

口腔アレルギー症候群に関する血清学的検討

研究分担者	藤枝 重治	福井大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科 教授
研究協力者	大澤 陽子	公立丹南病院 耳鼻咽喉科 科長
	高橋 昇	福井総合病院 耳鼻咽喉科 医長
	杉本 千鶴	社会保険福井病院 耳鼻咽喉科 医長
	河野 陽子	この内科耳鼻咽喉科 副院長
	森 繁人	森クリニック 院長

研究要旨

平成 24 年度口腔アレルギー症候群 (OAS) に関する大規模アンケート調査を実施した。平成 25 年度は、OAS 症状の有無を記述式アンケートにて確認し、同意を得られた患者から採血し、抗原特異的 IgE/IgA/IgG およびイムノコンポーネントの検討をした。その結果、シラカバ・ハンノキ・ヒノキ花粉に対する抗原特異的 IgE の陽性率が OAS 群で有意に高かった。ラテックスに対する抗原特異的 IgE は両群とも低かった。抗原特異的 IgA は両群間で差が認められなかった。一方、鎮痛剤に対する抗原特異的 IgG は OAS 群で高率に陽性となった。イムノコンポーネント解析では、PR-10 蛋白群の 10 種類の抗原構成成分のうち 9 種類において OAS 群で有意に高率に陽性であった。結論として、本調査における OAS は花粉蛋白が多く、ラテックス関連はまれであった。一方で OAS と鎮痛剤との何らかの関連が示唆された。また、海外の報告と同様に、日本人の OAS の原因の 1 つとして、PR-10 蛋白の交差反応が存在することが確認された。

A. 研究目的

口腔アレルギー症候群 (OAS) は食品 (野菜・果物など) が口腔粘膜に直接接触してアレルギー反応を惹起する病態であるとされている。原因食物摂取後、数分以内に口腔を中心とした掻痒感・しびれ・粘膜浮腫などが出現する。喘鳴・嘔吐・皮疹などの全身症状が起こる場合もあるが、非常にまれである。狭義では、原因抗原の花粉蛋白 (pollen-food allergy syndrome: PFAS) やラテックス (Latex fruit syndrome: LFS) との交差反応症状とされている。昨年度、OAS の花粉症との関連の大規模アンケート調査を実施し、喘息、食物アレルギー、薬剤アレルギーやラテックスアレルギーとの関連、および花粉症との関連を報告した。そこで今回、OAS 症状を持つ患者の血清学的検討を実施することにした。

B. 研究方法

福井大学および関連病院を受診した 10 歳以上の患者 (受診疾患は問わない) を対象に、記述式アンケート調査を実施した。アンケートにて OAS 症状を確認し、同意を得られた患者 (コントロール群 50 名、OAS 群 49 名) に対して血清学的調査 (IgE 33 種・IgA 99 種・IgG 99 種) を実施した。抗原特異的 IgE 測定は MAST33 にて、抗原特異的 IgA/IgG 測定は IgA/IgG96 Standard Food Panel; Ambrosia 社および IgA/IgG Pain Killer Panel; Ambrosia 社を用いた。また、同様に同意を得られた患者 (コントロール群 151 名、OAS 群 249 名) に対して採血を行い、血清中のイムノコンポーネント (PR-10: 10 種、LTP: 9 種) に対する ImmunoCAP 法; Phadia 社にて測定した。いずれも class II 以上を陽性として判定した。

(倫理面への配慮)

アンケートは無記名方式で行い、アンケートを拒否しても診療に影響が無いことを説明した上に実施した。また、同意を得て採血した血清は、番号識別にて取り扱うことにより、個人が特定できない形式にて解析した。福井大学医学部倫理委員会の承認を得て本研究を行った。

C. 結果

シラカバ花粉(control; 4%, OAS; 30%: $p < 0.05$)・ハンノキ花粉(0%, 12%: $p < 0.01$)・ヒノキ花粉(10%, 49%: $p < 0.05$)花粉に対する抗原特異的 IgE の陽性率が OAS 群で有意に高かった。一方、スギ花粉に対する抗原特異的 IgE の陽性率は両群間で差がなかった(34%, 59%: $p = 0.4078$)。ラテックスに対する抗原特異的 IgE の陽性率は両群とも低かった(2%, 6%: $p = 0.6777$)。

