

乳幼児卵アレルギーに対するケトティフェンの臨床効果

—皮膚症状を中心として—

金沢大学小児科

伊藤 茂 平谷美智夫 上田智子

国立療養所医王病院

武藤一彦

Key words: egg allergy — Ketotifen — skin manifestation

(受付: 5月7日, 1985)

はじめに

対象ならびに方法

ケトティフェンは肥満細胞からの化学伝達物質遊離阻害により、アレルギー反応を抑制する経口抗アレルギー薬として、気管支喘息、アレルギー性鼻炎に繁用されている¹⁾。一方、小児期のアトピー性皮膚炎に食物抗原が関与するとする報告も多く²⁾⁻⁴⁾、なかでも卵アレルギーはその頻度からも臨床最上問題となる食物抗原である。その誘発症状はアナフィラキシーショックをはじめとして、気管支喘息、蕁麻疹など多彩な症状が認められる。現在、食物アレルギーに対しては、抗原除去食による治療と、種々の薬剤による対症療法が行われ、その効果については多くの臨床家の認めるところである⁵⁾⁶⁾。しかしながら、除去食が長期にわたること、給食などの学校生活の問題もあり、完全除去の困難なことも少なくない。

今回我々は、経口抗アレルギー薬であるケトティフェンが、食物アレルギーの関与するアトピー性皮膚炎、湿疹、蕁麻疹に対して、症状を抑制しうるかを、卵白を用いた経口誘発試験とケトティフェン連用投与試験により検討し、その有用性を評価した。

1. 対象

昭和58年9月から昭和59年9月にかけて、当科アレルギー外来を受診した皮膚症状を有する患児で、病歴より卵アレルギーが推定され、ブリックテスト及び抗卵白IgE抗体が陽性を示し、卵白経口負荷試験より症状の再現増悪を認めた6カ月から5歳6カ月の男児11例、女児3例である。幼児期で屈曲部を中心とした限局性の特徴を有するものをアトピー性皮膚炎とし、湿疹との区別のつきにくい乳児期については全て湿疹とした。皮膚症状は多くが3カ月以下、遅くとも9カ月までには発現をみている。また、発現時の栄養法は母乳6例、人工栄養6例、混合栄養2例と差は認めなかったが、母乳6例中5例が2カ月以内に症状出現をみていることは興味深い。また、離乳食開始後の発現は3例のみであった。気道症状の合併は8例に認められ、年齢は症例7を除き全て1歳以上であった。また、5例にアレルギー性鼻炎を認めた。14例中12例にTable 1のごとくアトピー性疾患の家族歴を認めた。

2. 血清IgE値、IgE抗体、IgG抗体の測定

血清IgE値はPRIST (paper radioimmunosorbent test) 法により測定した。IgE抗体価はpaper disc RAST (radioimmunosorbent test) 法により、牛乳、卵白、オвалブミン (ovalbumin, OA)、大豆の食物抗原と、代表的吸入抗原であるコナヒョウヒダニ (*Dermatophagoides farinae*, D.f.) について測定した。OAのpaper discへのcouplingはWideら⁷⁾の方法に準じた。IgG抗体価はpolystyrene tubeによるRAST法⁸⁾で、卵白、OAについて測定した。なお、採血は本

Abbreviations: CE clinical evaluation; D.f. *Dermatophagoides farinae*; DSCG disodium cromoglycate; FC food challenge; OA ovalbumin; PRIST paper radioimmunosorbent test; RAST radioallergosorbent test

