

府食第325号
令和3年6月8日

内閣総理大臣
菅 義偉 殿

食品安全委員会
委員長 佐藤 洋
(公 印 省 略)

食品健康影響評価の結果の通知について

食品安全委員会では、食品安全基本法（平成15年法律第48号）（以下「法」という。）第23条第1項第2号の規定に基づき、関係大臣から依頼を受けて食品健康影響評価を行うほか、自らの判断で食品健康影響評価を行うこととしています。

アレルギー物質を含む食品に関する食品健康影響評価は、第600回食品安全委員会（平成28年3月29日開催）にて、自らの判断で行うことを決定し、評価を進めてきたところです。

今般、アレルギーを含む食品（卵）の評価結果について別添のとおり取りまとめましたので、法第23条第2項に基づき通知します。

なお、貴府におかれましては、本評価書を踏まえ、アレルギーを含む食品の表示の違反事例及び自主回収事例に関する網羅的な情報並びに行政による監視の結果に関する一元的な情報の収集に努めていただきますようお願いいたします。また、食物アレルギーの実態調査を引き続き適切に実施していただきますようお願いいたします。

府食第325号
令和3年6月8日

厚生労働大臣
田村 憲久 殿

食品安全委員会
委員長 佐藤 洋
(公印省略)

食品健康影響評価の結果の通知について

食品安全委員会では、食品安全基本法（平成15年法律第48号）（以下「法」という。）第23条第1項第2号の規定に基づき、関係大臣から依頼を受けて食品健康影響評価を行うほか、自らの判断で食品健康影響評価を行うこととしています。

アレルギー物質を含む食品に関する食品健康影響評価は、第600回食品安全委員会（平成28年3月29日開催）にて、自らの判断で行うことを決定し、評価を進めてきたところです。

今般、アレルギーを含む食品（卵）の評価結果について別添のとおり取りまとめましたので、法第23条第2項に基づき通知します。

なお、貴省におかれましては、本評価書を踏まえ、食物アレルギーに関する疫学調査及び研究等を引き続き実施していただきますようお願いいたします。

評価書

アレルギーを含む食品 卵

2021年6月

食品安全委員会

目次

	頁
○審議の経緯.....	2
○食品安全委員会委員名簿.....	2
○食品安全委員会アレルゲンを含む食品に関するワーキンググループ専門委員名簿	3
○要約.....	5
I. 背景.....	7
1. 経緯.....	7
2. 現行規制等.....	7
II. 評価対象の範囲.....	8
1. 対象物質.....	8
2. 対象集団.....	8
III. 定義.....	9
IV. 食品健康影響評価.....	10
1. 食物アレルギーの原因食品別構成割合.....	10
2. 有病割合及び自然経過.....	11
3. 誘発症状.....	12
4. 鶏卵のアレルゲン性.....	13
(1) 鶏卵に含まれるアレルゲン性を有するタンパク質.....	13
(2) 食品加工によるアレルゲン性への影響.....	13
(3) 交差反応性.....	15
5. 日本のリスク管理の状況.....	15
6. 摂取量の推定.....	17
7. アレルギー症状誘発量の推定.....	18
8. まとめ及び今後の課題.....	20
(1) まとめ.....	20
(2) 今後の課題.....	23
・別紙1：略称.....	25
・別紙2：用語の説明.....	26
・参照.....	29

<別添>

<審議の経緯>

- 2016年3月29日 第600回食品安全委員会（「自ら評価」の決定）
- 2017年9月26日 第667回食品安全委員会（「アレルギーを含む食品に関するワーキンググループ」設置の決定）
- 2017年12月14日 第1回アレルギーを含む食品に関するワーキンググループ
- 2018年3月8日 第2回アレルギーを含む食品に関するワーキンググループ
- 2018年9月13日 第3回アレルギーを含む食品に関するワーキンググループ
- 2019年6月27日 第4回アレルギーを含む食品に関するワーキンググループ
- 2019年9月19日 第5回アレルギーを含む食品に関するワーキンググループ
- 2019年11月28日 第6回アレルギーを含む食品に関するワーキンググループ
- 2019年11月28日 第7回アレルギーを含む食品に関するワーキンググループ
- 2020年3月5日 第8回アレルギーを含む食品に関するワーキンググループ
- 2020年7月9日 第9回アレルギーを含む食品に関するワーキンググループ
- 2020年9月10日 第10回アレルギーを含む食品に関するワーキンググループ
- 2020年10月29日 第11回アレルギーを含む食品に関するワーキンググループ
- 2020年12月3日 第12回アレルギーを含む食品に関するワーキンググループ
- 2021年2月10日 第13回アレルギーを含む食品に関するワーキンググループ
- 2021年2月17日 第14回アレルギーを含む食品に関するワーキンググループ
- 2021年3月4日 第15回アレルギーを含む食品に関するワーキンググループ
- 2021年4月20日 第813回食品安全委員会（報告）
- 2021年4月21日から2021年5月20日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2021年6月2日 アレルギーを含む食品に関するワーキンググループ座長から
食品安全委員会委員長へ報告
- 2021年6月8日 第819回食品安全委員会（報告）
（同日付けで内閣総理大臣及び厚生労働大臣に通知）

<食品安全委員会委員名簿>

(2017年1月6日まで)	(2018年6月30日まで)	(2018年7月1日から)
佐藤 洋（委員長）	佐藤 洋（委員長）	佐藤 洋（委員長）
山添 康（委員長代理）	山添 康（委員長代理）	山本茂貴（委員長代理）
熊谷 進	吉田 緑	川西 徹
吉田 緑	山本茂貴	吉田 緑
石井克枝	石井克枝	香西みどり
堀口逸子	堀口逸子	堀口逸子
村田容常	村田容常	吉田 充

＜食品安全委員会アレルゲンを含む食品に関するワーキンググループ専門委員名簿＞

(2019年9月30日まで)

丸井英二 (座長)	安達玲子	手島玲子
宇理須厚雄 (座長代理)	今井孝成	中村好一
相原道子	海老澤元宏	森山達哉
赤松利恵	緒方裕光	
穠山 浩	斎藤博久	

(2019年10月1日から)

丸井英二 (座長)	安達玲子	金谷久美子 ^{*1}
斎藤博久 (座長代理)	伊藤浩明	手島玲子
相原道子	今井孝成	中村好一 ^{*2}
赤松利恵	海老澤元宏	森山達哉
穠山 浩	緒方裕光	

*1：2020年4月 1日から

*2：2020年3月31日まで

＜第2回食品安全委員会アレルゲンを含む食品に関するワーキンググループ専門参考人名簿＞

福家 辰樹 (国立成育医療研究センター生体防御系内科部アレルギー科医員)

＜第7回食品安全委員会アレルゲンを含む食品に関するワーキンググループ専門参考人名簿＞

宇理須厚雄 (うりすクリニック名誉院長兼藤田医科大学医学部客員教授)

＜第8回食品安全委員会アレルゲンを含む食品に関するワーキンググループ専門参考人名簿＞

宇理須厚雄 (うりすクリニック名誉院長兼藤田医科大学医学部客員教授)

金谷久美子 (京都大学大学院医学研究科エコチル京都ユニットセンター研究員)

＜第9回食品安全委員会アレルゲンを含む食品に関するワーキンググループ専門参考人名簿＞

宇理須厚雄 (うりすクリニック名誉院長兼藤田医科大学医学部客員教授)

中村 好一 (自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門教授)

＜第 10 回食品安全委員会アレルギーを含む食品に関するワーキンググループ専門参考人名簿＞

宇理須厚雄（うりすクリニック名誉院長兼藤田医科大学医学部客員教授）

＜第 11 回食品安全委員会アレルギーを含む食品に関するワーキンググループ専門参考人名簿＞

宇理須厚雄（うりすクリニック名誉院長兼藤田医科大学医学部客員教授）

中村 好一（自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門教授）

＜第 12 回食品安全委員会アレルギーを含む食品に関するワーキンググループ専門参考人名簿＞

宇理須厚雄（うりすクリニック名誉院長兼藤田医科大学医学部客員教授）

＜第 13 回食品安全委員会アレルギーを含む食品に関するワーキンググループ専門参考人名簿＞

中村 好一（自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門教授）

＜第 14 回食品安全委員会アレルギーを含む食品に関するワーキンググループ専門参考人名簿＞

中村 好一（自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門教授）

要 約

アレルギーを含む食品の表示については、食品安全基本法(平成 15 年法律第 48 号)施行以前の 2001 年からリスク管理措置がとられている。食品安全委員会は、食物アレルギー疾患を有する者に係る食品の安全の確保のため、アレルギーを含む食品に関する食品の表示等について、科学的な検証を行うこととし、自らの判断で行う食品健康影響評価を実施した。

我が国の現行のリスク管理においては、食物アレルギーは、ごく微量のアレルギーによって引き起こされることがあることから、特定原材料を含む食品は、原材料の使用の意図にかかわらず、原則、特定原材料を含む旨を表示することとされている。アレルギーを含む食品に関する表示の対象は、特定原材料が 7 品目、特定原材料に準ずるものが 21 品目あるが、このうち国内における患者数が多く、科学的知見が豊富な「卵」(本評価書では、「卵」は特定原材料としての卵を指す。)を評価の対象とした。

特定原材料の「卵」の範囲は食用鳥卵全般であるが、評価するに当たって入手した科学的知見のほとんどが鶏卵に関するものであった。そこで、人が摂食する食用鳥卵のほとんどが鶏卵であることを踏まえ、入手した科学的知見を鶏卵によるアレルギーに関する知見として整理し、評価することとした。しかしながら、入手した科学的知見を整理・分析したところ、現段階では科学的な評価を行うために十分な科学的知見が整った状況ではないことが明らかになった。

临床上、鶏卵アレルギー患者はアレルギー表示を見たうえで加工食品を摂取するよう医師から指導されており、実際にほとんどのアレルギー患者は加工食品購入の際にアレルギー表示を確認しているという報告がある。鶏卵完全除去を医師から指示されている患者であれば、特定原材料の「卵」の表示がある食品を摂取していないと想定されるが、特定原材料の表示に従って食品を摂取した場合にアレルギー症状が誘発されたという事例は、「卵」表示の欠落の事案を除いて、日常診療での報告は確認できなかった。また、食品安全委員会において確認した限りにおいては、リスク管理上の食品中の特定原材料等に係るスクリーニング検査における表示の目安濃度(食品採取重量 1 g 当たりの特定原材料由来のタンパク質含有量が 10 μg)を下回る鶏卵タンパク質量でアレルギー症状が誘発されたという事例として明らかなのはなかった。

さらに、加工食品における「卵」の表示について、公表されている都道府県が実施した特定原材料の検査結果の報告から、流通している「卵」の表示のない加工食品では「卵」タンパク質濃度が低いレベルで抑えられていることが示唆された。一方、食品表示法(平成 25 年法律第 70 号)に基づく特定原材料の表示に係る指示・命令件数は少ないものの、「卵」の表示欠落により自主回収に至った事例は年間複数件報告さ

れている。自主回収の理由としては、原材料名に表示のない「卵」の使用の判明、商品の表示ラベルの誤貼付等が見受けられた。

一般に、食品企業におけるアレルギー管理は、一般的な衛生管理や作業管理によりリスクを低減する方法をとっている。アレルギーの意図せぬ混入の防止は、通常、一般的な衛生管理の交差汚染（アレルギー管理においては交差接触（cross-contact））の予防、清掃・洗浄等の視点で管理されており、また、商品の表示ラベルの作成・貼付の仕組みの確立においては、一般的な作業管理が重要になってくる。HACCP（Hazard Analysis and Critical Control Point、危害要因分析・重要管理点）に沿った衛生管理の制度化に伴い、商品の表示ラベルの誤貼付防止を含め、その前提条件プログラムを構成する適切な製造管理と品質管理が引き続き実施されることが期待される。また、その結果として、特定原材料等の表示を含む品質保証が向上することが期待される。

また、アレルギー症状の誘発には個人差があり、個人レベルでみると数 μg という微量の鶏卵タンパク質によりアレルギー症状が誘発されることもあるため、鶏卵アレルギーに限らず食物アレルギー患者は医師の指示の下に加工食品を摂取する必要があるが、現在のアレルギーを含む食品に関する表示制度があることにより、おおむね鶏卵アレルギー患者において、表示義務対象の加工食品ではアレルギー症状が誘発されないと判断される。

したがって、食品安全委員会としては、現在のアレルギーを含む食品に関する表示制度は、卵についてはおおむね妥当であると判断した。

なお、今後、更なる精緻化を含めて食品健康影響評価を行うためには、必要な科学的知見を継続的に集積することが重要であり、全国規模の疫学調査による食物アレルギー有病割合の経年変化に関する知見、食物経口負荷試験によるアレルギー症状誘発量に関する研究データ等の情報の収集が必要であると考えられる。

I. 背景

1. 経緯

食品安全委員会は、リスク管理機関から依頼を受けて食品健康影響評価を行うほか、自らの判断で食品健康影響評価を行う役割を有している。この「自ら評価」案件については、国民の健康への影響の程度に照らして食品健康影響評価の実施の優先度が高いと考えられる案件候補を企画等専門調査会が選定し、国民からの意見・情報の募集等を行った上で、食品安全委員会が決定している。

食物アレルギーは、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である。食物アレルギー疾患を有する者は、原因食物の摂取等により、皮膚症状・呼吸器症状・消化器症状等を起こし、時にアナフィラキシーと呼ばれる複数臓器に及ぶ全身性の重篤な過敏反応を起こす。

平成27年、アレルギー疾患対策を総合的に推進するために、アレルギー疾患対策基本法（平成26年法律第98号）が施行され、第15条でアレルギー疾患の重症化の予防及び症状の軽減に資するよう、大気汚染の防止、森林の適正な整備、アレルギー物質を含む食品に関する表示の充実、建築構造等の改善の推進その他の生活環境の改善を図るための措置を国が講ずることが定められた。

これを踏まえ、食品安全委員会は、食物アレルギー疾患を有する者に係る食品の安全の確保のため、アレルゲンを含む食品に関する食品の表示等について、科学的な検証を行うこととし、平成28年3月29日に開催された第600回食品安全委員会において、アレルゲンを含む食品を食品安全委員会が自ら行う食品健康影響評価の対象とすることを決定した。その後、食品安全確保総合調査及び食品健康影響評価技術研究等により情報収集を行い、平成29年9月26日に開催された第667回食品安全委員会において、「アレルゲンを含む食品に関するワーキンググループ」の設置を決定し、当該ワーキンググループにおいて調査審議を行うこととした。

2. 現行規制等

食物アレルギーを有する者の健康危害の発生を防止する観点から、平成13年に食品衛生法（昭和22年法律第233号）に基づくアレルゲンを含む食品の表示制度が創設され、現在は、食品表示法（平成25年法律第70号）に基づき、加工食品においてアレルゲンを含む場合には、その旨表示することが義務付けられている。食物アレルギー症状を引き起こすことが明らかになった食品のうち、即時型アレルギーを引き起こした患者を対象として全国の医師の協力の下で行っている実態調査結果等を踏まえ、特に発症数、重篤度から勘案して表示する必要性の高い食品を、食品表示法第4条第1項の規定に基づき定められた、食品表示基準（平成27年内閣府令第10号）で法令上、原材料として含む旨の表示を義務付けるもの（特定原材料）として、えび、かに、小麦、そば、卵、乳、落花生（ピーナッツ）の7品目を掲げている。また、「食

品表示基準について」(平成 27 年 3 月 30 日消食表第 139 号消費者庁次長通知)による表示を推奨するもの(特定原材料に準ずるもの)として、アーモンド、あわび、いか、いくら、オレンジ、カシューナッツ、キウイフルーツ、牛肉、くるみ、ごま、さけ、さば、大豆、鶏肉、バナナ、豚肉、まつたけ、もも、やまいも、りんご、ゼラチンの 21 品目があり、これらの食品を原材料として含む旨を可能な限り表示するよう努めることとされている。(参照 1)

II. 評価対象の範囲

1. 対象物質

アレルゲンを含む食品に関する表示の対象は、特定原材料が 7 品目、特定原材料に準ずるものが 21 品目あるが、表示対象となっている複数の品目の中でも、科学的知見の量や質が品目によって異なる。そこで、国内における患者数が多く、科学的知見の豊富な卵を対象とした。食品表示法においては、食品表示基準において定められている特定原材料の卵の範囲は、原則として、「食品表示基準について」(平成 27 年 3 月 30 日消食表第 139 号消費者庁次長通知)の「別添 アレルゲンを含む食品に関する表示」別表 1 のとおり、日本標準商品分類の番号で指定されている範囲のもの、すなわち食用鳥卵全般(食用鳥卵(鶏卵、あひるの卵、うずらの卵、その他の食用鳥卵)、鶏卵の加工製品、その他の加工卵製品)としている。また、「食品表示基準 Q & A について」(平成 27 年 3 月 30 日消食表第 140 号消費者庁食品表示企画課長通知)では、その理由を、交差反応(鶏卵でアレルギーを起こす人は他の鳥類の卵でもアレルギー症状を起こす場合がある。)が認められていることよるとしている。

一方、本評価に当たって収集された食用鳥卵によるアレルギーの科学的知見のほとんどが鶏卵に関するものであり、鶏卵以外の食用鳥卵の科学的知見は交差反応性に関するもののみであった。また、我が国では、人が摂食する食用鳥卵はほとんどが鶏卵である。そこで、特定原材料としての表示の対象は卵であるが、入手した科学的知見に基づき鶏卵によるアレルギーに関する知見を整理し、必要に応じて鶏卵以外の食用鳥卵に係る知見も踏まえて、卵の食品健康影響評価を実施することとした。

なお、本評価書では、以降は、特定原材料としての卵を「卵」と表記し、個別の科学的知見に関する部分では「鶏卵」のように卵の種類を記載することとする。

2. 対象集団

本評価における対象集団は、食品表示法における表示対象食品の選定の考え方に鑑み、既に個別の品目に対するアレルギー症状を発症したことのある患者とした。すなわち、既に評価対象食品に対する免疫グロブリン E (Immunoglobulin E ; IgE) 抗体レベルで感作されている集団が、評価対象食品の摂取により誘発されるアレルギーについて総合的に評価することとした。

食物アレルギーの免疫学的機序を介する反応は、IgE 依存性反応と非 IgE 依存性反応とに分けられる。IgE 依存性反応は特異的 IgE 抗体が関与する反応であり、IgE 依存性反応の多くはアレルゲンばく露から症状誘発までが 2 時間以内に進展する即時型反応に相当するが、IgE 依存性反応であっても、例外的に 2 時間以降に症状が誘発されることがある。非 IgE 依存性反応は、特異的 IgE 抗体の関与が証明されない場合の免疫学的機序を介する反応であるが、中でも感作リンパ球の関与が証明されている場合を細胞性反応といい、アレルゲンばく露から症状出現まで数時間から数日までと一般的に時間がかかる。また、食物アレルギーは、臨床型として、新生児・乳児消化管アレルギー、食物アレルギーの関与する乳児アトピー性皮膚炎、即時型症状、特殊型（食物依存性運動誘発アナフィラキシー、口腔アレルギー症候群）に分類される。このうち、即時型症状が食物アレルギーの最も典型的なタイプであり、即時型反応による症状を中心として、その機序は主に IgE 依存性である。（参照 2、3）

また、食物アレルギーの表示対象品目については、即時型アレルギーを引き起こした患者を対象として全国の医師の協力の下で行っている実態調査結果等を踏まえ、症例数及び重篤度の観点から、義務表示品目と推奨表示品目を定めている。（参照 4）

したがって、本評価における対象疾患は、IgE 依存性食物アレルギーとする。

Ⅲ. 定義

本評価書における用語の定義は以下のとおりとする。

1. 食物アレルギー

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。

なお、本評価書における対象疾患は、IgE 依存性食物アレルギーとする。

2. アレルゲン、アレルゲン性

免疫学的にはアレルゲンとは、アレルギー反応を誘導する抗原のことを指す。食物アレルギーの原因となる原材料を指して使用されることもある。

なお、食品表示法第 4 条第 1 項第 1 号においては、アレルゲンとは「食物アレルギーの原因となる物質をいう。」とされている。

アレルゲン性とは、アレルギーを誘発する能力を指す。本評価書におけるアレルゲン性は、IgE 抗体に対する抗原性のこととし、生体にアレルギー症状を誘発することまでを含むものとする。

3. 抗原、抗原性

抗原とは、特異的に免疫応答を引き起こす物質（主としてタンパク質）を指す。

抗原性とは、特定の免疫作用（反応）を引き起こす能力を指す。なお、本評価書における抗原性は、生体内で抗体を作る能力と抗体に結合する能力のこととする。

IV. 食品健康影響評価

鶏卵は、生食や加熱調理して摂取されるだけでなく、菓子、パン、マヨネーズに代表されるドレッシング類等の原材料として利用されるほか、乳化性、起泡性、凝固性、保水性、呈味性等を有することから加工食品中に広く使用されている。例えば、めん類、乳製品、食肉加工品、魚肉練り製品等のつなぎに幅広く使用され、加工食品の製造において重要である。

一方、鶏卵を含む「卵」は、食物アレルギーをもつ消費者の健康危害の発生を防止する観点から、特に発症数、重篤度から勘案して表示する必要性の高いものであることから、特定原材料として、容器包装に入れられた加工食品について「卵」を含む旨の表示が義務づけられている。

食品安全委員会は、今回、アレルギーを含む食品に関する食品の表示等についての科学的な検証を行うことを目的とした食品健康影響評価を行うに当たって、食用鳥卵全般によるアレルギーに関する国内外の科学的な研究論文、諸外国機関等の評価書等を収集し、できる限り多くの科学的知見の入手に努めた。しかしながら、入手できた科学的知見のほとんどが鶏卵に関するものであった。また、鶏卵の科学的知見においても、特に国内におけるヒトを対象とした調査及び研究に係る知見が限られていたことから、症例数が少ない、査読が行われていない等、必ずしも科学的な信頼性が十分とはいえない資料も対象とした。本評価では、鶏卵アレルギーの有病割合、自然経過及び誘発症状、アレルギー性、摂取量等に関する情報を整理し、鶏卵アレルギーの実態を把握したうえで、「卵」の食品健康影響評価を実施した。

なお、評価に当たり参照した知見を「別添」に示す。

1. 食物アレルギーの原因食品別構成割合（別添 II. 1. 12～14 ページ参照）

即時型症状で医療機関を受診した食物アレルギー患者を対象とした 2017 年の「即時型食物アレルギーによる健康被害に関する全国実態調査」の結果においては、食物アレルギーの原因食品としては、鶏卵は全調査対象で 34.7% を占め最多であった。

年齢別では、鶏卵が 0 歳で 55.3%、1～2 歳で 38.3%、7～17 歳で 16.4% を占め最多であったが、3～6 歳は牛乳（20.6%）に次いで鶏卵（18.9%）が 2 番目に多く、18 歳以上では鶏卵の占める割合が大幅に低下した。（参照 5）

2005～2014 年に行われた 3 年ごとの 4 回の調査においても鶏卵が原因食品として最多であった。

食品安全委員会で入手した乳幼児を対象とした他の調査においても、食物アレルギーの原因食品として鶏卵がいずれも最多であった。また、今井と板橋（2005）による小中学生を対象とした学校給食における食物アレルギーの実態調査においては、原因食品の内訳として、多い順に乳製品、鶏卵であったが、ともに約 25%を占めていた。（参照 6）

これらを総合的に判断すると、鶏卵は乳幼児においては食物アレルギーの原因食品としては最も多い食品であるが、乳児期発症の鶏卵アレルギーの多くが耐性獲得するため、年齢の経過とともに食物アレルギーの原因食品としての鶏卵が占める割合は低下することが示唆された。

2. 有病割合及び自然経過（別添 Ⅱ. 2. 15～26 ページ参照）

食物アレルギーの有病割合に係る調査は複数報告されている。しかし、調査の目的に応じて、その調査・研究対象、判断方法（保護者又は自己申告、医師の診断等）、調査項目が異なっており、中には既往を含んだ調査も含まれていた。有病割合は、調査・研究対象者や判断方法に依存することから、調査対象や判断方法の相違が各調査の結果の比較を困難にしている。

入手した鶏卵アレルギーの有病割合に関する調査の結果から、我が国における鶏卵アレルギーの年齢区分ごとの有病割合をまとめると以下のとおりとなる。

なお、年齢ごとの有病割合は、当該年齢で複数の報告があった場合は得られた有病割合の最小値から最大値の範囲を記載しているが、当該年齢の報告が 1 件のみの場合は、その 1 件の報告から得られた有病割合を記載している。

乳幼児期の食物アレルギーの全国規模の調査の報告はほとんどなく、多くが保育所や幼稚園を対象としたものや、各地域における乳幼児健康診査の受診者を対象としたものであった。

国内における大規模出生コホート調査である「子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査）」において、2020 年に報告されている保護者申告による鶏卵アレルギーの有病割合は、1、2、3 歳でそれぞれ 5.3、4.7、3.2%であった（参照 7）。

その他に報告されている乳幼児期における我が国の鶏卵アレルギーの有病割合をまとめると、保護者申告と医師の診断が混在している調査結果に基づくと、2016 年の報告では 0 歳で 5.5%、1 歳で 6.1%、2 歳で 3.9%、3 歳で 2.5%、4 歳で 1.7%、5 歳で 1.2%、6 歳で 0.4%、0～6 歳で 3.0%とされている。また、別の 2002 年に実施された調査では、3～6 歳で 1.6%であった。特異的 IgE 抗体価の検査結果に基づくと、0 歳で 0.4～3.2%の範囲、1 歳で 5.5%であった。食物除去に基づくと、保護者判断を含む場合は 1 歳で 9.2%という報告があった。医師の指示による場合は、それぞれ別の調査結果によるものであるが、3 歳で 4.1%、3～6 歳で 0.7%、0～5 歳で 0.96%であった。医

師の診断に基づくと有病割合は0～5歳で3.1～3.2%であった。各調査の調査対象やアレルギーの判断方法により各年齢における有病割合にばらつきがみられるものの、1歳の有病割合が最も高く、以後年齢の経過とともに有病割合は低下する傾向がみられた。

実際に、鶏卵アレルギーの自然経過に関して、国内で鶏卵アレルギーがある226名（1～6歳）を対象とした研究において、2歳になるまでに14%（31名/225名）が、3歳になるまでに30%（66名/226名）が、5歳になるまでに59%（133名/226名）が、6歳になるまでに66%（150名/226名）が、6歳では73%（164名/226名）が鶏卵アレルギーの耐性を獲得したという報告があった。（参照8）

学齢期では、全国規模で質問票を用いた調査や学校給食における食物アレルギー対応に関する調査が実施されている。これらの調査結果に基づくと鶏卵アレルギーの有病割合は、保護者申告によると小学1年生で1.3%、6年生で0.58%であった。食物除去を行っている割合は、自己判断を含む場合は小学3年生で2.3%、医師の指示による場合は小学1～2年生で1.02%、小学3～4年生で0.86～1.5%、小学5～6年生で0.74%、中学生で0.34%、高校生で0.34%であった。

成人期の調査においては、女性の健康情報サービスを利用している成人女性を対象としたゲノムワイド関連解析に当たり施行された食品に対するアレルギー反応に関するウェブアンケート調査での自己申告による鶏卵アレルギーの有病割合が2.4%、インターネットを利用した食物アレルギーに関する調査では自己判断を含む食物除去に基づく有病割合が0.5%、医師の指示による食物除去に基づく有病割合が0.2%と報告されていた。なお、国内の大規模出生コホート研究である「子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査）」における母親の卵白特異的IgE抗体価の陽性率は1.0%であった。（参照9、10、11）

食物アレルギーの有病割合に関する調査は、全国規模の調査が少なく、また、調査の目的に応じて調査対象集団や調査項目、判断基準等が異なっており、調査結果に差が出ることから、真の鶏卵アレルギーの有病割合を把握することは困難であった。しかしながら、現時点における科学的知見を踏まえると、我が国の鶏卵アレルギー有病割合は、乳幼児で最大10%弱、学齢期でおよそ0.3～2%、成人では子どもより低い値であるといえる。

3. 誘発症状（別添 Ⅱ. 3. 27～30 ページ参照）

国内で実施された鶏卵を用いた食物経口負荷試験は、食物経口負荷試験の目的、対象者、鶏卵の摂取形態等が異なることから、試験ごとに誘発症状及びその割合が異な

るものの、鶏卵を用いた食物経口負荷試験の陽性者では、皮膚症状が 60～70%程度、消化器症状が 40～80%程度、呼吸器症状が 25～40%程度、アナフィラキシーが 0～16%で誘発された。

また、「即時型食物アレルギーによる健康被害に関する全国実態調査」の 2014 年に実施された調査においては、鶏卵アレルギーと診断された症例のうち皮膚症状を示したのは 90.7%、以下、呼吸器症状が 25.0%、消化器症状が 21.2%、粘膜症状が 19.1%でみられ、全身症状（ショック症状）が誘発されたのは 8.4%であった。なお、全調査対象での誘発症状は皮膚症状が 88.9%、呼吸器症状 37.7%、粘膜症状 30.1%、消化器症状 23.3%及び全身症状（ショック症状）10.5%であった。全調査対象の誘発症状と比較した場合、鶏卵アレルギーでは、呼吸困難、口腔咽頭痛痒感、血圧低下の症状を示した者の割合が半分以下と少なかった。（参照 12）

食物経口負荷試験による誘発症状と、即時型症状で受診した食物アレルギー患者を対象とした調査で報告されている誘発症状の傾向はやや異なるものの、皮膚症状及び消化器症状が高頻度で認められた。

また、食物アレルギーの特殊型として知られている食物依存性運動誘発アナフィラキシーについては、鶏卵での報告数は少なく、鶏卵では起こりにくいことが示唆された。

4. 鶏卵のアレルゲン性（別添 Ⅱ. 5. 41～57 ページ参照）

（1）鶏卵に含まれるアレルゲン性を有するタンパク質

鶏卵に含まれるアレルゲン性を有するタンパク質（アレルゲンコンポーネント）は、卵白に含まれるオボムコイド、オボアルブミン、オボトランスフェリン及びリゾチム、卵黄に含まれる血清アルブミン（ α -リベチン）及び YGP42 が同定され、WHO/International Union of Immunological Societies（IUIS）によりそれぞれ Gal d 1～6 として分類されている。

鶏卵アレルギー患者では、卵白タンパク質と結合している IgE 抗体が検出され、卵白に含まれるタンパク質によりアレルギー反応が誘発されていることが示されている。また、卵黄によりアレルギー反応が誘発されることが報告されているが、卵白と卵黄の明確な分離が困難であることから、卵黄摂取で症状が誘発された症例のほとんどは混入した卵白によるものとしている報告もある。卵黄中のタンパク質である α -リベチンは、bird-egg syndrome における原因アレルゲンとして知られている。

鶏卵アレルギーが長期化している小児では、耐性獲得した小児よりもオボムコイドに対する特異的 IgE 抗体価が高いことが報告されている。

（2）食品加工によるアレルゲン性への影響

鶏卵のアレルゲン性を有するタンパク質は、食品の加工や調理の過程で、凝集、分

解、糖化等を受け、アレルゲン性が変化する可能性がある。特に、タンパク質の加熱に対する安定性や加熱の結果生ずる変性に大きく影響され、加熱によるタンパク質の立体構造の変化により鶏卵のアレルゲン性が低下することがある。本評価において入手した科学的知見の多くは、*in vitro* における鶏卵の加工によるアレルゲンコンポーネントの IgE 結合能の変化についての報告であったが、加工がアレルゲンコンポーネントの IgE 結合能に及ぼす影響から、アレルギー患者集団における加工食品によるアレルゲン性を必ずしも予測しうるものではない。

殺菌に使用される低温 (65 °C、4 分間) で卵白を加熱した場合には、オボムコイド、オボアルブミン、オボトランスフェリン、リゾチームの IgE 結合能は生卵白と同程度であり、また、卵白の加熱が不十分な条件下 (10 分間煮沸) ではオボアルブミン、オボトランスフェリンの IgE 結合能に影響は与えない。しかし、卵白を強く加熱 (95 °C で 15 分間加熱、30 分間煮沸) することにより、オボアルブミン及びオボトランスフェリンは凝固し、不溶性凝集タンパク質となり IgE 結合能は低下する。

また、オボムコイドはオボアルブミンに比べて熱に安定であり、ゆでる、蒸す、焼く、炒めるといった一般的な調理過程における加熱条件によっては卵白を加熱してもオボムコイドは凝固せず、非加熱時と比べてアレルゲン性が低下しないこともある。実際の鶏卵料理に関する研究報告は極めて限られていたが、小澤と加藤 (2002) による研究では、各種の加熱鶏卵料理を用いて、加熱による塩溶性オボムコイド量の変化について検討している。ゆで卵 (固め)、ポーチドエッグ (半熟、固め)、揚げ卵 (半熟、固め)、カスタードプリンでは、程度の差はあるが、非加熱時と比べて塩溶性オボムコイド量は減少したが、ゆで卵 (半熟)、茶わん蒸し、オムレツ、厚焼き卵、炒り卵では、塩溶性オボムコイド量の減少はみられなかった。(参照 13)

また、オボムコイドは加熱条件により凝固せず、放置すると卵黄側に浸透するため、ゆで卵から黄身を取り出して食する際にも卵白成分を摂取する可能性がある。

臨床的にも、加熱した鶏卵と生又は凍結乾燥した鶏卵とではアレルゲン性が異なり、加熱によりアレルゲン性が低下することが認められている。

鶏卵アレルギー患者の中には、生卵によりアレルギー症状が誘発されるが、加熱卵を摂取可能な人もいる。このような人では、加熱卵でアレルギー反応を示す人と比べて、より低い卵白特異的 IgE 抗体価を示している。

また、Urisu ら (1997) による卵白の特異的 IgE 抗体価が高い小児における凍結乾燥卵白、90 °C で 60 分間加熱卵白、オボムコイド減量加熱卵白を用いた二重盲検プラセボ対照食物負荷試験では、凍結乾燥卵白に陽性であった 38 例のうち 21 例は加熱卵白及びオボムコイド減量加熱卵白で陰性であり、加熱によるアレルゲン性の低下がみられた。(参照 14)

このように、鶏卵を加熱することによりアレルゲン性が低下することがあるものの、鶏卵のアレルゲンコンポーネントが異なれば加熱への影響が変わってくるため、加熱することが鶏卵によるアレルギー反応を確実に抑制するとは限らない。

また、鶏卵と小麦を混和したものを加熱することにより、オボムコイド及びオボアルブミンの抗原性は低下し、加熱条件によっては抗原性が残存していなかったことも報告されており、食品加工の過程では、鶏卵のアレルゲンコンポーネントのアレルゲン性は、加熱だけでなく、共存する原材料によっても影響を受けている。さらに、酵素処理と加熱処理を組み合わせることにより、水溶性のアレルゲンコンポーネントとしての検出量が低下するという報告があるように、複数の処理を組み合わせることによって、アレルゲン性が大きく低下することもあり、食品加工時にアレルゲンコンポーネントが変化を受ける程度は、加工の種類とその条件にも依存する。

(3) 交差反応性

ニワトリ卵白は、抗体結合を指標とすると、程度の差はあるが、七面鳥、ガチョウ、アヒル、カモ及びカモメの卵白と交差性を示す。しかし、臨床上、鶏卵アレルギー患者が他の鳥類卵の摂取でアレルギー反応が誘発されたとする報告は、ウズラ卵の摂取によるアナフィラキシーが報告されているのみであった。

5. 日本のリスク管理の状況（別添 Ⅲ. 64～67 ページ参照）

「卵」は、食品表示法第4条第1項の規定に基づき、食品表示基準（平成27年内閣府令第10号）で法令上表示を義務付けるもの（特定原材料）として定められている。現状のリスク管理においては、平成13年10月に取りまとめられた厚生労働科学研究費補助金による「食品表示が与える社会的影響とその対策及び国際比較に関する研究班アレルギー表示検討会中間報告書」において、「数 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 濃度レベル又は数 $\mu\text{g}/\text{g}$ 含有レベル以上の特定原材料等の総タンパク質を含有する食品については表示が必要と考えられる」とされたことから、スクリーニング検査の ELISA（Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay）法による測定で食品採取重量1g当たりの特定原材料由来のタンパク質含有量が10 μg 以上のものを科学的検証で陽性としている。

なお、特定原材料及び特定原材料に準ずるものに関して「入っているかもしれない」等の可能性表示は認められていない。しかし、混入防止対策を行ったにもかかわらず製造過程で意図せず混入することが避けられない場合には、一括表示枠外に「本品製造工場では〇〇（特定原材料等の名称）を含む製品を製造しています」や「〇〇（特定原材料等の名称）を使用した設備で製造しています」といった注意喚起をすることが望ましいとされている。（参照1、4）

特定原材料表示に係る監視指導は、食品衛生に関する監視指導の実施に関する指針

(平成 15 年厚生労働省告示第 301 号)に基づき、各都道府県等(都道府県、保健所を設置する市及び特別区)において策定された食品衛生監視指導計画に従い実施されている。しかしながら、アレルゲンを含む食品の表示の違反事例及び行政による監視の結果並びに自主回収に関する情報については、各都道府県等の監視指導の結果についてはとりまとめられているものの、制度として都道府県等から国に報告される体制となっていないため、我が国全体としての網羅的な情報はなかった。

2015 年度以降の食品表示法に基づく特定原材料表示に係る指示・命令のうち、「卵」を対象としたものは、特定原材料表示欠落による回収命令 1 件であった。(参照 15)

また、東京都の食品衛生監視指導計画の実施結果によると、東京都の保健所及び健康安全研究センターにおいて、食品表示法に基づく表示検査のうちアレルゲンを対象としたものは、平成 30 年度が 67,498 品目(都保健所)、209,595 品目(健康安全研究センター)、平成 29 年度が 59,025 品目(都保健所)、210,543 品目(健康安全研究センター)であった。また、東京都の保健所及び健康安全研究センターが食品製造業、給食供給施設等から収去した検査検体は、平成 30 年度が 48 検体(小麦、乳、卵)、平成 29 年度が 52 検体(小麦、乳、卵、そば)であり、このうち平成 30 年度で小麦 2 検体、平成 29 年度でそば 2 検体が陽性であり、「卵」の陽性例はなかった。(参照 16、17、18、19)

行政機関等が公表した情報及び事業者が公表した情報について、共通フォーム化により消費者に提供している消費者庁リコール情報サイトにおいて、特定原材料である「卵」の表示欠落により自主回収に至った事例が年間複数件報告されていた。自主回収の理由としては、原材料名に表示のない「卵」の使用の判明、製品の表示ラベルの誤貼付等が見受けられた。(参照 20)

また、国内での定期的な食物アレルギーに関する調査である「即時型食物アレルギーによる健康被害に関する全国実態調査」では、何らかの食物を摂取後 60 分以内に症状が出現し、かつ医療機関を受診した者(4,781 例)のうち、「誤食(食品表示ミス)」として医師により報告された事例が 2017 年調査で 2.6%(125 例、そのうち鶏卵は 32 例)でみられ、2008～2014 年に行われた 3 年ごとの 3 回の調査においても同程度であった。(参照 5、12、21、22)

