

食物アレルギーが疑われた小児における魚卵, 貝類に対する CAP-RAST®の有用性の検討

伊藤 玲子¹⁾ 小林 慈典¹⁾ 横田 俊平²⁾ 相原 雄幸¹⁾

横浜市立大学市民総合医療センター小児科¹⁾, 横浜市立大学大学院医学研究科発生生育小児医療学²⁾

Key words: 食物アレルギー, IgE CAP-RAST®, 魚卵, 貝類, 魚類

要 旨

近年食物アレルギーのアレルゲンとして魚介類が注目されるようになってきた。魚介類アレルギー患者の多くがかなり広範囲な食物あるいは吸入抗原に感作されている背景があり、交差反応の影響も大きいと思われる。

今回我々は食物アレルギーが疑われる小児アレルギー性疾患患児79名を対象として、魚卵, 魚類のCAP-RAST®値を測定し、鶏卵白のCAP-RAST®値や臨床症状との関連性を検討した。さらに貝類のCAP-RAST®値を測定し、その有用性について検討を行った。

その結果、魚卵(イクラ, タラコ)とその魚肉のCAP-RAST®値($p=0.14$, $p=0.04$)また鶏卵白と魚卵のCAP-RAST®値($p=0.34$)や症状の間に相関関係はみられなかった。魚卵や貝類のCAP-RAST®値から実際の誘発症状を予測することには限界があると思われた。

魚介類アレルギーでは複数の魚介類に対してアレルギー症状を示すことから広範な食事制限を強いられることが多かった。しかし1種類の魚でのみ反応を示す症例や、調理することにより摂取可能となる症例が存在する。そのためすべての魚介類アレルギーの患児に広範囲な魚介類摂取制限を行うのではなく実際には食物負荷テストを行って摂取制限の内容を決定していくことが望ましいと思われた。

はじめに

日本は世界有数の魚消費国であり、古来魚介類を好んで摂取してきたが、近年魚介類は食物アレルギーの主要なアレルゲンとして注目されるようになってきた¹⁾。魚アレルギーは魚の摂取量の多い国では稀ではなく、特に北欧ではタラが魚アレルギーの主要な抗原として注目されている¹⁾。実際日本の幼児においても魚類は即時型アレルギーの原因食物として、その頻度は卵, 牛乳に次いで頻度の高い食物である。魚類, 貝類, 甲殻類アレルギーは各年齢層にわたってみられ、成人では食物アレルギーの原因の1位が甲殻類と魚類であると報告されている^{2,3)}。

魚アレルギーの臨床症状としては即時型反応と非即時型反応がみられる。死亡例^{4,5)}や、調理や掃除の際に室内に舞った魚の微粒子を吸入したことで症状が誘

発されたとの報告もある⁶⁾。魚アレルギーとして頻度が高い魚種はサケ, タラなどの比較的日常的に多く摂取されるものであり、予後は長期間の除去にもかかわらず寛解しないことが多いとされている⁷⁾。また魚卵, 貝類の特異的IgE抗体陽性率に関してはこれまで報告はなく、日本における現状については明らかになっていない。

今回、我々は食物アレルギーが疑われる小児アレルギー性疾患患児を対象として、魚卵のCAP-RAST®値を測定し、鶏卵白のCAP-RAST®値や臨床症状との関連性を検討した。さらに、貝類のCAP-RAST®値も測定し、その有用性について検討を行った。また二種類の魚とその魚卵のCAP-RAST®値、臨床症状についても検討を行った。

対象と方法

対象は1998年4月から2001年6月までの間に横浜市立大学医学部附属市民総合医療センター小児科アレルギー外来を食物アレルギーが疑われて受診した4ヶ月

表 1 Clinical history and CAP-RAST® positivity(%) of food allergy children.

(n=79)

Allergen	Clinical symptom positivity	CAP-RAST® positivity (%) (Class 2 ≤)	Coincidence
Egg white	37/55	81	83
Salmon roe	8/29	22	71
Cod roe	0/17	13	0
Clam	0/26	31	0
Oyster	0/14	19	0
Scallop	2/21	28	63

表 2 Clinical manifestations of the patients.

