

口腔アレルギー症候群(花粉 食物アレルギー症候群)の診断における 各種検査法の有用性に関する検討

研究分担者	片山 一郎	大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学皮膚科学教授
研究協力者	室田 浩之	大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学皮膚科学講師
	北場 俊	公立学校共済組合 近畿中央病院皮膚科 医長
	松井 佐起	独立行政法人 労働者健康福祉機構 関西労災病院 皮膚科
	小野 慧美	大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学皮膚科学 大学院生

研究要旨

近年、果物や野菜の摂取後に、口腔粘膜に対するアレルギー反応を生じる口腔アレルギー症候群(OAS)が増加している。特に、花粉症の増加に伴い、感作された花粉と交差反応する野菜や果物抗原により食物アレルギーを発症する花粉-食物アレルギー症候群 (PFAS)の増加や若年化が懸念されている。本研究では、昨年度より OAS(PFAS)における非侵襲的な検査方法について検討を行っている。

OAS(PFAS)患者に対し、従来の検査法である原因食物に対する CAP-RAST 法による特異的 IgE 検査と Prick test を行い、それらの結果と食物抽出物をもちいた患者血清に対する immunoblot 法と ELISA 法の結果について検討を行った。

特異的 IgE 検査と Prick test にて陽性を示す食物抗原に対し、immunoblot 法や ELISA 法でも陽性を示す症例を認めた。また、特異的 IgE 抗体検査や Prick test で陰性を示す食物抗原に対して、immunoblot 法または ELISA 法で陽性を示す症例を認めた。本研究において、OAS(PFAS)の診断に対し、prick test は一度に検査できる項目に限りがあり、アナフィラキシー誘発のリスクもあるため、immunoblot 検査や ELISA 検査の併用が有用であると考えられた。

A. 研究目的

口腔アレルギー症候群 (oral allergy syndrome : OAS)は従来の経粘膜感作で発症するクラス1食物アレルギーと花粉やラテックスなどの環境抗原によってまず感作が成立し、感作抗原と交差反応性を持つ野菜や果物を経口摂取することにより症状が誘発されるクラス2食物アレルギーの2つに分類される。特に、花粉症の増加に伴い、感作された花粉と交差反応する野菜や果物に対し食物アレルギーを発症する、花粉-食物アレルギー症候群 (pollen-food allergy syndrome : PFAS)の増加や若年化が懸念されている。しかし、それらの発症までの経過や病態については未だ不

明な点が多い。

OAS(PFAS)の診断は詳細な問診と疑わしい食品に対する特異的 IgE 抗体検査を参考に行われているが、新鮮な食物を用いた Prick test が有用とされている。しかし、侵襲を伴う Prick test を何度も患者に施行するのは困難である。よって本研究では、OAS(PFAS)における非侵襲的な検査方法を確立する目的で昨年度より各種検査法の有用性について検討を行っている。

B. 研究方法

OAS(PFAS)患者 17 名に対し、CAP-RAST 法による特異的 IgE 抗体検査、Prick test、

Immunoblot 法、ELISA 法にて検討した。さらに花粉との交叉反応性を ELISA の阻害実験にて確認した。

(判定方法) Immunoblot 法：各種食物の原因抗原として知られているタンパクの有無を判定し、ELISA 法は吸光度を ROC 解析にて判定した(特異度 75%以上、感度 64~85%の陽性率)。阻害実験：ELISA 法において花粉添加にて 75%以下に低下したものを阻害されたと判定した。特異的 IgE 抗体：class2 以上を陽性と判定し、Prick test は生食と等しい反応を陰性、生食より大きくヒスタミンの 1/2 未満を 1+、1/2 以上で同等未満を 2+、同等の反応を 3+、2 倍以上の反応を 4+とし 2+以上で陽性と判定した。

(倫理面への配慮)