一方、アレルギー表示制度に対する食物アレルギー患者の意識については、加工食品のアレルギー表示制度が開始された当初の 2003 年の食物アレルギー患者家族へのアンケート調査によると、患者家族の 99%が食品の購入に際しては表示を確認し、アレルギー表示については約半数の家族に理解が得られていた。2008 年に実施された食物アレルギー患者及びその家族を対象としたアンケート調査においては、患者の 97%がアレルギー表示を意識し、役に立つと回答し、患者保護者の約 80%は表示を理解し、信頼していた。(参照 23、24)

6. 摂取量の推定（別添 Ⅱ. 6. 58～63 ページ参照）

本評価の対象となる我が国の鶏卵アレルギーを有する集団における鶏卵摂取量に関する情報は見当たらなかった。また、鶏卵を含有する加工食品の範囲や加工食品中の鶏卵タンパク質含有量の網羅的な情報は見当たらなかった。

「卵」をはじめとする特定原材料を含む食品は、原材料の使用の意図にかかわらず、原則、特定原材料を含む旨を表示することとされている。鶏卵アレルギーを有する者は、一般に、アレルギー表示を見たうえで加工食品を摂取するよう医師から指導されており、鶏卵完全除去を医師から指示されている患者であれば、「卵」の表示がある加工食品を摂取していないと考えられる。そこで、食物アレルギーの症状が、一回の食品摂取により短時間で誘発されることを踏まえ、鶏卵完全除去を医師から指示されている鶏卵アレルギー患者が、「卵」の表示のない加工食品を一回摂取した場合の意図せずして摂取する鶏卵タンパク質量を以下の式により推定した。

$$\begin{aligned} & \text{鶏卵完全除去を医師から指示されている鶏卵アレルギー患者が、「卵」の表示のない加工食品を一回摂取した場合の意図せずして摂取する鶏卵タンパク質量} \\ & = \text{一回当たりの加工食品の摂取量} \times \text{「卵」の表示のない加工食品中の鶏卵タンパク質含有濃度} \end{aligned}$$

推定に当たっては、以下の点に留意した。（参照 1、25、26）

- ・鶏卵アレルギー患者集団における食品の摂取量データが見当たらなかったことから、食品の摂取量データとして、2005～2007 年度厚生労働省委託事業「食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務」における 4,503 人（うち 1～6 歳が 227 人、4 季節×3 日間の最大 12 日間/人）のデータセット（人ごとに食品別の一日摂取量を算出したもの）を使用した。本データセットは、一般集団を対象とした調査によるものであり、食物アレルギー患者の食習慣を必ずしも反映したものではないことが示唆され、リスクを過大又は過小評価する可能性があるが、除去している食品以外は食物アレルギーのない人と同じであると仮定した。
- ・鶏卵アレルギーの有病割合が乳幼児で高いことを踏まえ、小児（本調査では 1～6 歳）のデータを抽出した。
- ・本データセットは食品別の一日摂取量を人ごとにまとめたものであるが、食物アレルギーの症状は一回の食品摂取により短時間で誘発されるため、本来であれば、食品摂取量は一日当たりではなく、一食当たりであることが望ましい。そこで、試算に当たっては、一日に複数回摂取する可能性のある食品もあるが、一つの食品は一日に一回摂取し、一回の食事で 1 種類の食品を摂取すると仮定し、各食品群（中分類）の一日摂取量の中央値を一回当たりの加工食品の摂取量の代表値と

した。

- 小児（本調査では1～6歳）の食品群（中分類）別の摂取量の中央値が最大であった食品群（中分類）は「その他の乳類」で摂取量は300g、次点は「その他の嗜好飲料」で摂取量は200gであった。「その他の乳類」は、実際には母乳の摂取量を集計しており、加工食品には該当しないため、推定には「その他の嗜好飲料」の200gを使用することとした。ただし、「その他の嗜好飲料」には、茶、コーヒー・ココア、その他の嗜好飲料（麦茶（浸出液）、スポーツドリンク、コーラ、サイダー等）が該当し、実際には鶏卵が含まれていないものがあると想定される。
- 「卵」の表示のない加工食品中に含まれる「卵」タンパク質濃度は、意図しない混入を含めた実態の濃度分布を示す科学的知見が見当たらなかったことから、微量の定義の上限であり、食品中の特定原材料等に係るスクリーニング検査における表示の目安濃度（食品採取重量1g当たりの特定原材料由来のタンパク質含量が10μg）を踏まえ、10μg/gと仮定した。

以上から、鶏卵完全除去を医師から指示されている鶏卵アレルギー患者が、「卵」の表示のない加工食品を一回摂取した場合の意図せずに摂取する鶏卵タンパク質量は2mg/人/回であると推定された。

なお、都道府県、保健所を設置する市及び特別区が実施している特定原材料の検査結果の報告では、「卵」の表示のない加工食品の「卵」タンパク質量のELISA法キットによる測定結果のうち75～100%の検体で1μg/g未満であった。推定で使用した「卵」タンパク質濃度10μg/gは最悪のケースを想定した値である。そのため、推定で使用した鶏卵タンパク質濃度10μg/gという仮定は過大である可能性があり、推定結果も過大な見積もりである可能性がある。

7. アレルギー症状誘発量の推定（別添 Ⅱ. 4. 31～40 ページ参照）

鶏卵による食物経口負荷試験の結果から得られるアレルギー症状誘発量に関する複数の報告が国内外でなされている。

国内では、宇理須ら（2012）によるアレルギー症状が誘発されうる最小誘発量検討のために加熱鶏卵を用いた鶏卵アレルギー患者を対象とした調査がある。それによると、鶏卵タンパク質量2μgでアレルギー症状が誘発された鶏卵アレルギー患者が報告されている。鶏卵タンパク質量2μgは、入手した科学的知見の中で、アレルギー症状が誘発された最も低い量であったが、食物経口負荷試験実施の際の最初の負荷量であったため、さらに低い負荷量でアレルギー症状が誘発されている可能性があった。

（参照 27）

また、Sakaiら（2017）によるアレルギー専門医のいる一般病院で実施された小児（本研究では16歳未満）を対象としたゆで卵白を用いた経口負荷試験において、累

積卵負荷量がゆで卵白換算重量で 0.1 g (鶏卵タンパク質量¹として 10.5 mg) で症状が誘発された症例もあれば、54 g (鶏卵タンパク質量³として 5,670 mg) でアレルギー症状が誘発された症例もあり、誘発量には個人差がみられた。(参照 28)

食物経口負荷試験は主として閾値又は耐性獲得の確認目的に用いられるが、試験ごとに試験の規模、試験の対象となる患者群、試験される鶏卵タンパク質量又は鶏卵重量(総投与量)、投与時間間隔、使用する食品形態、負荷食品中の鶏卵の含有量等が異なり、結果として食物経口負荷試験で得られた結果が試験ごとに異なってくる。そのため、食物経口負荷試験で得られた結果を一般化することや得られた数値の単純な比較は困難である。

また、海外で実施された研究では、鶏卵を用いた経口負荷試験において、各研究でみられたアレルギー症状が誘発された鶏卵タンパク質摂取量の最小値は、数十 μg ~ mg まで幅があった。

以上から、一部のアレルギー患者では、数 μg の鶏卵タンパク質で症状が誘発されることが確認できた。しかしながら、食物経口負荷試験を実施する際には、症状を誘発させる鶏卵タンパク質量が試験における負荷量よりも低いことが病歴から推定される事例では、倫理的な観点から食物経口負荷試験の対象外となる。このようなアレルギー患者が存在することを踏まえると、アレルギー患者個人を対象とすれば、食物経口負荷試験によりアレルギー症状が誘発されるタンパク質量が設定できる場合もあるが、集団として患者群を見た場合にはアレルギー症状を誘発する鶏卵タンパク質量が設定できない。

一方、鶏卵アレルギー患者集団におけるベンチマークドーズ法による鶏卵アレルギー症状の誘発確率の推定が試みられている。

海外では、Taylor ら (2014) が、2013 年までに報告された複数の論文及び非公表の報告に記載された鶏卵アレルギー患者の二重盲検プラセボ対照食物負荷試験(一部、単盲検プラセボ対照食物負荷試験)陽性者 206 例の結果を Log-Normal、Log-Logistic 及び Weibull の各分布モデルに適用し、アレルギー反応が誘発される個人の最小誘発量と累積反応率から、患者集団の 1%及び 5%でアレルギー反応(客観的症候)が誘発される用量(Eliciting Dose; ED) ED₀₁、ED₀₅を導出している。客観的症候を示す ED₀₁はタンパク質量として Log-Normal で 0.2 mg、Log-Logistic で 0.12 mg、Weibull で 0.03 mg、ED₀₅の 95%信頼区間下限値はそれぞれ 0.62、0.66、0.31 mgであった。その後、Remington ら (2020) は、2011~2018 年に報告された論文及び非公表の臨床データセ

¹ 日本食品標準成分表 2020 年版(八訂)(参照 29)に記載されている鶏卵(卵白 ゆで)の 100 g 当たりのタンパク質量 10.5 g に基づき、鶏卵タンパク質としての重量に換算した。

ットに記載された鶏卵アレルギー患者 431 例の食物経口負荷試験（原則的には二重盲検プラセボ対照食物負荷試験）結果を、Weibull、Log-Logistic、Log-Normal、Log-Double-Exponential 及び General Pareto によりモデル平均化をしたうえで一つの平均分布を求め、鶏卵の ED₀₁ 及び ED₀₅ をそれぞれタンパク質量として 0.2 mg 及び 2.3 mg と算出している。（参照 30、31）

Taylor ら（2014）の解析では、数理モデルとして Log-Normal、Log-Logistic、Weibull が用いられているが、それぞれのモデルから算出された ED は大きく異なっている。食物アレルギーのベンチマークドーズ法によるアレルギー症状の誘発確率の検討では、一般的にこれら三つのモデルが解析に活用されてきた。鶏卵を用いた経口負荷試験データを用いた他のグループによる解析においても、これら三つのモデルが用いられ ED が算出されている。しかし、三つのモデルから得られる ED の値には大きな差があり、モデル選択の不確実性の問題がある。近年、これを解消するために複数のモデルを平均化したうえで ED を算出する Remington ら（2020）による報告もあるため、解析法を含め、更なる検証が必要であると考えられた。

8. まとめ及び今後の課題

（1）まとめ

アレルギーを含む食品の表示については、食品安全基本法施行以前の 2001 年からリスク管理措置がとられている。食品安全委員会は、このアレルギーを含む食品に関する食品の表示等について、科学的な検証を行うこととし、「自ら評価」として、食品健康影響評価を実施した。

アレルギーを含む食品に関する表示の対象は、特定原材料が 7 品目、特定原材料に準ずるものが 21 品目あるが、このうち国内における患者数が多く、科学的知見が豊富な「卵」を対象とした。

「卵」を評価するに当たって入手した科学的知見のほとんどが鶏卵に関するものであった。特定原材料としての表示の対象は食用鳥卵全般であるが、人が摂食する食用鳥卵はほとんど鶏卵であることを踏まえ、入手した科学的知見を鶏卵によるアレルギーに関する知見として整理し、評価することとした。しかしながら、入手した科学的知見を整理・分析したところ、現段階では科学的な評価を行うために十分な科学的知見が整った状況ではないことが明らかになった。

このような状況下であるが、入手した科学的知見を整理すると、「卵」によるアレルギーの状況は、以下のとおりであった。

- ・鶏卵によるアレルギーの原因食品は、食物アレルギーの原因食品全体の 35%程度を占め、我が国における食物アレルギーの最大の原因食品であった。（IV. 1. 食物アレルギーの原因食品別構成割合）

- ・我が国の鶏卵アレルギーの有病割合に関する報告は、乳幼児でおよそ 10%弱、学齢期でおよそ 0.3~2 %であった。成人については、科学的知見がほとんどなかったが、有病割合は子どもより低い値であった。しかしながら、食物アレルギーの有病割合に関する調査は、全国規模の調査が少なく、また、調査の目的に応じて調査対象集団や調査項目、判断基準等が異なっており、調査結果に差が出ることから、真の鶏卵アレルギーの有病割合を把握することは困難であった。(IV. 2. 有病割合及び自然経過)
- ・卵白、卵黄ともにアレルギー症状を誘発するアレルゲンコンポーネントを含んでおり、鶏卵に含まれるアレルゲンコンポーネントについて、加工の過程でそのアレルゲン性が変化する。(IV. 4. 鶏卵のアレルゲン性)
- ・我が国の鶏卵アレルギー患者では、食物経口負荷試験により数 μg の鶏卵タンパク質でアレルギー症状が誘発される鶏卵アレルギー患者がいることが確認された。一方、鶏卵タンパク質量として数 g を超えた量を摂取して初めてアレルギー症状が誘発される鶏卵アレルギー患者も認められ、鶏卵によるアレルギー症状誘発量は幅広く分布していた。しかしながら、食物経口負荷試験は、試験により試験設計の違いや、試験の対象となる患者の要因により、得られる結果が試験ごとに異なり、得られる数値の単純な比較をすることはできない。(IV. 7. アレルギー症状誘発量の推定)
- ・我が国の鶏卵アレルギー患者の一回の食事当たりの意図しない「卵」タンパク質摂取量に関する知見や加工食品中に含まれる「卵」タンパク質量の網羅的な知見は見当たらなかった。食品安全委員会で、鶏卵完全除去を医師から指示されている鶏卵アレルギー患者が、「卵」の表示のない加工食品を一回摂取した場合の意図せずに摂取する「卵」タンパク質量を推定したところ、「卵」の表示のない加工食品中に「卵」タンパク質が表示の目安である $10 \mu\text{g/g}$ 含まれる食品を 200g (小児(1~6歳)の食品群別一日摂取量の中央値の最大値) 摂取した場合で 2mg であった。しかしながら、公表されている都道府県が実施した特定原材料の検査結果の報告では、流通している「卵」の表示のない加工食品中の「卵」タンパク質濃度の測定結果のうち 75~100 %の検体で $1 \mu\text{g/g}$ 未満であり、「卵」の表示のない加工食品に含まれる「卵」タンパク質濃度を $10 \mu\text{g/g}$ と仮定したことは、最悪のケースの見積もりであり、過大である可能性がある。したがって、推定結果 2mg は過大な見積もりである可能性がある。(IV. 6. 摂取量の推定)

我が国の現行のリスク管理においては、食物アレルギーは、ごく微量のアレルゲンによって引き起こされることがあることから、「卵」をはじめとする特定原材料を含む食品は、原材料の使用の意図にかかわらず、原則、特定原材料を含む旨を表示することとされている。臨床上、「卵」アレルギー患者はアレルギー表示を見たうえで加

加工食品を摂取するよう医師から指導されており、実際にほとんどのアレルギー患者は加工食品購入の際にアレルギー表示を確認しているという報告がある。鶏卵完全除去を医師から指示されている患者であれば、「卵」の表示がある食品を摂取していないと想定されるが、特定原材料の表示に従って食品を摂取した場合にアレルギー症状が誘発されたという事例は、「卵」表示の欠落の事案を除いて、日常診療での報告は確認できなかった。また、食品安全委員会において確認した限りにおいては、食品採取重量1 g当たりの特定原材料由来のタンパク質含有量が10 µgを下回る「卵」タンパク質量でアレルギー症状が誘発されたという事例として明らかなものはなかった。

さらに、加工食品における「卵」の表示について、公表されている都道府県が実施した特定原材料の検査結果の報告において、流通している「卵」の表示のない加工食品中の「卵」タンパク質濃度の測定結果のうち75～100%の検体で1 µg/g未満であったことから、流通している「卵」の表示のない加工食品では「卵」タンパク質濃度が低いレベルで抑えられていることが示唆された。一方、食品表示法に基づく特定原材料の表示に係る指示・命令件数は少ないものの、「卵」の表示欠落により自主回収に至った事例は年間複数件報告されている。自主回収の理由としては、原材料名に表示のない「卵」の使用の判明、商品の表示ラベルの誤貼付等が見受けられた。

一般に、食品企業におけるアレルゲン管理は、一般的な衛生管理や作業管理によりリスクを低減する方法を取っている。アレルゲンの意図せぬ混入の防止は、通常、一般的な衛生管理の交差汚染²予防、清掃・洗浄等の視点で管理されており、また、商品の表示ラベルの作成・貼付の仕組みの確立においては、一般的な作業管理が重要になってくる。HACCP（Hazard Analysis and Critical Control Point、危害要因分析・重要管理点）に沿った衛生管理の制度化に伴い、商品の表示ラベルの誤貼付防止を含め、その前提条件プログラムを構成する適切な製造管理と品質管理が引き続き実施されることが期待される。また、その結果として、特定原材料等の表示を含む品質保証が向上することが期待される。

以上から、アレルギー症状の誘発には個人差があり、個人レベルでみると数 µg という微量の鶏卵タンパク質によりアレルギー症状が誘発されることもあるため、鶏卵アレルギーに限らず食物アレルギー患者は医師の指示の下に加工食品を摂取する必要があるが、現在のアレルゲンを含む食品に関する表示制度があることにより、おおむね鶏卵アレルギー患者において、表示義務対象の加工食品ではアレルギー症状が誘発されないと判断される。

したがって、食品安全委員会としては、現在のアレルゲンを含む食品に関する表示

² アレルゲン管理においては、交差接触（cross-contact）という。

制度は、「卵」についてはおおむね妥当であると判断した。

(2) 今後の課題

今回の食品健康影響評価は、現時点で入手可能な科学的知見に基づき行ったものである。食品表示法においては、食品表示基準において定められている特定原材料の「卵」の範囲は、食用鳥卵全般であるが、本評価に当たって収集された卵アレルギーの科学的知見のほとんどが鶏卵に関するものであった。食品安全委員会において食品健康影響評価を実施するに当たり鶏卵アレルギーに関する科学的知見を整理したところ、食品健康影響評価を定量的に実施するための科学的知見が十分ではなかった。

有病割合、自然経過等の疫学データについては、全国規模の調査が少なく、また、調査の目的に応じて、調査対象集団、調査項目、判断基準等が異なっていたため、我が国における鶏卵アレルギーの有病割合を把握することが困難であった。また、我が国における有病割合に関する調査の多くはアンケート調査であり、回収率が低い調査においては、食物アレルギーの症状や診断がある患者又は家族が多く回答している可能性は否定できない。

鶏卵完全除去を医師から指示されている鶏卵アレルギー患者が、「卵」の表示のない加工食品を一回摂取した場合の意図せずに摂取する鶏卵タンパク質濃度の推定においては、食物アレルギー患者の鶏卵摂取量及び「卵」の表示のない加工食品中に含まれる鶏卵タンパク質濃度に関する科学的知見が見当たらなかったことから、多くの仮定をおいたうえで推定をした。一般集団を対象とした調査結果を用いて、食品の一日摂取量の中央値を一回摂取量、「卵」の表示のない加工食品中に含まれる「卵」タンパク質濃度を $10 \mu\text{g/g}$ と仮定したが、一般集団と鶏卵アレルギー患者集団における食事習慣の違いや、一日摂取量の中央値を一回摂取量と置き換えることの妥当性は明らかになっていない。また、特定原材料の検査結果の報告に鑑みると、我が国の表示制度が既に浸透し、企業の管理体制が進んでいることから、「卵」の表示のない加工食品中の「卵」タンパク質濃度は $10 \mu\text{g/g}$ を大幅に下回っている可能性もあり、試算結果は過大な見積もりである可能性がある。

「卵」摂取によるアレルギー症状を誘発する確率の推定においては、推定に用いる食物経口試験の試験設計の違いや、試験の対象となる患者側の要因により、結果として食物経口負荷試験で得られる結果が試験ごとに異なることから、食物経口負荷試験で得られた結果を一般化することや得られた数値の単純な比較をすることができない。また、推定値には幅があり、推定に用いる分布モデルの選択によっても、得られる結果が大きく異なってくる。最近ではモデル平均化を適用する事例が報告されており、推定にベンチマークドーズ法を活用するに当たっても不確実性がある。

したがって、今後、更なる精緻化を含めて食品健康影響評価を行うためには、必要

な科学的知見を継続的に集積することが重要である。特に、以下のような調査研究及び情報の収集が必要であると考えられる。

- ・食物経口負荷試験による正確な診断も含め、現実的かつ適切にデザインされた自己申告も取り入れた全国規模の疫学調査による食物アレルギー有病割合の経年変化に関する知見
- ・全国のアレルギー専門医を対象として、統一されたプロトコールでの食物経口負荷試験によるアレルギー症状誘発量に関する大規模な研究データ
- ・アレルギー患者集団を対象とした食品摂取頻度及び摂取量に関する知見
- ・最新喫食量データに基づき推定される加工食品の一回喫食量に関する知見
- ・原材料として鶏卵を含有しているものだけでなく、意図せず混入する場合も含めて、国内で流通している加工食品中の「卵」タンパク質量に関する実態データ
- ・アレルゲンを含む食品の表示の違反事例及び自主回収事例に関する網羅的な情報
- ・アレルゲンを含む食品の表示に関する行政による監視の結果に関する一元的な情報
- ・国際的な動向を踏まえた、食物アレルギーのリスク評価手法に関する知見
- ・食品健康影響評価においては必ずしも必須ではないが、食物アレルギーの背景を把握するうえで、アレルゲンを含む食品に関する表示制度導入によるアレルギー患者の購買行動、意識、QOL（quality of life）の変化等に関する社会科学的知見

<別紙 1 : 略称>

略称	名称等
ED	Eliciting Dose : アレルギー反応が誘発される用量
ELISA	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay : エライザ
HACCP	Hazard Analysis and Critical Control Point : 危害要因分析・重要管理点
IgE	Immunoglobulin E : 免疫グロブリン E
QOL	Quality Of Life : 生活の質

<別紙2：用語の説明>

この用語の説明は、本評価書における食物アレルギーに係る専門的・学術的な用語の意味について、一般の方の御理解の一助となるよう、なるべく平易な言葉で、分かりやすいように、解説を加えることを目的としたものである。したがって、専門的・学術的な観点からは、必ずしも正確な用語等が用いられてはいない場合があることを申し添える。

・ アナフィラキシー

アレルゲン等の侵入により、複数臓器に全身性にアレルギー症状が惹起され、生命に危機を与え得る過敏反応。

・ アレルゲンコンポーネント

アレルゲン性を有するタンパク質を指す。本評価書では、食物を構成している多種類のタンパク質のうち、アレルゲン性を有する（IgE 抗体結合能がある）タンパク質分子のこととする。

・ in vitro (イン・ビトロ)

「試験管内で」という意味（ラテン語）。*in vivo*（生体内で）の対義語で、生体内で営まれている機能や反応を試験管内等、生体外に取り出して、各種の実験条件が人為的にコントロールされた環境（理想的には、未知の条件がほとんどない環境）で起きている反応・状態という意味で使われる。

・ ELISA (エライザ) 法

Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay の略で、抗原抗体反応を利用し、試料中に含まれる特定のタンパク質（アレルゲン等）を検出又は定量する分析法に用いられる方法の一つ。生体試料中には様々なタンパク質が存在するため、特定のタンパク質を検出・定量するには、「特異性（様々な物質が混在する試料からどれだけ正確に特定のタンパク質を識別できるか）」と「定量性（微量であってもその濃度を再現できるか）」が求められるが、ELISA 法はこの条件を満たしている。また、複雑な操作がいらぬことから、迅速・簡便な分析に用いられている。酵素標識免疫測定法ともいう。

・ 感作

アレルゲンにばく露されることによりアレルギーが生じる状態になること。IgE 依存性アレルギーでは、アレルゲン特異的 IgE が誘導され、マスト細胞上の高親和性 IgE 受容体に結合することが感作の重要な機序となる。

- ・ **交差抗原性**

異なるタンパク質に共通の構造をしたエピトープが存在すると、抗体が両者に結合すること。

- ・ **交差反応性**

交差抗原性によって、異なる抗原間で反応性を共有すること。

- ・ **抗体**

特定の抗原と特異的に反応し、免疫反応を引き起こす生体物質。免疫グロブリン (immunoglobulin) と同義であり、免疫グロブリンには IgG、IgA、IgM、IgE、IgD がある。このうち IgE は、即時型アレルギー反応を媒介する。

- ・ **コホート研究**

ある疾病を生じる可能性があるばく露の違いを持つ集団（単純にはばく露群と非ばく露群）を追跡し、両群の疾病発生を比較することで、ばく露と疾病発生との関連を検討する研究方法。

現在から未来に向かって追跡するものを前向きコホート研究 (Prospective Cohort Study) という。他方、過去のある時点に遡って対象集団を設定し、そこから現在に向かって追跡するものを後向きコホート研究 (Retrospective Cohort Study) という。

- ・ **食物依存性運動誘発アナフィラキシー**

特定の食物摂取後の運動によってアナフィラキシー症状が誘発される疾患。原因食物の摂取のみ又は運動のみでは症状は出現されない。

- ・ **食物経口負荷試験**

アレルギーが確定しているか、若しくは疑われる食品/食物を単回又は複数回に分けて摂取させて症状の有無を確認する検査である。原因食物の診断や誘発閾値の決定に有用である。

- ・ **二重盲検プラセボ対照食物負荷試験 (DBPCFC)**

食物経口負荷試験の方法の一つで最も正確な方法。負荷試験を指示する者と準備する者だけがどちらが被疑食物を含有するのかプラセボ (被疑食物を含有していないもの) なのかを知り、被験者だけでなく投与する検者にも分からない状況で行う方法である。心因性反応や口腔内違和感、痒痒感、腹痛、頭痛などの主観的な症状のために判定困難な症例で必要となる。

・ベンチマークドーズ法

化学物質や要因のばく露量と当該物質等によりもたらされる有害影響の発生の頻度又は量との関係（用量反応関係）に、数理モデルを当てはめて得られた用量反応曲線から、有害影響の発現率等の反応量に関してバックグラウンドに比して一定の変化（Benchmark Response: BMR）をもたらす用量（Benchmark Dose: BMD）及びその信頼区間の下限值である Benchmark Dose Lower confidence limit (BMDL) を算出し、それをリスク評価における POD^{※1}（Point of Departure）として役立てる方法。

なお、本評価書における ED_p (Eliciting Dose) ^{※2}は、BMR を p%に設定した際の BMD_pに相当する。

※1 POD

各種の動物試験や疫学研究から得られた用量反応評価の結果から得られる値で、通常、無毒性量 (NOAEL) やベンチマークドーズの信頼下限値 (BMDL) を指す。健康影響に基づく指標値 (HBGV) を設定する際や、ばく露マージン (Margin Of Exposure: MOE) を算出する際等に用いられる。国際的には、Reference Point ということもある。

※2 ED_p (Eliciting Dose)

アレルギーを有する集団の p%においてアレルギー反応を引き起こす可能性のある食品/食物に含まれるアレルゲン量。

・有病率（有病割合）

ある一時点における集団内の特定の健康状態（主に疾病）を有する者の割合のこと。有病率と言われることが多い。

（例）疾病 A の有病率 = ある集団の疾病 A を有する者の数 ÷ その集団の全員の数

・罹患率

一定の観察期間における集団での疾病発生の率。

有病率は一時点での患者の割合であるのに対し、罹患率は一定の期間内に新たに発生する患者数の指標である。

<参照>

1. 消費者庁: 食品表示基準について (平成 27 年 3 月 30 日消食表第 139 号消費者庁次長通知、最終改正令和 2 年 6 月 18 日消食表第 210 号). 2020a (別添 参照 40)
2. 日本小児アレルギー学会食物アレルギー委員会 (監修: 海老澤元宏, 伊藤浩明, 藤沢隆夫): 食物アレルギー診療ガイドライン 2016《2018 年改訂版》. 協和企画, 東京, 2016 (別添 参照 1)
3. 伊藤浩明: 食物アレルギーのすべて 基礎から臨床・社会的対応まで. 診断と治療社, 東京, 2016 (別添 参照 2)
4. 消費者庁: 食品表示基準 Q&A について (平成 27 年 3 月 30 日消食表第 140 号消費者庁食品表示企画課長通知、最終改正令和 2 年 3 月 27 日消食表第 90 号). 2020b (別添 参照 184)
5. 独立行政法人国立病院機構相模原病院: 平成 30 年度食物アレルギーに関する食品表示に関する調査研究事業報告書. 2019 (別添 参照 64)
6. 今井孝成, 板橋家頭夫: 学校給食における食物アレルギーの実態. 日本小児科学会誌 2005; 119: 1117-1122 (別添 参照 73)
7. Yamamoto-Hanada K, Pak K, Saito-Abe M, Yang L, Sato M, Irahara M et al.: Allergy and immunology in young children of Japan: The JECS cohort. World Allergy Organ J. 2020 Nov 7;13(11):100479 (別添 参照 78)
8. Ohtani K, Sato S, Syukuya A, Asaumi T, Ogura K, Koike Y et al: Natural history of immediate-type hen's egg allergy in Japanese children. Allergol Int. 2016 Apr;65(2):153-157 (別添 参照 97)
9. Khor SS, Morino R, Nakazono K, Kamitsuji S, Akita M, Kawajiri M et al: Genome-wide association study of self-reported food reactions in Japanese identifies shrimp and peach specific loci in the HLA-DR/DQ gene region. Sci Rep. 2018 Jan 18;8(1):1069 (Suppl. Table 1S) (GWAS HLA suppl1) (別添 参照 88)
10. 赤澤晃: 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業 (免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業)「アレルギー疾患の全国全年齢有症率および治療ガイドライン普及効果等疫学調査に基づく発症要因・医療体制評価に関する研究」平成 22~24 年度 総合研究報告書. 2013 (別添 参照 83)
11. Yamamoto-Hanada K, Yang L, Ishitsuka K, Ayabe T, Mezawa H, Konishi M et al: Allergic profiles of mothers and fathers in the Japan Environment and Children's study (JECS): a nationwide birth cohort study. World Allergy Organ J. 2017 Aug 7;10(1):24 (別添 参照 87)
12. 消費者庁: 平成 27 年度食物アレルギーに関する食品表示に関する調査研究事業報告書. 2016 (別添 参照 65)
13. 小澤慶子, 加藤保子: 卵料理および加工品中の塩溶性オボムコイド量から求めた

- アレルゲン活性. 日本食品科学工学会誌 2002 ; 49(3) : 145-154 (別添 参照 153)
14. Urisu A, Ando H, Morita Y, Wada E, Yasaki T, Yamada K et al: Allergenic activity of heated and ovomucoid-depleted egg white. J Allergy Clin Immunol. 1997 Aug;100(2):171-176 (別添 参照 144)
 15. 消費者庁: 食品表示法に基づくアレルゲン表示に係る指示・命令実績. 2020c (別添 参照 185)
 16. 東京都福祉保健局: 食品衛生関係事業報告. 令和元年版 .2019a (https://www.fukushihoken.metro.tokyo.lg.jp/shokuhin/foods_archives/publications/foodHygiene/index.html) (別添 参照 186)
 17. 東京都福祉保健局: 食品衛生関係事業報告. 平成 30 年版 .2018 (https://www.fukushihoken.metro.tokyo.lg.jp/shokuhin/foods_archives/publications/foodHygiene/index.html) (別添 参照 187)
 18. 東京都福祉保健局: 食品衛生関係違反処理集計表「食品表示法に基づく検査品目数及び違反品目数(平成30年度実施分)」. 2020 (https://www.fukushihoken.metro.tokyo.lg.jp/shokuhin/foods_archives/publications/violationHandling/index.html) (別添 参照 188)
 19. 東京都福祉保健局: 食品衛生関係違反処理集計表「食品表示法に基づく検査品目数及び違反品目数(平成29年度実施分)」. 2019b (https://www.fukushihoken.metro.tokyo.lg.jp/shokuhin/foods_archives/publications/violationHandling/index.html) (別添 参照 189)
 20. 消費者庁リコール情報サイト (<https://www.recall.caa.go.jp/>) (2020年9月25日時点) . 2020d (別添 参照 190)
 21. 消費者庁: 平成 24 年度即時型食物アレルギーによる健康被害の実態調査報告書. 2013 (別添 参照 66)
 22. 今井孝成: 厚生労働科学研究費補助金免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業「食物アレルギーの発症・重症化予防に関する研究」平成 18~20 年度総合研究報告書. 2009 (別添 参照 67)
 23. 厚生労働省, 農林水産省: 第 16 回食品の表示に関する共同会議資料「食物アレルギー発症回避のための患者実態調査結果」. 2004 (別添 参照 75)
 24. Akiyama H, Imai T, Ebisawa M: Japan Food Allergen Labeling Regulation – History and Evaluation, Adv. Food Nutr. Res 2011; 62: 139-171 (別添 参照 41)
 25. 斎藤博久: 平成 29 年度食品安全委員会食品健康影響評価技術研究「アレルギー物質を含む食品についてのリスク評価方法の確立に関する研究」報告書. 2018 (別添 参照 183)
 26. 独立行政法人国立健康・栄養研究所 平成 22 年度厚生労働省食品等試験検査費事業 食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書. 2011 (別添 参照 172)

27. 宇理須厚雄: 厚生労働科学研究費補助金食品の安心・安全確保推進研究事業 (平成 21~22)、食品の安全確保推進研究事業 (平成 23 年度)「科学的知見に基づく食物アレルギー患者の安全管理と QOL 向上に関する研究」平成 21~23 年度総合研究報告書. 2012 (別添 参照 112)
28. Sakai K, Sasaki K, Furuta T, Sugiura S, Watanabe Y, Kobayashi T et al: Evaluation of the results of oral food challenges conducted in specialized and general hospitals. *Asia Pac Allergy* 2017; 7, 234-242 (別添 参照 109)
29. 文部科学省 科学技術・学術審議会資源調査分科会: 日本食品標準成分表 2020 年版 (八訂) . 2020
30. Taylor SL, Baumert JL, Kruizinga AG, Remington BC, Crevel RW, Brooke-Taylor S et al: Establishment of reference doses for residues of allergenic foods: report of the VITAL Expert Panel. *Food and Chemical Toxicology* 2014; 63, 9-17 (別添 参照 127)
31. Remington BC, Westerhout J, Meima MY, Blom WM, Kruizinga AG, Wheeler MW et al: Updated population minimal eliciting dose distributions for use in risk assessment of 14 priority food allergens. *Food Chem Toxicol.* 2020 Mar 13;139:111259 (別添 参照 128)

<別添>

食品健康影響評価に当たり 参照した知見

目次

I. 食物アレルギー疾患について	3
1. IgE 依存性食物アレルギーの発症機序	3
(1) 食品中に含まれるアレルゲンによる感作	3
(2) IgE 依存性食物アレルギーの機序	3
(3) 食物アレルギーの発症に影響を与える個体要因、環境要因	3
(4) 感作予防等	5
2. 食品中に含まれるアレルゲン	6
(1) アレルゲンの構造	6
(2) 食品中のアレルゲンの検出法（分析法）	7
3. 臨床症状	8
4. 診断	8
5. 治療	10
(1) 栄養食事指導	10
(2) 経口免疫療法	10
II. 鶏卵アレルギーに関する知見の概要	12
1. 食物アレルギーの原因食品別構成割合	12
2. 有病割合及び自然経過	15
(1) 有病割合	15
(2) 自然経過	25
3. 誘発症状	27
4. 食物経口負荷試験にみる症状誘発量	31
(1) 国内で実施された鶏卵を用いた経口負荷試験	31
(2) 海外で実施された鶏卵を用いた経口負荷試験	35
(3) アレルゲンコンポーネントによる経口負荷試験	38
(4) 集団におけるアレルゲンの閾値推定	38
5. アレルゲン性	41
(1) 鶏卵に含まれるアレルゲンコンポーネントとその物理化学的特徴	41
(2) 鶏卵に含まれるアレルゲンコンポーネントのアレルゲン性	43
(3) 交差反応性	56
6. 摂食量の推計及び含有食品	58
(1) 生産量	58
(2) 鶏卵摂取量	58
(3) 鶏卵の含有加工食品	59
(4) 「卵」の表示のない加工食品中の「卵」タンパク質量	60

(5) 「卵」の表示のない加工食品を摂取した場合の「卵」タンパク質摂取量の試算.....	61
(6) 鶏卵以外の鳥類卵の摂取量及び含有食品	63
Ⅲ. 日本のリスク管理の状況.....	64
1. アレルギー表示制度の概要.....	64
2. リスク管理状況等.....	65
3. アレルギー表示制度に対する食物アレルギー患者の意識.....	66
Ⅳ. 国際機関、海外政府等機関における検討.....	68
1. アレルゲンを含む食品のリスク評価.....	68
(1) アレルゲンを含む食品のリスク評価手法	68
(2) 国際機関、海外政府等機関におけるリスク評価等に係る検討	69
2. 鶏卵アレルギーに関する検討.....	72
(1) コーデックス委員会/世界保健機関 (Codex/WHO)	72
(2) 欧州食品安全機関 (EFSA)	73
(3) 米国食品医薬品庁 (FDA)	73

- ・ 略号等
- ・ 用語の説明
- ・ 参照

I. 食物アレルギー疾患について

評価書「アレルゲンを含む食品 卵(案)」を理解するために必要な食物アレルギーに関する基本的な科学的知見を、日本小児アレルギー学会による「食物アレルギー診療ガイドライン 2016 (2018年改訂版)」を中心に、その引用文献、その他関連文献を参考に整理した。なお、評価書「アレルゲンを含む食品 卵(案)」においては、免疫グロブリン E (Immunoglobulin E; IgE) 依存性の即時型食物アレルギーを対象としていることから、本項においても、IgE 依存性反応について取り扱う。また、食物アレルギーに関する詳細な説明は専門書に譲ることとする。(参照 1: 日本小児アレルギー学会食物アレルギー委員会 2018)

1. IgE 依存性食物アレルギーの発症機序

(1) 食品中に含まれるアレルゲンによる感作

アレルギーは、本来無害であるはずの異種タンパク質などに対して起こる免疫学的機序を介した過敏反応である。アレルギー反応を誘導する抗原をアレルゲンというが、アレルゲンのばく露によりアレルギーが生じうる状態になることを感作と呼び、特に IgE 依存性反応ではアレルゲン特異的 IgE 抗体が誘導され、マスト細胞上の高親和性 IgE 受容体 (Fcε receptor I; Fcε 受容体) に結合することが感作の重要な機序となる。

感作の成立には、個体側の要因である遺伝的多様性や皮膚粘膜のバリア機能、消化・分解能、環境要因であるアレルゲン量、アレルゲン自体の特性等に加え、アレルゲンのばく露経路が重要と考えられている。食品中に含まれるアレルゲンの感作経路として、胎内感作、経腸管感作、経気道感作、経皮感作等が知られている。(参照 1: 日本小児アレルギー学会食物アレルギー委員会 2018、2: 伊藤 2016))

(2) IgE 依存性食物アレルギーの機序

食品中に含まれるアレルゲンに対する感作が成立した後、体内に再び侵入したアレルゲンはマスト細胞上の特異的 IgE 抗体に結合する。特異的 IgE 抗体を介してアレルゲンにより複数の Fcε 受容体が架橋されると、マスト細胞の活性化が生じ、マスト細胞の脱顆粒によるヒスタミン、セロトニンといったケミカルメディエーターの放出や、アラキドン酸カスケードによるロイコトリエン、プロスタグランジンといった脂質メディエーターの産生が誘導され、各種臓器特有のアレルギー症状を引き起こす。(参照 1: 日本小児アレルギー学会食物アレルギー委員会 2018)

(3) 食物アレルギーの発症に影響を与える個体要因、環境要因

アレルゲンへの感作及び感作後のアレルギー発症の機序は十分に解明されていない。アレルギー疾患の発症には遺伝的リスクが重要であることは明らかにされているものの、短期間に有病割合が増加傾向にあることは、環境要因も食品中に含まれるア

