

エビを原因とする食餌依存性運動誘発アナフィラキシーの1例

¹⁾昭和大学医学部第一内科, ²⁾昭和大学薬学部薬品分析学徳永久博¹⁾ 國分二三男¹⁾ 岡本美智子²⁾羽入田芳夫¹⁾ 宮本正秀¹⁾ 足立 満¹⁾

エビを原因とする食餌依存性運動誘発アナフィラキシーの1例につき臨床的検討および患者白血球を用いた基礎的検討を行ったので報告する。症例は26歳男性で、エビを食べ、90分後に軽いランニングをしていたところ鼻閉感、顔面浮腫、呼吸困難が出現した。既往歴に2年前に同様のエピソードがあった。血液検査上エビに対する特異的IgE抗体が確認され、さらに、負荷試験を行ったところエビ摂取後の運動負荷試験のみで症状の発現を認め血中histamineの上昇も認められた。また、エビ摂取後血中cAMP濃度が低下することが認められた。試験管内白血球刺激試験において、本患者においてはエビ抗原に対し濃度依存性に遊離histamine量は上昇したが、正常人では遊離histamine量の上昇は認められなかった。また、その上昇はcalcium ionophore A23187 (CaI 10^{-6} M) 刺激に比較するとその上昇は軽度であった。以上より、食餌依存性運動誘発アナフィラキシーと診断した。また、本症においては食餌負荷がcAMPを低下させhistamine遊離を誘発しやすい状態にすることが示唆された。

Key words: allergy to shrimp — cAMP — challenge test — food-dependent exercise-induced anaphylaxis — histamine

緒言

物理的刺激により誘発されるアレルギー反応のなかで運動により血圧低下、意識障害、呼吸困難などの強い全身症状をおこすものを運動誘発性アナフィラキシーと呼んでいる。このなかで特にある特定の食餌摂取後の運動でアナフィラキシー症状が誘発されることがあり、食餌依存性運動誘発性アナフィラキシー(food-dependent exercise-induced anaphylaxis)と称されている。

今回我々はエビ摂取による食餌依存性運動誘発アナフィラキシーの1症例を経験し、負荷試験およびエビ抗原などによる白血球刺激試験を行ったのでここに報告する。

症例

症例：26歳、男性、バレーボール選手

主訴：顔面浮腫、呼吸困難

既往歴：2年前にエビ摂取後に運動をしてアレルギー症状を起こした以外は特に異常なし。

家族歴：特記すべきことなし。(アトピー性疾患を有するものはない)

現病歴：24歳時に、エビを摂取後ランニングをしていたところ顔面浮腫、呼吸困難が出現したが、このときは自然軽快をしていた。1994年7月28日、エビを食べた後に軽いランニングをしていたところ痒感を伴う顔面浮腫、鼻閉感、呼吸困難が出現したため当院救急センターを受診した。

来院時現症：意識は清明、脈拍110/分整、血圧90/60、呼吸数24/分。顔面に浮腫を認め、末梢のチアノーゼが認められた。血液ガス所見は空気呼吸にてPH 7.359, PCO₂ 44.4mmHg, PO₂ 58.3mmHg, HCO₃ 25.2mmHg, SAT 88.5%であった。アナフィラキシーの診断のもとに直ちにepinephrine 0.3ml皮下注、hydrocortizone 200mg静注を行い、症状は軽快した。

入院時検査：一般検査では血液、生化学、血清いずれも異常を認めなかった。アレルギー学的検査ではIgE (RIST) 149.2U/mlであり血清特異IgE

Received: July 10, 1995

Accepted: October 6, 1995

Abbreviations: EIA exercise induced anaphylaxis; FEA food-dependent exercise-induced anaphylaxis; Ca I calcium ionophore A23187; DMSO dimethyl sulfoxide

Vにはエビ抗原をそれぞれ $\times 10^5$ (III), $\times 10^4$ (IV), $\times 10^3$ (V) 希釈液を加え, VIには $\text{Ca } 10^{-6}\text{M}$ を加え刺激した. なお, Ca I の調整は calcium ionophore A23187

Hemicalcium salt (Sigma Chemical 社製) を dimethyl sulfoxide (DMSO) により溶解後, 0.03% Albumin Human-Tris ACM buffer で希釈し最終濃度が 10^{-6}M

