抗原特異的IgE抗体陽性率と食物アレルギーの実態

東山 由佳¹⁾, 朝子 幹也^{2,3)}, 宇都宮敏生¹⁾,
下野真紗美²⁾, 桑原 敏彰⁴⁾, 井原 遥²⁾,
杉田 侑己⁵⁾, 森田 瑞樹²⁾, 河内 理咲⁵⁾,
濱田 聡子^{3,5)}, 岩井 大⁵⁾

¹⁾ 社会福祉法人恩賜財団大阪府済生会野江病院耳鼻咽喉科

²⁾ 関西医科大学総合医療センター耳鼻咽喉科・頭頸部外科

³⁾ 関西医科大学香里病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科

⁴⁾ 地域医療機能推進機構星ヶ丘医療センター耳鼻咽喉科

⁵⁾ 関西医科大学附属病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科

はじめに：本邦ではアレルギー疾患が増加しており，近年では成人型食物アレルギーの有病率も増加傾向である。中でも花粉と果物が持つ共通コンポーネントによる口腔アレルギー症候群（花粉-食物アレルギー症候群，pollen-food allergy syndrome, PFAS）は食物アレルギーの特殊型で，多くは症状が口腔咽喉頭に局限しており，看過されてしまうことが少なくない。中にはアナフィラキシー症状など重篤な全身症状を引き起こす場合もあるため注意が必要である。今回，我々は関西医科大学総合医療センター耳鼻咽喉科外来患者の食物アレルギーと吸入アレルギーの陽性率と実際に口腔・咽頭粘膜症状を発症している患者の検討を行い，口腔アレルギー症候群の危険因子となる背景を検証した。

対象：2018年4月1日～2019年4月30日の期間にView39アレルギー検査を実施した関西医科大学総合医療センター耳鼻咽喉科・頭頸部外科外来患者計277症例

方法：吸入アレルギーと食物アレルギーの感作率（View39でclass1以上）と各吸入アレルギー同士の相関，口腔アレルギー症候群の有病率について検討した。また初診時の血中好酸球数，血清総IgE値，患者の主訴や背景，実際に口腔・咽頭粘膜症状を呈した患者の背景についても検討を行った。さらに口腔アレルギー症候群の有病・非有病に対してロジスティック回帰分析を行い，統計学的に影響を与えうる吸入アレルギーについて検討を行った。なお，上記項目は外来担当医の問診を元に診療録記載から判断した。

結果：口腔・咽頭粘膜症状を呈する例は277例中15例であった。そのうち全例で口腔咽喉頭の刺激感や掻痒感の局所症状を呈していたが，中には全身症状を呈する重篤な症例も認めた。原因となる実際の食物はリンゴなどバラ科食物が多かったが，キウイやバナナも挙げられた。花粉吸入アレルギーは2種類以上の重複感作例が多く，中でもカバノキ科感作が高い感作率であった。好酸球数と総IgE値は症状の有無で有意差は認めなかった。口腔アレルギー症候群の有病・非有病に対して行ったロジスティック回帰分析を行いオッズ比の検討を行ったが花粉アレルギー，特にカバノキ科で有意にオッズ比が高かった。またその他の吸入アレルギーにも多重感作している例が多かった。

考察：口腔アレルギー症候群の発症にはカバノキ科への感作が重要であり，その他の吸入アレルギーへの多重感作も統計学的に影響を与えうる可能性が示唆された。

結論：特異的IgE抗体測定によって明らかになったカバノキ科感作や多重感作症例に対しては口腔・咽頭粘膜症状の有無を問診で行うことによって，口腔アレルギー症候群を有しているにも関わらず症状を訴えない潜在的な患者の検索を行える可能性があると考えた。耳鼻咽喉科医として一定数上記のような患者がいることに留意すべきであり，そのような患者には丁寧な問診と適切な治療・指導を行うことで，軽微な症状をはじめ重篤な全身症状までを予防・回避することに繋がると考えられた。

キーワード：食物アレルギー，口腔アレルギー症候群，花粉-食物アレルギー症候群，カバノキ科

Positive Rate of Antigen-specific Immunoglobulin E Antibodies and Food Allergy Status

Yuka Higashiyama¹⁾, Mikiya Asako^{2,3)}, Toshiki Utsunomiya¹⁾, Masami Shimono²⁾,
Toshiaki Kuwahara⁴⁾, Haruka Ihara²⁾, Yuki Sugita⁵⁾, Mizuki Morita²⁾, Risaki Kawachi⁵⁾,
Satoko Hamada^{3,5)}, Hiroshi Iwai⁵⁾