レルゲンの感作に影響している可能性が示唆されている。食物アレルギー発症リスクに影響する因子として、家族歴、遺伝的要因、皮膚バリア機能、出生季節等が検討されている。(参照 1：日本小児アレルギー学会食物アレルギー委員会 2018、3：Prescott et al. 2013)

①家族歴

ハイリスク児のスクリーニングにはアレルギー疾患の家族歴が最も有用であると報告されている。食物アレルギーの家族歴が食品中に含まれるアレルゲンへの感作やピーナッツアレルギーの発症リスクとなる報告がある一方で、家族歴と食品中に含まれるアレルゲンへの感作において有意な関連性が認められなかったとする報告もある。(参照 1：日本小児アレルギー学会食物アレルギー委員会 2018、4：Hourihane et al. 1996、5：Tsai et al. 2009、6：Dean et al. 2007、7：Nwaru et al. 2014)

②遺伝的要因

アレルギー疾患発症に関わる遺伝子は多岐にわたり、食物アレルギー発症に影響する可能性のある遺伝子についての国内外の報告があるものの、ゲノムワイド関連解析 (genome-wide association study; GWAS) を含めて、依然として食物アレルギーの予防戦略に結びつくような特定の遺伝子の同定に至っていない。(参照 1：日本小児アレルギー学会食物アレルギー委員会 2018、8：Hong et al. 2009、9：Negoro et al. 2006)

③皮膚バリア機能の低下

皮膚バリア機能の低下が食物アレルギー発症リスクとなり得ることが示唆されている。皮膚のバリア機能において重要な働きを担っていると考えられているフィラグリン遺伝子の変異とピーナッツアレルギーとの関連を調べた欧州における症例対照研究において、フィラグリン遺伝子変異を有する場合は食物経口負荷試験で診断されるピーナッツアレルギーの発症率がオッズ比 5.3 で有意に増加したと報告されている。(参照 1：日本小児アレルギー学会食物アレルギー委員会 2018、10：Brown et al. 2011、11：Brough et al. 2014)

また、アトピー性皮膚炎を有する小児は健常児と比較して、食品中に含まれるアレルゲンへ感作されやすく、乳児湿疹の重症度が食品中に含まれるアレルゲンへの感作のリスクを増大させるという報告もある。(参照 1：日本小児アレルギー学会食物アレルギー委員会 2018、12：Tsakok et al. 2016、13：Flohr et al. 2014)

④環境中の食物アレルゲン

環境中にはテーブルやベッド、手、塵埃等にわずかな食物アレルゲンが存在して

いる。家庭内において、ピーナッツ消費量は塵埃中のピーナッツアレルゲン量と相関し、塵埃中のピーナッツアレルゲン量と乳児のピーナッツ感作に正の相関が認められたこと、また、皮膚 T 細胞のピーナッツアレルゲンとの反応はピーナッツアレルギーに關与することが示され、家庭環境中のピーナッツアレルゲン量とピーナッツアレルギーの発症の關与が示唆されている。(参照 1：日本小児アレルギー学会食物アレルギー委員会 2018、14：Perry et al. 2004a、15：Brough et al. 2013、16：Fox et al. 2009、17：Brough et al. 2015)

⑤ 出生季節及び日光照射

我が国において、秋冬の出生が小児期の食物アレルギー発症リスクになること、乳児期の総日光照射が少ないほど食品中に含まれるアレルゲンへの感作が多いことが報告されている。同様の報告が、米国、南米、欧州からもなされている。日光が食物アレルギー発症に保護的な効果をもたらす理由として、ビタミン D の關与が考えられたが、母体や臍帯血、乳児期の血中ビタミン D 濃度と食品中に含まれるアレルゲンへの感作や食物アレルギー発症の間に明確な結論はない。(参照 1：日本小児アレルギー学会食物アレルギー委員会 2018、18：Tanaka et al. 2015、19：Matusi et al. 2015、20：Camargo et al. 2007、21：Hoyos-Bachiloglu et al. 2014、22：Nocerino et al. 2015)

(4) 感作予防等

近年、食物アレルギー発症予防のために、乳児期に原因となり得る食品の摂取開始を遅らせることは、発症リスクを低下させることにはつながらないとの知見や、ピーナッツ又は鶏卵では早期摂取によりアトピー性皮膚炎の乳児におけるピーナッツ又は鶏卵アレルギー発症率を低下させる結果が報告されている。一方、アトピー性皮膚炎の既往歴をもつ乳児や一般乳児を対象としたランダム化比較試験では、鶏卵の早期摂取により鶏卵アレルギーの予防効果は証明されなかったとする報告もある。日本小児アレルギー学会食物アレルギー委員会による「鶏卵アレルギー発症予防に関する提言」では、近年、さまざまな質、量の鶏卵を用いた研究が報告されているものの、安全かつ効果的に予防効果の得られる方法については現在も研究段階にあり、今後の課題といえるとしている。(参照 1：日本小児アレルギー学会食物アレルギー委員会 2018、23：Du Toit et al. 2016、24：Natsume et al. 2017、25：Palmer et al. 2013、26：Palmer et al. 2017、27：日本小児アレルギー学会食物アレルギー委員会 2017)

また、経皮感作について、ピーナッツアレルギーと湿疹に關連が認められ、皮膚炎が重症であることやピーナッツオイルを含むスキンケアを行うことがピーナッツアレルギーのリスク因子であるという報告や、乳児の鶏卵アレルギー成立には経皮感作が重要なリスク因子であり、乳児の経皮感作を避けることが鶏卵アレルギー成立・発

症の予防に有効であるという報告がある。また、湿疹やアトピー性皮膚炎は感作及び食物アレルギー発症のリスクになるとの報告やシステマティックレビューもある。

(参照 12 : Tsakok et al. 2016、13 : Flohr et al. 2014、28 : Lack et al. 2003、29 : Natsume et al. 2018、30 : Matsumoto et al. 2018、31 : 木戸 2017、32 : 斎藤 2017、33 : 木戸 2019、)

母乳については、「食物アレルギー診療ガイドライン 2016 (2018 年改訂版)」では、アレルギー疾患予防という点で完全母乳栄養が優れているという十分なエビデンスはないとしている。(参照 1 : 日本小児アレルギー学会食物アレルギー委員会 2018)

2. 食品中に含まれるアレルゲン

(1) アレルゲンの構造

食品中に含まれるアレルゲンの本体は、大部分が食品に含まれるタンパク質である。タンパク質は、約 20 種類のアミノ酸が鎖状につながってできており (一次構造)、らせん状 (α -ヘリックス) やシート状 (β -シート) に折りたたまれ (二次構造)、特定の立体構造 (三次構造) をとる。さらに複数のタンパク質分子が結合して大きな分子を形成する (四次構造) こともある。タンパク質の三次構造及び四次構造は、アミノ酸配列内のシステイン残基どうしが結合するジスルフィド結合 (S-S 結合) によって強化される。S-S 結合は分子間の結合にも関与し、小麦、大麦等の麦類に存在するグルテンのような高分子ポリマーを形成する。

タンパク質の中で、特異的 IgE 抗体が結合する部分をエピトープという。エピトープには、連続するアミノ酸配列を認識する連続性エピトープと、タンパク質の立体構造によって近接したアミノ酸を認識する構造的エピトープがある。異なるタンパク質であっても、共通の構造をしたエピトープが存在すると、IgE 抗体は両者に結合する。これを交差抗原性という。交差抗原性によって異なる食品に同時にアレルギー反応を認めることを交差反応性ということもある。

アレルゲン性を有するタンパク質をアレルゲンコンポーネントという。アレルゲン性があると確認されて、遺伝子配列及びアミノ酸構造が同定されたものは、WHO と International Union of Immunological Societies (IUIS) において、アレルゲンとして命名される。

食品に含まれるタンパク質は、加工や調理の過程で、加熱、酸処理、酵素処理によって立体構造が変化する。また、ペプシン、トリプシン、キモトリプシンといった消化酵素 (プロテアーゼ) の働きにより、タンパク質のペプチド結合が切断される。この結果、エピトープの構造が変化すると、IgE 抗体結合性が低下する。また、加工食品中のタンパク質、脂質、糖等の成分どうしが影響を及ぼしてアレルギー反応の増減をもたらすことがあり、これをマトリック効果という。例えば、卵白と小麦を混ぜ合わせて加熱すると、卵白のアレルゲンコンポーネントであるオボムコイド (Ovomucoid ; OVM) が重合し、かつ小麦の成分であるグルテンとともに高分子複合

体を形成することで、凝集と OVM の不溶化が起こり、アレルギー反応が減弱する。また、食品を煎ったり、焼いたりする際に、アミノ化合物と還元糖が反応を起こしてメラノイジンを生み出す反応であるメイラード反応においても、アレルギーコンポーネントのタンパク質構造に作用が及ぼされ、アレルギー性が増強又は減弱する。(参照 1 : 日本小児アレルギー学会食物アレルギー委員会 2018、2 : 伊藤 2016)

(2) 食品中のアレルギーの検出法 (分析法)

食品中のアレルギーはその大部分がタンパク質であることから、食品中のアレルギーの検出においては、一般的なタンパク質の分析法が用いられる。(参照 34 : 穂山 2020)

定性的分析としては、タンパク質を可視化する最も代表的な方法である SDS-PAGE (Sodium Dodecyl Sulfate-Poly Acrylamide Gel Electrophoresis) 法や、SDS-PAGE 法にて分離展開したタンパク質バンドをニトロセルロース膜等の樹脂でできた膜に転写し、特定のタンパク質に対する抗体と反応させ検出するイムノブロット法 (ウエスタンブロット法) がある。食品工場や調理施設等の現場で簡易的に検出する方法としてイムノクロマト法 (ラテラルフロー法) がある。(参照 2 : 伊藤 2016、34 : 穂山 2020)

極微量のアレルギーの存在を確認する必要がある場合は、直接アレルギータンパク質を検出するわけではないが、タンパク質の遺伝子情報である DNA の存在をポリメラーゼ連鎖反応 (Polymerase Chain Reaction; PCR) 法により検出できる。(参照 35 : EFSA 2014)

定量的分析には、抗原抗体反応を利用した ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) 法が利用されるのが一般的である。(参照 2 : 伊藤 2016、34 : 穂山 2020、36 : 豆越 2002、37 : Kato et al. 2015、38 : 柴原ら 2007、39 : Seiki et al. 2007)

また、アミノ酸の配列を含めた構造的情報を得るには、質量分析 (Mass Spectrometry; MS) 法が利用され、通常、特定タンパク質の分離のために液体クロマトグラフィー (Liquid Chromatography; LC) 法と組み合わせた LC-MS 法として使用される。(参照 35 : EFSA 2014)

なお、食品中にはタンパク質以外にも糖、脂質などが存在するため、タンパク質測定の際には適切なタンパク質の抽出操作が必要である。抽出には目的に応じた試薬や抽出方法が利用されるが、使用する試薬や抽出条件によっては、タンパク質の構造に影響を及ぼす場合があり、注意が必要となる。(参照 2 : 伊藤 2016、34 : 穂山 2020)

我が国の食品表示における特定原材料を含む加工食品の検査方法については、定量検査法として ELISA 法が、定性検査法としてウエスタンブロット法及び PCR 法が公定法として用いられている。定性検査法では、一般に、卵、乳についてはウエスタンブロット法が、小麦、そば、えび、かに、落花生については PCR 法が用いられている。なお、これらの検査法と同等又は同等以上の性能をもっている場合には、その検査法を用いることが認められている。また、特定原材料に準ずる品目の一部にも民間

事業者による検出法が開発され、使用されている。(参照 40 : 消費者庁 2020a、41 : Akiyama et al. 2011、42 : Shoji et al. 2018)

3. 臨床症状

即時型反応による食物アレルギー症状は、原因食物を摂取後、通常2時間以内に誘発される。食物アレルギーによって、皮膚、粘膜、呼吸器、消化器、循環器、神経等のさまざまな臓器に症状が誘発される。

皮膚症状には、紅斑、蕁麻疹、血管性浮腫、痒痒、灼熱感、湿疹等がある。

粘膜症状は、主として眼球、眼瞼結膜、鼻粘膜及び口腔咽頭粘膜に認められ、主な病態は、腺細胞からの分泌亢進、粘膜下組織における血漿漏出及び毛細血管拡張である。

呼吸器症状としては、喉頭の違和感、痒痒感及び絞扼感、嘔声、嚥下困難、咳嗽、喘鳴、陥没呼吸、胸部圧迫感、呼吸困難、チアノーゼ等が認められ、喉頭及びその周囲に発症する場合と、気管支から肺胞を主として発症する場合及び両方の場合がある。

消化器症状は、主として消化管の蠕動亢進又は弛緩並びに浮腫によりもたらされ、腹痛、嘔吐、下痢、悪心等がある。

神経症状としては、頭痛、活気の低下、不穏、意識障害、失禁等が認められる。

循環器症状は、初期には末梢血管収縮や頻脈によって代償されるが、末梢血管の拡張と血漿漏出が進行すると恒常性が維持できなくなり循環血漿量の減少が進むと急速に血圧低下から徐脈、心停止に陥る。脳血流の低下と低酸素血症によって意識障害を認め、意識消失を伴う場合もある。

また、アレルゲン等の侵入により、複数臓器に全身性にアレルギー症状が誘発され、生命に危機を与えうる過敏反応はアナフィラキシーと定義され、アナフィラキシーに血圧低下や意識障害等を伴う場合をアナフィラキシーショックという。人口動態調査によると、食物アレルギーに起因するアナフィラキシー（有害食物反応によるアナフィラキシーショック、その他の有害食物反応、他に分類されないもの）による死亡者数は、1999～2019年の20年間において年間0～6名で推移している。(参照1 : 日本小児アレルギー学会食物アレルギー委員会 2018、2 : 伊藤 2016、43 : 日本アレルギー学会 2014、44 : 厚生労働省 2016、45 : 厚生労働省 1999～2019)

4. 診断

「食物アレルギー診療ガイドライン2016（2018年改訂版）」によると、食物アレルギーの診断は、

- ・ 特定の食物により症状が誘発されること
- ・ それが特異的IgE抗体など免疫学的機序を介する

の2点を証明することで確定することとし、次のようなステップにより行うとしている。

①詳細な問診

症状、疑われる原因食物、摂取時の症状と時間経過、年齢、栄養方法、環境因子、家族歴、服薬歴等を把握する。

②免疫学的検査

即時型アレルギー反応で発症し、食物アレルギーの関与が疑われる場合は、皮膚プリックテスト（Skin Prick Test; SPT）、末梢血を用いた特異的IgE抗体検査等の免疫学的検査により、特異的IgE抗体の存在を確認する。特異的IgE抗体が存在することは、当該アレルゲンへの感作を示しているものの、それが必ずしも発症にかかわる真のアレルゲンであるとは限らない。

また、SPTと同様に皮膚での局所反応を観察するものとしてスクラッチ試験があるが、手技により誤差が生じやすい。また、皮内テストはショックの危険性や偽陽性率が高く、その実施は推奨されていない。

③食物経口負荷試験

感作が確認されている食品がアレルゲンであるかを確認するため、又は、アレルギー症状の原因として疑われる食品を確定診断するために、食物経口負荷試験を実施し、原因食品による誘発症状の有無を確認する。

なお、明らかな因果関係が想定される誘発症状の病歴と免疫学的検査の結果が一致する場合には、食物アレルギーと診断できるので、食物経口負荷試験は基本的に不要である。

食物経口負荷試験には、オープン法とブラインド法（盲検法）があり、食物アレルギー診療ではオープン法が一般的であるが、対象年齢、誘発症状の既往、心因反応の関与によってはブラインド法が選択される。（参照1：日本小児アレルギー学会食物アレルギー委員会 2018）

また、食物経口負荷試験によるアナフィラキシーのリスクを回避する目的で、食物アレルゲンの被験食品に対する特異的IgE抗体価を用いたリスクマネジメントが行われる。食物経口負荷試験の反応性の結果とアレルゲン特異的IgE抗体価の関係から診断予測に有用なアレルゲン特異的IgE抗体価を明らかにする Receiver Operator Characteristic (ROC) 解析及びアレルゲン特異的IgE抗体価と食物経口負荷試験における陽性率との関係をプロットしたプロバビリティーカーブを用いた手法がある。（参照46：Ando et al. 2008、参照47：Komata et al. 2007）

マスト細胞に類似した性質をもつ末梢血好塩基球を用いて、抗原に反応して遊離されたヒスタミン量を測定する好塩基球ヒスタミン遊離試験、遊離されたヒスタミンの代わりに活性化マーカーである CD63 又は CD203c の細胞膜上の発現量をフローサイトメトリーで測定する好塩基球活性化試験も食物アレルギーの診断で試みられている。(参照 1 : 日本小児アレルギー学会食物アレルギー委員会 2018、2 : 伊藤 2016、48 : Sato et al. 2010、49 : Ocmant et al. 2009、50 : Hoffmann et al. 2015)

5. 治療

(1) 栄養食事指導

原因食品の特定が行われた後は、症状誘発を防ぐための管理が必要となる。「食物アレルギー診療ガイドライン 2016 (2018 年改訂版)」によると、食物アレルギーの管理は耐性獲得までの期間の食事指導が中心となり、食事指導では症状発現回避のための食物除去を行うが、必要最小限の除去、安全性の確保、栄養面への配慮により患者及び家族の生活の質 (Quality of Life; QOL) を維持することが重要であるとしている。また、少量の摂取が、将来的な耐性獲得を促進する可能性もあり、食物経口負荷試験などによる評価をもとに、安全性を確保しつつ具体的な摂取可能な食品の摂取法を示すなどして個々の患者に合わせた食事指導をする必要があるとしている。(参照 1 : 日本小児アレルギー学会食物アレルギー委員会 2018)

(2) 経口免疫療法

自然耐性獲得が困難な鶏卵、牛乳、小麦、ピーナッツアレルギー児に対する経口免疫療法が国際的に取り組まれ、報告されている。「食物アレルギー診療ガイドライン 2016 (2018 年改訂版)」では、経口免疫療法は、「自然経過では早期に耐性獲得が期待できない症例に対して、事前の食物経口負荷試験で症状誘発閾値を確認した後に原因食物を医師の指導のもとで経口摂取させ、閾値上昇又は脱感作状態としたうえで、究極的には耐性獲得を目指す治療法」と定義されている。(参照 1 : 日本小児アレルギー学会食物アレルギー委員会 2018、51 : Longo et al. 2008、52 : Staden et al. 2008、53 : Hofmann et al. 2009、54 : Burks et al. 2012a、参照 55 : Itoh et al. 2010、56 : Sudo et al. 2014、57 : Kaneko et al. 2010、58 : 藤野ら 2010、59 : Sato et al. 2015、60 : Nozawa et al. 2014)

米国及び欧州の食物アレルギーガイドラインにおいて、食物アレルギーの診療における経口免疫療法の位置づけは、一部の症例に治療効果を認めるが、エビデンスレベルは低く、一般診療として推奨していない。我が国では、食品そのものを用いて研究的診療として広く実施されている現状があるものの、「食物アレルギー診療ガイドライン 2016 (2018 年改訂版)」では一般診療としては推奨しておらず、食物アレルギー診療を熟知した専門医が、症状出現時の救急対応に万全を期したうえで、臨床研究と

して慎重に施行すべきであるとしている。(参照 1：日本小児アレルギー学会食物アレルギー委員会 2018、参照 61：Boyce et al. 2010、62：Burks et al 2012b、63：de Silva et al. 2014)

「食物アレルギー診療ガイドライン 2016 (2018 年改訂版)」では、これまでの臨床研究で得られた結果から、経口免疫療法により多くの患者は症状誘発閾値の上昇又は脱感作状態に到達し、一部の患者では継続的な摂取を中止しても脱感作状態が維持されることが明らかにされているが、治療を終了した後に再び症状が誘発される例もあり、経口免疫療法が終了した後も注意深く経過観察する必要があるとしている。(参照 1：日本小児アレルギー学会食物アレルギー委員会 2018)

II. 鶏卵¹アレルギーに関する知見の概要

1. 食物アレルギーの原因食品別構成割合

国内での定期的な食物アレルギーに関する調査として、消費者庁により「即時型食物アレルギーによる健康被害に関する全国実態調査」(以下「全国実態調査」という。)が実施されている。本調査は、おおむね3年ごとに実施されており、即時型アレルギー症状を有する患者件数を病院及びクリニックに勤務する日本アレルギー学会専門医並びに日本小児アレルギー学会会員の協力のもと、何らかの食物を摂取後60分以内に症状が出現し、かつ医療機関を受診した者を調査対象としている。対象年齢は小児から成人までを含み、受診を要する即時型症状を示した患者の原因食品の同定及び原因食品別構成割合が集計されている。また、継続的に調査が実施されていることから、対象医療機関を受診した食物アレルギー患者における原因食品別構成割合に関する経年的変化を追うことを可能にしている。しかし、調査に協力する医師が所属する病院及びクリニックを受診した場合のみが対象となるため、調査を行う医師が所属していない施設を受診した患者や、家庭での対応のみで医療機関を受診していない場合があることにより、即時型症状があっても把握されない軽症の患者が存在する可能性がある。また、調査協力施設は調査回ごとに一定はしていない。

最新の調査は2017年に実施されている。年齢中央値が2歳、最高齢が94歳であり、年齢分布は0歳が31.5%、1歳が18.0%、2歳が10.1%で、2歳以下が59.7%を占め、さらに6歳以下が80.5%、11歳以下が90.7%、18歳未満が95.5%を占めている。報告された原因食品として、鶏卵が34.7%を占め、次いで牛乳(22.0%)、小麦(10.6%)の順であった。年齢別では、鶏卵が0歳で55.3%、1~2歳で38.3%、7~17歳で16.4%を占め、原因食品としては最多であり、3~6歳では牛乳(20.6%)に次いで鶏卵(18.9%)が2番目に多かったが、18歳以上では上位5原因食品に鶏卵は含まれていなかった。また、アレルギー症状が初発であった場合の原因食品としては、鶏卵が0歳で55.6%、1~2歳で34.5%を占め、最多であった。2014年に実施された調査においても、鶏卵(35.0%)、牛乳(22.3%)、小麦(12.5%)が高頻度の原因食品であり、年齢別にみると、0~6歳では鶏卵が原因食品として最多(0歳:53.9%、1~2歳:40.2%、3~6歳:22.8%)であった。過去の調査結果においても、アレルギーの原因食品は、鶏卵、牛乳、小麦の順であった。全国実態調査で報告された食物アレルギーの原因食品別構成割合の2005~2017年の経年的変化を図1に示す。(参照64:相模原病院2019、65:消費者庁2016、66:消費者庁2013、67:今井2009、68:海老澤2006)

¹ あひるの卵、うずらの卵等の鶏卵以外の食用鳥卵に関する知見を参照した場合を除き、以降、本文中では「鶏卵」とした。

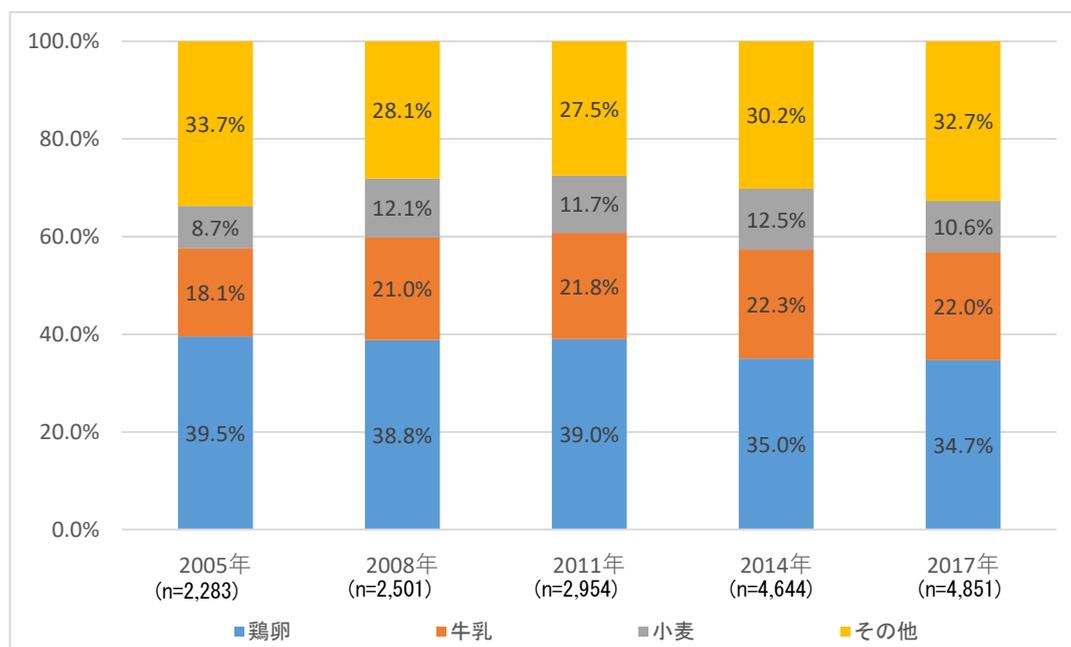


図1 全国実態調査で報告された食物アレルギーの原因食品別構成割合 (2005～2017年)

また、全国実態調査以外の調査においても、食物アレルギーの原因食品における鶏卵の位置付けについて報告されている。

2013年度及び2014年度に神奈川県相模原市内の保育所の入所児童(0～5歳)9,567名(2013年度)、10,069名(2014年度)を対象とした保育所に提出された「保育所等における食物アレルギー疾患生活管理指導表」(以下「生活管理指導表」という。)に基づいた食物アレルギーの実態調査では、初回の生活管理指導表利用者426名(2013年度)、447名(2014年度)のうち、原因食品としては、非加熱鶏卵が305名(2013年度)、311名(2014年度)で最多であり、加熱鶏卵が231名(2013年度)、245名(2014年度)で2番目に多かった。(参照69:柳田ら2016a)

東京都の2019年度の「アレルギー疾患に関する3歳児全都調査」では、3歳2,727名のうち、「これまでに食物アレルギーと診断された」と回答されたものから無回答を除いた400名において、食物アレルギーの症状が出現した原因又は原因だと思われる食品は、鶏卵が296名で最多であった。(参照70:東京都健康安全研究センター2020)

厚生労働省「平成27年度子ども・子育て支援推進調査研究事業」の一環として実施された全国保育関係施設を対象とした0～6歳1,390,481名(0歳106,796名、1歳

192,968名、2歳231,706名、3歳268,400名、4歳277,613名、5歳271,233名、6歳41,765名)を対象とした食物アレルギーの現状調査における、食材別アレルギー児数は、鶏卵で0歳が5,904名、1歳が11,685名、2歳が9,120名、3歳が6,647名、4歳が4,731名、5歳が3,343名、6歳が172名であり、0～6歳のすべての年齢において鶏卵が最多であった。(参照71:東京慈恵会医科大学 2016)

横浜市で2002年に実施された市内幼稚園298園の幼稚園教諭及び市内幼稚園8園に通園中の園児の保護者を対象にした3～6歳の園児のアレルギーに関する郵送によるアンケート調査では、食物アレルギー園児中、詳細解析ができた387名のうち鶏卵を原因とする園児は256名で、食物アレルギーの原因食物として鶏卵が最多であった。(参照72:伊藤ら 2005)

2002年に実施された全国の児童・生徒8,035,306名を調査対象とした学校給食における食物アレルギーの実態調査(10,190施設の調理場)では、食物アレルギー申請件数105,621件のうち、原因食品の内訳として、乳製品が最多で26,825件(25.3%)、次いで鶏卵が26,560件(25.0%)であった。(参照73:今井と板橋 2005)

1997年の厚生省食物アレルギー対策検討委員会による0～6歳の保育所園児1,336名を対象とした即時型反応を呈する食物アレルギーの調査では、「特定のものを食べて、1時間以内に皮膚に変化が起こったり、体調が悪くなったり、病気になったりしたことがありますか?(食中毒によるものは除いてください)」という設問に対して「はい」と回答した168名のうち、原因食品は鶏卵が55.3%(93名/168名)で最多であった。

また、同年、同委員会により実施された、3歳3,036名、小学1年生4,557名、小学5年生4,775名、中学2年生4,234名、成人3,132名の総計19,734名を対象とした同様の調査において、年齢別で原因食品別にみた場合の鶏卵の割合は、3歳で45.0%、小学1年生で45.4%、小学5年生で42.4%、中学2年生で28.3%となり、各年齢において最多であったが、成人では甲殻類(29.7%)、魚類(24.5%)に次いで鶏卵は21.7%で3番目に多かった。(参照74:今井 2004)

なお、調査対象者の年齢、原因食品に関して医師の診断の有無は不明であるが、2003年にアレルギーの会全国連絡会の会員1,383名(有効回答)を対象とした郵送アンケート調査においても、食物アレルギーの原因食品は、鶏卵、牛乳、小麦の順であったことが報告されている。(参照75:厚生労働省、農林水産省 2004)

2. 有病割合及び自然経過

(1) 有病割合

食物アレルギーの有病割合の研究は限られている。ある年齢でのアレルギー症状を有する人の割合に関する研究報告の多くは、例えば、卵白を用いたSPTで既に陽性である集団、卵白特異的IgE抗体価の上昇が確認されている集団、アトピー性皮膚炎や喘息等のアレルギー疾患を有している集団等における研究である。また、鶏卵アレルギーに関する情報が、食物アレルギー全体を対象とする調査結果の一部として示されていることも多い。

なお、有病割合は対象集団において鶏卵アレルギー患者が占める割合を示すものであり、個人が疾患を発症する確率を示すものではない。

また、食物アレルギーの有病割合に関するメタアナリシスによれば、患者の主観的判断と医師による客観的情報に基づく判断とでは、有病割合が大きく異なることが報告されている。鶏卵アレルギーの有病割合は、患者又は患者の保護者による申告に基づく場合には0.2～7%であるが、SPTに基づく場合0.5～5%、鶏卵に対する特異的IgE抗体の測定に基づく場合には1%未満～9%、即時型症状と検査値(SPT/特異的IgE抗体価)による場合には0.5～2.5%、食物経口負荷試験による判断の場合には0～1.7%となっている。このように、患者又は患者の保護者の申告による場合には有病割合が過大評価されている可能性があることに留意する必要がある。(参照76 : Rona et al. 2007)

以下に、我が国における鶏卵アレルギーの有病割合に関する知見を整理するとともに、参考までに海外の大規模疫学調査における有病割合の知見を整理した。

国内における年齢横断的な調査としては、神奈川県内の3地域における調査及び厚生省食物アレルギー対策検討委員会による調査があった。

神奈川県が2004年に県内の3地域(小田原市、川崎市、相模原市)の小学校児童及びその家族(親、兄弟姉妹)を対象とした食物アレルギーの実態を把握するためのアンケート調査(有効回答数は34,441名)がある。「食物を食べて何らかのアレルギーを起こしたことがありますか」という質問に「はい」と回答し、そのうち原因食品を鶏卵とした人の割合は、保護者申告と医療機関での診断が混在している状況において、0歳で2.3%(n=176)、1歳で3.4%(n=238)、2歳で6.7%(n=299)、3歳で5.3%(n=495)、4歳で5.6%(n=738)、5歳で4.7%(n=869)、6歳で4.5%(n=1,170)、7歳で5.4%(n=1,960)、8歳で5.2%(n=1,852)、9歳で4.8%(n=1,860)、10歳で5.2%(n=1,874)、11歳で4.6%(n=1,725)、12歳で4.5%(n=1,529)、13歳で4.1%(n=832)、14歳で4.4%(n=742)、15歳で4.2%(n=501)、16歳で4.9%(n=366)、17歳で3.9%(n=282)、18歳で5.0%(n=179)、19歳で4.5%(n=112)、20代で2.7%(n=438)、30代で1.9%(n=7,643)、40代で1.7%(n=7,877)、

50代で0.6% (n=684) と報告されている。(参照77：神奈川県衛生研究所 2006)

本調査は、調査時点だけではなく過去のアレルギーの状況を含んだものである。本報告から推定される保護者申告と医療機関での診断が混在している状況における鶏卵アレルギーの既往は、0歳で2.3%、1歳で3.4%、2歳で6.7%、3歳で5.3%、4歳で5.6%、5歳で4.7%、6歳で4.5%、小学1～3年生（7～9歳）で4.8～5.4%、小学4～6年生（10～12歳）で4.5～5.2%、中学生（13～15歳）で4.1～4.4%、高校生（16～18歳）で3.9～5.0%、成人（20～50代）で0.6～2.7%となる。

1997年に厚生省食物アレルギー対策検討委員会で食物アレルギーの実態把握を目的として、調査協力が得られた0～6歳の保育所園児1,336名を対象とした即時型反応を呈する食物アレルギーの調査がパイロット的に実施されている。「特定のものを食べて、1時間以内に皮膚に変化が起こったり、体調が悪くなったり、病気になったりしたことがありますか？（食中毒によるものは除いてください）」という設問に対し、168名が「はい」と回答し、そのうち原因食品を鶏卵とする児童が93名であったと報告されている。なお、本報告では、設問から狭義の食物アレルギーのみを的確に抽出できているとはいえないとしている。(参照74：今井 2004)

本調査は既往歴の調査であるが、本報告から推定される申告に基づく鶏卵アレルギーの既往を含んだ有病割合は0～6歳で7.0%となる。

また、同委員会は、同年、調査協力を得られた小学校並びに3歳児健康診査に来所した児童及びその保護者（ほとんどが20～30代女性）を対象に同様の調査を実施している。分析対象は3歳3,036名、小学1年生4,557名、小学5年生4,775名、中学2年生4,234名、成人3,132名の総計19,734名であった。各年齢における食物アレルギーの有病割合は、3歳で8.6%、小学1年生で7.4%、小学5年生で6.2%、中学2年生で6.3%、成人で9.3%と報告されている。また各年齢別の鶏卵を原因食品とする割合は、3歳で45.0%、小学1年生で45.4%、小学5年生で42.4%、中学2年生で28.3%、成人で21.7%であった。

なお、本報告では、本調査は既往歴の調査であり、鶏卵アレルギーが各世代で上位を占めている一因は、鶏卵アレルギー既往症例の蓄積が結果に現れていると考えられるとしている。(参照74：今井 2004)

本報告から推定される申告に基づく鶏卵アレルギーの既往を含んだ有病割合は、3歳で3.9%、小学1年生（6～7歳）で3.4%、小学5年生（10～11歳）で2.6%、中学2年生（13～14歳）で1.8%、成人で2.0%となる。

乳幼児（0～6歳）を対象とした食物アレルギーに関する調査において、出生コホートをを用いた調査がある。その中で、鶏卵アレルギーの有病割合について報告されている。

国内における大規模出生コホート調査としては、10万組の子どもとその両親が参加している「子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査）」が2011年から行われ、1、2、3歳における保護者の申告による即時型食物アレルギーの有病割合が報告されている。2011～2014年に92,945名の子どもを追跡したところ、食物アレルギーの有病割合は、医師の診断を受けたという保護者の報告によると、1、2、3歳でそれぞれ5.9%（5,515名）、9.9%（9,224名）、5.2%（4,873名）であった。また、保護者の申告のみによると、1、2、3歳でそれぞれ7.6%（7,018名）、6.7%（6,236名）、4.9%（4,511名）であった。保護者の申告のみのうち鶏卵アレルギーの有病割合は、1、2、3歳でそれぞれ5.3%（4,924名）、4.7%（4,350名）、3.2%（2,966名）であった。（参照78：Yamamoto-Hanada et al. 2020）

2012～2013年に、131名の出生コホートを用いて、妊娠中/授乳中の母親の鶏卵摂取と乳幼児期（3か月、6か月、9か月及び1歳）の卵白抗原への感作頻度をSPT陽性（膨疹2 mm以上、発赤5 mm以上を陽性として判定）割合から推定した研究が実施されている。食物アレルギーの診断は、食物摂取後に明らかな症状を呈したという保護者による訴えを、医師が問診した上で行った。1歳までに食物アレルギーと診断されたのは16名であり、そのうち12名が鶏卵アレルギーであった。（参照79：渋谷ら 2015）

本報告から推定される1歳までの鶏卵アレルギーの有病割合は9.2%となる。

また、厚生労働省科学研究費補助金免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業において、2002～2008年に出生コホート調査が実施され、相模原コホートとして相模原市で生後4か月から5歳まで追跡した報告がある。この中では、2002年に相模原市で4か月児健康診査を受診した乳児5,247名の4か月児の保護者を対象に、湿疹、栄養及び家族歴に関するアンケートを実施し、その後、8か月時（4,209名）及び1歳時（4,068名）に往復はがきによる湿疹及び食物アレルギーに関する追跡調査を実施することで、乳児期における食物アレルギー有病割合を検討している。特異的IgE抗体の検査を受けたのが、4か月で55名、8か月で224名、1歳で336名であり、このうち鶏卵に対する感作が認められたのは4か月で20名、8か月で136名、1歳で224名であった。乳児期の鶏卵に対する陽性感作例のほとんどが有症状であった。また、鶏卵の食物除去を行っていたのは、1歳で375名であったが、食物除去の判断を医師ではなく保護者が判断している例が食物除去全体の49.3%であった。（参照80：海老澤 2003、81：海老澤 2004）

本報告から推定される鶏卵アレルギーの有病割合は、特異的IgE抗体の検査結果に基づくと4か月で0.4%、8か月で3.2%、1歳で5.5%、食物除去児数（保護者判断によるものを含む。）に基づくと1歳で9.2%となる。

保育所や幼稚園を対象とした調査において、鶏卵アレルギーの有病割合に関する報

告があった。

厚生労働省「平成 27 年度子ども・子育て支援推進調査研究事業」の一環として、保育関係施設における乳幼児の食物アレルギーの現状を調査するため、全国保育関係施設において、0～6 歳 1,390,481 名（0 歳 106,796 名、1 歳 192,968 名、2 歳 231,706 名、3 歳 268,400 名、4 歳 277,613 名、5 歳 271,233 名、6 歳 41,765 名）を対象としたアンケート調査が実施されている。食物アレルギーを有する子どもの把握及び確認は、83.3%は医師が作成した資料、10.1%が保護者記入の資料、その他（口頭での確認のみ、口頭及び資料での確認なし、未回答）6.6%に基づいて行われている。鶏卵アレルギー児数は、0～6 歳全体で 41,602 名、0 歳で 5,904 名、1 歳で 11,685 名、2 歳で 9,120 名、3 歳で 6,647 名、4 歳で 4,731 名、5 歳で 3,343 名、6 歳で 172 名であった。（参照 71：東京慈恵会医科大学 2016）

本報告から推定される鶏卵アレルギー有病割合は0～6歳全体で3.0%、0歳で5.5%、1歳で6.1%、2歳で3.9%、3歳で2.5%、4歳で1.7%、5歳で1.2%、6歳で0.41%となる。

2013年度及び2014年度に神奈川県相模原市内の保育所の入所児童（0～5歳）9,567名（2013年度）、10,069名（2014年度）を対象として、相模原市の保育所に提出された生活管理指導表に基づいた食物アレルギーの実態調査が実施されている。食物アレルギーの診断は医師により行われている。初回の生活管理指導表利用者数は、2013年度で426名、2014年度で447名であり、食物アレルギーの有病割合は、2013年度は4.5%、2014年度は4.4%であった。原因食品の構成割合は、非加熱鶏卵が2013年度は71.6%、2014年度は69.6%であった。（参照69：柳田ら 2016a）

