

〔原 著〕

乳児期発症食物アレルギーに関する検討（第2報）

—卵・牛乳・小麦・大豆アレルギーの3歳までの経年的変化—

1)東京慈恵会医科大学小児科学教室, 2)国立病院機構相模原病院小児科,

3)同臨床研究センターアレルギー性疾患研究部

池松かおり¹⁾³⁾ 田知本寛²⁾³⁾ 杉崎千鶴子³⁾

宿谷明紀²⁾ 海老澤元宏³⁾

【背景・目的】乳児期発症の食物アレルギー（FA）は多くの症例で耐性が獲得されていく。しかし食物抗原別の耐性獲得時期や獲得率に関して不明な点が多く、これらを明らかにするために以下の研究を行った。

【方法】1994年から2001年に当科でFAと診断された304例を対象に、卵、牛乳、小麦、大豆に関して3歳までの耐性獲得率とIgE CAP RAST scoreの関連性について検討した。耐性の獲得は食物負荷試験または偶発的な食品摂取の結果により判断した。

【結果】各食物とも3歳までの耐性獲得率は経年的に増加した。3歳までの食物除去解除率は大豆78%、小麦63%、牛乳60%、卵黄51%、卵白31%であった。卵白、卵黄、牛乳では3歳までに食物除去解除可能群の抗原特異的IgE CAP RAST scoreは非解除群と比較して各年齢で有意に低値であった。しかし小麦や大豆では除去解除群と非解除群の間に一定の傾向はなかった。

【結語】3歳までの食物の耐性は大豆、小麦、牛乳、卵の順に獲得された。卵・牛乳ではIgE CAP RAST scoreが除去解除の指標になったが、小麦、大豆では解除の目安にならなかった。

Key words : food allergy — IgE CAP RAST score — tolerance

はじめに

乳児期に発症した食物アレルギーは、多くの症例で経年的に耐性獲得が認められることが多いが¹⁾、耐性獲得の時期は、抗原の種類や個々の反応により異なり、予測は困難である²⁾。

実際の診療において、各食物抗原の経年的除去率のデータや、耐性獲得の目安となる指標が望まれる。これまで各食物抗原の耐性獲得率は海外で報告されているが³⁾²⁾⁻⁹⁾、我が国における検討はほとんど見あたらない。

い。さらに、ある一時点の特異的IgE CAP RAST scoreが耐性獲得の指標と成り得るか報告されているが³⁾⁶⁾⁷⁾¹⁰⁾⁻¹⁵⁾、3歳前までの耐性の変化と特異的IgE CAP RAST scoreとの関係を検討した報告もない。

そこで、今回、当科で3歳まで追跡できた食物アレルギー児を対象に卵、牛乳、小麦、大豆の各抗原別の経年的耐性獲得率と、卵および牛乳に対する3歳までの耐性の獲得の有無と発症から3歳までの特異的IgE CAP RAST scoreの動きについて検討したので報告する。

Received : August 5, 2005

Accepted : December 21, 2005

Abbreviation : CAP RAST CAP radioallergosorbent test

海老澤元宏 : 国立病院機構相模原病院臨床研究センター病態アレルギー性疾患研究部〔〒228-8522 相模原市桜台18-1〕

E-mail : m-ebisawa@sagamihara-hosp.gr.jp

対象及び方法

1994年4月～2001年6月の7年間に国立相模原病院小児科にて、卵、牛乳、小麦、大豆に対する食物アレルギーと診断され、3歳まで経過を追跡できた児を対象とした。対象患者数は食物抗原毎に異なり、卵黄

Table 1 Patient profile of subjects

	Egg white	Egg yolk	Cow's milk	Wheat	Soybean
No. of subjects	136	147	106	38	23
Boys	102	108	81	28	18
Girls	34	39	25	10	5
First visit (months old)	16.9±1.9	15.9±1.8	13.2±1.6	12.4±1.9	14.9±3.6
Onset of symptom (months old)	3.3±0.3	3.3±0.4	3.0±0.4	2.6±0.3	3.3±0.5
Beginning of food elimination (months old)	7.2±0.5	6.9±0.5	7.1±0.6	5.7±0.4	6.5±0.7
Atopic dermatitis as complication	133	144	106	38	23
Anaphylaxis as complication	6	6	9	1	1
Specific IgE CAP RAST score at first examination	3.3±0.1	2.4±0.2	2.4±0.2	2.5±0.3	2.3±0.3
Isolated food allergy	43	43	1	0	0

