

CAP-RAST 法で比較したアレルギー外来受診小児における 食物抗原感作状況の変遷—約 15 年前との比較—

¹⁾京都大学大学院医学研究科発生発達医学講座発達小児科

²⁾国立療養所南京都病院小児科

³⁾滋賀県立小児保健医療センター小児科

楠 隆¹⁾ 宮野前健²⁾ 井上康広²⁾

伊藤正利³⁾ 吉岡孝和¹⁾ 岡藤郁夫¹⁾

西小森隆太¹⁾ 平家俊男¹⁾ 中畑龍俊¹⁾

アレルギー外来通院小児における食物抗原感作状況の変遷を探るため、約 15 年前の外来受診患者の保存血清 85 検体（過去群）と現在受診中の患者血清 90 検体（現在群）を無作為に抽出し、6 項目の食物抗原（小麦、ピーナッツ、ゴマ、サバ、オボムコイド、キウイ）に対する特異 IgE を CAP-RAST 法で同時に測定し比較した。今回の 6 品目の検討では、小麦、ピーナッツ、キウイの 3 品目においてクラス 2 以上またはクラス 1 以上の感作率が現在群で有意に上昇していた。いずれも 6 歳以下における上昇を反映しており、7 歳以上ではいずれの項目も両群で有意差はなかった。特にキウイは、クラス 2 以上感作率では両群間に有意差がなかったがクラス 1 以上感作率では明らかに現在群の方が高く、弱い感作を示す症例が増加していた。

食物アレルギーの治療管理においては、患者数の増加のみならず原因食物の変化にも注意する必要がある。

Key words : CAP-RAST — childhood — food allergen — food allergy

はじめに

わが国では最近、特に小児期における食物アレルギーの増加が問題となっている¹⁾。今井らは、厚生省の疫学調査やその他の報告をもとに、現段階でのわが国における食物アレルギー有病率を 2~10% と推測している²⁾。しかしながら、小児期の食物アレルギー又は食物抗原感作率の推移を過去のデータと比較してどの程度増加しているのかを具体的に示したデータは見当たらない。その理由としては、retrospective に 10~20 年前の外来診療記録を見ても、食物アレルギーの症状についての記載が不明確で罹患の有無を判定できない場合が多いこと、また感作率に関しても全例で食

物アレルギーを血液検査の測定項目に加えていないことや、また加えていたとしても 10 年以上前（即ち 93 年以前）はまだ CAP-RAST 法が普及していなかったため従来の RAST 法で測定されていた場合が多く、現在のデータとの単純な比較が難しいこと、などが挙げられる。

我々は以前より、アレルギー外来で採血をした血清の残りを保存していた。今回それらの保存血清と現段階で新たに採取した血清とを用いて、食物抗原特異 IgE を CAP-RAST 法で同時に比較検討したので、その結果を報告する。

方 法

Received : January 30, 2004

Accepted : June 1, 2004

楠 隆 : 京都大学大学院医学研究科発生発達医学講座発達小児科〔京都府京都市左京区聖護院川原町 54〕

E-mail : kusu@kuhp.kyoto-u.ac.jp

2002 年 9 月から 12 月にかけて当科のアレルギー外来を受診したアレルギー患児（主に気管支喘息又はアトピー性皮膚炎）につき、血液検査の際に本人または

Table 1 Comparison of age, sex and total IgE levels between past and present group

	Past group	Present group
Age (yr) 1) Total	7.4±4.2	8.2±4.2
2) 6yr or younger	3.7±1.6	3.9±1.8
3) 7yr or older	10.4±3.0	10.8±3.0
Sex (M/F)	1.42	1.20
Total IgE (IU/ml)	1091±1317	1339±1928