Table 1 Clinical symptoms and profiles of the patients

Case	Name	Age (months)	Onset (months)	Feeding at onset	Symptoms		Family history
					Skin	Respiratory	
1	M.O.	6	2	MM	E	—	AR
2	S.O.	7	2	MM	E	—	AR
3	Y.H.	8	1	MM	E&U	—	BA
4	K.F.	9	1	MM	E	—	AD&U
5	K.I.	9	6	AF	E&U	—	—
6	M.T.	11	9	AF	E&U	—	—
7	E.N.	8	2	MM	E	BA	BA
8	H.Y.	16	6	MM	E	BA	BA, AR&AD
9	N.G.	17	3	Mix	E	BA&AR	BA, AR&U
10	T.O.	31	2	AF	AD&U	BA&AR	AR
11	H.H.	32	3	AF	AD	BA&AR	BA, AR&U
12	M.N.	35	3	Mix	AD	BA	AR
13	K.K.	44	6	AF	AD	BA&AR	AR
14	Y.I.	66	4	AF	AD	BA&AR	BA&U

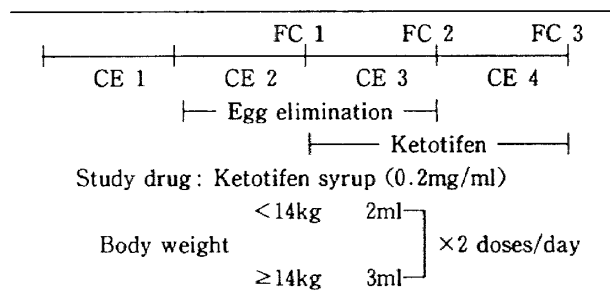
E=eczema, U=urticaria, AD=atopic dermatitis, BA=bronchial asthma, AR=allergic rhinitis, MM=mother's milk, AF=artificial feeding, Mix=mixed feeding.

Table 2 Symptom score in clinical evaluation

Skin manifestation	Grade
Inching	0: none
Erythema	1: mild
Urticaria	2: moderate
Erosion	3: severe

Four graded scores in each skin manifestation were accumulated as symptom score.

Table 3 Schedule of the study



Food challenge (FC) with 2 spoonful soft-boiled egg were evaluated by symptom score at maximum intensity.

Clinical evaluation (CE) of skin manifestations were performed by symptom score for 1 week, and compared CE 1 to CE 4 and CE 2 to CE 3.

研究開始時に行った。

3. symptom score

皮膚症状の評価は掻痒感、紅斑、蕁麻疹、びらん、4項目について4段階評価(症状なし0点、軽度1点、中等度2点、高度3点)で行った。誘発反応では各項目の最強点数の合計を symptom score とし、連用試験には各1週間の皮膚症状の平均により、各項目点数の総和を symptom score とした。

4. 経口誘発試験 (food challenge, FC)

スプーン2杯の半熟卵白を直接患児に経口摂取させ、15分、30分、1、2、3、6時間まで観察、全身図に皮膚反応を表記し、以降24時間まで自宅にて患児家族に記録させた。評価はケトティフェン投与前 (FC 1)、投与1週後 (FC 2)、2週後 (FC 3) における symptom score の比較により行った。ケトティフェン投薬から負荷試験までの時間は原則として3時間以内、FC 3ではFC 2で改善のみられなかった例では、1時間以内と

した。併用薬剤は外用薬、内服とも原則として24時間前より中止としたが、症例4、14では症状強く、負荷前後で投与量を変化させずに行った。

5. 連用試験

1週間の該当抗原除去食施行後、ケトティフェンを連用し、連用1週後より除去食を解除する検討方法をとった。除去食前の観察期間 (CE 1)、除去食のみ (CE 2)、除去食+ケトティフェン (EC 3)、除去食解除、ケトティフェンのみ (CE 4) の各1週間における symptom score を CE 1と CE 4、CE 2と CE 3間で対比することによりケトティフェンの効果を検討した。卵製品除去は群馬大学の食事表により⁶⁾、母乳栄養児で

