

乳児早期のアトピー性皮膚炎における皮膚テストの有用性について

—第1報 皮内反応テストとその遅発型反応について—

NTT 西日本松山病院小児科

楠目和代

アトピー性皮膚炎乳児 26 名に 3 カ月時に卵白皮内反応テストを施行し、即時型反応 (IR), 遅発型反応 (LPR) と血清総 IgE 値, 好酸球数, CAP-RAST, 卵白特異リンパ球刺激反応 (卵白 LST) の SI 値との相関をみて, 12 カ月まで定期的に経過を追った。

IR と総 IgE 値は, 有意な相関をみた。IR と LPR の相関は, 有意ではなかった。IR は, 対照液でも 10 mm 以上の発赤を示すものがみられた。IR 陽性群では, 陰性群より IgE 値が高い傾向があった。LPR 陽性群では, 対照群より有意に LST の SI 値が高かった。1 歳で卵白摂取による急性症状を示した症例は, RAST および IR 陽性群に有意に多かった。IR 陽性群では, 3, 6 カ月での RAST 陽性者が有意に多かった。LPR では差が無かった。IR あるいは LPR 陽性群では, 6 カ月までに RAST 陽性となるものが有意に多く, IR 単独よりも RAST を良く反映した。LPR 陽性群では, 1 歳までに喘息様症状を示すものが有意に多かった。

Key words : atopic dermatitis — food allergy — intracutaneous injection test — late-phase skin reaction — radioallergosorbent test

はじめに

乳児のアトピー性皮膚炎は, 軽症かつ自然治癒するものとして, 積極的に治療せずに経過観察される場合も多いが, 中には大変重症化するものも出てくる。一方で, 母親の食物アレルギーに対する過剰な心配から, 不適切な除去食や民間療法等を受け成長障害を来した症例も散見される¹⁾²⁾。

アレルギー疾患の最初の表現型であるアトピー性皮膚炎を, できるだけ早期に診断し必要十分な治療を行うことは, アーリーインターベンションの観点から重要と思われる。また, 1 歳を過ぎると除去食療法の導入が困難になることを考えると, 食物アレルギーの関与の有無は早期に確定するべきである。

しかし, 実際には, 乳児早期にアレルギーを客観的に特定することは大変困難である。幼児期以後に汎用

される血清特異的 IgE 抗体検査 (CAP-RAST : radioallergosorbent test 法等) やヒスタミン遊離試験等は乳児早期には感度が低い。現行の皮膚テストは, 疑陽性や疑陰性が多く, 判定基準や実施方法も乳児では確定したものがない。ゴールドスタンダードと言われる食物除去負荷試験にしても, 一定の実施方法も客観的な判定方法も確立しておらず, また, 離乳食開始前の乳児早期に食物負荷試験を行うことは実際には困難である。乳児早期に原因抗原を診断しうる正確かつ安全な方法が待ち望まれる。

今回, 筆者は乳児早期のアトピー性皮膚炎における卵白アレルギーの関与について検討し, 皮内反応テストの特に遅発型反応 (LPR と略す) について有用と思われる知見を得たので報告する。

対象と方法

1) 対象

1997 年 6 月から, 1998 年 3 月に, NTT 西日本松山病院小児科外来を生後 2 カ月 (以後, 生後は略す) から 3 カ月で受診し, 特徴的な皮疹や経過からアトピー

Received : September 19, 2000

Accepted : March 14, 2001

Abbreviations : **IR** immediate reaction ; **LPR** late-phase reaction ; **LST** lymphocyte stimulation test ; **RAST** radioallergosorbent test ; **RIST** radio-immunosorbent test ; **SI** stimulation index

性皮膚炎と診断された乳児 26 例 (男児 16 名, 女児 10 名) である。アトピー性皮膚炎の診断には Hanifin と Rajka の診断基準を Leung が改変した基準³⁾によった。重症で検査前に経過観察期間を持てなかった症例や皮膚炎のため皮内反応テストを施行できない児は対象から除外した。

対象乳児の 3 カ月時の栄養方法は, 母乳のみ 10 名 (39%), 混合栄養 7 名 (27%), 人工栄養 9 名 (35%) であった。両親兄弟にアレルギー疾患の家族歴を持つものは 19 名 (73%), 持たないものは 7 名 (27%) であった。

全例, 検討開始前 2 週間以上何の内服療法も受けていない。清潔指導を行い, 検査部位以外には非ステロイド外用薬を必要に応じて使用した。皮内反応テスト施行後 2 週間以内に, 血清特異的 IgE 抗体価, 血清総 IgE 値, 末梢血好酸球数, 卵白特異的リンパ球幼若化反応 (卵白 LST と略す) を測定して卵白アレルギーの関与を検討した。その後診断を兼ねた除去食療法, マイルド以下のステロイド剤を含む外用療法, 経口抗ヒスタミン薬, 抗アレルギー薬等の内服療法等を行いながら, 卵白 RAST, 血清総 IgE 値等を 12 カ月まで, 3 カ月ごとに測定して経過を追った。