家族の同意を得て血清の一部を保存した。また、1985年より91年にかけてやはりアレルギー外来を受診した患者についても同様の同意を得て血清を保存していた。今回これらの保存検体のうち、前者のグループより90検体、後者のグループより85検体を無作為に抽出し、各々、現在群、過去群とした。これら検体につき、ファルマシアの協力を得て総IgE値、及び6項目の食物抗原（小麦、ピーナッツ、ゴマ、サバ、オボムコイド、キウイ）特異IgE（CAP-RAST）を同時に測定し、群間比較、及び年齢群（6歳以下、及び7歳以上）別比較を行った。なお、検体量の差によって測定できる項目数にばらつきを生じたため、各検体について小麦、オボムコイド、ゴマ、ピーナッツ、サバ、キウイの順に優先順位をつけて可能な数だけ食物抗原特異IgEを測定した。これらの食物抗原を選んだ根拠については、オボムコイド以外の抗原はいずれも近年アレルギーの増加が指摘されている食物抗原であることから、またオボムコイドについては以前より頻度の多い卵アレルギーの主要抗原のひとつで加熱処理に安定なことで知られる³⁾が、2000年からCAP-RAST測定可能となった抗原であるため過去検体との比較データがないことから選択した。

統計解析は χ^2 乗検定により行い、 p 値が0.05未満を統計的に有意差ありとしてFigureに明示した。

結 果

過去群85例と現在群90例において平均年齢、性別、総IgE値には有意差はなかった。また各群を6歳以下、7歳以上のグループに分けた時の各々のグループにおける両群の平均年齢にも有意差はなかった（Table 1）。各群における疾患別症例数（喘息・アトピー性

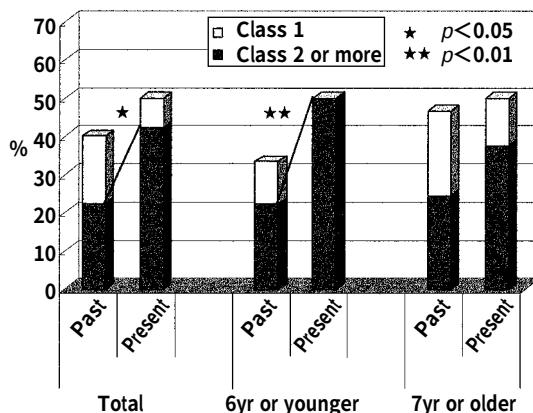


Fig. 1. Change in sensitivity rate of wheat.

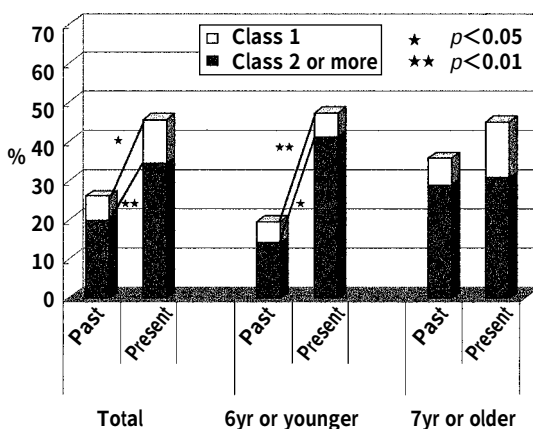


Fig. 2. Change in sensitivity rate of peanut.

皮膚炎・両者合併・その他)は、過去群については33例・32例・18例・2例、現在群については21例・38例・26例・5例となり、気管支喘息がやや減少しアトピー性皮膚炎がやや増加しているが、両群で疾患分布に大きな差はなかった。また、アレルゲン項目によって測定検体数にばらつきが生じたが、いずれの項目についてもTable 1に示した年齢分布、性別、総IgEといった指標には過去群、現在群の間に有意差を認めなかった（データ示さず）。

小麦については、過去群85例、現在群90例につき解析可能であった。その感作状況をFig. 1に示す。全体でみると、クラス2以上感作率は過去群20%、現在群40%で有意に現在群の感作率が高かった($p < 0.05$)。

