

〔原 著〕

小麦Ⅰ型アレルギーに及ぼす Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs や抗アレルギー薬の効果

横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学

猪又直子 中村和子 山根裕美子 藤田浩之
高倉桃子 菅原万理子 大砂博之 池澤善郎

【背景・目的】アスピリンは小麦Ⅰ型アレルギーへの増強効果を示す薬剤として知られているが、今回その他の NSAIDs や抗アレルギー薬が及ぼす効果について検討した。

【方法】経口負荷試験によりアスピリンの小麦アレルギーへの増強効果を認めた成人7例を対象としCAP-RAST, プリックテスト(SPT), NSAIDs や抗アレルギー薬を組み合わせた負荷試験を施行した。

【結果】対象患者は小麦単独摂取によるアレルギー4例, 小麦依存性サリチル酸誘発アナフィラキシー3例。CAP-RAST は4/7例, SPT は5/7例が小麦とグルテン共に陽性。負荷試験でジクロフェナクは1/2例で増強効果を示すもエトドラクは5/5例で増強効果を認めなかった。DSCG は4/4例で完全な抑制効果を認めず, うち1例は増強効果を示した。フェキソフェナジン, オロパタジン, クロルフェニラミン施行例全例で抑制効果を認めた。

【結語】小麦アレルギーに対しエトドラクは増強効果を認めにくい。また抗アレルギー薬の方がDSCGより予防効果が高い傾向があった。

Key words : antihistamines — aspirin — nonsteroidal anti-inflammatory drugs — wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis — wheat allergy

はじめに

小麦摂取によるⅠ型アレルギーには、小麦単独摂取によりアレルギー症状を呈するいわゆる小麦アレルギー(wheat allergy: WA)と、症状誘発にあたり運動が増強因子として関与する小麦依存性運動誘発アナフィラキシー(wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis: WDEIA)が一般に知られている。1990

年にアスピリンが増悪因子と考えられたWDEIAが本邦で初めて報告¹⁾されて以来、小麦Ⅰ型アレルギーへ及ぼすアスピリンの効果が注目されてきた。その結果、運動のかわりにアスピリンを組み合わせることで誘発しえたWDEIA²⁾や、小麦摂取単独ないし小麦摂取と運動の組み合わせでは誘発されないが、小麦摂取にアスピリンなどのサリチル酸を組み合わせると誘発されたことから小麦依存性サリチル酸誘発アナフィラキシー(wheat-dependent, salicylic acid-induced anaphylaxis: WDSIA)とみなされる例³⁾も報告されるようになった。また、WAにおいてもアスピリンによるアレルギー症状の増強効果が確認されたことから⁴⁾、アスピリンは小麦Ⅰ型アレルギーの増悪因子となりうる代表的な薬剤として認知されるようになった。

一方、小麦は我々の食生活のなかで様々な食品に含まれているために、小麦を完全に除去することは難しい。とくに社会生活を送る成人例では小麦の除去を心がけていても実際には少量ながら摂取している例も

Received : March 16, 2006

Accepted : June 2, 2006

Abbreviations : COX cyclooxygenase ; DSCG disodium cromoglycate ; NSAIDs nonsteroidal anti-inflammatory drugs ; WDEIA wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis ; WA wheat allergy ; WDSIA wheat-dependent salicylic acid-induced anaphylaxis

猪又直子：横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学〔〒236-0004 神奈川県横浜市金沢区福浦3-9〕

E-mail : ninomata@med.yokohama-cu.ac.jp

Table 1 Clinical features of cases with wheat allergy

Diagnosis	Case	Age/Sex	Age of onset	Episode	Symptom	Atopic disease	Ref
WA	1	23F	18	bread+walk	U, Dy	AR	5
	2	23F	21	curry rice +tennis waffle chinese noodles in soup + walk	U, Dy, Co, Hy	BA	6
	3	68M	66	spaghetti +walk bread	U, Dy	None	7
	4	56F	49	aspirin+curry udon bread + walk	U	None	
WDSIA	5	30F	28	deep-fried shrimp NSAIDs + bread	U, Dy, Co, Hy	BA	8
	6	21F	18	bread+run or bathing chinese noodle + run	U	AR	
	7	37M	25	udon+bolley ball curry rice + run	U, Dy	None	

WA:wheat allergy, WDSIA:wheat-dependent, salicylic acid-induced anaphylaxis, U:urticaria, Dy:dyspnea, Co: consciousness loss, Hy: hypotension, BA: bronchial asthma, AR: allergic rhinitis.

