

卵白凍結乾燥粉末経口負荷試験と20分間パッチテスト、 プリックテストの比較

和田 映 子 増 田 進 近 藤 康 人
安 藤 仁 志 徳 田 玲 子 森 田 豊¹⁾
山 田 一 恵²⁾ 宇理須 厚 雄
藤田保健衛生大学医学部小児科, 刈谷総合病院小児科¹⁾, 山田医院²⁾

key words : 20分間パッチテスト, プリックテスト, 卵白経口負荷試験,
卵白凍結乾燥粉末, 卵白特異的IgE抗体価

要 旨

問診, 卵白特異的IgE抗体価より鶏卵アレルギーが疑われた46例(男児25例, 女児21例, 平均月齢 $\pm$ SD=38.6 $\pm$ 24.3カ月(11~124カ月))を対象に, 卵白凍結乾燥粉末(以下凍乾末)を用いて20分間パッチテスト, プリックテスト, 経口負荷試験を実施した. Receiver operating characteristic (以下ROC) curveを用いて, 20分間パッチテストは膨疹出現以上の反応を, プリックテストは3mm以上の膨疹を陽性とし, 経口負荷試験は即時型過敏反応が現れた場合を陽性と判断した. 20分間パッチテストと経口負荷試験の結果の一致率は73.9%であり, プリックテストで同様の検討をすると60.9%であった. また, 3歳未満と3歳以上に分けて同様の検討をすると, 3歳未満の20分間パッチテストの一致率が79.2%と最も高かった. 以上より, 卵白凍乾末による20分間パッチテストはプリックテストより経口負荷試験(即時型反応)との一致率が高く, 特に3歳未満で一致率が高いことが明らかになった. 従って特に低年齢児において卵白即時型反応の診断的意義があることが示唆された.

はじめに

食物アレルギーの診断には経口負荷試験が不可欠¹⁻⁴⁾とされているが, ショック等の重大な副反応を起こす可能性もあり, また低年齢児においては負荷量を全量摂取できずに正確さを欠いたり, 問題点もみられる. 従って経口負荷試験の実施前にその結果が推測でき, 少なくともショック等の重大な副反応を回避できるような検査が必要と思われる.

即時型過敏症状を評価する皮膚テストとしてプリックテスト^{1,5,6)}が用いられ, 20分間パッチテスト^{7,8)}は一般的には用いられていない. ところが, パ

ッチテストはプリックテストに比べて, 痛みを伴わずに検査できるという点で, 小児に用いやすく, 手技的にも簡便であり, 検者間の誤差も生じにくいと考えられる. 今回われわれは卵白凍結乾燥粉末(以下凍乾末)を用いて, 経口負荷試験との一致率を20分間パッチテストとプリックテスト卵白特異的IgE抗体価と比較し, 即時型過敏症状における20分間パッチテストの有用性を評価した.

対 象

問診により鶏卵アレルギーを疑うエピソードがあり, 卵白特異的IgE抗体(CAP-FEIA)がクラス2以上であった23例と, 鶏卵摂取歴はないが卵白特異的IgE抗体がクラス2以上であった12例, 卵白特異的IgE抗体価は陰性であるが, 鶏卵アレルギーを疑うエピソードがあった11例の合計46例(男児25例, 女児21例)を対象にした. 年齢分布は11カ月から10歳4カ月であり, 平均月齢 $\pm$ 標準偏差=38.6 $\pm$ 24.3カ月であった.

Abbreviations : Ig ; Immunoglobulin, ICDRG ; International contact dermatitis Research group, ROC ; Receiver operating characteristic

Table 1. 対 象

アトピー性皮膚炎のみ	4 例
蕁麻疹のみ	8 例
アトピー性皮膚炎 + 気管支喘息	3 例
アトピー性皮膚炎 + 蕁麻疹	21 例
湿疹のみ	8 例
卵白特異的抗体価陽性で アレルギー疾患無し	2 例

n=46

対象の卵白特異的IgE抗体はクラス0が7例、クラス1が4例、クラス2が13例、クラス3が16例、クラス4が4例、クラス5が2例であった。

対象のアレルギー疾患の内訳は（Table1）アトピー性皮膚炎が28例（重症3例，中等症7例，軽症18例），気管支喘息が3例（中等症1例，軽症2例），蕁麻疹が29例，軽度の湿疹のみが8例，卵白特異的IgE抗体は陽性だが明らかなアレルギー症状のないものが2例であり，合計46症例であった。