96 種の食物抗原特異的 IgA の陽性率はいずれも低率であり、両群間で差が認められなかった。一方、大部分の食物抗原特異的 IgG 陽性率は両群間で差が認められなかったが、以下の食物で有意差が認められた。 $p < 0.0001$; カレー粉(8%, 45%), カキ(24%, 84%), サトウキビ(0%, 27%), キュウリ(0%, 20%), $p < 0.01$; パナナ(2%, 8%), パイナップル(0%, 18%), ブロッコリー(0%, 14%), モヤシ(0%, 14%), オート麦(0%, 4%), グルテン(6%, 14%), ショウガ(2%, 20%), トウガラシ(2%, 22%), バニラ(12%, 37%), ビール酵母(6%, 27%), $p < 0.05$; スイカ(0%, 12%), キャベツ(0%, 12%), トマト(0%, 12%), ニラ(2%, 14%), タケノコ(6%, 22%), マッシュルーム(2%, 14%), 全麦(4%, 14%), アワビ(8%, 27%), ビール酵母(14%, 51%)。

鎮痛剤に対する抗原特異的 IgA は、イブプロフェンのみ OAS 群で有意に高率であった(4%, 29%: $p < 0.001$)。一方、鎮痛剤に対する抗原特異的 IgG は OAS 群で 3 種類すべて高率に陽性となった; アセトアミノフェン(4%, 33%: $p < 0.001$), サリチル酸(6%, 35%: $p < 0.001$), イブ

プロフェン(18%, 92%: $p < 0.0001$)。これは、3 種いずれかが陽性(class II 以上)は、49 名中 47 名(92%)であり、偽陽性(class I)も含めると OAS 群 49 名全員が 3 種いずれかの鎮痛剤特異的 IgG が陽性であった。

PR-10 蛋白群の 10 種類の抗原構成成分のうち 9 種類において OAS 群で有意に高率に陽性であった; Bet v1/シラカバ花粉(9%, 29%: $p < 0.0001$), Aln g1/ハンノキ花粉(7%, 27%: $p < 0.0001$), Cor a1.0101/ハシバミ花粉(7%, 27%: $p < 0.0001$), Ara h8/ピーナッツ(2%, 17%: $p < 0.0001$), Cor a1.0401/ヘーゼルナッツ(5%, 25%: $p < 0.0001$), Gly m4/大豆(2%, 11%: $p < 0.0001$), Mal d1/リンゴ(6%, 25%: $p < 0.0001$), Pur p1/モモ(5%, 21%: $p < 0.0001$), Api d8/セロリ(0%, 3%: $p = 0.0270$), Act g1/キウイ(1%, 4%: $p = 0.0974$)。また、両群に共通して、花粉抗原が単独で陽性となる症例はあるが、食物抗原が単独で陽性となる症例は存在しなかった。一方、OAS 群の食物抗原陽性者において、実際に症状が発現しているかを検討したところ、Pur p1/モモ(抗原陽性者 53 名, 有症者 37 名; 70%), Mal d1/リンゴ(62 名, 27 名; 44%), Act g1/キウイ(9 名, 5 名; 56%), Api d8/セロリ(8 名, 2 名; 25%), Gly m4/大豆(28 名, 3 名; 11%), ピーナッツ(41 名, 2 名; 5%), Cor a1.0401/ヘーゼルナッツ(62 名, 2 名; 3%)というように、食物抗原が陽性でも実際に OAS 症状が出ている率は食物間で大きな差があった。

LTP 蛋白群 9 種すべて陽性率は極めて低く、両群間での差も認められなかった; Art v 3/ヨモギ花粉(control; 0%, OAS; 0.7%: $p = 0.3775$), Ole e7/オリーブ花粉(0%, 0%), Par j2/ヒカゲミズ花粉(0%, 0%), Pla a3/プラタナス花粉(0%, 0%), Ara h9/ピーナッツ(0%, 0%), Cor a8/ヘーゼルナッツ(0%, 0%), Jug r3/クルミ(0%, 0%), Pur p3/モモ(0.4%, 0.7%), Tri a14/小麦(0%, 0.7%)。

