

background in inpatients with severe asthma exacerbation. The 23th Congress of Interasthma Japan/North Asia, Tokyo, Japan, 2013. / 国際学会（一般演題）

5) Tanimoto H, Fukutomi Y, Taniguchi M, Sekiya K, Nakayama S, Tanaka A, and Akiyama K.: P2-3 Component-resolved diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis in asthmatic patients using recombinant allergens of *Aspergillus fumigatus*. The 23th Congress of Interasthma Japan/North Asia, Tokyo, Japan, 2013. / 国際学会（一般演題）

6) 南崇史, 福富友馬, 谷口正実, 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, 伊藤潤, 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: P-148 多種果物野菜アレルギーにおける component-resolved diagnostics. 第 25 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 神奈川県, 2013. / 国内学会（一般演題）

7) 柴田夕夏, 福富友馬, 三井千尋, 谷口正実, 秋山一男: P/O-301 日本における薬剤アレルギーおよびアナフィラキシーの有病率およびリスクファクター. 第 25 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 神奈川県, 2013. / 国内学会（一般演題）

8) 南崇史, 福富友馬, 谷口正実, 中山哲, 齋藤明美, 安枝浩, 渡井健太郎, 三井千尋, 福原正憲, 林浩昭, 谷本英則, 押方智也子, 伊藤潤, 釣木澤尚実, 関谷潔史, 粒来崇博, 前田裕二, 森晶夫, 長谷川眞紀, 秋山一男: O7-3 マイクロアレイによる食物由来 PR-10 への IgE 抗体価測定は PFAS 患者の食物アレルギー症状の診断に有用か. 第 63 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京都, 2013. / 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

カバノキ科花粉症関連成人果物野菜アレルギー患者における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。

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患者を対象とした。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。

花粉・食物 PR-10 の中では花粉中のそれである Bet v 1 に対して最も IgE 抗体価が高く、次に、Mal d 1, Pru p 1, Cor a 1, などのカバノキ科花粉から見て近縁な植物種由来の PR-10 に抗体価が高かった。分類学的な近縁性の低い、マメ科やセリ科やキウイに対しては IgE 抗体価の陽性率が低く、抗体価も低かった。症状が誘発される食物も Bet v 1 からみてより近縁種である食物に対して反応を示すものが多かった。

本邦の成人果物野菜アレルギー患者においても、カバノキ科花粉感作に起因する PR-10 感作とその交差反応性によって果物野菜アレルギーが生じていることが確認された。2 番目に頻度の高いアレルゲンとしてプロフィリンが見出された。

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

Study 1

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患者を対象とした。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。

Study 2

同じく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を対象患者とし、PR-10 への IgE 抗体価測定と、抗体価と食物アレルギー症状の関係を評価した。患者の花粉、食物由来 PR-10 に対する血清特異的 IgE 抗体価を ImmunoCAP ISAC を用いて測定した。解析は、プロフィリンや LTP に対する IgE 抗体の影響を除外するため、PR-10 単独感作症例、すなわち Phl p 12, Pru p 3-IgE 陰性症例である 55 例のみを対象とした。

(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

Study 1)

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、パイナップル、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

図. 関東圏の成人果物野菜アレルギー73例における感作アレルゲンコンポーネント (ImmunoCAP ISAC)

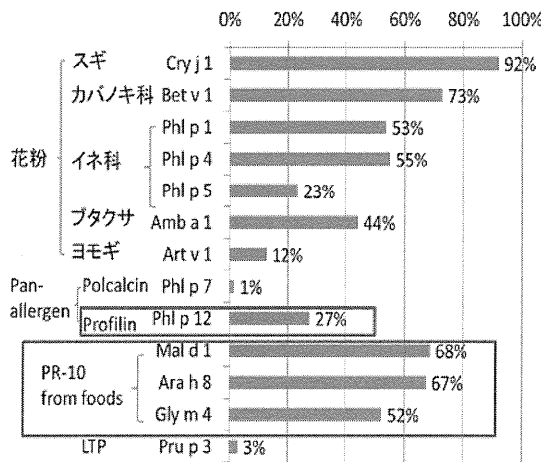


表1 Profilin 感作と食物アレルギー原因食物、原因食材数との関係

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

Study 2)

図2に測定した PR-10 アレルゲンの分類学上の関係を示す。ブナ科の花粉から見て最も近縁であるのが、同ブナ科のヘーゼルナッツの PR-10 である Cor a 1.0401 であり、次に近縁な順に、バラ科、マメ科、ツツジ科、セリ科と続いた。