アトピー性皮膚炎の診断はHanifinとRajkaの診断基準⁹⁾を用い，重症度分類は森田らのアトピー性皮膚炎のガイドライン¹⁰⁾を参照した．気管支喘息の診断基準および重症度分類は日本小児アレルギー学会の診断基準¹¹⁾を用いた．

方 法

1. 卵白凍乾末経口負荷試験（Fig.1）

卵白経口負荷試験を実施するにあたり，起こりうる症状を書面にて説明し，保護者の同意書を得た．

負荷試験には卵白凍乾末（キューピー株式会社供与）8g（鶏卵約1個分）を日頃自宅で飲んでも即時型過敏症状を起こしたことの無いジュース50mlに溶かしたものを用いた．卵白凍乾末0.016g（ジュースにして0.1

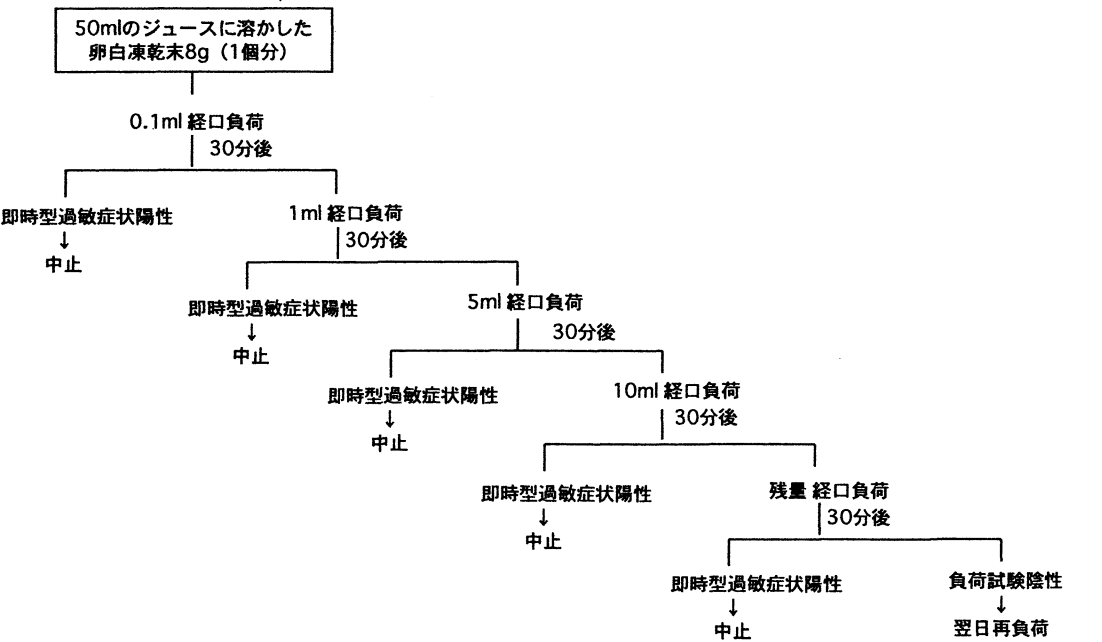


Fig 1. 卵白凍乾末経口負荷試験の方法

ml) から負荷を開始し、30分毎に増量した。紅斑、蕁麻疹、そう痒感などの即時型過敏症状が出た時点で負荷試験陽性として中止した。全量負荷したあと2時間以内に症状が出た場合も即時型過敏症状陽性とした。翌日まで観察し、症状陰性例には再負荷し、それでも陰性であった症例を、卵白凍乾末経口負荷試験陰性とした。翌日まで観察し、遅発型反応が出た症例は今回の対象にはいなかった。今回の経口負荷試験はdouble-blindで実施し、プラセボとして投与したジュースでは1例も陽性反応を呈さなかった。