12 カ月時には外来で, 卵黄あるいは, 卵白の経口負荷テストを行った。この負荷テストは, 卵の摂取が可能か否かを判定する目的であるため, 比較的大量 (卵黄半分あるいは 1 個, 全卵 4 分の 1 あるいは半分) をそれぞれ外来で負荷して 1 時間以上観察し, さらに家庭で隔日摂取を 2 回, 連日摂取を 2 週間続けて判定した。今回, 他の検査結果との検討に用いた卵負荷時の急性反応には, 摂取直後の口周囲の発疹, 発赤等の軽微な症状も反応ありに含めた。

2) 皮内反応テスト

鳥居薬品の診断用アレルゲン卵白皮内エキス 0.02 ml を 26 ゲージの注射針を用いて患児の前腕内側に皮内注射し, 15 分後, 8 時間後, 24 時間後, 48 時間後に対照液と共に判定した。測定は, 15 分後は筆者が行い, 以後は一部を除いて母親に測定してもらい, 来院時に記録用紙を回収して判定した。15 分値を即時型皮膚反応 (IR と略す) とし, 紅斑の最大径が対照の 2 倍以上で 10 mm 以上を陽性 (+), 9 mm 以下を陰性 (-) とした。8 時間から 24 時間の反応を LPR とし, その判定は, 大山の報告⁴⁾に準じ, また, 対照が 3 mm を越えるものが無かったため, 対照の 2 倍以上で紅斑の最大径が 5 mm 以上を陽性 (+), 4 mm 以下を陰性 (-) と

した。

3) 卵白抗原特異的リンパ球幼若化反応 (卵白 LST)

卵白 LST は, SRL 社の協力により縣ら⁵⁾の方法に準じて行った。リンパ球の刺激は, 鳥居薬品の診断用卵白皮内エキスを 50 倍から 5 倍希釈で 6250 倍まで希釈して用い, 刺激時と非刺激時のチミジンの取り込みの比率から stimulation index (SI 値と略す) を求めて検討した [SI 値 = 卵白刺激時の cpm 値 / 非刺激時の cpm 値 × 100]。対象症例以外でアレルギー疾患をもたない 3 から 6 カ月の乳児 6 名の値をコントロールとした。

4) その他の検査

血清総 IgE 値は, SRL 社により, radioimmunosorbent test (RIST と略す) にて測定した。卵白特異的 IgE 抗体価は, CAP-RAST 法にて測定し, 乳児早期の特性からスコア 1 以上を陽性として検討した。なお, 統計処理の都合上, RIST 値 5.0 U/ml 未満の場合は, 5.0 U/ml として処理した。

5) 統計処理

t 検定 (Student t-test) 及びカイ 2 乗検定 (Yates の補正を行った) にて統計処理を行い, 危険率 5% 未満を統計学的に有意差ありとした。

結 果

卵白皮内反応テストの各測定時間における紅斑の最大径を示す (Fig. 1)。15 分値が最大を示しその後漸減する型 12 名 (46%), 8 から 24 時間後が最大になる型が 8 名 (31%), 48 時間が最大となる型 3 名 (12%), 二峰性になる型 3 名 (12%) であった。15 分値が 10

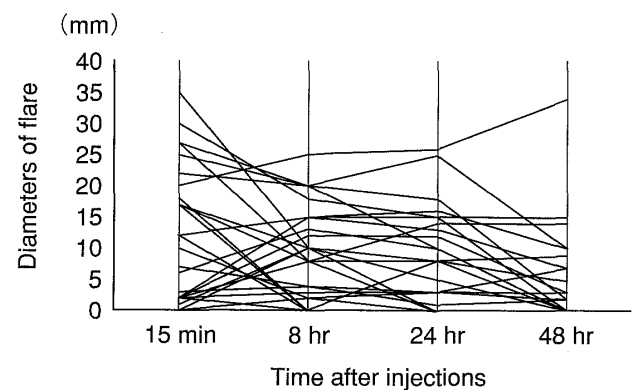


Fig. 1. Diameters of skin flare reactions at 15 minutes, 8, 24, and 48 hours after intracutaneous injection of egg white extract.

mm 以上の例は 14 名 (54%)，その内 20 mm 以上の例が 7 名 (27%) であり，9 mm 以上の膨疹は 2 名 (8%) にみられた。膨疹のみの陽性例は無かった。8 時間以後の LPR が 5 mm を超えるものは 19 名 (73%) にみられた。うち 1 名は，48 時間後の反応のみが 7 mm と陽性であり，特殊な症例の可能性があるとて，以後の検討からはずした。

対照液による反応は，Fig. 2 に示す通りである。全例において 15 分値が最大となり，5 mm 以上の紅斑が 10 名 (39%) に，その内 10 mm 以上が 5 名 (19%) に認められた。9 mm 以上の膨疹はみられなかった。8 時間以後の LPR では 3 mm を越えるものはみられなかった。

対照液による IR の非特異的反応の頻度は予想より多く，以後の検討では，対照液の反応の 2 倍以上で 10 mm 以上を IR 陽性とした。なお，今回皮内反応テスト施行時に嘔吐，咳，喘鳴，血圧低下等の全身症状やテスト施行部位以外での皮膚反応の誘発，増悪を認めたものは無かった。