PR-10 の中では花粉中のそれである Bet v 1 に対して最も反応性が高く、次に、Mal d 1, Pru p 1, Cor a 1, などのカバノキ科花粉から見て近縁な植物種由来の PR-10 に反応性が高かった(図3)。分類学的な近縁性の低い、マメ科やセリ科やキウイに対しては IgE 抗体価の陽性率が低く、抗体価も低かった。症状が誘発される食物も Bet v 1 からみてより近縁種である食物に対して反応を示すものが多かった(図4)。

図2 種子植物の目レベルの系統樹 (APG 分類体系)

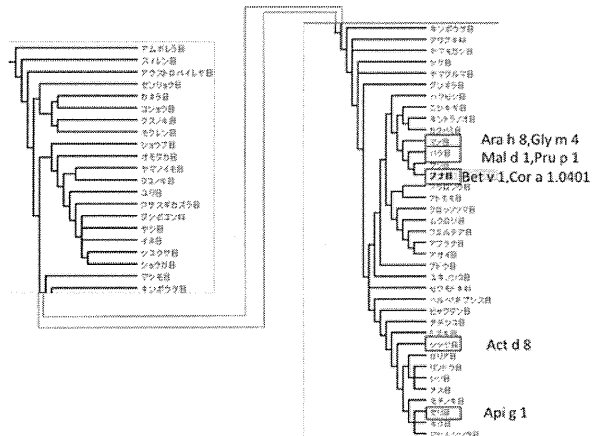


図3 各種PR-10特異的IgE抗体価の陽性率(上)と抗体価の分布(下)

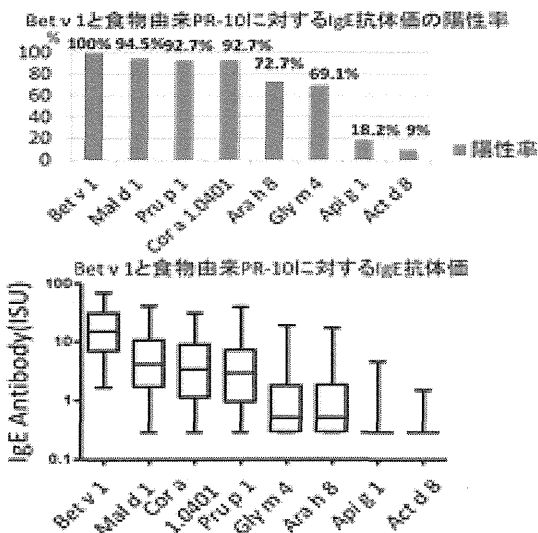
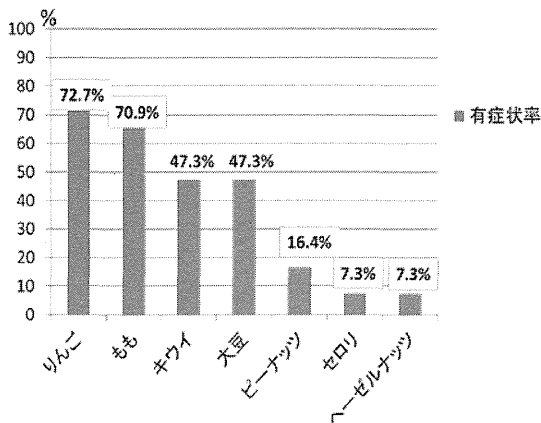


図4 食物に対するアレルギー症状の有無



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。

PR-10タンパクの中では花粉由来のそれであるBet v 1に対して、最もIgE反応性が高く、食物PR-10のIgE反応性に関してはBet v 1と分類学的な近縁性の高いものにより強く交差反応が認められた。症状誘発食物も分類学的な近縁性でかなりの部分は説明可能であるが、摂取食物の食形態も関係してくるものと考えられた。

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

- 論文発表
総括研究報告書

G 研究発表

- 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

- 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)

- 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

成人大豆アレルギーにおける感作アレルゲンコンポーネント： カバノキ科花粉症との関連性

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 中 澤 卓 也 国立病院機構相模原病院臨床研究センター
石 井 豊 太 国立病院機構相模原病院臨床研究センター
谷 口 正 実 国立病院機構相模原病院臨床研究センター 病態総合研究部部長
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：

近年、欧州の研究から、欧州のカバノキ科花粉症患者に合併する成人大豆アレルギーは、カバノキ科花粉由来 PR-10 感作に伴う、大豆の PR-10、Gly m 4 への交叉反応性により引き起こされるということが明らかになってきた。しかしながら、大豆摂取量の多い本邦における成人大豆アレルギーに関して、このようなメカニズムで発症している患者が多いのかどうかは明らかになってはいない。本研究の目的は成人大豆アレルギーの実態を感作アレルゲンコンポーネントの点から明らかにすることである。さらに rGly m 4-IgE 測定の大豆アレルギー診断能力を ROC 解析を用いて明らかにした。

