

小児アトピー性皮膚炎患者の食物アレルギー診断における LUMIWARD イムノアッセイシステムと CAP RAST システム の臨床的有用性の検討

姫路赤十字病院小児科

三好麻里 櫻井 隆 児玉荘一

乳幼児アトピー性皮膚炎患者の食物アレルギーの診断のため、45名について可能な限り3カ月毎に複数回検討し計114回の除去負荷テストを施行して、その結果を LUMIWARD イムノアッセイシステムと CAP RAST システムによって同時に測定した抗原特異 IgE 抗体値と比較検討した。LUMIWARD では陰性一致率が高く CAP RAST では陽性一致率が高く、不必要な制限を避けるためには LUMIWARD が、食物抗原の早期発見のためには CAP RAST が有用ではないかと考えられた。牛乳・小麦粉での LUMIWARD の陽性一致率が低くアレルギー見逃しの危険性があると思われた。経時的な検討では CAP RAST で月齢が加わるほど陰性一致率が低下し不要な制限が長期に及ぶ危険性が考えられた。また LUMIWARD による低濃度測定は今回の結果では臨床的に有用ではないと考えられた。

Key words: atopic dermatitis — CAP RAST — children — food allergy — IgE antibody — LUMIWARD

はじめに

アトピー性皮膚炎の病因解明は未だ完全とはいいがたいが免疫応答の関与であることには多くの意見が一致している¹⁾。本症をアレルギー性疾患と考えた場合その原因抗原が問題となる。小児のアトピー性皮膚炎に関しては食物抗原の関与が大きいことが指摘されており²⁾⁻⁴⁾、適切な制限食療法の有効性についての報告も多くされている⁵⁾⁻⁸⁾。一方、極端な食事制限による栄養障害、成長障害の報告もあり⁹⁾⁻¹¹⁾、アトピー性皮膚炎、特に食物アレルギーに関しては原因抗原の的確な診断が必要となる。食物アレルギーの原因抗原の診断法として信頼性が高いのは *in vivo* テストである除去負荷テストであるが、安全性・簡便性の面から *in vitro* テストも繁用されている。今回私達は小児アトピー性皮膚炎患者を対象に可能な限り3カ月毎に複数回、*in vitro* テストの代表ともいえる CAP RAST システムと近年開発された LUMIWARD イムノアッセイシ

テムとを用いて特異 IgE 抗体を検出し、同時に除去負荷テストを行ってその臨床的有用性を検討したので報告する。また、LUMIWARD イムノアッセイシステムでは CAP RAST システムで測定感度以下である 0.35 IU/ml 未満を測定できるのが特徴であり、その測定結果の臨床的有用性についても検討した。

対象と方法

1) 対象

1995年12月から1996年12月までに姫路赤十字病院小児科を受診し、Hanifin と Rajka の診断基準¹²⁾を用いて診断した生後18カ月以下のアトピー性皮膚炎患者45名を対象にし、可能な限り3カ月毎に複数回検討した。2回検討した患者が26名、3回検討した患者が14名、4回検討した患者が5名で合計114回の検討となった。男児27名、女児18名で初診時の平均月齢は 7.8 ± 5.0 カ月であった。厚生省研究班¹³⁾の重症度分類を用いて判定したアトピー性皮膚炎重症度は軽症16名、中等症21名、重症8名であった。小倉ら¹⁴⁾の方法に準じてアトピー性皮膚炎重症の患者には除去テスト・軽症・中等症の患者には除去負荷テストを行って原因食物アレルギー診断し、制限食療法を指導した。ただし、軽症例

Received: April 23, 1997

Accepted: July 22, 1997

Abbreviations: IgE immunoglobulin E; LUMIWARD LUMIWARD immunoassay system; RAST radioallergosorbent test; RIA radioimmunoassay; SD standard deviation

Table 1 Characteristics of patients examined in the study

結 果

	Before	After
Age(months)	7.8±5.0	13.7±5.4
Severity (severe/moderate/mild)	8/21/16	0/7/38
Positive food removal and/or challenge test		
Egg	23	27
Milk	2	1
Egg and milk	13	8
Egg and flour	1	3
Egg and milk and flour	2	0
None	4	6

のうち RAST score class 2以下で食物摂取による皮膚の増悪の既往のなかった患者については負荷テスト陰性と判断し、大豆、小麦粉、米については除去を行わずに軽快した場合にも陰性と判断した。初診時の除去負荷テストの結果は卵白陽性23名、牛乳陽性2名、卵白と牛乳陽性13名、卵白と小麦粉陽性1名、卵白と牛乳と小麦粉陽性2名、陽性食物なし4名であった。follow up 後では平均月齢が13.7±5.4カ月となり、アトピー性皮膚炎重症度は軽症38名、中等症7名、重症患者はいなくなっていた。45名中、follow up 後にアトピー性皮膚炎が改善した患者が43名で2名に不変もしくは悪化を認めた。また、follow up 後の除去負荷テストの結果では卵白陽性27名、牛乳陽性1名、卵白と牛乳陽性8名、卵白と小麦粉陽性3名、陽性食物なし6名であった。いずれも大豆、米に陽性を示した患者はなかった (Table 1)。

