The Japanese Society of Allergology

アレルギー 39(11),
1484-1491, 1990(平成2)

Total IgE, 牛乳蛋白特異抗体, およびβ-Lactoglobulinと生後1カ月の湿疹の関係

名古屋市立城北病院小児科
(名古屋市立大学医学部小児科研究員)
川北 章*

成熟児32人と未熟児23人のtotal IgE, 牛乳およびBLGの特異IgE・IgA・IgG・IgM抗体, BLGを測定し, 生後1カ月の湿疹との関係を検討した.

1) 成熟児で生後1カ月までに湿疹のあるものは臍帯血の牛乳およびBLGの特異IgG抗体が有意($p<0.05$)に高値であった. 生後1カ月までの湿疹の予知に臍帯血の牛乳およびBLGの特異IgG抗体が有用であると思われた.

2) 混合栄養の未熟児において牛乳およびBLGの特異IgE・IgA・IgG・IgM抗体を生後1カ月までに産生するものがあり, 産生したものでは各種の抗体の産生していた.

3) 未熟児で生後1カ月時に湿疹のあるものは1カ月時の牛乳特異IgA抗体, 牛乳特異IgG抗体, BLG特異IgA抗体が有意($p<0.05$)に高かった. また, 1カ月時のtotal IgE, BLG特異IgG抗体, 牛乳およびBLGの特異IgM抗体も高値の傾向にあった.

以上の結果より生後1カ月の湿疹発症に牛乳に対する特異抗体の関与が考えられた.

Key words: food allergy —— IgE antibody —— specific IgA antibody —— specific IgG antibody —— specific IgM antibody

はじめに

近年, 小児ではアレルギー性疾患の頻度が増加し, その原因の一つとして胎児期や乳児期における食物抗原の関与が重視されている. したがって, この時期における食物抗原とそれに対する抗体産生, さらにその臨床的な意義を明らかにすることは重要なことである. そこで母乳になく牛乳には存在する牛乳蛋白抗原の1つであるβ-lactoglobulin (BLG) と牛乳ならびにBLGの特異抗体を測定して乳児早期における抗体価と湿疹との関係を検討した.

対象および方法

1. 対象と測定項目

1) 成熟児群　対象は当院で1988年7月から1989年4月までに母親の希望で妊娠中よりアレルギー疾患発症予防の指導を受け出産した母子で生後1カ月までfollowできた39人である. この内1人は口唇裂, 1は腸炎, 1人は牛乳摂取制限もしていたため, 4人は臍帯血の血清不足により除外した. したがって, 検討した対象児は在胎週数が37～42週の満期産児32人で, 出生体重は2220～3850gであった. 性別は男児20人, 女児12人である. 妊娠後期 (妊娠26～39週) からこの母親 (19～38歳) 全員が卵のみの摂取制限をしている. アレルギー性疾患の家族歴は母親にあるもの21人, 1親等以内にあるもの27人, 2親等以内は全員にあった. 栄養方法は母乳栄養14人, 混合栄養18人であった. 湿疹は体を頭, 顔, 首, 胸, 腹, 背中, 手, 足に分けて2箇所以上に湿疹のあるものを湿疹ありとした. おむつ皮膚炎は除外した. 湿疹の観察期間は産科退院の生後7日から1カ月までとし, 1カ月時の問診と視診で診断した.

2) 未熟児群　対象は1988年6月から1989年5月までに当院未熟児病棟に入院した出生在胎31週以上の未熟児の内, 感染, 奇形, 重篤な疾患がなく, かつ1カ月以上の入院を必要とする25人の未熟児とした.

* 現在　豊橋市民病院小児科
Received: May 24, 1990
Accepted: August 6, 1990
Abbreviations: **BLG** β-lactoglobulin; **ELISA** enzyme-linked immuno-sorbent assay; **PBS** phosphate buffer saline

NII-Electronic Library Service

The Japanese Society of Allergology

このうち1人は先天性心疾患が生後に判明，1人は腸炎が発症したため除外した．したがって検討した対象児は在胎週数31～38週（平均34.2週），出生体重1438～2312g（平均1903g）の未熟児23人である．性別は男児12人，女児11人である．アレルギー性疾患の家族歴は母親にあるもの5人，1親等以内にあるもの9人，2親等以内にあるもの12人であった．疾患は一過性多呼吸が6人，Small For Datesの児が6人であったが，酸素を投与したこれら12人は8日以内に投与を中止できている．調査期間中は感染の指標であるacute phase reactants scoreは全員がnon-infectious state[1]で，血液製剤を使用したものはいない．栄養法は1人が人工栄養のみであった他は全員が混合栄養であった．人工乳（レーベンス＋2，和光堂株式会社）は60℃，母乳は50℃に加熱して与えた．

