

〔綜 説〕

Latex-Fruits Syndrome

横浜市立大学医学部皮膚科学教室

池澤善郎 大砂博之

Key words : cross-reaction — defense-related proteins — food allergy — latex-fruits syndrome

1) はじめに

latex allergy (LA) と思われる最初の報告は1927年のゴム義歯による汎発性蕁麻疹¹⁾とされるが、ゴム手袋による接触蕁麻疹の最初の報告は1979年のNutter AFの報告²⁾であり、その後、human immunodeficiency virus (HIV) 陽性患者の増加によるゴム手袋などのゴム製品の使用頻度の増加に伴い、手術中のアナフィラキシー³⁾⁴⁾や注腸造影中の死亡例⁵⁾が報告され、1992年米国FDAによる第1回Latex Conferenceが開催された。そこで、ゴム手袋と造影剤注入カテーテル等のラテックスゴム製品による1000例以上の医療事故と死亡例5例が報告され、重大な関心と呼ぶことになった。同年、本邦でも厚生省薬務局から厚生省医薬品副作用情報(No. 113:6)でLAに対する注意が喚起され、同年6月本邦の第1例が生野によって第22回日本皮膚アレルギー学会で報告された⁶⁾。この年の12月には、第17回日本接触皮膚炎学会にLAの先達であるTurjanmaa K女氏が招かれ、ゴム蛋白による即時型アレルギーが特別講演された。その機会にTurjanmaa K女氏を囲んだ会がもたれたが、この会には筆者を含めて現在本邦でLAに取り組まれている研究者の大半が参加しており、この1992年は、世界的にも、本邦においても、また私達の研究グループにおいても

LAが広く認識された元年と言えよう。既に、1991年にラテックスと植物種の異なるバナナとの交差反応が報告されているが、1994年にはLA患者の約半数にアボカド、栗、バナナなどの果実アレルギーを合併し、ラテックスとの交差反応がRASTの阻害試験で証明され、LAに果物を中心とした食物アレルギーが高率に合併することに対して、ラテックス-果実症候群(latex-fruits syndrome; LFS)という概念が提案されている⁷⁾⁸⁾。LAに合併する食物アレルギーは、通常食物アレルギーと異なり、皮膚でなく果物が直接接触する口腔粘膜の接触蕁麻疹症候群とも言える口腔アレルギー症候群(oral allergy syndrome; OAS)に一致し、しばしば腹痛や下痢、さらにアナフィラキシー症状を示すことが多く、交差反応がトロピカルフルーツだけでなく、多くの果物、野菜、穀類、さらには香辛料やハーブにまで拡大している。何故に系統樹を越えたかくも広範な交差反応が見られるのか、その生物学的な意味や対策の視点から注目されている。本稿ではこのLFSについて特に交差反応に焦点を当てて解説する。

2) LAとは、LFSとは、OASとは

ラテックスとは、元々ゴムの木(*Hevea brasiliensis*)の樹液を意味し、LAとは、この樹液から作られる天然ゴムの蛋白質成分に対するIgE抗体伝達性即時型(I型)アレルギーであり、その本態は、Maibachら⁹⁾が提唱した接触蕁麻疹症候群(contact urticaria syndrome; CUS)そのものであり、stage 1の接触局所に限局した蕁麻疹(接触蕁麻疹)からしばしばstage 2の汎発性蕁麻疹・血管浮腫、stage 3の鼻炎結膜炎症状・消化器症状(腹痛下痢)・呼吸器症状(呼吸苦)、さらにstage 4のアナフィラキシー症状を呈する。LAは高頻度にバナナや栗などの果物に対して次ぎに述べるOASと同じ即時型食物アレルギーを併発するが、この場合はLFSと呼ばれている^{10)–12)}。OASとは、消化吸収される前段階の口腔粘膜におけるアレルゲンの

LATEX-FRUIT SYNDROME

Zenro Ikezawa and Hiroyuki Osuna

Department of Dermatology, Yokohama City University
School of Medicine

Abbreviations : **LA** latex allergy ; **AD** atopic dermatitis ; **CUS** contact urticaria syndrome ; **HCW** health care worker ; **HIV** human immunodeficiency ; **LA** latex allergy ; **LFS** latex-fruits syndrome ; **OAS** oral allergy syndrome ; **PRT** prick test

池澤善郎：横浜市立大学医学部皮膚科学教室〔神奈川県横浜市金沢区福浦3-9〕

E-mail: ik4512@med.yokohama-cu.ac.jp

表1 接触蕁麻疹症候群と口腔アレルギー症候群(OAS)のステージ分類[#]

〈接触蕁麻疹症候群〉	〈口腔アレルギー症候群〉
ステージ1: 接触蕁麻疹(CU) 接触部位に限局した蕁麻疹・掻痒	口腔咽頭症状(OP)
ステージ2: CU + 汎発性蕁麻疹(GU)	OP + 鼻眼症状(NOS)
ステージ3: CU + GU + NOS/OP + 喘息・胃腸症状	OP + NOS + GU + 喘息・胃腸症状
ステージ4: CU + GU + NOS/OP + 喘息・胃腸症状 + アナフィラキシー	OP + NOS + GU + 喘息・胃腸症状 + アナフィラキシー
アレルゲン: 魚介類, ラテックス 卵白, 小麦, 薬剤消毒剤*など	果物, 野菜, 魚介類, 卵白, 小麦など

[#]: OASのステージ分類は, Maibachら接触蕁麻疹症候群のステージ分類に沿って作成した試案である. *: セフェム系抗生剤のセフォチアムやヒビテンなどがある名である.

表2 ラテックスアレルギーのハイリスクグループ

	感作率
二分脊椎症(脊髄髄膜瘤)	10 ~ 73%
尿路異常	
多手術の既往	
アトピー疾患がある場合	さらにその2 ~ 5倍
Health care worker	2 ~ 44%
医療従事者(医師・歯科医・看護婦など)	3 ~ 33%
ゴム製造業従事者	
美容師	
園芸農家	5%
手湿疹	
食物アレルギー, 特にバナナ・栗・アボカドなどの果実アレルギー	
アトピー疾患	1 ~ 20%
原因不明のアナフィラキシーの経験	
女性	
一般人	1 ~ 2%

直接的な接触に伴う接触蕁麻疹であり, しばしば皮膚・消化器・呼吸器・循環器などの全身症状を伴うため, OASなる名称の提唱前には粘膜のCUSとして報告されている¹³⁾. 症状は, 食物摂取後15分以内に口腔・口唇・咽喉頭部の刺激感・痒み・腫張・喉頭閉塞感などを特徴とし, しばしば花粉症に類似した鼻炎結膜炎症状が出現し, 時に蕁麻疹・消化器・呼吸器症状・血圧低下のアナフィラキシー症状などを伴う. このような接触した部位を中心にした局所の即時型アレルギー反応からアナフィラキシー症状に至るステージの進展は先の接触蕁麻疹症候群と同じであるため, 筆者らは, 表1のようなステージ分類を提案している¹⁴⁾.

3) LAの危険因子

LAのハイリスクグループは, 表2に示したようにラテックス含有製品を扱うとかそれに接する機会が多い群とアレルギーを起こし易い群の2つの群で構成される. 二分脊椎症(Spina bifida; SB)は, 神経管閉鎖不全により脊髄髄膜瘤を生じ, 出生当日のうちに修復術が施行されることが多く, その後も水頭症治療の脳室腹腔短絡術など多くの手術を受けることが多い. また, 腎膀胱障害のある方も導尿や排便障害のためにラテックス製品を常用することが多い. このような例では早期から多量に抗原に暴露されることが原因とされる. 手術回数が多くなるほど発症頻度とラテックスの主要アレルゲンであるHev b1の抗体陽性率が高くなるが¹⁵⁾, SBという疾患の影響もあるようである¹⁶⁾.