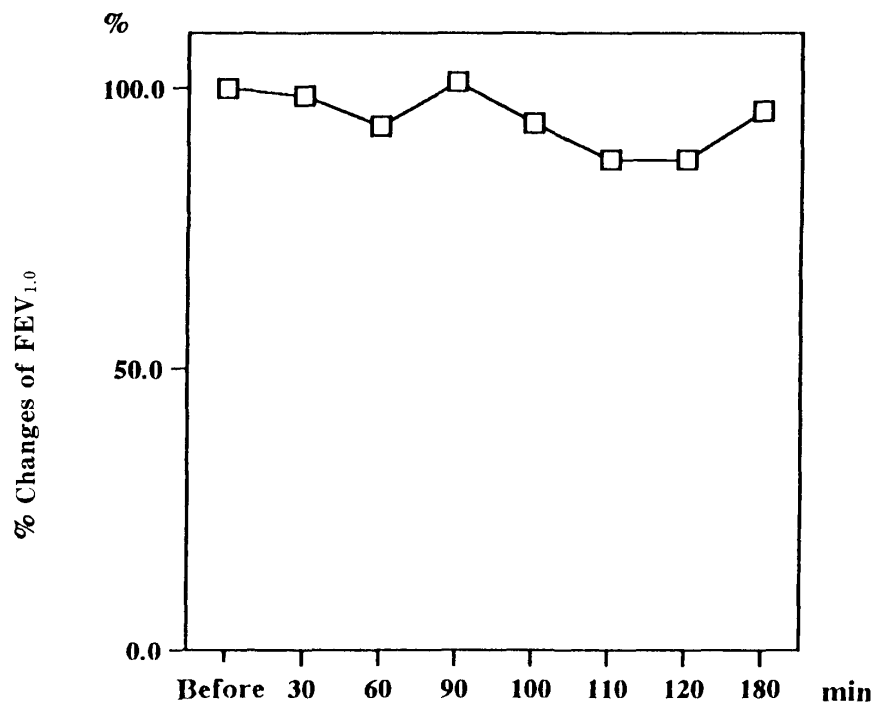


Fig. 1a. % Changes of FEV_{1.0} compared with before-food challenge.
Food: 100g shrimp.

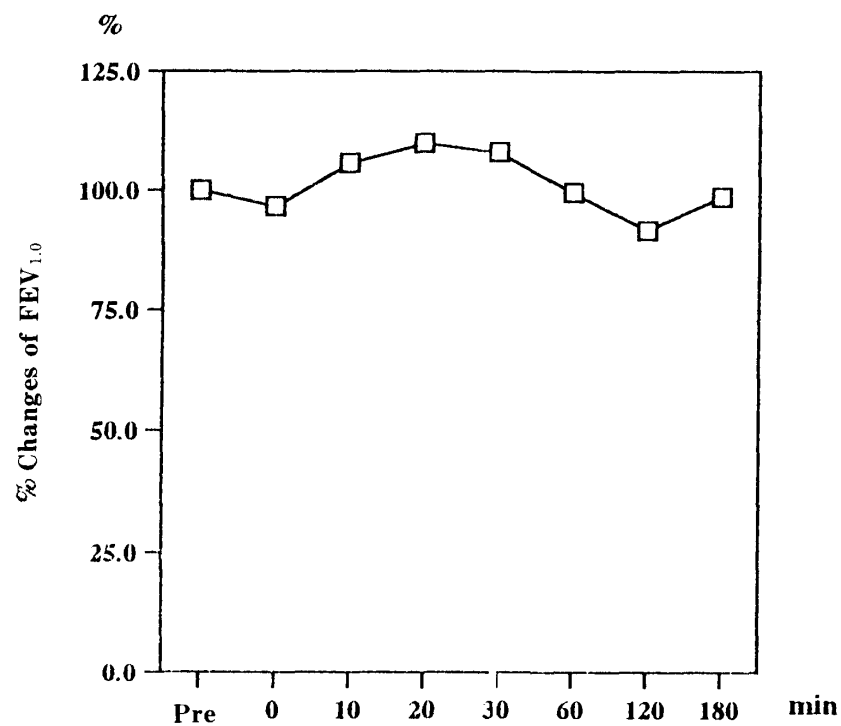


Fig. 1b. % Changes of FEV_{1.0} compared with before-exercise challenge.
Exercise challenger: Treadmill grade 4.

