アレルギー 57(12),
1245–1251, 2008(平20)

6. 希なアレルゲンをいかに同定するか？

[1]神戸大学大学院医学研究科内科系講座皮膚科学
[2]県立加古川病院皮膚科
堀川　達弥[1]　足立　厚子[2]

Key words: allergen ── CAP-FEIA ── histamine releasing test ── immune blot test ── prick test

はじめに

アレルギー患者の診療においては，原因アレルゲンを同定し当該アレルゲンを除去することがアレルギー症状を軽快させ，再発を予防することにつながる．すなわちアレルギー診療において症状の原因となるアレルゲンを同定することは重要であり，アレルギー専門医の腕のふるいどころでもある．アレルゲンの同定のためには，まず当該物質が原因アレルゲンであることを疑うことが必要である．希なアレルゲンの同定にはスタンダードの検査では同定できない場合もあるが，皮膚テストや *in vitro* のテストを組み合わせることによって原因抗原を同定することができる．希なアレルゲンを同定するためには，個々の希なアレルゲンについての知識も必要である．ここではⅠ型アレルギーの中でいくつかの希なアレルゲンについて紹介し，その同定の方法について述べたい．

病歴の聴取

アレルゲンの同定に最も重要であるのは病歴を詳しく聴取して，被疑アレルゲンを絞り込むことである．症状が出たときの病歴をできるだけ詳しくとることによって疑いのあるアレルゲンが浮かび上がることが多い．医師側に希なアレルゲンの知識があれば有意義な病歴の聴取を行うことができる．また，患者の病歴を詳しく取ることによって思いもよらないアレルゲンが見つかることもある．特にアレルギー症状が出現したというエピソードが2回以上あるときは，各々の症状発現時に同じアレルゲンがないかどうかを詳しく聞き出すことが重要である．

構成成分によるアレルギー

例えば薬剤アレルギーでは主剤だけでなく添加物によるアレルギーも少なくない．原因アレルゲンの同定のためには構成成分の検査を行う必要があることもある．薬剤だけに限らず，ラテックス手袋のアレルギーで牛乳のカゼインが原因であったという場合もあるので注意が必要である[1]．

原因アレルゲンの同定のための試験

アレルギー疾患には様々な疾患があり，各々の疾患によってアレルゲンも異なる．Ⅰ型アレルギーでは特異 IgE およびアレルゲンと IgE の反応による肥満細胞の活性化を検出するための検査

利益相反（conflict of interest）に関する開示：著者は本論文の研究内容について他者との利害関係を有しません．

How to identify rare allergens

Tatsuya Horikawa and Atsuko Adachi
Department of Dermatology, Kobe University School of Medicine
堀川達弥：神戸大学大学院医学系研究科応用分子医学皮膚科〔〒650–0017　神戸市中央区楠町 7–5–2〕
E-mail: thorikaw@med.kobe-u.ac.jp

表 1 検査法

1. CAP-FEIA（CAP-RAST）	アレルゲンに結合する特異 IgE の存在を検出する
2. HRT	好塩基球の活性化刺激をみる
3. BAT	好塩基球の活性化刺激をみる
4. 皮膚テスト	皮膚肥満細胞の活性化刺激能をみる
5. イムノブロット法	原因アレルゲンの分子量を知ることができる.

が重要となるが，CAP-FEIA（CAP-RAST と便宜上呼ばれている），AlaSTAT，MAST，末梢好塩基球ヒスタミン遊離試験（histamine release test：HRT），末梢好塩基球活性化試験（basophil activation test：BAT），皮膚試験（プリックテスト，スクラッチテスト，皮内テスト）の他にイムノブロット法によるアレルゲン分子の同定法もある（**表 1**）．また蕁麻疹型薬疹では薬剤リンパ球刺激試験が陽性となることもある[2]．ただし，これらの検査では偽陽性と偽陰性が出る可能性があるので，希なアレルゲンの同定にはコントロールを取って偽陽性と偽陰性ではないことを確認する必要がある．また特異 IgE が存在しても肥満細胞の活性化刺激能がない場合もあるので，皮膚試験や HRT，BAT によって活性化刺激能を確認することが望ましい．食物依存性運動誘発アナフィラキシー（FDEIA）では現在のところ誘発試験以外に原因を同定する方法はないが，小麦に関しては後述のように CAP-FEIA が役立つ．