2. 皮膚テスト

検者は3施設3名であり、いずれもアレルギー外来担当医が皮膚テストを実施した。

経口負荷試験に用いたのと同様の卵白凍乾末を50%グリセリン加生食で160mg/mlに溶解したものを用いた。これは経口負荷試験の抗原液と同じ濃度である。また50%グリセリン加生食を対照とした。

プリックテストは児の前腕内側に検査液を20 μ l滴下し、プリック針（プロテクト社製PRICKER）で皮膚表層に傷を付け、15分後に判定した。結果を膨疹

径0mmから10mmまで1mm間隔で11段階に分けてreceiver operating characteristic（以下ROC）curve（Fig.2, 3, 4）を作製し、sensitivityが1で1-specificityが0のポイントから最も距離に近い曲線上のポイントを求め、その結果から膨疹径が3mmをcut offとした⁶⁾。

20分間パッチテストは、フィンチャンパー（Epitest社製、フィンランド製）に検査液20 μ lを染み込ませたる紙をのせて、児の前腕内側に貼付し、20分後に判定した。結果はInternational contact dermatitis Research group（以下ICDRG）に準じて評価し、陰性を（-）、紅斑のみを（±）、紅斑+浸潤+（丘疹）を（+）、紅斑+浸潤+丘疹+小水疱を（++）、大水疱を（+++）とし⁸⁾、この結果を基にしてROC curveを作製し（Fig. 2, 3, 4）、その結果から（+）をcut offとした。

以上の経口負荷試験、皮膚テストを行うにあたり、抗ヒスタミン剤、抗アレルギー剤は7日間以上、気管支拡張剤は24時間以上中止した。また、皮膚テストの際は、テスト部位にステロイド外用薬を塗布することを禁じた。ステロイド剤を内服している症例はなかった。

