

**アレルゲンを含む食品（牛乳）**

はじめに

一般的には無害な食物が特定の人に不利益な反応をもたらす場合、それが抗原特異的な免疫学的機序によるものは食物アレルギー、抗原特異的な免疫学的機序によらないものは食物不耐症と呼ばれます。本ファクトシートでは、アレルゲンを含む食品「牛乳」に関する、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記載しています。後者の食物不耐症については、乳の場合は、乳に含まれる糖質である乳糖を分解する酵素（ラクターゼ）の活性の低下により乳糖を消化吸収できず著しい下痢や体重増加不良をきたす乳糖不耐症が知られています。(参照1:日本小児アレルギー学会食物アレルギー委員会 2021、参照2：小児慢性特定疾病情報センター)

牛乳アレルギーは、多くは小児期に発症し、全年齢における即時型食物アレルギーの原因食物の第2位（2020年時点）で、アナフィラキシーといった重篤な症状がみられることが多いとされています。（参照3：消費者庁 2022、参照4：Sato et al. 2023）

牛乳は主要なカルシウム源であり、牛乳アレルギーの管理のために牛乳を除去することによりカルシウム不足になりやすいため、カルシウムを含む食品を積極的に摂取するよう指導する必要があるとされています。（参照1：日本小児アレルギー学会食物アレルギー委員会 2021、参照5：海老澤 2022a）

食物アレルギー及びアレルゲンを含む各食品に共通する事項については、ファクトシート「アレルゲンを含む食品（総論）」を参照してください。なお、食物アレルギーに関する詳細な説明は、各種専門書を参照してください。

【目次】

- はじめに ..... 1
- 1. 原因食物としての割合 ..... 2
- 2. 有病割合及び自然経過 ..... 2
- 3. 誘発症状 ..... 2
- 4. 食物経口負荷試験データに基づく知見（アレルギー症状誘発量など） ..... 3
- 5. アレルゲン性 ..... 5
- 6. 含有食品 ..... 8
- 7. 国際機関、海外政府等機関における検討 ..... 9
- 8. その他 ..... 11
- 別添：個別調査・試験・研究結果一覧表 ..... 12
- 参照 ..... 21

## 1. 原因食物としての割合

消費者庁の「食物アレルギーに関連する食品表示に関する調査研究事業」における「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」は、日本国内における食物アレルギーに関する定期的な調査で、3年ごとに行われています。

2020年に実施された最新の調査では、報告された食物アレルギーの原因食物の割合として、牛乳は18.6%を占め2位でした。なお、1位は鶏卵(33.4%)、3位は木の実類(13.5%)でした。

また、年齢群別では、牛乳の原因食物としての割合は、0歳で24.8%(2位)、1~2歳で17.6%(2位)、3~6歳で16.0%(2位)、7~17歳で16.9%(1位)を占めました。18歳以上では、原因食物の上位5位以内に牛乳は含まれていませんでした。また、アレルギー症状が初発であった場合の原因食物の割合は、牛乳は0歳で24.0%(2位)、1~2歳で5.9%(5位)でしたが、3歳以上では5%未満でした。(参照3:消費者庁2022)

## 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に関する調査は複数報告されていますが、調査・研究対象や判断方法(保護者又は自己申告、医師の診断など)、調査項目が異なっているため、各調査の結果を一概に比較することは困難です。

我が国における牛乳アレルギーの有病割合に関する知見を整理すると、医師の診断のみならず自己判断などによる食物除去を含めて推定した有病割合は、小児(0~6歳)で0.2~2.1%、小中高生で0.16~1.3%でした。また、成人(20~50代)では、医師の診断による食物除去に基づく0.1%、自己判断による食物除去を含めると0.9%と推定されます。

個々の調査結果については、p.12~14の表を参照してください。(参照6: Yamamoto-Hanada et al. 2020、参照7: 東京慈恵会医科大学 2016、参照8: 赤澤 2013、参照9: 日本学校保健会 2020、参照10: 日本学校保健会 2023)

### (2) 自然経過

牛乳アレルギーと診断された後、医師の指導により適切に治療することで、牛乳の摂取が可能となることがあるとされています。国内のいくつかの調査結果では、乳児期に牛乳アレルギーと診断された患者において、年齢が上がるるとともに牛乳の摂取が可能となり、医療機関での調査結果に基づく、3歳時点で約20~60%が牛乳を摂取可能になると報告されています。

個々の調査結果については、p.15の表を参照してください。(参照11: 高岡ら 2010、参照12: 池松ら 2006、参照13: 伊藤ら 2005)

## 3. 誘発症状

調査した限り、原因食物別の誘発症状の割合に係る全国規模の調査の公表文献などは見当たりませんでした。

なお、2015～2017年のアナフィラキシーに関する調査（集積症例数 767 名）では、食物によるアナフィラキシー（522 名）のうち、原因食物としては牛乳が 112 名（22%）と最多でした。（参照 4：Sato et al. 2023）

#### 4. 食物経口負荷試験データに基づく知見（アレルギー症状誘発量など）

食物経口負荷試験（oral food challenge：OFC）は、主に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試験です。（参照 1：日本小児アレルギー学会食物アレルギー委員会 2021）

我が国では、OFC のプロトコールは診断目的に応じて設計されることが多く、異なる試験間のデータ比較を難しくしています。

個々の OFC のデータについては、p.16 の表を参照ください。（参照 14：Sakai et al. 2017、参照 15：宇理須 2012）

また、OFC のデータを用い、集団における牛乳アレルギーの閾値の推定が試みられています。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（No-Observed-Adverse-Effect Level：無毒性量）/LOAEL（Lowest-Observed-Adverse-Effect Level：最小毒性量）法及びベンチマークドーズ（Benchmark Dose：BMD）法の 2 つの方法が提案されています。NOAEL/LOAEL 法による解析は、食物アレルギー集団全体を対象として閾値を定めることは難しい可能性があるとの報告があります。一方 BMD 法では、複数の OFC でのアレルギー反応を誘発する個人の最小誘発量と累積反応率を基に、患者集団の p%においてアレルギー反応を誘発する用量（Eliciting Dose：ED<sub>p</sub>）を推定することができます。（参照 16：EFSA 2014、参照 17：Madsen et al. 2009、参照 18：Crevel et al. 2014）

集団でのアレルギー症状誘発量を BMD 法により求めた国内の解析例が 3 例あります。

1 つ目の解析例は、2013～2020 年にオープン法による OFC を実施した小児のうち牛乳アレルギー患者 779 名（年齢中央値：4 歳、年齢範囲：0～15 歳）を解析対象としたものです。牛乳特異的 IgE 抗体価のレベルに着目して患者を 4 群に分け、各々の患者集団において 3 つのモデル（対数正規分布、ワイブル分布、対数ロジスティック分布）に適用し、集団の閾値を推定しました。各集団の 5%における誘発用量（ED<sub>05</sub>）は、牛乳タンパク質量（mg）として表 1 のとおりになりました。（参照 19：Fukuie et al. 2020）

