

令和 3 年 6 月 28 日現在

機関番号：82710

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K00909

研究課題名(和文) 小児期の花粉-食物アレルギーにおける新規管理法の確立に関する研究査

研究課題名(英文) A multicenter study to establish a novel management for pollen-food allergy in childhood

研究代表者

佐藤 さくら (Sato, Sakura)

独立行政法人国立病院機構(相模原病院臨床研究センター)・食物アレルギー研究室・室長

研究者番号：90398272

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：花粉-食物アレルギー症候群の18歳未満の患者を登録し、アレルゲンコンポーネントへの感作の状況および臨床的な特徴を調査した。対象は297例で、原因食物は、モモ、リンゴ、キウイ、メロン、バナナの順に多かった。いずれの食物に対する皮膚症状等の口腔粘膜以外の症状を32%に認め、その頻度は食物により異なっていた。PR-10、プロフィリンへの感作が約70%、LTPが約50%で、それぞれの単独感作例も存在した。アレルゲンコンポーネントへの感作は口腔粘膜以外の症状の誘発との関連は認められなかった。また加熱や加工処理された食品では皮膚症状など口腔粘膜以外の症状誘発率は低く、多くの症例が摂取可能であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本邦における小児期のPFASの臨床的な特徴に関する報告は少ない。多施設共同研究で実施した大規模な調査報告はなく、約300例を登録し解析した本研究の意義は大きい。さらに、口腔粘膜症状以外の誘発症状の頻度が原因食物により異なること、加熱や加工処理された食品ではそれらの症状誘発率は低く、多くの症例が摂取可能であることを明らかにした。これらの成果はPFAS患者の治療・管理の向上に寄与し、患者の生活の質の向上が期待できる。そのため本研究は社会的に意義のあるものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Patients under 18 years of age with pollen-food allergy syndrome (PFAS) were enrolled to this study. We investigated their sensitization to allergen components and clinical characteristics. A total of 297 patients were enrolled. The most common causative foods were peach, followed by apple, kiwi, melon, and banana. Sensitization to PR-10 and profilin was observed in about 70% of patients, and to LTP in about 50%, with some cases of sensitization to each alone. Sensitization to allergen components such as profilin and LTP was observed as well as to PR-10, but was not associated with the symptoms other than those of the oral mucosal symptoms. In addition, the rate of symptoms other than those of the oral mucosal symptoms, such as skin symptoms, was low for foods that had been heated or processed, and many cases were able to consume them.

研究分野：食物アレルギー

キーワード：食物アレルギー 花粉-食物アレルギー症候群 アレルゲンコンポーネント PR-10 プロフィリン

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 花粉 - 食物アレルギー症候群の臨床像

北海道ではシラカンバ花粉症患者の20～40%に花粉-食物アレルギー合併がみられ、2003年時点で患者数の増加が指摘されている¹⁾。主に成人を対象とした調査では、原因食物はリンゴ、モモ、キウイ等の順であり、多くの症例では鼻アレルギーが先行していることが報告されている²⁾。一方で小児に関しては、2006年に16例のPFAS患者の報告があるのみ³⁾、その臨床像は十分に把握できていない。

(2) アナフィラキシー誘発の頻度

PFASでは、一部の患者ではアナフィラキシーを起こすことが報告されているが、その頻度は報告によりさまざまである。成人では、モモは他の原因食物と比較して高率に全身症状を誘発することが報告されている。シラカンバやハンノキ花粉症患者では豆乳によるアナフィラキシーを起こすことが報告されている。しかし、小児ではアナフィラキシー例の特徴や原因食物毎のアナフィラキシー誘発頻度は不明である。

(3) 花粉 - 食物アレルギー症候群の治療・管理法

PFASでは加熱した原因食物は摂取できることが多いとされている⁴⁾。果物や野菜はジャムやジュース、お菓子、ドレッシング、調味料等の様々な食品に加工され、日常的に摂取されている。しかし、PFAS患者が摂取可能な調理形態や加工食品の詳細は明らかでなく、広範囲の食品を除去しているケースもあり、患者のQOLが損なわれている。