(2) 方法

患者より採血し特異 IgE 抗体を Pharmacia CAP/FEIA キット (以下 CAP RAST) と、LUMIWARD イムノアッセイシステム (以下 LUMIWARD) によって既報¹⁵⁾¹⁶⁾のごとく測定し、score 2 以上を陽性として除去負荷テストの結果と比較検討した。

結果は mean±SD で表し、有意差の検討は Mann-Whitney U 検定、 χ^2 検定を用い $p < 0.05$ を有意差ありとした。判定一致率、陽性一致率、陰性一致率は除去負荷テストに対する百分率で表した。LUMIWARD と CAP RAST との相関係数は Spearman 順位相関係数より求めた。

1) LUMIWARD と CAP RAST の相関

LUMIWARD と CAP RAST の相関は卵白で $r = 0.952$ 、牛乳で $r = 0.853$ と良好な相関を認めたが、小麦粉で $r = 0.796$ 、米で $r = 0.776$ と相関関係がやや弱く、大豆では $r = 0.660$ とさらに弱い相関であった (Fig. 1)。全体では $r = 0.764$ で一致率は 86.1% であった。

2) 除去負荷テストの結果と LUMIWARD, CAP RAST の判定結果の比較

45症例、114回についてそれぞれアレルゲン 5 種で 570検査し除去負荷テストの結果と LUMIWARD, CAP RAST の判定結果を比較した (Fig. 2)。

全体での除去負荷テストとの判定一致率、陽性一致率、陰性一致率は LUMIWARD でそれぞれ 88.4%、81.4%、90.8% であり、CAP RAST でそれぞれ 77.5%、85.8%、74.5% であった。陽性一致率は CAP RAST の方が高い傾向があり陰性一致率は LUMIWARD の方が有意に高かった。各アレルゲン別に見ると、卵白では LUMIWARD, CAP RAST とともに陰性一致率が 30% 代と極めて低かった。また、牛乳では LUMIWARD の陽性一致率が 60.5% と低かった。また、小麦粉で陽性一致率が CAP RAST で 93.8% であるのに対して LUMIWARD では 75% と低率であった。大豆では CAP RAST で陰性一致率が 68.4% と低率であった。また、牛乳、小麦粉、米、大豆における LUMIWARD と CAP RAST の陰性一致率に有意差を認めた。

さらに、月齢 12 カ月未満と 12 カ月以上の 2 群に分けて class 2 以上と判定した場合と、class 1 以上を陽性と判定した場合に分けて判定結果を比較した (Fig. 3)。LUMIWARD, CAP RAST とともに class 1 以上を陽性と判定した方が陽性一致率が上がり陰性一致率が下がる傾向を示したが有意差はなく全体の判定一致率にも有意差を認めなかった。ただし、どちらの群でも LUMIWARD の方が CAP RAST より有意に陰性一致率が高かった。また、CAP RAST において月齢 12 カ月以上の群で月齢 12 カ月未満の群より有意に陰性一致率が低かった。

3) 卵白・牛乳・小麦粉・米・大豆特異 IgE 抗体値測定値の個別変動

卵白・牛乳・小麦粉・米・大豆特異 IgE 抗体値の個別変動を LUMIWARD, CAP RAST それぞれについて示した (Fig. 4)。卵白、牛乳においては両者相似的