表 1 牛乳特異的 IgE 抗体価に基づく集団の誘発用量 (ED<sub>05</sub>) の推定

	IgE 最低値群 【174 名】	IgE 中低値群 【268 名】	IgE 中高値群 【167 名】	IgE 最高値群 【170 名】
対数正規分布	30.2 (14.3~64.1)	6.84 (3.86~12.1)	2.98 (1.53~5.80)	1.58 (0.98~2.56)
ワイブル分布	14.5 (4.91~42.8)	2.07 (0.86~5.00)	0.84 (0.30~2.37)	0.40 (0.18~0.89)
対数ロジスティック分布	21.9 (8.98~53.5)	4.98 (2.57~9.64)	2.44 (1.15~5.18)	1.54 (0.92~2.58)

注) 数値は牛乳タンパク質量 (mg)

注) () 内は 95%信頼区間の値

注) 上記表では、Fukuie et al. 2020 (参照 19) の文献に基づき、測定された患者血清中の牛乳特異的 IgE 抗体価が、0.7 kU<sub>A</sub>/L 以上 3.5 kU<sub>A</sub>/L 未満 (Immuno CAP class 2) を IgE 最低値群、3.5 kU<sub>A</sub>/L 以上 17.5 kU<sub>A</sub>/L 未満 (Immuno CAP class 3) を IgE 中低値群、17.5 kU<sub>A</sub>/L 以上 50 kU<sub>A</sub>/L 未満 (Immuno CAP class 4) を IgE 中高値群、50 kU<sub>A</sub>/L 以上 100 kU<sub>A</sub>/L 未満 (Immuno CAP class 5) 及び 100 kU<sub>A</sub>/L 以上 (Immuno CAP class 6) を IgE 最高値群と表している。

2 つ目の解析例は、2014~2020 年にオープン法による牛乳を用いた OFC を実施した小児のうち 696 名 (年齢中央値: 4 歳、年齢範囲: 2~7 歳) の結果を解析対象としたものです。5 つのモデル (対数正規分布、ワイブル分布、指数分布、フレシェ分布、対数ロジスティック分布) に適用し、牛乳の誘発用量 (ED<sub>01</sub> 及び ED<sub>05</sub>) を算出したところ、タンパク質量としてそれぞれ 0.23 mg (95%信頼区間: 0.12~0.39) 及び 2.05 mg (95%信頼区間: 1.28~3.04) と報告されています。(参照 20: 福家 2022)

3 つ目の解析例は、2019 年に牛乳の OFC を実施した小児のうち 513 名 (年齢中央値: 3.5 歳、年齢範囲 (四分位範囲): 1.6~6.4 歳) を解析対象としたものです。BMD 法により求めた牛乳の誘発用量 (ED<sub>01</sub>、ED<sub>05</sub> 及び ED<sub>10</sub>) は、それぞれタンパク質量として 0.23 mg (95%信頼区間: 0.10~0.42)、2.03 mg (95%信頼区間: 1.19~3.06) 及び 5.52 mg (95%信頼区間: 3.66~7.57) と報告されています。(参照 21: 海老澤 2022b)

集団でのアレルギー症状誘発量を BMD 法により求めた海外で実施された解析例は 3 例ありました。

1 つ目の解析例では、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小児の牛乳アレルギー患者の OFC (原則的には二重盲検プラセボ対照食物経口負荷試験 (double-blind placebo-controlled food challenge: DBPCFC)) の陽性者 323 例の結果を 2 つのモデルに適用し、客観的症候を示す誘発用量 (ED<sub>01</sub>) を算出しています。ED<sub>01</sub> は累積タンパク質量として、対数正規分布では 0.35 mg、対数ロジスティック分布では 0.14 mg と算出されています。(参照 22: Taylor et al. 2014)

2 つ目の解析例では、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牛乳アレルギー患者 450 名の OFC (原則的には DBPCFC) 結果を、5 つのモデル (対数正規分布、ワイブル分布、対数ロジスティック分布、Log-

Laplace 及び General Pareto) に適用し、乳 (種類不明) の誘発用量 (ED<sub>01</sub> 及び ED<sub>05</sub>) を算出したところ、それぞれ累積タンパク質量として 0.3 mg (95%信頼区間: 0.2~0.6) 及び 3.1 mg (95%信頼区間: 1.6~6.6) と報告されています。(参照 23: Remington et al. 2020)

3 つ目の解析例では、EuroPrevall (2005~2007 年に欧州 9 か国で実施された小児のコホート調査) の DBPCFC のデータを用い、Defernez ら (2013) が 3 つのモデル (対数正規分布、ワイブル分布及び対数ロジスティック分布) に適用して牛乳の ED<sub>10</sub> を推定した報告があります。牛乳の誘発用量 (ED<sub>10</sub>) の推定値はタンパク質量 (mg) として、3.5 歳以下の患者 80 名では 0.1~0.2 mg (95%信頼区間: 0.02~1.1)、3.5 歳よりも上の 13 名では 5.3~7.6 mg (95%信頼区間: 0.1~269.0) と算出されています。(参照 16: EFSA 2014)

## 5. アレルゲン性

### (1) 牛乳に含まれるアレルゲン性を有するタンパク質

牛乳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) として世界保健機関 (World Health Organization: WHO) /国際免疫学会連合 (International Union of Immunological Societies: 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アレルゲンのうち、主なアレルゲンは表 2 のとおりです。(参照 1: 日本小児アレルギー学会食物アレルギー委員会 2021、参照 24: WHO/IUIS)

表 2 牛乳に含まれる主なアレルゲンコンポーネント

生化学名	アレルゲン名	質量 kDa (SDS-PAGE)
カゼイン	Bos d 8	—
α <sub>s1</sub> -カゼイン	Bos d 9	23.6
α <sub>s2</sub> -カゼイン	Bos d 10	25.2
β-カゼイン	Bos d 11	24
κ-カゼイン	Bos d 12	19
乳清タンパク質 (ホエイ)	—	—
α-ラクトアルブミン	Bos d 4	14.2
β-ラクトグロブリン	Bos d 5	18.3
血清アルブミン	Bos d 6	67
免疫グロブリン	Bos d 7	160

牛乳のアレルゲンコンポーネントのうち、主要なものは、カゼインと乳清タンパク質中のβ-ラクトグロブリンです。(参照1: 日本小児アレルギー学会食物アレルギー委員会 2021)

## ① カゼイン

カゼインは、牛乳を pH4.6、20°Cにした際に凝固沈殿するタンパク質であり、牛乳の全タンパク質中の 80%を占める主要タンパク質で、 $\alpha_{s1}$ -、 $\alpha_{s2}$ -、 $\beta$ -、 $\kappa$ -カゼインに大別されます。牛乳中ではカルシウムイオンと結合し、コロイド粒子（カゼインミセル）として存在しています。また、熱に対しては非常に安定です。（参照 1：日本小児アレルギー学会食物アレルギー委員会 2021、参照 25：Tsabouri et al. 2014、参照 26：Villa et al. 2018）

### a. $\alpha_s$ -カゼイン

$\alpha_{s1}$ -カゼインは、分子量約 24 kDa で、牛乳の全タンパク質中の 29%を占めています。ジスルフィド結合を持たず強固な三次構造をとらないため、加熱による変性を受けにくい特徴があります。 $\alpha_{s1}$ -カゼインは強いアレルギー反応を引き起こす主要アレルギーです。