(4) アレルゲンコンポーネントに対する特異的IgE抗体価測定

血中の抗原特異的IgE抗体価(特異的IgE抗体)は食物アレルギーの症状誘発と関連する。近年、アレルゲンコンポーネント(IgE抗体結合能のあるタンパク質分子)に対する特異的IgE抗体が測定可能となり、診断精度の向上や重症度との関連が報告されている。申請者らは、大豆アレルゲンコンポーネントであるGly m 5, 6 特異的IgE抗体価高値例では大豆摂取により重篤な症状を呈しやすいことを明らかにした。PFASについては、モモアレルゲンコンポーネントのピマクレイン(Prup 7)への感作は成人の重症モモアレルギーと関連することや、大豆のアレルゲンコンポーネントであるGly m 4への感作は豆乳によるアナフィラキシーと関連することが報告されている。最近、申請者らはキウイアレルゲンコンポーネントであるAct d 8 特異的IgE抗体価陰性例では、キウイ摂取により全身症状が誘発されることを明らかにした。

2. 研究の目的

花粉-食物アレルギー症候群(Pollen-food allergy syndrome, PFAS)は花粉との交差抗原性により発症する口腔アレルギー症候群である。果物や野菜を摂取すると口腔粘膜に局限したアレルギー症状を起こし、一部の患者では重篤な症状を起こす。近年、小児期のPFASは増加しているが、アナフィラキシーの頻度やリスク因子は明らかではなく、診断後の食事指導法も確立していない。本研究では多施設で小児期のPFAS症例を集積し、臨床情報やアレルゲンコンポーネント解析結果からアナフィラキシーのリスク因子を明らかにし、摂取可能な調理形態のアンケート調査をもとに食事指導法を確立することを目的とする。

3. 研究の方法

1. 評価項目

主要評価項目：PFASの原因食物の分布とアナフィラキシー誘発頻度

副次評価項目：発症年齢、花粉症先行の有無、花粉への感作率、アレルゲンコンポーネントへの感作と誘発症状、調理形態・加工品の摂取可能率

2. 対象

(1) PFASと医師に診断された児

(2) 年齢 18 歳以下

(3) 性別不問

3. 調査項目

・臨床情報（性別、生年月日、登録時年齢、初診年齢、診断年齢、他のアレルギー合併の有無、花粉症の有無、発症年齢、原因食物、誘発症状と重症度、アナフィラキシー既往等）

・検査結果（総IgE値、ヤケダニ、スギ、シラカバ、ハンノキ、ブタクサ、カモガヤ、原因抗原IgE、皮膚試験結果）

4. アレルゲンコンポーネントに対する特異的IgE抗体測定

モモ (Pru p 1, 3, 4)、リンゴ (Mal d 1)、キウイ (Act d 8)、シラカンバ (Bet v 1, 2)、ハンノキ (AIn g1)、大豆 (Gly m 4)

5. 食品形態別の誘発症状に関するアンケート調査

調理形態・加工品を 生、加熱、加工品（ジュース）、加工品（缶詰）、加工品（ジャム）のレベルに分け、レベル毎に摂取可能な症例の割合を調査する。

4. 研究成果

1. 登録患者の臨床情報

登録患者数は328例で、そのうち31例は臨床情報の不足により解析から除外し、297例を解析対象とした。性別は男児164例、女児133例、登録時の年齢10歳（以下、中央値）は、PFAS診断時の年齢が8歳、69%にPFAS以外の食物アレルギー、45%にアトピー性皮膚炎、31%に気管支喘息、51%に季節性アレルギー性鼻炎を合併していた。

2. 原因食物の分布と誘発症状

医師が診断した原因食物の上位10抗原（重複あり）は、モモが143例、リンゴが124例、キウイが122例、メロンが120例、バナナが76例、スイカが74例、トマトが59例、サクランボ・なしが各58例、イチゴが30例であった。

いずれの食物に対する皮膚症状等の口腔粘膜以外の症状を95例（32%）に認め、食物別（10例以上の抗原のみ）にはブドウが30%、バナナが26%、みかん・オレンジが23%、大豆が21%、イチゴが20%、マンゴー・さくらんぼ・リンゴが各19%、モモ・キウイが各17%の順に高かった。抗ヒスタミン薬による治療を要した口腔粘膜症状は、ビワが44%、ナシ・アボカドが各36%、みかん・オレンジが35%、スイカ・マンゴーが各31%、ブドウが30%、大豆が25%、トマト・イチゴが各7%であった。