Table 4 Laboratory data of the patients

Case	IgE	IgE RAST(PRU/ml)							IgG RAST(%)		Prick test			
		Mite	Egg	OA	Milk	Soy	Rice	Wheat	Egg	OA	Mite	Egg	Milk	Soy
1	218	<0.35	>17.5	n.d.	5.7				n.d.	n.d.	—	+	+	—
2	69	<0.35	0.8	n.d.	1.5				n.d.	n.d.	—	+	+	—
3	234	<0.35	>17.5	n.d.	<0.35	<0.35	<0.35	<0.35	n.d.	n.d.	—	+	—	—
4	101	<0.35	14.6	9.2	<0.35	<0.35	<0.35	<0.35	17.1	19.6	—	+	—	—
5	81	<0.35	2.5	0.6					25.6	11.3	—	+	—	—
6	75	<0.35	5.8	2.3	<0.35	<0.35	<0.35	<0.35	11.7	29.3	—	+	—	—
7	60	0.9	4.7	1.4	<0.35	<0.35			9.5	4.8	+	+	—	—
8	68	1.0	2.1	1.1	<0.35	<0.35			22.8	25.7	+	+	—	—
9	2043	>17.5	>17.5	6.3	1.2	>17.5	3.0	5.1	32.9	26.3	+	+	+	+
10	235	>17.5	2.0	n.d.	1.7				n.d.	n.d.	+	+	—	—
11	990	2.1	3.8	1.2	<0.35	5.2			14.7	19.6	+	+	—	+
12	1087	>17.5	10.3	10.4	<0.35	<0.35			19.3	16.6	+	+	+	—
13	766	10.4	17.4	8.8	0.9	9.6	2.5	3.1	19.0	20.9	+	+	+	+
14	2600	>27.5	>17.5	>17.5	3.2	3.7	3.7	2.9	5.3	14.9	+	+	+	+

は母親にも同様の除去食を指導した。

6. 使用薬剤

1ml中に0.2mgのケトティフェンを含有するザジテンシロップ（サンド薬品提供）を用い、体重により投与量を2段階（<14kg: 0.8mg/day, >14kg: 1.2mg/day）として朝夕2回食前1時間以内に分与した。

7. 統計処理

有意差検定はpair'd t testにより行った。

結 果

1. 抗体価

血清IgE値は60-2,600IU/mlと年齢に比し高値をとり、IgE抗体では卵白、OAに対する抗体価は全例高値(0.8->17.5PRU/ml)を示し、3歳以上の2例でも高値であった。他の食物抗原ではブリックテストと同様の結果が得られ、14例中、牛乳6例(43%)、大豆4例(29%)で高値を示した。また、吸入性抗原D.f.は皮膚症状のみの6例では感度以下、気道症状を合併する8例では0.9->17.5PRU/mlと高値を示した。IgG抗体価は症状、年齢との間で一定の傾向は認めなかった。また、IgE抗体との間にも相関は認めなかった。

2. 誘発試験

ケトティフェン投与前の誘発試験ではTable 5の反応が認められた。掻痒感と紅斑を全例に、蕁麻疹、びらんは約半数に認めた。下痢、嘔吐の消化器症状は1例を除き全て乳児に、呼吸器症状は対照的に1例を除

Table 5 Reactions to egg challenge prior to Ketotifen treatment in 14 children

Symptom	No.	(%)
Itching	14	(100)
Erythema	14	(100)
Urticaria	7	(50)
Erosion	8	(57)
Hoarseness	2	(14)
Cough	7	(50)
Wheeze	7	(50)
Vomit	5	(36)
Diarrhea	8	(57)
Fever	1	(7)

き全て1歳以上に認めた。症状発現は多くが5分以内で、1-2時間で誘発前の状態に復したが、約半数の症例1, 2, 3, 4, 10, 14では3-6時間後に再び強い蕁麻疹反応を示した。また、誘発試験の結果をFig. 1に示した。

