

【第125回生涯教育講座】

口腔アレルギー症候群

もり 森 た 田 えい 栄 しん 伸

キーワード：花粉症，花粉-食物アレルギー症候群，バラ科果物，交差反応，生体防御蛋白

要 旨

口腔アレルギー症候群 (oral allergy syndrome: OAS) は、食物アレルギーの特殊型に区分されている。OAS は、感作抗原に相同意を有する複数の食物に対して抗原特異的 IgE が交差反応し、これらの食物を摂取した際に口腔粘膜の過敏症状を示すことが特徴で、近年増加傾向にある。診断には、食物摂取後に口腔・咽頭粘膜の過敏症状を示し、プリックテスあるいは抗原特異的 IgE 検査で感作を確認する。原因食品では、リンゴ、モモ、キウイ、メロン、大豆の順に多く、その他多彩な食品が原因となる。本邦では、カバノキ科花粉に感作され、その主要抗原である生体防御蛋白やプロフィリンと相同意の高い交差抗原を含有するバラ科果物、セリ科野菜、ウリ科果物、キウイ、大豆、ナッツ類に対してアレルギー症状を示す場合が多いためである。

は じ め に

食物を摂取後に様々なアレルギー症状が現れることがあり、食物アレルギーと呼ばれている。食物アレルギー診療ガイドライン2016では、食物アレルギーとは、「食物によって引き起こされる抗原特異的な免疫学的機序を介して生体にとって不利益な症状が惹起される現象」と定義されている¹⁾。食物アレルギーの症状は皮膚、粘膜、呼吸器、消化器、神経、循環器にみられ、患者個々によって症状の出現は様々であるものの基本的には

即時型反応として観察される。IgE を介した即時型症状のほか、IgE を介さない免疫学的機序も含まれるため発症形態も多様であり、食物アレルギーは臨床的に表1のように病型分類されている¹⁾。このうち食物依存性運動誘発アナフィラキシー (Food-dependent exercise-induced anaphylaxis: FDEIA) と口腔アレルギー症候群 (oral allergy syndrome: OAS) は、その発症様式が特殊なことから特殊型に区分されている。OAS は、感作抗原に相同意を有する複数の食物に対して感作抗原特異的 IgE が交差反応し、これらの食物を摂取した際に口腔粘膜の過敏症状を示すことが特徴で、近年増加傾向にある。筆者は、厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患等克服

Eishin MORITA

島根大学医学部皮膚科

連絡先：〒693-8501 島根県出雲市塩冶町89-1

島根大学医学部皮膚科

表1 食物アレルギー臨床型分類（文献1より一部改変引用）

臨床型	発症年齢	頻度の高い食物	耐性の獲得 (寛解)	アナフィラキ シーショック の可能性	食物アレル ギーの機序
新生児・乳児消化管アレルギー	新生児期 乳児期	牛乳(乳児用調整粉乳)	多くは寛解	(±)	主に 非IgE依存型
食物アレルギーの関与する乳児アトピー性皮膚炎	乳児期	鶏卵、牛乳、小麦、大豆など	多くは寛解	(+)	主に IgE依存型
即時型症状 (蕁麻疹、アナフィラキシーなど)	乳児期～ 成人期	乳児～幼児： 鶏卵、牛乳、小麦、そば、魚類、ピーナッツなど 学童～成人： 甲殻類、魚類、小麦、果物類、そば、ピーナッツなど	鶏卵、牛乳、小麦、大豆などは寛解しやすい その他は寛解しにくい	(++)	IgE依存型
食物依存性運動誘発 アナフィラキシー (FDEIA)	学童期～ 成人期	小麦、エビ、カニなど	寛解しにくい	(+++)	IgE依存型
口腔アレルギー症候群 (OAS)	幼児期～ 成人期	果物・野菜など	寛解しにくい	(±)	IgE依存型

研究事業)として「生命予後に関わる重篤な食物アレルギーの実態調査・新規治療法の開発および治療指針の策定」研究班を担当した折、FDEIAとともにOASの概念、診断基準と実態調査をまとめて「特殊型食物アレルギーの診療の手引き2015」を発刊した²⁾。本稿は、その手引きを基本としてOASについて詳述する。