CAP-FEIA（CAP-RAST）

In vitro で行われるいずれの検査においてもアレルゲンの作成方法によって陽性反応の検出率が異なるので，どのようにアレルゲンを抽出したかが重要となる. 例えば小麦の CAP-FEIA では小麦抽出物の水溶性成分を用いるため水に不溶の成分は検出しにくい．小麦の食物依存性運動誘発アナフィラキシー（FDEIA）では水不溶成分のグルテンにアレルゲンが存在するため，特異 IgE を検出しにくい. CAP-FEIA ではアレルゲンと IgE の結合能を見ているだけなので，IgE に結合したアレルゲンが実際に肥満細胞や好塩基球の細胞膜上で IgE を架橋して脱顆粒を刺激できるかどうかは不明である．特に果物アレルギーにおける抗原のひとつの carbohydrate は IgE に結合できるが肥満細胞を活性化できないとの報告もある[3]．

HRT

アレルゲン刺激により末梢血好塩基球からヒスタミン遊離を見る方法が一般的である．その他に患者皮膚片を，あるいは正常人の皮膚片を用いて患者血清で感作した後に，アレルゲンで刺激して遊離してくるヒスタミンを測定する方法もある．実際にアレルゲンが脱顆粒を刺激できることを確認できる．我々は塩野義の HRT キットを用いてヒスタミン遊離を測定している．本キットは好塩基球を抗体とマグネットで集めた後にアレルゲンで刺激し，遊離したヒスタミンを測定する方法である．吸光度を測定する機器，37℃ に静置する孵卵器とマイクロピペッターがあれば比較的簡便に行うことができる．抗原が薬剤などのハプテンであれば末梢血好塩基球を刺激する際に自己血清を添加した方が陽性反応を得やすい．非特異的な脱顆粒もしばしば見られるので健常人のコントロールを取る必要がある．また，抗 IgE 抗体刺激でヒスタミン遊離が見られない個体が存在し，この場合偽陰性となる．

FACS による好塩基球の活性化（BAT）

末梢血好塩基球を刺激してその活性化の変化を好塩基球の活性化マーカーに対する抗体を用いて染色し，FACS で測定する方法である．好塩基球の活性化マーカーとしては CD63 や CD203c があり，アレルゲン刺激によって好塩基球の分画内のこれらのマーカーの増加の有無を見る[4]．アッセイ時に IL-3 を添加すると陽性反応が出やすくな

表　2

アレルゲン	症状	同定法		
		皮膚テスト	特異 IgE	その他
ω5 グリアジン	小麦 FDEIA	グルテン パン	CAP-FEIA	小麦摂取と運動負荷 アスピリンと小麦摂取
アニサキス	Urt・Anaph ＊	アニサキス抽出物	CAP-FEIA AlaSTAT	（CAP は虫体抗原， AlaSTAT は分泌抗原）
SAM22 など	豆乳 OAS	豆乳	CAP-FEIA による血液中特異 IgE の同定は困難	
PVP ＊＊	Urt・Anaph	PVP	検査法なし HRT は有用	HRT では血清必要
パラホルムアルデヒド	Urt・Anaph	パラホルムアルデヒド	CAP-FEIA （ホルムアルデヒド）	
葉酸	Urt・Anaph	葉酸	検査法なし HRT は有用	食物中葉酸では誘発されにくい

