症　　例

イネ科花粉症との交差反応により発症した小麦依存性運動誘発アナフィラキシーの小児例

越智康之[1]・千貫祐子[1]・太田征孝[2]
高垣謙二[3]・山﨑　修[1]

A Pediatric Case of Wheat-Dependent Exercise-Induced Anaphylaxis Caused by Cross-Reaction with Grass Pollinosis

Yasuyuki OCHI[1], Yuko CHINUKI[1], Masataka OTA[2], Kenji TAKAGAKI[3] and Osamu YAMASAKI[1]

8歳，男児。基礎疾患として4歳時発症の花粉症（ゴールデンウィーク後に症状あり）があった。初診の2週間前，夕食摂取後に入浴したところアナフィラキシーを発症し，総合病院の救急外来で治療を受けた。その後，原因精査目的で当科を紹介され受診した。血中抗原特異的IgE検査で，夕食時の食物のうち小麦関連抗原特異的IgEのみが陽性で，好塩基球活性化試験において小麦phosphate-buffered saline分画とアルカリ分画の添加で好塩基球の活性化を認めた。さらに血中抗原特異的IgE検査でイネ科花粉特異的IgEが強陽性であったことから，ハルガヤ花粉を用いた阻害試験を施行した結果，小麦水溶性タンパク質とハルガヤ花粉との交差反応を認めたため，イネ科花粉症に交差反応して発症した小麦による食物依存性運動誘発アナフィラキシー（food-dependent exercise-induced anaphylaxis：FDEIA）と診断した。なお，20歳未満の小麦によるFDEIA患者で陽性となりやすい高分子量グルテニンについて，ドットブロット法にて解析を行ったが，患者血清IgEの結合は認めなかった。花粉症発症の低年齢化が進んでいる昨今，小児の花粉症のみならず，小児の花粉―食物アレルギー症候群にも注意が必要と思われる。

Key words：イネ科花粉，花粉―食物アレルギー症候群，小麦依存性運動誘発アナフィラキシー，小児

はじめに

食物依存性運動誘発アナフィラキシー（food-dependent exercise-induced anaphylaxis：FDEIA）は，原因食物を摂取したのみではアレルギー症状が現れず，原因食物摂取に運動や非ステロイド性抗炎症薬（non-steroidal anti-inflammatory drugs：NSAIDs）内服などの二次的な要因が加わった時のみアレルギー症状が現れる，IgE依存性即時型食物アレルギーの一病型である。食後の運動が増える学童期以降で発症しやすい。原因食物としては小麦が最も多く，約6割を占め，成人ではω-5グリアジンが原因抗原となることが多く，20歳未満では高分子量グルテニンが原因抗原となることが多い。一方で，花粉―食物アレルギー症候群（pollen-food allergy syndrome：PFAS）は，花粉症患者が原因となる花粉タンパク質と類似の構造のタンパク質を有する果物や野菜を摂取した際に，交差反応のためにアレルギー症状を呈する疾患である。そして近年，イネ科花粉症に交差反応する小麦FDEIAの存在が明らかとなった。今回，われわれはイネ科花粉症に交差反応して発症したと考えられる8歳男児の小麦FDEIAの症例を経験した。花粉症発症の低年齢化が進んでいる昨今，小児の花粉症のみならず，小児のPFASにも注意が必要と思われる。

1）島根大学医学部皮膚科学講座
Department of Dermatology, Shimane University Faculty of Medicine
2）おおた皮膚科クリニック
Ota Dermatology Clinic
3）高垣皮膚科クリニック
Takagaki Dermatology Clinic
（2024年4月1日　受付・2024年5月2日　採用決定）
別刷請求先：〒693-8501　島根県出雲市塩冶町89-1
島根大学医学部皮膚科学講座
越智　康之
e-mail　oddnight@med.shimane-u.ac.jp

症　　例

患者：8歳，男児

主訴：アナフィラキシーの原因精査目的

現病歴：初診1カ月前に原因不明の蕁麻疹が出現し，近医の皮膚科で処方された抗ヒスタミン薬を内服し改善した。その2週間後，20時ごろに夕食（白米，海苔，マカロニサラダ，カレイのみりん干し）を摂取して，21時ごろに入浴した。その後全身に蕁麻疹が出現し（**図1**），咳嗽，呼吸苦，気分不良，腹痛が出現したため，当院の救急外来を



