

〔速 報〕

カゼイン含有抗生剤によるアレルギー小児例の検討

東京医科大学小児科学教室

長谷川大輔	河島尚志	小穴信吾
本部真由子	飯山道郎	柏木保代
沼部博直	武隈孝治	星加明德

牛乳成分のひとつであるカゼインは、食品添加物に用いられるほか工業製品などにもその用途は及び、医薬品にも添加されている。その反面、 β -ラクトグロブリンに次ぐ、牛乳成分中の主要アレルゲンとしても知られ、近年、カゼイン含有抗生剤によるアナフィラキシーの報告が相次いでいる。当科では同様の経験を踏まえ、牛乳アレルギー患児におけるカゼインアレルギーの存在について調査を行った。牛乳 RAST 陽性児 8 例中、6 例がカゼイン RAST も陽性であったが、実際にカゼイン含有抗生剤にて症状を呈したものは 3 例のみであった。症状を呈した 2 例に薬剤誘発リンパ球刺激試験 (DLST) を施行したところ、ともに RAST 同様陽性であったが、カゼイン RAST 陽性でありながら無症状であった例も DLST は陽性であった。DLST は RAST 同様必ずしも臨床症状を反映してはいないが、カゼイン含有薬剤の使用に際しては各種検査にてカゼインアレルギーの検索を行うなど十分な注意が必要であると思われる。

Key words : casein — children — drug lymphocyte stimulation test — milk allergy — side effect

目 的

症 例

カゼインは牛乳に含まれる蛋白質であるが、その栄養価、乳化力、保水力により食品添加物として広く用いられている。さらにその用途は多様であり、工業製品への応用や医薬品の添加物としても用いられている¹⁾。その反面、カゼインは β -ラクトグロブリンに次ぐ牛乳成分における主要アレルゲンであり²⁾³⁾、牛乳成分に対しアレルギーを有する児はその摂取に十分注意しなければならない。近年、牛乳アレルギー患児に対し処方されたカゼイン含有抗生剤 (CDTR-PI) によるアナフィラキシーショックの報告が相次いでおり⁴⁾、当科でも同様の例を経験した。症例呈示とともに、牛乳アレルギー患児におけるカゼインアレルギーの存在、及び CDTR-PI に対する症状について調査、考察した。

Y.A. 6 カ月、女児。

家族歴：父親がイネ類、イヌ、ネコ、ハウスダストに対しアレルギー症状あり。

経過：生後間もなくより掻痒感を伴う皮疹が出現し、アトピー性皮膚炎との診断にて近医で抗アレルギー剤の内服及び外用療法をうけていた。当初、人工乳のみであったが、皮疹の増悪及び体重増加不良を認めたため、母親が卵除去したうえで、母乳と乳清蛋白分解乳を併用していた。

平成 12 年 1 月 26 日、上気道炎にて近医を受診。処方された CDTR-PI の内服後 30 分より全身に膨疹が出現し、四肢末端のグローブ様腫脹を認めた。皮疹及び四肢腫脹は無処置にて 2 時間ほどで消失した。CDTR-PI に対するアナフィラキシーの初期症状と考え、服薬中止としてからは、他の薬剤にて同様の症状は認めていない。

検査では白血球 12300/ μ l (好酸球 5.0%)、総 IgE 68.7 U/ml, RAST は卵白 クラス 1, 卵黄 クラス 2, 牛乳 クラス 3, カゼイン クラス 3, チーズ クラス 2 で、ヒスタミン遊離試験 (以下 HRT) は牛乳、卵白ともに

Received : June 16, 2000

Accepted : October 3, 2000

Abbreviations : CDTR-PI cefditoren pivoxil ; **DLST** drug lymphocyte stimulation test ; **HRT** histamine releasing test ; **RAST** radioallergosorbent test ; **SI** stimulation index

クラス0であった。薬剤誘発リンパ球刺激試験（以下DLST）を施行したところ、CDTR-PI 原末は陰性であったが、同製剤に含まれるカゼインで陽性であった。

本症例の経験を踏まえ、牛乳アレルギー患児におけるカゼインアレルギーの存在、及びCDTR-PI に対する症状について調査を行った。

対象と方法

対象は平成12年1月から4月までの間に、気管支喘息やアトピー性皮膚炎などのアレルギー疾患にて当科アレルギー外来を受診した児のうち、無作為に牛乳RAST 及びカゼインRAST を施行した17名である。17名の年齢は5カ月から14歳で、その内訳は男児12名、女児5名であった。

DLST の測定手順は、まず採取したヘパリン加末梢血を700×g, 5分間遠心し血漿を分離する。得られた血漿をさらに2000×g, 5分間遠心し、RPMI 1640 medium に20%になるよう添加し、培養培地とする。血漿除去後の血液を700×g, 20分間遠心しリンパ球を分離し、PBS(-)にて洗浄したのち前述のmedium に再浮遊させ、リンパ球浮遊液とする。96穴マイクロ