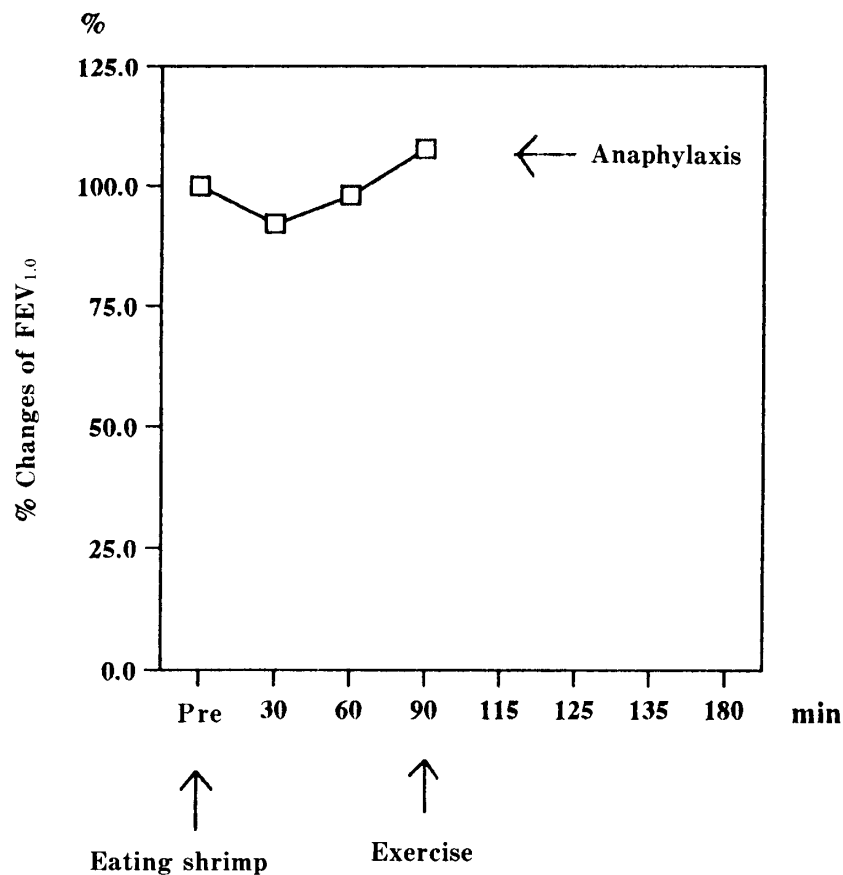


Fig. 1c. % Changes of FEV_{1.0} compared with before-challenge.
Challenge: Exercise challenge after eating shrimp.

となるようにした。ただし、DMSO は最終濃度が0.4%以下とし、IIに加えるものも同一濃度の条件で加えた。I～VIにそれぞれ60 μ lを加え10分間 intubation を行い intubation 終了後900 $\times$ g, 10分冷却遠心し、その上清を分離し、histamine および cAMP を radioimmunoassay にて測定した。

結 果

1) 負荷試験

臨床症状および肺機能においてはエビ摂取単独負荷時と運動単独負荷時では症状の発現を認めず FEV_{1.0} の変化も認められなかった。一方エビ摂取後運動負荷時では運動負荷後14分で呼吸困難が出現し末梢のチアノーゼを認めた (Fig. 1)。血中 histamine 濃度はエビ摂取後運動負荷時のみで上昇を認めた (Fig. 2)。血中 cAMP 濃度は運動負荷では変動を認めなかったが、エビ負荷により食後90分にかけて低下することが認めら

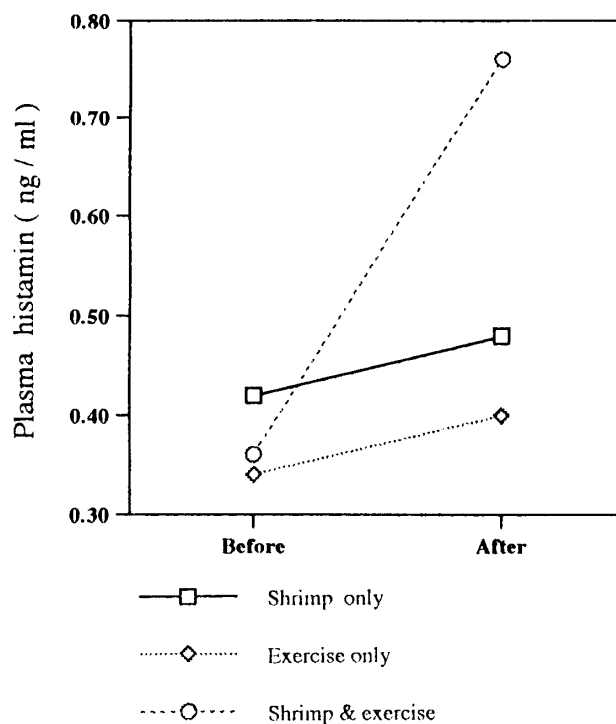


Fig. 2. Changes in plasma histamine concentration before and after the challenge test.