IR の紅斑の直径と LPR の最大直径との関係を示す (Fig. 3)。 $r=0.3609$ と弱い相関がみられた。

IR の紅斑の直径と 3 カ月時の血清総 IgE 値の相関を示す (Fig. 4)。IgE-RIST 値と IR の直径には，有意な正の相関がみられた ($r=0.5231$, $p<0.01$)。その他 IgE-RIST 値と LPR の直径，対照液に対する反応等には有意な相関はみられなかった。

IR 陽性群 12 例 (48%)，陰性群は 13 例 (52%) で，LPR 陽性群は 18 例 (72%)，陰性群 7 例 (28%) であった。各群の IgE-RIST 値，末梢血好酸球数，卵白 LST の SI 値を示す (Table 1)。LPR 陽性群の SI 値は 148

$\pm 62\%$ で，対照群の SI 値 $115 \pm 20\%$ に比し有意に高かった ($p<0.05$)。それ以外のパラメーターに統計学的な有意差は認められなかった。

IR, LPR 両者陽性群 9 例を group A, IR 陽性, LPR 陰性群 2 例を group B, IR 陰性 LPR 陽性群 9 例を group C, IR, LPR 両方陰性群 5 例を group D とし，各群の 3 カ月時の血清総 IgE 値，末梢血好酸球数，SI 値および 9 から 12 カ月までに卵白 RAST が陽性となった症例数を比較した (Table 2)。各パラメーターに統計学的な有意差はみられなかった。group A, B ではほとんどの例が生後 9 カ月までに RAST が陽性になったが，group D でも 2 例が生後 9 から 12 カ月までに RAST が陽性化した。

卵の摂取により誘発された急性反応の有無と 3, 6, 9 から 12 カ月時の RAST の結果との比較を示す (Table 3)。初診時は月齢が低く食物負荷テストができ

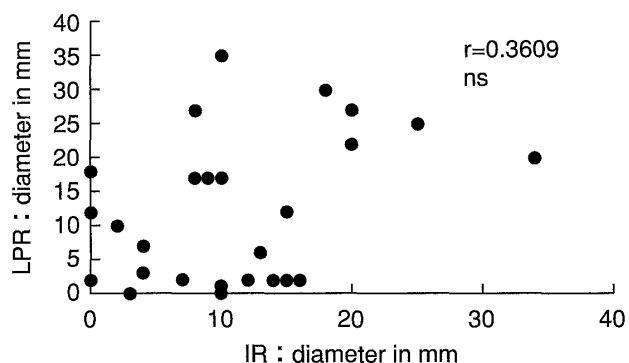


Fig. 3. The correlation between the larger diameters of late-phase skin reactions (LPR: 8 or 24 hr. after injection) and the diameters of immediate skin reactions (IR: 15 min. after injection).

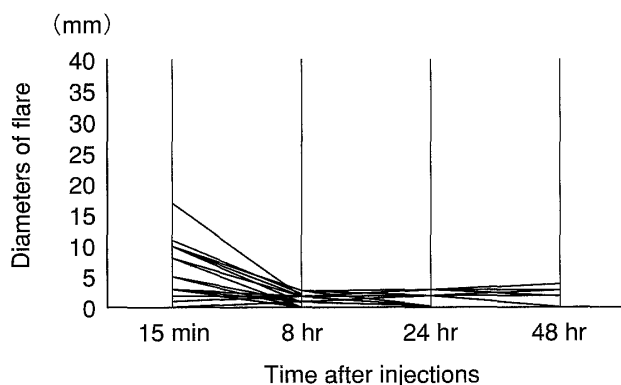


Fig. 2. Diameters of skin flare reactions at 15 minutes, 8, 24, and 48 hours after intracutaneous injections of control solution.

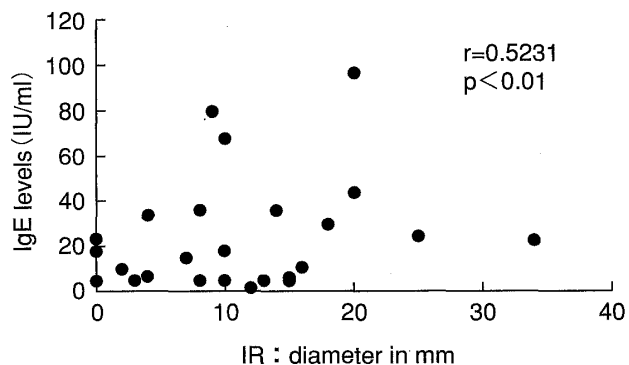


Fig. 4. The correlation between serum IgE-RIST levels and the diameters of immediate skin reactions (IR: 15 min. after injection).

Table 1 Comparison of serum total IgE-RIST levels, peripheral eosinophil counts and stimulation index (SI) of lymphocyte stimulation test with egg white extract among each group

IgE-RIST Levels (IU/ml)	IR (+)	35.3 ± 31.0	ns	LPR (+)	26.3 ± 28.8	ns
	IR (-)	11.2 ± 11.2		LPR (-)	13.7 ± 11.8	
Eosinophil Counts (/mm)	IR (+)	465 ± 443	ns	LPR (+)	448 ± 369	ns
	IR (-)	361 ± 129		LPR (-)	328 ± 160	
SI (%) of Lymphocyte Stimulation test	IR (+)	127 ± 28	ns	LPR (+)	148 ± 62	*
	IR (-)	152 ± 73		LPR (-)	120 ± 36	
	Control	115 ± 20		Control	115 ± 20	

* : $p < 0.05$

IR ; immediate reaction, IR (+) ; IR-positive group, IR (-) ; IR-negative group, LPR ; late-phase skin reaction, LPR (+) ; LPR-positive group, LPR (-) ; LPR-negative group.

