

〔症例報告〕

アスピリン内服や運動負荷が増悪因子となった

小麦アナフィラキシーの1例

横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科

藤田浩之 大砂博之 蒲原 毅

猪又直子 池澤善郎

23歳女性。小麦食品摂取後の歩行中に蕁麻疹、呼吸困難や意識消失が出現するようになった。小麦による食物依存性運動誘発アナフィラキシー (food-dependent exercise-induced anaphylaxis: FDEIA) を疑い精査を施行した。グルテンCAP-RASTクラス2,ブリックテスト陽性。小麦少量負荷では症状は誘発されなかったが、小麦100g負荷では蕁麻疹が誘発された。また、小麦少量負荷に、アスピリン内服または運動負荷を加えた場合にも蕁麻疹が出現し意識が朦朧となった。以上よりアスピリン内服や運動負荷が増悪因子となった小麦アナフィラキシーと診断した。エトドラク内服後、小麦少量負荷では症状は誘発されなかった。加えて、小麦100g摂取による症状はクロモグリク酸ナトリウム前投与では予防不可能であったが、フェキソフェナジン前投与により完全に予防された。

Key words: anaphylaxis — aspirin — exercise — FDEIA — wheat allergy

はじめに

食物依存性運動誘発アナフィラキシー (food-dependent exercise-induced anaphylaxis: FDEIA) や食餌性蕁麻疹の増悪因子の一つとして、アスピリンやアスピリン類似のサリチル酸誘導体が知られている。これらの薬剤と疾患の関連性を探ることは、発症機序解明の上で有用と思われる。今回我々は各種負荷試験によって、小麦単独摂取でアレルギー反応が誘発され、さらにアスピリン内服や運動負荷が増悪因子となった症例を経験したので報告する。

症 例

患者: 23歳, 女性。

主訴: 運動中の蕁麻疹, 意識消失。

家族歴: 特記事項なし。

既往歴: 小児期にアトピー性皮膚炎とアレルギー性結膜炎があったが小学生時に軽快。

生活歴: 某大学教育学部大学院生。常用薬なし。

初診日: 2002年4月1日

現病歴: 2000年3月, ラーメン摂取後の歩行時に顔面に蕁麻疹が出現。同年8月, スパゲティ摂取後の歩行時に顔面と上肢に蕁麻疹が出現。同年12月, スパゲティ摂取1時間後の歩行中に全身に蕁麻疹が出現し, 呼吸困難・意識消失を起こして救急車で他院に搬送された。2002年1月, メロンパン, コーヒーを摂取して安静にしていたが, 30~60分後に全身に蕁麻疹が出現し, 意識消失を起こして救急車で他院に搬送・加療された。2002年4月1日, 当科紹介受診。FDEIAを疑われ, 精査目的で6月5日に入院となった。

臨床検査所見: 末梢血液像, 一般生化学検査は全て基準値内。血清IgE値は94IU/ml。CAP-RASTはグルテンのみ0.80UA/ml(class2)で陽性。その他は小麦,

Received: March 23, 2005

Accepted: June 24, 2005

Abbreviations: COX cyclooxygenase; FDEIA food-dependent exercise-induced anaphylaxis; NSAIDs nonsteroidal antiinflammatory drugs

藤田浩之: 横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科 [神奈川県横浜市金沢区福浦3-9]

E-mail: fuji-fuji-fuji_0101@yahoo.co.jp

牛乳, 卵白, 大豆, 米, ソバ, ビール酵母, SEB, コナヒョウヒダニ, カンジダ, ピティロスポルム, アルテルナリア, ラテックス, カモガヤ, スギで全て陰性.

皮膚試験: プリックテストでは小麦, パン, グルテンで3+, ダニで2+, イースト, カニ, エビで陰性. グルテンは蒸留水で溶解し抽出濾過して最高濃度1 mg/ml としたものを使用, それ以外は全てトリイ製品を使用した. アスピリン 500mg 内服 30 分後に同様の試験を施行したところ, 陽性の各アレルゲンにおいて膨疹面積の拡大を認めたが, ヒスタミンの膨疹面積も拡大したため比率は不変であった (Table 1). プリックテストの判定はヒスタミンの膨疹径を陽性対照として, 25% 以上を+, 50% 以上を2+, 100% 以上を3+, 200% 以上を4+とした¹⁾.

負荷試験 (Table 2): 小麦負荷では小麦含有おやきとして摂取させた. 6g, 25g 負荷では無症状であった

が, 100g 摂取 50 分後に顔面の灼熱感と蕁麻疹を認めた. 呼吸器・消化器症状は認めなかった.

