

令和元年6月18日現在

機関番号：14501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K16340

研究課題名(和文) ミソプロストールによる食物アレルギー、アスピリン蕁麻疹の症状誘発抑制の検討

研究課題名(英文) Efficacy of misoprostol in patients with food-dependent exercise-induced anaphylaxis

研究代表者

小倉 香奈子 (Ogura, Kanako)

神戸大学・医学研究科・医学研究員

研究者番号：70619155

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：食物依存性運動誘発アナフィラキシーに対して、プロスタグランジンE1誘導体であるミソプロストールの前投与が、誘発症状を抑制しうるかを検討した。期間中に問診およびプリックテスト陽性または特異的IgE抗体が陽性のためFEIAnが疑われた症例は32例であった。食物+運動、アスピリン+食物、アスピリン+食物+運動のいずれかで症状が誘発された症例は29例であった。同意が得られた23例に、ミソプロストール前投与による症状抑制についての負荷試験を行ったところ、20例で完全に症状を抑制できた。FEIAnの患者にとって、ミソプロストールの前投薬は症状を抑制する手段の1つとなり得、患者のQOL向上につながる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

食物依存性運動誘発アナフィラキシーの原因食物は小麦が最多であり、症状誘発の閾値が体調や運動、NSAID内服により変動する。症状誘発をなくすためには摂取しないことが必要となるが、日常生活で小麦を完全に回避することは難しく、誤食により症状が誘発される危険性も高い。外食時など事前に摂取する可能性が高いことが予測される場合に、症状を抑制できる薬剤があれば患者のADL向上につながると思われる。

研究成果の概要(英文)：We analyzed premedication of misoprostol, which is one of the PGE1 derivative, was effective in managing food-dependent exercise induced anaphylaxis (FEIAn). Thirty-two patients were suspected FEIAn due to interviews and positive specific IgE and/ or prick test positive. Of these, diagnosis was confirmed by challenge tests in twenty-nine subjects and twenty-three were rechallenged under the premedication of misoprostol. As a result, twenty out of twenty-three subjects (87%) had no reactions after challenge test. For the patients having FEIAn, misoprostol can be a preventive tool and improve their quality of life.

研究分野：皮膚アレルギー疾患

キーワード：食物依存性運動誘発アナフィラキシー ミソプロストール

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

成人発症の食物アレルギー (food allergy; FA) の原因食物は小麦が最多であり、中でも FA の特殊型である食物依存性運動誘発アナフィラキシー (food-dependent exercise-induced anaphylaxis; FEIAn) が多くを占める。FEIAn は、ある特定の食物を摂取した後に運動負荷が加わることによりアナフィラキシー症状が誘発される疾患である。運動負荷が加わることにより食物の消化管粘膜からの吸収が促進し、原因抗原の血液中の濃度が上昇し症状が誘発される可能性が示唆されているが、詳細な機序は不明である。診断は、血液中の抗原特異的 IgE 抗体価測定、原因抗原を用いた皮膚テストの結果を参考にし、誘発試験で確認できれば診断確定となる。感染や疲労により誘発閾値が低下するため、患者は原因食物の除去を余儀なくされ、日常生活に負担がかかる。

2. 研究の目的

成人の食物アレルギーは、原因食物の摂取を回避することが治療の大前提となる。しかし、日常生活において完全に除去することは難しい。本研究では、成人の FEIAn に対して、プロスタグランジン E<sub>1</sub> 誘導体であるミソプロストールの前投与が、臨床的に誘発症状を抑制できるかどうかを検討することを目的とする。

3. 研究の方法

FEIAn の誘発試験の手順に関しては、既に報告されているプロトコルを参考にこなった (Matsuo H et al. Clin Exp Allergy. 35: 461-466, 2005)。検査前 3 日間は抗アレルギー剤、ロイコトリエン受容体拮抗薬は除去しておく。まずは、a) 食物摂取のみ、b) 運動負荷のみで症状が誘発されないことを確認した後、c) 食物摂取 + 運動負荷の組み合わせで試験を行う。食物は、小麦であれば食パン 1 枚 (小麦タンパク 5.6g) それ以外の食材は症状出現時の摂取量を参考に決定した。運動はトレッドミル (6.0km/ hr 以上、15 - 30 分) で負荷をおこなった。症状が誘発されなければ、d) アスピリン 500 mg の単独内服で症状を認めないことを確認した後、e) アスピリン + 食物、f) アスピリン + 食物 + 運動で誘発試験を行った。上記試験のうち、c)、e)、f) のいずれかで症状を認めれば陽性と判定した。日を改めて、開始 30 分前にミソプロストール 200µg を前投与し、症状が誘発された際と同じ条件で試験を行い、症状が抑制できるかどうかを観察した。

