

## ※ 原著論文 ※

## 小児大豆アレルギー患者における Gly m 4 特異的IgE抗体の臨床的意義

北村 創矢<sup>1)</sup>、長尾みづほ<sup>1)2)</sup>、古屋かな恵<sup>2)</sup>  
鈴木 尚史<sup>1)2)</sup>、亀田 桂子<sup>1)2)</sup>、桑原 優<sup>1)2)</sup>  
貝沼 圭吾<sup>1)2)</sup>、藤澤 隆夫<sup>1)2)</sup>

1) 国立病院機構三重病院 アレルギー科

2) 国立病院機構三重病院 臨床研究部

### 要旨

【背景】大豆アレルギーには小児期発症例と成人期発症例があるが、後者には花粉—食物アレルギー症候群 (Pollen- Food Allergy Syndrome: PFAS) に属する例が多く、大豆アレルゲンコンポーネントの一つであるGly m 4 特異的IgE抗体が診断マーカーとして注目されている。しかし、この検査の小児での意義は不明であり、その臨床的特徴について検討した。

【対象】当院外来で大豆、Gly m 4、一部ではハンノキの特異的IgEを測定した患者155名 (年齢中央値5歳、男94名、女61名) を対象とした。

【方法】診療録から、大豆アレルギーの有無とPFASの有無を確認し、大豆、ハンノキ、Gly m 4 特異的IgE抗体価を比較した。

【結果】大豆特異的IgE抗体価は大豆アレルギー群が非大豆アレルギー群に比べて有意に高値 ( $p=0.016$ ) であったが、Gly m 4 とハンノキ特異的IgEでは差はみられなかった。PFASの症状の有無と各IgE抗体価を比較すると全患者・各年齢群ともに有意差のあるものはなかったが、16歳以上ではPFASのある群でGly m 4 が高値である傾向がみられた。年齢群毎にGly m 4 特異的IgE抗体価と大豆およびハンノキの特異的IgE抗体価の相関を検討したところ、0-2歳の若年層ではGly m 4 は大豆とよく相関していた

が、年齢が上がるにつれてハンノキとの相関が強くなっていた。

【結論】Gly m 4 特異的IgE抗体価測定は小児の大豆アレルギー診断には有用でないが、年齢が上がるにつれて、PFASとの関連を表すと考えられた。大豆アレルギーを疑うとき、低年齢では大豆特異的IgE測定が有用であり、3歳以上で花粉症との関連を疑うときにGly m 4 特異的IgE抗体の測定が有用である可能性がある。

### はじめに

大豆は、小児の食物アレルギーの原因食品として卵、牛乳、小麦ほどの有症率はないが、アレルゲンとして注意すべき食物の一つである<sup>(1)</sup>。しかし、大豆アレルギー診断の大豆特異的IgE抗体の有用性は十分ではない<sup>(2)</sup>。

Gly m 4 は大豆のアレルゲンコンポーネントの一つでその特異的IgEは成人の大豆アレルギー診断に有用であることが報告されている<sup>(3)</sup>。一方で小児領域では、Gly m 5、Gly m 6、Gly m 8 (2Sアルブミン) などの貯蔵蛋白のコンポーネントが有用であるとされており、Gly m 4 がどの年齢からどのようなアレルギー症状の診断に有用かの検討は不十分である。そこで、Gly m 4 特異的IgEの小児における診断的有用性を探索するため、交叉抗原性のあるアレルゲ

ン感作との関連について検討した。

### 対象および方法

1. 対象 2016年1月～11月の期間に当院アレルギー科を受診した患者のうち、大豆、Gly m 4、ハンノキ（ハンノキは測定している患者のみ）の特異的IgE抗体価を測定した患者を対象とした。過去の問診あるいは負荷試験の結果から大豆アレルギーと診断された群と日常的に大豆を摂取して症状のない非大豆アレルギー群に分類した。また、2016年小児食物アレルギーガイドラインに則って、花粉症があり、大豆に限らず野菜・果物等の摂取により口腔内違和感などの症状があるものを花粉-食物アレルギー症候群（Pollen- Food Allergy Syndrome: PFAS）と診断し、PFASの有無でも分類した。
2. 方法 特異的IgE抗体価の測定はImmunoCAP法（サーモフィッシュャーダイアグノスティックス社）を用いた。大豆による誘発症状の有無は採血結果から3か月以内の情報とし、負荷試験または自宅での摂取によって確認した。喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎の有無は医師が診断しているものを有りとし、診療録より収集した。0-2歳、3-5歳、6-9歳、10-15歳、16歳以上の各年齢群を設定した。大豆アレルギーまたはPFASの有無

