

平成 29 年度 内閣府 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」

平成29年度研究分担報告書

食物アレルギー評価ガイドラインの主要ポイント（アレルギー誘発性の評価）

研究分担者 国立医薬品食品衛生研究所 食品部 穂山 浩

要旨：指針案のアレルゲン性に関する評価項目を検討するにあたり、食物アレルゲンの解析、加工の影響、交差反応性及びばく露評価に関する文献等を調査した。検討した内容を以下に示す。

アレルゲン性に関しては、アレルギー感作性とアレルギー誘発性に分けて評価し、評価対象原材料及びそれに含まれるアレルゲンにおけるアレルギー誘発性を評価する。十分な知見が得られない場合は、既知のアレルゲン性が判明している主要アレルゲンとの構造相同性によりアレルギー誘発性を推定する。経口負荷試験のデータの多くはNOAEL（無毒性量）でなくLOAEL（最小毒性量）であり、個人差や人種差があることから不確かさがある。そのため、アレルギー誘発性の最小参照用量については、ベンチマーク方式で推定することが適切と考えられている。アレルギー誘発性の最小参照用量については、オーストラリアの業界団体が考えられたVITAL (Voluntary Incidental Trace Allergen Labelling)に記載されている最小参照用量又は国内外の閾値に関する文献を参照して最小参照用量を推定することが適切と考えられた。評価対象原材料及びそれに含まれるアレルゲンにおけるアレルギー惹起性について、加工処理（加熱処理、酵素処理、メイラード反応等）による経口負荷試験および皮膚テストにおける応答性への影響、患者好塩基球細胞のヒスタミンへの影響、消化酵素（ペプシン、パンクレアチン等）に対する分解安定性へ影響等について評価する。評価対象原材料及びそれに含まれるアレルゲンについて、その他アレルゲンを含む食品等との間における交差抗原性を、臨床症例研究のエビデンス、既知アレルゲン等（抗原決定基エピトープも含む）の構造類似性、患者好塩基球からのヒスタミン遊離試験等を考慮して総合的に評価する。評価対象原材料が使われる食品を食することによりアレルギーを誘発する頻度の可能性を評価するために、国民健康・栄養調査の食品群別摂取量又はその他の国内消費状況の資料等により、評価対象原材料を含む食品の摂食量、摂取形態および頻度を適切に推定する。また食物アレルギーは一回の摂食で発症するため、一日当たりの摂食量ではなく、一食当たりの摂食量を推計する。評価対象原材料に含まれるタンパク含有率の情報が得られた場合は、一食当たりの特定原材料等タンパク摂食量についても推計する。なお、一食当たりの摂食量は、原則、平成27年度食品安全委員会食品健康影響評価技術研究「香料の摂取量に関する評価方法の確立に関する研究」に基づき推計する。また、日本における特定原材料等タンパク含有率は、加工食品のリスク管理の検査法の定量限界（微量の定義の最大値）が10 mg/kgであることを踏まえ、10 mg/kgタンパク量とする。

協力研究者
国立医薬品食品衛生研究所：安達玲子

A. 研究目的

食物アレルギーを起こす食品の頻度順は、2005

年の全国調査をまとめた厚生労働省科学研究報告によると、卵(鶏卵) (40%)、牛乳・乳製品(18%)、小麦(9%)、いくら(5%)、落花生(4%)、えび(3%)、そば(3%)、キウイフルーツ(2%)となっている。上位3品目は三大アレルギー原因食品（卵、牛乳、

小麦)と呼ばれ、全体の60%以上をしめている。現在、これらの上位品目を含む7品目(卵、牛乳、小麦、そば、落花生、えび、かに)については省令で特定原材料と定められ、アレルギー危害回避の目的で、全ての流通段階での表示が義務付けられている¹⁾。また、特定原材料に準ずる20品目(あわび、いか、いくら、オレンジ、カシューナッツ、牛肉、くるみ、ごま、さけ、さば、大豆、キウイフルーツ、鶏肉、バナナ、豚肉、まつたけ、もも、やまいも、りんご、ゼラチン)については表示が推奨されている。

食物アレルギーを誘発する物質(アレルゲン)は、ほとんどが食物中に含まれる糖タンパク質である。本研究では、食物アレルゲンの解析、加工の影響、交差反応性、摂取量に関する文献を調査し、指針案をまとめることを目的とする。

B. 研究方法

書籍、文献等を調査し、食物アレルゲンの解析、加工の影響、交差反応性、摂取量に関する文献を調査する。

C. 研究結果

C-1 食物アレルゲン

C-1-1 動物由来の食物アレルゲン

動物由来の食物アレルゲンのほとんどは、これを含む食品を摂食することで感作が成立し、アレルギーが発症する。このように、アレルゲンの経口感作によって起こるアレルギーはクラスI食物アレルギーと呼ばれる。

卵アレルゲン

卵は、食物アレルギーの発症頻度が最も高い食品である。アレルギー発症は小児に多く、成長とともに寛解しやすい。卵の主要アレルゲンは卵白(可食部の62%)に存在する。卵白の代表的な主要アレルゲンは、卵白の60%を構成するオボアルブミン(Gal d 2)、卵白の11%を構成するオボムコイド(Gal d 1)、卵白の12%を構成するオボトランスフェリン(Gal d 3)、卵白の3-4%を構成するリゾチーム(Ge1 d 4)等である²⁾。この中で、オボムコイドが最も高いアレルゲン性を示す。他の卵白アレルゲンと異なり、オボムコイドは加熱によ

っては凝固せず、加熱や酵素消化によってアレルゲン性が低下し難い。

牛乳アレルゲン

牛乳アレルギーの発症率は乳児期に高く、幼年時以降は減少して寛解しやすい。牛乳中には様々なタンパク質が含まれているが、大部分は脱脂乳に存在する。脱脂乳は酸性で沈殿するタンパク質画分であるカゼインと、その上清中の画分である乳清(ホエイ)とに分けられる。カゼインは牛乳の主要アレルゲンである。カゼイン画分はさらに α_{S1} 、 α_{S2} 、 β 、 κ 、 γ -カゼイン等に分けられるが、 α_{S1} -カゼインが最も高いアレルゲン性を示す³⁾。乳清画分の主要アレルゲンは α -ラクトグロブリンや β -ラクトグロブリン、ラクトフェリンであり、血清アルブミン、免疫グロブリン、プロテオース・ペプトン等もアレルゲンとなることが知られている。乳清画分では β -ラクトグロブリンが最も高いアレルゲン性を示す。カゼインは熱に強く、一方 β -ラクトグロブリンは熱に弱い。

魚介類のアレルゲン

魚類の主要アレルゲンはパルブアルブミンである。パルブアルブミンは細胞内外のカルシウムの濃度を調節するタンパク質である。熱安定性が高く、両生類と魚類の筋肉に見られ、多くの魚類からアレルゲンとして同定されている。

エビ、カニなどの甲殻類やタコやイカなどの軟体動物のアレルゲンはいくつか同定されているが、主要アレルゲンはトロポミオシンである⁴⁾。トロポミオシンは熱安定性のある筋収縮調節タンパク質である。軟体動物アレルギー患者の多くは、甲殻類アレルギーを併発している傾向がある。

魚卵(いくら)アレルギーは、我が国特有のアレルギーで、近年乳児期から小児期にかけて増加傾向にある。いくら主要アレルゲンとして、魚の女性ホルモンである魚卵の卵黄タンパク質のビテロジェニン由来の β' -componentが同定されている^{4,5)}。 β' -componentは、サケ科魚卵とスケトウダラ卵(タラコ)で相同性があり、相互に交差反応性を示す可能性がある。

C-1-2 植物由来の食物アレルゲン

植物由来の食物アレルゲンのほとんどは4つ

のタンパク質 superfamily : プロラミン、クピン、Bet v1 類似タンパク質、プロフィリンに分類される。プロラミンやクピン superfamily に属するアレルゲンは、経口感作によってクラス I 食物アレルギーを惹起する。一方、Bet v1 類似タンパク質やプロフィリン superfamily に属する植物アレルゲンは、花粉アレルゲンによる気道や経皮感作が原因で起こるクラス II 食物アレルギーを惹起する。

小麦アレルゲン

小麦アレルギーは、アトピー性皮膚炎などを主徴とするいわゆるクラス I 型の食餌性アレルギー、baker's asthma (製粉あるいは製パン業者にみられる小麦の気道感作による喘息)、そして小麦の摂食と運動の組み合わせで起こる小麦依存性運動誘発性アナフィラキシー (Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis: WDEIA) に分類される。また近年、茶のしずく石鹼を使用したことにより発症する新たな小麦アレルギーが、社会問題となった。これは石鹼に含まれる小麦の加水分解物(グルパール 19S)により経皮感作が起こり、その後小麦を摂食した場合に、主に眼や顔面皮膚を中心としてアレルギー症状が起こるものである。

小麦中のタンパク質は、塩可溶性画分と塩不溶性画分に分けられる。塩不溶性画分はグルテンと呼ばれ、さらにグリアジン画分とグルテニン画分に分けられる。塩可溶性画分では、 α -アミラーゼ/トリプシンインヒビター、Acyl-CoA オキシダーゼやペルオキシダーゼ等の主要アレルゲンが含まれる。グリアジン画分の最も重要なアレルゲンは ω -5 クリアジン (Tri 19) である。グルテニン画分はさらに高分子量 (HMW) および低分子量 (LMW) の画分に分けられる。小麦アレルゲンの多くはプロラミン superfamily に属する⁶⁾。

食餌性小麦アレルギーの患者の多くは小児である。食餌性アレルギー患者の IgE 抗体は、塩可溶性と塩不溶性 (グルテン) 画分の両方の様々なアレルゲンに反応する。baker's asthma では塩可溶性画分のアレルゲンが原因物質として知られている。WDEIA における主要アレルゲンは ω -5 グリアジンや HMW グルテニンが報告されている。一

方、茶のしずく石鹼により発症したアレルギー患者では、グルテンに対する IgE 抗体価が高いが、 ω -5 グリアジンに対する IgE 抗体価は低い。

そばアレルゲン

そばアレルギーでは、摂取量が微量であっても重篤なアレルギー症状が起こり、ショック死する恐れがある。そば主要アレルゲンとして Fag e 1、Fag e2、Fag e 3、Fag 2 10kD、Fag e TI-2c などが同定されている。Fag e 1 と Fag e 3 は、それぞれ樽状構造 (=クピン) という共通立体構造をもつクピン superfamily に属する 13S グロブリンとビシリン様 7S グロブリン貯蔵タンパクである。Fag e2 はプロラミン superfamily に属する貯蔵タンパク 2S アルブミンであり、重篤なアレルギー症状を誘発するアレルゲンの一つとされる。日本のそばアレルギーの小児患者では、Fag e 3 に対する IgE 反応の陽性率が他のアレルゲンに対するものより高い⁷⁾。

落花生アレルゲン

落花生アレルギーは、そばアレルギーと同様に、摂取量が微量であっても死に至る重篤なアレルギー症状を起こす。アレルゲンは、Ara h 1 から Ara h 17 まで同定されている⁸⁾。このうち、Ara h 1 と Ara h 2 は特に重要な主要アレルゲンとして知られる。落花生アレルギー患者の 90% 以上は Ara h 1 や Ara h 2 に対する IgE 抗体を有している。Ara h 1 はビシリン様 7S グロブリンである。Ara h 1 の IgE 結合エピトープ部位はタンパク質の N 末側と C 末側に局在する。その立体構造は加熱、特に水分の少ない状態で煎ることにより、多量体を形成し、その結果エピトープ部位が表面に増えて、アレルゲン性が増強するという説がある。

Ara h 2 は貯蔵タンパク 2S アルブミンである。落花生による重篤なアレルギー症状の惹起において、Ara h 2 は重要なアレルゲンであることが示唆されている。Ara h 2 は α -アミラーゼ/トリプシン阻害活性を有して、消化耐性が高い。さらに最近、オイルボディ形成タンパクであるオレオシンが主要アレルゲン Ara h 14 と Ara h 15 として同定され、これらも重篤なアレルギー症状の惹起に関する可能性が報告されている⁹⁾。

大豆のアレルゲン

大豆は国内の消費量が多く、幼児における患者数も多い。また成人患者の数も増えている。日本の幼児における大豆アレルギーは即時型が多く、Gly m 5(ビシリン様 7S グロブリン)、Gly m 6(11S グロブリン)が主要アレルゲンと報告されている¹⁰⁾。一方、日本の成人における大豆アレルギーでは、Gly m 4が主要アレルゲンとの報告がある¹¹⁾。Gly m 4はBet v1類似タンパク質である。

Bet v 1 はカバノキ花粉主要アレルゲンであり、Bet v 1類似タンパク質に対する食物アレルギーにはカバノキ花粉症が関係する。Bet v 1類似タンパク質は Pathogen-related protein 10(PR-10:感染特異的タンパク質)とも分類される。感染特異的タンパク質は植物の生体防御に働くため、植物界に広く分布して互いに相同性も高い。最初に気道や皮膚を介した感作が花粉アレルゲンによって起こり、花粉アレルゲンに対してIgEが産生される。その後、花粉アレルゲンと構造相同性が高いタンパク質を含む食物を摂取すると、花粉アレルゲンにより誘導されたIgE抗体が食物タンパク質に交差反応して食物アレルギーが発症する¹²⁾。