3. アレルゲンコンポーネントへの感作状況

報告書作成時点でアレルゲンコンポーネント特異的IgE 抗体価の測定が終了した症例は118例であった。PR-10 (Bet v 1) への感作が76%、プロフィリン (Bet v 2) が63%、LTP (Pru p 3) が48%、それぞれの単独感作が16%、11%、3%であった。口腔粘膜以外の症状ありの症例となしの症例でコンポーネントへの感作率に有意な差を認めなかった。

4. 食品形態別の誘発症状に関するアンケート調査結果

解析対象279 例のうち128 例がアンケート調査への協力を得られた。性別は男児70 例、女児58 例、登録時の年齢が11 歳、PFAS 診断時の年齢が9 歳、62%にPFAS 以外の食物アレルギー、31%にアトピー性皮膚炎、27%に気管支喘息、72%に季節性アレルギー性鼻炎を合併していた。原因食物の上位5 抗原(重複あり)は、キウイが85 例、モモが72 例、メロンが69 例、リンゴが61 例、サクランボが45 例であった。これら5 抗原の食品形態別の症状誘発率を下表に示す。加熱、缶詰、ジャム、ジュースの摂取による皮膚症状などの口腔粘膜以外の症状誘発率は、いずれの食物においても5%未満であった。食品形態別にはジャムの症状誘発率が最も低かった。

	キウイ		モモ		メロン		リンゴ		サクランボ	
	OAS	OAS 以外	OAS	OAS 以外	OAS	OAS 以外	OAS	OAS 以外	OAS	OAS 以外
加熱	5%	1%	7%	4%	3%	3%	5%	3%	2%	2%
缶詰	1%	0%	14%	4%	1%	0%	2%	3%	13%	0%
ジャム	4%	0%	2%	1%	1%	0%	3%	2%	0%	0%
ジュース	7%	2%	11%	3%	6%	0%	13%	13%	2%	0%

OAS:口腔粘膜の症状

結論

本研究では、小児期のPFAS の主な原因抗原はモモ、リンゴ、キウイ、メロン、バナナが多く、それらの症例の一部に皮膚症状など口腔粘膜以外の症状を認め、その頻度は原因食物により異なることが明らかになった。アレルゲンコンポーネントへの感作はPR-10 と同様にプロフィリンやLTP感作を認めたが、口腔粘膜以外の症状の誘発との関連は認められなかった。また加熱や加工処理された食品では皮膚症状など口腔粘膜以外の症状誘発率は低く、多くの症例が摂取可能であった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Asaumi T, Sato S, Yanagida N, Takahashi K, Mori Y, Okazaki F, et al	4. 巻 68
2. 論文標題 IgE-specific Prup 4 negatively predicts systemic allergy reaction to peach among Japanese children	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Allergol Int.	6. 最初と最後の頁 546-8
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Sakura Sato, Magnus P. Borres, and Motohiro Ebisawa,	4. 巻 -
2. 論文標題 Allergen components for in vitro diagnosis of food allergy; current status and recent developments	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Current Allergy and Asthma Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 佐藤さくら	4. 巻 38
2. 論文標題 小児の花粉-食物アレルギー症候群	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 アレルギーの臨床	6. 最初と最後の頁 72-78
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 竹井真理、斎藤明美、柳田紀之、佐藤さくら、海老澤元宏
2. 発表標題 モモとの交差抗原性を認めた唐辛子アレルギーの1例
3. 学会等名 日本小児アレルギー学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤さくら、緒方美佳、渋川靖子、小池由美、三浦太郎、藤田英寿、牧田英士、谷口裕章、鈴木誠、石田和子、柳田紀之、海老澤元宏
2. 発表標題 小児期の花粉・食物アレルギー症候群：多施設共同症例集積研究
3. 学会等名 日本小児アレルギー学会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	海老澤 元宏 (Ebisawa motohiro) (30338876)	独立行政法人国立病院機構（相模原病院臨床研究センター）・アレルギー性疾患研究部・部長 (82710)	
研究分担者	柳田 紀之 (Yanagida Noriyuki) (40436150)	独立行政法人国立病院機構（相模原病院臨床研究センター）・小児科・科長 (82710)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------