Allergen	Clinical manifestations	No. of patients
Egg white n=37	urticaria	24
	eczema	19
	diarrhea	1
	vomitting	1
Salmon roe n=8	urticaria	7
	angioedema	1
	vomitting	1
Scallop n=2	oropharyngeal itching	2

表 3 CAP-RAST® positivity among patients with shellfish-CAP-RAST® positive.(n=21)

Allergen	CAP-RAST® positivity	Positice rate (%)
House dust mite	19	90.5
Shrimp	11	52.4
Crab	12	57.1
Various allergens	20	95.2

から15歳の合計79例（男児：女児＝45：34，平均年齢4.0歳）である。対象症例の年齢構成は0～3歳で全体の55.7%，5歳までで約71%と低年齢症例が多く大部分が乳幼児例であった。対象症例の基礎アレルギー性疾患は重複例を含めアトピー性皮膚炎53名，気管支喘息35名などであった。これら対象症例における食物アレルギーの臨床症状は，急性蕁麻疹31名，湿疹19名，発赤1名，下痢，嘔吐などの消化器症状3名，口腔内違和感2名であった。低年齢層では今回検討した食物の未摂取者が多く，必ずしもすべての症例において臨床症状が認められてはいない。食物摂取により誘発症状が見られた時期は，自宅での原因食物の初回摂取時や数回摂取後に初めて症状が見られた時，あるいは除去食解除のための負荷試験時などであった。

方法は末梢血を用いて8種のアレルゲン（鶏卵白，イクラ，タラコ，サケ，タラ，アサリ，カキ，ホタテ）のCAP-RAST®値，血清総IgE値，白血球数ならびにその分画を測定した。魚卵，貝類のCAP-RAST®値の測定はファルマシア衛診断薬事業部に依頼した。各アレルゲンキャップの測定の信頼性については，2濃度の陽性血清を用いて同時および測定間再現性試験を行い，変動係数(%)について検討した。その結果，それぞれ，イクラが3.57～4.29%および3.27～3.89%，タラコが2.32～2.96%および2.31～3.03%，アサリが2.81～3.15%および2.58～3.04%，カキが1.81～2.15%および1.55～1.85%，ホタテが2.71～3.15%および2.44～3.00%であった。また，陰性血清はすべて陰性を示した。さらに，貝類のCAP-RAST®値陽性者では交差抗

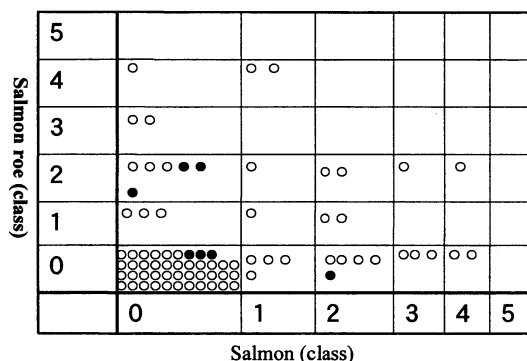


図 1a. Comparison of CAP-RAST® scores between salmon roe and salmon.

● Clinical symptom positive ○ no symptoms
Pearson's correlation coefficient: 0.081 n=79

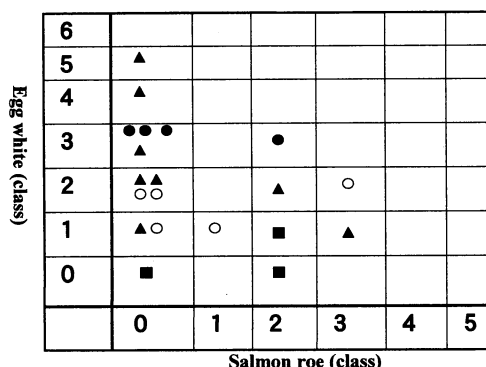


図 2. Comparison of CAP-RAST® scores between salmon roe and egg white.