PR-10は熱や消化酵素に対する耐性が低く、経口感作を成立させることが困難である。食物に含まれるPR-10アレルゲンは、口腔内の腫張・かゆみや咽頭浮腫などの症状を主徴とした口腔内アレルギー症候群(別名:花粉-食物アレルギー症候群)を引き起こす。また食品加工によってもアレルゲン性が低下しやすい。大豆食品では、加圧加熱や発酵によりGly m 4のアレルゲン性は消失する。しかし、豆乳ではGly m 4のアレルゲン性が保たれアナフィラキシーが誘導されたという症例もあり、注意が必要である¹¹⁾。

ナッツ類のアレルゲン

豆類と同様に、ナッツ類のアレルゲンには貯蔵タンパク質が多い。表示推奨品目であるクルミの主要アレルゲンはJug r 1(2S アルブミン)、Jug r 2(7S ビシリン様グロブリン)、Jug r 3(non-specific lipid transfer protein (nsLTP): 脂質輸送タンパク質)、Jug r 4 (11S グロブリン)、

Jug r 5(Bet v 1類似タンパク質)、そしてJug r 6(7S ビシリン)が同定されている。日本では、Jug r 1が小児と青年期患者における主要アレルゲンと報告されている¹³⁾。

ゴマ実は東インドのゴマ科のハーブである。ゴマ実から得られる種子と油はアナフィラキシーを起こすことがある。1990年代後半頃からゴマの機能性を謳った健康食品ブームによりゴマを摂取することが急激に増え、ゴマアレルギーが増加する傾向にある。Ses i 1(2S アルブミン)、Ses i 3(7S ビシリン様グロブリン)、Ses i 4(オレオシン)、Ses i 5(オレオシン)、Ses i 7(11S グロブリン)が、主要アレルゲンとして同定されている⁸⁾。

他のナッツ類でも2S アルブミンや7S ビシリン、11S グロブリン、オレオシンやnsLTPがアレルゲンとして同定されている。どのアレルゲンがアナフィラキシーを起こしやすいかは、患者の年齢や食習慣、そして環境要因などに影響されるため、明らかになっていない場合が多い。

果物・野菜類のアレルゲン

表示推奨品目の果物の中で、キウイフルーツは最も患者数が多い。キウイフルーツの代表的な主要アレルゲンはアクチニジン(Act d 1)である^{5,12)}。アクチニジンはタンパク質分解酵素で、植物の生体防御に関わる。興味深いことに、アクチニジンやこの他の果物や野菜のアレルゲンの多くは pathogenesis-related protein(PR-P: 感染特異的タンパク質)に属し、これらも生体防御に関わる。現在、PR-Pは17群まで分類されている。アクチニジンはPR-5に属する。モモ、リンゴやイチゴ等のバラ科の果物や、セリ科のセロリ等の野菜ではBet v1類似タンパク質 superfamilyに属するPR-10や、プロラミン superfamilyに属するPR-14がアレルゲンとなりやすい。大豆アレルゲンの項で述べたように、果物や野菜中のPR-10はクラス II アレルギーを惹起する。カバノキ花粉には他にも幾つかのアレルゲンが含まれ、その一つがプロフィリンに属するBet v 2である。プロフィリンは細胞の形態維持に関連するタンパク質であり、すべての真核生物に存在して、植物界でも相同性が高い。ヨモギ花粉主要アレルゲン

Art v 4 やブタクサ花粉アレルゲン Amb a 8 もプロフィリンであり、これらの感作により、果物や野菜のプロフィリンに対する口腔内アレルギー症候群が起こる場合がある。プロフィリンはマイナーアレルゲンであり、さらに熱や消化酵素に対して低耐性であるためアレルゲン性は弱い、稀にアナフィラキシーを引き起こす。

一方、PR-14 はクラス I アレルギーを惹起する。RP-14 の本体は nsLTP (脂質輸送タンパク質) である¹²⁾。nsLTP は熱や消化酵素に対して耐性が高く、経口感作を起こし、そして重篤なアレルギー症状を引き起こす。nsLTP も植物間で相同性が高い。モモの摂取量の多い南欧では、モモの nsLTP (Pru p 3) の感作によって、モモアレルギーだけではなくその他のバラ科の果物やナッツ類、さらに落花生の nsLTP に対してもアレルギーが惹起される。

最近、モモの新規アレルゲンとして gibberellin-regulated protein (GRP: ジベレリン調節タンパク質、別名: ピマクレイン) が Pru p 7 として同定された。GRP は植物の発育に関わり、抗菌活性を持つ。日本では Pru p 3 よりも Pru p 7 に感作されたモモアレルギー患者が多いと報告された¹⁴⁾。GRP はイトスギ花粉アレルゲンとしても同定されている¹⁶⁾。イトスギ花粉アレルゲンの感作が原因で植物中の GRP にアレルギー反応を起こす可能性も示唆されている。

果物に対するアレルギーはラテックスアレルゲンの感作によっても起こる場合があり、これはラテックス・フルーツ症候群と呼ばれる。ラテックスアレルゲン Hev b 6.02 による感作は、バナナアレルゲン Mus xp 5 やアボカドアレルゲン Pers a 1 などに対するアレルギーを惹起する。これらのアレルゲンは抗菌活性を持つキチナーゼであり、PR-3 に分類される。

日本ではカバノキ花粉症以上にスギ花粉症が問題となっている。しかし、スギ花粉症による口腔内アレルギー症候群の発症例は少ない。スギ花粉主要アレルゲン Cry j 2 の感作によってトマトに含まれる酵素 galacturonase に対するアレルギー発症が示唆されている¹²⁾。

C-1-3 その他のアレルゲン

食品添加物のコチニール色素は雌のエンジムシを原料とする赤色色素で、食品や化粧品等に広く使用されている。この色素は色素含有食品の摂取による食物アレルギーとして重篤な症状を起こす⁵⁾。エンジムシ虫体から、コチニール色素中の 38kDa の夾雑タンパク質が主要アレルゲンとして同定されている⁵⁾。

C-2 加工の影響

乳

臨床研究において、75% のミルクアレルギーの小児は 177°C 30 分で炊いたマフィンと 2 日間 260°C で調理したワッフルの約 1.3 g のミルクプロテインには耐性であった¹⁷⁾。

乳において、緩和 2 分～5 分の煮沸のようなマイルドな加熱加工では皮膚プリックテストにおける惹起反応性に有意な影響はなかった¹⁸⁾。

β -lactoglobulin で感作されている患者は、加熱により β -lactoglobulin 変成しやすいため、IgE 結合能が減少し^{19,20)}、惹起性が減少するが、 α -casein では、加熱処理により比較的安定のため、IgE 結合能および消化抵抗性に影響は受けにくい²¹⁾。

鶏卵

鶏卵アレルギー患者は、加熱卵白と加熱脱オボムコイド卵白 (90°C 60 分) で経口負荷試験を行っている。加熱卵白は半数の患者で耐性であったが、脱オボムコイド卵白は 95% の患者で耐性であった²²⁾。

鶏卵アレルギーの幼小児での経口免疫療法において、加熱脱オボムコイド卵白の使用は良好な結果を示した^{23,24)}。

73% の鶏卵アレルギー 5 歳以上の小児は鶏卵を使用したケーキに耐性であった²⁵⁾。加熱鶏卵小麦マトリックスを食べた約 70% の鶏卵アレルギー患者は耐性であった²⁶⁾。しかしながら、ケーキ、マフィン、ワッフルの場合、食品マトリックスが耐性に重要な役割を示す。オボムコイドとグルテンの複合体の形成がメカニズムの一つと言われている²⁷⁾。

消化酵素に対する安定性の変化による加熱の惹起性の影響も調べられている。

Takagi et al. (2003)²⁸⁾は、オボアルブミンの100°C5分の加熱で人工胃液および腸液の消化性が増加することを示した。Jiménez-Saiz et al.²⁹⁾も、オボアルブミンは消化性が増加することを示しているが、オボムコイドは影響しないと示唆している。Martos et al.³⁰⁾ (2011)は、オボアルブミンとオボムコイドの加熱はヒト腸管内皮細胞の透過性を阻害する可能性を示唆している。

落花生

煎った落花生エキスから精製されたAra h1とAra h2は生や茹でた落花生エキスより高いIgE結合能を示した。煎ることがArah1とArah2の惹起性を増加するのはメイラード反応によるネオエピトープの形成か、隠れていたエピトープが表面に露出したかであると考えられている。または煎った落花生からの高いアレルゲン抽出量のためかもしれない³¹⁾。

落花生のアレルゲンの消化性に関する多くの研究がされている³²⁻³⁴⁾。一般的にArah2はArah1と比べて消化酵素に対して安定である。加熱により消化安定性は変化しない。煎ることでArah2のトリプシン消化活性は約3.5倍に増加、低い加水分解性になる。

Kopper et al.³⁵⁾ (2005)は煎ることで、消化性が難しくなり、胃における環境下での溶解性があがり、高いIgE結合能を保つようになる。

小麦

小麦の加熱による惹起性、消化性、可溶性への影響が調査されている。焼くことでIgE結合能に影響しない。 α -アミラーゼ阻害たんぱく質のみIgE結合能は劇的に減少する。さらに焼くことで消化酵素に対してSS結合や疎水性相互作用とは異なる強い分子結合により阻害するようになる。一方、加熱した小麦粉のIgE結合性は減少する。

C-3 交差反応性

牛乳

92%の乳患者で、山羊乳とも反応する。4%の牛乳患者で馬乳と反応する。羊も要注意との報告がある。

鶏卵

異なる鳥の卵での反応は頻繁に起こる。あひる、ダチョウの卵との交差抗原性が知られている³⁶⁾。

魚類

パルプアルブミンであるため広範囲な魚に反応が見られる。1種類の魚のアレルギー患者の50%は他の魚の種の一つで反応する^{37,38)}。

貝類

主要アレルゲンがトロポマイオシンなので、甲殻類と軟体類の交差反応性がある^{39,40)}。

C-4 曝露評価

最小誘発総負荷量の推定

評価対象原材料及びそれに含まれるアレルゲンにおけるアレルギー誘発性を評価する方法には、食物経口負荷試験のデータの多くはNOAEL

(No observed adverse effect level: 無毒性量)でなくLOAEL (Lowest observed adverse effect level: 最小毒性量)であるため、アレルギー誘発性の最小参照用量については、ベンチマーク方式で推定することが適切と考えられている。加えて、個人差や人種差があることから、結果の評価に当たっては、不確実性の扱いに注意する必要がある。

アレルギー誘発性の最小参照用量については、VITAL (Voluntary Incidental Trace Allergen Labelling)に記載されている最小参照用量又は国内外の閾値に関する文献を参照して最小誘発総負荷量を推定する。

国内外の閾値に関する文献を参照して最小誘発総負荷量を推定する場合、当該評価対象原材料の経口負荷試験の臨床研究は以下の基準に従って選択することを提案する。

- ① アレルギー患者の当該食品のアレルギー誘発症状既往歴、臨床診断（皮膚テスト、血清特異的IgE値）等のデータが明らかであること。
- ② 患者個人のデータ中のLOAELあるいはNOAELが判断できる詳細なデータが記載されていること。
- ③ LOAELでの各患者の症状、患者の年齢、患者の地域的環境が記載されていることが望ましい。

- ④ 経口負荷試験に用いた評価対象原材料の性状、性質、抗原等が記載されていることが望ましい。

上記の基準で集められた臨床研究から、用量（最小誘発総負荷量）-症状誘発率の曲線を作成し、最小参照用量（ED01、ED05又はED10）を算出する。

摂食量の推計

評価対象原材料が使われる食品を食することによりアレルギーを誘発する頻度の可能性を評価するために、国民健康・栄養調査の食品群別摂取量又はその他の国内消費状況の資料等により、評価対象原材料を含む食品の摂食量、摂取形態および頻度を適切に推定する方法を検討した。

また食物アレルギーは一回の摂食で症状誘発されるため、一日当たりの摂食量ではなく、一食当たりの摂食量を用いて推計する方向で考える。下記の式により一食当たりの評価対象原材料のタンパク摂食量について推計して行く。

評価対象原材料のタンパク摂食量＝一食当たり摂食量×評価対象原材料のタンパク含有量

なお、一食当たりの摂食量は、原則、平成27年度食品安全委員会食品健康影響評価技術研究「香料の摂取量に関する評価方法の確立に関する研究」に基づき推計する。また、日本における評価対象原材料のタンパク含有量は、加工食品のリスク管理の検査法の定量限界（微量の定義の最大値）が10 mg/kgであることを踏まえ、10 mg/kgタンパク量とする。

評価対象原材料が最も混入の可能性の頻度が高い食品を選択し、その一食当たりの摂食量にわが国のリスク管理最大値の10 mg/kgを乗じて、評価対象原材料のタンパク摂食量を算出する。

例えば、牛乳のリスクを評価する際に、チーズやヨーグルトに牛乳タンパク質が入っているのは当然なので、アレルギー発症リスクは高く、摂食量の推定は検討しないが、文献（Food Chem Toxicol. 2009）では the potentially contaminated foods, the foods most likely to be contaminated、すなわち、評価対象原材料が隠れている可能性が高く、比較的1日の摂食量の

高い食品を対象に摂食量を決めている。例えば、ピーナッツの場合、朝食のシリアル、ケーキ、お菓子、チョコレートなど食品の摂食量を用いて検討する。このような評価対象原材料が隠れている可能性が高い食品の摂食量を対象にリスク評価を行う。

$10 \text{ mg/kg} \times \text{portion size}$ （1食当たりの摂食量（中央値））＝評価対象原材料のタンパク摂食量

摂食量評価の例

・摂食量＝120 g (portion sizeの中央値) x 10 mg/kg (わが国のリスク管理最大値)
＝1.2 mg peanut per serving

