

〔症例報告〕

納豆による遅発性アナフィラキシーを繰り返した1例

横浜市立みなと赤十字病院アレルギーセンター

鈴木慎太郎 中村陽一 川野 豊 西岡 清

症例は22歳の男性。アナフィラキシーショックで当院に搬送され、直前の食事内容と既往歴より青魚による食物アレルギーが当初最も疑われた。以後、抗原除去を指示して外来経過観察していたが、翌月、翌々月にもアナフィラキシーで来院したため、より詳細な問診を実施したところ被疑抗原として納豆が考えられた。精査入院し、抗原負荷テストを施行し、納豆50gを摂取後9時間後に膨疹など皮膚症状や胸痛を主としたアナフィラキシーが再現され、納豆による食物アレルギーと診断した。ここ数年、納豆によるアナフィラキシーの報告が散見され、摂取後半日経過してから症状を呈する「遅発性」アレルギーと称される特徴的なパターンを示すことが多いとされる。日本の伝統食品でもある納豆は近年海外でも健康食品として注目されており、納豆アレルギーの存在が周知されることが望ましい。

Key words : anaphylaxis — food allergy — late onset — natto — poly-γ-glutamic acid (PGA)

はじめに

納豆は枯草菌の一種 *Bacillus subtilis natto* を利用して大豆を発酵させた食品であり、本邦の伝統食品のひとつである。大豆アレルギーについては多くの研究がなされ、多くの知見が報告されているが、大豆加工品である納豆によるアレルギーが注目されるようになったのはここ最近である。

これまでの報告では、納豆によるアレルギーは納豆摂取の約半日以後と遅れて発症することが多く、注意深く問診を行い、前日や前々日の食事内容まで把握する必要がある。

今回、我々は典型例ともいえる納豆アレルギーによる「遅発性」アナフィラキシーを複数回繰り返し発症した1例を経験したので、文献的考察をまじえて報告する。

症 例

22歳、男性。

主訴：蕁麻疹、呼吸苦、胸痛

既往歴：気管支喘息（小児期より発症，outgrowあり）、蕁麻疹（エビ，シメさば）

家族歴：兄が潰瘍性大腸炎。

現病歴：

初回：受診の前々日（平成17年10月3日）に宴会で多量に飲酒し、疲労感もかなり自覚していた。前日（4日）19時に夕食を摂取し、入浴後に就寝した。5日5時に蕁麻疹が出現し、覚醒した。その後呼吸苦や前胸部痛も認めたため、7時頃に救急車で当院救急外来に搬送された。受診時血圧は100/58mmHgと低下しており、膨疹を全身に認め、アナフィラキシーショックの診断でステロイドの点滴を受け症状は改善した。エピネフリンは使用せずに入院後症状・所見ともに軽快したため、翌日には退院したが、退院の翌朝にも同様の症状が出現し当センター外来に再診した。抗ヒスタミン剤の点滴にて症状が軽快し、以後症状は消退した。

2回目：11月21日19時頃に夕食を摂り、食後すぐに就寝した。11月22日未明から蕁麻疹を認め、頓服で使用するよう処方しておいたオロパタジンとベタメサゾン・マレイン酸クロルフェニラミン合剤（セレス

Received : March 1, 2006

Accepted : May 12, 2006

鈴木慎太郎：横浜市立みなと赤十字病院アレルギーセンター〔〒231-8682 横浜市中区新山下3-12-1〕

E-mail : szshintr@yahoo.co.jp

Table 1 Clinical course and contents of evening meals the day before

	First time (October)	Secondary time (November)	Third time (December)
19:00	(He drank much the day before.) (He ate <i>eringi</i> mashroom in the morning.) He had evening meal. fermented soybeans (Natto), chicken egg, ovened saury and <i>shiitake</i> mashroom He took a bath. He went to bed.	(He ate noodle on 16:00.) He had evening meal. heated fermented soybeans (Natto), <i>shiitake</i> mashroom, piment chicken egg, fried tofu and egg plant He took a bath. He went to bed.	He had evening meal. heated fermented soybeans (Natto), <i>eringi</i> mashroom, beef, tomato, grain, rice and fried tofu He took a bath.
0:00	↑	↑	↑
5:00	↓	↓	↓
9:00	Anaphylaxis	Anaphylaxis	Anaphylaxis
Passing time from eating evening meal			
	10 hours	10 hours	14 hours

タミン®)を1錠ずつ内服した。一旦症状が軽快して就寝できたが、6時頃から胸痛を自覚し、起床後に当センターを受診し、抗ヒスタミン剤の点滴にて軽快し帰宅した。前日の夕食に納豆が含まれており、それらを摂取しないよう指示して、外来経過観察とした。