1. OASの概念

OASという呼称は、Amlotらが「皮膚試験陽性の食物を摂取すると口腔粘膜主体の症状からアレルギーが始まり時に全身に波及していく」という現象をOASと提唱したことに始まる³⁾。この論文では、食品の種類を定義する記載はなく、原因食物として鶏卵、牛乳、ナッツ、魚、カニなどが挙げられている。その後、Ortolaniらは果物・野菜に過敏症をもつシラカンバ花粉症の症例をまとめ、OASというタイトルで報告したことから⁴⁾、一般には「花粉症患者が果物・野菜を摂取した際にみられる、不安定なアレルゲンによる口腔局所症状」と理解されるようになった。最近では、花粉が関連する食物アレルギーは花粉-食物アレル

ギー症候群(pollen-food allergy syndrome: PFAS)と呼ぶことが推奨されている。食物アレルギー診療ガイドライン2016では、OASはPFASに限定して記載されている¹⁾。

筆者らが発刊した「特殊型食物アレルギーの診療の手引き2015」²⁾の中では、OASの概念は「即時型食物アレルギーの特殊型で、食物摂取時に口腔・咽頭粘膜の過敏症状をきたすものをいい、ショックをきたすことがある」とした。この概念では、花粉抗原に感作され、交差する抗原を含有する果物・野菜などを摂取して口腔内にアレルギー症状を示すPFASのみならず、甲殻類や魚類を摂取した際に口腔・咽頭粘膜の過敏症状を示す場合も含むことになり、Amlotらの概念を踏襲したことになる。この概念には異論もあるかと思うが、筆者は食物アレルギーのなかでOASという独立したアレルギー疾患が存在するのではなく、むしろ症候名としてとらえるべきものと考えている。食物に対して口腔・咽頭にアレルギー症状をきたすとそれはOASとなるわけである。これはFDEIAにも通じることで、筆者はFDEIAという独立したアレルギー疾患があるわけではな

く、基本的に食物アレルギーは運動負荷により誘発あるいは増強されるのであり、原因食物摂取後に運動負荷で誘発された症候がFDEIAと考えている。もちろん、OASも運動負荷にて増悪する可能性がある。エビアレルギーがOASを示す場合もあればFDEIAとなる場合もある、と考えれば理解しやすいであろう。

2. OASの診断基準

「特殊型食物アレルギーの診療の手引き2015」²⁾の中では、OASの診断基準は表2のように定められている²⁾。①食物摂取後に口腔・咽頭粘膜の過敏症状を示すことが必須項目で、食物アレルギーを免疫学的機序を介して惹起される現象に限定し、食品による刺激反応による口腔・咽頭粘膜の過敏症状を除外するため、②あるいは③で食物抗原による感作を証明できる場合をOASとした。

この診断基準はOASがPFASを包括する概念であるとする観点から作成されたもので以下の問題点を含んではいるが、OASの診断基準として一定の指針を示したものである。第一の問題点は、

小児にみられる即時型食物アレルギーの多くが口腔・咽頭粘膜の過敏症状を示すため、この診断基準では小児の食物アレルギーの多くがOASの診断基準を満たすことである。しかし、前述のごとくOASが独立した疾患単位ではなく、むしろ症候名であるとすれば納得できると思われる。第2の問題点は、後述するようにプリックテストや抗原特異的IgE検査による感作証明の感度が十分でないことがある。抗原特異的IgE検査の感度よりプリックテストの感度がよいことが一般に認められており⁵⁾、この事は参考所見に記載された(表2)。

OASの代表的事例は、花粉抗原に感作され、交差抗原を含有する果物・野菜などを摂取して口腔内にアレルギー症状を示すPFASである。その病態は、花粉抗原に経粘膜的に感作され、花粉抗原に相同意のある抗原を含む果物・野菜を摂取した際に口腔粘膜にアレルギー症状をきたすと考えられている。このため、PFASを疑う症例の診療においては、感作源である花粉抗原に対するIgEの有無を確認することが重要で、このことも

表2 OASの診断基準(文献2より引用)

【診断基準】

- ① 特定の食物を摂取時に口腔・咽頭粘膜の過敏症状を示す。
- ② ①の食物によるプリックテストが陽性を示す。
- ③ 血清中に①の食物特異的IgEが証明される。