ケトティフェン投与1週後の誘発試験では、14例中11例に著明な皮膚症状発現の抑制がみられ、残り3例でも連用2週後には抑制が認められた。この3例では投薬と誘発の間隔が3時間以上では十分な症状抑制はみられないが、1時間以内では強い抑制を認めた。次に抑制効果を3回の誘発試験のsymptom score平均で比較すると、ケトティフェン投与前の7.2に比し、投与1週、2週後ではそれぞれ1.6, 0.5と著明な低下を示した。他の症状の抑制については、嘔吐、下痢の消化器症状は全例抑制され、呼吸器症状では7例中4例

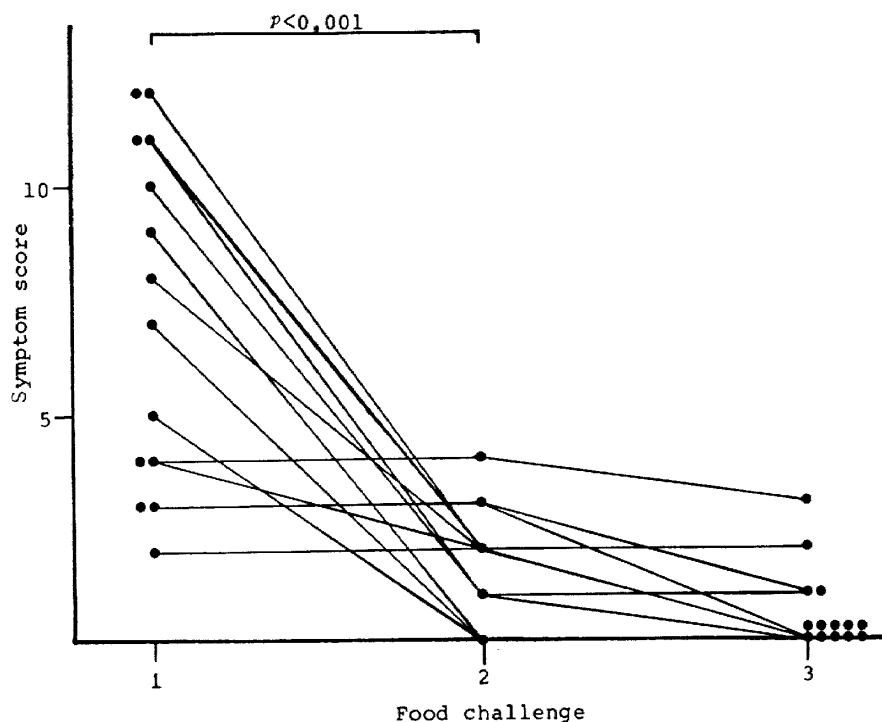


Fig. 1. Inhibitory effect of Ketotifen treatment on skin manifestation to egg challenge.

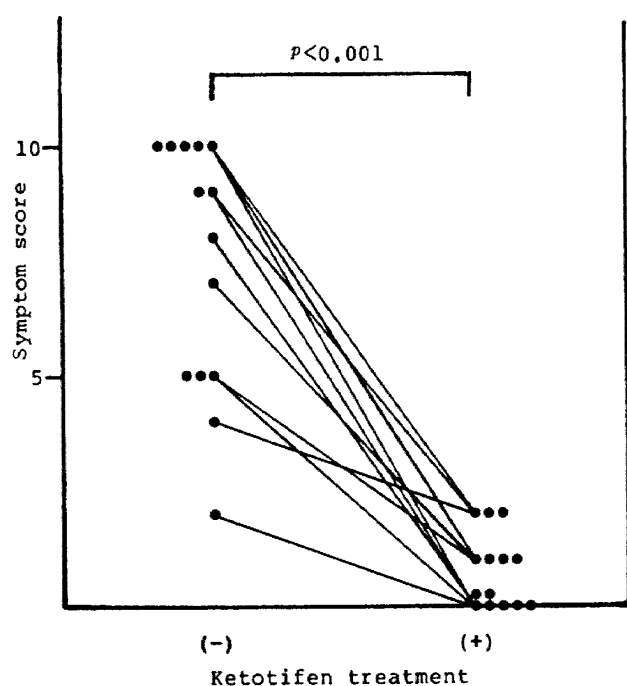


Fig. 2. Inhibitory effect of Ketotifen treatment on symptom score for 1 week without egg elimination (CE 1 vs CE 4).