Clinical symptom: ▲ egg white positive
■ salmon roe positive
● both positive ○ no symptoms n=20

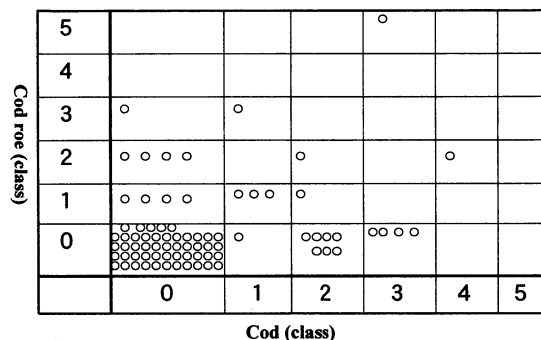


図 1b. Comparison of CAP-RAST® scores between cod roe and cod.

Pearson's correlation coefficient: 0.260 n=78

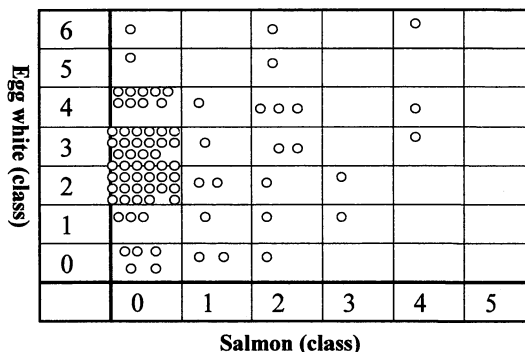


図 3. Comparison of CAP-RAST® scores between salmon roe and salmon.

Pearson's correlation coefficient: 0.193 n=77

原性を調べるためにエビ、カニ、ダニのCAP-RAST®値も合わせて検討した。同時にCAP-RAST®値測定時における該当食品の摂取状況、臨床症状の有無を問診により調査し、種々の比較検討を行った。なおCAP-RAST®値はクラス2以上を陽性と判定した。統計にはSpearmanとPearsonの方法を用いて相関係数や有意差を検討し、 $p < 0.05$ を有意差ありと判定した。

結 果

対象症例の末梢血白血球数は $8,649 \pm 2,851/\mu\text{L}$ (mean $\pm$ SD), 好酸球分画は $6.6 \pm 5.2\%$, 好塩基球分画は $0.5 \pm 0.6\%$, 血清総IgE値は $1,299 \pm 1,935 \text{ IU/ml}$ であった。CAP-RAST®の陽性率と同時期の臨床症状に関して調べたところ、臨床症状、CAP-RAST®陽性率ともに鶏卵白が最も高く、臨床症状の出現率はイクラ、ホタテの順であった(表1)。臨床症状では皮膚症状が多く、アナフィラキシーなどの重篤な症状は見られなかった(表2)。

次に鶏卵白CAP-RAST®陽性者について魚卵のCAP-RAST®値を検討した。その結果、魚卵のCAP-RAST®陽性率はイクラでは20%, タラコでは8.9%と比較的低値であった。これらの数値が低かった要因としてはイクラの未摂取者が多いことが影響したものと思われた。またイクラのCAP-RAST®値と臨床症状に関して検討したところ、イクラのCAP-RAST®の感度は50%, 特異度は75%であった。さらにイクラ、タラコのCAP-RAST®陽性者についてサケ、タラのCAP-RAST®値を測定した。その結果、魚肉とその魚卵のCAP-RAST®値が両方とも陽性であったのはサケとイクラでは5.1%, タラとタラコでは3.8%であり、それぞれの一致率は66.7%, 75.6%であった(図1 a, b)。

鶏卵白とイクラに対するCAP-RAST®値と臨床症状の関係は図2に示すように、両抗原ともにCAP-RAST®陽性者では摂取により臨床症状が認められることが多い傾向にあった。しかし、イクラに関してはCAP-RAST®値が全体的に低い傾向がみられ、CAP-RAST®値から臨床症状を予測することは難しいと思われた。また鶏卵白のCAP-RAST®値が高い群でもイクラのCAP-RAST®値は低い傾向があり、鶏卵白のCAP-RAST®値からイクラに対する反応を予測することも難しいと思われた。さらに、鶏卵白とイクラのCAP-RAST®値の比較をしたところ、両者の相関関係は認められなかった($p=0.34$) (図3)。