①を必須として、②または③を満たす場合をOASと診断する。

〈参考所見〉

特異的IgE検査よりも、プリックテストの信頼性が高い。

果物、野菜が原因の場合は、関連する花粉【カバノキ科(シラカンバ、ハンノキ)、イネ科(オオアワガエリ、カモガヤ)、キク科(ブタクサ、ヨモギ)】特異的IgEが証明されることが多い。カバノキ科花粉はバラ科果物(リンゴ、モモ、サクランボなど)やマメ科、イネ科花粉・ブタクサはウリ科果物(メロン、スイカなど)、ヨモギ花粉はセリ科野菜と交差反応しやすい。

ラテックスフルーツ症候群おいてもバナナなどによる交差反応が生じることがある。

表3 花粉との交差反応が報告されている食物
(野菜・果物・ナット類)

科	カバノキ科	イネ科	キク科
属	ハンノキ属	カモガヤ属	ヨモギ属
花粉	ハンノキ (シラカンバ)	カモガヤ	ヨモギ
交差抗原	PR10	プロフィリン	プロフィリン
交差する 果物野菜	バラ科果物 セリ科 ウリ科 キウイ 大豆 ヘーゼルナッツ	バラ科果物 セリ科 ウリ科 キウイ 大豆 ヘーゼルナッツ	オレンジ セリ科 ウリ科 キウイ イネ科 ナス科
主抗原	Bet v1	Bet v2	Phl p12
			Amb a8
			Art v4

参考所見に記載されている（表2）。表3にPFASをきたす頻度の高い花粉抗原と交差抗原、それに交差反応しやすい野菜果物を一覧にした。PFASの原因食物検索には、まずカバノキ花粉、イネ科花粉、ブタクサ花粉、ヨモギ花粉の抗原特異的IgE検査を実施する。これらの検査に陽性となった花粉については、その交差抗原を表3に従い検索することで原因となる果物、野菜を特定することができる。その確認には詳細な病歴と実物をもちいたプリックテストが有用となる。

3. 原因食品と交差抗原

「生命予後に関わる重篤な食物アレルギーの実態調査・新規治療法の開発および治療指針の策定」研究班で集計したOAS 179例の原因食品別の割合を図1に示す²⁾。OASは交差反応のため複数の食物にアレルギー症状を示すため、原因食物は症例数より多い。原因食品別では、リンゴ、モモ、キウイ、メロン、大豆の順に多く、その他多彩な食品が原因となっていた。これらを科別に分類すると、バラ科の果物による症例が約38%を占め、ウリ科、マタタビ科、マメ科、ナス科と続いた（図2）²⁾。これはカバノキ科花粉症では生体防御蛋白（PR-10）であるBet v1やプロフィリンであるBet v2に感作される場合が多く、Bet v1はバ

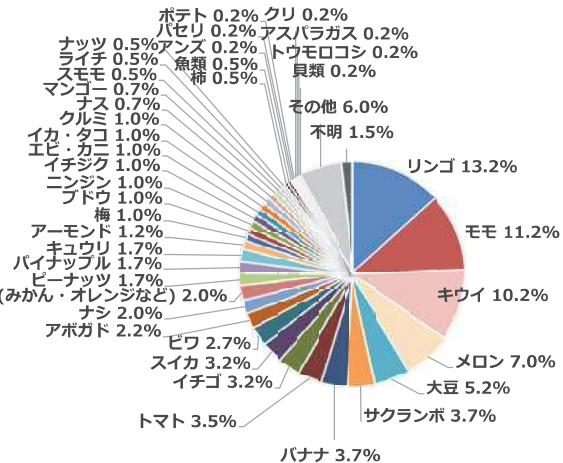


図1 OASの原因食品(179例における計401食品の内訳) (文献2より引用)

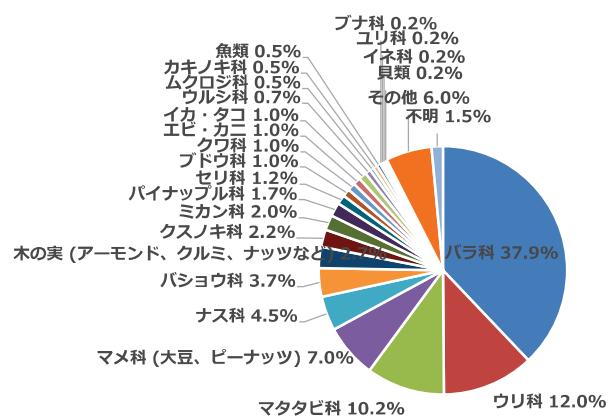


図2 OASの原因食品(179例における計401食品の科別内訳) (文献2より引用)