$\alpha_{s2}$ -カゼインは、分子量約 25 kDa で、牛乳の全タンパク質中の 8%を占めています。

### b. $\beta$ -カゼイン

$\beta$ -カゼインは、分子量 24 kDa で、牛乳の全タンパク質中の 27%を占めています。 $\beta$ -カゼインはプロテアーゼで分解され  $\gamma$ -カゼインとなりますが、 $\gamma$ -カゼインはアレルギー性を有しないと考えられています。

### c. $\kappa$ -カゼイン

$\kappa$ -カゼインは、分子量は 19 kDa で、牛乳の全タンパク質中の 10%を占めています。また、 $\kappa$ -カゼインは、カゼインの中で唯一糖化を受けており、ガラクトース、*N*-アセチルノイラミン酸、*N*-アセチルガラクトサミンといった糖を含みます。 $\kappa$ -カゼインは、カルシウムにより沈殿しやすい他のカゼインを安定化させる作用があります。

## ② 乳清タンパク質（ホエイ）

乳清タンパク質（ホエイ）は、牛乳を pH4.6、20°Cにした際に凝固沈殿しなかった水相部分のタンパク質であり、牛乳の全タンパク質中の 20%を占めています。一般的には、チーズやカゼイン製造の際の副産物として得られます。乳清中のタンパク質は、 $\alpha$ -ラクトアルブミン、 $\beta$ -ラクトグロブリン、ウシ血清アルブミン、ウシ免疫グロブリン、ラクトフェリンを含んでおり、そのうち主要なアレルギーとして報告されているのは、 $\beta$ -ラクトグロブリンです。

$\beta$ -ラクトグロブリンは、分子量約 36 kDa の二量体として存在しているタンパク質で、牛乳の全タンパク質中 10%を占めています。ヒトの母乳中には存在しません。 $\beta$ -ラクトグロブリンは酸による加水分解及びプロテアーゼに比較的強いいため他のアレルギーコンポーネントと比べて分解されにくく、アレルギー反応を引き起こす主要アレルギーです。（参照 16：EFSA 2014、参照 25：Tsabouri. et al. 2014、参照 26：Villa et al. 2018、参照 27：安藤 1986）

牛乳アレルギー患者では、カゼインに対する特異的IgE抗体が最も多く検出されています。個々の研究結果については、p17の表を参照ください。（参照28：中野ら 2010、参照29：伊藤ら 2014）

## （2）加工・調理などによるアレルギー性への影響

食品中のアレルギー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、糖化などを受け、アレルギー性が変化する可能性があります。

最も一般的な加工処理は加熱であり、加熱によってタンパク質の立体構造が変化し、アレルギー性が低下することがあります。（参照16：EFSA 2014）

しかしながら、牛乳中の主要タンパク質であるカゼインは、三次構造をほとんど持たないため、牛乳を加熱してもアレルギー性はほとんど変わらないとされています。（参照1：日本小児アレルギー学会食物アレルギー委員会 2021、参照5：海老澤 2022a）

一方、乳清タンパク質（ホエイ）のアレルギー性は加熱により変化し、β-ラクトグロブリンは50～90℃の加熱でアレルギー性が増加し、90℃以上でアレルギー性が低下するという報告があります。（参照16：EFSA 2014、参照30：Geiselhart et al. 2021、参照31：Bu et al. 2009）

牛乳を小麦粉と混ぜて高温で加熱したパンなどでは、牛乳タンパク質のアレルギー性の低下が見られることが報告されています（マトリックス効果）。（参照1：日本小児アレルギー学会食物アレルギー委員会 2021、参照32：Bavaro et al. 2019）

酵素加水分解処理は、牛乳アレルギーの乳児用のミルクの開発に用いられており、アレルギーの免疫反応性を変化させる有効な方法です。（参照26：Villa et al. 2018）

日本では、牛乳アレルギー用のミルクとしては、特異抗体との結合能がほぼ消失するまで酵素消化した高度分解乳があります。カゼイン分解乳、乳清タンパク質分解乳、カゼイン分解乳と乳清タンパク質分解物の両方を母乳のタンパク質比率で配合し限外ろ過を施したもの、といった種類があります。（参照33：水谷ら 2021）

アレルギー性への影響に関する個々の研究結果については、p18～20の表をご参照ください。

（参照32：Bavaro et al. 2019、参照34：Morisawa et al. 2009、参照35：Taheri-Kafrani et al. 2009、参照36：Bloom et al. 2014、参照37：Benedé et al. 2014、参照38：Do et al. 2016）

## （3）交差反応性

牛乳タンパク質と他の動物種の乳タンパク質については、高いアミノ酸相同性を示す種と低い種があり、ヒツジ乳、水牛乳及びヤギ乳は牛乳と高い交差反応性を示しますが、ロバ乳、馬乳及びラクダ乳は、牛乳と交差反応性が低いことが知られています。また、ラクダ乳には、牛乳アレルギーコンポーネントの一つであるβ-ラクトグロブリンが含まれていません。（参照26：Villa et al. 2018、参照16：

EFSA 2014)

ヒツジ乳、ヤギ乳、水牛乳及びラクダ乳と牛乳との交差反応性について、牛乳アレルギー児の血清中IgE抗体を用いて検討されており、ヒツジ乳、ヤギ乳及び水牛乳は、牛乳アレルギー児血清中IgE抗体に認識されたのに対し、ラクダ乳は認識されなかったと報告されています。（参照39：Restani et al. 1999）

## 6. 含有食品

### (1) 牛乳を含有する加工食品

牛乳を含む加工食品としては、ヨーグルト、チーズ、バターなどの乳製品の他、乳酸菌飲料、アイスクリーム、パン、カレーやシチューのルー、肉類加工品（ハム、ウインナー）、洋菓子類（チョコレートなど）があります。（参照5：海老澤 2022a）

### (2) 加工食品の食品表示

日本国内では、特定原材料を含む加工食品、特定原材料由来の添加物を含む生鮮食品の一部及び特定原材料に由来する添加物について、食品表示基準に従った食物アレルギーの表示が求められています。加工食品の場合は、原材料欄及び添加物欄に、含まれている「特定原材料等」が記載されています。原則として個別表示（個々の原材料の直後にそれぞれに含まれる「特定原材料等」を表示する）で行われますが、個別表示で表示できない場合や個別表示がなじまない場合は一括表示（表示可能面積の都合などにより個別表示がなじまない場合に、当該食品に含まれるすべての「特定原材料等」をまとめて表示する）も可能とされています。

特定原材料の「乳」の場合は、牛の乳から調整、製造された食品全てが「乳」という表示の対象です。

また、個別表示を行う際に代替表記（「特定原材料等」と表示方法や言葉は異なりますが、「特定原材料等」と同様のものであることが理解できる表記）又は拡大表記（「特定原材料等」又は代替表記を含むことにより、「特定原材料等」を使った食品であることが理解できる表記）を表示する場合は、「特定原材料等」を含む旨の表示を省略することが可能となっています。特定原材料「乳」の場合は、表3のとおりです。（参照40：消費者庁 2024a、参照41：消費者庁 2024b）

