

トピックス 1 抗原特異的 IgE 抗体測定による 食物アレルギーの診断の進歩 (プロバビリティーカーブ, アレルゲンコンポーネントの活用)

¹⁾ 国立病院機構相模原病院小児科

²⁾ 同 臨床研究センターアレルギー性疾患研究部

小俣 貴嗣¹⁾ 海老澤元宏²⁾

Key words: component — food allergy — probability curve

はじめに

抗原特異的 IgE 抗体の測定は、アレルギー疾患の原因抗原診断において抗原感作を調べる目的で、その簡便さから日常検査で汎用されている¹⁾。しかし、抗原特異的 IgE 抗体陽性でも当該アレルゲンの曝露で症状を起こさない例が少なからず認められる。したがって、抗原特異的 IgE 抗体検査だけでは原因抗原の確定診断はできないため、確実なエピソードの存在や食物経口負荷試験（以下負荷試験）の陽性によって食物アレルギーの診断は確定される¹⁾²⁾。近年、食物アレルギーの積極的な治療として経口免疫（減感作）療法（以下 OIT）が試みられている。OIT 開始前に症状出現レベルを確認する目的として行う負荷試験を除けば、アナフィラキシーを起こすようなハイリスク患者に負荷試験を実施することは避けるべきである。患者の負担になり不必要な負荷試験を回避するための一つの手段として、抗原特異的 IgE 抗体価の結

果をもとに算出した陽性的中率が報告されている³⁾。抗原特異的 IgE 抗体価と症状出現の可能性を示すプロバビリティーカーブは複数のタンパク質を含む粗抗原に対する特異的 IgE 抗体により作成されている。粗抗原に対する特異的 IgE 抗体は感度は高いが、特異度が低いという欠点があり、多くの抗原で診断効率が高いとは言えない。そこで粗抗原を構成する主要コンポーネントに対する IgE 抗体を測定し診断効率を上げる試みも進められている。まずは粗抗原でスクリーニングし、プロバビリティーを求め、さらにコンポーネントを測定し診断する。それでも診断ができない場合に負荷試験を行うという診断のプロセスが抗原によっては可能になるであろう。

特異的 IgE 抗体検査

現在、日本では簡易迅速キットを除いて 4 種の特異的 IgE 抗体測定キットが販売されている。MAST を除きいずれの 3 種も測定結果が抗体価

利益相反（conflict of interest）に関する開示：著者全員は本論文の研究内容について他者との利害関係を有しません。

PROGRESS IN FOOD ALLERGY DIAGNOSIS BY ANTIGEN-SPECIFIC IgE ANTIBODY MEASUREMENT
(APPLICATION OF PROBABILITY CURVE AND ALLERGEN COMPONENT)

Takatsugu Komata¹⁾ and Motohiro Ebisawa²⁾

Department of Pediatrics¹⁾ and Clinical Research Center for Allergy and Rheumatology²⁾, National Hospital Organization Sagami-hara National Hospital

小俣貴嗣：国立病院機構相模原病院小児科〔〒252-0392 相模原市南区桜台 18-1〕

E-mail: t-komata@sagamihara-hosp.gr.jp

表 1 卵白特異的 IgE 抗体価と負荷試験陽性適中率

	鶏卵				
	3.8y ⁹⁾	16m ¹⁰⁾	2.2y ¹¹⁾	<1y ¹²⁾	≥1y ¹²⁾
平均年齢					
年齢幅	3m-14y	11m-2y	5m-4.9y	1m-16.1y	
対象人数	100	81	56	227	
特異的 IgE Cut off 値 (U _A /ml)	7	0.35	1.5	10.9	13.2
陽性適中率 (%)	98	90	95	95	95

(文献 9, 10, 11, 12 より引用)

で表されるが、特異的 IgE 抗体測定キット間で測定結果が乖離することが報告されている⁴⁾⁵⁾。抗体価による分類はいずれも共通で 0.35U_A/ml 未満を陰性、0.35 以上 0.7U_A/ml 未満を疑陽性および 0.7U_A/ml 以上を陽性と判定する。クラスは、0 (陰性)、1 (疑陽性) および 2-6 (陽性) に分けられ、クラス 2 から 4 の各クラスの最低および最高抗体価の差は 5 倍に及ぶ (クラス 1 および 5 は 2 倍)。特異的 IgE 抗体検査の結果は陽性/陰性の判定またはクラスよりも抗体価 (U_A/ml) で評価することが勧められている⁶⁾。プロバビリティーカーブによる抗原診断および経過観察などでは抗体価で判定するため、日常診療に使用しているキット名を把握しておく必要がある。

