

特集 アレルギーの up to date —最近のトピックス— (前編)

総説

花粉-食物アレルギー症候群 (PFAS)

獨協医科大学医学部小児科学

加藤 正也

要 旨

花粉-食物アレルギー症候群 (pollen-food allergy syndrome ; PFAS) とは、花粉感作後に、花粉と交差抗原性を有する植物性食物を経口摂取してアレルギー症状を来す病態を指す¹⁾。症状は主に口唇・口腔内の痒みや浮腫などであるが、時に全身症状やアナフィラキシーを来す。原因花粉はブナ目 (カバノキ科, ブナ科), イネ科, キク科が多い。食品はモモやリンゴなどのバラ科の食物, スイカやメロンなどのウリ科の食物, キウイ, トマト, 大豆, ピーナッツなどが多い。診断は詳細な病歴, 花粉および被疑食品の感作状況を参考に行う。prick-to-prick test が補助診断として有用である。治療の基本は原因食品の除去であるが、加熱などの加工処理によって摂取可能な場合が多い。患者の症状や希望を考慮して方針を決める。

1. PFAS の歴史

PFAS と同様な用語に口腔アレルギー症候群 (oral allergy syndrome ; OAS) がある。1942 年に Tuft ら²⁾ が花粉症患者の口腔内症状の原因は、新鮮な果物から抽出される不安定な抗原であると初めて報告した。その後の 1985 年に Amlot ら³⁾ が皮膚試験陽性の食品を摂取後に、アレルギー症状が口腔咽頭から始まり全身まで至る現象を口腔アレルギー症候群 (oral allergy syndrome ; OAS) と提唱した。この定義では OAS は花粉症患者に限定されず、食品に卵や魚も含まれていた。一方、1988 年に Ortolani らは花粉症患者が果物や野菜などの摂取直後に、口腔内に限局した症状を来し稀に全身症状に至る現象を OAS と報告した⁴⁾。これら 2 つの解釈が誕生したため OAS という用語は混乱を来した。この混乱をさけるために、花粉抗原と果物・野菜の抗原の交差反応による食物アレルギーを花粉-食物アレルギー症候群 (pollen food allergy syndrome ; PFAS) と定義されるようになった^{5,6)}。OAS は IgE による即時型アレルギー症状が口腔粘膜に限局されたもので PFAS の最も典型的な症状とされる⁷⁾。

2. 疫 学

PFAS は花粉症が原因となるため発症率は地域性がある。北欧では、シラカンバ花粉アレルギーの 70~80%

に PFAS を合併すると報告されているが、日本も同様にブナ目 (シラカンバ, ハンノキ, ブナ, コナラなど) 花粉感作で生じるバラ科果物の PFAS が多い^{8,9)}。海外の小児領域での PFAS 発症率は、花粉症のある児でメキシコでは 9.6~12.2%, オーストラリアで 12.1% と報告されている^{10,11)}。イギリスでは 0~15 歳の季節性アレルギー鼻炎の患児のなかで PFAS と診断されたのは 48% であった¹²⁾。2021 年の日本での出生コホートにおける質問紙による調査では、13 歳時の PFAS の有病率は 11.7% で、キウイフルーツとパイナップルが最多であったと報告されている¹³⁾。当院の調査ではハンノキ, スギ, カモガヤおよびブタクサのいずれかに花粉感作がある 3-18 歳 600 名のなかで PFAS と診断されたのは 123 名であった。年齢別の有病率は 3-6 歳で 8.5%, 7-12 歳で 20%, 13-18 歳で 36.3% であった。原因食品 (種実類は除く) はモモ, リンゴ, キウイ, メロン, パイナップル, イチゴ, トマトの順に多かった (表 1)¹⁴⁾。小児の花粉症患者は現在も増大しており、今後も PFAS 患者は増えることが予想される。

3. 発症機序

PFAS は花粉感作後に果物・野菜などとの交差反応により生じる IgE を介する食物アレルギーである。食物アレルゲンは限られたタンパク質ファミリーに所属していることが明らかになっており、植物由来の食物アレル

