

症例報告

診断に好塩基球活性化試験が有用であった口腔ダニアナフィラキシーの1例

1)かみぞのキッズクリニック

2)大分こども病院

神菌慎太郎¹⁾ 藤本 保²⁾

症例は13歳女性。お好み焼きを摂取した1時間後に、咳嗽、呼吸困難が出現し時間外に受診した。問診にて開封後室温で数カ月間保存されたたこ焼き粉で料理されたお好み焼きを摂取したことが分かったため、口腔ダニアナフィラキシー (OMA) を疑い、料理に使用した粉を検鏡したところダニを認め、OMA と診断した。後日、調理に使用したダニ混入粉を用いて好塩基球活性化試験 (BAT) を施行したところ、ダニ混入粉の刺激で強い好塩基球活性を認めた。一方、コントロールとして用いたダニ感作のない健常人の検体では、ダニ混入粉で刺激しても好塩基球活性化は認められず、非特異的な反応は否定できた。BAT は、特異度・感度が十分に検討されておらず標準化が困難で、いまだ保険未収載の検査ではあるが、今回のような確定診断に経口負荷試験ができないケースでは、補助診断として有用な代替ツールであると考え報告した。

Key words: basophil activation test, BAT — oral food challenge test — oral mite anaphylaxis, OMA

はじめに

口腔ダニアナフィラキシー (OMA) は、ダニ混入食物を摂取することにより引き起こされるアナフィラキシーである¹⁾。アトピー素因、特に気管支喘息や鼻炎を持った患者に多く発症し、通常のアナフィラキシーと比べ、呼吸困難や咳嗽といった呼吸器症状が強いのが特徴である。初報は、1993年のErbenらの症例報告²⁾で、本邦では1995年のお好み焼き粉とホットケーキミックスによるOMA 2例³⁾以来、その発症機転のユニークさからマスコミなどにも取り上げられ、今では“パンケーキシンドローム”などと一般にも知られる疾患となった。

我々も暖冬であった年の暮れに、お好み焼き摂取後に呼吸困難を主訴に受診し、OMA が示唆された患者を立て続けに数例経験した。うち1例に好塩基球活性化試験 (BAT)⁴⁾を施行したところ、原因粉での刺激で好塩基球活性化を強く示した。経口負荷試験不可能な本疾患では、生体状態に非常に近い条件で行えるこの試験は、診断確定にとっても有用であったので報告する。

症 例

患者: 13歳女児

家族歴: 特記事項なし

既往歴: 幼少まで気管支喘息 (5年以上発作なし)、食物アレルギーなし

現病歴: 2016年12月4日、21時過ぎ、開封後数カ月室温保存していたたこ焼き粉とエビを材料にしたホームメイドのお好み焼きを摂取した。22時過ぎに喘鳴、呼吸困難が出現したため、23時10分、大分こども病院に時間外受診した。

現症: 体温36.5℃、心拍数220回/分、呼吸数42回/分、血圧112/71mmHg、経皮的酸素飽和度 (SpO₂) 85%で、呼吸困難のため苦悶様表情を呈していた。眼球・口唇粘膜の充血・腫脹なく、聴診上呼吸音減弱しており、はっきりとした喘鳴は聴取されなかった。また、採血検査は血ガス所見含め異常なかった。

経過: 気管支喘息の既往があるため、当初は気管支喘息大発作と考え、直ちに経鼻カニューラで酸素1L/分投与を行い、サルブタノール1.5mgの吸入をしたが、呼吸困難が残存しSpO₂ 92%、心拍数102回/分で呼吸障害が改善しなかった。このため、経鼻カニューラから酸素マスクに変更し、酸素3L/分に増量したところ、SpO₂ 94%、心拍数104回/分と改善した。この際実施した胸部X線写真では、右肺門部に軽度の浸潤影を認めしたが、肺の過膨張所見に乏しかった。23:30、輸液ルート確保し、プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム10mgを静注した。0:20、呼吸困難は消失し、SpO₂

