asthma". EICOSANOIDS, ASPIRIN AND ASTHMA2012, Cracow/Kraków, Poland, 2012./ 国際学会 (シンポジウム)

7) 谷口正実, 三井千尋, 東憲孝, 小野恵美子, 梶原景一, 高橋健太郎, 福富友馬, 谷本英則, 関谷潔史, 粒来崇博, 美濃口健治, 石井豊太, 森晶夫, 三田晴久, 秋山一男: 好酸球増多症候群とその周辺疾患 S4-1 好酸球増多症候群とその周辺疾患. 第 24 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 大阪府, 2012./ 国内学会 (シンポジウム)

8) 福富友馬, 手島玲子, 松永佳世子, 板垣康治,

谷口正実, 秋山一男: MS12-6 グルパール 19S で感作された加水分解小麦アレルギー患者におけるその他の加水分解小麦への感作状況. 第 24 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 大阪府, 2012./ 国内学会 (ミニシンポジウム)

9) 谷口正実, 石井豊太, 福富友馬, 三井千尋, 谷本英則, 関谷潔史, 粒来崇博, 斉藤明美, 前田裕二, 森 晶夫, 安枝 浩, 秋山一男: イブニングシンポジウム 8 EVS8-2 花粉症における特異的アレルギー皮下免疫療法(SCIT)の意義. 第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 大阪府, 2012. / 国内学会 (シンポジウム)

10) 東 憲孝, 三田晴久, 山口裕礼, 石井豊太, 梶原景一, 谷口正実, 秋山一男: MS3-9 好酸球性副鼻腔炎におけるサイトカインおよび Indoleamine-2, 3-dioxygenase(IDO)活性の検討. 第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 大阪府, 2012. / 国内学会 (ミニシンポジウム)

11) 関谷潔史, 谷口正実, 渡井健太郎, 三井千尋, 南 崇史, 林 浩昭, 谷本英則, 福富友馬, 伊藤 潤, 押方智也子, 釣木澤尚実, 大友 守, 前田裕二, 粒来崇博, 森 晶夫, 長谷川眞紀, 秋山一男: MS6-3 喘息大発作症例の臨床的検討(年齢階級別の検討). 第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 大阪府, 2012. / 国内学会 (ミニシンポジウム)

12) Sekiya K, Taniguchi M, Fukutomi Y, Watai K, Mistui C, Minami T, Hayashi H, Tanimoto H, Oshikata C, Tsurikisawa N, Tsuburai T, Hasegawa M, Mori A, Akiyama K: Changes in characteristics of severe asthma exacerbation in young adult inpatients. The 22th Congress of Interasthma Japan/North Asia, Fukuoka, Japan, 2012. / 国際学会 (一般演題)

13)Watai K, Sekiya K, Taniguchi M, Akiyama K: P1-4 Smoking Influence on Lung function in youth adult onset asthma. The 22th Congress of Interasthma Japan/North Asia, Fukuoka, Japan, 2012. / 国際学会 (一般演題)

14)Sekiya K, Taniguchi M, Tanimoto H, Akiyama K: Age-specific background of inpatients with severe asthma exacerbation. XXI World Congress of Asthma, Quebec city, Canada, 2012 / 国際学会 (一般演題)

15)Tanimoto H, Fukutomi Y, Taniguchi M, Sekiya K, Tanaka A, Nakayama T, and Akiyama K: Component-resolved diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis in asthmatic patients using recombinant allergens of *Aspergillus fumigatus*. XXI World Congress of Asthma, Quebec city, Canada, 2012 / 国際学会 (一般演題)

16)Fukutomi Y, Taniguchi M, Akasawa A, Akiyama K: Association between asthma symptoms and severity of allergic rhinitis determined on the basis of ARIA classification: An internet-based survey. European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) congress 2012, Geneva, Switzerland, 2012. / 国際学会 (一般演題)

17)Fukutomi Y, Taniguchi M, Nakamura H, Akiyama K: Epidemiological link between wheat allergy and exposure to hydrolyzed wheat protein in skin and hair care products. European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) congress 2012, Geneva, Switzerland, 2012. / 国際学会 (一般演題)

18)Taniguchi M, Mitsui C, Fukutomi Y, Tanimoto H, Sekiya K, Akiyama K: 232 Efficacy of intravenous immunoglobulin (IVIG) therapy on steroid-resistant cardiac insufficiency in patients with Churg-Strauss syndrome. European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress 2012 (EAACI 2012), Geneva, Switzerland, 2012. / 国際学会 (一般演題)

19)関谷潔史, 谷口正実, 福富友馬, 渡井健太郎, 三井千尋, 谷本英則, 押方智也子, 粒来崇博, 釣木澤尚実, 美濃口健治, 大友守, 前田裕二, 森晶夫, 長谷川眞紀, 秋山一男: P106 若年成人喘息大発作症例における臨床背景の変化. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会, 兵庫県, 2012. / 国内学会 (一般演題)

20)谷本英則, 福富友馬, 谷口正実, 齋藤明美, 渡井健太郎, 三井千尋, 押方智也子, 関谷潔史, 粒来崇博, 釣木澤尚実, 長谷川眞紀, 田中昭, 中山哲, 秋山一男: P240 アレルギー性気管支肺アスペルギルス症(ABPA)におけるアレルゲンコンポーネント解析についての検討. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会, 兵庫県, 2012. / 国内学会 (一般演題)

21)三井千尋, 小野恵美子, 谷口正実, 梶原景一, 東憲孝, 福富友馬, 谷本英則, 押方智也子, 関谷潔史, 粒来崇博, 釣木澤尚実, 美濃口健治, 大友守, 前田裕二, 森晶夫, 三田晴久, 長谷川眞紀, 秋山一男: P245 NSAIDs 過敏喘息における好塩基球活性化マーカーCD 203 c に関する検討. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会, 兵庫県, 2012. / 国内学会 (一般演題)

22)押方智也子, 釣木澤尚実, 齋藤明美, 中澤卓也, 粒来崇博, 三井千尋, 谷本英則, 高橋健太郎, 関谷潔史, 美濃口健治, 谷口正実, 大友守, 前田裕二, 森晶夫, 長谷川眞紀, 安枝浩,