と性別、アレルギー合併症との関連にはFisher正確率検定を行った。各年齢群での大豆アレルギーの有無およびPFASの有無でマンホイットニーU検定を用いて特異的IgE抗体価を比較した。2種類の抗体価の相関はSpearman rを用いた。解析にはGraphpad Prism 7®を使用した。本研究は院内の倫理委員会で承認を受けた。

### 結果

患者背景を表1aに示す。対象は155名で、その内、男性が94名だった。大豆アレルギーは全体の26%で41名であった。アレルギー疾患は合併例を含めてアトピー性皮膚炎104名、喘息44名、アレルギー性鼻炎43名だった。大豆アレルギーの有無で比較すると性別、喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎の有症率に有意差はなかった。PFASは全体の17%で27名に認められた（表1b）。PFASの診断には自覚症状が必要であるため、PFASの有無の診断は3歳以上で症状がみられるものとした。PFASのある群はアトピー性皮膚炎とアレルギー性鼻炎の合併が有意に多い傾向にあったが大豆アレルギーの有病率に差はなかった。

各年齢群での感作状況を図1に示す。大豆粗抗原への感作（図1a）は全年齢にみられたが、15歳以下の群では16歳以上の群よりも高い傾向

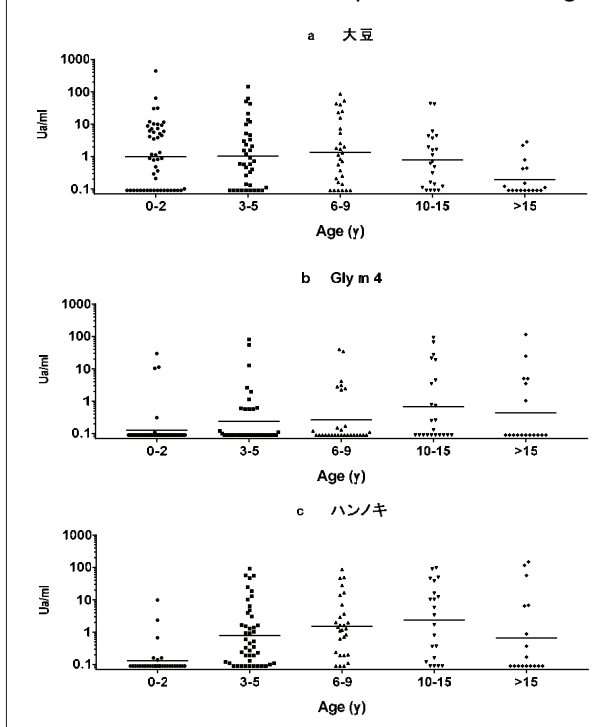
表1a 大豆アレルギーの患者背景

	全体 (n = 155)	大豆アレルギー群 (n = 41)	非大豆アレルギー群 (n = 114)	p
性別 (男), n (%)	94 (60)	26 (63)	68 (59)	0.713
年齢(y), mean	5 (0-64)	5 (0-54)	4.5 (0-64)	0.655
喘息, (%)	44 (28)	11 (26)	33 (28)	0.843
アトピー性皮膚炎, (%)	104 (67)	29 (70)	74 (65)	0.566
アレルギー性鼻炎, (%)	43 (27)	12 (29)	32 (28)	0.841

表1b PFASの患者背景

	全体 (n = 106)	PFAS (+) (n = 27)	PFAS (-) (n = 79)	p
性別(男), n (%)	61 (57)	12 (44)	49 (62)	0.121
年齢(y), mean	7 (0-64)	11(3-61)	6(3-64)	0.001
大豆アレルギー, (%)	27 (25)	8 (30)	19 (24)	0.849
喘息, (%)	37 (35)	11 (40)	26 (33)	0.489
アトピー性皮膚炎, (%)	57 (53)	10 (37)	47 (59)	0.004
アレルギー性鼻炎, (%)	40 (37)	19 (70)	21 (27)	<0.001

