

卵アレルギー児に対する卵白凍結乾燥粉末を含む

試験用食物による経口誘発試験の試み

我 妻 義 則¹⁾ 向 山 徳 子²⁾ 市 川 邦 男²⁾
宇理須 厚 雄³⁾ 森 田 豊³⁾ 中 村 凱 治⁴⁾
飯 倉 洋 治⁵⁾ 佐々木 聖⁶⁾ 森 川 昭 廣⁷⁾

市立札幌病院小児科¹⁾, 同愛記念病院小児科²⁾

藤田保健衛生大学医学部小児科学教室³⁾, 福井赤十字病院小児科⁴⁾

国立小児病院アレルギー科⁵⁾, 大阪医科大学小児科学教室⁶⁾, 群馬大学医学部小児科学教室⁷⁾

key words : 経口誘発試験, 即時型アレルギー反応, 卵アレルギー
逐次増量法, 卵白凍結乾燥粉末

要 旨

卵白凍結乾燥粉末を含む試験用食物とそのプラセボ用食物を得たので, 即時型アレルギー反応の惹起能と臨床応用を検討した。卵アレルギーで卵除去中の患児50症例を対象とした。試験目的は過敏性の程度または耐性獲得の検討である。方法は試験用食物を Single open food challenge 法に placebo による試験を必要に応じて加える方法にて実施した。初回量を 1～10mg として投与し, 30分観察して無反応のとき増量再投与して反応をみる逐次増量法によった。2つまたは明らかな1つの症状発現で陽性と判定した。7.7gの総負荷量で無反応のときは陰性反応と判断された。1) 即時型反応は25症例で認められ, 誘発までの総負荷量は10mg～7.7gであった。2) 非即時型反応は5症例で, そのうち2症例で2相性反応が認められた。3) 陰性反応は18症例であった。4) アナフィラキシー反応は1症例も認められなかった。5) プラセボ用食物は Single blind placebo controlled food challenge 法により23症例で, Double blind placebo controlled food challenge 法により13症例で応用された。6) 3才未満では卵白特異 IgE 抗体価が低くとも誘発され, 逆に3才以上ではこれらが高くとも陰性反応となっていた症例が認められた。

経口誘発試験において逐次増量法によって実施するならば, この試験用およびプラセボ用食物は前記の目的に沿った臨床応用に供し得ると考えられた。

まえがき

食物アレルギーの診断と治療においては食物アレルギーの経口誘発試験が重要な役割をもっている。しかし, この試験には経口誘発物質を含めていまだに基準化された方法がなく, 種々の方法と材料を用いての検査が試みられているのが現状¹⁾²⁾である。私どもは卵アレルギーまたは疑いのある患者に対する診断と治療指導のため, 卵白凍結乾燥粉末を含む経口誘発試験用食物(以下, 試験用食物と略記する)および卵白凍結乾燥粉末を含まないプラセボ用食物(以下プラセボと略記する)による経口誘発試験(以下, 本試験と略記する)を実施し, その臨床応用について検討したので報告する。

目 的

試験用食物の卵アレルギー児に対する主として即時型アレルギー反応の惹起能と臨床応用への問題点を検討するため, 卵アレルギーまたは疑いのある患児の過敏性の程度または耐性獲得の検討を検査目的とした。

対象および材料

1. 対 象

重篤な合併症がなく, あらかじめ本試験の趣旨および概略を保護者に説明し, 実施の同意が得られた卵アレルギーまたは疑いのある卵除去中の患児50症例(年

表 1. 経口誘発試験の対象

1. 対象としての要件	
・重篤な合併症のない患児	
・卵アレルギーまたは疑いのある患児	
・試験の趣旨および概略を保護者に説明し、試験実施の同意を得た患児	
2. 年齢、性別	
7カ月～8才1カ月の50例(男児:35例, 女児:15例)	
3. 基礎疾患(17例は重複)	
アトピー性皮膚炎	44例(88%)
喘息	16例(32%)
アナフィラキシー様症状	5例(10%)
蕁麻疹	3例(6%)
クインケ浮腫	2例(4%)
紅斑症	1例(2%)
アレルギー性鼻炎	1例(2%)
4. 試験目的	
過敏性の程度の検討	33例(66%)
耐性獲得の有無の検討	17例(34%)

表 2. 経口誘発試験の材料

1. 経口誘発試験用食物の成分	
卵白凍結乾燥粉末、オレンジフレーバー、ブドウ糖、アスパルテーム、クエン酸、クエン酸ナトリウム、 β -カロチン、食塩	
2. プラセボ用食物の成分	
デキストリン、 α -ワキシ澱粉、オレンジフレーバー、ブドウ糖、アスパルテーム、クエン酸、クエン酸ナトリウム、 β -カロチン、食塩	
3. 経口誘発試験用食物中の卵白凍結乾燥粉末の含有量	
負荷誘発試験用食物7.7g(1パック)中に卵白凍結乾燥粉末3.0g(卵0.6個の卵白量に相当)を含む。	
4. 使用方法	
使用時に医師自身が1パック全量を50mlの水に溶解、または必要量を秤量して適量の水に溶解し試験に供した。	