表3 特定原材料「乳」の代替表記と拡大表記

特定原材料	代替表記（以下の文言に限定）	拡大表記（以下の文言は例示）
乳	ミルク バター、バターオイル チーズ アイスクリーム	アイスマルク ガーリックバター、 プロセスチーズ、 牛乳、生乳、濃縮乳、乳糖、 加糖れん乳、乳たんぱく、 調製粉乳

※ミルク、バター、バターオイル、チーズ、アイスクリームについては、「乳」の言葉を含まないことや、「ココナッツミルク」、「カカオバター」などの乳を含まない紛らわしい名称の食品もあり、食物アレルギー患者などが誤認することも考えられることから、可能な限り「乳成分を含む」旨を表示することが望ましいとされています。

乳糖については、乳糖そのものは糖類であるためタンパク質を含みませんが、製造過程において乳清タンパク質（ホエイ）が残存する可能性があることから、アレルギー表示の拡大表記の対象となっています。アレルギー表示対象ではあるものの、一部の重症の患者を除き、牛乳アレルギーの患者でも乳糖を含む食品は摂取可能とされています。（参照 1：日本小児アレルギー学会食物アレルギー委員会 2021、参照 42：消費者庁 2024c）

また、牛以外の乳（ヤギ乳など）については牛乳と強い交差抗原性が見られるため、牛乳アレルギーの患者に対して牛乳の代替品として使用はできないとされています。（参照 5：海老澤 2022a）

なお、牛以外の乳を原材料として使用した加工食品については、加工食品の原材料表示において確認できる場合があります。

### （3）「乳」の表示のない加工食品中の牛乳タンパク質濃度

特定原材料の表示が適切に行われているかについては、各都道府県（保健所など）において、製造記録や検査により定期的に確認が行われています。（参照 41：消費者庁 2024b）

食品安全委員会の令和 2～3 年度食品健康影響評価技術研究「ベイズ統計学に基づく推定手法を活用したアレルギー症状誘発確率の推計に関する研究」では、地方自治体研究機関などで実施されたアレルゲン表示の無い加工食品中の食物アレルゲンタンパク質濃度の検査結果を収集し集計しています。試験検査においては、食物採取重量 1 g あたりの特定原材料由来のタンパク質含有量が 10  $\mu\text{g}$  以上のものは陽性（アレルギー表示対象）とされています。（参照 20：福家 2022）その報告書で調査対象とされた 4 都道府県（北海道、東京都、神奈川県、岡山県）の 2014～2019 年度の 6 年間の結果（東京都は 2014 年度除く。神奈川県は 2015 年度、岡山県は 2019 年度のみ。）に基づく、「乳」を対象とした検査数は 152 件で、検出された牛乳タンパク質濃度の範囲は 10  $\mu\text{g}/\text{g}$  未満のものが 4 件（0.36～2.0  $\mu\text{g}/\text{g}$ ）、10  $\mu\text{g}/\text{g}$  以上のものが 7 件（11～105  $\mu\text{g}/\text{g}$ ）でした。（参照 43：菅野ら 2016、参照 44：菅野ら 2020、参照 45：萩野ら 2017、参照 46：木本ら 2020、参照 47：秋山ら 2016、参照 48：金子ら 2021）

## 7. 国際機関、海外政府等機関における検討

牛乳アレルギーについて検討している国際機関、海外政府等機関は限られていますが、コーデックス委員会、欧州食品安全機関（Europe Food Safety Authority：EFSA）、米国食品医薬品庁（Food and Drug Administration：FDA）などにおいて、アレルゲンを含む食品表示に関する検証や、牛乳アレルギー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ます。

### (1) コーデックス委員会及び国際連合食料農業機関 (FAO) /WHO

コーデックス委員会は、国際連合食料農業機関 (Food and Agriculture Organization of the United Nation : FAO) 及び WHO により設置された国際的な政府間機関であり、国際食品規格の策定などを行っています。

2023 年 5 月のコーデックス食品表示部会 (Codex Committee on Food Labeling : CCFL) において、FAO/WHO 専門家会議 (第 1~4 回) での科学的助言も踏まえて「包装食品の表示に関する一般規格」(General Standard for the Labelling of Packaged Foods : GSLPF) の規格改正原案の議論が行われ、乳の閾値 (参照用量、Reference Dose : RfD) として 2.0mg (アレルギー性食品由来の総タンパク質として) が提案されました。(参照 49 : Codex 2023)

### (2) EFSA

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、牛乳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ます。その中で牛乳によるアレルギーの結論として以下の内容などが記載されています。

- ・欧州における OFC に基づく牛乳アレルギーの有病率は、小児で約 1%、成人で約 0.5%と推定されます。
- ・牛乳タンパク質の熱処理は、処理の温度と時間に応じて、アレルゲン性を減少又は増加させます。また、発酵及び加水分解処理は、使用する微生物及び反応条件に応じて、アレルゲン性を低下させる可能性があります。
- ・牛乳アレルギーを引き起こす可能性のある牛乳タンパク質量は、各個人で大きく異なるため、症例報告や DBPCFC から得られるデータでは、ほとんどの牛乳アレルギー患者にとって安全となり得るばく露レベルを導き出すことはできません。

なお、EFSA は、牛乳を含め、各アレルゲンの具体的な閾値の設定は行っていません。(参照 16 : EFSA 2014)

### (3) FDA

FDA は、閾値作業部会において、牛乳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 年に公表しています。

牛乳アレルギーについては、以下のような記載があります。

- ・米国における (牛) 乳アレルギーの推定有病率は、小児で 2.5%、成人で 0.3%です。
- ・低温殺菌と均質化 (ホモジナイズ) は、皮膚プリックテストや DBPCFC においてアレルゲン性を低減しませんでした。
- ・10 分間の牛乳の煮沸によりアレルゲンである  $\alpha$ -ラクトアルブミン及びカゼ

インの IgE 抗体結合能が 50～66%低下し、皮膚プリックテストにおける β-ラクトグロブリン及び血清アルブミンの反応性が消失しました。

- ・熱変性若しくは酵素的に加水分解されたカゼイン又は乳清タンパク質から製造された低アレルギー性の乳児用ミルクは、ほとんどの牛乳アレルギーの子供の DBPCFC 及び特異的 IgE 抗体検査 (RAST 法) において、アレルギー反応の減少を示したが、一方で、いくつかの重篤な反応が報告されています。
- ・牛乳中のメイラード反応生成物は、皮膚プリックテストにおいてアレルギー性が高まります。
- ・アレルギー反応はハードチーズ及びソフトチーズの場合でも報告されています。
- ・牛乳の LOAEL は複数の報告をまとめると、タンパク質量として 0.36～3.6 mg です。

(参照 50 : FDA 2006)