¹⁾Department of Otolaryngology, Saiseikai Noe Hospital

²⁾Department of Otolaryngology, Head and Neck Surgery, Kansai Medical University Medical Center

³⁾Department of Otolaryngology, Head and Neck Surgery, Kansai Medical University Kori Hospital

⁴⁾Department of Otolaryngology, Hoshigaoka Medical Center

⁵⁾Department of Otolaryngology, Head and Neck Surgery, Kansai Medical University Hospital

Introduction: The prevalence of allergic diseases, specifically food allergies, has increased in Japan. Pollen-food allergy syndrome (PFAS), caused by common pollen and fruit components, is a special type of food allergy that is often overlooked because most symptoms are confined to the oropharynx. Patients with PFAS can develop severe systemic symptoms such as anaphylaxis. This study examined the positive rates of food and inhaled allergens among outpatients visiting the Department of Otolaryngology at the Kansai Medical University General Hospital. Patients, who developed allergic symptoms of the oral and pharyngeal mucosa, were evaluated. The risk factors for oral allergy syndrome were determined.

Subjects: The study included 277 outpatients who underwent View39 allergy testing in the Department of Otolaryngology and Head and Neck Surgery.

Period: April 1, 2018, to April 30, 2019.

Method: We examined the sensitization rates of inhaled and food allergens (class ≥ 1 by ImmunoCAP), the correlation between inhaled allergens, the prevalence of oral allergy syndrome, blood eosinophil count and serum total immunoglobulin E (IgE) level at the time of the first visit, patient's chief complaint and background characteristics, and background characteristics of patients who developed allergic symptoms of the oral and pharyngeal mucosa. Furthermore, logistic regression analysis was performed for prevalent and non-prevalent oral allergy syndromes to identify the inhaled allergens with a significant impact. These were based on the medical records obtained through an interview with the outpatient physician.

Results: Fifteen patients developed allergic symptoms of the oral and pharyngeal mucosa. Most patients had symptoms localized in the oropharynx. However, there were severe cases, involving systemic symptoms. The most common causative foods included apples, kiwis, and bananas. Overlapping sensitization to multiple inhaled pollen allergens was observed in multiple cases. A high rate of sensitization to the birch family was observed. The eosinophil count and total IgE level did not differ significantly between subjects with and without allergic symptoms of the oral and pharyngeal mucosa. Logistic regression analysis was performed on the prevalent and non-prevalent oral allergy syndromes to examine the odds ratio. The odds ratio was significantly higher for pollen allergens, especially the birch family. Many patients exhibited multiple sensitizations to other inhaled allergens as well.

Consideration: Sensitization to the birch family is important in developing oral allergy syndrome, and multiple sensitizations to other inhaled allergens were statistically impactful.

Conclusion: When evaluating cases involving birch sensitization and multiple sensitizations, documented by specific IgE antibodies, patients who developed oral allergy syndrome but did not report their symptoms should

be interviewed regarding their oral and pharyngeal mucosal symptoms. Otorhinolaryngologists should be aware of this specific disease. A thorough interview, appropriate treatment, and patient guidance will lead to preventing minor symptoms and serious systemic symptoms.

Key words : Food allergy, Oral allergy syndrome, PFAS, Birch family

(2021年1月29日受稿, 2021年7月14日受理)

はじめに

アレルギー疾患は重症化, 多抗原感作, 低年齢化が進んでおり, 現在本邦では2人に1人は何らかのアレルギー疾患を有しているとされている¹⁾。これを受け, 日本ではアレルギー疾患対策基本法(平成26年6月27日)²⁾が制定され国を挙げての対策が進みつつある。近年, アレルギー性鼻炎の有病率が増加傾向にあり, 都道府県別有病率は2008年から2019年の11年間で全国的に増加しており, 特に大阪においてはスギ花粉症が25.2%から36.9%へ, スギ以外の花粉症が17.3%から27.4%へ, 花粉症全体が27.4%から39.3%へ, アレルギー性鼻炎全体が36.6%から45.3%へと増えていることが明らかになった^{3,4)}。また食物アレルギーの有病率も増加傾向にあるとされており⁵⁾, 小児期では食物アレルギーの主科が小児科であるのに対して, 成人では食物アレルギーに対する担当科が一定でなく, 対策が十分なされているとは言い難い。

