

# 運動誘発性アナフィラキシーの 治療・予防に関する研究

国立小児病院 勝 沼 俊 雄  
(共同研究者) 同 飯 倉 洋 治 岩 崎 郁 美  
同 大 宜 味 亜 矢 子 橋 本 光 司  
同 赤 沢 晃

## Study of Therapy and Methods of Prophylaxis in Exercise-Induced Anaphylaxis

by

Toshio Katsunuma, Yoji Iikura, Ayami Iwasaki,  
Ayako Ohgimi, Koji Hashimoto, Akira Akasawa  
*Department of Allergy, National Children's Hospital*

### ABSTRACT

An investigation into methods of prophylaxis and for therapy in five exercise-induced anaphylaxis (EIAN) patients is described.

Detailed medical histories and provocation test results proved most important in diagnosis. Not all patients, however, presented symptoms at provocation tests. Specific elimination of the offending food before and after exercise is effective in food-dependent EIAN patients. Although modification of exercise is the most effective prophylactic method in food-independent cases, symptoms often appear following even mild exercise in severe cases receiving anti-histamine and anti-allergic drugs. A case which improved after removal of amalgam in dental caries and a case which responded to  $\text{NaHCO}_3$  are also described.

## 要 旨

運動誘発性アナフィラキシー (Exercise-induced anaphylaxis ; EIA) の5症例につき、予防法と治療法を中心に検討を加えた。EIAの診断に関しては、問診が大切であり、個々の症例に応じた負荷テスト (運動・食物) が必須であると考えられた。しかしながら負荷テストを実施しても、必ずしも症状は再現されなかった。EIAの予防的治療としては、食物依存性の場合、運動前後での原因食物除去が有効であった。食物に、非依存性の場合、運動制限が最も確実な予防法であるが、極めて重症な例では、抗ヒスタミン剤等の薬物が効果を示さずに、日常生活範囲の運動量でも症状が誘発されることがあり、管理の難しさが示唆された。症例により、体内金属 (齲歯中のアマルガム) の除去が著効を示した例や、 $\text{NaHCO}_3$  の前投与が有効な例があった。

## 緒 言

運動誘発性アナフィラキシー (EIA) は、物理的アレルギーの一型として知られ、最近本邦でも報告が相次ぎ、注目されている疾患である<sup>1-4)</sup>。

EIAの臨床的特徴は、運動により、前駆症状として、体熱感、掻痒感が出現し、紅斑、融合性の大きな蕁麻疹、消化器症状、関節痛へと発展し、重篤な場合、意識の混濁や喪失をきたすこともある。検査上では、症状の発現にともなう血漿ヒスタミン値の上昇が知られている<sup>5,6)</sup>。

EIAの治療については、症状出現時に、エピネフリン皮下注射 (自己注射)、酸素投与、ステロイド投与など、一般のアナフィラキシーに対する緊急処置法と同様の、対症的治療が行なわれている<sup>7)</sup>。

予防法としては、運動制限が主であり、食物依存性 (食物依存性運動誘発性アナフィラキシー: food-dependent exercise-induced anaphyl-

axis) の場合には原因食物の除去が行なわれる<sup>8,9)</sup>。そのほか、抗ヒスタミン剤 ( $\text{H}_1$ -blocker,  $\text{H}_2$ -blocker, 両者併用)、抗アレルギー剤の投与なども試みられ、有効性を示唆する報告もあるが<sup>4)</sup>、その結果には疑問的な意見もあり、運動制限、食物依存性の場合における原因食物除去以外に確実な予防法はないというのが現状のようである<sup>7,10-12)</sup>。

そこで今回われわれは、EIAの自験例5例につき、予防法、治療法を検討したので報告する。

## 対象および方法

対象は、運動後のEIA症状を主訴に当科を受診した5名 (9歳~44歳; 男2名, 女3名) である。

各対象につき、詳細な問診を行ない、一般的なアレルギー検査 (血算、好酸球数、IgE、特異IgG抗体、皮膚テスト) を施行した後、全例に運動負荷テスト、問診上食物の関与が疑われる場合には食物負荷テスト、および食物負荷後運動負荷テストを実施した (図1)。