湿疹の有無の定義は成熟児群と同じとした．未熟児では出生後しばらくはモニターを装着したり，点滴や胃ゾンデで皮膚にテープなどが貼られているので，湿疹の観察期間はその影響がなくなる1カ月時の採血前1週間とした．未熟児の湿疹は成熟児群のそれと比べやや皮脂が少ない傾向はあったが，視診上は両者にはっきりした違いは認められなかった．

3）測定項目　　成熟児群においては臍帯血のtotal IgE，牛乳およびBLGの特異IgA・IgG・IgM抗体を測定し，母乳は1カ月時(生後25～51日，平均39.2日）の朝の出始めの母乳約5mlを用いて，牛乳およびBLGの特異IgA抗体，BLGを測定した．母乳は遠心(3000RPM，10分)後に中間層を採取して，血清と共に測定まで－80℃で保存した．

未熟児群においては採血を出生時（生後0～2日，平均0.4日）と1カ月時（生後22～33日，平均27.9日）に行い，一般検査の残血清を用いてtotal IgE，牛乳およびBLGの特異IgE・IgA・IgG・IgM抗体を測定した．1カ月時の採血はRobertonら[2]と同じく人工乳を哺乳後約30分で採血し，BLGも同時に測定した．

2. IgE抗体の測定

total IgEはリアサンドイッチ法（ダイナッボット社）で測定した．測定感度は0.3～700IU/mlである．牛乳およびBLGの特異IgE抗体はRAST法（Pharmacia）で測定した．結果は0～4の5段階のRASTスコアで表した．

3. 特異IgA・IgG・IgM抗体の測定

飯倉ら[3]の方法を一部改変したenzyme-linked immuno-sorbent assay（ELISA）法にて測定した．

1）測定法　　牛乳抗原（鳥居薬品株式会社）とBLG抗原(Sigma)を0.05M carbonate buffer，pH9.5で5μg/mlの濃度にそれぞれ溶解し，100μlをimmunoplate（Nunc）のwellに注入した．4℃でovernight後，Tween20-PBS（0.05% Tween 20，0.05M phosphate buffer saline(PBS)，0.1% NaH_3，pH7.3）で3回洗浄した．検体と標準血清をIgAの測定では25倍，IgGでは50倍，IgMでは25倍にそれぞれ希釈した．希釈液は2％ human serum albumin，0.5% gelatin，0.05% Tween 20，0.05M PBS，0.1%NaH_3，pH7.2を用いた．なお，IgMの測定ではIgG抗体による偽陽性反応をなくす目的で，等量のRF adsorbens（Behring)を加えて50倍に希釈した．これらの希釈検体100μlを各wellに注入し，37℃，60分間incubateした後，Tween 20-PBSで3回洗浄した．peroxidase標識goat抗immunoglobulin抗体（Tago）をPBSで抗IgA抗体は4000倍，抗IgG抗体は7000倍，抗IgM抗体は4000倍に希釈し，その100μlずつを各wellに注入して，37℃，60分間incubationした．Tween20-PBSで1回，PBSで2回洗浄した後，0.1M citrate phosphate buffer, pH5.0，0.04% orthophenylendiamine，0.006%H_2O_2を100μlずつを各wellに注入した．室温暗室で30分間静置後，4.0M H_2SO_4を100μlずつ各wellに追加注入して反応を停止させた．MTP22型マイクロプレート光度計（コロナ電気）で492nmにて吸光度を測定した．

2）抗体価　　測定は同じ検体において抗原でimmunoplateをcoatしなかったものをその検体のblankとし，検体とblankそれぞれを全てduplicateで行った．予備実験で得られた標準血清の抗体価を100 unit/ml（以下U/ml）とし，immunoplateごとに標準血清を入れ，抗体価を以下の式で算出した．

$$\text{Titer (U/ml)} = \frac{100 \times (\text{検体の吸光度} - \text{検体の blank の吸光度})}{\text{標準血清の吸光度} - \text{標準血清の blank の吸光度}}$$

予備実験で得られた高抗体価の血清の希釈系列では血清の濃度と吸光度は直線関係にあった．測定感度の上限はその直線関係の得られる最大の吸光度で算出される抗体価とした．抗体価での上限は牛乳特異IgA・IgG・IgM抗体ではそれぞれ360，200，200U/ml，BLG特異IgA・IgG・IgM抗体ではそれぞれ500，200，330 U/mlであった．