近年, 口腔アレルギー症候群(Oral Allergy Syndrome: OAS)⁶⁾が注目されており, 通常食物アレルギーとは異なり, 消化吸収の前段階で主に口腔咽頭部で症状発現を呈する即時型食物アレルギーである。多くは食物摂取後15分以内に口腔・咽頭粘膜の刺激感や掻痒感, 閉塞感などが出現し, 中には消化器症状や呼吸器症状などの重篤な全身症状を伴う場合もある。原因食物としては花粉アレルゲンやゴムラテックスのアレルギーと交差反応を示す果物や野菜などが代表的で, それぞれ花粉-食物アレルギー症候群⁷⁾やラテックス-フルーツ症候群⁸⁾と呼ばれている。

今回我々は花粉と果物が持つ共通コンポーネントによる花粉-食物アレルギー症候群(Pollen-Food Allergy Syndrome: PFAS)に注目した。多くは口腔・咽頭粘膜症状を呈するが, 症状が軽度であるため看過されている可能性があり, 重篤な全身症状を引き起こす場合もあるためこのような患者に対しても注意が必要である。

我々耳鼻咽喉科が日常診療で最も遭遇するアレルギー疾患はアレルギー性鼻炎であり, 特に花粉症の割合が高い。このようにアレルギー性鼻炎患者が増加する中で,

実は口腔アレルギー症候群(特にPFAS)を有するにも関わらず, 患者自身が症状を訴えない場合が一定数存在する可能性があり, 我々耳鼻咽喉科医は留意すべきと考ええる。

今後もアレルギー疾患は増加の一途を辿ると予想され, 実臨床においてはより簡便で, 実施可能な科を限定することなく, さらに患者の身体的・精神的負担の少ない手法による検査の普及が望ましいと考える。我々の施設ではViewアレルギー39(View39, Thermo Fisher Scientific Inc)⁹⁾を導入しており, これは吸入系や食物系アレルゲンの計39項目を少量の血液検体で測定することが可能である。特にPFAS症例のスクリーニングに有用である可能性が高いと考えられている。

今回, 関西医科大学総合医療センター耳鼻咽喉科外来患者の中で本検査を施行した症例に対して吸入アレルゲンと食物アレルゲンの陽性率を検討し, 実際に口腔・咽頭粘膜症状を発症している患者に関する検討を行った。さらに口腔アレルギー症候群の危険因子となる背景についても検索し報告する。

対象と方法

対象: 2018年4月1日~2019年4月30日の期間中にViewアレルギー39(View39, Thermo Fisher Scientific Inc)を施行された関西医科大学総合医療センター耳鼻咽喉科での外来患者計277症例。また本検討ではView39のclass1以上で感作ありと定義した。

方法: 吸入アレルゲン・食物アレルゲンの感作率(View39でclass1以上)と各吸入アレルゲン同士の相関係数について検討し, 口腔アレルギー症候群の有病率についても検討した。また初診時の血中好酸球数, 血清総IgE値, 患者の主訴や背景(鼻アレルギー症状およびアレルギー性鼻炎, 気管支喘息, アトピー性皮膚炎の有無)について検索を行った。また実際に口腔・咽頭粘膜症状を有した患者の背景(口腔・咽頭粘膜症状, 口腔・咽頭粘膜症状以外の症状, 花粉抗原, 原因食物, 基礎疾患)についても検討を行った。さらに口腔アレルギー症候群患者の感作陽性吸入アレルゲンに対してロジスティック

回帰分析を行い、統計学的に影響を与えうる吸入アレルゲンについてオッズ比を検討した。なお、上記の患者の主訴・背景や症状を呈した原因食物については外来担当医の問診を元に診療録記載から判断した。

統計解析

特異的IgE抗体同士の相関はSpearmanの順位相関を用い、相関係数の絶対値0.6以上を高い相関とした。口腔・咽頭粘膜症状の有無と好酸球数、総IgE値のそれぞれ2群間の解析はMann-WhitneyのU検定により有意差を検定した。口腔アレルギー症候群の統計学的影響因子の検討は特異的IgE抗体と口腔・咽頭粘膜症状の有無について多変量ロジスティック回帰分析を行った。なお、影響因子の検討では花粉アレルゲンについてはスギ、ヒノキどちらか少なくとも一方が陽性であればヒノキ科陽性とし、他の花粉アレルゲン3種についても同様に科ごとにまとめ解析を行った。統計解析にはPython ver3.7を使用し、すべての統計値は $p < 0.05$ を有意とした。

なお、本研究は関西医科大学研究倫理審査委員会の承認を得た（承認番号2020098）。

結 果

患者背景について

277症例の患者背景について表1に示す。男性144例、女性133例であり年齢の中央値は50歳であった。アレルギー疾患の背景はアレルギー性鼻炎が207例、気管支喘息が84例、アトピー性皮膚炎が10例であった。鼻症状の主訴はくしゃみ12例、鼻汁73例、後鼻漏26例、鼻閉145例であった（表1）。