＊蕁麻疹/アナフィラキシー
＊＊ポリビニルピロリドン

ることがあるという．

皮膚テスト

オープンテスト，プリックテスト，スクラッチテスト，皮内テストなどがあるが，皮膚肥満細胞の活性化刺激能をみることができる．アレルゲンによっては非特異的に陽性反応を惹起することがあるため，健常者で陰性となる濃度でテストを行う必要がある．アナフィラキシーを呈した既往のある患者では低濃度のオープンテストやプリックテストなどから始める必要がある．薬剤が原因の場合は偽陰性が出ることもある．

イムノブロット法

SDS-PAGE で原因となるアレルゲンの抽出物の中の物質を分子量で展開し，ニトロセルロース膜に転写したものと患者血清を反応させて抗 IgE 抗体で特異 IgE を同定する．原因アレルゲンの分子量を知ることができる．白樺の Bet v 1 に対する特異抗体は 17kD の分子に反応してバンドを形成する．イムノブロット法では分子量別に反応をするアレルゲンを同定できるが，非特異的反応もしばしば見られるので，健常者のコントロールが必要である．

希なアレルゲンによるアレルギー症状

アレルギー症状を誘発するアレルゲンは多様であり，ここですべてのアレルゲンについて言及することはできない．個々の希なアレルゲンによる症状の現れ方について知識はアレルゲン同定において役立つことから，いくつかのアレルゲンについて以下に触れたい（**表 2**）．

FDEIA のアレルゲンの同定

FDIEA は比較的稀な疾患であるが，本邦におけるその原因抗原は小麦が最も多い[5]．小麦による FDEIA では特異 IgE 抗体は小麦やグルテンの CAP-FEIA では検出できないことがあり，あるいは小麦の比内テストでは陽性反応が見られないことがある．CAP-FEIA 法では ω5 グリアジンに対する特異 IgE の検出が有用であり，小麦 FDEIA の 80% 以上では診断に役立つ[6]．また皮膚テストではグルテンやパンによるプリックテストが役立つ．最終的な診断は小麦摂取の後の運動負荷による誘発テストで確認されるが，アスピリンと小麦摂取でも誘発されることが多い．あるいはアスピ

リンと小麦摂取と運動の3者の負荷によってはじめて症状が誘発されることもある[7]．運動やアスピリンは抗原の吸収を促進し，アレルギー症状を誘発することが明らかとなっている[8]．小麦以外のアレルゲンでは抗原蛋白は明らかではないため，現在のところ負荷試験以外にはアレルゲンを同定する方法はない．

アニサキスによる蕁麻疹・アナフィラキシー

サバを食べて出る蕁麻疹の中にはアニサキスアレルギー，魚アレルギー，およびヒスタミン不耐症がある．魚アレルギーではサバ以外の多種類の魚でも症状を起こすことが多い．ヒスタミン不耐症では蕁麻疹の他に顔面の紅潮や嘔吐・下痢などの消化管症状，あるいは頭痛を合併しやすい．市販のサバの2-3匹に1匹は腹腔内にアニサキス寄生があり，蕁麻疹やアナフィラキシーの原因となる．虫体抗原は熱に強く焼いたサバの中でも抗原性を失わないのに対して，腹痛を起こすアニサキス症のときに見られる蕁麻疹の原因となる分泌抗原は熱に不安定な抗原である[9]．CAP-FEIAは虫体抗原を検出し，AlaSTATは分泌抗原を検出する[10]．このことから，熱を加えた青魚で症状が出る場合はCAP-FEIAで検査を行うのが良い．しかし生に近い青魚によって起こる場合は分泌抗原で発症している可能性もあるためCAP-FEIAだけでなくAlaSTATによる検索を行うか，あるいはアニサキスの抽出物でプリックテストを行うことが推奨される．まれに回虫と交差反応を起こすことがある[9]．