4. 研究成果

期間中に問診およびブリックテスト陽性または特異的 IgE 抗体が陽性のため FEIAn が疑われ誘発試験に同意が得られた症例は 32 例であった。プロトコルに従い、上記 c)、e)、f) のいずれかで症状が誘発され、FEIAn の診断が確定した症例は 29 例であった。そのうちミソプロストール前投与による症状抑制についての試験に同意が得られた患者は 23 例であった

患者背景は男性 7 例、女性 16 例と女性に多く、年齢の中央値は 37 歳 (17-66 歳) であった。試験までの症状エピソードの回数は平均 3 回 (1 - 10 回)、最重症時の症状は grade1 が 1 例、grade2 が 15 例、grade3 が 7 例であった。原因食物は小麦が 19 例 (そのうち加水分解小麦の感作を契機とした症例は 12 例) その他が 4 例 (エビ 2 例、大豆 1 例、ぶどう 1 例) であった。

ミソプロストールの前投与による抑制について検討できた 23 例も含めて、FEIAn と確定診断できた 29 例の結果を原因抗原別に表 1 (小麦)、表 2 (加水分解小麦)、表 3 (その他) に示す。

表1

小麦

No	Age / Sex	Total IgE (IU/ml)	IgE RAST ω-5gliadin	Food + Exercise	Aspirin + Food	Aspirin + Food+ Exercise	PGE <sub>1</sub> (200µg)
1	65 / F	134	5.83 (3)	U	ND	ND	U
2	30 / M	326.5	6.0 (3)	U, S, D	ND	ND	-
3	25 / F	222.2	7.98 (3)	U	ND	ND	-
4	34 / F	341	10.6 (3)	U, P	ND	ND	-
5	41 / M	476.2	1.08 (2)	U	U	ND	ND
6	55 / M	126	14.6 (3)	-	U	ND	-
7	63 / M	269.6	7.25 (3)	-	U	ND	-
8	61 / M	509	21.5 (4)	-	U, S, D, A, AR	ND	ND
9	65 / M	828	16.8 (3)	ND	U, D	ND	ND
10	53 / M	2071	35.7 (4)	-	-	U	-
11	22 / M	212	ND	-	-	U	-

(U: urticaria; S: Shock; P: palpitation D: dyspnoea; A: angioedema; AR: allergic rhinitis)

ND: not done

11 例中 5 例は食物 + 運動、5 例はアスピリン + 食物、2 例はアスピリン + 食物 + 運動で症状が誘発された (1 例重複あり)。症例 6、7、8 の 3 例はエピソード出現前に NSAID を内服しており、再現時にも食物 + 運動では症状を認めなかったが、アスピリン + 食物で再現された。ミソプロストールによる症状抑制の検討をおこなったのは 8 例であり、7 例は陰性であった。1 例は軽微な蕁麻疹のみであった。

表2

## 加水分解小麦

No	Age / Sex	Total IgE (IU/ml)	IgE RAST ω-5gliadin	Food + Exercise	Aspirin + Food	Aspirin + Food + Exercise	PGE <sub>1</sub> (200μg)
12	45 / F	73	10.7 (3)	U	S, A	ND	-
13	43 / F	234	<0.35 (0)	U	-	ND	U
14	37 / F	ND	<0.35 (0)	U	-	ND	-
15	41 / F	222.5	<0.35 (0)	U	ND	ND	-
16	47 / F	1712.8	1.28 (2)	U	ND	ND	-
17	66 / F	99	<0.35 (0)	-	U, A, AR	ND	-
18	48 / F	296.2	<0.35 (0)	-	U	ND	-
19	31 / F	37	<0.35 (0)	-	U	ND	-
20	54 / F	365.9	<0.35 (0)	-	-	A, AR	-
21	42 / F	450	3.69 (3)	-	-	U, A, C	ND
22	19 / F	3347	2.46 (2)	-	-	U, AR	-
23	17 / F	326	<0.35(0)	ND	-	U	U