3回目：12月27日の19時から夕食に納豆、油揚げ、エリンギ、牛肉などを摂取。夕食後の歯磨きの際に頬粘膜に小水疱を認めた。28日0時頃に就寝し、9時にかゆみを自覚し2回目同様に頓服薬を内服するも症状が軽快せず、胸痛も認めたため当科に再診した。ステロイド剤、抗ヒスタミン剤を点滴して症状が軽快し、翌月に精査入院を予定し、帰宅した。

外来受診時に記載してもらった食物日誌によると、3回のいずれのエピソードも前日の夕食に納豆が含まれており (Table 1)、夕食後から発症までの間に運動負荷はなかった。3回のエピソードから食物アレルギーの抗原として納豆が強く疑われ、経口負荷試験による診断の確定を目的とした精査入院を勧めた。

受診時身体所見 (3回目のみ)

意識清明。血圧110/56mmHg、脈拍76回/分、体温36.4℃、呼吸回数16回/分、酸素飽和度97% (room air)。貧血なし。黄疸なし。チアノーゼなし。全身浮腫調で、最大径約100mmの地図状に広がる膨疹を多数認めた。表在リンパ節の腫脹なし。胸部打聴診異常なし。腹部所見異常なし。

Table 2 Laboratory findings

Complete blood count		CRP	0.04 mg/dl
WBC	4900 / μ l	Total IgE	497 IU/ml
Seg	53 %	CAP-RAST	
Ly	37 %	Japanese cedar	3 +
Mon	7 %	House dust	4 +
Eo	3	Mite	4 +
RBC	510×10^4 / μ l	Soybean	-
Hb	16.3 g/dl	Wheat	-
Ht	48.7 %	Rice	-
Plt	33.5×10^4 / μ l	Onion	-
Biochemistry			
AST	21 IU/l	Beef	-
ALT	30 IU/l	Pork	-
γ GTP	29 IU/l	Chicken	-
LDH	150 IU/l	Egg yolk	-
Na	139 mEq/l	Egg white	-
K	4.1 mEq/l		
Cl	100 mEq/l		

検査所見

血液・生化学検査 (Table 2)

非特異的IgE抗体価測定では490IU/Lと軽度高値を示した。特異的IgE抗体価測定 (CAP-RAST法) ではスギやハウスダストなどの吸入抗原には陽性を示すものの、食物抗原にはエビで1+だが、大豆を含め他の抗原は一度も陽性を示さなかった。

Table 3 Result of skin prick test

Allergen	
Prick by prick test	
Fermented soybeans (Natto) (Natto-ichi [®] , Asahimatsu Co. [®])	3 +
Viscous surface of fermented soybeans	2 +
Boiled soy beans	—
Soy beans stock	—
Eringi mashroom	—
Grated yam	—
Prick test	
Soybeans extract for skin prick test	—
<i>Bacillus subtilis natto aqueous solution</i>	—

(0.1% Histamine solution was used for positive control).

皮膚反応検査（プリックテスト）

結果は Table 3 に示した。プリックテスト用アレルギーエキスを「エダマメ（ダイズ）」、納豆菌（高橋研究所、納豆素[®]）水溶液のいずれも陰性だった。過去の文献を参考にプリックバイプリックテスト（PBP）を施行した¹⁾。水煮大豆では陰性だったが、市販納豆（旭松食品、納豆一[®]）では豆でも、からめとった糸だけでも強陽性を示した。

経口食物負荷試験

インフォームドコンセントを取得し入院した上、納豆の経口負荷試験をオープン法で施行した。プリックテストで使用したのと同じブランドの市販の納豆 50g を朝食とともに摂取してもらい、一定時間ごとに経過観察を行った (Fig. 1)。約 15 分後にごく微かな喉頭異和感の訴えがあったが、すぐに軽快した。負荷より約 8 時間後から下腿に紅斑が散在性に出現し始め、30 分以内で全身に膨疹が地図状に広がった。強いかゆみと胸痛も訴えた。抗ヒスタミン剤やステロイド剤を点滴し、徐々に症状は軽快した。経時的に radioimmunoassay 法で測定した血漿中ヒスタミン濃度も同じ時間帯で上昇していた。

以上の検査結果より、納豆アレルギーによる遅発性のアナフィラキシーと診断し、今後納豆および納豆加工食品の摂取を禁じた。

考 察

本例は、3 回の食物アナフィラキシーのエピソード

でいずれの際にも、直前の食事である前日の夕食に納豆を摂取していた。発症までに要した時間は 7~10 時間で典型的な即時型アレルギー反応よりもかなり遅い。猪又らはこのような反応を納豆による「遅発性」食物アレルギーと呼び、即時型アレルギー反応の遅発相や遅発型アレルギー反応とは別のものであると提唱している²⁾³⁾。