が147名(男児108名, 女児39名, 平均初診月齢 15.9 ± 1.8 カ月, 平均発症月齢 3.3 ± 0.4 カ月)と最も多く, 卵白136名, 牛乳106名, 小麦38名, 大豆23名であった。これらの症例を対象に, 外来及び入院診療録より以下の検討を行った。I) 患者背景について(初診時月齢・発症時月齢・除去開始月齢・アトピー性皮膚炎合併の有無・アナフィラキシーの有無・初診時の各抗原の特異的平均IgE CAP RAST score・単一抗原のみの症例数), II) 卵, 牛乳, 小麦, 大豆の除去開始年齢, III) 年齢別除去率の変化について, IV) 3歳までの食物除去解除群と食物除去継続群の発症から3歳までの特異的IgE CAP RAST scoreの変化に関して解析した。

食物アレルギーの診断は, 外来または入院での食物除去・負荷試験により行い¹⁶⁾, 単に抗原特異的IgE CAP RAST scoreが陽性ということだけでは食物アレルギーと判断しなかった。耐性が獲得されたことは加熱食品または加工食品が摂取可能な状態と定義し, 耐性の獲得は, 食物負荷試験又は偶発的な食品摂取の結果により判断した。食物アレルギーの発症時期は, アトピー性皮膚炎合併例は湿疹の出現時期とし, アトピー性皮膚炎非合併例はアナフィラキシーや蕁麻疹などの各症状の出現時期とした。数値データは, 平均±標準誤差にて表し, 有意差検定には, χ^2 検定又はt検定を用い, $p < 0.05$ を有意とした。

結 果

1. 患者背景について

3歳まで経過を追跡できた卵・牛乳・小麦・大豆の

食物アレルギー児の患者背景を Table 1 に示した。

男女比はいずれの食物でもおよそ3:1で, 湿疹の発症時期は生後2~3カ月, アトピー性皮膚炎の合併は卵アレルギーの3例を除き100%であった。アナフィラキシー例は4品目中, 牛乳が9例(8.5%)と最も多く認められ, 以下, 卵白・卵黄6例, 小麦, 大豆各1例であった。

食品別の平均初診月齢は卵白 16.9 ± 1.9 カ月, 卵黄 15.9 ± 1.8 カ月, 牛乳 13.2 ± 1.6 カ月, 小麦 12.4 ± 1.9 カ月, 大豆 14.9 ± 3.6 カ月であった。平均食物除去開始月齢は卵白 7.2 ± 0.5 カ月, 卵黄 6.9 ± 0.5 カ月, 牛乳 7.1 ± 0.6 カ月, 小麦 5.7 ± 0.4 カ月, 大豆 6.5 ± 0.7 カ月であった。単独食物除去例は卵で約30%(136例中43例)認められた以外は, 牛乳で約1%(106例中1例)のみであった。牛乳, 小麦, 大豆のアレルギーは牛乳の単独例1例以外はすべて卵アレルギーに合併していた。

2. 卵・牛乳・小麦・大豆の除去開始年齢

各食物抗原別に除去開始年齢分布を比較した(Fig. 1)。

各食物抗原で1歳未満に除去開始される症例が, 卵白:84.6%, 卵黄:85.2%, 牛乳:92.2%, 小麦:97.3%, 大豆:86.9%といずれも80%以上を占めていた。卵, 牛乳は2歳を過ぎてから除去開始されていた症例が, 卵白:4.4%, 卵黄:5.4%, 牛乳:5.9%と認められていたが, 小麦, 大豆は1.5歳までに全症例が除去を開始されていた。

3. 各食物抗原の年齢別除去率の変化 (Fig. 2a~e)

3歳までの追跡を, 年齢区分として, 0.5歳未満(以下0~0.5歳), 0.5歳以上1歳未満(以下0.5~1歳), 1歳以上1.5歳未満(以下1~1.5歳), 1.5歳以上2歳未満