少なくない。しかし、頭痛、歯痛や腰痛などの疼痛治療および感冒時の解熱のために nonsteroidal, anti-inflammatory drugs (NSAIDs) を臨時で服用する必要性に迫られる場面もあり、その場合にアスピリン以外のどの種類の NSAIDs を内服するのが適切であるか判断に苦慮することがある。そのため、小麦摂取による I 型アレルギー症状を増悪させにくい NSAIDs や予防効果が高い薬剤についての知見を増やすことは、患者の QOL を向上させることにもつながり、臨床上有用であると考えられる。

そこで、本稿では、経口負荷試験によりアスピリンによる小麦 I 型アレルギー反応への増強効果が認められる成人例を対象として、アスピリン以外の NSAIDs や抗アレルギー薬がアレルギー反応に及ぼす効果について検討したので報告する。

方 法

1. 対象

対象患者は、6 年間 (平成 12~17 年) に、当科にて精査を施行した小麦 I 型アレルギー成人例の中から負荷試験によりアスピリンによるアレルギー反応への増強効果が認められた成人 7 例である (Table 1)^{5)~8)}。男

女比は 2:5 で、平均年齢は 36.8 歳 (平均 21~68 歳) である。これらの症例は問診上、小麦をほぼ毎日摂取していたが症状は間歇的に出現し、小麦摂取時だけでなく、小麦摂取後の運動中や小麦摂取時に解熱鎮痛薬を服用した場合にも蕁麻疹、呼吸困難、意識消失などの症状が出現したエピソードをもっていた。

2. 血清中の総 IgE 値と特異的 IgE 抗体価、末梢血好塩基球のヒスタミン遊離能

総 IgE 値と、小麦・グルテンの特異的 IgE 抗体価は CAP-RAST (スウェーデンダイアグノスティックス, Uppsala, Sweden) で測定し、末梢血好塩基球のアレルゲン刺激ヒスタミン遊離能はヒスタミン遊離試験キット (シオノギ, 大阪, 日本) で測定した。

3. プリックテスト (skin prick test: SPT)

SPT には、小麦は鳥居標準試薬 (鳥居, 東京, 日本) を用い、グルテン (和光純薬, 大阪, 日本) は蒸留水で溶解し抽出、濾過した後、濃度 1mg/ml に生食に溶解した液として用いた。プリックテストの判定は、抗原刺激によって発現した膨疹平均直径が陽性対照である二塩酸ヒスタミン (10mg/ml) の膨疹平均直径の 25% 以上を +, 50% 以上を 2+, 100% 以上を 3+, 200% 以上を 4+ とした⁹⁾。鳥居対照液の膨疹径を陰

性対照とした。

結 果

4. 負荷試験

負荷試験は、末梢静脈路を確保の上、経時的にバイタルサインの確認をし、医師立会いのもとで施行した。基本的には負荷試験の6時間前から禁食とし、負荷開始から負荷後3時間はベッド上安静とした。小麦負荷は、小麦粉と水を混合、攪拌した後、加熱して作成したおやきを用いた。また、小麦負荷量については少量として20~25gを、多量として症例5では50g、それ以外の症例で100gを負荷した。運動負荷は、小麦摂取後ベッド上安静1時間後に実施し、トレッドミルにてBruce IV 度またはエルゴメーター運動負荷では100~150W・15分とした。

薬剤負荷は、NSAIDsについては小麦負荷の1時間前に内服した。薬剤を組み合わせた負荷試験は、1日に1種類のみとし、異なる負荷試験を実施する場合は24時間以上間隔をあけることとした。負荷に用いたNSAIDsはアスピリン末(0.5g, 1.0g, 1.5g)と、アスピリンと同じ酸性系NSAIDに属すジクロフェナック(50mg)、エトドラク(200mg)の計3種とした。アスピリン末の通常1回投与量は1.0~1.5gであるが、本研究では約半量に相当する0.5gを初期量として、小麦摂取によるアレルギー症状への効果がみられない場合には常用量の範囲で増量した。アスピリンにより増強効果が確認された条件と同等ないしそれより負荷量を増大した条件において、アスピリンの代わりに他のNSAIDsを組み合わせ負荷試験を実施した。抗アレルギー薬についての検討では、各症例で陽性となった負荷条件に抗アレルギー薬を前投与することによって、効果を判定した。検討に用いた抗アレルギー薬はクロモグリク酸ナトリウム(DSCG)(1.0g)と、抗ヒスタミン薬である塩酸フェキソフェナジン(60mg)、塩酸オロパタジン(5mg)、マレイン酸クロルフェニラミン(2mg)の計4種を用いた。原則としてDSCGは、小麦摂取30分前、抗ヒスタミン薬3剤は1時間前に内服することとした。ただし、症例1は、クロモグリク酸ナトリウムを3日間継続投与した。また、原則として陽性となった負荷試験において、同意が得られた場合に経時的に血漿ヒスタミン値を測定した。