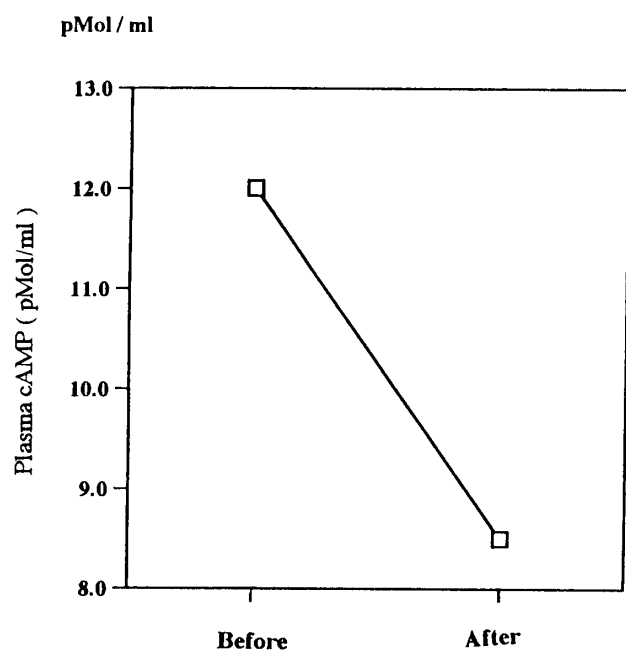


Fig. 3a. Changes of plasma cAMP levels before and after eating 100g shrimp.

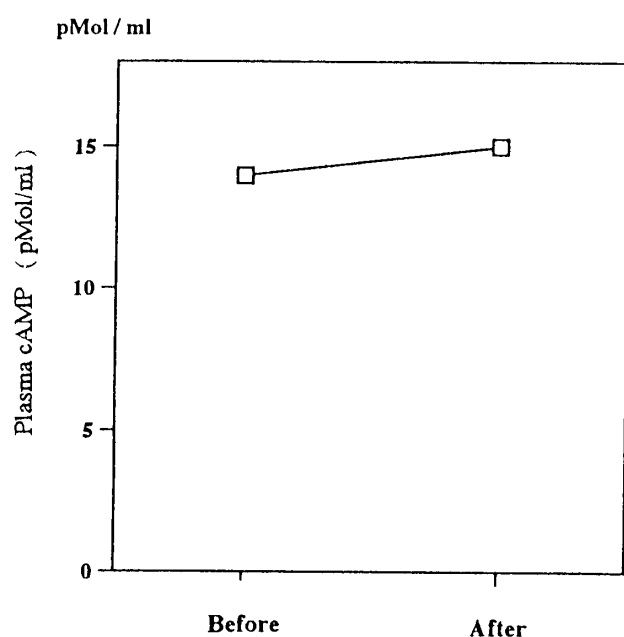


Fig. 3b. Changes of plasma cAMP levels before and after exercise challenge.

れ、エビ負荷後の運動負荷では、エビ負荷後90分まではcAMPは低下し、運動負荷後より上昇を認めた (Fig. 3).

2) 白血球刺激試験

本患者の白血球ではCa I刺激程ではないがエビ抗原に対し濃度依存性に histamine 遊離の増加が認めら

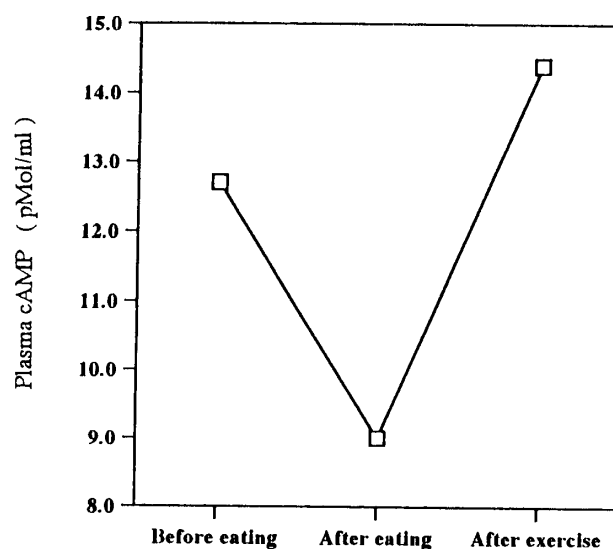


Fig. 3c. Changes of plasma cAMP levels in exercise challenge after eating shrimp.