プレートにリンパ球浮遊液を入れ被検薬剤を添加し、5% CO₂ 培養器で37℃, 72時間培養した後、³H-thymidine を添加しさらに16時間培養する。対照として薬剤の代わりにculture medium を加えて同様に培養する。培養終了後セルハーベスターにて細胞を採集し、液体シンチレーションカウンターにて細胞内に取り込まれた³H-thymidine の放射線活性を測定する。薬剤添加時の放射活性を非添加時の放射活性で除した値(SI) が200%以上を陽性とした。

また、HRT（旭化成工業社）及びRAST（ファルマシア・アップジョン社）はそれぞれの添付文書による方法で行い、HRT はクラス1以上を、RAST はクラス2以上を陽性とした。

結 果

牛乳RAST 陽性例8例中、カゼインRAST も陽性を示したものは6例であり、残り2例は牛乳RAST は陽性であったがカゼインRAST は陰性だった。牛乳RAST 陰性の9例全例がカゼインRAST も陰性であり、カゼインRAST の単独陽性例は認めなかった(Table 1)。

対象となった児のうち実際にCDTR-PI の内服歴を有するものは6例で、そのうち症状を呈したものは呈示例(case 1)を含めて3例あり、その内容は発疹や喘鳴であった(Table 2)。カゼインを用いたDLST を行ったのは3例のみで、うち2例はCDTR-PI 内服にて症状を呈した例であり、カゼインRAST のみならずDLST でも陽性を示した。case 4はCDTR-PI 内服後も特に症状を認めていないが、カゼインRAST は陽性であり、カゼインDLST も陽性であった。カゼインDLST が陽性となった3例とも、同時施行したCDTR-PI 原末に対するDLST は陰性であった。

Table 1 Comparison of casein RAST with milk RAST in allergic children (n=17)

	Milk RAST positive	Milk RAST negative
Casein RAST positive	6/8	0/9
Casein RAST negative	2/8	9/9

Table 2 Symptoms of CDTR-PI and milk in patients with milk allergy

Case	Age	Sex	Symptoms		Total IgE (U/ml)	RAST (class)		Casein DLST
			CDTR-PI	Milk		Casein	Milk	
1	6m	F	Erythema	Eczema	68.7	3	3	(+)
2	2y	M	Stridor	Eczema	3740	4	4	(+)
3	1y	M	Erythema	Bloody stool	3220	2	2	ND*
4	4y	M	NS**	Erythema	7310	3	ND	(+)
5	3y	M	NS	Erythema, bloody stool	374	1	2	ND
6	6m	M	NS	Stridor, FTT#	66.4	0	1	ND

FTT : failure to thrive, *ND : not done, **NS : no symptoms.

Table 3 The drugs including components of milk

Classification	Product name	For detail
Antibiotic (Cephems)	Meiact	
Antibiotic (Macrolides)	Medemycin	
Nutrition for hepatic insufficiency	Aminoleban EN	
Ca antagonist	Emaberin	
Digestive enzyme preparation	Combizym	
Calucium supplement	Byrun Ca	
Antacid	Milmag	
Parenteral nutrition	Ensure	Including casein of milk
	Cilnimeal	
	Harmonic	
	Besvion	
Stegnotic	Albumin Tannate	Including casein instead of albumin
Antiflatuent	Antibiophilus	Using components of milk for culture
	Enteronon-R	
(Bifidobacterium. Lactec acid bacteriae)	Entomol	
	Colepoli-R	
	Bio-three	
	Polylacton	
	Lac B	

考 察

食物アレルギーの病態は Gell & Coombs の II 型以外のアレルギー反応の関与が考えられている。症状は多彩で即時型反応のみならず遅延型反応も呈し、下痢や血便などの消化器症状、皮疹の増悪や喘鳴、時にはアナフィラキシーショックを呈することもある。他のアレルギー疾患と比較して 1 歳を過ぎ 5 歳ごろまでに耐性を獲得する例が多くみられ、大半は学童期ごろには RAST の陽性が続いても臨床は無症状となる⁵⁾。牛乳アレルギーは、食物アレルギーのなかでは卵アレルギーに次いで頻度が高く²⁾、報告者により異なるが一般乳児で 0.1~7%、アトピー体質の児では 30% に認められると言われる。牛乳に含まれる蛋白質の殆んどがアレルギー活性を示すが、乳清蛋白質の β -ラクトグロブリンのアレルギー性が最も強く、 α s1-カゼインがそれに次ぐ³⁾。今回の我々の調査では、牛乳 RAST 陽性の患児 8 例中、カゼイン RAST も陽性であったのは 6 例、また、牛乳 RAST 陰性の患児 9 例全例がカゼイン RAST も陰性と両者はほぼ一致を示した。カゼインのみの単独陽性例は存在しておらず、牛乳アレルギーにおけるアレルギーとしてのカゼインの関与が再確認された。一方、臨床牛乳摂取にて症状を示したもののうち、カゼイン RAST のみが陰性の例では β -ラクトグロブリンなどカゼイン以外の蛋白質