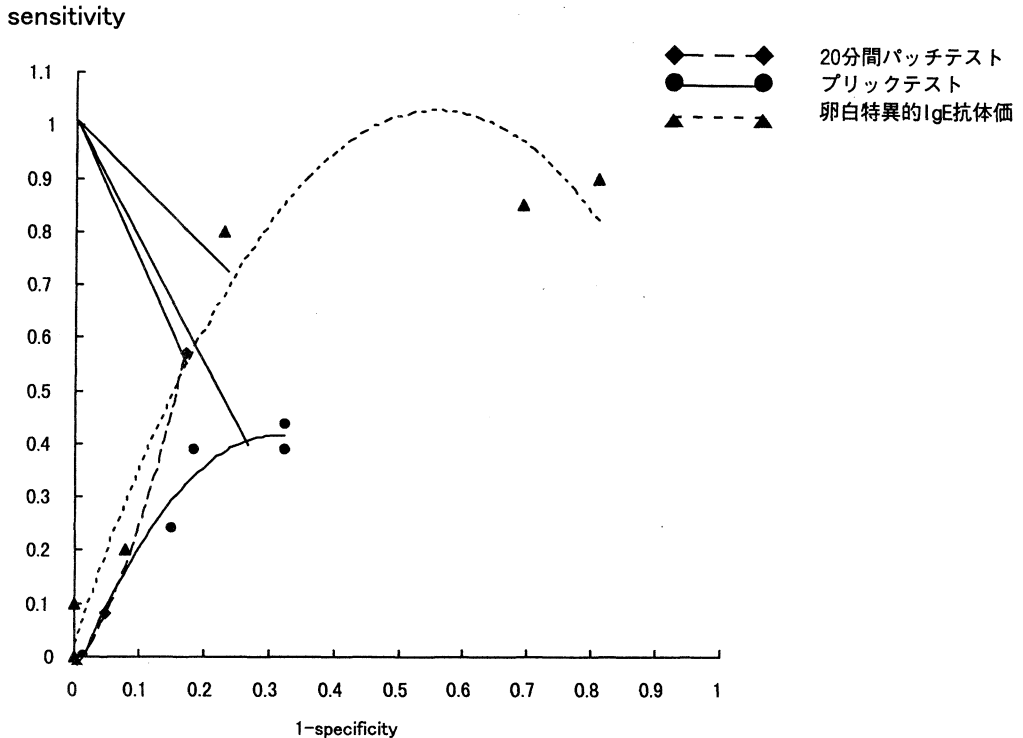


Fig 2. 1～10カ月でのROC curve

20分間パッチテストの診断的意義

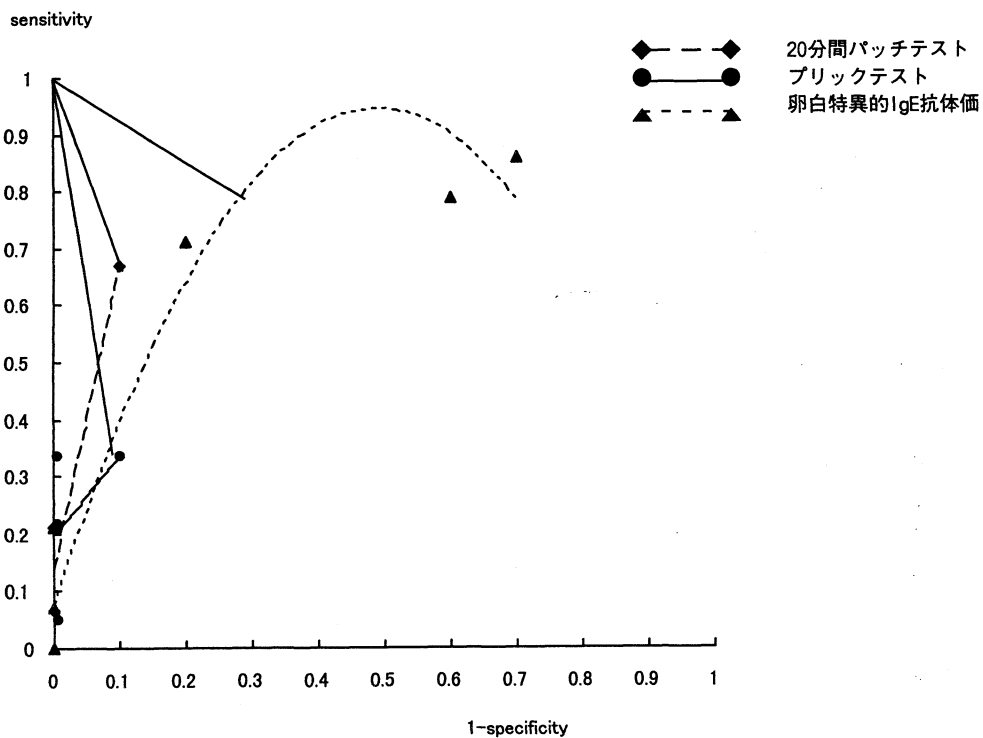


Fig 3. 11~35カ月でのROC curve

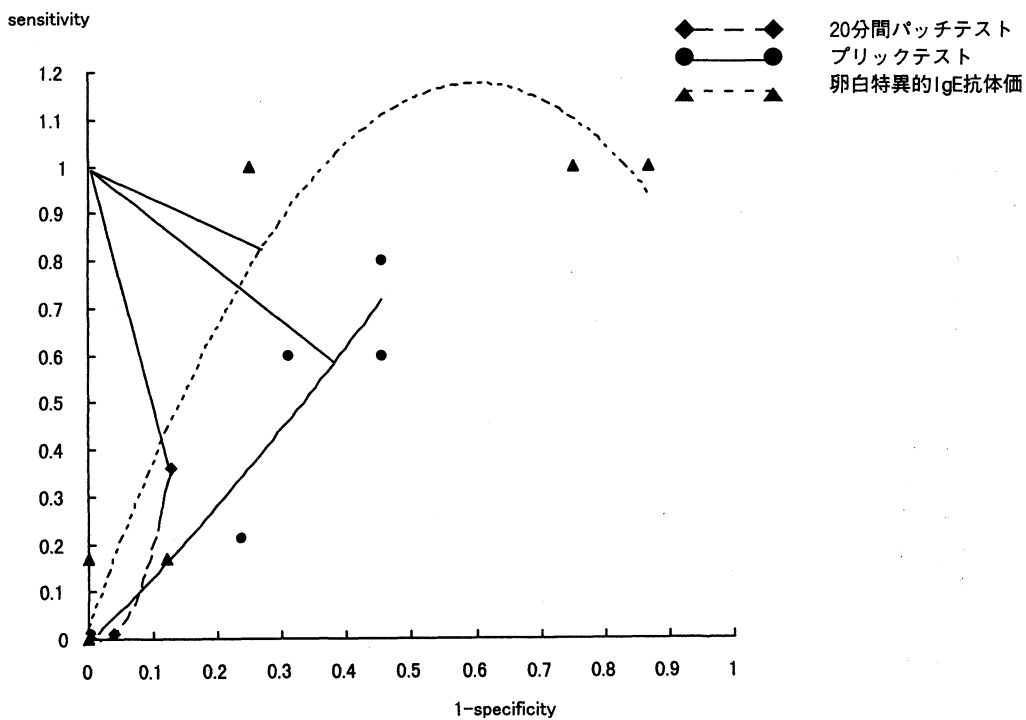


Fig 4. 36~124カ月でのROC curve

3. 卵白特異的IgE抗体価

卵白特異的IgE抗体はPharmacia CAP- FEIAで求めた。クラス0からクラス6まで7段階に分けてROC curveを作製し、(Fig.2, 3, 4) その結果からクラス2をcut offとした。

4. 統計処理

sensitivity, specificityの評価にはROC analysisを用い^{12,13)}、一致率の検討には χ^2 乗検定を用いた。

結 果

卵白凍乾末経口負荷試験陽性は20例、陰性は26例だった。(Table 2)

20分間パッチテスト、経口負荷試験ともに陽性になったのは12例、ともに陰性になったのは22例であり、一致率は73.9%であった。一方ブリックテスト、経口負荷試験ともに陽性になったのは9例、ともに陰性になったのは19例で、一致率は60.9%であった。また、卵白特異的IgE値、経口負荷試験ともに陽性になったのは17例、ともに陰性になったのは8例で、一致率は54.3%であった。

この結果を χ^2 乗検定したところ、20分間パッチテストと経口負荷試験の関係では $p=0.0450$ と有意な相関を示したが、ブリックテストでは $p=0.3315$ で、相関を認めず、卵白特異的IgE抗体価と経口負荷試験の結果も $p=0.3711$ と、相関を認めなかった。

次にこれを3歳未満、3歳以上にわけて同様の検討を行った。