表 3. 経口誘発試験の方法

1. 準 備	
・卵の除去: 期間1週間以上(一次、二次品を含む)	
・薬物の除去: 抗アレルギー薬(期間: 5～7日間)	
抗ヒスタミン薬(期間: 4日間)	
テオフィリン薬(期間: 12時間)	
β 刺激薬剤(期間: 12時間)	
・救急体制の完備	
2. 病歴の確認	
3. 経口誘発試験用食物の投与	
・投与方法: 極少量(1～10mg)から逐次増量のsingle open challenge法。	
・増量由: 担当医師の判断による。	
4. 誘発症状の観察と判定	
・症状発現の観察: 主として即時型反応を観察し、可能な場合には経時的に非即時型反応をも観察した。	
・判定基準: 即時型反応の判定は担当医師の判断により行い、陰性反応の判定は経口誘発試験用食物の総負荷量が1パック(7.7g)全量に至っても陽性が観察されない場合とした。	
・判定が紛らわしい場合、または必要あるときプラセボを応用する。	

卵に対する即時型反応の既往歴をもつ症例は19症例で、うち17症例は生後3～12カ月の間に症状発現を認めている。他の31症例では卵に対する即時型反応の既往反応はないが、卵白に対する特異IgE抗体(血清CAP-RAST)の陰性(0.34 Unit allergen/ml以下、以下0.34 Ua/以下と略記す)症例は僅か3症例のみで、他の28症例は0.35～41.0 Ua/mlであった。対象50症例中46症例においては卵除去の指導を受けており、4症例のみがその指示を受けていなかった。指導を受けた時期は生後直後より3才の間であった。

他の既往歴としては牛乳、小麦、サケ、つぶ貝など食物に対するアナフィラキシー様症状(5症例)、蕁麻疹(4症例)およびクインケ浮腫(1症例)が認められた。

本試験の目的別の症例数は過敏性の程度の検討が15症例、生卵白に対する即時型反応を起こさないという一応の耐性獲得の有無の検討が35症例であった。

2. 材 料

試験用食物には生鶏卵由来の卵白凍結乾燥粉末を含む粉末ジュースを用い、プラセボ用食物には卵白凍結乾燥粉末を含まない粉末ジュースを用いた。これら材料の成分を表2に示した。

これら材料は防湿パック中に粉末ジュースとして7.7gずつ個包装されており、試験用食物には生鶏卵由来卵白凍結乾燥粉末が3.0g(生卵約0.6個の卵白量に相当)含まれ、プラセボ用食物には卵白凍結乾燥粉末の代りにデキストリンおよび α -ワキシ澱粉が卵白凍結乾燥粉末と同量含まれている。他の成分(オレンジフレーバー～オレンジより抽出した香料粉末と澱粉末～、ブドウ糖、アスパルテームなど)は両食物に共通で同量ずつ含まれている。両食物は使用時、実施医師自身が1パック全量を50mlの水に溶解、または必要量を秤量して適量の水に溶解し試験に供した。

方 法

本試験の方法は以下に述べるが、卵除去と誘発試験方法の原則は向山³⁾が示した方法に大略準拠した。

1. 準 備

卵除去(一次、二次製品を含む)は1週間以上、本試験結果に影響を及ぼす可能性のある諸薬物はそれぞれ規定の期間除去した。実施に先立ちアナフィラキシー反応の惹起に十分配慮すると同時に、救急体制を完備した。経口誘発試験方法の概略を表3に示した。

2. 病歴の確認

令: 7カ月～8才1カ月, 性別: 男児35症例, 女児15症例)を対象とした。これを表1に示した。

対象50症例の主な基礎疾患はアトピー性皮膚炎(44症例)、喘息(16症例)などであった。

表 4. 経口誘発試験用食物の増量方法の 1 例

- | |
|---|
| 1. 過敏性の程度の検討の例
1 mg ~ 10 mg > 50 mg > 100 mg > 200 mg > 500 mg > 1,000 mg > 2,000 mg > 4,000 mg
の順に投与
2. 耐性獲得の有無の検討の例
1 mg ~ 10 mg > 100 mg > 1,000 mg > 3,000 mg > 残少量 の順に投与 |
|---|

アレルギー、特に卵に対する既往歴、現在もっている症状および家族歴の詳細な確認を行った。

3. 試験用食物の投与

試験目的に拘わらず、試験用食物の初回投与量は 1 ~ 10mg (0.38 ~ 3.8mg 卵白凍結乾燥粉末に相当) とした。投与 30 分後に陽性反応発現が観察されない場合には 30 分毎に逐次増量により試験を続行した。逐次増量の回数は検査日 1 日当たり 4 回程度とした。判定が紛らわしい場合、必要がある場合にはプラセボを応用し、Single blind or Double blind placebo controlled food challenge 法として検討した。その場合の challenge 法は実施医師の選択にまかせた。

4. 誘発症状の観察と判定

最終投与より 2 時間以内の症状発現を即時型陽性反応と判定した。ある段階において陽性反応発現と判断された場合、その段階までの累積投与量をもって総負荷量とした。総負荷量が 1 パック (7.7g) 全量に至っても陽性反応が観察されない場合には陰性反応と判定した。試験目的により増量巾は異なるため逐次増量とし、増量巾は実施医師の裁量により決定した。その或る増量幅のモデルを表 4 に示した。