文献では、ピーナッツを例に朝食シリアルに10 mg peanuts/kg food が混入していたと考え、朝食シリアルの最大一日摂取量だと349 gで、95%タイルだと120 gとして、朝食シリアルからの隠れたピーナッツの摂食量 (Exposure) を考え、それを用いて MoE (Margin of Exposure) = BMDL₁₀/Exposure を計算し、MoEの大きさでリスクを評価している。

最小誘発総負荷量を用いたリスク評価

評価原材料タンパク質の最小誘発総負荷量及び一食当たりの評価対象原材料タンパク摂食量を推定できる場合、両者の関係は、以下の通りに提案する。

摂食量 < 最小誘発総負荷量＝アレルギー症状誘発リスクが低い

摂食量 ≥ 最小誘発総負荷量＝アレルギー症状誘発リスクがある。

結論

指針案の食物アレルゲン、加工の影響、交差反応性、暴露評価について検討した。

研究発表

1. 論文発表
特になし。

2. 学会発表

Hiroshi Akiyama, “Updates on Japanese food allergen regulatory requirements”, 2nd Food Allergen

Management Symposium (FAMS2017) & Second Asia-Pacific Food Allergen Management Workshop (2017,5)

知的財産権の出願、登録状況

特になし。

健康危機情報

特になし。

参考文献

- 1) Akiyama H et al.: Japan Food Allergen Labeling Regulation- History and Evaluation. *Advances in Food & Nutrition Research.* vol.62, p.139-71, 2011.
- 2) Mine Y and Yang M: Recent advances in the understanding of egg allergens: basic, industrial, and clinical perspectives. *J Agric Food Chem.* vol.56, p.4874-900, 2008.
- 3) Tsabouri S, Douros K, Priftis KN et al.: Cow's milk allergenicity. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* Vol. 14, p.16-26, 2014.
- 4) Lopata AL and Lehrer SB: New insights into seafood allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* vol.9, p270-7, 2009.
- 5) Ohgiya Y, Arakawa F, Akiyama H, et al.: Molecular cloning, expression and characterization of a major 38 kDa cochineal allergen. *J. Allergy Clin. Immunol,* vol.123, p.1157-62, 2009.
- 6) Quirce S et al.: Clinical presentation, allergens, and management of wheat allergy. *Clinical presentation, allergens, and management of wheat allergy. Expert Rev Clin Immunol.* Vol.12, p.563-72, 2016.
- 7) リウマチ・アレルギー研究センターホームページ: 茶のしずく石鹼を使用したことにより発症する小麦アレルギーについて (<http://www.allergy.go.jp/allergy/flour>)
- 8) Allergens of Buckwheat and nuts. IUIS Allergen Nomenclature (<http://www.allergen.org/>)
- 9) Maruyama N et al.: Clinical utility of recombinant allergen components in diagnosing buckwheat allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* Vol.4, p.322-3.e3, 2015.
- 10) Ito K et al. : IgE to Gly m 5 and Gly m 6 is associated with severe allergic reactions to soybean in Japanese children. *J Allergy Clin Immunol.* vol.128, p.673-5, 2011.
- 11) Fukutomi Y et al.:Clinical relevance of IgE to recombinant Gly m 4 in the diagnosis of adult soybean allergy. *J Allergy Clin Immunol.* vol.129, p.860-3, 2012.
- 12) Kondo Y and Urisu A: Oral allergy syndrome. *Allerg Internat.* vol.58, p.485-91, 2009.
- 13) Sato S et al.: Jug r 1 sensitization is important in walnut-allergic children and youth. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017. doi: 10.1016/j.jaip.2017.04.025.
- 14) Inomata N et al.: Gibberellin-regulated protein in Japanese apricot is an allergen cross-reactive to Pru p 7. *Immun Inflamm Dis.* 2017. doi: 10.1002/iid3.180.
- 15) Sénéchal H, et al.: A new allergen family involved in pollen food-associated syndrome: Snakin/gibberellin-regulated proteins. *J Allergy Clin Immunol.* 2017. doi: 10.1016/j.jaci.2017.06.041.
- 16) Ikezawa Z and Osuna H:Latex-fruits syndrome. *Arerugi* vol.51, p.591-604, 2002.
- 17) Nowak-Wegrzyn A, Bloom KA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Wanich N, Sampson HA. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2008 Aug;122(2):342-7
- 18) Norgaard A, Bindslev-Jensen C, Skov PS, Poulsen LK. Specific serum IgE in the diagnosis of egg and milk allergy in adults. *Allergy.* 1995;50:636-47.
- 19) Ehn BM1, Ekstrand B, Bengtsson U, Ahlstedt S. Modification of IgE binding during heat processing of the cow's milk allergen

- beta-lactoglobulin. *J Agric Food Chem.* 2004 Mar 10;52(5):1398-403.
- 20) Taheri-Kafrani A, Gaudin JC, Rabesona H, Nioi C, Agarwal D, Drouet M, Chobert JM, Bordbar AK, Haertle T. 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
- 21) Morisawa Y, Kitamura A, Ujihara T, Zushi N, Kuzume K, Shimanouchi Y, Tamura S, Wakiguchi H, Saito H, Matsumoto K. Effect of heat treatment and enzymatic digestion on the B cell epitopes of cow's milk proteins. *Clin Exp Allergy.* 2009 Jun;39(6):918-25.
- 22) Urisu A, Ando H, Morita Y, Wada E, Yasaki T, Yamada K, Komada K, Torii S, Goto M, Wakamatsu T. Allergenic activity of heated and ovomucoid-depleted egg white. *J Allergy Clin Immunol.* 1997 Aug;100(2):171-6.
- 23) Ando H, Movérare R, Kondo Y, Tsuge I, Tanaka A, Borres MP, Urisu A. Utility of ovomucoid-specific IgE concentrations in predicting symptomatic egg allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2008 Sep;122(3):583-8
- 24) 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):10044-51
- 25) Des Roches A, Paradis L, Paradis J, Singer S. Food allergy as a new risk factor for scurvy. *Allergy.* 2006 Dec;61(12):1487-8.
- 26) Lemon-Mulé H, Sampson HA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Nowak-Węgrzyn A. Immunologic changes in children with egg allergy ingesting extensively heated egg. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122:977-983.e1.
- 27) Benhamou AH1, Caubet JC, Eigenmann PA, Nowak-Węgrzyn A, Marcos CP, Reche M, Urisu A. State of the art and new horizons in the diagnosis and management of egg allergy. *Allergy.* 2010 Mar;65(3):283-9.
- 28) Takagi K, Nakamura R, Teshima R, Sawada J. Application of human Fc epsilon RI alpha-chain-transfected RBL-2H3 cells for estimation of active serum IgE. *Biol Pharm Bull.* 2003 Feb;26(2):252-5.
- 29) 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 28;59:10044-51.
- 30) 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):990-7
- 31) Pomés A, Butts CL, Chapman MD. Quantification of Ara h 1 in peanuts: why roasting makes a difference. *Clin Exp Allergy.* 2006 Jun;36(6):824-30.
- 32) Burks AW, Williams LW, Thresher W, Connaughton C, Cockrell G, Helm RM. Allergenicity of peanut and soybean extracts altered by chemical or thermal denaturation in patients with atopic dermatitis and positive food challenges. *J Allergy Clin Immunol.* 1992;90:889-97.
- 33) van Boxtel EL, Koppelman SJ, van den Broek LA, Gruppen H. Determination of pepsin-susceptible and pepsin-resistant epitopes in native and heat-treated peanut allergen Ara h 1. *J Agric Food Chem.* 2008 Mar 26;56(6):2223-30.
- 34) Koppelman SJ, Hefle SL, Taylor SL, de Jong GA. *Mol Nutr Food Res.* 2010;54:1711-21. Digestion of peanut allergens Ara h 1, Ara h 2, Ara h 3, and Ara h 6: a comparative in vitro study and partial characterization of digestion-resistant peptides.

- 35) Kopper RA, Odum NJ, Sen M, Helm RM, Stanley JS, Burks AW. Peanut protein allergens: the effect of roasting on solubility and allergenicity. *Int Arch Allergy Immunol.* 2005 ;136(1):16-22.
- 36) 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 fl esh. *Allergy.* 1983;38:399-412.
- 37) Bugajska-Schretter A, Elfman L, Fuchs T, Kapiotis S, Rumpold H, Valenta R, Spitzauer S. Parvalbumin, a cross-reactive fi shallergen, contains IgE-binding epitopes sensitive to periodate treatment and Ca²⁺ depletion. *J Allergy Clin Immunol.* 1998;101:67-74.
- 38) Pascual C, Martín Esteban M, Crespo JF. Fish allergy: evaluation of the importance of cross-reactivity. *J Pediatr.* 1992;121:S29-34.
- 39) Shanti KN, Martin BM, Nagpal S, Metcalfe DD, Rao PV. Identification of tropomyosin as the major shrimp allergen and characterization of its IgE-binding epitopes. *J Immunol.*1993;151:5354-63.
- 40) Carrillo T, Castillo R, Caminero J, Cuevas M, Rodríguez JC, Acosta O, Rodríguez de Castro F. Squid hypersensitivity: aclinical and immunologic study. *Ann Allergy.* 1992;68:483-7.

平成 29 年度 内閣府 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」

平成29年度研究分担報告書

食物アレルギー評価ガイドラインの主要ポイント(疫学調査)

自治医科大学 地域医療学センター 公衆衛生学部門 松原 優里・中村 好一

調査結果概要

目的:日本における食物アレルギー患者の実態を把握し、現状を正確に把握できる調査方法を検討する。

方法:過去に報告された論文や報告書から、人口動態統計や生徒児童数を基に日本全体の食物アレルギー患者数を推定する。

結果・考察:日本における食物アレルギーの疫学調査は、質問紙を用いたものが主体であり、「自己申告の場合」と「医師の診断に基づく場合」とが混在しており、医師の診断が何に基づいているかは明らかではない。

成人の調査では、消費者庁による調査（即時型症状で受診した患者数）により、年次推移の評価が可能だが、医療機関を受診した患者に限定されており、日本全体の患者数を推定することは困難である。ただし、即時型症状を重症度別に集計しており、それらを解析することで食品毎の重症度評価は可能である。学齢期の調査では、文部科学省を中心に、質問紙票を用いた調査が実施されている。「自己申告の場合」「医師の診断に基づく場合」の順に有病率は低下する。「自己申告の場合」では、小学部から高等部の総計では約 60 万人の患者数が推定され、「医師の診断に基づく場合」では、約 35 万人と推定される。乳幼児の調査では、保育施設を対象に調査が実施され、1 歳児が約 10 万人と最も多く、年齢があがるにつれ患者数は低下する。0 歳から 6 歳児の総計では約 30～50 万人と推定される。

一般住民においては、医療機関を受診しない相当数のアレルギー症状へも配慮した食品表示が必要と考える。よって、自己申告も含めた大規模な調査が必要である。成人において、大規模調査は少ないため、国民健康・栄養調査や国民生活基礎調査などに質問紙として内容を盛り込むことも一つの方法ではないかと考える。また学齢期は従来の日本学校保健会や文部科学省が行っている児童生徒の調査を継続することにより把握し、未就学児については、エコチル調査に質問紙票を追加し、さらに症状の有無と診断の有無、非特異的 Ig 抗体検査の結果も含めた調査が可能である。また同調査を繰り返すことにより年次推移の評価が可能となる。

結論:日本における食物アレルギーの疫学調査は、「自己申告の場合」と「医師の診断に基づく場合」とが混在している。患者数は年齢により異なるが、1 歳児が最も多い。病院を受診しない相当数のアレルギー症状へも配慮した食品表示が必要と考えられ、自己申告も含めた大規模な調査が望まれる。

I はじめに

食物アレルギーの有病率は年々増加してきているが、対象となる患者の年齢や診断方法により有病率は異なる。そのため、食物アレルギーの疫学データの解釈には、対象者の確認と、データの妥当性について検討する必要がある。医療機関で医師の診断を受けた患者では、医師から原因食物の除去に関する知識や情報を得ることができる。しかし、自己判断により過剰に食物除去を行う場合や、アレルギーの出現を過剰に心配して、乳幼児期の摂食開始を極端に遅らせる場合も報告されている。医療現場でも、食物負荷試験の実施について、施設の規模や各々の医師の判断により差があり、食物除去や解除の基準も異なる現状がある。これらのことを踏まえ、既存のデータの問題と、今後必要な調査について考察する。

II 方法

わが国で過去に実施された食物アレルギー調査結果から、人口動態統計(厚生労働省)や児童生徒数(文部科学省)をもちいて、日本全体における患者数を推定する。過去の調査結果をふまえ、今後必要な疫学調査を検討する。

(引用資料)

- 1)平成 27 年度 食物アレルギーに関連する食物表示に関する調査研究事業 報告書, 平成 28 年 3 月, 消費者庁(http://www.caa.go.jp/foods/pdf/food_index_8_161222_0003.pdf)
- 2)平成 26 年度 患者調査, 厚生労働省 (<http://www.mhlw.go.jp/toukei/list/10-20.html>)
- 3)平成 28 年度 社会医療診療行為別統計, 厚生労働省 (<http://www.mhlw.go.jp/toukei/list/26-19.html>)
- 4)平成 25 年度 学校生活における健康管理に関する調査 事業報告書, 日本学校保健会 (http://www.gakkohoken.jp/book/ebook/ebook_H260030/H260030.pdf)
- 5)平成 26 年度 児童生徒の健康状態サーベイランス 事業報告書, 日本学校保健会 (http://www.gakkohoken.jp/book/ebook/ebook_H280010/index_h5.html)
- 6)平成 19 年度 アレルギー疾患に関する調査研究報告書, アレルギー疾患に関する調査研究委員会, 平成 19 年 3 月, 文部科学省 (<http://www.gakkohoken.jp/uploads/books/photos/v00057v4d80367f62adc.pdf>)
- 7)厚生労働科学研究補助金 難治性疾患等政策研究事業(免疫アレルギー疾患等政策研究事業(免疫アレルギー疾患政策研究分野))分担研究報告書, 全国小・中学生アレルギー疾患調査:アレルギー疾患対策に必要とされる疫学調査と疫学データベース作製に関する研究, 平成 29 年 3 月 (<http://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIDD00.do?resrchNum=201611001A>)
- 8)土川 陽子, 環境省「エコチル調査」開始 4 年を経ての集計結果の報告 全国と北海道の参加者の喫煙・食物アレルギー等について, 北海道母性衛生学会誌 45 巻, 33-38(2016 年 8 月)
- 9)平成 27 年度 乳幼児栄養調査, 厚生労働省