図1 全年齢における大豆、Gly m 4、ハンノキのsIgE



全年齢における大豆、Gly m 4、ハンノキのsIgE

がみられた。Gly m 4 (図 1 b) への感作は年齢の上昇とともに高くなる傾向があった。一部、0-2歳の群でも高い感作を認める例がみられた。ハンノキへの感作(図 1 c)は3歳以降の群で高い傾向を認めた。

大豆で症状のある群(大豆アレルギー群)と大豆で症状のない群(非大豆アレルギー群)の間で各感作状況を比較した(表 2)。全年齢群で大豆アレルギー群と非大豆アレルギー群でIgEの抗体価に有意な差があったのは、大豆粗抗原(p=0.016)のみでGly m 4やハンノキで差はみられなかった。各年齢群に分けて大豆アレルギー群と非大豆アレルギー群の間でのIgE抗体価を比較したが大豆、Gly m 4、ハンノキいずれも有意差はなかった。

次にPFASの有無がわかる3歳以上の児に対して、各特異的IgE抗体価をPFASの有無で比較した(表 3)。全年齢では大豆、Gly m 4、ハンノキいずれもIgEの抗体価に有意な差はなかった。各年齢群に分けてPFASの有無でIgE抗体価を比較した。大豆、Gly m 4、ハンノキいずれも明らかな有意差はなかったが、16歳以上の群ではPFASのある群がGly m 4が高い傾向にあった。

Gly m 4に対する大豆粗抗原、ハンノキとの相関を各年齢群で検討した(表 4)。いずれも正の相関を認めた。0-2歳では大豆はハンノキよりもGly m 4との相関係数が高い傾向にあったが、3-5歳ではほぼ同等、6歳以上ではハンノキの方が高い相関係数を認めた。

表2 大豆アレルギーの有無と感作

		Soy allergy (-) geometric mean (95% geometric CI)	Soy allergy (+) geometric mean (95% geometric CI)	p
All ages	大豆	0.693 (0.469-1.023)	1.792 (0.874-3.67)	0.016
	Gly m 4	0.245 (0.172-0.348)	0.270 (0.137-0.534)	0.619
	ハンノキ	0.751 (0.481-1.174)	0.665 (0.300-1.472)	0.970
0-2y	大豆	0.728 (0.346-1.533)	2.48 (0.607-10.12)	0.110
	Gly m 4	0.124 (0.0832-0.186)	0.136 (0.055-0.333)	>0.999
	ハンノキ	0.1727 (0.097-0.306)	0.242 (0.0693-0.849)	0.148
3-5y	大豆	0.913 (0.397-2.099)	1.638 (0.269-9.959)	0.512
	Gly m 4	0.235 (0.124-0.445)	0.252 (0.037-1.678)	0.570
	ハンノキ	1.024 (0.457-2.293)	0.530 (0.067-4.166)	0.400
6-9y	大豆	0.786 (0.281-2.198)	4.351 (0.862-21.96)	0.069
	Gly m 4	0.258 (0.112-0.591)	0.282 (0.050-1.583)	0.820
	ハンノキ	1.791 (0.713-4.494)	1.069 (0.173-6.582)	0.350
10-15y	大豆	0.718 (0.281-1.833)	1.081 (0.047-24.7)	0.743
	Gly m 4	0.619 (0.171-2.236)	0.904 (0.025-32.66)	0.803
	ハンノキ	2.66 (0.661-10.71)	1.433 (0.0508-40.4)	0.810
>16y	大豆	0.186 (0.082-0.423)	0.279 (0.045- 1.731)	0.666
	Gly m 4	0.524 (0.084-3.236)	0.575 (0.021-15.12)	>0.999
	ハンノキ	0.782 (0.103-5.917)	1.056 (0.0178-62.37)	0.845

