

食物アレルギー児における腸管透過性の検討 —食物抗原の除去および負荷の影響について—

昭和大学医学部小児科学教室

桑 畑 圭 子

key words : 食物アレルギー, 腸管透過性, 食物除去試験, 食物負荷試験, 気道感染

要 旨

食物アレルギー児59例を対象として、分子量の異なる非代謝性の糖である lactulose (L) と L-rhamnose (R) を同時に経口投与し、それらの尿中排泄率の比 (L/R 比) を用いて腸管透過性を評価した。

抗原の除去食療法が不完全な児の L/R 比は、アトピー家族歴や既往歴のない非アトピー児 (コントロール群) および除去食療法が完全な児に比べて有意に高く、腸管透過性の亢進が示唆された ($p < 0.01$)。一方、完全除去児および誘発歴が明らかな抗原 (主として鶏卵と牛乳) のみ完全除去の多種抗原感作児での L/R 比は、コントロール群と差がなかった。

除去試験および負荷試験前後での L/R 比は、除去試験後に低下し、負荷試験で誘発症状を呈した例では負荷後に増加を認めた。

また、検査前10日未満に気道感染を認めた非アトピー疾患児の L/R 比は、コントロール群に比べて有意に高値を呈した ($p < 0.05$)。

今回の結果より、L/R 比を用いた腸管透過性は食物アレルギー児での抗原食物の摂取や除去による局所の病態を反映し、客観的評価を下す上で有用であることが示唆された。

はじめに

食物アレルギーの多くは乳児期に発症することが知られている。その理由として、乳児期は消化機能に加え、抗原活性成分に対する腸管局所での免疫防御機構が未熟なことなどが考えられている。これらのことは結果的に食物中の抗原活性成分の血液中への移行を増大させ、アトピー素因を有する乳児において感作を生じ、食物アレルギーが発症する要因となっている。摂取された食物中の抗原活性成分が腸管を経て血液中に移行することは、食物アレルギー患者における血液中の抗原の測定から既に証明されている^{1)~3)}。現在においても腸管での抗原吸収過程は十分に解明されていない。我々は、1987年から分子量の異なる2種類の糖

を用いて小腸からの高分子吸収を検討し、本法が食物アレルギー児における腸管からの高分子吸収の亢進を反映していることを報告してきた⁴⁾。

今回は、食物アレルギー児を対象として、①除去食療法の程度による腸管高分子透過性の評価、②食物の除去試験による症状の改善と高分子透過性との関連、③食物の負荷試験による誘発症状と高分子透過性との関連、さらに非食物アレルギー児を対象として、④気道感染の腸管透過性への影響について検討したので報告する。

対 象

(1) 除去食療法の程度による腸管透過性の検討

特定食物の摂取によって過敏症状が出現した既往、あるいは除去により症状の改善が確認された患者のうち、該当抗原の RAST が陽性 ($> \text{score } 1$) を示すアトピー性疾患児 (以下食物アレルギー児) 59例 (男児44例, 女児15例, 年齢5ヵ月~12歳8ヵ月, 平均4歳1

Abbreviation : CRP ; C-Reactive Protein, EDTA ; ethylene diamine tetraacetic acid, L/R比 ; lactulose/L-rhamnose比, RAST ; radioallergosorbent test

カ月)を対象とした。

これら対象患児の感作食物は鶏卵のみが12例、牛乳のみが2例、鶏卵および牛乳が17例、鶏卵および牛乳に加えてさらに1種類以上の食物に感作されているものが28例であった。対象患者の除去食療法の程度は、感作抗原を完全に除去しているもの11例(以下完全除去群;年齢5カ月~11歳9カ月,平均3歳5カ月),感作食物が3種類以上で鶏卵と牛乳のみ完全除去とし、他の感作食物は不完全除去かまたは全く除去していないもの9例(以下主要抗原除去群;年齢1歳11カ月~8歳9カ月,平均4歳3カ月),鶏卵または牛乳を含め感作食物の除去が不完全か全く除去していないもの39例(以下不完全除去群;年齢5カ月~12歳8カ月,平均4歳3カ月)の3群に分けて検討した。なおこれら対象患者はすべて、上気道炎などの感染徴候がなく、かつ血液検査でCRP、白血球数および分画、主な生化学検査に異常がないことを確認した。