図1　夕食後の入浴時に出現した蕁麻疹（保護者提供による。提示に関する本人および保護者の同意あり。）
全身に浮腫性紅斑を認める

受診した。アナフィラキシーの診断で，d-クロルフェニラミンマレイン酸塩とヒドロコルチゾンコハク酸エステル投与が行われ，症状は改善した。その後，原因精査目的に当科へ紹介となった。

既往歴：花粉症（4歳発症，ゴールデンウィーク後に症状あり），アトピー性皮膚炎

家族歴・生活歴：特記事項なし

当科初診時現症：皮膚に乾燥傾向あり，背部に苔癬化があった

臨床検査所見（下線は異常値，カッコ内は正常値を示す）：白血球数 5200/μl，Neut 37.2%，Eosin 6.3%，Lymph 51.7%，Hb 12.4 g/dl，Plt 27.6万/μl，AST 20 U/l，ALT 10 U/l，LDH 172 U/l，CK 75 U/l，BUN 12.7 mg/dl，Crea 0.41 mg/dl（0.65～1.07），Na 141 mmol/l，K 4.1 mmol/l，Cl 108 mmol/l，CRP 0.01 mg/dl，TARC 1664.8 pg/ml（＜743），総 IgE 1089 IU/ml（≦170）

抗原特異的 IgE 検査（イムノキャップ™，括弧内はクラス，下線は異常値）：ハルガヤ 214.31 U_A/ml（6），カモガヤ 267.18 U_A/ml（6），オオアワガエリ 334.75 U_A/ml（6），卵白＜0.10 U_A/ml（0），卵黄＜0.10 U_A/ml（0），小麦 5.01 U_A/ml（3），グルテン 2.01 U_A/ml（2），ω-5 グリアジン＜0.10 U_A/ml（0），アジ＜0.10 U_A/ml（0），カレイ＜0.10 U_A/ml（0），サケ＜0.10 U_A/ml（0），アニサキス 0.13 U_A/ml（0）

好塩基球活性化試験（CD203c 発現定量）：**図2** に結果を示す。小麦 phosphate-buffered saline（PBS）分画（主に水溶性タンパク質）と小麦アルカリ分画（主にグルテニン）の添加にて好塩基球の活性化を認めるが，小麦エタノール分画（主にグリアジン）と精製 ω-5 グリアジンでは活性化を認めない。

ドットブロット法：**図3** に結果を示す。ドットブロット法にて，患者血清 IgE の高分子量グルテニンへの反応性を解析したが，陰性であった。

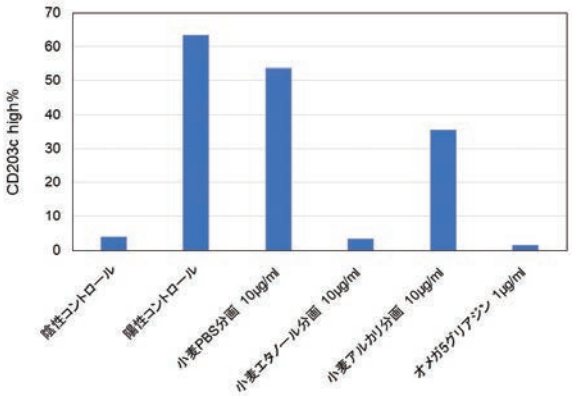


図2　小麦タンパク質添加による好塩基球活性化試験（CD203c 発現定量）
小麦 PBS 分画（主に水溶性タンパク質）と小麦アルカリ分画（主にグルテニン）の添加にて好塩基球の活性化を認めるが，小麦エタノール分画（主にグリアジン）と精製 ω-5 グリアジンでは活性化を認めない

ウェスタンブロット法による小麦タンパク質特異的 IgE の検出：**図4** に結果を示す。患者血清中に，30 kDa 付近，60 kDa 付近の小麦水溶性タンパク質に対する IgE が検出された。なお，陽性コントロールには既にイネ科花粉症に交差反応して小麦 FDEIA を発症したと診断した成人症例の血清を使用した。

ハルガヤ花粉による阻害試験：**図5** に結果を示す。患者血清 IgE の小麦水溶性タンパク質，ハルガヤ花粉への反応は，阻害剤として用いたハルガヤ花粉の濃度依存性に減弱，消失し，両者の交差反応が認められる。

