

## 原 著 (第11回徳島医学会賞受賞論文)

### アレルギー別にみた, I型アレルギーの発症とアレルギーマーチに関する研究

松岡 優, 吉村 栄子, 伊勢 正夫, 久保 雅宏, 山下 和子  
徳島市民病院小児科

(平成15年9月8日受付)

(平成15年9月24日受理)

生後3ヵ月から18歳までにアレルギー症状を示した1,029名において, I型アレルギーの発症とアレルギーマーチについて検討した。その結果, アトピー性皮膚炎と気管支喘息, 気管支喘息とアレルギー性鼻炎は互いに関連していた。また, 生後4ヵ月から5ヵ月の乳児期早期より, ハウスダスト, ダニ, 犬, 猫, スギ花粉に対する特異IgE抗体を認め, 1980年代よりも感作がより若年化していた。そして食物抗原, 吸入抗原そして接触抗原に対する感作は互いにリンクし, 多項目抗原化に関係していると思われた。

近年, アレルギー疾患が増加していることが多く指摘されている<sup>1-6)</sup>。我々は小児期にもアレルギー疾患が増加していることを示した<sup>1)</sup>が, 今回, アレルギー感作の若年化およびアレルギーマーチ, アレルギー連鎖について検討したので報告する。

#### 対象および方法

生後3ヵ月から18歳までにアレルギー症状を示し, 当院小児科受診した1,029名において, アレルギーの家族歴, アレルギー症状などの臨床像, 非特異的IgEおよび特異IgE値を検討した。年齢区分は生後3ヵ月から6ヵ月未満児が25名, 6ヵ月から1歳未満児が80名, 1歳から2歳未満児が158名, 2歳から3歳未満児が136名, 3歳から5歳未満児が221名, 5歳から8歳未満児が171名, 8歳から12歳未満児が157名, 12歳から18歳未満児が81名です。測定した特異抗原はハウスダスト, ダニ, 卵白, 牛乳, 大豆, 小麦, ネコ, 犬, スギ, ヒノキ, カモガヤ, カンジダ, アスペルギルスである。そして血液中の好酸球, 単球およびその比を測定した。

#### 結果および考察

##### 1. アレルギーの家族歴について

生後3ヵ月から6ヵ月未満児の約76%がアレルギーの家族歴を持っていた(表1)。アレルギーの家族歴を有する率は加齢に伴い減少し, 12歳から18歳未満は40%であった。すなわち, 発症が年少ほどアレルギーの遺伝的要素が強いことを示唆している。この成績は従来の成績と同様である<sup>2)</sup>。アレルギー体質やアトピー素因は遺伝子によるものであり, 現在多因子遺伝であると推測されている<sup>3)</sup>。一般に両親にアレルギー疾患を持つ頻度は約40%から50%であり<sup>1)</sup>, 乳幼児期に発症する児は環境因子よりも遺伝因子が強く関与していると思われる。特に母親のアレルギー歴と児のアレルギー発症とは強く関係している<sup>4)</sup>。

家族のアレルギー歴から, アトピー性皮膚炎と喘息の関係を見ると, 両疾患を伴う方がアトピー性皮膚炎や気管支喘息単独よりも家族歴が高頻度であった(表2)。

##### 2. 年齢別アレルギー疾患の頻度

生後3ヵ月から6ヵ月未満児のアレルギー疾患はアトピー性皮膚炎が60%と最も多く, ついで喘息様気管支炎であった(表1)。加齢に伴い, アトピー性皮膚炎よりも気管支喘息が増加し, 1歳児では気管支喘息が60%と優位を占めた。さらに12歳から18歳の思春期になるとアレルギー性鼻炎が増加し, 気管支喘息(51%)についてアレルギー性鼻炎が2位(46%)になっていた。また, 1歳以上になると, アトピー性皮膚炎と気管支喘息の合併も多く全アレルギー疾患の約10%を占めた。年齢的に見ると1歳から2歳で気管支喘息とアトピー性皮膚炎の合併は13%であり, 12年前に発表された馬場先生の成績<sup>2)</sup>, 14%とほぼ同じである。また, 12歳から13歳児も