イムノキャップ (Immuno CAP)

食物アレルギーに対する確立されたプロバビリティーカーブ、本文で引用した報告はイムノキャップによる抗体価に基づいており、他の特異的 IgE 抗体キットによる抗体価では利用できない。実際、Wang らはイムノキャップを含む 3 種の特異 IgE 検査キットを用いて同一検体を測定した結果、イムノキャップのカットオフ値、50% PPV 付近でのキット間の結果の乖離が大きく、その乖離が規則的でないことから、イムノキャップによるこれら結果を他のキットに転用できないと結論している⁷⁾。

臨床診断が未確定の患者を対象とする日常診療における診断では検査のみならず問診から得られる情報、臨床所見なども含め検討することは言うまでもない。特異的 IgE 抗体検査の結果から原因

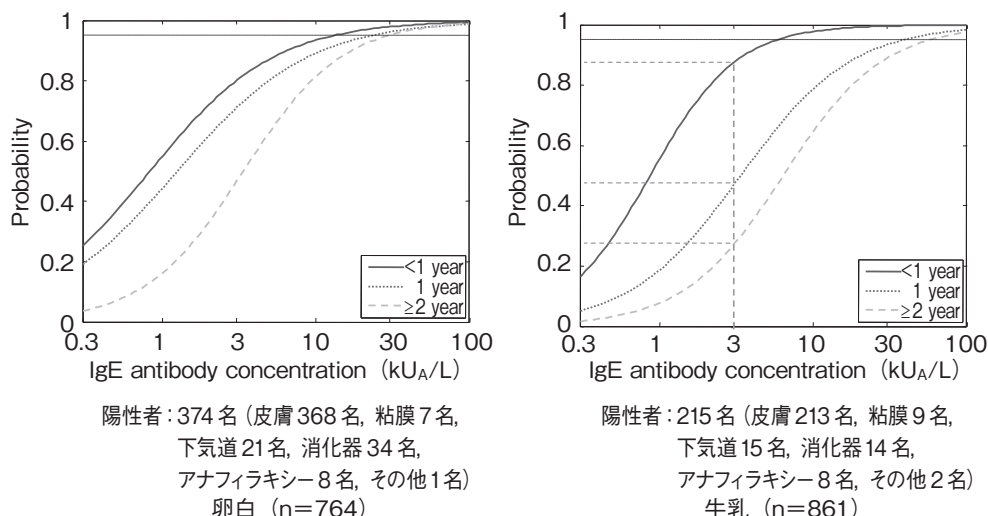
アレルゲンを推定する場合に重要なのは陽性的中率と陰性的中率であるが、最終的には負荷試験によって確定診断する²⁾⁸⁾。

プロバビリティーカーブ

プロバビリティーカーブとは抗原特異的 IgE 抗体価と症状出現の可能性を確率として示したものである。プロバビリティーカーブの活用により、特異的 IgE 抗体価から当該食物摂取後の症状誘発率が推定可能となる。Sampson らは DBPCFC 試験結果と特異的 IgE 抗体価の関係を卵白、ミルク、ピーナッツおよびタラで検討し、初めて食物アレルギーに関するプロバビリティーカーブを作成した⁹⁾。そして卵白で 7U_A/ml、ミルクで 15U_A/ml、ピーナッツで 14U_A/ml およびタラで 20U_A/ml とカットオフ値を算出した。食物アレルギーの診断には負荷試験が原則であるが、抗原特異的 IgE 抗体価を基にしてある程度診断の確率を求めることができるという報告であった。

1) 様々なプロバビリティーカーブ

Sampson らの報告後、他の研究者が鶏卵やミルクに関する陽性適中率を報告している¹⁰⁾⁻¹²⁾ (表 1)。これらの報告では分析対象症例が少なく、また対象年齢も乳児から学童までと幅広いのでプロバビリティーが異なっている。そこで、我々は対象症例数を増やすことにより年齢別の解析を試みるべく、当院初診の鶏卵またはミルクアレルギーを疑い IgE 抗体を測定した患者で負荷試験等にて診断が確定された 969 例 (卵白 764 例、ミルク 861 例) を対象に特異的 IgE 抗体価と負荷試験結果の関係を解析した。鶏卵負荷試験では 49%、ミ