本研究はヘルシンキ宣言を遵守し、検査の危険性や利点などを説明し、同意を得た。

C. 結果

OAS 症状を認めた食物に対する各種検査の陽性率は Prick test : 82%、特異的 IgE 抗体検査 : 64%、Immunoblot 法 : 64%、ELISA 法 : 30%であった。特異的 IgE 抗体検査にて陰性を示した食物に対して、他の検査で陽性を示す症例や陽性率が高い Prick test において陰性を示した食物に対しても、Immunoblot 法や ELISA 法で陽性を示す症例を認めた。OAS 症状を認めない花粉と交差反応を示す食物に対しても、これらすべての検査で陽性、一部の検査で陽性を示す症例を認めた。ELISA 法における阻害実験では花粉との交差反応性が確認でき、PFAS とクラス 1 食物アレルギーである経粘膜感作による OAS が鑑別できた。

D. 考察、結論

近年、花粉症は増加傾向にあるため、今後 OAS (PFAS) も増加すると思われる。それらの診断に対し、従来の特異的 IgE 抗体検査や

Prick test では偽陰性を示す食物がある。また、Prick test は侵襲的で、一度に検査できる項目に限りがあり、アナフィラキシー誘発の危険がある。よって、Immunoblot 法や ELISA 法の併用が原因食物の同定、患者指導に有用であると考えられた。

F. 研究発表

(1) 論文発表

1. Hanafusa T, Igawa K, Kotobuki Y, Kitaba S, Tani M, Katayama I. Systemic lymphadenopathy with systemic sclerosis and Sjögren's syndrome: a case report. *J Dermatol*. 2013 Feb; 40(2): 124-5.
2. Kijima A, Murota H, Takahashi A, Arase N, Yang L, Nishioka M, Yamaoka T, Kitaba S, Yamauchi-Takahara K, Katayama I. Prevalence and impact of past history of food allergy in atopic dermatitis. *Allergol Int*. 2013 Mar;62(1):105-12.
3. Tanaka A, Tanemura A, Tsuji C, Katayama I, Masuzawa M, Nakashima Y. Epithelioid angiosarcoma of the skin with spontaneous regression. *J Dermatol*. 2013 Mar;40(3):215-7.
4. Terao M, Itoi S, Murota H, Katayama I. Expression profiles of cortisol-inactivating enzyme, 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase-2, in human epidermal tumors and its role in keratinocyte proliferation. *Exp Dermatol*. 2013 Feb;22(2):98-101.
5. Oiso N, Suzuki T, Wataya-Kaneda M, Tanemura A, Tanioka M, Fujimoto T, Fukai K, Kawakami T, Tsukamoto K, Yamaguchi Y, Sano S, Mitsunashi Y, Nishigori C, Morita A, Nakagawa H, Mizoguchi M, Katayama I. Guidelines for the diagnosis and treatment of vitiligo in Japan. *J Dermatol*. 2013 May;40(5):344-54.
6. Murakami Y, Wataya-Kaneda M, Tanaka M, Katayama I. Case of tuberous sclerosis complex complicated by mosaic localized neurofibromatosis type 1. *J Dermatol*. 2013 May;40(5):413-4.
7. Hanafusa T, Matsui S, Murota H, Tani M, Igawa K, Katayama I. Increased frequency of skin-infiltrating FoxP3+ regulatory T cells as a diagnostic indicator of severe atopic dermatitis from cutaneous T cell lymphoma. *Clin Exp Immunol*. 2013 Jun;172(3):507-12.