負荷時の運動としては、サイクルエルゴメータあるいはトレッドミルを用いて行なった。サイクルエルゴメータの場合、体重1kg当り0.035kpを6分間負荷した。トレッドミルの場合は、心拍数が毎分160~180となるように (5-8MPH)、被検者の訴えを聞きながら10分間前後の運動負荷を行なった。

運動負荷テスト実施時には、臨床症状の観察のほか、オートスパイロメータ (ミナト社製、AS3000) を用いての呼吸機能の変化、血漿ヒスタミン値の変化を経時的に観察した。

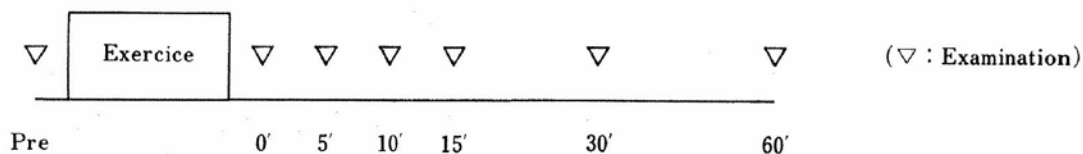
## 研究結果

### (1) 患者背景

表1に示す。

性差は特になかった。発症時の年齢では9歳から41歳であった。

Exercise



Food



Food + Exercise

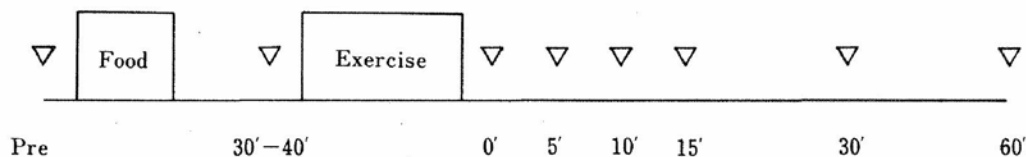


図1 負荷テスト

表1 患者背景

name	sex	age	onset	complication	IgE	food-dependency	symptoms following exercise
S. T.	F	9 Y	9 Y	AD UR	790	none	UR choking uncons
M. H.	F	16 Y	16 Y	AD AS UR	210	none	AE choking
T. K.	M	15 Y	14 Y	UR	72	wheat	UR AE choking
Y. N.	F	14 Y	12 Y	Arthralgia	110	none	UR AE choking
Y. G.	M	44 Y	41 Y	UR	150	wheat	UR choking uncons

AD : Atopic Dermatitis AS : Asthma UR : Urticaria

AE : Angioneurotic edema uncons : unconsciousness

IgE : IU/ml

症例 Y. N. を除く全例で、なんらかの active なアレルギー合併症を有しており、特に、蕁麻疹は共通した合併症であった。このうち、症例 S. T. は寒冷蕁麻疹、症例 M. H., 症例 T. K., 症例 Y. G. は温熱蕁麻疹であった。

症例 Y. N. の関節痛は、原因がよくわからず、整形外科から抗炎症剤によるフォローを受けてい

た。

食物依存性の有無については、5例中2例において食物依存性があると思われた。すなわち、症例 T. K. と症例 Y. G. は、パンを食べた後、運動をしたときに限り症状の発現がみられているが、他の症例では空腹時の運動中でも症状が現われていた。症例によっては、食物日記をつけても

らい、確認をした。

問診による運動後の症状の訴えについては、全例で蕁麻疹、あるいは眼瞼、口唇、顔面の浮腫が認められた。同時に、皮膚温熱感、掻痒感、皮膚発赤をともなっていた。この蕁麻疹の特徴は、融合性の巨大蕁麻疹であった。それ以外の訴えとしては、頸・胸部絞扼感が共通していた。その他、くしゃみ、流涙、嘔気や、症例 S. T., 症例 Y. G. では意識の消失も認められた。特に、症例 Y. G. においては、失禁も伴っていた。