診断：イネ科花粉症との交差反応により発症した小麦依存性運動誘発アナフィラキシー（wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis，WDEIA）

治療および経過：二次的要因がなければ小麦摂取自体は問題ないとのことであったが，小麦製品は毎日摂取するとのことであったため，非鎮静性第二世代抗ヒスタミン薬の定期内服を開始した。小麦製品摂取と運動や NSAIDs 内服の組み合わせの回避を指導し，時々小麦摂取後に運動が加わることがあり軽微な蕁麻疹が出現するものの，日常生活に大きな支障はみられていない。

か　ん　が　え

FDEIA は特定の食物摂取後の運動負荷によってアナフィラキシーが誘発される病態である。原因食物摂取後の運動により，より強い臨床症状を誘発されるほか，運動以外でもストレス，NSAIDs などの薬剤でも症状が惹起されることが知られている。また，運動終了直後に小麦を摂取することで症状誘発がみられることもある[1)]。症状は即時型アレルギー症状と同様であり，皮膚症状（蕁麻疹・紅斑・瘙痒感など）・呼吸器症状（咳嗽・呼吸困難など）・粘膜症状（眼瞼腫脹・口腔不快感など）・消化器症状（腹痛・嘔吐・下痢など）がみられることが多い[1)]。

本邦において，FDEIA の原因食物として最も頻度が高

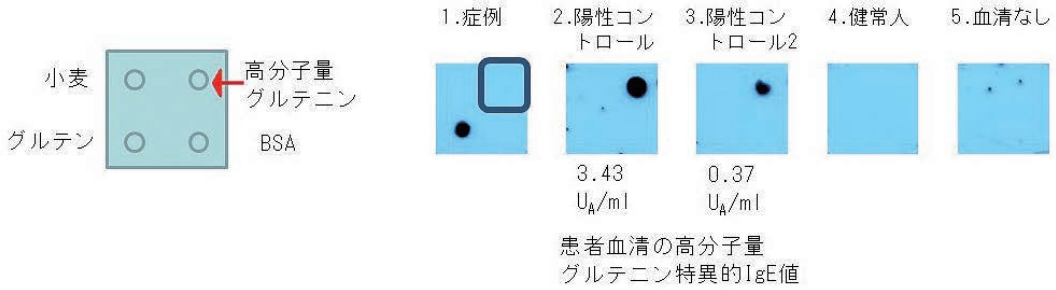


図3　ドットブロット法による高分子量グルテニン特異的IgEの検索
患者血清IgEの高分子量グルテニンへの反応性を解析し，陰性である

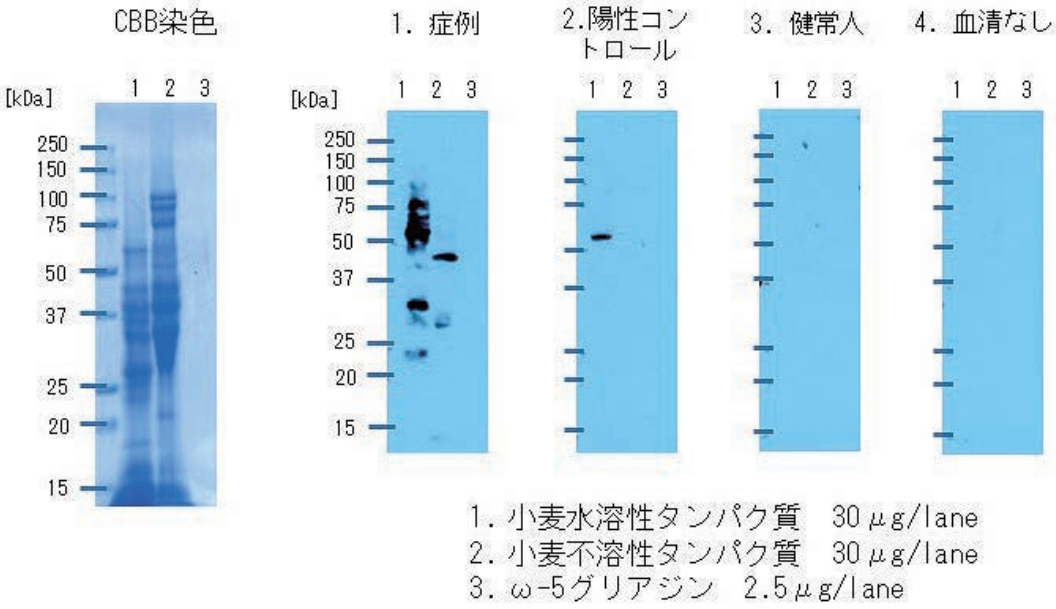


図4　ウェスタンブロット法による患者血清IgEの小麦水溶性・不溶性タンパク質，ω-5グリアジンに対する結合解析
患者血清中に，30 kDa付近，60 kDa付近の小麦水溶性タンパク質に対するIgEが検出される