(U: urticaria; A: angioedema; C: conjunctivitis; AR: allergic rhinitis)  
ND: not done

加水分解小麦による FEIAn は、茶のしずく石鹼の使用を契機に発症する疾患であるため、症例は全例女性であった。小麦の FEIAn と比較すると 5 グリアジンの陽性率が低く、陽性例は 12 例中 4 例のみであった。ミソプロストールによる症状抑制の検討をおこなった 11 例中、9 例は症状を認めず、2 例で蕁麻疹が誘発された。

表3

## その他

No	Age / Sex	Food	Total IgE (IU/ml)	IgE RAST	Food + Exercise	Aspirin + Food	Aspirin + Food + Exercise	PGE <sub>1</sub> (200μg)
24	17 / M	shrimp	2790.3	0.66 (1)	-	-	U, S, C	-
25	17 / F	Shrimp	991	0.84 (2)	-	-	U, D	ND
26	57 / M	shrimp	165	0.42 (1)	U	ND	U	-
27	19 / M	crab	140	3.48 (2)	-	-	U, D	ND
28	24 / F	soybean	987	6.17 (3)	U, S, A	-	-	-
29	21 / F	grape	131.1	NT	U, C, AR	ND	ND	-

(U: urticaria; S: Shock; D: dyspnoea; A: angioedema; C: conjunctivitis; AR: allergic rhinitis)  
ND: not done

小麦以外の食材についても同様の検討をおこなった結果、4 例 (エビ 2 例、大豆 1 例、ぶどう 1 例) 全てにおいて、ミソプロストールの前投与により症状の誘発が抑制できた。最終的に、23 例中 20 例 (87%) において症状を完全に抑制することができ、FEIAn の症状抑制にミソプロストールの予防投与が有用であることが示唆された。

## 5 . 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 4 件)

Fukunaga Atsushi, Washio Ken, Hatakeyama Mayumi, Oda Yoshiko, Ogura Kanako, Horikawa Tatsuya, Nishigori Chikako. Cholinergic urticaria: epidemiology, physiopathology, new categorization, and management. Clinical Autonomic Research, 査読有、28 巻、2018、103-113  
DOI: 10.1007/s10286-017-0418-6.

Fukumoto Takeshi, Ogura Kanako, Fukunaga Atsushi, Nishigori Chikako. Aquagenic urticaria: severe extra-cutaneous symptoms following cold water exposure. Allergology International, 査読有、67 巻、2018、295-297  
DOI: 10.1016/j.alit.2017.10.007.

Hatakeyama Mayumi, Fukunaga Atsushi, Washio Ken, Taguchi Kumiko, Oda Yoshiko, Ogura Kanako, Nishigori Chikako. Anti-inflammatory Role of Langerhans Cells and Apoptotic Keratinocytes in UVB-induced Cutaneous Inflammation. The Journal of Immunology, 査読有、199 巻、2017、2937-2947  
DOI: 10.4049/jimmunol.1601681.

Washio Ken, Fukunaga Atsushi, Hatakeyama Mayumi, Oda Yoshiko, Ogura Kanako, Horikawa Tatsuya, Nishigori Chikako. Clinical characteristics in cholinergic urticarial with palpebral angioedema: report of 15 cases. The Journal of Dermatological Science, 査読有、85 巻、2017、135-137  
DOI: 10.1016/j.jdermschi.2016.11.001.

[学会発表] (計 2 件)

今村真也、中内恵美、織田好子、鷺尾健、小倉香奈子、福永淳、錦織千佳子、アトピー性皮膚炎と乾癬が併存し経過中に紅皮症を呈した 1 例、第 117 回日本皮膚科学会総会、2018 年 5 月 31 日、リーガロイヤルホテル広島 (広島)

鷺尾健、藤井翔太郎、正木太朗、堀雅之、松原康策、小倉香奈子、織田好子、福永淳、錦織千佳子、入浴剤による contact anaphylaxis の 1 例、第 117 回日本皮膚科学会総会、2018 年 5 月 31 日、リーガロイヤルホテル広島（広島）

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

## 6 . 研究組織

### (1) 研究分担者

### (2) 研究協力者

研究協力者氏名：福永 淳

ローマ字氏名：Fukunaga Atsushi

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。