さらにアトピーの家族歴・既往歴・現病歴のない健康児11例(年齢3カ月~9歳10カ月,平均3歳10カ月)を、コントロール群として食物アレルギー児と比較検討した。

対象とした食物アレルギー児の各群間、またコントロール群とそれぞれの食物アレルギー群間に年齢上の統計学的な差は認めなかった。

(2)過敏食物の除去試験および負荷試験前後での腸管透過性の検討

食物アレルギー児17例を対象とし、除去試験は11例に11回(年齢9カ月~11歳3カ月,平均3歳4カ月)、負荷試験は10例に13回(年齢1歳3カ月~6歳1カ月,平均3歳10カ月)行ない、前後で腸管透過性を測定した(表1,表2)。

(3)気道感染の有無による腸管透過性の検討

アトピーの家族歴・既往歴・現病歴を認めない小児で検査前10日未満に気道感染を認めた児8例(気道感染群:年齢2カ月~4歳5カ月,平均2歳0カ月)を対象とし、気道感染の腸管透過性への影響について検討した。対照には、この群と同等の年齢に相当するアトピーの家族歴・既往歴・現病歴のない健康児8例(年齢3カ月~4歳11カ月,平均1歳11カ月)をコントロール群として選択した。

表1. 除去試験を施行した症例の背景

No. 患者	年齢	性	基礎疾患	感作食物	除去期間	結果
1	9ヵ月	♂	AD	卵,牛乳,米	1ヵ月	皮疹の改善
2	10ヵ月	♂	AD	卵	8日	皮疹の改善
3	11ヵ月	♂	AD	卵,牛乳,大豆	6週	皮疹の改善
4	1歳1ヵ月	♂	AD	卵,牛乳	20日	皮疹の改善
5	1歳3ヵ月	♂	AD	卵,牛乳,大豆,小麦	1ヵ月	皮疹の改善
6	3歳6ヵ月	♂	BA,AD	卵,小麦,大豆	3週	皮疹の改善
7	4歳0ヵ月	♂	BA,AD	卵,牛乳,小麦,大豆,米	11日	皮疹の改善
8	4歳3ヵ月	♂	BA,AD	卵	10日	皮疹の改善
9	11歳3ヵ月	♀	AD	卵,牛乳,大豆,小麦	2週	皮疹の改善
10	4歳4ヵ月	♀	AD	牛乳,大豆,小麦	8日	なし
11	4歳8ヵ月	♀	BA,AD	卵	8日	なし

BA:気管支喘息,AD:アトピー性皮膚炎

—— は除去食物

表2. 負荷試験を施行した症例の背景

No. 患者	年齢	性	基礎疾患	負荷抗原と負荷量	観察症状
1	1歳11ヵ月	♂	AD	かたゆで全卵 1/4個	尋常疹,血管性浮腫(40分)
2	2歳5ヵ月	♂	BA,AD	生牛乳100ml	尋常疹(30分),喘息発作(10時間)
3	3歳10ヵ月	♂	BA,AD	生牛乳50ml	尋常疹(20分),下痢(30分)
4	3歳10ヵ月	♂	BA,AD	半粒全卵 1個	尋常疹(60分),下痢,皮膚の増悪(5時間)
5	4歳8ヵ月	♂	BA,AD	かたゆで全卵 1/2個	尋常疹,喘息発作(30分)
6	5歳6ヵ月	♀	BA,AD	半粒全卵 1個	尋常疹(60分),皮膚の増悪(24時間)
7	6歳1ヵ月	♂	BA,AD	生牛乳30ml	喘息性咳嗽(20分),喘息発作(40分)
8	1歳3ヵ月	♂	AD	かたゆで全卵 1個	なし
9	1歳11ヵ月	♂	AD	半粒全卵 1個	なし
10	2歳5ヵ月	♂	BA	生牛乳200ml	なし
11	3歳11ヵ月	♂	BA,AD	半粒全卵 1個	なし
12	4歳0ヵ月	♀	BA,AD	半粒全卵 1個	なし
13	4歳0ヵ月	♀	BA,AD	生牛乳200ml	なし

BA:気管支喘息,AD:アトピー性皮膚炎

() 内は症状出現時間

方 法

(1)腸管透過性の評価についての方法

①markerの投与および測定方法

腸管透過性を評価する marker として lactulose と L-rhamnose を用い、lactulose は 5 g, L-rhamnose は 1 g を蒸留水 100 ml に同時に溶解して経口投与した。2 歳未満の児では溶解液を半量投与とした。なお検査前 8 時間から検査終了までは絶食とし、検査中は蒸留水のみ適宜経口投与した。

尿採取時間はすでに報告した lactulose と L-rhamnose の尿中排泄量の結果⁴⁾をふまえて 5 時間とし、これを試料として 10 ml に対し 1 mg の割合で thimersarate を添加し、一部を -20℃ 以下で測定時まで冷凍保存した。