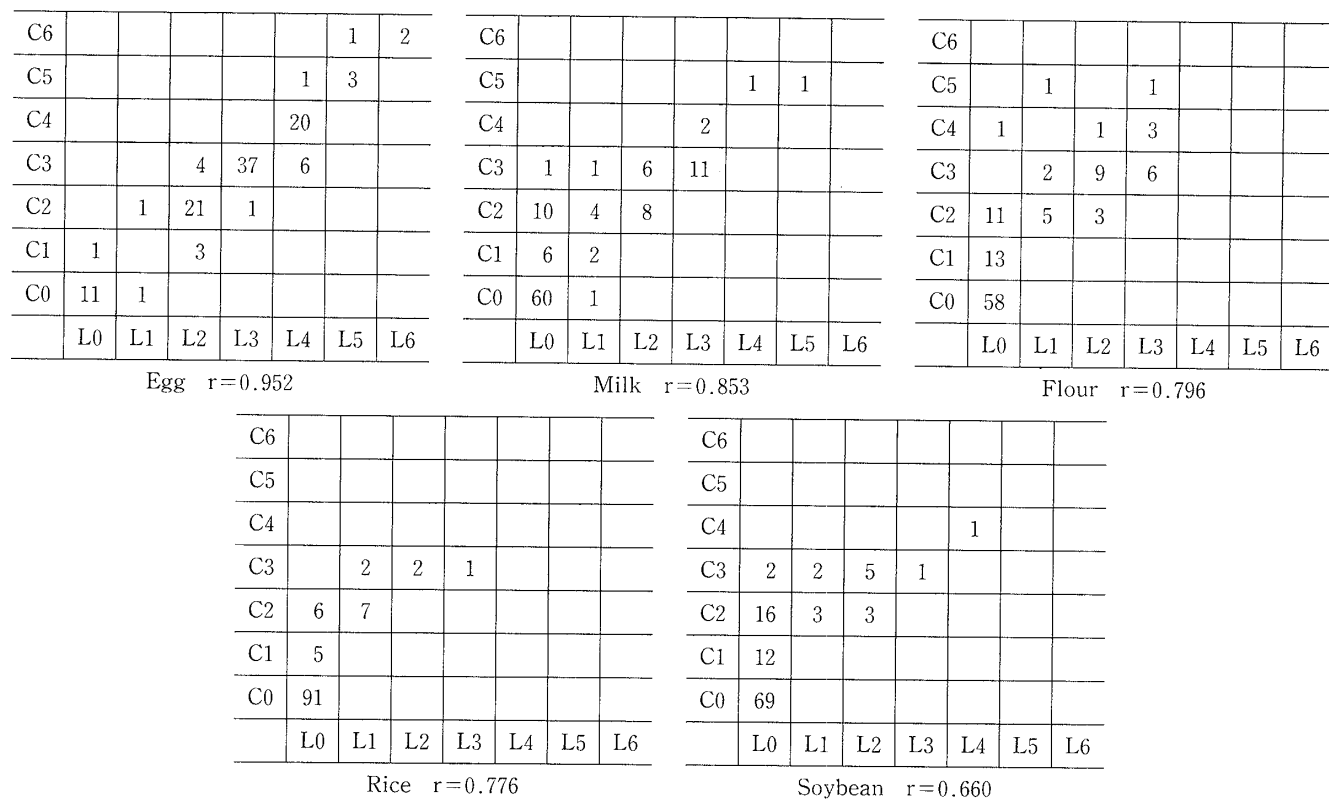


Fig. 1. Correlation between LUMIWARD and CAP RAST with class results.

All (n=570)		LUMI WARD		CAP	
		+	-	+	-
Removal and/or challenge test	+	127	28	133	22
	-	38	377	106	309
CR		88.4		77.5	
PCR		81.4		85.8	
NCR	*	90.7		74.5	

Egg (n=114)		LUMI WARD		CAP	
		+	-	+	-
Removal and/or challenge test	+	92	9	89	12
	-	8	5	9	4
CR		85.1		81.6	
PCR		91.9		88.1	
NCR		38.5		30.8	

Milk (n=114)		LUMI WARD		CAP	
		+	-	+	-
Removal and/or challenge test	+	23	15	29	9
	-	6	70	16	60
CR		81.6		78.1	
PCR		60.5		76.3	
NCR	*	92.1		78.9	

Flour (n=114)		LUMI WARD		CAP	
		+	-	+	-
Removal and/or challenge test	+	12	4	15	1
	-	11	87	28	70
CR		86.8		74.6	
PCR		75.0		93.8	
NCR	*	88.8		71.4	

Rice (n=114)		LUMI WARD		CAP	
		+	-	+	-
Removal and/or challenge test	+	0	0	0	0
	-	3	111	17	97
CR		97.4		85.1	
PCR		—		—	
NCR	*	97.4		85.1	

Soybean (n=114)		LUMI WARD		CAP	
		+	-	+	-
Removal and/or challenge test	+	0	0	0	0
	-	10	104	36	78
CR		91.2		68.4	
PCR		—		—	
NCR	*	91.2		68.4	

CR : concordance rate, PCR : positive concordance rate, NCR : negative concordance rate.

* $p < 0.05$

Fig. 2. Comparison with LUMIWARD and CAP RAST on cases with determined allergens on food removal and/or challenge test.