秋山一男: P264 アトピー型成人喘息における環境中ダニアレルゲン回避の意義 臨床. 第52回日本呼吸器学会学術講演会, 兵庫県, 2012./ 国内学会 (一般演題)

23) 釣木澤尚実, 押方智也子, 粒来崇博, 三井千尋, 谷本英則, 高橋健太郎, 関谷潔史, 美濃口健治, 谷口正実, 大友守, 前田裕二, 齋藤博士, 秋山一男: P623 気道可逆性検査が反映するモストグラフ法における末梢気道病変の意義. 第52回日本呼吸器学会学術講演会, 兵庫県, 2012./ 国内学会 (一般演題)

24) 粒来崇博, 関谷潔史, 三井千尋, 福富友馬, 谷本英則, 高橋健太郎, 押方智也子, 釣木澤尚実, 美濃口健治, 前田裕二, 大友守, 谷口正実, 秋山一男: P627 未治療気管支喘息患者におけるモストグラフと喘息指標の関連. 第52回日本呼吸器学会学術講演会, 兵庫県, 2012./ 国内学会 (一般演題)

25) 関谷潔史, 谷口正実, 福富友馬, 渡井健太郎, 三井千尋, 谷本英則, 押方智也子, 粒来崇博, 釣木澤尚実, 美濃口健治, 大友守, 前田裕二, 森晶夫, 長谷川眞紀, 秋山一男: P003 若年成人喘息大発作症例における臨床背景の変化. 第24回日本アレルギー学会春季臨床大会, 大阪府, 2012./ 国内学会 (一般演題)

26) 谷本英則, 福富友馬, 谷口正実, 齋藤明美, 渡井健太郎, 三井千尋, 関谷潔史, 押方智也子, 粒来崇博, 釣木澤尚実, 森晶夫, 長谷川眞紀, 田中昭, 中山哲, 秋山一男: P015 アレルギー性気管支肺アスペルギルス症におけるアレルギーコンポーネント解析. 第24回日本アレルギー学会春季臨床大会, 大阪府, 2012./ 国内学会 (一般演題)

27) 三井千尋, 谷口正実, 福富友馬, 谷本英則, 関谷潔史, 齋藤明美, 川上裕司, 森晶夫, 秋山

一男: P052 室内環境中の *A.fumigatus* による慢性過敏性肺臓炎(Chronic hypersensitivity pneumonia ; CHP)の一例. 第24回日本アレルギー学会春季臨床大会, 大阪府, 2012./ 国内学会 (一般演題)

28) 高橋健太郎, 美濃口健治, 齋藤明美, 森晶夫, 梶原景一, 三井千尋, 谷本英則, 福富友馬, 押方智也子, 関谷潔史, 粒来崇博, 釣木澤尚実, 中澤卓也, 前田裕二, 大友守, 谷口正実, 長谷川眞紀, 秋山一男: P053 貝の食物アレルギーを伴った貝殻粉塵吸入による過敏性肺臓炎の一例. 第24回日本アレルギー学会春季臨床大会, 大阪府, 2012./ 国内学会 (一般演題)

29) 三井千尋, 谷口正実, 福富友馬, 谷本英則, 関谷潔史, 森晶夫, 長谷川眞紀, 秋山一男: P121 中枢性鎮咳薬との交差反応性が考慮されたロクロニウムアナフィラキシーの一例. 第24回日本アレルギー学会春季臨床大会, 大阪府, 2012./ 国内学会 (一般演題)

30) 谷口正実, 東憲孝, 三井千尋, 小野恵美子, 福富友馬, 梶原景一, 山口裕礼, 三田晴久, 秋山一男: P11-3 NSAIDs 過敏喘息 (アスピリン喘息、AIA) とエイコサノイド不均等. 第33回日本炎症・再生医学会, 福岡県, 2012./ 国内学会 (一般演題)

31) 三井千尋, 谷口正実, 東 憲孝, 小野恵美子, 梶原景一, 谷本英則, 福富友馬, 押方智也子, 関谷潔史, 粒来崇博, 釣木澤尚実, 大友守, 前田裕二, 森 晶夫, 三田晴久, 長谷川眞紀, 秋山一男: P16-1 NSAIDs 過敏喘息における難治化因子の検討. 第33回日本炎症・再生医学会, 福岡県, 2012./ 国内学会 (一般演題)

32) 福富友馬, 川上裕司, 谷口正実, 齋藤明美, 福田安住, 安枝 浩, 中澤卓也, 長谷川眞紀, 秋山一男: 室内塵中に最も普遍的に認められ

る微小昆虫・ヒラタチャタテの吸入性抗原としての独自性と交差性. 第 37 回 KRC 神奈川呼吸カンファレンス, 神奈川県, 2012. / 国内学会 (一般演題)

33) 福富友馬, 南 崇史, 谷口正実, 秋山一男: P1-32-3 通常の成人小麦アレルギーと加水分解小麦への経皮経粘膜感作により発症した小麦アレルギー患者の臨床像と臨床経過の差異. 第 66 回国立病院総合医学会, 兵庫県, 2012. / 国内学会 (一般演題)

34) 谷本英則, 福富友馬, 谷口正実, 齋藤明美, 三井千尋, 関谷潔史, 粒来崇博, 長谷川眞紀, 田中 昭, 中山 哲, 秋山一男: P3-53-6 アレルギー性気管支肺アスペルギルス症 (ABPA) におけるアレルギーコンポーネント解析についての検討. 第 66 回国立病院総合医学会, 兵庫県, 2012. / 国内学会 (一般演題)

35) 福富友馬, 谷口正実, 粒来崇博, 谷本英則, 押方智也子, 小野恵美子, 関谷潔史, 東 憲孝, 森 晶夫, 長谷川眞紀, 秋山一男: P3-53-7 成人喘息の難治化因子: 非アトピー型女性喘息における肥満とアスピリン不耐症. 第 66 回国立病院総合医学会, 兵庫県, 2012. / 国内学会 (一般演題)

36) 関谷潔史, 谷口正実, 福富友馬, 渡井健太郎, 南 崇史, 林 浩昭, 谷本英則, 伊藤 潤, 押方智也子, 釣木澤尚実, 粒来崇博, 森 晶夫, 長谷川眞紀, 秋山一男: P3-53-8 喘息大発作症例における臨床背景の検討 (若年成人における 13 年間の経年的変化). 第 66 回国立病院総合医学会, 兵庫県, 2012. / 国内学会 (一般演題)