(2) 負荷テストに関して

概略を表2に示す。

患者背景で述べた通り、症例 S. T., 症例 M. H., 症例 Y. N. については運動負荷テストを、また食物依存性と考えられた症例 T. K., 症例 Y. G. については食物負荷テスト、運動負荷テスト、食物負荷後運動負荷テストを施行した。負荷テストによる症状の再現性に関しては、5例中2例(症例 S. T., 症例 Y. G.) では激的な症状が再現された(図2, 図3)。この2症例では、負荷テスト時の血漿ヒスタミン値上昇も有意であった。

表2 負荷テスト及び症状発現頻度

name	reappearance of symptoms following exercise provocation	$\Delta$ His. following exercise provocation	frequency of symptoms
S. T.	UR erythema choking nausea	5.0 ng/ml	everyday
M. H.	UR erythema	N. S.	twice
T. K.	UR	N. S.	several/year
Y. N.	skin itchiness	N. S.	$\times 3 / 3$ years
Y. G.	UR choking unconsciousness	10.0 ng/ml	$\times 3 / 3$ years

UR : Urticaria  $\Delta$ His : Maximum histamine increments



図2 症例 S. T. (負荷テスト後に出現した紅斑, 巨大蕁麻疹: 下肢)

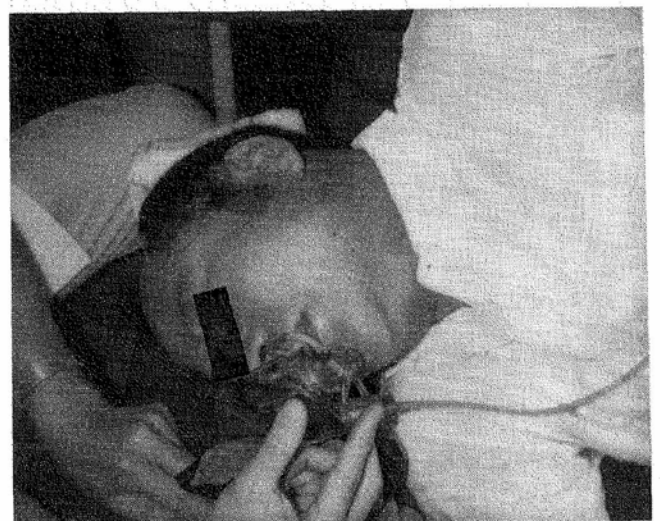


図3 症例 Y. G. (負荷テスト後の collapse)

症例 T. K. においては、中程度の症状、すなわち広範囲な紅斑と蕁麻疹の再現を見た。しかし、この症例については、食物負荷後運動負荷テストは2回（うどん+運動、パン+運動）施行したのだが、前者においては、症状の再現はみられなかった。症例 M. H. と症例 Y. N. においては軽微な症状の再現にとどまった。いずれも呼吸機能上は、特に有意な変化は認められなかった。

(3) 予防・治療効果に関して

患者の follow に関して表 3 にまとめた。

症例 S. T. は非常に重症なケースといえ、紅斑、蕁麻疹等は、日常生活の上でも極めて頻繁（日に数度）に認められ、十数 m の駆け足や、お使いに行く自転車程度の運動で、嘔気や不快感にまで至っていた。この症例には、抗ヒスタミン剤（Hydroxyzine Pamoate, Cyproheptadine Hydrochloride, d-Chlorpheniramine Maleate, cimetidine, および cimetidine と H<sub>1</sub>-blocker の併用）、抗アレルギー剤（Tranilast, Ketotifen, および両剤併用）には、まったく予防効果が認められなかった。本症例では、齲蝕中に充填されていたアマルガムに対するアレルギーの関与が考えられ、アマルガムの除去により、臨床的にも負荷テストの結果からも著明な改善が得られた。

症例 M. H. は、いまだ1回の EIA<sub>n</sub> 症状しか出現しておらず、現在の所、運動の制限で経過を見ている。薬剤を前投与した上での運動負荷テ