#### (4) The Allergen Bureau of Australia and New Zealand

オーストラリア及びニュージーランドの食品業界の食物アレルギーのリスク管理を代表する業界団体である The Allergen Bureau of Australia and New Zealand は、食品業界向けの標準食物アレルギーリスク評価プロセスである VITAL (Voluntary Incidental Trace Allergen Labelling) プログラムの一環として、新しい閾値 (VITAL3.0) を 2019 年に発表しました。

乳については、450 名のデータをもとに、タンパク質量として、ED<sub>01</sub> を 0.2mg、ED<sub>05</sub> を 2.4mg と設定しました。(参照 51 : The Allergen Bureau、参照 52 : Allergen Bureau 2019)

## 8. その他

牛乳アレルギーと診断された患者への食事指導については、できる限り牛乳を摂取することを目指した食事指導を行うこととされています。特に、牛乳は主要なカルシウム源であるため、牛乳アレルギーの管理のために牛乳を除去することによりカルシウム不足になりやすいとされています。小児において長期に牛乳を除去することにより、低身長をきたす可能性もあります。そのため、牛乳アレルギーの患者に対しては、牛乳アレルギー除去調製粉乳や調整粉末大豆乳をはじめ、カルシウムを含む食品を積極的に摂取するように指導が必要とされています。なお、牛乳除去を終了すると身長が改善する可能性があるとの報告があります。(参照 1 : 日本小児アレルギー学会食物アレルギー委員会 2021、参照 5 : 海老澤 2022a、参照 53 : Yanagida et al. 2015、参照 54 : Mukaida et al. 2010、参照 55 : Emura et al. 2020)

別添：個別調査・試験・研究結果一覧表

2. 有病割合及び自然経過

(1) 有病割合 (P2)

【小児 (0~6 歳)】

調査	対象	内容	参照
子どもの健康と環境に関する全国調査 (エコチル調査)	2011~2014年に登録された妊婦のうち、92,945名の母親から得られた子どもの調査結果	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。 保護者の申告のみに基づく、牛乳アレルギーの有病割合は、1、2、3歳でそれぞれ2.1% (1,921名)、1.7% (1,543名)、1.0% (953名)であった。	参照 6
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」における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	2016年の、全国保育関係施設における0~6歳1,390,481名を対象としたアンケート調査 (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)	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%に基づいて実施した。 乳(乳製品を含む。)アレルギー児数は、0~6歳全体で15,797名、0歳で2,278名、1歳で4,123名、2歳で3,217名、3歳で2,640名、4歳で1,956名、5歳で1,491名、6歳で92名。  ※本報告から推定される乳(乳製品含む。)アレルギー有病割合は、0~6歳全体で1.1%、0歳で2.1%、1歳で2.1%、2歳で1.4%、3歳で1.0%、4歳で0.7%、5歳で0.5%、6歳で0.2%であった。	参照 7

【小中高生】

調査	対象	内容	参照
厚生労働省の平成22～24年度免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業における食物アレルギーの全国有症率調査	全国の小学3年生5,407名（対象児童：男2,761名、女2,646名）を対象とし、親によるインターネットを利用した調査	牛乳・乳製品を除去している小学3年生は70名であった。牛乳・乳製品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45.7%であった。 なお、牛乳・乳製品を食べて過去1年以内に即時型症状を呈したのは17名であった。	参照8
		※本報告から推定される小学3年生での乳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0.6%、食物除去において自己判断によるものを含めると1.3%であった。	
公益財団法人日本学校保健会による平成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におけるアレルギー様症状に関する調査	2018年に、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とした、保護者によるアンケート調査	医師の指示による食物除去に基づいた牛乳アレルギー有病割合は、小学生～高校生全体で0.26%、小学1～2年生で0.51%、小学3～4年生で0.29%、小学5～6年生で0.39%、中学生で0.16%、高校生で0.16%であった。	参照9
公益財団法人日本学校保健会による令和4年度アレルギー疾患に関する調査	全国の公立小・中・高・特別支援・義務教育・中等教育学校のうち回答が得られた25,466校（対象児童生徒数は小学校4,458,491名、中学校2,184,204名、高等学校1,486,444名、特別支援学校115,026名、義務教育学校49,970名、中等教育学校15,028名の計8,309,163名）	学校が食物アレルギーを有していると把握している児童数に基づく食物アレルギーの割合は、小学校で6.1%（270,354名）、中学校で6.7%（146,015名）、高等学校で6.6%（98,113名）、特別支援学校で7.0%（8,066名）、義務教育学校で6.1%（3,037名）、中等教育学校で7.5%（1,120名）、合計で6.3%（526,705名）であった。 食物アレルギーにおける原因食物の割合は、牛乳・乳製品については、小学校で13.0%（35,200名）、中学校で10.3%（15,056名）、高等学校で6.9%（6,759名）、特別支援学校で14.2%（1,145名）、義務教育学校で11.5%（350名）、中等教育学校で12.1%（135名）、合計で11.1%（58,645名）であった。	参照10

		※本報告から推定される牛乳アレルギー有病割合は、小学校で 0.79%、中学校で 0.69%、高等学校で 0.45%、特別支援学校で 1.0%、義務教育学校で 0.70%、中等教育学校で 0.90%、全体で 0.71%であった。	
--	--	---	--

【成人】

調査・研究	対象	内容	参照
厚生労働省「平成22～24年度免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業」における食物アレルギーの全国有症率調査（平成24年度）	インターネットを利用した調査で回答が得られた成人4,678名（20～50代男女、平均年齢：39.6±11.0歳）	牛乳・乳製品を除去していたのは41名で、除去の理由として医師の診断・指示によるものが17.1%（7名）であった。 なお、1年以内に牛乳又は乳製品のOFCで症状が確認されたのは2名であった。	参照 8
		※本報告より推定される成人（20～50代）の牛乳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0.1%、自己判断による食物除去も含めると0.9%であった。	

(2) 自然経過 (P2)

調査・研究	対象	内容	参照
2歳未満で牛乳の耐性を獲得しなかった小児に対する、少量の牛乳の摂取可否の後方視的調査	2歳未満（初診時平均年齢：0歳10か月、年齢範囲：0歳3か月～1歳10か月）で即時型牛乳アレルギーと確定診断され、2歳未満で耐性を獲得しなかった症例で、2010年6月の最終評価時点で5歳以上（平均年齢：7歳2か月±1歳3か月、年齢範囲：5歳1か月～10歳4か月）かつ牛乳の摂取状況が把握されている60名	5歳の誕生日までに少量（30mL）の牛乳が摂取可能となったのは27名（45%）であり、摂取不能は33名（55%）であった。少量摂取可能率の推移をみると、累積摂取可能率は3歳0か月時点で20.0%、6歳0か月時点で52.2%、7歳6か月以降は66.1%で一定となった。また、1歳から4歳までの牛乳特異的IgE抗体価はいずれも摂取可能群で有意に低かった。	参照 11
乳幼児期発症の牛乳アレルギーの3歳までの経年的変化に関する調査	1994～2001年に牛乳アレルギーと診断され、3歳まで経過を追跡できた小児106名（初診時平均月齢：13.2±1.6か月、発症時平均月齢：3.0±0.4か月）	耐性の獲得は、OFC又は偶発的な食品摂取の結果より判断した。乳児期に牛乳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106名のうち、3歳時点での牛乳除去の解除率は、60.4%（64名）であった。	参照 12
横浜市内幼稚園児における食物アレルギーの実態調査（2002年）	横浜市内の幼稚園を調査対象とし、保護者アンケート調査の結果、幼稚園入園までに食物アレルギーの既往があった園児	幼稚園入園までに牛乳アレルギーの既往があった園児31名のうち、入園前に牛乳除去が解除できた園児は25名（81%）であった。	参照 13