対象症例においては病歴から即時型反応を呈す可能性が懸念される症例が多いため、実施医師自身が投与後の経時的症状観察を行った。実施医師が明らかに有意の症状発現と判定した場合を陽性と定め、その時点で試験用食物の投与を中止し、本試験を終了した。なお、即時型反応を認めなくても非即時型反応を示す場合を想定し、試験用食物として 200mg ~ 1,000mg (卵白凍結乾燥粉末として 76 ~ 380mg に相当) の総投与量に至った時点又は逐次増量を 4 回実施した時点で試験用食物の投与を一時中断し、24 時間以上の観察を行うよう配慮した。陽性の判定は実施医師が行った。

成 績

1. 本試験の成績

対象症例の概略を表 5 に示した。本試験の陽性判定

は表 5 に示したとおり、即時型反応では明らかな症状が 2 つ以上発現した場合、あるいは確実な症状が 1 つ発現した時をもって定められた。即ち前者では 14 症例で、後者では 11 症例でその症状が観察された。

投与方法の実際を表 6 に示した。

過敏性を検討した 15 症例における試験用食物の逐次増量の初回投与量についてみると、1 mg が 2 症例、口唇に 5 ~ 10mg 付着が 3 症例、10mg が 1 症例、15mg が 4 症例、770mg が 2 症例、1,540mg が 1 症例、3,080mg が 1 症例、3,850mg が 1 症例であった。初回投与量が 770mg 以上の 5 症例のうち、即時型反応を 3 症例で認めた。この 3 症例の内訳を見ると、症例 10 は 3,850mg の投与で蕁麻疹、左眼瞼浮腫と結膜充血、咳嗽を認め、約 1 時間 30 分後に消失した。症例 15 は 1,540mg の投与で頸部に明確な蕁麻疹の出現を観察した。症例 50 は 770mg の投与で首、顔面の一部に紅斑と明らかな痒みを訴えたが、両症例ともに約 1 時間後に症状は消失した。過敏性の程度を検討した 15 症例のうち 14 症例で即時型反応が認められ、その総負荷量の最少量は 10mg、最大量は 7.7g であった。

耐性獲得有無の検討症例は 35 症例であり、このうち陰性例で総負荷量が 7.7g に充たなかった症例が 4 症例認められた。これらを除き 31 症例で観察すると、初回投与量は口唇 5 ~ 10mg 付着が 8 症例、10mg が 3 症例、15mg が 8 症例、25mg が 2 症例、50mg が 1 症例、100mg が 1 症例、770mg が 3 症例、1,540mg が 4 症例、3,080mg が 1 症例であった。ここでも初回投与量が 770mg 以上の症例は 8 症例であった。また、逐次増量として 1 日あたり 4 回以上にわたった症例は認められなかった。

即時型反応陽性は 50 症例中 25 症例であった。非即時型反応陽性は 5 症例であり、その内訳は負荷後 5 ~ 8 時間後に発作を来した気管支喘息の 2 症例および翌日、湿疹の悪化を認めたアトピー性皮膚炎の 3 症例であった。後者のうち 2 症例は即時型反応も惹起し、即時・非即時の 2 相性反応を示した。

陰性反応の症例は 18 症例であった。この内訳は診断時エピソードがなく、湿疹発現など卵アレルギー疑いのもとに検査された結果、卵アレルギーとされた症例 (30 症例) のうちで陰性反応を呈した 14 症例および過去にエピソードを認めたが (16 症例)、誘発試験では陰性反応を呈した 4 症例であった。これらは便宜上「耐性獲得」と判断された。

即時型反応が陽性であった症例の総負荷量を見ると、

表5. 経口誘発試験対象症例の概略

【疾患および症状の表示例】 ANA: アナフィラキシー様症状, A: 喘息, D: アトピー性皮膚炎, Q: クインケ浮腫, R: アレルギー性鼻炎, E: 紅斑, U: 蕁麻疹, J: 掻痒感