ストは行っていない。

症例 T. K. は、食物日記と問診より、EIA<sub>n</sub> 症状の発現が、パン、カップ麺を食した後に認められることから、小麦に依存した EIA<sub>n</sub> と推定した。IgE RAST ではコムギのスコアは1、プリックテストではコムギ抗原に対する反応は陰性であった。そこで、本症例に対し入院下に、運動負荷テスト、小麦（素うどん）負荷テスト、小麦（素うどん）+運動負荷テストを実施したが、いずれも結果は陰性であった。退院後、抗ヒスタミン剤（d-chlorpheniramine Maleate）、抗アレルギー剤（Azelastin）で経過観察していたところ、再び症状が頻発し始めたため、再度、パン+運動負荷テストを試みた。その結果、既述した通り、全身性に皮膚の発赤と蕁麻疹が出現したが（図 4）、血漿ヒスタミン値の上昇はみられなかった。この症例に対しては、運動前後にパンおよび小麦製品を摂取しないように指導し、投薬をせずに経過を観察しているが、現在までのところ EIA<sub>n</sub> 症状はみられていない。この症例は、バスケットボールの選手であるため、ほぼ毎日ハードな練習を行なっているが、無症状に経過している。

症例 Y. N. については、運動負荷テストでは、症状の再現は軽微であった。表 2 に示した通り、症状の頻度は1年に1度程度であり、中3で、運動クラブ（剣道部）も引退したため、緊急時の処置法を指導し、投薬は行なわずに経過観察中であ

表 3 治療・予防効果

name	histamine antaginst	anti-allergic drugs	preventive method	following up period
S. T.	n. e.	n. e.	removal of amalgam	over 1 year
M. H.	unknown	unknown	modification of ex.	1 mo.
T. K.	n. e.	n. e.	elim of wheat	8 mo.
Y. N.	unknown	unknown	modification of ex.	4 mo.
Y. G.	n. e.	n. e.	elim of wheat, NaHCO <sub>3</sub>	3 mo.

n. e.: not effective elim.: elimination  
ex.: exercise

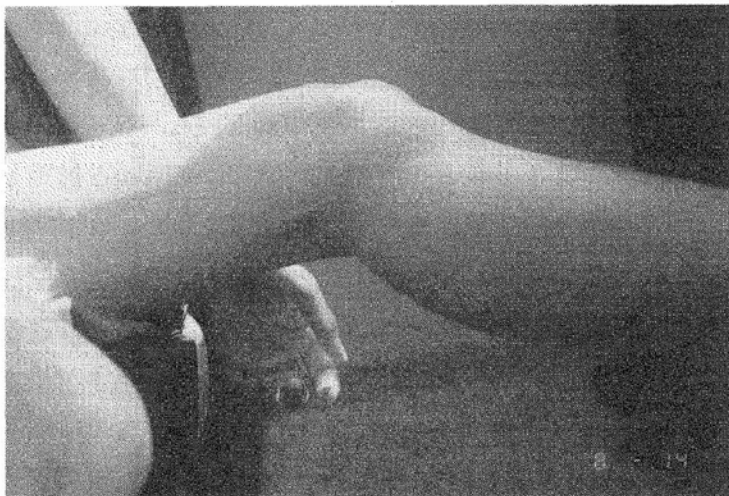


図4 症例 T. K. (負荷テスト後の巨大蕁麻疹：左膝窩部)

る。現在までのところ、EIA<sub>n</sub>症状はみられていない。

症例 Y. G に関しては、問診上、パンに依存した EIA<sub>n</sub> が疑われた。IgE RAST では、コムギのスコアは 0 だったが、プリックテストでは、コムギ抗原に対し強陽性を示していた。運動負荷テスト、食物（パン）負荷テスト、食物（パン、および小麦）+運動負荷テストを行なった。運動のみ、食物のみでは陰性であった。パン（70g）+運動では全身性の紅斑、巨大蕁麻疹、血漿ヒスタミン値の上昇が認められた。また、パンの中の小麦の成分によるのか、添加成分によるのかを鑑別するため、小麦粉と水からつくった団子（スイトン状のもの：70g）を食してから行なった運動負荷テストでは強いアナフィラキシー症状が再現された（図3）。そのため、運動前、あるいは日常生活でも、ある程度の運動量が予想される場合（例えば、駅の階段を走りそうな場合など）には、小麦の含まれる食物を摂らないよう指導し、抗アレルギー剤（Ketotifen）の処方、エピネフリン注射を携帯させるなど、緊急時の対処法を教えた。しかし、その後は、アナフィラキシー症状はみられなかったものの、シューマイを食べ10分ほど歩いただけで全身性の蕁麻疹が現われるなどしてい