D. 考察

抗原特異的 IgE の検討結果より、福井県の OAS 患者は花粉抗原陽性者が多く、ラテックス抗原陽性者はほとんど認められなかった。すなわち、花粉を感作抗原とした PFAS が多く、ラテックスを感作抗原とする LFS が少ないことが示された。このことは、イムノコンポーネント解析の結果からも裏付けられる。PR-10 蛋白群である Bet v1/シラカバ花粉・Aln g1/ハンノキ花粉が感作抗原と考える Mal d1/リンゴ・Pur p1/モモ・Api d8/セロリ・Act g1/キウイなどの OAS 患者が示された。従来報告のあるように、シラカバ・ハンノキ花粉が日本人の OAS の主要素であるという報告と一致している。

今回の IgE 解析において、ヒノキ花粉と OAS の関連が示唆された。一方で、スギ花粉と OAS との関連が低いことが示唆された。一般的に、スギ花粉のイムノコンポーネントである Cry j1 や Cry j2 とヒノキ花粉のイムノコンポーネントの Cao-1 は交差反応があるとされている。海外では、ヒノキ花粉とモモとの交差反応の報告がある。しかし、国内において花粉症患者の大半を占めるスギ花粉症患者に OAS 症状を訴える人は非常にまれである。ヒノキ花粉/Cao 1 とスギ花粉/Cry j1/Cryj2 との違いを比較検討することは、OAS の成立機序や交差反応機序を解明するためには興味深いと考える。

IgA は粘膜免疫に強く関与する。しかし、今回の検討において、食物抗原特異的 IgA の陽性率は 96 種すべてで低率であり、control 群と OAS 群の間に有意差も全く認められなかった。このことは、OAS の感作成立が、花粉抗原を主とする class II アレルギーであることを裏付ける結果と考えるが、negative data であるため明確な裏付けにはなっていない。

IgG は感作後期において発現する。一説では、遅発性アレルギー反応に関与しているという報告もある。96 種の食物抗原の大部分は、両群間で有意差は認められなかったが、23 種において

有意に OAS 群で特異的 IgG が陽性となった。このことは、昨年度に報告した大規模アンケート調査における、食物アレルギー（全身症状）の既往のある人に OAS 患者が多いという結果に一致する。一概に、特異的 IgG を遅延型アレルギーと結びつけることは危険であるが、何らかの関連が示唆されたと考える。

鎮痛剤との関連も示唆された。鎮痛剤特異的 IgA はイブプロフェンのみ OAS 群で高率となったが、特異的 IgG は 3 種すべてで OAS 群に高率に陽性となり、偽陽性も含めると OAS 群の全員（100%）が 3 種のうちいずれかが陽性となった。以前より、食物アレルギー負荷試験における NASID 刺激やアスピリン喘息など、アレルギー関連症状と鎮痛剤との関連が認められている。このことから、鎮痛剤が（食物）アレルギーの感作・発症などを含めた何らかの adjuvant factor になっている可能性が示唆された。鎮痛剤の使用歴や常用歴と OAS 症状の発現との関係を調査することも興味深い。

イムノコンポーネント解析では、冒頭に述べたように、日本人において OAS 症状の発現に PR-10 蛋白群による PFAS の存在が確認された。一方で、同様の交叉蛋白抗原である LTP 蛋白群は control 群と OAS 群の両群ともに陽性率が低く有意差も認められなかった。PR-10 蛋白は、植物間で相同性が高い共通抗原であるが、抗原性が不安定で加熱や酵素処理に非常に弱く、容易に抗原性を失う。そのため、全身的・重篤なアレルギー症状が発現しにくいと考えられている。LTP 蛋白群も同様に相同性が高い共通抗原であるが、比較的安定しており加熱や酵素処理に抵抗的で、そのため全身症状を引き起こすとされている。今回の検討において、OAS 群で PR-10 蛋白群の陽性率は高率であったが、LTP は低率であった。ヨーロッパでは LTP 蛋白群である Art v 3/ヨモギ花粉・Ole e7/オリーブ花粉・Par j2/ヒカゲミズ花粉・Pla a3/プラタナス花粉が原因の花粉症患者が多いが、日本国内では比較的少ない。日本人の LTP による PFAS

が、PR-10 と比較して非常に少ないため、国内における OAS の重症化が比較的まれであることが示唆される。全国的な大規模調査により、国内の OAS 患者に占める、全身症状（または重篤な症状）の発現率を調査し、海外の報告と比較することも興味深い。