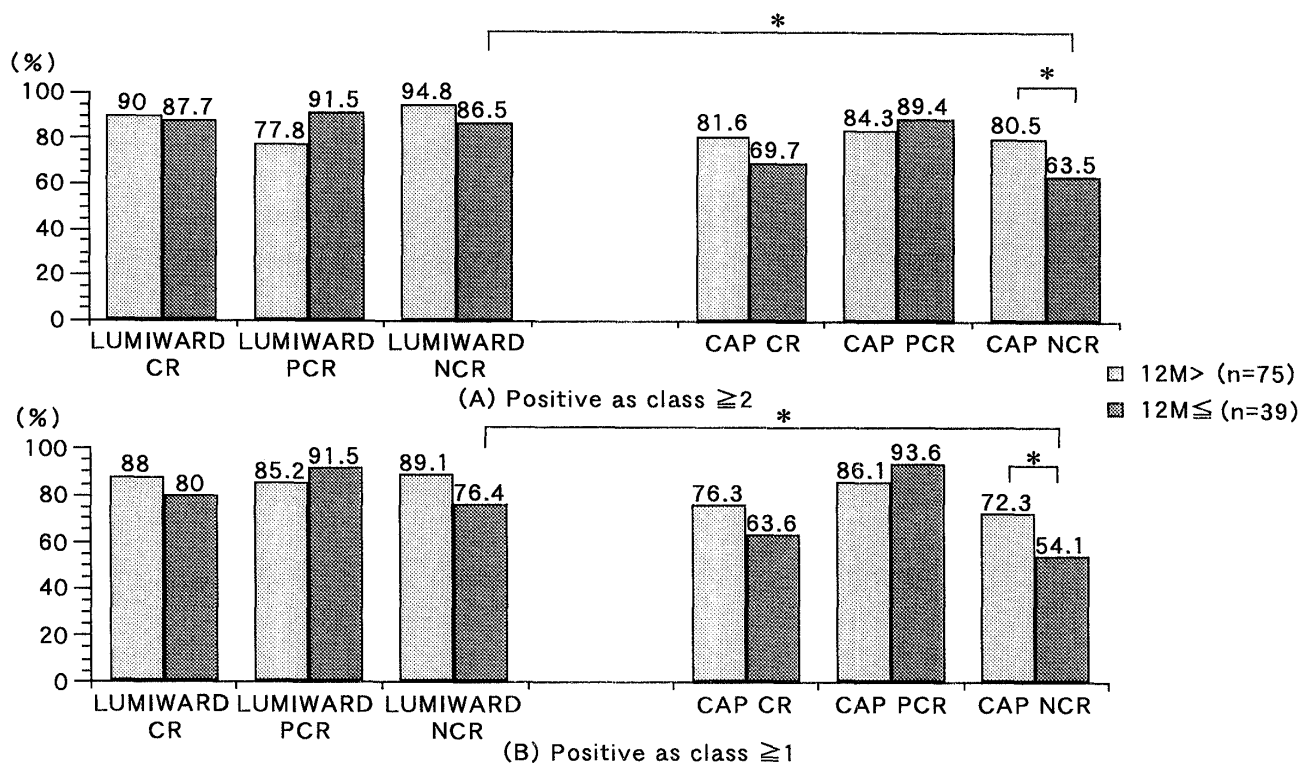


Fig. 3. Comparison of CR, PCR, NCR between LUMIWARD and CAP RAST. The patients divided into 2 groups according to their age. 12M > : The patients who were younger than 12 months old. 12M ≤ : The patients who were at or older than 12 months old. (A) RAST score class ≥ 2 was judged as positive. (B) RAST score class ≥ 1 was judged as positive. * $p < 0.05$ CR: concordance rate. PCR: positive concordance rate. NCR: negative concordance rate.

であった。小麦粉に関してはCAP RASTの方が陽性率が高くまた変動もはっきりしていた。米除去負荷テスト陽性者はいなかったがLUMIWARD, CAP RASTとも陽性にでた例があり特に初診時LUMIWARDが44.46IU/mlと極めて高値で3ヵ月後にすぐ低値になった例が目立った。大豆でも除去テスト陽性者はいなかったがLUMIWARD, CAP RASTとも陽性にでた例がありその変動は相似していた。

(4) LUMIWARDでの0.35IU/ml未満の測定結果について

LUMIWARDでの0.35IU/ml未満の測定値で今後の陽性化が予測できるか検討してみた。初診時LUMIWARDが0.35IU/ml未満であったのは157項目であった。それぞれについてfollow up後に感度以上に上昇していた群を3昇群(n=19), follow up後も0.35IU/ml未満であった群を不変群(n=136)として2群に分けた。上昇群の初診時の測定値の平均は 0.059 ± 0.09 IU/mlで、不変群の初診時の測定値の平均は 0.064 ± 0.078 IU/mlであり、両群間に有意差は認めな

Table 2 Correlation between LUMIWARD and food removal and/or challenge test, when the cut off point were set up at 0.15IU/ml and 0.06IU/ml

(A) The patients who were younger than 12months old

LUMIWORD(IU/ml)	Removal and/or challenge test (+)	(-)
0.15 $\geq$	10	87
0.15<	2	6
0.06 $\geq$	8	70
0.06<	4	23

$p > 0.05$ NS

(B) The patients who were at or older than 12months old

LUMIWORD(IU/ml)	Removal and/or challenge test (+)	(-)
0.15 $\geq$	2	23
0.15<	1	1
0.06 $\geq$	0	14
0.06<	3	10