(<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11900000->

[Koyoukintoujidoukateikyoku/0000134460.pdf](http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11900000-Koyoukintoujidoukateikyoku/0000134460.pdf))

10)平成 26 年度 アレルギー疾患に関する 3 歳児全都調査報告書, 東京都健康安全研究センター

(http://www.fukushihoken.metro.tokyo.jp/allergy/pdf/res_a06.pdf)

11)乳幼児の食物アレルギー対策に関する実態調査, 平成 27 年 2 月中部管区行政評価局

(http://www.soumu.go.jp/main_content/000339703.pdf)

12)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, 厚生労働省

(<http://www.jikei.ac.jp/univ/pdf/report.pdf>)

Ⅲ結果

1. 成人を含むデータ

①平成 27 年度食物アレルギーに関連する食物表示に関する調査研究事業(消費者庁)

平成 13 年より日本で初めて食品に対する食物アレルギー表示の義務が開始された。それに合わせ、平成 14 年から 3 年毎に厚生労働科学研究において、即時型食物アレルギーの全国モニタリングが開始された。平成 23 年から消費者庁のサポートで実施されている。対象は、「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」で、即時型の症状をきたしたものを対象とし、さらに原因となる食物が特定されているものをカウントしている。平成 26 年調査では、全国のアレルギー専門医師 1,050 名が診断を行い、3 か月毎に調査が実施された。平成 24 年度調査では、2,954 例が報告され、平成 26 年度調査では、4,644 例が報告された。同じ調査方法であるにも関わらずこの 3 年で報告数は増えている。対象年齢は小児から成人までを含むが、病院を受診した場合のみカウントされるため、調査を行う医師が所属していない病院、あるいは、家庭のみで発症し受診していない場合など、即時型症状があってもカウントされていない数はある。

平成 28 年第 2 回アレルギー疾患対策推進協議会で海老澤らは、日本アレルギー学会指導医・専門医数の全国における配置人数を報告しているが、その報告では 1,031 人の指導医専門医が特に東京や大阪に偏在し、人口 10 万人あたりの指導医・専門医数は各都道府県で大きな差があると報告している。

上記を考慮すると、調査研究事業で得られた症例数を持ちいて、日本における患者数を推定することは困難であるが、年次変化を捉えることは可能で、平成 24 年度と平成 26 年度との比較では、症例数が増えており、また、年齢ごとの症例数から、どの年齢層で増加しているかは比較可能である。また即時型症状を重症度別に集計しており、それらを解析することで食品毎の重症度評価は可能である。

<概算結果>

平成 25 年 8 月で日本専門医機構が把握しているアレルギー専門医は 3,235 名である。1,050 名

のアレルギー専門医で 4,644 例(平成 26 年)の患者が確認されたため、1 年間に **14,308 例**が全国で即時型アレルギー症状を生じ病院を受診したということになる。(年齢毎では、最頻値は **0 歳で 29.4%(4,207 例)**、**1 歳 19.9%(2,847 例)**、**2 歳 10.2%(1,459 例)**、**3 歳～6 歳 2,921 例**、**7 歳～17 歳 2,040 例**、**18 歳以上で 841 例で、2 歳までで 59.5%(8,513 例)を占め、6 歳までに 79.9%、11 歳までに 90.0%、18 歳までに 94.9%を占めたこととなる。)** 2017 年 7 月 11 日公表されているアレルギー専門医数は 3,576 人であり、日本全体に患者数の推定をすると、若干の増加はみられる可能性がある。

日本専門医機構が公表しているアレルギー専門医数には、耳鼻科や眼科など、食物アレルギーの診療を普段の診療の中では行っていない専門医も含まれており、アレルギー専門医数と即時型アレルギーで受診した患者の数が必ずしも合致するわけではないため、概算の妥当性は低値である。

②平成 26 年度 患者調査(厚生労働省)

3 年に一度、全国の医療施設を利用する患者を対象として、病院の入院は二次医療圏別、病院の外来及び診療所は都道府県別に層化無作為抽出した医療施設を治療した患者を対象としたものである。項目に「食物アレルギー」はないが、「じんま疹」は傷病小分類に該当している。平成 26 年度の患者調査では、病院は 6,402 施設、一般診療所は 5,893 施設、客体数は、病院入院・外来 199.5 万人、退院 104.9 万人、一般診療所入院・外来 27.5 万人、退院 0.9 万人である。じんま疹の推計受診率は総人口では人口 10 万人あたり 19 である。0 歳：26、1 歳～4 歳：41、5 歳～9 歳：27、10 歳～14 歳：14、15 歳～19 歳：14、20 歳～24 歳：16、25 歳～29 歳：20 と、以下 80 歳から 85 歳まで 20 前後が続く。

<概算結果>

平成 26 年度の人口動態統計の総人口から、概算を算出すると、じんま疹で外来受診する患者は総人口では **23,832 人**、0 歳:262 人、1 歳～4 歳:1,702 人、5 歳～9 歳:1,420 人、10 歳～14 歳:794 人、15 歳～19 歳 829 人、20 歳～24 歳:958 人、以下ほぼ同数が続くが、60 歳～65 歳:1,070 人、65 歳～69 歳:1,002 人、70 歳～74 歳:1,421 人、75 歳～79 歳:937 人となる。

①の消費者庁の患者数では、低年齢ほど多くみられたが、患者調査では、高齢者においても患者数が多いということが明らかとなった。

総患者数(入院患者数+初診外来患者数+(再来外来患者数×平均診療間隔×調整係数 6/7))は全体で **228,000 人**で、0 歳:1,000 人、1 歳～4 歳:8,000 人、5 歳～9 歳:8,000 人、10 歳～14 歳:7,000 人、15 歳～19 歳:6,000 人、20 歳～24 歳:4,000 人、25 歳～29 歳:17,000 人、30 歳～34 歳:14,000 人、35 歳～39 歳:19,000 人、40 歳～44 歳:27,000 人、60 歳～64 歳:5,000 人、65 歳～69 歳:5,000 人、70 歳～74 歳:8,000 人、75 歳～79 歳:11,000 人となる。

じんましんそのものは、成人以降も定期的に通院している患者数は多いといえる。食物アレルギーの診断とは別に捉えるべきである。

③平成 28 年度 社会医療診療行為別統計(厚生労働省)

皮膚炎及び湿疹の傷病名は記載があるが、食物アレルギーの傷病名はみられない。非特異的 IgE 定量や負荷試験等は入院・入院外ともに件数と診療実日数は記載があるが、食物アレルギーの有病率の推定として利用できるものはない。

2. 学齢期のデータ

①平成 25 年度「学校生活における健康管理に関する調査」(日本学校保健会)

「学校での健康管理を要する児童生徒」の実数を把握するため行われた調査で、都道府県教育委員会と市町村教育委員会、学校に対し、調査が行われたものである。対象は小学校・中学校・高等学校に在籍する児童・生徒で、回収率は、都道府県教育委員会で 97.9%(47 都道府県のうち 46 都道府県)、市区町村教育委員会で 76.4%、学校で小学校 81.3%、中学校 81.2%、高校 85.0%、中等教育学校 92.9%であり、回収率は高い調査である。学校の調査は有効回答の全生徒数 9,156,911 人(小学校 4,882,205 人 中学校 2,458,174 人 高等学校 1,800,610 人 中等教育学校 15,922 人)を対象に行われ、食物アレルギー有病率は、小学生：4.5%(219,897 人)と報告されている。管理指導表提出者は食物アレルギー患者のうち 18.5%(40,631 人)で、管理指導表以外の書類の提出者は 10.8%(23,807 人)と報告された(計 29.3%)。残り 70.7% (155,459 人)は保護者の申告により把握したものと考えられる。その他、有病率は中学生：4.71%(115,759 人)、高校生：4.5%(219,897 人)と報告されている。医師の診断に基づいたもののみを対象として有病率を算出すると、小学生：1.3%、中学生：0.6%、高校生：0.2%となる。(管理表の提出率は学年があるにつれ低下している)

アナフィラキシーは、小学生 0.6%(29,282 人)・中学生 0.4%(9,730 人)・高校生 0.25%(4,566 人)・中等教育学校 0.27%(43 人)と報告されている。この調査は回収率が 80%前後であり、日本全体の生徒に対する有病率として妥当性は高い。

<概算結果>

学校が把握している食物アレルギー患者数を

平成 25 年度文科省が公表している全生徒数 13,562,298 人(小学生 6,676,920 人

中学生 3,536,182 人 高校生 3,319,640 人 中等教育学校 30,226 人)を用いて日本全体の患者数の推定をする

(①保護者の申告+医師の診断の場合)

小学生：300,732 人 中学生：166,524 人 高校生：131,078 人 中等教育学校：1,504 人 **総計：603,646 人**

(②医師の診断のみ：；管理表あるいはそれに相当するものの提出の場合)

小学生：88,126 人 中学生：21,890 人 高校生：6,018 人 中等教育学校：123 人 **総計：116,156 人**

(③管理表の提出のみの場合)

小学生：55,567 人 中学生：13,030 人 高校生：3,763 人 中等教育学校：66 人 **総計：72,427 人**

アナフィラキシー

小学生：40,046人 中学生：13,997人 高校生：8,418人 中等教育学校 82人

総計:62,542人

指導方針に関して、都道府県教育委員会では、生活管理指導表提出が必須であると回答したものが 53.5%で、生活管理指導表またはそれ以外の診断書の提出が必須であるとの報告は 27.9%、合わせると医師の診断に基づく対応としている都道府県が 81.4%となる。学校の回答では管理指導表の提出に基づき対応しているのが全学校のうち 28.9%、管理指導表またはその他の医師の診断書などに基づいて対応しているのが 31.7%（全体で 60.6%）、保護者の申告のみで対応しているのが 58.5%と報告されており、教育委員会と学校の方針にも大きな違いがあるが、方針と実際の運用方法についても差があるといえる。ただし、この調査では、同じ設問に対し、教育委員会は管理指導表の提出・管理指導表以外の医師の診断に基づく書類の提出・その他の3つの項目から1つを選択することになっているが、学校ではすべてに当てはまる項目を選択できるためデータの割合を単純に比較することは難しい。

②平成 26 年度児童生徒の健康状態サーベイランス(日本学校保健会)

全国の 123 校、計 19,219 人の小学校・中学校・高等学校の児童・生徒に対し行われた調査で、平成 26 年 12 月から平成 27 年 2 月に実施された。保護者が記入する調査である。質問の前提として、「医師の診断に基づくアレルギー疾患の有病率、既往、学校対応状況を調査する」と記載されており、この調査では保護者の申告ではあるが医師の診断がなされたものの有病率である。この調査では、食物アレルギー有病率は全体で 2.5%と報告されている。学年毎では、小学 1・2 年生が 3.1%、3・4 年生が 3.1%、5・6 年生が 1.9%、中学生が 2.2%、高校生が 2.6%であった。このサーベイランスでは、学年および性別の偏りをあらかじめ母集団に対して重み付けして補正し、集計されている（母集団の実数は 11,893,011 人）。「医師の診断に基づいたもの」と質問の段階から限定しているため、自己判断はおおむね除外されたものと考えてよく、①平成 25 年度「学校生活における健康管理に関する調査」（日本学校保健会）の調査結果よりも有病率が低値となっている。

この調査では、除去している食物について、医師の判断か、保護者の自己判断かを比較している。食物アレルギーの原因食物として最も高いものは、全体ではピーナッツ 17%で、鶏卵 16.4%、ソバ 14.1%、甲殻類 11.8%、と続いている。医師の判断に基づき除去している食物ではピーナッツ・鶏卵・甲殻類・ソバが多く、保護者の判断で除去している食物の中で果物類は学年があがるにつれ増加していると報告している。その理由として、口腔の違和感程度の症状で軽くすんでいくために医療機関を受診せず、保護者の判断で除去していることが多いためと考察されている。

学校での対応について、学校生活管理表などの医師診断書類を提出している割合は 38.1%で、小学 1・2 年生で 58.2%、小学 3・4 年生で 44.4%、小学 5・6 年生で 37.3%、中学生で 28.7%、高校生は 9.6%であった。①の日本学校保健会の調査で、学校で把握している医師の診断に基づく対応をしている（管理表提出あるいはそれ以外の提出）が 29.3%であったことと比較すると、ほぼ同

様の割合である。

<概算結果>

すでにウェイトを用いて補正された結果であり、有病率を平成 26 年度文部科学省公表の全児童・生徒数から算出すると、

小学生：204,600 人(ただし全学年の有病率が 3.1%と仮定した場合)

中学生:77,095 人 高校生:86,684 人 総計:335,959 人

前述の平成 25 年度日本学校保健会の調査②医師の診断のみの場合(総計 116,156 人)よりもやや高い数値である。

③平成 19 年度アレルギー疾患に関する調査研究(文部科学省)