この Hev b1 と免疫応答遺伝子として知られている HLA-D 領域との関係は定かでない¹⁷⁾¹⁸⁾。Hev b1 と Hev b3 は SB や多手術を受けた子供の主要アレルゲンで、Hev b 6.01 や Hev b 6.02 は Health care worker (HCW) や手術歴の無い子供の主要アレルゲンとされ、ラテックス蛋白のなかでも反応性が異なることが知られている。この理由としては、感作時期¹⁹⁾、手術特に脳脊髄液との接触²⁰⁾や経皮・経気道吸入という感作経路の違い、Hev b1 と Hev b3 はゴムと強固に接着しているが hevein は親水性で溶出し易いといった抗原の性質の差によるものなどが挙げられている²¹⁾。尚、ここで述べたラテックス抗原の Hev b1, Hev b3, Hev b 6.01, Hev b 6.02 については、後述する項の表 6 を参照されたい。欧米では先天疾患の患者数が多いことがこれらの患者において LA の頻度が高い一因でもある。日本においては、SB 患者 378 名のアンケート調査で 13% にゴム製品で皮膚の痒み・発赤・腫れを経験したことがあったとの報告がある²²⁾。HCW にはラテックス RAST の陽性率が高く、陽性者の約 75% に IgE 抗体がつくられる hevein は、HLA-DR4 や DQ8 の関係が指摘されている。これに対して、SB 患者における陽性者の hevein 感作率は約 25% である。アメリカには 550 万人の HCW がいるので、発症率を数%とした場合、少なく見積もっても数十万人の LA 患者がいると類推されている²³⁾。

医療従事者の中で麻酔科勤務者は、抗原に暴露される量が多いためか²⁴⁾、ラテックスに対する IgE 抗体の陽性率で見た感作率は 10% 程度と高いが²⁵⁾、多くはその時点での誘発試験は陰性である。またインスリン依存性糖尿病患者においては、インスリンのバイアルのゴムで症状をきたすことがあり、他に園芸農家のような手袋を使用する職業でも 5% の発症率を示す。

このようにラテックス製品に暴露される機会が高いことが危険因子となっているが、多手術の既往のある方もアトピー性皮膚炎 (AD) などのアトピー疾患がある場合はない場合の発症率のさらに 2~5 倍となると言われており、アレルギーを起こし易い素因が発症に寄与する面も大きい。実際、手術歴の無い場合でもアレルギーのある小児の発症率は高いため、ルーチンにプリックテスト (PRT) を施行すべきとの意見がある²⁶⁾。また暴露機会の高いハイリスク群を除いた果実アレルギーの症例を対象としても、特異的 IgE 抗体保有率からみても感作率が 85.9% と高く、症状も 10.5% に出現していた報告があるが³¹²⁾、これは素因の寄与

する面と交差反応による面を反映したものと思われる。

4) 検査と診断

LA の診断は、通常の 1 型アレルギーと同じように、皮膚試験、特異的 IgE 抗体価を測定する CAP-RAST、実際に即した誘発試験の 3 つが行われている。私達の外来では、皮内試験で死亡例の報告もあり、皮膚試験に PRT を採用している²⁷⁾。但し、PRT においても、アナフィラキシーショックを呈する場合があるので、疑わしい場合最初は試験抗原液を 1000 倍位に希釈して開始すべきである。現時点では日本でまだ試験抗原液の市販品が無いため、独自に作製する必要がある。筆者らはダンロップ検査用手袋 1g を生理食塩水 5ml に入れ 30 分間おいた抽出液を使用している。判定はブリック試験施行後 30 分以内にヒスタミンとの相対的な評価又は 3mm 以上の膨疹を以て陽性とする可以多いが²⁷⁾²⁸⁾、ヒスタミンの反応にはかなりの個体差があるため、ヒスタミンとの相対的な評価が必要と思われる。表 3 は、European Academy of Allergy and Clinical Immunology の推奨による判定方法で、膨疹の面積又は直径の平均値 $((D+d)/2)$ を陽性対照のヒスタミン (10mg/ml) と陰性対照の生理食塩水の反応と比較して次のように判定される²⁹⁾。即ち、陰性対照と同じが陰性で、陽性対照の 25%, 50%, 200% が、それぞれ、疑陽性 (+)、陽性 (2+)、強陽性 (3+)、最強陽性 (4+) である。

PRT の感度も特異度も 90% 前後と高く、RAST の感度は 50~90% で、特異度は 80~87% といわれている³⁰⁾。誘発試験の方法は、use test として手湿疹ある手指を水に濡らし、1 本分のみ手袋を装着し軽く擦った後に 15 分程度観察し、その間に掻痒を伴う紅斑または膨疹が出現したら陽性としているが、2 つ以上の膨疹形成が必要であるとする報告もある²⁶⁾。陰性の場合片手全体に装着して同様に施行する。また 3 カ所にブリックをした後に、手袋をつける方法も提唱されている³¹⁾。対照にはビニール手袋ではなく、装着感が同程度の Dermaprene などの合成ゴム製品を筆者は好んで用いている。尚、牛乳アレルギーがある患者では、手袋に casein が含まれているため偽陽性を呈したり、粉付き手袋にはソルビン酸が含まれていることがあるため非特異的な接触蕁麻疹を生じることがあるので注意が必要である³⁰⁾。

図 1 に私達の教室における LA の診断手順を示す。

表3 プリックテスト(PRT)の判定基準

陽性対照ヒスタミン(10 mg/ml)液と陰性対照生理食塩水の平均直径(D+d)/2と比較し、下記の基準に従い判定する。
陰性対照と同じ：－：陰性 negative
陽性対照の25%：＋：疑陽性 positive suspected
陽性対照の50%：2＋：陽性 positive
陽性対照の100%：3＋：強陽性 strong positive
陽性対照の200%：4＋：最強陽性 very strong positive

PRTが陽性でも誘発試験が陰性の場合、感作はされているがLAを発症しているとは考えない見方がある。しかし、筆者はPRTが陽性であればLAとし、患者教育をしてアレルギーカードを渡すべきであると考えている。なぜならば、PRTで反応するのであれば、手術の際にラテックス手袋で体内を接触されれば、アレルギー症状を引き起こす可能性が高いと思われるからである。但し、1回のPRTでは偽陽性を示す場合が時にあるので、反応が弱い例では何度かの確認が必要である。PRTで陰性の場合でも、病歴でLAが疑われるときには、通常のアレルゲン成分でないため用いた試験抗原液に原因となるアレルゲンがない可能性もあるので、患者の使用していた手袋の抽出液や未精製のラテックス原木などを用いて施行するとか、高濃度溶液を作製してプリック・スクラッチ・スクラッチパッチテストや皮内試験などを試みる必要がある。ちなみに、PRTよりも誘発試験を先にすべきとの指針もある³¹⁾。

RASTが多項目陽性でない患者で、明らかな接触蕁麻疹の臨床症状がありラテックスのRASTが陽性であればLAと診断するが、現在ではPRTを念のため施行している。AD患者の場合、重症例であるほどラテックスRASTも陽性を示すが、PRT・ヒスタミン遊離試験(HRT)³²⁾・誘発試験は陰性でありLAを合併していないと考えている。そのため診断に対して、感度・特異度とも低いRASTは参考程度にとどめている。但し、手術を施行する際には念のためラテックスRASTのみが陽性でもそのことを関係者に伝えるべきであろう。どの疾患にもいえることだが、境界例は存在するもので、経過を見ながら総合的に診断することが肝要である。

5) 食物アレルギー、特に、果物野菜アレルギーの合併率

病歴またはPRTの結果等、どの様な手段で診断し

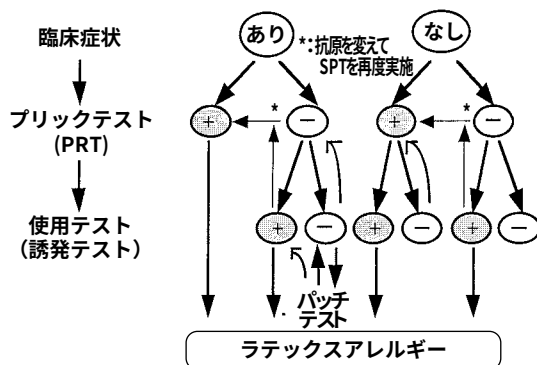


図1. 当教室におけるラテックスアレルギーの診断。

たかにより若干の差は見られるが、LA患者の概ね40%前後が主として果実による食物アレルギーを合併するLFSといえる³⁰⁾。日本における報告では、赤澤等は81例中12名15%と低い³³⁾、富高等は約半数に合併したと報告している³⁴⁾。穀物RASTが陽性になるような血清総IgE値が高値のAD患者では、ラテックスのIgE抗体がRASTで陽性になる確率が高いが、臨床症状も全くなくPRTも陰性の例がむしろ多く、この場合は偽陽性の反応と考えられる。この理由の一つとして後で述べるcross-reacting carbohydrate determinant (CCD)の関与が挙げられる。そのため、食物アレルギーの合併については、ラテックスアレルギーの診断と同様に特異的IgE抗体よりPRTを実施することが必要である。尚、リンゴやモモのアレルギーは、LAとの交差反応より花粉アレルギーとの交差反応(交差感作)の影響の方が強い³⁵⁾。