次に貝類のCAP-RAST®に関する検討を行った。貝類のCAP-RAST®値陽性者について貝類と交差抗原性があるといわれている⁸⁾ダニ、エビ、カニのCAP-RAST®値を測定した。その結果、これらの群ではダニ、エビ、カニに対するCAP-RAST®値の陽性率は52%~90%と高い傾向を認めた(表3)。一方で、貝類のCAP-RAST®値陽性者のほとんどが多種の食物抗原や吸入抗原に対するCAP-RAST®値が陽性である多種抗原に対する特異的IgE抗体陽性者であった(表3)。今回検討を行った症例の中で実際に貝類に対して臨床症状が認められたのは2名のみであり、貝類に対するCAP-RAST®値も陽性であったのは2名中1名であった。以上のことから貝類のCAP-RAST®値から臨床症状の出現を予測することは難しいと思われた。最後に、貝類のCAP-RAST®値の陽性者と陰性者の間で血清総IgE値と年齢を比較したところ、貝類のCAP-RAST®値陽性者は有意に総IgE値が高く(貝類陽性 $2,817 \pm 2,996$, 貝類陰性 750 ± 903 , $p < 0.01$), 年齢が高い(貝類陽性 5.8 ± 4.1 , 貝類陰性 3.4 ± 3.7 , $p < 0.05$)傾向が認められた。

考 察

今回鶏卵白と魚卵、魚肉と魚卵、貝類と甲殻類などの交差反応性についての検討を行った。その結果、鶏卵白と魚卵両方のCAP-RAST®値が陽性であった患児は比較的少数であった。また未摂取者が多く、有症状症例が少数での検討ではあるが、鶏卵白とイクラのCAP-RAST®値と臨床症状との相関関係は認められず、CAP-RAST®値から実際の臨床症状を予測することは難しいと思われた。今回の対象症例においては、魚卵、貝類のCAP-RAST®値は比較的陽性者が多かったが、これは他のアレルゲンとの交差反応の影響によるものと思われた^{8,9)}。さらに、魚肉とその魚卵の検討からは、CAP-RAST®値では魚種間に比較して相関関係はみられず、臨床的な交差反応も認められなかった。

魚アレルギーの患者では複数の魚種に対してアレルギー反応を示すことが多くその頻度は約50%であるといわれており⁸⁾、初めて摂取する魚でも臨床症状がみられることがある。これは魚種間に共通のエピトープが存在するためであると考えられている¹⁰⁾。近年皮膚テスト、SDS-PAGE, immuno-blotting, IgE inhibitionなどの検査法により、魚種間の交差抗原性の検討が行われてきている^{11,12)}。魚アレルギー患者は魚消費量の多い北欧などに多く、特にタラに対するアレルギーの頻

度が高いため、広く研究が行われている¹³⁾。タラの主要アレルゲンはparvalbuminに属するGad c Iであり、他の魚種から得られるparvalbuminと構造上の類似性が高く、このことが種々の魚種間特に（タラ、サバ、ニシン、カレイ、ヒラメ、バス、サバなど）での交差反応性に関与しているとされている^{7, 14, 15)}。

一方、エビ、カニなどの甲殻類は即時型のアレルギー症状を起こすことが多く、エビの主要アレルゲンはtropomyosinである¹⁶⁾。一般にtropomyosinとparvalbuminの間には交差抗原性がないとされているがtropomyosinは筋収縮調節蛋白であり、多くの生物より単離されている。今回の検討では広範囲の吸入、食物アレルゲンに対してアレルギー症状を合併した症例のなかで、甲殻類を未摂取であるにもかかわらずCAP-RAST®値が陽性である症例もみられた。甲殻類同士の交差反応がみられる確率は約75%といわれており⁸⁾、さらに、甲殻類はダニと同じ節足動物である。したがって、今回検討した症例で甲殻類に対するCAP-RAST®値が陽性となった理由としては、吸入感作されていたダニのtropomyosinによる交差反応性による可能性が推測された。