全国の公立の小・中・高・中等教育学校 36,830 校に対し、36,061 校(回収率 97.9%)で、有効回答 12,773,554 人を対象としたもので学校が記入したものである。平成 16 年 12 月に調査表を配布し、平成 17 年 2 月に回収している。食物アレルギーは全体では **2.6%**(分母は有効回答の児童数)、年齢毎にみると小学生では 2.8%、中学生 2.6%、高校生 1.9%、中等教育学校 2%であったと報告されている。アナフィラキシーは全体では **0.14%**であったと報告されている。都道府県別では、小学生では、北海道 4.1%、岐阜県 3.7%、兵庫県 3.7%と有病率が高く、茨城県 1.7%、新潟県 1.8%、山梨県 1.9%と低く 2 倍以上の差があることが指摘されている。学年が異なっても、北海道の有病率は高値である。この調査では、学校が記入し、報告書には「実質的には医師による食物アレルギーの診断を受けている人を保護者の申告に基づく情報から調査した」と記載がされている。保護者の申告が情報源となっており、医師の診断の有無については正確性に欠けるが、②の日本学校保健会の有病率 2~3%という結果とほぼ同様の値である。

<概算結果>

学校が把握している食物アレルギー患者数(医師の診断あり)は、

平成 16 年児童生徒数(文部科学省)から算出すると

小学生:200,394 人 中学生:96,371 人 高校生:71,540 人 中等教育学校:123 人

総計:376,256 人

アナフィラキシーは

小学生:11,046 人 中学生:5,493 人 高校生:3,940 人 中等教育学校:14 人

総計:20,928 人

④厚生労働科学研究 難治性疾患等政策研究事業(免疫アレルギー疾患等政策研究事業(免疫アレルギー疾患政策研究分野))分担研究報告書

全国小・中学生アレルギー疾患調査:

アレルギー疾患対策に必要とされる疫学調査と疫学データベース作成に関する研究

(平成 29 年 3 月)

全国の公立小学・中学に通学する小学 1-2 年生(6-7 歳児)と、中学 2-3 年(13-14 歳児)の 2 つの年齢層を対象とし、各都道府県の調査人数が 1,000 人になるように無作為に抽出し、都道府

県教育委員会と市町村教育委員会に依頼し、保護者が回答したものである。

ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood)質問票で、喘鳴・アレルギー性結膜炎・アトピー性皮膚炎の有症率を調査し、さらに、今まで食物アレルギーになったことがあり、現在も食物アレルギーかの質問に「はい」と答えた人を有症率として算出している。有効回答は2015年で小学生 37,142人(6歳・7歳)、中学生 32,135人(13歳・14歳)で、それぞれの年齢層での原材料別の有症率を出している。**(6・7歳/13・14歳)鶏卵(2.56%/1.29%)・牛乳(0.9%/0.52%)・小麦(0.34%/0.23%)**

この研究では、医師の診断を基準とした調査が少ないこと、相模原市の調査以外には経年的に有症率を評価する調査がないこと、学童や保育所調査以外での全国的な調査、全年齢を網羅する調査がないこと、横浜市の学童対象の食物依存性運動誘発アナフィラキシーの調査以外に、成人を対象とした FDEIA や口腔アレルギー症候群を対象とした大規模な調査がないなどの問題点が指摘されている。また、小児における有症率を正確に把握するために、食物経口負荷試験を基にした、医師の診断を基準とした疫学調査をする必要があり、成人を対象とした大規模な横断的調査により有症率を把握する必要もあると報告されている。

<概算結果>

鶏卵のみで算出すると、6・7歳/13・14歳で鶏卵(2.56%/1.29%)であるが、文部科学省公表の2015年度の児童生徒数から日本全体の患者数を推定すると

小学生:6・7歳では 55,637人

中学生:13・14歳では 29,612人

となる

3. 未就学児・乳幼児のデータ

①エコチル調査(環境省)

環境省が企画・立案し、国立環境研究所(コアセンター)が中心となって調査をまとめ、国立成育医療研究センターが医療面のサポートを行っている。2011年1月から開始され、全国15か所にユニットセンターを設置し、10万人の妊婦を対象に、妊娠時期から生まれた子供が13歳になるまでの健康状態を追跡する出生コホート調査である。

母親の登録は2014年3月末に終了となり、103,106人の妊婦が登録され、出生児は90,515人、パートナー参加は51,239人である。現在はフォローアップ期で、登録開始時の出生児はすでに5歳前後になっている。

食物アレルギーについては質問紙票が用いられ、乳幼児期の湿疹や食物アレルギー出現の有無、血液検査等の有無を調査している。

北海道ユニットの「エコチル調査開始4年間の集計結果報告」では、3年間で8,362人の妊婦が登録されたが、食物アレルギーについては、全国と比較すると、1歳・1歳半・2歳時に医師に食物アレルギーと診断された割合は、それぞれ、北海道/全国では、**1歳(6.0%/7.0%)、1歳半(11.0%/11.7%)、2歳(12.3%/12.5%)**と全国と差がみられなかったと報告されている。

<概算結果>

2014年のエコチル調査の全国調査結果をもとに、人口動態統計の出生数で補正して日本全体の患者数を推定すると、

1歳児:72,030人

2歳児:128,750人

となる。(1歳半は人口動態統計では把握できず)

②平成27年度乳幼児栄養調査(厚生労働省)

平成27年国民生活基礎調査から無作為に抽出された1,106地区内の世帯のうち、平成27年5月31日現在で6歳未満の子供がいる世帯を対象に実施された。2,992世帯の3,936人の協力があり、有効回答3,871人をまとめた報告である。この中で、食物が原因と思われるアレルギー症状を起こした子供の割合は、14.8%で、そのうち医療機関を受診したものは87.8%で、さらにその際に食物アレルギーと判断されたものは76.1%であった。一方、11.2%は医療機関を未受診であった。対象は6歳未満で、保護者の自己判断を含む有病率と考えられるが、学校(小学校・中学校・高等学校)で得られた有病率と比較しても高値であり、乳幼児あるいは未就学児に症状を呈する児の割合が高いことが示唆される。原因と思われる食物の除去や制限をしたことがある保護者の割合は23.6%で、そのうち42.1%は医師の指示ではなかったと報告されている。離乳食の開始時期について、平成17年度(0歳から4歳の保護者)は生後5ヶ月に開始(46.8%)、生後6ヶ月に開始(28.2%)であったが、平成27年度(0歳から2歳の保護者)はそれぞれ、40.7%、44.9%とより開始時期が遅くなっている。ただし、この間、授乳・離乳の支援ガイド(平成19年3月)において離乳食開始時期が「生後5ヶ月になった頃」から「生後5・6か月」に変更されている。

<概算結果>

平成27年度の人口動態統計で0歳から5歳までの数(0歳から4歳:4,942,989人と5歳から9歳の5分の1の人口1,053,550人 合計5,996,539人に合わせ日本全体の患者数を推定すると、

食物アレルギー症状を起こしたことのある児:887,488人

診断された児は592,982人となる。

③平成26年度アレルギー疾患に関する3歳児全都調査(東京都健康安全研究センター)

平成11年から5年ごとに東京都で実施している。対象は平成26年10月に都内区市町村で実施した3歳児健康診査の受診者及びその保護者を対象とし、8,383人に調査票を配布し、3,435人(回収率41.0%)から回答が得られたものである。この調査では、食物アレルギー以外の喘息や皮膚炎などすべてを含み調査が実施され、定義として「症状あり」かつ「診断なし」のA群と、「症状あり」かつ「診断あり」のB群、「症状なし」かつ「診断あり」のC群と分けている。「これまでに診断された児」「これまでに症状があった児」を有病率あるいは有症率と定義し、「この1年間に症状があった児」を期間有病率あるいは期間有症率と定義、「これまでに診断された児」を累積罹患率と定義している。何らかの症状があったと回答した児の中で、食物アレルギーは全アレルギーのうち21.0%(平成26年度)にみられた。年次評価では、平成11年度9.4%、平成16年度15.6%、平成21年度21.6%と増加傾向にある。一方、食物アレルギーの診断があったと回答した児は、17.1%(平成26年度)で、年次評価では、平成16年度8.5%、平成21年度14.4%と、

増加傾向にある。症状出現時期と診断時期については、ともに6か月から12か月未満がもっとも多く、50%前後を占めている。

この調査は回収率が41%と低値であり、症状や診断がある人が回答をしている可能性は否定できない。都道府県ごとの地域差がある可能性も考えられるが、この結果から日本全体の患者数を推定する。

<概算結果>

① これまでに症状があった児（有症率）

有症者数：717人/3,407人（21%）

⇒人口動態統計を用いて、日本全体の患者数の推定をすると、3歳では222,445人

② これまでに診断された児（罹患率）

579人/3,385人（17.1%）

⇒日本全体の患者数の推定をすると、3歳では180,799人

③ 症状ありかつ診断あり（罹患率）

563人/3,368人（16.7%）

⇒日本全体の患者数の推定をすると、3歳では176,690人

④ アナフィラキシーショック（保護者の判断）

22人/550人（4%）

⇒日本全体の患者数の推定をすると、3歳では42,280人

症状ありかつ診断ありとしても、3歳だけで17万人を超えており、平成27年度乳幼児調査よりもはるかに高い数値である。

④乳幼児の食物アレルギー対策に関する実態調査(平成27年2月中部管区行政評価局)

愛知県と富山県（教育委員会を含む）8市町村、保育所・幼稚園(484施設)で(回収率は78.7%)、平成26年5月から27年2月で中部管区行政評価局が実施した実態調査で、保育施設が回答するものである。平成26年5月で愛知県と富山県の473施設には50,630人の園児がおり、うち2,656人(5.2%)に食物アレルギーを有していた。年齢別では、0歳7.1%(103人/1,448人)、1歳9.9%(494人/4,974人)、2歳7.0%(446人/6,417人)、3歳5.5%(669人/12,198人)、4歳4.2%(524人/12,720人)、5歳3.3%(420人/12,873人)であった。

<概算結果>

2,656人/50,630人(5.2%)

⇒人口動態統計を用いて、日本全体の患者数の推定をすると

0歳71,631人 1歳102,197人 2歳71,588人 3歳57,971人 4歳42,596人

5歳34,330人（5歳は人口動態統計で5～9歳の5分の1として算出）

0歳から5歳を合計すると **380,311人**となる。

⑤ 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(厚生労働省)

東京慈恵会医科大学が中心となり、全国の保育所へ調査をしたものである。調査送付施設は33,015施設で、回答は48.8%であった。調査児数は全体で1,390,481人、食物アレルギーの有病率は、全体では4.0%(56,121人)であった。0歳クラスでは6.4%、以下、1歳7.1%、2歳5.1%、3歳3.6%、4歳2.8%、5歳2.3%、6歳0.8%であった。

<概算結果>

平成27年の人口動態統計から概算を算出すると、

0歳 60,749人 1歳 68,537人 2歳 50,388人 3歳 35,839人 4歳 28,693人 5歳 23,978人 6歳 8,526人

となり、0歳から6歳で **276,710人**となる。

IV 考察・結論

表1にまとめたように、成人期の疫学調査は、大規模な調査がないのが現状である。消費者庁の調査では即時型アレルギー症状を有する患者数を調査しているが、病院を受診した患者のみが対象であり、かつ調査協力を行う医師のもとを受診したものしか評価にならないため、日本全体に換算することは困難であると考えられた。

食物アレルギーガイドラインによると、有病率は診断の定義により異なり、検査方法や負荷試験など複雑になるに伴い有病率は低下していく。

一般住民においては、病院を受診しない相当数のアレルギー症状も配慮した食品表示が必要なのではないかと考える。よって、自己申告も含めた大規模な調査が必要である。成人において大規模調査は少ないため、国民健康・栄養調査や国民生活基礎調査などに質問紙として内容を盛り込むことも一つの方法ではないかと考える。また学齢期は従来の日本学校保健会や文部科学省が行っている児童生徒の調査を継続することにより把握し、未就学児については、エコチル調査に質問紙票を追加し、症状や診断の有無、IgE検査の結果も含めた調査が有効と考える。また同調査を繰り返すことにより年次推移の評価が可能と考える。

表1. 各種調査事業に記載された食物アレルギー有病率・推測患者数のまとめ

| 年齢層 | 調査名 | 対象者 | 回答者 | 回収率 (%) | 有病率 (%) | 推測患者数(人) |
|------|------------------------------|-----------------------------|----------------|---------|------------------------|--------------------------------|
| 成人 | 平成27年度食物表示に関する調査研究事業 | 4,644人(小児から成人) | 協力医師 1,050人 | 不明 | 不明 | 14,308 |
| | 平成26年度患者調査 | じんましの外来受診者(小児から成人) | 医療施設 | 不明 | 不明 | 23,831 |
| | 社会医療診療行為別統計 | 小児から成人 | 診療報酬 明細書 | 不明 | 不明 | 不明 |
| 学齢期 | 平成25年度学校生活における健康管理に関する調査 | 9,156,911人 (小・中・高) | 学校・教育委員会 | 約80 | 4.45 | 603,646(自己申告+医師の診断) |
| | 平成26年度児童生徒のサーベイランス | 19,219人(小・中・高) | 保護者 | 不明 | 2.5 | 335,959(医師の診断) |
| | 平成19年度アレルギー疾患に関する調査研究 | 12,773,554人 (小・中・高) | 学校 | 97.9 | 2.6 | 376,256(医師の診断) |
| | 難治性疾患等政策研究事業疫学データベース作成研究 | 37,142人(小1・2)と32,135人(中1・2) | 保護者 | 不明 | 鶏卵 2.6(小) 1.3(中) | 55,637(小) 29,612(中) |
| 乳幼児期 | エコチル調査(北海道ユニット) | 8,362人の妊婦から出生した児 | 保護者 | 不明 | 7.0(1歳) 12.5(2歳) | 72,030(1歳) 128,750(2歳) |
| | 平成27年度乳幼児栄養調査 | 3,871人(6歳未満児) | 保護者 | 98.3 | 9.8 | 887,488(有症者) 592,982(医師の診断) |
| | 平成26年アレルギー疾患に関する3歳児全都調査 | 3,435人(3歳児) | 保護者 | 41.0 | 16.7 | 176,690(3歳) |
| | 平成27年2月乳幼児の食物アレルギー対策に関する実態調査 | 50,630人(愛知県と富山県の保育児) | 保育施設 | 78.7 | 5.2 | 380,311(0~5歳) |
| | 平成27年度子ども・子育て支援推進調査研究事業 | 1,390,481人(全国の保育児) | 保育施設 | 48.8 | 4.0 | 276,710(0歳~6歳) |