Table 2 Comparison of serum IgE-RIST levels (IU/ml), peripheral eosinophil counts (/mm), stimulation index (SI) (%) of lymphocyte stimulation test (LST) with egg white extract, and numbers of cases with positive RAST scores for egg white before 12 months of age among each group

	Group A	Group B	Group C	Group D
Serum IgE-RIST	38.2 ± 23.2	21.0 ± 4.0	11.4 ± 11.0	10.8 ± 13.0
Peripheral eosinophil counts	507 ± 477	260 ± 64	364 ± 88	355 ± 184
Stimulation index	131 ± 27	108 ± 31	169 ± 86	126 ± 40
No of cases with positive RAST	8/9 (89%)	2/2 (100%)	7/9 (67%)	2/5 (40%)

ns

group A ; IR (+) LPR (+) n=9, group B ; IR (+) LPR (-) n=2, group C ; IR (-) LPR (+) n=9, group D ; IR (-) LPR (-) n=5.

Table 3 Relationship between the acute allergic symptoms provoked by egg ingestion and RAST score at 3, 6, 9-12 months of age (MO)

				Symptoms				Symptoms				Symptoms	
				+	−			+	−			+	−
RAST at 3 MO	+	6 (3)	1	RAST at 6 MO	+	9 (6)	4	RAST at 9–12 MO	+	11 (6)	7		
	−	5 (3)	13		−	2	10		−	0	7		
$p<0.05$				$p<0.05$				$p<0.05$					

6, 7カ月に間違っ家て卵を食べてしまっアアナフィラキシー様症状を示した者が2例, 外来での経口負荷時に卵黄あるいは全卵の摂取で全身の蕁麻疹および咳, 喘鳴, 嘔吐などの症状を示した者が4例みられた. RAST陽性群ではいずれの月齢においても, 誘発症状を示した例が有意に多かつた(いずれも, $p < 0.05$)が, アナフィラキシー様症状を示した例の半数が3カ月ではRAST陰性群に含まれた.

3カ月時の皮内反応テストのIRおよびLPRと誘発症状と関係を見た(Table 4). 3カ月時のIR陽性群には, 陰性群に比し有意に誘発症状の陽性者が多かつた($p < 0.01$)が, IR陰性群にもアナフィラキシー症状を示す例が2例含まれていた. LPR陽性群, IRあるいはLPRのいずれか陽性群と食物負荷時の急性反応については統計学的に有意な相関は無かつたが, アナフィラキシー症状を示す全症例が陽性群に含まれていた.

IRと, 3カ月時, 6カ月時, 9から12カ月時の卵白RASTとの関係を見た(Table 5). IR陽性群では, 3カ月時および6カ月時のRAST陽性者が有意に多かつた(それぞれ, $p < 0.005$, $p < 0.05$). 特に, IRが20

mmを超えた7名中6名は, すでに3カ月でRASTが陽性化していた. 9月から12カ月に卵白RAST陽性化することをスタンダードとすると3カ月時のIRは, 感度52.6%, 特異度85.6%, 一致率61.5%であった.

同様にLPRと3, 6, 9から12カ月のRASTとの関係を見た(Table 6). LPRは3カ月時よりも6カ月以後のRASTと関係すると思われたが, $p = 0.056$ と統計学的有意差には至らなかつた. 9から12カ月のRASTを基準にすると, LPRの感度は78.9%, 特異度42.9%, 一致率69.2%であった.

IRあるいはLPRのいずれか陽性とRAST陽性と同様に検討した(Table 7). いずれか陽性群では6カ月のRAST陽性者が有意に多かつた($p < 0.05$). 9から12カ月のRASTを基準にすると, 感度89.5%, 特異度42.9%, 一致率76.9%であり, IRとLPRを合わせて検討するとRASTとの感度, 一致率ともに改善した.

皮内反応テストのIRとLPRの陽性群, 陰性群について, 12カ月までに気管支喘息あるいは喘息様気管支

Table 4 Relationship between the acute allergic symptoms provoked by egg ingestion and immediate skin reaction (IR) and /or late-phase skin reaction (LPR)

		Symptoms				Symptoms				Symptoms	
		+	-			+	-			+	-
IR	+	9(4)	3	LPR	+	10(6)	8	IR and/or LPR	+	11(6)	9
	-	2(2)	11		-	1	6		-	0	5
$p < 0.01$		ns				$p < 0.1$					

() : showing the numbers of cases with the general urticaria or gastrointestinal or respiratory symptoms provoked by egg ingestion.