アレルギーの暴露から発症までの時間は遅いが、即時型反応を利用した検査方法であるプリックテストでは、納豆や納豆の「糸」で 15 分後に強陽性を示し、大豆や納豆菌水溶液に対する検査は陰性であった。つまり発症メカニズムは、IgE を介して肥満細胞や好塩基球の脱顆粒が起き、ケミカルメディエーターが遊離・分泌される即時型反応とまさに同じであると推定される。有症状時に血漿中ヒスタミン濃度が上昇していることも、即時型アレルギー反応であることを裏付けるデータのひとつであろう。ただし、本例では負荷後 15 分後にごく微かな喉頭異和感を認め、負荷後 45 分後にも血漿中ヒスタミン濃度の軽度上昇や肺機能の一部低下もみられた。同じ即時型アレルギーの疾患でも、食物アレルギーは喘息や鼻炎のように 2 相性をはっきりしないことも多く、提唱されている「遅発性」アナフィラキシーは、極めて微弱な早発相と顕著な症状を示す遅発相の組み合わせを有する食物アナフィラキシーの一表現型であることも考えられるが、推測の域を脱しない。実際の発症エピソードの初回と 2 回目では、納豆を含む最後の食事以後何も口にしておらず、それぞれの 10 時間後にはじめてアナフィラキシー症状を呈している。また負荷試験における早期の症状や検査所見はごく軽度であり、「遅発性」アナフィラキシーという表現がより相応しい病型と考えた。この点については今後、納豆アレルギーの症例経験を重ねると同時により詳細な臨床家の観察眼と検討が必要である。

ではなぜ、納豆アナフィラキシーは遅発性なのか。猪又らは納豆のもつ粘稠物質である「糸」に注目している²⁾³⁾。納豆の「糸」は、生の納豆に 0.1~0.8% ほど含まれ、水溶性の高分子ポリペプチドであるポリグルタミン酸 (PGA) と多糖類のフルクタン、2 つの成分で構成されている⁴⁾⁵⁾。発酵がすすむにつれ前者 PGA の割合が増加し、糸の粘性も強くなる。PGA は腸管で緩徐に放出され、粘膜で吸収されるまでに他の成分よりも長い時間を要するため、遅発性アナフィラキシーを呈すると考えられている。本例では納豆の「糸」のみを用いたプリックテストを本邦で初めて行い、他の項

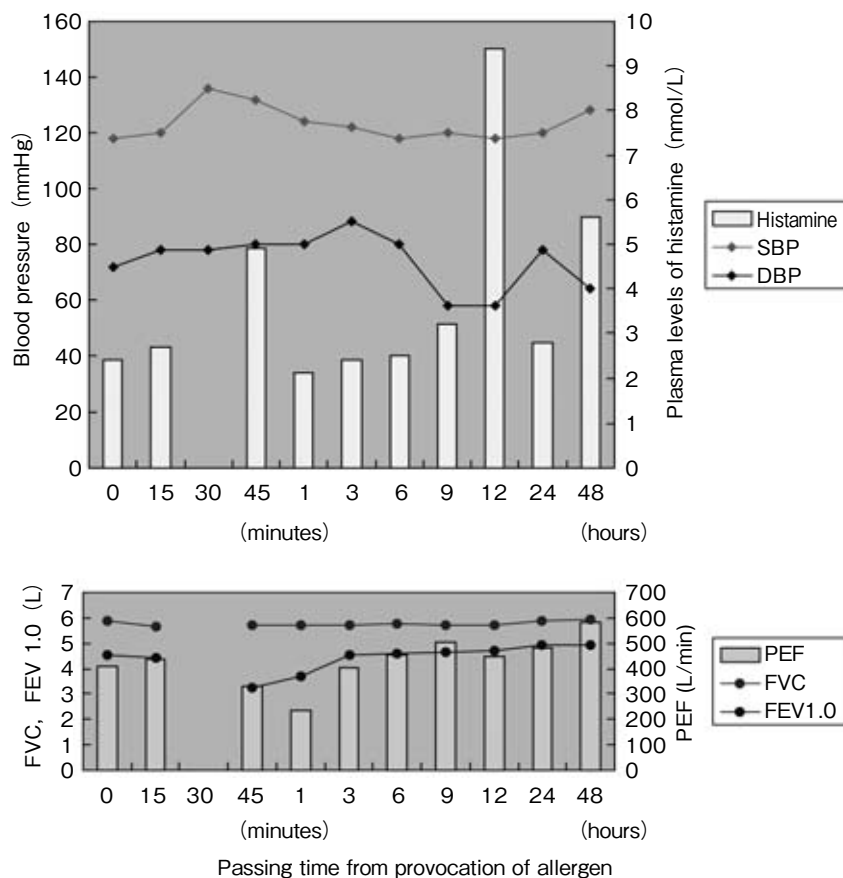


Fig. 1. Provocation test with natto (50 g). This test replicated anaphylaxis about 8 hours after ingestion of the natto. Diastolic blood pressure fell at the same time. The patients' plasma histamine level was elevated during the anaphylaxis.

