

小児アレルギー疾患の診断における各種負荷試験の 実施時期に関する研究

第1報 食物負荷試験における最適負荷時期の検討

- 1) 国立小児病院アレルギー科
- 2) 国立小児病院小児医療研究センター
- 3) 東邦大学付属佐倉病院小児科
- 4) 東邦大学第二小児科

小沢達郎¹⁾⁴⁾ 椿 俊和¹⁾ 岩崎郁美¹⁾
赤沢 晃¹⁾ 斉藤博久²⁾ 飯倉洋治²⁾
小屋二六³⁾ 岸田 勝⁴⁾ 青木継稔⁴⁾

ある特定の食物摂取によって即時型アレルギー反応を引き起こした既往がある20例に、異なった時期に食物負荷試験を行い、負荷時期による症状発現の有無に差が認められるか検討した。入院後48時間以内に負荷試験を施行した群を Group I, 入院7日以降に施行した群を Group II とした。Group I は11名中9名が、Group II は9名中2名のみが陽性を示し、入院後48時間以内の負荷において有意に陽性が多かった ($p < 0.05$)。一方負荷試験陽性群と陰性群について負荷試験直前の好酸球%を調べたところ、陽性群で明らかな高値を示した ($p < 0.05$)。さらに Group II で入院時から各負荷試験直前までの好酸球%の推移をみると、陰性例では全例低下を示したが、陽性となった2例はほとんど低下しなかった。

以上入院後食物に対する過敏性は低下することが確かめられた。したがって、今後入院後に食物負荷試験を行う場合は、入院直後や外泊直後もしくはあらかじめ外来で行うことが患児の食物に対する過敏性の有無を正しく評価する方法であるといえる。

Key words: clinical stage — eosinophil level (%) in blood — food allergy — food provocation test

はじめに

食物アレルギーを決定する上で、または現在行っている食物制限が適切かどうか評価する上で負荷試験を行うことは必要と思われる。その方法としては、DBP-CFC (double-blind placebo controled food challenge) が現在世界的に信頼されているが¹⁾、その前に検討しておく方法があることが判明してきた。それは、家庭で特定の食物によって何らかの症状が誘発されても、入院後負荷試験を行うと症状が誘発されないというような²⁾³⁾同一個体での反応の差がどのような条件

により左右されるかについて検討することである。そこで今回われわれは、負荷試験の実施時期について検討を加えたので報告する。

対象および方法

1. 対象

1990年8月より1992年3月までに国立小児病院アレルギー科に入院した児のうち、ある特定の食物摂取により何らかの即時型反応を呈し該当食品を除去することにより症状の消失を認め、6カ月(乳児は2カ月)以上その食品を除去している気管支喘息(AS)、アトピー性皮膚炎(AD)単独あるいは両者を合併した20例を対象とした(Table 1, 2)。

年齢は生後5カ月より7歳0カ月で平均年齢は3.8歳(男児8例、女児12例)であった。20例中19例はAD

Received: July 12, 1993

Accepted: November 24, 1993

Abbreviations: AD atopic dermatitis; AS bronchial asthma; GM-CSF granulocyte/macrophage colony stimulating factor; IL-3 interleukin-3

Table 1 Patients profile of Group I

No.	Name	Age/Sex	Diagnosis	IgE (IU/ml)	IgE RAST Score	Eo% and Eo count before provocation
1	K. S.	5 M, M	AD	19	Egg white 3 D.f. 0	3.4 / 230
2	T. Y.	5 M, M	AD	170	Egg white 4 D.f. 0	5.3 / 540
3	M. N.	2 Y 2 M, F	AD	16000<	Egg white 6 D.f. 3	9.8 / 910
4	K. K.	3 Y 3 M, M	AD	270	Egg white 1 D.f. 3	6.6 / 750
5	K. I.	3 Y 3 M, F	AD	270	Milk 0 D.f. 2	6.4 / 350
6	Y. K.	5 Y 3 M, M	AD AS AR	560	Egg white 4 D.f. 4	11.5 / 580
7	Y. K.	5 Y 5 M, M	AD AS AR	530	Egg white 3 D.f. 5	9.9 / 580
8	S. M.	6 Y 3 M, F	AD AS	1100	Egg white 3 D.f. 5	7.0 / 350
9	R. K.	6 Y 4 M, F	AD AS	230	Egg white 1 D.f. 4	1.9 / 160
10	S. K.	6 Y 11 M, F	AD AS AR	1900	Milk 2 D.f. 4	2.5 / 200
11	E. T.	7 Y 0 M, F	AD AS	1400	Cheese 3 D.f. 4	9.0 / 500