*Sensitivity (IR) = $9/11 = 82\%$, *Specificity (IR) = $11/14 = 79\%$

Table 5 Relationship between the immediate reaction (IR) and RAST scores at 3, 6, 9-12 months of age (MO)

		RAST at 3 MO				RAST at 6 MO				RAST at 9-12 MO	
		+	-			+	-			+	-
IR	+	7	4	IR	+	9	2	IR	+	10	1
	-	0	14		-	4	10		-	8	6
$p < 0.005$		$p < 0.05$				ns					

RAST at 9-12 MO vs IR

*Sensitivity = $10/18 = 55.6\%$, *Specificity = $6/7 = 85.7\%$, *Match = $16/25 = 64.0\%$

Table 6 Relationship between the late-phase skin reaction (LPR) and RAST scores at 3, 6, 9–12 months of age (MO)

		RAST at 3 MO				RAST at 6 MO				RAST at 9–12 MO	
		+	–			+	–			+	–
LPR	+	6	12	LPR	+	12	6	LPR	+	14	4
	–	1	6		–	1	6		–	4	3
ns		$p=0.056$						ns			

LPR vs RAST at 9–12 MO

*Sensitivity = 14/18 = 77.9%, *Specificity = 3/7 = 42.9%, *Match = 17/25 = 65.4%

Table 7 Relationship between the immediate reaction (IR) and/or late-phase reaction (LPR) and RAST scores at 3, 6, 9–12 months of age (MO)

		RAST at 3 MO				RAST at 6 MO				RAST at 9–12 MO	
		+	–			+	–			+	–
IR and/or LPR	+	7	13	IR and/or LPR	+	13	7	IR and/or LPR	+	16	4
	–	0	5		–	0	5		–	2	3
ns		$p<0.05$						ns			

IR and/or LPR vs RAST at 9–12 MO

*Sensitivity = 16/18 = 88.9%, *Specificity = 3/7 = 42.9%, *Match = 19/25 = 76.0%

Table 8 Relationship between the immediate reaction (IR) or late-phase reaction (LPR) and the numbers of cases showing the symptoms of allergic bronchitis before 12 months of age

		IR				LPR	
		+	−			+	−
Respiratory Symptoms	+	9	8	Respiratory Symptoms	+	16	1
	−	2	6		−	2	6
ns		p<0.005					

炎の呼吸器症状を示した例の有無をみた (Table 8). IRの有無と呼吸器症状の有無には差がなかったが, LPRの陽性群では陰性群に比し, 呼吸器症状が12カ月までに現れた症例が有意に多かった ($p<0.01$).

3カ月の皮内反応テストで48時間後のみが陽性的ため検討から除外した1例に, 6カ月でもう一度皮内反応テストを施行した. この例は3カ月と6カ月時の卵白 RAST が陰性であったが, 6カ月で母親が摂取した卵白によると思われる湿疹の増悪がみられた. 6カ月時の皮内反応テストでは, IR 20 mm 以上の強陽性

になり, 9カ月から卵白 RAST が陽性化した.

考 察

乳児早期のアトピー性皮膚炎において, 診断根拠となる客観的な指標は少なく, いくつかの検査データを組み合わせて検討する必要がある. 今回, 筆者の研究により, 皮内反応テストの遅発型反応 (LPR) が, そのひとつに加えられる可能性が示唆された.

皮内反応テストは, かつて最も頻繁に用いられたアレルギー検査であり, わが国でも1963年に石崎⁶⁾により詳細な検討がなされ臨床に応用されてきた. しかし, その手技の問題からか, 小児科領域では, 皮内反応テストの検討は少なく, 1972年の松村ら⁷⁾, 1988年奥間ら⁸⁾の検討では, いずれもプリックあるいはスクラッチテストが主体になっている.

今回, 筆者が皮内反応テストを乳児の検査として選んだのには, 年長児における自身の経験から, 定量性がスクラッチテストよりも優れていること, LPRを見るに適していること, 食物アレルギーの診断においてはプリックテストよりも皮内反応テストの方が優れて

いるとの報告がみられる⁹⁾ことが理由に挙げられる。皮内反応テスト時にアナフィラキシーショックが起きることは、一部の抗生物質、麻酔剤、PHA などについて報告されているが、アレルギー検索における皮内反応テストについての報告は筆者の調べた限りみられなかった。石崎の報告においても、急性反応に対する警告はみられない。今回の筆者の検討でも、テスト施行部位の皮膚反応以外のアレルギー症状を認めるものはなく、生後3カ月の乳児早期においては、IRの陽性例はむしろ少ないことが分かった。しかし、強陽性を示す例もあり、注意深い観察が必要である。

一方で、対照液に対する非特異的反応がIRに多く、中には10 mm以上の発赤を示すものがある事がわかった。当然の事ながら乳児においても皮内反応テスト時に対照液の検査を併せて行うことが必須であると思われた。

皮内反応テストのLPRについては、1920年頃より報告がみられるが、1960年頃までは2峰性の反応はAllergic Bronchopulmonary Aspergillosisに特異的でIII型アレルギー反応によるものとされていた。その後、花粉症などのアレルギー疾患においても2峰性の反応がみられることが分かり¹⁰⁾、Solleyら¹¹⁾、Dolovichら¹²⁾はLPRもIgE依存性であることを証明した。