た。そこで、今度は、パンを食べさせた後、運動10分前に NaHCO<sub>3</sub> を内服させたところ症状の再現が抑制された。現在、運動前後の小麦製品除去、やむを得ない場合（うっかり小麦製品をとった後で運動せざるを得ないような場合）の、NaHCO<sub>3</sub> 運動前投与により、経過は順調である。

## 考 察

運動誘発性アナフィラキシーは、ここ数年その報告が増え、本邦においても関心が高まっていると思われるが<sup>1~4)</sup>、まだポピュラーな疾患とはいえず、実際の現場では、戸惑いも多いと思われる。事実、当科を受診した提示5症例に関しても、「(自分で)新聞を見て」などの受診理由が多く、前医では診断がつかなかったり、てんかんや心身症とみなされていたケースもあった。したがって大切なことは、まずこういう疾患がある、ということを知ってもらふことと、診断、ケアの方法といえる。

本症の診断については、何より問診が大切である。症状が anaphylactic か、運動との関連性が強く疑われるか、特定の食物が関係しているか否か、等が特に大切で、時には日記をつけさせることもある。しかし、問診だけでは十分とはいえず、負荷テストが必要と考えられる。それは以下のような理由による。①温熱蕁麻疹+運動誘発性喘息ではないのか、②食物が関係している場合、食物アレルギーとの鑑別が必要となる、③Food-dependent exercise-induced anaphylaxis が疑われる場合、原因食物、あるいは原因成分の同定が必要になる、④治療の効果判定に必要である。

しかしながら、Sheffer らの報告にもある通り<sup>6)</sup>、負荷テストを行なったからといって必ずしも症状が再現されるわけではないことに注意したい。彼らの報告では、7名の EIA<sub>n</sub> 患者のうち、

負荷テストで症状が認められたのは4名であった。われわれの結果でも、症例 Y. N. では軽微な症状（皮膚、粘膜の搔痒感）しか見られなかった。

EIAn の治療に関しては、2通りの考えがある。すなわちアナフィラキシー症状、あるいはその前駆症状に対しての対症的治療と、予防的治療である。このうち、前者では、エピネフリン注射を携帯し、早めの自己注射を勧める意見がある<sup>12)</sup>。われわれも2症例（M. H. と Y. G.）で、この方法を指導したが、現在のところ試すに至っていない。

後者に関しては、本症の病態として皮膚 mast cell の活性化が示唆されており<sup>14)</sup>、抗ヒスタミン剤の有効性を示唆する報告もあるが<sup>4)</sup>、多くの場合、抗ヒスタミン剤や抗アレルギー剤の効果は認められないようである<sup>7,9-12)</sup>。

今回われわれが検討した5症例中3症例で、抗ヒスタミン剤、抗アレルギー剤を用いてみたが、いずれにおいてもその効果は認められなかった。

Food-dependent の2症例（T. K. と Y. G.）では、従来<sup>8,9)</sup>の報告通り、運動前後での食物除去が有効であった。症例 T. K. は、運動前後の小麦製品（パン、うどん、スパゲッティ等）摂取を禁じたところ、良好に経過している。症例 Y. G. にも同様の指導をしていたが、知らずに「小麦+運動」をしてしまうことがあった。結果でも述べたが、中華レストランでシューマイを食べて後、10分ほど歩いているときに、軽度の EIAn 症状（皮膚搔痒感、発赤、蕁麻疹、胸部不快感）が認められた。これは、シューマイの皮に含まれていた小麦粉に気付かなかったためであろう。そこで、Garcia らの報告<sup>13)</sup>を参考に、食物（パン）負荷後の運動負荷前に  $\text{NaHCO}_3$  (3.0 g) を投与したところ、症状の発現が抑制された。この反応の機序については、現在検討中であるが、今回の結果を応用し、本人に  $\text{NaHCO}_3$  を携帯させ、今までのところ無症状に経過している。