本報告から推定される医師の診断に基づく非加熱鶏卵による鶏卵アレルギーの有病割合は、0～5歳で3.2%（2013年）、3.1%（2014年）となる。

横浜市では、幼稚園児における食物アレルギーの実態と問題点を明らかにするために、市内幼稚園298園の幼稚園教諭及び市内幼稚園8園に通園中の園児の保護者を対象とした3～6歳の園児のアレルギーに関する郵送アンケート調査が2002年に実施されている。鶏卵アレルギーの判断は、医師の診断と保護者の申告が混在している。アレルギー性疾患別の有病割合が把握できた幼稚園140園（園児29,106名）における食物アレルギー有病割合は2.4%であった。食物アレルギーの園児699名において、詳細解析ができた387名のうち鶏卵を原因食品とする園児は256名であった。また、食物除去を実施している園児は387名中231名いたが、食物除去の詳細が明らかであった219名のうち鶏卵を除去している園児は113名であった。（参照72：伊藤ら 2005）

本報告から推定される3～6歳の鶏卵アレルギー有病割合は、詳細解析ができた園児

のうち、鶏卵を原因食品とする園児数に基づく1.6%、食物除去を実施している園児数に基づく0.7%となる。

富山県内保育所及び幼稚園465施設を対象とした0～5歳の食物アレルギー児への対応についてのアンケート調査が2001年に実施されている。有効回答が得られた325施設（総園児数27,668名）のうち229施設で食物アレルギー児に対して食物除去を実施しており、その数は342名であった。また、このうち77.6%が鶏卵を除去していた。（参照82：足立ら 2004）

本報告から推定される食物除去に基づく0～5歳の鶏卵アレルギー有病割合は0.96%となる。

東京都は、1999年から5年ごとに、都内市町村で実施した3歳児健康診査の受診者及びその保護者を対象とした「アレルギー疾患に関する3歳児全都調査」を実施している。本調査は、3歳児健康診査の会場で自記式調査票を保護者8,343名に配布し、郵送又はWeb入力フォームにて回収する方法により実施されている。2019年度の第5回調査（回収率32.7%）では、3歳2,727名のうち、「これまでに食物アレルギーと診断されたことがある」と回答したのは14.8%（403名）であった。このうち原因食品（複数回答可）として鶏卵は74.0%（296名）であった。「これまでに食物アレルギーと診断された」と回答した小児のうち「現在、医師の指示で制限や除去をしている食物」として鶏卵を回答したのは58.1%（111名）であった。（参照70：東京都健康安全研究センター 2020）

本報告から推定される鶏卵アレルギーの3歳までの生涯有病割合は10.9%、医師の指示による食物除去に基づく3歳の有病割合は4.1%となる。

また、小中学生を対象とした食物アレルギーに関する調査も実施されている。

厚生労働省科学研究費補助金免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業において、我が国における食物アレルギーの有病割合を明らかにするため、2011年に全国の小学3年生を子どもにもつ親5,407名に対して小学3年生（対象児童：男2,761名、女2,646名）を対象としたインターネットを利用した調査を、2012年に成人（20代～50代男女（平均39.6±11.0歳）、4,678名）に対するインターネットを利用した調査を実施している。鶏卵・鶏卵製品を除去しているのは、小学3年生で123名、成人で25名であった。鶏卵を除去している理由としては、医師の診断・指示によるものが小学3年生で66.7%、成人で32%（8名/25名）であった。また、過去1年以内に即時型症状を呈したのは小学3年生で36名、成人で2名であった。（参照83：赤澤 2013）

本報告から推定される鶏卵アレルギー有病割合は、医師の診断による食物除去に基づく小学3年生で1.5%、成人（20代～50代）で0.2%、食物除去において自己判断によるものを含めると小学3年生で2.3%、成人（20代～50代）で0.5%となる。

横浜市の市立小学校166校の児童（計92,680名）を対象とした学童期の食物アレルギーの罹患率を明らかにするためのアレルギーに関する調査が実施され、1998年に報告されている。各小学校の養護教諭にアンケート調査用紙を配布し、養護教諭は児童の保健調査表などをもとに回答を記入している。児童のアレルギー疾患の罹患状況の把握は、学年初めに各家庭で記入した保健調査表（164校）、定期健康診断（97校）、校外活動の事前調査（96校）、就学時健康診断（83校）、親からの申し出（24校）等に基づき実施していた。鶏卵アレルギーについて把握していた小学校99校（児童総数55,304名）における鶏卵アレルギー児童数は538名であり、有病割合は0.97%であった。有病割合を学年ごとにみると、1年生（14,861名）が最も高率で1.28%（112名）であったが、学年が進むにつれて徐々に低下し、6年生（16,866名）では0.58%（58名）であった。（参照84：高橋ら 1998）

公益財団法人日本学校保健会は、1992年から「児童生徒の健康状態サーベイランス事業」を実施し、その中でアレルギー症状に関するアンケート調査を実施している。2018年の調査では、小学校、中学校及び高等学校114校、18,865名の児童生徒を対象に実施され、食物アレルギーについては、医師の診断に基づくアレルギー疾患の有病割合、原因食物、食物除去等の状況が調査され、保護者により回答されている。医師の指示による食物除去に基づいた鶏卵アレルギー有病割合は、6～18歳で0.56%、小学1～2年生で1.02%、小学3～4年生で0.86%、小学5～6年生で0.74%、中学生で0.34%、高校生で0.34%と報告されている。（参照85：日本学校保健会 2020）

小学校及び中学校の学校給食における食物アレルギーへの対応に関する調査において、鶏卵アレルギーの有病割合について言及されている。

学校給食における食物アレルギーを有する児童生徒への対応調査について、2013年に報告されている。全国の学校給食を実施している公立の小学校及び中学校・中等教育学校の別に50校に1校の割合で選出し、学校規模及び単独調理場と共同調理場の受配校の割合に応じて小学校413校、中学校166校（調査対象児童生徒数206,409名）が抽出された。栄養教諭又は学校栄養職員による回答によると、除去食又は代替食対応をしている児童生徒2,593名のうち鶏卵を原因食品としているのは32.5%であった。（参照86：文部科学省 2013）

本報告から推定される除去食又は代替食対応に基づく鶏卵アレルギー有病割合は、小中学生で0.41%となる。

全国 10,190 施設の調理場を対象に、学校給食における食物アレルギーの実態調査が、全国学校栄養士協議会に所属する学校栄養士への郵送アンケートにより 2002 年に実施されている。分析対象となった児童生徒は、小学生が 5,715,171 名、中学生が 2,320,135 名で合計 8,035,306 名であった。食物アレルギーの調査をしていた施設は 9,159 施設で、食物アレルギーの申請件数は 105,621 件あり、申請率は 1.3% (92,391 件/7,087,595 件)であった。食物アレルギー申請食品のうち鶏卵の占める割合は 25.0% (26,560 件)であった。(参照 73 : 今井ら 2005)

本報告から推定される鶏卵アレルギーの有病割合は小中学生で 0.33%となる。

報告数は少ないが、成人の鶏卵アレルギーの有病割合に関する報告もあった。

国内における大規模出生コホート調査として2011年から実施されている「子どもの健康と環境に関する全国調査 (エコチル調査)」において、両親の食物アレルギーに関する報告が公表されている。妊娠第1三半期において両親に自記式アンケート調査を行ったところ、母親99,013名及び父親49,991名における自己申告に基づく食物アレルギーの生涯有病割合は、それぞれ4.8%及び3.3%であった。また、妊娠第1三半期に血液を採取し、母親の卵白特異的IgE抗体価を測定したところ、88,736名中914名が陽性であり、陽性率は1.0%であった。(参照87 : Yamamoto-Hanada 2017)

本報告から推定される特異的IgE抗体価の陽性率に基づく鶏卵アレルギーの有病割合は1.0%となる。

また、2014年から実施された女性の健康情報サービスを利用している女性11,379名を対象としたGWASに当たり、鶏卵を含む27食品に対するアレルギー反応に関するウェブアンケート調査がなされ、271名 (平均年齢31.66±6.47歳) が鶏卵アレルギーであると回答した。(参照88 : Knor et al. 2018)

本報告から推定される成人女性の自己申告に基づく鶏卵アレルギーの有病割合は 2.4%となる。

海外では出生コホートを用いた鶏卵アレルギー有病割合の大規模な調査が複数実施されている。大規模出生コホートでの前向き研究として、オーストラリアのメルボルンで実施されたHealthNutsスタディ、欧州9か国で実施されたEuroPrevallがあり、乳幼児期の有病割合に関して長期経過が報告されている。また、10代を対象とした研究として、オーストラリアのメルボルンで実施されたSchoolNutsスタディや英国におけ

るコホート調査が報告されている。成人の鶏卵アレルギーの有病割合については、欧州、トルコ及び米国での報告があった。

HealthNutsスタディでは、2007～2011年までにコホート参加者の登録を行い、5,276名の乳幼児について、出生後から長期間にわたり鶏卵アレルギーの発症から自然経過を追跡している。1歳での鶏卵アレルギーの有病割合は、感作陽性（SPTの膨疹径が2 mm以上及び/又は特異的IgE抗体価が0.35 kU/L以上）に基づく診断では13.6%（696例/5,127例、95%信頼区間（confidence interval; CI）：12.7～14.5）、生卵白を用いた経口負荷試験による確定診断では9.5%（472例/4,983例、95%CI：8.7～10.3）であった。また、4歳時点での鶏卵アレルギー有病割合は、感作陽性（SPTの膨疹径が3 mm以上及び/又は特異的IgE抗体価が0.35 kU/L以上）に基づく診断では1.8%（4,978例中、95%CI：1.4～2.2）、生卵白を用いた経口負荷試験による確定診断では1.2%（4,819例中、95%CI：0.9～1.6）であった。（参照89：Peters et al. 2017）

一方、EuroPrevallでは、2005～2007年までに欧州9か国（アイスランド、英国、オランダ、ドイツ、ポーランド、リトアニア、スペイン、イタリア、ギリシャ）において12,049名がコホートに登録され、そのうち9,336名を2歳まで追跡している。2歳までの鶏卵アレルギーの発症率（incidence）は、低温殺菌鶏卵末を用いた二重盲検プラセボ対照食物負荷試験（Double-Blind Placebo-Controlled Food Challenge；DBPCFC）又は臨床症状による診断で0.84%（95%CI：0.67～1.03）（脱落例等を考慮した補正後は1.23%、95%CI：0.98～1.51）であった。国別にみると、最も高いのは英国で2.18%（95%CI：1.27～3.47）、最も低いのはギリシャで0.07%（95%CI：0.00～0.37）であり、北西欧州諸国では東欧及び南欧諸国よりも発症率が高い傾向がみられた。（参照90：Xepapadaki et al. 2016）

EuroPrevallの開始以前の2001～2002年に英国で実施され、3歳まで追跡した出生コホート調査（対象969名）がある。1歳時点で900名、2歳時点で858名、3歳時点で891名が参加している。各年齢において、SPTを実施したところ、膨疹径3 mm以上を陽性とするると鶏卵の陽性率は1歳時点で1.8%（14名/763名）、2歳時点で2.1%（14名/658名）、3歳時点で1.4%（9名/642名）であった。また、鶏卵（加熱処理及び摂取形態の記載なし。）の経口負荷試験の結果又は臨床的に鶏卵アレルギーと診断されたのは、1歳時点で16名、2歳時点で11名、3歳時点で9名であった。（参照91：Venter et al. 2008）

本報告から推定される鶏卵アレルギーの有病割合は、SPTの結果に基づく1歳で1.8%、2歳で2.1%、3歳で1.4%、食物経口負荷試験又はアレルギー症状に基づく1歳で1.8%、2歳で1.3%、3歳で1.0%となる。

思春期における食物アレルギーの有病割合については、2011～2014年にオーストラリアのメルボルンで、10～14歳の児童を対象とするSchoolNutsスタディが報告されている。対象児童20,965名へ質問票を配布し、児童9,663名から回答が得られている。また、保護者回答は5,507名から得られ、うち153名分は児童からの回答がないものであったことから、合計9,816名の児童の情報が得られている。保護者回答があり、連絡が取れた5,016名の児童を臨床群とし、児童が何らかの食物アレルギーを有していると回答した1,875名に対し更に電話連絡を行い、最終的に臨床評価を実施したのは353名であった。生卵白を用いた経口負荷試験、卵白でのSPT又は卵白IgE抗体価が陽性並びに1年以内のアレルギー反応の有無を指標として、鶏卵アレルギーと診断されたのは26名であり、有病割合は0.5% (26名/5,016名) であった。また、児童回答のみ又は保護者回答はあるが保護者と連絡が取れなかった4,800名は質問票しか得られていないため、自己申告に基づく食物アレルギーの状況が得られる。鶏卵アレルギーであると回答したのは32名であり、自己申告に基づく鶏卵アレルギーの有病割合は0.7% (32名/4,800名) であった。(参照92 : Sasaki et al. 2018)

英国では、2002～2003年にかけて11歳 (775名) 及び15歳 (757名) を対象とした食物アレルギーに関する調査が実施されている。調査対象及びその保護者に対して食物アレルギーに関するアンケートを実施するとともに、同意が得られた11歳699名及び15歳649名に対してSPTを実施して各種の食物や飛散アレルゲンに対する感作を確認した後、SPT陽性者 (膨疹径3 mm以上) 又は過去に食物アレルギー反応歴がある者に対して食物経口負荷試験 (オープン法)、さらに、一部では二重盲検プラセボ対照食物負荷試験を実施している。鶏卵によるアレルギー症状を申告したのは11歳で12名、15歳で23名であった。鶏卵を除去していると申告したのは11歳で26名、15歳で37名であった。SPTにより鶏卵感作が確認できたのは11歳で2名、15歳で1名であった。食物経口負荷試験 (オープン法) は11歳及び15歳でそれぞれ21名及び14名で実施され、いずれの年齢においても8名が陽性であったが、鶏卵を用いた経口負荷試験は実施されていない。(参照93 : Pereira et al. 2005)

本報告から推定される鶏卵アレルギーの有病割合は、申告に基づく11歳で1.5%、15歳で3.0%、食物除去の申告に基づく11歳で3.4%、15歳で4.9%、SPTの結果に基づく11歳で0.3%、15歳で0.2%となる。

2005～2009年にEuroPrevallの一環として、社会経済、気候の異なる欧州8都市 (チューリッヒ (スイス)、マドリード (スペイン)、ユトレヒト (オランダ)、アテネ (ギリシャ)、ソフィア (ブルガリア)、ウッチ (ポーランド)、ビリニュス (リトアニア)、レイキャビク (アイスランド)) で無作為に抽出された20～54歳の成人一般集団30,420名を対象とした横断研究が実施されている。調査は、質問票による自己申告 (phase 1)、

自己申告で指定された24食品により症状が誘発されると回答した者への詳細な問診及び食物アレルゲン特異的IgE抗体価測定による感作の確認 (phase 2)、更に感作が確認された者での二重盲検プラセボ対照経口食物負荷試験実施 (phase 3) の3段階で行われた。質問票で回答の得られた17,295名中、1,600名 (9.3%) があらかじめ指定された24食品のいずれかの摂取により症状が誘発されたと回答し、鶏卵アレルギーと自己申告したのはこのうちの4.2%であった。なお、ソフィアとビリニユスは、phase 2の症例群がそれぞれ7例及び4例であったため、以後の解析対象から除外された。特異的IgE抗体価を測定した862名 (年齢中央値37.3歳) で、鶏卵に対する特異的IgE抗体価が陽性 (0.35 kU/L以上) かつ自覚症状がある鶏卵アレルギーは、未回答者や辞退者による欠損値の補正を行った場合で、ウッチでは0.31% (95%CI: 0.01~1.11)、レイキャビクでは0.21% (95%CI: 0.00~0.81)、マドリードでは0.06% (95%CI: 0.00~0.70)、アテネでは0.02% (95%CI: 0.00~0.84)、チューリッヒ及びユトレヒトでは0.00% (それぞれの都市の95%CI: 0.00~0.25、0.00~0.21) であった。また、二重盲検プラセボ対照経口食物負荷試験が47名で実施されているが、鶏卵での試験は実施されていない。(参照94: Lyons et al. 2019)

本報告から推定される欧州における成人の鶏卵アレルギーの有病割合は、自己申告に基づく4.2%、症状及び特異的IgE抗体価に基づく0.00~0.31%となる。

トルコのイスタンブール在住の18歳以上の11,816名で実施された食物アレルギー/非アレルギー性食物過敏に関する調査結果が2008年に報告され、質問票に基づく鶏卵アレルギー有病割合は2.0% (男性2.0% (66名/3,202名、95%CI: 1.60~2.61)、女性2.0% (169名/8,614名、95%CI: 1.68~2.28)) であった。また、42名に対してSPT及び鶏卵特異的IgE抗体検査がそれぞれ実施され、鶏卵で陽性と判断されたのはいずれの試験においても42名中6名であった (SPTは膨疹径3 mm以上及び陰性対照で反応がなく陽性対照であるヒスタミンによる膨疹径の60%である場合を、特異的IgE抗体価は0.35 kU/L以上を陽性と判定)。また、鶏卵 (加熱処理及び摂取形態の記載なし) の二重盲検プラセボ対照食物負荷試験により最終的に鶏卵アレルギーと確認されたのは8名であった。(参照95: Gelincik et al. 2008)

本報告から推定される鶏卵アレルギーの有病割合は、自己申告に基づく2.0%、SPT及び鶏卵特異的IgE抗体検査結果に基づく0.05%、二重盲検プラセボ対照食物負荷試験の結果に基づく0.07%となる。

米国では、米国食品医薬品庁 (FDA) により、18歳以上を対象とした電話調査によるFood Safety Surveysが1988年から3~5年ごとに実施されている。2010年の調査では、回答者4,568名における鶏卵アレルギー有病割合は、自己申告では1% (54名)、自己申告のうち診断が医師によるものと回答したのは0.5% (36名) であった。(参照96: Verrill

et al. 2015)

(2) 自然経過

鶏卵アレルギーの自然経過について、国内外の報告があった。

国内では、2005年生まれの鶏卵アレルギーがある226名の子どもを対象とした研究において、加熱全卵を用いた経口負荷試験で全卵1/2個摂取又は家庭での事故的な鶏卵摂取によりアレルギー症状が誘発されなかった場合を耐性獲得と定義した場合、2歳になるまでに14% (31名/225名) が、3歳になるまでに30% (66名/226名) が、5歳になるまでに59% (133名/226名) が、6歳になるまでに66% (150名/226名) が、6歳では73% (164名/226名) が鶏卵アレルギーで耐性獲得した。耐性獲得が起これなかった患者では3歳までに耐性獲得した患者と比べて、3歳時において、アトピー性皮膚炎がある、喘息がある、鶏卵によるアナフィラキシーの経験がある、又は卵白及びOVM特異的IgE抗体価が高いことが特徴であった。(参照97: Ohtani et al. 2016)

また、厚生科学研究費補助金感覚器障害及び免疫・アレルギー等研究事業において、1995～2001年に相模原市で乳児期に食物アレルギーと診断された305例について、食物アレルギー発症から3歳まで食物除去率の経過を追跡した報告がある。食物除去の判断根拠は、特異的IgE抗体検査又はSPTを参考にしたうえで、食物除去又は経口負荷試験を基本としていた。乳児期に鶏卵(卵白)アレルギーと診断された患者において、発症から3歳まで経年的にフォローアップできたのは136例であったが、このうち3歳時点での食物除去の解除率は30%であった。また、卵黄アレルギーでは、発症から3歳まで追跡できたのは149例であったが、3歳時点での食物除去の解除率は50%であった。(参照98: 海老澤 2002)

横浜市内の幼稚園298園の3～6歳を対象に2002年に実施された食物アレルギーに関する調査では、アレルギー性疾患別の有病割合が把握できた幼稚園140園(園児29,106名)における保護者へのアンケート調査結果によると、入園までに鶏卵アレルギーの既往があった園児67名のうち入園前に鶏卵除去が解除できた園児は48名(71.6%)であった。(参照72: 伊藤ら 2005)

オーストラリアのHealthNutsコホートでは、1歳時(平均月齢14.5±1.3か月)に生卵白アレルギーであることが確認された140例のうち、2歳時(平均月齢26.9±3.0か月)に実施した生卵白での経口負荷試験で陰性となった例が66例あり、47%が耐性を獲得した。このうち、1歳時(平均月齢15.7±1.8か月)に加熱鶏卵経口負荷試験で陽性であった子どもは、1歳時点で加熱(baked)鶏卵による経口負荷試験が陰性又は加熱鶏卵

の摂取が可能であると両親が申告していた子どもと比較して、耐性獲得率が明らかに低かった（加熱鶏卵耐性と両親が申告した群74%、加熱鶏卵負荷試験陰性群49%、加熱鶏卵負荷試験陽性群13.0%）。（参照99：Peters et al. 2014）

欧州のEuroPrevallコホートでは、低温殺菌した鶏卵粉末を用いた二重盲検プラセボ対照食物負荷試験により2歳になるまでに鶏卵アレルギーと診断された49例で1年後に再度、二重盲検プラセボ対照食物負荷試験を実施したところ、24例で耐性獲得したと報告されている。（参照90：Xepapadaki et al. 2016）

米国では、鶏卵又は乳アレルギーの可能性はあるが、ピーナッツアレルギーではない3～15か月齢の乳幼児512名を組み込み、74か月（中央値）まで観察した研究において、鶏卵アレルギーと診断された213名のうち105名（49.3%）が72か月齢（中央値）で耐性獲得したと報告されている。耐性獲得は、47名が加熱鶏卵又は殺菌鶏卵粉末による経口負荷試験により、残りの58名が家庭での卵製品摂取の記録により確認されている。本報告では、鶏卵アレルギーの耐性獲得は、鶏卵特異的IgE抗体価が低いこと、皮膚テストでの膨疹径が小さいこと、アトピー性皮膚炎の重症度が低いことが関連しているとしている。（参照100：Sicherer et al. 2014）

3. 誘発症状

全国実態調査では、何らかの食物を摂取後 60 分以内に症状が出現し、かつ医療機関を受診したものを調査対象とし、臓器別の 16 項目の症状²に関する発生数を収集している。食品安全委員会において、2014 年に実施された調査の調査票に基づき、16 項目の症状を含め、食品摂取により誘発されるアレルギー症状の割合を算出した。

全調査対象者（4,644 名）での誘発症状は、皮膚症状 88.9%、呼吸器症状 37.7%、粘膜症状 30.1%、消化器症状 23.3%及び全身症状（ショック症状）10.5%であった。アナフィラキシーに対する第一選択薬であるアドレナリンは、20.4%の受診者に投与された。また、全症例中、入院を必要とした者は 17.3%であった。鶏卵アレルギーと診断された 1,626 例においては、皮膚症状 90.7%、呼吸器症状 25.0%、粘膜症状 19.1%、消化器症状 21.2%及び全身症状（ショック症状）は 8.4%で認められた。また、アドレナリンは 220 例（13.6%）に投与された。入院を必要とした者の割合は 197 例（12.1%）であったが、死亡例はなかった。全調査対象の誘発症状と比較した場合、鶏卵アレルギーでは、呼吸困難 6.0%（全調査対象で 13.2%）、口咽頭搔痒感 4.1%（全調査対象で 11.0%）、血圧低下 0.6%（全調査対象で 1.5%）であり、鶏卵により症状を示した者の割合が全調査対象における出現割合の半分以下であった。

表 1 に、鶏卵を原因とする臓器別アレルギー症状の割合、アドレナリン投与割合及び入院割合を示す。（参照 65：消費者庁 2016）

また、全国実態調査以外にも、国内の食物アレルギーに係る調査において、鶏卵アレルギーの症状について報告されている。

1998 年に報告された横浜市立小学校 166 校（児童 92,680 名）で実施された学童期の食物アレルギーの罹患率調査では、鶏卵アレルギー（538 名）による症状は、皮膚症状 73.9%（アトピー性皮膚炎 38.2%、蕁麻疹 35.7%）、呼吸器症状（気管支喘息）13.4%、消化器症状 4.5%及びアナフィラキシーショック 2.2%であった。（参照 84：高橋ら 1998）

国内で実施されている食物経口負荷試験において、以下のような鶏卵アレルギーの症状が報告されている。

² 調査表では臨床症状として、皮膚では①蕁麻疹、②搔痒、③紅斑、呼吸器では④喘鳴、⑤呼吸困難、⑥咳嗽、粘膜では⑦口唇浮腫、⑧眼瞼浮腫、⑨口咽頭搔痒感、消化器では⑩嘔吐/悪心、⑪腹痛、⑫下痢、全身では⑬ぐったり、⑭顔面蒼白、⑮血圧低下、⑯意識障害に関して、その有無の記載を行っている。

表1 全国実態調査で報告された鶏卵を原因とする臓器別アレルギー症状の割合、アドレナリン投与割合及び入院割合（2014年）

		鶏卵	(参考) 全調査対象者
症例数		1,626	4,644
臓器別 症状	皮膚	90.7%	88.9%
	蕁麻疹	73.0%	70.1%
	癢痒	53.7%	52.4%
	紅斑	51.5%	48.2%
	呼吸器	25.0%	37.7%
	喘鳴	12.9%	19.5%
	呼吸困難	6.0%	13.2%
	咳嗽	16.9%	23.5%
	粘膜	19.1%	30.1%
	口唇浮腫	5.8%	10.1%
	眼瞼浮腫	11.9%	16.1%
	口咽頭癢痒感	4.1%	11.0%
	消化器	21.2%	23.3%
	嘔吐/悪心	18.0%	18.3%
	腹痛	4.2%	6.5%
下痢	2.2%	2.4%	
全身	8.4%	10.5%	
ぐったり	6.3%	7.1%	
顔面蒼白	3.1%	3.5%	
血圧低下	0.6%	1.5%	
意識障害	0.9%	1.5%	
アドレナリン投与		13.6%	20.4%
入院		12.1%	17.3%

臓器別アレルギー症状の割合＝対象食品における該当症状報告例数／対象食品アレルギー報告例数（％）

2001～2005年に、沸騰後20分間ゆでた鶏卵の卵白を用いて216例（平均年齢2.8±2.1歳（1歳101名、2歳以上（平均年齢4.0±2.3歳）115名）で実施した経口負荷試験では、陽性者81例中、皮膚症状57例（70.4%）、消化器症状30例（37.0%）、呼吸器症状20例（24.7%、このうち咳嗽7例、喘鳴13例）であった。（参照102：伊藤ら2008）

2014～2015年に実施された乾燥加熱全卵粉末（日本ハム株式会社製、加熱温度不明）を用いた経口負荷試験では、陽性者38例の年齢中央値は4.1歳（25～75パーセンタイル値2.1～5.9歳）であり、認められた症状は消化器症状29例（76%）、皮膚症状22例（58%）、呼吸器症状15例（40%）、アナフィラキシー6例（16%）、神経症状2例

(5%)、循環器症状 1 例 (3%) であり、アドレナリンの投与も 2 例で実施されている。
(参照 103 : 柳田ら 2016b)

また、海外で実施されている食物経口負荷試験では、以下のような鶏卵アレルギーの症状が報告されている。

欧州の大規模コホート調査 EuroPrevall において、平均月齢 17 か月時に 172 例で実施された低温加熱殺菌鶏卵粉末を用いた二重盲検プラセボ対照食物負荷試験で陽性となった 86 例での誘発症状は、皮膚症状として蕁麻疹 47 例 (54.7%)、紅斑 29 例 (33.7%)、湿疹 16 例 (18.7%)、血管性浮腫 9 例 (10.5%) が、消化器症状として嘔吐 30 例 (34.9%)、下痢 4 例 (4.7%)、主観的な口腔症状 3 例 (3.5%) が、呼吸器及び目の症状として喘鳴、呼吸困難及び咳嗽が 9 例 (10.5%)、鼻の症状 9 例 (10.5%)、眼科症状 6 例 (7%) であった。(参照 90 : Xepapadaki et al. 2016)

スペインで 2 歳以下の乳幼児で 1993~1997 年に実施された生卵白、鶏卵を 10 分間沸騰して作成したゆで卵白及びゆで卵黄を用いた経口負荷試験では、陽性者 39 例 (内訳はゆで卵白 18 例、ゆで卵黄 1 例、生卵白 20 例) のうち、皮膚症状 37 例 (95% ; 蕁麻疹 28 例、口腔アレルギー症候群 (oral allergy syndrome; OAS) 4 例、紅斑 4 例、血管性浮腫 2 例 (うち 1 例は蕁麻疹を伴う。))、消化器症状 11 例 (28.2% ; 嘔吐 11 例 (うち 1 例は下痢を伴う。))、呼吸器症状 8 例 (21%) であった。(参照 104 : Boyano et al. 2001)

米国で、1997~2003 年に実施された鶏卵 (加熱処理及び摂取形態の記載なし) 負荷試験の陽性 56 例 (年齢中央値が 5.5 歳) で認められた症状は、皮膚症状 43 例 (77%)、消化器症状 31 例 (55%)、下気道症状 19 例 (34%)、上気道症状 15 例 (27%)、口腔症状 12 例 (21%) であった。(参照 105 : Perry et al. 2004b)

成人での経口負荷試験の結果は限られているが、2005~2009 年のチェコにおけるアトピー性湿疹をもつ患者 179 名 (平均年齢 26.2 歳 (14~63 歳)) のうち 57 名を対象とした十分に加熱された全卵 (加熱条件不明) を用いた経口負荷試験では、陽性 7 例のうち、4 例で即時反応がみられ、皮膚症状 4 例 (掻痒、紅斑、発疹)、OAS 1 例、下痢 1 例であった。6 例では遅延反応として湿疹の増悪がみられ、3 例は遅延反応のみであった。(参照 106 : Celakovská et al 2011)

また、食物アレルギーの特殊型として、特定の食物摂取後の運動負荷によって症状が誘発されるが、原因食物の摂取のみ又は運動負荷のみでは症状は出現されない食物

依存性運動誘発アナフィラキシーがある。

鶏卵では食物依存性運動誘発アナフィラキシーの報告例は少ないが、以下の報告があった。

1983～1998年に国内で報告された食物依存性運動誘発アナフィラキシー167症例のうち、原因食物が明らかな125症例中1例が鶏卵を原因としていた。また、2006～2012年に国内1施設で食物依存性運動誘発アナフィラキシーが疑われた67例中41例で実施されたアスピリン併用下での誘発試験では、食物依存性運動誘発アナフィラキシーと診断された20例中、鶏卵、エビ、小麦及びキウイフルーツの組合せの摂取によるものが1例、鶏卵、鶏肉及びコメとの組合せの摂取によるものが1例であった。

(参照 107 : 原田ら 2000、108 : Asaumi et al. 2016)

4. 食物経口負荷試験にみる症状誘発量

食物経口負荷試験は、主として食物アレルギーの確定診断（原因アレルゲンの同定）、安全摂取可能量の決定及び耐性獲得の診断を目的として行われる。食物経口負荷試験には、オープン法とブラインド法（盲検法）があり、対象年齢、誘発症状の既往、心因反応の関与により選択する。二重盲検プラセボ対照食物負荷試験は、正確な症状判定が可能であるが、患者の負担が大きいことや煩雑であるため研究目的など必要に応じて実施が検討される。誘発症状が客観的に観察された場合や、心因性の症状を訴える可能性の少ない乳幼児においては、オープン法の食物経口負荷試験でも、二重盲検プラセボ対照食物負荷試験と同等に診断的価値がある。（参照 1：日本小児アレルギー学会食物アレルギー委員会 2018）

我が国においては、食物経口負荷試験のプロトコールは診断目的に応じて設計されていることが多い。したがって、試験の対象となる患者群、試験の規模、試験されるアレルゲンの量、負荷食品の形態、得られた結果の解釈が、試験ごとに異なっている。また、本評価において入手した食物経口負荷試験の報告の多くにおいて、症状が誘発されるまでの摂取量の記載が見当たらなかった。

そこで、本評価に当たり入手した鶏卵の食物経口負荷試験に関する科学的知見のうち、症状が誘発された時点の鶏卵摂取量又は鶏卵累積摂取量の記載のある知見について、以下にまとめた。

（1）国内で実施された鶏卵を用いた経口負荷試験

①加熱鶏卵を用いた経口負荷試験

愛知県内の小児のアレルギー専門施設及びアレルギー専門医のいる一般病院 4 施設で 2014～2015 年に実施された食物経口負荷試験の結果を、症状誘発閾値量及び誘発症状の重症度から比較検討されている。解析対象は、アレルギー専門施設が 835 例（年齢中央値 4.2 歳、年齢範囲 0.9～15.6 歳）、一般病院が 327 例（年齢中央値 2.6 歳、年齢範囲 0.7～15.0 歳）であり、このうち鶏卵負荷試験はアレルギー専門施設が 471 例、一般病院が 198 例であった。鶏卵は主としてゆで卵白を負荷し、総負荷量は患者の反応歴により決定され、4～6 分割で 20～40 分間隔で経口負荷試験を実施した。

陽性は、アレルギー専門施設で 288 例、一般病院で 94 例であり、陽性率はそれぞれ 61.1%、47.5%であった。また、陽性者で症状が誘発された時点までの累積摂取量の中央値は、ゆで卵白換算重量でアレルギー専門施設は 3.5 g（範囲 0.2～40 g）、一般病院では 8.5 g（範囲 0.1～54 g）であった。陽性例のうち総摂取量 4 g 未満の割合は、アレルギー専門施設が 69%、一般病院が 36%で、アレルギー専門施設で有意に高かった（ $p<0.01$ ）。

また、卵白経口負荷試験対象者の卵白及び OVM の特異的 IgE 抗体価の中央値

は、アレルギー専門施設で 15.8 kU/L (範囲 0.34~100 kU/L) 及び 8.35 kU/L (範囲 0.34~100 kU/L)、一般病院で 9.09 kU/L (範囲 0.34~100 kU/L) 及び 4.01 kU/L (範囲 0.34~74.1 kU/L) であった。(参照 109 : Sakai et al. 2017)

市販の 1 包 4 g のミックスフルーツ風味の乾燥加熱全卵粉末 (全卵 1/8 個相当、日本ハム株式会社製、加熱温度不明) を水に溶かしたジュースを用いた食物経口負荷試験の検討を目的として、2014~2015 年に鶏卵アレルギーの診断及び耐性獲得の診断のために 116 例 (男 66 例、女 50 例、年齢中央値 3.1 歳、年齢 25~75 パーセンタイル値 1.7~5.7 歳) で食物経口負荷試験が実施され、前方視的に検討されている。1 回の負荷試験で、1 包 4 g で全卵 1/8 個相当 (タンパク質量 182.63 ± 8.75 mg/g ; 特定原材料検査法 (ELISA 法) キットにより測定) の粉末 4 包 (1/2 個全卵相当) を使用した。1 包に対し水 25 mL で溶解し、1 回目に 25 mL (全卵 1/8 個相当)、60 分後の 2 回目に 75 mL (全卵 3/8 個相当) を負荷した。

陽性は 38 例 (年齢中央値 4.1 歳 (25~75 パーセンタイル値 2.1~5.9 歳)) で、25 mL (全卵 1/8 個相当) 負荷時に 14 例、75 mL (全卵 3/8 個相当) 負荷中に 3 例、75 mL (全卵 3/8 個相当) 負荷後に 21 例でアレルギー症状が誘発された。誘発症状は、消化器症状 29 例 (76%)、皮膚・粘膜症状 22 例 (58%)、呼吸器症状 15 例 (40%)、神経症状 2 例 (5%)、循環器症状 1 例 (3%) であり、アナフィラキシーは 6 例 (16%) に認められた。なお、陰性 78 例中、6 例は自宅での全卵 1/2 個相当摂取時に、嘔吐、目の腫れ、軟便、吐き気、アトピー性皮膚炎悪化が 1~2 回発現したが、無治療で回復し、その後、全例で無症状で全卵 1/2 個相当を摂取できたため、耐性獲得と判断されている。(参照 103 : 柳田ら 2016b)

自然緩解に至っておらず、今後も遷延する可能性が高いと考えられた 4 歳以上の鶏卵、牛乳、小麦アレルギー患者 30 名 (男 25 名、女 5 名、平均年齢 9.4 歳、年齢範囲 4~20 歳) において、2010~2013 年に実施された急速経口免疫療法前に食物経口負荷試験が実施されている。鶏卵を対象とした患者は 19 例であり、負荷食品は炒り卵を用いている。19 例全例が陽性であり、症状誘発閾値の平均値は炒り卵 2.1 g (範囲 1~4 g) であった。(参照 110 : 築詰ら 2013)

開業外来における 2010 年の食物経口負荷試験 (患者数 164 名、実施件数 333 件、年齢範囲 10 か月~22 歳 (うち 1 歳 67 件、2 歳 91 件)) の実施症例が報告されている。鶏卵については、沸騰後 20 分間ゆでた鶏卵の卵白を使用し、オープン法 (一部、シングルブラインド法) にて、微量 (約 0.2)、1.0、1.0、4.0 g で 30 分毎に漸増負荷して実施された。62 例中 42 例が陽性であり、総負荷量 0.2 g でアレルギー症状が誘発された症例が 1 例あった。(参照 111 : 川田 2011)

食物アレルギー症状が誘発されうる最小誘発量検討のため、2009～2010 年度に加熱鶏卵を用いた経口負荷試験が実施されている。90 °Cで 15 分間加熱した全卵（鶏卵タンパク質量として 1,300 mg；特定原材料検査法（ELISA 法）キットにより測定）を 100 mL のジュースに溶かし、そのうちの 0.1 mL（鶏卵タンパク質量として 1,300 μ g）を 50 mL のジュースに溶かした溶液を 0.1、1.0、10、30 mL（鶏卵タンパク質量として 2、20、260、780 μ g）の順で 30 分ごとに負荷した。この負荷試験が陰性であった場合に、90 °Cで 15 分間加熱した全卵（鶏卵タンパク質量として 1,300 mg）を 50 mL のジュースに溶かした溶液を 0.1、1.0、10、38.9 mL（鶏卵タンパク質量として 2.6、26、260、1,011 mg）の順で 30 分ごとに負荷した。加熱鶏卵微量負荷試験を行った症例は 128 名（男 81 名、女 47 名、平均年齢 4.2 \pm 2.5 歳）で平均卵白特異的 IgE 抗体価は 17.0 \pm 21.7 U/mL、平均 OVM 特異的 IgE 抗体価は 12.1 \pm 20.0 U/mL、加熱卵普通量負荷試験を行った症例は 168 名（男 111 名、女 57 名、平均年齢 4.7 \pm 2.7 歳）で平均卵白特異的 IgE 抗体価は 12.9 \pm 19.8 U/mL、平均 OVM 特異的 IgE 抗体価は 9.8 \pm 17.6 U/mL であった。

陽性は、加熱鶏卵微量負荷試験で 23 名（男 13 名、女 10 名、平均年齢 3.4 \pm 1.3 歳）、加熱鶏卵普通量負荷試験で 89 名（男 55 名、女 34 名、平均年齢 5.2 \pm 2.7 歳）であり、陽性者の 95%及び 99%を含む閾値は、それぞれ 29.2 μ g、2.7 μ g であった。また、最小負荷量の鶏卵タンパク質量 2 μ g で陽性となる症例もみられたが、累積負荷量が 1 g を超えて陽性となる症例もあった。（参照 112：宇理須 2012）