3歳未満の群は24例で、卵白凍乾末経口負荷試験陽性は14例、陰性は10例だった。20分間パッチテスト、経口負荷試験ともに陽性になったのは10例、ともに陰性になったのも9例であり、一致率は79.2%であり、 χ^2 乗検定の結果は $p=0.0104$ と有意な相関を認めた。一方ブリックテスト、経口負荷試験ともに陽性になったのは5例、ともに陰性になったのは9例で、一致率は58.3%であり、 χ^2 乗検定の結果は $p=0.3390$ と、相関を認めなかった。また、卵白特異的IgE抗体価と経口負荷試験ともに陽性になったのは11例、ともに陰性になったのは4例で、一致率は62.5%であり、 χ^2 乗検定の結果は $p=0.5952$ で相関は認めなかった。

3歳以上の群は22例あり、卵白凍乾末経口負荷試験陽性は6例、陰性は16例だった。

20分間パッチテスト、経口負荷試験ともに陽性に

Table 2. 卵白凍乾末による20分間パッチテスト、ブリックテスト、卵白特異的IgE抗体価と経口負荷試験の結果

		Oral Challenge								
		11~124 months			11~35 months			36~124 months		
		Positive	Negative		Positive	Negative		Positive	Negative	
20分間 パッチテスト	Positive	12	4	16	10	1	11	2	3	5
	Negative	8	22	30	4	9	13	4	13	17
		$p=0.0450^*$			$p=0.0104^*$			$p=0.8762$		
ブリックテスト	Positive	9	7	16	5	1	6	4	6	10
	Negative	11	19	30	9	9	18	2	10	12
		$p=0.3351$			$p=0.3390$			$p=0.4575$		
卵白特異的 IgE抗体価	Positive	17	18	35	11	6	17	6	12	18
	Negative	3	8	11	3	4	7	0	4	4
		20	26	46	14	10	24	6	16	22
		$p=0.3711$			$p=0.5952$			$p=0.4633$		