表1 2016年-2019年に当院でPFASと診断した3～18歳の果実・野菜の誘発例数（種実類は除く）

アレルゲン	数
モモ	49
リンゴ	31
キウイ	30
メロン	26
パイナップル	19
イチゴ	19
トマト	17
ナシ	16
スイカ	14
オレンジ	13
サクランボ	13
バナナ	12
キュウリ	9
マンゴー	5
ナス	6
アボカド	4
ビワ	4
ブドウ	3
スモモ	2
ニンジン	1
セロリ	1

ゲンの6割以上が「プロラミン (LTP: lipid transfer protein, 2S アルブミン), クーピン, Bet v 1 ホモログ (PR-10), プロフィリン」と呼ばれる4つのタンパク質ファミリーに所属している。この中でPFASの原因となるのは主にBet v 1 ホモログ (PR-10), プロフィリンであるが, 近年はLTPやGRP (gibberellin-regulated protein) が原因となるPFASも報告されている¹⁵⁻¹⁷⁾。

・Bet v 1 ホモログ (PR-10)

植物は病原体や大気汚染, ストレスなどから身を守るために, 生体防御タンパク質 (pathogenesis-related protein: PR タンパク質) を発現している。PR タンパク質の多くはIgE結合性を有し, 生物学的に近縁関係になくとも植物間で構造が類似している場合があるため, 交差反応をもたらす原因となる。PR タンパク質のなかでよく知られているのがPFASの原因となるBet v 1 ホモログ (PR-10) であり, ブナ目花粉 (シラカンバ, ハンノキ, ブナ, コナラなど), 果実, 野菜類, 豆類, ナッツ類, スパイス類に存在する¹⁸⁾。代表的なアレルゲンコンポーネントを (表2)¹⁹⁾ に示す。

・プロフィリン

細胞内骨格を形成するアクチン結合性タンパク質である。プロフィリンは汎アレルゲンであり, 生物学的分類の種を超えて, 食物・植物・花粉間など広範囲に交差抗原性を示す。多くの花粉や果物の交差反応の原因アレルゲンであるが, アレルギー症状への関与は一部の患者に限られている (表2)¹⁹⁾。

4. 症 状

食物摂取直後から始まる口唇, 口腔内, 咽喉頭の搔痒感や刺痛感である。腫脹や水疱など他覚的所見を認めることもあるが, 自覚症状のみの場合が多い。症状が口腔内症状で留まることが多いのは, PFASに關与するPR-10やプロフィリンは消化に不安定で, 消化過程で抗原性を失うからである。時に呼吸困難などの重度のアレルギー症状を認める場合もあるが, その場合はアレルゲンがPR-10やプロフィリン以外の可能性がある。例えば, モモのアレルゲンコンポーネントにはPru p 1, Pru p 3, Pru p 4, Pru p 7等が知られている。PR-10であるPru p 1, プロフィリンであるPru p 4に感作されている場合はいわゆる花粉感作後によるPFASと考えられ症状は口腔内に限局する。一方, Pru p 3 (LTP), Pru p 7 (GRP) に感作されている場合は, 全身症状, 時にはアナフィラキシーなどのより重篤なアレルギー症状を引き起こすと言われる²⁰⁾。しかし, 近年はPR-10やプロフィリンで全身症状を認めた報告もあり注意が必要である²¹⁾。

5. PFASの診断

花粉症の有無と詳細な問診が大切である。アレルギー検査としては, 特異的IgE抗体測定や皮膚プリックテストを行い, 必要に応じ食物経口負荷試験を行う。PFASの検査では原因食品のアレルギーエピソードの脆弱性から, 標準化された抗原液を用いると偽陰性になりやすいため注意が必要である。そのため, 新鮮な食品によるprick-to-prick testが有用である。特異的IgE抗体検査はBet v 1やプロフィリン関連のアレルゲンコンポーネントを測定できれば診断に近づくが, 大豆のGly m 4など一部のコンポーネントを除いて, 保険収載されていないため実際の臨床現場では難しい。食物経口負荷試験は, 上述のように症状が口腔内の搔痒感や刺痛感などの自覚症状のみこともあり, 判断が難しい時もある。専門医による病歴, 経口負荷試験, 皮膚プリックテストを組み合わせたPFASの診断プロトコルと比較して, アンケートによる診断の陰性的中率および陽性的中率は, それぞれ91%および92%であった報告もある²²⁾。