尿中 lactulose, L-rhamnose の測定は高速液体クロマトグラフィー(6000A 型ポンプ, U6K 型ユニバーサルインジェクター, カラム温度コントロールシステム, M410 示差屈折計: Waters 社製)にて行なった。カラムは μ Bondapak CH (3.9×30cm: Waters 社製)を用い、移動相は AcCN80: H₂O20 (高速液クロ用:

和光純薬)の割合で混和したものを使用し, lactulose, L-rhamnose の2mg/ml混合溶液を standard とした。

②lactulose, L-rhamnose を用いた腸管透過性の評価

得られた lactulose と L-rhamnose の尿中排泄量から, それぞれの投与量に対する尿中排泄率を求め, lactulose の排泄率と L-rhamnose の排泄率の比 (lactulose/L-rhamnose 比: 以下 L/R 比) を指標として用いた。

なお, L/R 比は $\text{mean} \pm \text{SD}$ で表し, 統計学的評価には Wilcoxon の検定を用いた。

(2) 除去試験および負荷試験の方法

除去試験における L/R 比の測定は, 完全除去開始前日と 8 日から 6 週間の除去試験終了時に, 入院あるいは外来にて行なった。

負荷試験における L/R 比の測定は, 該当食物の 10 日から 4 年間の完全除去を行なっている児を用い, 負荷試験開始前日と終了翌日に入院の上で行なった。負荷食物は, かたゆで卵 1/4 個～半熟卵 1 個, または生の牛乳 5～200ml を用い, 3～6 日間の漸増法とした。なお, 負荷試験はすべて open challenge 法を用い, 判定に足りる明らかな症状が出現した場合はその時点で負荷を中止した。

結 果

(1) 除去食療法の程度による L/R 比の比較

食物アレルギー児における不完全除去群と完全除去群の L/R 比は, それぞれ 0.0740 ± 0.0514 ($\text{mean} \pm \text{SD}$), 0.0401 ± 0.0223 であり, 不完全除去群で有意に高値を示した ($p < 0.01$)。主要抗原除去群の L/R 比は 0.0440 ± 0.0245 であり, 完全除去群と差を認めなかった (図 1)。

また, 不完全除去群の L/R 比はコントロール群の L/R 比 0.0376 ± 0.0164 と比較しても有意に高値であった ($p < 0.01$)。完全除去群と主要抗原除去群は両者ともコントロール群と比べて有意差を認めなかった (図 1)。

(2) 除去試験および負荷試験前後の尿中 L/R 比の変化

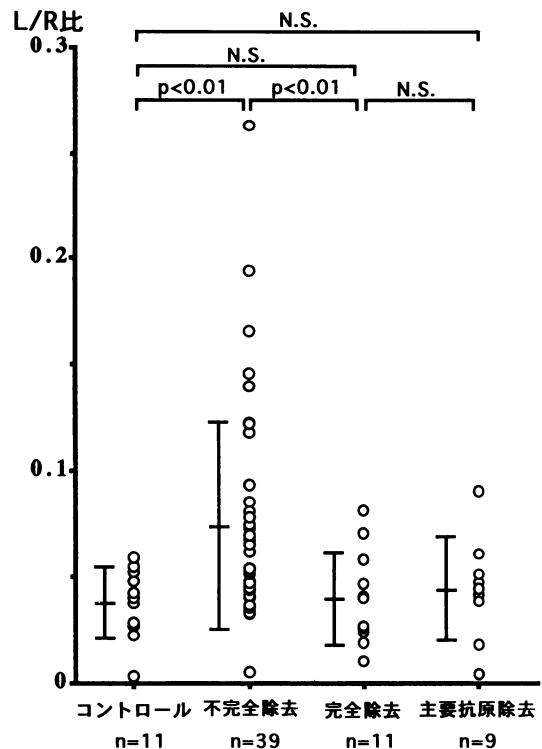


図 1. 食物アレルギー児の L/R 比

①除去試験前後での尿中 L/R 比の変化

除去試験を行なった 11 例中皮膚症状などの改善が確認された症例は 9 例であった (表 1)。対象とした 11 例での尿中 L/R 比は, 除去前が 0.0643 ± 0.0366 , 除去後が 0.0477 ± 0.0265 と有意に低下した ($p < 0.05$) (図 2)。除去により症状の改善が確認された 9 例のうち, 7 例で L/R 比は除去後に低下したが, 1 例は変動が少なく, 1 例は増加した。この 2 例は多種抗原感作例であり, 主要抗原のみ完全除去を行なった症例であった。