ほぼ同じ比率であった(12%:11%)。すなわち、アトピー性皮膚炎と喘息の連鎖から見たアレルギーマーチは今日も同じと思われた。

次に、気管支喘息とアレルギー性鼻炎との連鎖からみると、両者の合併は8歳以上になると約20%を占めた(表1)。年齢別に見ると1歳から2歳で気管支喘息とアレルギー性鼻炎の合併が1%,5歳から8歳で15%,12歳から18歳で20%であった。これは12年前の成績<sup>2)</sup>,0.8%,2.3%,6.0%に比べて高頻度であり、アレルギー性鼻炎への連鎖が増加していることを示している。また、今回の成績では生後6ヵ月から1歳未満児の4%がアレ

ルギー性鼻炎と喘息様気管支炎を合併し、若年化を示唆している。

1989年に馬場先生が提唱したアレルギーマーチは広く認められ、アトピー性皮膚炎から気管支喘息へと移行ないし合併した率は34%,逆に気管支喘息から見たアトピー性皮膚炎へ移行ないし合併した率は19%,気管支喘息からアレルギー性鼻炎に移行ないし合併した率は13%,逆にアレルギー性鼻炎から気管支喘息に移行ないし合併した率は38%と報告されている<sup>2)</sup>。

表1 年齢別臨床像およびIgE値

		3m 6m	6m 1Y	1Y 2Y	2Y 3Y	3Y 5Y	5Y 8Y	8Y 12Y	12Y 18Y
	総数	25	80	158	136	221	171	157	81
家族歴	なし	24%	39%	46%	46%	52%	57%	52%	60%
	あり	76%	61%	54%	52%	48%	43%	48%	40%
臨床像	喘息	28%	38%	60%	76%	74%	75%	77%	51%
	AD	60%	50%	34%	21%	18%	26%	23%	21%
	AD + 喘息	12%	5%	13%	10%	8%	15%	13%	12%
	AR	4%	5%	4%	4%	6%	23%	33%	46%
	AR + 喘息	0%	4%	1%	2%	5%	15%	24%	20%
	蕁麻疹	0%	3%	3%	2%	5%	5%	3%	6%
	食物	12%	9%	8%	3%	6%	4%	3%	0%
総 IgE	30未満	12%	18%	12%	9%	7%	2%	2%	2%
	30 - 100未満	52%	38%	35%	20%	20%	10%	10%	10%
	100 - 300未満	28%	34%	27%	36%	30%	34%	21%	21%
	300 - 1000未満	8%	11%	18%	26%	30%	28%	38%	38%
	1000以上	0%	0%	8%	9%	13%	25%	29%	29%
総 IgE	mean	114	140	240	388	498	752	892	1220
	SD	117	155	426	599	856	1070	1110	3281

AD:アトピー性皮膚炎, AR:アレルギー性鼻炎

表2 アトピー性皮膚炎と喘息間のアレルギーマーチについて

		1歳から3歳未満児			3歳から5歳未満児		
		AD only	喘息	AD + 喘息	AD only	喘息	AD + 喘息
	総数	50	121	23	21	114	19
家族歴	なし	54%	49%	43%	57%	60%	37%
	あり	46%	51%	57%	43%	40%	63%
総 IgE	30未満	10%	5%	26%	0%	2%	0%
	30 - 100未満	31%	21%	13%	10%	13%	5%
	100 - 300未満	29%	30%	39%	52%	27%	16%
	300 - 1000未満	20%	34%	13%	19%	38%	68%
	1000以上	10%	11%	9%	19%	20%	11%
総 IgE	mean ± SD	686 ± 1654	487 ± 927	314 ± 543	604 ± 897	689 ± 1063	497 ± 365
	(range)	(17 8850)	(7 8800)	(9 2000)	(30 3600)	(13 10000)	(37 1400)

### 3. 非特異的総 IgE 値の経年的変化について

生後3ヵ月から6ヵ月未満児の平均 IgE 値は $111 \pm 117$  U/ml であった(表1)。非特異的 IgE 値は加齢に伴い増加し、12歳から18歳の思春期になると平均 IgE 値が $1220 \pm 3281$  U/ml へと増加した(表1)。また、300U/ml を超える頻度も加齢に伴い増加し、12歳から18歳未満だと67%と高頻度であった(表1)。

なお、病院受診者でなく、一般児童の平均 IgE 値も経年的に高くなり、我々が調査した、1994年の11歳一般児童においても、IgE が300U/ml 以上を示した児童が27%もあった<sup>5)</sup>。それだけ、日本全体でアレルギー疾患が増加している<sup>1,6,7)</sup>。