37) 渡井健太郎, 関谷潔史, 谷口正実, 三井千尋, 南 崇史, 林 浩昭, 福富友馬, 谷本英則, 押方智也子, 釣木澤尚実, 粒来崇博, 大友 守, 前田裕二, 森 晶夫, 長谷川眞紀, 秋山一男:

O3-7 20 歳代発症喘息における短期喫煙が肺機能へ及ぼす影響. 第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 大阪府, 2012. / 国内学会 (一般演題)

38) 清水薫子, 今野 哲, 木村孔一, 荻 喬博, 谷口菜津子, 清水健一, 伊佐田朗, 服部健史, 西村正治, 檜澤伸之, 谷口正実, 赤澤 晃: O5-3 北海道上士幌町における成人喘息, アレルギー性鼻炎有病率の検討—2006 年, 2011 年の比較—. 第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 大阪府, 2012. / 国内学会 (一般演題)

39) 林 浩昭, 粒来崇博, 渡井健太郎, 三井千尋, 南 崇史, 谷本英則, 福富友馬, 押方智也子, 関谷潔史, 釣木澤尚実, 大友 守, 前田裕二, 森 晶夫, 谷口正実, 長谷川眞紀, 秋山一男: O14-2 気管支喘息における自覚症状と強制オシレーション法の関連性に関する検討. 第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 大阪府, 2012. / 国内学会 (一般演題)

40) 南 崇史, 福富友馬, 谷口正実, 齋藤明美, 安枝 浩, 中山 哲, 田中 昭, 渡井健太郎, 三井千尋, 林 浩昭, 谷本英則, 押方智也子, 関谷潔史, 釣木澤尚実, 粒来崇博, 大友 守, 前田裕二, 森 晶夫, 長谷川眞紀, 秋山一男: O16-1 成人喘息のダニアレルギーにおける Der p 1/2 特異的 IgE 抗体価測定の有用性. 第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 大阪府, 2012. / 国内学会 (一般演題)

41) 前田裕二, 渡井健太郎, 三井千尋, 谷本英則, 南 崇史, 林 浩昭, 福富友馬, 押方智也子, 関谷潔史, 粒来崇博, 釣木澤尚実, 大友 守, 森 晶夫, 谷口正実, 長谷川眞紀, 秋山一男: O18-1 個々のアレルゲンがもつ喘息発症力の比較. 第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 大阪府, 2012. / 国内学会 (一般演題)

42)谷本英則, 福富友馬, 谷口正実, 齋藤明美, 渡井健太郎, 三井千尋, 南 崇史, 林 浩昭, 押方智也子, 関谷潔史, 釣木澤尚実, 大友 守, 粒来崇博, 前田裕二, 森 晶夫, 長谷川眞紀, 田中 昭, 中山 哲, 秋山一男: O19-7 ABPA の診断におけるアレルゲンコンポーネント解析の有用性の検討. 第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 大阪府, 2012. / 国内学会 (一般演題)

43)飛鳥井洋子, 粒来崇博, 谷口正実, 秋山一男: O36-6 かかりつけ医における喘息悪化の検出と FeNO. 第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 大阪府, 2012. / 国内学会 (一般演題)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

ハンノキ花粉症と関連した大豆食品によるクラス2食物アレルギーの6例の検討

研究分担者 相原道子 横浜市立大学大学院医学研究科 環境免疫病態皮膚科学 教授
研究協力者 松倉節子 横浜市立大学附属市民総合医療センター 皮膚科 講師
板垣康治 横浜市立大学医学部 皮膚科 客員准教授
河野真純 横浜市立大学附属市民総合医療センター 皮膚科 診療医

研究要旨:

成人発症の大豆アレルギーの報告が増えている。口腔アレルギー症候群 (以下 OAS) を呈するものが多く、カバノキ科のハンノキ花粉症が関連性する Pollen-food allergy syndrome が多い。われわれが経験した大豆アレルギー患者 6 例について、血清特異的 IgE 測定、皮膚プリックテスト、食物負荷試験、血清を用いたウェスタンブロットを行いアレルゲンと症状の特徴について考察した。

特異的 IgE 抗体について、大豆は 4 例が陰性、2 例は陽性 (クラス 1 とクラス 2) であった。花粉は、全例でハンノキはクラス 3 以上の陽性、スギは 5 例で陽性であった。アレルゲンコンポーネントについては、PR-10 ホモログのシラカバ由来の Bet v 1、大豆由来 Gly m 4 は全例陽性であり、ヨーロッパのカバノキ科由来の aln g1 は測定した 2 例で陽性であった。Profilin ファミリーである Bet v 2 は血中検査とプリックテスト (SPT) 合わせて 3 例で検査し、陽性であった 1 例ではイネ科および雑草系の多種花粉に陽性であった。Immunoblot 結果では比較的症状が重症であった 1 症例では、Bet v 1 の他に大豆モヤシを用いたイムノブロットで 100kDa 付近にバンドが検出された。全例で全身症状がみられ、ハンノキ花粉症が関連する PR-10 に属するクラス 2 の既知のアレルゲンの他にクラス 1 の新規のアレルゲンが関与している可能性が示唆された。

A. 研究目的

健康志向から大豆摂取が推奨される中、成人発症の大豆食品による食物アレルギーの報告が増えている。背景として、花粉症との交叉反応で起こる Pollen-food allergy syndrome によるクラス 2 食物アレルギーが原因と考えられることが多い。クラス 2 の大豆アレルギーの原因となる花粉抗原としては関東ではハンノキ花粉症がある。今回我々は、大豆食品による口腔アレルギー症候群 (OAS) の 6 例を経験した。これらの症例について、症状と感作アレルゲンコンポーネントの関連性を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

当科にて平成 19 年 4 月～平成 23 年 12 月までに経験した大豆による口腔アレルギー症候群の患者 6 名を対象とした。男女比 1 : 1 (男 3 名、女 3 名)、年齢 10～56 歳 (1 名のみ小児、他はすべて成人) であった。花粉症の有無および季節、誘発食品、食物アレルギーの重症度について問診にて調査した。皮膚プリックテスト、血清中の花粉および大豆特異的 IgE 値 (ImmunoCAP) とアレルゲンコンポーネントを用いた ImmunoCAP ISAC の測定、Western immunoblot を行った。1 例については食物誘発試験を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は当 2 病院の研究倫理委員会の審査を経て行われた。また、患者に説明と同意を得て行った。