Received: October 27, 2017, Accepted: January 30, 2018

Abbreviations: BAT “basophil activation test”, N.C. “negative control”, OMA “oral mite anaphylaxis”, SpO₂ “percutaneous arterial blood oxygen saturation”, P.C. “positive control”, PBS “phosphate buffered saline”

神菌慎太郎: かみぞのキッズクリニック [〒870-0822 大分県大分市大道町4-5-27 第5ブンゴヤビル2F]

E-mail: skamizon@gmail.com

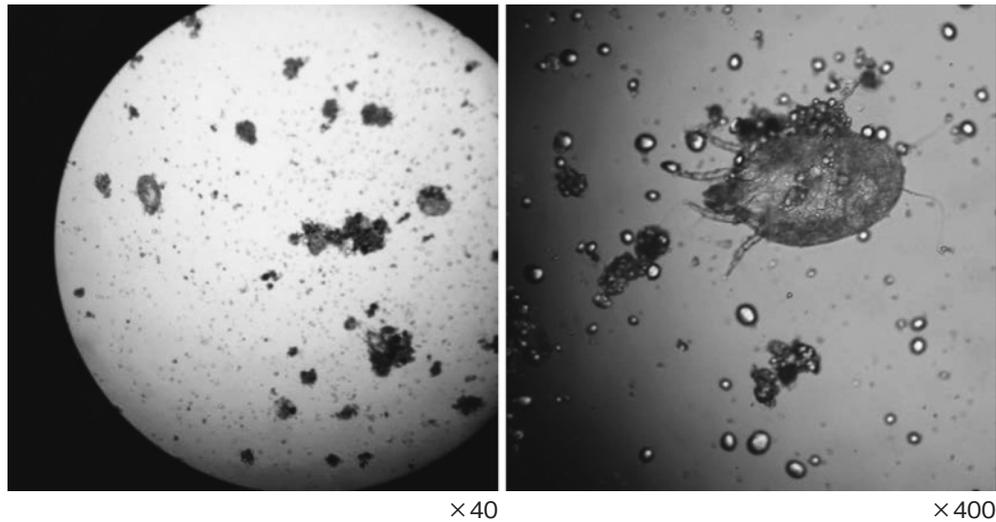


Fig. 1. Light microscopy photographs of mites in the flour sample ingested by this patient.

Table 1 Character and serum IgE levels of the patient and normal control

		Patient	Normal control
	Age	13-year-old	21-year-old
	Sex	Female	Female
	Past history	Bronchial asthma	Japanese cedar pollen allergy
Total IgE* (kU/L)		1738	19
Specific IgE* (kU _A /L)	Der. p**1	>100	<0.1
	Der. f***1	NT	<0.1
	House dust	>100	<0.1
	Japanese cedar	6.1	8.51
	Ragweed	1.09	NT
	Mugwort	0.29	NT
	Crab	0.62	NT
	Wheat	0.51	NT
	Shrimp	0.13	NT
	Gluten	0.11	NT

*detected by ImmunoCAP® (Thermo Fisher Scientific)

Der p: Dermatophagoides pteronyssinus, and *Der f: Dermatophagoides farinae

NT: not-tested

98%, 心拍数78回/分となり酸素投与を中止した。この頃から頸部、耳介を中心に掻痒伴う紅斑が出現したため、ヒドロキシジン25mgを点滴静注した。

呼吸器症状のみならず皮膚症状が出現したため、お好み焼き摂取による口腔ダニアナフィラキシーを疑い、保護者に使用した粉の袋を持ってきてもらい、使用した粉の一部を検鏡したところ多数のダニを検出(Fig. 1)し、口腔ダニアナフィラキシーと診断した。ヒドロキシジン投与1時間後に呼吸症状、掻痒感が消失したため、輸液ルート抜去し、1時15分帰宅となった。