れた (Fig. 4). 一方、正常者ではエビ抗原刺激により histamine 遊離には変化は認められなかった。また、本刺激に対していずれの場合も cAMP は測定限界以下であった。

考 案

光線、温熱、寒冷、運動などの物理的刺激により誘発されるアレルギー反応を physical allergy と呼んでいる。このなかで蕁麻疹、血管浮腫、呼吸困難、血圧低下、意識消失などの強い全身症状を伴うものを physical anaphylaxis と呼ばれ、このなかで運動により誘発される症例は1970年頃から報告され¹⁾、Shefferらが exercise-induced anaphylaxis (EIAna) と命名し、報告した²⁾。さらに、ある特定の食物の摂取後に運動をすることにより誘発されるものを food-dependent exercise-induced anaphylaxis (FEA) と称される。本疾患は1979年 Maulitz によりはじめに報告され³⁾、1983年に Kidd らにより命名され報告された⁴⁾。以後、日本では、1986年阿久津ら⁵⁾が小麦による症例、1987年には三宅ら⁶⁾がエビに対すると思われる症例を報告して以来、年々報告されるようになった⁷⁾⁻¹⁵⁾。

本症は、患者が症状を起こしたときと全く同じ条件で負荷試験を再度行わせても、同じ症状の再現性は低いといわれている¹⁴⁾²²⁾。すなわち、患者をとりまく諸々の条件の影響を受けると考えられている。Sheffer

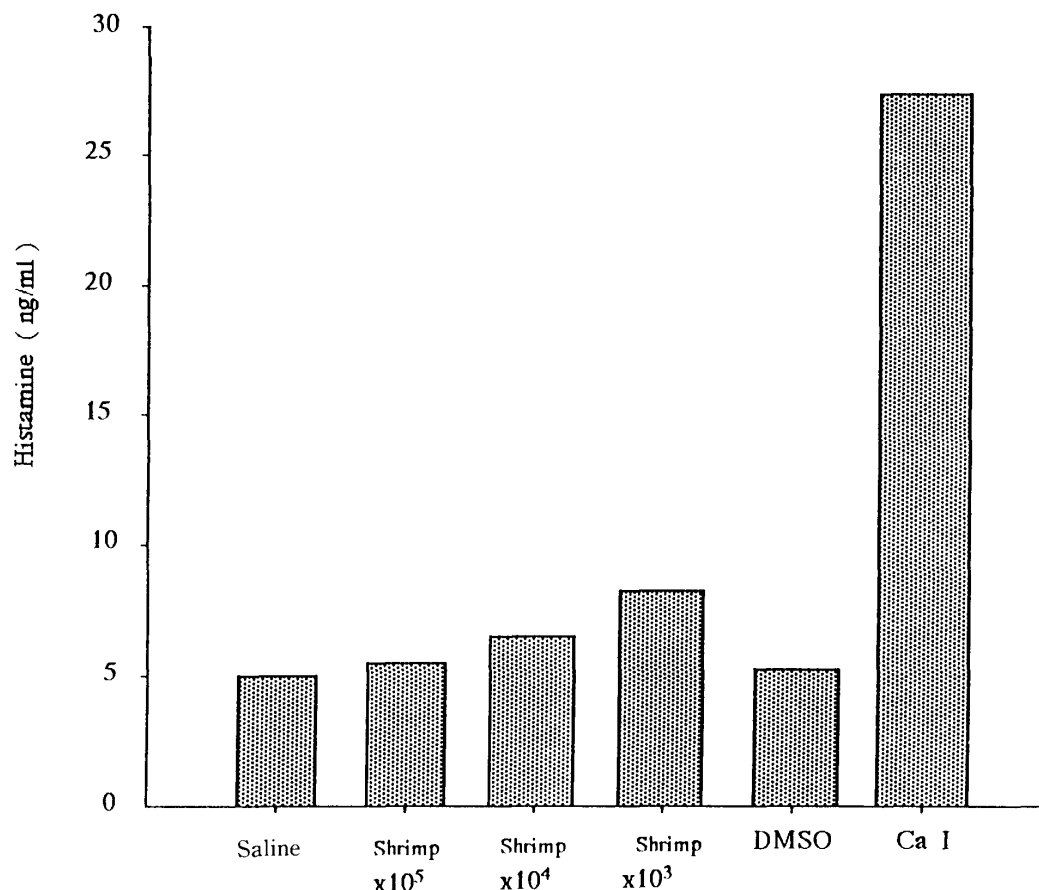


Fig. 4. Effects of shrimp antigen and calcium ionophore (Ca I 10^{-6} M) on the release of histamine.