除去試験を行なった 11 例中全ての感作食物を完全に除去した例は 6 例であり, この 6 例は全例除去後に L/R 比が低下した。

②負荷試験前後での尿中 L/R 比の変化

負荷試験を行なった 13 例中皮膚症状, 消化器症状, 呼吸器症状などの誘発症状を呈した症例は 7 例であった (表 2)。これら 7 例の尿中 L/R 比は全例負荷後に増加し, 負荷前値 0.0361 ± 0.0271 と後値 0.0644 ± 0.0406 との間に有意な差が認められた ($p < 0.05$) (図 3)。

L/R比

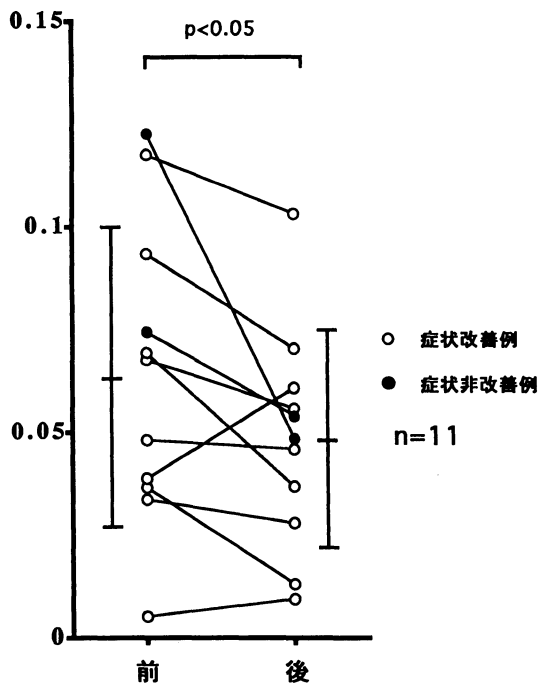


図2. 除去試験前後のL/R比

L/R比

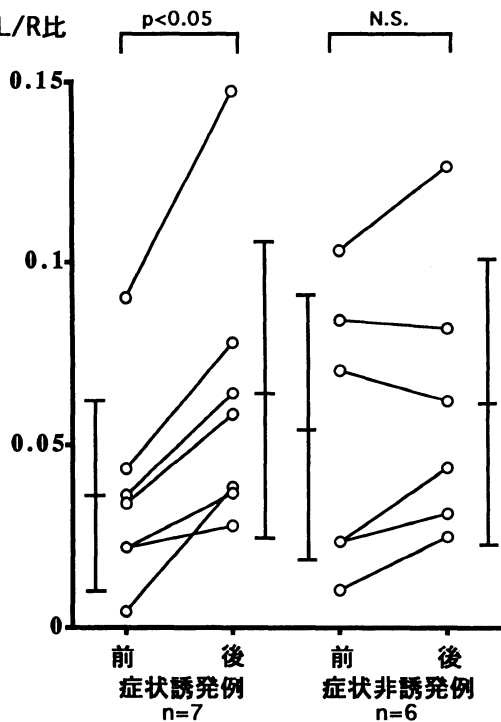


図3. 負荷試験前後のL/R比

一方、負荷試験により誘発症状を認めなかった6例で、尿中L/R比が増加したものは4例、ほとんど変化しなかったものが1例、低下したものが1例であった。L/R比の値は負荷前が 0.0525 ± 0.0382 、負荷後が 0.0617 ± 0.0379 であり、両者間に有意差は認められなかった(図3)。

(3) 気道感染の有無によるL/R比の比較

非食物アレルギー児における気道感染群のL/R比は 0.0911 ± 0.0655 、コントロール群では 0.0356 ± 0.0180 であり、気道感染群はコントロール群に比べて有意に高値を示した($p < 0.05$)(図4)。

考 察

今回の検討で用いた単糖類であるL-rhamnose(164 dalton)はenterocyteの細胞膜のporeを通り受動的に吸収され、2糖類であるlactulose(342 dalton)はenterocyte間のchannelを通過し、正常では極めて少量が吸収されるのみとされている⁵⁾。これらはいずれも体内で代謝されず、血液中に移行した後ほとんど

