

乳児アトピー性皮膚炎における食物アレルギーの検討

～卵白抗原について

¹⁾呉共済病院皮膚科, ²⁾住友別子病院皮膚科, ³⁾鳥取市立病院皮膚科,
⁴⁾岡山大学医学部皮膚科, ⁵⁾笠岡第一病院皮膚科, ⁶⁾中国中央病院皮膚科,
⁷⁾大手前病院皮膚科, ⁸⁾岡山市立市民病院皮膚科

芦澤かがり¹⁾ 近藤厚敏²⁾ 江川尚男³⁾ 山崎 修⁴⁾
山本哲也⁴⁾ 常光泰子⁵⁾ 笹木慶子⁶⁾ 矢野登志恵⁷⁾
多田譲治⁸⁾

生後 12 カ月以下の AD の患児 370 名における食物アレルギーの関与を卵白抗原で検討した。スクラッチテスト, 血清特異 IgE 抗体は陽性一致率が高率であり, 生後 6 カ月以降ではスクラッチテストを省略し, 血清特異 IgE 抗体スコアで判定可能である。加熱卵白による誘発試験を行った 176 例のうち即時型陽性 52 例と判定した。加熱卵白による抗原性の低下, 誘発試験の実施時期が 12 カ月以降が多いなどの理由で実際より陽性率が低くなったと考えた。卵白抗原については血液, 皮膚検査とも陽性率が高く, 特異 IgE 抗体スコアの推移, 6～7 カ月以降での誘発試験実施により卵白除去の必要性の有無を明確にする必要があると考える。

Key words : atopic dermatitis — food allergy — food challenge test — infant — skin test — specific IgE antibody

はじめに

アトピー性皮膚炎 (atopic dermatitis 以下 AD) における食物アレルギーの関与については一定の見解が得られてない^{1)–9)}が, AD が疑われる乳児は離乳食を開始する前に食物アレルギーの有無を確認する必要がある。当科で 1990 年より“乳児アトピー外来”を開設し乳児 AD における食物アレルギーの関与, 検査方法, 除去食療法の必要性の有無を検討してきた。その中で特に陽性率の高かった鶏卵白抗原について報告する。

対象と方法

対象患児: 1993～2000 年に呉共済病院“乳児アトピー外来”を受診した生後 12 カ月以下の AD ないし疑いと診断した乳児 370 例を対象とした。AD の診断は日本皮膚科学会の診断基準¹⁰⁾を重症度はアトピー性皮膚炎重症度分類検討委員会の中間報告で示されたグローバル評価¹¹⁾を用いて判定した。また同時期に“アトピー外来”を受診した生後 13 カ月以上の患児 101 例に対しても血液, 皮膚検査について検討した。12 カ月以下の乳児は男児 240 例, 女児 130 例, 総数 370 例, 平均月齢は 6.4 カ月, 6 カ月未満は 156 例(42%), 2 カ月が一番低い月齢である (Table 1)。栄養は母乳 157 例, ミルク 85 例, 混合 128 例であった。13 カ月以上の月齢では, 男児 60 例, 女児 41 例, 総数 101 例, 平均月齢 26.2 カ月, 89 カ月が最年長であった。栄養は母乳 35 例, ミルク 55 例, 混合 12 例であった。初診の時点での重症度は軽微 53 例, 軽症 144 例, 中等症 154 例, 重症 19 例で最重症はなかった。

血液検査: 卵白 (および牛乳・大豆・小麦) に対す

Received : September 26, 2002

Accepted : July 2, 2003

Abbreviations : AD atopic dermatitis ; IgE immunoglobulin E

芦澤かがり : 呉共済病院 [広島県呉市西中央 2-3-28]

E-mail : kyosai@joy.ocn.ne.jp

る特異 IgE 抗体 (1993~1994, 2000 年: CAP 法, フェルマシアアップジョン, 1995~1999: AlaSTAT 法, エーザイ) を調べた。卵白特異 IgE 抗体は年度により検査方法が異なるが, 島田¹²⁾らの報告のごとく卵白抗原については CAP 法と AlaSTAT 法の間に相関がみられるので, いずれの検査結果でもクラス 2 以上を陽性とした。

皮膚検査: 乳児に対する鋭敏度, 簡便さからスクラッチテストを選択し, 卵白 (および牛乳・大豆・小麦) について行った。スクラッチテストの判定基準は奥間ら¹³⁾の報告に従い紅斑 10mm・膨疹 3mm 以上を陽性とした。