食物アレルギーの合併頻度からラテックスとの交差反応する食物は種々指摘されている。表4は、この合併頻度を考慮して交差反応が良く見られる順に大まかに分類したものである³⁶⁾。同様な分類は他家の報告¹⁰⁾³⁷⁾にもあるが、報告により多少ランクの違いがある。バナナ、アボカド、クリ、キウイは合併率が高く、アナフィラキシーショックを呈することが多い。日本における食物アレルギーの合併率も、クリ、バナナ、トマト、キウイ、アボカドなどが高く、基本的には海外の報告と同様である(表5参照)³³⁾³⁴⁾³⁸⁾。報告者により多少順位が異なるが、それは母集団が少ないためであろう。但し、富高等の報告で一番高頻度のメロンは、ラテックスまたは花粉との交差の双方の可能性がある³⁹⁾。また化粧品に含まれているパパインによって

表4 latex-fruit syndrome を引き起こし易い食物

1) 高い交差反応性(高頻度の交差反応)が報告されている食物
・バナナ, アボカド, キウイ, クリ: 多数の報告がある
・ジャガイモ, トマト: 一部に報告がある
2) 中等度の交差反応性(部分的な交差反応)が指摘されている食物
・パパイヤ, パッションフルーツ, イチジク, マンゴ, パイナップル, メロン, モモ, ネクタリン, リンゴ, ニンジン, ホウレンソウ
・シラカバ花粉, ブタクサ花粉, イネ科花粉, ヨモギ花粉
3) 低い高反応性(低頻度の交差反応)が指摘されている食物
・小麦, ライ麦, セロリ, プラム, サクランボ, アンズ, ブドウ, ヘーゼルナッツ,アーモンド, イチゴ, クルミ, ピーナッツ, ソバ, ビーマン, トウモロコシ
4) 交差反応の報告がある食物
・グアバ, 魚, 洋梨, コショウ
・ココナッツ, オレガノ, セージ, ディル, 牛乳, ビーツ, ピワ
・ワサビ, 甲殻類・軟体動物, タケノコ, グレープフルーツ, スイカ, カンタロープ, 大豆, カブ, マッシュルーム, レタス, オレンジ, からしハッカ, ヒシ

表5 日本において latex-fruit syndrome として報告されている食物

	富高ら(26 例) 症状陽性率	赤澤ら(12 例) 症状陽性率	早川ら(18 ~ 22 例) 特異的 IgE 抗体陽性率
メロン	31%		
クリ	23%	33%	52%
キウイ	19%	17%	29%
バナナ	15%	50%	38%
トマト	15%		44%
パイナップル	15%		
ソバ	12%		
モモ	8%		
タケノコ	8%		
グレープフルーツ	4%		
アボカド	4%	8%	38%
ジャガイモ			39%

蕁麻疹が起きたと思われる例もあり⁴⁰⁾, パパイアのバ
pain, パイナップルのプロメライン, イチジクのフィ
シンなどは, 化粧品などの外用品にも含まれているこ
とがあるので注意が必要である。

6) ラテックス抗原とその交差反応性の食物抗原, 特
に, 果物野菜抗原

ゴムの樹木 (*Hevea Brasiliensis*) の樹皮から得られる
樹液のラテックスには多くのアレルギー蛋白が含まれ
ているが, 現在までに WHO-IUIS (世界保健機関-国
際免疫学会連合) によって正式に登録されているラ
テックス抗原は, 予想される生理的な役割と共にまと
めたものがそのホームページ掲載されているので, こ
れを表6に引用する⁴¹⁾。

ラテックスアレルギーでは, 何故にかくも種を越え

た広範な交差反応が見られるのであろうか。植物には,
生体防御蛋白質 (自己防衛蛋白質) の1つで, ウイル
スや細菌の感染により病的状態に陥った時に誘導され
る Pathogenesis-related proteins (PR 蛋白質) という蛋
白質群があるが, この PR 蛋白質の機能発現に必要な
構造は, 進化の過程で突然変異による変化を受けるこ
となく種の枠を越えて保存されている可能性が高い。
そのため, これらの構造が交差反応性のエпитープとな
り, それを保持している PR 蛋白質がラテックスア
レルギーの血清 IgE 抗体に見られる広範な交差反応
を惹起するパンアレルギーと考えられている⁴²⁾⁴³⁾。
この PR 蛋白質は, 感染特異蛋白質とも呼ばれるが, 感
染のほかにエチレン・サリチル酸・キチン・キトサン
などの化学物質などによって誘導されるものまで PR
蛋白質と言い, 今日では広く生物的・無生物的な各種

表6 WHO-IUIS によって正式に登録されているラテックスの蛋白質抗原の一覧

抗原(分子量 kD) : 慣用名 ; 予想される生理的な役割
Hev b 1(58, 14.6) : rubber elongation factor, minor / major ; ゴムラテックスの生合成に関与, SB に関連
Hev b 2(34/36) : β -13 glucanase, major ; 生体防御蛋白質, 交差反応性
Hev b 3(24) : small rubber particle protein, prenyltransferase, major ; ゴムラテックスの生合成に関与, SB に関連, Hev b 1 と相同性
Hev b 4(100/110/115) : component of microhelix protein complex ; 生体防御蛋白質
Hev b 5(16) : acidic protein, major ; ?, ソバ・キウイ等と交差, HCW に関連
Hev b 6.01(20) : prohevein, (hevein preprotein), chitin-binding proteins, major ; 生体防御蛋白質, アボカドと交差, HCW に関連
Hev b 6.02(5, 4.7) : hevein, major ; ゴムラテックスの凝集に関与, アボカド・バナナと交差, HCW に関連
Hev b 6.03(14) : prohevein c-terminal fragment ; SB に関連, wound-inducible proteins と相同性
Hev b 7(46) : patatin-like protein, minor, esterase ? ; 生体防御蛋白質(Hev b 7b), 天然ゴム生合成の阻害(Hev b 7c), 馬鈴薯・トマト・アボカド等と交差
Hev b 8(14) : latex profilin ; 構造蛋白質, バナナと交差, panallergen ?
Hev b 9(46) : latex enolase ; ?, カビと交差?, トマトと交差?
Hev b 10(25.8) : Mn-superoxide dismutase ; ?, カビと交差?, panallergen ?
Hev b 11w(32) : Class-I(endo)chitinase ; 生体防御蛋白質, バナナ・アボカドと交差
Hev b 12 : 脂質輸送タンパク質 ; 生体防御蛋白質

SB: spina bifida, HCW: health care worker

表7 推奨されている PR 蛋白質の分類と対応する植物抗原(食物抗原)

PR-1 蛋白 : 抗カビ活性? (14 ~ 17kD) ; タバコ PR-1a
PR-2 蛋白 : class I II III 型 β -1, 3-Glucosases(25 ~ 35kD) ; ラテックス Hev v 2, 各種野菜・果物抗原, タバコ PR-2,
PR-3 蛋白 : class I II IV VI VII VIII 型 endochitinases(約 30kD) ; ラテックス Hev v 11w, アボカド Pers a 1, クリ, バナナ, タバコ P, Q
PR-4 蛋白 : chitinases similar to potato Win proteins, 抗カビ活性, prohevein C 末端部領域に相同性(13 ~ 19kD) ; ラテックス Hev v 6.03, カブ, にわとこの実(elderberry), タバコ R
PR-5 蛋白 : ソーマチン類似蛋白質, オスモチン, ゼアマチン, パーメアチン, 抗カビ活性, α -amylase/trypsin inhibitor protein に相同性 ; サクランボ Pru av 2, リンゴ Mal d 2, ビーマン P23, タバコ S
PR-6 蛋白 : protease inhibitor protein(6 ~ 13kD) ; tomato inhibitor-I
PR-7 蛋白 : endoprotease ; トマト P
PR-8 蛋白 : class III chitinases(hevamine), chitinase/lysozyme ; キウリ chitinase
PR-9 蛋白 : peroxydase(類似物質) ; リグニン合成 peroxydase
PR-10 蛋白 : ribonuclease, Bet v 1 関連蛋白質 ; シラカンバ Bet v 1, ヘーゼルナッツ Cor a 1, リンゴ Mal d 1, サクランボ Pru av 1, モモ Pru p 1, アンズ Pru ar 1, 梨 Pyr c 1, セロリ Api g 1, ニンジン Dau c 1, パセリ pcPR-1, ジャガイモ pSTH
PR-11 蛋白 : endochitinases 活性 ; タバコ class V 型 chitinases
PR-12 蛋白 : 植物 defensin ; ラディッシュ Ps-AFP3
PR-13 蛋白 : チオニン ; アラビドプシス THI2.1
PR-14 蛋白 : Lipid transfer proteins(ns-LTPs) ; モモ Pru p 3, リンゴ Mal d 3, ダイズ Gly m 19, アンズ, プラム, サクランボ, 大麦 LTP4