2001～2005 年にゆで卵白（沸騰後 20 分間ゆでて作成）を用いたオープン法による食物経口負荷試験 216 例（男 137 例、女 79 例、平均年齢 2.8 \pm 2.1 歳（1 歳 101 例、2 歳以上（平均年齢 4.0 \pm 2.3 歳）115 例））の結果が解析されている。負荷開始量は耳かき 1 杯とし、1、2、5、10、20～30 g 以上を 20 分間隔で負荷した。最終負荷量は、1 歳及び強い即時型反応の既往がある場合で 10g（総量で鶏卵 1/2 個相当）とし、それ以外では 20～30 g（総量で鶏卵 1 個相当）とした。

食物経口負荷試験の陽性者は 81 例であった。また、陰性例及び保留例における総負荷量は、35～50 g が 62 例、19～34 g が 12 例、18 g が 36 例であった。陽性者の誘発症状は、皮膚症状 57 例（70.4%）、消化器症状 30 例（37.0%）、呼吸器症状 20 例（24.7%、このうち咳嗽 7 例、喘鳴 13 例）であった。抗ヒスタミン薬・ステロイド・アドレナリンの筋肉注射又は点滴静注を使用したのは 8 例であった。注射を行った 8 例の症状出現までの累積摂取量は、1 g が 2 例、8 g が 2 例、18 g が 2 例、20 g が 1 例、41 g が 1 例であった。また、食物経口負荷試験の陽性率は特異的 IgE 抗体価に伴って上昇したが、陽性者における症状が誘発されるまでの

累積摂取量及び症状の重症度と特異的 IgE 抗体価との間には有意な関連はみられなかった。(参照 102 : 伊藤ら 2008)

②低温加熱殺菌鶏卵又は非加熱鶏卵を用いた経口負荷試験

2005～2008 年に、鶏卵完全除去している鶏卵特異的 IgE 抗体価が 0.7 kU/L 以上の二重盲検プラセボ対照食物負荷試験で即時型アレルギー反応陽性の鶏卵アレルギー患者 36 例 (男 25 例、女 11 例、平均年齢 5.8 歳、年齢範囲 3～15 歳) における経口免疫療法のランダム化比較試験が実施されている。対象 36 例を無作為に経口免疫療法群と鶏卵除去群とに割り付け、治療前と 6 か月の治療終了後に、鶏卵粉末 (4 g で生鶏卵 1/4 個相当、鶏卵タンパク質量として 1.7 g (タンパク質の定量法不明)) を使用して二重盲検プラセボ対照食物負荷試験を実施した。鶏卵粉末 0.2、0.4、0.8、1.6、1.0 g (鶏卵タンパク質量として 85、170、340、680、425 mg) を 15 分間隔で負荷し、食物経口負荷試験後 2 時間まで観察した。経口免疫療法前に実施した初回の食物経口負荷試験では 36 例全例 (経口免疫療法群 18 例、鶏卵除去群 18 例) が陽性であり、累積耐容量の中央値は経口免疫療法群で 0.6 g (鶏卵タンパク質量として 255 mg) (四分位範囲 600～1,400 mg (鶏卵タンパク質量として 255～595 mg))、鶏卵除去群で 0.2 g (鶏卵タンパク質量として 85 mg) (四分位範囲 <200～600 mg (85～255 mg)) であった。また、累積耐容量 0.2 g (鶏卵タンパク質量として 85 mg) 未満は経口免疫療法群で少なくとも 1 例、鶏卵除去群で少なくとも 7 例みられ、また、経口免疫療法群では累積耐容量 3 g (鶏卵タンパク質量として 1,275 mg) の患者もみられた。誘発症状は、消化器症状 34 例 (94%)、皮膚症状 28 例 (78%)、呼吸器症状 16 例 (44%)、複数臓器の症状 30 例 (83%) であった。

また、6 か月の経口免疫療法実施後に行った 2 回目の食物経口負荷試験は、経口免疫療法群 14 例、鶏卵除去群 16 例で実施され、経口免疫療法群では 8 例が陰性 (アレルギー反応の誘発がなく 4 g (鶏卵タンパク質量として 1,700 mg) の鶏卵粉末摂取可能) となったが、鶏卵除去群では全例が陽性であり、統計的有意差が認められた ($p < 0.01$)。累積耐容量の中央値は、経口免疫療法群で 4 g (鶏卵タンパク質量として 1,700 mg) (範囲 1.4～4 g (鶏卵タンパク質量として 595～1,700 mg))、鶏卵除去群で 0.2 g (鶏卵タンパク質量として 85 mg) (範囲 <0.2～3 g (鶏卵タンパク質量として 85～1,275 mg)) であり、鶏卵除去群では累積耐容量 0.2 g (鶏卵タンパク質量として 85 mg) 未満は 7 例であった。(参照 113 : Akashi et al. 2017)

食物除去を行っている、誤食でのエピソードがない小児で、集団生活前の食物アレルギーの再評価として、シングルブラインド法による低温加熱殺菌全卵粉末

4.0 g (63 °Cで30 分間加熱、全卵 1/4 個相当、イチゴピューレ 120 mL と混和) 又は非加熱卵黄粉末 4.0 g (卵黄 1/2 個相当、イチゴピューレ 120 mL と混和) を用いた食物経口負荷試験が 1995~2005 年に実施されている。負荷量 1/20 から開始し、15 分間隔で増量、負荷し、1 時間で負荷終了とした。

低温加熱殺菌全卵粉末を用いた食物経口負荷試験では、試験総数 92 例 (男 65 例、女 27 例、平均年齢 6.1 歳) のうち陽性は 70 例 (男 53 例、女 17 例、平均年齢 5.5 歳) であった。陽性症状出現時の全負荷量としての平均負荷量は約全卵 1/7 個相当であった。陽性群における各臓器別の症状としては消化器症状 58 例 (82.9%)、皮膚症状 48 例 (68.6%)、呼吸器症状 12 例 (17.1%) の順に多く、アナフィラキシーを呈したのは 3 例 (4.3%) であった。

非加熱卵黄粉末を用いた食物経口負荷試験では、試験総数 109 例 (男 81 例、女 28 例、平均年齢 5.7 歳) のうち陽性は 26 例 (男 16 例、女 10 例、平均年齢 5.6 歳) であった。陽性症状出現時の平均負荷量は約卵黄 1/2 個相当であった。陽性群における各臓器別の症状としては皮膚症状 19 例 (73.1%)、消化器症状 8 例 (30.8%)、呼吸器症状 4 例 (15.4%) の順に多く、アナフィラキシーを呈した例はなかった。(参照 101 : 小俣ら 2009)

(2) 海外で実施された鶏卵を用いた経口負荷試験

食品中のアレルゲンによるアレルギー症状の誘発を低下させる加工技術を見つけることを目的として、欧州で、加熱と酵素的加水分解処理を繰り返して作成した加熱加水分解卵粉末及び未処理全卵粉末を用いて、鶏卵アレルギーの病歴のある 24 例 (男 13 例、女 11 例、年齢中央値 3.2 歳、年齢範囲 2 か月~37 歳 1 か月) を対象とした二重盲検食物経口負荷試験が実施されている。24 例中、8 例は未処理全卵粉末から、16 例は加熱加水分解卵粉末から開始した。未処理全卵粉末はオボアルブミン Ovalbumin ; OVA) 218.3mg/g と OVM 103 mg/g を含有し、加熱加水分解卵粉末は OVA 0.08mg/g と OVM 0.03mg/g を含有する (OVM 及び OVA の量はいずれも ELISA 法キットで測定)。

未処理全卵粉末では 24 例全例でアレルギー反応を示し、全卵粉末として累積摂取量 6.7 mg で 3 例、16 mg で 7 例、26.7 mg で 1 例、64.6 mg で 1 例、93.3 mg で 1 例、226 mg で 1 例、960 mg で 1 例、2,325 mg で 3 例、2,960 mg で 2 例、5,553 mg で 1 例、9,627 mg で 3 例においてアレルギー症状が誘発された。

加熱加水分解卵粉末では、24 例中 22 例でアレルギー反応を示さず、2 例が陽性であった。陽性者は、それぞれ加熱加水分解卵粉末として累積摂取量 2,960 mg、9,627 mg でアレルギー症状が誘発された。(参照 114 : Ballmer-Weber et al. 2016)

オランダでは、2001~2009 年に食物アレルギーが疑われる患者において食物アレ

ルギーの診断を目的とした二重盲検プラセボ対照食物負荷試験の結果から、食物アレルギーの閾値用量分布を求めることが試みられている。鶏卵アレルギーについては、パンケーキ、カスタード、ミートボールを用いた二重盲検プラセボ対照食物負荷試験が実施され、30分間隔でタンパク質量として0.2、1.8、3.5、14、70、350、1,750 mg（総量2,190 mg；鶏卵タンパク質量はオランダの食品成分データベースのタンパク質含有量から換算、全卵1/3個相当）を負荷した。陽性53例（男36例、女17例、年齢中央値4.5歳、年齢範囲0.75～15歳）のデータが利用可能であり、客観的症候を指標とすると2例において最初の負荷量でアレルギー症状が出現していた。また、閾値用量の分布は、鶏卵タンパク質量0.2 mgで2例、1.7 mgで2例、3.5 mgで1例、3.5 mgで8例、14 mgで8例、70 mgで12例、350 mgで18例、1,750 mgで2例であった。（参照115：Blom et al. 2013）

イタリアで実施された経口免疫療法を実施する鶏卵アレルギー患者16例（男9例、女7例、年齢範囲4.4～14歳）に対する0.05、0.1、0.3、0.6、1.3、2.5、6.3、14 g相当の生全卵を含んだ食事を15分間隔で負荷した二重盲検プラセボ対照食物負荷試験において、最初の負荷量（0.05 g）で5例、0.1 gで2例、0.15 gで3例、2 gで1例、2.5 gで1例、5 gで1例、10 gで2例が客観的症候又は主観的症候が誘発された。また、中には0.54 mg鶏卵タンパク質相当の生鶏卵で症状が誘発される症例もあった。（参照116：Meglio et al. 2013）

ドイツにおいて、食物アレルギーのアレルゲンの用量、特異的IgE抗体価、小児の食物経口負荷試験の予測因子に関する評価を目的として、鶏卵、牛乳、小麦及び大豆の食物経口負荷試験が実施され、2012年に報告されている。鶏卵については、456例（年齢中央値1.6歳、範囲0.3～14.9歳）を対象として、低温殺菌鶏卵を鶏卵タンパク質量として5、14、46、140、460、1,400、4,600 mgを30分間隔で負荷している。313例が陽性であり、陽性例のうち、9%が最初の負荷量でアレルギー症状を示した。（参照117：Rolinck-Werninghaus et al. 2012）

トルコでは、2006年に6～9歳3,500名を対象に食物アレルギーの有病割合が調査され、その中でSPT陽性者に対し二重盲検プラセボ対照食物負荷試験が実施されている。1種類以上の食品でSPT陽性であったのが48名、このうち鶏卵のSPTで陽性であったのは25名であった。鶏卵の二重盲検プラセボ対照食物負荷試験は、0.1、0.3、0.6、1.5、2.5、5、15、25 gを15分間隔で鶏卵（形態不明）が負荷された。陽性を示したのは3例（男2例、女1例）であり、それぞれ総負荷量0.4、1、2.5 gでアレルギー症状（蕁麻疹）を示した。（参照118：Orhan et al. 2009）

スイスで 2003～2005 年に鶏卵アレルギーの診断又はフォローアップのために実施された低温殺菌鶏卵又は加熱鶏卵（10 分間沸騰して作成したもの）を用いた食物経口負荷試験について報告されている。小児 35 名（男 24 名、女 11 名、年齢中央値 3.9 歳（範囲 16 か月～11.9 歳））で 51 例の食物経口負荷試験がオープン法又は二重盲検プラセボ対照食物負荷試験で実施され、33 例が低温殺菌鶏卵、18 例が加熱鶏卵を用いていた。負荷量は、直近の反応歴により設定されたが、多くの場合、低温殺菌鶏卵が 2.5、5、7.5、15、15 g の順で、加熱鶏卵が 3、6、10、15、16 g の順で、15 分間隔で実施した。なお、非常に低用量での反応が疑われた場合は、初回負荷量を 0.5 g 又は 1 g とした。

51 例中 35 例が陽性であり、このうち低温殺菌鶏卵陽性であったのは 33 例中 26 例、加熱鶏卵陽性であったのは 18 例中 9 例であった。陽性者の閾値の中央値は、軽度～中等度の症状を示した 22 例で 6 g（範囲 2.5～20 g）、重度の症状を示した 13 例で 6 g（範囲 0.5～15 g）であり、両グループで差はみられなかった。（参照 119：Benhamou et al. 2008）

米国において、2001～2005 年に実施された卵白特異的 IgE 抗体価、卵白の SPT 及び凍結乾燥卵白粉末による二重盲検プラセボ対照食物負荷試験の結果に関する後ろ向き解析結果が報告されている。二重盲検プラセボ対照食物負荷試験は、初回負荷量を 10～100 mg、総量 10 g の凍結乾燥卵白粉末を 10～15 分間隔で負荷した。結果が得られた 74 例のうち、陽性は 45 例（男 26 例、女 19 例、平均年齢 5.7 歳、年齢範囲 2.1～13.6 歳）であり、このうち 5 例で初回負荷量 100 mg の鶏卵タンパク質でアレルギー症状が誘発され、うち 1 例でアドレナリンが投与された。（参照 120：Knight et al. 2006）

EFSA の 2014 年の「表示を目的としたアレルギー性の食品及び食品原材料の評価に関する科学的意見書」（以下「科学的意見書」という。）において引用されている Hefle ら（2003）の報告によれば、鶏卵アレルギーの病歴があり、鶏卵特異的 IgE 抗体価が 95 パーセントイル値よりも大きい又は直近 4～6 か月間の食物経口負荷試験が陽性であった 39 例における噴霧乾燥全卵粉末を用いた二重盲検プラセボ対照食物負荷試験では、10 例が陽性であり、噴霧乾燥全卵末の累積摂取量 0.33 mg では客観的症候を示す者はいなかったが、4 例が累積摂取量 3.33 mg で、6 例が累積摂取量 33.33 mg でアレルギー症状を示し、29 例は累積摂取量 33.33 mg でアレルギー症状を示さなかったとしている。また、この後に実施した同様の食物経口負荷試験において、1 例で初回負荷量である 30 µg でアレルギー反応を示したとしている。（参照 35：EFSA 2014、参照 121：Hefle et al. 2003）

イタリアで、鶏卵又は鶏卵を含む食品の摂取経験のない食物アレルギー患者 33 例（男 21 例、女 12 例、年齢範囲 5 か月～4 歳 9 か月）の食物経口負荷試験の結果と鶏卵特異的 IgE 抗体価及び SPT との関係の検討が行われ、1995 年に報告されている。31 例のうち鶏卵に対して SPT 陽性及び/又は IgE 抗体価陽性の 21 例を患者群、SPT 及び IgE 抗体価陰性の 12 例を対照群とし、乾燥鶏卵 0.05～20 mg を 20 分間隔で負荷し、その後、鶏卵平均一日摂取量を超えるまで、ゆで鶏卵 1 個を負荷する二重盲検プラセボ対照食物負荷試験が実施された。

患者群 21 例中 13 例、対照群 12 例中 1 例でアレルギー症状が誘発された。アレルギー症状が誘発された負荷量は、患者群においては、乾燥鶏卵 0.5 mg が 1 例、乾燥鶏卵 5 mg が 2 例、乾燥鶏卵 20 mg が 3 例、鶏卵 1 個が 6 例、鶏卵 3 個が 1 例、対照群においては、乾燥鶏卵 20mg であった。（参照 122 : Caffarelli et al. 1995）

（3）アレルゲンコンポーネントによる経口負荷試験

アレルゲンコンポーネントの食物経口負荷試験の結果について報告されている。

ニワトリ血清アルブミンに関する経口負荷試験がスペインで実施されている。1998～1999 年にトリ羽毛により呼吸器症状を示し、卵黄摂取でアレルギー症状を起こす 2 例（31 歳女性、38 歳男性）においてニワトリ血清アルブミンを用いた二重盲検プラセボ対照食物負荷試験が実施されている。2 例とも陽性であり、1 例は 10 mg の累積投与で中咽頭及び耳の強い痒痒、腹痛並びに咳を引き起こし、1 例は 15 mg の累積投与で眼充血、結膜浮腫、眼痒痒及び口腔浮腫を引き起こした。（参照 123 : Quirce et al. 2001）

鶏卵アレルギー患者におけるリゾチームに感作している患者の割合を明らかにするために、6 か月～45 歳の鶏卵アレルギー患者 52 例（6 歳以下が 32 例、7～14 歳が 18 例、成人が 2 例）を対象とした生卵白を用いた二重盲検プラセボ対照食物負荷試験が実施され、このうちの 7 例でリゾチームを用いた食物経口負荷試験又はリゾチーム液を下唇に滴下した負荷試験が実施されている。

生卵白食物経口負荷試験では全例陽性であり、累積摂取量 10 mg～10 g でアレルギー反応を示した。また、リゾチーム負荷試験（経口又は口唇）を実施した 7 例中 3 例が陽性であり、1 例は累積摂取量 3 mg で、2 例が 1 mg/mL の 1 滴滴下により症状が誘発された。（参照 124 : Fremont et al. 1997）

（4）集団におけるアレルゲンの閾値推定

近年、食物経口負荷試験のデータを用いて、集団における鶏卵アレルギーの閾値の推定が試みられている。母集団レベルのアレルゲンを含む食品の閾値の導出法として、

NOAEL/LOAEL 法及びベンチマークドーズ (Benchmark Dose; BMD) 法の二つの方法が提案されているが、対象の差が大きい食物アレルギーにおいて、NOAEL/LOAEL 法では食物アレルギー集団全体を対象として定めることは難しい可能性があるとしている報告がある。(参照 35 : EFSA 2014、参照 125 : Madsen et al. 2009、参照 126 : Crevel et al. 2014)

BMD 法では、複数の食物経口負荷試験でのアレルギー反応が誘発される個人の最小誘発量と累積反応率から、患者集団の $p\%$ においてアレルギー反応が誘発される用量 (eliciting dose ; ED) を推定することができ、鶏卵の食物経口負荷試験のデータを使って BMD 法により ED p を導出している複数の事例がある。

Taylor ら (2014) は、2013 年までに報告された複数の論文及び非公表の報告に記載された鶏卵アレルギー患者の二重盲検プラセボ対照食物負荷試験 (一部、単盲検プラセボ対照食物負荷試験) 陽性者 206 例の結果を、Log-Normal、Log-Logistic 及び Weibull の各分布モデルに適用し、客観的症状を示す ED₀₁ をタンパク質量としてそれぞれ 0.2、0.12、0.03 mg、ED₀₅ の 95%信頼区間下限値をそれぞれ 0.62、0.66、0.31 mg と算出している。その後、Remington ら (2020) は、2011~2018 年に報告された論文及び非公表の臨床データセットに記載された鶏卵アレルギー患者 431 例の食物経口負荷試験 (原則的には二重盲検プラセボ対照食物負荷試験) 結果を、Weibull、Log-Logistic、Log-Normal、Log-Double-Exponential 及び Generalized Pareto によりモデル平均化をしたうえで一つの平均分布を求め、鶏卵の ED₀₁ 及び ED₀₅ をそれぞれタンパク質量として 0.2 mg 及び 2.3 mg と算出している。(参照 127 : Taylor et al. 2014、参照 128 : Remington et al. 2020)

EFSA の 2014 年の科学的意見書において引用されている Defernez ら (2013) の報告によれば、EuroPrevall の二重盲検プラセボ対照食物負荷試験のデータを Log-Normal、Log-Logistic 及び Weibull の各分布モデルに適用し、ED₁₀ の推測値を計算したところ、タンパク質量として 3.5 歳以下の 120 例で 0.6~1.3 mg (95%CI : 0.1~4.8 mg)、3.5 歳以上の 21 例で 20.4~27 mg (95%CI : 4.4~134.5 mg) となり、三つの数理モデル間での推測値の差がなかったとしている。(参照 35 : EFSA 2014)

Blom ら (2013) は、小児 (年齢中央値 4.5 歳、年齢範囲 0.75~15 歳) の鶏卵アレルギー患者 53 例で実施した鶏卵を含んだパンケーキ、カスタード及びミートボールを負荷食品とした二重盲検プラセボ対照食物負荷試験の結果を Weibull に適用して、客観的症状を示す ED₀₁、ED₀₅、ED₁₀、ED₅₀ をタンパク質量としてそれぞれ 0.07 mg (95%CI : 0.01~0.79 mg)、1.51 mg (95%CI : 0.3~7.7 mg)、5.82 mg (95%CI : 1.6~21.4 mg)、199 mg (95%CI : 106~374 mg)、何らかのアレルギー反応を示す ED₀₁、ED₀₅、

ED₁₀、ED₅₀ をタンパク質量としてそれぞれ 0.04 mg (95%CI : 0.005~0.35 mg)、0.75 mg (95%CI : 0.2~3.3 mg)、2.75 mg (95%CI : 0.8~9.2 mg)、82.0 mg (95%CI : 45.6~147 mg) と算出している。(参照 115 : Blom et al. 2013)

Eller ら (2012) は、デンマークにおいて、2003~2009 年に実施された食物経口負荷試験の結果から食物アレルギーの臨床上の閾値の検討を行っている。鶏卵については 237 例 (平均年齢 6.0 歳、年齢範囲 0.9~65.2 歳) が対象となり、4 歳未満 215 例がオープン法 (11、44、250、500、1,000、2,500、5,000、40,700 mg (総量 50g) を負荷) で、4 歳以上 22 例が二重盲検プラセボ対照食物負荷試験 (5、50、250、500、1,000、2,500、5,000、40,000 mg (総量 50 g) を負荷) で低温殺菌全卵粉末を用いた食物経口負荷試験が実施されている。

陽性は 164 例であり、このうち 8 例で最初の負荷量 (全卵として、オープン法で 11 mg、二重盲検プラセボ対照食物負荷試験で 5 mg) でアレルギー症状が誘発された。この結果から、鶏卵の LOAEL を全卵として 5 mg としている。

また、低温殺菌全卵粉末を負荷食品とした 155 例の食物経口負荷試験 (4 歳以上は二重盲検プラセボ対照食物負荷試験、4 歳未満はオープン法) の結果を Log-Normal に適用して、客観的症候を示す ED₀₅、ED₁₀ をそれぞれタンパク質量として 2.08 mg (95%CI : 1.1~4.0 mg)、5.36 mg (95%CI : 3.0~9.6 mg) と算出している。(参照 129 : Eller et al. 2012)

5. アレルゲン性

(1) 鶏卵に含まれるアレルゲンコンポーネントとその物理化学的特徴

鶏卵に含まれるアレルゲンコンポーネントとして、WHO/IUIS アレルゲン命名小委員会のアレルゲンデータベースに登録されているものは、オボムコイド (Ovomucoid (OVM)、Gal d 1)、オボアルブミン (Ovalbumin (OVA)、Gal d 2)、オボトランスフェリン (Ovotransferrin (OVT)、Gal d 3)、リゾチーム (Lysozyme、Gal d 4)、血清アルブミン (α -リベチン) (Serum albumin[α -livetin]、Gal d 5)、YGP42 (Gal d 6) の6種である。(表2) (参照 130 : WHO)

表2 WHO/IUIS アレルゲン命名小委員会のアレルゲンデータベースに登録されている鶏卵中に含まれるアレルゲン (2021年3月現在)

アレルゲン名	生化学名	質量 kDa (SDS-PAGE)	局在
Gal d 1	オボムコイド	28	卵白
Gal d 2	オボアルブミン	44	卵白
Gal d 3	オボトランスフェリン	78	卵白
Gal d 4	リゾチーム	14	卵白
Gal d 5	血清アルブミン (α -リベチン)	69	卵黄
Gal d 6	YGP42	35	卵黄

卵白中にはタンパク質成分が 9.7~10.6%存在する。卵白タンパク質には、OVM が 11%、OVA が 54%、OVT が 12%、リゾチームが 3%存在している。(参照 131 : Mine et al. 2008)

一方、卵黄中にはタンパク質成分が 15.7~16.6%含まれ、卵黄中に 9.3%存在するリベチン類の一つとして α -リベチンが含まれている。また、卵黄中には α -リベチン以外にも、vitellogenin-1 から切り出された糖タンパク質の YGP42 が含まれている。(参照 131 : Mine and Yang 2008、132 : Amo et al. 2010)

①オボムコイド (OVM)

OVM は、アミノ酸 186 個からなる、質量 28 kDa の糖タンパク質である。分子内 S-S 結合は 9 個あり、熱安定性が高く、プロテアーゼによる消化に抵抗性がある。カザール型セリンプロテアーゼ阻害タンパク質ファミリーに属し、トリプシンやエラスターゼが属するタンパク質分解酵素 (セリンプロテアーゼ) を阻害する。卵白の主要アレルゲンコンポーネントであり、IgE エピトープは複数報告されている。

(参照 131 : Mine and Yang 2008、133 : Matsuo et al. 2015)

②オボアルブミン (OVA)

OVA は、アミノ酸 385 (386) 個からなる質量 44 (45) kDa の糖タンパク質である。分子内 S-S 結合は 1 個存在するが、切断されても分子構造に変化はない。OVA は OVM に比べて熱安定性は低い。非加熱状態においては、人工胃液及び腸液には比較的構造は安定であるが、このタンパク質分解に対する抵抗性は予め OVA を加熱することにより減少する。セルピン (セリンプロテアーゼ阻害タンパク質) ファミリーに属するが、セリンプロテアーゼ阻害活性はない。OVA のその機能的役割は不明であるが、貯蔵タンパク質と考えられている。卵白の主要アレルゲンコンポーネントであり、IgE エピトープは複数報告されている。(参照 131 : Mine and Yang 2008、133 : Matsuo et al. 2015、134 : Mine and Rupa 2003)

③オボトランスフェリン (OVT)

OVT はトランスフェリンファミリーに属し、アミノ酸 686 個からなる質量 77 kDa の単鎖の糖タンパク質である。分子内 S-S 結合は 15 個と推定されている。熱及び消化の影響を受けやすい。鉄輸送タンパク質であり、また、鉄と結合することが可能であることから、抗菌活性を示す。IgE エピトープに関する報告は現時点ではない。(参照 131 : Mine and Yang 2008、135 : Tong et al. 2012)

④リゾチーム (Lysozyme)

リゾチームは C 型リゾチーム/ α -ラクトアルブミンファミリー (グリコシダーゼファミリー) に属し、アミノ酸 129 個からなる質量 14 kDa のタンパク質である。糖鎖修飾はなく、分子内 S-S 結合は 4 個ある。グラム陽性菌細胞壁の多糖類を加水分解し、溶菌活性を示し、食品添加物としても用いられている。55 °C までの加熱には安定であるが、75 °C では 20 分以内に分解を受ける。酸性下で比較的安定であり、ペプシンやセリンプロテアーゼの一つであるプロテアーゼ K による加水分解を受けない。IgE エピトープは複数報告されている (参照 131 : Mine and Yang 2008、133 : Matsuo et al. 2015、136 : Chang et al. 2002、137 : Polverino et al. 2002、138 : Jiménez-Saiz et al. 2014)。

⑤ α -リベチン (Serum albumin [α -livetin])

α -リベチンは血清アルブミンファミリーに属し、アミノ酸 615 個からなる質量 69 kDa の糖タンパク質である。卵黄の主要アレルゲンであり、ニワトリ血清アルブミンと同一である。分子内 S-S 結合は 17 個ある。(参照 132 : Mine et al. 2008、133 : Matsuo et al. 2015、139 : UniProt consortium)

⑥YGP42

YGP42 はリポタンパク質ファミリーに属し、アミノ酸 285 個からなる、質量 35 kDa の糖タンパク質である。加熱に安定であるが、胃液による消化は受け易い。胎生期の栄養貯蔵タンパク質と考えられている。(132 : Amo et al. 2010、133 : Matsuo et al. 2015、140 : De Silva et al. 2016)

(2) 鶏卵に含まれるアレルゲンコンポーネントのアレルゲン性

①鶏卵又は鶏卵粉末を用いたアレルゲン性評価

鶏卵アレルギー患者では、卵白タンパク質のエピトープと結合しているIgE抗体が検出され、卵白に含まれるタンパク質によりアレルギー反応を引き起こすことが示されている。(参照131 : Mine and Yang 2008)

鶏卵アレルギー患者の大多数が卵白アレルギーであるが、国内で実施された鶏卵アレルギー患者における低温加熱殺菌卵黄凍結乾燥粉末 (63 °C、30 分間加熱) を用いたブラインド経口負荷試験において、109 例(平均年齢 68±33 か月)中 26 例(23.9%)が陽性であったことが報告されている。しかしながら、卵黄摂取で症状が誘発された症例のほとんどは混入した卵白によるものとしている報告もある。(参照 2 : 伊藤 2016、参照 101 : 小俣ら 2009)

多くの食品は、さまざまな加工・調理を経て提供される。食品加工には、加熱処理、メイラード反応、消化酵素及び化学的加水分解、発酵、高压加工、水洗加工、油脂の精製、保存 (pHの調整、塩蔵、燻製、香辛料の使用、抗酸化剤の添加) 等があり、これらの過程により鶏卵のアレルゲン性に影響が及ぼされる場合がある。

最も一般的な加工処理は加熱である。一般的に、タンパク質は加熱により変性して立体構造の変化を起こし、凝集する。しかしながら、構造内にS-S結合が多いと、構造変化を起こしにくい。加熱により、構造エピトープとして働いていた部分の立体構造の変化や、構造内部を向いていたエピトープが表面エピトープになることが想定される。また、加熱により溶解度が変化することも知られている。(参照35 : EFSA 2014)

一般的に、鶏卵アレルギー患者の50~85%は焼固卵の摂取が可能であることが報告されているように、加工処理された鶏卵によりアレルギー症状が誘発される力は生鶏卵によるものとは異なっている。(参照141 : Verhoeckx et al. 2015)

鶏卵アレルギーが疑われた108例(月齢中央値34.5か月、男67例、女41例)において生卵白(凍結乾燥粉末)及び加熱卵白(90 °Cで60分間加熱後、凍結乾燥)を用いた二重盲検プラセボ対照食物負荷試験を実施した報告がある。41例はいずれに対しても陰性、29例は生卵白のみで陽性、38例は生卵白及び加熱卵白で陽性であった。

つまり、生卵白陽性患者の67例中29例（43.3%）は加熱卵白に対して陰性であり、加熱処理によって鶏卵はアレルゲン性が減弱することが示された。卵白、OVM及びOVAに対する特異的IgE抗体価は、加熱卵白及び生卵白両者に対して陽性の群は他の群（加熱卵白陰性であるが生卵白は陽性又は陰性）と比較していずれも最も高く、生卵白のみで陽性の群ではそれぞれの抗体は加熱卵白陽性群と陰性群の中間に位置していたとしている。Receiver operator characteristic（ROC）曲線を用いた解析では、加熱卵白の診断にはOVM特異的IgE抗体価が最も高い有用性が示された。（参照46：Ando et al. 2008）

また、鶏卵の加熱の影響について検討するため、全卵乾燥粉末（63℃、30分間の加熱殺菌後、スプレードライ法により乾燥粉末を作製）陽性患者に対して加熱卵（電子レンジで1,000 Wで90秒以上加熱又はフライパン等で5分以上加熱）を用いた経口負荷試験をオープン法で実施した報告がある。全卵負荷試験で陽性であった62例では18例（29%）で全卵1/2相当の加熱卵が摂取でき、加熱処理によって鶏卵は低アレルゲン化していることが示された。（参照101：小俣ら 2009）

低アレルゲン性の鶏卵タンパク質を作成するため、加熱加水分解卵を用いて二重盲検食物経口負荷試験を実施した研究がある。未処理卵陽性24例（2～445か月齢）中22例で加熱加水分解卵では陰性であった。加熱加水分解卵陽性2例のうち1例は自覚症状として口腔癢痒感を訴え、1例は8時間後に中度の呼吸困難を示したが、この患者は鶏卵負荷のない状態でも喘鳴と咳嗽を起こしていたことから、誘発された症状が鶏卵負荷によるものかどうかの因果関係は不明であった。（参照114：Ballmer-Weber et al. 2016、142：Hildebrandt et al. 2008）

加熱鶏卵1個を摂取可能と判断された103例に対し、生全卵を使用したマヨネーズ10gの経口負荷試験を実施したところ、経口免疫療法を施行した6例を除いた解析対象97例のうち、マヨネーズ負荷試験陽性は4例（4%）であった。誘発症状は皮膚及び消化器症状が1例、皮膚症状のみが2例、消化器症状のみが1例で、いずれも軽微な症状であった。また、鶏卵に対する既往を認めた35例でもマヨネーズ負荷試験陽性は2例だけであった。（参照143：小池ら 2016）

鶏卵に含まれるアレルゲンコンポーネントは、加熱などの加工処理や消化の過程において、コンポーネントごとにそれぞれ異なった物理化学的変化を取る。例えば、OVAは強い加熱により凝固し、不溶性凝集タンパク質となるが、OVMは加熱によっても、凝固を起こさず、可溶性タンパク質として存在することが報告されている。（参照35：EFSA 2014）

卵白の特異的IgE抗体価が高い72例の小児における凍結乾燥卵白、加熱卵白、OVM減量加熱卵白を用いた二重盲検プラセボ対照食物負荷試験の報告では、陽性例は、凍結乾燥卵白で38例、加熱卵白で18例、OVM減量加熱卵白で1例であった。凍結乾

燥卵白に陽性であった38例のうち21例は加熱卵白及びOVM減量加熱卵白で陰性であり、凍結乾燥卵白及び加熱卵白で陽性であった17例のうち16例はOVM減量加熱卵白には陰性であった。この結果は、OVM減量加熱卵白は、加熱卵白や凍結乾燥卵白よりもアレルゲン性が低いことを示しており、卵白によるアレルギー反応においてOVMが他の卵白タンパク質よりも重要な役割があることを示唆している。（参照144：Urisu et al. 1997）

②卵白タンパク質に含まれるアレルゲンコンポーネントのアレルゲン性

卵白アレルギー患者血清中には、卵白に含まれるアレルゲンコンポーネントに対する特異的IgE抗体が存在する。1980年代においては、OVM、OVA及びOVTが卵白の主要アレルゲンコンポーネント（鶏卵アレルギー患者の50%以上で特異的IgE抗体と結合するアレルゲン）として知られていたが、後にリゾチームに対する特異的IgE抗体をもつ患者もいることが報告され、リゾチームも重要な鶏卵アレルゲンコンポーネントとして知られるようになった。（参照131：Mine and Yang 2008、145：Hoffman 1983、146：Bernhisel-Broadbent et al. 1994）

また、卵白アレルギーの小児では、卵白や精製したOVAよりも精製したOVMによる方がSPTの膨疹径が大きいこと、OVAよりもOVMに対する特異的IgE抗体価が高いことが報告されている。（参照146：Bernhisel-Broadbent et al. 1994）

a. オボムコイド（OVM）

OVMのアレルゲン性に関する知見として、OVM特異的IgE抗体価等を測定した結果に関する報告があった。

鶏卵アレルギー患者のOVM特異的IgE抗体価の中央値は1.68 kU/Lであり、対照群の0.35 kU/L未満と比べて有意に高かった（ $p<0.002$ ）。（参照104：Boyano et al. 2001）

鶏卵アレルギーの診断又は耐性獲得の診断として実施された乾燥加熱全卵粉末（日本ハム株式会社製、加熱温度不明）を用いたオープン経口負荷試験では、陽性者38例（年齢中央値4.1歳（25～75パーセンタイル値2.1～5.9歳））のOVM特異的IgE抗体価の中央値は13.8 kU/L（5.8～33.8 kU/L）であり、陰性者78例（年齢中央値2.5歳（25～75パーセンタイル値1.6～5.0歳））の中央値3.9 kU/L（1.4～9.9 kU/L）と比べて統計学的有意差が認められた（ $p<0.001$ ）。（参照103：柳田ら 2016b）

一方、耐性獲得の診断として実施された低温加熱殺菌全卵（63℃、30分加熱）を用いたシングルブラインド経口負荷試験陽性48例のOVM特異的IgE抗体価の平均値は 9.8 ± 13.0 kU/Lであり、陰性11例の平均値 10.0 ± 20.1 kU/Lとの統計学的有意差は認められなかった。（参照101：小俣ら 2009）

また、卵白に対する特異的IgE抗体価が高い72例で凍結乾燥卵白、加熱卵白、OVM減量加熱卵白を用いた二重盲検プラセボ対照食物負荷試験を実施したところ、凍結乾燥卵白で陽性だった38例のOVM特異的IgE抗体価は、いずれの食品に対しても陰性であった34例と比べて高い傾向にあった ($p=0.091$)。特に、すべての食品に陽性であった1例と凍結乾燥卵白及び加熱卵白に陽性であった16例を合わせた群では、すべての食品に陰性であった34例とOVM減量加熱卵白のみ陰性であった21例を合わせた群と比較するとOVM特異的IgE抗体価が著しく高かった ($p<0.01$)。(参照144 : Urisu et al. 1997)

また、鶏卵アレルギーが長期化している小児では、耐性獲得した小児よりもOVMに対する特異的IgE抗体価が高いことが報告されている。耐性獲得する場合、年齢と共に卵白とOVMに対する特異的IgE抗体価が低下するという報告もある。(参照146 : Bernhisel-Broadbent et al. 1994、97 : Ohtani et al. 2016)

特異的IgE抗体価の測定は、生体が感作されている状態の確認の指標となるが、実際にアレルギー症状が誘発されるには抗体／抗原複合体が好塩基球やマスト細胞を刺激し、ヒスタミンのような炎症を引き起こす物質が遊離される必要がある。加熱全卵又は加熱卵白を用いた食物経口負荷試験の反応結果と、卵白又はOVMにより遊離したヒスタミン遊離量とを解析した国内の多施設共同研究において、食物経口負荷試験で陽性と診断された例では、陰性と診断された例と比較して、卵白又はOVMのいずれの刺激においても、ヒスタミン遊離率(% ; 抗原特異的に遊離されるヒスタミン量／好塩基球中の総ヒスタミン量から非特異的に遊離されるヒスタミン量を除いたもの×100)が高く、非特異的ヒスタミン遊離量は、食物経口負荷試験陽性群が陰性群より有意に高値であった。(参照147 : 佐藤ら 2015)

(a) 加工処理によるアレルギー性の変化

OVMの加熱処理、メイラード反応、加水分解及びマトリックス効果による影響を、*in vitro*において検討した報告があった。

・加熱処理

殺菌に使用される低温加熱(65°C、4分間)では、SDS-PAGE及び鶏卵アレルギー患者5名(2.6~3.9歳)の血清を用いたIgEイムノブロットにおいて、生鶏卵と同様にOVMが検出されたと報告されている。(参照148 : Netting et al. 2015)

卵白を四つの異なる加熱条件（10 分間の煮沸、30 分間の煮沸、170 °Cで 20 分間の焼固、植物油での 3 分間のフライ）で処理した後の OVM のアレルギー性の変化を検討した報告がある。SDS-PAGE では、10 分間の煮沸では影響がみられなかったが、30 分間の煮沸及び 170 °Cの焼固では OVM が含まれるバンドでは水溶性のタンパク質としての検出が減弱した。患者血清による IgE イムノブロットによる検討では、OVM の含まれるバンドは 30 分間の煮沸で最も減弱した。また、患者血清を用いた ELISA 法による検討では、卵白のいずれの加熱条件によっても、OVM の抗原活性の低下は認められず、むしろ増加した。（参照 149 : Shin et al. 2013a）