なったのは2例、ともに陰性になったのも13例であり、一致率は68.2%であった。χ²乗検定の結果は $p=0.8762$ であり、相関は認めなかった。一方ブリックテスト、経口負荷試験ともに陽性になったのは4例、ともに陰性になったのは10例で、一致率は63.6%であり、χ²乗検定の結果は $p=0.4575$ と相関は認めなかった。また、卵白特異的IgE抗体価と経口負荷試験ともに陽性になったのは6例、ともに陰性になったのは4例で、一致率は45.5%であり、χ²乗検定の結果は $p=0.4633$ で相関は認めなかった。

次に、ROC curveを用いて検討すると(Fig.2)、全症例を対象とした場合、20分間パッチテストは卵白特異的IgE抗体価と同程度に診断的価値があり、ブリックテストよりも診断的価値が高いと評価された。

3歳未満の群でのROC curveの検討では(Fig.3)、20分間パッチテストは卵白特異的IgE抗体価と同程度の診断的価値があり、また、ブリックテストより診断的価値が高いという評価であった。

3歳以上でのROC curveの検討では(Fig.4)卵白特異的IgE抗体価の診断的価値が最も優れており、次いで、20分間パッチテスト、ブリックテストの順であった。

次に、ROC curveから求められたcutoff値(20分間パッチテスト；膨疹以上、ブリックテスト；膨疹3mm以上、特異的IgE抗体；クラス2以上)を用いて、卵白経口負荷試験の結果を基準として20分間パッチテスト、ブリックテスト、卵白特異的IgE抗体価の評価をsensitivity, specificity, efficiency, positive predict value, negative predict valueを求めて、検討を行った(Table 3)。

全例で20分間パッチテストとブリックテストを比較すると、20分間パッチテストのsensitivityは60.0%, specificityは84.6%, efficiencyは73.9%, positive predict valueは75.0%, negative predict valueは73.3%であった。ブリックテストではそれぞれ、45.0%, 73.0%, 60.9%, 56.3%, 63.3%といずれも20分間パッチテストより低値であった。また、卵白特異的IgE抗体価はsensitivityのみ85.0%と20分間パッチテストに優っていた。

3歳未満の群、3歳以上の群に分けて検討すると、最も結果が良かったのは3歳未満の群の20分間パッチテストで、sensitivityは71.4%, specificityは90.0%, efficiencyは79.2%, positive predict valueは90.9%, negative predict valueは69.2%であった。しかし、3歳

Table 3. 卵白凍乾末による20分間パッチテスト、ブリックテスト、卵白特異的IgE抗体価と経口負荷試験の結果との比較

		11~124months	11~35months	36~124months
		(%)	(%)	(%)
20分間パッチ テスト & 経口負荷試験	Sensitivity	60.0	71.4	33.3
	Specificity	84.6	90.0	81.3
	Efficiency	73.9	79.2	68.2
	Positive predict value	75.0	90.9	40.0
	Negative predict value	73.3	69.2	76.5
ブリック テスト & 経口負荷試験	Sensitivity	45.0	35.7	66.7
	Specificity	73.1	90.0	62.5
	Efficiency	60.9	58.3	63.7
	Positive predict value	56.3	83.3	40.0
	Negative predict value	63.3	50.0	45.6
特異的IgE 抗体価 & 経口負荷試験	Sensitivity	85.0	78.6	100.0
	Specificity	30.8	40.0	25.0
	Efficiency	54.3	62.5	45.5
	Positive predict value	48.6	64.7	33.3
	Negative predict value	72.2	57.1	100.0
		n=46	n=24	n=22

以上の群ではspecificityとnegative predict valueは20分間パッチテストの方がブリックテストよりも優れていたが、sensitivityはブリックテストの方が良い結果であった。