2009 年 1-12 月の間に相模原病院アレルギー科を受診した成人大豆アレルギー患者 21 例の、臨床像を集積し、rGly m 4 (PR-10 タンパク)、nGly m 5(貯蔵蛋白)、nGly m 6 (貯蔵蛋白)、大豆、ハンノキに対する特異的 IgE 抗体価測定を行った。対照群として同期間に相模原病院アレルギー科、耳鼻咽喉科を受診したハンノキ感作上下気道アレルギー患者 93 例と比較した。

大豆アレルギー患者は全例でカバノキ科花粉に感作を認め、86%の症例は大豆以外の果物野菜に口腔アレルギー症候群を認める明らかな臨床的 pollen-food allergy syndrome (PFAS) の患者であった。大豆アレルギー群の Gly m 4, 5, 6 に対する感作率それぞれ、100%、5%、5%であった。rGly m 4-IgE は対照群に比べて大豆アレルギー群で有意に高値であった。大豆アレルギー診断における AUC は rGly m 4-IgE で 0.87 であり、大豆-IgE の 0.59 に比べて有意に高値であった。rGly m 4-IgE の cutoff を 4.0 Ua/mL とすると感度 81%、特異度 78%であった。

成人の大豆アレルギーは、経口感作ではなく、花粉症患者の花粉アレルゲン感作にともなう交差反応性により発症している症例が圧倒的に多いことが明らかになった。

A. 研究目的

我々にとって大豆はタンパク質摂取源として重要な食物のなかの一つである。大豆アレルギーは小児の食物アレルギーの原因食物として頻度の高いものである。一方、成人における大豆アレルギーの実態は不明な点が多い。

近年、欧州の研究から、欧州のカバノキ科花粉症患者に合併する成人大豆アレルギーは、カバノキ科花粉由来 PR-10 感作に伴う、大豆の PR-10、Gly m 4 への交叉反応性により引き起こされるということが明らかになってきた。しかしながら、大豆摂取量の多い本邦における成人大豆アレルギーに関して、このようなメカニズムで発症している患者が多いのかどうかは

明らかになってはいない。本研究の目的は成人大豆アレルギーの実態を感作アレルゲンコンポーネントの点から明らかにすることである。さらに rGly m 4-IgE 測定の大豆アレルギー診断能力を ROC 解析を用いて明らかにした。

B. 研究方法

2009 年 1-12 月の間に相模原病院アレルギー科を受診した成人大豆アレルギー患者 21 例の、臨床像を集積し、rGly m 4 (PR-10 タンパク)、nGly m 5(貯蔵蛋白)、nGly m 6 (貯蔵蛋白)、大豆、ハンノキに対する特異的 IgE 抗体価測定を行った。対照群として同期間に相模原病院アレルギー科、耳鼻咽喉科を受診したハンノキ

感作上下気道アレルギー患者 93 例においても rGly m 4、大豆、ハンノキに対する IgE 抗体価を測定した。大豆と rGly m 4 の IgE 抗体価の大豆アレルギー診断能力を ROC 曲線下面積 (AUC) にて比較した。

(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

大豆アレルギー患者は全例でカバノキ科花粉に感作を認め、86%の症例は大豆以外の果物野菜に口腔アレルギー症候群を認める明らかな pollen-food allergy syndrome (PFAS) の患者であった。大豆アレルギー群の Gly m 4, 5, 6 に対する感作率それぞれ、100%、5%、5%であった。rGly m 4-IgE は対照群に比べて大豆アレルギー群で有意に高値であった。大豆アレルギー群は症例群に比べて、優位に、ハンノキ、シラカンバ、Bet v 1, Gly m 4 特異的 IgE 抗体価が高値であった。大豆アレルギー診断における AUC は rGly m 4-IgE で 0.87 であり、大豆-IgE の 0.59 に比べて有意に高値であった。rGly m 4-IgE の cutoff を 4.0 Ua/mL とすると感度 81%、特異度 78%であった (図 2)。

表 1 研究対象患者の背景因子と感作大豆アレルギーコンポーネント

	Soybean-allergic patients (n=21)	Alder-pollen-sensitized control patients (n=93)	p
Comorbidity, n (%)			
Allergic rhinitis	21 (100%)	93 (100%)	n.s.
OAS	18 (86%)	17 (18%)	<0.01
感作率 (CAP-FEIA)			
Alder pollen	21 (100%)	93 (100%)	n.s.
Birch pollen	21 (100%)	93 (100%)	n.s.
rBet v 1	21 (100%)	66 (71%)	<0.01
Soybean	10 (48%)	30 (32%)	n.s.
rGly m 4	21 (100%)	53 (57%)	<0.01
nGly m 5	1 (5%)	ND	
nGly m 6	1 (5%)	ND	