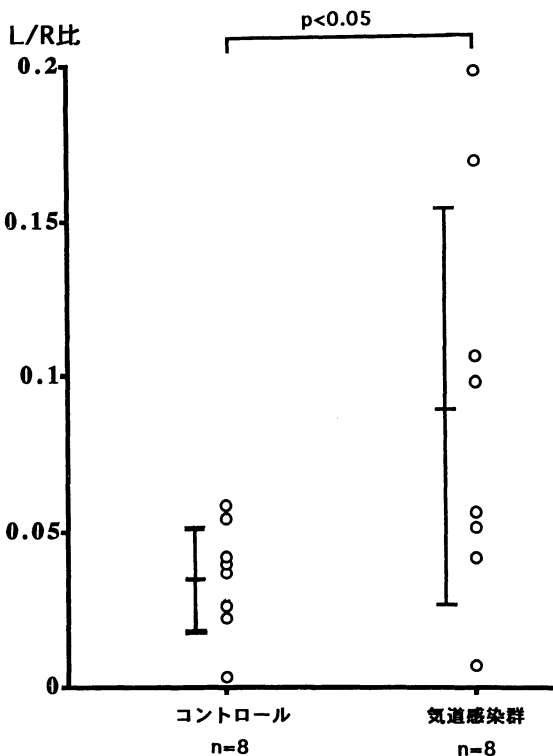


図4. 非食物アレルギー児のL/R比

が尿中に排泄される。回収されたそれぞれの marker の尿中排泄量から得た排泄率の比を用いることは、腸管腔内での稀釈や停滞、腎でのクリアランス、完全な蓄尿の困難さなどの因子が、それぞれの排泄率におよぼす影響を除外できると考えられる。

このような非代謝性の marker を経口投与し、それらの尿中への排泄量から腸管透過性を検討した報告は、すでに1979年の Menzies ら⁵⁾の celiac 病をはじめとして^{6,7)}、crohn' 病^{8,9)}、下痢や急性胃腸炎¹⁰⁻¹²⁾等の消化器疾患、新生児^{13,14)}などでみられる。しかし、食物アレルギー患者での報告がなされるようになったのは1980年代になってからである。これらの検討で使用される低分子の marker としては、我々が用いた L-rhamnose の他に、mannitol (182dalton) や polyethylen glycol 400 などがあり、高分子の marker としては lactulose の他に、cellobiose (342dalton) や⁵¹Cr-EDTA (357dalton)、polyethylen glycol 1000 などがある。

しかし、実際に抗原活性を有する分子は 5~20kd 以上とされている。したがって、我々の用いた lactulose だけでなく、過去に報告されたほとんどの高分子 marker は免疫活性を表現するには小さすぎると考えられ、抗原活性成分の吸収過程を必ずしも反映していないとする意見もある。しかし、10kd 以上の分子量を有し、かつ侵襲のない marker は現在見出されておらず、従来用いられている非代謝性の糖などを marker として使用せざるをえないのが現状である。なかでも lactulose は安全で入手しやすいという利点があり、最善の marker と考えられた。事実、今回用いた lactulose と L-rhamnose の尿中排泄比は、抗原の除去により有意に低下し、負荷によって明らかに増加したことから、ある程度高分子物質の腸管透過性を反映しているものと思われた。

アトピー性皮膚炎や食物アレルギー患者を対象として高分子 marker/低分子 marker の尿中排泄比で腸管透過性を検討した報告では、対照児に比べて高値を示し腸管透過性亢進を示唆するものが多い¹⁵⁻²⁰⁾。これらの報告のほとんどは高分子 marker の排泄増加によるが、低分子 marker の排泄が低下したとする報告もみられる²¹⁾。一方、食物アレルギーにおいても腸管透過性の亢進がみられないとする報告もある^{22,23)}。このように食物アレルギー児での腸管透過性亢進について必ずしも結果が一致していないのは、marker や測定方法あるいは対象年齢や患者の背景の違いなどによると考えられる。そこで我々は、投与した marker の排

泄量について基礎的な検討を行ない、また明らかな誘発歴を有するか過去に除去試験で症状の改善が確認され、かつ RAST 陽性を示す患者を選択するなどの対応を行なった。その結果、それぞれの排泄率ではコントロールと有意差を認めないものの、食物アレルギー児では L-rhamnose の排泄率に比較して lactulose の排泄率がコントロールよりも高い傾向を有し、L/R 比としては食物アレルギー児で有意に高値を示すことや、再現性などを確認した⁴⁾。