Table 2 Patients profile of Group II

No.	Name	Age/Sex	Diagnosis	IgE (IU/ml)	IgE RAST Score	Eo% and Eo count before provocation
12	R. I.	1 Y 1 M, F	AD	35	Soybean 0 D.f. 0	2.6 / 130
13	S. N.	1 Y 2 M, F	AD	29	Egg white 1 D.f. 0	1.6 / 100
14	Y. Y.	1 Y 4 M, M	AS AR	140	Egg white 3 D.f. 3	9.2 / 610
15	M. N.	2 Y 4 M, F	AD	16000<	Egg white 6 D.f. 3	4.0 / 190
16	D. S.	3 Y 4 M, M	AD AS	14000	Egg white 3 D.f. 3	16.0 / 730
17	K. I.	3 Y 4 M, F	AD	270	Egg white 0 D.f. 2	1.0 / 60
18	S. O.	5 Y 3 M, F	AD AS	1000	Rice 2 D.f. 3	5.3 / 390
19	Y. N.	5 Y 6 M, M	AD	260	Milk 0 D.f. 4	3.3 / 180
20	R. K.	6 Y 4 M, M	AD AS	230	Egg white 1 D.f. 4	2.6 / 190

が中心で、10例はASが主な疾患だった。全例抗アレルギー剤を服用していたがステロイドを服用しているものはいなかった。

2. 方法

1) 負荷時期による分類

入院後48時間以内または5日以上外泊後24時間以内に負荷試験を行った群をGroup I、入院後7日以上経過して負荷試験を行った群をGroup IIとした。Group

Iは5カ月から7歳までの11名(平均4.2歳)で男5名女6名だった(Table 1). Group IIは1歳6カ月から6歳4カ月までの9名(平均3.3歳)で, 男3名女6名だった(Table 2). またGroup IのうちNo. 3と5はあらためて入院して, 7日以上経過し皮膚症状の改善をみてから同様の負荷テストを行い, それぞれGroup IIのNo. 15と17とした.

2) 試験方法

試験前少なくとも6カ月(乳児は2カ月)は該当食物を摂取していないことを食物日誌などで確認した. 抗アレルギー剤を服用している場合は24時間以上中止した.

試験当日は朝食を中止し手背静脈に血管を確保しヘパリンブロックしたのち除去していた食品(卵白14名, 牛乳3名, 米, チーズ, 大豆各1名)を3~30分かけて摂取させる open challenge test を行い, 症状の変化を観察した. 特に卵白はかたゆでにし体重1kgあたり0.3~0.5gを, 牛乳はいったん沸騰させ体重1kgあたり1mlを投与した.

また経時的に採血を行い, 白血球数と白血球分画中の好酸球%および好酸球数をテクニコン社製 TECH-NICON H. I. SYSTEM にて速やかに測定した.

3) 症状の評価

負荷後48時間まで症状の観察をおこなった. Bockらの提唱した food-challenge symptom score sheet を参考にし⁴⁾, 症状がないかあるいは皮膚症状が限局性紅斑にとどまるものは陰性とし, 明らかな痒疹, 蕁麻疹または鼻, 呼吸器, 腹部症状を呈した症例を陽性とした.

結 果

20例中11例が負荷試験陽性だった. 症状は皮膚の紅斑が8例でもっとも多く5例が痒みをともなっていた. その他の症状としては蕁麻疹4例, 鼻症状3例, 消化器症状3例, 呼吸器症状2例であったがショック症状を示した症例はなかった(Table 3). また, Group Iは11例中9例が陽性だったのに対しGroup IIは9例中2例のみが陽性であり, 入院後早期に負荷試験を行うと症状が誘発されやすく, 1週間以上経つとでにくいが, 統計学的にも確かめられた (Table 4).