貯蔵ダニによるアナフィラキシー

お好み焼き粉やホットケーキなどの小麦粉製品の粉の袋を開けた後に長期間放置しておいた場合，粉の中でダニが増殖することがある．ダニアレルギー患者がこのダニを含有する粉で作成したお好み焼きやホットケーキを摂取することで喘息，蕁麻疹，アナフィラキシーなどの症状が起こる[11]．小麦製品によるアナフィラキシーで小麦や含有食物のアレルギーが見られない場合には貯蔵ダニによるアレルギーを考慮する必要がある．小麦製品中で増殖するダニはコナヒョウヒダニやアシナガコナブトダニなどの様々なダニが増殖して症状を誘発する．喘息や鼻炎などの気道アレルギーを有する症例に起こりやすい．小麦などのお好み焼きに含まれる成分のアレルギーは認められず，原因が不明となる可能性があるので注意が必要である．小麦粉のみよりお好み焼き粉やホットケーキなどの味のついた粉の方が起こりやすい．ダニのCAP-FEIAやプリックテストで陽性となるが，我々の症例ではアスピリン内服とプリックの組み合わせで初めて陽性反応を検出できた症例もある[12]．増殖するダニの種類によって室内埃ダニとは交差しにくい場合があるとの報告がある[13]．増殖していたダニの種類が不明であれば数種類のダニのCAP-FEIAを検査したり，皮膚テストを行う必要がある．症状を誘発した古い小麦粉で皮膚テストが誘発され，新品では誘発されない場合本症を示唆する有力な証拠となる．海外では本症にアスピリン不耐症を合併しやすいという．

クラス2食物アレルギーのアレルゲン

近年，豆乳による口腔内アレルギー症候群やアナフィラキシーの症例の報告が増加してきた．もやしなどの他の大豆製品でも症状がみられる．これらの症例では花粉症を合併し，大豆のCAP-FEIAは陽性になりにくい．豆乳を用いたプリックテストが診断には最も役立つ．豆乳によるアナフィラキシーではその原因抗原は白樺主要抗原のBet v 1の相同蛋白であるGly m 4（SAM22）やGly m 4（プロフィリン）などの蛋白であるが，これらは熱や消化に不安定で，花粉抗原との交差反応により症状を惹起するクラスII抗原であると考えられている[14][15]．前者の場合は白樺のBet v 1の特異IgEが陽性となる．ただし花粉やラテックスとの交差反応で起こるアレルゲンには様々な野菜，果物，香辛料など様々なものがあり，必ずしも熱や消化に不安定なものばかりではない．実際に豆乳アレルギーで見つかる抗原のひとつであるオレオシン（オイルボディー関連蛋白）は熱耐性がある可能性もあるとされている．それぞれの抗原については皮膚テストやイムノブロットによる

解析が行われている．まれに花粉症との交差反応で漢方薬に含まれる桂枝のアナフィラキシーを起こすこともある[16]．

ポビドンヨードによる蕁麻疹・アナフィラキシー

イソジンなどのポビドンヨードは消毒薬として頻繁に用いられるが，希に蕁麻疹やアナフィラキシーを誘発する．ポビドンヨードの中に含まれるポリビニルピロリドン（PVP）が原因であり，このような症例ではPVPによるプリックテストが陽性となる．皮膚よりは粘膜に使用したときの方が，吸収しやすいためにアナフィラキシーをきたしやすく，外陰部粘膜や口腔粘膜の消毒に伴ってアナフィラキシーを起こした症例が多い．PVPは本邦の様々な薬剤にも含まれており，また整髪料やシャンプー，化粧品にも含まれる．PVPを用いたプリックテストが役立つ．HRTでは自己血清を加えないと陽性反応がでにくい[17]．