【結論の表示例】 即時: 即時型反応, 非即時: 非即時型反応, 2相性: 即時型・非即時型2相性反応, 陰性: 陰性反応, 不十分: 投与量不十分

症 例 番 号	氏 名	性 別	基礎疾患	即時型反応の症状	卵除去	試験時	血清総	特異IgE	卵白	試験目 的	経口誘 発試験 用食物 投与量	成	結	結 論
					の年令	の年令	IgE値 (IU/ml)	抗体価 CAP-RAST (Ua/ml)	S T			即時型反応	非即時型反応	
1		女	D	不明, 検査による	5カ月	7カ月	40	0.37	+	過敏性	7.7 g	全身E	(-)	即時
2		男	D	不明, 検査による	5カ月	9カ月	10	<0.34	±	耐 性	7.7 g	(-)	(-)	陰性
3		男	D	(-)	(-)	11カ月	333	11.3	-	過敏性	0.6 g	眼充, E, 掻痒	(-)	即時
4		男	ANA, U, D	全身E, U	9カ月	12カ月	8	2.44	++	過敏性	0.2 g	E, U	(-)	即時
5		男	D	(-)検査による	5カ月	1才 1カ月	13	0.70	+	耐 性	0.8 g	(-)	湿疹悪化	非即時
6		女	D	不明	2カ月	1才 1カ月	86	4.9	-	耐 性	4.3 g	嘔吐, 鼻汁	(-)	即時
7		男	D	(-)	6カ月	1才 2カ月	45	2.8	-	耐 性	4.1 g	U, E	(-)	即時
8		男	D	不明, 検査による	2カ月	1才 2カ月	43	6.9	-	耐 性	1.7 g	E	(-)	即時
9		男	D	(-)検査による	5カ月	1才 3カ月	19	1.06	++	耐 性	7.7 g	(-)	(-)	陰性
10		男	Q, E	不明	5カ月	1才 5カ月	56	3.8	±	過敏性	3.9 g	U, Q, 眼充	(-)	即時
11		男	D	不明	3カ月	1才 6カ月	<10	1.65	±	耐 性	7.7 g	(-)	(-)	陰性
12		男	A・D	不明	4カ月	1才 7カ月	79	6.9	+	過敏性	1.7 g	E, U, A	(-)	即時
13		女	D	卵E	6カ月	1才 7カ月	120	>17.5	-	耐 性	7.7 g	U, A	(-)	即時
14		女	D	(-)検査による	6カ月	2才 1カ月	130	0.33	-	耐 性	7.7 g	(-)	(-)	陰性
15		男	D	卵湿疹	6カ月	2才 2カ月	250	3.45	N.D.	過敏性	1.5 g	U	(-)	即時
16		男	ANA, A, D	全身E, A	9カ月	2才 3カ月	246	0.38	±	過敏性	2.0 g	(-)	8時間後A	非即時
17		男	A・D	(-)	(-)	2才 3カ月	1,260	10.5	-	過敏性	0.2 g	U	(-)	即時
18		男	D	ノイチーム, U	9カ月	2才 3カ月	83	1.9	-	耐 性	0.09g	E, U,	(-)	即時
19		男	A	(-)	10カ月	2才10カ月	100	0.72	+	耐 性	4.6 g	U	(-)	即時
20		女	D	卵U	12カ月	3才	24	<0.34	-	耐 性	7.7 g	(-)	(-)	陰性
21		男	D	E, 嘔吐, 下痢	10カ月	3才	>1,000	>17.5	-	過敏性	0.25g	U	(-)	即時
22		男	D, R	マネズU, 湿疹悪化	8カ月	3才	155	2.8	-	耐 性	0.2 g	U	(-)	即時
23		女	D	(-)	5カ月	3才 2カ月	1,000	N.D.	+	耐 性	7.7 g	(-)	(-)	陰性
24		女	A	卵U	6カ月	4才 3カ月	70	0.36	-	耐 性	7.7 g	(-)	(-)	陰性
25		男	D	(-)	10カ月	4才 4カ月	580	11.1	N.D.	耐 性	7.7 g	(-)	(-)	陰性
26		男	A	(-)	10カ月	3才 4カ月	220	6.51	++	耐 性	7.7 g	U	(-)	即時
27		男	D	(-)検査による	8カ月	3才 6カ月	255	0.71	-	耐 性	7.7 g	(-)	(-)	陰性
28		女	ANA, U, D	アトピー, クラミ-E	7カ月	3才 7カ月	32	0.34	++	過敏性	0.01g	口腫, E, 嘔	(-)	即時
29		女	U, Q	E, U, Q	3カ月	3才 9カ月	272	5.14	++	過敏性	0.03g	Q, E, U	(-)	即時
30		男	D	(-)検査による	3才 1カ月	3才 9カ月	1,332	5.85	N.D.	耐 性	7.7 g	(-)	(-)	陰性
31		女	D	ANA	5カ月	3才 9カ月	210	4.5	++	耐 性	1.7 g	U, J	湿疹悪化	2相性
32		男	D	(-)	3カ月	3才11カ月	6,300	12.5	-	過敏性	7.7 g	(-)	(-)	陰性
33		女	A, D	不明	生 後	4才 1カ月	1,090	0.35	+	耐 性	3.1 g	(-)	5時間後A	非即時
34		男	A, D	不明	3カ月	4才 3カ月	392	0.57	N.D.	耐 性	7.7 g	(-)	(-)	陰性
35		女	D	(-)検査による	8カ月	4才 9カ月	9,182	2.48	-	耐 性	7.7 g	(-)	(-)	陰性
36		男	D	(-)検査による	(-)	4才10カ月	1,800	>17.5	+	過敏性	7.7 g	腹痛	湿疹悪化	2相性
37		女	A, D	全身U	1才 6カ月	5才 1カ月	5,500	>17.5	+	耐 性	7.7 g	(-)	(-)	陰性
38		女	D	(-)検査による	3カ月	5才 6カ月	1,047	10.75	++	耐 性	7.7 g	(-)	(-)	陰性
39		男	A, D	ブリンU, 嘔吐	7カ月	6才 3カ月	1,172	0.98	++	耐 性	2.4 g	(-)	(-)	不十分
40		男	D	不明	6カ月	6才 5カ月	1,724	41.10	++	耐 性	4.6 g	E, 嘔吐, 腹痛	(-)	即時
41		男	D	嘔吐	11カ月	6才 9カ月	2,827	2.0	-	耐 性	7.7 g	(-)	(-)	陰性
42		男	D	(-)	(-)	7才	650	7.5	+	耐 性	2.5 g	E, J	(-)	即時
43		女	A	不明	1カ月	7才	1,500	4.0	+	耐 性	7.7 g	U	(-)	即時
44		男	ANA, A, D	ショック様, U	10カ月	7才 6カ月	1,306	1.2	++	耐 性	2.0 g	(-)	(-)	不十分
45		男	A, D	E, U, 嘔吐	7カ月	7才 1カ月	38	1.2	+	耐 性	1.0 g	(-)	(-)	不十分
46		男	ANA, A, D	ショック様, E, 嘔吐	1才 9カ月	7才 2カ月	313	3.55	++	耐 性	2.0 g	(-)	(-)	不十分
47		男	D	卵・U	5カ月	8才 1カ月	2,330	0.30	-	耐 性	7.7 g	(-)	(-)	陰性
48		男	D	卵等でU	4カ月	10才	300	30.6	N.D.	過敏性	5.4 g	E	(-)	即時
49		男	A, D	(-)	6カ月	10才	20	0.79	N.D.	耐 性	7.7 g	(-)	(-)	陰性
50		男	A, D	(-)	6カ月	10才	50	10.6	++	過敏性	0.8 g	U, E	(-)	即時