$p > 0.05$ NS

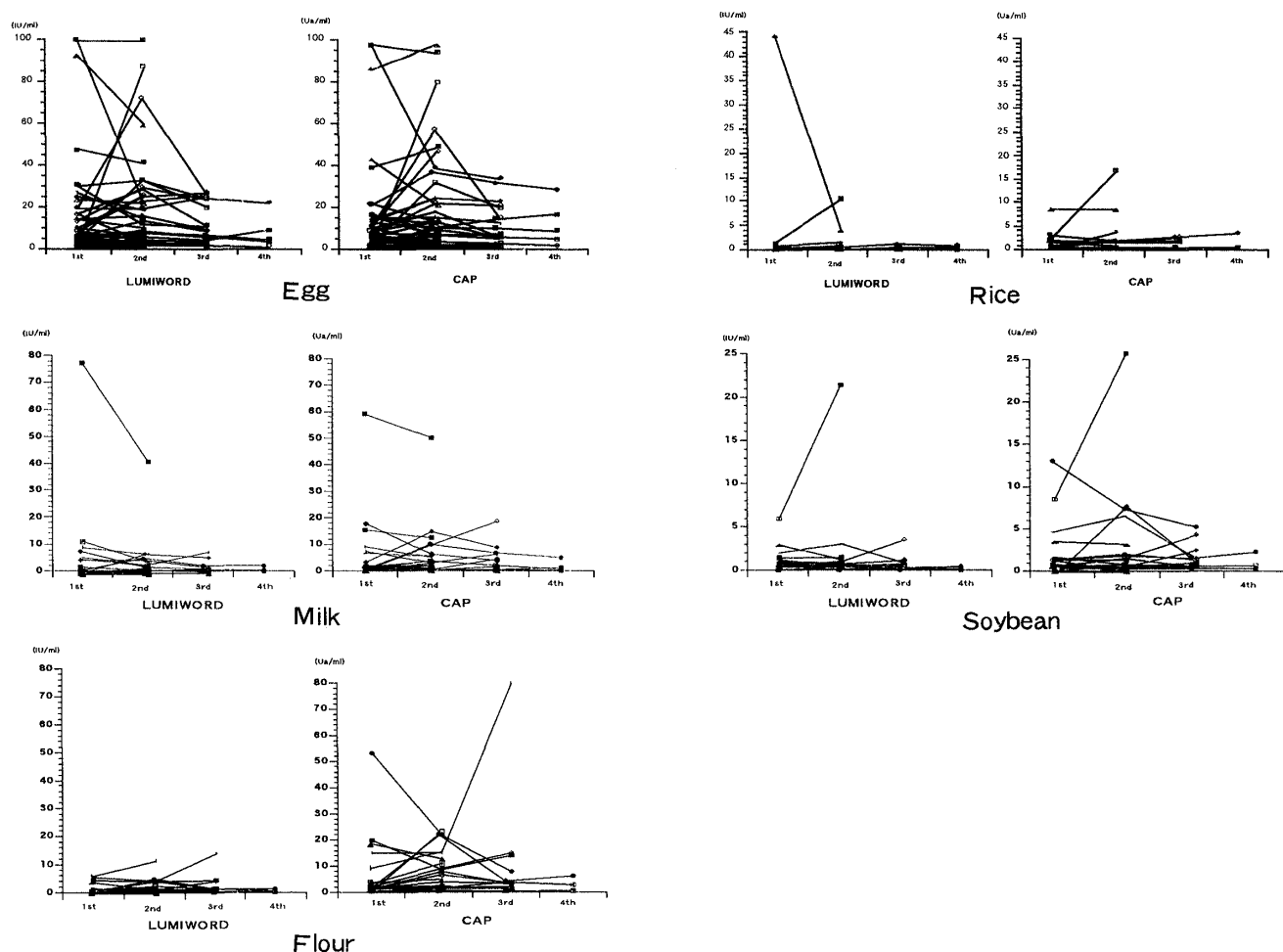


Fig. 4. Changes in specific IgE concentration of egg, milk, flour, rice and soybean. The patients were followed up for almost three months intervals.

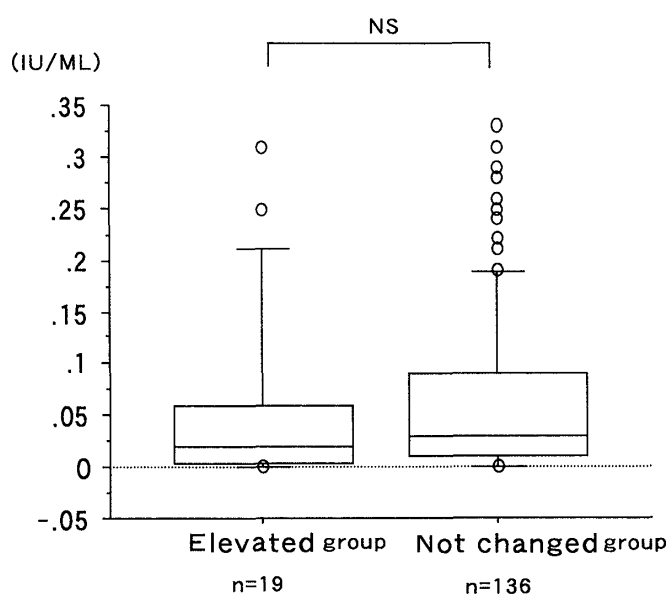


Fig. 5. Comparison of first LUMIWARD results between elevated group and not changed group. Elevated group: Patients whose first LUMIWARD results were less than 0.35IU/ml, and last LUMIWARD results were more than 0.35IU/ml.