表2 花粉・食物アレルギー症候群のアレルゲンの植物界での分布

プロテイン ファミリー	植物アレルゲン由来			
	花粉			食物
	木	草	雑草	果物
Bet v 1 関連蛋白 (PR-10)	Aln g 1 ハンノキ Bet v 1 シラカンバ Car b 1 シデ Cas s 1 クリ Cor a 1 ハシバミ	同定されていない	同定されていない	Mal d 1 リンゴ Pru p 1 モモ Pru av 1 サクランボ Pyr c 1 ナシ Act c 8 キウイ Act d 8 キウイ
プロフィリン	Bet v 2 シラカンバ Car b 2 シデ Cor a 2 ハシバミ Ole e 2 オリーブ Pho d 2 ナツメヤシ	Phl p 12 チモシー Zea m 12 トウモロコシ Cyn d 12 バビュダグラス Lol p 12 ライグラス	Amb 8 ブタクサ Art V 4 ヨモギ	Mal d 4 リンゴ Pru p 4 モモ Pru av 4 サクランボ Fra a 4 イチゴ Cuc m 2 メロン Pyr c 4 ナシ Act d 9 キウイ Mus xp 1 バナナ Clt s 2 オレンジ
プロテイン ファミリー	植物アレルゲン由来			
	食物			
	野菜	豆	ナッツ/種	ラテックス
Bet v 1 関連蛋白 (PR-10)	Api g 1 セロリ Dau c 1 ニンジン	Gly m 4 ダイズ Vig r 1 リョクトウ	Ara h 8 ピーナッツ Cor a 1.04 ヘーゼルナッツ	同定されていない
プロフィリン	Api g 4 セロリ Dau c 4 ニンジン Cap a 2 ピーマン	Gly m 3 ダイズ	Ara h 5 ピーナッツ Cor a 2 ヘーゼルナッツ Pru du 4 クルミ	Hev b 8 ラテックス

(文献 19 を引用, 改変)

6. PFAS の対応

基本は原因食品の除去である。乳幼児期の食物アレルギーは卵、牛乳、小麦、ナッツ類などが多いが、これらは栄養価が高く他の食品にもしばしば混入されている。そのため、免疫療法などを行いながら摂取量を増やせることが望ましい。一方、PFAS は必ずしもその必要はないと考えており、本人の摂取したい気持ちを優先して方針を決める。缶詰などの加工品や加熱した食品であれば、摂取可能な場合が多い。また、品種によってアレルゲン含有量が異なる場合がある。例えばリンゴのアレルゲンである Mal d 1 の mRNA 発現量は、シナノドルチェはサンフジやこうとくより少なかったと報告されている。また、上述のとおり Bet v 1 ホモログ (PR-10) は大気汚染やストレスなどから身を守るために、生体防御タンパク質である。そのため台風の影響など、生育環

境が異なると Bet v 1 ホモログの発現量が異なる可能性が示唆されている²³⁾。

既往に全身症状やアナフィラキシーがある場合は除去が望ましい。特にモモや大豆ではアナフィラキシーを生じた報告も多く注意が必要である^{24,25)}。当院の研究でもモモアレルギーと診断した7~20歳の28例中、5例にアナフィラキシーの既往があり、9例に食物依存性運動誘発アナフィラキシー (FDEIA: Food Dependent Exercise Induced Anaphylaxis) を認めた²⁰⁾。

治療に対しては舌下免疫療法やオマリズマブが有効であった報告が散見される²⁶⁻²⁸⁾。Pru p 1, Pru p 7 などのアレルゲンコンポーネントの検査が簡便となれば、症状の予測が可能となるので早期の保険収載が待たれる。