1. 負荷試験結果による分類

対象患者の全例が、アスピリン内服または運動負荷では無症状であった。負荷試験の結果から、小麦単独摂取によりアレルギー症状が出現した例(WA)は4例で、小麦摂取単独ないし小麦摂取後運動負荷では誘発されないが、アスピリン内服後小麦摂取で誘発された例(WDSIA)は3例であった(Table 2)。

2. 血液検査所見とSPTの結果

CAP-RASTについては7例中4例(57%)で小麦とグルテンともに陽性を示した(Table 3)。HRTについては、クラス4がWA1例(症例1)で、クラス1はWA1例(症例3)であった。SPTについては、小麦とグルテンともに7例中5例(71%)が陽性であった。ちなみに、SPT陰性対照液は全例で陰性であった。

3. 小麦経口負荷試験における運動の効果

WA4例において、症状が誘発されない程度の少量の小麦摂取に運動負荷を組み合わせたと、2例(症例2, 症例4)で陽性となった(Table 2)。

4. 小麦経口負荷試験におけるNSAIDsの効果

WA4例において、症状が誘発されない程度の少量の小麦摂取に、アスピリン0.5g内服を付加したところ3例で陽性となった。残る1例(症例3)では、アスピリンを0.5gから1.5gまで増量したところ症状が誘発された。

症例ごとに、アスピリンの増強効果が確認された負荷条件において、アスピリンの代わりにジクロフェナックないしエトドラクを用いて負荷試験を行った。ジクロフェナックはWAの2例中1例(症例2)でアレルギー反応への増強効果がみられた。一方、エトドラクは5例全例で増強効果がみとめられなかった。なかでも、症例5と症例6では、該当条件である小麦多量摂取に運動負荷を追加してエトドラクの効果を検討したが、症状は出現しなかった。ただし、ジクロフェナック、エトドラク単独内服によって症状が出現した例はなかった。