平成 29 年度 内閣府 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」

平成29年度研究分担報告書

食物アレルギー評価ガイドラインの主要ポイント

(2011 年消費者庁即時型食物アレルギー全国モニタリング調査(研究代表者海老澤元宏)のサブ解析)

昭和大学医学部小児科学講座 今井 孝成

1. 対象と方法

2011 年 1 月から 12 月に実施された 2011 年消費者庁即時型食物アレルギー全国モニタリング調査の調査対象を解析した。なお、対象は全国の日本アレルギー学会専門医か日本小児アレルギー学会会員を調査協力者に" 食物を摂取後何らかの症状が 60 分以内に出現し、かつ医療機関を受診したもの" として集積された。食物経口試験や経口免疫療法で出現した症状は対象外とした。

本解析ではこれまで解析されておらず、かつ重篤症状を示唆する症状等を示唆する因子(喘鳴、呼吸困難、ぐったり、顔面蒼白、意識障害、血圧低下、アドレナリン投与、入院)を解析対象とし、母集団における比率(調査対象症例数に占める、ある食物群又は食物がアレルギー症状の誘発原因であった症例数の割合)との比較を行った。

2. 解析結果

解析は食物群別と食物別に分けて実施した(わが国では特有の食文化から食品表示においては食物別に記載されるが、海外では主に食物群としてまとめて記載があるため、参考までに分けて解析した)。なお、食物群別とは、例えばエビとカニは甲殻類としてまとめることを指し、甲殻類、木の実類、果物類、魚類、魚卵がこれに相当する。

1) 呼吸器症状

I. 喘鳴 : 20.0% (95%信頼区間 18.6-21.4%)

i) 食物群別

症例数は牛乳、鶏卵、小麦の順に多く、頻度はソバ、落花生、大豆、牛乳、小麦、木の実類が母集団の比率より明らかに高かった。

ii) 食物別

症例数は牛乳、鶏卵、小麦の順に多く、頻度はソバ、カシューナッツ、落花生、大豆、牛乳、小麦が母集団の比率より明らかに高かった。

II. 呼吸困難 : 13.7% (95%信頼区間 12.4-14.9%)

i) 食物群別

症例数は牛乳、小麦、鶏卵の順に多く、頻度は甲殻類、落花生、ソバ、木の実類、魚類、小麦、大豆、果物類、牛乳が母集団の比率より明らかに高かった。

ii) 食物別

症例数は牛乳、小麦、鶏卵の順に多く、頻度は、エビ、カニ、落花生、ソバ、カシューナッツ、小麦、キウイ、クルミ、大豆が母集団の比率より明らかに高かった。

2) ショック症状

I. ぐったり : 7.1% (95%信頼区間 6.1-8.0%)

i) 食物群別

症例数は鶏卵、牛乳、小麦の順に多く、頻度は木の実類、小麦、魚卵、落花生が母集団の比率より明らかに高かった。

ii) 食物別

症例数は鶏卵、牛乳、小麦の順に多く、頻度はカシューナッツ、バナナ、小麦、イクラ、クルミ、落花生が母集団の比率より明らかに高かった。

II. 顔面蒼白：4%（95%信頼区間 3.3-4.7%）

i) 食物群別

症例数は鶏卵、牛乳、小麦の順に多く、頻度は小麦、木の実類、果物類が母集団の比率より明らかに高かった。

ii) 食物別

症例数は鶏卵、牛乳、小麦の順に多く、頻度はバナナ、カシューナッツ、小麦、ソバ、落花生が母集団の比率より明らかに高かった。

III. 意識障害：1.6%（95%信頼区間 1.1-2.1%）

i) 食物群別

症例数は小麦、牛乳、甲殻類の順に多く、頻度は甲殻類、ソバ、小麦が母集団の比率より明らかに高かった。

ii) 食物別

症例数は小麦、牛乳、エビの順に多く、頻度はエビ、ソバ、小麦が母集団の比率より明らかに高かった。

IV. 血圧低下：2.1%（95%信頼区間 1.6-2.7%）

i) 食物群別

症例数は小麦、甲殻類、牛乳の順に多く、頻度は甲殻類、小麦、ソバが母集団の比率より明らかに高かった。

ii) 食物別

症例数は小麦、エビ、牛乳の順に多く、頻度はエビ、小麦、ソバが母集団の比率より明らかに高かった。

3) アドレナリン投与：16%（95%信頼区間 14.6-17.3%）

i) 食物群別

症例数は鶏卵、牛乳、小麦の順に多く、頻度は落花生、甲殻類、小麦、魚類、大豆、ソバ、牛乳が母集団の比率より明らかに高かった。

ii) 食物別

症例数は鶏卵、牛乳、小麦の順に多く、頻度は落花生、カニ、エビ、小麦、大豆、ソバ、牛乳、クルミが母集団の比率より明らかに高かった。

4) 入院：13.2%（95%信頼区間 12.0-14.5%）

i) 食物群別

症例数は鶏卵、牛乳、小麦の順に多く、頻度はソバ、小麦、甲殻類、果物類、魚卵が母集団の比率より明らかに高かった。

ii) 食物別

症例数は鶏卵、牛乳、小麦の順に多く、頻度はカニ、ソバ、バナナ、小麦、キウイ、ヤマイモ、イクラ、エビが母集団の比率より明らかに高かった。

3. 考察・結論

本調査では、調査対象は“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”としている。調査項目として、原因食物に加え、重篤な症状を含めた臨床症状を医師申告により聴取しており、本調査結果を用いることで、各食品、食品群における「血圧低下、意識障害」などの割合を算出することにより、重篤症状誘発に関するリスク評価を行うことが可能であると考え、今回検討を行った。

何をもって特に重篤症状と定義するかは今後の検討課題であるが、例えば呼吸器症状・呼吸困難は、アナフィラキシー症状としてそもそも頻度の高い症状であり、アドレナリンや入院の適応には主治医の判断が加わることも予想される。そこで本研究では、他覚的所見ともいえる「血圧低下・意識障害」に焦点をあて、その割合を指標とした解析を検討したところ、意識障害、血圧低下ともに、母集団での比率よりも明らかに多い食物・食物群は、甲殻類、そば、小麦と続いた。

ただし、小児、特に乳児では血圧の評価が困難であったり、意識障害も成人と違い客観性に乏しい可能性があったりする。そのため、本調査では、「ぐったり・冷汗」という項目により、乳幼児における抽出しきれないショック症例を拾い上げることも可能とした。

そこで、次に、別の解析として「血圧低下・意識障害」だけでなく、乳幼児の重篤症状を含めた 8 つ全てのハイリスク因子について、その因子数の多さを指標として食物別にみたところ、小麦、そば、落花生、エビと続いた。このように、重篤症状別の発症割合や、ハイリスク因子の個数などを解析することで、これまでの食品表示で甲殻類・そば・落花生を義務表示としていた経緯に対し、科学的根拠に基づいて説明することが出来ると考えられた。

解析法については他の手法も考慮する必要があると考えられ、引き続き検討が必要である。

もちろん、食物アレルギーの誘発症状の重症度には、同じ量を摂取したとしても、個人間の差異がある。また、単に「重篤症状の症例数÷即時型アレルギー反応の報告数」のみで重症度を判断してしまうと、たとえば一例報告では 100%となってしまうので、今回の検討のような、解析母集団における比率よりも明らかに多い場合など、総合的に重症度を検討する必要もあろう。このように、どの程度の重症患者が、何人（何%）いれば誘発リスクが高いと判断するのかなど、画一的に基準を設定することは困難であり、今後も専門家を交えて検討すべきと考えられた。

Table 1 食物群別解析「食物群 A_X」の X は食物群 A により何らかのアレルギー症状を呈した症例の総数

「n」は各食物群において注目した症状を呈した症例数、「%」は各食物群総数における症状出現率（青色：症状出現率が母集団の比率より明らかに低い、黄色：症状出現率が母集団の比率より明らかに高い）。

| | wheeze | | dyspnea | | dead tired | | face pale | | BP decrease | | disconcioussness | | Adrenaline | | Admission | |
|---------------|--------|------|---------|------|------------|------|-----------|-----|-------------|------|------------------|-----|------------|------|-----------|------|
| | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % |
| egg_1153 | 143 | 12.4 | 66 | 5.7 | 58 | 5.0 | 35 | 3.0 | 4 | 0.3 | 6 | 0.5 | 118 | 10.2 | 101 | 8.8 |
| milk_645 | 183 | 28.4 | 102 | 15.8 | 51 | 7.9 | 27 | 4.2 | 9 | 1.4 | 10 | 1.6 | 114 | 17.7 | 92 | 14.3 |
| wheat_347 | 95 | 27.4 | 74 | 21.3 | 39 | 11.2 | 25 | 7.2 | 22 | 6.3 | 12 | 3.5 | 81 | 23.4 | 72 | 20.7 |
| peanut_151 | 48 | 31.8 | 36 | 23.8 | 14 | 9.3 | 7 | 4.6 | 4 | 2.6 | 3 | 2.0 | 43 | 28.5 | 20 | 13.2 |
| fruits_118 | 15 | 12.7 | 19 | 16.1 | 5 | 4.2 | 6 | 5.1 | 1 | 0.8 | 0 | 0.0 | 16 | 13.6 | 20 | 16.9 |
| fish egg_109 | 17 | 15.6 | 10 | 9.2 | 11 | 10.1 | 3 | 2.8 | 0 | 0.0 | 2 | 1.8 | 16 | 14.7 | 17 | 15.6 |
| crustacean_99 | 19 | 19.2 | 29 | 29.3 | 3 | 3.0 | 3 | 3.0 | 12 | 12.1 | 8 | 8.1 | 24 | 24.2 | 18 | 18.2 |
| tree nut_67 | 15 | 22.4 | 15 | 22.4 | 9 | 13.4 | 4 | 6.0 | 1 | 1.5 | 1 | 1.5 | 11 | 16.4 | 6 | 9.0 |
| buckwheat_64 | 26 | 40 | 15 | 23.1 | 5 | 7.7 | 4 | 6.2 | 3 | 4.6 | 3 | 4.6 | 12 | 18.8 | 18 | 27.7 |
| fish_63 | 10 | 15.9 | 14 | 22.2 | 5 | 7.9 | 1 | 1.6 | 2 | 3.2 | 0 | 0.0 | 14 | 22.6 | 6 | 9.5 |
| soy bean_28 | 8 | 28.6 | 5 | 17.9 | 2 | 7.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 6 | 21.4 | 3 | 10.7 |

wheeze: 喘鳴、dyspnea: 呼吸困難、dead tired: ぐったり、face pale: 顔面蒼白、BP decrease: 血圧低下、disconcioussness: 意識障害、Adrenaline: アドレナリン投与、Admission: 入院

Table 2 食物別解析

%は各食物総数における症状出現率（青色：症状出現率が母集団の比率より明らかに低い、黄色：症状出現率が母集団の比率より高い、赤色：症状出現率が母集団の比率より特に高い）

| wheeze | | | dyapnea | | | dead tired | | | face pale | | | BP decrease | | | disconsciousness | | | Adrenaline | | | Admission | | |
|------------|-----|-----|------------|-----|-----|------------|-----|-----|------------|-----|-----|-------------|----|------|------------------|----|------|------------|-----|-----|------------|-----|-----|
| milk | 183 | 28% | milk | 102 | 16% | egg | 58 | 5% | egg | 35 | 3% | wheat | 22 | 6% | wheat | 12 | 3% | egg | 118 | 10% | egg | 101 | 9% |
| egg | 143 | 12% | wheat | 74 | 21% | milk | 51 | 8% | milk | 27 | 4% | shrimp | 10 | 13% | milk | 10 | 2% | milk | 114 | 18% | milk | 92 | 14% |
| wheat | 95 | 27% | egg | 66 | 6% | wheat | 39 | 11% | wheat | 25 | 7% | milk | 9 | 1% | shrimp | 7 | 9% | wheat | 81 | 23% | wheat | 72 | 21% |
| peanut | 48 | 32% | peanut | 36 | 24% | peanut | 14 | 9% | peanut | 7 | 5% | egg | 4 | 0% | egg | 6 | 1% | peanut | 43 | 28% | peanut | 20 | 13% |
| buckwheat | 26 | 40% | shrimp | 24 | 30% | salmon roe | 11 | 11% | buckwheat | 4 | 6% | peanut | 4 | 3% | buckwheat | 3 | 5% | shrimp | 19 | 24% | buckwheat | 18 | 28% |
| salmon roe | 17 | 16% | buckwheat | 15 | 23% | buckwheat | 5 | 8% | banana | 4 | 17% | buckwheat | 3 | 5% | peanut | 3 | 2% | salmon roe | 16 | 15% | salmon roe | 17 | 16% |
| shrimp | 16 | 20% | salmon roe | 9 | 9% | walnut | 4 | 10% | salmon roe | 3 | 3% | crab | 2 | 11% | salmon roe | 2 | 2% | buckwheat | 12 | 19% | shrimp | 12 | 15% |
| soy bean | 8 | 29% | kiwi | 8 | 20% | banana | 3 | 13% | shrimp | 2 | 3% | mackerel | 2 | 18% | crab | 1 | 5% | kiwi | 7 | 17% | kiwi | 7 | 17% |
| kiwi | 8 | 20% | walnut | 8 | 20% | cashnut | 3 | 17% | cashnut | 2 | 11% | apple | 1 | 17% | abalone | 1 | 100% | walnut | 7 | 18% | crab | 6 | 32% |
| walnut | 7 | 18% | crab | 5 | 26% | | | | | | | abalone | 1 | 100% | turban | 1 | 100% | soy bean | 6 | 21% | banana | 6 | 25% |
| cashnut | 6 | 33% | soy bean | 5 | 18% | | | | | | | cram | 1 | 25% | walnut | 1 | 3% | crab | 5 | 26% | walnut | 4 | 10% |
| | | | cash nut | 4 | 22% | | | | | | | fukinoto | 1 | 50% | | | | | | | yam | 4 | 17% |
| | | | | | | | | | | | | rice | 1 | 50% | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | turban | 1 | 100% | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | walnut | 1 | 3% | | | | | | | | | |
| sum | 591 | | | 404 | | | 209 | | | 118 | | | 63 | | | 47 | | | 471 | | | 391 | |