特異的 IgE 抗体価の増加にともない症状発現の可能性が高くなる。また、年齢が低いほど低い抗体価でも症状発現の可能性が高くなる。しかし、あくまでも確率論であることに留意する。

図 1. 卵白・ミルクのプロバビリティーカーブ (食物抗原特異的 IgE 抗体と症状誘発の可能性)。(文献13より引用)

ルク負荷試験では 25% が負荷試験で陽性を示した。その結果、1 歳未満、1 歳代、2 歳以上の 3 群で卵白およびミルクのプロバビリティーが異なり、低年齢では低い抗体価でも症状を起こす可能性が高く、カットオフ値も年齢によって異なったことを報告した¹³⁾。ミルクの特異的 IgE 抗体価が 3.0U_A/ml の場合、ミルク摂取後に症状を起こす可能性は、1 歳未満で約 90%、1 歳で約 50%、2 歳以上では約 30% となり (図 1)、過去のプロバビリティーの報告に比べてより詳細に症状発現を推定可能となる。また、カットオフ値も年齢別に算出可能であるが、特異的 IgE 抗体価にて求める誘発率はあくまでも確率であることを認識する必要がある。

2) プロバビリティーカーブに影響する因子

われわれが確立したプロバビリティーカーブでも明らかなように同じ抗体価でも年齢により誘発率は異なる。年齢以外にもどのような対象においてプロバビリティーを求めるのか、どのアレルゲンに対して求めるのか、によりプロバビリティーは異なってくる。一方、個々の患者において、体調、感染の有無などにより症状誘発の可能性は異

なることにも留意する。

アレルゲンコンポーネント

食物アレルゲンとなる物質の多くは食物中に含まれるタンパク質あるいはタンパク質に糖鎖が結合した糖タンパク質である。特異的 IgE 抗体は、タンパク質のアミノ酸配列の特定の構造、すなわちエピトープを認識して結合する。遺伝子的近縁性から同機能のタンパク質の相同性が存在する。IgE 抗体産生が、その相同性をもったアミノ酸配列に対しておこるとアレルゲン間の交差反応性が起こる。食物アレルギーでは数多くの交差反応性が報告されている。そのため実際に誘発症状がなくても検査結果が陽性になってしまうことがしばしば認められる。

食物には多種類のタンパク質が含まれ、アレルゲン性を有するタンパク質分子をアレルゲンコンポーネントという。特に食物アレルギーの分野では症状発現に強く関与するコンポーネントの IgE 抗体を測定することで臨床的特異度が向上することが期待されている。2012 年 2 月現在、イムノキャップで測定できるコンポーネントは鶏卵のオ

ボムコイド、ミルクのカゼイン、 α ラクトアルブミン、 β ラクトグロブリン、小麦の ω -5 グリアジンが保険適応となっている。

最近の新しいアレルゲン検査法としてマイクロアレイを用いた ImmunoCAP ISAC がある（主に研究目的で保険適応外）。ImmunoCAP ISAC では、30 μ l の血清または血漿を用い、1 回の検査で複数のアレルゲンコンポーネントに対する特異的 IgE 抗体を同時に測定することが可能である。この特異的 IgE チップにより、50 以上のアレルゲン供給源から抽出された 112 種類のコンポーネントに対し測定結果が得られる。その結果、広域なアレルギーに対する感作プロファイルを得ることができる。ImmunoCAP ISAC は多項目のアレルゲンに感作しているようなより複雑な症例に対し有益なツールになる可能性がある。