NSAID 内服後の小麦負荷に関しては, 3 種類の薬剤を使用した. アスピリン 500mg 内服 1 時間後に小麦 25g 摂取したところ, 小麦摂取 50 分後に顔面の灼熱感と蕁麻疹が, 70 分後に意識レベル低下と呼吸困難感が出現した. ジクロフェナクナトリウム (ボルタレン[®]) 50mg 内服 1 時間後に小麦 25g 摂取したところ, 小麦摂取 45 分後より顔面の灼熱感と蕁麻疹が出現し, 全身に拡大した. エトドラク (ハイベン[®]) 200mg 内服 1 時間後の小麦 25g 摂取では無症状であった.

エルゴメーター運動負荷では, 運動単独では 150 W・15 分で無症状であった. 小麦 25g 摂取 1 時間後の 100W・15 分運動負荷では運動開始 10 分後より蕁麻疹が出現し, 20 分後に意識朦朧感が出現した.

抗アレルギー薬内服後の小麦負荷では, フェキソフェナジン (アレグラ[®]) 60mg 内服 1 時間後の小麦 100g 摂取では, 無症状であった. クロモグリク酸ナトリウム (インターール[®]) 1g 内服 1 時間後の小麦 100g 摂取では, 30 分後に顔面の灼熱感, 55 分後に呼吸困難感・上肢のしびれを認めた. SpO₂ 100% で呼吸音は清であった.

また各負荷試験の前および約 1 時間後における血漿ヒスタミン濃度に関しては, アスピリン・ジクロフェナクナトリウム内服後小麦 25g 摂取において著明な上昇を認めた.

以上の負荷試験は, 患者の同意を得た上で末梢静脈路を確保し, 経時的にバイタルサインの確認を行い,

Table 1 Results of skin prick tests

Allergen	Without aspirin	With aspirin
Wheat	3 +	3 +
Gluten	3 +	3 +
Bread	3 +	3 +
Mite	2 +	2 +
Yeast	0	0
Crab	0	0
Lobster	0	0

Table 2 Results of challenge tests

Wheat (g)	Exercise	NSAIDs	Preventive drugs	Symptoms	Plasma histamine level (nmol/L)
6	(-)	(-)	(-)	None	1.9 → 2.9
25	(-)	(-)	(-)	None	2 → 1.9
100	(-)	(-)	(-)	Wheal and burning sensation of face	ND → 2.9
0	(-)	Aspirin 500mg	(-)	None	ND
25	(-)	Aspirin 500mg	(-)	Wheal and burning sensation of face	1.8 → 1.4
25	(-)	Diclofenac sodium 50mg	(-)	Wheal and burning sensation of face	1.8 → 6.6
25	(-)	Etodolac 200mg	(-)	None	ND
0	150W15min	(-)	(-)	None	ND
25	100W15min	(-)	(-)	Wheal and clouding of consciousness	1.5 → 1.4
100	(-)	(-)	Sodium cromoglycate 1g	Dyspnea, numbness of arms, and burning sensation of face	1.4 → 1.2
100	(-)	(-)	Fexofenadine hydrochloride 60mg	None	0.8 → < 0.5

ND : not done.

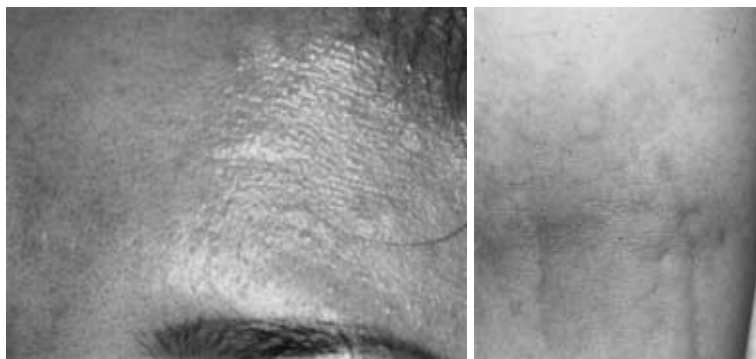


Fig. 1. After administration erythema and urticaria were seen.

Table 3 Serum levels of total IgE and specific IgE against wheat and gluten

	Apr-02	Dec-02	May-03	Nov-03
IgE (IU/ml)	94	156	134	138
Wheat (UA/ml)	0.34 (－)	0.68 (+)	0.91 (2+)	0.38 (+)
Gluten (UA/ml)	0.80 (2+)	1.84 (2+)	0.63 (+)	1.71 (2+)

医師立会いのもとで施行した。

診断：小麦負荷のみで症状が誘発されたこと、アスピリン内服後や運動負荷後により少量の小麦でも症状が誘発されたことなどから、自験例をアスピリン内服や運動負荷が増悪因子となった小麦アナフィラキシーと診断した。