ストレスにより誘導される蛋白質群が包括的に PR 蛋白質とされる。表7は、推奨されている PR 蛋白質の分類と対応する植物抗原(食物抗原)を列挙したものである。これらが多くの植物性食品の蛋白質と共通抗原性を有することが LFS の発症原因となっていると考えられる。

その中で、代表的な交差反応性の果物野菜抗原について解説する。バナナは初めてラテックスとの関係が指摘された食物であり、アボカド・栗と共にアナフィラキシー反応も起こし易いといわれている。ラテック

スの主要抗原である hevein と同様の化学構造を有する endochitinase (植物では chitinase とほぼ同義) との交差反応が指摘されている⁴⁴⁾。アボカドは、100 例のアレルギー性鼻炎患者の 21 例 (21%) に SPT が陽性で、8 例 (8%) に臨床症状を認め⁴⁵⁾、LA 患者の 46.3 ~ 78% に特異抗体が検出されている⁴⁶⁾。緑色で滑らかな皮の Strong avocado variety の方が黒く皺のある皮の Hass avocado variety より抗原性が強いといわれている⁸⁾。

表6に示した Hev b 6.02 ヘベイン (hevein) は、LA

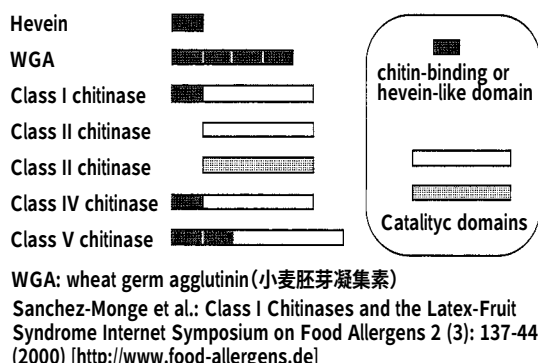


図2. 小麦胚芽凝集素や各種キチナーゼにおけるヘベイン様領域の蛋白質構造学的シューマ。

患者の80%以上に反応する主要抗原であり、class I chitinase⁴⁷⁾は、N末端にこのヘベイン様構造をもつことが知られており、アボカド、クリ、バナナ、cherimoya、パッションフルーツ、キウイ、パパイヤ、マンゴ、トマト、小麦におけるラテックスとの交差反応にはこのヘベイン様構造が panallergen として関与していると考えられている⁴⁸⁾⁴⁹⁾。事実、heveinにより完全にアボカドとの反応が抑制される例があり⁴⁶⁾、ラテックスと交差反応する主要抗原がこの class I chitinase (endochitinase)であると考えられる⁵⁰⁾。一方、N末端にこのヘベイン様構造がない class II や III の chitinase との交差反応の報告は無い。リンゴ、アボカド、バナナ、トマトなどは、熟成を促進するためにエチレンを食物ホルモンとして使用する場合があります、このエチレン処理によって class I chitinase 量が増加することが報告され、近年の LFS の増加の一因として推定されている⁵¹⁾。現在、病害虫に強くなるように遺伝子組み換えで chitinase の発現を強くした作物が多種作製されているが、今後アレルギー反応をきたす可能性が危惧されている。図2はキチナーゼのキチン結合領域とヘベイン様蛋白質の構造的類似性を模式的に示したものである。尚、パパイヤとアボカドの lysozyme も交差反応性のアレルギー分子の一つとされている⁵²⁾。

ジャガイモの40%を占める主要蛋白が patatin であり、同じ Solanaceae 科のナス・唐辛子・トマトなどの交差反応の原因ではないかと類推されており、パタチン類似蛋白質と LA との交差反応が指摘されている⁵³⁾。尚、食物以外に抗生剤も交差性にラテックスアレルギーを起こし易いとの指摘もあるが⁵⁴⁾、これはラ

テックス抗原との交差反応ではなく、ラテックス抗原の混入によるとされているので⁵⁵⁾、注意を要する。

7) cross-reacting carbohydrate determinant (CCD) について

CCD とは、1981 年に Aalberse らが提唱したものである⁵⁶⁾。彼らは、野菜の RAST 陽性者が他の多くの野菜にも反応する現象から、非免疫学的な IgE の結合が個々に感作しているのか、交差反応によるものなのか検討した。その結果、ジャガイモ・ほうれん草・小麦・ソバ・ピーナッツ・ムラサキ貝・ゴム・ピーナッツ・スズメバチの毒・蜜蜂の毒・大豆・リンゴ・ペクチン・イネ科花粉・米・オーツ麦・コーヒーには交叉反応が示唆され、糖鎖構造を破壊する過ヨウ素酸酸化と糖鎖と強く結合反応を示すコンカナバリン A を用いたアフィニティークロマトグラフィーの実験結果より、この交差抗原は炭水化物と類推され、CCD と名付けられた⁵⁶⁾。蛋白質でなく、炭水化物(糖)が抗原決定基として作用し、種々の植物や無脊椎動物に由来する交差反応性の糖蛋白質の総称である。特徴として、提唱した Aalberse らは次の3点を挙げている。①蛋白質抗原よりも熱や消化酵素に安定である^{57)–60)}。免疫学的実験において通常容易に検出されるため他の重要な抗原を隠してしまう可能性もある。②CCD 抗体は交差性が広く、多くの野菜に反応する。③CCD を含む食物は、一般的に抗体を有していても臨床症状は出現しないことが多い⁶¹⁾⁶²⁾。この哺乳類に存在せず⁶³⁾⁶⁴⁾、植物一般から無脊椎動物にまで存在する β -1,2 結合 xylose と α 1,3 結合 fucose が CCD の免疫原性(アレルギー性)に重要であり、エピトープに関与しているといわれている^{65)–70)}。そのため、基本的には、哺乳類以外の糖蛋白質にはすべてに可能性があると思われるが、現在のところ表8に示した花粉・食物抗原について CCD により花粉と食物が交差反応していることが確認されている^{57)71)–78)}。臨床症状の有無と CCD 抗体の有無に有意な関係がないことや、CCD は多くが1価の構造のため架橋が起こらず、ヒスタミン遊離を引き起こすことが出来ないとい一般的には考えられている。そのため、IgE 抗体価の測定は出来るものの、皮膚試験反応と臨床症状には関係しない抗体と理解されている^{79)–81)}。しかし、スギの主要抗原である Cry j 1 においては、糖鎖を除いてしまうと IgE 抗体が結合しなくなる例があり⁸²⁾、糖鎖の重要性を指摘されたが、本当に糖鎖部分にエピトープが存在するのか、

表8 CCDにより花粉と食物が交差反応している花粉・食物抗原

シラカバ / 柿 / プロメライン・・・文献 71)53)
シラカバ / ズッキーニ / メロン / プロメライン・・・文献 72)48)
シラカバ / キウイ・・・文献 73)54)
ヨモギ花粉 / 蜜蜂毒 / 小麦粉・・・文献 74)55)
シラカバ / ヨモギ / timothy grass / ライチ / セロリ・・・文献 75)56)
シラカバ / アラビアゴム / チモシー / ヨモギ / トマト / 大豆 / 小麦粉 / プロメライン・・・文献 76)57)
シラカバ / オリーブ花粉 / ヘーゼルナッツ・・・文献 57)18)
シラカバ / クマシデ / セイヨウトチノキ horse chestnut / kentucky grass / オリーブ / 松 / ブタクサ / ライ麦 / ryegrass / 栗 / 蜜蜂毒 / chives / キュウリ・エンドウ豆 / 大豆 / アボカド / Blackberry / Gooseberry / ブドウ / 桃 / 洋梨 / プラム / ラズベリー / イチゴ /アーモンド / ココナッツ / ビスタチオ / クルミ・・・文献 77)15)
ヨモギ / ブタクサ / イネ科花粉(オオアワガエリ) / ラテックス・・・文献 78)58)