OAS, oral allergy syndrome; ND, not done

図 1 症例群対象群それぞれにおける特異的 IgE 抗体価の分布

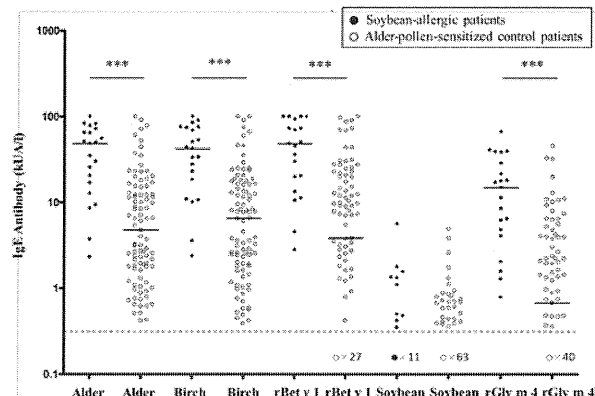
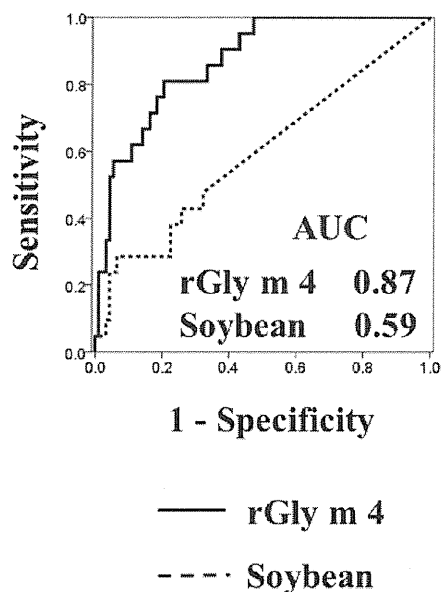


図 2 成人大豆アレルギーの診断における rGly m 4 と大豆特異的 IgE 抗体価による ROC 曲線



D. 考察

本邦の小児の大豆アレルギー患者は、全例が大豆の貯蔵蛋白である Gly m 5/6 に感作されており、それらへの IgE 抗体価は大豆アレルギーの重症化に関与しているとされるが、本邦の成人大豆アレルギー患者に関しては、それに感作されているものは 21 例中 1 例のみであり、むしろ全例が大豆 PR-10 である Gly m 4 に感作されていた。さらに、21 例中 18 例は明らかな花粉症関連の PFAS の患者であり、成人大豆アレルギーの多くは PFAS の部分症状として発症していることが明らかになった。これは、成人の大豆アレルギーでは、大豆を経口摂取し

て発症することは稀でカバノキ科花粉症による PR-10 感作の交差反応性により引き起こされていることを示している。この知見は、成人食物アレルギーにおいては、経腸管的な抗原曝露よりも粘膜などの腸管外ルートによる感作のほうがその発症に重要である可能性を示唆している。

成人において、大豆アレルギーを診断するためには大豆に対する血液特異的 IgE 抗体価測定を行うよりも Gly m 4 に対する特異的 IgE 抗体価測定を行うほうが有用であることが明らかになった。

E. 結論

成人の大豆アレルギーは、経口感作ではなく、花粉症患者の花粉アレルギー感作にともなう交差反応性により発症している症例が圧倒的に多いことが明らかになった。これは小児大豆アレルギーとは明らかに異なっている特徴である。従って、成人大豆アレルギーの治療、管理方法においても小児とは異なった方法が要求される可能性があると考ええる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Fukutomi Y, Sjölander S, Nakazawa T, Borres P M, Ishii T, Nakayama S, Tanaka S, Taniguchi M, Saito A, Yasueda H, Nakamura H, Akiyama K. Clinical relevance of IgE to rGly m 4 in diagnosis of adult soybean allergy: J Allergy Clin Immunol. 2013, 129. p860-813.