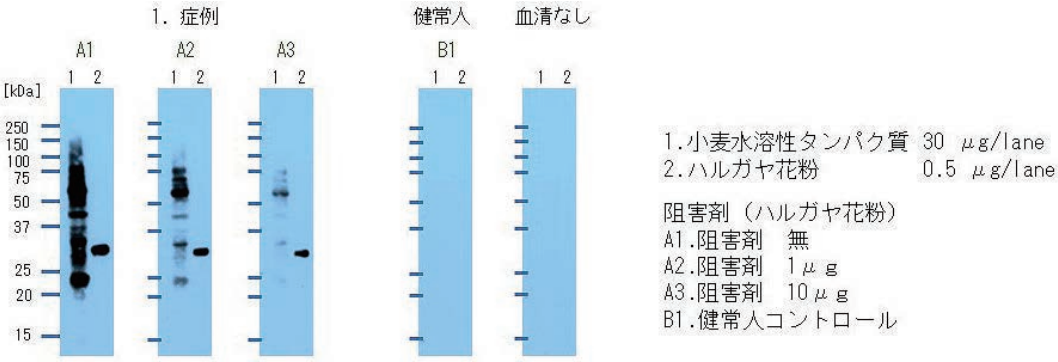


図5　ハルガヤ花粉を阻害剤として用いた阻害試験
患者血清IgEの小麦水溶性タンパク質，ハルガヤ花粉への反応は，阻害剤として用いたハルガヤ花粉の濃度依存性に減弱，消失し，両者の交差反応が認められる

いのが小麦であり，全体の約6割を占め，小麦によるFDEIAはWDEIAと称される。WDEIAの原因となる抗原は主にω-5グリアジンと高分子量グルテニンであり，成人WDEIA患者の中でω-5グリアジン特異的IgE抗体が陽性となる確率は94.4%に上る[1]。一方で，20歳未満のWDEIA患者においてはω-5グリアジンの陽性率は43.7%に留まり，ω-5グリアジン特異的IgE抗体陰性の症例では，高分子量グルテニン特異的IgE抗体の陽性率が有意に高値となる[2]。

今回経験した症例では，ドットブロット法により高分子

量グルテニンに対する特異的IgEは検出されなかった。これは，高分子量グルテニンに対して免疫学的に感作が成立していないことを示している。

一方，PFASとは，特定の花粉抗原に感作された後に，交差抗原性のある植物性食物を経口摂取してアレルギー症状を発症する病態を示す。PFASでは原因食物を摂取した直後より始まる口腔咽頭症状が主症状となるが，最終的にアナフィラキシーへと進展することもある[3]。

イネ科花粉（ハルガヤ・カモガヤ・オオアワガエリ）は主に5〜9月にかけて全国的に飛散する。本症例においては，小麦製品摂取後に入浴するという経過から蕁麻疹・咳嗽・気分不良などの症状が惹起されていることと，抗原特異的IgE検査で小麦・グルテニン特異的IgE陽性であり，好塩基球活性化試験にて小麦PBS分画（主に水溶性タンパク質）と小麦アルカリ分画（主にグルテニン）の添加にて好塩基球の活性化を認めたことからWDEIAと診断したが，WDEIAの主要抗原であるω-5グリアジンと高分子グルテニンに対する特異的IgEが認められなかった。一方で，血中抗原特異的IgE検査（イムノキャップ^{TM}）でハルガヤ・カモガヤ・オオアワガエリへの感作が確認されており，阻害試験の結果も勘案して，イネ科花粉症との交差反応により発症したWDEIAと診断した。