5. 小麦経口負荷試験における抗アレルギー薬の効果

DSCGはWA4例では1例(症例2)で蕁麻疹の出現を抑制したものの呼吸苦、顔面灼熱感、両腕のしびれ

Table 2 Results of challenge tests

Challenge			Case						
Wheat	Exercise	Drug	WA				WDSIA		
			1	2	3	4	5	6	7
Small amount	-	-	$\begin{matrix} - \\ (NT) \end{matrix}$	$\begin{matrix} - \\ (2.0 \rightarrow 1.9) \end{matrix}$	$\begin{matrix} - \\ (NT) \end{matrix}$	$\begin{matrix} - \\ (0.6 \rightarrow 1.9) \end{matrix}$	$\begin{matrix} - \\ (NT) \end{matrix}$	$\begin{matrix} - \\ (NT) \end{matrix}$	$\begin{matrix} - \\ (2.8 \rightarrow 1.8) \end{matrix}$
Large amount	-	-	$\begin{matrix} + + \\ (1.7 \rightarrow 1.5) \end{matrix}$	$\begin{matrix} + \\ (NT \rightarrow 2.9) \end{matrix}$	$\begin{matrix} + \\ (1.6 \rightarrow 1.2) \end{matrix}$	$\begin{matrix} + \\ (1.5 \rightarrow 1.4) \end{matrix}$	$\begin{matrix} - \\ (NT) \end{matrix}$	$\begin{matrix} - \\ (NT) \end{matrix}$	$\begin{matrix} - \\ (1.4 \rightarrow 1.1) \end{matrix}$
Small amount	+	-	$\begin{matrix} - \\ (1.7 \rightarrow 1.3) \end{matrix}$	$\begin{matrix} + \\ (1.5 \rightarrow 1.4) \end{matrix}$	$\begin{matrix} - \\ (NT) \end{matrix}$	$\begin{matrix} + + \\ (0.9 \rightarrow 1.7) \end{matrix}$	NT	$\begin{matrix} - \\ (NT) \end{matrix}$	$\begin{matrix} - \\ (NT) \end{matrix}$
Large amount	+	-	NT	NT	NT	NT	$\begin{matrix} - \\ (NT) \end{matrix}$	$\begin{matrix} - \\ (NT) \end{matrix}$	$\begin{matrix} - * \\ (NT) \end{matrix}$
Small amount	-	ASP 0.5g	$\begin{matrix} - \\ (NT) \end{matrix}$	$\begin{matrix} + + \\ (1.8 \rightarrow 1.4) \end{matrix}$	$\begin{matrix} - \\ (NT) \end{matrix}$	$\begin{matrix} + \\ (1.7 \rightarrow 1.6) \end{matrix}$	NT	$\begin{matrix} - \\ (NT) \end{matrix}$	$\begin{matrix} - \\ (1.4 \rightarrow 1.3) \end{matrix}$
Small amount	-	ASP 1.5g	NT	NT	$\begin{matrix} + + \\ (1.4 \rightarrow 1.7) \end{matrix}$	NT	NT	NT	$\begin{matrix} - \\ (1.2 \rightarrow 1.4) \end{matrix}$
Large amount	-	ASP 0.5g	NT	NT	NT	NT	$\begin{matrix} + + + \\ (1.7 \rightarrow 250) \end{matrix}$	$\begin{matrix} + \\ (NT) \end{matrix}$	$\begin{matrix} + + * \\ (NT \rightarrow 5.8) \end{matrix}$
Small amount	+	ASP 0.5g	$\begin{matrix} + + + \\ (1.0 \rightarrow 35) \end{matrix}$	NT	$\begin{matrix} - \\ (NT) \end{matrix}$	NT	$\begin{matrix} - \\ (NT) \end{matrix}$	NT	NT
Small amount	-	ETO200mg	NT	$\begin{matrix} - \\ (NT) \end{matrix}$	$\begin{matrix} - \\ (NT) \end{matrix}$	$\begin{matrix} - \\ (1.9 \rightarrow 1.2) \end{matrix}$	NT	NT	NT
Large amount	-	ETO200mg	NT	NT	NT	NT	$\begin{matrix} - (+ \text{ ex}) \\ (NT) \end{matrix}$	$\begin{matrix} - (+ \text{ ex}) \\ (NT) \end{matrix}$	NT
Small amount	-	DIC 25mg	NT	$\begin{matrix} + \\ (1.8 \rightarrow 6.6) \end{matrix}$	$\begin{matrix} - \\ (NT) \end{matrix}$	NT	NT	NT	NT
Small amount	-	DSCG 1.0g	$\begin{matrix} + (+ \text{ ASP0.5g} + \text{ ex}) \\ (NT) \end{matrix}$	NT	NT	$\begin{matrix} + + \\ (1.1 \rightarrow 3.7) \end{matrix}$	NT	NT	NT
Large amount	-	DSCG 1.0g	NT	$\begin{matrix} + \\ (1.4 \rightarrow 1.2) \end{matrix}$	$\begin{matrix} + \\ (NT) \end{matrix}$	NT	NT	NT	NT
Large amount	-	FEX 60mg	NT	$\begin{matrix} - \\ (0.8 \rightarrow < 0.5) \end{matrix}$	NT	NT	NT	NT	$\begin{matrix} - (+ \text{ ASP0.5g}) * \\ (NT) \end{matrix}$
Small amount	-	OLO 5mg	NT	NT	$\begin{matrix} - (+ \text{ ASP1.5g}) \\ (NT) \end{matrix}$	NT	NT	NT	NT
Large amount	-	CHL 2mg	NT	NT	NT	$\begin{matrix} - \\ (1.6 \rightarrow 1.5) \end{matrix}$	NT	NT	NT

"Small amount" indicates 20 ~ 25g. "large amount" indicates 50g in the challenge* of case 7, whereas it indicates 100g in other challenges. Numbers in parenthesis indicates plasma histamine level (nmol/L) before and after wheat challenges.