C. 研究結果

全例が春季花粉症を有していた。6 例中 5 例において豆乳、大豆飲料による症状誘発があり、モヤシによる誘発は 3 例で見られた。通常のにがり使用の豆腐は 6 例中 3 例で症状誘発なく摂取が可能であった。柔らかい豆腐での誘発は 2 例であった。症状は 6 例中 5 例で呼吸器症状を有し、5 例でアナフィラキシー症状が見られた。ショックにいたる症例はなかった。果物 (バラ科など) の OAS は 6 例中 3 例に認められ、その全例にアトピー性皮膚炎または気管支喘息の既往があった。皮膚プリックテストでは全例枝豆 (トリイ) が陽性であった。ImmunoCAP は 6 例中 1 例のみ陽性であったが、ハンノキ花粉の ImmunoCAP は全例でクラス 3 以上の陽性であった。5 例はスギ花粉も陽性であり、2 例はイネ科・雑草系の花粉についても陽性であった。他の症例に比べ、臨床症状が比較的重篤であり、通常豆腐も含めた多種の大豆食品が摂取不可能であった 1 例はもやしによる immunoblot で 100kDa 付近に陽性所見が得られた。ImmunoCAP ISAC では全例が Bet v 1 および大豆 Gly m 4 が陽性であった。

経過では1例で花粉症に対する治療の後に、豆乳の摂取が可能となり、花粉飛散期でもOAS症状の再燃は見られていない。

D. 考察

大豆は日本人の食生活において重要な食品である。小児の大豆アレルギーは消化管を介して感作されるクラス1のものが多い。一方、健康志向から大豆の摂取が推奨されるようになり、青年成人期で豆乳などの大豆食品を中心としたクラス2の食物アレルギーである口腔アレルギー症候群(OAS)が増えている。これらの多くに春季花粉症の既往があり、カバノキ科であるハンノキ花粉特異的IgEが陽性を示し、花粉と交叉性を有する大豆アレルゲンにより症状が惹起される。大豆アレルゲンにはクラス1関連抗原として、主要な β conglycininの他、Glycinin A3 subunit、Gly mBd30k、Gly mBd28kDなどが知られている。クラス2のアレルゲンでは、主要抗原として知られるPR-10ホモログであるGly m4、profilinに属するGly m3、さらに足立らにより報告されたオレオシンが候補として挙げられる。

当科で経験した大豆アレルギーの全例がハンノキ花粉症と関連し、Bet v1および大豆Gly m4が陽性であった。カバノキ科花粉飛散期のみ大豆製品でアナフィラキシーを呈した症例も報告されており、花粉抗原と交叉反応することにより発症したクラス2食物アレルギーと診断した。また、スギ花粉やイネ科・雑草系の花粉についても陽性がみられたことからこれらの花粉との交叉反応の関与の可能性もあり、今後の検討課題である。一方、1例はimmunoblotで、もやしの100kDa付近に陽性所見が得られ、これまでに報告のないアレルゲンが症状誘発に関与している可能性が示唆された。また、多種の大豆食品が摂取不可能であったことから、クラス1食物アレルギーの関与も疑われた。

クラス2の大豆アレルギーに伴って見られる花粉症の最も多い原因であるカバノキ科の高木は、北海道や東北圏ではシラカバ、関東圏ではハンノキ、西日本ではオオヤシャブシなどが多く植生している。海外での花粉症に関連する大豆アレルギーは2002年にKleine-Tabbeにより20名についての報告がなされており、ほとんどの症例がシラカンバ花粉症を有し、大豆食品20分以内に顔面浮腫、嘔声、全身症状が見られている。本邦においても、2000年代からクラス2タイプの大豆アレルギーの報告が増加しており、なかでも豆乳での症状誘発が多く見られる。顔面、特に眼瞼の浮腫、口唇腫脹やのどの痒み、鼻閉感や嘔声などの喉頭浮腫が

見られることが特徴であり、豆乳のほか豆乳を高濃度で含有する柔らかい豆腐でも惹起されやすい。われわれが経験した6例についても同様の結果が得られた。すなわち、6例中5例と大部分の症例において豆乳、大豆飲料による症状誘発が見られた。通常のにがり使用の豆腐は6例中3例で症状誘発なく摂取が可能であり、柔らかい豆腐での誘発は2例であった。

また、モヤシによる誘発は3例で見られた。これまでの本報告では、全例がハンノキやカバノキの花粉症を有していたとされている。モヤシ摂取直後から発症するクラス2に関連するGly m4やGly m3などの大豆アレルギーと同様の抗原で誘発される比較的軽症のものから、1時間ほどたってから発症するクラス1が示唆されるアナフィラキシーを発症するものまで様々である。モヤシは発芽の過程を経てクラス1関連の貯蔵蛋白は減少するが、残存したこれらの蛋白に対して症状が誘発される場合と、生の状態や不完全な加熱でモヤシを摂取するためにクラス2のアレルゲンに対して反応する場合があると考えられる。われわれの経験した3例のうち1例は加熱したモヤシでも症状が誘発されており、またimmunoblotの結果から100kDa付近でバンドが見られたことから、クラス1の関与が考えられた。