表3 PFASの有無と感作

		PFAS(-) geometric mean (95% gemetric CI)	PFAS (+) geometric mean (95% gemetric CI)	p
All ages	大豆	0.965 (0.585-1.594)	0.572 (0.308-1.062)	0.518
	Gly m 4	0.257 (0.170-0.387)	0.589 (0.213-1.622)	0.255
	ハンノキ	0.878 (0.538-1.433)	2.3 (0.804-6.58)	0.127
3-5y	大豆	1.134 (0.500-2.571)	0.555 (0.117-2.621)	0.583
	Gly m 4	0.277 (0.141-0.542)	0.09 (0.09-0.09)	0.131
	ハンノキ	0.954 (0.413-2.2)	0.623 (0.212-1.829)	0.986
6-9y	大豆	1.325 (0.491-3.571)	1.4 (0.097-20.15)	0.831
	Gly m 4	0.221 (0.108-0.451)	0.630 (0.020-18.92)	0.378
	ハンノキ	1.325 (0.491-3.571)	1.4 (0.097-10.15)	0.170
10-15y	大豆	0.998 (0.259-3.849)	0.559 (0.179-1.751)	0.805
	Gly m 4	0.560 (0.124-2.534)	0.883 (0.112-6.967)	0.882
	ハンノキ	0.998 (0.259-3.84)	0.559 (0.179-1.751)	0.370
>16y	大豆	0.098 (0.084-0.114)	0.341 (0.099-1.167)	0.066
	Gly m 4	0.122 (0.059-0.250)	1.158 (0.100-13.38)	0.076
	ハンノキ	0.098 (0.084-0.114)	0.341 (0.099-1.167)	0.282

### 考察

小児の大豆アレルギー患者におけるGly m 4 IgE抗体価測定の有用性について検討を行った。大豆アレルギーの有無で、大豆特異的IgEに有意差がみられたが、Gly m 4 では差がなく、全体として、Gly m 4 は小児の大豆アレルギーの診断には有用ではないと考えられた。一方、Gly

m 4 は年齢が高くなるにつれてハンノキとの相関が強くなる傾向にあったことより、小児でも花粉症との関連を疑う年齢になったときには、成人と同様の診断的有用性がある可能性はある。

大豆アレルギーの診断は、粗抗原ではKomataらがprobability curveを報告しているが<sup>2)</sup>、鶏卵、牛乳などと比して診断性能は高くない。近

表4 Gly m 4 に対する大豆またはハンノキとの相関

		spearman r	p
All ages	大豆	0.462	<0.001
	ハンノキ	0.704	<0.001
0-2y	大豆	0.403	0.004
	ハンノキ	0.312	0.555
3-5y	大豆	0.578	<0.001
	ハンノキ	0.603	0.002
6-9y	大豆	0.514	0.004
	ハンノキ	0.684	0.005
10-15y	大豆	0.606	0.003
	ハンノキ	0.808	<0.001
>16y	大豆	0.829	<0.001
	ハンノキ	0.922	<0.001

年加熱鶏卵アレルギー診断のためのオボムコイド、小麦アレルギー診断のための $\omega$ 5 グリアジン、ピーナッツアレルギー診断のためのAra h 2 などコンポーネントによる検査の有用性が報告されている<sup>(1)</sup>。大豆のコンポーネントは、Gly m 4 の他にGly m 5、Gly m 6、Gly m 8 などがあり、Gly m 5 は7 S グロブリン、Gly m 6 は11 S グロブリンに属する貯蔵タンパクであり小児の大豆アレルギーにおける主要なコンポーネントであるとする報告がある<sup>(4,5)</sup>。成人の大豆アレルギーは主に、花粉症から発症するPFAS が主な誘因となっているものが多い。こういった症例ではGly m 4 特異的IgE抗体価と大豆アレルギー症状に有意な関係が示されている<sup>(3)</sup>。今回の検討では16歳以上では、症例数が少ないため症状と感作の関連では有意な差まではみられなかったが、傾向はみられておりこれまでの成人での報告と同等の結果であると考えられる。また、PFAS としての症状だけでは無く、成人<sup>(6-8)</sup>、小児<sup>(7,9)</sup>ともにGly m 4 が陽性で、主に豆乳による大豆アナフィラキシーが報告されている。Gly m 4 の測定のみでPFASのみかアナフィラキシーのリスクがあるかの鑑別は困難だが、疑わしい症状がみられた場合には有用な検