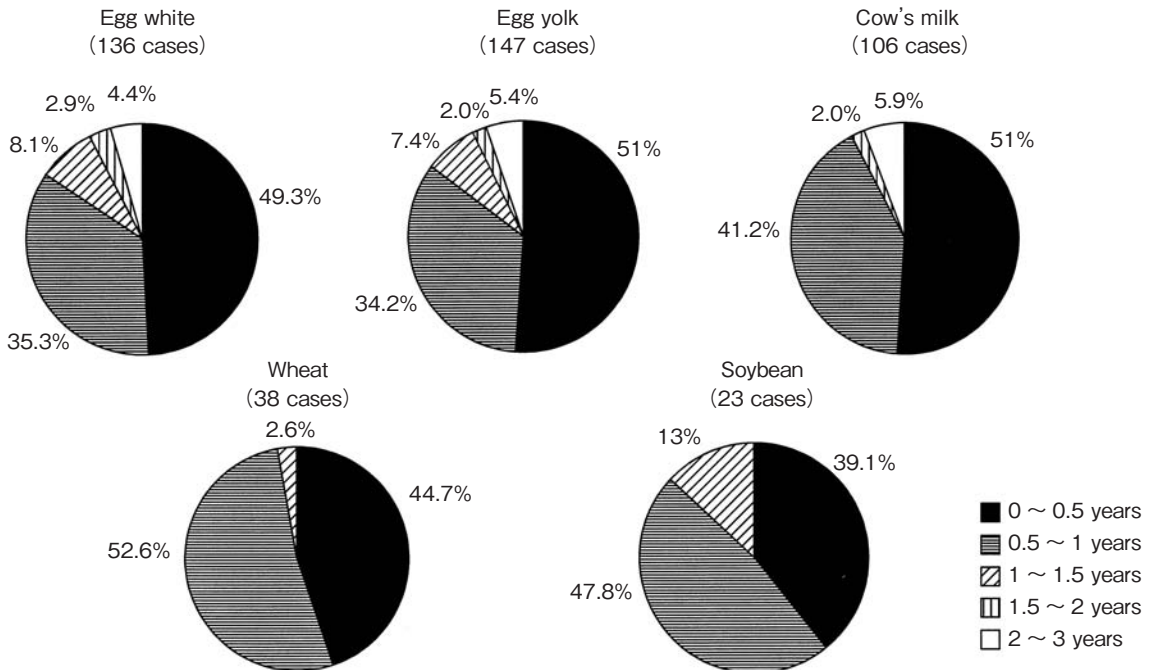


Fig. 1. Age distribution of beginning of egg/milk/wheat/soybean elimination.

The each percentage of subjects who began to eliminate each antigen by 1 year old was as follows, egg white 84.6%, egg yolk 85.2%, milk 92.2%, wheat 97.3%, and soybean 86.9%. All of subjects with wheat and soybean allergy had begun to eliminate each antigen by 1.5 years old.

(以下 1.5~2 歳), 2 歳以上 3 歳未満 (以下 2~3 歳) とし, 各食物抗原の年齢別除去率を検討した。年齢区別の解析数が異なるのは, 食物アレルギーと診断され除去を開始された時期が異なるためである (Fig. 1)。食物抗原の除去率の変化は抗原により異なっており, Fig. 2(a) に示すように, 卵白は 1 歳未満では全例食物除去が必要で, 1~1.5 歳より除去解除例が認められ, 3 歳までに 30.9% が除去を解除されていた。卵黄も Fig. 2(b) に示すように, 1 歳までは除去解除例はなく, 1.5 歳までに 11.6%, 3 歳までに 51% が除去を解除されていた。牛乳は Fig. 2(c) に示すように, 0.5~1 歳までに 10.4% の除去解除症例が認められ, 2~3 歳では 60.4% が除去を解除されていた。Fig. 2(d) に示すように, 小麦は 1 歳までに 5.3% が除去を解除され, 2~3 歳では 63.2% が除去を解除されていた。Fig. 2(e) に示すように, 大豆は 0.5~1 歳までに 30.4% が除去を解除され, 3 歳までに 78.3% が除去を解除されていた。2 歳までは大豆, 牛乳, 小麦, 卵黄, 卵白の順に耐性獲得率が高く, 2~3 歳では小麦, 牛乳が逆転し, 大豆,

小麦, 牛乳, 卵黄, 卵白の順に耐性獲得率が高かった。

4. 3 歳での食物除去解除群と継続群の経年的 IgE CAP RAST score の変化 (Fig. 3)

卵白, 卵黄, 牛乳, 小麦, 大豆に関して 3 歳で除去解除群と除去継続群に分類し, 各年齢区分の卵白, 卵黄, 牛乳, 小麦, 大豆の特定の IgE CAP RAST score を経年的に比較検討した。卵白は 0.5 歳までは除去継続群; 3.0 ± 0.3 , 除去解除群; 2.9 ± 0.3 と差を認めなかったが, その後の年齢群では除去継続群と除去解除群の間ですべて有意差を認めた。卵黄では 0 歳から 3 歳までのすべての年齢で除去継続群と除去解除群の間で IgE CAP RAST score に有意差を認めた。牛乳では 0.5 歳までは除去継続群; 2.7 ± 0.6 , 除去解除群; 1.3 ± 0.3 と有意差を認めなかったが, 0.5 歳からすべての年齢で除去継続群と除去解除群の間で IgE CAP RAST score に有意差を認めた。小麦, 大豆は症例数が少なく各時点のデータを示していないが, 小麦は除去継続群と除去解除群の間で 2~3 歳のみ有意差を認めた