プロバビリティーカーブ+コンポーネントの活用

I. 鶏卵, II. ミルク

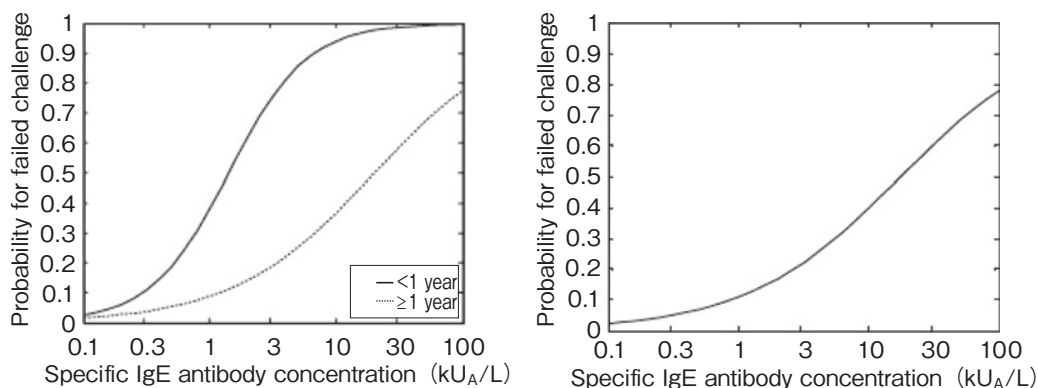
前述したように鶏卵アレルギーやミルクアレルギーでは粗抗原を用いたプロバビリティーカーブを活用し、患者の年齢、アナフィラキシーの既往、基礎疾患特にアトピー性皮膚炎の有無などを考慮し、負荷試験の適応を決めることが望ましい。卵白およびミルクでも 1 歳未満においては、特異的 IgE 抗体価が 0.35U_A/ml 未満でも約 20% の症状誘発率があり、乳児では特異的 IgE 抗体が陰性でも食物アレルギーを否定できない。そのような場合に Skin Prick Test が有用で、1 歳までに約 80% で血中特異的 IgE 抗体価が 0.35U_A/ml を超えるので、1 歳前後となる時期に再度測定するのも良いと報告されている¹⁴⁾¹⁵⁾。また Ando ら¹⁶⁾は鶏卵アレルギーに関してコンポーネントであるオボムコイド特異的 IgE 抗体価の検討を行い、加熱卵の摂取可否に関してより優れた診断感度を有することを報告している。以上より鶏卵アレルギーに関しては粗抗原である卵白、コンポーネントであるオボムコイドを組み合わせて測定することでより感度、特異度が上昇することが示されている。

ミルクではコンポーネントであるカゼイン特異

的 IgE 抗体価は粗抗原であるミルク特異的 IgE 抗体価よりも優れた感度、特異度を持つが、 β -ラクトグロブリンや α -ラクトアルブミン特異的 IgE 抗体価は劣るという報告がある¹⁷⁾。しかし、報告数が少なく十分な検討がなされておらず、当科の検討でもミルク特異的 IgE 抗体価とカゼイン特異的 IgE 抗体価では診断に関して有意な差は認めなかった（データ未発表）。またミルク特異的 IgE 抗体価が遷延して高値なほど、耐性の獲得も遷延することも報告されている¹⁸⁾。

III. 小麦, IV. 大豆

Sampson らの報告では小麦、大豆に関しては粗抗原を用いた陽性的中率はそれぞれ 74%、73% である⁹⁾。これは鶏卵、ミルク、ピーナッツ、タラと比較すると小麦と大豆は粗抗原の抗原特異的 IgE 抗体価のみでは負荷試験適応の判断をすることが難しいことを意味している。我々は鶏卵およびミルクと同様に小麦および大豆に関しても検討した。小麦に関しては、全年齢の検討では Sampson らの報告同様、粗抗原を用いた陽性的中率は 70% 台であった。年齢別に解析すると 1 歳未満で良好なプロバビリティーカーブが得られたが、1 歳以上では最高濃度の 100U_A/ml でも誘発率が 80% に達しなかった。大豆に関しては年齢に関係なく最高濃度で誘発率が 80% に達しなかった¹⁹⁾（図 2）。近年、これらの食物では、コンポーネントを用いることで特異度が改善されることが報告されている。実際に、最近保険収載された小麦の ω -5 グリアジンに対する特異的 IgE 抗体価が高いと小麦アレルギーの疑いが強くなり、実際、小麦に対する特異的 IgE 抗体価が高くても小麦アレルギーでない患者では、 ω -5 グリアジンに対する特異的 IgE 抗体価は陰性または低値となることが報告されている²⁰⁾。以前より測定可能であった小麦特異的 IgE 抗体価やコンポーネントであるグルテン特異的 IgE 抗体価よりも小麦のアナフィラキシーや食物依存性運動誘発アナフィラキシーでは ω -5 グリアジン特異的 IgE 抗体価測定の有用性が報告されている²¹⁾。さらに ω -5 グリアジン特異的 IgE 抗体価と症状出現の関係を示すプロバビリティーカーブも最近報告された（図 3）²²⁾。