#### 4. 食物経口負荷試験データに基づく知見（アレルギー症状誘発量など）（P3～5）

試験・研究	対象	内容	参照
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施設で実施されたオープン法によるOFC(2014～2015年)	アレルギー専門施設の835名(年齢中央値:4.2歳、年齢範囲:0.9～15.6歳)、一般病院の327名(年齢中央値:2.6歳、年齢範囲:0.7～15.0歳)のうち、牛乳を用いたOFCを実施したアレルギー専門施設の222名、一般病院の78名	負荷食品は牛乳を利用した。総負荷量は患者の反応歴により決定され、4～6回に分けて20～40分間隔で投与した。陽性の判定は客観的症状が1つでも見られた場合とした。 牛乳アレルギー陽性と判定されたのは、アレルギー専門施設で161名、一般病院で41名であり、陽性率はそれぞれ72.5%、52.5%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、アレルギー専門施設は牛乳3.7mL(範囲:0.2～200mL)、一般病院は牛乳18.5mL(範囲:0.5～172mL)であった。	参照 14
牛乳を用いたOFC(2009～2010年度)	微量の牛乳を用いたOFCを行った82名(平均年齢:4.7±3.0歳)及び普通量の牛乳を用いたOFCを行った122名(平均年齢:4.9±2.9歳)	牛乳0.1mL(牛乳タンパク質量として約2.2mg。特定原材料検査法(ELISA法)キットにより測定)を200mLのジュースに溶かした溶液を0.6、1.5、15mL(牛乳タンパク質量として0.006、0.016、0.16mg)、その後、牛乳0.05、0.1mL(牛乳タンパク質量として1.1、2.2mg)の順で30分ごとに負荷した。この微量の牛乳を用いたOFCが陰性であった場合に、普通量の牛乳を用いたOFCを実施することとし、牛乳0.1、1、10、89mL(牛乳タンパク質量として2.2、22、220、約2,000mg)の順で30分ごとに負荷した。 陽性者は、微量の牛乳を用いたOFCと普通量の牛乳を用いたOFCを合わせて102名であり、陽性者の95%及び99%を含む閾値(ED <sub>05</sub> 及びED <sub>01</sub> )は、それぞれ1.266mg、0.023mgであった。	参照 15

## 5. アレルゲン性

### (1) 牛乳に含まれるアレルゲン性を有するタンパク質 (P5~7)

研究	対象	内容	参照
牛乳アレルギー患者におけるカゼイン、 $\beta$ -ラクトグロブリン感作についての後方視的解析	1980~2007年の間に受診した、牛乳特異的IgE抗体陽性で、牛乳摂取により明確な即時型症状を呈した115名(採血時年齢中央値:18.5か月、年齢範囲:6~184か月)	患者血中のIgE抗体価の比較では、カゼイン特異的IgE抗体価(中央値:7.34 U <sub>A</sub> /mL)は $\beta$ -ラクトグロブリン特異的IgE抗体価(中央値:0.86 U <sub>A</sub> /mL)よりも有意に高かった( $p=0.029$ )。また、IgE抗体陽性者数の比較では、カゼイン特異的IgE抗体陽性者は107名(97.3%)、 $\beta$ -ラクトグロブリン特異的IgE抗体陽性者は51名(46.4%)、両方の陽性者は48名(43.6%)であった。	参照 28
牛乳アレルギー児における好塩基球活性化試験を用いた $\beta$ -カゼインの即時型アレルゲン性についての検討	2011年12月~2013年3月の間に受診した牛乳アレルギー患者29名(年齢中央値:4歳、年齢範囲:1~13歳)と、非牛乳アレルギー患者11名(年齢中央値:5歳、年齢範囲:2~11歳)	好塩基球活性化試験において、牛乳アレルギー患者では各アレルゲンの濃度100 ng/mLでの刺激に対する陽性率は、牛乳粗抗原、 $\alpha_s$ -カゼイン、 $\beta$ -カゼイン及び $\beta$ -ラクトグロブリン添加の場合については、それぞれ96.6%、69.0%、86.2%及び48.3%であり、 $\beta$ -ラクトグロブリンによる陽性率は牛乳粗抗原の陽性率よりも有意に低かった( $p < 0.001$ )。また、特異的IgE抗体価を指標にした場合の陽性率は、牛乳粗抗原が100%、総カゼインが84%、 $\beta$ -ラクトグロブリンが72.0%であり、 $\beta$ -ラクトグロブリンのみが牛乳粗抗原に比べ、有意に低値であった( $p < 0.01$ )。	参照 29

(2) 加工・調理などによるアレルギー性への影響 (P7)

①食品加工 (a) 加熱処理			
研究	対象	内容	参照
加熱によるβ-ラクトグロブリンのアレルギー性に及ぼす影響についての検討	<ul style="list-style-type: none"> <li>β-ラクトグロブリン</li> <li>牛乳アレルギー患者 10 名の血清で感作させたヒト好塩基球</li> </ul>	ヒト好塩基球を牛乳アレルギー患者 10 名の血清で感作させた後、当該細胞を加熱処理のみ又は加熱処理及びペプシン・トリプシン消化したβ-ラクトグロブリンで1時間刺激した。加熱処理によりβ-ラクトグロブリンは酵素消化を受け易くなり、活性化した好塩基球からのヒスタミン遊離量誘導能が低下した。	参照 34
β-ラクトグロブリンに対する加熱の影響についての検討	<ul style="list-style-type: none"> <li>β-ラクトグロブリン</li> <li>牛乳アレルギー患者 17 名の血清</li> </ul>	65、75、85 及び 95℃で 20 分間加熱したβ-ラクトグロブリンは、2 次及び 3 次構造が変化し、75℃以上において、牛乳アレルギー患者血清中 IgE 抗体への結合が低下した。	参照 35
① 食品加工 (b) メイラード反応			
研究	対象	内容	参照
β-ラクトグロブリンに対する糖化の影響についての検討	<ul style="list-style-type: none"> <li>β-ラクトグロブリン</li> <li>牛乳アレルギー患者 17 名の血清</li> </ul>	糖化は、β-ラクトグロブリンをラクトース、リボース、グルコース、ガラクトース、アラビノース及びラムノースと 60℃で 72 時間反応させることにより行った。β-ラクトグロブリンをアラビノース又はリボースで糖化した場合、糖化していないβ-ラクトグロブリンと比べて、牛乳アレルギー患者血清中 IgE 抗体に対する結合能が有意に低かった。	参照 35