IRとLPRとの相関については、よく相関する¹³⁾¹⁴⁾あるいは抗原や濃度に関係し単純には相関しない⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾との両方の報告がある。今回の検討では、IRとLPRの発赤の直径には弱い相関がみられるが有意では無かった。症例数の問題も有るかと思われるがIRの関係しないLPRの存在が示唆される。Kerrebijnら¹⁷⁾は、小児のハウスダストアレルギーの検討でIR陽性例に血清総IgE値の高い例が多いと報告している。今回の検討でも血清総IgE値とIRの大きさに有意の相関がみられたが、対照液の反応の2倍以上で10 mm以上を陽性とする、IR陽性群の総IgE値が高い傾向がみられるものの、症例が少ないためか有意差はなかった。

わが国においても、皮内反応テストのLPRについての詳細な動物実験の報告がみられる¹⁸⁾¹⁹⁾。臨床的な検討は少ないが、成人領域では大山⁴⁾¹⁶⁾、加藤ら²⁰⁾の報告がある。しかし、LPRの陽性判定基準は定まっておらず、特に、小児での報告はまだみられない。一方、ブリックテストについては小児においても、奥間ら⁸⁾、小浜ら²¹⁾が抗原診断にLPRが有用であること

を報告している。検査法、検討方法は異なるものの今回の検討と同様の意味を持つものと思われる。

乳児早期の皮膚アレルギー症状が蕁麻疹でなく遅発型のアトピー性皮膚炎であることを考えるとその診断に遅発型反応の検査を取り入れることは自然な発想である。卵白LSTは遅発型反応を示すとは言い切れないが、細胞性免疫の一部を反映し市中病院でも測定可能な検査のひとつとして有用であると思われる。縣ら⁵⁾は、乳児の卵白アレルギーに対し、卵白特異的リンパ球芽球化反応(卵白LST)が診断および除去食療法の効果判定にも有用であることを報告している。今回の筆者の検討ではLPR陽性群では、コントロールに比し有意にSI値が高かったがLPRの陽性、陰性群で差が無かった。ただし、今回の検討ではLST陽性例が非常に少なく、フェノールを含む卵白皮内反応液をリンパ球の刺激に用いたのが、適当でなかった可能性がある。次回はスクラッチテスト液などを用いて検討したい。

次いで、IRおよびLPRの陽性、陰性で4群に分けて検討した。両者陽性群で総IgE値と末梢血好酸球数が多く、LPRのみ陽性群でLSTのSI値が高い傾向があったが、統計学的有意差はみられなかった。加藤ら²⁰⁾は、成人アトピー性皮膚炎患者をIRとLPRの陽性、陰性によって4群に分けて組織学的に検討し、LPRのみ陽性群と両者陽性群ではLPR部位の細胞浸潤(CD23陽性細胞の有無と好中球数)に差があると報告している。両者陽性群とLPRのみ陽性群とは、免疫学的に異なる集団あるいは発達段階を示す可能性があり、症例を増やして再度検討したいと思われる。

食物アレルギーの診断には、食物除去負荷試験が不可欠である。今回の検討においても、3カ月時のLPRの重要性を述べるには、3カ月時の食物除去負荷試験の結果との関係を検討するべきであったが、実際にはできなかった。離乳開始前の乳児に卵白を負荷することは、困難だけでなく危険である。一方、母親を介した負荷は不正確である(母乳栄養児で母親が摂取しても症状が出ない食物を乳児が摂取し重症な蕁麻疹反応をみる場合もある)。そこで、傍証ではあるが、1歳時に外来で行った卵黄あるいは卵白の経口負荷の際軽微なものも含めて筆者が即時型反応を確認できた11例を誘発症状ありとしてRASTと比較した。(この場合、仮に3カ月では卵白による反応が陽性であっても、1歳で耐性を獲得して症状が出なくなった例は誘発症状陰性となる)。いずれの月例でも、RAST陽性群に誘発症状のある症例が有意に多かった。3カ月時で

は RAST 陽性群の 7 例中 6 例が 1 歳でも誘発症状を示したが、一方でアナフィラキシーを示した症例の半数が RAST 陰性群に含まれ、疑陰性に注意する必要がある。RAST と食物負荷テストの相関は抗原や年齢によって差があると思われるが、乳幼児の卵アレルギーに関しては、有用であるとの報告が多い^{22) - 24)}。Sampson ら²²⁾は感度 98%，特異度 53%，小倉ら²³⁾は感度 38%，特異度 95% と報告している。今回の結果では、12 カ月時の食物負荷による急性反応に対し RAST は、感度 100% 特異度 50% と Sampson らの報告とほぼ同様であった。

また、3 カ月時の IR, LPR と 12 カ月時の卵負荷テストについて同様に検討すると、IR と誘発症状とは有意な相関がみられたが、やはり疑陰性の症例がみられた。IR だけでなく LPR と併せて検討すると疑陰性はみられなかった。3 カ月時のスクリーニングとしては、IR と LPR を両方で検討するほうが良いと思われた。

乳児の検査所見は数カ月単位で変化するため、同時に行った検査で検討する方が望ましい。IR と RAST との関係では、3 カ月の IR は 3 カ月、6 カ月の RAST を有意に反映し、その後相関は薄れる事がわかった。9 から 12 カ月の RAST 陽性を基準にすると、特異度が高いが感度は低かった。