立体構造に影響しているだけなのかは不明である⁸³⁾⁸⁴⁾。Cry j 1 と mountain cedar の Jun a 1 の交差反応には、糖の部分に関与していない可能性も指摘されているが⁸⁵⁾、オリーブ花粉の主要抗原である Ole e 1 は、一つの糖鎖がありその分子量が約 1.3kd とされており、Ole e 1 陽性例のうちの 65% (15/23) にこの糖鎖の IgE 抗体を有し、実施した 5 例全例にこの糖鎖でヒスタミン遊離を引き起こすことが示されている⁸⁶⁾。ラテックス抗原には、抗ラテックス IgE 抗体価が高値であるにも関わらず、アレルギー症状がない AD 患者血清の多くで過沃素酸処理により IgE 結合活性を失うため、アレルギー症状を惹起しない CCDs の特徴も示すものが明らかに存在する。しかし、一方で、HRT も PRT も陽性である LA 患者の特異的 IgE 抗体と反応するラテックス抗原の β -1,3-glucanase (Hes b2) は、DNA 塩基配列と糖鎖親和性カラムクロマトの成績から糖鎖を持ち、IgE 結合活性が過沃素酸処理で消失し、さらに蛋白分解酵素処理による阻害試験が陰性のため、LA や LFS における糖鎖エピトープの関与が示唆されている⁸⁷⁾。従って、主要抗原の重要な部分が CCD と言って良い症例もあり、今後の検討が待たれる。

一般的なアレルゲンは、蛋白質であることが多いが、炭水化物も立体構造を保持する役割だけでなく、アレルゲンとして働くことが明らかになってきた。但し、CCD の問題は、特異的 IgE 抗体として検出され、種々の食物・花粉に交差反応をするが、皮膚試験やヒスタミン遊離試験では陰性で、臨床症状とも関与しない、いわば silent 抗原と言える例があることである。臨床の場では、特に AD 患者に見られることが多く、多数の特異的 IgE 抗体が検出される場合は、CCD によるのかもしれない。せっかく色々な抗原の抗体を測定して

も症状を誘発できない CCD によるのでは病因的意義がないので、PRT を併用する必要がある。今後の検討課題は、CCD 抗原を作製しこれで血清を処理して CCD 抗原と反応する抗体を吸収させた後に、臨床症状と関連のある抗原と反応するかどうかを検索するか、又はこのような糖鎖を発現しない recombinant 抗原を測定系に使うなどの検討により、食物アレルギーにおける原因抗原の検査法を開発することである。

8) 交差反応の意味

既に述べた様に、PR 蛋白質は植物を襲う病原体の感染や環境中の化学物質の汚染ストレス等によって誘導されるもので、感染特異的蛋白質（別名植物のストレス蛋白質）として植物にとり重要な生体防衛の役を担っており、この PR 蛋白質の機能発現に必要な部分は、進化の過程で種の枠を越えて保存され、LFS や OAS に見られる広範な交差反応のエピトープとなっている⁴²⁾⁴³⁾。従って、最近の LFS や OAS の増加の背景には、単にこの病気存在に多くの医師や患者が気づくようになっただけでなく、環境破壊に伴って傷ついた植物が子孫を残そうと花粉量を増やすと共に、広範な交差反応性のアレルゲンとなる PR 蛋白質が病原菌・害虫・農薬・気象変化・品種改良・遺伝子組み換え等の環境ストレスにより強く産生誘導され、それだけ感作率が上昇しているためではないかと考えられる。図 3 はこうした環境ストレスが、交差アレルゲン分子となる植物防衛蛋白質の産生を促進して、ラテックスアレルギーや花粉・果菜アレルギーを増やし、LFS や OAS に見られる広範な交差反応をもたらしていることを模式的に示したものである。さらに、この考えを推し進めるならば、今日、広く深く潜行している食物感作とそれに伴う食物アレルギーの増加の背景

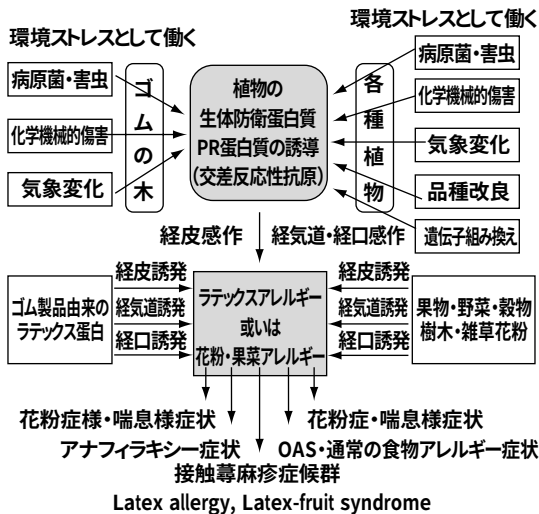
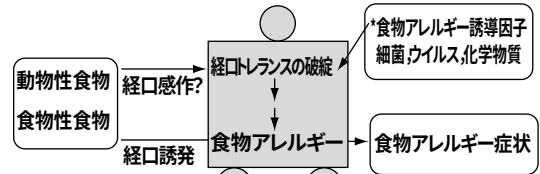


図3. 環境ストレスは交差アレルギー分子の植物防御蛋白質の産生を促進し、LFSやOASに見られる広範な交差反応をもたす（模式図）。

A) 通常のタイプ I 食物アレルギー



B) LFSやOASのタイプ II 食物アレルギー

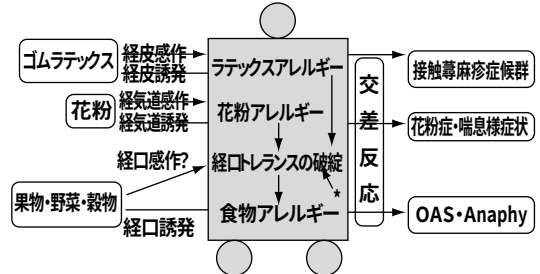


図4. 通常のタイプ I 食物アレルギーとLFSやOASのタイプ II 食物アレルギーにおける感作と誘発経路の模式図。

には、各種要因による環境ストレスが、植物性の食物に留まらず、最終的にはそれを餌としている魚や哺乳類と言った動物性の食物にも普く作用し、先に述べたPR蛋白質に代表されるようなアレルギー成分の産生誘導の増加があるのではないとも思われる。

また今回紹介したLFSやOASに見られる食物アレルギーは、通常食物アレルギーが経口トランスの破綻のもとで経口摂取により生じるのに対して、感作経路が経皮的な接触感作や経気道的な吸入感作により経口トランスの作用を受けることなく生じるもので、その本態がLFSやOASのように口腔粘膜を中心にした粘膜における接触蕁麻疹症候群であると言った違いがある。そのため、最近では、これをタイプIIの食物アレルギーとし、通常食物アレルギーはタイプIとして分類されている。図4は通常タイプI食物アレルギーとLFSやOASのタイプII食物アレルギーにおける感作と誘発経路の違いを模式的に示したものである。

尚、交差反応性のアレルギー分子には、系統樹を越えて保存されたアミノ酸の配列と立体構造により交差反応性のアレルギー症状を誘発出来るPR蛋白質だけでなく、前の項で述べたCCDsのように、ピーナッツ、セロリ、ジャガイモ、トマト、蜂毒、蛇毒、甲殻類、軟体動物の糖蛋白に広く存在する糖鎖構造で、多くの