に抑制がみられた。

3. 連用試験

Fig. 2に除去食を行わない期間でのケトティフェン投与による symptom score の変化を示す。14例中 7

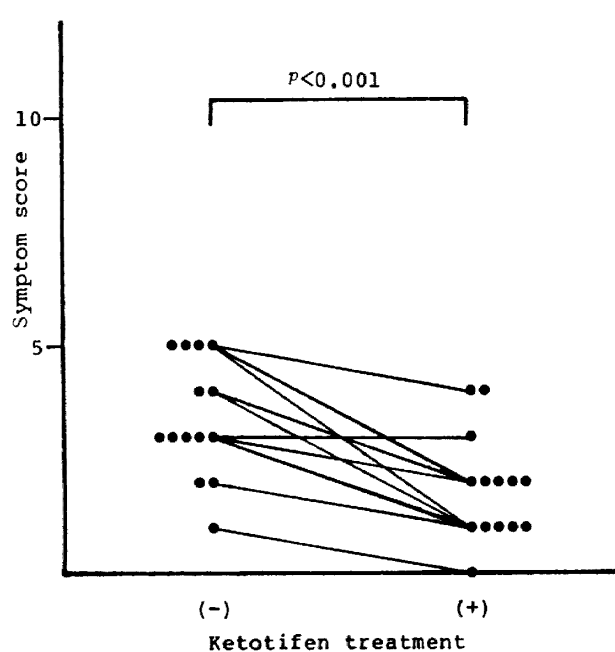


Fig. 3. Effect of Ketotifen treatment on symptom score for 1 week during egg elimination (CE 2 vs CE 3).

例、50%で症状消失を、他の例も全て著明な症状の改善を認めた。但し、本検討では除去食をケトティフェン投与に先行して行っており、その効果も加味された結果と考えられた。