その他については、
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

ピーナッツアレルギー診断におけるアレルゲンコンポーネントの有用性に関する研究

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
病態総合研究部 病因病態研究室長

研究要旨：

【食物アレルギーの診断に関する研究】

小児ピーナッツアレルギーの診断においてピーナッツアレルゲンコンポーネント測定の有用性を検討した。ピーナッツ負荷試験を行った患者 57 例を対象とし、陽性・陰性の 2 群間で比較検討を行った。陽性群では陰性群と比較しピーナッツ、rAra h 1 及び rAra h 2 特異的 IgE 抗体価が有意に高い結果となった。rAra h 3、rAra h 5、rAra h 8、rAra h 9 及び CCD 特異的 IgE 抗体価では 2 群間で有意差を認めなかった。ROC 分析からピーナッツ負荷試験陽性予測因子として rAra h 2 特異的 IgE 抗体が最も有用であると考えられた。特にピーナッツ特異的 IgE 抗体価が低い場合においては rAra h 2 特異的 IgE 抗体価の陽性は診断確率の向上につながると考えられた。

【食物経口負荷試験の重症度予測に関する研究】

1. 末梢血好塩基球 CD203c 発現量

鶏卵アレルギーの重症度予測に末梢血好塩基球 CD203c 発現量の測定が有用か検討した。鶏卵アナフィラキシー疑い患者 43 名を対象に、二重盲検プラセボ対照食物負荷試験 (DBPCFC) の結果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。抗原刺激による CD203c 発現量 (net Geo MFI) は、卵白 (10ng/ml)・OVM (0.1ng/ml) では中等症または重症例では軽症または耐性獲得例と比し有意に高値であった。ROC 分析による AUC は、卵白 (10ng/ml) は 0.709、OVM (0.1ng/ml) は 0.741 であり、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と考えられた。

2. 血清トリプターゼについて

牛乳アレルギーの重症度予測に血清トリプターゼ測定が有用か検討した。牛乳アナフィラキシー疑い患者 (牛乳 An 疑い群) 69 名と非食物アレルギー患者 (対照群) 17 名の計 86 名を対象にした。DBPCFC の結果と DBPCFC 前の血清トリプターゼ値の関係について解析した。牛乳 An 疑い群と対照群の DBPCFC 前の血清トリプターゼ値を比較すると、牛乳 An 疑い群は対照群より有意に高値であった。DBPCFC の誘発症状重症度別では、軽症、中等症、重症の群に統計学的な差を認めなかったが、中等症以上の呼吸器症状を呈する群では軽症や呼吸器症状なしの群と比較して有意に高値であり、中等症以上の呼吸器症状を来す症例では普段から高値となることが示唆された。

【食物アレルギーの診断に関する研究】

ピーナッツアレルギー診断におけるアレルゲンコンポーネントの有用性に関する研究

A. 研究目的

ピーナッツアレルギー診断におけるアレルゲンコンポーネントの有用性を検討する。

B. 研究方法

当科通院中でピーナッツに対する食物経口負荷試験 (以下、負荷試験) を行った患者 57 例を対象とした (中央値 6 歳、男児 41 例、女児 16 例)。ピーナッツ負荷試験は総摂取量 (3g あるいは 10g) の 1/16 から 15 分間隔にて増量、客観的症狀が出現した段階で負荷試験終了とし、症状に対する治療を行った。ハイリスク群 (ピーナッツ特異的 IgE 抗体価高値、あるいは

1 年以内のピーナッツによるアナフィラキシー歴がある者) に対しては総摂取量を 3g とし、3g の陰性が確認されたのち、希望者に 10g の負荷試験を行った。ピーナッツ負荷試験結果により陽性群、陰性群の 2 群間においてピーナッツ、recombinant(r)Ara h 1、rAra h 2、rAra h 3、rAra h 8、rAra h 9、cross-reactive carbohydrate determinant (CCD) 特異的 IgE 抗体価を測定した。それに加え 24 例の患者は、rAra h 5 も測定した。

C. 研究結果

ピーナッツ負荷試験結果は陽性 26 例、陰性 31 例であった。陽性群の症状の内訳は蕁麻疹 68%、紅斑 32%、腹痛 40%、嘔吐 32%、下痢 4%、咳嗽 53%、喘鳴 20%、口腔粘膜腫脹 36%、

アナフィラキシー32%であった。陽性群では陰性群と比較し、ピーナッツ、rAra h 1 及び rAra h 2 特異的 IgE 抗体価(UA/ml)が有意に高い結果となった(ピーナッツ:陽性群 6.3vs.陰性群 1.4、 rAra h 1:0.26vs. 0.14UA/ml、 rAra h 2:3.2vs. <0.10 いずれも中央値)。しかし rAra h 3、 rAra h 5 (陽性 14 例、陰性 10 例)、rAra h 8、 rAra h 9 及び CCD 特異的 IgE 抗体価では陽性群、陰性群の 2 群間で有意な差は認めなかった。陽性群における症状の重症度と各アレルゲンコンポーネントの抗体価の間に有意な相関関係はなかった。