後に判明した血清中の特異的IgE抗体値はヤケ

ヒョウヒダニとハウスダストが>100kU_A/Lと測定感度を超えて検出されたが、小麦、グルテン、エビはそれぞれ0.51, 0.11, 0.13kU_A/Lと低値であった(Table 1)。残存していた粉は微量ではあったが、袋ごと冷凍保存しBATに使用した。同時に正常コントロールとして、ダニ感作のないスギ花粉症の検査目的で来院した女性に説明と同意の上、検体を採取し患者とペアでBATを施行した。BATはBeckman Coulter社が開発したAllergenecityキット⁵⁾を用いた。刺激抗原として冷凍保存していたダニ混入粉と同食品の未開封粉を最終濃度10, 100, 1000μg/mLに段階希釈して使用した。患者の好塩基球は、ダニ混入粉で刺激したときののみ

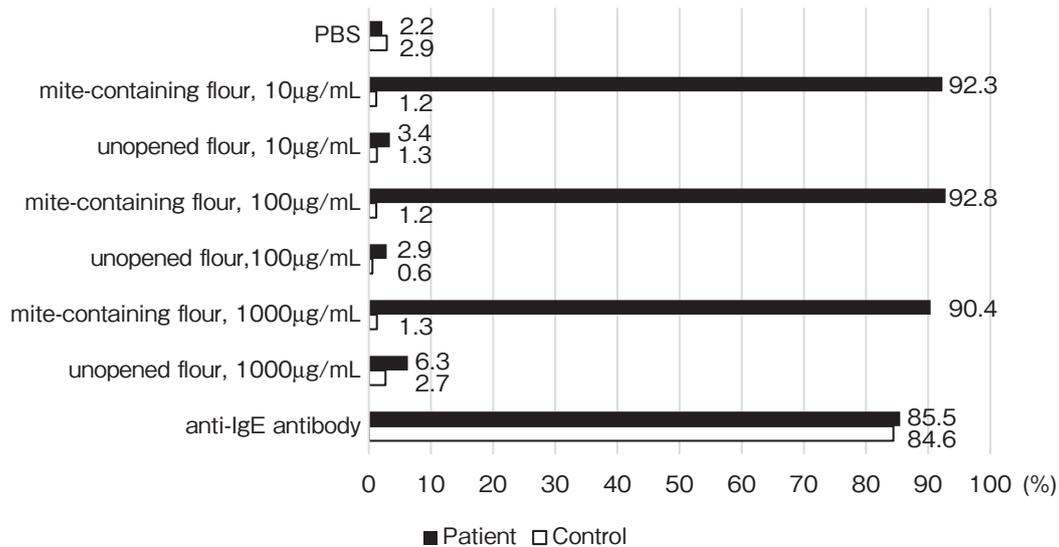


Fig. 2. Basophil activation test (BAT). The percentage of CD203c induced expression on basophils was evaluated using the Allergenicity Kit (Beckman Coulter, U.K.) according to the manufacturer's instructions. Mite-contaminated flour and unopened flour was diluted at final concentration of 10, 100, and 1000μg/mL in phosphate buffered saline (PBS) as allergens. Closed bars indicate the percentage of CD203c-expression basophils of patient, and open bars indicate that of control. Antibody directed against the high affinity IgE receptor (FcεRI) (Anti-IgE antibody, Beckman Coulter, U.K.) was used as a positive control and PBS as a negative control.

ずれの濃度に対しても90%以上のCD203cの発現を認めたとに対し、ダニ感作のないコントロールの好塩基球は、ダニ混入粉、未開封粉いずれの濃度で刺激してもCD203cの発現はなかった (Fig. 2).