の関与が、カゼイン RAST と牛乳 RAST がともに陰性の例では I 型アレルギー以外の関与がそれぞれ疑われた。

DLST は薬剤アレルギーの同定にしばしば頻用され、また食餌抗原の検索にも有用とされる⁶⁾⁷⁾。今回 CDTR-PI にて症状を示した 2 例で、カゼインに対する DLST が陽性であった。2 例とも CDTR-PI 原末に反応はなく、カゼインが原因による反応と推察された。しかし、CDTR-PI 服用時に無症状であった例でもカゼイン DLST 陽性者がみられており、その感度、特異度については年齢を加味し、さらに検討が必要であると考えられた。

カゼインは牛乳に含まれる蛋白質の 80% を占め、食品添加物として乳製品やゼリー菓子、畜産製品、水産練り製品及び穀類加工製品などにも用いられている。さらに紙のコーティング剤や段ボール紙への塗料などその用途は工業製品にも広く及んでいる。経腸成分栄養剤の蛋白源など医薬品の添加物としても用いられており¹⁾、今回問題となった抗生剤は溶出性の確保を目的に牛乳由来のカゼインを添加している⁴⁾。その他の小児科領域で汎用される止瀉剤や整腸剤などにもカゼイン等の牛乳成分が含有されている。平成 12 年 8 月の時点では未だカゼインの医薬品添加物としての記載義務はないが、平成 12 年 1 月より医薬品がカゼインを含有する際には禁忌の項に牛乳アレルギーのある患者、

との記載が義務づけられている。Table 3 に牛乳アレルギー患者に使用上注意と記載のある医薬品を示した⁸⁾。

カゼインによるアレルギーは今回の様な例の他に、牛乳アレルギー患児がカゼインの添加されたハムやソーセージを気付かずに食べて症状が出現した例が報告されている⁹⁾。カゼイン RAST や DLST が陽性でも必ずしも症状を呈するというわけではないが、実際にアナフィラキシー例も散見されており、カゼイン含有薬剤の投与の際にはカゼインアレルギーの検索を行い、十分な注意のもと行うべきであると考えられた。

文 献

- 1) カゼイン又はその塩類含有製剤と牛乳アレルギーについて. *Pharmavision* **4**, 49-52, 2000.
- 2) 伊藤節子：牛乳アレルギー. アレルギーの臨床

- 16**, 662-666, 1996.
- 3) 足立(中嶋)はるよ, 上野川修一：食物アレルギーの多様性. *小児科臨床* **51**, 1931-1939, 1998.
- 4) セフジトレンビボキシル. 医薬品安全対策情報 **85**, 5, 1999.
- 5) 豊田 茂：食物アレルギー(消化管アレルギー). *NEW MOOK 小児科* **7**, 84-90, 1994.
- 6) Oguchi, S., Yamashiro, Y., Nagata, S., Shioya, T., Maruyama, K., et al. : Value of a lymphoblastic stimulation test for diagnosis of food allergy. In "Malnutrition in Chronic Diet-Associated Infantile Diarrhea", Academic Press, San Diego, pp. 199-202, 1990.
- 7) 縣 裕篤, 鶴澤正仁, 藤本孟男：抗原特異的リンパ球幼若化反応. *小児科診療* **61**, 591-596, 1998.
- 8) 岩田 力：カゼイン, カゼインナトリウムを含有する医薬品について. *日小ア誌* **14**, 232-233, 2000.
- 9) 三宅 健, 三宅千代美：ソーセージ, ハムに含まれる牛乳成分によってアレルギー症状を呈した2症例. *小児科臨床* **52**, 1647-1649, 1999.

STUDY ON CASEIN ALLERGY IN CHILDREN

Daisuke Hasegawa, Hisashi Kawashima, Shingo Oana, Mayuko Motobe,
Michirou Iiyama, Yasuyo Kashiwagi, Hironao Numabe,
Kouji Takekuma and Akinori Hoshika
Department of Pediatrics, Tokyo Medical University

Casein a component of milk is used for food additives, industrial materials and drugs. However casein is known to be a main allergen in milk allergy. Recently several cases of anaphylaxis to antibiotics including casein have been reported. In this study we investigated casein allergy in milk allergy. 6 out of 8 patients who were positive for milk RAST were also positive for casein RAST. In these positive cases only 3 out of 6 patients had some allergic symptoms after taking antibiotics. In 3 patients DLST was also positive to casein. There was one patient who was positive in DLST without any symptoms after taking the same antibiotics. It is needed to pay attention to casein allergy when giving the medication which includes casein.