誘発試験の実施: 370 例のうち血液, スクラッチテストとも卵白抗原に対し陽性であった者およびどちらかが陽性あるいはいずれも陰性でもエピソードから疑わしい, ないしは母親の希望があるなどの 242 例に対し管理栄養士により卵の完全除去食療法 (卵および卵が含まれる製品も全て) を指導した。このうち 202 例に誘発試験を行ったが最終的に結果を確認出来たのは 176 例であった。試験の時期は原則として除去食療法開始後約 1 カ月あるいは通常卵を食べ始める月齢 6~7 カ月と設定したが, 実際はスコアが高い, 患児の体調その他の条件で遅れがちになった。卵白は 100°C の熱湯で 10 分加熱して固ゆで卵とし, 第 1 日目は外来で投与し約 2 時間観察した。第 1 日目の投与量は 1 グラム (1 回常用量の約 12 分の 1) で, これを①その約 10 分の 1 量 (0.1g) ②残りの 2 分の 1 量③残り全てと 3 回に分けて 15 分毎に投与した。紅斑が明らかに認められれば投与中止し, 出現した紅斑が不明瞭な場合は 0.1g→0.2g→0.3g と増量を少量にして観察した。第 2 日目から第 7 日目までは自宅で母親が投与・観察とし, 投与量は漸増し最終日には常用量の約 12g を食べるようになる。紅斑などの陽性症状が出た場合は電話連絡で

経過, 症状を確認し中止あるいは再確認のため, その前の段階の量からの再投与を指示した。1 週間後に同じ医師により診察を行い, 母親への問診から陽性症状の有無を判定した。除去食療法中は AD に対する通常の治療~副腎皮質ホルモン剤・保湿剤などの外用, 抗アレルギー・抗ヒスタミン剤内服 (誘発試験期間以外) も併用した。

結 果

1. 卵白特異 IgE 抗体

血清卵白特異 IgE 抗体のクラス 2 以上は 225 例でこのうち 8 例がスクラッチテスト陰性で, 両者とも陽性である児は 217 例, 全体の 59% であった (Table 2)。これは同時に調べた他の食物抗原に比べ圧倒的に高い比率であった。13 カ月以上の月齢のグループでも卵白が他の食物抗原より血清, スクラッチテストとも頻度は高いが陽性率は 12 カ月以下の乳児グループに比べ低下していて, 血液テストの陽性率に比べ皮膚テストの陽性率が低下していた。

2. スクラッチテストと血清特異 IgE 抗体

スクラッチテストに対する血清卵白特異 IgE 抗体の感度, 特異度, 陽性一致率を CAP, AlaSTAT 各々について月齢により調べた (Table 3)。月齢 12 カ月以下での感度は CAP 66% と低いが AlaSTAT 86%, 特異度は CAP 97%, AlaSTAT 86% と高かった。陽性一致率は CAP 99%, AlaSTAT 95% と非常に高かった。月齢 13 カ月以上では同じく感度は CAP 64%, AlaSTAT 89%, 特異度はそれぞれ 76%, 82% であった。13 カ月以上では卵白特異抗体は陰性例が多く陽性一致率が格段に低かった。

Table 1 Characteristics of subjects

Patients		12-month-old ≥	13-month-old ≤
Number		370	101
Sex (M : F)		240 : 130	60 : 41
Age	Mean	6.4 months	26.2 months
	Range	2 months-12 months	13 months-89 months
Feeding		breast-feeding 157 both * 128	breast-feeding 35 bottle-feeding 55 both * 12

* both means that patients have breast feeding and bottle feeding.

Table 2 Positive reactions to four antigen in scratch or serum tests

Patients	Positive reaction to test	Positive number (%*) to each allergen			
		Egg white	Milk	Soy-bean	Wheat
12-month-old $\geq$ N = 370	Scratch test	287 (78)	100 (27)	24 (9.5)	15 (5.4)
	Serum test	225 (61)	43 (12)	20 (4.6)	25 (5.4)
	Both	217 (59)	39 (11)	13 (3.5)	15 (0.4)
13-month-old $\leq$ N = 101	Scratch test	29 (29)	4 (4)	2 (2)	1 (0.1)
	Serum test	37 (37)	4 (4)	6 (5.9)	3 (3)
	Both	16 (16)	0	1 (0.1)	0

*% : percentage to all patients of each age group.