陽性者：41名（皮膚40名，粘膜1名，下気道6名，
消化器1名，アナフィラキシー3名）

小麦（ $n=277$ ）

1歳未満では良好なカーブが描けるが，1歳以上では
100 U_A/ml でも症状発現の可能性が80%未満である。

陽性者：21名（皮膚20名，粘膜0名，下気道6名，
消化器1名，アナフィラキシー1名）

大豆（ $n=272$ ）

100 U_A/ml でも症状発現の可能性が
80%未満である。

図2. 小麦・大豆のプロバビリティーカーブ（食物抗原特異的IgE抗体と
症状誘発の可能性）。（文献19より引用）

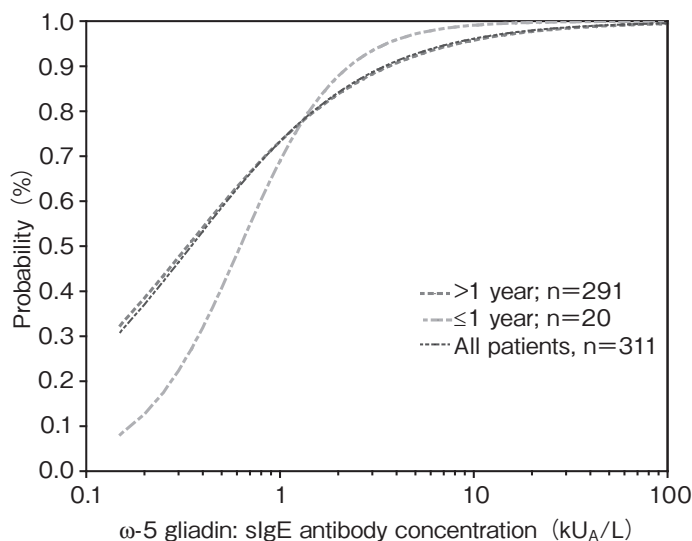


図3. ω-5 グリアジンのプロバビリティーカーブ（食物抗原特異的IgE抗体と
症状誘発の可能性）。（文献22より引用）

以上より小麦アレルギーの診断に関してはω-5
グリアジン特異的IgE抗体価を測定して高値の
場合，陽性確率は高くなる。しかし小麦特異的IgE
抗体価高値はその限りではないといえる。ただし

ω-5 グリアジン特異的IgE抗体陰性であっても小
麦アレルギーを否定できない。陰性の場合には負荷
試験を実施しなければわからないのが現状であ
る。

大豆アレルゲンは Cupin superfamily である Glym5, Glym6, Prolamin superfamily である 2S Albmin, Glym1, そして PR-10 蛋白として知られる Glym4 等とされている。前述したように大豆アレルギーの診断は粗抗原に対する IgE 抗体価のみでは難しい。Ito らは Glym 5, 6 が大豆アレルギー診断や重症度の指標に有用であることを報告している²³⁾。

また花粉症を伴う成人での豆乳によるアナフィラキシーは Glym4 が関与している報告もある²⁴⁾。以上より大豆アレルギーの診断は粗抗原よりもはるかにコンポーネントでの診断が優っている。しかし現時点で、大豆アレルゲンコンポーネントの測定に対する保険適応はない。

V. ピーナッツ, その他

ピーナッツにおいては Ara h 1 (ビシリン), Ara h 2 (コングルチン), Ara h 3 (グリシニン) がピーナッツアレルギー患者の大多数と反応し、主要アレルゲンとされている。従来から診断に用いられている粗抗原のピーナッツ特異的 IgE は感度が高く特異度は低い。すでにプロバビリティーカーブは米国の患者を対象に確立されている (99% 陽性的中率は $13.0U_A/ml$)³⁾⁹⁾²⁵⁾。ピーナッツアレルギーは Ara h 2 に対する IgE 抗体価も測定することでより特異度をあげることが可能となる。当科の検討では特に低抗体価のレンジで Ara h 2 は診断に有用である結果が得られた (論文投稿中)。ピーナッツの粗抗原に対するプロバビリティーに加え Ara h 2 を測定することで診断精度が向上し、診断・耐性化の判断のための負荷試験を減らせると考えられる。しかし大豆アレルゲンコンポーネント同様、Ara h 2 測定に対する保険適応は現在のところない。