LPR と RAST との関係では、3 カ月の LPR の陽性は 6 カ月の RAST 陽性を最もよく反映するように見えたが、有意差は無かった。経時的に皮内反応を行ったのは、1 例であったが、この例の経過からも LPR 陽性が RAST 陽性化より 3 カ月以上先行する可能性が示唆された。9 から 12 カ月の RAST を基準とすると感度は IR より高かったが特異度が低くなった。大山の報告では、思春期以後の症例に対する環境抗原の検討で LPR 陽性例はすべて RAST 陽性⁴⁾であった筆者の報告に類似するが、今回の結果のような時間的なずれはなく、成人では RAST が数カ月では変化しないためと思われた。同氏の食物抗原についての検討¹⁶⁾では RAST と相関しない点が指摘されており、筆者の報告と異なるが、食物抗原については思春期以後では RAST と臨床経過が一致しないことを考えると対象年齢の差であるかと思われる。また、後者¹⁶⁾の報告では、LPR 3 mm 以上を陽性としており疑陽性も含まれている可能性がある。LPR と RAST については、もう少し症例を増やして検討する必要がある。

IR あるいは LPR のいずれか陽性群では両者陰性群に比し、6 カ月の RAST 陽性者が有意に多かった。9

から 12 カ月の RAST を基準にすると IR 単独の場合より、感度も一致率も改善した。3 カ月時に皮内反応テストで抗原を診断する場合、IR だけでなく LPR も併せて検討するとさらに有用性が高くなると思われた。

大山⁴⁾は、思春期以後のアトピー性皮膚炎患者の検討で気管支喘息の合併例で LPR がみられ、皮膚炎単独群には LPR はみられなかったと報告している。今回の検討でも、LPR 陽性群に 12 カ月までに喘息あるいは喘息様気管支炎の症状を示した例が有意に多く大山の報告と一致した。IR とは関係なかった。この理由ははっきりしないが、乳児早期に LPR 陽性となる例と陰性例の間に何か根本的な違いがあると思われる。

乳児早期のアレルギー反応が臨床症状でも検査においても遅発型反応を主体とすることは、アレルギーの時間的経過、あるいは獲得過程を知る上で大変興味深い。LPR は皮膚テストの種類によっても違いがみられ、Langeveld-Wildschut ら²⁵⁾は、皮膚生検の結果から皮内反応テストの LPR よりもアトピーパッチテストにおける皮膚反応の方がより実際のアトピー性皮膚炎の病巣の変化に類似していると報告している。今後さらに症例を増やすとともに、他の皮膚テストについても検討して報告する予定である。

以上、乳児早期のアトピー性皮膚炎における卵白アレルギーの診断に、皮内反応の LPR が有用であることを報告した。

文 献

- 1) 田中志保子, 小川泰弘, 高橋 聡, 石川 丹, 福島直樹, 他: 過度の食物制限によるビタミン B₁ 欠乏のため歩行障害および心不全を来したアトピー性皮膚炎の 6 歳男児例. 日小ア誌 **8**, 141-147, 1994.
- 2) 田川正人, 松本和博, 土居 浩, 川崎千里, 吉本雅昭: アレルギー疾患に対する過度の制限食に起因する低栄養性くる病の 2 症例. 日小ア誌 **9**, 1388-1391, 1997.
- 3) Leung, D.Y.M.: Atopic dermatitis: The skin as a window into the pathogenesis of chronic allergic diseases. *J. Allergy Clin. Immunol.* **96**, 302-318, 1995.
- 4) Oyama, K.: Cutaneous late-phase reaction to environmental antigen in patients with atopic dermatitis. *Dermatology* **187**, 182-185, 1993.
- 5) Agata, H., Kondo, N., Fukutomi, O., Shinoda, S. and Orii, T.: Effect of elimination diets on food-specific IgE and lymphocyte proliferative respon-