Table 3 Quality of serum tests to scratch tests with egg white antigen

Age of patients		Sensitivity	Specificity	Positive correspondent rate (%)
12-month-old $\geq$ N = 370	CAP	66	97	99
	AlaSTAT	86	86	95
13-month-old $\leq$ N = 101	CAP	64	76	44
	AlaSTAT	89	82	73

3. CAP, AlaSTAT の変化

1 回目の血液検査で卵白特異抗体価クラス 1~0 であった患児の 2 回目の検血結果 (約 3 カ月後) の変化を調べた (Table 4). クラス 0~1 の 147 例中再度血液検査したのは 45 例で, このうち 24 例に上昇がみられた. スクラッチテストで陽性を示した乳児の上昇が多くみられたがスクラッチテスト陰性児の中にもクラス 2 以上に上昇したものがあつた. 反対にスクラッチテスト陽性でも抗体価の上昇しないものもあつた. 抗体価上昇例は全て 1 回目の血液検査の時期が生後 6 カ月未満の場合であり, 7 カ月以降に 1 回目の血液検査をしてクラス 0~1 であった場合に後から抗体価の上昇はみられなかった.

4. 誘発試験 (Table 5)

検査の時期は概ね生後 12 カ月前後に実施したが平均開始月齢 13.3 カ月, 早くて 6 カ月から最長 38 カ月までの開きがあつた. 誘発試験を実施した時点で陽性と判定した 64 例を再検討した. 第 1 日目に外来で陽性反応を確認した 25 例は即時型反応であり確定とした. 残りは第 2 日目以降の母親の観察によるもので, 問診上投与後数時間以内に明らかな紅斑, 痒みが生じた, 2~3 回の投与の度に症状発現したなどを陽性と判断し即時型 27 例とした. 残り 12 例は問診所見からは確

定し得なかった. 陽性反応は紅斑, 痒み, 腫脹などで顔から軀幹にかけてと必ず顔には認められ, 呼吸器症状を伴ったものは喘鳴 2 例, 咳 2 例であつた. 誘発検査を行った症例の特異 IgE 抗体のクラス別を示した (Table 6). 誘発陽性例のうち 11 例は当初, 特異 IgE 抗体クラスが 0~1 であつた. このうち 6 例は 2 回目の採血でクラス 2 以上に上昇しており 4 例はクラス上昇はみられず, このうち 3 例は 8~9 カ月に 1 回目の採血をしたもので残り 1 例は 2 回目の採血を施行していない.

5. アトピー性皮膚炎の重症度

皮膚炎の重症度を初診時の全患者と誘発試験陽性者別に Table 7 に示す. 除去食療法を行いつつ経過観察できたものはほとんど 1~2 ランク重症度が下がっていたが 34 例は不変, 13 例は悪化していた.

考 察

食物アレルギーの診断, アレルゲンの検索には血液検査, 皮膚テスト, 最終的には二重盲検経口誘発検査がある. 従来血液検査と皮膚検査いずれも行うことが推奨されてきた. しかし今回の検討より 12 カ月以下の

Table 4 In the second examination and more, changes of the class with the patients whose class of serum specific IgE antibody against egg white is class 0 or 1 at the first

Results of scratch test	Age (at the first)	Number of patients according to changes of each class	
		Rise	Same
Negative	6-month-old $\geq$	8	7
	7-month-old $\leq$	0	2
Positive	6-month-old $\geq$	16	6
	7-month-old $\leq$	0	6
Total		24	21

Table 5 Results of oral challenge tests with egg white antigen

Number of all patients with atopic dermatitis	370
Number of patients with positive reaction to egg white in both serum test and scratch test	217
Number of patients taking elimination diet to the egg	242
Number of patients with oral challenge tests with egg white antigen	202
Number of patients finished to the end of oral challenge test	176
Starting months of patients at the oral challenge tests	6-38 months Mean : 13.3 months
Reexamination in patients with positive reaction	64
Number of patients with positive reaction (immediate type), observed in outpatient clinic	25
Number of patients with positive reaction probably (immediate type), observed by their mothers	27
Number of patients with positive reaction suspiciously	12