食物に非依存性の3症例中、2例（M. H. と Y. N.）においては、投薬せず、運動内容の制限と、学校側に理解を求めることによって、経過を追っているが、今のところ順調に経過している。

症例 S. T. は、齲歯中のアマルガムを除去することによって、臨床的にも、また負荷テストの成績上も著明な改善が認められた。その機序は不明であるが、EIAn の症例によっては、金属に対する感受性が、症状の発現と関連している可能性のあることが示唆された<sup>10)</sup>。

以上述べた通り、今回の検討では、EIAn の予防法として、いわゆる抗ヒスタミン剤、抗アレルギー剤は有効性に乏しいといえた。Food-dependent のケースでは、原因食物の除去が有効であった。原因食物の検索には、問診、IgE 抗体、皮膚テストによる検査に加えて、負荷テストの実施が必須と考えられた。また、金属アレルギーがからんでるケースもあり得るため、その方向からのアプローチも、場合によっては必要と考えられた。

## 結 語

1. EIAn 5 例の、自験例について、予防法と治療法を中心に検討した。
2. EIAn の診断には、負荷テストが重要であると考えられた。
3. 症状の出現が頻回、あるいは症状が非常に強いものでは、抗アレルギー剤、抗ヒスタミン剤の有効性は得られなかった。
4. 食物依存性の EIAn では、運動前後の、原因食物除去が有効であった。
5. 金属アレルギーが病因的に疑われた症例は、体内（齲歯）金属の除去が有効であった。

文 献

- 1) 小幡俊彦, 植草 忠, 飯倉洋治ら; Exercise induced anaphylaxis の検討, アレルギー, **34**, 731 (1985)
- 2) Katsunuma. T., Iikura. Y., Odajima. Y. et al., Exercise-induced anaphylaxis and electroencephalographic abnormality, *Immunology & Allergy Practice*, **11**, 488-492 (1989)
- 3) 三宅 健, 河盛重造, 吉田隆実; 2種の食物が関与したと考えられる food-dependent exercise-induced anaphylaxis の1例, アレルギー, **37**, 53-56 (1988)
- 4) 阿久津郁夫, 本島新司, 池田康子; Fooddependent exercise-induced anaphylaxis の3例, アレルギー, **38**, 277-284 (1989)
- 5) Sheffer A. L., and Austen K. F.; Exercise-induced anaphylaxis, *J. Allergy Clin. Immunology*, **66**, 106 (1980)
- 6) Sheffer A. L., Soter N. A., McFadden J. r., E. R. et al.; Exercise-induced anaphylaxis : a distinct form of physical allergy, *J. Allergy Clin. Immunol*, **71**, 311 (1983)
- 7) Sheffer A. L., and Austen K. F.; Exercise-induced anaphylaxis, *J. Allergy Clin. Immunology*, **73**, 699 (1984)
- 8) Kidd J. M., Cohen S. H., Sosman A. J. et al.; Food-dependent exercise-induced anaphylaxis, *J. Allergy Clin. Immunol.*, **71**, 407 (1983)
- 9) Buchbinder E. M., Block K. J., Moss J. et al.; Food-dependent, exercise-induced anaphylaxis. *JAMA*, **250** (21), 2973, 1983.
- 10) Katsunuma T., Iikura Y., Nagakura T. et al.; Exercise-induced anaphylaxis : a case which improved after removal of amalgam in dental caries, *Ann. Allergy* (in press)
- 11) Sonin L., Grammer L. C. and Patterson R.; The occurrence of multiple physical allergies in the same patient, *J. Allergy Clin. Immunol*, **75**, 705 (1985)
- 12) Berman B. A. and Ross R. N.; Exercise-induced anaphylaxis, *Cutis*, **32**, 216 (1983)
- 13) Garcia J. A., Dominguez J. S., Rivera J. M. et al.; Exercise-induced anaphylaxis : inhibition with sodium bicarbonate, *Allergy*, **41**, 471 (1986)
- 14) Sheffer A. L., Tong A. K. F., Murphy M. D. et al.; Exercise-induced anaphylaxis : a serious form of physical allergy associated with mast cell degranulation, *J. Allergy Clin. Immunol*, **75**, 479 (1985)