考 察

OMAを診断するときは、2013年のSanchez-Borgesらの総説にある診断基準が参考になる¹⁾。本症例では、小麦粉で調理した食品の摂取による誘発症状、過去の気管支喘息の既往、ダニ特異的IgE抗体値陽性、症状誘発時に摂取した粉での顕微鏡によるダニの検出の証明の4項目は満たした。またお好み焼きに使用されていた材料の小麦やエビに関しては、これまで普通に摂取されていたうえに、特異的IgE抗体値の上昇を認めなかったことから、これらに対するアレルギーとは考えにくかった。この診断基準は傍証の積み重ねによるもので、食物アレルギー診断のゴールドスタンダードである食物経口負荷試験も、ダニ混入粉で調理された料理による負荷試験となり事実上不可能である。原因の粉の顕微鏡でのダニの観察や皮膚テスト、免疫学的測定によるダニ抗原の検出、あるいは経口負荷試験に関しても、粉が十分に残存している時は分析検査可能であるが、実際は今回のように粉を料理で使い切っていることが多く、ごく少量の粉でも可能な、食物経口負荷試験にかわる確定診断のための検査が望まれる。

今回、我々は袋の底に付着していたわずかな原因粉の一部を袋ごと冷凍保存してBATに使用した。BATはIgE依存性に活性化される好塩基球がCD203cを発現することを利用して、活性化好塩基球をフローサイトメトリーで測定する方法である⁴⁾。PBSに溶解可能なものであればどんなものでも刺激抗原に使用でき、経口食物負荷試験と異なり試験管内の反応なので安全で、しかも全血の状態でも抗原刺激することができるため、より生体内での反応に近い状態を反映する⁶⁾。OMAでのBATでの検査の有用性に関する報告は現時点でないが、以前から様々なアレルギー疾患の診断に有用との報告がある⁴⁾。近年では診断だけではなく、スギ花粉症の免疫療法の効果判定^{6,7)}、食物アレルギーの自然耐性獲得診断⁸⁾にも同試験が有用であったという報告もある。今回、患者の好塩基球はダニ混入の原因粉で刺激したときのみ活性化を示し (Fig. 2)、原因粉で調理したお好み焼きを摂取後に体内で生じた好塩基球の活性化状態を再現できた。

一方、BATのような生きた細胞を*in vitro*で刺激する検査の際には、非特異的な刺激あるいは抑制物質(ある種の保存剤、エンドトキシン、レクチンなど)の混入による非特異的反応の可能性と、結果がドナーの細胞の反応性に強く依存することが問題点としてあげられる⁴⁾。また感度・特異度が十分に検証されておらず、そのため陽性判定基準がまだ確立されていないことも

課題である⁹⁾¹⁰⁾。非特異的反応を起こす物質の混入の可能性を否定するため、今回我々は、スギ花粉症の精査希望で受診した成人女性の血液を正常コントロールとしてペアで施行した。患者、およびコントロールの抗IgE抗体には活性化率がそれぞれ85.5%、84.6%としっかり反応しており (Fig. 2), 両者ともに non-responder ではないことを確認した。コントロールの検体では、ダニ混入粉、未開封の同製品による刺激いづれに対してもCD203c発現は認めず、非特異的な好塩基球活性化成分の混在は否定できた。今回コントロールの選定については、年齢も同意書の得られる成人になったばかりの同性であり、たまたま特異的IgE検査でスギには感作していたがダニ感作はなく、しかも non-responder ではなかったことで大きな問題はなかったが、コントロールの選定にあたってはもっと慎重にかつ十分に多方面から配慮して行う必要があると考えられた。BATが今後、経口負荷試験困難なケースで臨床的補助検査として広がるためには、特異度や感度を十分検証したうえで陽性基準値を確立し、検査方法を標準化することが必要と考えられた。

今回、OMAの確定診断にBATを使用したか、OMAのような経口負荷試験ができないケースでも、粉摂取時の好塩基球活性状態を試験管内で安全に再現することができた。微量の刺激試料で行え、ダニ感作のないコントロールの検体をペアで測定することで、刺激試料中の非特異的な好塩基球活性化物質の存在を否定できた。本検査は特異度や感度がまだ十分検証されておらず、標準化が困難で、保険収載されていないという問題点はあるが、食物負荷試験が困難なケースにおける診断の代替ツールとして将来性の高い検査であると考えたので報告した。