全体の感作について

花粉吸入アレルゲンの感作率はカモガヤ28.9%（80例）、オオアワガエリ28.5%（78例）、ブタクサ16.6%（46例）、ヨモギ15.2%（42例）、スギ54.1%（150例）、ヒノキ41.9%（116例）、ハンノキ20.6%（57例）、シラカンバ18.4%（51例）であった（表2a）。また、食物アレルゲンの感作率はリンゴ15.2%（42例）、キウイ11.2%（31例）、

表1 患者背景

年齢	50 [35-63]
男：女	144:133
アレルギー疾患	
アレルギー性鼻炎 +/－	207/70
気管支喘息 +/－	84/193
アトピー性皮膚炎 +/－	10/267
鼻症状の主訴	
くしゃみ	12
鼻汁	73
後鼻漏	26
鼻閉	145

バナナ14.8%（41例）、ピーナッツ7.2%（20例）、大豆5.8%（16例）であった（表2b）。

各吸入アレルゲン同士の相関について

各吸入アレルゲン同士の相関についてSpearmanの順位相関を用いて統計解析を行ったところ、0.75と最も高い相関を示しているものはカバノキ科（ハンノキ・シラカンバ）とリンゴであった（図1）。

口腔アレルギー症候群の有病率とその患者背景

本研究対象患者において、口腔アレルギー症候群の有病率は277症例中15例（5.4%）であり、これらの背景について検討した（表3）。男女比は女性が多い傾向であっ

表2b 食物アレルゲンの感作率（class>1）

果物			豆類	
リンゴ	キウイ	バナナ	ピーナッツ	大豆
15.2% (42)	11.2% (31)	14.8% (41)	7.2% (20)	5.8% (16)

表2a 花粉吸入アレルゲンの感作率（class>1）男性144名、女性133名（4-87歳：平均48.8歳）

イネ科		キク科		ヒノキ科		カバノキ科	
カモガヤ	オオアワガエリ	ブタクサ	ヨモギ	スギ	ヒノキ	ハンノキ	シラカンバ
28.9% (80)	28.5% (78)	16.6% (46)	15.2% (42)	54.1% (150)	41.9% (116)	20.6% (57)	18.4% (51)

図1 各吸入アレルゲン同士の相関係数

特異的IgE抗体同士の相関はSpearmanの順位相関を用い、相関係数の絶対値0.6以上を高い相関とした。枠内のハンノキ・シラカンバとリンゴが0.75と最も高い相関係数を示していた。

た。これらの症例のうち全例で口腔・咽頭粘膜に局限した掻痒感や刺激感の訴えがみられたが、鼻閉・鼻汁など口腔・咽頭粘膜以外の症状や中には呼吸困難や気分不良など全身症状を呈する症例もあった。

また合併する疾患は10代の2名はアナフィラキシー症状を呈する全身性の重症アレルギー疾患であったが、20代以降の成人ではアレルギー性鼻炎など局所症状を呈する疾患であった。

口腔・咽頭粘膜症状を呈した実際の原因食物

患者の問診から聴取し得た実際の原因食物について表3と図2に示す。リンゴをはじめモモ、イチゴ、ビワ、サクランボ、イチジクなどバラ科の食物で症状を呈する例が多くみられたが、その他メロンやキウイ、バナナ、トマトなども原因食物として挙げられた。

口腔・咽頭粘膜症状を呈した患者の花粉アレルゲン感作

口腔・咽頭粘膜症状を呈した15例に対して感作を示した花粉アレルゲンの項目を図3に示す。カバノキ科・キク科・ヒノキ科・イネ科の多重感作例が多くみられ、15例中6例を占めていた。その他少なくとも2種類以上の重複感作を示している例がカバノキ科・キク科・ヒノキ科で2例、カバノキ科・ヒノキ科で3例、カバノキ科・イネ科で1例、イネ科・ヒノキ科で1例と計7例であった。またヒノキ科単独感作が1例、陰性例が1例のみ認められた。その他15例中12例と全体の75%でカバノキ科の感作が陽性であった(図3)。

血中好酸球数・血清総IgE値について

口腔・咽頭粘膜症状あり群となし群で血中好酸球数と血清総IgE値について統計解析を行ったところ、血中好酸球数はp値=0.61(図4a)、血清総IgE値はp値=0.09(図4b)と両者ともに有意差は認められなかった。

口腔アレルギー症候群において統計学的に影響を与える各吸入アレルゲンのオッズ比

口腔アレルギー症候群において統計学的に影響を与える各吸入アレルゲンについて多変量ロジスティック回帰分析を行い、オッズ比1以上の吸入アレルゲンが統計学的に口腔アレルギー症候群を発症しやすい因子として検討した(図5)。