※ 出現率が母集団比率よりも高いハイリスク因子の個数

- 8 小麦
- 7 ソバ
- 5 落花生、エビ、
- 4 カシューナッツ
- 3 牛乳、大豆、クルミ、バナナ、カニ
- 2 イクラ、キウイ
- 1 ヤマイモ
- 0 鶏卵

平成 29 年度 内閣府 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」

平成29年度研究分担報告書

食物アレルギー評価ガイドラインの主要ポイント(文献収集)

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 大矢 幸弘・福家 辰樹

原因食品の評価に係わる文献収集に関して、以下について検討を行う。

- ✓ 海外のガイドラインにおける文献収集方法
- ✓ 海外における評価の例
- ✓ 他の食品健康影響評価指針における文献収集の状況
- ✓ 文献収集に使用するデータベース等の検討
- ✓ 因果関係の評価に関する文献収集 (DBPCFC などについて)
- ✓ 海外データを日本のリスク評価に利用することの妥当性

海外のガイドラインにおける文献収集方法

海外における文献収集の例として、カナダ保健省(Health Canada)によるリスク評価基準における評価方法 (The Canadian Criteria for the Establishment of New Priority Food Allergens) においては、①システマティックな文献収集、②文献のエビデンス評価基準、③データの整理および集計方法、④臨床症状の重症度を評価する基準、の4つの段階に基づき情報を収集、評価を行っている¹⁾。

①としては、Ovid Medline、Ovid Embase 及び FSTA Direct をデータベースとして使用し、食物のアレルゲン性に直接関連のある文献をすべて抽出する。その後以下の基準に基づき、採用するものと除外するものを区別する。採用：ヒト(大人、子供)を対象とした文献、食品の経口ばく露を介したアレルギーに関する文献、特定のアレルゲンの同定及び特性に関する文献。除外：動物や in vitro モデルを利用したアレルゲン性評価試験に関する文献やヒトに関するものであるが食品の経口ばく露を介さない(例：経皮や経気道を介した職業ばく露等)文献。調査者による必要性評価において評価が一致しない場合は、合意に至るまで議論する。

②においては、①で採用された文献のうち臨床関連の文献については、エビデンスの強さを規定するため Joint Task Force on Practice Parameters により策定されたガイドラインに沿って、文献中で使用されているデータの内容が分類され、評価される。

③のデータの整理及び集計方法としては、選別基準を満たしたすべての文献は、エビデンスの強さを評価する基準に基づき見直され、分類される。エビデンス評価基準で分類できない文献には、結果を参照できるように見出しをつける。文献から得られた情報は、以下のカテゴリーごとに整理・集計される。カテゴリー分類はエビデンスの強さの順に分類されるものであり以下の4つを設けている(カテゴリー1：極めて重要な臨床研究。ランダム化比較試験のメタアナリシス、ランダム化比較試験、非ランダム化比較試験。カテゴリー2：重要な臨床研究。準実験的研究(オープン経口負荷試験、口唇負荷試験、プリックテスト等)。カテゴリー3：その他の研究。非実験的記述研究(コホート研究等)。カテゴリー4：症例報告)。カテゴリー分類及び整理する情報は、引用文献(著者、年、

国)、研究デザインの詳細(評価方法)、患者(子供又は成人、年齢、性別)、症例(症例数、年齢、性別)、病歴(発症前の状態、家族の病歴)、症状及び徴候(チャレンジ前)、症状及び徴候(チャレンジ後の反応の重症度)、症例及び徴候(反応の重症度)、診断テスト(アレルギー反応の確認)、誘発用量、誘発アレルゲン(由来、種類、誘発された時の食品の種類)、有病率、コメント(治験責任医師による注意事項等)について分類、整理される。

④の臨床症状の重症度基準では、重症度に応じて3つのグレード、つまり、グレードA(重度の反応): 重度の血圧低下や低酸素を含む反応、神経症状(錯乱、意識の消失、失禁)。グレードB(中等度の反応): 発汗、ふらつき、失神経めまい、呼吸困難、上気道閉塞による喘鳴、下気道による喘鳴、胸部又は喉の圧迫感、悪心、嘔吐、腹痛。グレードC(軽度の反応): 皮膚に限定されるもの(じんましん、紅斑、血管性浮腫)に分類される。

海外における評価の例

評価の例として、カナダ保健省で行われたマスタードにおける評価(2009年公表)では、文献収集により358本の文献が収集されたが、評価手順の採用基準を満たしたものは42本であった。さらに、前述の評価手順②及び③により、リスク分析に関する27本の文献に絞られた。これらをエビデンスの強さにより、以下のとおり分類し、極めて重要な臨床研究(カテゴリー1)として3本の文献が分類され、重要な臨床研究(カテゴリー2): 6本の文献が分類、その他の研究(カテゴリー3): 3本、および症例報告(カテゴリー4): 15本が分類された²⁾。

同じくカナダ保健省によるニンニク、タマネギ(2009年公表)の評価では、文献収集により411本の文献が収集された³⁾。これらの文献の多くは、皮膚や呼吸器、職業ばく露だけに関する研究に関するものであったため、評価手順の採用基準を満たしたものは65本であった。ただし、不採用になった文献には、ニンニクやタマネギの加工地においては、臨床的に重要な情報であると考えられたものがあつた。また、採用基準を満たしたニンニクやタマネギのアレルゲン性の評価に関する文献の多くは、アレルゲン性の調査を目的としたものではなかった。このことは、システムティックな文献収集の際、食物のアレルゲン性に直接関連のある文献について参照するため、収集されなかった文献の中にも、アレルゲン性に関する情報が記載されていた可能性があることを示唆している。採用文献のうち、臨床研究に関する20本の文献をエビデンスの強さにより、以下のとおり分類した。極めて重要な臨床研究(カテゴリー1): 該当なし。重要な臨床研究(カテゴリー2): 6本の文献が分類。その他の研究(カテゴリー3): 3本が分類。症例報告(カテゴリー4): 11本が分類。残る45本のうち16本はニンニク又はタマネギの特性に関するものであり、評価に関連するとされた。そこで、これらの36本の文献についてレビューを行っている。

他の食品健康影響評価指針における文献収集の状況

参考として、平成27年度栄養成分・加工助剤に関するリスク評価方法の確立に関する研究⁴⁾では、以下の手順により文献収集を行っている。まず評価書における参照論文の確認を行うとともに、各栄養成分・添加・過剰摂取などを検索語句とし、評価書発表時期以降の新規文献の収集を行う。次いで、文献のエビデンステーブルを作成する。エビデンスレベルについては研究方法全般から判断するが、特に対象の種類とサンプル数、投与方法、摂取栄養素の成分・形態、栄養状態の判定法、健康障害の把握・判定法等に着目し栄養成分のリスク・安全性を図るという観点からレベルを決定す

る。併せて、メタアナリシス解析を行う。

また、栄養成分関連添加物に関する食品健康影響評価指針（2017年7月 食品安全委員会）⁵⁾では得られた文献のうちヒトにおける知見について、(1) ヒトにおける影響の分類（1～7）、(2) エビデンステーブルの作成、(3) ヒトにおける知見に係る判断について、といった手順に基づいてエビデンステーブル、症例報告、メタアナリシスなどの知見についてまとめ、考察するとともに、NOAELやLOAELの根拠や判断、またそれらに係る考察等について、記載している。ここで(2) エビデンステーブルの作成等（A～Cの分類）では、得られたヒトにおける影響に関する知見について、次のような項目に関してまとめ、エビデンステーブルを作成している：被験者の背景、研究の規模、対象とする栄養成分の特性、摂取量、摂取期間、背景食由来の摂取量及び各摂取源（食品、サプリメント、飲料水）由来の摂取量、摂取評価方法、調査のエンドポイント、摂取量と反応（有害影響）の関係、重要な有害影響の性質（選択したエンドポイント（バイオマーカー又は臨床的に観察される作用）の妥当性及び質的基準）、影響の大きさ及びその他の要因との関係、交絡因子（薬物の使用等）や効果修飾因子（感受性等）、研究デザイン、評価したヒトにおける影響の1～7の分類、評価した科学的水準（A～Cの分類）など。エビデンステーブルに含める知見については、研究デザインと研究の質の程度に基づき、以下のA～Cに分類している（なお、メタアナリシス及び症例報告に関しては、エビデンステーブル作成の対象には含めず、それぞれ別に取りまとめる）。A: 研究の質が一定レベル以上であって、偶然性、バイアス、交絡因子が適切に制御された試験デザインの研究（例：無作為割付比較介入試験（RCT: Randomized Controlled Trial）、二重盲検法等により実施された研究）。B: 研究の質が一定レベル以上であって、偶然性、バイアス、交絡因子が概ね制御された試験デザインの研究（例：コホート研究、症例対照研究）C: A又はBに該当しない研究。これらエビデンステーブルの作成（A～Cの分類）や、エビデンステーブルに掲載する項目の例に関してはFAO/WHO⁶⁾を参考に作成されている。

文献収集に使用するデータベース等の検討

以上、海外のガイドラインや他の評価指針を鑑み、本指針においてもシステムティックな文献収集方法を行い、データベース検索により文献を抽出する。データベース検索には、Embase、PubMed（MEDLINE）、SciFinder、医学中央雑誌（医中誌 Web）およびJ-Global（、Google Scholar）の使用を検討する。また、国内外の政府機関及び国際機関の公表資料からの収集を行い、これは日本小児アレルギー学会食物アレルギー診療ガイドライン 2016⁷⁾などの学会ガイドラインも含まれる。

因果関係の評価に関する文献収集（DBPCFC などについて）

CODEX/WHO、カナダ及び豪州/ニュージーランドでは、アレルゲンリストに新たな食品を加える際の基準として、二重盲検プラセボ対照食物負荷試験（DBPCFC, double-blind placebo-controlled food challenge）等に基づく因果関係が存在することが挙げられている^{1,8,9)}。DBPCFCの実施は因果関係の特定に最も有用な方法である一方、コストや時間を要することが述べられている¹⁰⁾。倫理的な問題もあることなどから比較的サンプル数が少なくなる。またカナダでは、マスタードのような特有の味を有しているものについてはマスキングが難しいためDBPCFCの実施数が少なく、データの収集が難しいことが記されている²⁾。オープン法の有用性を示した報告¹¹⁾も存在しており、EAACI 2014 ガイドライン¹²⁾では、オープンチャレンジとDBPCFCを直接比較した文献に乏しいことを

“Gap in the evidence”として記載し、「多くの症例において、客観的で明確な誘発症状を示すオープン法経口負荷試験は、食物アレルギーの診断として十分である」との立場をとっている。

そこで本指針案では、症例報告および症例集積研究においては、経口負荷試験（オープン法を含む）による診断を必要とし、特異的 IgE 抗体価や皮膚プリックテストのみの診断は除外する。DBPCFC により得られた知見がある場合は、その知見を優先的に使用する。DBPCFC の知見が得られない場合、オープン法食物経口負荷試験の知見を必須とし、他の参考データの加算で同様な信頼性が得られるのか、専門家を交えて検討することを考慮する。

海外データを日本のリスク評価に利用することの妥当性

例えば地中海諸国におけるバラ科果実に対するアレルギーは、主に non-specific Lipid Transfer Protein (nsLTPs)への感作、つまり重篤なアレルギー症状と関連しているが、北欧州においてのそれは、カバノキ花粉(Bet v 1)への感作、つまり口腔アレルギー症候群の症状に関係することが多い。また、ヨーロッパ 12 都市でヘーゼルナッツの感作を調査した報告によると、地中海地区では Cor a 8 が特に感作抗原として重要であることが知られている¹³⁾。さらに、ピーナッツアレルギーの発生率は家庭内の埃中ピーナッツタンパク量（消費量）と強く相関する事が知られる¹⁴⁾。

このように、同じ食物でも、国によって感作コンポーネントの違い、つまり臨床的重症度に違いが生じることがあったり、消費量の違い（食文化）の違いにより有病率が異なったりすることを考慮する。海外においては評価を行う上で情報を示す多くの文献等が公表されており、これら既存の文献等のデータを用いて説明できる可能性がある。しかし海外の文献を使用する際には、日本人の食文化を十分考慮しどこまで海外データを使えるのかを検討することが必要となる。

文献

- 1) Health Canada, “The Canadian Criteria for the Establishment of New Priority Food Allergens,” 2009.
- 2) Health Canada, “Mustard: A Priority Food Allergen in Canada,” 2009.
- 3) Health Canada, “Garlic & Onions: Insufficient Evidence to Include on the List of Priority Food Allergens in Canada A Systematic Review,” 2009.
- 4) 平成 27 年度栄養成分・加工助剤に関するリスク評価方法の確立に関する研究
- 5) 栄養成分関連添加物に関する食品健康影響評価指針（2017 年 7 月食品安全委員会）
- 6) A Model for Establishing Upper Levels of Intake for Nutrients and Related Substances Report of a Joint FAO/WHO Technical Workshop on Nutrient Risk Assessment, WHO Headquarters, Geneva, Switzerland, 2-6 May 2005, Report issued on 13 January 2006
- 7) 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,” 株式会社協和企画, 2016.
- 8) World Health Organization, “Evaluation of certain food additives (Fifty –third report of the Joint FAO:WHO Expert Committee on Food Additives),” 2000.
- 9) FOOD STANDARDS AUSTRALIA NEW ZEALAND, “Review of the regulatory management of food allergens,” 2010.
- 10) EFSA, “Scientific Opinion on the evaluation of allergenic foods and food ingredients for labelling

purposes,” EFSA J. , vol. 12, no. 11, pp. 1–277, 2014.