乳児の卵白抗原に関しては、血液検査の特異 IgE 抗体がクラス 2 以上の時ほぼスクラッチテストも陽性であるので皮膚テストは不要である。血清特異 IgE 抗体は早ければ生後 3 カ月で陽性化し抗体価により定量判定も可能なため、定性判定のみの皮膚検査より有用である。Sampson ら¹⁴⁾も卵、牛乳などの特異的 IgE 抗体 (CAP System FEI) におけるカットオフ値を示し、特異性においては皮膚プリックテストより優れているが感度は劣るとしている。我々の調査でもスクラッチテストでは、より早期の陽性化が見られた。スクラッチテストが陰性、陽性いずれの場合でも経時的な特異 IgE 抗体の陽性化は認められ、反対にスクラッチテストが陽性であっても必ずしも特異 IgE 抗体が陽性化するとは限らない。以上より生後 6 カ月未満では血液・皮膚検査いずれも陰性であっても尚 2~3 カ月毎に再度血液検査する必要がある。また生後 13 カ月以上の患児グループの総数は生後 12 カ月以下の患児グループの総数に比し少ないが、食物抗原の陽性率の低下は年齢と共に食物アレルギーが軽減されることを、また卵白抗原でスクラッチテストの陽性率が血液検査

の陽性率より低下していた事は皮膚テストの方がより鋭敏に反応することを示唆している。

当科で実施した誘発検査では加熱卵白を使用したため抗原性は低下していた¹⁵⁾。アレルゲンの検索という点では精度が落ちるが、抗原入手が容易で実際の食生活に沿ったものであるため 12 カ月以下の乳児の誘発検査として妥当である。誘発試験を実施し経過確認した 176 例のうち陽性と判定したのは 52 例であった。誘発試験の実施した時期が生後 12 カ月以降のものが少なからずあり、この点でも卵白誘発試験の陽性率は実際より低くなっていたと考える。クラス 3~4 の症例では誘発試験の実施時期が最長で生後 38 カ月と遅くなりがちであったが、クラス 3~4 で生後 12 カ月以内に実施した誘発検査で陰性例もみられたのは前述したように卵白の抗原性が低下していたためと思われる。Sampson ら¹⁴⁾は卵白では特異的 IgE 抗体が 6kUA/L 以上だとアレルギー反応が出ると予測されるので誘発試験の必要性が無いとしている。最近の乳児栄養では卵の離乳時期を遅くする傾向もあるが、加熱卵白の摂取の希望があれば生後 6~7 カ月から 12 カ月以内の誘

Table 6 Number of patients of results of the oral challenge tests in each class

Result \ Class	4	3	2	1	0	Total
Definite positive (immediate type) (% *)	8 (21.1)	7 (15.9)	5 (10.0)	2 (11.8)	3 (11)	25 (14.2)
Probably positive (immediate type) (% *)	4 (10.5)	9 (20.4)	8 (16.0)	1 (5.9)	5 (18.5)	27 (15.3)
Suspicious positive	3	3	3	1	2	12
Negative						
** after 13-month-old	5	13	16	7	10	61
*** within 12-month-old	18	12	18	6	7	51
Total	38	44	50	17	27	176

* Percentage to total patients of each class.

** Cases those oral challenge tests were done after 13-month-old.

*** Cases those oral challenge tests were done within 12-month-old.

Table 7 Severity of dermatitis in the provocation group and all patients (number)

	Provocation group Immediate positive type (%*)	Suspicious positive	All patients
Severe	3 (15.8)	0	19
Moderate	33 (21.4)	6	154
Mild	15 (10.4)	6	144
Light	1 (1.9)	0	53
Total	52	12	370

* % : percentage to the number of patients of each severity.

Step1. serum test of specific IgE antibody to egg white

: negative → scratch test : negative → re-examination after 2 or 3 months, if less than 6-month-old
→ no need of elimination diet, if more than 6-month-old

: positive → elimination diet → step 2

: positive → elimination diet → step 2

Step 2 → trial of oral challenge test by boiled egg white, 1 month after the start of elimination diet, or 6-7-month-old

Fig. 1. Flow chart of allergic test to egg white (under 12-month-old infant).

発試験実施を検討する必要がある。二重盲検法が望ましいが患者負担が大きいため、皮膚科領域で薬剤アレルギー検査時の内服誘発試験と同様にオープン試験で行った。除去食療法、誘発検査の実施は簡単では無いが皮膚科、小児科、栄養士の協力により可能である (Fig. 1)。

今回の鶏卵アレルギーの有無の調査をしてみて AD の乳児には皮膚、血液上卵白抗原陽性者が多い事、加熱卵白を用いた誘発試験では特異 IgE 抗体クラス 4 でも陽性症状が認められない症例が有るとともに、特異 IgE 抗体クラス 0~1 で誘発試験陽性確定例がある事が判った。食物アレルギーの有無を調べるにはまず