ラ科果物、キウイ、大豆、ヘーゼルナッツのPR-10と、また、Bet v2はバラ科果物、ウリ科果物、キウイ、大豆、ヘーゼルナッツのプロフィリンと交差反応すること、キク科花粉症ではプロフィリンであるAmb a8やArt v4に感作される場合が多く、Amb a8はバナナ、ウリ科果物と、Art v4はキウイ、ピーナッツ、ヘーゼルナッツに交差反応することに由来するためと思われる（表3）。

4. 抗原特異的 IgE 検査

「生命予後に関わる重篤な食物アレルギーの実

表4 バラ科果物が原因となるOAS92症例における抗原特異的IgE検査陽性率

検査項目	陽性		疑陽性		陰性		合計
	人	%	人	%	人	%	
リンゴ	33	62.3	8	15.1	12	22.6	53
モモ	40	71.4	7	12.5	9	16.1	56
西洋ナシ	7	43.8	4	25.0	5	31.3	16
イチゴ	6	54.5	3	27.3	2	18.2	11
シラカンバ	27	81.8	0	0	6	18.2	33
ハンノキ	61	89.7	0	0	7	10.3	68
カモガヤ	21	84.0	0	0	4	16.0	25
ヨモギ	27	45.0	5	8.3	28	46.7	60
ブタクサ	27	50.9	2	3.8	24	45.3	53
Bet v1	25	61.0	1	2.4	15	36.6	41
Pru p3	3	7.5	0	0	37	92.5	40

態調査・新規治療法の開発および治療指針の策定」研究班で集計したOAS 179例のうちバラ科果物が原因となる92症例において、抗原特異的IgE検査の陽性率を表4に示す。感作抗原であるシラカンバ花粉特異的IgE検査の検出率（疑陽性以上）は81.8%，ハンノキ花粉特異的IgE検査の検出率は89.7%で、ハンノキ花粉抗原への感作率が高かった。これは、本州ではシラカンバよりハンノキの分布がはるかに広く、解析施設がすべて本州にあることを反映しているものと思われる。一方、カモガヤ花粉特異的IgE検査の検出率は84.0%，ヨモギ花粉特異的IgE検査の検出率が53.3%，ブタクサ花粉特異的IgE検査の検出率が54.7%であり、混合感作症例が多いことが示された。

リンゴが原因となる症例のリンゴ特異的IgE検査の検出率は77.4%，モモが原因となる症例のモモ特異的IgE検査の検出率は83.9%，西洋ナシが原因となる症例の西洋ナシ特異的IgE検査の検出率は68.8%，イチゴが原因となる症例のイチゴ特異的IgE検査の検出率は81.8%であった。また、バラ科果物が原因となる92症例のうち41例でシラカンバ花粉の主要なOASアレルゲンとされるBet v1が測定され、その検出率は63.4%であっ

た。一方、熱・消化耐性とされるモモの主要アレルゲンPru p3は40例で測定され、検出率は7.5%と低値であった。

5. OASの重症度

OASの症状は患者により様々で、口腔内の過敏症状に留まるものがほとんどであるが、アナフィラキシーショックに至ることもある。「生命予後に関わる重篤な食物アレルギーの実態調査・新規治療法の開発および治療指針の策定」研究班での調査では、分担研究者の所属する施設を受診した179例のOASのうち39.3%が呼吸器症状、33.7%が蕁麻疹、22.6%が消化器症状、9.1%がショックを起こしていた²⁾。1,361名のPFAS患者を対象としたイタリアの報告によると9%が消化管症状を示し、1.7%がショックを経験していたとされる⁶⁾。また、天然ゴム製ラテックスに感作された患者が特定の果物や野菜を摂取してアレルギー症状をきたすラテックス-果物症候群でも果物の摂取でアナフィラキシーショックをきたすことも知られている⁷⁾。筆者らは、ラテックスアレルギーの重症度分類を参考に⁸⁾、OASのGrade分類を提案している（表5）。Grade 1は、口腔咽頭症状のみの場合で、Grade 2は、口腔咽頭症状に加えて鼻眼症状あるいは顔面の蕁麻疹、血管性浮腫を認める場合、Grade 3は、口腔咽頭症状に加えて全身性の蕁麻疹あるいは呼吸器症状や消