今回の結果から、抗原の除去が完全に行なわれている食物アレルギー児の L/R 比は、コントロール群と差を認めなかった (図1)。これは牛乳過敏性腸症の小児で、除去食療法下での腸管透過性がコントロール児と差がなかったとする Dupont らの報告¹⁷⁾と一致するものであった。また除去試験前後での L/R 比の変化においても、全ての感作食物を除去した症例では全例除去後に L/R 比が低下した。これらの結果から食物アレルギーが明らかな児においては、除去食療法を導入することによって腸管粘膜上の炎症に基づく高分子吸収が抑制されるものと推定された。しかし、今回においても除去試験後に L/R 比が低下しなかった患者 (表1の症例6) と増加した患者 (症例7) が1例ずつ観察された (図2)。その理由としてこれらの患者は除去試験を家庭で行なったため、主要抗原である食物が偶発的に摂取された可能性や、いずれも多種の食物に感作されていたため、主要抗原と思われる食物以外の除去しなかった食物抗原に影響されたか、あるいは未知の食物抗原が存在していた可能性が考えられた。

一方、除去試験により臨床的には改善を認めなかったが、L/R 比は除去後に低下したものが2例認められた (図2)。これらの患児は、asymptomatic hypersensitivity の状態にあると想定された。

負荷試験により症状が誘発された群では、全例で負荷後に L/R 比が増加した (図3)。このことは、食物抗原の侵入によって腸管の炎症が惹起された結果腸管透過性の亢進が生じたものと推定され、負荷試験により過敏症状の出現する児では負荷後明らかな腸管透過性の亢進を認めた Dupont らの報告¹⁷⁾と一致した。今回は負荷試験翌日に L/R 比の測定を行なったが、Dupont らの行なった方法では、抗原である牛乳と同時に marker を投与している。今回は対象に RAST が陽性を示す、主として即時型の誘発症状の既往を有する患者を選択したので、Dupont らのように L/R

比をもっと早期に測定した方が適切であったのかも知れない。しかし、今回の誘発試験でも即時型だけでなく即時型と非即時型の二相性の反応を示すものが認められることから、負荷後1回だけでなく短時間から数十時間後まで測定し、もっとも症状と関連する測定時間を設定するなど今後さらに検討しなければならない課題もあると思われる。

いずれにしても、食物アレルギー児に食物負荷試験を行ない、腸管の透過性について検討した報告は少ないが、それぞれ検査時期や負荷方法、除去の程度や期間などが一定でなく、また使用した marker も同一でないため、今回の結果と単純には比較できないが、そのほとんどで負荷試験後に透過性の亢進が認められており^{19)24)~26)}、今回の我々の測定法も食物アレルギー児の腸管透過性亢進を表現しているものと考えられた。

一方、小児においては気道感染罹患時に下痢などの消化器症状を伴う場合が多く認められる。そこで、気道感染時の腸管における高分子透過性を測定した。その結果、検査前10日未満に気道感染を認めた群では、L/R比が高値を呈した(図4)。過去の動物実験において咽頭感染時には異種蛋白吸収が増加するという報告²⁷⁾がなされていることから、気道感染罹患時には腸管粘膜障害により防御機構が破綻して、腸管透過性が亢進すると考えられた。また、咽頭感染によって腸管の感作反応が増強したとする動物実験での報告²⁸⁾もみられる。これらのことより、アトピー素因を有する小児では気道感染によって腸管機能の破綻を来し、食物アレルギーの発症を助長する可能性もあると思われる。

理論的には誘発症状が明らかな場合のみならず、誘発症状が明らかでない食物感作症例においても asymptomatic hypersensitivity の状態にある可能性があり、抗原の消化能力や免疫機構の未熟な乳児では、抗原摂取による腸管の炎症が抗原活性成分の吸収を高めて新たな感作を生じる可能性が想定されることから、感作が証明された食物は全て一定期間に限り除去することが腸管の高分子透過性亢進を抑える意味で望ましいのかも知れない。しかし、食物は生活に不可欠の要素であり、多くの食品を除去することは、患児や家族の quality of life を損なうだけでなく、栄養面での問題も生じ易い。したがって必要最低限の除去食が望まれる。その点今回の結果は、多種抗原感作例でも鶏卵と牛乳など主要抗原と思われる食物を完全除去した患児では、全ての感作食物を完全除去した児やコン

ロール群とL/R比に差を認めなかったことより、多種の食物に感作された児であってもすべての感作食物を除去せずに、除去・負荷試験で症状の消長と関係が深い抗原のみを除去するだけでも腸管透過性の亢進は改善されると考えられた。しかし一部の患者では、負荷試験で誘発症状は観察されないにもかかわらずL/R比が上昇するものもあることから、可能であれば負荷試験とともにL/R比を測定して除去の参考にすることが望ましいと考えられた。