- ses to food antigens in atopic dermatitis patients exhibiting sensitivity to food allergens. *J. Allergy Clin. Immunol.* **91**, 668-679, 1993.
- 6) 石崎 達：即時皮内反応—陽性判定基準を中心にして—。アレルギー **12**, 14-32, 1963.
 - 7) スクラッチ研究班(班長：松村龍雄)：スクラッチ(掻破)反応—術式の検討および陽性判定基準について—。アレルギー **21**, 50-63, 1972.
 - 8) 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再検討。アレルギー **37**, 1169-1177, 1988.
 - 9) Oehling, A., Fernandez, M., Cordoba, H. and Sanz, M.L. : Skin manifestations and immunological parameters in childhood food allergy. *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.* **7**, 155-159, 1997.
 - 10) Gleich, G.J. : The late phase of the immunoglobulin E-mediated reaction ; a link between anaphylaxis and common allergic diseases? *J. Allergy Clin. Immunol.* **70**, 160-169, 1982.
 - 11) Solley, G.O., Gleich, G.J., Jordan, R.E. and Schroeter, A.L. : The late phase of the immediate wheal and flare skin reaction. *J. Clin. Invest.* **58**, 408-420, 1976.
 - 12) Dolovich, J., Hargreave, F.E., Chalmers, R., Shier, K.J., Gauldie, J., et al. : Late cutaneous allergic responses in isolated IgE-dependent reactions. *J. Allergy Clin. Immunol.* **52**, 38-46, 1973.
 - 13) Umemoto, L., Poothulli, J., Dolovich, J. and Hargreave, F.E. : Factors which influence late cutaneous allergic responses. *J. Allergy Clin. Immunol.* **58**, 60-68, 1976.
 - 14) Agarwal, K. and Zetterstrom, O. : Diagnostic significance of late cutaneous allergic responses and their correlation with radioallergosorbent test. *Clin. Allergy* **12**, 489-497, 1982.
 - 15) Frew, A.J. and Kay, A.B. : The pattern of human late-phase reactions to extracts of aeroallergens. *J. Allergy Clin. Immunol.* **81**, 1117-1121, 1988.
 - 16) 大山克巳：アトピー性皮膚炎患者の食物抗原に対する cutaneous late phase reaction. 臨皮 **46**, 17-21, 1992.
 - 17) Kerrebijn, K.F., Degenhart, H.J. and Hammers, A. : Relation between skin tests, inhalation tests, and histamine release from leucocytes and IgE in house-duct mite allergy. *Arch. Dis. Child.* **51**, 252-258, 1976.
 - 18) Nagai, H., Sakurai, T., Inagaki, N. and Mori, H. : An immunopharmacological study of biphasic allergic skin reaction in mice. *Biol. Pharm. Bull.* **18**, 239-245, 1995.
 - 19) Katayama, I., Tanei, R., Yokozaki, H., Nishioka, K. and Doi, Y. : Induction of eczematous skin reaction in experimentally induced skin of Balb/c mice by monoclonal anti-DNP IgE antibody ; possible implication for skin lesion formation in atopic dermatitis. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* **92**, 148-154, 1990.
 - 20) 加藤雪彦, 宮野径彰, 徳田安章, 古賀道行：アトピー性皮膚炎における late phase reaction—免疫学的パラメーターおよび免疫組織学的検討—。アレルギー **46**, 410-419, 1997.
 - 21) 小洪達郎, 岸田 勝, 鈴木五男, 永山友子, 樺山浩彦, 他：乳児早期でのブリックテストによる卵白アレルギーの診断の有用性に関する研究—特に非即時型反応の診断的意義について—。アレルギー **46**, 1227-1234, 1997.
 - 22) Sampson, H.A. and Ho, D.G. : Relationship between food-specific IgE concentration and the risk of positive food challenges in children and adolescents. *J. Allergy Clin. Immunol.* **100**, 444-451, 1997.
 - 23) 小倉由紀子, 小倉英郎, 厨子徳子, 森田英雄, 倉繁隆信：アトピー性皮膚炎の原因食物抗原における radioallergosorbent test の有用性と限界について。アレルギー **48**, 748-756, 1993.
 - 24) 岩崎栄作, 馬場 実, 宮本昭正, 我妻義則, 館野幸司, 他：食物アレルギーにおけるファルマシア RAST RIA の臨床的有用性の検討。アレルギー **37**, 371-380, 1988.
 - 25) Langeveld-Wildschut, E.G., Thepen, T., Bihari, I.B., van Reijssen, F.C., de Vries, I.J.M., et al. : Evaluation of the atopy patch test and the cutaneous late-phase reaction as relevant models for the study of allergic inflammation in patients with atopic eczema. *J. Allergy Clin. Immunol.* **98**, 1019-1027, 1996.

THE DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF IMMEDIATE AND LATE-PHASE SKIN REACTIONS
IN PATIENTS WITH ATOPIC DERMATITIS IN EARLY INFANCY

Kazuyo Kuzume

Department of Pediatrics of NTT Nishinohon Matsuyama Hospital

The diagnostic significance of immediate reaction (IR) and late-phase skin reaction (LPR) in early infancy was evaluated. Twenty six infants aged 3 months, with atopic dermatitis, received an intracutaneous test injection of egg white extract or control solution. Total serum IgE levels, peripheral eosinophile counts, CAP-RAST scores, and lymphocyte stimulation tests (LST) with egg white extract were measured. Infants were tested and followed every 3 months up to 12 months of age.

There was a significant relationship between the diameter of IR elicited by intracutaneous injection of egg white extract and total serum IgE levels ($p < 0.01$). The diameters of IR and the diameters of LPR did not correlate. In some cases, flares over 10 mm appeared 15 minutes after injection of control solution. The average serum IgE level in the IR-positive group tended to be higher than that in the IR-negative group but this difference was not statistically significant. The stimulation index (SI) of LST in the LPR-positive group was significantly higher than that in the control group ($p < 0.05$). In the RAST-positive group more cases had the acute symptoms provoked by egg ingestion at 12 months of age as compared to the RAST-negative group ($p < 0.05$). And in the IR-positive group also more cases had the symptoms than in the IR-negative group ($p < 0.01$). For infants aged 3 and 6 months the number of cases with positive RAST scores following injection of egg white extract was significantly higher in the IR-positive group than in the IR-negative group ($p < 0.005$, $p < 0.05$). There was no significant difference of the RAST positive ratio between the LPR-positive and the LPR-negative group. At 6 months of age, there were more cases with positive RAST scores in the IR-and/or LPR-positive group than in the group negative for both ($p < 0.05$). In the LPR-positive group more cases had symptoms of allergic bronchitis or bronchial asthma before 12 months of age as compared to the LPR-negative group ($p < 0.005$).