花粉アレルゲンで高いオッズ比(カバノキ科オッズ比17.83, $p = 0.00$ /キク科4.97, $p = 0.004$ /ヒノキ科5.24, $p = 0.017$)を呈しており、統計学的に口腔アレルギー症候群に影響を与える因子と考えられ、特にカバノキ科が口腔アレルギー症候群の発症に最も関連性が高いと考えられた。その他の吸入アレルゲンについてはネコ皮膚(オッズ比5.32, $p = 0.004$)・イヌ皮膚(オッズ比5.486, $p = 0.002$)でオッズ比が高く、また統計学的には有意差が認められなかったが、イネ科(オッズ比2.85, $p = 0.076$)、ダニ(オッズ比2.9, $p = 0.06$)、ハウスダスト(オッズ比2.51, $p = 0.112$)、カンジダ(オッズ比2.08, $p = 0.262$)でもオッズ比は高い傾向にあった。

考 察

口腔アレルギー症候群(Oral Allergy Syndrome; OAS)は近年増加傾向であり、中でも学童期以降から成人の間で花粉と果物が持つ共通コンポーネントにより交差反応を示し、口腔・咽頭粘膜症状を呈する花粉-食物アレルギー症候群(Pollen-Food Allergy Syndrome; PFAS)が注目されている。

PFASは花粉の種類によって交差する果物・野菜の組合せが異なることが報告されており¹⁰⁾、特にカバノキ花粉感作例ではバラ科食物と交差反応を示すことが多く、片田ら¹¹⁾の報告では、その約35~62%でOASを合併すると言われている。この交差反応を示す背景には食物の生体防御タンパクとされるアレルゲンコンポーネントがある。これは食物が外敵から身を守るために誘導するタンパク質群であるため、植物界に広く分布しており、代表的な共通アレルゲンコンポーネントとしてPR-10(Pathogenesis-related protein-10)、プロフィリン、LTP(Lipid transfer protein)などが知られている^{12,13)}。シラカンバのメインコンポーネントはBet v1やBet v2であ

表3 口腔・咽頭粘膜症状などを呈する15例の患者背景

年齢	性別	口腔・咽頭粘膜 症状	口腔・咽頭粘膜以外 の症状	花粉抗原	原因食物	合併疾患
13	M	口腔掻痒感	後鼻漏	カバノキ科, イネ科	リンゴ, キウイ (モモ, メロン)	慢性副鼻腔炎, アレルギー性鼻炎
15	F	口腔掻痒感	鼻汁	カバノキ科, キク科, ヒノキ科, イネ科	リンゴ (メロン)	食物依存性運動 誘発 アナフィラキシー
17	F	口腔・咽頭掻痒感	鼻閉・鼻汁	カバノキ科, キク科, ヒノキ科, イネ科	リンゴ (イチゴ, トマト, スイカ, ピーナッツ)	食物アレルギー
26	F	口腔掻痒感	鼻閉・鼻汁	陰性	キウイ (メロン, スイカ)	アレルギー性鼻炎
30	F	口腔掻痒感	鼻汁	カバノキ科, キク科, ヒノキ科, イネ科	リンゴ, キウイ, パナナ	小麦アレルギー
34	M	口腔・咽頭刺激感	呼吸苦 (イチジク)	カバノキ科, キク科, ヒノキ科, イネ科	キウイ (イチジク, メロン, スイカ)	アレルギー性鼻炎
35	M	口腔・咽頭掻痒感	なし	イネ科, ヒノキ科	リンゴ (イチゴ, モモ, サクランボ, メロン, バナナ, トマト)	なし
41	M	口腔掻痒感	鼻汁	カバノキ科, キク科, ヒノキ科	リンゴ, キウイ, パナナ	アレルギー性鼻炎, 慢性副鼻腔炎
43	F	口腔掻痒感	気分不良 (キウイ), 鼻閉	ヒノキ科	キウイ	慢性副鼻腔炎
44	F	口腔掻痒感	鼻汁	カバノキ科, キク科, ヒノキ科	リンゴ, キウイ, パナナ	好酸球性副鼻腔炎, 気管支喘息
50	F	口腔掻痒感	後鼻漏	カバノキ科, ヒノキ科	リンゴ	好酸球性副鼻腔炎, 気管支喘息
57	F	口腔掻痒感	なし	カバノキ科, ヒノキ科	リンゴ	食物アレルギー
57	M	咽頭掻痒感	咳嗽	カバノキ科, ヒノキ科	リンゴ	アレルギー性鼻炎
60	F	咽頭掻痒感	咳嗽	カバノキ科, キク科, ヒノキ科, イネ科	リンゴ (ビワ, モモ, 大豆, ピーナッツ)	アレルギー性鼻炎, 気管支喘息
63	M	口腔掻痒感	鼻汁・鼻閉	カバノキ科, キク科, ヒノキ科, イネ科	リンゴ, キウイ	アレルギー性鼻炎