特異IgA抗体の測定法において母乳の希釈系列とその吸光度で得られる直線の傾きは血清と吸光度での

NII-Electronic Library Service

The Japanese Society of Allergology

直線の傾きと平行で，母乳もこの測定法で測定可能であった．

3）特異IgA・IgG・IgM抗体測定の特異性

牛乳およびBLGの0.001から1000μg/mlの濃度の希釈系列をそれぞれ作り，予備実験で得られた高抗体価の血清を特異IgA抗体の測定は25倍，特異IgG抗体は50倍，特異IgM抗体は25倍に希釈したものと等量混合した．37℃で2時間incubateした後，方法の3の1）で示したELISA法で測定した．特異IgA・IgG・IgM抗体は添加した抗原量にdose dependentに抑制された．50% inhibitionに要した抗原の添加濃度は牛乳特異IgA・IgG・IgM抗体ではそれぞれ1.6，33.8，36.1μg・牛乳/ml，BLG特異IgA・IgG・IgM抗体ではそれぞれ2.8，0.85，3.3μg・BLG/mlであった．

牛乳およびBLGの特異IgA抗体の測定法でHuman IgG（Tago），Human IgM（Tago），Human Serum Minus IgA（Cappel）をそれぞれの希釈系列を作って測定したが，いずれも低値でほとんど変化しなかった．特異IgG抗体と特異IgM抗体の測定法についても同様の組合せで測定したが，結果は同じであった．

4．BLGの測定

KilshawとCantの方法[4]に従ったELISA法にて測定した．

1）測定法　　母乳および血清は測定前に43800×gで30分間遠心して中間層を採り，さらにもう1度同じ操作を繰り返して測定検体とした．

rabbitを用いたBLGの抗血清をアフィニティー精製して得たBLG特異IgG抗体を10μg/mlとなるようにPBSに溶解し，100μlをimmunoplateの各wellに注入し，37℃で2時間incubateした後，Tween20-PBSで3回洗浄した．0.1% ovalbuminを各wellに100μl注入して，37℃で2時間incubateした後，overnightし，Tween20-PBSで3回洗浄した．その後測定検体を各wellに100μl注入して，37℃で2時間incubateし，Tween20-PBSで3回洗浄した．Nakane and Kawaoiの方法[5]に従ってperoxidaseで標識したBLG特異IgG抗体を0.1% ovalbumin，Tween20-PBSで溶解し，各wellに100μl注入して，37℃で2時間incubateし，Tween20-PBSで3回洗浄した．citrate phosphate buffer，pH5.5，0.1% orthophenylendiamine，0.006% H_2O_2を100μlずつ各wellに注入した．室温で30分間静置後，4.0M HClを100μlずつ各wellに追加注入して反応を停止させた．MTP-22型マイクロプレート光度計で492nmにて吸光度を測定した．

2）抗体価　　各検体は1つのimmunoplateにつきduplicateで測定し，得られた吸光度からBLG特異IgG抗体の代わりにovalbuminでcoatして得られた各検体毎のblankの吸光度を除し，immunoplate毎にBLGの希釈系列を作って求めた検量線より濃度を算出した．各検体は2つのimmunoplateで測定し，得られた2つの濃度を平均して測定検体のBLGの濃度とした．

ovalbuminをcoatした吸光度より大きく，しかもBLGの希釈系列と吸光度の間に直線関係の得られる0.1～4.0ng/mlのBLG濃度を測定範囲とした．4.0ng/ml以上では検体を希釈してこの範囲の濃度になるようにして測定した．

5．牛乳摂取による母乳中の牛乳およびBLGの特異IgA抗体とBLGに及ぼす影響

出産後2～6カ月の母親5人に200mlの牛乳を摂取してもらい，牛乳摂取前と摂取後2時間毎に10時間まで，出始めの母乳約5mlを採取して牛乳およびBLGの特異IgA抗体とBLGを測定した．

母乳中の牛乳特異IgA抗体は母親への牛乳負荷前後で一定の増減の傾向はみられなかった．すなわち，5人の内3人は負荷前後とも全て感度以下であり，残る2人は負荷前後とも感度以上で負荷後を経時的にみても一定の傾向はみられなかった．BLG特異IgA抗体も牛乳特異IgA抗体と同様であった．同様に母乳中のBLGは牛乳負荷前にBLGの濃度が高いものは負荷後も高く，牛乳負荷前にBLGの濃度が低いものは負荷後も低い傾向にあり，負荷後を経時的にみても一定の傾向はみられなかった．

統計学的処理にはWilcoxonの順位検定とFisherの直接確率を用いた．

結　果

1．成熟児群

湿疹の有無と抗体との関係をみると，臍帯血中の牛乳およびBLGの特異IgG抗体はそれぞれ5%以下の危険率で湿疹のあるものが有意に高値であった（Fig. 1）．臍帯血中のtotal IgE，母乳中の牛乳特異IgA抗体，母乳中のBLG（0.1ng/ml未満から32.0ng/ml）のそれぞれと湿疹の有無との関係では有意な差はなかっ

NII-Electronic Library Service

The Japanese Society of Allergology

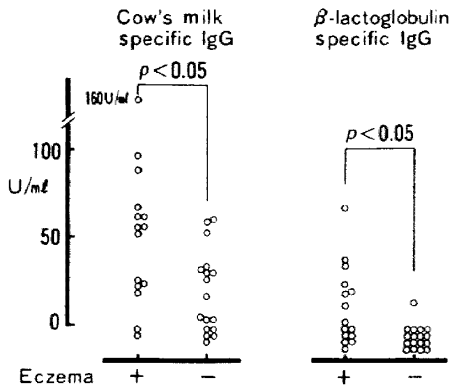

Fig. 1. Relationship between eczema in one month and cord blood specific IgG antibody in the term infants. The term infants who developed eczema at one month, had significantly high cow's milk specific IgG titers and high β-lactoglobulin specific IgG titers in their cord blood serum.