Not changed group: Patients whose both of first and last LUMIWARD results were less than 0.35 IU/ml.

Data are mean $\pm$ SD.

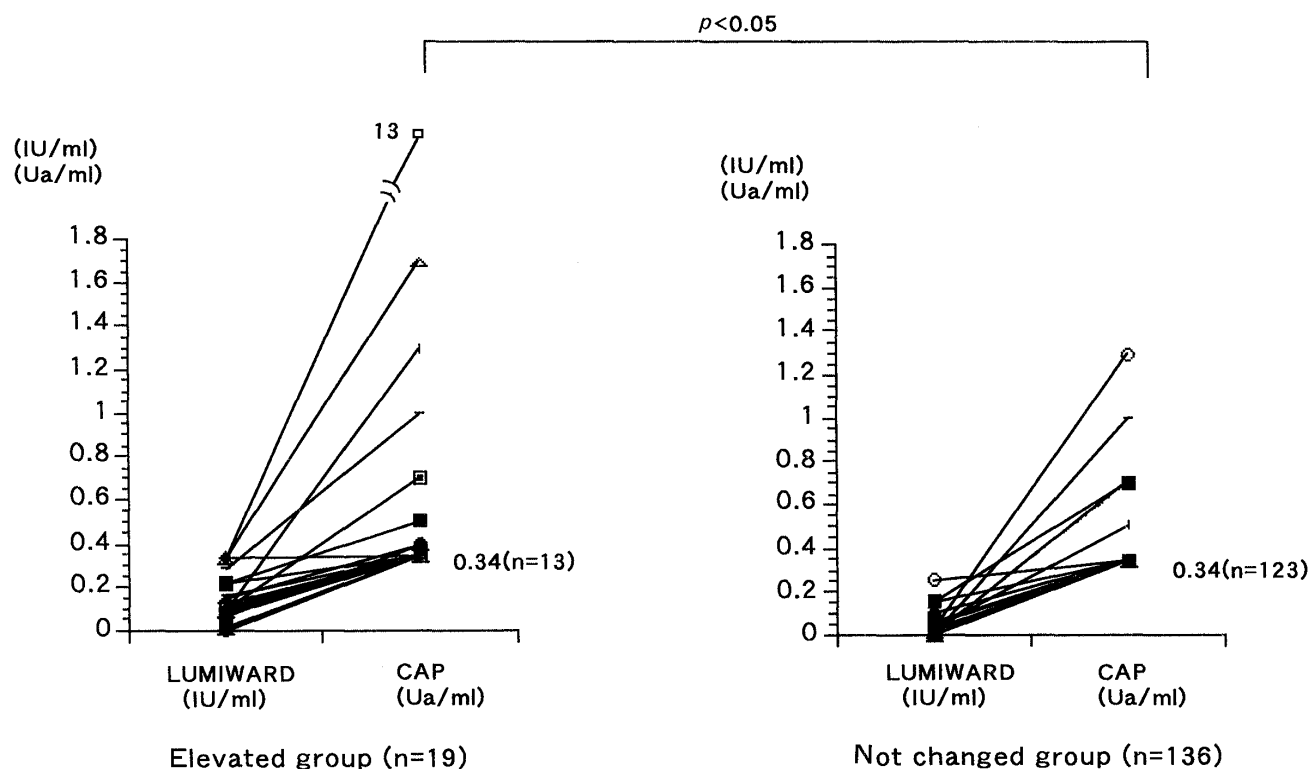


Fig. 6. Comparison of first LUMIWARD results and CAP results between elevated group and not changed group.

Elevated group: Patients whose first LUMIWARD results were less than 0.35IU/ml, and last LUMIWARD results were more than 0.35IU/ml.

Not changed group: Patients whose both of first and last LUMIWARD results were less than 0.35IU/ml.

かった (Fig. 5).

また、0.15IU/mlと0.06IU/mlをcut off pointとして月齢12カ月未満の群と以上の群別に除去負荷テストとの結果を比較検討してみたがいずれも有意な差は認められなかった (Table 2). さらに、初診時 LUMIWARDが0.35IU/ml未満であった例の同時測定したCAP RASTを検討すると、上昇群のCAP RAST値の平均は 1.16 ± 0.66 Ua/mlであり、19例中6例がCAP RASTでは測定可能であった。不変群のCAP RAST値の平均は 0.42 ± 0.31 Ua/mlであり上昇群と不変群のCAP RAST値に有意差を認めた (Fig. 6).