イネ科花粉アレルゲンへの感作は，イネ科花粉症を引き起こすだけではなく，イネ科花粉アレルゲンに対する特異的IgE抗体が小麦アレルゲンと交差反応を起こす[4]。Constantinらは，プロフィリンが共通のIgEエピトープにより小麦粉とイネ科花粉の間に交差反応を示すアレルゲンであることを報告した[5]。われわれはこれまでに，イネ科花粉症に交差反応して発症した小麦アレルギーの原因抗原として分子量35 kDaのperoxidase-1と分子量60 kDaのβ―グルコシダーゼを報告した[4]。Peroxidase-1はこれまでにBaker's asthmaのアレルゲンとしても報告されている[6]。

近年，アレルギー性鼻炎の有病率は増加しており，小児においてもアレルギー性鼻炎，花粉症の有病率は増加している。1998年，2008年，2019年に実施された全国疫学調査によると，花粉症全体では19.6%→29.8%→42.5%と有病率の上昇を認めており，スギ以外の花粉症だけをみても10.9%→15.4%→25.1%と増加している[7]。年齢層ごとの推移についても，0〜4歳，5〜9歳，10〜19歳の若年層における花粉症の有病率は2019年が最も高いという結果であった[8]。

PFASはその病態から，花粉症に罹患することにより食物アレルギーを併せて発症し得るため，花粉症の罹患年齢が下がることによりPFASも罹患年齢が下がることが予想される。続木[9]の検討によれば，PFASと診断された206例中，76例（36.9%）が小児であり，花粉症の低年齢化と共にPFASも低年齢化していく可能性が示唆されている。これまでにわれわれが報告したイネ科花粉症に交差反応して発症した小麦アレルギーの6例は14歳から67歳であった[4]が，本症例は8歳とさらに低年齢での発症であり，WDEIAの病型を呈し，つまり通常は小麦製品を摂取可能であるため，診断が困難となる可能性がある。花粉症やPFASは自然治癒することが困難であり，低年齢の小児期に花粉症やPFASに罹患することは，罹病期間の長さや本例のようにアナフィラキシーを呈する患者もいることを考慮すると，QOLの低下につながる可能性が高い。また，PFASは原因花粉飛散による花粉アレルゲンに対するIgE抗体の季節的な上昇に伴って，交差する食物への臨床症状も誘発されやすくなる[10]ため，正しく診断し，原因花粉の飛散時期はとくに症状出現に気をつけるなどの生活指導をしていく必要がある。

文　献

1） Morita E, Chinuki Y, Takahashi H : Recent advances of in vitro tests for the diagnosis of food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *J Dermatol Sci*, 2013 ; 71 : 155–159.
2） Morita E, Matsuo H, Chinuki Y, Takahashi H, Dahlström J, Tanaka A : Food-Dependent Exercise-Induced Anaphylaxis- Importance of Omega-5 Gliadin and HMW-Glutenin as Causative Antigens for Wheat-Dependent Exercise-Induced Anaphylaxis. *Allergol Int*, 2009 ; 58 : 493–498.
3） Asaumi T, Yanagida N, Sato S, Shukuya A, Nishino M, Ebisawa M : Provocation tests for the diagnosis of food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Pediatr Allergy Immunol*, 2016 ; 27 : 44–49.
4） Ogino R, Chinuki Y, Yokooji T, Takizawa D, Matsuo H, Morita E : Identification of peroxidase-1 and beta-glucosidase as cross-reactive wheat allergens in grass pollen-related wheat allergy. *Allergol Int*, 2021 ; 70 : 215–222.
5） Constantin C, Quirce S, Poorafshar M et al : Micro-arrayed wheat seed and grass pollen allergens for component-resolved diagnosis. *Allergy*, 2009 ; 64 : 1030–1037.
6） Sánchez-Monge R, García-Casado G, López-Otín C et al : Wheat flour peroxidase is a prominent allergen associated with baker's asthma. *Clin Exp Allergy*, 1997 ; 27 : 1130–1137.
7） 坂下雅文：アレルギー性鼻炎の全国疫学調査－1998年，2008年と2019年との比較－．Prog Med，2020；40：1129–1134.
8） 米倉修二，米田理葉：小児のアレルギー性鼻炎に対する診断と薬物治療のポイント．ENTONI，2022；270：108–117.
9） 続木康伸：小児と成人の花粉・食物アレルギー症候群の検討．日花粉会誌，2019；65：21–24.
10） 福富友馬：PFASの病態と診断の進め方．MB Derma，2021；307：6–12.