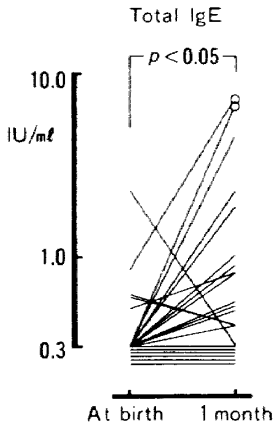

Fig. 2. Total IgE in the premature infants. Total IgE in the serum of premature infants significantly increased. Open circles indicate infants whose cow's milk IgE RAST score were 2.

た．臍帯血中の牛乳特異 IgA 抗体，牛乳特異 IgM 抗体，BLG 特異 IgA 抗体，BLG 特異 IgM 抗体，母乳中の BLG 特異 IgA 抗体では測定感度以上のものはそれぞれ１人，２人，３人，２人，４人と全症例の中での陽性率が低く，湿疹の有無との関係についての検討に適さなかった．また，在胎週数，出生体重，妊娠中の卵の摂取制限の期間，生後日数，栄養法，性別，アレルギーの家族歴と湿疹の関係をそれぞれ検討したが，有意な差はなかった．

2．未熟児群

Total IgE，牛乳の特異 IgA・IgM 抗体，BLG の特異 IgA・IgG・IgM 抗体は出生時に比べ１カ月時は有意に増加していた（Fig. 2，3）．牛乳特異 IgG 抗体は有意差はなかったが，増加傾向にあった．牛乳特異 IgE 抗体は出生時は全員がスコア０，１カ月時は23人中21人はスコア０，２人はスコア２であった．BLG 特異 IgE 抗体は出生時，１カ月時ともに全員がスコア０であった．Fig. 2 と Fig. 3 の open circle で示したように１カ月時に牛乳特異 IgE 抗体のスコアが２であった２人は total IgE，牛乳および BLG の特異 IgA・IgG・IgM 抗体のいずれも高値であった．

一方，１カ月時の total IgE，牛乳および BLG の特異 IgA・IgG・IgM 抗体，BLG の関係を全ての組合せで検討した(Table 1)．Total IgE の0.3IU/ml 未満を０，BLG の0.1ng/ml 未満を０として相関係数を算出すると，血清中の抗体である total IgE，牛乳および BLG の特異 IgA・IgG・IgM 抗体相互の相関係数は0.52から0.94で，有意な正の相関があった．血清中の

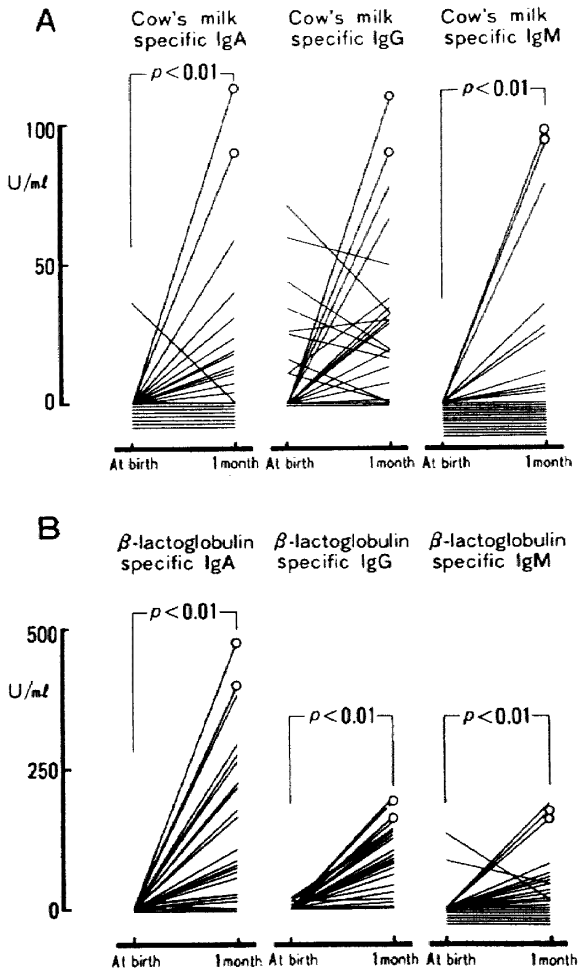

Fig. 3. Specific IgA・IgG・IgM antibodies in the premature infants. Cow's milk specific IgA・IgM titers (A) and β-lactoglobulin specific IgA・IgG・IgM titers (B) in the premature infants significantly increased. Open circles indicate infants whose cow's milk IgE RAST score were 2.