場合1価抗原として働いてIgE抗体の抗原架橋を形成しないために、結合活性を示すもののアレルギー症状の誘発出来ないものがあることに也十分留意する必要がある。

9) 対策

アレルギー対策の基本はラテックス抗原からの回避が一番である。それにより皮膚反応⁸⁸⁾や抗体価の減少はみられる⁸⁹⁾⁹⁰⁾。単にラテックスの記載では、合成polyisoprene等による合成ゴム製品の場合もあり、天然ラテックス(ゴム)であるかの確認が必要である。使い捨て手袋では、製品により抗原量が3000倍ほど異なるといわれ²⁴⁾、欧米では病院での購入の際に、値段に加えラテックス抗原量も考慮されるという。手袋のコーンスターチにはendotoxinに加えラテックス蛋白が吸着されており空中抗原になる³⁰⁾。医者の妻が夫の服に付いていたラテックスでアレルギーを起こしたと考えられた例もある⁹¹⁾。ノーパウダーの手袋の使用が勧められており⁹²⁾、それにより感作率も低下する⁹³⁾。ラテックスアレルギーに配慮した日本のゴムラテックス手袋製品を表9に示す。手術室においては、ラテックスフリーの状態として施行する。代替品においては、他の文献を参照されたい。抗ヒスタミン剤やステロイドの予防投与は議論のあるところであるが、

表9 ラテックスアレルギーに配慮した手袋

- ①ラテックス蛋白を洗浄除去して抗原性を低下させた製品：ニュートックス(インターメド)、ガメックス(Ansell)、センシタッチ・プロ・ノーパウダー(東レ)、オーソペディック(Ansell)、ノーパウダー(Ansell)、手術用ゴム手袋(ジェイ・エム・エス)、ウルトラダーム(バクスター)、バイオジェル(日本メディコ・リージェント)、ニュートラロン(ジョンソン&ジョンソン)、使い捨て検査・検診用ゴム手袋(ダンロップ)、センシタッチ・ノーパウダー(検査用手袋、東レ)、ソフティー(HDPNR 使用、歯科用：モリタ・ダンロップホームプロダクツ)、モイスター(HDPNR 使用、家庭用：ジャスコで市販)、ママサヤン(HDPNR 使用、家庭用：ユニー、西友、ライフ、サンドアラク等で市販)
- ②ラテックスフリーの抗原蛋白を含まない合成ゴム製品(クロロブレンゴムを使用)：ダーマブレン(Ansell)、センシダーム・ノーパウダー(東レ)、ダーマテックス(インターメド)、デュラブレン(アリージャンス・バクスター)

追記

コンドーム：シャボークリスタル(HDPNR 使用：不二ラテックス)、ミチコロンドンコシノ 1000CVS(HDPNR 使用：不二ラテックス)、アバンテ(ポリウレタン製：オカモト)、アクシア(オカモト)

予防投与が無効であることもあり^{94)–96)}、嚴重に対処をすれば安全に手術が行われる。但し、一番多いアクシデントは医療従事者のうっかりミスによるラテックス製品の使用だというように十分注意する必要がある⁵⁴⁾⁹⁶⁾。SBにはラテックスフリーで手術を行うとアレルギーの発症はみられなくなるようであり⁹⁷⁾、近年では出生時の手術からラテックスフリーで行われるのが当然のようである。現在、試験的に減感作療法が実施され、1例の報告であるが、有効であり⁹⁸⁾、今後の報告が待たれる。

LFS の食物アレルギーに関しては、OAS の食物と同様に、アボカドの主要抗原である Prs a 1 や豆のクラス I キチナーゼは、熱処理により抗原性が消失することが示されており、加熱調理したものは摂食可能な場合もある⁵¹⁾。しかしながら、モモの主要抗原である lipid transfer protein は耐熱性であり⁵¹⁾、食物により差があるといえる。ラテックスの減感作療法により、果物の皮膚テストもラテックスと共に減弱した1例が報告されている⁹⁸⁾。食物においては摂食による経口寛容という機序も働くため本当に除去食が最良であるのかは不明であるが、ラテックスアレルギー患者には、LFS をきたす食品リストを渡し注意を促すと共に、筆者は少なくともバナナ・アボカド・キウイ・クリは除去を勧めている。

10) おわりに

アトピー素因は、ラテックスアレルギーの危険因子の一つといわれているが、花粉症が関与した OAS の発症の危険因子でもある。そのため、どちらに強く関係しているかは困難事もあるが、臨床的には対になっており、どちらも忘れてはならないといえる。皮膚テスト、特異 IgE 抗体、誘発テストの検査方法・解釈について、ラテックスアレルギー・食物アレルギーとも

に一筋縄ではいかないところに、交差反応の問題が加わり、しかも臨床症状に関与する交差反応と関与しない交差反応もあり、まさしくアレルギーという奇妙な疾患の代表例ではなからうか。また今日 LFS や OAS が増加しそこで見られるラテックス・花粉・食物抗原の間の広範な交差反応が生じる背景には、先進国においてその原因となる PR 蛋白質の産生誘導を促進する環境汚染・気象変化・品種改良・遺伝子組み換え等の環境ストレスの増加と一方では Th2-IgE 産生系に拮抗する Th1-inducer の細菌感染に対する殺菌・抗菌と言った過度な衛生管理があることを私達に示しているのかもしれない。今後の研究発展により、一つ一つが解明されることを期待して、本稿の結びとしたい。

文 献

- 1) Stern, G.: Überempfindlichkeit gegen Kautschuk als Ursache von Urticaria und Quinckeschem Ödem. *Klin Wochenschr.* **6**, 1096, 1927.
- 2) Nutter, A.F.: Contact urticaria to rubber. *Br. J. Dermatol.* **101**, 597–598, 1979.
- 3) Turjanmaa, K., Reunala, T., Tuimala, R., Karkkainen, T.: Allergy to latex gloves; unusual complication during delivery. *Br. Med. J.* **297** (6655), 1029, 1988.
- 4) 生野麻美子：職業性手湿疹の治療と対策。天然ゴムラテックスに対する即時型アレルギー。皮膚病診療 **20**, 261–271, 1998.
- 5) Ownby, D.R., Tomlanovich, M., Sammons, N. and McCullough, J.: Anaphylaxis associated with latex allergy during barium enema examinations. *Am. J. Roentgenol.* **156**, 903–908, 1991.
- 6) 生野麻美子, 丸山隆児：ラテックスによる接触蕁麻疹。日皮アレルギー **1**, 37–43, 1993. 第 22 回日本皮膚アレルギー学会での発表例 (1992. 6.)