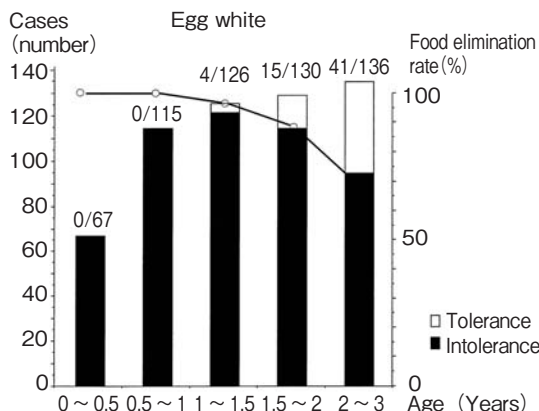
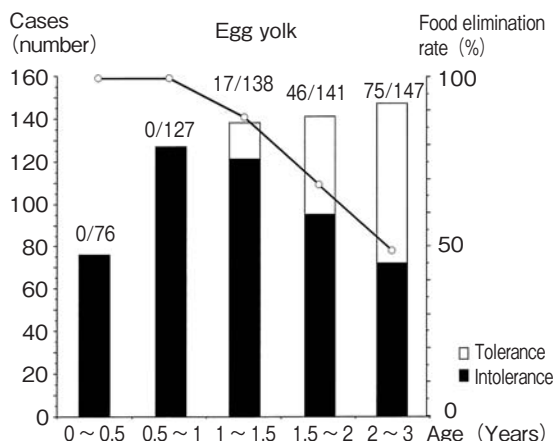


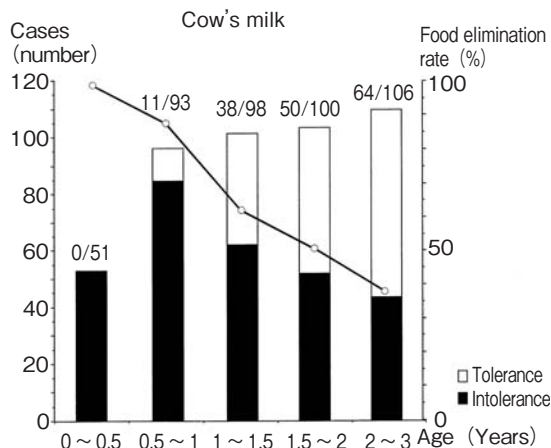
Fig. 2 (a) ~ (e). Outgrow of food allergy against egg, cow's milk, wheat, and soybean from 0 to 3 years old.

The number indicate the number of children who eliminated (left side) and became tolerant to each food antigen (right side) in each 5 ranges of age : 0 ~ 0.5 years old, 0.5 ~ 1 years old, 1 ~ 1.5 years old, 1.5 ~ 2 years old. Left Y-axis shows number of children who acquired tolerance to food antigen/number of children who had followed up from each division of age to 3 years old. Right Y-axis shows the ratio of elimination of each food antigen : (a) egg white, (b) egg yolk, (c) milk, (d) wheat, (e) soybean.

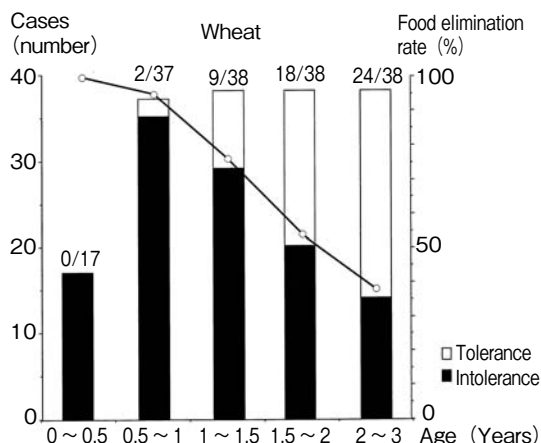
a) The rate of elimination of egg white was 100% : 0 ~ 0.5 years old, 100% : 0.5 ~ 1 years old, 97.1% : 1 ~ 1.5 years old, 89% : 1.5 ~ 2 years old, 69.1% : 2 ~ 3 years old, respectively.



b) The rate of elimination of egg yolk was 100% : 0 ~ 0.5 years old, 100% : 0.5 ~ 1 years old, 88.4% : 1 ~ 1.5 years old, 68.7% : 1.5 ~ 2 years old, 49% : 2 ~ 3 years old, respectively.

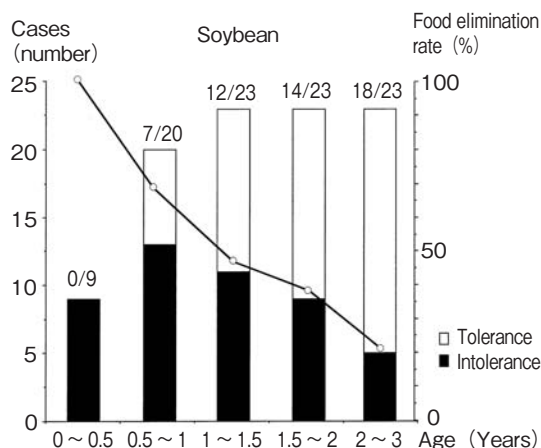


c) The rate of elimination of milk was 100% : 0 ~ 0.5 years old, 89.6% : 0.5 ~ 1 years old, 64.2% : 1 ~ 1.5 years old, 52.8% : 1.5 ~ 2 years old, 39.6% : 2 ~ 3 years old, respectively.



d) The rate of elimination of wheat was 100% : 0 ~ 0.5 years old, 94.7% : 0.5 ~ 1 years old, 76.3% : 1 ~ 1.5 years old, 52.6% : 1.5 ~ 2 years old, 36.8% : 2 ~ 3 years old, respectively.