ピーナッツ及び rAra h 2 特異的 IgE 抗体検査の有効性を求めるとピーナッツ: 感度 100%、特異度 23%、陽性的中率 52%、陰性的中率 100%、rAra h 2 : 感度 88%、特異度 84%、陽性的中率 82%、陰性的中率 90%であり、ピーナッツで低い特異度、陽性的中率が rAra h 2 では高い結果となった (cut off 0.35UA/ml)。また特異度に関しては cut off 値を 0.35UA/ml とした場合、rAra h 2 単独では 84%であったのに対し、rAra h 1、rAra h 2、rAra h 3 のコンビネーションでの検討では 94%であった。ピーナッツ負荷試験でアナフィラキシー症状を呈した 8 例は全例 rAra h 2 特異的 IgE 抗体が検出されていた (0.35UA/ml 以上)。各アレルゲンコンポーネントによる ROC(receiver-operating characteristic) 分析による AUC (area under curve)では、rAra h 2 特異的 IgE 抗体価は他のアレルゲンコンポーネントよりもすぐれた AUC を示した (AUC 0.91、95%CI: 0.82-1.00、 $p<0.0001$)。

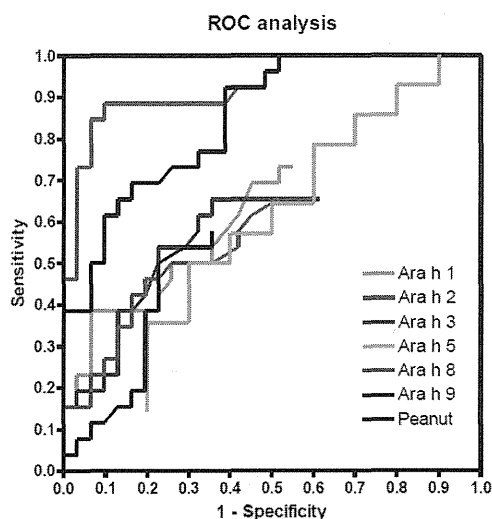


図1 ROC 曲線

D. 考察、E. 結論

ピーナッツ負荷試験陽性予測因子としてコンポーネントの中で rAra h 2 特異的 IgE 抗体

が最も有用であると考えられた。特にピーナッツ特異的 IgE 抗体価が低値の患者においては、ピーナッツの粗抗原に対するプロバビリティーに加え Ara h2 を測定することで診断精度が向上し、診断・耐性化の判断のための負荷試験を減らせると考えられた。

[食物経口負荷試験の重症度予測に関する研究]

1. 末梢血好塩基球 CD203c 発現誘導について

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

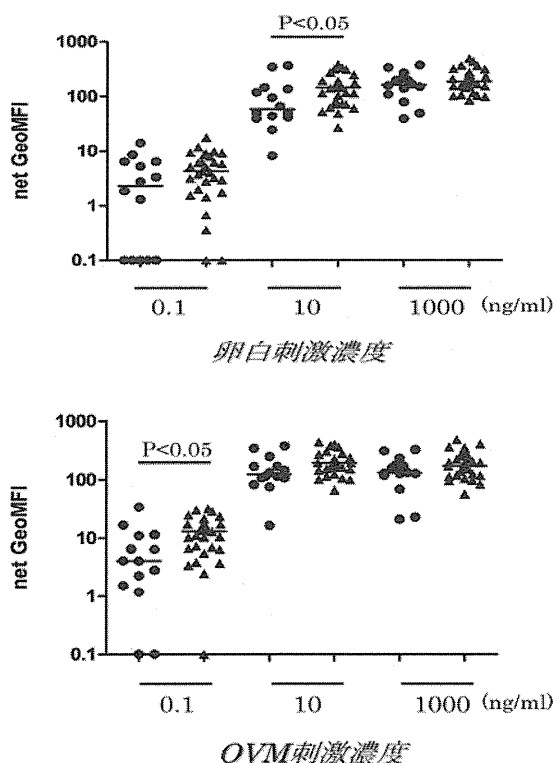
鶏卵アナフィラキシー疑い患者 43 名 (平均年齢 7.9 歳、男児 29 名、女児 14 名) を対象とし、鶏卵アレルギーの重症度を評価するために二重盲検プラセボ対照食物負荷試験 (DBPCFC) を施行した。負荷試験食はカボチャによりマスキングした加熱卵を用いた。誘発症状の重症度は Sampson の食物アナフィラキシー重症度を基に、軽症(部分的な軽い症状のみ)、中等症(1 臓器の重い症状)、重症(多臓器の全身症状)の 3 つに分類した重症度を用いて評価した。検体は負荷試験の当日に採取し、好塩基球 CD203c 発現量は Allergenicity Kit を用いフローサイトメーターで測定した。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 2)。