魚卵は卵膜と卵黄で構成され、魚卵には卵白は存在しない。しかしながら、これまで鶏卵アレルギー患者に対して魚卵の制限も勧められていることが多かった。一方、実際に鶏卵アレルギーの患児で魚卵がどの程度問題となるかは明らかではなかった。イクラアレルギーが乳児期に初回摂取で発症していること、また摂取歴がない症例においてもイクラのCAP-RAST®値が陽性である症例もみられたことから魚卵同士、また他のアレルゲンとの交差反応が影響している可能性が示唆された。

魚介類アレルギーのアレルゲン検索には皮膚テスト、特異的IgE抗体測定、経口負荷試験などがある。特異的IgE抗体測定に関しては検索できる魚種が限られており、今回の検討でも明らかとなったが、交差反応により偽陽性となることがある。また非即時型反応は必ずしも検出できないデメリットもある。したがって、即時型の重症例以外ではアレルゲン検索法としては経口負荷試験が有効であると思われる。Sampsonら¹⁷⁾は、魚の経口負荷試験で95%以上の患者で陽性となる魚特異的IgEのcut off値は20 UA/ml以上であると報告している。しかしながら、今回の検討においては魚卵、魚類や貝類に対して特異的IgE値が20 UA/ml以上を示した6例において該当するアレルゲンに対する臨床症状

は認められなかった。一方、臨床症状が見られた症例のアレルゲンに対する特異的IgE値は0 UA/mlから2.15 UA/mlと全体的に低値であり、臨床症状と特異的IgE値との間に明らかな相関は認められなかった。

今回の検討では魚卵や貝類のCAP-RAST®値から実際の臨床症状を予測することは難しいと思われた。魚介類アレルギーでは複数の魚介類に対して交差反応を示すことが多く、広範な魚介類制限を強いられることが多かった。魚類には複雑な系統があるが、魚種間のparvalbumin構造の類似性は非常に高いとされている⁸⁾。近年では魚介類を様々な方法で分類し、魚介類アレルギーのスクリーニングに活用する試みもされている¹⁸⁾。魚種間で構造的に類似性が高い場合であっても必ずしもそのすべての魚種に臨床症状がみられるわけではない。したがって、魚介類アレルギーを有するすべての患児に広範囲な魚介類摂取制限を行うのではなく、実際には食物負荷試験を行って摂取制限の内容を決定していくことが望ましいと思われた。

謝 辞

稿を終えるにあたり、魚卵、貝類のCAP-RAST®値の測定についてご協力いただきましたファルマシア(株)診断薬事業部の田中昭氏に深謝いたします。

参考文献

- 1) Martino M, Peruzzi M, Luca M, Amato AG, Galli L, Lega L, Azzari C, and Vierucci A. Fish allergy in children. *Ann Allergy* 1993; 71:159-165.
- 2) 向山徳子. 食物アレルゲンの種類. *小児科臨床* 2000; 53: 495-502.
- 3) Ikura Y, Imai Y, Imai T, Akasawa A, Fujita K, Hoshiyama K, Nakura H, Kohno Y, Koike K, Okudaira H, Iwasaki E. Frequency of immediate-type food allergy in children in Japan. *Int Arch Allergy Immunol* 1999; 118: 251-252.
- 4) Pumphrey RSH. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 1144-1150.
- 5) Yunginger JW, Sweeney KG, Sturmer WQ, Giannandrea LA, Teigland JD, Bray M, Benson PA, York JA, Biedrzycki L, Squillace DL, and Helm RM. Fatal food-induced anaphylaxis. *JAMA* 1988;