表5 OASのGrade分類（案）

Grade	症 状
1	口腔咽頭症状のみ
2	鼻眼症状 and/or 顔面の蕁麻疹（発赤、血管性浮腫を含む）
3	汎発性蕁麻疹 and/or 呼吸器症状（喉頭浮腫を含む）and/or 消化器症状
4	アナフィラキシーショック

化器症状を認める場合、Grade 4はアナフィラキシーショックをきたす場合とした。このGrade分類はラテックスアレルギーの重症度分類に準じてOASへの対応の指針になると思われる。

おわりに

ここ10年間に食物アレルギーの概念は大きく変化した。特に、経皮感作の重要性が認識されたことは、食物アレルギーの病態理解における大きな進展となった。OAS、殊にPFASは経粘膜感作による食物アレルギーの代表的疾患であり、複雑な病態をとる食物アレルギーである。花粉抗原への感作から、今後も患者数の増加が危惧される。これからも新たな感作抗原や感作機序が解明されることが予想される。本稿が食物アレルギーの診療の向上に多少なりともお役に立てれば幸いである。

謝 辞

症例集積にご協力いただきました以下の厚生労働省科学研究「生命予後に關わる重篤な食物アレルギーの実態調査・新規治療法の開発および治療

指針の策定」(研究代表者：森田栄伸) の分担研究者および研究協力者に感謝いたします。

横浜市立大学医学部附属病院皮膚科 相原道子先生

大阪大学医学部附属病院皮膚科 片山一朗先生、北場 俊先生

国立病院機構福岡病院アレルギー科 岸川禮子先生

藤田保健衛生大学医学部附属病院皮膚科 松永佳世子先生、矢上晶子先生

広島大学附属病院皮膚科、秀 道広先生、平群真記子先生

国立病院機構相模原病院臨床研究センター 福富友馬先生

東京医科歯科大学医学部附属病院皮膚科 横関博雄先生、宇賀神つかさ先生、芝間さやか先生

兵庫県立加古川医療センター皮膚科 足立厚子先生

千葉大学医学部附属病院小児科 下条直樹先生

西神戸医療センター皮膚科 堀川達弥先生

島根大学医学部附属病院 千貫祐子先生

島根大学医学部皮膚科 高橋 仁先生

参考文献

- 1) 食物アレルギー診療ガイドライン2016 日本小児アレルギー学会食物アレルギー委員会作成
- 2) 特殊型食物アレルギーの診療の手引き2015 厚生労働科学研究補助金 難治性疾患等実用化研究事業免疫アレルギー疾患等実用化研究事業「生命予後に關わる重篤な食物アレルギーの実態調査・新規治療法の開発および治療指針の策定」研究代表者森田栄伸
- 3) Amlot PL, Kemeny DM, Zachary C, et al: Oral allergy syndrome (OAS): symptoms of IgE-mediated hypersensitivity to foods. Clin Allergy 17: 33-42, 1987.
- 4) Ortolani C, Ispano M, Pastorello EA, et al: The oral allergy syndrome. Ann Allergy 61: 47-52, 1988.
- 5) Ortolani C, Ispano M, Pastorello EA, et al: Comparison of results of skin prick tests (with fresh foods and commercial food extracts) and RAST in 100 patients with oral allergy syndrome. J Allergy Clin Immunol 83: 683-690, 1989.
- 6) Ortolani C, Pastorello EA, Farioli L, et al: IgE-mediated allergy from vegetable allergens. Ann Allergy 71: 470-476, 1993.
- 7) 赤澤 晃. ラテックスアレルギーとは. 臨床医のため

のアレルギー診療ガイドブック 一般社団法人 日本ア
レルギー学会編 診断と治療社 pp489-pp490, 2012
8)矢上晶子, 松永佳代子. ラテックスアレルギー治療.

臨床医のためのアレルギー診療ガイドブック 一般社団
法人 日本アレルギー学会編 診断と治療社 pp493-
pp495, 2012