表 6. 試験方法

【プラセボ投与法の表示例】

S O法: Single open food challenge法

S B法: Single blind placebo controlled food challenge法

D B法: Double blind placebo controlled food challenge法

(A) 過敏性検討の目的例

症例 番号	氏 名	増 量 法 (試験用食物 mg)	結果	プラセボ 投与法	試験 日数
1		11 → 3,080 → 4,620	+	S O法	1日
3		11 → 154 → 462	+	S B法	2日
4		10 → 50 → 100	+	S O法	1日
10		3,850	+	S B法	2日
12		15 → 154 → 1,540	+	D B法	2日
15		1,540	+	S O法	1日
16		11 → 50 → 100 → 200, 200 → 500 → 1,000	+	S B法	3日
17		15 → 154	+	D B法	2日
21		15 → 77 → 154	+	D B法	2日
28		1 → 10	+	S O法	1日
29		1 → 10 → 20 (次日再検)	+	S B法	3日
32		15 → 154 → 1,540 → 6006	+	D B法	2日
36		3080 → 4620 (次日再検)	+	D B法	3日
48		770 → 1,540 → 3,080	+	S O法	1日
50		770	+	S B法	2日

註: 表中「1日」は試験用食物5~10mgを口に付着させたことを示す。

最少量は10mg, 最大量は7.7gであった。7.7gの総負荷量で即時型反応を惹起した症例は3症例であり, この場合の投与は2症例で1,540mg→3,080mg→3,080mg, 1症例で154mg→3,080mg→4,466mgであり検査は1日で終了していた。非即時型反応惹起症例のうち5~8時間後に喘息症状を示した2症例の総負荷量は1,500mgおよび3,080mg, 2相性反応の2症例は890mgと3,000mg, 非即時型反応のみの湿疹悪化の1症例は500mgであった。

発現症状としては蕁麻疹, 顔面浮腫, 紅斑, 口唇腫脹, 皮膚掻痒, 嘔吐, クイケン浮腫, 腹痛, 眼球結膜充血, 鼻汁, 非即時型反応では喘息症状, 湿疹増悪などであった。表7に成績をまとめた。

2. プラセボの応用について

表6に各症例におけるプラセボ応用を一括表示した。プラセボの使用法は各施設の試験責任者に一任した。その結果 Single open food challenge 法(以下, SO法と略記する)が14症例, Single blind placebo controlled food challenge 法(以下, SB法と略記する)が23症例, Double blind placebo controlled food challenge 法(以下, DB法と略記する)が13症例となった。

(B) 耐性獲得有無の検討目的例

症例 番号	氏 名	増 量 法 (試験用食物 mg)	結果	プラセボ 投与法	試験 日数
2		770 → 1,540 → 5,390	+	S O法	1日
5		25 → 100 → 200 → 500	+	S B法	2日
6		11 → 77 → 385 → 3850	+	S B法	2日
7		100 → 1,000 → 3,000	+	S B法	2日
8		15 → 154 → 1,540	+	D B法	2日
9		15 → 154 → 7,546	+	S B法	6日
11		15 → 154 → 7,546	+	D B法	2日
13		15 → 154 → 1,540 → 6006	+	D B法	2日
14		25 → 100 → 500 → 1,000 2,000 → 5,700	+	S O法	3日
18		15 → 77	+	D B法	2日
19		1,540 → 3,080	+	S O法	1日
20		11 → 154 → 770 → 6160	+	D B法	2日
22		15 → 154	+	D B法	2日
23		770 → 3080 → 3850	+	S B法	2日
24		770 → 3080 → 3850	+	S O法	1日
25		1,540 → 3080 → 3080	+	S O法	1日
26		1,540 → 3080 → 3080	+	S O法	1日
27		50 → 100 → 500 → 1,000 2,000 → 5,700	+	S B法	3日
30		10 → 50 → 100 → 200 500 → 1,000 1,000 → 2,000 → 4,700	+	S B法	4日
31		15 → 154 → 1,540	+	S B法	2日
33		11 → 770 → 2,310	+	S B法	3日
34		11 → 1,540 → 6,160	+	S B法	2日
35		11 → 1,540 → 6,160	+	S B法	2日
37		15 → 154 → 1,540 → 6006 10 → 20 → 50	+	S B法	2日
38		200 → 500 1,000 → 2,000 2,000 → 5,700	+	S B法	6日
40		11 → 1,540 1,540 → 3,080	+	S B法	3日
41		11 → 3,080 → 4,620	+	S B法	2日
42		15 → 154 → 770 → 1,540	+	D B法	2日
43		1,540 → 3,080 → 3,080	+	S O法	1日
47		11 → 1,540 → 6160	+	S B法	2日
49		3080 → 4620	+	S O法	1日