(4.2 ± 0.3 vs. 2.6 ± 0.3)が, その他の年齢では有意差を認めなかった. 大豆は0~3歳すべての年齢区分で除去継続群と除去解除群の間でIgE CAP RAST scoreに有意差を認めなかった. 以上より, 卵白, 卵黄, 牛乳については各年齢におけるIgE CAP RAST scoreの変化が耐性獲得の判断の補助として有用なことが示唆された.



e) The rate of elimination of soybean was 100%: 0 ~ 0.5 years old, 69.6%: 0.5 ~ 1 years old, 47.8%: 1 ~ 1.5 years old, 39.1%: 1.5 ~ 2 years old, 21.7%: 2 ~ 3 years old, respectively.

5. 除去開始年齢と2~3歳時の卵、牛乳アレルギーの耐性獲得率 (Fig. 4)

卵白、卵黄、牛乳に関して、除去開始年齢と耐性獲得の関係について検討した。卵白は、除去開始年齢と3歳までの耐性獲得率に有意差を認めなかったが、より早く診断がつき除去を開始した方が耐性獲得の頻度が増している傾向が認められた。卵黄、牛乳では0~0.5歳と0.5~1歳での除去開始例と、1~3歳での除去開始例での3歳までの耐性獲得率との間に有意差を認めた。卵黄、牛乳においては除去開始年齢が早いほど、3歳までの耐性獲得率が高くなることが明らかになった。

考 察

我が国における乳児期に発症した食物アレルギーの予後即ち耐性獲得に関する4品目の検討はこれまで報

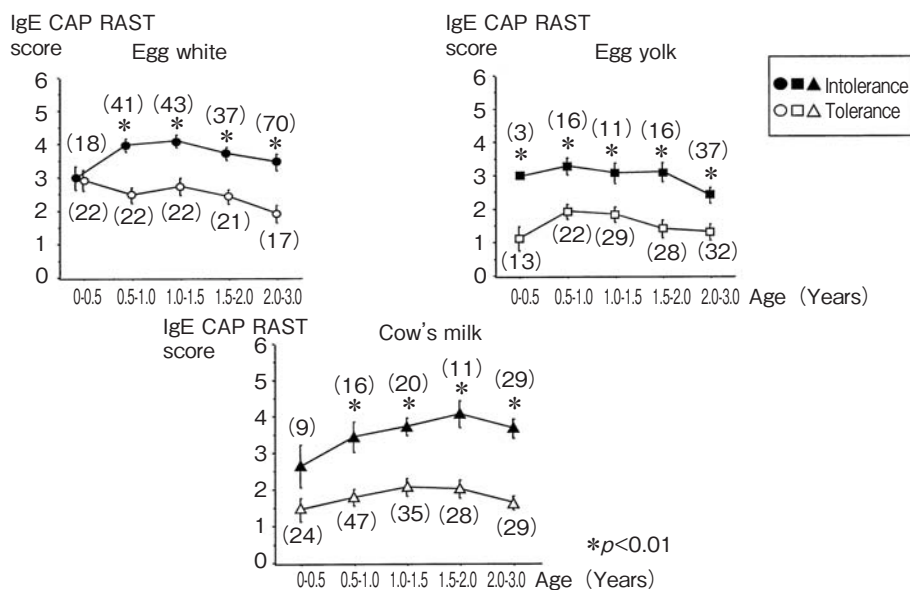


Fig. 3. Specific IgE CAP RAST score of tolerance group by the age of 3 years old was significantly lower than of intolerance group.

We classified subjects who had been followed up from 0 to 3 years old into two groups: 'tolerance' and 'intolerance'. In this figure, 'tolerance' indicates that subjects acquired clinical tolerance to each foods under 3 years old, 'intolerance' indicates not acquired.

We showed mean $\pm$ SEM of specific IgE CAP RAST score at each age group. The number of subjects ("n") is different by each group of age, because the number of subjects in each age group who received IgE CAP RAST was different. * $p < 0.01$.