7. PFAS 発症の予測

2016 年 1 月から 2019 年 12 月に当院を受診した 3-18

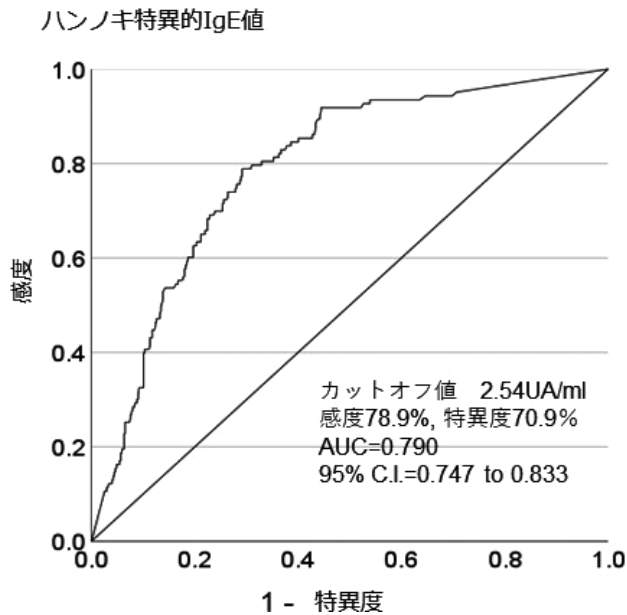


図1 ハンノキ特異的 IgE 値と PFAS 発症の ROC 解析
(文献 14 から引用)

歳で、ハンノキ、スギ、ブタクサ、カモガヤのいずれかの花粉に感作された患者を対象にした我々の調査¹⁴⁾では、PFASの発症リスク因子は年齢の上昇 (OR, 1.12; 95% CI, 1.06-1.19; $P<0.001$), 季節性アレルギー鼻炎の診断 (OR, 6.93; 95%CI 1.59-30.34; $P=0.01$), ハンノキ感作 (OR, 6.20; 95% CI, 2.66-14.49; $P<0.001$) であった。またこれら4種の花粉特異的IgE値はそれぞれ相関があり、どの花粉特異的IgE値においても上昇するほど、PFAS発症のリスクが増大した。花粉感作数が増えるほどPFAS発症のリスクとなり4種全てに感作された場合はスギ単独感作と比較するとOR, 36.83; 95%CI, 8.93-151.83, $P<0.001$ であった。ハンノキがPFAS発症と最も関連が強く、ハンノキ特異的IgEのPFAS発症のカットオフ値は2.54 UA/mL (AUC=0.790, 95% C.I.=0.747 to 0.833, 感度は78.9%, 特異度は70.9%) であった (図1)。

8. おわりに

小児の花粉症が増えていることに伴い、PFASも今後増える予想される。幼児期から花粉感作、特にカバノキ科のハンノキやシラカバ等の感作を防ぎ、特異的IgE値を上昇させないことがPFASを発症させないための一つの因子と考えられる。また、原因食品のアレルゲンコンポーネントの解析が進み、一般診療で検査が容易になれば、どのような症状を呈するか予測することが可能になるだろう。

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. 食物アレルギー診療ガイドライン 2021. 東京, 協和企画, 2021.
- 2) Tuft L, Blumstein GI. Studies in food allergy: II. Sensitization to fresh fruits: clinical and experimental observations. *J Allergy* **13**: 574-582, 1942.
- 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 E, et al: The oral allergy syndrome. *Ann allergy* **61**: 47-52, 1988.
- 5) Valenta R, Kraft D: Type I allergic reactions to plant-derived food: A consequence of primary sensitization to pollen allergens. *J Allergy Clin Immunol* **97**: 893-895, 1996.
- 6) Ma S, Sicherer SH, Nowak-Wegrzyn A: A survey on the management of pollen-food allergy syndrome in allergy practices. *J Allergy Clin Immunol* **112**: 784-788, 2003.
- 7) Kondo Y, Urisu A: Oral allergy syndrome. *Allergol Int* **58**: 485-491, 2009.
- 8) 猪又直子: 口腔アレルギー症候群. *J Environ Dermatol Cutan Allergol* **4**: 125-136, 2010.
- 9) Maeda N, Inomata N, Morita A, et al: Correlation of oral allergy syndrome due to plant-derived foods with pollen sensitization in Japan. *Ann Allergy Asthma Immunol* **104**: 205-210, 2010.
- 10) Bedolla-Barajas M, Kestler-Gramajo A, Alcalá-Padilla G, et al: Prevalence of oral allergy syndrome in children with allergic diseases. *Allergol Immunopathol (Madr)* **45**: 127-133, 2017.
- 11) Brown CE, Katelaris CH: The prevalence of the oral allergy syndrome and pollen-food syndrome in an atopic paediatric population in south-west Sydney. *J Paediatr Child Health* **50**: 795-800, 2014.
- 12) Sian L, Mehrdad J, Rosemary E, et al: Pollen food syndrome amongst children with seasonal allergic rhinitis attending allergy clinic. *Pediatric Allergy and Immunology* **27**: 134-140, 2016.
- 13) T. Kiguchi, K. Yamamoto-Hanada, M. Saito-Abe, et al: "Pollen-food allergy syndrome and component sensitization in adolescents: a Japanese population-based study. *PLoS One* **16**: e0249649, 2021.