また、精製 OVM を 90 °C又は 95 °Cで 15 分間加熱すると、IgE 結合能は、ELISA 法によると非加熱と比べ低下したという報告があった。一方で、30 分間煮沸した精製 OVM では、IgE イムノブロットによると、非加熱と比べて明らかな IgE 結合能の低下は認められなかったとする報告もあった（参照 150 : Mine and Zhang 2002、151 : Jiménez-Saiz et al. 2011、152 : Martos et al. 2011）。

各種の加熱鶏卵料理を用いて、加熱による塩溶性 OVM 量の変化が検討されている。検討に用いた鶏卵のみを使用した卵料理は、ゆで卵（半熟（水から沸騰させ、弱火（85~90 °C）で 6 分間加熱）、固め（弱火で 12 分間加熱））、ポーチドエッグ（半熟（弱火で 6 分間加熱）、固め（弱火で 12 分間加熱））、揚げ卵（半熟（揚げ油 130 °Cで 3 分間加熱）、固め（揚げ油 130 °Cで 5 分間加熱））であった。SDS-PAGE、マウス抗 OVM 血清によるイムノグロブリン G (Immunoglobulin G; IgG) イムノブロットのいずれにおいても塩溶性 OVM を検出したが、固めに調理したものほど、特に、揚げ卵（固め）において塩溶性 OVM 量の減少傾向がみられた。マウス抗 OVM 血清を用いた ELISA 法による 50%阻害率に基づく塩溶性 OVM 量を測定すると、ゆで卵（半熟）では変化がみられなかったが、揚げ卵（半熟）では生鶏卵の 1/5 程度まで、ゆで卵（固め）及びポーチドエッグ（半熟、固め）では 1/10 程度まで、揚げ卵（固め）では 1/100 程度まで低下した。

なお、希釈卵液使用卵料理である茶わん蒸し（98~100 °Cで 2 分間加熱後、85~90 °Cで 10 分間加熱）、カスタードプリン（98~100 °Cで 2 分間加熱後、85~90 °Cで 10 分間加熱）、オムレツ（1.5 分間加熱）、厚焼き卵（6 分間加熱）、炒り卵（1 分間加熱）でも ELISA 法により同様の解析をしたが、カスタードプリンで生鶏卵の 1/2 程度まで塩溶性 OVM 量は低下したが、他の料理では塩溶性 OVM の低下は確認できなかった。（参照 153 : 小澤と加藤 2002）

OVMは加熱によっても不溶化しないため、ゆで卵にした場合にも卵黄側に浸透することが報告されている。鶏卵を沸騰水浴中で15分間ゆでてゆで卵を作成後、水で冷却し、室温に放置した場合、OVMは作成直後(0分)から卵黄側に浸透した。このことは、加熱後も凝固しないOVMが、溶液として凝固した卵白から速やかに卵黄側に浸透していることを示している。ゆで卵から黄身を取り出して食する際も卵白成分の摂取の可能性がある。(参照154:坂井ら1998)

・メイラード反応

OVMをメイラード反応によりグルコースで糖化することによるOVMのIgE結合能への影響を検討した報告がある。

糖化OVMは、SDS-PAGEで分離すると、還元状態でも減少しない高分子の凝集体が検出され、これはメイラード反応により形成された共有結合体であると考えられたとしている。また、ELISA法によりメイラード反応によるIgE結合能への影響について検討され、糖化OVMのIgE結合能は未処理OVMよりも明らかに上昇したとされている。(参照151:Jiménez-Saiz et al. 2011)

・酵素による加水分解

鶏卵の加工過程における加熱と加水分解による影響について報告されている。加熱と酵素による加水分解を行った全卵(加熱加水分解卵)では、SDS-PAGE及びイムノブロットによる結果において、生卵白と比べ水溶性のOVMとしての量が低下した。また、加熱加水分解処理により分解されたペプチドには、データベース(Immune Epitope Database)上のエピトープ一次配列が依然として含まれていたとしている。(参照114:Ballmer-Weber 2016、142:Hildebrandt et al. 2008)

・マトリックス効果

加工食品では鶏卵タンパク質と共に他の食物タンパク質が混和していることが多いが、鶏卵タンパク質と他のタンパク質とのマトリックス効果におけるOVMへの影響を*in vitro*で検討した報告があった。

ウサギ抗OVM血清を用いたELISA法による抗原性の解析では、小麦粉に卵白を添加して発酵種を形成させてパンを作成する過程において、塩溶性OVMの抗原性は、卵白のみを180℃で20分焼いた場合には非加熱時と比べて1/4まで低下したが、パンとして180℃で4分焼き上げると非加熱時の1/60に、8分

以上の焼き上げでは 50%阻害を起こす塩溶性 OVM は残存していなかった。(参照 155 : Kato et al. 1997)

また、鶏卵及び小麦粉が共存しているドーナツ、カステラ及びクッキー、鶏卵、小麦粉及び牛乳が共存しているクレープ及びホットケーキ、鶏卵、片栗粉及び牛乳が共存している卵ボーロ、鶏卵、魚肉すり身及び片栗粉が共存するかまぼこ並びに鶏卵及び寒天が共存する泡雪かんにおいて、加熱による塩溶性 OVM 量の変化が検討されている。マウス抗 OVM 血清を用いた ELISA 法においては、50%阻害率に基づく塩溶性 OVM 量は、小麦粉を含むホットケーキでは生鶏卵の 1/30 に、クッキーでは 1/100 に、カステラでは 1/300 に、ドーナツでは 1/500 に低下したが、加熱時間の短いクレープ並びに小麦粉を含まない卵ボーロ、かまぼこ及び泡雪かんでは、生鶏卵と比べて塩溶性 OVM 量はほとんど変化しなかった。(参照 153 : 小澤と加藤 2002)

患者血清を用いた IgE イムノブロッティング及び ELISA 法による検討においては、卵白を小麦粉と混和した後に加熱した結果、IgE イムノブロッティングでは塩溶性のタンパク質として検出されなかったことにより OVM に相当するタンパク質量が著しく低下し、また、ELISA 法でも OVM に対する患者 IgE の活性が焼固時間に依存して低下したことが示されている。(参照 156 : Shin et al. 2013b)

また、凍結乾燥卵白に小麦タンパク質グルテン、牛乳タンパク質カゼイン又は大豆タンパク質をそれぞれ加えて 20 分間混和後、180 °Cで 10 分間加熱したものを ELISA 法により検討した。グルテン添加時には、OVM に対する競合阻害作用が消失した。大豆タンパク質添加時には OVM に対する競合阻害作用は低下したものの消失することはなかった。カゼイン添加時には競合阻害作用の低下はみられなかった。(参照 157 : Kato et al. 1999)

(b) 消化によるアレルゲン性への影響

OVMの人工胃液 (ペプシン) による分解産物と患者血清中IgE抗体との反応性を検討し、分解によるアレルゲン性の変化を*in vitro*で検討した報告があった。

人工胃液 (ペプシン) 中で分解したOVM溶液をSDS-PAGEで分離すると、約 25 kDaのブロードなバンドを示す断片と 10 kDa、7 kDa及び4.5~6 kDaの断片が検出された。25 kDaのバンドは2分後、10及び7 kDa のバンドは5分後に強度が最大となり以後減少したが、4.5~6 kDa のバンドは30分消化後にも増加し続けていた。患者血清の反応性について検討したところ、消化管内に比較的長く留まる4.5~6 kDa の断片において、OVM陽性患者14名のうち3名の血清で反応性が確認された。また、これらの試料提供者を追跡調査した結果、いずれも数年

を経ても卵白アレルギーの耐性獲得に至らなかった。以上のように、消化抵抗性の断片が残りやすく、その断片が患者の血清と反応する場合は、食物アレルギーの原因となる可能性が予想される。（参照158：Takagi et al. 2005a）

また、加熱又は糖化した OVM の消化の影響については、ELISA 法で検討した報告があり、加熱 OVM と糖化した OVM は非加熱 OVM と比較して消化における違いはみられなかった。（参照 151：Jiménez-Saiz et al. 2011、152：Martos et al. 2011）

沸騰湯浴中で30分間加熱したOVMの消化管における吸収への影響を*in vitro*で検討した報告があった。

ヒト小腸上皮細胞由来のCaco-2細胞を用いた小腸移行能の検討では、非加熱 OVM は単層のCaco-2細胞を透過し、好塩基球活性化試験でCD63を活性化させたが、加熱により活性化が著しく低下した。（参照152：Martos et al. 2011）

b. オボアルブミン（OVA）

OVAのアレルゲン性に関する知見として、OVA特異的IgE抗体価を測定した結果に関する報告があった。

卵白の特異的IgE抗体価が高い72例における凍結乾燥卵白、加熱卵白を用いた二重盲検プラセボ対照食物負荷試験では、加熱卵白陽性群は陰性群と比較すると、OVM特異的IgE結合能は有意に高値であったが、OVA特異的IgE結合能には有意な相違は認められなかった。一方、凍結乾燥卵白陽性患者のOVA特異的IgE抗体価は陰性患者より有意に高かったという報告もあった。（参照104：Boyano et al. 2001、144：Urisu et al. 1997）

（a）加工処理によるアレルゲン性の変化

OVAの加熱処理、メイラード反応、加水分解及びマトリックス効果による影響を、*in vitro*において検討した報告があった。

・加熱処理

殺菌に使用される低温加熱（65 °C、4 分）では、SDS-PAGE 及び鶏卵アレルギー患者 5 名（2.6～3.9 歳）の血清を用いた IgE イムノブロットにおいて、生鶏卵と同様に OVA が検出されたと報告されている。（参照 148：Netting et al. 2015）

卵白を四つの異なる加熱条件（10 分間の煮沸、30 分間の煮沸、170 °Cで 20 分間の焼固、植物油での 3 分間のフライ）で処理した場合、SDS-PAGE では、10 分間の煮沸では影響はみられなかったが、30 分間の煮沸及び 170 °Cの焼固では OVA の含まれるバンドは水溶性のタンパク質としての検出が減弱した。患者血清による IgE イムノブロットによる検討では、OVA の含まれるバンドは 30 分間の煮沸加熱で最も減弱した。また、患者血清を用いた ELISA 法による検討においては、卵白の 10 分間の煮沸では OVA の抗原活性は影響を受けなかったが、30 分の煮沸及び 170 °Cでの焼固、フライでは抗原の活性が低下し、特に 30 分間の煮沸で低下が著しかった。（参照 149 : Shin et al. 2013）

また、精製 OVA を 90 °Cで 15 分間又は 95 °Cで 15 分間加熱した場合の ELISA 法による解析及び 30 分間煮沸した場合の IgE イムノブロットによる解析において、OVA の IgE 結合能が非加熱時と比べて低下したとする報告もあった。（参照 150 : Mine and Zhang 2002、151 : Jiménez-Saiz et al. 2011、152 : Martos et al. 2011）

・メイラード反応

OVAをメイラード反応によりグルコースで糖化することによるOVAのアレルゲン性への影響を検討した報告があった。

糖化OVAは、SDS-PAGEにおいて加熱OVAとして検出された高分子凝集体以外にも、還元状態でも減少しない高分子の凝集体が検出された。これはメイラード反応により形成された共有結合体であると考えられた報告されている。また、ELISA法によりメイラード反応によるIgE結合能への影響について検討され、糖化OVAは未処理OVAに比べて約40%IgE結合能が低下した。（参照151 : Jiménez-Saiz et al. 2011）

・酵素による加水分解

鶏卵の加工の過程における加熱と加水分解による影響について報告されている。加熱と酵素による加水分解を行った全卵（加熱加水分解卵）では、SDS-PAGEによるタンパク質量及びイムノブロットにおいて、生卵白と比べOVAの水溶性のタンパク質としての検出量が低下した。また、加熱加水分解処理により分解されたペプチドには、データベース（Immune Epitope Database）上のエピトープ一次配列が依然として含まれていた。（参照114 : Ballmer-Weber et al. 2016、142 : Hildebrandt et al. 2008）

・マトリックス効果

鶏卵タンパク質と他のタンパク質とのマトリックス効果における OVA への影響を *in vitro* で検討した報告があった。

卵白及び小麦粉を混和した後、180 °Cで 10 分間又は 30 分間焼固する条件では、患者血清を用いた IgE イムノブロッティングにおいて、卵白のみの焼固では OVA に相当するタンパク質の減少はみられなかったが、小麦粉存在下の焼固では、OVA に相当するタンパク質は水溶性のタンパク質としての検出が減少し、特に 30 分間の焼固では著しく減少した。（参照 156 : Shin et al. 2013b）

(b) 消化によるアレルギー性への影響

ヒトにおける非加熱卵及び加熱卵の消化を再現するような条件下で、*in vitro* におけるOVAの人工消化液による影響を検討した報告がある。

SDS-PAGEによる検討では、非加熱OVAは、人工胃液（ペプシン）処理では処理時間とともに消化が進んだが、60分間の人工胃液処理後においても、非消化のOVAが検出された。引き続き、60分間の人工十二指腸液（コロラーゼ（パンクレアチン中のトリプシン、キモトリプシンのかわりに用いた酵素）、リパーゼ、コリパーゼ）処理を行うと、OVAは速やかに消化された。鶏卵アレルギー患者血清を用いた競合阻害ELISA法による検討では、人工胃液処理及びそれに続く人工十二指腸液処理により、非加熱OVAのIgE抗体結合量は30%程度まで低下した。（参照151 : Jiménez-Saiz et al. 2011）

65 °Cで30分間加熱したOVAは、非加熱OVAと同様の結果であったが、90 °Cで15分間の加熱、沸騰湯浴中で30分間加熱したOVAでは、人工胃液処理で完全に加水分解した。（参照151 : Jiménez-Saiz et al. 2011、152 : Martos et al. 2011）

また、メイラード反応により作成された糖化OVAのSDS-PAGEの検討では、メイラード反応で生成した高分子凝集体が人工胃液では消化されず、人工十二指腸液によっても完全には消化されなかった。鶏卵アレルギー患者血清を用いた競合阻害ELISA法による検討では、糖化OVAのIgE抗体結合量は非加熱OVAの約60%に低下したが、人工胃液処理でIgE抗体結合量は低下せず、続く人工十二指腸液処理でも非加熱OVAの消化後とほぼ同程度であった。（参照151 : Jiménez-Saiz et al. 2011）

鶏卵アレルギー小児の血清で受動感作した非アレルギー成人好塩基球を用いて、CD63の活性化を指標として好塩基球活性化試験を行うと、OVAでは加熱後に人工胃液、引き続き人工十二指腸液（リパーゼ、コリパーゼ、コロラーゼ）で120分間処理を受けた場合に活性化は生じなかった。（参照152 : Martos et al. 2011）

沸騰湯浴中で30分間加熱したOVAの消化管における吸収への影響を*in vitro*で検討した報告があった。

ヒト小腸上皮細胞由来のCaco-2細胞を用いた小腸透過能の検討では、非加熱OVAは単層のCaco-2細胞を透過し、好塩基球活性化試験でCD63を活性化させたが、加熱により活性化が著しく低下した。(参照152 : Martos et al. 2011)

c. オボトランスフェリン (OVT)

OVTのアレルゲン性に関する知見については、卵白アレルギー患者33例でOVTに対する特異的IgE抗体価を測定したところ、14例でOVTに対するIgE結合が認められたという報告があった。(参照145 : Hoffman et al. 1983)

(a) 加工処理によるアレルゲン性の変化

OVTの加熱処理及び加水分解による影響を、*in vitro*において検討した報告があった。

・ 加熱処理

殺菌に使用される低温加熱 (65 °C、4 分間) では、SDS-PAGE 及び鶏卵アレルギー患者 5 名 (2.6~3.9 歳) の血清を用いた IgE イムノブロットにおいて、生鶏卵と同様に OVT が検出されたと報告されている。(参照 148 : Netting et al. 2015)

卵白を四つの異なる加熱条件 (10 分間の煮沸、30 分間の煮沸、170 °Cで 20 分間の焼固、植物油での 3 分間のフライ) で処理した場合、SDS-PAGE では、OVT のバンドはいずれの加熱条件によっても非加熱と比べて減弱した。患者血清による IgE イムノブロットによる検討では、加熱時間や加熱方法に関係なく、非加熱と比べて OVT のバンドは増強された。また、ELISA 法によると、卵白の 10 分間の煮沸では OVT の抗原活性は影響を受けなかったが、30 分間の煮沸及び 170 °Cでの焼固、フライでは水溶性のタンパク質としての検出が低下したことにより抗原の活性が著しく低下した。(参照 149 : Shin et al. 2013a)

また、精製 OVT を 95 °Cで 15 分間加熱した場合の ELISA 法による解析において、OVT の IgE 結合能が非加熱時と比べて低下したとする報告もあった。(参照 150 : Mine and Zhang 2002)

OVT について、加熱によるアレルゲン性と立体構造の変化を検討した報告があった。

3例の鶏卵アレルギー患者の血清を用いてIgE結合量を測定したところ、2例では55℃で反応性が上昇し、加熱温度の上昇に伴って徐々に反応性が低下したが、1例では55℃においても反応性が低下したことから、加熱温度、加熱時間に対して一定した変化を示さなかった。また、加熱によるOVTの立体構造の変化を円偏光二色性スペクトル法により検討したところ、55～60℃の間で折り畳み構造が可逆的にほどけ、70℃以上では立体構造が変化した。本報告は、加熱によるOVTの立体構造の変化がOVTのアレルゲン性に影響を及ぼすこと、また、加熱されたOVTのアレルゲン性は個々の患者の特性と関連することを示唆している。（参照135：Tong et al. 2012）

・ 酵素による加水分解

鶏卵の加工の過程における加熱と加水分解による影響について報告されている。加熱と酵素による加水分解を行った全卵（加熱加水分解卵）では、イムノブロットにおいて、OVTの水溶性のタンパク質としての量が著しく低下した。（参照114：Ballmer-Weber et al. 2016、142：Hildebrandt et al. 2008）

(b) 消化によるアレルゲン性への影響

OVTに関する消化によるアレルゲン性への影響についての報告は見当たらなかった。

d. リゾチーム

リゾチームのアレルゲン性に関する知見として、鶏卵アレルギー患者におけるリゾチーム特異的IgE抗体価の測定結果に関する報告があった。

生卵白を用いた二重盲検プラセボ対照食物負荷試験により鶏卵アレルギーと診断された52例（6か月齢～45歳、うち32例は6歳以下）において、リゾチーム特異的IgE抗体価を測定したところ、52例中18例（35%）でリゾチーム特異的IgE抗体価が0.35 kU/Lを超えた。また、二重盲検プラセボ対照食物負荷試験により鶏卵アレルギーと診断された52例のうち、リゾチームを用いた二重盲検プラセボ対照食物負荷試験を実施した7例中3例で陽性であった。（参照124：Fremont et al. 1997）

(a) 加工処理によるアレルゲン性の変化

リゾチームの加熱処理及び加水分解による影響を、*in vitro*において検討した報告があった。

・ 加熱処理

殺菌に使用される低温加熱（65 °C、4 分）では、SDS-PAGE 及び鶏卵アレルギー患者 5 名（2.6～3.9 歳）の血清を用いた IgE イムノブロットにおいて、生鶏卵と同様にリゾチームが検出された。（参照 148 : Netting et al. 2015）

卵白を四つの異なる加熱条件（10 分間の煮沸、30 分間の煮沸、170 °C で 20 分間の焼固、植物油での 3 分間のフライ）で処理した場合、SDS-PAGE 及び患者血清による IgE イムノブロットによる検討では、水溶性のリゾチームはすべての加熱条件下で完全に消失した。（参照 149 : Shin et al. 2013a）

一方、精製リゾチームを 95 °C で 15 分間加熱した場合は、ELISA 法による解析の結果、リゾチームの IgE 結合能は加熱の影響をほとんど受けなかったとする報告もあった。（参照 150 : Mine and Zhang 2002）

・ 酵素による加水分解

鶏卵の加工の過程における加熱と加水分解による影響について報告されている。加熱と酵素による加水分解を行った全卵（加熱加水分解卵）では、イムノブロットにおいて、加熱加水分解処理により、リゾチームの水溶性のタンパク質としての量の著しい低下が認められた。（参照 114 : Ballmer-Weber et al. 2016、142 : Hildebrandt et al. 2008）

（b）消化によるアレルギー性への影響

リゾチームに関する消化によるアレルギー性への影響についての報告は見当たらなかった。

③卵黄のタンパク質コンポーネントのアレルギー性

a. α -リベチン (Gal d 5)

カナリア、文鳥、オウム、ニワトリ等のトリの羽毛、糞等に含まれる α -リベチンに経気道的に感作され、鶏肉や卵黄の経口摂取によって食物アレルギー症状が誘発される疾患を *bird-egg syndrome* と呼ぶ。卵黄や鶏肉にも α -リベチンが含まれるためである。（参照 159 : Szépfalusi et al. 1994）

トリの羽毛に対して呼吸器症状を示す卵黄アレルギー患者 8 例の血清を用いて、精製ニワトリ血清アルブミン及び生鶏卵から抽出されたリベチンに対する特異的 IgE 抗体価を測定したところ、全例が陽性（0.35 kU/L 以上）であった。また、トリの羽毛に対して呼吸器症状を示す卵黄アレルギー患者 2 例に対する精製ニワトリ血清アルブミンを用いた経口負荷試験では、1 例は 10 mg の累積投与で中咽頭及び耳の強い痒痒、腹痛並びに咳を引き起こし、1 例は 15 mg の累積投与で眼充血、結膜浮腫、眼痒痒及び口腔浮腫を引き起こした。（参照 123 : Quirce et al. 2001）

(a) 加工処理によるアレルゲン性の変化

・加熱処理

殺菌に使用される低温加熱（65 °C、4 分）では、SDS-PAGE 及び鶏卵アレルギー患者 5 名（2.6～3.9 歳）の血清を用いた IgE イムノブロットにおいて、生鶏卵と同様に α -リベチンが検出された。（参照 148 : Netting et al. 2015）

しかし、90 °Cで 30 分間の加熱処理の効果を bird-egg syndrome の患者血清（成人 8 例）を用いた immunoblot inhibition test による検討では、 α -リベチンの IgE 結合能は低下した。（参照 123 : Quirce et al. 2001）

(b) 消化によるアレルゲン性への影響

α -リベチンに関する消化によるアレルゲン性への影響についての報告は見当たらなかった。

b. YGP42 への影響

(a) 加工処理によるアレルゲン性の変化

・加熱処理

YGP42 を含む卵黄溶液分画を 100 °Cで 15 分間加熱した場合、SDS-PAGE 及び患者血清中 IgE イムノブロットにおいて、YGP42 の IgE の反応性に影響を与えなかった。（参照 132 : Amo et al. 2010）

(b) 消化によるアレルゲン性への影響

YGP42を含む卵黄溶液分画を人工胃液（ペプシンA/塩酸）で37 °Cで30分間処理した場合、IgEイムノブロッティングにおいて、IgEの反応性が消失した。（参照132 : Amo et al. 2010）

(3) 交差反応性

ニワトリ以外に国内で流通され、食される鳥類卵にはウズラ、アヒル等がある。ニワトリ卵白は、抗体結合を指標とすると、程度の差はあるが、七面鳥、ガチョウ、アヒル、カモ及びカモメの卵白と交差性を示すことが報告されている。しかし、臨床上、鶏卵アレルギー患者が他の鳥類卵の摂取でアレルギー反応が誘発されたとする報告は、ウズラ卵の摂取によるアナフィラキシーが報告されているのみである。（参照160 : Langeland et al. 1983、161 : Alessandri et al. 2005、162 : 穂山ら 2007）

一方で、鶏卵アレルギーがなくても、ウズラ、アヒル及びカモの卵白アレルギーを示す症例も報告されている。（参照163 : Micozzi et al. 2016、164 : Cortés et al. 2013、165 : Añibarro et al. 2000 ）

なお、食品中のアレルゲン間でのタンパク質のアミノ酸配列の相同性に基づく交差反応性とは別に、食物アレルギー患者では一つの食品だけでなく複数の食品のアレルゲンに対してアレルギー症状を示すことがある。

いくらアレルギーと鶏卵アレルギーの両方をもつ患者が報告されている。いくらを含む魚卵は卵膜と卵黄から構成され、鶏卵と異なり卵白がない。一方、鶏卵の主要アレルゲンコンポーネントは卵白に多く存在している。このことは魚卵と鶏卵とはアレルギー症状を誘発するタンパク質が大きく異なることを示唆している。また、いくらと鶏卵とにはアレルゲンとしての相同性及び交差性はないことが報告されている。このことから、いくらと鶏卵の両方でアレルギー症状が誘発される患者は、いくら及び鶏卵それぞれに対する感作が起きた結果であると考えられている。（参照162： 穂山ら 2007、166： Shimizu et al. 2014、167： Kondo et al. 2005）

また、鶏卵と牛乳等の複数の食品に対するIgE抗体をもつ事例も3歳児健康診査時の調査で報告されている。（参照168： Takagi et al. 2005b）

6. 摂食量の推計及び含有食品

(1) 生産量

鶏卵の生産量は、農林水産省の鶏卵流通統計調査（令和元年）によると、令和元年で264万トンであり、平成22～令和元年の10年間で年間約250万～260万トンで推移している。また、農林水産省食料需給表によると、平成29年度の生産量は263万トン、輸入量は11.4万トン、輸出量は0.7万トン、消費量は274万トンである。国内生産量約260万トンのうち殻付き卵として約8割が流通し、2割は加工用として流通している。また、輸入鶏卵は加工用として利用されている。（参照 169：農林水産省 2020a、170：農林水産省 2020b、171：農林水産省 2021）

(2) 鶏卵摂取量

本評価の対象となるアレルギー患者集団における鶏卵の摂取量に関する情報は見当たらなかった。

我が国における鶏卵の摂取量については、平成22年度厚生労働省食品等試験検査費事業食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書によると、鶏卵の一日平均摂取量は41.3g（全年齢平均、平均年齢45.4歳）であり、小児（本調査では1～6歳、平均年齢3.8歳）では32.8gであった。鶏卵のSS規格は40g以上46g未満であるため、一日当たり約1個分が消費されていることになる。（参照 172：国立健康・栄養研究所 2011）

また、厚生労働省行政推進調査事業費補助金循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業において、2015年に全国24道府県で保育所に通う1歳7か月～6歳の幼児753名を対象に、3歳未満は1日間、3歳以上は3日間（平日2日間、休日1日間）の半秤量式食事記録法による食事調査が実施されている。卵類の一日当たり摂取量（3歳未満は平日1日間、3歳以上は3日間平均）は、1歳男児（93名）で23.5g（標準偏差23.5g）、1歳女児（93名）で12.7g（標準偏差14.3g）、2歳男児（93名）で18.9g（標準偏差20.4g）、2歳女児（94名）で19.7g（標準偏差23.0g）、3歳男児（47名）で24.4g（標準偏差16.2g）、3歳女児（47名）で23.6g（標準偏差19.3g）、4歳男児（48名）で26.7g（標準偏差17.8g）、4歳女児（48名）で28.8g（標準偏差15.6g）、5歳男児（48名）で34.2g（標準偏差16.9g）、5歳女児（49名）で30.8g（標準偏差20.8g）であった。（参照 173：佐々木 2017）

農林水産省食料需給表によると、平成30年度の鶏卵の国民1人・1日当たり供給数量は47.9g（付着卵白及び殻を除いて換算した値）であった。（参照 170：農林水産省 2020b）

文部科学省の令和元年度の学校給食栄養報告によると、完全給食を実施する公立の小学校、中学校、夜間定時制高等学校及び共同調理場 428 校（場）の延べ 869,801 人分の給食一食分における使用食品の分類別摂食状況（摂取量）は、卵類が小学校で 4.5 g、中学校で 6.0 g、夜間定時制高等学校で 10.2 g であった。（参照 174：文部科学省 2020a）

（3）鶏卵の含有加工食品

鶏卵には乳化性、起泡性、凝固性、保水性、呈味性などがあるため、菓子、パン、マヨネーズに代表されるドレッシング類等の原材料として利用されるほか、めん類、乳製品、食肉加工品（ハム類、ベーコン類、ソーセージ等）、魚肉練り製品（かまぼこ、ちくわ、はんぺん等）等のつなぎに使用されている。日本食品標準成分表 2020 年版（八訂）には、各食品群に記載されている食品のうち加工品については原材料の記載があり、鶏卵を使用している場合はその旨が記載されている。ただし、日本食品標準成分表 2020 年版（八訂）に原材料として鶏卵の記載がない加工品であっても、実際には鶏卵が含まれている食品がある可能性もあり、また、日本食品標準成分表 2020 年版（八訂）に原材料として鶏卵の記載がある加工品であっても実際の食品には鶏卵が含まれていない加工品もあることに留意する必要がある。（参照 175：文部科学省 2020b）

食物アレルギーに精通した医師の指導のもとに使用することを前提として作成された「加工食品のアレルゲン含有量早見表」において、市販されている一部の加工食品（商品）に含まれる鶏卵タンパク質量を特定原材料検査法（ELISA 法）キットによって測定した結果が示されている。

食パンでは多くのもので鶏卵タンパク質は検出されないが、食パン 1 枚当たり約 100 mg の鶏卵タンパク質が含まれているものもあった。一方、菓子パン類、ビスケット類、ヨーグルト、ハム類及びベーコン類では鶏卵タンパク質が検出されないものもあるが、1 個当たり鶏卵タンパク質が約 270 mg 含まれている菓子パン類や、約 60 mg 含まれているビスケット類、約 30 mg 含まれているヨーグルト、約 600 mg 含まれているハム類、約 140 mg 含まれているベーコン類もあった。即席めんでは 1 個当たり数 mg、生ラーメンでは 1 個当たり約 380 mg、水産練り製品ではちくわ 1 個当たり約 90～約 180 mg の鶏卵タンパク質が含まれている場合があった。

なお、これらの鶏卵タンパク質量は、製品 1 個当たりの量であり、必ずしも一般的な 1 回での消費量に相当するものではない。また、同じ製品でも、製造日の違い（ロット差）や販売される地域で原材料の構成比が異なる場合や同じ名前の商品でもメーカーが異なることがあることから、タンパク質量に差が生じることがある。また、測

定結果は、鶏卵タンパク質量であり、卵白や卵黄の違い、加工の程度の違いは考慮されていない。(参照 176:「加工食品のアレルゲン含有量早見表」検討委員会 2014)

(4)「卵」の表示のない加工食品中の「卵」タンパク質量

2001年に施行された加工食品のアレルギー表示制度においては、卵は表示義務化された特定原材料の一つであり、特定原材料の表示が適切に行われているかの検査が各都道府県において定期的に行われている。卵の表示が欠落しているにもかかわらず10 µg/g以上の卵が含まれる場合は、製造記録の確認をした上で表示違反となることから、表示の是正に関する命令等の措置が執られるほか、事業者自身による自主回収が行われることとなる。また、製造工程中において何等かの事故が起こった場合、意図しない混入防止のための対策を講じることとなる。このような背景のもと、都道府県、保健所を設置する市及び特別区が実施している特定原材料の検査において、原材料に卵の表示のない加工食品におけるELISA法キットを用いた検査の定量値が公表されているものがあった。

東京都が2015～2016年度に実施した加工食品中の卵、乳、小麦、そばを対象とした特定原材料のELISA法キットを用いた検査において、卵を対象として32検体を検査した結果、表示違反として陽性(「卵」タンパク質濃度10 µg/g以上)の検体が1検体あり、白パンであった。他の31検体については、「卵」タンパク質は陰性で、その定量値は8 µg/g未満であった。(参照 177:萩野ら 2017)

神奈川県内で流通した食肉製品、水産物加工品、菓子類、穀類加工品でいずれも特定原材料表示がないものを対象に2014年度に実施されたELISA法キットを用いた検査では、卵を対象に検査された20検体すべてで「卵」タンパク質濃度が1 µg/g未満であった。また、2009年に実施された製造所における意図しない混入の注意喚起表記のある食品におけるELISA法キットを用いた「卵」の定量検査では、全18検体(菓子類13検体、パン粉1検体、パン用混合小麦粉1検体、水産物加工品2検体、食肉製品1検体)のうちチョコレートスナック(OVAキット1.9 µg/g、「卵」キット2.8 µg/g)とパン粉(OVAキット1.1 µg/g、「卵」キット1.5 µg/g)の2検体で「卵」タンパク質が検出され、他の16検体の「卵」タンパク質量は1 µg/g未満であった。(参照 178:秋山ら 2016、179:渡邊ら 2011)

また、同じく神奈川県が実施した製造記録の明らかな市販加工食品(食肉加工品及び冷凍加工品)を用いたELISA法キットによる「卵」タンパク質濃度測定では、20食品のうち卵不使用の4検体のうち3検体が定量限界(OVMキット0.8 µg/g、OVAキット0.8 µg/g、「卵」タンパク質キット0.5 µg/g)を下回り、1検体においてOVMキットで6.4 µg/g、OVAキットで1.4 µg/g、「卵」タンパク質キットで0.9 µg/gが検出されたが、卵白陽性とは判断されなかった。(参照 180:渡邊ら 2005)

高知県が2010～2012年度に実施した高知県内で製造された加工食品65検体の特定原材料（甲殻類、「卵」、乳、小麦）のELISA法キットを用いた検査において、原材料に「卵」の表示のない32検体（魚肉練り製品、パン、菓子類、ドレッシング）について卵を対象として検査を実施したところ、26検体で鶏卵タンパク質濃度が0.5 µg/g未満であった。それ以外の6検体中、陽性（「卵」タンパク質量10 µg/g以上）で、後に原材料への卵の使用が確認された2検体を除いた他の4検体の「卵」タンパク質濃度は0.7～6.6 µg/gであった。（参照181：影山ら2013）

山口県内を流通する市販食品で食品衛生法違反（表示義務）のおそれがあるものを対象に2004～2006年度に実施された特定原材料検査において、「卵」を検査特定原材料として持ち込まれたものは17検体（魚肉練り製品、うどん、中華めん類、そば、菓子類）あり、このうち6検体で「卵」タンパク質量が1 µg/g未満であった。それ以外の11検体中、卵白を使用していることが確認された陽性例3検体を除いて「卵」タンパク質を検出した4検体の「卵」タンパク質濃度は1.5～9.2 µg/gであった。なお、4検体で判定不能であった。（参照182：立野ら2006）

（5）「卵」の表示のない加工食品を摂取した場合の鶏卵タンパク質摂取量の推定

通常、鶏卵アレルギーを有する者は鶏卵の表示がある加工食品を食することは避けられると思われる。しかし、我が国の鶏卵アレルギーを有する者が意図せずに「卵」タンパク質を摂取する量に関する知見が見当たらなかったことから、一般集団を対象とした食品摂取量調査のデータを活用して、鶏卵アレルギーを有する者が卵の表示のない加工食品を一回摂取した場合における意図しない「卵」タンパク質の摂取量を推定した。

食品の摂取量データとして、2005～2007年度厚生労働省委託事業「食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務」における4,503人（うち1～6歳が227人、4季節×3日間の最大12日間/人）のデータセット（人ごとに食品別の一日摂取量を算出したもの）を使用した。

なお、上記のデータは食品ごとの摂取量を示しているため、それらの原材料である「卵」のタンパク質摂取量に換算する必要がある。また、上記のデータは、一日摂取量を示したものであるが、食物アレルギーの症状は、1回の食品摂取により短時間で誘発されるため、食品摂取量は、一日当たりではなく、1食当たりの摂食量（1回摂食量）で考えることが望ましい。そこで、推定に当たっては、コメのように一日に複数回摂取する可能性のある食品もあるが、一つの食品は一日に1回摂取し、1回の食事で1種類の食品を摂取すると仮定したうえで、1回の食事当たりの摂取量の多い加工食品の摂取量と当該食品に含まれる意図しない「卵」タンパク質濃度から、次式に

より、鶏卵アレルギー患者の意図しない「卵」タンパク質の1回摂取量を推定することとした。

鶏卵完全除去を医師から指示されている鶏卵アレルギー患者が、「卵」の表示のない加工食品を一回摂取した場合の意図せずに摂取する「卵」タンパク質量
= 一回当たりの加工食品の摂取量 × 「卵」の表示のない加工食品中の鶏卵タンパク質含有濃度

鶏卵アレルギーの有病割合は幼児で高いことから、小児（本調査では1～6歳）のデータを利用することとし、摂取量の代表値として食品群（中分類）別の摂取量における中央値を用いることとした。小児（本調査では1～6歳）の食品群（中分類）別の摂取量の中で中央値が最大であったのは、「その他の乳類」で摂取量は300g、次点は「その他の嗜好飲料（茶、コーヒー・ココア、その他の嗜好飲料（麦茶（浸出液）、スポーツドリンク、コーラ、サイダー等）」の200gであった。「その他の乳類」は、実際には母乳の摂取量を集計しており、加工食品には該当しないため、推定には「その他の嗜好飲料」の200gを使用することとした。

鶏卵の表示のない食品中に含まれる意図しない「卵」タンパク質濃度については、「卵」の表示のない食品中の「卵」タンパク質含有量に関する知見が見当たらなかった。そのため、食品群（中分類）の中には、実際には原材料として鶏卵を使用している食品が含まれている場合があるが、試算の際には、原材料として鶏卵を使用していないと仮定し、鶏卵の表示のない食品中に含まれる意図しない「卵」タンパク質含有濃度を、食品中の特定原材料等に係るスクリーニング検査における表示の目安（食品採取重量1g当たりの特定原材料由来のタンパク質含量が10μg以上）に基づき、10μg/gを使用することとした。我が国では、表示不備は報告されているが、アレルギー表示制度が既に食品事業者に浸透していることから、卵の表示のない食品で「卵」タンパク質が10μg/gを超えて含まれる食品が流通されていないと仮定した。これにより、加工食品の製造の過程における鶏卵の意図しない混入量の最大値、すなわち鶏卵完全除去のアレルギー患者が非意図的に摂取する可能性のある隠れた鶏卵タンパク質量を推定できる。

「その他の嗜好飲料」200g中に「卵」タンパク質が10μg/gが含まれているとすると、1回の食事で摂食される「卵」タンパク質量は最大でも2mgであると推定された。（参照40：消費者庁2020a、172：国立健康・栄養研究所2011、183：斎藤2018）

(6) 鶏卵以外の鳥類卵の摂取量及び含有食品

鶏卵以外の鳥類卵ではうずら卵、あひる卵及び鶏の品種の一つであるうこっけい卵が摂取されているが、平成 22 年度厚生労働省食品等試験検査費事業食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書によると、その一日平均摂取量はそれぞれ 0.283 g、0.002 g 及び 0.046 g (全年齢平均) であった。日本食品標準成分表 2020 年版 (八訂) に記載されている食品に対応するものは、うずら卵は生全卵、水煮缶詰及びそう菜の八宝菜、あひる卵はピータン、うこっけい卵は生全卵が記載されている。(参照 172 : 国立健康・栄養研究所 2011、175 : 文部科学省 2020b)