結 語

今回の結果よりL/R比で示された腸管透過性の変化は、抗原食物の除去や摂取による局所での病態を反映していると思われ、除去食の導入の是非を考慮する上での客観的な指標となることが示唆された。また、既に除去食療法中の食物アレルギー児においても、免疫寛容を獲得しているかの判定のための一つの手段となるものと考えられた。

本論文の要旨は、第38回日本アレルギー学会総会(京都)、第26回日本小児アレルギー学会(大阪)および第40回日本アレルギー学会総会(長崎)において発表した。

なお、稿を終えるにあたり御指導、御校閲いただきました前昭和大学医学部小児科学教室主任教授奥山和男先生に深謝申し上げます。また研究に直接御指導、御校閲いただいた昭和大学医学部小児科学教室有田昌彦前助教授ならびに教室員の諸先生方、糖の測定を御指導いただいた昭和大学医学部臨床病理学教室石沢修二先生に感謝いたします。

文 献

- 1) Paganelli, R., Levinsky, R.J., Brostoff, J. and Wraith, D.G. : Immune complexes containing food proteins in normal and atopic subjects after oral challenge and effect of sodium cromoglycate on antigen absorption. *Lancet* 1, 1270-1272, 1979.
- 2) Dannaeus, A., Inganäs, M., Johansson, S.G.O. and Foucard, T. : Intestinal uptake of ovalbumine in malabsorption and food allergy in relation to serum IgG antibody and orally adminis-

- tered sodium cromoglycate. *Clin. Allergy* 9, 263-270, 1979.
- 3) Husby, S., Host, A., Teisner, B. and Svehag, S.E. : Infants and children with cow milk allergy/intolerance. *Allergy* 45, 547-551, 1990.
- 4) 田角恭子 : 食物アレルギー児における腸管透過性の検討. *アレルギー* 38, 1311-1318, 1989.
- 5) Menzies, I.S., Laker, M.F., Pounder, R., Bull, J., Heyer, S., Wheeler, P.G. and Creamer, B. : Abnormal intestinal permeability to sugars in villous atrophy. *Lancet* 2, 1107-1109, 1979.
- 6) Ukabam, S.O. and Cooper, B.T. : Small intestinal permeability to mannitol, Lactulose, and polyethylene glycol 400 in celiac disease. *Dig. Dis. Sci.* 29, 809-816, 1984.
- 7) Elburg, R.M., Uil, J.J., Mulder, C.J.J. and Heymans, H.S.A. : Intestinal permeability in patients with coeliac disease. *Gut* 34, 354-357, 1993.
- 8) Pearson, A.D.J., Eastham, E.J., Laker, M.F., Craft, A.W. and Nelson, R. : Intestinal permeability in children with crohn's disease and coeliac disease. *Br. Med. J.* 285, 20-21, 1982.
- 9) Hodges, S., Ashmore, S.P., Patel, H.R. and Tanner, M.S. : Cellobiose : mannitol differential permeability in small bowel disease. *Arch. Dis. Child.* 64, 853-874, 1989.
- 10) Ford, R.P.K., Menzies, I.S., Phillips, A.D., Walker-Smith, J.A. and Turner, M.W. : Intestinal sugar permeability : relationship to diarrhoeal disease and small bowel morphology. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 4, 568-574, 1985.
- 11) Johansen, K., Stintzing, G., Magnusson, K.E., Sundqvist, T., Jalil, F., Murtaza, A., Khan, S.R., Lindblad, B.S., Möllby, R., Orusild, E. and Svensson, L. : Intestinal permeability assessed with polyethylene glycols in children with diarrhea due to rotavirus and common bacterial pathogens in a developing community. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 9, 307-313, 1989.
- 12) Zuckerman, M.J., Watts, M.T., Bhatt, B.D. and Ho, H. : Intestinal permeability to ^{51}Cr EDTA in infectious diarrhea. *Dig. Dis. Sci.* 38, 1651-1657, 1993.
- 13) Weaver, L.T., Laker, M.F. and Nelson, R. : Intestinal permeability in the newborn. *Arch. Dis. Child.* 59, 236-241, 1984.
- 14) Weaver, L.T., Laker, M.F., Nelson, R. and Lucas, A. : Milk feeding and changes in Intestinal permeability and morphology in the newborn. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 6, 351-358, 1987.
- 15) Ukabam, S.O., Mann, R.J. and Cooper, B.T. : Small intestinal permeability to sugars in patients with atopic eczema. *Br. J. Dermatol.* 110, 649-652, 1984.
- 16) Pike, M.G., Heddle, R.J., Boulton, P., Turner, M.W. and Atherton, D.J. : Increased intestinal permeability in atopic eczema. *J. Invest. Dermatol.* 86, 101-104, 1986.
- 17) Dupon, C., Barau, E., Molkhov, P., Raynoud, F., Barbet, J.P. and Dehennin, L. : Food-induced alterations of intestinal permeability in children with cow's milk-sensitive enteropathy and atopic dermatitis. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 8, 459-465, 1989.
- 18) Caffarelli, C., Cavagni, G., Menzies, I.S., Bertolini, P. and Atherton, D.J. : Elimination diet and intestinal permeability in atopic eczema : a preliminary study. *Clin. Exp. Allergy* 23, 28-31, 1993.
- 19) Andre, C. and Andre, F. : The significance of gastrointestinal permeability in food allergy. *Ther. Res.* 12, 985-991, 1991.
- 20) 丸山啓子, 永田智, 塩谷武洋, 小口学, 清水俊明, 辻淳子, 佐藤光美, 山城雄一郎 : 食物アレルギー患児における腸管粘膜の物質透過性および抗アレルギー剤の効果に関する検討. *小児科臨床* 44, 183-188, 1991.
- 21) Magnusson, K.F., Kjellman, N.I.M., Magnusson, K.E. and Sundqvist, T. : Intestinal permeability in healthy and allergic children before and after sodium-cromoglycate treatment assessed with different-sized polyethyleneglycols (PEG 400 and PEG 1000). *Clin. Allergy* 14, 277-286, 1984.