またGroup Iの陰性例2例は, 退院後食物制限を解除しても症状の発現は認められず, 長期の除去例には

Table 3 Patients symptoms in positive provocation

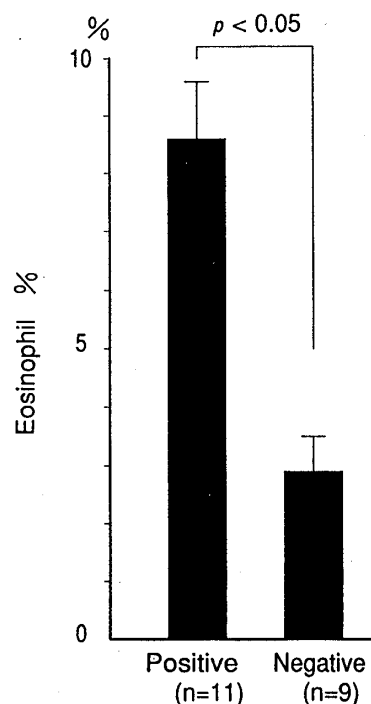
Group	No.	Name	Food	Symptoms induced by provocation	Eo.% and Eo. count before provocation
Group I	1	K. S.	Egg white	Erythema, Itching Urticaria	3.4 / 230
	2	T. Y.	Egg white	Erythema, Urticaria	5.3 / 540
	3	M. N.	Egg white	Erythema, Itching Vomit	9.8 / 910
	4	K. K.	Egg white	Erythema, Itching	6.6 / 750
	5	K. I.	Egg white	Erythema, Itching	6.4 / 350
	6	Y. K.	Milk	Erythema, Vomit Wheezing	11.5 / 580
	7	Y. K.	Egg white	Itching, Rhinorrhea Wheezing	9.9 / 580
	8	S. M.	Egg white	Erythema, Rhinorrhea Urticaria	7.0 / 350
	11	E. T.	Cheese	Itching, Sneezing Urticaria	9.0 / 500
Group II	14	Y. Y.	Egg white	Wheezing, Sneezing	9.2 / 610
	16	D. S.	Egg white	Erythema, Itching Abdominal pain	16.0 / 730

Table 4 Frequency of positive or negative provocation in each group

	Positive provocation	Negative provocation	Total
Group I	9(45%)	2(10%)	11(55%)
Group II	2(10%)	7(35%)	9(45%)
Total	11(55%)	9(45%)	20

$$\chi^2=4.90$$

$$p<0.05$$

Fig. 1. Eosinophil % in before each provocation (Mean $\pm$ SE).

食物負荷試験での確認も必要と思われた。さらに Group I の陽性例のうち No. 3 と 5 の症例はそれぞれ Group II の No. 15 と 17 と同一であり、入院 7 日以降の同一の負荷テストでも症状は誘発されなかった。一方、Group II の陽性例はいずれも AD や AS の症状の改善が他の症例に比べて遅く、しかも食物以外の因子でも症状の増悪を繰り返す重症例であった。また、Group II の陰性例は RAST が 0 または 1 のものは、家庭で極少量負荷食品を投与したがいずれも症状が誘発されたため制限中であり、RAST 2 以上のものはその低下をみるまで除去を続けている。一方負荷試験陽性群と陰性群で負荷試験直前の好酸球%を調べたところ、陽性群で明らかに高値を示した (Fig. 1)。さらに Group II で入院時から負荷試験直前までの好酸球%

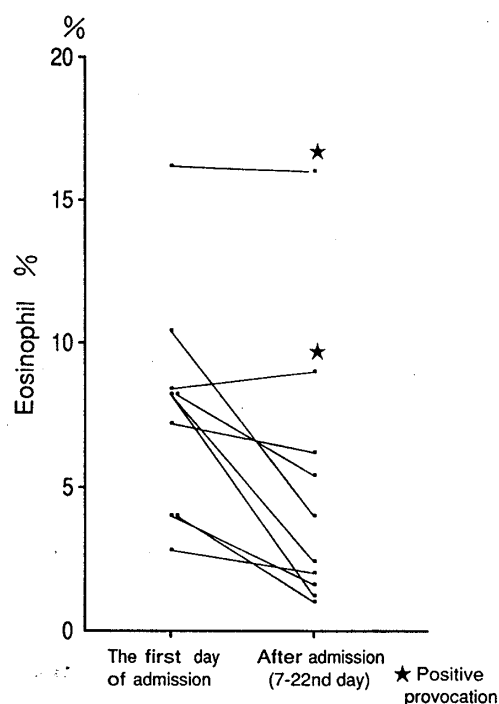


Fig. 2. Changes in eosinophil % after admission.