E. 結論

ハンノキ・シラカバ花粉症の既往は大豆アレルギーの危険因子であるが、ハンノキ花粉はスギ花粉と飛散時季が重なるため、本州以西では、患者本人が自覚していないことが多い。さらに、イネ科・雑草類の多種に花粉症を有する患者も、大豆摂取には注意が必要ではないかと考えられた。大豆のクラス2食物アレルギーの治療においては原因となるハンノキ花粉症の治療が大豆アレルギーの治療においても重要と考えた。また、大豆製品の調理形態により摂取の可否は症例により異なるが、全般的に豆乳の摂取ができない症例が多く、豆腐については通常のにがり豆腐は摂取できる症例が半数見られた。しかし、果物のOASのように加熱で必ずしも摂取可能であるとは限らない症例が多く、食事は個々の患者によりきめ細かく指導していくことが必要となる。なお、症状が重篤な患者の中には経口感作によるクラス1食物アレルギーの合併が疑われるものがあり、注意を要すると考えた。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1.松倉節子, 板垣康治, 相原道子: パパイン酵素入り洗顔料による経皮感作とワサビのアナフィラキシー合併例. *Visual Dermatology* 最新! 食物アレルギーの診断と治療, 11:292-294, 2012,3.
- 2.松倉節子, 相原道子, 池澤善郎: 食物アレルギーと経皮感作. *小児科*, 53:347-357, 2012,3.
- 3.松倉節子, 相原道子, 池澤善郎: 話題の疾患と治療 経皮感作による食物アレルギー. *感染症免疫*, 42:75-78, 2012,4.
- 4.猪又直子, 相原道子: 成人の食物アレルギーの特徴, 原因食物, 自然史. *Visual Dermatology* 最新! 食物アレルギーの診断と治療, 11:272-279, 2012,3.
- 5.長島真由美, 猪又直子, 相原道子: 「茶のしずく[®]石鹼」使用者に発症した小麦依存性運動誘発アナフィラキシー. *治療*, 94:1872-1879, 2012,11.
- 6.岡田里佳, 猪又直子, 相原道子: 加水分解コムギの経皮感作による小麦依存性運動誘発アナフィラキシー. *臨床免疫・アレルギー*, 58:85-93, 2012,7.

2. 学会発表

- 1.松倉節子, 相原道子, 池澤善郎: シンポジウム 3 食物アレルギーup to date 食物アレルギー: 経皮感作と NSAIDs の影響について. 第 42 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会, 軽井沢, 2012,7,15.
- 2.猪又直子, 岡田里佳, 白田阿美子, 伊藤香世子, 相原道子: ミニシンポジウム 12 食物アレルギー-2, 経皮感作によって発症したと考えられた食物アレルギー30例の検討. 第 24 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 大阪, 2012,5,13.
- 3.猪又直子, 野村有希, 桐野実緒, 千貫祐子, 森田栄伸, 相原道子: 小麦依存性運動誘発アナフィラキシーにおけるミソプロストールとファモチジンの予防効果の検討. 第 111 回日本皮膚科学会総会, 京都, 2012,6,2.
- 4.河野真純, 松倉節子, 中河原怜子, 板垣康治, 池澤善郎, 相原道子, 蒲原 毅. ハンノキ花粉症と関連した大豆食品によるクラス 2 食物アレルギーの 6 例. 第 24 回日本アレルギー学会春季臨床大会 2012. 5.12~13. 大阪
- 5.石川照子, 岡田瑠奈, 大野真梨恵, 守田亜希子, 中村和子, 松倉節子, 蒲原 毅, 浅井俊哉, 相原道子: カルミン (アルミニウムレーキ化コ

チニール) によるアナフィラキシーの 1 例. 日本皮膚科学会第 845 回東京地方会, 川崎, 2012,11,17.

6.中村和子, 松倉節子, 岡田瑠奈 大野真梨恵, 守田亜希子, 池澤優子, 相原道子, 蒲原 毅: 加水分解小麦含有石鹼使用後に発症した小麦アレルギーの臨床経過についての検討. 第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 大阪, 2012,12,1.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

特記事項なし。

成人果物野菜アレルギー患者の感作アレルゲンプロファイル

研究代表者 福 富 友 馬 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
研究協力者 南 崇 史 国立病院機構相模原病院臨床研究センター
齋 藤 明 美 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
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

研究要旨：

成人の食物アレルギーの原因食物の中で、果物野菜は最も頻度の高いものである。これまで欧州の研究から成人の果物野菜アレルギーの多くは花粉症による花粉アレルゲン感作の交差反応性により生じるものと考えられてきている (pollen-food allergy syndrome) が、本邦での果物野菜アレルギーの実態は明らかになっていない。

本研究では国立病院機構相模原病院アレルギー科を受診した成人果物野菜アレルギー73例を対象患者とした。患者の各種アレルゲンコンポーネントに対する血清特異的 IgE 抗体の有無を ImmunoCAP ISAC を用いて検討した。

本邦の果物野菜アレルギー集団においても、欧州と同様にカバノキ科花粉症に起因する PR-10 アレルギーが、最も重要な病態 (感作率 70%) であることが明らかになった。また、次に重要なアレルゲンは Profilin (感作率 30%) であることも明らかになった。しかしながら、この両者のいずれにも感作されていない果物野菜アレルギー患者も存在しており、本邦ではその他の重要なアレルゲンコンポーネントが存在する可能性も示唆された。

A. 研究目的

成人の食物アレルギーの原因食物の中で、果物野菜は最も頻度の高いものである。これまで欧州の研究から成人の果物野菜アレルギーの多くは花粉症による花粉アレルゲン感作の交差反応性により生じるものであると考えられてきている (pollen-food allergy syndrome) が、本邦での果物野菜アレルギーの実態は明らかになっていない。また、果物野菜アレルギー患者は、一人の患者が多種の食物にアレルギー症状を生じることが多く、その感作プロファイルは複雑である。本研究の目的は、本邦の成人果物野菜アレルギー患者において、感作アレルゲンのパターンを網羅的に解析することにより、各種アレルゲンへの感作率を明らかにし、その実態を把握することである。

B. 研究方法

国立病院機構相模原病院アレルギー科を受診した成人果物野菜アレルギー73例を対象患者とした。患者の各種アレルゲンコンポーネントに対する血清特異的 IgE 抗体の有無を ImmunoCAP ISAC を用いて検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は、国立病院機構相模原病院の倫理委員会の承認を得て行われた。

C. 研究結果

図1に示す通り、成人果物野菜アレルギー群は、極めて高率に各種花粉の major allergen に感作されており、特にカバノキ科花粉の major allergen である Bet v 1 の感作率は 73%、イネ科のアレルゲンは 50%代、ブタクサの major allergen である、Amb a 1 は 44%と高かった。食物アレルゲンのほうから見ても各種食物由来の PR-10 アレルゲンへの感作率が 70%程度、Profilin への感作が 30%と高率であり、この二つが重要なアレルゲンであることが明らかになった。PR-10 への感作は、バラ科果物、大豆、セリ科植物、スパイスと関係していた。Profilin 感作は、新鮮な果物野菜の幅広い交差反応性に関与していたが、特にウリ科、オレンジ、パイン、トマトへのアレルギーと関係していた (表1)。