その他、ナッツ類で検討されているが、臨床現場で使用できるような十分なデータは今のところ得られていない。しかしコンポーネント特異的 IgE 抗体価を測定することで粗抗原での IgE 抗体陽性が交差抗原性に基づくものか否かを判断する材料となる可能性がある。

クルミに関しては粗抗原であるクルミ特異的 IgE 抗体価が $18.5U_A/ml$ 以上であれば陽性的中率

は 99% と報告されている²⁵⁾。

また症状の重症度に関しては大豆関連を除いて、多くの報告で IgE 抗体価は負荷試験における症状誘発閾値や重症度には関係がないことが示されている。

【症例提示】

筆者が経験した食物アレルギーの診断・管理・指導の例を紹介する。

症例：5 歳男児 (アトピー性皮膚炎あり)

【食物アレルギー歴ほか】①アナフィラキシー既往：牛乳のみ②鶏卵, 小麦, ピーナッツは未摂取。現在鶏卵 (卵白 $42.4U_A/ml$, オボムコイド $0.77U_A/ml$), 乳製品 (ミルク $89.2U_A/ml$), 小麦 (小麦 $33.5U_A/ml$, ω -5 グリアジン $0.50U_A/ml$), ピーナッツ (ピーナッツ $85.8U_A/ml$) を除去中である。

外来での指導を以下に示す。

【鶏卵】：プロバビリティーカーブでの予測では陽性確率が高いが、AD もあり、オボムコイド特異的 IgE 抗体価が低いいため負荷試験を実施。少量の卵白に続き、加熱全卵 1/2 個の負荷試験陰性を確認。のちに加熱全卵は解除となった。

【小麦】： ω -5 グリアジン特異的 IgE 抗体価が疑陽性のため負荷試験を実施。うどん 50g の陰性を確認。その後 200g 相当のうどんも摂取可能が確認されたため小麦も解除となった。

【乳製品】：アナフィラキシーの既往があり、プロバビリティーカーブでの陽性確率も高かったが、母親の希望により総量 25ml の負荷試験を実施。牛乳 12ml 相当での陽性 (全身紅斑、蕁麻疹 + 咳、喘鳴、嘔吐) を確認した。負荷試験後の指導は OIT について説明をまず行った。OIT の希望があったため就学後に行うこととなった。それまでは除去の継続に加え、アナフィラキシー対策としてエピペン所持を検討してもらった。

【ピーナッツ】：ピーナッツ抗体価高値のため除去継続。母親もピーナッツに対する負荷試験は急いでおらず、就学前に負荷試験を試行することとなった。

おわりに

アレルゲンコンポーネントの解析は食物アレル

ギーの分野で進んできている。しかしこれら特異的IgE抗体陽性と誘発症状との関連性が明らかにされているのはごく一部である。あくまで負荷試験が最終判定となる。すべてのデータはそれに対しての比較で求められたものである。どれだけ不要な負荷試験をしなくてすむのかという検証も今後必要である。より精緻な診断を目指すためにも今後のさらなる研究に期待したい。