① 食品加工 (c) マトリックス効果			
研究	対象 (方法)	内容	参照
食品中の加熱 (焼成) 牛乳における牛乳アレルゲンのアレルゲン性の変化についての検討	<ul style="list-style-type: none"> <li>・低温殺菌牛乳</li> <li>・牛乳を用いて調理したマフィン (180°C、30 分焼成)</li> <li>・オーブンで焼成 (180°C、10 分) した牛乳</li> <li>・牛乳アレルギー児 6 名 (年齢範囲: 5~16 歳) の血清</li> </ul>	<p>検出されるタンパク質を電気泳動で比較したところ、低温殺菌牛乳とオーブンで焼成した牛乳の間では、検出されるタンパク質に変化がなかった。</p> <p>一方、低温殺菌牛乳と牛乳を用いて調理したマフィンと比較すると、マフィンでは <math>\alpha_{s1}</math>-カゼイン及び <math>\beta</math>-カゼインは検出バンドが薄く、<math>\alpha</math>-ラクトアルブミン及び <math>\beta</math>-ラクトグロブリンは検出されなかった。</p> <p>また、牛乳アレルギー児の血清中 IgE 抗体への結合性を確認したところ、低温殺菌牛乳とオーブンで焼成した牛乳では、同様の IgE 抗体結合性を示した。</p> <p>一方、牛乳を用いて調理したマフィンにおいては、焼成した牛乳と比較して、牛乳タンパク質の IgE 抗体結合性が大幅に低下した。非常に弱い IgE 抗体結合性を示したのは、<math>\alpha_{s1}</math>-カゼイン及び <math>\beta</math>-カゼインのみだった。</p>	参照 32
カゼイン、 $\beta$ -ラクトグロブリンの加熱及びマトリックス効果による変化についての検討	<ul style="list-style-type: none"> <li>・新鮮なスキムミルク</li> <li>・牛乳アレルギー児 20 名 (うち加熱牛乳耐性児 10 名) の血清</li> </ul>	<p>牛乳のみを 260°C 3 分間、176°C 30 分間又は 90 分間加熱した場合、カゼインと乳清タンパク質は電気泳動のバンドが確認された。</p> <p>一方、牛乳と小麦を混ぜて、260°C 3 分間で焼き上げて作成したワッフル及び 176°C 30 分間オーブンで焼きあげて作成したマフィンでは、乳清タンパク質のバンドは確認されなかった。</p> <p>カゼインについては、ワッフルではごくわずかにバンドが確認されたが、マフィンではバンドが確認されなかった。</p> <p>また、牛乳アレルギー児の血清中 IgE 抗体への結合性を確認したところ、牛乳の加熱時間にかかわらずカゼインに結合する IgE 抗体を保有していた一方で、<math>\beta</math>-ラクトグロブリンに対する IgE 抗体は 20 分加熱後の牛乳で消失した。また、加熱の際に小麦を添加した場合、牛乳タンパク質に対する IgE 抗体の結合が低下した。</p>	参照 36

②消化			
研究	対象	内容	参照
ヒト消化液又は人工消化液により加水分解した $\beta$ -カゼインの患者血清中 IgE 抗体に対する結合能についての検討	<ul style="list-style-type: none"> <li>・<math>\beta</math>-カゼイン</li> <li>・牛乳アレルギー</li> </ul> 児 6 名の血清	<p>ヒト胃液による <i>in vitro</i> 消化終了後の <math>\beta</math>-カゼインの加水分解産物とアレルギー患者の血清中 IgE 抗体との結合能は、6名のうち4名において、<math>\beta</math>-カゼインとの結合よりも 2 倍に増加した。</p> <p>一方、ヒト十二指腸液による <i>in vitro</i> 消化終了後の <math>\beta</math>-カゼインの場合は、全ての血清で IgE 抗体に対する結合能は著しく低下していた。</p>	参照 37
人工胃液又は人工腸液により処理を行ったカゼイン、 $\beta$ -ラクトグロブリンのアレルゲン性についての検討	<ul style="list-style-type: none"> <li>・カゼイン、<math>\beta</math>-ラクトグロブリン</li> <li>・牛乳アレルギー</li> </ul> 患者 2 名の血清	<p>37°C、30 分間及び 60 分間の人工胃液処理により、カゼイン及び <math>\beta</math>-ラクトグロブリンの IgE 抗体に対する結合は消失した。</p> <p>一方人工腸液処理については、37°C、30 分間処理の場合は、カゼインの IgE 抗体に対する結合は維持されていたが、60 分間処理の場合では、IgE 抗体に対する結合は消失した。</p>	参照 38

## 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 2021. 協和企画，東京，2021
2. 小児慢性特定疾病情報センター：「乳糖不耐症」  
[https://www.shouman.jp/disease/details/12\\_01\\_001/](https://www.shouman.jp/disease/details/12_01_001/)（2024年7月23日参照）
3. 消費者庁：令和3年度食物アレルギーに関連する食品表示に関する調査研究事業報告書. 2022
4. Sato S, Yanagida N, Ito K, Okamoto Y, Saito H, Taniguchi M et al.: Current situation of anaphylaxis in Japan: Data from the anaphylaxis registry of training and teaching facilities certified by the Japanese Society of Allergy – secondary publication. *Allergol Int* 2023; 72: 437-443
5. 海老澤元宏（研究代表者）：厚生労働科学研究費補助金（免疫・アレルギー疾患政策研究事業）食物経口負荷試験の標準的施行方法の確立と普及を目指す研究「食物アレルギーの栄養食事指導の手引き 2022」. 2022a
6. 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 Organization Journal* 2020; 13: 100479
7. 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
8. 赤澤晃（研究代表者）：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
9. 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
10. 公益財団法人日本学校保健会：令和4年度アレルギー疾患に関する調査報告書. 2023
11. 高岡有理，二村昌樹，坂本龍雄，伊藤浩明：遷延する牛乳アレルギーの予後に関連する因子の検討. *アレルギー*. 2010; 59(11): 1562-1571
12. 池松かおり，田知本寛，杉崎千鶴子，宿谷明紀，海老澤元宏：乳児期発症食物アレルギーに関する検討（第2報）－卵・牛乳・小麦・大豆アレルギーの3歳までの経年的変化－. *アレルギー*. 2006; 55(5): 533-541
13. 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－幼稚園教諭と保護者へのアンケート調査－. *日本小児アレルギー学会誌* 2005; 19(2): 216-221
14. 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
15. 宇理須厚雄（研究代表者）：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年度）、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
16. EFSA: Scientific opinion on the evaluation of allergenic foods and food ingredients for labelling purposes. *EFSA Journal* 2014; 12:3894
17. Madsen CB, Hattersley S, Buck J, Gendel SM, Houben GF, Hourihane JO'B et al.: Approaches to risk assessment in food allergy: Report from a workshop "developing