NII-Electronic Library Service

The Japanese Society of Allergology

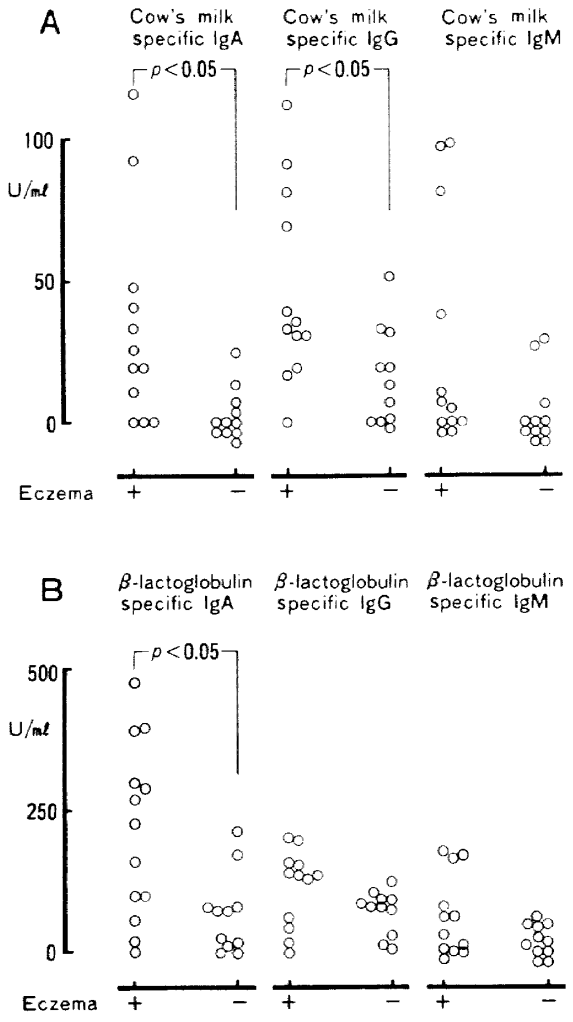

Fig. 4. Relationship between specific IgA・IgG・IgM antibodies and eczema in the premature infants at one month. The premature infants who developed eczema at one month had significantly high cow's milk specific IgA・IgG titers (A) and high β-lactoglobulin specific IgA titers (B) at one month. These infants had a tendency to show high cow's milk specific IgM titers (A) and high β-lactoglobulin specific IgG・IgM titers (B).

Table 1 Correlation rate between total IgE, specific IgA・IgG・IgM antibodies, and β-lactoglobulin in the serum of one month premature infants.

	Total IgE	Cow's milk specific IgA	Cow's milk specific IgG	Cow's milk specific IgM	β-lactoglobulin specific IgA	β-lactoglobulin specific IgG	β-lactoglobulin specific IgM
Cow's milk specific IgA	0.79**						
Cow's milk specific IgG	0.64**	0.85**					
Cow's milk specific IgM	0.69**	0.78**	0.81**				
β-lactoglobulin specific IgA	0.69**	0.84**	0.77**	0.68**			
β-lactoglobulin specific IgG	0.52 *	0.69**	0.67**	0.62**	0.92**		
β-lactoglobulin specific IgM	0.55**	0.75**	0.75**	0.94**	0.69**	0.68**	
β-lactoglobulin	0.06	−0.11	−0.18	0.05	0.04	0.23	0.04

Less than 0.3IU/ml total IgE value and 0.1ng/ml β-lactoglobulin concentration were caliculated as zero. *; $p<0.05$, **; $p<0.01$.

Total IgE and specific IgA・IgG・IgM antibodies to cow's milk and β-lactoglobulin were significant positively correlated.

BLG (0.1ng/ml 未満から1.6ng/ml) とこれらの抗体の相関係数は−0.18から0.20で有意な相関は認められなかった.

湿疹との関係では, 湿疹のあるものは1カ月時の牛乳特異IgA・IgG抗体, BLG特異IgA抗体が5%以下の危険率で有意に高かった (Fig. 4). 1カ月時のtotal IgE, 牛乳特異IgM抗体, BLG特異IgG・IgM抗体も有意差はなかったが, 湿疹のあるものが高値の傾向にあった. 牛乳特異IgE抗体がスコア2であった2人は湿疹があった. 1カ月時の血清中のBLG, 出生時のtotal IgE, 出生時の牛乳およびBLGの特異IgA・IgG・IgM抗体それぞれと湿疹の関係で有意差のあるものはなかった. また, 在胎週数, 出生体重, 1カ月時の修正在胎週数, 生後日数, 母乳の哺乳回数, 人工乳の哺乳回数, 性別, アレルギーの家族歴と湿疹の関係をそれぞれ検討したが, 有意な差はなかった.