次に除去食期間中の変化を Fig. 3に示す。除去食に

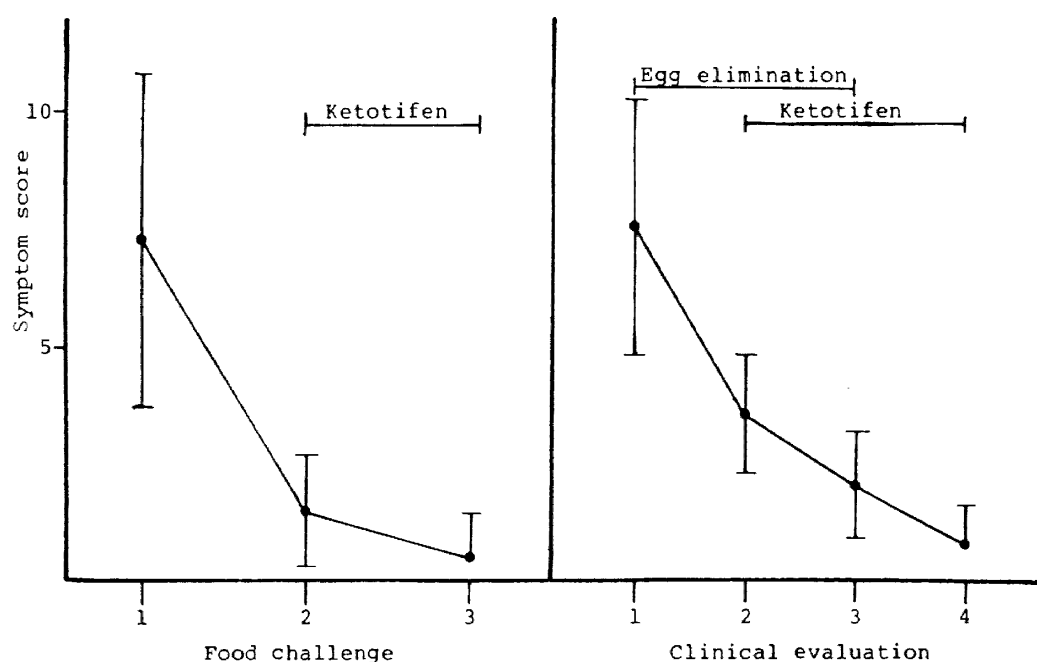


Fig. 4. Summary of the effect of Ketotifen treatment on skin manifestations in egg allergic patients.

Table 6 Summary of the study in symptom score

Case	Food challenge			Clinical evaluation			
	FC1	FC2	FC3	CE1	CE2	CE3	CE4
1	12	2	0	10	5	4	1
2	9	0	0	7	3	2	1
3	11	1	0	10	4	1	0
4	11	2	0	10	5	2	0
5	7	0	0	8	3	2	0
6	3	3	0	2	1	0	0
7	4	2	0	5	2	1	0
8	3	4	1	5	2	1	0
9	4	4	3	10	5	1	2
10	10	1	0	9	5	4	0
11	8	2	0	9	3	2	2
12	5	0	0	5	3	1	1
13	2	2	0	10	4	2	1
14	12	1	1	4	3	3	2
Ave.	7.2	1.7	0.4	7.4	3.4	1.8	0.7

考 察

乳幼児の湿疹、アトピー性皮膚炎では食物抗原の関与が報告され²⁾⁻⁴⁾、なかでも卵は頻度が高く、また乳児期では牛乳も関与が注目されている。多くの場合、抗ヒスタミン剤、副腎皮質ホルモン軟膏などの対症療法のみが行われるが、患児にとって皮膚症状は我々の想像以上に苦痛となっている。反面、一般的に加齢に伴い症状の軽快することが知られている。Dannaeus ら³⁾は加齢に伴った軽快の機序として、腸管粘膜の分泌型免疫系の成熟による抗原物質吸収の減少と細胞性免疫の発達により、食物抗原に対するIgE抗体が年齢と共に低下することを報告した。一方、May ら⁹⁾は食物に対して過敏性をもたない小児では低下するが、過敏性を有する小児では、むしろIgE抗体は加齢に伴い増加すると報告した。本研究でも3歳以上の2例では高値を示した。食物アレルギーの治療としては抗原除去食による治療と、薬剤による治療がいられている³⁾¹⁰⁾。前者では乳児期母乳栄養児にも胎内、母乳感作が認められ¹¹⁾⁻¹³⁾、Businco ら⁵⁾は妊娠後期から授乳期にかけての牛乳、卵摂取の制限と、9カ月までの長期母乳栄養を提唱している。しかし、原因抗原が多種にわたったり、患児が幼児期に入ると、除去食は必ずしも容易ではない。そこで後者の薬剤による治療が考えられる。

1979年 Dannaeus ら¹⁴⁾はDSCGをアトピー疾患を

より symptom score で50%程度に軽快した患児でも、14例中13例に改善を認めた ($p < 0.001$)。

誘発試験と同様 symptom score の平均で比較すると CE 2の3.4に比し、ケトティフェン連用後の CE 3、CE 4ではそれぞれ1.9、0.7と有意の低下を示した ($p < 0.001$)。

以上の結果を Fig. 4, Table 6に示した。

有する malabsorption の患児に経口投与し、OA の吸収が抑制され、更に OA 免疫複合体の産生をも抑制することを報告した。ケトティフェンは DSCG と類似の奏効機序が考えられる経口抗アレルギー薬であるが、乳幼児の食物アレルギーに使用した報告は未だ少ない。Zanussi ら¹⁰⁾は成人の食物アレルギー患者に投与し、少量の抗原では誘発反応を抑制しうるが、大量の抗原では抑制しえなかったと報告している。また、Neffen ら¹⁵⁾は13歳から49歳の食物アレルギー患者に本剤を投与し、経口誘発反応の抑制されることを報告した。