● 軽症または耐性獲得例 (n=14) ▲ 中等症または重症例 (n=29)
図 2 誘発症状の重症度と CD203c 発現量

ROC 分析による AUC 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。

2. 血清トリプターゼについて

A. 研究目的

負荷試験前の血清トリプターゼ測定は牛乳アナフィラキシー誘発予測に有用か検討する。

B. 研究方法

牛乳アナフィラキシー疑い患者 (牛乳 An 疑い群) 69 名と非食物アレルギー患者 (対照群) 17 名の計 86 名 (平均年齢 8.2 歳、男児 48 名、女児 38 名) を対象とした。前者には牛乳アレルギーの重症度を評価するために DBPCFC を施行した。誘発症状の重症度は課題 2 で使用した重症度を用いて評価した。検体は負荷試験の当日に負荷試験前に採取し、血清分離した後に凍結保存した。血清トリプターゼ測定は UniCAP Tryptase にて測定した (測定範囲 1-200 μ g/L)。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) と負荷試験前の血清トリプターゼ値の関係について解析した。

C. 研究結果

牛乳 An 疑い群では、牛乳による An 既往を 54/69 名 (78%) に認め、負荷試験時のミルク特異的 IgE 値 (Ua/ml、以下中央値)は 47.2、初発症状誘発閾値は牛乳 2.1ml、全身症状誘発の閾値は牛乳 27.1ml であった。誘発症状の重症度は軽症が 13 名 (19%)、中等症が 17 名 (25%)、重症が 37 名 (54%) で、2 名 (2%) は耐性獲得していた。臓器別には皮膚 53 名 (77%)、粘膜 52 名 (75%)、呼吸器 53 名 (77%)、消化器 37 名 (54%)、循環器 2 名 (0.03%)、神経症状 6 名 (0.09%) であった。加療内容 (重複あり) は抗ヒスタミン薬内服 52 名 (75%)、 β_2 刺激吸入薬使用 43 名 (62%)、アドレナリン筋肉注射 18 名 (26%) であった。牛乳 An 疑い群と対照群の DBPCFC 前の血清トリプターゼ値 (μ g/L、以下中央値)を比較すると、牛乳 An 疑い群が 1.5、対照群が <0.1 で牛乳 An 疑い群が有意に高値であった (P=0.006)。

牛乳 An 疑い群では、OFC の誘発症状重症度別に比較すると、軽症 1.3 vs. 中等症 1.3 vs. 重症 1.6 でこれらの群に統計学的な差を認めなかったが、臓器別に検討すると中等症以上の呼吸器症状を呈する群では軽症や呼吸器症

状なしの群と比較して有意に高値であった (1.8 vs.<0.1, p=0.007) (図 3)。一方で、DBPCFC 前の血清トリプターゼ値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。

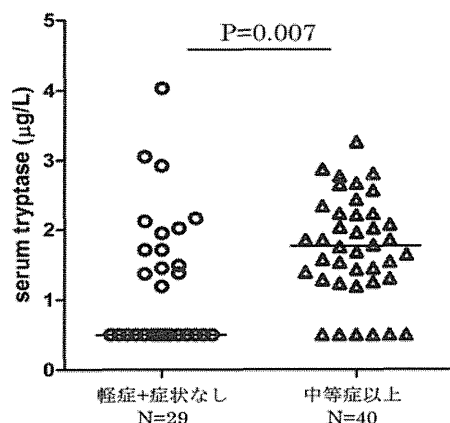


図 3 呼吸器症状の有無と血清トリプターゼ値

D. 考察, E. 結論

DBPCFC 前の血清トリプターゼ値測定は DBPCFC 時の牛乳アナフィラキシー誘発予測に有用ではなかったが、中等症以上の呼吸器症状を来す症例では普段から高値となっていることが示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ebisawa M, Brostedt P, Sjölander S, Sato S, Borres MP, Ito K. Gly m 2S albumin is a major allergen with a high diagnostic value in soybean-allergic children. *J Allergy Clin Immunol.* 2013 ; 132(4) : 976-978
- 2) M Ebisawa, S Nishima¹⁾, H Ohnishi²⁾, N Kondo²⁾. Pediatric allergy and immunology in Japan. *Pediatric Allergy and Immunology* 2013 ; 24(7) : 704-14
- 3) Shimizu Y, Kishimura H, Kanno G, Nakamura A, Adachi R, Akiyama H, Watanabe K, Hara A, Ebisawa M, Saeki

H. . Molecular and immunological characterization of β' -component (Onc k 5), a major IgE-binding protein in chum salmon roe. *Int Immunol.* 2013 ; [Epub ahead of print] :

- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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
- 9) 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
 - 10) 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
 - 11) 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
 - 12) 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
 - 13) 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;158:71-76 .
 - 14) Ebisawa M: Chapter 9 Food-induced Anaphylaxis and Food Associated Exercise-induced Anaphylaxis: Food Allergy: Expert Consult Basic (editorial supervisor: Drs. John M. James, Wesley Burks, and Philippe Eigenmann), 2011 ; 113-127. Elsevier
 - 15) Borres MP, Ebisawa M, Eigenmann PA.: Use of allergen components begins a new era in pediatric allergology, *Pediatr Allergy Immunol*. 2011 Aug;22(5):454-61.
 - 16) Sato S, Tachimoto H, Shukuya A, Ogata M, Komata T, Imai T, Tomikawa M, Ebisawa M.: Utility of the peripheral blood basophil histamine release test in the diagnosis of hen's egg, cow's milk, and wheat allergy in children, *Int Arch Allergy Immunol*. 2011;155 Suppl 1:96-103.
 - 17) Urisu A, Ebisawa M, Mukoyama T, Morikawa A, Kondo N: Japanese Society of Allergology.: Japanese guideline for food allergy, *Allergol Int*. 2011 Mar;60(2):221-36.
 - 18) Ito K, Sjölander S, Sato S, Movérare R, Tanaka A, Söderström L, Borres M, Poorafshar M, Ebisawa M.: IgE to Gly m 5 and Gly m 6 is associated with severe allergic reactions to soybean in Japanese children, *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Sep;128(3):673-5.
 - 19) Sackesen C, Assa'ad A, Baena-Cagnani C, Ebisawa M, Fiocchi A, Heine RG, Von Berg A, Kalayci O.: Cow's milk allergy as a global challenge, *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011 Jun;11(3):243-8.
 - 20) Akiyama H, Imai T, Ebisawa M.: Japan food allergen labeling regulation-history and evaluation, *Adv Food Nutr Res*. 2011;62:139-71.
2. 学会発表
- 1) 佐藤さくら, 今井孝成, 宇都宮朋宏, 小島慈之, 平井博之, 海老澤元宏 : 牛乳負荷試験の重症度と牛乳抗原刺激による好塩基球 CD203c 発現誘導の関係. 第 49 回日本小児アレルギー学会, 大阪. 2012.9
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)
なし

Ⅲ-1. 研究成果の刊行に関する一覧表
(平成 23 年度)

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
なし							

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
Fukutomi Y, Sjölander S, Nakazawa T, Borres P M, Ishii T, Nakayama S, Tanaka S, Taniguchi M, Saito A, Yasueda H, Nakamura H, 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
Fukutomi Y, Itagaki Y, Taniguchi M, Saito A, Yasueda H, Nakazawa T, Hasegawa M, Nakamura H, Akiyama K.	Rhinoconjunctival sensitization to hydrolyzed wheat protein in facial soap can induce wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis.	J Allergy Clin Immunol.	127(2)	531-533 .e1-3	2011
福富友馬	アレルギーとしての食品 化粧品に含まれる食物アレルギー 経皮感作による食物アレルギーについて	日本小児アレルギー学会誌	25巻1号	p50-56	2011
松倉節子, 板垣康治, 石村満ちる, 前田修子, 中河原怜子, 池澤優子, 相原道子, 蒲原 毅, 池澤善郎	パパイン酵素入り洗顔料による接触蕁麻疹とワサビによるアナフィラキシーの合併例	皮膚病診療	33	503-506	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
松倉節子, 相原道子, 池澤善郎	特集アレルギー疾患～ 感作と発症のからくり ～ II. 臨床現場からと らえた感作と発症 1. 食物アレルギーの発症 と経皮感作.	アレルギー・免 疫	19	46-68	2011
杉山 晃子, 岸川 禮子, 西江 温子, 竹内 聡, 下田 照文, 岩永 知秋, 西間 三馨, 古江 増隆	お茶石鹼使用開始後に 発症した小麦によるア ナフィラキシーおよび 小麦依存性運動誘発ア ナフィラキシーの12例	アレルギー	60(11),	1532-1542	2011

Ⅲ-1. 研究成果の刊行に関する一覧表
(平成 24 年度)

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
Chinuki Y, et al.	Higher allergenicity of large molecular weight hydrolysed wheat protein in cosmetics for percutaneous sensitization.	Contact Dermatitis.	68	86-93	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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	58	77-84	2012
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
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
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
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

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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	158(1)	71-6	2012
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	129(4)	906-20	2012
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	23(6)	573-81	2012
Simons FE, Ardusso 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 manage-ment of anaphylaxis	Current opinion in allergy and clinical immunology	12(4)	389-99	2012
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	159(4)	410-5	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
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		359-64	2012
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	161(4)	414-21	2012
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	61(5)	599-606	2012
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	26(1)	158-66	2012