- 11) Mankad VS, Williams LW, Lee LA, et al. Safety of open food challenges in the office setting. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;100:469-74.
- 12) Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy.* 2014;69:1008-25.
- 13) Datema MR, Zuidmeer-Jongejan L, Asero R, et al. Hazelnut allergy across Europe dissected molecularly: A EuroPrevall outpatient clinic survey. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136:382-91.
- 14) Brough HA, Liu AH, Sicherer S, 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):164-70.

平成 29 年度 内閣府 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」

平成29年度研究分担報告書

食物アレルギー評価ガイドラインの主要ポイント(因果関係の確認)

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 大矢 幸弘・福家 辰樹

主要ポイント「因果関係の確認」の作業を行うにあたり、以下の項目について検討した。

- ✓ 評価対象原材料の摂食が原因と疑われる食物アレルギー発症例の確認
- ✓ 評価項目としての「因果関係」
- ✓ 海外における評価方法における「因果関係」の位置づけと評価例
- ✓ 因果関係を確認する際の課題と限界
- ✓ 食品健康影響評価における因果関係に関する検討事項（案）

評価対象原材料の摂食が原因と疑われる食物アレルギー発症例の確認

「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」¹⁾は、我が国の即時型食物アレルギーの変遷と現状を明らかにし、“食品表示法に基づくアレルゲンを含む食品に関する表示”の特定原材料等の妥当性や改正の必要性を検討し、また、同法の遵守の状況を推測する目的で行われる研究事業である。

食品表示法に基づくアレルゲンを含む食品に関する表示は平成 13 年に世界に先駆けて我が国で初めて施行され、我が国ではその妥当性を検証するために、厚生労働科学研究において平成 14 年から 3 年ごとに定期的に即時型食物アレルギーの全国モニタリング調査を実施し施策に反映してきた。平成 23 年以降は消費者庁のサポートで実施されている。調査対象は、“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”とし、調査項目も従来の全国調査の基本的な項目や様式を変えていない。協力医師は、アレルギーを専門とする医師(日本アレルギー学会指導医及び専門医、日本小児アレルギー学会会員)の中で調査の主旨に賛同を得られた者とし、平成 26 年は 1,050 名の医師の参加協力が得られ、3 か月ごとに調査を行っている。

この研究事業は同時に、わが国における最新の大規模な食物アレルギーの疫学情報を基礎研究や臨床研究の資料として提供している。H27 年度報告書では、特定原材料 7 品目は 80.6% (3,741 名) を占め、特定原材料に準ずるもの 20 品目を含む 27 品目では 94.7% (4,400 名) を占めた。ショック症例 489 名においても、特定原材料 7 品目は 83.2% (407 名)、特定原材料に準ずるもの 20 品目を含む 27 品目では 95.1% (465 名) を占めた。以上より、引き続き特定原材料 27 品目が、原因食物に対する十分なカバー率を示すことが出来ており、逆に、食物アレルギーの原因が疑われる評価対象原材料の発症例が含まれない場合は、リスク評価を行う必要性が低いことが考えられる。

評価項目としての「因果関係」

これまで日本では、実態調査において、特定のアレルゲンを含む食品と出現した症状との因果関係の有無の判断をアレルギー専門医の判断に基づき行っており、因果関係を特定するための検査基準は規定していない。

一方、CODEX/WHO、カナダ及び豪州/ニュージーランドでは、アレルゲンリストに新たな食品を加える際の基準として、二重盲検プラセボ対照食物負荷試験（DBPCFC, double-blind placebo-controlled food challenge）等に基づく因果関係が存在することが挙げられている^{2,3,4}。カナダ及び豪州/ニュージーランドでは、実際の評価の際、DBPCFC 研究の文献により、因果関係を確認している^{5,6,7}。上記状況から、日本におけるリスク評価の際、因果関係を証明する方法について検討する必要がある。

海外における評価方法における「因果関係」の位置づけ

因果関係の確認を評価項目としているのは、CODEX/WHO、カナダ、豪州/ニュージーランド及びEU である。

1999 年、WHO により専門家パネルが招集され、1) CODEX 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) CODEX 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) 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た²。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通りであり、すべてを満たすことが推奨されている²。

- ① 二重盲検プラセボ対照食物負荷試験(DBPCFC, double-blind placebo-controlled food challenge) 陽性反応も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。
- ② 食品ばく露後に全身反応が見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)
- ③ 適切な臨床研究(例: DBPCFC)によって支持される、複数の国の一般集団における大人及び子供の食物アレルギー有病率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、DBPCFC に基づくことが望ましい。

また、カナダ保健省(Health Canada)によるリスク評価基準における評価方法（The Canadian Criteria for the Establishment of New Priority Food Allergens）においては、WHO が提案したもの（①～③）に加え、評価基準として以下の5 つの基準を採用している³。

- ① DBPCFC 陽性反応も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。
- ② 食品ばく露後に重度の全身反応が見られる報告があること。
- ③ 適切な臨床研究によって支持される、複数の国の一般集団における大人と子供の食物アレルギー有病率データがあること。又は、複数の国のアレルギー集団を対象とした①で推奨されているような臨床研究に基づいた代替の有病率データを評価できること。
- ④ allergenic potency
- ⑤ 隠されたアレルゲン(hidden source)となることによるばく露の可能性

つまり、これら評価方法における「因果関係の存在の確認」として DBPCFC 陽性反応も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、とあり必ずしも DBPCFC だけを必要と定義しているものではない。

評価の例

評価の例として、カナダ保健省で行われたマスタードにおける評価 (2009 年公表)では、システムティック文献レビューにより 2 本の DBPCFC、1 本の単盲検プラセボ対照食物負荷試験により陽性反応が確認 (3 本の文献のいずれにおいても亜硫酸塩フリーであるマスタードが使用) された。マスタードは、特有の味を有していることから DBPCFC の実施が通常困難であり評価に用いることができる文献が少ないものの、さらに 6 本の文献で口唇/経口チャレンジ試験、プリックテスト、RAST 法により陽性反応が確認されたため、「因果関係あり」を満たしているものとされた。

また、同じくカナダ保健省によるニンニク、タマネギ (2009 年公表)の評価では、システムティック文献レビューにより 411 本の文献が収集されたが、評価項目① (DBPCFC 等の報告に基づく因果関係) については、ニンニクやタマネギのアレルゲンを評価するために特別に設計された DBPCFC の文献は無く、採用基準を満たした文献も、ニンニクやタマネギのアレルゲン性を評価するための情報を提供するものでは無かった。加えて、アレルギー反応とニンニクやタマネギに含有される硫黄化合物による刺激反応を区別できるような試験設定ではなかった。したがって、評価項目①については、エビデンスが不十分であると考えられた

なお、EU は「直接的なアレルギー反応の症例があること」をアレルゲンリストに追加する理由の一つに挙げており⁸⁾、ルピナス及び軟体動物がアレルゲンリストに追加される際に用いられた。米国は、評価に用いるデータの最終的な診断は DBPCFC に基づくことが推奨されているが、因果関係の確認が、評価の際に考慮されるべきかについては言及していない。

因果関係を確認する際の課題と限界

因果関係を証明する際の問題点として、EFSA 意見書では、DBPCFC の実施は因果関係の特定に最も有用な方法だが、コストや時間を要すること述べられている⁹⁾。倫理的な問題もあることなどから比較的サンプル数が少なくなる。またカナダでは、マスタードのような特有の味を有しているものについてはマスキングが難しいため DBPCFC の実施数が少なく、データの収集が難しいことが記されていた⁵⁾。

日本において因果関係を証明する方法として DBPCFC を採用する場合、具体的な方法について検討する必要がある。海外では、品目によって、因果関係を示す多くの文献等が公表されており、これら既存の文献等のデータを用いて、因果関係を説明できる可能性がある。なお、CODEX/WHO の基準では、「DBPCFC 陽性反応、も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を有する明確な報告に基づく因果関係が存在すること」とされており、必ずしも DBPCFC が求められるものではないため、別の手法等により、因果関係を担保することも可能と考える。DBPCFC でなく他の診断データでも同様な信頼性が得られるのか、専門家を交えて検討する。

日本では、食物アレルギーの診療の手引き 2014¹⁰⁾や日本小児アレルギー学会の食物アレルギー診療ガイドライン 2016¹¹⁾により、食物経口負荷試験(オープン)等に関する標準化された診断手順が示されており、この診断手順に基づいた食物経口負荷試験(オープン)のデータにより因果関係を担保で

きる可能性がある。DBPCFC を採用する場合、プロトコール（患者の選択基準、NOAEL の情報の必要性、用量、投与間隔、負荷試料の性状等）を整理し、標準化を検討する。

また、食物依存性運動誘発アナフィラキシー（food-dependent exercise-induced anaphylaxis, FDEIA）は特定の食物摂取後の運動負荷によってアナフィラキシーが誘発される疾患であり、その診断は問診とアレルギー検査から原因食物を絞り込み、誘発試験の実施により成される。しかし、誘発試験の再現性は必ずしも高くない点や健康保険の適応がないなどの問題点がある。

日本小児アレルギー学会の食物アレルギー診療ガイドライン 2016¹¹⁾によれば、診断の手順として、初回の誘発試験は「食物＋運動負荷」で行い、アスピリンの前投与は、初回の誘発試験では行わず、その結果が陰性であった場合に考慮する。さらに「アスピリン＋食物＋運動負荷」も陰性であった場合は原因食物について見直しを行い、食物負荷量の増量や複数食物の同時負荷などについても検討するとある。

まとめ：食品健康影響評価における因果関係に関する検討事項（案）

- i. 評価対象原材料の摂食が原因であると疑われる食物アレルギーの発症例の有無につき、わが国における「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」等に基づき調査確認を行う。
- ii. 発症例があると確認された場合、国内外の疫学調査や臨床研究に関する文献等により得られた複数の知見に基づき、因果関係の有無を推定する。
- iii. DBPCFC により得られた知見がある場合は、その知見を優先的に使用する。DBPCFC の知見が得られない場合、オープン法食物経口負荷試験の知見を必須とし、他の参考データの加算で同様な信頼性が得られるのか、専門家を交えて検討する。また、i で発症例が確認されない場合も、同様の手順で因果関係に関する信頼性を検討する。
- iv. FDEIA による発症例にける因果関係の推定は、日本小児アレルギー学会食物アレルギー診療ガイドライン 2016 の診断手順に従った報告であることを必須とし、専門家を交えて検討する。
(以上)

文献

- 1) 消費者庁, “平成 27 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,” 2016.
- 2) World Health Organization, “Evaluation of certain food additives (Fifty –third report of the Joint FAO:WHO Expert Committee on Food Additives),” 2000.
- 3) Health Canada, “The Canadian Criteria for the Establishment of New Priority Food Allergens,” 2009.
- 4) FOOD STANDARDS AUSTRALIA NEW ZEALAND, “Review of the regulatory management of food allergens,” 2010.
- 5) Health Canada, “Mustard : A Priority Food Allergen in Canada,” 2009.
- 6) Health Canada, “Garlic & Onions : Insufficient Evidence to Include on the List of Priority Food Allergens in Canada A Systematic Review,” 2009.
- 7) FOOD STANDARDS AUSTRALIA NEW ZEALAND, “Risk assessment – Proposal P1026 Lupin as an Allergen Executive summary,” 2013.
- 8) European Commission, “Commission Directive 2006/142/EC amending Annex IIIa of Directive

2000/13/EC of the European Parliament and of the Council listing the ingredients which must under all circumstances appear on the labelling of foodstuffs,” Off. J. Eur. Union, vol. 368, no. December, pp. 110–111, 2006.

- 9) EFSA, “Scientific Opinion on the evaluation of allergenic foods and food ingredients for labelling purposes,” EFSA J. , vol. 12, no. 11, pp. 1–277, 2014.
- 10) 海老澤元宏, “食物アレルギーの診療の手引き 2014,” 2014.
- 11) 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,” 株式会社協和企画, 2016.