今回、皮膚症状を主症状とした卵アレルギー患児に本剤を投与し、効果を検討した。その結果、誘発15分以内の即時型反応と、3-6時間後の遅発型反応の両者とも抑制した。symptom score で14例中13例(93%)の患児に皮膚反応増悪の抑制を認めた。また、消化器症状も完全に抑制された。連用試験では全例に著明な湿疹、皮膚炎症状の改善を認め、14例中8例で連用2カ月後には、検討前より投与していた副腎皮質ホルモン外用薬、抗ヒスタミン内服薬の中止が、6例で減量が可能であった。除去食を先行させたことにより、その効果も加味された結果と考えられるが、除去食解除後も症状軽快が持続すること、検討後も連用を続けている10例では卵白、卵を含んだ食事で殆ど症状が消失していること、一旦中止した3例では卵製品摂取時に明らかな皮膚、消化器症状を示すことから、ケトティフェンによる効果と考えられた。

次に薬剤の効果持続時間は、経口誘発では3例において3時間以内と短かったが、連用試験後の結果では、服薬後6-7時間でも症状が出現せず、一般的な食事、間食(生卵や半熟卵は多くの患児で避けられている)では比較的長い効果時間を保つと考えられた。

本剤の奏効機序は肥満細胞からの化学伝達物質遊離阻害とされ、DSCG と類似しているが、腸管より速やかに吸収される点で異なる。その主たる活動場所は消化管と皮膚の2カ所が考えられる。DSCG では腸管粘膜からの抗原物質吸収の抑制が報告されており¹⁴⁾、本剤にも同様の機序があるのかもしれない。また、約半数の6例に認めた、誘発後一旦消失し再び異なった皮膚症状を発現する例にも奏効したことは Neffen ら¹⁵⁾のいうごとく、I型アレルギー反応以外の反応をも抑制しているのかもしれない。

以上より、本剤は食物抗原が関与するといわれる乳幼児期湿疹、アトピー性皮膚炎に対し、極めて有用な

薬剤と考えられた。

まとめ

6カ月から5歳の卵アレルギー患児14例にケトティフェンを投与し、皮膚症状に対する効果を検討した。抗卵白IgE抗体は全例高値をとり(0.8->17.5PRU/ml)、3歳以上の2例でも高値を示した。卵白とOAに対するIgG抗体は測定し得た全例高値を示したが、年齢、症状との間に一定の傾向は認めなかった。

卵白経口誘発試験では、ケトティフェン投与により皮膚、消化器、呼吸器症状でそれぞれ93、100、57%の患児に抑制をみとめた。この抑制効果は多くの患児で投与後3時間以上認めたが、3例では1時間に比し、3時間では弱い抑制効果であった。