ら¹⁶⁾¹⁷⁾はEIA患者の約4割に食事と薬物の関連を指摘しているが、本症の発症にかかわる因子として、感冒、疲労、睡眠障害、生理、ストレスやアスピリンなどの非ステロイド抗炎症薬の服用などを挙げている。

本症の原因抗原および運動内容であるが、Shefferらの調査では甲殻類、貝、果物、セロリなどが多かったとしている¹⁶⁾¹⁷⁾。本邦においては、70%以上は小麦およびエビ、カニといった甲殻類で占められ、その他にソバ、鶏卵などがあげられる¹⁸⁾。これらのなかで多抗原が関与している報告もある⁶⁾¹⁸⁾。運動内容に関して様々であり症状の発現には運動の強度や種類に必ずしも関係しないといわれている¹⁸⁾¹⁹⁾。

発症機序に関しては、Shefferら²⁰⁾が本症患者の皮膚肥満細胞の顆粒消失などの所見が存在することを証明したことから、肥満細胞からchemical mediatorが放出され、循環血中に流出することがアナフィラキシー症状の発現に関与していると推察されている。また、Kivityら²¹⁾は、食物アレルギーが運動による皮膚の肥満細胞のmediator遊離の閾値を下げることを示唆し

ている。しかしながら、運動がどのように肥満細胞を刺激し脱顆粒を促すのかについてはいまだに不明な点が多い。現在のところ食餌摂取後の運動刺激がアナフィラキシー反応を誘発する理由として考えられているものとしては、1) 即時型アレルギー反応が起こった時に肥満細胞や好塩基球の脱顆粒閾値が低下する。2) 体内に吸収された抗原分布が変化し肥満細胞と反応しやすくなる。3) 摂取した抗原の消化と吸収が変化する。4) 皮膚および血管系のchemical mediatorに対する感受性が高まる。5) 内因性ホルモンや自律神経緊張が変化する可能性などがあげられている⁶⁾¹⁴⁾²⁶⁾。また、本症の発症時には血中histamine値が上昇することが多く、診断的意義が高いといわれる⁵⁾⁸⁾⁻¹⁴⁾¹⁷⁾²³⁾⁻²⁶⁾。血中histamineの上昇以外に運動負荷により好中球遊走因子、好酸球遊走因子が高値を示したという報告もあり²⁷⁾、histamine以外の血管作動性物質が発症に関与していることも考えられている。

本症例は、エビを食べた後に軽い運動をしている最中に突然鼻閉感、顔面浮腫、呼吸困難といったアナフィ

ラキシー症状を呈し、病歴からも同様のエピソードがあるため、エビを原因とする食餌依存性運動誘発アナフィラキシーを強く疑った。そこで確診を得るためにエビの摂取と運動の負荷試験を施行した。エビ単独摂取と運動単独の負荷では症状の発現は認められず血中の histamine の変動も認められなかったが、エビ摂取後運動負荷により症状の発現と血中 histamine の上昇を認めたため本症例を食餌依存性運動誘発アナフィラキシーと診断した。また、それぞれの負荷試験中に血中 cAMP を測定したところ運動負荷では全く変動を認めなかったが、食事負荷にて cAMP の低下を認めた。cAMP レベルの低下に関しては、アトピー性疾患のなかで報告されているものもあり、血中 histamine の高値は cAMP レベルの低下と関係していると説明されている²⁸⁾²⁹⁾。本症例では、エビ負荷により、消化管を中心とした肥満細胞上で抗原抗体反応がおこり β -adrenergic receptor の機能低下ないし phosphodiesterase 活性亢進により cAMP レベルが低下することが考えられ、cAMP レベル低下により肥満細胞、好塩基球の histamine 遊離能の閾値が低下し、ここに運動刺激が加わることにより histamine が遊離されることが推察された。

また、今回我々は、エビ抗原刺激単独で histamine および cAMP にどのような影響を与えるかについて、本症例患者の末梢血液より白血球浮遊液を作成し、これにエビ抗原、Ca I を加え刺激した。結果は Ca I 刺激により正常者および本症例ではともに base の 5 倍以上の histamine 遊離が確認された。エビ抗原に対しては正常者では変動を認めなかったが、本症例では濃度依存性に histamine 遊離の増加を認めた。また、本症例の白血球に抗原単独刺激のみでは histamine 遊離はみられるものの Ca I 刺激による値よりも低かった。以上の結果より本症においては抗原刺激のみでは、histamine 遊離は十分ではなく、さらに他の刺激の付加により histamine 遊離が増加しアナフィラキシー発症へと導かれることが推察された。histamine 遊離の増加のためには抗原摂取後の刺激（運動負荷による種々の体内のホルモンや自律神経のバランス変化など）が必要であることが考えられる。