考 察

成熟児群では, 生後1カ月までに湿疹のあるものは臍帯血中の牛乳およびBLGの特異IgG抗体が有意に高値であった. この結果から牛乳およびBLGの特異IgG抗体が生後1カ月までの湿疹の原因であると直ちにはいえない. なぜなら, 抗原特異IgG抗体は母体から胎児に移行する[6]が, 妊娠中に母体からの移行する牛乳およびBLGの特異IgG抗体以外の物質が湿疹の発症に関与している可能性があるからである. しかしながら, 今回の結果は臍帯血の牛乳およびBLGの特異IgG抗体が生後1カ月までの湿疹の発症を予知する指標として用いた場合役立つ可能性を示唆している. cut off pointを牛乳特異IgG抗体で50U/ml, BLG特異IgG抗体で0U/mlとすると, 牛乳特異IgG抗体ではspecificity 70%, sensitivity 75%, BLG特異IgG

NII-Electronic Library Service

The Japanese Society of Allergology

抗体ではspecificity 70%, sensitivity 89%であった.

Matsumura[7]はpassive hemagglutinationで羊水中の牛乳に対する完全抗体（IgA or IgM or both）を測定して抗体価が高いものは生後3週までの湿疹の発症率が高いと述べているが，著者が測定した臍帯血中の牛乳およびBLGの特異IgA・IgM抗体は抗体価が低いものが多く，体内感作と生後の湿疹との関係については明らかにし得なかった.

アレルギー性疾患の発症予知の指標として臍帯血のtotal IgE[8)-10)]や母乳中の牛乳特異IgA抗体[11)]が有用とする報告があるが，今回の結果では湿疹と臍帯血のtotal IgE，湿疹と母乳中の牛乳特異IgA抗体との間には一定の関係がみられなかった．これは他の報告がアレルギー性疾患の有無を生後12カ月以上にわたって観察しているのに対し，今回の検討では生後1カ月までの症例に限定して湿疹の有無との関係をみていたためと思われる．母体由来のIgG抗体は生後減少していくことから，成熟児における臍帯血の牛乳およびBLGの特異IgG抗体を湿疹発症予知に用いる場合は，現在のところ新生児期に限定して用いるべきである.

成熟児の臍帯血の牛乳特異IgG抗体の一部は胎児みずからが産生している可能性[6)12)]があるが，多くは母体からの移行によると思われる．また，妊娠中に母体から胎児に移行する特異IgG抗体には牛乳およびBLGの特異IgG抗体だけでなく卵白特異IgG抗体をはじめとする多くの種類がある[6)]．よって，成熟児で1カ月の湿疹のあるものは臍帯血中の牛乳およびBLGの特異IgG抗体が高値であるからといって，湿疹の発症に牛乳およびBLGの特異IgG抗体が関与しているとはいえない．さらに，湿疹の発症にはスキンケアーの仕方などの家庭環境も影響すると思われる．そこで，同一の環境，同一の人工乳で生育する未熟児を対象にして牛乳に関する抗体の産生と湿疹との関係について検討した．先に著者は前回の研究で対象とした未熟児では牛乳特異IgG抗体の産生は生後1カ月以降，かつ人工乳での哺乳回数が90回以上，かつ修正在胎が36週以降に牛乳特異IgG抗体の産生が起こることを報告した[12)]．今回対象とした未熟児は1カ月の採血時には上記の牛乳特異IgG抗体の産生の条件をほぼ満足していた．また，著者は混合栄養の未熟児では牛乳特異IgG抗体は産生されるが，経母乳感作による卵白特異IgG抗体産生はおこらないことを確かめている[12)]．

未熟児における抗体の産生について考えると，total IgE，牛乳およびBLGの特異IgA・IgG・IgM抗体は出生時に比べ1カ月時が増加し，牛乳特異IgE抗体も23人中2人がスコア0からスコア2に増加していた．しかも，その場合1カ月時のtotal IgE，牛乳およびBLGの特異IgA・IgG・IgM抗体の抗体価は互いに有意な正の相関があった．また，牛乳特異IgE抗体がスコア2であった2例はtotal IgEと牛乳およびBLGの特異IgA・IgG・IgM抗体が特に高値であった．このことは混合栄養の未熟児では1カ月時までに牛乳およびBLGに関する各種の抗体の産生能力があり，一旦産生された未熟児症例の場合各種の抗体が産生されていることを示している.