- a framework for assessing the risk from allergenic foods". *Food Chem Toxicol* 2009; 47: 480-489
18. Crevel RWR, Baumert JL, Baka A, Houben GF, Knulst AC, Kruizinga AG et al.: Development and evolution of risk assessment for food allergens. *Food Chem Toxicol* 2014; 67: 262-276
  19. Fukuie T, Nishiura H, Miyaji Y, Matsumoto K, Ohya Y, and Saito H: Effect of specific IgE on eliciting dose in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; 8: 3660-3662
  20. 福家辰樹（主任研究者）：令和 2～3 年度食品健康影響評価技術研究 研究成果報告書「バイズ統計学に基づく推定手法を活用したアレルギー症状誘発確率の推計に関する研究」． 2022
  21. 海老澤元宏（主任研究者）：令和 2～3 年度食品健康影響評価技術研究 研究成果報告書「ベンチマークドーズ法によるアレルギー症状誘発確率の検討」． 2022b
  22. Taylor SL, Baumert JL, Kruizinga AG, Remington BC, Crevel RWR, Brooke-Taylor S et al.: Establishment of reference doses for residues of allergenic foods: report of the VITAL Expert Panel. *Food Chem Toxicol* 2014; 63: 9-17
  23. 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; 139: 111259
  24. WHO/IUIS: Allergen Nomenclature <http://allergen.org/> (2024年7月23日参照)
  25. Tsabouri S, Douros K, and Priftis KN: Cow's milk allergenicity. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2014; 14: 16-26
  26. Villa C, Costa J, Oliveira MBPP, and Mafra I: Bovine milk allergens: a comprehensive review. *Compr Rev Food Sci Food Saf* 2018; 17: 137-164
  27. 安藤邦雄: 乳清について. *調理科学*. 1986; 19(2): 73-77
  28. 中野泰至、下条直樹、森田慶紀、有馬孝恭、富板美奈子、河野陽一：牛乳アレルギー患者におけるカゼイン、 $\beta$ ラクトグロブリン感作に関する研究. *アレルギー* 2010; 59:117-122
  29. 伊藤靖典、下村真毅、徳永郁香、目黒敬章、瀬戸嗣郎、橋口明彦、他：日本人牛乳アレルギー児における好塩基球活性化試験を用いた  $\beta$ -カゼインの即時型アレルギー性についての検討. *アレルギー* 2014; 63: 1330-1337
  30. Geiselhart S, Podzhikova A, and Hoffmann-Sommergruber K: Cow's milk processing – Friend or foe in food allergy? *Foods* 2021; 10: 572
  31. Bu G, Luo Y, Zheng Z, and Zheng H: Effect of heat treatment on the antigenicity of bovine  $\alpha$ -lactoalbumin and  $\beta$ -lactoglobulin in whey protein isolate. *Food and Agricultural Immunology* 2009; 20: 195-206
  32. Bavaro SL, Angelis ED, Barni S, Pilolli R, Mori F, Novembre EM et al.: Modulation of milk allergenicity by baking milk in foods: a proteomic investigation. *Nutrients* 2019; 11:1536.
  33. 水谷公美、近藤康人：食べることを目指した栄養食事指導. *小児内科* 2021; 53: 921-924
  34. Morisawa Y, Kitamura A, Ujihara T, Zushi N, Kuzume K, Shimanouchi Y et al.: Effect of heat treatment and enzymatic digestion on the B cell epitopes of cow's milk proteins. *Clin Exp Allergy* 2009; 39:918-925
  35. Taheri-Kafrani A, Gaudin JC, Rabesona H, Nioi C, Agarwal D, Drouet M et al.: Effects of heating and glycation of  $\beta$ -lactoglobulin on its recognition by IgE of sera from cow milk allergy patients. *J Agric Food Chem* 2009; 57: 4974-4982

36. Bloom KA, Huang FR, Bencharitiwong R, Bardina L, Ross A, Sampson HA et al.: Effect of heat treatment on milk and egg proteins allergenicity. *Pediatr Allergy Immunol* 2014; 25: 740-746
37. Benedé S, López-Expósito I, Giménez G, Grishina G, Bardina L, Sampson HA et al.: *In vitro* digestibility of bovine  $\beta$ -casein with simulated and human oral and gastrointestinal fluids. Identification and IgE-reactivity of the resultant peptides. *Food Chemistry* 2014; 143: 514-521
38. Do AB, Williams K, and Toomer OT: *In vitro* digestibility and immunoreactivity of bovine milk proteins. *Food Chemistry*. 2016; 190: 581-587
39. Restani P, Gaiaschi A, Plebani A, Beretta B, Cavagni G, Fiocchi A et al.: Cross-reactivity between milk proteins from different animal species. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 997-1004
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 6 年 4 月 1 日消食表第 213 号) . 2024a
41. 消費者庁: 食品関連事業者のみなさまへ 加工食品の食物アレルギー表示ハンドブック 令和 5 年 3 月作成 (令和 6 年 3 月一部改訂) . 2024b
42. 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 6 年 4 月 1 日消食表第 214 号) . 2024c
43. 菅野陽平、青塚圭二、鈴木智宏: 平成 26 及び 27 年度における北海道産加工食品中のアレルギー物質のモニタリング検査について. *北海道立衛生研究所報* 2016; 66: 17-21
44. 菅野陽平、青塚圭二、鈴木智宏: 平成 28 年度から令和元年度における北海道産加工食品中のアレルギー物質のモニタリング検査について. *北海道立衛生研究所報* 2020; 70: 25-31
45. 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) . 東京都健康安全研究センター研究年報 2017; 68: 137-141
46. 木本佳那、寺井朗子、大貝真実、堀田彩乃、朝倉弘幸、萩野賀世 他: 食品中の特定原材料 (卵、乳、小麦、そば) の検査結果 (平成 29 年度~令和元年度) . 東京都健康安全研究センター研究年報 2020; 71: 165-171
47. 秋山晴代、渡邊裕子、甲斐茂美、宮澤真紀: 神奈川県における過去 10 年間のアレルギーを含む食品の検査結果について (平成 18~27 年度) . 神奈川県衛生研究所研究報告 2016; 46: 46-48
48. 金子英史、繁田典子、浦山豊弘、難波順子、佐藤淳: 岡山県のアレルギー物質を含む加工食品の検査結果について (令和元年度~令和 2 年度) . 岡山県環境保健センター年報 2021; 45: 67-71
49. Codex Alimentarius Commission: Joint FAO/WHO food standards programme codex committee on food labelling forty-seventh session. 2023
50. FDA (U.S. Food and Drug Administration), The Threshold Working Group: Approaches to establish thresholds for major food allergens and for gluten in food. 2006
51. The Allergen Bureau  
<https://allergenbureau.net/> (2024 年 7 月 23 日時点)
52. The Allergen Bureau: Summary of the 2019 VITAL scientific expert panel recommendations. 2019
53. Yanagida N, Minoura T, and Kitaoka S: Does terminating the avoidance of cow's milk lead to growth in height. *Int Arch Allergy Immunol* 2015; 168: 56-60.

54. Mukaida K, Kusunoki T, Morimoto T, Yasumi T, Nishikomori R, Heike T et al.: The effect of past food avoidance due to allergic symptoms on the growth of children at school age. *Allergology International* 2010; 59: 369-374
55. Emura S, Yanagida N, Sato S, Nagakura KI, Asaumi T, Okada Y et al.: Regular intake of cow's milk with oral immunotherapy improves statures of children with milk allergies. *World Allergy Organization Journal* 2020; 13: 100108.