り, そのホモログとしてPR-10やプロフィリンが存在する。半数以上がPR-10によるバラ科食物やキウイ, 豆類のPFASと報告されており¹⁴⁾, 次いでプロフィリンによるメロンやスイカなどのウリ科のPFASが多いとされている。プロフィリンはすべての真核細胞に存在し, 細胞骨格の形成に関与しているため, 多種の花粉がプロフィリンの感作源になる可能性があるとされている¹⁵⁾。このように花粉抗原に感作をもつ人がこれらの食物を摂取することで交差反応し, 口腔・咽頭粘膜症状を呈するのが

PFASの病態である。

今回使用したView39はFEIA法を用いた検査法でありCAP-RAST法と相同性が高いとされている¹⁶⁾。また吸入アレルギーや食物アレルギーを含む全39項目を少量の検体から測定することが可能であり, PFASのスクリーニングとして有用な検査と考えられている。本検討は主に大阪府を中心とした関西圏における感作率を示しており, 過去の報告¹⁷⁾によると, 関西圏 (7府県) でのそれぞれの平均感作率はカモガヤ29.1%, ブタクサ18.2%, ヨモ

図2 症状発現を呈する実際の原因食物

患者の問診から聴取できた口腔・咽頭粘膜症状を呈する原因食物を提示した。枠内はいずれもバラ科の食物である。

図3 口腔・咽頭粘膜症状を呈した16例の花粉アレルギー感作陽性例の割合

全科重複感作例が6例と最も多かった。また少なくとも2科以上の重複感作例が8例を占めていた。ヒノキ科のみ単独感作は1例、陰性は1例であった。

図4 (a) 口腔・咽頭粘膜症状あり群（赤）となし群（青）における血中好酸球数比較
こちらは有意差を認めなかった。
(b) 口腔・咽頭粘膜症状あり群（赤）となし群（青）における血清総IgE値比較
こちらは有意差を認めなかった。

図5 口腔アレルギー症候群に影響を与える各吸入アレルゲンのOdds比

花粉アレルゲンとその他の吸入アレルゲンを提示した。オッズ比1以上を発症に影響を与える因子とした。花粉アレルゲン（カバノキ科オッズ比13.31, $p = 0.00$ /イネ科3.44, $p = 0.021$ /キク科4.33, $p = 0.007$ /ヒノキ科5.69, $p = 0.017$)はいずれもオッズ比が高かったがカバノキ科が最も高かった。その他の吸入アレルゲンではネコ皮膚（オッズ比4.71, $p = 0.006$ ）・イヌ皮膚（オッズ比5.07, $p = 0.003$ ）でオッズ比が高かった。統計学的有意差はなかったが、ダニ（オッズ比2.36, $p = 0.12$ ）、ハウスダスト（オッズ比2.08, $p = 0.199$ ）、カンジダ（オッズ比1.9, $p = 0.286$ ）でもオッズ比は高い傾向であった。

ギ17.1%, スギ57.6%, ヒノキ42.7%, ハンノキ13.8%であり、本検討と同程度の感作率であった。

当科におけるカバノキ科感作陽性中の口腔アレルギー症候群の有病率は20%（60例中12例）であり、片田らの報告¹¹⁾より当科の有病率は低値であった。この理由として、片田らはアレルギー性鼻炎患者を対象とした研究であったが、本研究ではアレルギー疾患を有する患者に限定していない（アレルギー性鼻炎の有病率は74.7%）ことが影響したと考える。

また今回の検討でPFASの病態には花粉アレルゲン感作、特にカバノキ科感作が陽性であること、さらにイヌ・ネコ皮膚抗原への感作がPFASの発症に影響を与える因子である可能性が考えられた。花粉感作に関しては、1例のみヒノキ科単独感作でのPFAS発症がみられたが、多くは多重に感作しており、過去の報告¹⁸⁾でも同様の結果であった。このように多重感作が起こる背景として、スギ花粉による単独感作で起こるアレルギー性鼻炎のような典型的なI型アレルギーとは異なる病態が予想され