Tainioら[13)]は牛乳特異IgA・IgG・IgM抗体を測定して母乳栄養児では牛乳特異IgG抗体は産生されないが，牛乳特異IgA・IgM抗体は産生されると述べている．そこで混合栄養における母乳と人工乳の抗原量について考えてみると，著者が成熟児群で測定した母乳中のBLG濃度が0.1ng/ml未満から32.0ng/mlであったのに対し，今回用いた人工乳中のBLG濃度は0.65mg/ml[12)]と人工乳中のBLGは母乳中のそれに比べ10000倍以上も濃度が濃い．このことは混合栄養の場合，牛乳およびBLGに関する各種の抗体産生の抗原刺激はおもに人工乳によってなされたと推察され，今回の結果は未熟児が生後1カ月までに人工乳で大量の牛乳蛋白抗原刺激を受けたときの抗体産生をみているものと思われる.

乳児期に牛乳蛋白の各種の特異抗体[13)-16)]やBLG[2)17)]を測定した報告はあるが，今回の報告のごとくtotal IgE，牛乳およびBLGの特異IgE・IgA・IgG・IgMの4種類の抗体，牛乳蛋白抗原であるBLGを同時に測定した報告はない．混合栄養の未熟児において牛乳およびBLGの特異抗体を生後1カ月までに産生するものがあり，産生したものでは各種の抗体の産生することを証明し得たことは抗体産生の発達と展開を考える上で興味深い事柄であった.

次に湿疹との関係を検討すると，未熟児では成熟児と異なり，出生時の牛乳およびBLGの特異IgG抗体と湿疹には関連がみられなかった．これは未熟児では在胎週数が少ないため，母親から児への特異IgG抗体の移行があまりおこっておらず，未熟児は成熟児に比べ出生時の牛乳およびBLGの特異IgG抗体の値が低値であるためと思われた．実際，成熟児のcut off pointを越えるものは未熟児では牛乳特異IgG抗体が2人，BLG特異抗体が4人のみであった．しかし，1カ月時の抗体と湿疹の関係では1カ月時に湿疹のあるものは

NII-Electronic Library Service

The Japanese Society of Allergology

1カ月時の牛乳特異IgA抗体, 牛乳特異IgG抗体, BLG特異IgA抗体が有意に高かった. また, 湿疹のあるものは1カ月時のtotal IgE, BLG特異IgG抗体, 牛乳およびBLGの特異IgM抗体は有意差はなかったが高値の傾向にあったし, 牛乳特異IgE抗体がスコア2の2人も湿疹があった. この結果からはどの種類の抗体が1カ月の湿疹と関連しているかは明らかにしえなかった. しかしながら, 1カ月の湿疹と生後1カ月までに産生された牛乳およびBLGの特異抗体との関係についての報告はみあたらず, 今回の検討で1カ月の湿疹と生後に産生された牛乳に対する特異抗体に関連があることを示せたことは意義がある. 成熟児群では生後1カ月までに湿疹のあるものは有意に臍帯血の牛乳およびBLGの特異IgG抗体が高値であったこと, 未熟児群では生後1カ月に湿疹のあったものは生後1カ月の牛乳およびBLGの特異抗体が高い傾向にあったことから生後1カ月の湿疹に牛乳に対する特異抗体の関与が考えられた. 牛乳に対する特異抗体が具体的にどのように湿疹に関与しているのかを今後さらに研究していく必要がある.

稿を終るにあたり, 御指導と御校閲を賜りました名古屋市立大学小児科和田義郎教授に深謝します.

また, BLGの測定を快く引き受けて下さった明治乳業株式会社中央研究所金子哲夫氏, この研究をおこなった名古屋市立城北病院小児科の後藤玄夫, 渡辺 勇, 荻野高敏, 鈴木 悟, 神田康司先生の御助力に感謝します. 御指導を賜った豊橋市民病院小児科 西村 豊先生, 国立小児病院アレルギー科 飯倉洋治, 秋本憲一先生, 名古屋市立大学分子医学研究所 加藤泰治教授, 名古屋市立大学小児科 戸苅 創, 杉山幸八郎世先生に深謝します.

この論文の要旨は第39回日本アレルギー学会総会(東京), 第26回日本小児アレルギー学会(大阪)にて発表した.