### 4. 特異 IgE から見た感作の始まり

表3に示すように卵など食物に対する特異 IgE 抗体は乳児期早期に高率であり、加齢に伴い低下するが、ハウスダスト、ダニ、ペット、真菌、花粉に対する特異 IgE 抗体の保有率は加齢に伴い高率であった。なお、食物抗原に対する抗体は生後3ヵ月未満でも出現するが、食物以外のハウスダスト、ダニ、ペット、真菌、花粉に対しては、生後3ヵ月以内に特異 IgE 抗体を認めた児はいなかった。一番早く抗体が出現した例を検討すると、ハウスダストやダニに対する特異 IgE 抗体は生後5ヵ月より認め(図1)、猫や犬に対する特異 IgE 抗体は生後4ヵ月より認め(図2)、カンジダに対する特異 IgE 抗体は生後11ヵ月から認めた(図3)。花粉に対する特異 IgE 抗体は生後5ヵ月から認める例があったが、多くは1歳過ぎからであった(図4)。なお、特異 IgE 値は0.7 u/ml 以上を陽性とした。

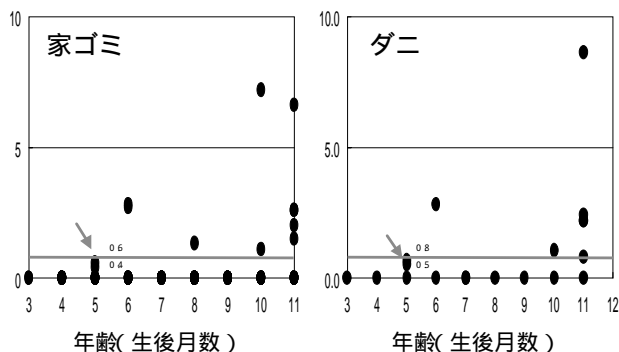


図1 家ゴミ、ダニに対する特異 IgE 抗体の出現 (IgE が10以上の例は表記していません。HD が3例14, 17, 44, D1 が2例14, 30)

12年前の成績<sup>2)</sup>と比べると、加齢による卵白やダニに対する特異 IgE 抗体陽性率の推移は同じであった(図5)。一方、スギに対する特異 IgE 抗体産生はより早期により高頻度にてであった(図6)。図6および表3に示すように乳幼児で既に特異 IgE 抗体を産生している所見はスギ花粉がアレルギー性鼻炎など花粉症だけでなく、アトピー性皮膚炎や気管支喘息の発症、増悪に関与していると思われる。従来、花粉への感作は3歳以降に増加する