図1 対象患者の各種アレルゲンコンポーネントへの陽性率

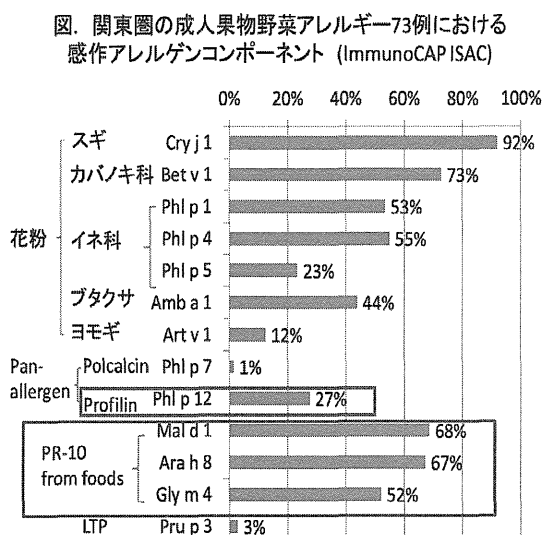


表 Profilin 感作と食物アレルギー原因食物、表1 原因食材数との関係

植物由来食材	rPhl p 12 感作症例 (n=17)	rPhl p 12 非感作症例 (n=29)	p value
バラ科 リンゴ	56%	36%	n.s.
バラ科 モモ	56%	36%	n.s.
バラ科 サクランボ	56%	22%	p=0.05
バラ科 ナシ	60%	19%	p=0.02
バラ科 イチゴ	40%	21%	n.s.
マメ科 大豆(豆乳含む)	53%	22%	n.s.
ウリ科 メロン	67%	17%	P<0.01
ウリ科 スイカ	60%	11%	P<0.01
ウリ科 きゅうり	60%	3%	P<0.01
ナス科 トマト	50%	10%	P<0.01
ナス科 ナス	31%	0%	P<0.01
セリ科 ニンジン	25%	0%	P=0.01
セリ科 セロリ	21%	4%	n.s.
その他 ブドウ	56%	36%	n.s.
その他 バナナ	43%	7%	P=0.01
その他 キウイ	57%	21%	P=0.04
その他 アボガド	43%	4%	p<0.01
その他 オレンジ	46%	4%	p<0.01
その他 バイン	54%	18%	P=0.03
その他 マンゴ	30%	4%	P=0.05
その他 レタス	28%	0%	p<0.01
原因食材数	11.6±5.6	5.0±3.8	P<0.01

D. 考察

本邦の果物野菜アレルギー集団においても、欧州と同様にカバノキ科花粉症に起因するPR-10 アレルギーが、最も重要な病態（感作率70%）であることが明らかになった。また、次に重要なアレルゲンは Profilin（感作率30%）であることも明らかになった。しかしながら、この両者のいずれにも感作されていない果物野菜アレルギー患者も存在しており、本邦ではその他の重要なアレルゲンコンポーネントが存在する可能性も示唆された。

E. 結論

本邦の成人果物野菜アレルギー患者で頻度の高かった感作アレルゲンは、PR-10 と Profilin で両者が2大重要アレルゲンであることが明らかになった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
総括研究報告書

G 研究発表
1 論文発表 参照のこと

2. 学会発表
総括研究報告書

G 研究発表
2 学会発表 参照のこと

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

末梢血好塩基球 CD203c 発現誘導を用いた鶏卵負荷試験の重症度予測に関する研究

研究分担者 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 佐藤 さくら 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：

【目的】末梢血好塩基球 CD203c 発現量の測定は鶏卵負荷試験の重症度予測に有用か検討する。

【方法】鶏卵アナフィラキシー疑い患者 43 名 (平均年齢 7.9 歳、男児 29 名、女児 14 名) を対象に、鶏卵アレルギーの重症度を評価目的に加熱卵を用いて二重盲検プラセボ対照食物負荷試験 (DBPCFC) を施行し、DBPCFC の臨床経過 (誘発症状の重症度、症状誘発の閾値、加療内容) と In vitro での抗原刺激による好塩基球 CD203c 発現誘導について解析した。検体は OFC 当日に採取し、好塩基球 CD203c 発現量は Allergenicity Kit を用いフローサイトメーターで測定した。

【結果】抗原特異的 IgE 値 (Ua/ml、以下中央値) は卵白 : 27.2 OVM : 23.9、全身症状誘発の閾値は加熱卵 30.0g であった。誘発症状の重症度は軽症が 5 名 (12%)、中等症が 18 名 (42%)、重症が 11 名 (25%) で、9 名 (21%) は耐性獲得していた。抗原刺激による CD203c 発現量 (net Geo MFI) は、卵白 (10ng/ml) では中等症または重症例: 143.8 vs. 軽症または耐性獲得例: 57.6、OVM (0.1ng/ml) では 12.9 vs. 4.1 で、中等症または重症例で有意に高値であった。ROC (receiver-operating characteristic) 分析による AUC (area under curve) は、卵白刺激 (10ng/ml) は 0.709、OVM 刺激 (0.1ng/ml) は 0.741 であった。ROC 分析より得られた cut off 値は卵白が 98.4、OVM が 16.8 で、感度 (%) は卵白: 69.0 と OVM: 89.7 (以下同様)、特異度は 64.3 と 71.4、有効率は 67.4 と 83.7 であった。一方で、CD203c 発現量と症状誘発閾値の相関はなく、加療内容による差異もなかった。

【結論】卵白および OVM 刺激による好塩基球 CD203c 発現量の測定は鶏卵負荷試験による全身症状誘発の予測に有用であることが示唆された。

A. 研究目的

末梢血好塩基球 CD203c 発現量の測定は鶏卵負荷試験の重症度予測に有用か検討した。

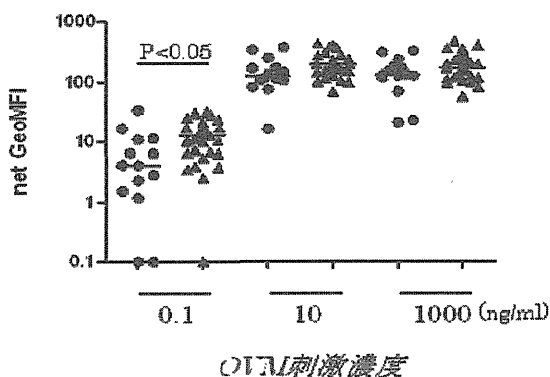
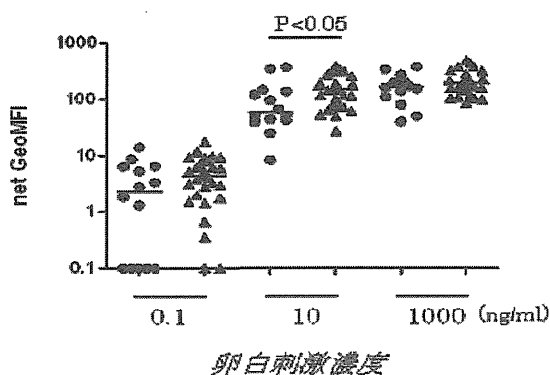
B. 研究方法