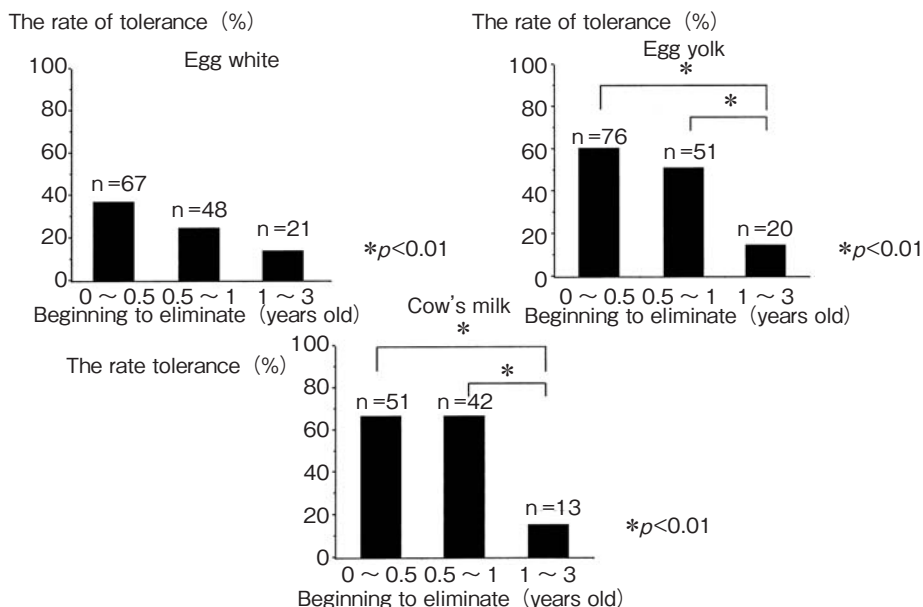


Fig. 4. Relationship between acquisition of tolerance by 3 years old and age to beginning to eliminate egg and cow's milk.

The age of beginning to eliminate and the rate of acquisition of tolerance to egg white, egg yolk, and cow's milk until 3 years old is shown. Y-axis shows the rate of acquisition of tolerance to each food antigens(%), X-axis show the age of starting elimination of each food antigens. * $p < 0.01$. The higher the age of beginning to eliminate was, the significantly lower rate of acquisition of tolerance to each food antigens was seen.

告されていない。卵白、卵黄、牛乳、小麦、大豆いずれの食品も経年的に耐性獲得率が増加していた。3歳までは、平均的には大豆>小麦>牛乳>卵黄>卵白の順に耐性が獲得されていくことが明らかとなった。今回の検討による耐性獲得の時期をこれまでの海外の報告と比較検討した。Boyano-Martinezらは平均16カ月の卵アレルギー児を対象に耐性獲得率を除去開始からのフォロー期間で検討しており、2年間の除去即ち3~4歳までに28%の症例が卵の耐性を獲得したと報告している³⁾。平均月齢17カ月の対象において、除去後2~2.5年の間に全卵に対して44%の症例が耐性獲得された⁴⁾、との報告もある。我々の検討でも3歳までに卵白に対して31%の症例が耐性を獲得しており、これらの報告にはほぼ一致した結果になっている。Carroccioらは4カ月発症の牛乳アレルギー患者における、牛乳除去1, 2, 3年後の耐性獲得率を30%, 54.5%, 70%と報告している¹⁷⁾。我々の検討では、牛乳の耐性獲得率は、1~1.5歳で36%, 2~3歳で60%であり、報

告例と比較して、ほぼ一致している。

小麦、大豆に関しては平均年齢7.9歳の対象で、耐性獲得率は除去後1年で、大豆50%, 小麦33%²⁾という報告や、平均年齢6歳の対象で除去後1~2年で、小麦25%, 大豆67%⁹⁾との報告のみであった。年齢を考慮すると、今回我々が示した、3歳での耐性獲得率が大豆78%, 小麦63%と単純に比較できない。今回の検討で、2歳までは大豆、牛乳、小麦、卵黄、卵白の順に耐性が獲得され、2~3歳では小麦、牛乳が逆転し、大豆、小麦、牛乳、卵黄、卵白の順に耐性獲得例が多く認められていた。その理由の1つとして、牛乳に関しては、早期に耐性獲得する群と、耐性獲得が得られにくい群が存在すること⁵⁾¹⁰⁾が報告されている。過去の報告ではtotal IgE、特異的IgE CAP RASTやprick testでの有意差⁶⁾や、家族のアトピー性疾患の有無、牛乳の摂取期間や症状、多食物抗原陽性例とアレルギー疾患合併との関係¹⁸⁾や、初発症状の違い(胃腸症状は皮膚症状より耐性獲得が早い)¹⁹⁾などの検討がなされている。早