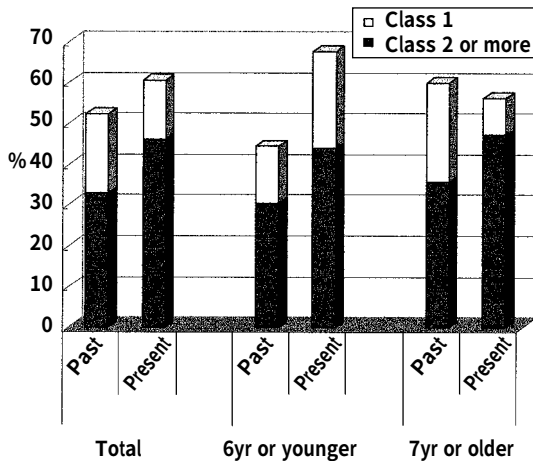


Fig. 3. Change in sensitivity rate of sesame.

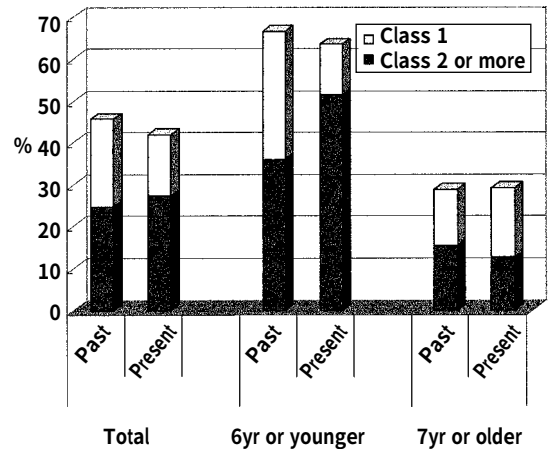


Fig. 5. Change in sensitivity rate of ovomucoid.

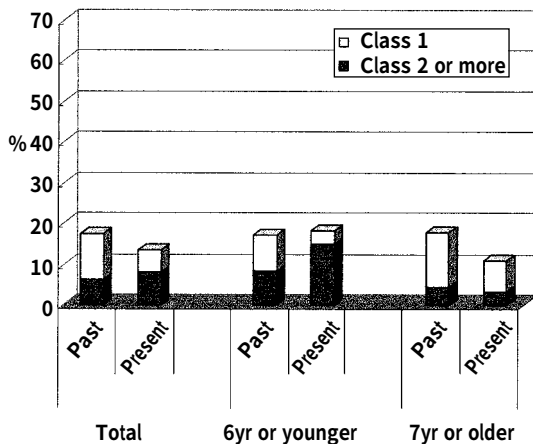


Fig. 4. Change in sensitivity rate of mackerel.

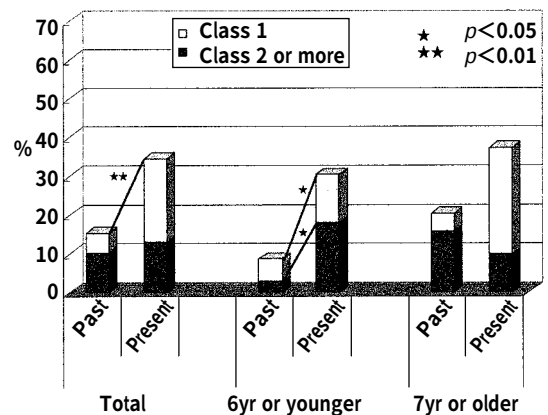


Fig. 6. Change in sensitivity rate of kiwi.