- : no symptom, + : local urticaria, + + : generalized urticaria, + + + : anaphylaxis, NT : not tested, ex : exercise, ASP : aspirin
ETO : etodolac, DIC : diclofenac, DSCG : disodium cromoglycate, FEX : fexofenadine, OLO : olopatadine, CHL : chlorpheniramine.

感などの自覚症状までは完全に抑制されなかった。ほか3例においては症状の抑制は全くみられず、なかでも症例4では症状が誘発されない程度の少量の小麦摂取との組み合わせでも症状が出現したことから、DSCGによる増強効果の可能性が疑われた。再現性を確認するため同試験を2回実施したが、2回ともDSCGによる増強効果がみられ、再現性が確認された。2回目の検査における血漿ヒスタミン値について、DSCG内服前は1.3nmol/L、内服30分後であり小麦20g摂取直前は1.1nmol/L、小麦20g摂取1時間後の有

症状時は3.7nmol/Lであった。また、この2回目の負荷中の血液中DSCG濃度をhigh-performance liquid chromatographyで測定したところ、摂取前では測定感度以下であったが、内服1時間後に69ng/ml、症状出現時には45ng/mlまで上昇していた。

抗ヒスタミン薬については、塩酸フェキソフェナジンはWA1例(症例2)とWDSIA1例(症例7)の計2例に、塩酸オロパタジンはWA1例(症例3)、マレイン酸クロルフェニラミンはWA1例(症例4)に施行したところ全例でアレルギー症状への抑制効果がみとめ

Table 3 Results of the blood tests and skin prick tests

Diagnosis	Case	SPT	CAP-RAST (class)	HRT (class)	Total IgE (IU/ml)
WA	1	Wheat 3 +	Wheat 2	Wheat 4	373
		Gluten 3 +	Gluten 3		
	2	Wheat 3 +	Wheat 0	Wheat NT	94
		Gluten 3 +	Gluten 2		
	3	Wheat 3 +	Wheat 2	Wheat 1	471
		Gluten 2 +	Gluten 1		
	4	Wheat 1 +	Wheat 0	Wheat -	23
		Gluten 1 +	Gluten 0		
WDSIA	5	Wheat 3 +	Wheat 3	Wheat NT	676
		Gluten 2 +	Gluten 2		
	6	Wheat 1 +	Wheat 1	Wheat -	719
		Gluten 0	Gluten 1		
	7	Wheat 4 +	Wheat 2	Wheat NT	720
		Gluten 2 +	Gluten 2		

NT : not tested.

られた。とくに、塩酸フェキソフェナジンは症例7で小麦摂取にアスピリン内服を組み合わせた負荷においても症状を完全に抑制した。ただし、DSCG、塩酸フェキソフェナジン、マレイン酸クロルフェニラミン、塩酸オロパタジンの単独内服によって症状が出現した例はなかった。

6. 負荷試験における血漿ヒスタミン値の変動

小麦負荷前後で血漿ヒスタミン値が2nmol/L以上上昇した負荷条件は、症例1では小麦少量摂取+アスピリン内服+運動負荷、症例2では小麦少量摂取+アスピリン内服、小麦少量摂取+ジクロフェナク内服と小麦少量摂取+DSCG内服、症例5と症例6では小麦多量摂取+アスピリン内服であった。

考 察

アスピリン以外のNSAIDsが小麦アレルギーに及ぼす効果について臨床的に検討した報告は稀であり、我々が調べた限り、ジクロフェナクによって増強効果がみとめられた小麦アナフィラキシーの1例だけである¹⁰⁾。今回は、シクロオキシゲナーゼ(cyclooxygenase: COX) 阻害薬の中から、アスピリンと同じ酸性系NSAIDsであるジクロフェナクとエトドラクについて検討した。アスピリンとジクロフェナクはほとんどすべての細胞に構成型酵素として発現している