期に耐性獲得する群と、耐性獲得が得られにくい群との差異については、今後、3歳以降も経年的に検討を行う必要があると思われる。

耐性獲得と各食物抗原 IgE CAP RAST score の関係をみると、卵白は score 3 を、卵黄は score 2 を、牛乳は score 3 を境に、3歳時の耐性獲得群、非獲得群を、平均的には、おおよそ区別することが可能であった。卵白特異的 IgE CAP RAST score については、宇理須²⁰⁾は2歳未満で score 3 以上、2歳以上で score 4 以上で凍結乾燥卵白負荷試験は全例陽性を示した、と報告している。Sampson¹¹⁾らは平均 5.2 歳の対象での検討では score 3 (6UA/ml) 以上で 95% 以上の患者が食物負荷試験陽性、と報告しており我々の結果とはほぼ一致している。牛乳の食物負荷試験は score 4 (32UA/ml) 以上で 95% 以上の患者が陽性、score 2 (0.8UA/ml) 以下で 95% 以上の患者が陰性と報告¹¹⁾や、1歳以下の牛乳アレルギーの児で 95% 以上の児が食物負荷試験陽性となる牛乳特異的 IgE CAP RAST score は 3 (5KU/L)¹³⁾との報告があり、牛乳についてもほぼ一致している。卵、牛乳に関しては IgE CAP RAST score が3歳までの耐性獲得の判断の参考になることが示唆された。

小麦、大豆に関しては耐性獲得と各抗原 IgE CAP RAST score の関係に一定の傾向がみられなかった。過去の報告では、Sampson らが平均 5.2 歳 (0.6~17.9 歳) の対象での検討で、95% 以上の患者が食物負荷試験陰性を示す IgE CAP RAST score を、大豆 score 2 (2UA/ml)、小麦 score 3 (5UA/ml) とし、大豆、小麦は IgE 抗体価が高値でも食物負荷試験陰性例が多いため、95% 以上の患者が陽性となる IgE 抗体値を決めることができない、と報告をしている。今後症例数を増やしてさらに検討する必要はあるが、現時点では小麦、大豆の耐性獲得の判断は食物負荷試験による確認が必須と考えられる。

また、アトピー性皮膚炎に合併している食物アレルギーの場合、卵黄、牛乳については、1歳以下の早期に診断がなされ除去が開始された方が耐性は獲得されやすく、卵白も同様の傾向を示した。診断時の年齢が高くなるほど耐性獲得が得られにくいとも報告されており²⁾²¹⁾、早期診断の重要性を示すものである。その理由として以下の二つの仮説を考えている。第一に乳児期の食物アレルギーは、アトピー性皮膚炎に関与していることが多く、早期に原因食物抗原を診断し除去することにより皮膚症状の改善が得られる。その結果と

して皮膚でのアレルギー性炎症がコントロールされることにより皮膚での IgE 抗体の産生増強を防ぐことにつながり、早期に耐性が獲得されると推察される。次に長期間原因食物抗原の摂取を続けることにより、皮膚と同様に腸管粘膜における炎症の持続により組織の微小な損傷が存続し、抗原性を有する分子量の大きな蛋白の透過性が増し、耐性の獲得がされにくくなると考えられる。

今回の検討で我々は、卵、牛乳、小麦、大豆に関する乳児食物アレルギーの予後について検討し、3歳までに平均的には大豆>小麦>牛乳>卵の順に耐性が獲得され、卵、牛乳に関して IgE RAST score が耐性獲得の補助的指標になりうることを明らかにした。乳児期発症のアトピー性皮膚炎に合併した食物アレルギー児に対して、早期に的確な診断を行い、適切な食物除去を指導することが大切である。その後のフォローアップにおいては、食品毎の耐性獲得の違いを考慮した上で、卵、牛乳に関しては IgE CAP RAST score を参考にし、最終的には食物負荷試験にて耐性獲得の診断を行うことが重要である。

最後に、稿を終えるにあたり、データ解析に関してご指導いただきました国立病院機構相模原病院小児科鈴木誠先生、御校閲頂きました東京慈恵医科大学小児科学衛藤義勝教授に深謝致します。

文 献

- 1) Bock SA. Prospective appraisal of complaints of adverse reactions to foods in children during the first 3 years of life. *Pediatrics* 1987 ; 79 : 683-8.
- 2) Sampson HA, Scanlon SM. Natural history of food hypersensitivity in children with atopic dermatitis. *J Pediatr* 1989 ; 115 : 23-7.
- 3) Boyano-Martinez T, Garcia-Ara C, Diaz-Pena JM, Martin-Esteban M. Prediction of tolerance on the basis of quantification of egg white-specific IgE antibodies in children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2002 ; 110 : 304-9.
- 4) Host A. Cow's milk protein allergy and intolerance in infancy. Some clinical, epidemiological and immunological aspects. *Pediatr Allergy Immunol* 1994 ; 5 : 1-36.
- 5) Bishop JM, Hill DJ, Hosking CS. Natural history of