謝辞

この度のBATは、大分こども病院研究倫理審査委員会に研究費を申請(受付番号3)し受理され、(株)BMLに委託して行われた。BATの採血にご協力いただいた正常コントロールの方に深謝の意を表す。

利益相反 (conflict of interest) に関する開示：著者全員は本論文の研究内容について開示すべき利益相反はありません。

文献

- 1) Sánchez-Borges M, Chacón RS, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F, Fernández-Caldas E. Anaphylaxis from ingestion of mites: Pancake anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 31-5.
- 2) Erben AM, Rodriguez JL, McCullough J, Ownby DR. Anaphylaxis after ingestion of beignets contaminated with *Dermatophagoides farinae*. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92: 846-9.
- 3) Matsumoto T, Hisano T, Hamaguchi M, Miike T. Systemic anaphylaxis after eating storage-mite-contaminated food. *Int Arch Allergy Immunol* 1996; 109: 197-200.
- 4) Ebo DG, Bridts CH, Hagendorens MM, Aerts NE, De Clerck LS, Stevens WJ. Basophil activation test by flow cytometry: present and future applications in allergology. *Cytometry B Clin Cytom* 2008; 74: 201-10.
- 5) Beckman Coulter 社ホームページ, Allergenecity キット取扱説明書: https://www.bc-cytometry.com/PDF/Others/A17116_Allergenecity_Kit.pdf
- 6) Nagao M, Hiraguchi Y, Hosoki K, Tokuda R, Usui T, Masuda S, et al. Allergen-Induced Basophil CD 203c Expression as a Biomarker for Rush Immunotherapy in Patients with Japanese Cedar Pollinosis. *Int Arch Allergy Immunol* 2008; 146: 47-53.
- 7) Fujisawa T, Nagao M, Hiraguchi Y, Hosoki K, Tokuda R, Usui S, et al. Biomarkers for Allergen Immunotherapy in Cedar Pollinosis. *Allergol Int* 2009; 58: 163-70.
- 8) Sato S, Tachimoto H, Shukuya A, Kurosaka N, Yanagida N, Utsunomiya T, et al. Basophil activation marker CD203c is useful in the diagnosis of hen's egg and cow's milk allergies in children. *Int Arch Allergy Immunol* 2010; 152: 54-61.
- 9) 萬谷直樹, 岡 洋志, 鈴木理央, 綾部原子, 鈴木まゆみ, 神山博史. 漢方薬に対する好塩基球活性化試験. *日本東洋医学雑誌* 2016; 67: 67-71.
- 10) Valent P, Bettelheim P. The human basophil. *Crit Rev Oncol Hematol* 1990; 10: 327-52.

A CASE OF ORAL MITE ANPHYLAXIS IN WHICH BASOPHIL ACTIVATION TEST WAS USEFUL FOR DIAGNOSIS

Shintaro Kamizono¹⁾ and Tamotsu Fujimoto²⁾

¹⁾*Kamizono Kids Clinic*

²⁾*Oita Children's Hospital*

We treated a 13-year-old girl who developed dyspnea after ingestion of okonomiyaki, a Japanese savory pancake prepared from takoyaki flour mix that was opened several months ago and had been stored at ambient temperature. She was found to be sensitized to mite antigen, and microscopic examination of the flour specimen revealed contamination with mites. Therefore, she was diagnosed with oral mite anaphylaxis (OMA). For a more definitive diagnosis, we performed the basophil activation test (BAT) not only in this patient but also in a healthy woman who was not sensitized to mite (control), using the mite-contaminated flour and unopened takoyaki flour mix as antigens. The objective was to rule out the possibility of non-specific basophil activation induced by takoyaki flour mix. A strong activation of the patient's basophils was observed on stimulation with mite-contaminated flour, whereas no reaction was observed on stimulation with flour from the unopened pack. In the healthy control, no reaction was observed on stimulation with either of the flour samples. We demonstrate that BAT may be a useful substitute to the oral food challenge test for the auxiliary diagnosis of OMA.