- 260: 1450-1452.
- 6) Goetz DW, Whisman BA. Occupational asthma in a seafood restaurant worker: cross-reactivity of shrimp and scallops. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 85:461-466.
- 7) 小山晴美, 宇理須厚雄, 森川昭廣. 魚介類, 甲殻類アレルギーのアナフィラキシー. *アレルギーの臨床* 2000; 20: 457-460.
- 8) Sicherer SH. Clinical implications of cross-reactive food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 881-890.
- 9) 田中和子, 松本健治, 大矢幸弘, 河原秀俊, 飯倉洋治, 赤澤 晃, 斉藤博久. いくら抗原に対する鶏卵, さけ抗原の交差抗原性の検討. *アレルギー* 2001; 50: 310.
- 10) Helbling A, Haydel R, McCants ML, Musmand JJ, El-Dahr J, Lehrer SB. Fish allergy: is cross-reactivity among fish species relevant? Double-blind placebo-controlled food challenge studies of fish allergic adults. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83: 517-523.
- 11) Pascual C, Esteban MM, Crespo JF. Fish allergy: Evaluation of the importance of cross-reactivity. *J Pediatr* 1992; 121: S29-34.
- 12) Broadbent JB, Scanlon SM, Sampson HA. Fish hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89: 730-737.
- 13) Martino M, Novembre E, Galli L, Marco A, Botarelli P, Marano E, Vierucci A. Allergy to different fish species in cod-allergic children: In vivo and in vitro studies. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 909-914.
- 14) Hansen TK, Bindslev-Jensen C, Skov PS, Poulsen LK. Codfish allergy in adults: IgE cross-reactivity among fish species. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 78: 187-194.
- 15) 河原秀俊, 田中和子, 柴田 敦, 赤澤 晃. 主なアレルギー含有食物とその対策 魚・獣肉. *小児科臨床* 2000; 53: 661-664.
- 16) Leung PSC, Chow WK, Duffey S, Kwan HS, Gershwin ME, Chu KH. IgE reactivity against a cross-reactive allergen in crustacean and mollusca: Evidence for tropomyosin as the common allergen. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 954-961.
- 17) Sampson HA, Ho DG. Clinical aspects of allergic disease-Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 444-451.
- 18) 田中竜太, 市川邦男, 浜野健三. クラスター分析による魚介類アレルギーにおける共通アレルギー性の検討. *アレルギー* 2000; 49: 479-486.

Abstract

EVALUATION OF CAP-RAST® FOR FISH ROE AND SHELLFISH IN CHILDREN
SUSPECTED OF FOOD ALLERGYReiko Ito¹⁾, Yoshinori Kobayashi²⁾, Shumpei Yokota²⁾, Yukoh Aihara¹⁾ .*Department of Pediatrics Yokohama City University Medical Center¹⁾**Department of Pediatrics Yokohama City University²⁾*

As a consequence of the general increase in allergic sensitization, the prevalence of hypersensitivity reactions to multiple foods has become a significant clinical problem in these days. It was explained that the shared homologous proteins in foods caused these cross reactions. The frequency of clinical allergy caused by cross-reacting proteins and panallergens appear to be increasing and resulted in the increases of allergic diseases and allergen sensitization.

Recently, the rate of fish, shellfish, and fish roe allergy is increasing in even Japanese children. To determine the risk of reaction to related foods, clinical evaluations such as a careful history taking, laboratory evaluation, and oral food challenges are indispensable. The evaluation of food allergens is limited by high false-positive rate of CAP-RAST® scores and skin test results, and they are complicated by cross-reactive proteins.

In this report we evaluated specific IgE antibody against hen's egg white, fish, shellfish, and fish roe in 79 children suspected of food allergy. And we found that positive rate of CAP-RAST® scores between egg white and fish roe, and between fish and its fish roe were not correlative ($p>0.05$). The IgE antibodies against fish, shell fish, and fish roe detected by CAP-RAST® appeared to have relatively low specificity. Therefore, it was difficult to predict allergic reactions against these foods by the data of CAP-RAST® scores. Positive results with skin test or CAP-RAST® need to be confirmed by diet elimination and/or oral challenges except for the severe cases. Careful diagnosis is recommended for avoiding malnutrition caused by an unnecessary dietary restriction.