ホルムアルデヒドによる蕁麻疹・アナフィラキシー

ホルムアルデヒドアレルギーは歯科治療後に起こるアナフィラキシーの中では局所麻酔薬，ポビドンヨード，歯科用ボンドとともに重要である[18]．発症までの所要時間は治療直後から10時間後まで様々であるが，典型的な症状は歯科治療後数時間してから全身の蕁麻疹や血圧低下などのアナフィラキシー症状が出現する．歯科治療時に歯根部に挿入したホルムアルデヒドが，またはパラホルムアルデヒドからホルムアルデヒドが除放され，歯根管を通って血中に吸収されて発症閾値濃度に達すると症状が誘発される．治療はアナフィラキシーの治療とともに早急に歯科充填物内のホルムアルデヒドやパラホルムアルデヒドを除去することである．ホルムアルデヒドのCAP-FEIAが陽性となるので有用である．皮膚テストは偽陽性や偽陰性が出ることがあるので注意が必要であり，1% 水溶液のプリックテストが推奨される．

葉酸によるアナフィラキシー

サプリメントに含まれる葉酸によるアナフィラキシーが報告されている[19]．興味深いことに天然の食品に含まれる葉酸では比較的症状が出にくい．その理由は明らかではないが，天然の食品中の葉酸はポリグルタミン酸と結合しているため吸収されるためにはモノグルタミン酸へと修飾を受ける必要がある．モノグルタミン酸は吸収された後に他の物質に代謝されていくために葉酸の血中濃度は容易には上昇しない．しかし，サプリメント中の葉酸は吸収しやすいモノグルタミン酸と結合しているために一度に吸収されやすく，そのためアレルギー症状を起こす閾値の血中濃度まで上昇しやすいのではないかと考えられる．本症では葉酸のプリックテストが陽性となる．フォリン酸やメソトレキセートなどの葉酸類似物質と交差反応を起こす可能性がある．

終わりに

ここに挙げたアレルゲン以外にも多数のアレルゲンがあり，それらの希なアレルゲンを同定するは詳細な問診の聴取を行い，各々の被疑アレルゲンについて皮膚テストや *in vitro* のテストを組み合わせてアレルゲンの同定を行って行く必要がある．アレルギー専門医は労力を惜しまずに希なアレルゲンを同定し，アレルギー症状の再発予防に務めるべきであると考える．

文　献

1）Ylitalo L, Mäkinen-Kiljunen S, Turjanmaa K, Palosuo T, Reunala T. Cow's milk casein, a hidden allergen in natural rubber latex gloves. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 177–80.
2）Luque1 I, Leyva1 L, Jose Torres1 M, Rosal1 M, Mayorga C, Segura1 JM, et al. *In vitro* T-cell responses to beta-lactam drugs in immediate and nonimmediate allergic reactions. *Allergy* 2001; 56: 611–8.
3）大砂博之，池澤善郎．果物．野菜・穀類アレルゲンと crossreacting carbohydrate deter-