- 7) Blanco, C., Carrillo, T., Castillo, R., et al. : Latex allergy ; clinical features and cross-reactivity with fruits. *Ann. Allergy* **73**, 309-314, 1994.
- 8) Blanco, C., Carrillo, T., Castillo, R., et al. : Avocado hypersensitivity. *Allergy* **49**, 454-459, 1994.
- 9) Maibach, H.I. : Regional variation in elicitation of contact urticaria syndrome (immediate hypersensitivity syndrome) : schrimp. *Contact Dermatitis* **15**(2), 100, 1986.
- 10) Blanco, C. : The latex-fruit syndrome : A review on clinical features. Internet Symposium on Food Allergens 2, 125-135, 2000. <http://www.food-allergens.de / symposium-2-3 / blanco / blanco-allergens.html>
- 11) Blanco, C., Diaz-Perales, A., Collada, C., Sanchez-Monge, R., Aragoncillo, C., et al. : Class I chitinases as potential panallergens involved in the latex-fruit syndrome. *J. Allergy Clin. Immunol.* **103** (3 Pt 1), 507-513, 1999.
- 12) Garcia-Ortiz, J.C., Moyano, J.C., Alvarez, M., et al. : Latex allergy in fruit-allergic patients. *Allergy* **53**, 532-536, 1998.
- 13) Kremser, M. and Lindemayr, W. : Frequency of the so-called " apple allergy " (" apple contact urticaria syndrome ") in patients with birch pollinosis. *Z. Hautkr* **58**, 543, 1983.
- 14) 池澤善郎 : アトピー性皮膚炎と食物アレルギー. 第 27 回関東耳鼻咽喉科アレルギー懇話会, 日本教育会館 (東京), 1995. 9. 17.
- 15) Chen, Z., et al. : Latex allergy correlates with operation. *Allergy* **52**, 873, 1997.
- 16) Szepfalusi, Z., et al. : Latex sensitization in spina bifida appears disease-associated. *J. Pediatr.* **134**, 344, 1999.
- 17) Chen, Z., et al. : On the allergenicity of Hev b1 among health care workers and patients with spina bifida allergic to natural rubber latex. *J. Allergy Clin. Immunol.* **100**, 684, 1997.
- 18) Rihs, H.P., et al. : Molecular analysis of DRB and DQB1 alleles in German spina bifida patients with and without IgE responsiveness to the latex major allergen Hev b 1. *Clin. Exp. Allergy* **28**, 175, 1998.
- 19) Meric, F., et al. : Latex sensitization in general pediatric surgical patients : A call for increased screening of patients. *J. Pediatr. Surg.* **33**, 1108, 1998.
- 20) Niggemann, B. et al. : Latex provocation tests in patients with spina bifida : Who is at risk of becoming symptomatic? *J. Allergy Clin. Immunol.* **102**, 665, 1998.
- 21) Ylitalo, L., et al. : IgE antibodies to prohevein, hevein, and rubber elongation factor in children with latex allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* **102**, 659, 1998.
- 22) 赤澤 晃, 他 : 二分脊椎症患者のラテックスアレルギーに関するアンケート調査. *日児誌* **102**, 394, 1998.
- 23) Cohen, D.E., et al. : American Academy of Dermatology 's position paper on latex allergy. *J. Am. Acad. Dermatol.* **39**, 98, 1998.
- 24) Yunginger, J.W. et al. : Extractable latex allergens and proteins in disposable medical gloves and other rubber products, *J. Allergy Clin. Immunol.* **93**, 836, 1994.
- 25) Hamilton, R.G., et al. : Diagnosis of natural rubber latex allergy, multicenter latex skin testing efficacy study. *J. Allergy Clin. Immunol.* **102**, 482, 1998.
- 26) Ylitalo, L., et al. : Natural rubber latex allergy in children who had not undergone surgery and children who had undergone multiple operations. *J. Allergy Clin. Immunol.* **100**, 606, 1997.
- 27) Malling, H.J. : Methods of skin testing. *Allergy* **48** (14 Suppl.), 55, 1998.
- 28) 大砂博之, 他 : Oral allergy syndrome. *アレルギー科* **6**, 79, 1998.
- 29) Dreborg, S. : The skin test in the diagnosis of atopic allergy. *J. Am. Acad. Dermatol.* **21**, 820-821, 1989.
- 30) Warshaw, E.M. : Latex allergy. *J. Am. Acad. Dermatol.* **39**, 1, 1998.
- 31) Hamilton, R.G., et al. : Validation of the latex glove provocation procedure in latex-allergic subjects. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* **79**, 266-272, 1997.
- 32) 大砂博之, 他 : アトピー性皮膚炎とラテックスアレルギー. *日本ラテックスアレルギー研究会会誌* **2**, 41, 1998.
- 33) 赤澤 晃, 大砂博之, 渡辺章充, 他 : ラテックスアレルギー患者調査報告. *日本ラテックスアレルギー研究会誌* **4**, 33-37, 2000.
- 34) 富高晶子, 秋田浩孝, 香西伸彦, 他 : ラテックスフルーツ症候群の検討. *日本ラテックスアレルギー研究会誌* **4**, 25-32, 2000.
- 35) Levy, D.A., Mounedji, N., Noirot, C., et al. : Allergic sensitization and clinical reactions to latex, food and pollen in adult patients. *Clin. Exp. Allergy* **30**, 270-275, 2000.
- 36) <http://www.pnf.org/foods.html> #High.
- 37) <http://latexallergylinks.tripod.com/GreerLabs.html>
- 38) Hayakawa, R., Sugiura, M., Tanaka, S., et al. :

- Group study on latex allergy. *Environ. Dermatol.* **6**, 10–16, 1999.
- 39) Rodriguez, J., Crespo, J.F., Burks, W., et al. : Randomized, double-blind, crossover challenge study in 53 subjects reporting adverse reactions to melon (*Cucumis melo*). *J. Allergy Clin. Immunol.* **106**, 968–972, 2000.
 - 40) Vandenplas, O., Vandezande, L.M., Halloy, J.L., et al. : Association between sensitization to natural rubber latex and papain. *J. Allergy Clin. Immunol.* **97**, 1421–1424, 1996.
 - 41) <http://dmd.nihs.go.jp/latex/allergen.html>
 - 42) 矢上 健：ラテックスアレルゲンとしての植物の生体防衛蛋白質. 国立医薬品食品衛生研究所報告第116号, 1998.
 - 43) 矢上 健：ラテックスアレルギーの基礎. アレルギーの臨床 **19**, 749–753.
 - 44) Mikkola, J.H., et al. : Hevein-like protein domains as a possible cause for allergen cross-reactivity between latex and banana. *J. Allergy Clin. Immunol.* **102**, 1005, 1998.
 - 45) Telez-Diaz, G., et al. : Prevalence of avocado allergy among atopic patients. *Allergy Proc.* **16**, 241, 1995.
 - 46) Chen, Z., et al. : Identification of hevein (Hev b 6.02) in Hevea latex as a major cross-reacting allergen with avocado fruit in patients with latex allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* **102**, 476, 1998.
 - 47) Sanchez-Monge, R., Diaz-Perales, A., Blanco, C., Salcedo, G. : Class I chitinases and the latex-fruit syndrome. Internet Symposium on Food Allergens 2 (3), 137–144, 2000 ; <http://www.food-allergens.de/symposium-2-3/sanchez/sanchez-allergens.htm>
 - 48) Diaz-Perales, A., Collada, C., Blanco, C., et al. : Cross-reactions in the latex-fruit syndrome : A relevant role of chitinases but not of complex asparagine-linked glycans. *J. Allergy Clin. Immunol.* **104** (3 Pt 1), 681–687, 1999.
 - 49) Diaz-Perales, A. : Class I chitinases with hevein-like domain, but not class II enzymes, are relevant chestnut and avocado allergens. *J. Allergy Clin. Immunol.* **102**, 127, 1998.
 - 50) Sowka, S. : Identification and cloning of prs a 1, a 32-kDa endochitinase and major allergen of avocado, and its expression in the yeast *Pichia pastoris*. *J. Biol. Chem.* **273**, 28091, 1998.
 - 51) Sanchez-Monge, R., Blanco, C., Perales, A.D., et al. : Class I chitinases, the panallergens responsible for the latex-fruit syndrome, are induced by ethylene treatment and inactivated by heating. *J. Allergy Clin. Immunol.* **106** (1 Pt 1), 190–195, 2000.
 - 52) Yagami, T. : One of the rubber latex allergens is a lysozyme. *J. Allergy Clin. Immunol.* **96**, 677, 1995.
 - 53) Seppala, U., et al. : Identification of patatin as a novel allergen for children with positive skin prick test responses to raw potato. *J. Allergy Clin. Immunol.* **103**, 165, 1999.
 - 54) Holzman, R.S. : Clinical management of latex-allergic children. *Anesth. Analg.* **8**, 529, 1997.
 - 55) Terrados, S. : The presence of latex can induce false-positive skin tests in subjects tested with penicillin determinants. *Allergy* **52**, 200, 1997.
 - 56) Aalberse, R.C., Koshte, V. and Clemens, J.G. : Immunoglobulin E antibodies that crossreact with vegetable foods, pollen, and Hymenoptera venom. *J. Allergy Clin. Immunol.* **68**, 356–364, 1981.
 - 57) Muller, U., Luttkopf, D., Hoffmann, A., et al. : Allergens in raw and roasted hazelnuts (*Corylus avellana*) and their cross-reactivity to pollen. *Eur. Food. Res. Technol.* **212**, 2–12, 2000.
 - 58) Jankiewicz, A., Aulepp, H., Baltes, W., et al. : Allergic sensitization to native and heated celery root in pollen-sensitive patients investigated by skin test and IgE binding. *Int. Arch. Allergy Immunol.* **111**, 268–278, 1996.
 - 59) Schocker, F., Luttkopf, D., Muller, U., et al. : IgE binding to unique hazelnut allergens, identification of non pollen-related and heat-stable hazelnut allergens eliciting severe allergic reactions. *Eur. J. Nutr.* **39**, 172–180, 2000.
 - 60) Jankiewicz, A., Aulepp, H., Altmann, F., et al. : Serological investigation of celery-allergic patients with particular consideration of the thermal stability of IgE binding celery allergens. *Allergo. J.* **7**, 87–95, 1998.
 - 61) Aalberse, R.C. and van Ree, R. : Crossreactive carbohydrate determinants. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* **15**, 375–387, 1997.
 - 62) Aalberse, R.C. : Food allergens. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* **4**, 55–60, 1997.
 - 63) Feizi, T. and Childs, R.A. : Carbohydrates as antigenic determinants of glycoproteins. *Biochem. J.* **245**, 1–11, 1987.
 - 64) Faye, L. and Chrispeels, M.J. : Common antigenic determinants in the glycoproteins of plants, molluscs and insects. *Glycoconjugate* **5**, 245–256, 1988.
 - 65) Fotisch, K., Altmann, F., Haustein, D., et al. : Involvement of carbohydrate epitopes in the IgE response of celery-allergic patients. *Int. Arch. Allergy Immunol.* **120**, 30–42, 1999.
 - 66) Tretter, V., Altmann, F., Kubelka, V., et al. : Fu-