た。加えてイヌ・ネコ皮膚抗原は長期にわたるペット飼育歴のため、長期間抗原に曝露され、その結果成人になってPFASを発症させる誘発因子になり得ると考えられた。また、今回統計学的にはダニ・ハウスダスト・真菌は有意な関連性はないとの結果であり、気管支喘息などType2炎症に関わる自然免疫の病態^{19, 20)}とも異なるが、このような多重感作が発症の因子であることを考慮すると、獲得免疫と自然免疫の中間に位置するような病態ではないかと予想された。

また、今回口腔・咽頭粘膜症状を訴える患者については当科外来診療医の間診にばらつきがあり、アレルギー検査上はPFASの可能性が高い症例を見逃しており、問診がなされていない例も見受けられた。そのため今後の課題としては山本ら²¹⁾のように口腔アレルギー症状についての問診シートを作成し、特に疑わしい症例についてはClosed/Open questionで患者に回答してもらい、症状の訴えを促す必要があると考える。

花粉症を代表疾患とするアレルギー性鼻炎や口腔・咽頭粘膜症状を呈する疾患は、当科が取り扱う機会が多く、PFASを合併している可能性を念頭に診療に携わることが必要だと考える。口腔・咽頭粘膜症状以外に約1~2%でアナフィラキシーなど重篤な全身症状を呈する場合もあり^{22, 23)}、疑い症例に対しては留意する必要がある。またPFASの診断・検査²⁴⁾に関しては、まず病歴聴取が重要であり、特異的IgE抗体検査（粗抗原・コンポーネント）や皮膚プリック検査、食物経口負荷試験が行われる。治療についてはまだ確立されたものはないが、耳鼻咽喉科医としては、まず背景にあるアレルギー性鼻炎の治療、そして原因食物がはっきりしていれば、除去や加熱・加工を行った食品を摂取するなどの指導を行う。症状が軽度であることから原因食物の完全除去をすべきかどうかは検討課題とされているが、全身症状を認める例では除去・回避をする必要がある。またPFASを引き起こすアレルゲンタンパク質は加熱や加工に弱く、症状誘発が緩和されるため、これらの食品を摂取することも推奨される。近年、免疫療法に関する報告²⁵⁾も増えてきたが、まだ一定の見解は得られておらず、適応については今後も慎重に判断する必要がある。

また本研究の限界について述べる。一つは診療録記載を元にした後方視的研究であり、問診などについて主治医の診療録記載が不十分な可能性があることである。もう一つは、本研究では粗抗原のみの検討でコンポーネントの測定を行っておらず、原因花粉の特定はできていないことである。多変量ロジスティック回帰分析においてもカバノキ科以外にキク科、ヒノキ科など過去にPFAS

との関連が指摘されている抗原が「影響力あり」となっており、相当数PFASの患者が含まれている可能性を示唆しているが、原因花粉抗原について強い結論を得ることはできなかった。原因食物について代表的なものとして、カバノキ科ではリンゴをはじめとしたバラ科食物であるが、その他キク科ではスイカやメロン・キウイ・バナナ、ヒノキ科ではトマト、イネ科ではスイカ・メロン・トマトなどが挙げられ、本研究でも患者の症状発現を呈した原因食物にはこれらも含まれており、カバノキ科以外の花粉アレルゲンによるPFASも含まれている可能性がある。さらに、バナナやキウイなどの原因食物からはラテックス-フルーツ症候群患者が含まれている可能性も排除できない。以上の限界を考えると、今後さらに厳密な評価を行う研究を期待したい。しかし、我々の研究は耳鼻咽喉科患者において口腔アレルギー症候群に関する問診を丁寧に行うことが重要であることを示唆しているという点で意義のあるものと考えられる。

結 論

口腔アレルギー症候群、特にPFASの病態にはカバノキ科感作と、その他の吸入アレルゲンへの多重感作が重要な影響因子と考えられた。今後、アレルギー疾患の増加とともにPFASも増加することが予想され、特異的IgE抗体測定の結果、カバノキ科感作例や多重感作例に対しては口腔・咽頭粘膜症状の有無を丁寧に問診することによって、PFASのスクリーニングが可能となり、軽微な症状から重篤な全身症状まで予防・回避することに繋がると考えられた。PFASは口腔咽頭症状を呈することからも、特に耳鼻咽喉科医は診療にあたる機会も今後増えていくと考えられ、正確な病態理解や適切な検査・指導・治療を行うことがより一層求められるだろう。