査だと思われる。

Gly m 4 はPR-10 ファミリーに属し、Bet v 1 などシラカンバ、ハンノキなどの花粉中のコンポーネントと交差抗原性が強いことから、本研究ではPFASとGly m 4 との関連を検討したが、小児期全体の年齢では有意な差はみられなかった。0-2歳では、Gly m 4 はハンノキよりも大豆粗抗原との相関が強かったため、感作経路は花粉からの可能性は低く、非特異的な感作がみられている可能性がある。しかし、3歳以上ではほぼ同等の相関係数であったため、こ

の年齢群ではGly m 5 やGly m 6 などが関連する大豆アレルギーとGly m 4 が関連する大豆アレルギーの両方が関連している可能性が考えられる。

我々の検討は後方視的であることGly m 5、Gly m 6、Gly m 8 など他のコンポーネントについての検討がなされていないこと、大豆アレルギーの症状別の検討がなされていないことがlimitationとしてあるが、3歳以上では、大豆アレルギーの診断にGly m 4 が関連する症例がみられている可能性があり、今後前向きに他のコンポーネントも併せて検討することで診断性能の向上につながることを期待される。

本論文の要旨は、第171回三重県小児科医会例会（2017年10月1日、津）で報告した。

（2017年10月5日受付）（2017年11月8日受理）

## 文献

- 1) 海老澤元宏, 伊藤浩明, 藤澤隆夫, 日本小児アレルギー学会食物アレルギー委員会. 食物アレルギー診療ガイドライン. 協和企画. 2016.

- 2) Komata T, Soderstrom L, Borres MP, et al. Usefulness of wheat and soybean specific IgE antibody titers for the diagnosis of food allergy. *Allergology international: official journal of the Japanese Society of Allergology*. 2009 Dec; 58 (4) : 599-603. PubMed PMID: 19776678. Epub 2009/09/25. eng.
- 3) Fukutomi Y, Sjolander S, Nakazawa T, et al. Clinical relevance of IgE to recombinant Gly m 4 in the diagnosis of adult soybean allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Mar; 129 (3) : 860-3.e3. PubMed PMID: 22285279. Epub 2012/01/31. eng.
- 4) Ito K, Sjolander S, Sato S, et al. IgE to Gly m 5 and Gly m 6 is associated with severe allergic reactions to soybean in Japanese children. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Sep; 128(3): 673-5. PubMed PMID: 21555150. Epub 2011/05/11.
- 5) Ebisawa M, Brostedt P, Sjolander S, et al. Gly m 2S albumin is a major allergen with a high diagnostic value in soybean-allergic children. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2013 Oct; 132 (4) : 976-8 e1-5. PubMed PMID: 23763971.
- 6) Holzhauser T, Wackermann O, Ballmer-Weber BK, et al. Soybean (Glycine max) allergy in Europe: Gly m 5 (beta-conglycinin) and Gly m 6 (glycinin) are potential diagnostic markers for severe allergic reactions to soy. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Feb; 123(2): 452-8. PubMed PMID: 18996574. Epub 2008/11/11. eng.
- 7) 早川 朋, 縣 裕, 新川 成, 高田 聡, 他. 食物アレルギー 検査・経口免疫療法 大豆コンポーネントGlym 4陽性が診断に有用であったFEIAnの1例. *日本小児アレルギー学会誌*. 2016 2016.08; 30 (3) : 411. PubMed PMID: 2017104153. 日本語.
- 8) Kleine-Tebbe J, Vogel L, Crowell DN, et al. Severe oral allergy syndrome and anaphylactic reactions caused by a Bet v 1- related PR-10 protein in soybean, SAM22. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2002 Nov; 110 (5) : 797-804. PubMed PMID: 12417891. Epub 2002/11/06.
- 9) Kosma P, Sjolander S, Landgren E, et al. Severe reactions after the intake of soy drink in birch pollen-allergic children sensitized to Gly m 4. *Acta Paediatr*. 2011 Feb; 100(2): 305-6. PubMed PMID: 20942860. Epub 2010/10/15. eng.