- cose alpha 1, 3-linked to the core region of glycoprotein N-glycans creates an important epitope for IgE from honeybee venom allergic individuals. *Int. Arch. Allergy Immunol.* **102**, 259–266, 1993.
- 67) Faye, L., Gomord, V., Fitchette-Laine, A.C., et al. : Affinity purification of antibodies specific for Asn-linked glycans containing alpha 1—>3 fucose or beta 1—>2 xylose. *J. Anal. Biochem.* **209**, 104–108, 1993.
 - 68) Garcia-Casado, G., Sanchez-Monge, R., Chrispeels, M.J., et al. : Role of complex asparagine-linked glycans in the allergenicity of plant glycoproteins. *Glycobiology* **6**, 471–477, 1996.
 - 69) Ramirez-Soto, D., Poretz, R.D. : The (1-3)-linked alpha-L-fucosyl group of the N-glycans of the *Wistaria floribunda* lectins is recognized by a rabbit anti-serum. *Carbohydr. Res.* **213**, 27–36, 1991.
 - 70) Kurosaka, A., Yano, A., Itoh, N., et al. : The structure of a neural specific carbohydrate epitope of horseradish peroxidase recognized by anti-horseradish peroxidase antiserum. *J. Biol. Chem.* **266**, 4168–4172, 1991.
 - 71) Anliker, M.D., Reindl, J., Vieths, S., et al. : Allergy caused by ingestion of persimmon (*Diospyros kaki*), detection of specific IgE and cross-reactivity to profilin and carbohydrate determinants. *J. Allergy Clin. Immunol.* **107**, 718–723, 2001.
 - 72) Reindl, J., Anliker, M.D., Karamloo, F., et al. : Allergy caused by ingestion of zucchini (*Cucurbita pepo*), characterization of allergens and cross-reactivity to pollen and other foods. *J. Allergy Clin. Immunol.* **106**, 379–385, 2000.
 - 73) Fahlbusch, B., Rudeschko, O., Schumann, C., et al. : Further characterization of IgE-binding antigens in kiwi, with particular emphasis on glycoprotein allergens. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* **8**, 325–332, 1998.
 - 74) Broichman, P.W., Kastner, H. and Kalveram, K. J. : Pseudopolyvalente Soforttypsensibilisierung im Sinne einer Kreuzallergie zwischen pflanzlichen Nahrungsmitteln, Pollen, Insektengiften und Schalentieren. *Allergologie*. **15**, 295, 1992.
 - 75) Luttkopf, D., Ballmer-Weber, B.K., Wuthrich, B., et al. : Celery allergens in patients with positive double-blind placebo-controlled food challenge. *J. Allergy Clin. Immunol.* **106**, 390–399, 2000.
 - 76) Fotisch, K., Fah, J., Wuthrich, B., et al. : IgE antibodies specific for carbohydrates in a patient allergic to gum arabic (*Acacia senegal*). *Allergy* **53**, 1043–1051, 1998.
 - 77) Wilson, I.B., Harthill, J.E., Mullin, N.P., et al. : Core alpha1, 3-fucose is a key part of the epitope recognized by antibodies reacting against plant N-linked oligosaccharides and is present in a wide variety of plant extracts. *Glycobiology* **8**, 651–661, 1998.
 - 78) Fuchs, T. : Natural latex, grass pollen, and weed pollen share IgE epitopes. *J. Allergy Clin. Immunol.* **100**, 356–364, 1997.
 - 79) Ortolani, C., Ispano, M., Ansaloni, R., et al. : Diagnostic problems due to cross-reactions in food allergy. *Allergy* **53** (46 Suppl), 58–61, 1998.
 - 80) Van Ree, R., Aalberse, R.C. : Specific IgE without clinical allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* **103**, 1000–1001, 1999.
 - 81) Vailes, L.D., Li, Y., Bao, Y., DeGroot, H., et al. : Fine specificity of B-cell epitopes on *Felis domesticus* allergen I (Fel d I), effect of reduction and alkylation or deglycosylation on Fel d I structure and antibody binding. *J. Allergy Clin. Immunol.* **93** (1 Pt 1), 22–33, 1994.
 - 82) Taniai, M., Kayano, T., Takakura, R., et al. : Epitopes on Cry j I and Cry j II for the human IgE antibodies cross-reactive between *Cupressus sempervirens* and *Cryptomeria japonica* pollen. *Mol. Immunol.* **30**, 183–189, 1993.
 - 83) Ogawa, H., Hijikata, A., Amano, M., et al. : Structures and contribution to the antigenicity of oligosaccharides of Japanese cedar (*Cryptomeria japonica*) pollen allergen Cry j I, relationship between the structures and antigenic epitopes of plant N-linked complex-type glycans. *Glycoconj. J.* **13**, 555–566, 1996.
 - 84) Hijikata, A., Matsumoto, I., Kojima, K., et al. : Antigenicity of the oligosaccharide moiety of the Japanese cedar (*Cryptomeria japonica*) pollen allergen, Cry j I. *Int. Arch. Allergy Immunol.* **105**, 198–202, 1994.
 - 85) Midoro-Horiuti, T., Goldblum, R.M., Kurosky, A., et al. : Molecular cloning of the mountain cedar (*Juniperus ashei*) pollen major allergen, Jun a 1. *J. Allergy Clin. Immunol.* **104** (3 Pt 1), 613–617, 1999.
 - 86) Batanero, E., Crespo, J.F., Monsalve, R.I., et al. : IgE-binding and histamine-release capabilities of the main carbohydrate component isolated from the major allergen of olive tree pollen, Ole e 1. *J. Allergy Clin. Immunol.* **103** (1 Pt 1), 147–153, 1999.
 - 87) Yagami, T., Haishima, Y., Nakamura, A., Osuna, H., Ikezawa, Z., et al. : Significance of carbohydrate epitomes in a latex allergen with β -1, 3 glucanase activity. 56th AAAAI Annual Meeting, San Diego, 2000. 3. 3.

- 88) Kelly, K.J. : Stop the sensitization. *J. Allergy Clin. Immunol.* **98**, 857, 1996.
 - 89) Axelson, I.G.K., et al. : Anaphylaxis and angioedema due to rubber allergy in children. *Acta. Paediatr. Scand.* **77**, 314, 1988.
 - 90) Allmers, H. : Reduction of latex aeroallergens and latex-specific IgE antibodies in sensitized workers after removal of powdered natural rubber latex gloves in a hospital. *J. Allergy Clin. Immunol.* **102**, 84, 1998.
 - 91) Karathanasis, P., et al. : Indirect latex exposure causes urticaria/anaphylaxis. *J. Allergy Clin. Immunol.* **91**, 272, 1993.
 - 92) AAAAI and ACAAI Joint Statement concerning the use of powdered and non-powdered natural rubber latex gloves. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* **79**, 487, 1997.
 - 93) Levy, D.A., et al. : Powder-free protein-poor natural rubber latex gloves and latex sensitization. *JAMA* **281**, 988, 1999.
 - 94) Kwittken, P.L., et al. : Latex hypersensitivity reactions despite prophylaxis. *Allergy Proc.* **13**, 123, 1992.
 - 95) Setlock, M.A., et al. : Latex allergy, failure of prophylaxis to prevent severe reaction. *Anesth. Analg.* **76**, 650, 1993.
 - 96) Birmingham, P.K., et al. : Do latex precautions in children with myelodysplasia reduce intraoperative allergic reactions? *J. Pediatr. Orthop.* **16**, 799, 1996.
 - 97) Cremer, R., et al. : Latex allergy in spina bifida patients prevention by primary prophylaxis. *Allergy* **53**, 709, 1998.
 - 98) Pereira, C. : Specific immunotherapy for occupational latex allergy. *Allergy* **54**, 291, 1999.
-