連用試験では、全例に著明な皮膚症状の改善をみとめた($p<0.001$)。この効果は一般的な食事(卵や卵含有食品の少量)では6-7時間持続した。

以上より、ケトティフェンは食物アレルギーによる皮膚疾患々児に対して、除去食を先行した場合、極めて有用な薬剤と考えられた。

稿を終えるにあたり御協力頂きました国家公務員共済組合連合会北陸病院、宮森加甫子先生に深謝致します。

本論文の要旨は第21回小児アレルギー研究会において発表した。

文 献

- 1) Craps, L.P. and Ney, U.M.: Ketotifen: Current views on its mechanism of action and their therapeutic implications. *Respiration* 45, 411-421, 1984.
- 2) Hannuksela, M.: Food allergy and skin diseases. *Ann. Allergy* 51, 269-272, 1983.
- 3) Dannaeus, A.: Management of food allergy in infancy. *Ann. Allergy* 51, 303-306, 1983.
- 4) 向山徳子, 岩崎栄作, 馬場 実, 林 義久, 有田昌彦: 卵アレルギー小児における卵白抗原, オパルブミン, オボムコイドのIgE抗体ならびにIgG抗体. *アレルギー* 31, 106-113, 1982.
- 5) Businco, L., Marchetti, F., Pellegrini, G., Cantani, A. and Perlini, R.: Prevention of atopic disease in "at-risk newborns" by prolonged breast feeding. *Ann. Allergy* 51, 296-299, 1983.

- 6) 黒梅恭芳, 富所隆三: 食餌性アレルギー. 小児科 Mook 3, 224-232, 1978.
- 7) Wide, L., Bennich, A. and Johansson, S.G.O.: Diagnosis of allergy by in vitro test for allergen antibodies. *Lancet* 2, 1105-1107, 1967.
- 8) 坂本芳雄, 中川武正, 伊藤幸治, 宮本昭正: Radioallergosorbent test (RAST) による *Der-matophagoides farinae* 特異 IgG 抗体の測定. アレルギー 32, 940-946, 1983.
- 9) May, C.D., Remigio, C. and Pastorello, E.: A study of serum antibodies to isolated milk proteins and ovalbumin in infants and children. *Clin. Allergy* 7, 583-595, 1977.
- 10) Zanussi, C., Ortolani, C. and Pastorello, E.: Dietary and pharmacologic management of food intolerance in adults. *Ann. Allergy* 51, 307-310, 1983.
- 11) Kaplan, M.S. and Solli, N.J.: Immunoglobulin E to cow's milk protein in breastfed atopic children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 64, 122-126, 1979.
- 12) Warner, J.O.: Food allergy in fully breast-fed infants. *Clin. Allergy* 10, 133-136, 1980.
- 13) Gerrad, J.W. and Shenassa, M.: Sensitization to substances in breast milk: Recognition, management and significance. *Ann. Allergy* 51, 300-302, 1983.
- 14) Dannaesus, A., Inganas, M., Johansson, S.G.O. and Foucard, T.: Intestinal uptake of ovalbumin in malabsorption and food allergy in relation to serum IgG antibody and orally administered sodium cromoglycate. *Clin. Allergy* 9, 263-270, 1979.
- 15) Neffen, H., Oehling, A. and Subira, M.L.: A study of the protective effect of ketotifen in food allergy. *Allergol. Immunopathol.* 8, 97-104, 1980.

EFFICACY OF KETOTIFEN ON SKIN MANIFESTATIONS IN CHILDREN WITH EGG ALLERGY

Shigeru Ito, Michio Hiratani and Satoko Ueda

Department of Pediatrics, Kanazawa University

Kazuhiko Muto

Department of Pediatrics, National Sanatorium Ito Byouin

On fourteen children with egg allergy, aged six months to five years old, the effect to Ketotifen on their skin manifestations was evaluated.

Immunoglobulin E antibody levels to egg white were high (0.8 ->17.5 PRU/ml) in all cases, even in two patients over three years of age. Immunoglobulin G antibody to egg white and ovalbumin showed high levels in all cases examined. But its value has no relation with immunoglobulin E levels, age nor symptoms.

Ketotifen remarkably suppressed the reactions to oral egg challenge, by 93% of the patients in the skin symptoms, 100% in the gastrointestinal symptoms and 57% in the respiratory symptoms. This suppressive effect was usually reduced after 3 hours from medication, but in three cases this effect at 3 hours after medication was not enough compared to that of 1 hour.

During continuous medication, skin manifestations were remarkably suppressed in all cases. In addition, this effect continued about 6 to 7 hours on ordinary diets, which contained a small portion of egg or egg products.

These data show that oral Ketotifen has value in the treatment of patients with skin manifestations induced by food allergy.