本症の予防および治療に関してであるが、予防的薬物療法としては抗ヒスタミン剤、抗アレルギー剤が効果的であった症例報告もあるが¹¹⁾、現時点では、薬剤による確実な予防は困難と考えられる¹⁴⁾¹⁸⁾。ゆえに抗原食品の除去と食後の運動制限の指導が第一とされ、症

状に対する認識と症状が出現したときの対処の指導も必要と考えられる¹⁴⁾¹⁸⁾²⁶⁾。また、疲労、ストレス、感冒などの誘発因子として考えられるものの除去の指導も必要である。比較的若年に多く本症がみられること、その誘因としてスポーツが関与することなどより、医療従事者のみならず、スポーツの指導者や教育関係者の本疾患に対する理解を深めることはその発症予防にきわめて有益と考えられる¹⁴⁾¹⁸⁾²⁶⁾。

文 献

- 1) Mathwes, K.P. and Pan, P.M.: Post-exercise hyperhistaminemia, and wheezing. *Ann. Inter. Med.* **72**, 241-249, 1970.
- 2) Sheffer, A.L. and Austen, K.F.: Exercise-induced anaphylaxis. *J. Allergy Clin. Immunol.* **66**, 106-110, 1980.
- 3) Maulitz, R.M., Prarat, D.S. and Schocker, A.L.: Exercise-induced anaphylaxis reaction to shellfish. *J. Allergy Clin. Immunol.* **63**, 433-434, 1979.
- 4) Kidd, J.M. III, Cohen, S.H., Sosman, A.J. and Fink, J.N.: Food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *J. Allergy Clin. Immunol.* **71**, 407-411, 1983.
- 5) 阿久津郁夫, 本島新司, 福田 健, 森池亨介, 牧野 莊平: 食餌依存性運動誘発アナフィラキシーの 1 例. *総合臨床* **35**, 387-388, 1986.
- 6) 三宅 健, 河盛重造, 吉田隆実: 2 種の食物が関与したと考えられた food-dependent exercise-induced anaphylaxis の 1 例. *アレルギー* **37**, 53-56, 1988.
- 7) 三宅 健, 河盛重造, 吉田隆実: food-dependent exercise-induced anaphylaxis を疑われた 3 症例の臨床検討. *日児誌* **92**, 1328-1332, 1988.
- 8) 須甲松伸, 土肥 真, 山下直美, 杉山温人, 中川 武正, 他: 食餌依存性運動誘発アナフィラキシーの 1 例. *治療* **70**(抄), 2112, 1988.
- 9) 村田かおり, 松隈京子, 高木誠一郎, 宮崎澄雄: 食餌依存性運動誘発アナフィラキシーの 1 例. *SRL 函館* **13**, 30-32, 1989.
- 10) 福富 悌, 藤井秀比古, 小林由季子, 篠田紳司, 近藤直美, 他: food-dependent exercise-induced anaphylaxis の検討. *アレルギー* **38**(抄), 203, 1989.
- 11) 阿久津郁夫, 本島新司, 池田康子, 福田 健, 池森 亨介, 他: food-dependent exercise-induced anaphylaxis の 3 例. *アレルギー* **38**(抄), 980, 1989.
- 12) 松崎 剛, 荒井康男, 宮本康文, 佐野靖之, 須甲松伸: 食餌依存性運動誘発アナフィラキシーの 3 例. *アレルギー* **38**(抄), 980, 1989.