の変化を調べると、陰性例では入院後好酸球%が有意に低下していたが、陽性となった 2 例はほとんど変化がなかった (Fig. 2)。

考 案

食物アレルギーを決定する上で、または現在行っている食物制限が適切かどうか、あるいは食物制限の時期を決定する上で、食物負荷試験を行うことは必要と思われる。負荷試験を行う場としては、本邦では欧米と異なり、過剰反応時の対処の必要性和正確な症状把握を行う目的で、入院して施行することが多い⁵⁾⁶⁾。しかし一方で、家庭である特定の食物摂取によって何らかの症状が誘発されても、入院後あらためて負荷試験を行うと症状が誘発されないことは、しばしば経験するところである²⁾³⁾。このように同一個体について異なった時期に負荷試験を行った場合、特に入院中のさまざまな時期が試験結果にどのような影響を与えるか検討した報告は見あたらない。今回われわれが行った検討では、入院後 48 時間以内または 5 日以上外泊後 24 時間以内に負荷試験を行った Group I の 11 例中 9 例が陽性であった。これに対して、入院後 7 日以上経過して負荷試験を行った Group II では、9 例中 2 例のみが陽性であり、入院後または外泊後早期の負荷試験の方

が、症状が誘発されやすい結果となった。さらに症例 3, 15と 5, 17はそれぞれ同一症例でありながら入院 48時間以内の負荷テストで陽性を示し、皮膚症状が改善した入院 7日以降の負荷テストでは陰性を示した。このことは、乳児を除く対象症例の全例がダニの IgE RAST が陽性であることから、食物アレルギーの症状が特定の食物単一の抗原刺激のみにより発現するのではなく、複数の抗原刺激、特にダニなどの環境因子によっても起きやすくなっている可能性が考えられ大変興味深い。またこのことは、従来食物アレルギーという食物のみに気をとられ、除去のみを考えてきたことに対する 1つの警鐘ともいえる。結局、食物アレルギーといえども環境因子がアレルギー状態を高めている場合に、症状が起こりやすいと考えられる。その 1つの裏付けとして、負荷試験陽性例で明らかに負荷前の末梢血好酸球数の増加があげられる。これは好酸球の産生刺激因子である、IL-3, IL-5, GM-CSF などのサイトカインの増加⁷⁾⁻⁹⁾が生体内で起こり、アレルギー状態が高いことを示唆している。さらに入院後好酸球の低下の見られた症例全例が負荷試験陰性で、低下しなかった 2例が入院後も負荷試験陽性となったことは、好酸球数の産生、分化、寿命に関与する種々の因子が、食物アレルギーの症状発現に深く関与していることも示唆している。

一方負荷試験の実施方法としては最近欧米を中心に、DBPCFC が用いられることが多く¹⁴⁾¹⁰⁾¹¹⁾、本邦でも行われている¹²⁾。本法は客観性に優れ、理想的な試験方法といえるが、手技が煩雑で長い期間観察が必要なことや、食品成分を精製する過程で食品が変化を受け、本来の食品と異なったものを摂取する可能性があるなどのいくつかの問題点を含んでいる。いいかえれば、負荷テストはそれぞれ利点も有しており、open food challenge は、アレルゲンがはっきり特定できない症例に行うのに有利な方法であると思われる。いずれにしろ今後食物負荷試験の方法について一定の指針がまとめられることが望まれる。またその際、今回の研究で示したごとく、入院後食物に対する過敏性が低下することが多いことをふまえて、今後の食物負荷試験の方法を検討していく必要があるといえる。それ故、負荷試験を行った場合、いつ実施したかの記載も必要となってくる。