但し、クラス1以上感作率でみると過去群40.0%、現在群50.0%で両群間に有意差はなかった。年齢別でみると、6歳以下でクラス2以上感作率の差が有意であり、7歳以上では有意差がなかった。

ピーナッツについては過去群81例、現在群90例で解析可能であった。その感作状況をFig.2に示す。全体では、クラス2以上感作率、クラス1以上感作率ともに現在群で有意に上昇していた。小麦と同様、6歳以下でその傾向が顕著であり、7歳以上では有意差がなかった。

ゴマについては過去群83例、現在群89例で解析可能であった。その感作状況をFig.3に示す。クラス2以上感作率、クラス1以上感作率ともに統計的な有意

差はなかった。ただ全体でみた場合のクラス2以上感作率が、また6歳以下でみた場合のクラス1以上感作率が各々現在群で上昇している傾向があった（各々 $p=0.078$, $p=0.050$ ）。

サバについては過去群80例、現在群88例で解析可能であった。その感作状況をFig.4に示す。クラス2以上感作率、クラス1以上感作率ともに全体及び年齢別にみて過去群、現在群の間に有意差はなかった（7歳以上のクラス1以上感作率は過去群18.2%、現在群10.9%で約1.7倍の差があるが、例数が少ないため $p=0.304$ で統計的な差にはならなかった）。

オボムコイドについては過去群81例、現在群89例で解析可能であった。その感作状況をFig.5に示す。や

Table 2 Summary of the change in sensitivity rate

		Total	6yr or younger	7yr or older	
Wheat	Class 2 or higher	↑	↑↑	→	↑ : $p < 0.05$ ↑↑ : $p < 0.01$
	Class 1 or higher	→	→	→	
Peanut	Class 2 or higher	↑↑	↑	→	
	Class 1 or higher	↑	↑↑	→	
Sesame	Class 2 or higher	→	→	→	
	Class 1 or higher	→	→	→	
Mackerlel	Class 2 or higher	→	→	→	
	Class 1 or higher	→	→	→	
Ovomucoid	Class 2 or higher	→	→	→	
	Class 1 or higher	→	→	→	
Kiwi	Class 2 or higher	→	↑	→	
	Class 1 or higher	↑↑	↑	→	

は、クラス2以上感作率、クラス1以上感作率ともに全体及び年齢別にみて過去群、現在群の間に有意差はなかった。

キウイについては過去群78例、現在群84例で解析可能であった。その感作状況を Fig. 6 に示す。全体で比較すると、過去群、現在群の間にクラス2以上感作率の差はなかったが、クラス1以上感作率では有意に現在群で上昇していた。また6歳以下の比較では、クラス2以上感作率、クラス1以上感作率ともに現在群で有意に上昇していた。7歳以上の比較では有意差はなかった。

以上の結果をまとめて Table 2 に示す。今回の6品目の検討では、クラス1以上感作率又はクラス2以上感作率で有意に現在群が上昇していたのは小麦、ピーナッツ、キウイの3品目であり、いずれも6歳以下における上昇を反映していた。7歳以上ではいずれの項目も両群で有意差はなかった。

考 察

CAP-RAST 法は、スポンジ状セルロース誘導体を用いて固相当たりの結合アレルギー量を多くすることでより感度を高くしたもので、1990年代前半に従来の RAST 法から置き換えられた。従って、感度の低い従来の RAST 法で測定された11～17年前の検査データ

を CAP-RAST 法で測定した現在のデータと単純に比較しても、検査法の違いだけで過去の感作率が低く評価される危険性があり、正確とは言えない。今回我々は、保存検体を用いて CAP-RAST 法で現在の検体と同時に測定して食物抗原6項目の感作状況を比較することにより、この約15年の間に明らかに小麦、ピーナッツ、キウイのクラス1以上または2以上の感作率が上昇している一方、ゴマ、サバ、オボムコイドの感作状況には有意な変化がないことを示した。なお、今回は保存検体を用いた retrospective な検討のため、過去のカルテ記載から実際に各症例が食物アレルギーを発症していたかどうかを確認することはできず、有症率の比較は出来なかった。

小麦に関しては、平成11年度の厚生労働省食物アレルギー調査研究班の報告¹⁾においても、卵、牛乳に次いで3大食物アレルギーの一つとなっていることが明らかにされており、今回のデータはそれを支持するものとなった。ただ、弱い感作も含めたクラス1以上の感作率では過去群、現在群の間に差がなくクラス2以上の強い感作率に差を認めており、約15年前と比べて感作の程度が高まっていた。