- 13) 十字文子, 須甲松伸, 土肥 誠, 高石敏昭, 森田 寛, 他: 巻貝が関与した食餌依存性運動誘発アナフィラキシー(food-dependent exercise-induced anaphylaxis)と思われる1症例. *アレルギー* **39**, 1515-1522, 1990.
- 14) 渡辺 尚, 坂本裕二, 友永淑美, 犬山正仁, 笹山初代, 他: 食餌依存性運動誘発アナフィラキシー(food-dependent exercise-induced anaphylaxis)の1例—本邦報告24症例との比較を含めて—. *アレルギー* **39**, 1523-1528, 1990.
- 15) 福富 悌: 食後の運動によるアナフィラキシー. *小児科* **30**, 933-937, 1988.
- 16) Sheffer, A.L., Soter, N.A., McFadden, E.R. Jr. and Austen, K.F.: Exercise-induced anaphylaxis; a distinct form of physical allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* **71**, 311-316, 1983.
- 17) Cheffer, A.L. and Austen, K.F.: Exercise-induced anaphylaxis. *J. Allergy Clin. Immunol.* **73**, 699-703, 1984.
- 18) 鈴木五男, 女川裕司: 食餌依存性運動誘発性アナフィラキシーと喘息. *喘息メディカルレビュー* **93**(5), 127-133, 1993.
- 19) 山田 節, 笹本和宏, 飯倉洋治, 他: 複数の魚類によると考えられた喘息児のfood-dependent exercise-induced anaphylaxisの1小児例. *日小ア誌* **7**, 23-27, 1993.
- 20) Sheffer, A.L., Tong, A.K.F., Murphy, G.F., Lewis, R.A., Mac Fadden, E.R. Jr. and Austen, K.F.: Exercise-induced anaphylaxis: A serious form of physical allergy associated with mast cell degranulation. *J. Allergy Clin. Immunol.* **75**, 479-484, 1985.
- 21) Kivity, S., Sneh, E., Gref, J., Topilsky, M. and Mekori, Y.A.: The effect of food and exercise on the skin response to compound 48/80 in patients with food-associated exercise-induced urticaria-angioedema. *J. Allergy Clin. Immunol.* **81**, 1155-1158, 1988.
- 22) 須甲松伸, 奥平博一, 宮本昭正, 西村 浩, 信太隆夫: exercise induced anaphylaxis. *アレルギーの臨床* **9**, 493-497, 1989.
- 23) Scanlon, R.T.: Exercise-induced asthma and exercise-induced anaphylaxis. *Semin. Adolesc. Med.* **3**, 193-197, 1987.
- 24) Kaplan, A.P., Natbony, S.F., Tawil, A.P., Fruchter, L. and Foster, M.: Exercise-induced anaphylaxis as a manifestation of cholinergic urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol.* **68**, 319-324, 1981.
- 25) Grant, J.A., Farnam, J. and Lord, R.A.: Familial exercise-induced anaphylaxis. *Ann. Allergy* **54**, 35-38, 1985.
- 26) 女川裕司: 運動誘発性アナフィラキシー. *小児科* **29**, 861-868, 1988.
- 27) Sorter, N.A., Wassermann, S.I., Frank, A.K. and McFadden, K.R.: Release of mast cell mediators and alterations in lung function in patients with cholinergic urticaria. *N. Engl. J. Med.* **302**, 604-608, 1980.
- 28) Bussolino, F. and Benveniste, J.: Pharmacological modulation of platelet-activating factor (PAF) release from rabbit leucocytes. Role of cAMP. *Immunology*. **40**, 367-376, 1980.
- 29) Honifin, J.M., Butler, J.M. and Chan, M.S.: Immunopharmacology of the atopic diseases. *J. Invest. Dermatol.* **85**, 161s-164s, 1985.

A CASE OF FOOD-DEPENDENT EXERCISE-INDUCED ANAPHYLAXIS INDUCED BY SHRIMP

Hisahiro Tokunaga¹⁾, Fumio Kokubu¹⁾, Michiko Okamoto²⁾, Masahide Miyamoto¹⁾,
Michio Hanyuuda¹⁾ and Mitsuru Adachi¹⁾

¹⁾The First Department of Internal Medicine School of Medicine, Showa University

²⁾Department of Analytical Chemistry, School of Pharmaceutical, Sciences, Showa University

The clinical study and *in vitro* study used with leukocytes were made of a case of food-dependent exercise-induced anaphylaxis induced by shrimp. A 26-year-old man experienced anaphylactic reaction of nasal obstruction, face edema and dyspnea while running 90 minutes after eating shrimp. He experienced similar episode two years ago in his past history. IgE-RAST was positive for shrimp. Anaphylactic reaction and elevation of plasma histamine levels were verified by exercise challenge test after eating 100 g shrimp. At the same time, we verified the decline of plasma cAMP levels after eating shrimp.

In leukocyte stimulating test used with shrimp antigen, histamine level elevations, which were lower compared with calcium ionophore A23187 (Ca I 10^{-6} M) stimulation, were recognized in dose dependent manner in this patient. But in normal subject, histamine level elevations were not recognized.

We diagnosed him food-dependent exercise-induced anaphylaxis. It was suggested that there was relation between histamine release and decline of cAMP levels of plasma after eating shrimp in this case.