- 14) Kato M, Miyamoto M, Yoshihara S, et al : Pollen Food Allergy Syndrome in Japanese Children and Adolescents : Risk Factors and Pollen Sensitisation. *J Immunol Res* **9** : 4075264, 2023.
- 15) Carlson G, Coop C : Pollen food allergy syndrome (PFAS) : A review of current available literature. *Ann Allergy, Asthma Immunol* **123** : 359-365, 2019.
- 16) Salcedo G, Sánchez-Monge R, Barber D, et al : Plant non-specific lipid transfer proteins : An interface between plant defence and human allergy. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids* **1771** : 781-791, 2007.
- 17) Inomata N : Gibberellin-regulated protein allergy : Clinical features and cross-reactivity. *Allergol Int* **69** : 11-18, 2020.
- 18) Restani P, Ballabio C, Corsini E, et al : Identification of the basic subunit of Ara h 3 as the major allergen in a group of children allergic to peanuts. *Ann Allergy Asthma Immunol* **94** : 262-266, 2005.
- 19) Hauser M, Roulias A, Ferreira F, et al : M. Panallergens and their impact on the allergic patient. *Allergy, Asthma Clin Immunol* **6** : 1-14, 2010.
- 20) Ando Y, Miyamoto M, Yoshihara S, et al : Pru p 7 Predicts Severe Reactions after Ingestion of Peach in Japanese Children and Adolescents. *Int Arch Allergy Immunol* **181** : 183-190, 2020.
- 21) Asero R, Ariano R, Aruanno A, et al : Systemic allergic reactions induced by labile plant-food allergens : Seeking potential cofactors. A multicenter study. *Allergy* **76** : 1473-1479, 2021.
- 22) I. J. Skypala, M. A. Calderon, A. R. Leeds, et al : Development and validation of a structured questionnaire for the diagnosis of oral allergy syndrome in subjects with seasonal allergic rhinitis during the UK birch pollen season," *Clinical and Experimental Allergy* **41** : 1001-1011, 2021.
- 23) Okishima N, Kawakami M, Tamura M, et al : Comprehensive analysis of Mal d 1 mRNA in apples cultivated in Japan I Introduction II Materials and Methods **29** : 12-18, 2022.
- 24) Inomata N, Okazaki F, Moriyama T, et al : Identification of peamaclein as a marker allergen related to systemic reactions in peach allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* **112** : 175-177, 2014.
- 25) 柴田瑠美子, 村上洋子, 小田島博, 他 : 乳幼児の重症大豆アレルギーにおける Glim5, Glym6, Glym8, Glym4 特異 IgE 抗体. *日本ラテックスアレルギー研究会会誌* **18** : 67-71, 2014.
- 26) 津曲俊太郎, 森里美, 石津博子, 他 : 花粉-食物アレルギー症候群に対するシラカバ花粉エキスパ下免疫療法の有効性の検討 **67** : 211-218, 2018.
- 27) Furci F, Ricciardi L : Plant food allergy improvement after grass pollen sublingual immunotherapy : A case series. *Pathogens* **10** : 4-9, 2021.
- 28) Sakamoto D, Hamada S, Kobayashi Y, et al : Omalizumab is effective for a patient with pollen-food allergy syndrome who experienced intractable lip edema. *Auris Nasus Larynx* **50** : 805-810, 2023.