経過：退院後はNSAIDs内服時には小麦摂取を避けるようにし、また小麦含有食を摂取する1時間前にはフェキソフェナジン 60mgを内服する方針として、厳密な小麦制限をせずに経過観察とした。ところが、同年の11月21日、11時50分頃フェキソフェナジンを内服せずにヒレカツ丼、リングを摂取、13時30分に電車に乗り、13時45分に電車を降り、20分程歩行したところ頭頸部灼熱感、上半身の硬直感を自覚した。14時20分頃、マレイン酸クロルフェニラミン(ポラミン®)6mgを内服したが、呼吸困難、手指のしびれが増悪し、嘔吐と腹痛も認めたため、救急車で当科搬送受診となった。呼吸困難と下腹部自発痛を訴え、著明な顔面腫脹と眼球結膜の充血を認め緊急入院となり、リン酸ヒドロコルチゾン製剤(水溶性ヒドロコト®)やヒドロキシジン(アタラックスP®)などの点滴加療にて症状は軽快し、翌日には退院となった(Fig.

1)。重篤なアナフィラキシー症状が誘発され得ることが判明したため、小麦禁食の方針とし、以後は無症状で経過しているが、2年が経過した現在も依然として小麦・グルテンのCAP-RAST値は低下していない(Table 3)。

考 案

FDEIAは特定の食物摂取後に運動負荷が加わった場合に限って発症するという特異な疾患であり、1979年にMaulitzら²⁾が初めて症例を報告して以来、同様の症例が相次いで報告されてきた。症状としては蕁麻疹、粘膜症状、腹部症状、呼吸困難さらに進行した場合には気道閉塞や血圧低下などのアナフィラキシー症状を呈し、死に至る可能性もある。原田ら³⁾によると本邦報告例の集計では男女比は2:1で、年代別分布では10歳代が圧倒的に多く、発症平均年齢は22.5歳である。同定された原因食物としては小麦が最多であるが、20歳未満の症例においてはエビ、カニなどの甲殻類が多いのが特徴であった。

自験例は、小麦含有食摂取後の運動により症状が誘発された病歴より、当初はFDEIAを疑った。しかしながら、小麦負荷のみで症状が誘発されたことより小麦

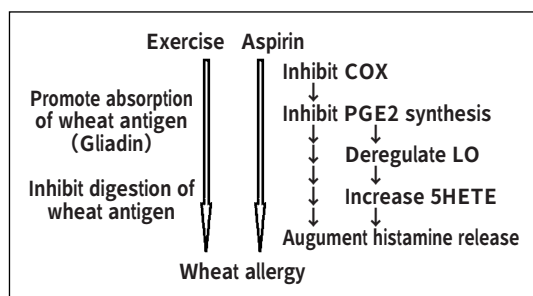


Fig. 2. A hypothetical pathogenic mechanism of this case.

アレルギーの確定診断を得た。また、アスピリン内服後や運動負荷後に、少量の小麦で症状が誘発されたことから、増悪因子としてのアスピリン内服や運動負荷の関与を確認することができた。経過中にアナフィラキシー症状を呈して搬送されたエピソードは、小麦摂取後の運動負荷、もしくはリングおよびヒレカツ丼のソースに含まれるアスピリン類似のサリチル酸化合物により誘発された小麦アナフィラキシーと考えた。

FDEIAにおいて運動負荷が症状誘発に及ぼす機序として以前は、運動により食物抗原の吸収が促進され肥満細胞が抗原刺激を受けやすくなることや、皮膚・血管系がメディエーターに対して感受性が高まることなどが考えられていたが⁴⁾、いずれも仮説の域を超えられずにいた。最近になり、①小麦摂取後の運動負荷により小麦の不溶性主要抗原であるグリアジンの吸収が促進され、グリアジンに対して即時型アレルギーを起こすこと⁵⁾や、②運動負荷がアレルギーの消化を阻害し、抗原性を保持したまま吸収させること⁶⁾が報告されている。アスピリンの関与に関しては、①シクロオキシゲナーゼ (COX) 阻害作用によりヒスタミン遊離を抑制するプロスタグランジン E2(PGE2)の産生が低下しヒスタミン遊離が促進される、②リポキシゲナーゼ (LO) 系が促進し中間代謝産物である5ヒドロキシエイコサテトラエン酸 (5HETE) が増加することによってヒスタミン遊離が促進されるといった機序が考えられている⁷⁾ (Fig. 2)。これらは主にFDEIAにおける増悪因子として指摘されているが、自験例の小麦アレルギーにおいても同様の増悪機序である可能性が考えられた。