考 察

アトピー性皮膚炎に食物アレルギーが関与している症例が増加しているといわれている¹⁴⁾。食物アレルギーの診断には除去負荷テストが確実性が高いことは

周知である³⁾¹⁴⁾が、その煩雑であること、常にアナフィラキシーの危険が存在することより一般臨床の場で必ずしも日常的に行えるものではない。そこで今回対象を小児アトピー性皮膚炎患者に限って食物除去負荷テストとCAP RAST score, LUMIWARD イムノアッセイシステムでの測定値を比較検討し臨床的に有用であるかを検討した。

まず、LUMIWARDとCAP RASTの相関係数と一致率とであるが全体では $r=0.764$ で一致率は86.1%であった。これは中川ら¹⁵⁾の報告に比べてかなり低値である。しかし中川らの報告ではアレルギー疾患全体を対象としており、対象患者の年齢は記載されていないが今回私達の検討より年長の症例が多いと推察され、そのため食物アレルギーはほとんど陰性となり一致率が高いのではないかと考えられ吸入性抗原より食物抗原の方がLUMIWARDとCAP RASTでは一致しにくいと思われた。

除去負荷テストとの関連では全体の一致率では

LUMIWARDの方が高く、また LUMIWARD では陰性一致率が高く CAP RAST では陽性一致率が高かった。すなわち不必要な制限を避けるためには LUMIWARD が、食物抗原の早期発見のためには CAP RAST が有用といえる。各抗原別に検討すると卵白では LUMIWARD, CAP RAST とともに陰性一致率が 30%代と極めて低くこれは今までの報告とも一致する¹⁴⁾¹⁸⁾。卵白に関しては早期除去によるアレルギー・マーチ進展予防効果がいわれており^{5)~8)} RAST 陰性でも除去負荷テストを試みるべきであると思われた。牛乳・小麦粉では LUMIWARD で陽性一致率が 60.5%と低かった。牛乳・小麦粉アレルギーは症状が卵白アレルギーよりきついことも多く見逃しのないよう注意すべきと思われた。今回の私達の検討の中でも受診以前に小麦粉でアナフィラキシー症状を呈した患者の LUMIWARD の score は 1 であり CAP RAST の score が 5 であった症例を経験した。逆に大豆では除去負荷テスト陽性例がなかったにもかかわらず CAP RAST では陰性一致率が低く不必要な食事制限につながる危険があると考えられた。また、食物抗原の特異的 IgE 抗体は年長児、特に 3~4 歳以降では陽性でも症状を示さないことが多いことは報告されている¹⁹⁾が、今回の私達の検討でも CAP RAST では月齢が 12 カ月以上の群（最高月齢 26 カ月）ですでに陰性一致率が低下する、すなわち陽性であっても除去負荷テストの結果食べられるようになっていた症例が多く、特に CAP RAST を参考にする場合は月齢 12 カ月以降から除去負荷テストを繰り返し行い制限食が不必要に長期間に及ばないようにする必要があると思われた。

さらに、LUMIWARD による 0.35IU/ml 未満の低濃度の測定が食物抗原早期発見に有用であるかを検討した。しかし、follow up 後に上昇した群と不変であった群の初診時の測定値に有意差を認めず、かえって follow up 後に上昇した群では初診時の CAP RAST がすでに有意に高値でそのうち実際に初診時除去負荷テスト陽性であったのは 19 例中 6 例で、CAP RAST 0.35Ua/ml 未満が 3 名、0.35Ua/ml 以上が 3 名であり、LUMIWARD による低濃度測定によって follow up 後の score の上昇を予想することはできなかった。また、CAP RAST が 0.35Ua/ml 未満であった群について LUMIWARD 値 0.15IU/ml, 0.06IU/ml を cut off point に設定し月齢 12 カ月未満の群と以上の群別に検討したが、除去負荷テストとの比較においていずれも有意差を認めず、低濃度測定によって抗原食物を

判断することは出来なかった。すなわち今回の検討では LUMIWARD による低濃度測定は臨床的に有用であるとはいえないと考えられた。

結論として小児の食物アレルギーの診断には従来言われているように RAST 値を参考に除去負荷テストで繰り返し確認することが必要であると考えられた。テストする食物の選択には陽性一致率が高い CAP RAST の方が有用であると考えられたが、陰性一致率が低く、さらに月齢がいくほどその傾向が強くなり、不必要な制限をしないようにまた長期に及ばないように注意が必要であると思われた。今回の検討では LUMIWARD による低濃度測定は臨床的に有用であるとはいえないと考えられたが LUMIWARD では診断一致率、特に陰性一致率が高く不必要な制限食を避けるためには有用であると思われた。負荷テストに伴う危険性を考えると今後さらに安全で的確な検査法の開発が待たれると思われた。