本論文の要旨は第58回日本鼻科学会総会・学術講演会(令和元年10月4日：東京都)で発表された。

参考文献

- 1) 西間三馨：アレルギー疾患対策基本法とアレルギー診療の均霑化。アレルギー 2017; 66: 190-203.
- 2) 厚生労働省：アレルギー疾患対策基本法 平成26年6月27日。 <https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10905100-Kenkoukyoku-Ganshippeitaisakuka/0000112472.pdf> (2020年5月13日閲覧)
- 3) 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会：鼻アレルギー診療ガイドライン—通年性鼻炎と花粉症—2016年版(改訂第8版)。第2章 疫学。ライフ・サイエンス、東京；2015: pp.8-13.
- 4) 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会：鼻アレルギー診療ガイドライン—通年性鼻炎と花粉症—2020年版(改訂第9版)。第2章 疫学。ライフ・サイエンス、東京；2020: pp.8-13.
- 5) 今井孝成, 杉崎千鶴子, 海老澤元広：消費者庁「食物アレルギーに関連する食品表示に関する調査研究事業」平成23年 即時型食物アレルギー全国モニタリング調査結果報告。アレルギー 2016; 65: 942-946.
- 6) Amlot PL, Kemeny DM, Zachary C, et al: Oral allergy syndrome (OAS): Symptoms of IgE-mediated hypersensitivity to foods. Clin Allergy 1987; 17: 33-42.
- 7) Ma S, Sicherer SH, Nowak-Wegrzyn A, et al: A survey on the management of pollen-food allergy syndrome in allergy practices. J Allergy Clin Immunol 2003; 112: 784-788.
- 8) Wagner S, Breiteneder H: The latex-fruit syndrome. Biochem Soc Trans 2002; 30: 935-940.
- 9) BML Information: View アレルギー 39. <http://uwb01.bml.co.jp/kensa/pdf/BML2016-3.pdf> (2020年5月13日閲覧)
- 10) 日本小児アレルギー学会：食物アレルギー診療ガイドライン2016。協和企画、東京；2016.
- 11) 片田彰博：口腔アレルギー症候群の現状：喉頭アレルギーとの異同。口咽科 2014; 27: 55-62.
- 12) 松倉節子, 相原道子：特集食物アレルギーアップデート。食物アレルギーの特殊型 1) 口腔アレルギー症候群 (oral allergy syndrome)。アレルギー・免疫 2010; 17: 1031-1038.
- 13) Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, et al: EAACI molecular allergology user's guide. Pediatric Allergy Immunol 2016; 27(S23): 1-250.
- 14) Fernandes H, Michalska K, Sikorski M, et al: Structural and functional aspects of PR-10 proteins. FEBS J 2013; 280: 1169-1199.
- 15) Vrtala S, Wiedemann P, Mittermann I, et al: High-level expression in *Escherichia coli* and purification of recombinant plant profilins: Comparison of IgE-binding capacity and allergenic activity. Biochem Biophys Res Commun 1996; 226: 42-50.
- 16) Matsubara A, Hozawa J, Shinkawa H, et al: Comparison of CAP-FEIA and RAST in the diagnosis of nasal allergy. Practica Oto-Rhino-Laryngologica 1992; 85: 1229-1234.

- 17) 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会：鼻アレルギー診療ガイドライン—通年性鼻炎と花粉症—2020年版（改訂第9版）．第4章 検査・診断．ライフ・サイエンス，東京；2020: 22-36.
- 18) Osawa Y, Ito Y, Takahashi N, et al: Epidemiological study of oral allergy syndrome in birch pollen dispersal-free regions. *Allergol Int* 2020; 69: 246-252.
- 19) Fahy JV: Type 2 inflammation in asthma—Present in most, absent in many. *Nat Rev Immunol* 2015; 15: 57-65.
- 20) Muraro A, Lemanske RF Jr, Hellings PW, et al: Precision medicine in patients with allergic diseases: Airway diseases and atopic dermatitis—PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 1347-1358.
- 21) 山本哲夫, 朝倉光司, 白崎英明, 他：シラカバ花粉IgE陽性の口腔咽頭過敏症における各種花粉とプロフィリン（Bet v2）感作との関係. *日耳鼻* 2019; 122: 209-215.
- 22) Mansoor DK, Sharma HP: Clinical presentations of food allergy. *Pediatr Clin North Am* 2011; 58: 315-326.
- 23) Sicherer SH, Sampson HA: Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 116-125.
- 24) 伊藤浩明：食物アレルギーのすべて 基礎から臨床・社会的対応まで．III食物アレルギーの臨床各論．G果物アレルギー．診断と治療社，東京；2017; 188-195.
- 25) 津曲俊太郎, 森 里美, 石津博子, 他：花粉-食物アレルギー症候群に対するシラカバ花粉エキスパ下免疫療法の有効性の検討. *アレルギー* 2018; 67: 211-218.