文 献

- 1) Sampson, H.A.: Food antigen-induced lymphocyte proliferation in children with atopic dermatitis and food hypersensitivity. *J. Allergy Clin. Immunol.* 91, 549-551, 1993.
- 2) 小沢達郎, 飯倉洋治: 特集・抗原別にみた診断法・食物。アレルギーの臨床 13, 87-92, 1993.
- 3) 勝沼俊雄, 飯倉洋治, 岩崎郁美, 大宜味亜矢子, 橋本光司, 赤沢 晃: 運動誘発性アナフィラキシーの治療・予防に関する研究。デサントスポーツ科学 11, 107-113, 1990.
- 4) Bock, S.A., Sampson, H.A., Atkins, F.A., Zeiger, R.S., Lehrer, S., et al.: Double-blind, placebo-controlled food challenge (DBPCFC) an office procedure: A manual. *J. Allergy Clin. Immunol.* 82, 986-997, 1988.
- 5) 内田啓司, 有田昌彦: 食物アレルギーの診断。治療学 25, 1189-1193, 1991.
- 6) 岩崎栄作: 食物除去試験・負荷試験。臨床免疫 20, 180-189, 1988.
- 7) 吉田彦太郎, 前田啓介, 田中洋一, 阿南貞雄: アトピー性皮膚炎と好酸球。アレルギー 40, 489-493, 1991.
- 8) Sonoda, Y., Arai, N. and Ogawa, M.: Human regulation of eosinophilopoiesis in vitro; analysis of the targets of interleukin-3, granulocyte/macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) and interleukin-5. *Leukemia* 3, 14-18, 1989.
- 9) Clutterbuck, E.J., Hirst, P.M.A. and Sanderson, C.J.: Human interleukin-5 (IL-5) regulates the production of eosinophils in human bone marrow cultures: Comparison and interaction with IL-1, IL-3, IL-5 and GM-CSF. *Blood* 73, 1504-1512, 1989.
- 10) Sloper, K.S., Wadsworth, J. and Brostoff, J.: Children with atopic eczema. I: Clinical response to food elimination and subsequent double-blind food challenge. *Quartely J. Med. New Series* 80, 677-693, 1991.
- 11) Jewett, D.L., Fein, G. and Martin, H.: A double-blind study of symptom provocation to determine food sensitivity. *N. Engl. J. Med.* 323, 429-433, 1990.
- 12) 近藤直実, 福富 悌, 縣 裕篤, 篠田紳司, 小沢武司, 他: 食物アレルギーにおける食物負荷試験—特に double-blind, placebo-controlled food challenge の実際とその位置づけ。小児科臨床 46, 6-12, 1993.

DOES CLINICAL STAGE HAVE ANY INFLUENCE ON THE RESULTS OF PROVOCATION TESTS IN ALLERGIC CHILDREN?

I. The Best Clinical Stage for Food Provocation Tests

Tatsuro Koshibu^{1,4)}, Toshikazu Tsubaki¹⁾, Ikumi Iwasaki¹⁾, Akira Akasawa¹⁾, Hirohisa Saito²⁾, Yoji Iikura²⁾,
Niroku Koya³⁾, Masaru Kishida⁴⁾ and Tsugutoshi Aoki⁴⁾

¹⁾*Department of Allergy, National Children's Hospital*

²⁾*Department of Allergy, National Children's Medical Research Center*

³⁾*Second Department of Pediatrics, Toho University*

⁴⁾*Department of Pediatrics, Sakura Hospital, Toho University*

To investigate the best clinical stage for food provocation tests, twenty allergic patients who had early allergic reactions induced by any kind of food were tested. The patients were classified into two groups. Group I; open-food challenge tests were performed on eleven patients within 48 hours of admission. Group II; the tests were performed on nine patients seven or more days after admission.

In these food provocation tests, there were nine positive results in Group II ($p < 0.05$). The percentage of eosinophils in the blood was higher in cases of positive provocation than in cases of negative provocation ($p < 0.05$). Moreover the percentage of eosinophils decreased after admission day by day in the provocation-negative patients of Group II, but there was no change in the provocation-positive patients.

These results suggest that individual sensitivity to food decreased after admission. Therefore, in order to assess the actual sensitivity of allergic children it is necessary that food provocation tests be performed within two days of admission or before admission.