卵白特異的IgE抗体価と経口負荷試験との関係では、20分間パッチテスト、ブリックテストに比べて、全例でも3歳未満の群でも3歳以上の群でも sensitivityが高い傾向にあったが、specificityは低かった。つまり、卵白凍乾末経口負荷試験陽性であれば卵白特異的IgE抗体も陽性の可能性が高いが、卵白特異的IgE抗体が陽性でも、卵白凍乾末経口負荷試験が陰性の場合がかなりあると言える。

以上から、20分間パッチテストの方がブリックテストや卵白特異的IgE抗体価より、卵白凍乾末経口負荷試験との一致率が高く、さらに3歳未満では診断的価値も高いと評価された。

考 察

20分間パッチテストは針を使わないため、患児に痛みを与えず検査できるという利点がある。さらに手技的にも簡便で、力の入れ加減で結果が異なる可能性があるブリックテストに比べ、検査毎や検者間のばらつきが少ないと考えられる。これらの利点を有した20分間パッチテストが、即時型過敏反応の補助診断として役立つかどうかを検討した。

Oranjeら⁶⁾は卵白を用いた即時型パッチテストで、5歳以上のアトピー性皮膚炎91例中72%で陽性となり、アトピー性皮膚炎における食物アレルギーの重要な指標であると報告している。

パッチテストにおける年齢的な検討については、対象を3歳以下に限定すると、概して低年齢層で陽性率が高く、年齢とともに低下する傾向があるという報告がある¹⁴⁾。今回の我々の症例での20分間パッチテストの陽性率も、3歳未満の群では24例中11例45.8%であり、3歳以上の群では22例中5例22.7%であった。3歳未満の群の卵白特異的IgE抗体陽性率(70.8%)と、3歳以上の群の卵白特異的IgE抗体陽性率(81.8%)に有意差を認めなかったことから、20分間パッチテストの陽性率は3歳未満で高かったと評価できる。

年齢による差は、皮膚のやわらかさ、抗原の浸透しやすさで生じるものとも考えられる。現在は前腕屈側を用いて皮膚テストを行っているが、部位によっても差が出る可能性がある。3歳以上の群でも検査部位を

変えることで経口負荷試験との一致率が高くなる可能性もある。今後は年齢と検査部位を考慮に入れて、検討を進めていく必要がある。

また、今回は経口負荷試験に用いた抗原と同濃度で皮膚テストを実施した。わが国で製造市販されている鳥居薬品社製スクラッチエキスの卵白抗原濃度は1:10希釈であり、パッチテストでは卵白の標準アレルゲンは市販されていない。阿南¹⁴⁾は2.0%(W/W)の卵白抗原を用いたアトピー・パッチテストを実施しているが、いずれも今回我々が用いた抗原濃度より薄い。事前の濃度検討で、濃度が高いほど陽性率が高かったことから、使用する濃度も重要であると考ええる。

その他の20分間パッチテストの利用方法として、接触性蕁麻疹の診断がある。経口負荷試験の際、口周囲や手などに着いた抗原液で接触性蕁麻疹が誘発される症例を経験することがある。また、経口摂取では無症状にもかかわらず、皮膚への接触によって蕁麻疹が出現する症例も存在する¹⁵⁾。本研究でも、経口負荷試験陰性で20分間パッチテスト陽性が4例みられた。このような接触性蕁麻疹の症例の診断に20分間パッチテストは有用であると期待できる。

今回の要旨は第9回日本アレルギー学会春期臨床大会(幕張)にて発表した。

文 献

- 1) Sampson, H. A. and Albergo, R. : Comparison of results of skin tests, RAST, and doubleblind, placebo-controlled food challenge In children with atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 74, 26-33, 1984.
- 2) Sampson, H. A. : The role of food allergy and mediator release In atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 81, 635-645, 1988.
- 3) Sampson, H. A. : The Immunopathogenic role of food hypersensitivity in atopic dermatitis. *Acta Derm. Venereol (stockh).* 176, 34-37, 1992.
- 4) 森田 豊, 宇理須厚雄, 八木映子, 近藤康人, 鶴田光敏, 矢崎雄彦, 山田一恵, 坂口 騰: 卵白凍結乾燥粉末を用いた経口負荷試験による卵白過敏症状の検討. *児誌.* 100, 7-12, 1996.
- 5) Burks, A. W., Mallory, L. W. and Shirrell, M. A. : Atopic dermatitis : clinical relevance of food hypersensitivity reactions. *J. Pediatrics.* 113, 447-