鶏卵アナフィラキシー疑い患者 43 名 (平均年齢 7.9 歳、男児 29 名、女児 14 名) を対象とし、鶏卵アレルギーの重症度を評価するために二重盲検プラセボ対照食物負荷試験 (DBPCFC) を施行した。負荷試験食はカボチャによりマスキングした加熱卵を用いた。誘発症状の重症度は Sampson の食物アナフィラキシー重症度を基に、軽症 (部分的な軽い症状のみ)、中等症 (1 臓器の重い症状)、重症 (多臓器の全身症状) の 3 つに分類した重症度を用いて評価した。検体は OFC 当日に採取し、好塩基球 CD203c 発現量は Allergenicity Kit を用いフローサイトメーターで測定した。CD203c 発現量は抗原刺激 (卵白、オボムコイド (OVM)、PBS、抗 IgE 抗体) による CD203c 発現量から基礎発現量 (PBS 刺激) を減じて求めた net geometric mean fluorescence intensity (net Geo MFI) を用い、DBPCFC の臨床経過 (誘発症状の重症度、症状誘発の閾値、加療内容) と抗原刺激による好塩基球 CD203c 発現誘導について解析した。

C. 研究結果

抗原特異的 IgE 値 (Ua/ml、以下中央値) は卵白 : 27.2、OVM : 23.9、全身症状誘発の閾値は加熱卵 30.0g であった。誘発症状の重症度は軽症が 5 名 (12%)、中等症が 18 名 (42%)、重症が 11 名 (25%) で、9 名 (21%) は耐性獲得していた。加療内容は抗ヒスタミン薬内服 29 名、 $\beta 2$ 吸入薬使用 23 名、アドレナリン筋肉注射 2 名であった。

軽症または耐性獲得例と中等症または重症例を 2 群間で比較すると、抗原特異的 IgE 値 (Ua/ml) では卵白 : 13.7 vs. 33.0 ($p=0.04$)、OVM : 14.4 vs. 32.1 (n.s.) であった。CD203c 発現量 (net Geo MFI) では、基礎発現量 (PBS 刺激) : 36.4 vs. 38.3、抗 IgE 抗体 : 185.8 vs. 183.4 と有意な差は認めなかったが、抗原刺激による CD203c 発現量は卵白 (10ng/ml) : 143.8 vs. 57.6、OVM (0.1ng/ml) では 12.9 vs. 4.1 で、中等症または重症例で有意に高値であった (図)。



● 軽症または耐性獲得例 (n=14) ▲ 中等症または重症例 (n=29)

ROC(receiver-operating characteristic)分析による AUC (area under curve)は、卵白刺激 (10ng/ml)は 0.709、OVM 刺激 (0.1ng/ml)は 0.741 であった。ROC 分析より得られた cut off 値は卵白が 98.4、OVM が 16.8 で、このときの感度 (%)は卵白:69.0 と OVM:89.7 (以下同様)、特異度は 64.3 と 71.4、有効率は 67.4 と 83.7 であった。一方で、CD203c 発現量と症状誘発閾値の相関はなく、加療内容による差異も認められなかった。

D. 考察, E. 結論

末梢血好塩基球 CD203c 発現量の測定は卵白および OVM 刺激において鶏卵負荷試験による全身症状誘発の予測に有用であることが示唆された。また本検討では加熱卵に対する誘発症状の有無を確認したため、卵白刺激の有効率と比較して OVM 刺激の有効率が高くなったと考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Ebisawa M, Shibata R, Sato S, Borres MP, Ito K. : Clinical Utility of IgE Antibodies to ω -5 Gliadin in the Diagnosis of Wheat Allergy: A Pediatric

Multicenter Challenge Study, *Int Arch Allergy Immunol.* 2012 ; 158(1) : 71-6

- Burks AW, Tang M, Sicherer S, Muraro A, Eigenmann PA, Ebisawa M, Fiocchi A, Chiang W, Beyer K, Wood R, Hourihane J, Jones SM, Lack G, Sampson HA : ICON: Food allergy, *The Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2012 ; 129(4) : 906-20
- Ebisawa M, Moverare R, Sato S, Maruyama N, Borres MP, Komata T : Measurement of Ara h 1-, 2-, and 3-specific IgE antibodies is useful in diagnosis of peanut allergy in Japanese children , *Pediatric Allergy and Immunology.* 2012 ; 23(6) : 573-81
- Simons FE, Arduzzo LR, Bilò MB, Dimov V, Ebisawa M, El-Gamal YM, Ledford DK, Lockey RF, Ring J, Sanchez-Borges M, Senna GE, Sheikh A, Thong BY, Worm M : 2012 Update: World Allergy Organization Guidelines for the assessment and management of anaphylaxis., *Current opinion in allergy and clinical immunology.* 2012 ; 12(4) : 389-99
- Nakano T, Shimojo N, Okamoto Y, Ebisawa M, Kurihara K, Hoshioka A, Yamaguchi K, Ito K, Fujisawa T, Kameda M, Suehiro Y, Ogura H, Shibata R, Suzuki S, Takahashi Y, Ikeda M, Kohno Y : The Use of Complementary and Alternative Medicine by Pediatric Food-Allergic Patients in Japan. , *International archives of allergy and immunology.* 2012 ; 159(4) : 410-5
- Ebisawa M, Sato S, Utsunomiya T, Hayashi N, Imai T, Yanagida T: Rush oral immunotherapy for the treatment of hen's egg- and cow's milk-induced anaphylaxis, *Translational Science:from Basic to Clinical Immunology and Allergy.* 2012 : 359-64
- Ito Y, Moritsugu N, Matsue T, Mitsukoshi K, Ayame H, Okochi N, Hattori H, Tashiro H, Sato S, Ebisawa M : An automated multiplex specific IgE assay system using a photoimmobilized microarray, *Journal of biotechnology.* 2012 ; 161(4) : 414-21
- 小俣貴嗣, 海老澤元宏 : 抗原特異的 IgE 抗体測定による食物アレルギーの診断の進歩 (プロバビリティーカーブ、アレルギーコンポーネントの活用), *アレルギー.* 2012