- cow milk allergy : clinical outcome. *J Pediatr* 1990 ; 116 : 862-7.
- 6) Hill DJ, Firer MA, Ball G, Hosking CS. Natural history of cows' milk allergy in children : immunological outcome over 2 years. *Clin Exp Allergy* 1993 ; 23 : 124-31.
 - 7) James JM, Sampson HA. Immunologic changes associated with the development of tolerance in children with cow milk allergy. *J Pediatr* 1992 ; 121 : 371-7.
 - 8) Host A, Halken S. A prospective study of cow milk allergy in Danish infants during the first 3 years of life. Clinical course in relation to clinical and immunological type of hypersensitivity reaction. *Allergy* 1990 ; 45 : 587-96.
 - 9) Sampson HA, McCaskill CC. Food hypersensitivity and atopic dermatitis : evaluation of 113 patients. *J Pediatr* 1985 ; 107 : 669-75.
 - 10) Schrandt JJ, Oudsen S, Forget PP, Kuijten RH. Follow up study of cow's milk protein intolerant infants. *Eur J Pediatr* 1992 ; 151 : 783-5.
 - 11) Sampson HA, Ho DG. Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 1997 ; 100 : 444-51.
 - 12) Adler BR, Assadullahi T, Warner JA, Warner JO. Evaluation of a multiple food specific IgE antibody test compared to parental perception, allergy skin tests and RAST. *Clin Exp Allergy* 1991 ; 21 : 683-8.
 - 13) Garcia-Ara C, Boyano-Martinez T, Diaz-Pena JM, Martin-Munoz F, Reche-Frutos M, Martin-Esteban M. Specific IgE levels in the diagnosis of immediate hypersensitivity to cows' milk protein in the infant. *J Allergy Clin Immunol* 2001 ; 107 : 185-90.
 - 14) Sicherer SH, Sampson HA. Food hypersensitivity and atopic dermatitis : pathophysiology, epidemiology, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999 ; 104 : S114-22.
 - 15) Crespo JF, Pascual C, Ferrer A, Burks AW, Diaz Pena JM, Esteban MM. Egg white-specific IgE level as a tolerance marker in the follow up of egg allergy. *Allergy Proc* 1994 ; 15 : 73-6.
 - 16) 海老澤元宏, 赤澤 晃, 久能昌朗, 飯倉洋治. 食物アレルギーの診断法の確立. *医療* 2000 ; 54 : 79-84.
 - 17) Carroccio A, Montalto G, Custro N, Notarbartolo A, Cavataio F, D'Amico D, et al. Evidence of very delayed clinical reactions to cow's milk in cow's milk-intolerant patients. *Allergy* 2000 ; 55 : 574-9.
 - 18) Iacono G, Cavataio F, Montalto G, Soreisi M, Notarbartolo A, Carroccio A. Persistent cow's milk protein intolerance in infants : the changing faces of the same disease. *Clin Exp Allergy* 1998 ; 28 : 817-23.
 - 19) Sicherer SH, Sampson HA. Cow's milk protein-specific IgE concentrations in two age groups of milk-allergic children and in children achieving clinical tolerance. *Clin Exp Allergy* 1999 ; 29 : 507-12.
 - 20) 宇理須厚雄 : 鶏卵アレルギーの診断と予後予知. *アレルギー科* 2000 ; 9 : 80-8.
 - 21) Bock SA. The natural history of food sensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1982 ; 69 : 173-7.

FEATURE OF FOOD ALLERGY DEVELOPED DURING INFANCY (2)

—Acquisition of Tolerance Against Hen's Egg, Cow's Milk, Wheat, and Soybean up to 3 Years Old—

Kaori Ikematsu¹⁾³⁾, Hiroshi Tachimoto²⁾³⁾, Chizuko Sugisaki³⁾,
Akinori Syukuya²⁾ and Motohiro Ebisawa³⁾

¹⁾*Department of Pediatrics, Tokyo Jikei University School of Medicine,*

²⁾*Division of Pediatric Allergy, National Hospital Organization, Sagamihara National Hospital,*

³⁾*Clinical Research Center for Allergy and Rheumatology, Department of Allergy,
National Hospital Organization, Sagamihara National Hospital*

Background : Once food elimination is introduced, it is important to know for doctors when patients generally develop oral tolerance against eliminated food. To clarify the point, following study was conducted.

Methods : We analyzed 304 patient profiles with food allergy in our division between 1994 and 2001. The diagnosis of oral tolerance was determined by the results of food challenges or the accidental episodes of ingestion.

Results : By the age of 3 years old, 78% of food allergy patients with soybean, 63% of those with wheat, 60% of those with cow's milk, 51% of those with egg yolk, and 31% of those with egg white developed oral tolerance, respectively. IgE CAP RAST scores against cow's milk, egg yolk, and egg white in the patients without tolerance were significantly higher than those in the patients with tolerance.

Conclusion : Patients developed oral tolerance firstly against soybean followed by wheat, cow's milk, egg yolk and egg white during the first 3 years of life. The specific IgE antibody levels against egg and cow's milk are important for the diagnosis of tolerance.