文 献

1) 後藤玄夫: APR-Scの新生児感染症に対する信憑性とNICUにおける臨床的応用. 小児科臨床 41, 1709-1717, 1988.
2) Roberton, D.M., Paganelli, R., Dinwiddlie, R. and Levinsky, R.: Milk antigen absorption in the preterm and term neonate. *Arch. Dis. Child.* 57, 369-372, 1982.
3) 飯倉洋治, 永倉俊和, 秋本憲一, 岩原順子, 植草忠, 恩田威文: 小児アレルギー性疾患に対する特異IgE, IgG抗体の研究 第1編 アトピー性皮膚炎における卵白, 牛乳, 大豆特異IgE, IgG, IgG_4抗体測定の意義. アレルギー 36, 921-930, 1987.
4) Kilshaw, P.J. and Cant, A.J.: The passage of maternal dietary proteins into human breast milk. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 75, 8-15, 1984.
5) Nakane, P.K. and Kawaoi, A.: Peroxidase-labeled antibody. A new method conjugation. *J. Histochem. Cytochem.* 22, 1084-1091, 1974.
6) 秋本憲一, 赤沢 晃, 飯倉洋治: アレルギー素因の母子間移行に関する臨床疫学的研究 第1編 IgE・特異的IgEおよび特異的IgG・IgG_4抗体の母子間移行に関する検討. 日小ア誌 1, 40-46, 1987.
7) Mastumura, T.: Intrauterine sensitization to food in humans. *Acta Paediatr. Jpn.* 28, 148-160, 1986.
8) Croner, S., Kjellman, N.-I.M., Eriksson, B. and Roth, A.: IgE screening in 1701 newborn infants and the development of atopic disease during infancy. *Arch. Dis. Child.* 57, 364-368, 1982.
9) Michel, F.B., Bousquet, J., Greillier, P., Robinet-Levy, M. and Coulomb, Y.: Comparison of cord immunoglobulin E concentrations and matermal allergy for the prediction of atopic disease in infancy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 65, 423-430, 1980.
10) Hattevig, G., Kjellman, B. and Bjorksten, B.: Clinical symptoms and IgE responses to common food proteins and inhaltans in the first 7 years of life. *Clin. Allergy* 17, 571-578, 1987.
11) Machtinger, S. and Moss, P.: Cow's milk allergy in breast-fed infants: The role of allergen and matermal secretory IgA antibody. *J. Allergy Clin. Immunol.* 77, 341-347, 1986.
12) 川北 章, 神田康司, 後藤玄夫, 秋本憲一, 飯倉洋治: 未熟児のIgEと食物抗原に対する特異的IgGの動き. 日小ア誌 2, 62-68, 1988.
13) Tainio, V.M., Savilahti, E., Arjomaa, P., Salmenpera, L., Perheentupa, J. and Siimes, M.A.: Plasma antibodies to cow's milk are increased by early weaning and consumption of unmodified milk, but production of plasma IgA and IgM cow's milk antibodies is stimulated even during exclusive breast-feeding. *Acta Pediatr. Scand.* 77, 807-811, 1988.
14) Rowntree, S., Cogswell, J.J., Platts-Mills, T.A.E. and Mitchell, E.B.: Development of IgE and IgG antibodies to food and inhalant allergens in children at risk of allergic disease. *Arch Dis.*

NII-Electronic Library Service

The Japanese Society of Allergology

Child. 60, 727-735, 1985.
15) Helms, I. and Rieger, C.H.L.: Decreased production of specific antibodies to cow's milk proteins in premature infants during the first six months of life. *Eur. J. Pediatr.* 146, 131-134, 1987.
16) Rothberg, R.M.: Immunoglobulin and specific antibody synthesis during the first weeks of life of premature infants. *J. Pediatr.* 75, 391-399, 1969.
17) Muller, G., Bernsau, I., Muller, W., Weissbarth-Riedel, E., Natzschka, J. and Rieger, C.H.L.: Cow milk protein antigens and antibodies in serum of premature infanta during the first 10 days of life. *J. Pediatr.* 109, 869-873, 1986.

TOTAL IgE, SPECIFIC ANTIBODIES TO COW'S MILK PROTEINS, β-LACTOGLOBULIN AND ECZEMA IN ONE MONTH INFANTS

Akira Kawakita
Department of Pediatrics, Nagoya City Jyohoku Munincipal Hospital

Total IgE, specific IgE · IgA · IgG · IgM antibodies to whole cow's milk and β-lactoglobulin were neasured in 32 term and 23 premature infants.

1) The term infants who developed eczema till one month had significantly high specific IgG titers to whole cow's milk and β-lactoglobulin in cord blood serum. It is concluded that specific IgG antibody to whole cow's milk and β-lactoglobulin in cord blood serum have predictive value for the development of eczema till one month.

2) Some of mixed feeding premature infants produced specific IgE · IgA · IgG · IgM antibodies to whole cow's milk and β-lactoglobulin till one month. These infants produced various kind of specific antibodies to whole cow's milk and β-lactoglobulin.

3) The premature infants who developed eczema at one month had significantly high specific IgA · IgG titers to cow's milk and high specific IgA titers to β-lactoglobulin in serum at one month. These infants had a tendency to show high total IgE value and high specific IgM titers to cow's milk and high specific IgG · IgM titers to β-lactoglobulin.

It is concluded that specific antibodies to whole cow's milk and β-lactoglobulin are responsible for the development of eczema in one month infants.

NII-Electronic Library Service