ピーナッツアレルギーはかねてから米国においては大きな社会問題となっているが⁴⁾、わが国ではまだ認知度が低い。しかしながら、厚生労働省食物アレルギー調査研究班の報告でもピーナッツは、食物アレルギーの原因として卵、牛乳、小麦、そば、エビに次いで第

6位の頻度となっており、以前3大食物アレルギーのひとつとされていた大豆より上位である。今回の検討でも、ピーナッツはクラス2以上感作率、クラス1以上感作率ともに現在群で有意に上昇していた。ピーナッツアレルギーでは重篤なアナフィラキシーの症状が誘発されることが多く⁵⁾、今後わが国での発症増加に対して十分な警戒が必要である。

キウイ感作率の推移も今回興味深かった結果のひとつである。クラス2以上感作率では両群間に有意差がなかったがクラス1以上感作率では明らかに現在群の方が高かった。即ち、CAP-RASTでクラス1程度の弱い感作を示す症例が増加していることを示している。今後さらに感作率及び感作程度が上昇する可能性がある。キウイをはじめとする野菜・果物はラテックス・フルーツ症候群やoral allergy syndromeの原因となり⁶⁾、花粉との交差反応性も指摘されており⁷⁾、ピーナッツ同様今後の患者の増加に充分注意する必要がある。

今回の検討でクラス1または2以上感作率が上昇していた小麦、ピーナッツ、キウイについて共通していることは、6歳以下の低年齢での感作率の上昇が全体の傾向に反映されており、7歳以上の高年齢群における感作率には有意の変化がなかったことである。食物アレルギーは多くが乳幼児期に発症し、その後年齢とともに耐性を獲得し、自然寛解していく傾向があるが³⁾、今回の結果もそのことを反映しているのかもしれない。乳幼児期は特に食物アレルギーの原因抗原の変化の影響を受けやすいと考えられる。

一方、オボムコイド、ゴマ、サバに関しては過去群、現在群の間に有意の変化は見られていない。オボムコイドは卵白中に含まれる耐熱性の蛋白抗原であり、最近特異IgE抗体がCAP-RASTで測定できるようになったものであるが、両群間に感作率の差がなかった。耐熱性抗原も含めて卵が今も昔もわが国で最も重要な食物アレルギーであることの現われと思われる。ゴマの摂取率は最近のゴマブームを反映して上昇しているとされており⁹⁾、今回の検討でも有意差はなかったものの、全体のクラス2以上感作率および6歳以下のクラス1以上感作率は上昇している傾向が見られた。今後さらに増加してくる可能性があり、注意を要する。一方、魚アレルギーも増加している印象があったが、サバ感作率で見ると限り有意の変化はなく、むしろ現在群の方で感作率が低い傾向にあった。引き続き今後の推移に注目する必要がある。

過去約15年の間に小麦、ピーナッツ、キウイの感作率上昇を来した原因は食生活の変化だけで説明できるのだろうか。国民栄養調査をみると、60年代から80年代にかけては、小麦、乳製品、肉類などの摂取量が飛躍的に上昇しているがその後の約20年間は大きな変化は見られていない¹⁰⁾。またピーナッツ国内消費量(全国落花生協会資料による)や、キウイ国内出荷量および輸入量(近畿農政局資料による)に関しても過去約20年の間に増加は見られていない。しかしながら、全体の消費量に大きな変化がなくても乳幼児における摂取量が不変とは限らない。今回の解析において6歳以下で小麦、ピーナッツ、キウイの感作率が増加していたことを考えると、これらの食品を乳幼児期の早い頃からたくさん摂取するようになったことが感作率増加の原因のひとつと推察される。