COX1と、炎症部位に早期に誘導的に発現するCOX2の双方を阻害するのに対し、エトドラクはCOX1よりもCOX2をより選択的に阻害する。後者は腸管に恒常的に発現するCOX1を比較的阻害しにくいことから、前2者に比べ腸管粘膜障害などの有害事象が軽減され则认为られている。本検討においてジクロフェナクでは2例中1例でアレルギー反応への増強効果がみられたのに対し、エトドラクでは5例全例において症状への増強効果はみられなかった。よって、検討した3剤の中では、エトドラクが小麦I型アレルギーへの効果を及ぼしにくい薬剤であると考えられた。NSAIDsが小麦I型アレルギーに及ぼす効果についての機序は、①COX阻害作用によりヒスタミン遊離を抑制するプロスタグランディンE2¹¹⁾⁻¹⁴⁾の産生が低下しヒスタミン遊離が促進される、②リポキシゲナーゼ(LO)系が促進し中間代謝産物である5ヒドロキシエイコサテトラエン酸が増加することによってヒスタミン遊離が促進される¹⁵⁾、③NSAIDsによる腸管粘膜障害によって抗原吸収が促進されることなどが考えられている¹⁶⁾。WDEIAではアスピリン内服によって、WDEIAの主要抗原であるグリアジンの血液中濃度が臨床症状と平行して上昇することが明らかにされており¹⁷⁾、この結果は③を裏づけるものと考えられる。胃腸管粘膜の透過性に対するNSAIDsの効果について、COX2選択性阻害薬に分類されるcelecoxibとmeloxicamの2者を比較検討した報告¹⁸⁾がある。この中で、COX2選択性がより高いcelecoxibはmeloxicamより胃腸管

粘膜の透過性へ影響が及ぼしにくいことが示されている。よって、本検討の結果も併せて考えると、COX2 選択性が高い NSAIDs は COX2 選択性が低い NSAIDs に比べ、消化管粘膜の透過性の亢進を引き起こしにくく、I 型アレルギーへの影響が少ない可能性が示唆された。ただし、検討した症例数が少ないため、今後さらに症例を積み重ねたうえで検討する必要がある。

抗アレルギー薬として DSCG と抗ヒスタミン薬について検討した。DSCG は WDEIA に対して予防効果が報告されている¹⁹⁾が、本検討では 4 例全例に完全な抑制効果がみとめられなかった。驚いたことには、そのうち 1 例(症例 4)で DSCG による増強効果が再現性をもって確認された。血漿ヒスタミン値の変動においても小麦単独摂取では変動がみられなかったが(小麦摂取前 0.6nmol/L→摂取 1 時間後 1.9nmol/L)、小麦摂取に DSCG 内服を組み合わせた負荷では血漿ヒスタミン値の有意な上昇(小麦摂取前 1.1nmol/L→摂取後 1 時間後 3.7nmol/L)がみとめられた。DSCG は、本邦では有害事象が少ない安全な薬剤として知られているが、食物アレルギーの予防効果は報告によって結果が異なり、喘息に対する予防効果ほどは一定の見解が得られていない²⁰⁾。DSCG の作用部位と考えられている空腸上部に十分に薬剤が到達しにくいことが効果を不安定にしている原因ではないかと推察されている。また、小児牛乳アレルギー患者における検討では、牛乳負荷試験陽性者で DSCG 前投与した場合に予防効果に乏しく、負荷試験陰性者 5 名では DSCG 前投与によって症状が陽転化した例がみられている²¹⁾。その際に、ラクツロース/マンニトール比測定によって腸管透過性が亢進していたことも併せて示されている。このように、症例によっては DSCG 内服によって腸管透過性が亢進し、かえってアレルギー症状を悪化させる可能性が示唆された。ただし、症例 4 で観察された DSCG 前投与が小麦によるアレルギー症状を増強した機序として、小麦負荷試験を繰り返したことによるブースター効果の可能性も否定はできない。また、腸管の状態によっても誘発される症状の強弱に違いが生じる可能性も考えられる。症例 4 で DSCG 投与前には特に消化器症状はみられていなかったが、負荷ごとに腸管の状態を正確に把握することはできないので、腸管の状態が等しい条件のもとに行われなかった可能性も考慮に入れる必要があるかもしれない。そして、DSCG の投与方法については、1 例で 3 日間連続投与したが、それ

以外の 3 例は単回投与であったこともあり、腸管粘膜の膜安定化を発揮するのに適切な投与方法であったかはさらに検証が必要である。

一方、抗ヒスタミン薬はフェキソフェナジン 2 例、クロルフェニラミン 1 例、塩酸オロパタジン 1 例で施行し、全例で抑制効果がみられた。抗ヒスタミン薬のなかでもフェキソフェナジンや塩酸オロパタジンは末梢での H1 受容体拮抗作用に加えて各種ケミカルメディエーター・炎症性サイトカインの遊離抑制作用を有するため、腸管での炎症抑制による抗原吸収と末梢での症状発現の双方に抑制効果を発揮する可能性が推測される。症例 7 ではアスピリンと小麦を組み合わせた負荷においても、十分な予防効果が得られており、食品中に含まれるサリチル酸の増強効果に対しても予防効果が得られる可能性が示唆された。このことから、第 2 世代抗ヒスタミン薬は食物アレルギーの予防薬として期待できる薬剤であると考えられた。