目よりも強く陽性を示し、今回の納豆アレルギーにおける原因抗原は大豆ではなく「糸」の部分である可能性が大きい。

納豆アレルギーは他の食物アレルギーと同様に疑われないと診断が困難であり、大豆にアレルギーがない場合は見逃され、複数回発症を繰り返してから認識されるようである。また「遅発性」アナフィラキシーの発症形態を呈するため、医療者側も前日や前々日まで遡った注意が必要である。しっかりと問診をとり、なるべく正確に思い出してもらったうえで食物日誌をつけてもらう必要がある。本例の1回目のエピソードと同様、飲酒や疲労により症状が重篤化し、低酸素血症や血圧低下が著しいことが多いとされる。またPGAは加熱しても変性しにくいいためか加熱調理しても発症

しており、生活指導上納豆の摂取を完全に禁じる必要がある。納豆や豆腐といった大豆製品は海外でも美容・健康食品として注目されており、今後本邦を起点に納豆によるアナフィラキシーについての情報が広がっていくことが望まれる。

文 献

- 1) Dreborg S. Skin tests used in type I allergy testing: position paper. *Allergy* 1989; 44 Suppl 10: 22-30.
- 2) 猪又直子, 池澤善郎. 納豆によるアナフィラキシー. アレルギー科 2005; 19: 532-7.
- 3) Inomata N, Osuna H, Yanagimachi M, Ikezawa Z.

- Late-onset anaphylaxis to fermented soybeans : the first confirmation of food-induced, late-onset anaphylaxis by provocation test. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005 ; 94 : 402-6.
- 4) Richard A, Margaritis A. Rheology, Oxygen Transfer, and Molecular Weight Characteristics of poly (glutamic acid) Fermentation by *Bacillus subtilis*. *Biotechnol Bioeng* 2003 ; 82 : 299.
- 5) 藤井久雄. 納豆菌による粘物質の生成に関する研究—糸引き納豆の粘質物について. 農化 1963 ; 37 : 407-11, 474-7.

A CASE OF “LATE-ONSET” ANAPHYLAXIS CAUSED BY FERMENTED SOYBEANS ; NATTO

Shintaro Suzuki, Yoichi Nakamura, Yutaka Kawano and Kiyoshi Nishioka

Medical Center for Allergic and Immune Disease, Yokohama City Minato Red Cross Hospital

Natto is a Japanese traditional food made from fermented soybeans. We report a case of anaphylaxis caused by natto and review the literature. The patient was a 22-year-old man who showed systemic eruption with itching and pectoralgia about 10 hours after eating a meal containing natto. Results of skin tests for soybean allergen were negative, and the allergen remained unidentified. We then used a food elimination trial to confirm the allergy. However the patient did not refrain from eating natto, and he had three anaphylactic reactions might have been caused by natto. Each event occurred 10 to 14 hours after he ate a meal containing natto. We performed detailed examinations to determine the allergen. First, the prick-by-prick tests with natto and its characteristic viscous yarn-like surface were done and yielded positive results. Next, a provocation test with commercial natto (50 g) was performed and caused systemic eruption and pectoralgia about 9 hours after ingestion of the natto. The patients' plasma histamine level was elevated during the anaphylactic event. Anaphylaxis caused by natto was diagnosed. Recent studies have shown that the anaphylaxis caused by natto is of late-onset. Late-onset anaphylaxis can be considered one of IgE-mediated allergic reactions. The viscous surface of natto contains poly- γ -glutamic acid (PGA). The hypothesized mechanism of late-onset anaphylaxis is delayed absorption or release of PGA into the bowel. In our case, the patient ate heated natto, we therefore speculate that suspect allergens were heat resistant. Patients with natto allergy must not eat natto, whether or not it is cooked or heated. Natto may induce allergic reactions up to a half-day after ingestion ; thus, the clinical course and patient's diet must be considered during medical examination. Natto has recently gained popularity as a health food in foreign countries. The existence of natto allergy should be more widely recognized.