Ⅲ. 日本のリスク管理の状況

1. アレルギー表示制度の概要

食物アレルギーを有する者の健康危害の発生を防止する観点から、2001年に食品衛生法（昭和22年法律第233号）に基づくアレルギー物質を含む食品の表示制度が創設され、現在は、食品表示法（平成25年法律第70号）において、表示が義務付けられている。食物アレルギー症状を引き起こすことが明らかになった食品のうち、特に発症数、重篤度から勘案して表示する必要性の高い食品を表示の対象としている。現在、食品表示法第4条第1項の規定に基づき、「食品表示基準」（平成27年内閣府令第10号）で法令上表示を義務付けるもの（特定原材料）として、えび（2008年度追加）、かに（2008年度追加）、小麦、そば、卵、乳、落花生（ピーナッツ）の7品目がある。また、「食品表示基準について」（平成27年3月30日消食表第139号消費者庁次長通知）で表示を推奨するもの（特定原材料に準ずるもの）として、アーモンド（2019年度追加）、あわび、いか、いくら、オレンジ、カシューナッツ（2013年度追加）、キウイフルーツ、牛肉、くるみ、ごま（2013年度追加）、さけ、さば、大豆、鶏肉、バナナ（2004年度追加）、豚肉、まつたけ、もも、やまいも、りんご、ゼラチンの21品目がある。

食物アレルギーは、ごく微量のアレルゲンによって引き起こされることがあるため、特定原材料を含む食品にあつては、原材料としての使用の意図にかかわらず、原則、当該特定原材料を含む旨を表示する必要があるとされている。現状のリスク管理においては、2001年10月に取りまとめられた厚生労働科学研究費補助金による食品表示が与える社会的影響とその対策及び国際比較に関する研究班アレルギー表示検討会中間報告書において微量を定義し、「数 $\mu\text{g/ml}$ 濃度レベル又は数 $\mu\text{g/g}$ 含有レベル以上の特定原材料等の総タンパク質を含有する食品については表示が必要と考えられる。」とされた。これを踏まえ、表示の監視目的の検査法において、食品採取重量1g当たりの特定原材料由来のタンパク質含有量が10 μg 以上のものをスクリーニング検査で陽性としている。

なお、特定原材料及び特定原材料に準ずるものに関して「入っているかもしれない」等の可能性表示は認められていない。しかし、製造過程で意図せずに混入することが避けられない場合には、一括表示枠外に「本品製造工場では、〇〇（特定原材料等の名称）を含む製品を生産しています。」や「〇〇（特定原材料等の名称）を使用した設備で製造しています。」といった注意喚起をすることが望ましいとされている。（参照40：消費者庁2020a、41：Akiyama et al. 2011、184：消費者庁2020b）

2015年に食品表示法の「食品表示基準」（平成27年内閣府令第10号）が施行され、それまでの食品衛生法に基づく表示基準が変更された。食品衛生法に基づく表示基準

では個別表示と一括表示のいずれかが認められていたが、2015年からの「食品表示基準」では原則として個別表示を用いることになった。ただし、それまでの表示基準で一括表示が相当程度普及していることや、一覧性があるなどのメリットがあることを考慮し、使用している原材料が多く、表示可能面積の制約がある場合や、表示量が多いために、かえって消費者に分かりにくい表示となる場合は、例外的に一括表示も可能とされている。

また、食品衛生法に基づく表示基準では、「マヨネーズ」のように、名称から原材料に卵が含まれることが容易に判別できる食品は、特定加工食品として、アレルギー表示を省略することが可能であった。しかし、卵を含まないマヨネーズのように、特定原材料等を含まない加工食品が開発されるようになり、名称から特定原材料等の有無を判断することができず、誤食事例が生じるようになったため、特定加工食品及びその拡大表記が廃止され、例えば「マヨネーズ(卵を含む)」のように、特定原材料等を含む旨の表示が必要になった。

さらに、食品衛生法に基づく表示基準では、「卵白」と「卵黄」については、特定原材料である「卵」の文字が含まれていることから、代替表記の拡大表記として取り扱っていたが、事故防止の観点から、2015年からの「食品表示基準」では代替表記の拡大表記から除外され、「卵を含む」旨の表示が必要になった。(例：卵黄(卵を含む))
(参照 40：消費者庁 2020a、184：消費者庁 2020b)

2. リスク管理状況等

特定原材料表示に係る監視指導は、食品衛生に関する監視指導の実施に関する指針(平成15年厚生労働省告示第301号)に基づき、各都道府県等(都道府県、保健所を設置する市及び特別区)において策定された食品衛生監視指導計画に従い実施されている。しかしながら、アレルゲンを含む食品の表示の違反事例及び行政による監視の結果並びに自主回収に関する情報については、各都道府県等の監視指導の結果についてはとりまとめられているものの、制度として都道府県等から国に報告される体制となっていないため、我が国全体としての網羅的な情報はなかった。

2015年度以降の食品表示法に基づく特定原材料表示に係る指示・命令のうち、「卵」を対象としたものは、特定原材料表示欠落による回収命令1件であった。(参照 185：消費者庁 2020c)

東京都の食品衛生監視指導計画の実施結果によると、東京都の保健所及び健康安全研究センターにおいて、食品表示法に基づく表示検査のうちアレルゲンを対象としたものは、平成30年度が67,498品目(都保健所)、209,595品目(健康安全研究センター)、平成29年度が59,025品目(都保健所)、210,543品目(健康安全研究センター)であった。また、東京都の保健所及び健康安全研究センターが食品製造業、給食供給施設等から収去した検査検体は、平成30年度が48検体(小麦、乳、卵)、平成29年

度が 52 検体（小麦、乳、卵、そば）であり、このうち平成 30 年度で小麦 2 検体、平成 29 年度でそば 2 検体が陽性であり、「卵」の陽性例はなかった。（参照 186～189：東京都福祉局 2019a、2018、2020、2019b）

また、行政機関等が公表した情報及び事業者が公表した情報について、共通フォーム化により消費者に提供している消費者庁リコール情報サイトにおいて、特定原材料「卵」の表示欠落により自主回収に至った事例が年間複数件報告されていた。自主回収の理由としては、原材料名に表示のない「卵」の使用の判明、製品の表示ラベルの誤貼付等が見受けられた。（参照 190：消費者庁 2020d）

国内での定期的な食物アレルギーに関する調査である「即時型食物アレルギーによる健康被害に関する全国実態調査」では、2017 年に実施された調査で、何らかの食物を摂取後 60 分以内に症状が出現し、かつ医療機関を受診した者（4,781 名）のうち、医師から、「誤食（食品表示ミス以外）」として報告された事例が 39.6%（1,892 例）、「誤食（食品表示ミス）」として報告された事例が 2.6%（125 例）あった。「誤食（食品表示ミス）」として医師から報告された事例のうち、鶏卵が原因食物として報告された事例は 25.6%（32 例）を占めていた。また、経年変化をみると、「誤食（食品表示ミス）」として医師から報告された事例は、2014 年調査では 3.0%（140 例/4,644 例、うち鶏卵は 46 例）、2011 年調査では 2.5%（75 例/2,954 例、うち鶏卵は 17 例）、2008 年調査では 2.5%（63 例/2,501 例、うち鶏卵は 23 例）であった。（参照 64：相模原病院 2019、65：消費者庁 2016、66：消費者庁 2013、67：今井 2009）

3. アレルギー表示制度に対する食物アレルギー患者の意識

小児科外来受診中の食物アレルギー患者を対象に、アレルギー表示制度の有用性及び信頼性についてのアンケート調査が 2008 年に実施されている。回答が得られた 169 名の患者の平均月齢は 49.3 ± 35.6 か月、除去食物は鶏卵 135 名、牛乳 79 名、小麦 47 名、ピーナッツ 51 名、魚卵 28 名であった。アナフィラキシーの既往は 44.2%の患者でみられ、原因食物の微量摂取でのアレルギー出現を 80.2%の患者が経験していた。

アレルギー表示は 97%の患者で意識されており、97%が表示は「役に立つ」と回答したが、その表示について「信頼している」と回答した患者は 76.4%であった。「現行の表示が分かりやすい」と回答した患者は 48.8%であったが、保護者自身が表示を「理解できている」という回答は 79.3%であった。（参照 41：Akiyama et al. 2011、191：海老澤 2013）

2003 年にアレルギーの会全国連絡会の会員 878 家族（回収率 58%、878 家族/1,510 家族）を対象とした郵送アンケート調査において、アレルギー表示制度導入による食物アレルギー患者の食品購買行動に関する実態調査が実施されている。

アレルギー表示制度の存在は 93.3%の患者家族が知っており、食品購入の際には 98.9%の患者家族が表示を確認していた。具体的なアレルギー表示の読み方についての理解度は、「十分できている」が 3.8% (33 家族)、「まあまあできていると思う」が 50.5% (443 家族) と約半数の家族には理解が得られていた。また、アレルギー表示の開始による食品の選択のしやすさについては、「よく選択できるようになった」が 6.8% (59 家族)、「まあまあ選択できるようになった」が 57.4% (498 家族) となっており、約 65%の方が表示制度導入の効果があったと考えていた。(参照 75：厚生労働省、農林水産省 2004)

IV. 国際機関、海外政府等機関における検討

1. アレルゲンを含む食品のリスク評価

(1) アレルゲンを含む食品のリスク評価手法

食物経口負荷試験から算出する症状の誘発量と摂食量に基づく定量的なリスク評価法は、三つの方法（①NOAEL/LOAEL と安全係数を用いる、②ベンチマークドーズ（BMD）法とばく露マージン（Margin Of Exposure; MOE）を用いる、③確率モデルを用いる）が提唱され、2007年にEuroPrevall及び英国食品安全基準庁及び国際生命科学研究機構（International Life Sciences Institute; ILSI）欧州によるワークショップで議論されているが、どの方法が望ましいかの結論はない。三つの方法の概要を以下に示す。（参照 125 : Madsen et al. 2009）

①NOAEL/LOAEL と安全係数を用いる

化学物質の毒性評価において従来から使用されている評価法である。食物経口負荷試験ごとに、NOAEL/LOAELを確定する。得られたNOAEL/LOAELと個体差等を考慮する安全係数により評価を行う。この評価法では、想定される最大のアレルゲンのばく露量とアレルギー症状が誘発されるアレルゲン量の最も低い値を用いる。

②BMD法とMOEを用いる

BMD法は、複数の食物経口負荷試験でのアレルギー症状が誘発される個人ごとの累積負荷量と累積反応率から、患者集団のp%においてアレルギー症状が誘発される用量（ED）を推定する。なお、p%は任意のアレルギー症状の誘発者数/アレルギー患者数の%を示し、p%の集団がアレルギー症状を誘発されると推定される用量をED_pと表す。

MOEはBMDL_p（BMD_pの95%信頼区間の下限值）を、1回推定ばく露量で除したものである。MOEが大きければ1回摂取時のアレルギー反応は起こりにくいが、MOEの適正值は議論されていない。BMDL_pとアレルゲンの1回推定ばく露量はそれぞれ固定値として比較される。

③確率モデルを用いる

対象集団におけるアレルゲン食品の1回摂取ばく露量の確率分布（摂食量の分布データ及び混入アレルゲン量の分布データからばく露量の分布を得る。）と当該アレルゲン食品でアレルギー症状が誘発される量の閾値の確率分布を推定し、両者の分布の重なりからアレルギー反応の起きる確率を推定する。閾値はBMD算出と同様に求める。

有病割合、摂取の有無に基づき設定した対象集団（対象食品を摂取するアレルギー

一患者、全アレルギー患者、一般集団) ごとにアレルギー反応を起こす確率を算出できる。

(2) 国際機関、海外政府等機関におけるリスク評価等に係る検討

①コーデックス委員会/世界保健機関 (Codex/WHO)

1999年に、世界保健機関 (WHO) により専門家パネルが招集され、①コーデックス委員会のアレルゲンリストに新規のアレルゲンを追加する際の基準、②コーデックス委員会のアレルゲンリストにあるアレルゲンのうち、表示が不要な製品を特定するための基準、③国際連合食糧農業機関 (Food and Agriculture Organization of the United Nation ; FAO) 及び WHO が食物アレルギー関連の専門委員会へ継続的に指導を行っていく方法について検討されている。①のアレルゲンリストに新規アレルゲンを追加する際の基準は以下のとおりであり、すべてを満たすことが推奨されている。ただし、この基準はコーデックス委員会のアレルゲンリスト作成後に提案されているため、当初のアレルゲンリスト策定時には適用されていない。(参照 192 : WHO 2000)

- ・二重盲検プラセボ対照食物負荷試験陽性反応若しくは重度のアレルギー反応又は食物不耐症の典型的な特徴のある反応を有する明確な報告に基づく、因果関係が存在すること
- ・食品ばく露後に全身反応がみられる報告があること (アトピー性皮膚炎、じんましん、血管浮腫、喉頭浮腫、喘息、鼻炎、腹痛、下痢、嘔吐、アナフィラキシーショック及び慢性重症吸収不良症候群を含む。)
- ・適切な臨床研究 (例えば二重盲検プラセボ対照食物負荷試験) によって支持される、複数の国の一般集団における成人及び小児の食物アレルギー有病割合データが存在すること。ただし、そのような情報は、特定の国の特定の食品に関する乳児の情報しか入手できないことが多い。そのような場合は、複数の国のアレルギー患者集団における特定食品に対するアレルギー患者の割合等の入手可能なデータにより、代替できる。この代替データは、二重盲検プラセボ対照食物負荷試験に基づくことが望ましい。

その後、コーデックス食品衛生部会 (Codex Committee on Food Hygiene ; CCFH) は、2017年からの「食品事業者向け食品アレルゲン管理に関する実施規範」の検討の中で、コーデックス食品表示部会 (Codex Committee on Food Labeling ; CCFL) に対して予防的アレルゲン表示の適切性及びアレルギー反応を起こす食品リストについての助言を、また、FAO/WHO に対して (1) 重要なアレルゲンのリストの評価及び更新、(2) 重要なアレルゲンを対象とした閾値の設定、(3) 予防的アレルゲン表示を支持するエビデンスの評価についての科学的助言を求めた。これを踏まえて、

CCFL では、2019 年からコーデックス委員会のアレルギー表示に関する規格の見直し及び予防的アレルゲン表示に関するガイダンスの整備を開始し、FAO/WHO では、2020 年から科学的助言を行うための専門家会議での検討を開始した。（参照 193～196：Codex 2018a、2019a、2019b、2020、参照 197：WHO and FAO 2020、参照 198：FAO 2020）

②欧州食品安全機関（EFSA）

2014 年に欧州食品安全機関（EFSA）の栄養製品、栄養及びアレルギーに関する科学パネル（NDA パネル）は、既知のアレルギー誘発性の食品原材料又は物質に関する文献レビューを実施し、表示を目的とするアレルゲンを含む食品の評価に係る科学的意見書を公表している。EFSA はその中で、アレルゲン表示に関するリスク管理を決定するに当たって参考となるリスク評価の手法を、次のとおりレビューしている。

- ・ NOAEL と安全係数を用いる従来のリスク評価
- ・ BMD と MOE

MOE は、ヒトのアレルギー集団における閾値分布の $BMDL_{10}$ （アレルギー集団のうち 10%のヒトが発症する用量の 95%信頼下限値）をアレルギー食品/原料成分の推定暴露量で割ったもの。MOE の数値が大きければアレルギー集団でアレルギー反応が起こる可能性は低い。

- ・ 確率論的モデル(probabilistic model)

ある集団におけるアレルゲン食品の摂取量の推定分布と、同じ集団におけるそのアレルゲン食品の閾値の推定分布を比較することでアレルギー反応が起きる確率を予測する。

なお、NDA パネルは、受け入れ可能なリスクのレベル（例えば、保護するアレルギー集団の範囲）を決定するのはリスク管理機関であり、EFSA の権限ではないとしている。（参照 35：EFSA 2014）

③米国食品医薬品庁（FDA）

FDA は、閾値作業部会において、鶏卵を含む主要な食物アレルゲン及び食品中のグルテンについて、用量反応関係を含む科学的知見をまとめ、「食品中の主要食物アレルゲン及びグルテンの閾値設定アプローチ」として 2006 年に公表している。この中で、閾値決定の方法として以下の四つのアプローチ法を挙げている。

- ・ 分析法に基づくアプローチ：分析法の感度によって閾値を決定する。
- ・ 安全性評価に基づくアプローチ：食物経口負荷試験から求めた NOAEL と、不確実係数を用いて「安全」なレベルを算出する。
- ・ リスク評価に基づくアプローチ：ハザードにばく露することにより起こる既知

又は潜在的な健康影響を調査し、個々のばく露に関係するリスクレベルとリスク推定に固有の不確実性の度合を定量化する。

- ・法令に基づくアプローチ：適用可能な法令に明記されている除外事項を用い、他の予想される類似の状況へ外挿する。

FDA は、いずれのアプローチ法により設定された閾値においても、アプローチ法を含む新たな科学的知見を利用できる際には、閾値の再評価を行うべきであるとしている。また、食物経口負荷試験には課題と限界があるため、少なくとも現段階においては食物アレルゲンの閾値を設定しないという選択肢もあるとしている。（参照 199：FDA 2006）

④カナダ保健省

カナダ保健省は、アレルゲンリストに新たな食品を追加するためのリスク評価において、評価のガイドラインを設定している。科学的妥当性を確認するための基準として、「新たな優先食物アレルゲン確立のためのカナダ基準」を 2009 年に公表している。アレルゲンリストに新たな食品を追加する際には、コーデックス委員会が 1999 年に提案した三つの基準に加え、

- ・既に感作された個人において、反応が誘発されるために必要とされる食品又は食品成分の量
- ・規制の結果、包装食品中において隠れたアレルゲンとなり得る食品又は食品成分によるばく露の可能性

を考慮するとしている。

この基準に基づき、カナダ保健省は、マスタードをアレルゲンリストに追加したが、ニンニク及びタマネギはアレルゲンリストに追加するのは時期尚早と結論付けられた。（参照 200：Health Canada 2009a、201：Health Canada 2009b、202：Health Canada 2009c）

⑤オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関（FSANZ）

オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関（FSANZ）は、2006 年にリスク管理機関であるオーストラリア・ニュージーランド食品規制閣僚評議会からの食物アレルゲンの規制管理のレビューの要請を受け、2010 年にリスク評価基準を示した報告書を公表している。その中で、FSANZ は、新しいアレルゲンを特定するためのデータ要件は以下によるとしている。

1. 二重盲検プラセボ対照食物負荷試験陽性に基づく因果関係の証拠
2. 当該食品やその製品へのばく露後に発生する典型的なアレルギー反応を伴う有害反応に関する臨床報告
3. オーストラリア及びニュージーランドの集団における食品由来のアレルギー

反応の有病割合及び重症度に関するデータ

4. オーストラリア及びニュージーランドにおける食品供給時の当該食品の利用の範囲及び製品系列に関する情報
5. 当該食品のアレルゲン性に関するデータ
6. 既知のアレルゲンとの臨床上の交差反応性に関連する情報

FSANZ は、このデータ要件に基づき、ルピンの評価を行い、オーストラリアにおいてルピンは、公衆衛生上重要な新たなアレルゲンであると結論付け、2017年に義務表示リストにルピンが追加された。

なお、FSANZ のルピンの評価においては、オーストラリア及びニュージーランドの産業界の食物アレルゲンのリスク管理に関する研究機関である The Allergen Bureau of Australia and New Zealand の食品業界における標準食物アレルゲンリスク評価プロセスである Voluntary Incidental Trace Allergen Labelling (VITAL) プログラムの一環として、食物経口負荷試験の結果から BMD 法により算出された参照用量を引用し、ルピンの参照用量（タンパク質量として 4 mg）とピーナッツの参照用量（タンパク質量として 0.2 mg）と比較したうえで、ルピンのアレルゲン性はピーナッツよりも低いとしている。（参照 203：FSANZ 2010、204：FSANZ 2017a、205：FSANZ 2017b）

2. 鶏卵アレルギーに関する検討

鶏卵アレルギーについて検討している国際機関、海外政府等機関は少ないが、コーデックス委員会、EFSA、FDA において、アレルゲンを含む食品表示に関する検証や、鶏卵を含む食物アレルギーの科学的知見の整理が実施されている。

（1）コーデックス委員会/世界保健機関（Codex/WHO）

1993年、ノルウェーを中心としたワーキンググループから、CCFL に、アレルゲンを含む食品表示に関する検証について報告されている。その中で、鶏卵について、鶏卵アレルギーは小児では最も頻繁にみられ、アレルゲンの多くは卵白に存在している、としている。（参照 206：Codex 1993）

1995年、FAO は、重度の全身性反応を頻繁に引き起こす原因として、専門家に一般的に認識されている食品として、グルテンを含む穀類及びその製品、甲殻類及びその製品、卵及び卵製品、魚類及び水産製品、ピーナッツ、大豆及びその製品、乳及び乳製品（乳糖を含む）、木の実及びその製品、亜硫酸塩を 10 mg/kg 以上含む食品を挙げ、1999年にコーデックス委員会総会において、これら 8 種類の原材料を含む食品に当たっては、それらを含む旨を表示することで合意された。（参照 207：Codex 1997、208：Codex 2018b）

(2) 欧州食品安全機関 (EFSA)

欧州委員会 (European Commission; EC) の食品科学委員会 (Scientific Committee on Food; SCF) は、1995 年に食品及び食品原材料に対する有害反応について報告し、食物アレルギー、食品添加物に対する有害反応、セリアック病、先天性代謝性疾患について情報をまとめている。その中で、鶏卵は主要な食物アレルギーであると言及されている。(参照 209 : EC 1997)

その後、EFSA は、2004 年に食品表示のためのアレルギーを含む食品の評価に関する科学的意見書を公表し、食物アレルギーの症状、診断、管理、疫学、影響する要因、アレルギーの構造、分析方法、加工による影響、閾値に関する情報及び各種原因食品によるアレルギーに関する情報を整理している。鶏卵によるアレルギーについては、鶏卵タンパク質はアレルギー反応の要因となること、鶏卵と他の種類の鳥の卵とで交差反応性を示すこと、加熱変性や他の食品加工処理により、鶏卵のアレルギー性は確実に低下しないこと、アレルギー反応を引き起こす用量は鶏卵タンパク質の経口摂取で数 μg から mg までの範囲と報告されていること、食品中の鶏卵アレルギーの検出法が存在していることが記載されている。(参照 210 : EFSA 2004)

また、2014 年に、EFSA の栄養製品、栄養及びアレルギーに関する科学パネル (NDA パネル) は「表示を目的としたアレルギー性食品及び原材料の評価に関する科学的意見書」を公表して、鶏卵を含む既知のアレルギー誘発性の食品原材料又は物質に関する EFSA の過去の意見書を更新する形で文献レビューを実施している。その中で鶏卵によるアレルギーの結論として以下の内容を記載している。

鶏卵アレルギーの有病割合は、3 歳未満では約 1.5~2.5 % であるが、年長児や成人では有病割合が低く 0.1~1 % である。ほとんどの鶏卵アレルギー患者では、卵白のエピトープと結合している IgE 抗体が検出され、卵白及び卵黄に含まれるタンパク質によりアレルギー反応を引き起こすことが示されている。加熱変性や他の食品加工処理により、鶏卵のアレルギー性は確実に低下しない。アレルギーの検出法としては、ELISA 法、質量分析及び PCR といった技術を活用した多くのものがあり、乳製品中のリゾチームやワイン中の鶏卵産物の検出法も開発されている。鶏卵摂取により客観的な臨床反応を示す最小誘発量は、数 μg から mg までの範囲と報告されているが、ほとんどのアレルギー患者は生鶏卵タンパク質に数 mg レベルで反応している。

なお、EFSA は、鶏卵を含め、各アレルギーの具体的な閾値の設定を行っていない。(参照 35 : EFSA 2014)

(3) 米国食品医薬品庁 (FDA)

FDA は、閾値作業部会において、鶏卵を含む主要な食物アレルギー及び食品中のグルテンについて、用量反応関係を含む科学的知見をまとめ、「食品中の主要食物アレルギー及びグルテンの閾値設定アプローチ」として 2006 年に公表している。

鶏卵アレルギーについては、米国における推定有病割合は小児で 1.3%、成人で 0.2% であり、統計モデルによると mg 程度の鶏卵によりアレルギーを有する者の 100 万人に 1 人に対して反応が誘発されることが示唆されたとしている。また、OVM によるマトリックス効果があること、加工の影響については、ゆで卵は、硬くても軟らかめでも、ウサギ抗血清の OVM 及び OVA との抗原結合を減少させたが、消失はしないこと、加熱した卵白は、特異的 IgE 抗体検査 (RAST 法) において IgE 結合が 58% 減少したことが認められたこと、二重盲検プラセボ対照食物負荷試験 における卵アレルギー患者の 55% において、加熱された卵白により、陽性反応の減少が認められたこと、調理されたミートボール又はハンバーガーに含まれる鶏卵によるアレルギー反応の報告があることがまとめられている。また、鶏卵の LOAEL は複数の報告をまとめるとタンパク質量として 0.13~1.0 mg であったとしている。(参照 199: FDA2006)

<別紙：略号等>

略称	名称等
BMD	Benchmark Dose：ベンチマークドーズ
CCFH	Codex Committee on Food Hygiene：コーデックス食品衛生部会
CCFL	Codex Committee on Food Labeling：コーデックス食品表示部会
CI	Confidence Interval：信頼区間
DBPCFC	Double-Blind Placebo-Controlled Food Challenge：二重盲検プラセボ対照食物負荷試験
EC	European Commission：欧州委員会
ED	Eliciting Dose：アレルギー反応が誘発される用量
EFSA	European Food Safety Authority：欧州食品安全機関
ELISA	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay：エライザ
FAO	Food and Agriculture Organization of the United Nation：国際連合食糧農業機関
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品庁
FSANZ	Food Standards Australia New Zealand：オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関
GWAS	Genome-Wide Association Study：ゲノムワイド関連解析
HACCP	Hazard Analysis and Critical Control Point：危害要因分析・重要管理点
IgE	Immunoglobulin E：免疫グロブリンE
IgG	Immunoglobulin G：免疫グロブリンG
ILSI	International Life Sciences Institute：国際生命科学研究機構
LC	Liquid Chromatography：液体クロマトグラフィー
MOE	Margin Of Exposure：ばく露マージン
MS	Mass Spectrometry：質量分析
OAS	Oral Allergy Syndrome：口腔アレルギー症候群
OVA	Ovalbumin：オボアルブミン
OVM	Ovomucoid：オボムコイド
OVT	Ovotransferrin：オボトランスフェリン
PCR	Polymerase Chain Reaction：ポリメラーゼ連鎖反応
QOL	Quality Of Life：生活の質
SCF	Scientific Committee on Food：欧州食品科学委員会

SPT	Skin Prick Test : 皮膚プリックテスト
WHO	World Health Organization : 世界保健機関

＜用語の説明＞

この用語の説明は、本評価書における食物アレルギーに係る専門的・学術的な用語の意味について、一般の方の御理解の一助となるよう、なるべく平易な言葉で、分かりやすいように、解説を加えることを目的としたものである。したがって、専門的・学術的な観点からは、必ずしも正確な用語等が用いられてはいない場合があることを申し添える。

・ アナフィラキシー

アレルゲン等の侵入により、複数臓器に全身性にアレルギー症状が誘発され、生命に危機を与え得る過敏反応。

・ アナフィラキシーショック

アナフィラキシーに血圧低下や意識障害等を伴うもの。

・ アレルゲンコンポーネント

アレルゲン性を有するタンパク質を指す。本評価書では、食物を構成している多種類のタンパク質のうち、アレルゲン性を有する（IgE 抗体結合能がある）タンパク質分子のこととする。

・ *in vitro* (イン・ビトロ)

「試験管内で」という意味（ラテン語）。*in vivo*（生体内で）の対義語で、生体内で営まれている機能や反応を試験管内等、生体外に取り出して、各種の実験条件が人為的にコントロールされた環境（理想的には、未知の条件がほとんどない環境）で起きている反応・状態という意味で使われる。

・ ウェスタンブロット法

抗原抗体反応を利用して試料中に含まれる特定のタンパク質を検出・定量する免疫化学的検査法。試料中に存在する様々なタンパク質を電気泳動によって分離し、それをニトロセルロース等の樹脂でできた膜に転写し、特定のタンパク質に対する抗体と反応させ検出する。

・ SDS-PAGE 法

Sodium Dodecyl Sulfate-Poly Acrylamide Gel Electrophoresis の略で、抽出された試料を SDS と 2-メルカプトエタノールを含むサンプルバッファーに入れ、ゲルの中で電気泳動をするが、泳動バッファーの作用で試料の立体構造と荷電が中和され、分子量だけに依存した泳動距離が得られる。

・ エピトープ

特異的 IgE 抗体が結合するアレルゲンの特定の構造（抗原決定基）。

・ ELISA（エライザ）法

Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay の略で、抗原抗体反応を利用し、試料中に含まれる特定のタンパク質（アレルゲン等）を検出又は定量する分析法に用いられる方法の一つ。生体試料中には様々なタンパク質が存在するため、特定のタンパク質を検出・定量するには、「特異性（様々な物質が混在する試料からどれだけ正確に特定のタンパク質を識別できるか）」と「定量性（微量であってもその濃度を再現できるか）」が求められるが、ELISA 法はこの条件を満たしている。また、複雑な操作がいらなことから、迅速・簡便な分析に用いられている。酵素標識免疫測定法ともいう。

・ 感作

アレルゲンにばく露されることによりアレルギーが生じる状態になること。IgE 依存性アレルギーでは、アレルゲン特異的 IgE が誘導され、マスト細胞上の高親和性 IgE 受容体に結合することが感作の重要な機序となる。

・ 経口免疫療法

自然経過では早期に耐性獲得が期待できない症例に対して、事前の食物経口負荷試験で症状誘発閾値を確認した後に原因食物を医師の指導のもとで経口摂取させ、閾値上昇又は脱感作状態としたうえで、究極的には耐性獲得を目指す治療法。まだ研究段階であり、アナフィラキシー誘発などのリスクがあるため、「食物アレルギー診療ガイドライン 2016（2018年改訂版）」では、食物アレルギーの一般診療として推奨されていない。

・ 交差抗原性

異なるタンパク質に共通の構造をしたエピトープが存在すると、抗体が両者に結合すること。

・ 交差反応性

交差抗原性によって、異なる抗原間で反応性を共有すること。

・ 抗体

特定の抗原と特異的に反応し、免疫反応を引き起こす生体物質。免疫グロブリン（immunoglobulin）と同義であり、免疫グロブリンには IgG、IgA、IgM、IgE、IgD が

ある。このうち IgE は、即時型アレルギー反応を媒介する。

・ コホート研究

ある疾病を生じる可能性があるばく露の違いを持つ集団（単純にはばく露群と非ばく露群）を追跡し、両群の疾病発生を比較することで、ばく露と疾病発生との関連を検討する研究方法。

現在から未来に向かって追跡するものを前向きコホート研究（Prospective Cohort Study）という。他方、過去のある時点に遡って対象集団を設定し、そこから現在に向かって追跡するものを後向きコホート研究（Retrospective Cohort Study）という。

・ サイトカイン

生体諸組織の細胞が産生し、細胞間相互作用に関与する低分子タンパク質の生物活性因子の総称。免疫応答には多様なサイトカインが関与する。

・ ジスルフィド結合（S-S 結合）

アミノ酸配列内のシステイン残基同士の結合のこと。タンパク質の三次構造及び四次構造を強化する。

・ 食物依存性運動誘発アナフィラキシー

特定の食物摂取後の運動によってアナフィラキシー症状が誘発される疾患。原因食物の摂取のみ又は運動のみでは症状は出現されない。

・ 食物経口負荷試験

アレルギーが確定しているか、若しくは疑われる食品/食物を単回又は複数回に分けて摂取させて症状の有無を確認する検査である。原因食物の診断や誘発閾値の決定に有用である。

・ 二重盲検プラセボ対照食物負荷試験

食物経口負荷試験の方法の一つで最も正確な方法。負荷試験を指示する者と準備する者だけがどちらが被疑食物を含有するのかプラセボ（被疑食物を含有していないもの）なのかを知り、被験者だけでなく投与する検者にも分からない状況で行う方法である。心因性反応や口腔内違和感、痒痒感、腹痛、頭痛などの主観的な症状のために判定困難な症例で必要となる。

・ PCR 法

Polymerase Chain Reaction の略で、ポリメラーゼ連鎖反応ともいう。極めて微量な遺

伝子 (DNA) を含む溶液の中から標的とする特定の DNA 領域 (数十から数千塩基対) を短時間で効率的に大量に増やす技術。細胞分裂の際に DNA が複製されるときには、二本鎖のらせん構造となっている DNA がほどけて 1 本ずつになり、それぞれの鎖を鋳型にしてペアになる DNA が酵素で合成されるが、PCR はこのような DNA 複製の反応を試験管の中で繰り返し行う方法である。増幅することによって、標的とする特定の DNA 領域を定性的又は定量的に検出できる。

・皮膚プリックテスト (SPT)

Skin Prick Test の略で、即時型食物アレルギーの原因を診断するための皮膚テスト。SPT 陽性は特異的 IgE 抗体の存在を示すが、それだけでは食物アレルギーの診断根拠とはならない。

・ベンチマークドーズ法

化学物質や要因のばく露量と当該物質等によりもたらされる有害影響の発生の頻度又は量との関係 (用量反応関係) に、数理モデルを当てはめて得られた用量反応曲線から、有害影響の発現率等の反応量に関してバックグラウンドに比して一定の変化 (Benchmark Response: BMR) をもたらず用量 (Benchmark Dose: BMD) 及びその信頼区間の下限值である Benchmark Dose Lower confidence limit: BMDL を算出し、それをリスク評価における POD^{※1} (Point of Departure) として役立てる方法。

なお、本評価書における ED_p (Eliciting Dose) ^{※2} は、BMR を p% に設定した際の BMD_p に相当する。

※1 POD

各種の動物試験や疫学研究から得られた用量反応評価の結果から得られる値で、通常、無毒性量 (NOAEL) やベンチマークドーズの信頼下限値 (BMDL) を指す。健康影響に基づく指標値 (HBGV) を設定する際や、ばく露マージン (MOE) を算出する際等に用いられる。国際的には、Reference Point ということもある。

※2 ED_p (Eliciting Dose)

アレルギーを有する集団の p% においてアレルギー反応を引き起こす可能性のある食品/食物に含まれるアレルゲン量。

・メイラード反応

メイラード反応は、食品中のタンパク質、ペプチドあるいは遊離アミノ酸と還元糖 (のカルボニル基) で起こる化学反応で、褐変反応 (食品が茶色に変化する化学反応) の一つ。食品の色や風味の生成に関与して、こんがりとした焼き色や香ばしさなどを生み出す。またメイラード反応によりアレルゲンタンパク質の構造を変化させ、アレルゲン性の増強や減弱に関わる。

- ・ **有病率（有病割合）**

ある一時点における集団内の特定の健康状態（主に疾病）を有する者の割合のこと。
有病率と言われることが多い。

（例）疾病 A の有病率＝ある集団の疾病 A を有する者の数÷その集団の全員の数

- ・ **罹患率**

一定の観察期間における集団での疾病発生の率。

有病率は一時点での患者の割合であるのに対し、罹患率は一定の期間内に新たに発生する患者数の指標である。

<参照>

1. 日本小児アレルギー学会食物アレルギー委員会（監修：海老澤元宏，伊藤浩明，藤澤隆夫）：食物アレルギー診療ガイドライン 2016《2018年改訂版》。協和企画，東京，2018，183p.
2. 伊藤浩明：食物アレルギーのすべて 基礎から臨床・社会的対応まで。診断と治療社，東京，2016，363p.
3. Prescott SL, Pawankar R, Allen KJ, Campbell DE, Sinn JK, Fiocchi A et al.: A global survey of changing patterns of food allergy burden in children. *World Allergy Organ J.* 2013 Dec 4;6(1):21
4. Hourihane JO, Dean TP, Warner JO.: Peanut allergy in relation to heredity, maternal diet, and other atopic diseases: results of a questionnaire survey, skin prick testing, and food challenges. *BMJ.* 1996 Aug 31;313(7056):518-21
5. Tsai HJ, Kumar R, Pongracic J, Liu X, Story R, Yu Y: Familial aggregation of food allergy and sensitization to food allergens: a family-based study. *Clin Exp Allergy.* 2009 Jan;39(1):101-9
6. Dean T, Venter C, Pereira B, Arshad SH, Grundy J, Clayton CB et al.: Patterns of sensitization to food and aeroallergens in the first 3 years of life. *J Allergy Clin Immunol.* 2007 Nov;120(5):1166-71
7. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Cardona V et al.: The epidemiology of food allergy in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2014 Jan;69(1):62-75
8. Hong X, Tsai HJ, and Wang X: Genetics of Food allergy. *Curr Opin Pediatr.* 2009 December ; 21(6): 770-776
9. Negoro T, Orihara K, Irahara T, Nishiyama H, Hagiwara K, Nishida R et al.: Influence of SNPs in cytokine-related genes on the severity of food allergy and atopic eczema in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2006 Dec;17(8):583-90
10. Brown SJ, Asai Y, Cordell HJ, Campbell LE, Zhao Y, Liao H et al.: Loss-of-function variants in the filaggrin gene are a significant risk factor for peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Mar;127(3):661-7
11. Brough HA, Simpson A, Makinson K, Hankinson J, Brown S, Douiri A et al.: Peanut allergy: effect of environmental peanut exposure in children with filaggrin loss-of-function mutations. *J Allergy Clin Immunol.* 2014 Oct;134(4):867-875.e1
12. Tsakok T, Marrs T, Mohsin M, Baron S, du Toit G, Till S, Flohr C; Does atopic dermatitis cause food allergy? A systematic review. *J Allergy Clin Immunol.* 2016 Apr;137(4):1071-1078
13. Flohr C, Perkin M, Logan K, Marrs T, Radulovic S, Campbell LE et al.: Atopic dermatitis

- and disease severity are the main risk factors for food sensitization in exclusively breastfed infants. *J Invest Dermatol.* 2014 Feb;134(2):345-350
14. Perry TT, Conover-Walker MK, Pomés A, Chapman MD, Wood RA.: Distribution of peanut allergen in the environment. *J Allergy Clin Immunol.* 2004a May;113(5):973-976
 15. Brough HA, Makinson K, Penagos M, Maleki SJ, Cheng H, Douiri A et al.: Distribution of peanut protein in the home environment. *J Allergy Clin Immunol.* 2013 Sep;132(3):623-629
 16. Fox AT, Sasieni P, du Toit G, Syed H, Lack G.: Household peanut consumption as a risk factor for the development of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2009 Feb;123(2):417-423
 17. Brough HA, Liu AH, Sicherer S, Makinson K, Douiri A, Brown SJ et al.: Atopic dermatitis increases the effect of exposure to peanut antigen in dust on peanut sensitization and likely peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2015 Jan;135(1):164-170
 18. Tanaka K, Matsui T, Sato A, Sasaki K, Nakata J, Nakagawa T et al.: The relationship between the season of birth and early-onset food allergies in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015 Nov;26(7):607-613
 19. Matsui T, Tanaka K, Nakagawa T, Sasaki K, Nakata J, Sugiura S et al.: Sun exposure inversely related to food sensitization during infancy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015 Nov;26(7):628-633
 20. Camargo CA Jr, Clark S, Kaplan MS, Lieberman P, Wood RA.: Regional differences in EpiPen prescriptions in the United States: the potential role of vitamin D. *J Allergy Clin Immunol.* 2007 Jul;120(1):131-136
 21. Hoyos-Bachiloglu R, Morales PS, Cerda J, Talesnik E, González G, Camargo CA Jr, et al.: Higher latitude and lower solar radiation influence on anaphylaxis in Chilean children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014 Jun;25(4):338-343
 22. Nocerino R, Leone L, Cosenza L, Berni Canani R.: Increasing rate of hospitalizations for food-induced anaphylaxis in Italian children: An analysis of the Italian Ministry of Health database. *J Allergy Clin Immunol.* 2015 Mar;135(3):833-5.e3
 23. Du Toit G, Sayre PH, Roberts G, Sever ML, Lawson K, Bahnson HT et al.: Effect of Avoidance on Peanut Allergy after Early Peanut Consumption. *N Engl J Med.* 2016 Apr 14;374(15):1435-1443
 24. Natsume O, Kabashima S, Nakazato J, Yamamoto-Hanada K, Narita M, Kondo M et al.: Two-step egg introduction for prevention of egg allergy in high-risk infants with eczema (PETIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2017 Jan 21;389(10066):276-286
 25. Palmer DJ, Metcalfe J, Makrides M, Gold MS, Quinn P, West CE et al.: Early regular egg