8. Nakajima K, Terao M, Takaishi M, Kataoka S, Goto-Inoue N, Setou M, Horie K, Sakamoto F, Ito M, Azukizawa H, Kitaba S, Murota H, Itami S, Katayama I, Takeda J, Sano S. Barrier abnormality due to ceramide deficiency leads to psoriasiform inflammation in a mouse model. *J Invest Dermatol*. 2013 Nov;133(11):2555-65.
9. Wataya-Kaneda M, Tanaka M, Hamasaki T, Katayama I. Trends in the prevalence of tuberous sclerosis complex manifestations: an epidemiological study of 166 Japanese patients. *PLoS One*. 2013 May 17;8(5):e63910.
10. Tanaka A, Nakano M, Tani M, Kira M, Katayama I, Nakagawa J, Tahara K, Koh S, Goto S, Takahashi R. Adult case of Stevens-Johnson syndrome possibly induced by *Chlamydomyces pneumoniae* infection with severe involvement of bronchial epithelium resulting in obstructive respiratory disorder. *J Dermatol*. 2013 Jun;40(6):492-4.
11. Hirobe S, Azukizawa H, Matsuo K, Zhai Y, Quan YS, Kamiyama F, Suzuki H, Katayama I, Okada N, Nakagawa S. Development and clinical study of a self-dissolving microneedle patch for transcutaneous immunization device. *Pharm Res*. 2013 Oct;30(10):2664-74.
12. Arase N, Wataya-Kaneda M, Oiso N, Arase H, Katayama I. CD1a-positive familial cutaneous mastocytosis without germ-line or somatic mutations in c-kit. *Br J Dermatol*. 2013 Jul;169(1):201-4.
13. Tanaka M, Wataya-Kaneda M, Nakamura A, Matsumoto S, Katayama I. First left-right comparative study of topical rapamycin vs. vehicle for facial angiofibromas in patients with tuberous sclerosis complex. *Br J Dermatol*. 2013 Dec;169(6):1314-8.
14. Itoi S, Terao M, Murota H, Katayama I. 11-Hydroxysteroid dehydrogenase 1 contributes to the pro-inflammatory response of keratinocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2013 Oct 18;440(2):265-70.
15. Takahashi A, Murota H, Matsui S, Kijima A, Kitaba S, Lee JB, Katayama I. Decreased Sudomotor Function is Involved in the Formation of Atopic Eczema in the Cubital Fossa. *Allergol Int*. 2013 Dec;62(4):473-8.
16. Umegaki-Arao N, Tamai K, Nimura K, Serada S, Naka T, Nakano H, Katayama I. Karyopherin Alpha2 Is Essential for rRNA Transcription and Protein Synthesis in Proliferative Keratinocytes. *PLoS One*. 2013 Oct 3;8(10):e76416.
17. Sugiyama D, Nishikawa H, Maeda Y, Nishioka M, Tanemura A, Katayama I, Ezoe S, Kanakura Y, Sato E, Fukumori Y, Karbach J, Jäger E, Sakaguchi S. Anti-CCR4 mAb selectively depletes effector-type FoxP3+CD4+ regulatory T cells, evoking antitumor immune responses in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 Oct 29;110(44):17945-50.
18. 片山一朗 見逃したくない皮膚症状～全身疾患を診断するための考え 発疹に潜む重症全身疾患 3 環状紅斑. *Modern Physician* 33(8):599-605. 2013
19. 片山一朗 TRP とアレルギー疾患. *アレルギーと神経ペプチド* 9:13. 2013
20. 片山一朗 アトピー性皮膚炎《アレルギー疾患ガイドラインとその使い方》. *Modern Physician* 33(2):160-164
21. 片山一朗 皮膚アレルギーに対する免疫療法. *臨床免疫・アレルギー科* 60(2):189-195
22. 片山一朗 加水分解コムギ含有石鹼によるアナフィラキシー. *日本医師会雑誌* 142(6):1305

(2) 学会発表

1. 小野慧美, 松村智加, 松井佐起, 木嶋晶子, 北場俊, 室田浩之, 片山一朗 大阪大学皮膚科における口腔アレルギー症候群(OAS)の検討. 第112回日本皮膚科学会総会. 横浜 2013.6.14-16
2. 小野慧美, 松村智加, 松井佐起, 木嶋晶子, 北場俊, 室田浩之, 片山一朗 口腔アレルギー症候群(OAS)の診断における免疫プロット、ELISA、immunoCAP、プリックテストの有用性に関する症例集積検討. 第43回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会. 金沢 2013.11.29-12.1

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

H. 健康危険情報

なし