- 22) Ventura, A., Rinaldi, S., Florean, P. and Agosti, E. : Intestinal permeability, atopic eczema and oral disodium chromoglycate. *Ped. Med. Chir.* 13, 169-172, 1991.
- 23) Du Mont, G.C.L., Beach, R.C. and Menzies, I.S. : Gastrointestinal permeability in food-allergic eczematous children. *Clin. Allergy* 14, 55-59, 1984.
- 24) Andre, C., Andre, F., Colin, L. and Cavagna, S. : Measurement of intestinal permeability to mannitol and lactulose as a means of diagnosing food allergy and evaluating therapeutic effectiveness of disodium cromoglycate. *Ann. Allergy* 59, 127-130, 1987.
- 25) Jalonen, T. : Identical intestinal permeability changes in children with different clinical manifestations of cow's milk allergy. : *J. Allergy Clin. Immunol.* 88, 737-742, 1991.
- 26) Van Elburg, R. M., Uil, J. J., De Monchy, J. G. R. and Heymans, H. S. A. : Intestinal permeability in pediatric gastroenterology. *Scand. J. Gastroenterol.* 27, suppl 194, 19-24, 1992.
- 27) 蒲生逸夫 : 腸管外感染について. *日児誌* 64, 1506-1514, 1960.
- 28) 胡桃啓子 : 牛乳アレルギー, 殊にその予防に関する病理解剖組織学的研究 第1編 腸管気管支における牛乳アレルギー 殊に咽頭感染による影響. *日児誌* 70, 601-605, 1966.

INTESTINAL PERMEABILITY IN CHILDREN WITH FOOD ALLERGY ; EFFECT OF ELIMINATION DIETS AND FOOD CHALLENGES.

Kuwahata Keiko

Department of Pediatrics, Shoua University School of Medicine

We evaluated intestinal permeability in children with food allergy by the measurement of lactulose/L-rhamnose urinary excretion ratio (L/R ratio) after orally loaded lactulose (a disaccharide) and L-rhamnose (a monosaccharide).

The mean L/R ratio in food-allergic patients restricted major offending foods (eggs and cow's milk) partially was significantly higher than in those restricted major offending foods strictly ($p < 0.01$). Furthermore, the mean L/R ratio in patients restricted major offending foods strictly was comparable with that in healthy subjects (controls).

Individual changes in intestinal permeability were also evaluated after elimination diets and after oral food challenges. The mean L/R ratio decreased significantly after elimination diets ($p < 0.05$) and increased significantly after the positive food challenges ($p < 0.05$) in patients with food allergy.

In non-atopic children suffering from respiratory infections during the previous 10 days, the mean L/R ratio was significantly higher than that in controls ($p < 0.05$).

In conclusion, the measurement of lactulose/L-rhamnose excretion ratio was useful to evaluate alterations in the mucosal barrier function under elimination diet and food antigens intake.

(Accepted : June 16, 1995)