負荷試験前後の血漿ヒスタミン濃度の変動については、軽微な変動は判定が困難であるため、本検討では 2nmol/L 以上の上昇を有意とした。小麦摂取とアスピリンやジクロフェナクなどの NSAIDs を組み合わせた負荷試験の際に、有意な上昇をみとめている。これは前述したようにグリアジンの吸収が促進されることだけでなく、COX 阻害作用によってヒスタミン遊離が促進されるためと推測される。

今回の検討結果から、小麦 I 型アレルギーにおいて、NSAIDs の種類によってアレルギー症状への影響の程度が異なる可能性が示唆された。小麦アレルギー患者において、アスピリンやジクロフェナクよりも COX2 選択性の高いエトドラクの方が比較的 safely に内服できると考えられた。また、抗アレルギー薬については DSCG よりも抗ヒスタミン薬の方がより高い症状抑制効果がみられたので、小麦摂取前の単回内服にて予防をはかる場合は抗ヒスタミン薬が望ましい。今後さらに症例を積み重ね、薬剤が小麦アレルギーへ及ぼす効果について検討し、患者の QOL の向上に努めたい。

クロモグリク酸ナトリウムの血液中濃度測定にご協力いただいたアステラス製薬株式会社に深謝する。

文 献

- 1) 土肥 眞, 須甲松信, 杉山温人, 山下直美, 田所憲

- 治, 奥平博一, 他. アスピリン服用が増悪因子として作用したと思われる food-dependent exercise-induced anaphylaxis の 3 症例. アレルギー 1990 ; 39 : 1598-604.
- 2) 原田 晋, 加茂統良, 沼田 剛, 高島 務, 堀川達弥, 市橋正光. アスピリン+食物負荷で誘発できた小麦による food-dependent exercise-induced anaphylaxis の 1 例. 皮膚 1997 ; 39 : 392-7.
- 3) 渡邊直人, 山田吾郎, 沼尾利郎, 福田 健, 牧野莊平. 特定の食物(小麦粉)とアスピリンの投与により出現したアナフィラキシー症状と思われる 1 例. アレルギーの臨床 1995 ; 15 : 696-700.
- 4) 西岡恵理, 原田 晋, 市橋正光. アスピリンの関与が疑われた小麦による food-dependent exercise-induced anaphylaxis の 1 例. 皮膚臨床 1997 ; 39 : 1351-4.
- 5) 高倉桃子, 浅古佳子, 和田秀文, 大沼すみ, 相原道子, 池澤善郎. 小麦アレルギーの 1 例—アスピリンと運動負荷により症状の増強をみた 1 例—日皮アレルギー 2002 ; 10 : 112-6.
- 6) 藤田浩之, 大砂博之, 蒲原 毅, 猪又直子, 池澤善郎. アスピリン内服や運動負荷が増悪因子となった小麦アナフィラキシーの 1 例. アレルギー 2005 ; 54 : 1204-7.
- 7) Nakamura K, Inomata N, Ikezawa Z. Wheat allergy enhanced by aspirin in a dose-dependent manner. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007 (*in press*)
- 8) 菅原万理子, 相原道子, 小島実緒, 猪又直子, 和田秀文, 池澤善郎. アスピリン負荷にて誘発された小麦アレルギー. 日皮アレルギー 2002 ; 10 : 112-6.
- 9) Dreborg S. Skin tests used in type I allergy testing. Position paper. *Allergy* 1989 ; 44 (suppl 10) : 22-30.
- 10) Shirai T, Matsui T, Uto T, Chida K, Nakamura H. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs enhance allergic reactions in a patient with wheat-induced anaphylaxis. *Allergy* 2003 ; 58 : 1071.
- 11) Hogaboam CM, Bissonnette EY, Chin BC, Befus AD, Wallace JL. Prostaglandins inhibit inflammatory mediator release from rat mast cells. *Gastroenterology* 1993 ; 104 : 122-9.
- 12) Chan CL, Lau HY. Effects of prostanoid receptor agonists on immunologically-activated rat peritoneal mast cells. *Inflamm Res* 1998 ; 47 Suppl 1 : S20-1.
- 13) Chan CL, Jones RL, Lau HY. Characterization of prostanoid receptors mediating inhibition of histamine release from anti-IgE-activated rat peritoneal mast cells. *Br J Pharmacol* 2000 ; 129 : 589-97.
- 14) Marone G, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM. Effects of arachidonic acid and its metabolites on antigen-induced histamine release from human basophils in vitro. *J Immunol* 1979 ; 123 : 1669-77.
- 15) Peters SP, Siegel MI, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM. Lipoxygenase products modulate histamine release in human basophils. *Nature* 1981 ; 292 : 455-7.
- 16) Somasundaram S, Hayllar H, Rafi S, Wigglesworth JM, Macpherson AJ, Bjarnason I. The biochemical basis of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced damage to the gastrointestinal tract : a review and a hypothesis. *Scand J Gastroenterol* 1995 ; 30 : 289-99.
- 17) Matsuo H, Morimoto K, Akaki T, Kaneko S, Kusatake K, Kuroda T, et al. Exercise and aspirin increase levels of circulating gliadin peptides in patients with wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 2005 ; 35 : 461-6.
- 18) Smecuol E, Bai JC, Sugai E, Vazquez H, Niveloni S, Pedreira S, et al. Acute gastrointestinal permeability responses to different non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gut* 2001 ; 49 : 650-5.
- 19) Juji F, Suko M, Suko T Effectiveness of disodium cromoglycate in food-dependent, exercise-induced anaphylaxis : a case report. *Ann Allergy* 1994 ; 72 : 452-4.
- 20) Edward AM. The discovery of cromolyn sodium and its effect on research and practice in allergy and immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2005 ; 115 : 885-8.
- 21) Van Elburg RM, Heymans HS, De Monchy JG. Effect of disodiumcromoglycate on intestinal permeability changes and clinical response during cow's milk challenge. *Pediatr Allergy Immunol* 1993 ; 4 : 79-85.