文 献

- 1) 海老澤元宏. アレルゲンの回避の意義と指導の実際. アレルギー 2008 ; 57 : 1-8.
- 2) Ebisawa M. Management of Food Allergy in Japan "Food Allergy Management Guideline 2008(Revision from 2005)" and "Guidelines for the Treatment of Allergic Diseases in Schools". *Allergol Int* 2009; 58: 475-83.
- 3) Sampson HA, Ho DG. relationship between food specific IgE concentration and the risk of positive food challenges in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 444-51.
- 4) Vignati G, Pastori E, Portalupi S, Temporiti R. In vitro allergy diagnosis: comparison of a new method of fully automated determination of specific IgE, using Immulite 2000 compared with UniCAP 100. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2003; 35: 285-94.
- 5) Wood RA, Segall N, Ahlstedt S, Williams PB. Accuracy of IgE antibody laboratory results. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 99: 34-41.
- 6) Pastorello EA, Incorvaia C, Ortolani C, Bonini S, Canonica GW, Romagnani S, et al. Studies on the relationship between the level of specific IgE antibodies and the clinical expression of allergy: I. Definition of levels distinguishing patients with symptomatic from patients with asymptomatic allergy to common aeroallergens. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 580-7.
- 7) Wang J, Godbold JH, Sampson HA. Correlation of serum allergy (IgE) tests performed by different assay systems. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 1219-24.
- 8) 食物アレルギー診療ガイドライン 2012. 東京: 協和企画; p. 58-65.
- 9) Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 891-6.
- 10) Boyano-Martinez T, Garcia-Ara C, Diaz-Pena JM, Munoz FM, Garcia-Sanchez G, Esteban MM. Validity of specific IgE antibodies in children with egg allergy. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 1464-9.
- 11) Osterballe M, Binslev-Jensen C. Threshold levels in food challenge and specific IgE in patients with egg allergy: is there a relationship? *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 196-201.
- 12) Celik-Bilgili S, Mehl A, Verstege A, Staden U, Nocon M, Beyer K, et al. The predictive value of specific immunoglobulin E levels in serum for the outcome of oral food challenges. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 268-73.
- 13) Komata T, Söderström L, Borres MP, Tachimoto H, Ebisawa M. The predictive relationship of food-specific serum IgE concentrations to challenge outcomes for egg and milk varies by patient age. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1272-4.
- 14) 緒方美佳, 宿谷明紀, 杉崎千鶴子, 池松かおり, 今井孝成, 田知本寛, 他. 乳児アトピー性皮膚炎における Bifurcated Needle を用いた皮膚ブリックテストの食物アレルギーの診断における有用性 (第1報)—鶏卵アレルギー—. アレルギー 2008 ; 57 : 843-52.
- 15) 緒方美佳, 宿谷明紀, 杉崎千鶴子, 池松かおり, 今井孝成, 田知本寛, 他. 乳児アトピー性皮膚炎における Bifurcated needle を用いた皮膚ブリックテストの食物アレルギーの診断における有用性 (第2報)—牛乳アレルギー—. アレルギー 2010 ; 59 : 839-46.
- 16) Ando H, Movérare R, Kondo Y, Tsuge I, Tanaka A, Borres MP, et al. Utility of ovomucoid-specific IgE concentrations in predicting symptomatic egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 583-8.
- 17) García-Ara MC, Boyano-Martínez MT, Díaz-Pena JM, Martín-Muñoz MF, Martín-Esteban M. Cow's milk-specific immuno-

- globulin E levels as predictors of clinical reactivity in the follow-up of the cow's milk allergy infants. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 866-70.
- 18) Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 1172-7.
 - 19) Komata T, Söderström L, Borres MP, Tachimoto H, Ebisawa M. Usefulness of Wheat and Soybean Specific IgE Antibody Titers for the Diagnosis of Food Allergy. *Allergol Int* 2009; 58: 599-603.
 - 20) Ito K, Futamura M, Borres MP, Takaoka Y, Dahlstrom J, Sakamoto T, et al. IgE antibodies to omega-5 gliadin associate with immediate symptoms on oral wheat challenge in Japanese children. *Allergy* 2008; 63: 1536-42.
 - 21) Matsuo H, Dahlström J, Tanaka A, Kohno K, Takahashi H, Furumura M, et al. Sensitivity and specificity of recombinant omega-5 gliadin-specific IgE measurement for the diagnosis of wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Allergy* 2008; 63: 233-6.
 - 22) Ebisawa M, Shibata R, Sato S, Borres MP, Ito K. Clinical Utility of IgE Antibodies to ω -5 Gliadin in the Diagnosis of Wheat Allergy: A Pediatric Multicenter Challenge Study. *Int Arch Allergy Immunol* 2012; 158: 71-6.
 - 23) Ito K, Sjölander S, Sato S, Movérare R, Tanaka A, Söderström L, et al. IgE to Gly m 5 and Gly m 6 is associated with severe allergic reactions to soybean in Japanese children. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 673-5.
 - 24) Yagami A, Inaba Y, Kuno Y, Suzuki K, Tanaka A, Sjolander S, et al. Two cases of pollen-food allergy syndrome to soy milk diagnosed by skin prick test, specific serum immunoglobulin E and microarray analysis. *J Dermatol* 2009; 36: 50-5.
 - 25) Maloney JM, Rudengren M, Ahlstedt S, Bock SA, Sampson HA. The use of serum-specific IgE measurements for the diagnosis of peanut, tree nut, and seed allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 145-51.