61(5) : 599-606

9. ○海老澤元宏, 杉崎千鶴子, 林典子, 佐藤さくら, 今井孝成 : わが国における経口免疫(減感作)療法の実態, 日本小児アレルギー学会誌. 2012 ; 26(1) : 158-66

2. 学会発表

1. Ebisawa M : OIT worldwide; Oral Immuno-therapy in Japan, Eradication of Food Allergy: Fantasy or Reality?. Tel Aviv, Israel. 2012.1
2. Ebisawa M : Oral Immunotherapy in Japan, University of South Florida. Tampa, Florida, USA. 2012.2
3. Ebisawa M : Oral Immunotherapy in Japan, The Johns Hopkins Asthma and Allergy Center. Baltimore, USA. 2012.3
4. Ebisawa M : 25th Anniversary Congress of The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease: New Horizon in Food Allergy/Japan Food Allergen Labeling Regulation History and Evaluation, The 8th Congress of Asian Society for Pediatric Research. Seoul, Korea. 2012.5
5. Ebisawa M : 25th Anniversary Congress of The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease: New Horizon in Food Allergy/Advances in Management of Food Allergy, The 8th Congress of Asian Society for Pediatric Research. Seoul, Korea. 2012.5
6. Ebisawa M : Therapeutic approaches of wheat anaphylaxis, European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress 2012. Geneva, Switzerland. 2012.6
7. Ebisawa M : Food Challenge when and how to do it, 6th International Summit on Allergic Diseases. Beijing, China. 2012.9
8. Ebisawa M : Countermeasures against Anaphylaxis , Joint Congress of APAPARI 2012 & 16th TAPAAI & 34th TCSI. Taipei, Taiwan. 2012.10
9. Ebisawa M : Recent Advances in Management of Food Allergy , Joint Congress of APAPARI 2012 & 16th TAPAAI & 34th TCSI. Taipei, Taiwan. 2012.10
10. Ebisawa M : Component Resolved Diagnostic(CRD) , 2012 WAO International Scientific Conference . Hyderabad, India. 2012.12
11. Ebisawa M : Practical Management of Food Allergy, 2012 WAO International

Scientific Conference. Hyderabad, India. 2012.12

12. Ebisawa M : Component Analysis for Diagnosis , 2012 WAO International Scientific Conference. Hyderabad, India. 2012.12
13. Ebisawa M : Prevention of Food Allergy: Is it Feasible?, 2012 WAO International Scientific Conference. Hyderabad, India. 2012.12

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)
なし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Higashi T, Saijoh K.	Health Effects of Asian Dust (<i>Kosa</i>).	Nakamura H, Suzuki K, Hayakawa K,	Environmental Health and Education for Sustainable Development	Kanazawa e-Publishing Co. Ltd.	石川県金沢市	2012	45-50
Saijoh K, Higashi T	Several tips to stay healthy abroad.	Nakamura H, Suzuki K, Hayakawa K,	Environmental Health and Education for Sustainable Development	Kanazawa e-Publishing Co. Ltd.	石川県金沢市	2012	13-16

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Adachi R, Nakamura R, Sakai S, Fukutomi Y, Teshima R.	Sensitization to acid-hydrolyzed wheat protein by transdermal administration to BALB/c mice, and comparison with gluten.	Allergy	67	1392-1399	2012
Nakamura R, Adachi R, Itagaki Y, Fukutomi Y, Teshima R.	Evaluation of Allergenicity of Acid-Hydrolyzed Wheat Protein Using an in vitro Elicitation Test.	Int Arch Allergy Immunol	160	259-264	2012
Chinuki Y, et al.	CD203c expression-based basophil activation test for diagnosis of wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis.	J Allergy Clin Immunol.	129	1404-1406	2012
Chinuki Y, et al.	Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis sensitized with hydrolyzed wheat protein in soap.	Allergol Int.	61	529-537	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Chinuki Y, et al.	Higher allergenicity of large molecular weight hydrolysed wheat protein in cosmetics for percutaneous sensitization.	Contact Dermatitis.	68	86-93	2013
杉山晃子, 岸川禮子	加水分解コムギにより生じた小麦アレルギーについて	臨床免疫・アレルギー科			
杉山晃子, 岸川禮子 西江温子, 嶋田清隆 下田照文, 岩永知秋 古江増隆, 西間三馨	小麦運動負荷試験を行った加水分解コムギ含有石鹼によるwheat-dependent exercise-induced anaphylaxis 40例の臨床的検討	西日本皮膚科に投稿中			
Tanii H, Higashi T, Demura M, Saijoh K.	Repeated Exposure to Cruciferous Allyl Nitrile Protects against Chemically Induced Skin Inflammation in the Mouse.	Food and Nutrition Sciences	3	1037-1042	2012
Kitano A, Shimasaki T, Chikano Y, Nakada M, Hirose M, Higashi T, Ishigaki Y, Endo Y, Takino T, Sato H, Sai Y, Miyamoto K, Motoo Y, Kawakami K, Minamoto T.	Aberrant glycogen synthase kinase 3 β is involved in pancreatic cancer cell invasion and resistance to therapy.	PLoS One	8(2)	e55289	2013
松倉節子,板垣康治, 相原道子	パパイン酵素入り洗顔料による経皮感作とワサビのアナフィラキシー合併例	Visual Dermatology 最新!食物アレルギーの診断と治療	11	292-294	2012
松倉節子,相原道子, 池澤善郎	食物アレルギーと経皮感作	小児科	53	347-357	2012
松倉節子,相原道子, 池澤善郎	話題の疾患と治療 経皮感作による食物アレルギー	感染 炎症 免疫	42	75-78	2012