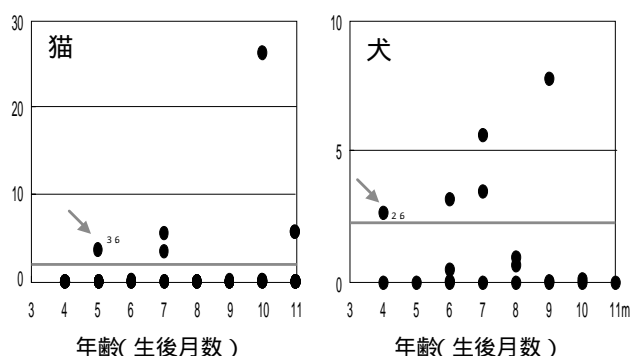


図2 生後1歳未満における猫、犬に対する特異 IgE 抗体の出現

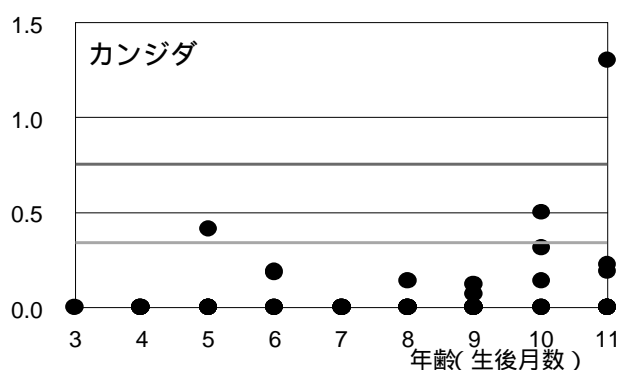


図3 生後1歳未満におけるカンジダに対する特異 IgE 抗体の出現

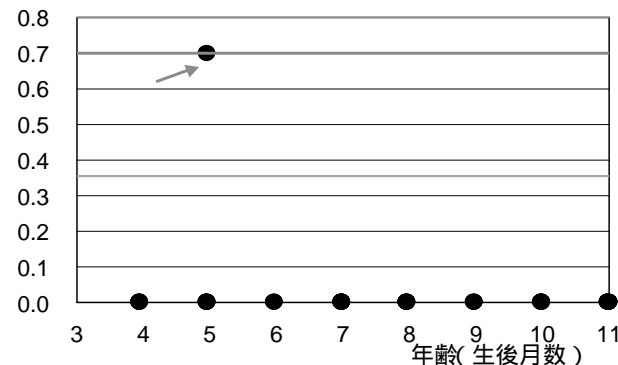


図4 生後1歳未満におけるスギに対する特異 IgE 抗体の出現

表3 年齢別、アレルギー疾患におけるIgE値

		3m 6m	6m 1Y	1Y 2Y	2Y 3Y	3Y 5Y	5Y 8Y	8Y 12Y	12Y 18Y
HD	0.7以下	100%	81%	54%	35%	19%	18%	12%	12%
	0.7 - 3.5未満	0%	11%	18%	13%	12%	6%	6%	6%
	3.5以上	0%	8%	28%	51%	69%	76%	82%	82%
D1	0.7以下	100%	90%	62%	36%	22%	17%	14%	14%
	0.7 - 3.5未満	0%	10%	12%	14%	11%	8%	6%	6%
	3.5以上	0%	0%	25%	50%	68%	75%	79%	79%
卵	0.7以下	40%	36%	50%	64%	75%	84%	95%	95%
	0.7 - 3.5未満	16%	33%	24%	23%	18%	14%	4%	4%
	3.5以上	44%	31%	26%	13%	7%	1%	2%	2%
牛乳	0.7以下	92%	86%	82%	88%	87%	93%	98%	98%
	0.7 - 3.5未満	4%	10%	11%	9%	10%	7%	2%	2%
	3.5以上	4%	4%	7%	3%	3%	0%	0%	0%
大豆	0.7以下	96%	95%	90%	92%	95%	96%	94%	94%
	0.7 - 3.5未満	4%	2%	5%	5%	3%	4%	6%	6%
	3.5以上	0%	3%	5%	3%	2%	0%	0%	0%
小麦	0.7以下	96%	87%	91%	91%	93%	96%	94%	94%
	0.7 - 3.5未満	0%	9%	5%	6%	6%	4%	4%	4%
	3.5以上	4%	4%	4%	3%	1%	0%	2%	2%
猫	0.7以下	92%	90%	94%	86%	81%	69%	58%	58%
	0.7 - 3.5未満	4%	2%	4%	5%	8%	13%	18%	18%
	3.5以上	4%	8%	2%	8%	11%	18%	25%	25%
犬	0.7以下	92%	89%	90%	89%	81%	71%	72%	72%
	0.7 - 3.5未満	8%	7%	7%	8%	9%	23%	21%	21%
	3.5以上	0%	4%	3%	4%	10%	6%	6%	6%
スギ	0.7以下	96%	98%	96%	87%	83%	74%	44%	44%
	0.7 - 3.5未満	4%	2%	1%	7%	15%	20%	22%	22%
	3.5以上	0%	0%	3%	7%	9%	25%	34%	34%
ヒノキ	0.7以下	100%	97%	97%	99%	94%	80%	75%	75%
	0.7 - 3.5未満	0%	3%	1%	1%	4%	15%	18%	18%
	3.5以上	0%	0%	1%	0%	1%	5%	8%	8%
かもがや	0.7以下					94%	80%	67%	67%
	0.7 - 3.5未満					4%	15%	12%	12%
	3.5以上					1%	5%	21%	21%
カンジダ	0.7以下	100%	98%	97%	94%	92%	92%	87%	87%
	0.7 - 3.5未満	0%	2%	2%	5%	8%	7%	11%	11%
	3.5以上	0%	0%	1%	1%	1%	1%	2%	2%
アスペルギルス	0.7以下	100%	100%	99%	92%	90%	85%	80%	80%
	0.7 - 3.5未満	0%	0%	1%	5%	5%	7%	8%	8%
	3.5以上	0%	0%	0%	3%	5%	8%	13%	13%
好酸球	500 <	76%	76%	81%	77%	77%	61%	58%	58%
	500 - 1000未満	20%	18%	14%	13%	18%	24%	26%	26%
	1000以上	4%	6%	5%	10%	5%	15%	16%	16%
eosi/mo	1 <	80%	87%	89%	81%	87%	78%	73%	73%
	1以上	20%	13%	11%	19%	13%	22%	27%	27%