SO法では陽性反応, 陰性反応がそれぞれ7症例であった。要した検査日数は1日が8症例, 2~6日が6症例であった。SB法は23症例で実施されたが, 総負荷量が不十分であった4症例を除く19症例で観察すると, プラセボでの陽性反応症例はなく, 試験用食物で陽性反応が12症例, 陰性反応が7症例となった。またプラセボを試験用食物の前日に投与した症例は15症例で, 後日に投与した症例は4症例であった。検査に要した日数はプラセボ投与を含めて2日間が12症例, 3日間が5症例, 4日, 7日がそれぞれ1症例であった。DB法は13症例に実施された。プラセボの陽性症例はなく, 試験用食物で陽性反応は9症例, 陰性反応は4症例であり, 検査日数はすべて2日間であった。

3. 特異 IgE 抗体価と本試験の成績との関係

本試験の成績と卵白特異 IgE 抗体価との関係を図

表 7. 経口誘発試験の結果

即時型反応	23例 (96%)
非即時型反応	3例 (6%)
二相性反応	2例 (4%)
陰性反応	18例 (36%)
総負荷量不充分的症例	4例 (8%)
合 計	50例

1に示した。図中○は本試験陽性症例、●は本試験陰性症例とし、横軸に本試験時の年齢を、縦軸に卵白に対する特異 IgE 抗体価を CAP-RAST 値 (Ua/ml) にて示した。

卵白特異 IgE 抗体価と経口誘発試験との関係は 3 才未満では特異 IgE 抗体価が低くても本試験では陽性症例が多く、3 才以上では 2.0 Ua/ml 以上の高い特異 IgE 抗体保持者でも陰性反応であった症例が認められた。

考 察

実地臨床の場で利用可能で、他施設の成績との比較検討も可能とする経口誘発試験の基準になる食物を得たいとの観点から、生卵白凍結乾燥粉末を含む試験用食物および生卵白凍結乾燥粉末を含まないプラセボ用食物を得た。これらの食物の経口誘発試験による即時型アレルギー反応の惹起能を確認し、臨床の場での応用を試み、その結果について述べた。

全卵の主アレルゲンは Ovalbumin, Ovomucoid, Ovotransferrin などとされ、これらはすべて卵白に含まれる。全卵を用いる経口誘発試験では一般的に加熱卵が用いられる。加熱卵のアレルゲン性は生卵の約 70% まで減少するとされているものの、Ovomucoid は耐熱性である⁴⁾。加熱卵でも大量の経口投与で即時型反応が起きる可能性があるし、また逆に加熱卵で無反応であっても生鶏卵で反応を呈する症例もあると考えられる。また卵黄の成分のみに対する不耐性症例の報告は極めて少い。以上の点から本研究では卵白凍結乾燥粉末を試験用食物とした。

本試験の目的として本試験用食物による即時型アレルギー反応の惹起能を検討する主旨から、本研究では試験対象として主として即時型反応を観察し得る症例が集められた。すなわち卵白特異 IgE 抗体を保有す

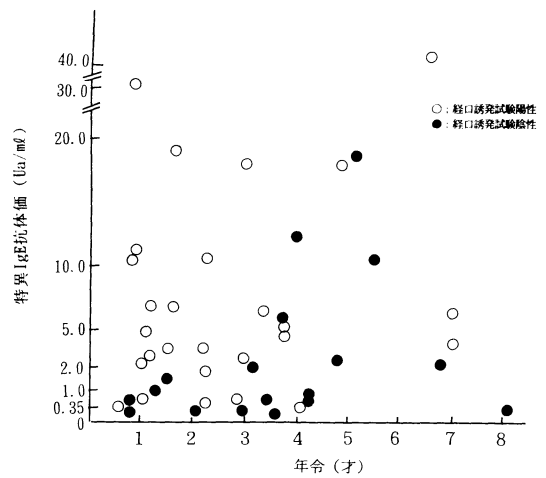


図 1. 年齢別の卵白特異 IgE 抗体価と経口誘発試験成績との関係

る症例が選ばれ、CAP-RAST 法で 0.34 Ua/ml 以下の症例は 5 症例のみであった。したがって卵白特異 IgE 抗体が 0.34 Ua/ml 以下の症例の検討は今後の問題と考えている。

試験方法を既述のように定め本試験を実施したが、解決すべき多くの問題点が挙げられた。

経口誘発試験においてもっとも危惧され、注意すべき症状としてアナフィラキシーショックが挙げられる。本試験でも卵によるアナフィラキシー反応の既往症例を対象から除外すべきであるとの議論がなされたが、十分な観察と救急体制を完備することを条件にここでは除外しなかった。しかし著者らは、今後生鶏卵由来の卵白凍結乾燥粉末による経口誘発試験が実施される場合には、試験対象選定が第一の注意点であり、アナフィラキシー反応の既往をもつ患児を除外することが妥当と考えている。試験目的、試験の準備および詳細な病歴の確認については一応問題ないものと考えられた。

過敏性あるいは耐性獲得有無のいずれの検討においても、初回投与量が前者で 770mg 以上の投与症例が 5 症例あって 3 症例で即時型反応を惹起している。後者の検討でも即時型反応惹起症例は存在しなかったものの、770mg 以上の投与症例が 8 症例認められた。初回の大量投与は危険であり、10mg 程度から開始するなどの規定を設ける必要があると考えられた。逐次増量法の回数は 46 症例中 40 症例は 1 日 4 回以内であり、他は日を変えて増量を続行し、2～6 日間にて終了して