ENHANCEMENT OF NONSTEROIDAL, ANTI-INFLAMMATORY DRUGS AND
PREVENTIVE EFFECT OF ANTIHISTAMINES AND DISODIUM
CROMOGLYCATE ON WHEAT ALLERGY

Naoko Inomata, Kazuko Nakamura, Yumiko Yamane, Hiroyuki Fujita, Momoko Takakura,
Mariko Sugawara, Hiroyuki Osuna and Zenro Ikezawa

Department of Environmental Immuno-Dermatology, Yokohama City University Graduate School of Medicine

Background : Aspirin has been known to be an enhancer to wheat allergy, including wheat-dependent, exercise-induced anaphylaxis.

Objective : To investigate whether nonsteroidal, anti-inflammatory drugs (NSAIDs) other than aspirin would enhance allergic reactions after wheat ingestion and whether antihistamines and disodium cromoglycate would prevent these reactions.

Methods : Seven cases, whose reactions after wheat ingestion were enhanced by aspirin on challenge tests, were enrolled. Skin prick tests (SPT) and CAP-RAST were undergone for wheat and gluten. We used challenge tests of wheat after pretreatment of NSAIDs and preventive drugs.

Results : Four cases were diagnosed with wheat allergy, 3 cases had wheat-dependent, salicytilic acid-induced anaphylaxis. SPT and CAP-RAST were positive for wheat and gluten in 5 of 7 cases and 4 of 7 cases, respectively. Dicrofenac enhanced the allergic reactions after wheat ingestion in 1 of 2 cases, whereas etodolac failed to enhance the symptoms in all 5 cases performed. Furthermore, disodium cromoglycate could not completely prevent the allergic reaction in all 4 cases and even enhanced the reaction in 1 case of them. To see an inhibitory effect of antihistamines on the symptoms, fexofenadine (in 2, 1 and 1 case, respectively), olopatadine, and chlorpheniramine were administered before the challenge test, and as a result these drugs were found to have inhibitory effects on the allergic reaction.

Conclusion : In this study, it was suggested that etodolac might be a relatively safe anti-inflammatory drug on wheat allergy and antihistamines could prevent allergic reactions more than DSCG in patients with wheat allergy.