とされているが<sup>2)</sup>、アレルギー体質を持つ保護者の増加、飛散するスギ花粉の増加そして換気の良い室内環境は花粉に対する感作の若年化に関係していると思われる。なお、ペットに対する古い成績はないが、今回の犬、猫の成績を図5に示した。

カンジダに対する特異IgE抗体陽性率は12年前よりもむしろ低下していたが、アスペルギルスに対する特異IgE抗体陽性率は高頻度であった。

5. 特異IgEからみたアレルギーマーチ（連鎖）

アトピー性皮膚炎に気管支喘息を合併する児はアトピー性皮膚炎単独児よりも家ゴミやアスペルギルス特異IgE抗体陽性（IgE>0.7u/ml以上）児が多く、気管支喘息発症に関与していると思われる（図7,8）。Wahnら<sup>8)</sup>は乳幼児期にダニやハウスダストなどに大量に曝されると、幼児期に気管支喘息を発症するリスクが極めて高まると報告している。1～2歳から3～4歳への移行で検討すると、アトピー性皮膚炎と気管支喘息の合併者

はスギに対して新たに感作される率がアトピー性皮膚炎単独者よりも高い（図9）。以上は乳児期から幼児期におけるアレルギー抗原に対する感作は他の抗原に対する抗体産生を容易にする連鎖があることを示唆する。