いる。

症状の経過観察では非即時型反応の問題が生じた。即時型反応の観察を主としたため無症状の場合、実際には15～30分ごとに逐次増量し負荷を繰り返す方法で本試験を実施したが、非即時型反応の有無を十分観察するためには増量の1ステップごとに24時間の経過観察をおこない、これを1パック全量の投与終了時まで繰り返すことが必要とされる。これは事実上不可能であるので、同日内の総負荷量の限度を考慮し観察する必要性が生じた。1,500mgおよび3,080mgの総負荷量において、5～8時間後に喘息発作が認められた症例もあるため、過敏性の程度の検討においては、総負荷量が500～1,000mgとなる時点で第1日目の負荷を終了し、24時間程度の観察が必要である。

本研究では即時型反応を最終経口投与後2時間以内の反応とした。それは最終投与が症状出現閾値をはじめて越えて症状を出現したと理解している。したがって、投与開始より4時間以内、最終投与から2時間以内に即時型反応の有無を観察できることになると考えられる。

本試験では陰性反応を誘発試験食物1パック全量の負荷時に無反応の場合と定めたが、3症例で1パック全量の負荷時に即時型反応が誘発されているため、陰性反応の判断基準の変更も必要である。1パック全量未満の総負荷量において無症状の症例は負荷不十分と判定した。耐性獲得の有無の検査では、既に述べた観点から増量巾を大きくした症例が多かった。しかし、この目的で検査した症例は33症例で、そのうち11症例で即時型反応および非即時型反応の症状を示しているため、充分慎重にすべきと考えられた。

本試験において陰性反応であった18症例の内訳では、即時型反応のエピソードをもつ16症例のうち陰性反応は4症例であり、エピソードなく診断された30症例では14症例が陰性反応であった。エピソードのあった群では陰性反応になる率が低い傾向にあった。

本試験において陽性と判定する場合には2つ以上の症状出現か、1つでも紛れなく明確な症状出現のあることが必要である。紛らわしい場合の判定方法としては倍量の負荷、次日同量再負荷などをすべきであると考えられた。

プラセボ用食物は陽性の判定が紛らわしい場合、試験前、試験中、又は終了時に負荷し、卵白以外の成分による反応を除外する意味で利用できるものと考えている。

投与方法として臨床上的の実際的な観点からSO法が容認できるが、前記の場合にはSB法としてplaceboを用うることとしたが、一部においてDB法となった。試験用食物の水溶液が生卵由来の成分を含むとの印象を持つ患者は少なく、ジュースとして受入れて内服することが多かった。placeboを拒否した症例が1症例認められている。

本試験において、陰性反応の症例は卵白に対して即時型反応でみる限り耐性獲得といえる。しかし、即時型と非即時型反応はメカニズムも観察方法も判定方法も異なることから、非即時型反応の経口誘発試験の実施と観察には別のマニュアルが必要となると考えている。今後の問題であろう。

本研究では卵白乾燥粉末の経口投与によって即時型反応を観察する方法として逐次増量法を用いたが、即時型反応が50%の症例に惹起されており、喘息をもつ患者では若干の時間経過後に喘息発作を惹起している。また3才未満の症例では、卵白に対する特異IgE抗体価が低くても誘発される症例が多いことが示された。以上のことから卵アレルギー児にとって生卵の経口誘発試験においては、初回投与量設定等に慎重な配慮が必要であることを強調したい。

本研究では、食物アレルギーにおける経口誘発試験方法として既に述べた3法⁵⁾⁶⁾を応用して実施した。しかし、アナフィラキシーの危険性のある症例を除外し、それ以外の症例においてはSO法で明確な症状の誘発があればそれ以上の試験は実際には必要ないと考えられる。したがって、SB法あるいはDB法は判定が紛らわしい場合に限り適応⁷⁾⁸⁾されるものと考えられる。

以上の諸点を考慮し逐次増量法によって実施するならば、本材料は臨床应用到に充分供し得るものと考えられた。食物アレルギーの発現機序は複雑であり、現状では臨床的に即時型と非即時型の病型に分けて考えることが実際的であると思われる。そのために診断に応用されるアレルゲンの性状を含めて、それぞれにより適した安全な実施の要領が策定されなければならない。更に検討を重ねたい。

ま と め

経口誘発試験の基準物質を定めたいとの観点から、今般、卵白凍結乾燥粉末を含む試験用食物および卵白凍結乾燥粉末を含まないプラセボ用食物を材料として得たので、これら材料の卵アレルギー患児における即

時型反応の惹起能と臨床応用への問題点を検討した。そして以下の結果を得た。

- ①卵アレルギー50症例において、主として即時型反応の既往をもつと考えられた患者に、Single open food challenge 法あるいは Single blind placebo controlled food challenge 法又は Double blind placebo controlled food challenge 法にて極少量(1~10mg)から逐次増量法にて投与し、過敏性の程度を検討した。
- ②対象50症例中、即時型反応は25症例、非即時型反応は3症例、陰性反応は18症例、総負荷量が不十分の症例は4症例であった。即時型反応および非即時型反応の2相性反応を起こした症例が2症例認められた。
- ③アナフィラキシー性反応を示した症例は認められなかった。
- ④3才未満では卵白特異IgE抗体価が低くとも誘発される症例があり、逆に3才以上ではこれが高くとも陰性反応であった症例が認められた。
- ⑤プラセボはSingle blind placebo controlled food challenge 法で23症例、Double blind placebo controlled food challenge 法として13症例で応用された。
- ⑥本試験方法にはなお若干の改良すべき問題点があるが、逐次増量法によるならば、この試験用食物およびプラセボ用食物はほぼ臨床応用に供しうるものと考えらる。