試薬をご提供いただきました塩野義製薬の大西成雄氏に深謝します。

文 献

- 1) 玉置邦彦：アトピー性皮膚炎の成立機序と治療の進歩。アレルギー 45, 1075-1081, 1996.
- 2) Sampson, H.A.: Role of immediate food hypersensitivity in the pathogenesis of atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 71, 473-480, 1983.
- 3) Przybilla, B. and Ring, J.: Food allergy and atopic eczema. *Sem Dermatol.* 9, 220-225, 1990.
- 4) Lilja, G., Dannaeus, A., Foucard T., Graff-Lonnevig, V. Johansson, S.G.O. et al.: Effect of maternal diet during late pregnancy and lactation on the development of IgE and egg- and milk-specific IgE and IgG antibodies in infants. *Clin. Exp. Allergy* 21, 195-202, 1991.
- 5) 伊藤節子：抗体面から見た早期アレルゲン除去のアレルギー・マーチの進展に及ぼす影響について。小児科臨床 41, 998-1004, 1988.
- 6) 馬場 実：アレルギーの予防。小児科臨床 43, 768-780, 1990.
- 7) Hide, D.W., Matthews, S., Matthews, L., Stevens, M., Ridout, S., et al.: Effect of allergen avoidance in infancy on allergic manifestations at age two years. *J. Allergy Clin. Immunol.* 93, 842-846, 1994.

- 8) 中戸秀和, 宮川佐智子, 三河春樹: アトピー性皮膚炎乳児に対する食事療法の臨床的有用性—約4年間のフォローによる検討. 日小ア誌 10, 89-95, 1996.
- 9) Tarnow-Mordi, W.O., Moss, C. and Ross, K.: Failure to thrive owing to inappropriate diet free of gluten and cow's milk. *Br. Med. J.* 289, 1113-1114, 1984.
- 10) 西 美和, 渡辺晋一, 梶山 通, 浜本和子: 厳格な食事制限により成長障害を呈したアトピー性皮膚炎の15例. 小児科臨床 43, 1207-1214, 1990.
- 11) 田中志保子, 小川泰弘, 高橋 聡, 石川 丹, 福島直樹: 過度の食物制限によるビタミンB1欠乏のため歩行障害及び心不全をきたしたアトピー性皮膚炎の6歳男児例. 日小ア誌 8, 141-147, 1994.
- 12) Hanifin, J.M. and Rajka G.: Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm. Venereol. (Supple)* 92, 44-47, 1980.
- 13) 厚生省アレルギー総合研究事業疫学班: アレルギー性疾患実態調査票, 平成6年度.
- 14) 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診断における radioallergosorbent test の有用性と限界について. アレルギー 42, 748-756, 1993.
- 15) 中川武正, 宮本昭正, 秋山一男, 牧野荘平, 戸田正夫, 他: LUMIWARD イムノアッセイシステム(全自動特異IgE, 総IgE測定装置)の臨床的有用性の検討. アレルギー 45, 637-648, 1996.
- 16) 奥平博一, 伊藤幸治, 宮本昭正, 我妻義則, 松山隆治, 他: 新しいIgE抗体測定法(CAP system)の評価とその有用性に関する研究. アレルギー 40, 544-554, 1991.
- 17) Altman D.R. and Chiaramonte L.T.: Public perception of food allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 97, 1247-1251, 1996.
- 18) 森田 豊, 宇理須厚雄, 八木映子, 近藤康人, 鶴田光敏, 他: 卵白凍結乾燥粉末を用いた経口負荷試験による卵白過敏症の検討. 日児誌 100, 7-12, 1996.
- 19) 内田啓司, 有田昌彦: 食物アレルギーの診断. 治療 25, 1189-1193, 1991.

THE COMPARATIVE STUDY OF LUMIWARD IMMUNOASSAY SYSTEM AND CAP RAST SYSTEM FOR DETERMINATION OF FOOD ALLERGY ON INFANTILE ATOPIC DERMATITIS

Mari Miyoshi, Takashi Sakurai and Soichi Kodama
Department of Pediatrics, Himeji Red Cross Hospital

The reliability of assay methods was studied between LUMIWARD and CAP RAST due to the removal of some kinds of foods and/or challenge test. In the 45 infants with atopic dermatitis, egg, milk, flour, rice, and soybean were removed from foods and/or challenge test of those foods were carried out by every three months as possible. At the same time, the allergen-specific IgE antibodies were measured with LUMIWARD and CAP RAST. The negative concordance rate of LUMIWARD and CAP RAST. The negative concordance rate of LUMIWARD was elevated more than that of CAP RAST and the positive concordance rate of CAP RAST was elevated more than that of LUMIWARD. These results suggests that CAP RAST is useful for the determination of removal of foods, while LUMIWARD is useful for the determination of foods to challenge. The risk of overlooking the allergen exists, because the positive concordance rates of LUMIWARD were low in the milk and flour. With developing age, the negative concordance rates decreased in CAP RAST, therefore unnecessary removal of foods may continue for a long time. The determination of low concentration with LUMIWARD was unreliable.