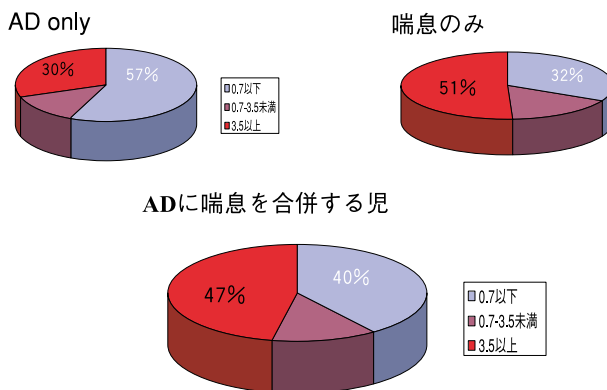


図7 アトピー性皮膚炎と喘息間のアレルギーマーチについて - HDの影響 - （1歳, 2歳児での検討）

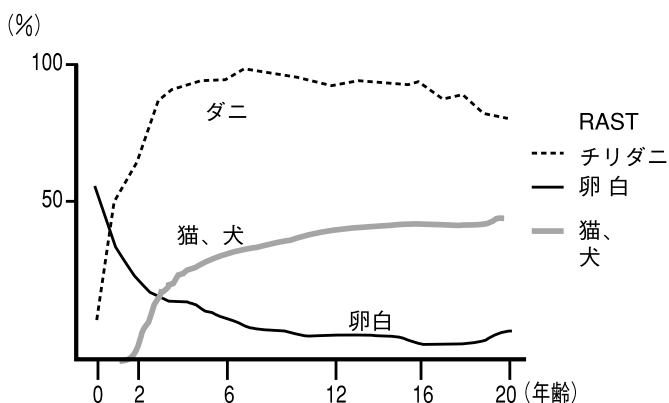


図5 アレルギー児における特異IgE値の加齢による差異

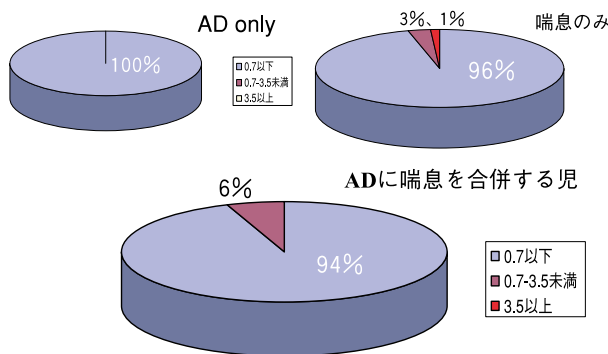


図8 アトピー性皮膚炎と喘息間のアレルギーマーチについて - アスペルギルスの影響 - （1歳, 2歳児での検討）

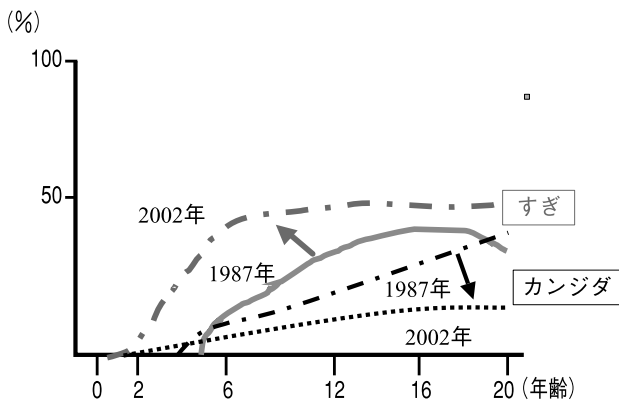


図6 アレルギー児における特異IgE値の加齢による差異

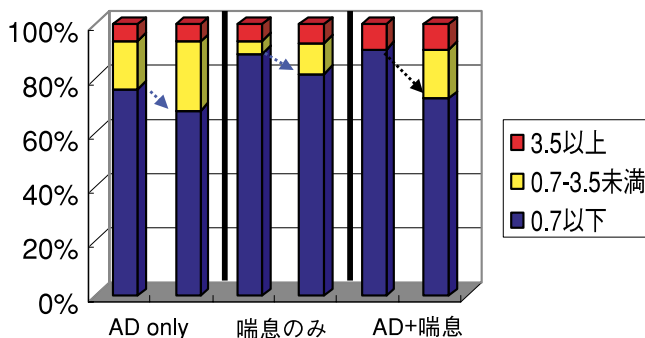


図9 アトピー性皮膚炎と喘息間のアレルギーマーチについて - スギの影響 - （1歳, 2歳児から3, 4歳児への移行の検討）

## 文 献

- 年生における IgE 値の検討, 第37回小児アレルギー学会, 11 3 2000
- 1) 徳島県児童生徒のアレルギー疾患に関する調査要綱, 徳島県教育委員会, 1997
  - 2) 馬場 実: アレルギーマーチ, 小児科臨床, 61: 481-485, 1998
  - 3) 柴崎正修: アレルギー疾患発症に関する遺伝要因, 小児内科, 35: 517-523, 2003
  - 4) 佐々木 聖: アレルギー疾患発症に関する胎内環境, 小児内科, 35: 524-530, 2003
  - 5) 松岡優, 中山寛, 中川礼子, 宮本紀子 他: 小学6
  - 6) 望月博之, 森川昭廣: 喘息の有床率 - 小児喘息, 喘息, 16: 21-26, 2003
  - 7) 占部和敬: アトピー性皮膚炎の疫学, 小児内科, 35: 649-652
  - 8) Wahn, U., Lau, S., Bergmann, R.: Indoor allergen exposure is a risk factor for sensitization during the first 3 years of life. J. Allergy Clin. Immunol., 99: 763-769, 1997

*Developing of allergy type I and allergy march based on each allergen**Suguru Matsuoka, Eiko Higashida, Masao Ise, Masahiro Kubo, and Kazuko Yamashita**Department of Pediatric Clinic, Tokushima Municipal Hospital, Tokushima, Japan*

## SUMMARY

We studied the onset of allergic diseases and allergy march in 1,029 children aged from 3 months-old to 18-years old.

A clinical study showed the close relationship between atopic dermatitis and asthma, and between asthma and allergic rhinitis. Specific IgE to house dust, mites, pets and pollen was recognized to be positive in early infants aged 4- or 5 months-old.

This finding is earlier than the previous report, indicate the recent increase of allergic disease. Allergy to food allergens, inhaled allergens and contact allergens are linked each other, and tend to be IgE-mediated sensitization to multiallergen.

Key words: IgE, allergy, allergen, allergy march