- exposure in infants with eczema: A randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2013 Aug;132(2):387-392
26. Palmer DJ, Sullivan TR, Gold MS, Prescott SL, Makrides M: Randomized controlled trial of early regular egg intake to prevent egg allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2017 May;139(5):1600-1607
 27. 福家辰樹,大矢幸弘, 海老澤元宏, 伊藤浩明, 相原雄幸, 伊藤節子他: 鶏卵アレルギー発症予防に関する提言. 日本小児アレルギー学会食物アレルギー委員会. 2017
 28. Lack G, Fox D, Northstone K, Golding J; Avon Longitudinal Study of Parents and Children Study Team.: Factors associated with the development of peanut allergy in childhood. *N Engl J Med.* 2003 Mar 13;348(11):977-985
 29. Natsume O, Ohya Y: Recent advancement to prevent the development of allergy and allergic diseases and therapeutic strategy in the perspective of barrier dysfunction. *Allergol Int.* 2018 Jan;67(1):24-31
 30. Matsumoto K, Mori R, Miyazaki C, Ohya Y, Saito H; Are both early egg introduction and eczema treatment necessary for primary prevention of egg allergy? *J Allergy Clin Immunol.* 2018 Jun;141(6):1997-2001
 31. 木戸博: 平成27~28年度食品安全委員会食品健康影響評価技術研究「食品に対する乳児期のアレルギー性反応獲得メカニズムと発症リスク評価」報告書. 2017
 32. 斎藤博久: 平成27~28年度食品安全委員会食品健康影響評価技術研究「食品ごとの「IgE抗体の作らせやすさ」を測定する系の樹立に関する研究」報告書. 2017
 33. 木戸博: 平成29~30年度食品安全委員会食品健康影響評価技術研究「食物アレルギーと経口免疫寛容の成立機序の違いとアナフィラキシーの発症機序から見たリスク評価」報告書. 2019
 34. 穂山浩: 食品分析の前処理と実際. 中村洋監修. 日刊工業新聞社. 172-178. 2020
 35. EFSA: Scientific Opinion on the evaluation of allergenic foods and food ingredients for labelling purposes. *EFSA Journal* 2014; 12(11):3894, 2014
 36. 豆越 慎一: ELISA による特定原材料の検出について(2). *食衛誌* 2002; 43(4): J277-279
 37. Kato S, Yagi T, Kato A, Yamamoto S, Akimoto M, Arihara K. Interlaboratory Study of ELISA Kits for the Detection of Egg and Milk Protein in Processed Foods. *J AOAC Int.* 2015 May-Jun;98(3):810-816
 38. 柴原裕亮, 岡道弘, 富永桂, 猪井俊敬, 梅田衛, 畝尾規子他: サンドイッチ ELISA 法による食品中の甲殻類アレルギーの検出. *日本食品科学工学会誌* 2007; 54(6): 280-286
 39. Seiki K, Oda H, Yoshioka H, Sakai S, Urisu A, Akiyama H et al: A reliable and sensitive immunoassay for the determination of crustacean protein in processed foods. *J Agric Food*

- Chem. 2007 Nov 14;55(23):9345-50
40. 消費者庁: 食品表示基準について (平成 27 年 3 月 30 日消食表第 139 号消費者庁次長通知、最終改正令和 2 年 6 月 18 日消食表第 210 号) . 2020a
 41. Akiyama H, Imai T, Ebisawa M: Japan Food Allergen Labeling Regulation – History and Evaluation, *Adv. Food Nutr. Res* 2011; 62: 139-171
 42. Shoji M, Adachi R, Akiyama H: Japanese Food Allergen Labeling Regulation: An Update. *J. AOAC Int* 2018; 101(1): 8-13
 43. 一般社団法人日本アレルギー学会: アナフィラキシーガイドライン. 2014 年
 44. 厚生労働省健康局がん・疾病対策課; 第 1 回アレルギー疾患対策推進協議会資料 2「アレルギー疾患の現状等」. 2016
 45. 厚生労働省; 人口動態統計. 1999~2019
 46. Ando H, Movérare R, Kondo Y, Tsuge I, Tanaka A, Borres MP et al: Utility of ovomucoid-specific IgE concentrations in predicting symptomatic egg allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 122: 583-588
 47. Komata T, Söderström L, Borres MP, Tachimoto H, Ebisawa M: The predictive relationship of food-specific serum IgE concentrations to challenge outcomes for egg and milk varies by patient age. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119(5): 1272-1274
 48. 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(suppl1): 54-61
 49. Ocmant A, Mulier S, Hanssens L, Goldman M, Casimir G, Mascart F et al: Basophil activation tests for the diagnosis of food allergy in children. *Clin Exp Allergy* 2009; 39: 1234-1245
 50. Hoffmann HJ, Santos AF, Mayorga C, Nopp A, Eberlein B, Ferrer M et al: The clinical utility of basophil activation testing in diagnosis and monitoring of allergic disease. *Allergy.* 2015 Nov;70(11):1393-405
 51. Longo G1, Barbi E, Berti I, Meneghetti R, Pittalis A, Ronfani L, et al.: Specific oral tolerance induction in children with very severe cow's milk-induced reactions. *J Allergy Clin Immunol.* 2008 Feb;121(2):343-7
 52. Staden U, Blumchen K, Blankenstein N, Dannenberg N, Ulbricht H, Dobberstein K et al.: Rush oral immunotherapy in children with persistent cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2008 Aug;122(2):418-9
 53. Hofmann AM, Scurlock AM, Jones SM, Palmer KP, Lokhnygina Y, Steele PH et al.: Safety of a peanut oral immunotherapy protocol in children with peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2009 Aug;124(2):286-91, 291.e1-6
 54. Burks AW, Jones SM, Wood RA, Fleischer DM, Sicherer SH, Lindblad, RW.: Oral

- Immunotherapy for Treatment of Egg Allergy in Children. *N Engl J Med*. 2012a July 19; 367(3): 233–243
55. Itoh N, Itagaki Y, Kurihara K.: Rush specific oral tolerance induction in school-age children with severe egg allergy: one year follow up. *Allergol Int*. 2010 Mar;59(1):43-51
 56. Sudo K, Taniuchi S, Takahashi M, Soejima K, Hatano Y, Nakano K et al.: Home-based oral immunotherapy (OIT) with an intermittent loading protocol in children unlikely to outgrow egg allergy. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2014 Feb 26;10(1):11
 57. Kaneko H, Teramoto T, Kondo M, Morita H, Ohnishi H, Orii K et al.: Efficacy of the slow dose-up method for specific oral tolerance induction in children with cow's milk allergy: comparison with reported protocols. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2010;20(6):538-9
 58. 藤野歩, 栗原和幸: アナフィラキシー型小麦アレルギーに対する急速特異的経口耐性誘導の2例. *アレルギー* 2010年; 59(11): 1580-1584
 59. Sato S, Utsunomiya T, Imai T, Yanagida N, Asaumi T, Ogura K et al.: Wheat oral immunotherapy for wheat-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Oct;136(4):1131-3.e7
 60. Nozawa A, Okamoto Y, Movérare R, Borres MP, Kurihara K.: Monitoring Ara h 1, 2 and 3-sIgE and sIgG4 antibodies in peanut allergic children receiving oral rush immunotherapy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014 Jun;25(4):323-8
 61. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, et al.: Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Summary of the NIAID-Sponsored Expert Panel Report. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 129: 1105-1118
 62. Burks AW, Tang M, Sicherer S, Muraro A, Eigenmann PA, Ebisawa M et al.: ICON: food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012b Apr;129(4):906-20
 63. de Silva D, Geromi M, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al.: Acute and long-term management of food allergy: systematic review. *Allergy*. 2014 Feb;69(2):159-67
 64. 独立行政法人国立病院機構相模原病院: 平成 30 年度食物アレルギーに関する食品表示に関する調査研究事業報告書. 2019
 65. 消費者庁: 平成 27 年度食物アレルギーに関する食品表示に関する調査研究事業報告書. 2016
 66. 消費者庁: 平成 24 年度即時型食物アレルギーによる健康被害の実態調査報告書. 2013
 67. 今井孝成: 厚生労働科学研究費補助金免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業「食物アレルギーの発症・重症化予防に関する研究」平成 18~20 年度総合研究報告書. 2009

68. 海老澤元宏: 厚生労働科学研究費補助金免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業「食物等によるアナフィラキシー反応の原因物質(アレルギー)の確定、予防・予知法の確率に関する研究」平成17年度総括・分担研究報告書. 2006
69. 柳田紀之, 佐藤さくら, 村田淳子, 瀬戸昭子, 西迫真, 海老澤元宏: 相模原市保育所における食物アレルギー疾患生活管理指導表を用いた食物アレルギーの実態調査. アレルギー 2016a; 65(6): 785-793
70. 東京都健康安全研究センター: アレルギー疾患に関する3歳児全都調査報告書(令和元年度) 2020
71. 東京慈恵会医科大学: 厚生労働省平成27年度子ども・子育て支援推進調査研究事業 補助型調査研究「保育所入所児童のアレルギー疾患罹患状況と保育所におけるアレルギー対策に関する実態調査」調査報告書. 2016
72. 伊藤玲子, 石田華, 只木弘美, 横田俊平, 相原雄幸: 横浜市内幼稚園児における食物アレルギーの実態調査ー幼稚園教諭と保護者アンケート調査ー. 日本小児アレルギー学会誌 2005; 19(2): 216-221
73. 今井孝成, 板橋家頭夫: 学校給食における食物アレルギーの実態. 日本小児科学会誌 2005; 119: 1117-1122
74. 今井孝成: 即時型食物アレルギー疫学調査. 日本小児アレルギー学会誌 2004; 18(1): 53-58
75. 厚生労働省, 農林水産省: 第16回食品の表示に関する共同会議資料「食物アレルギー発症回避のための患者実態調査結果」. 2004
76. Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Sodergren E et al. The prevalence of food allergy: A meta-analysis. J Allergy Clin Immunol. 2007; 120(3): 638-646
77. 神奈川県衛生研究所: 食物アレルギー発症予防事業 総合研究報告書. 2006
78. Yamamoto-Hanada K, Pak K, Saito-Abe M, Yang L, Sato M, Irahara M et al.: Allergy and immunology in young children of Japan: The JECS cohort. World Allergy Organ J. 2020 Nov 7;13(11):100479
79. 渋谷紀子, 斉藤恵美子: 妊娠中/授乳中の母親の鶏卵摂取が乳児期の感作へ与える影響についての検討. 日本小児アレルギー学会誌 2015年; 29(5): 701-708
80. 海老澤元宏: 厚生労働省科学研究費補助金免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業「食物アレルギーの実態及び誘発物質の解明に関する研究」平成14年度総括・分担報告書. 2003
81. 海老澤元宏: 厚生労働省科学研究費補助金免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業「食物等によるアナフィラキシー反応の原因物質(アレルギー)の確定、予防・予知法の確立に関する研究」平成15年度研究報告書. 2004

82. 足立陽子, 中林玄一, 淵沢竜也, 濱道美紀, 岡部美穂, 板沢寿子他: 保育施設における食物アレルギー児に対する食物除去の実態－富山県における調査結果－. 日本小児アレルギー学会誌 2004; 18(1): 100-107
83. 赤澤晃: 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業 (免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業)「アレルギー疾患の全国全年齢有症率および治療ガイドライン普及効果等疫学調査に基づく発症要因・医療体制評価に関する研究」平成 22～24 年度 総合研究報告書. 2013
84. 高橋由利子, 市川誠一, 相原雄幸, 横田俊平: 横浜市の小学生 9 万人を対象としたそばアレルギー罹患率調査－養護教諭へのアンケートから－. アレルギー 1998; 47(1): 26-33
85. 公益財団法人 日本学校保健会: 平成 30 年度・令和元年度児童生徒の健康状態サーベイランス事業報告書. 2020
86. 文部科学省 学校給食における食物アレルギーを有する児童生徒への対応調査結果速報 (学校給食における食物アレルギー対応に関する調査研究協力者会議資料). 2013
87. Yamamoto-Hanada K, Yang L, Ishitsuka K, Ayabe T, Mezawa H, Konishi M et al: Allergic profiles of mothers and fathers in the Japan Environment and Children's study (JECS): a nationwide birth cohort study. World Allergy Organ J. 2017 Aug 7;10(1):24
88. Khor SS, Morino R, Nakazono K, Kamitsuji S, Akita M, Kawajiri M et al: Genome-wide association study of self-reported food reactions in Japanese identifies shrimp and peach specific loci in the HLA-DR/DQ gene region. Sci Rep. 2018 Jan 18;8(1):1069 (Suppl. Table 1S) (GWAS HLA suppl1)
89. Peters RL, Koplin JJ, Gurrin LC, Dharmage SC, Wake M, Ponsonby AL et al: The prevalence of food allergy and other allergic diseases in early childhood in a population-based study: HealthNuts age 4-year follow-up. J Allergy Clin Immunol. 2017 Jul;140(1):145-153
90. Xepapadaki P, Fiocchi A, Grabenhenrich L, Roberts G, Grimshaw KE, Fiandor A et al: Incidence and natural history of hen's egg allergy in the first 2 years of life – the EuroPrevall birth cohort study. Allergy 2016; 71: 350-357
91. Venter C, Pereira B, Voigt K, Grundy J, Clayton CB, Higgins B et al: Prevalence and cumulative incidence of food hypersensitivity in the first 3 years of life. Allergy. 2008 Mar;63(3):354-359
92. Sasaki M, Koplin JJ, Dharmage SC, Field MJ, Sawyer SM, McWilliam V et al: Prevalence of clinic-defined food allergy in early adolescence: The SchoolNuts study. J Allergy Clin Immunol. 2018 Jan;141(1):391-398

93. Pereira B, Venter C, Grundy J, Clayton CB, Arshad SH, Dean T et al: Prevalence of sensitization to food allergens, reported adverse reaction to foods, food avoidance, and food hypersensitivity among teenagers. *J Allergy Clin Immunol*. 2005 Oct;116(4):884-892
94. Lyons SA, Burney PG, Ballmer-Weber BK, Fernandez-Perez M, Barreales L, Clausen M et al: Food allergy in adults: substantial variation in prevalence and causative foods across Europe. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 7: 1920-1928
95. Gelincik A, Büyüköztürk S, Gül H, Işık E, Işsever H, Ozşeker F et al: Confirmed prevalence of food allergy and non-allergic food hypersensitivity in a Mediterranean population. *Clin Exp Allergy*. 2008 Aug;38(8):1333-1341
96. Verrill L, Bruns R, Luccioli S: Prevalence of self-reported food allergy in U.S. adults: 2001, 2006, and 2010. *Allergy Asthma Proc*. 2015 Nov-Dec;36(6):458-467
97. Ohtani K, Sato S, Syukuya A, Asaumi T, Ogura K, Koike Y et al: Natural history of immediate-type hen's egg allergy in Japanese children. *Allergol Int*. 2016 Apr;65(2):153-157
98. 海老澤元宏: 厚生労働省科学研究費補助金感覚器障害免疫・アレルギー等研究事業「食物アレルギーの実態及び誘発物質の解明に関する研究」平成13年度総括・分担研究報告書. 2002
99. Peters RL, Dharmage SC, Gurrin LC, Koplin JJ, Ponsonby AL, Lowe AJ et al.: The natural history and clinical predictors of egg allergy in the first 2 years of life: a prospective, population-based cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Feb;133(2):485-491
100. Sicherer SH, Wood RA, Vickery BP, Jones SM, Liu AH, Fleischer DM et al: The natural history of egg allergy in an observational cohort. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Feb;133(2):492-499
101. 小俣貴嗣, 宿谷明紀, 今井孝成, 田知本寛, 海老澤元宏: ブラインド法乾燥食品粉末食物負荷試験に関する検討(第1報) 非加熱全卵・卵黄負荷試験. *アレルギー* 2009; 58: 524-536
102. 伊藤浩明, 二村昌樹, 高岡有理, 森下雅史, 中西久美子, 坂本龍雄: 当科におけるオープン法による牛乳・鶏卵・小麦負荷試験. *アレルギー* 2008; 57: 1043-1052
103. 柳田紀之, 佐藤さくら, 海老澤元宏: 全卵粉末入りジュースを用いた食物経口負荷試験の検. *アレルギー* 2016b; 65(3): 193-199
104. Boyano Martínez T, García-Ara C, Díaz-Pena JM, Muñoz FM, García Sánchez G, Esteban MM: Validity of specific IgE antibodies in children with egg allergy. *Clin Exp Allergy* 2001 Sep;31(9):1464-1469
105. Perry TT, Matsui EC, Conover-Walker MK, Wood RA: Risk of oral food challenges. *J Allergy Clin Immunol*. 2004b Nov;114(5):1164-1168

106. Celakovská J, Ettlerová K, Ettler K, Vaněčková J: Egg allergy in patients over 14 years old suffering from atopic eczema. *Int J Dermatol.* 2011 Jul;50(7):811-818
107. 原田晋, 堀川達弥, 市橋正光: Food-dependent exercise-induced anaphylaxis (FDEIA) の本邦報告集計による考察. *アレルギー* 2000; 49(11): 1066-1073
108. Asami T, Yanagida N, Sato S, Shukuya A, Nishino M, Ebisawa M: Provocation tests for the diagnosis of food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016 Feb;27(1):44-49
109. Sakai K, Sasaki K, Furuta T, Sugiura S, Watanabe Y, Kobayashi T et al: Evaluation of the results of oral food challenges conducted in specialized and general hospitals. *Asia Pac Allergy* 2017; 7, 234-242
110. 築詰紀子、岩本圭祐、大島由季代、津曲俊太郎、縄手満、吉岡幹朗 他: 食物アレルギーに対する急速経口免疫療法. *KKR 札幌医療センター医学雑誌* 2013 ;10 :48-54
111. 川田康介: 開業外来における食物経口負荷試験 2010 年実施症例のまとめ. *日本小児アレルギー学会誌* 2011;.25:785-793
112. 宇理須厚雄: 厚生労働科学研究費補助金食品の安心・安全確保推進研究事業 (平成 21~22)、食品の安全確保推進研究事業 (平成 23 年度)「科学的知見に基づく食物アレルギー患者の安全管理と QOL 向上に関する研究」平成 21~23 年度総合研究報告書. 2012
113. Akashi M, Yasudo H, Narita M, Nomura I, Akasawa A, Ebisawa M et al.: Randomized controlled trial of oral immunotherapy for egg allergy in Japanese patients. *Pediatr Int.* 2017; 59: 534-539
114. Ballmer-Weber BK, Brockow K, Fiocchi A, Theler B, Vogel L, Ring J et al: Hydrolysed egg displays strong decrease in allergenicity and is well tolerated by egg-allergic patients. *Allergy.* 2016 May;71(5):728-732
115. Blom WM, Vlieg-Boerstra BJ, Kruizinga AG, van der Heide S, Houben GF and Dubois AE: Threshold dose distributions for 5 major allergenic foods in children. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2013; 131, 172-179
116. Meglio P, Giampietro PG, Carello R, Gabriele I, Avitabile S and Galli E: Oral food desensitization in children with IgE-mediated hen's egg allergy: a new protocol with raw hen's egg. *Pediatric Allergy and Immunology* 2013; 24, 75-83
117. Rolinck-Werninghaus C, Niggemann B, Grabenhenrich L, Wahn U and Beyer K: Outcome of oral food challenges in children in relation to symptom-eliciting allergen dose and allergen-specific IgE. *Allergy* 2012; 67, 951-957
118. Orhan F, Karakas T, Cakir M, Aksoy A, Baki A and Gedik Y: Prevalence of immunoglobulin E-mediated food allergy in 6-9-year-old urban schoolchildren in the

- eastern Black Sea region of Turkey. *Clinical and Experimental Allergy* 2009; 39, 1027-1035
119. Benhamou AH, Zamora SA and Eigenmann PA: Correlation between specific immunoglobulin E levels and the severity of reactions in egg allergic patients. *Pediatric Allergy and Immunology* 2008; 19, 173-179
120. Knight AK, Shreffler WG, Sampson HA, Sicherer SH, Noone S, Mofidi S et al: Skin prick test to egg white provides additional diagnostic utility to serum egg white-specific IgE antibody concentration in children. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2006; 117, 842-847
121. Hefle S, Christie L, Sicherer S, Althage K, Burks A, Sampson H et al: Threshold dose for egg allergy determined by oral challenge. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2003; 111, S351
122. Caffarelli C, Cavagni G, Giordano S, Stapane I and Rossi C: Relationship between oral challenges with previously uningested egg and egg-specific IgE antibodies and skin prick tests in infants with food allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1995; 95, 1215-1220
123. Quirce S, Marañón F, Umpiérrez A, De Las Heras M, Fernández-Caldas E and Sastre J: Chicken serum albumin (Gal d 5) is a partially heat-labile inhalant and food allergen implicated in the bird-egg syndrome. *Allergy* 2001; 56: 754-762
124. Fremont S, Kanny G, Nicolas JP and Moneret-Vautrin DA: Prevalence of lysozyme sensitization in an egg-allergic population. *Allergy*, 1997;52:224-228
125. Madsen CB, Hattersley S, Buck J, Gendel SM, Houben GF, Hourihane JO et al: Approaches to risk assessment in food allergy: report from a workshop "developing a framework for assessing the risk from allergenic foods". *Food and Chemical Toxicology* 2009; 47, 480-489
126. Crevel RW, Baumert JL, Baka A, Houben GF, Knulst AC, Kruizinga AG et al: Development and evolution of risk assessment for food allergens. *Food and Chemical Toxicology* 2014; 67, 262-276
127. Taylor SL, Baumert JL, Kruizinga AG, Remington BC, Crevel RW, Brooke-Taylor S et al: Establishment of reference doses for residues of allergenic foods: report of the VITAL Expert Panel. *Food and Chemical Toxicology* 2014; 63, 9-17
128. Remington BC, Westerhout J, Meima MY, Blom WM, Kruizinga AG, Wheeler MW et al: Updated population minimal eliciting dose distributions for use in risk assessment of 14 priority food allergens. *Food Chem Toxicol.* 2020 Mar 13;139:111259

129. Eller E, Hansen TK and Bindslev-Jensen C: Clinical thresholds to egg, hazelnut, milk and peanut: results from a single-center study using standardized challenges. *Annals of Allergy, Asthma, and Immunology* 2012, 108, 332-336
130. WHO/IUIS Allergen Nomenclature Sub-Committee; Allergen Nomenclature. <http://allergen.org/>
131. Mine Y, M Yang: Recent advances in the understanding of egg allergens: Basic, industrial, and clinical perspectives. *J Agric Food Chem.* 2008 Jul 9;56(13):4874-4900
132. Amo A, Rodríguez-Pérez R, Blanco J, Villota J, Juste S, Moneo I et al: Gal d 6 is the second allergen characterized from egg yolk. *J Agric Food Chem.* 2010 Jun 23;58(12):7453-7457
133. Matsuo H, Yokooji T, Taogoshi T: Common food allergens and their IgE-binding epitopes. *Allergol Int.* 2015 Oct;64(4):332-343
134. Mine Y, P Rupa: Fine mapping and structural analysis of immunodominant IgE allergenic epitopes in chicken egg ovalbumin. *Protein Eng.* 2003 Oct;16(10):747-52
135. Tong P, Gao J, Chen H, Li X, Zhang Y, Jian S et al: Effect of heat treatment on the potential allergenicity and conformational structure of egg allergen ovotransferrin. *Food Chem* 2012; 131: 603-610
136. Chang JY, Li L.: The unfolding mechanism and the disulfide structures of denatured lysozyme. *FEBS Lett.* 2002 Jan 30;511(1-3):73-78
137. Polverino de Laureto P, Frare E, Gottardo R, Van Dael H, Fontana A: Partly folded states of members of the lysozyme/lactalbumin superfamily: A comparative study by circular dichroism spectroscopy and limited proteolysis. *Protein Sci.* 2002 Dec;11(12):2932-2946
138. Jiménez-Saiz R, Benedé S, Miralles B, López-Expósito I, Molina E, López-Fandiño R: Immunological behavior of in vitro digested egg-white lysozyme. *Mol Nutr Food Res.* 2014 Mar;58(3):614-624
139. UniProt consortium; The Universal Protein Resource (UniProt), UniProt knowledgebase (UniProtKB) - P19121 (ALBU_CHICK). <https://www.uniprot.org/uniprot/P19121>
140. De Silva C, Dhanapala P, Doran T, Tang MLK, Suphioglu C: Molecular and immunological analysis of hen's egg yolk allergens with a focus on YGP42 (Gal d 6). *Mol Immunol.* 2016 Mar;71:152-160
141. Verhoeckx KCM, Vissers YM, Baumert JL, Faludi R, Feys M, Flanagan S et al: Food processing and allergenicity. *Food Chem Toxicol.* 2015 Jun;80:223-240
142. Hildebrandt S, Kratzin HD, Schaller R, Fritsché R, Steinhart H, Paschke A: In vitro determination of the allergenic potential of technologically altered hen's egg. *J Agric Food Chem.* 2008 Mar 12;56(5): 1727-1733

143. 小池由美, 柳田紀之, 今井孝成, 佐藤さくら, 海老澤元宏: 加熱鶏卵 1 個が摂取可能になった児に対する全卵マヨネーズ負荷試験. 日本小児アレルギー学会誌, 2016; 30(4): 562-566
144. Urisu A, Ando H, Morita Y, Wada E, Yasaki T, Yamada K et al: Allergenic activity of heated and ovomucoid-depleted egg white. *J Allergy Clin Immunol*. 1997 Aug;100(2):171-176
145. Hoffman DR: Immunochemical identification of the allergens in egg white. *J Allergy Clin Immunol*. 1983 May;71(5):481-486
146. Bernhisel-Broadbent J, Dintzis HM, Dintzis RZ, Sampson HA et al: Allergenicity and antigenicity of chicken egg ovomucoid (Gal d III) compared with ovalbumin (Gal d I) in children with egg allergy and in mice. *J Allergy Clin Immunol*. 1994 Jun;93(6):1047-1059
147. 佐藤さくら, 伊藤浩明, 宇理須厚雄, 漢人直之, 中川朋子, 柘植郁哉 他: 好塩基球ヒスタミン遊離試験「アラポート®HRT」の鶏卵アレルギー診断への有用性 (多施設共同研究) . *アレルギー* 2015;64(2):136-148
148. Netting M, Donato A, Makrides M, Gold M, Quinn P, Penttila I: Allergenicity of pasteurized whole raw Hen's egg compared with fresh whole raw Hen's egg. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015 May;26(3):234-238
149. Shin M, Han Y, Ahn K: The Influence of the Time and Temperature of Heat Treatment on the Allergenicity of Egg White Proteins. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2013a Mar;5(2):96-101
150. Mine Y, Zhang JW: Comparative studies on antigenicity and allergenicity of native and denatured egg white proteins. *J Agric Food Chem*. 2002 Apr 24;50(9):2679-2683
151. Jiménez-Saiz R, Belloque J, Molina E, López-Fandiño R: Human immunoglobulin E (IgE) binding to heated and glycated ovalbumin and ovomucoid before and after in vitro digestion. *J Agric Food Chem*. 2011 Sep 28;59(18):10044-10051
152. Martos G, Lopez-Exposito I, Bencharitiwong R, Berin MC, Nowak-Węgrzyn A: Mechanisms underlying differential food allergy response to heated egg. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Apr;127(4):990-997
153. 小澤慶子, 加藤保子: 卵料理および加工品中の塩溶性オボムコイド量から求めたアレルギー活性. *日本食品科学工学会誌* 2002 ; 49(3) : 145-154
154. 坂井堅太郎, 松岡葵, 牛山優, 下田妙子, 上田伸男: ゆで卵の作成と放置に伴うオボムコイドの卵黄への浸透. *アレルギー* 1998; 47(11): 1176-1181
155. Kato Y, Watanabe H, Matsuda T: Decrease in ovomucoid antigenicity in the processes of breadmaking supplemented with egg white. *Food Sci Technol Int* 1997; 3(4): 362-365

156. Shin M, Lee J, Ahn K, Lee SI, Han Y: The influence of the presence of wheat flour on the antigenic activities of egg white protein. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2013b Jan;5(1):42-47
157. Kato Y, Watanabe H, Matsuda T: Ovomuroid rendered insoluble by heating with wheat gluten but not with milk casein. *Biosci Biotechnol Biochem.* 1999;63(7):198-201
158. Takagi K, Teshima R, Okunuki H, Itoh S, Kawasaki N, Kawanishi T et al.: Kinetic analysis of pepsin digestion of chicken egg white ovomucoid and allergenic potential of pepsin fragments. *Int. Arch. Allergy Immunol* 2005a; 136;23-32
159. Szépfalusi Z, Ebner C, Pandjaitan R, Orlicek F, Scheiner O, Boltz-Nitulescu G et al: Egg yolk a-livetin (chicken serum albumin) is a cross-reactive allergen in the bird-egg syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 1994 May;93(5):932-942
160. Langeland T: A clinical and immunological study of allergy to hen's egg white. VI. Occurrence of proteins cross-reacting with allergens in hen's egg white as studied in egg white from turkey, duck, goose, seagull, and in hen egg yolk, and hen and chicken sera and flesh. *Allergy.* 1983 Aug;38(6):399-412
161. Alessandri C, Calvani M Jr, Rosengart L, Madella C: Anaphylaxis to quail egg. *Allergy* 2005; 60: 128-129
162. 穂山浩, 酒井信夫, 佐伯宏樹, 渡辺一彦, 赤澤晃, 宇理須厚雄: アレルゲンの交叉反応性. *小児内科* 2007; 39(4):558-563
163. Micozzi S, Bartolomé B, Sanchís-Merino ME, Alfaya T, Aldunate T, Diaz M et al: Hypersensitivity to quail egg proteins: What about hen egg? *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2016;26(5):316-318
164. Fernández Cortés S, Fernández García A, Armentia Medina A, Pineda F: Duck egg allergy in a patient who tolerates hen's eggs. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2013;23(2):135-136
165. Añíbarro B, Seoane FJ, Vila C, Lombardero M et al: Allergy to eggs from duck and goose without sensitization to hen egg proteins. *J Allergy Clin Immunol.* 2000 Apr;105(4):834-836
166. Shimizu Y, Kishimura H, Kanno G, Nakamura A, Adachi R, Akiyama H et al: Molecular and immunological characterization of beta'-component (Onc k 5), a major IgE-binding protein in chum salmon roe. *Int Immunol.* 2014 Mar;26(3):139-147
167. Kondo Y, Kakami M, Koyama H, Yasuda T, Nakajima Y, Kawamura M et al: IgE cross-reactivity between fish roe (salmon, herring and Pollock) and chicken egg in patients anaphylactic to salmon roe. *Allergol Int* 2005; 54(2):317-323

168. Takagi K, Teshima R, Okunuki H, Hachisuka A, Sawada J, Kojima K. et al: Survey of food and airborne allergen-specific IgE levels in a general population of 3-year-old Japanese children. *Allergol Int.* 2005b; 54:581-587
169. 農林水産省: 鶏卵流通統計調査 (令和元年) . 2020a
170. 農林水産省: 食料需給表. 2020b
171. 農林水産省: 食肉鶏卵をめぐる情勢 令和3年1月. 2021
172. 独立行政法人国立健康・栄養研究所: 平成22年度厚生労働省食品等試験検査費事業 食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書. 2011
173. 佐々木敏: 厚生労働省行政推進調査事業費補助金循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業「食事摂取基準を用いた食生活改善に資するエビデンスの構築に関する研究」平成28年度総括・分担研究報告書. 2017
174. 文部科学省: 令和元年度学校給食栄養報告. 2020a
https://www.mext.go.jp/b_menu/toukei/chousa05/eiyou/gaiyou/1406811_00002.htm
175. 文部科学省 科学技術・学術審議会資源調査分科会: 日本食品標準成分表2020年版(八訂) . 2020b
176. 「加工食品のアレルゲン含有量早見表」検討委員会: 平成25年度消費者庁消費者政策調査費 加工食品のアレルゲン含有量早見表. 2014
177. 萩野賀世, 寺井朗子, 大貝真実, 中野久子, 笹本剛生: 食品中の特定原材料(卵, 乳, 小麦, そば)の検査結果(平成27年度~平成28年度). *東京健安研セ年報.* 2017; 68: 137-141
178. 秋山晴代, 渡邊裕子, 甲斐茂美, 宮沢眞紀: 神奈川県における過去10年間のアレルゲンを含む食品の検査結果について. *神奈川衛研報告.* 2016; 46: 46-48
179. 渡邊裕子, 赤星千絵, 濟田清隆, 関戸春子, 橋口成喜, 渡部健二郎ら: 特定原材料検査(乳・卵)における新・旧検査方法の比較. *食衛誌* 2011; 52(1): 71-77
180. 渡邊裕子, 甲斐茂美, 三谷智雄, 横山洋司, 岸美智子: 食肉加工品および冷凍食品からのアレルギー物質(卵・乳)の検出に関する検討. *食衛誌.* 2005; 46(6): 139-147
181. 影山温子, 芦田拓, 西山佳央里, 徳橋慎介, 平松佐穂, 高宮真美ら: アレルギー物質を含む食品調査について(平成22~平成24年度). *高知衛研報.* 2013; 59: 53-58
182. 立野幸治, 藤原美智子, 津田元彦, 三浦泉: 山口県内を流通する食品中のアレルギー特定原材料検査事例について(平成16年度~平成18年度). *山口県環境保健センター所報.* 2006; 49: 52-55
183. 斎藤博久: 平成29年度食品安全委員会食品健康影響評価技術研究「アレルギー物質を含む食品についてのリスク評価方法の確立に関する研究」報告書. 2018
184. 消費者庁: 食品表示基準Q&Aについて(平成27年3月30日消食表第140号消費者庁食品表示企画課長通知、最終改正令和2年3月27日消食表第90号) . 2020b
185. 消費者庁: 食品表示法に基づくアレルゲン表示に係る指示・命令実績. 2020c

186. 東京都福祉保健局：食品衛生関係事業報告．令和元年版 .2019a
(https://www.fukushihoken.metro.tokyo.lg.jp/shokuhin/foods_archives/publications/foodHygiene/index.html)
187. 東京都福祉保健局：食品衛生関係事業報告．平成 30 年版 .2018
(https://www.fukushihoken.metro.tokyo.lg.jp/shokuhin/foods_archives/publications/foodHygiene/index.html)
188. 東京都福祉保健局：食品衛生関係違反処理集計表「食品表示法に基づく検査品目数及び違反品目数（平成 30 年度実施分）」．2020
(https://www.fukushihoken.metro.tokyo.lg.jp/shokuhin/foods_archives/publications/violationHandling/index.html)
189. 東京都福祉保健局：食品衛生関係違反処理集計表「食品表示法に基づく検査品目数及び違反品目数（平成 29 年度実施分）」 .2019b
(https://www.fukushihoken.metro.tokyo.lg.jp/shokuhin/foods_archives/publications/violationHandling/index.html)
190. 消費者庁リコール情報サイト (<https://www.recall.caa.go.jp/>) (2020 年 10 月 7 日時点) .2020d
191. 海老澤元宏：アレルギー表示に関する患者調査. 厚生労働科学研究費補助金（食品の安心・安全確保推進研究事業）「科学的知見に基づく食品表示に関する研究」（主任研究者 宇理須厚雄）分担研究報告書. 平成 20 年度 総括・分担研究報告書. 2013; 51-55
192. WHO: WHO Technical Report Series 896. Evaluation of certain food additives (Fifty-third report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). 2000
193. Codex Alimentarius Commission: JOINT FAO/WHO FOOD STANDARDS PROGRAMME CODEX ALIMENTARIUS COMMISSION Forty-first Session Report. 2018
194. Codex Alimentarius Commission: REPORT OF THE 51st SESSION OF THE CODEX COMMITTEE ON FOOD HYGIENE. 2019a
195. Codex Alimentarius Commission: JOINT FAO/WHO FOOD STANDARDS PROGRAMME CODEX ALIMENTARIUS COMMISSION Forty-second Session Report. 2019b
196. Codex Alimentarius Commission: JOINT FAO/WHO FOOD STANDARDS PROGRAMME CODEX ALIMENTARIUS COMMISSION Forty-third Session Virtual Report.2020
197. WHO and FAO: Ad hoc joint FAO/WHO Expert Consultation on Risk Assessment of Food Allergens. 2020
198. FAO: FAO Activities and Codex Work on Food Allergens. 2020

199. U.S. Food and Drug Administration (FDA): The Threshold Working Group, Approaches to establish thresholds for major food allergens and for gluten in food. 2006
200. Health Canada: Health Canada Bureau of Chemical Safety: The Canadian Criteria for the Establishment of New Priority Food Allergens. 2009a
201. Health Canada: Mustard: A Priority Food Allergen in Canada - A Systematic Review. 2009b
202. Health Canada: Garlic & Onions: Insufficient Evidence to Include on the List of Priority Food Allergens in Canada - A Systematic Review. 2009c
203. FOOD STANDARDS Australia New Zealand: Review of the regulatory management of food allergens. 2010
204. FOOD STANDARDS Australia New Zealand (FSANZ) : Supporting document 1. Risk assessment (at Approval) – Proposal P1026 Lupin as an Allergen. 2017
205. FOOD STANDARDS Australia New Zealand (FSANZ) : Allergen labelling (May 2017b) <https://www.foodstandards.gov.au/consumer/labelling/Pages/Allergen-labelling-.aspx>
206. Codex Alimentarius Commission: REPORT OF THE TWENTY-SECOND SESSION OF THE CODEX COMMITTEE ON FOOD LABELLING. 1993
207. Codex Alimentarius Commission: REPORT OF THE TWENTY-FOURTH SESSION OF THE CODEX COMMITTEE ON FOOD LABELLING Ottawa, Canada, 14-17 May 1996. no. July, pp. 2–7, 1997
208. Codex Alimentarius Commission: General Standard for the Labelling of Prepackaged Foods. 2010
209. EC: EUROPEAN COMMISSION: food science and techniques. Reports of the Scientific Committee for Food (37th series). 1997
210. EFSA: Opinion of the Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from the Commission relating to the evaluation of allergenic foods for labelling purposes (Request N° EFSA-Q-2003-016) EFSA Journal 2004; 32, 1-197.