特異 IgE 抗体検査を行い、不必要な食物制限を避けるためには慎重に誘発試験を実施する必要がある。

今回述べたのは卵白抗原のみであるが、同時に行った牛乳、小麦、大豆でも少数の血液、スクラッチテスト、あるいは誘発試験で陽性反応がみられていた。Sampson らは卵だけでなく牛乳、ピーナツ、魚に関しては同様に血清特異的 IgE 抗体のカットオフ値を示しているが、大豆、小麦に関しては特異性が低く除外している。AD における食物アレルギーの関与をさらに調べて適切な食事指導を行うためにも前述したフローチャートで検査を進めていく事が必要であると考える。

なおこの研究は当院小児科(元山崎武美部長, 前大橋玉基医長)との協力により行った。

文 献

- 1) 馬場 実：アレルギーの防止。小児科診療 **53**, 2375-2380, 1990.
- 2) 吉田隆実：AD における食事療法。臨床皮膚 **53**, 113-116, 1999.
- 3) 向山徳子：食物アレルギーの臨床。臨床栄養 **90**, 780-786, 1997.
- 4) 足立 準, 青木敏之, 遠藤 薫, 吹角隆之, 森本圭子, 他：出生後の卵除去で乳児湿疹, 卵アレルギーは予防できるか。日皮会誌 **110**, 145-152, 2000.
- 5) Roger, A., Pena, M., Botey, J., Eseberri, J.L. and Marin A : The prick test and specific IgE (RAST and MAST-CLA) compared with the oral challenge test with milk, eggs and nuts. *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.* **4**, 178-181, 1995.
- 6) 伊東 繁：二重盲検法による食物負荷試験の実際。小児内科 **27**, 713-718, 1995.
- 7) H.A. Sampson and R. Albergo : Comparison of results of skin tests, RAST, and double-blind, placebo controlled food challenges in children with atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* **74**, 26-33, 1983.
- 8) H.A. Sampson : The immunopathogenic role of food hypersensitivity in atopic dermatitis. *Acta. Derm. Venereol.* **176**, 34-37, 1992.
- 9) Carlo, C., Giovanni, C., Salvatore, G., Ivana, S. and Clementina, R. : Relationship between oral challenges with previously undigested egg and egg specific IgE antibodies and skin prick tests in infants with food allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* **95**, 1217-1220, 1995.
- 10) 日本皮膚科学会学術委員会ワーキンググループ：AD の定義・診断基準。日皮会誌 **104**, 68-69, 1994.
- 11) アトピー性皮膚炎重症度分類検討委員会：アトピー性皮膚炎重症度分類検討委員会からの中間報告。日皮会誌 **108**, 1491-1496, 1998.
- 12) 島田幸子, 小出美佐子, 中村良子：CAP RAST 法による特異 Ig 抗体測定の基礎的検討。医学と薬学 **34**, 1051-1059, 1995.
- 13) 奥間 稔, 小幡俊彦, 岸田 勝, 小田島安平, 赤澤晃, 他：小児における皮膚テストの検討。アレルギー **37**, 1169-1177, 1988.
- 14) H.A. Sampson and D.G. Ho : Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents. *J. Allergy Clin. Immunol.* **100**, 444-451, 1997.
- 15) 山田一恵, 宇理須厚雄, 森田 豊, 安藤仁志, 和田映子, 他：卵白抗原経口負荷試験で検討した小児期卵白アレルギーにおける呼吸器症状の頻度。アレルギー **47**, 687-693, 1998.

RESEARCH ON INFANTS WITH ATOPIC DERMATITIS CAUSED BY FOOD ALLERGIES

Kagari Ashizawa

Department of Dermatology, Kure Kyosai Hospital

We have examined 370 infants less than 12 months of age with atopic dermatitis about food allergies, especially by egg white antigens. Since the results of the skin scratch test and serum specific IgE antibody test often correspond to each other, only the serum specific IgE antibody test was given to infants over 6 months of age. An oral provocation test using boiled egg white was given to 176 patients, and 52 of them showed immediate positive reaction. The number of patients with a positive reaction was much fewer than expected. This may be due to lowered levels of egg white antigens from being boiled, and the majority of patients that took the test were over 12 months of age. Those infants with atopic dermatitis often react positively to both serum specific IgE antibody tests and skin scratch tests, therefore follow up studies on changes in the level of serum IgE antibody and reaction to oral provocation tests with infants over 6 or 7 months of age must be done to determine if egg whites need to be eliminated from their diet or not.