minants. アレルギー・免疫 2001；8：910–9.
4) De Weck AL, Sanz ML, Gamboa PM, Aberer W, Bienvenu J, Blanca M, et al. Diagnostic Tests Based on Human Basophils: More Potentials and Perspectives Than Pitfalls II. Technical Issues. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008; 18: 143–55.
5) 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 2000；49：1066–73.
6) Matsuo H, Dahlström J, Tanaka A, Kohno K, Takahashi H, Furumura M, et al. ensitivity and specificity of recombinant omega-5 gliadin-specific IgE measurement for the diagnosis of wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Allergy* 2008; 63: 233–6.
7) Harada S, Horikawa T, Ashida M, Kamo T, Nishioka E, Ichihashi M. Aspirin enhances the induction of type I allergic symptoms when combined with food and exercise in patients with food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Brit J Dermatol* 2001; 145: 336–9.
8) Matsuo H, Morimoto K, Akaki T, Kaneko S, Kusatake K, Kuroda T, et al. Exercise and aspirin increase levels of circulating gliadin peptides in patients with wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 461–6.
9) 原田 晋，吉崎仁胤，福永 淳，永井 宏，堀川達弥，清水秀樹，他．アニサキスアレルギーによる蕁麻疹に関する問題点．皮膚の科学 2005；4：11–9.
10) 堀川達弥．特異 IgE 抗体の検査の解釈法．日皮会誌 2007；117：2388–9.
11) van Hage-Hamsten M, Johansson E. Clinical and immunologic aspects of storage mite allergy. *Allergy* 1998; 53 (48 Suppl): 49–53.
12) 小倉香奈子，堀川達弥，佐々木祥人，西岡恵里，錦織千佳子．お好み焼き粉に混入したダニが原因と考えられたアナフィラキシーの親子例．皮膚臨床 2008；50：733–6.
13) Arias-Irigoyen J, Lombardero M, Arteaga C, Carpizo JA, Barber D. Limited IgE cross-reactivity between Dermatophagoides pteronyssinus and Glycyphagus domesticus in patients naturally exposed to both mite species. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 98–104.
14) 足立厚子，森山達哉，清水秀樹，堀川達弥．大豆アレルゲンの多様性と様々な大豆アレルギー臨床病系との関連性について．日皮ア誌 2006；14：64–72.
15) Kleine-Tebbe J, Wangorsch A, Vogel L, Crowell DN, Haustein UF, Viehths S. Severe oral allergy syndrome and anaphylactic reactions caused by a Bet v 1-related PR-10 protein in soybean, SAM22. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 797–804.
16) 佐々木祥人，堀川達弥，東田由香，錦織千佳子，森山達哉．甘草（武田漢方便秘薬：大黄甘草湯）によるアナフィラキシー．アレルギー 2007；56：113.
17) Adachi A, Fukunaga A, Hayashi K, Kunisada M, Horikawa T. Anaphylaxis to polyvinylpyrrolidone after vaginal application of povidone-iodine. *Contact Dermatitis* 2003; 48: 133–6.
18) Kunisada M, Adachi A, Hayashi K, Asano H, Horikawa T. Anaphylaxis due to formaldehyde released from root-canal-disinfectant. *Contact Dermatitis* 2002; 47: 215–8.
19) Nishitani N, Adachi A, Fukumoto T, Ueno M, Fujiwara N, Ogura K, et al. A case of folic acid-induced anaphylaxis showing cross-reactivity with methotrexate. *Int J Dermatol* (in press).

©2008 Japanese Society of Allergology

希なアレルゲンをいかに同定するか？ に関する問題

6-1. 正しいものはどれか.

a　ヒスタミン遊離試験は抗 IgE 抗体刺激でヒスタミン遊離が見られない症例でも有用である.
b　Carbohydrate に対する IgE 抗体は肥満細胞からの脱顆粒を促進できないことがある.
c　小麦による食物依存性運動誘発アナフィラキシーでは CAP-FEIA 方による小麦特異 IgE が検出されやすい.
d　小麦による食物依存性運動誘発アナフィラキシーではパンによるプリックテストは陰性になりやすい.
e　貯蔵ダニによるアナフィラキシーはお好み焼き粉よりも小麦粉の方が起こりやすい.

6-2. 正しいものはどれか.

a　アニサキス虫体抗原は加熱すると抗原性を失う.
b　ポビドンヨードによる接触蕁麻疹の原因抗原はヨウ素である.
c　豆乳による口腔内アレルギー症候群では大豆の CAP-FEIA は陽性になりにくい.
d　歯科治療後のホルムアルデヒドによるアナフィラキシーは歯科治療の数分後に起こることが多い.
e　葉酸アレルギーはサプリメントよりも天然食品によるものが多い.

専門医のためのアレルギー学講座問題の解答

第 4 回　アレルゲンから見たアレルギー疾患
「6. 希なアレルゲンをいかに同定するか？」：堀川達弥
6-1. 正解　b
6-2. 正解　c