本試験の材料である試験用食物およびプラセボ用食物を提供戴いた、太陽化学株式会社および日清製粉株式会社に謝意を表します。

文 献

- 1) 第29回小児アレルギー学会シンポジウム, 食物アレルギーの診断と治療, 特に即時型反応を中心として, 日本小児アレルギー学会誌 7, 144-196, 1993.
- 2) 小倉由紀子, 小倉英郎, 厨子徳子, 森田英雄, 倉繁隆信: アトピー性皮膚炎の原因食物抗原診断における Radio allergeo sorbent test の有用性と限界について, アレルギー 42, 748-756, 1993.
- 3) 向山徳子: 食物アレルギーの診断と治療・Ⅳ除去と誘発試験. (B)卵アレルギーについて, 日本小児アレルギー学会誌 7, 173-179, 1993.
- 4) David T.J., : Food and Food Additive Intolerance in children. p117, part-5, Egg Intolerance, Blackwell S.P., Oxford, London, 1993.
- 5) Goldman A.S., Anderson D.W., Sellers W.A., Superstein S., Kniker W.T. and Halpern S.R.; Milk allergy, I. Oral challenge with milk and isolated milk proteins in allergic children., Pediatrics, 32, 425-443, 1963.
- 6) Bock S.A., Sampson H.G., Atkins F.M., et al.; Double blind placebo-controlled food challenge (DBPCFC) as an office procedure : a manual, J. Allergy Clin. Immunol., 82, 986-997, 1988.
- 7) Metcalfe D.D. and Sampson H.A. : Workshop on experimental methodology for clinical studies of adverse reactions to foods and food additives, J. Allergy Clin. Immunol., 86(No3, part2), 421-442, 1990.
- 8) Timothy J.D. : Food intolerance in children, Lichtenstein and Fauci Ed, Current Therapy in Allergy Immunology and Rheumatology, 4ed, 118p, Mosby St. Louis, 1992.

1) 第29回小児アレルギー学会シンポジウム, 食物ア

CLINICAL EVALUATION OF OPEN FOOD
CHALLENGE TEST USING DRIED FOOD (JUICE)
CONTAINING FREEZE-DRIED EGG WHITE IN CHILDREN WITH EGG ALLERGY

Yoshinori Wagatsuma¹⁾, Tokuko Mukouyama²⁾, Kunio Ichikawa²⁾

Atsuo Urisu³⁾, Yutaka Morita³⁾, Gaizi Nakamura⁴⁾

Yoji Iikura⁵⁾, Sei Sasaki⁶⁾, Akihiro Morikawa⁷⁾

¹⁾ *Department of Pediatrics, Sapporo City General Hospital*

²⁾ *Department of Pediatrics, Douai Memorial Hospital*

³⁾ *Department of Pediatrics, Fujita Health University, School of Medicine*

⁴⁾ *Department of Pediatrics, Fukui Red Cross Hospital*

⁵⁾ *Department of Allergy, National Children's Hospital*

⁶⁾ *Department of Pediatrics, Osaka Medical College*

⁷⁾ *Department of Pediatrics, Gunma University, School of Medicine.*

A dried food (juice) containing freeze-dried egg white and a placebo were obtained. The usefulness of the dried food in pediatric allergy practice was evaluated in 50 infants and children who had eliminated consumption of eggs and egg products due to confirmed or suspected egg allergy. The purpose of the challenge test with the dried food was to assess the degree of immediate-type hypersensitivity and/or tolerance to egg.

This test was carried out using the single open food challenge method. Because the amount of the dried food administered as the test dose depends on the degree of hypersensitivity, 1 to 10mg of dried food (0.38~3.8mg freeze dried egg white) was set as the initial dose. If no reaction occurred within 30 minutes, the dose was increased 5-fold to 10-fold in subsequent tests until 7,700mg was reached. No reaction at 7,700mg was defined as negative test to egg. Results were as follows.

1. Immediate-type reaction was found in 25 patients, and the amount of dried food administered by onset of apparent immediate reaction ranged from 10 to 7,700mg.
2. Non-immediate type of reaction was revealed respectively in 2 and 3 cases, and biphasic reaction of immediate and late types was observed in 2 patients.
3. Negative test to egg was observed in 18 patients.
4. No patient experienced esystemic anaphylactic reaction due to those challenge test.
5. Placebo-food was adopted, when in presumption of uncertain result, and was used in 23 for single blind and in 13 cases for double blind placebo-controlled food challenge tests.

Though there were some aspects of this procedure of this test with dried food containing freeze dried egg white that should be improved, it was thought that when by the above-mentioned method, this food was adapted for clinical evaluation of hypersensitivity to egg, particularly for purposes of assessing the degree of hyper-sensitivity and/or tolerance to egg.

(Accepted : June 18, 1996)