さらに、同時に摂取するn-6系動物性脂肪酸の増加の影響や食事以外の何らかの環境要因、例えば感染症の減少(いわゆる hygiene hypothesis)や全般的な生活様式の変化など、が生体の免疫系に影響を与え、食物抗原に対するIgE産生能を押し上げている可能性が考えられる。しかしながら、何が食物アレルギー増加の背景にあるのかはまだ不明であり、今後の検討が必要である。いずれにせよ、乳幼児を扱う小児科医は時代とともに変わる原因抗原の変化に注意を払い、的確に対応しなければならない。

文 献

- 1) 飯倉洋治：厚生労働省の食物アレルギー調査研究班の調査概要。“最新食物アレルギー”：中村 晋，飯倉洋治編：永井書店，大阪，pp.19-24，2002。
- 2) 今井孝成：食物アレルギーの疫学。アレルギー・免疫 **10**，699-705，2003。
- 3) 本間季里，青柳正彦，斎藤公幸，西牟田敏之，杉本和夫，他：IgGおよびIgE抗体により認識される卵白アルブミン，オボムコイドの抗原構造についての検討。アレルギー **40**，1167-1175，1991。
- 4) Grundy, J., Matthews, S., Bateman, B., Dean, T. and Arshad, SH.: Rising prevalence of allergy to peanut in children: Data from 2 sequential cohorts. *J. Allergy Clin. Immunol.* **110**，784-789，2002。
- 5) Sampson, H.A.: Anaphylaxis and emergency treatment. *Pediatr.* **111**，1601-1608，2003。
- 6) 富高晶子，松永佳世子：ラテックス・フルーツ症候群。臨皮 **57**，11-16，2003。
- 7) Yagami, T.: Allergies to cross-reactive plant pro-

- teins. Latex-fruit syndrome is comparable with pollen-food allergy syndrome. *Int. Arch. Allergy Immunol.* **128**, 271-279, 2002.
- 8) Eggleston, P.A., Prospective studies in the natural history of food allergy. *Ann. Allergy* **59**, 179-182, 1987.
- 9) 三宅 健：主要抗原とこれによるアレルギーの特徴、症状、診断、対応 ―ゴマー。『最新食物アレルギー』（中村 晋，飯倉洋治編）永井書店，大阪，pp. 279-283, 2002.
- 10) 原 正俊：国民栄養調査にみる日本人の食生活の変遷。季刊糖業資報，11-23, 1999.

CHANGES IN FOOD ALLERGEN SENSITIZATION RATES OF JAPANESE ALLERGIC CHILDREN DURING THE LAST 15 YEARS

Takashi Kusunoki¹⁾, Takeshi Miyanomae²⁾, Yasuhiro Inoue²⁾, Masatoshi Itoh³⁾, Takakazu Yoshioka¹⁾, Ikuo Okafuji¹⁾, Ryuta Nishikomori¹⁾, Toshio Heike¹⁾ and Tatsutoshi Nakahata¹⁾

¹⁾*Department of Pediatrics, Graduate School of Medicine, Kyoto University*

²⁾*Division of Pediatrics, South Kyoto National Hospital*

³⁾*Division of Pediatrics, Shiga Prefectural Medical Center for Children*

In order to evaluate the changes in food allergen sensitization rates of allergic children, serum samples from 85 patients about 15 years ago (past group) and those from 90 current patients (present group) were randomly selected, and the specific IgE for six food allergens (wheat, peanuts, sesame, mackerel, ovomucoid, and kiwi) were measured with the CAP-RAST system. Sensitivity rates (class 2 or higher) for wheat and peanuts were significantly higher in the present than in the past group. Although there was no statistical difference in sensitivity rates (class 2 or higher) for kiwi between the groups, sensitivity rates (class 1 or higher) of the present group were significantly higher than those of the past group, indicating that the number of cases mildly sensitized to kiwi has been increasing. This trend was especially marked among children aged 6 or younger, and there was no statistical difference in sensitivity rates among those aged 7 or older. For the management of food allergy, special attention should therefore be paid not only to an increase in the number of patients, but also to changes in the kinds of causative foods.