さらに、自験例では薬剤による影響に関しても興味深い結果が得られた。COX1・COX2阻害薬のアスピリンやジクロフェナクナトリウムでは小麦アレルギー

症状を増悪させたが、COX2選択性が高いエトドラクでは増悪を認めなかった。従来、アスピリン不耐症において症状誘発の程度の差は、NSAIDsのCOX1抑制作用の程度の差や用量依存性と推測されており⁸⁾、アスピリン喘息においてはCOX2阻害薬の安全性が確認されている。自験例は小麦アレルギーであるが、NSAIDsの関与に関してはアスピリン不耐症と同様の結果が得られた。また、抗アレルギー薬に関してはフェキソフェナジンで抑制効果を認め、クロモグリク酸ナトリウムでは蕁麻疹の出現を抑制したものの呼吸困難感などの自覚症状の誘発を完全に抑制することはできなかった。これは2薬剤の作用機序の違いによるものと考えられる。フェキソフェナジンは末梢でのH1受容体拮抗作用に加えて各種ケミカルメディエーター・炎症性サイトカインの遊離抑制作用を有する。ゆえに腸管で吸収される抗原量によらず、末梢で作用することにより症状誘発を完全に抑制できたと推測される。これに対し、クロモグリク酸ナトリウムは消化管局所における肥満細胞の脱顆粒を抑制することと、それにより腸管内浸透圧亢進を抑制し、抗原の血行への流入を阻止することにより効果を示すとされている。そのため、小麦摂取後の運動負荷により消化されずに抗原性を保持したままのグリアジンが吸収促進されると、クロモグリク酸ナトリウムでは抗原の流入を抑制しきれなくなり、誘発される症状は軽減されるものの、完全には症状誘発を抑制することができなかったと推測される。

近年、アスピリンはFDEIAの増悪因子として注目されてきたが、自験例より、小麦単独摂取によるアレルギー症状においてもアスピリンが増悪因子となることが示された。今後、症例が蓄積されることにより、発症機序が解明されることを期待したい。

本稿の要旨は第53回臨床アレルギー研究会で報告した。

文 献

- 1) Malling, H.J.: Skin prick testing and the use of histamine references. *Allergy* **39**, 596-601, 1984.
- 2) Maulits, R.M., Pratt, D.S. and Schocket, A.L.: Exercise-induced anaphylactic reaction to shellfish. *J. Allergy. Clin. Immunol.* **63**, 433-434, 1979.
- 3) 原田 晋, 堀川達弥, 市橋正光: Food-dependent

- exercise-induced anaphylaxis (FDEIA) の本邦報告例集計による考察. アレルギー **49**, 1066-1073, 2000.
- 4) Kidd, J.M., Cohen, S.H., Sosman, A.J. and Fink, J.N. : Food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *J. Allergy. Clin. Immunol.* **71**, 407-411, 1983.
- 5) 赤木竜也, 森田栄伸, 松尾裕彰, 草竹兼司, 黒田倫代, 他 : 小麦による food-dependent exercise-induced anaphylaxis—運動負荷により血清中グリアジン抗原が検出された 1 例, 日皮会誌 **114**, 1535-1538, 2004.
- 6) 草加一帆, 矢野博己, 加藤保子 : アレルゲン胃内投与後の急性運動が感作マウスのアレルゲンの消化性とアナフィラキシー症状に及ぼす影響. 川崎医療福祉学会誌 **11**, 331-339, 2001.
- 7) Peters, S.P., Siegel, M.I., Kagey-Sobotka, A., and Lichtenstein, L.M. : Lipoxygenase products modulate histamine release in human basophils. *Nature* **292**, 455-457, 1981.
- 8) 高河慎介, 横関博雄, 西岡 清 : アスピリン不耐症. アレルギー科 **6**, 161-166, 1998.

WHEAT ANAPHYLAXIS ENHANCED BY ADMINISTRATION OF ACETYLSALICYLIC ACID OR BY EXERCISE

Hiroyuki Fujita, Hiroyuki Osuna, Takeshi Kanbara, Naoko Inomata and Zenro Ikezawa
Department of Environmental Immuno-Dermatology, Yokohama City University Graduate School of Medicine

A 23-year-old woman experienced generalized urticaria and loss of consciousness during walking after ingestion of wheat. Skin prick test and CAP-RAST were positive for gluten. An oral challenge test using 100g wheat was positive without exercise. The patient was given diagnosis of wheat allergy. In addition, not only exercise but also administration of 500mg aspirin were found to exacerbate her symptoms after the ingestion of wheat, suggesting that acetylsalicylic acid could be an augmentation factor in wheat allergy. Etodorac failed to enhance the symptoms. Further, oral administration of Fexofenadine could prevent allergic reactions induced by ingestion of 100g wheat, but sodium cromoglycate partially reduced the reactions.