E. 結論

国内(福井県)の OAS は PFAS が多く、LFS はまれであった。OAS と鎮痛剤との何らかの関連が示唆された。また、海外の報告と同様に、日本人の OAS の原因の 1 つとして、PR-10 蛋白の交差反応が存在することが確認された。

F. 研究発表

(1) 論文発表

1. Yamada T, Saito H, Fujieda S: Present state of Japanese cedar pollinosis: The national affliction. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(3):632-639.e5.
2. Okamoto Y, Ohta N, Okano M, Kamiyo A, Gotoh M, Suzuki M, Takeno S, Terada T, Hanazawa T, Horiguchi S, Honda K, Matsune S, Yamada T, Yuta A, Nakayama T, Fujieda S: Guiding principles of subcutaneous immunotherapy for allergic rhinitis in Japan. *Auris Nasus Larynx.* 2014;41(1):1-5.
3. Yatagai Y, Sakamoto T, Masuko H, Kaneko Y, Yamada H, Iijima H, Naito T, Noguchi E, Hirota T, Tamari M, Imoto Y, Tokunaga T, Fujieda S, Konno S, Nishimura M, Hizawa N.: Genome-wide association study for levels of total serum IgE identifies HLA-C in a Japanese population. *PLoS One.* 2013;8(12):e80941.
4. Nagai K, Tahara-Hanaoka S, Morishima Y, Tokunaga T, Imoto Y, Noguchi E, Kanemaru K, Imai M, Shibayama S, Hizawa N, Fujieda S, Yamagata K, Shibuya A.: Expression and function of Allergin-1 on human primary mast cells. *PLoS One.* 2013;8(10):e76160.
5. Imoto Y, Tokunaga T, Matsumoto Y, Hamada Y, Ono M, Yamada T, Ito Y, Arinami T, Okano M, Noguchi E, Fujieda S: Cystatin SN upregulation in patients

with seasonal allergic rhinitis. *PLoS One.* 2013;8(8):e67057.

6. Tomita K, Sakashita M, Hirota T, Tanaka S, Masuyama K, Yamada T, Fujieda S, Miyatake A, Hizawa N, Kubo M, Nakamura Y, Tamari M.: Variants in the 17q21 asthma susceptibility locus are associated with allergic rhinitis in the Japanese population. *Allergy.* 2013;68(1):92-100.

(2) 学会発表

1. 大澤陽子, 森川太洋, 伊藤有未, 小嶋章弘, 高橋 昇, 杉本千鶴, 森 繁人, 藤枝重治: 福井県における口腔アレルギー症候群の調査報告(第2報). 第63回日本アレルギー学会 2013.11.28. 東京
2. 二之宮貴裕, 徳永貴広, 大澤陽子, 藤枝重治: 福井県の全高校生を対象としたアレルギーに関する疫学調査について. 第63回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2013.11.28. 東京
3. 徳永貴広, 二之宮貴裕, 大澤陽子, 藤枝重治: 便通異常と乳酸菌常用摂取がアレルギー疾患の発症・寛解に与える影響 - 福井県高校生における疫学的解析. 第63回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2013.11.28. 東京
4. 大澤陽子, 伊藤有未, 杉本千鶴, 森 繁人, 藤枝重治: 口腔アレルギー症候群の血清学的検討 第26回日本口腔・咽頭科学学会 2013.9.12. 名古屋
5. 徳永貴広, 二之宮貴裕, 意元義政, 坂下雅文, 大澤陽子, 藤枝重治: 福井県の高校生を対象としたアレルギー性鼻炎に関する疫学的解析. 第52回日本鼻科学会. 2013.9.
6. Ninomiya T, Tokunaga T, Osawa Y, Fujieda S: The factors of development and remission of allergic disease - an epidemiological analysis in Fukui. 16th Asian Research Symposium in Rhinology. 2013.8.
7. 大澤陽子, 森川太洋, 藤枝重治: 当院における年代別花粉症症状調査 第25回日本アレルギー学会春季臨床大会 2013.5.12. 横浜
8. 大澤陽子, 森川太洋, 藤枝重治: 小児と成

人の花粉症症状の違い, 第 31 回日本耳鼻
咽喉科免疫アレルギー学会, 2013.2

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

H. 健康危険情報

なし