- 456, 1988.
- 6) 奥間 稔, 小幡俊彦, 岸田 勝, 小田島安平, 赤沢 晃, 近藤知巳, 飯倉洋治: 小児における皮膚テストの再検討. アレルギー 37, 1169–1177, 1988.
 - 7) Oranje, A. P., Aarsen, R. S., Mulder, P. G., van Toorenenbergen, A. W., Liefwaard, G., Dieges, P. H.: Food immediate-contact hypersensitivity (FICH) and elimination diet in young children with atopic dermatitis. Preliminary result in 107 children. Acta Derm Venereol Suppl (Stockh). 176, 41–44, 1992.
 - 8) 松永佳代子: パッチテストの実際と問題点. 皮膚, 32, 15–22, 1990.
 - 9) Hanifin, J.M., Rajka, G.: Diagnostic features of atopic dermatitis. Acta Derm Venereol (Stockh), Suppl. 92, 44–47, 1980.
 - 10) 森田栄伸, 山本昇壮: アトピー性皮膚炎の治療ガイドライン. アレルギーの領域, 5, 1403–1408, 1998.
 - 11) 小児気管支喘息重症度, 治療判定基準再検討委員会: 小児気管支喘息の発作の程度, 重症度予後判定基準. 日小ア誌. 2, 69, 1988.
 - 12) de Blay, F., Zana, H., Offner, M., Verot, A., Velten, M., Pauli, G.: Receiver Operating Characteristic analysis: A useful method for a comparison of the clinical relevance of two In vitro IgE tests. J Allergy clin Immunol, 92, 255–263, 1993.
 - 13) Ollier, S., Osman, J., Hordle, D. A., Amin, M., Overell, B., Davies, R. J.: Skin-Prick test preparation of Dermatophagoides pteronyssinus for prediction of a positive response to provocation testing. Clinical and Experimental Allergy, 19, 457–462, 1988.
 - 14) 阿南貞雄: 皮膚テスト パッチテストの手技とその評価. アレルギーの領域 2, 1289–1292, 1995.
 - 15) Yamada K, Urisu A, Haga Y, Matsuoka H, Komada H, Torii S.: A case retaining contact urticaria against egg white after gaining tolerance to ingestion. : Acta Paediatr Jpn 39, 69–73, 1997.

Diagnostic significance of 20-minute patch test with egg white antigens in egg white hypersensitivity.

Eiko Wada, Susumu Masuda, Yasuto Kondo, Hitoshi Ando, Reiko Tokuda,
Yutaka Morita¹⁾, Kazue Yamada²⁾, Atsuo Urisu

Department of Pediatrics, Fujita Health University School of Medicine

¹⁾ *Department of Pediatrics, Kariya General Hospital,* ²⁾ *Yamada Clinic*

We assessed the diagnostic significance of 20-minute patch tests in immediate hypersensitivity by egg white comparing with prick tests. Forty-six subjects (male : female = 25 : 21, median age $\pm$ standard deviation = 38.6 $\pm$ 24.3 months, range; 11 to 124 months) were orally challenged with freeze-dried egg white in a double-blinded manner. We considered reactions of wheal positive in 20-minute patch tests. The reactions of wheal more than 3mm or erythema more than 10mm in a longer diameter were judged positive in prick tests. The agreement rate between 20-minute patch tests and oral challenge tests was 73.9%. In contrast, the rate between prick tests and oral challenge tests was 60.9%. We divided all subjects into two groups under and over three years of age. The results of 20-minute patch tests gave the best agreement rate in group aged three years or younger. Then we concluded that 20-minute patch tests, especially in children up to three of age, have a significant diagnostic value in immediate hypersensitivity by egg white.